



**OPTIMASI KOMBINASI POLIETILEN GLIKOL DAN
POLIVINILPIROLIDON SEBAGAI BAHAN PEMBAWA PADA DISPERSI
PADAT GLIBENKLAMID DENGAN DESAIN FAKTORIAL**

SKRIPSI

Oleh

**Hendra Kurniawan
NIM. 102210101094**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER
2015**



**OPTIMASI KOMBINASI POLIETILEN GLIKOL DAN
POLIVINILPIROLIDON SEBAGAI BAHAN PEMBAWA PADA DISPERSI
PADAT GLIBENKLAMID DENGAN DESAIN FAKTORIAL**

SKRIPSI

diajukan guna melengkapi tugas akhir dan memenuhi salah satu syarat untuk menyelesaikan Program Sarjana Farmasi (S1) dan mencapai gelar Sarjana Farmasi

Oleh

**Hendra Kurniawan
NIM. 102210101094**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER
2015**

PERSEMBAHAN

Skripsi ini saya persembahkan untuk :

1. Allah SWT yang selalu memberikan berkah dan rahmat-Nya kepada saya dan seluruh umat manusia.
2. Ibu Suwartiningsih dan Abah Indarto yang telah memberikan doa, kasih sayang, perhatian dan pengorbanan selama ini.
3. Yeni Novita Indiarningsih dan Chindar aji sebagai seorang kakak yang selalu memberikan semangat dan doa selama ini.
4. Seluruh dewan guru sejak TK hingga SMA, dosen dan segenap civitas akademika Fakultas Farmasi Universitas Jember, yang telah memberikan ilmu yang sangat berguna dengan penuh kesabaran.
5. Keluarga Besar Badan Eksekutif Mahasiswa, UKSM ESSENSI dan UKMO Fassenden Fakultas Farmasi Universitas Jember.
6. Teman-teman seperjuangan Farmakepo 2010 dan almamater tercinta Fakultas Farmasi Universitas Jember.

MOTTO

“Innallaha Ma’assabiriin”

“Do the best and don’t Forget to pray”

“No matter what people say, if you’re right, go ahead..”



PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Hendra Kurniawan

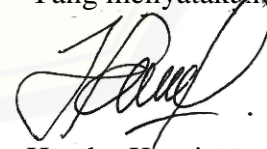
NIM : 102210101094

Menyatakan dengan sesungguhnya bahwa skripsi yang berjudul: *Optimasi Kombinasi Polietilen Glikol Dan Polivinilpirolidon Sebagai Bahan Pembawa Pada Dispersi Padat Glibenklamid Dengan Desain Faktorial* adalah benar-benar hasil karya sendiri, kecuali jika dalam pengutipan substansi disebutkan sumbernya, dan belum pernah diajukan di instansi manapun, serta bukan karya jiplakan. Saya bertanggung jawab atas keabsahan dan kebenaran isinya sesuai dengan sikap ilmiah yang harus dijunjung tinggi.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya, tanpa adanya tekanan dan paksaan dari pihak manapun serta bersedia mendapat sanksi akademik jika ternyata dikemudian hari pernyataan ini tidak benar.

Jember, 2015

Yang menyatakan



Hendra Kurniawan

102210101094

SKRIPSI

**OPTIMASI KOMBINASI POLIETILEN GLIKOL DAN
POLIVINILPIROLIDON SEBAGAI BAHAN PEMBAWA PADA DISPERSI
PADAT GLIBENKLAMID DENGAN DESAIN FAKTORIAL**

Oleh

Hendra Kurniawan

NIM. 102210101094

Pembimbing:

Dosen Pembimbing Utama : Budipratiwi Wisudyaningsih S.Farm.,M.Sc.,Apt.

Dosen Pembimbing Anggota : Dwi Nurrahmanto S.Farm.,Apt.,M.Sc.

PENGESAHAN

Skripsi berjudul *Optimasi Kombinasi Polietilen Glikol Dan Polivinilpirolidon Sebagai Bahan Pembawa Pada Dispersi Padat Glibenklamid Dengan Desain Faktorial* telah diuji dan disahkan oleh Fakultas Farmasi Universitas Jember pada:

Hari, Tanggal : Jum'at, 18 Desember 2015

Tempat : Fakultas Farmasi Universitas Jember

Dosen Pembimbing Utama,



(Budipratiwi W., S.Farm., M.Sc., Apt)

NIP. 198112272006042003

Dosen Pembimbing Anggota,



(Dwi Nurrahmanto S.Farm., Apt., M.Sc.)

NIP. 198401242008011001

Dosen Penguji I



(Lidya Ameliana., S.Si., M.Farm., Apt.)

NIP. 198004052005012005

Dosen Penguji II



(Eka Deddy Irawan, S.Si., M.Sc., Apt.)

NIP. 197503092001121001

Mengesahkan

Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember,



(Lestyo Wulandari., S.Si., M.Farm., Apt.)

NIP. 197604142002122001

RINGKASAN

Optimasi Kombinasi Polietilen Glikol Dan Polivinilpirolidon Sebagai Bahan Pembawa Pada Dispersi Padat Glibenklamid Dengan Desain Faktorial; Hendra Kurniawan, 102210101094; 2015: 107 halaman; Fakultas Farmasi Universitas Jember,

Glibenklamid merupakan golongan sulfonilurea generasi kedua yang diindikasikan dalam pengobatan oral untuk pasien diabetes melitus tipe II dengan hiperglikemia tinggi. Menurut *Biopharmaceutical Classification System (BCS)*, glibenklamid termasuk dalam kelas II, yaitu bahan obat yang memiliki permeabilitas baik namun kelarutannya rendah. Salah satu teknik yang dapat digunakan untuk meningkatkan kelarutan glibenklamid adalah teknik dispersi padat. Dispersi padat memiliki berbagai mekanisme dalam meningkatkan kelarutan antara lain mereduksi ukuran partikel, meningkatkan keterbasahan dan porositas, serta mengubah kristal bahan obat menjadi amorf di dalam pembawa polimer. Salah satu metode pembuatan dispersi padat yang sering digunakan adalah metode penguapan pelarut.

Metode penguapan pelarut menggunakan bahan obat dan bahan pembawa yang dicampur dan dilarutkan ke dalam sebuah bahan pelarut organik. Keuntungan metode penguapan pelarut dibandingkan metode peleburan (*fusion*) adalah dekomposisi bahan obat atau bahan pembawa karena panas dapat dicegah karena hanya diperlukan temperatur rendah dalam penguapan pelarut organik. Bahan pembawa yang digunakan dalam penelitian ini adalah kombinasi PEG 6000 dan PVP K-30.

Polietilen glikol (PEG) merupakan sekelompok polimer sintetik yang larut dalam air dan memiliki struktur kimia berupa gugus hidroksil primer pada ujung rantai polieter yang mengandung oksietilen ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$). PEG dalam dispersi

padat secara umum bekerja dengan membentuk struktur helikal yang membuat molekul obat tersebar dalam ruang yang terdapat di sekitar struktur helikal PEG. Struktur helikal PEG menghasilkan gaya tarik menarik.

Polivinilpirolidon (PVP) berupa serbuk putih atau kekuningan, tidak berbau, tidak berasa dan higroskopis. PVP dalam dispersi padat secara umum bekerja dengan cara berikatan dengan gugus hidrogen dan amida pada struktur bahan obat sehingga dapat menghambat terjadinya kristalisasi pada dispersi padat.

Dispersi padat glibenklamid-PEG 6000-PVP K-30 dibuat dengan menggunakan metode optimasi desain faktorial. Desain faktorial disusun dengan dua aras (2^2) dan memiliki dua faktor yaitu faktor A dan B dan keduanya diuji pada dua aras yang berbeda, yaitu aras tinggi dan aras rendah. Desain faktorial digunakan untuk menentukan formula optimum dispersi padat glibenklamid yang memiliki nilai titik lebur dengan rentang $155-165^{\circ}\text{C}$ dan persen pelepasan dengan rentang 80-100 %.

Hasil pembuatan serbuk dispersi padat glibenklamid keempat formula menghasilkan karakteristik organoleptis yang mirip yaitu serbuk kasar dengan warna putih. Terdapat 100 formula yang ditawarkan oleh *software design expert* versi 9.0.6.2 (*Trial version*). Dari 100 formula yang ditawarkan dipilih satu formula sebagai formula optimum yaitu formula ke empat yang dapat memberikan respon titik lebur terkecil dengan nilai $159,333^{\circ}\text{C}$ dan persen pelepasan terbesar dengan nilai 97,9067%. Komposisi bahan pembawa pada formula optimum yaitu PEG 6000 dengan jumlah 700 mg dan PVP K-30 dengan jumlah 1000 mg.

Berdasarkan hasil uji karakterisasi yang dilakukan, pengujian FTIR tidak menunjukkan terjadinya interaksi yang kuat dan mengubah struktur karakteristik glibenklamid. Pada hasil uji karakterisasi DSC belum mewakili hasil yang diharapkan karena terdapat beberapa faktor yang mempengaruhi terjadinya penyimpangan dalam pengujian sedangkan pada uji karakterisasi SEM dapat disimpulkan bahwa terjadi perubahan morfologi pada glibenklamid setelah pembuatan dispersi padat.

PRAKATA

Puji syukur kehadiran Allah SWT yang telah memberikan rahmat dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul *Optimasi Kombinasi Polietilen Glikol Dan Polivinilpirolidon Sebagai Bahan Pembawa Pada Dispersi Padat Glibenklamid Dengan Desain Faktorial* untuk memenuhi salah satu syarat untuk menyelesaikan pendidikan strata satu (S1) pada Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Penulis mengucapkan terima kasih kepada semua pihak yang telah membantu menyelesaikan penulisan skripsi ini terutama kepada:

1. Orang tuaku tercinta Abah Indarto dan Ibu Suwartiningsih yang selalu memberikan doa, motivasi, dan mencurahkan kasih sayangnya.
2. Ibu Lestyo Wulandari, S.Si., Apt., M.Farm selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember.
3. Ibu Budipratiwi Wisudyaningsih S.Farm.,M.Sc.,Apt. selaku dosen pembimbing utama dan Bapak Dwi Nurrahmanto S.Farm.,Apt.,M.Sc. selaku dosen pembimbing anggota yang telah membantu meluangkan waktu, pikiran, tenaga, dan perhatiannya dalam penulisan tugas akhir ini.
4. Ibu Lidya Ameliana S.Si., Apt., M.Farm dan Bapak Eka Deddy Irawan, S.Si., M.Sc., Apt. sebagai dosen penguji yang telah memberikan waktu, masukan, dan perhatiannya dalam penulisan tugas akhir ini.
5. Ibu Shinta Rachmawati S.Farm., Apt. selaku dosen pembimbing akademik dari semester I hingga IV dan Ibu Fifteen Aprilia Fajrin S.Farm., M.Farm., Apt. selaku Dosen Pembimbing Akademik dari semester V hingga semester VIII yang telah memberikan saran dan bimbingannya.
6. Bapak dan Ibu dosen yang telah memberikan ilmu pengetahuan selama belajar di Fakultas Farmasi Universitas Jember.
7. PT. Phapros yang memberikan bantuan bahan obat kepada penulis.

8. Ibu Solihatus Salama, Mbak Titin selaku laboran laboratorium farmasetika, serta Ibu Wayan dan Mbak Hani selaku laboran laboratorium kimia farmasi atas bimbingan dan kesabarannya selama penelitian ini.
9. Yeni Novita Indiarningsih dan Chindar Aji sebagai kakak yang selalu memberikan motivasi dan semangat untuk menyelesaikan penelitian ini
10. Alga Lilis Kusuma Dewi seorang “partner skripsi beda keilmuan” yang telah berjuang bersama dan saling mendukung dalam menyelesaikan penelitian ini.
11. Teman-teman peneliti di laboratorium Farmasetika Eva, Dewi, Shinta, Renysasi, Neny, Peni yang selalu memberi motivasi dan bantuan selama penelitian.
12. Sahabatku di *Genk Lempe*: Riki, Agoes, Agus, Agung, Dimas, Ihlman, Rego, Danang, Burhanudin, Ary dan Chandra yang telah berbagi tawa dan kebahagiaan.
13. Sahabat SMA-ku: Ofri, Fauzi, Any, Vivi, Nike, Mirza, Arif yang selalu memberikan semangat
14. Seluruh teman-teman Farmasi angkatan 2010 (Farmakepo) dan KKN 153 Desa Sidomekar atas kerja sama dan persahabatan selama ini.
15. Seluruh karyawan Fakultas Farmasi Universitas Jember yang tidak dapat disebutkan satu-persatu

Hanya ucapan terima kasih yang dapat diucapkan oleh penulis atas bantuan yang telah diberikan kepada penulis selama ini. Semoga skripsi ini dapat memberikan manfaat bagi pembaca dan pengembangan ilmu teknologi farmasi. Amin.

Jember, Desember 2015

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN SAMBUNG	i
HALAMAN JUDUL	ii
HALAMAN PERSEMBAHAN	iii
HALAMAN MOTTO	iv
HALAMAN PERNYATAAN	v
HALAMAN PEMBIMBINGAN	vi
HALAMAN PENGESAHAN	vii
RINGKASAN	viii
PRAKATA	x
DAFTAR ISI	xii
DAFTAR GAMBAR	xvi
DAFTAR TABEL	xvii
DAFTAR LAMPIRAN	xviii
BAB 1. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.4 Manfaat Penelitian	4
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 Tinjauan Tentang Glibenklamid	6
2.2 Tinjauan Tentang BCS (<i>Biopharmaceutical Classification system</i>)	7
2.3 Tinjauan Tentang Dispersi Padat	8
2.3.1 Keuntungan Dispersi Padat	8
2.3.2 Metode Penguapan Pelarut	10

2.4 Tinjauan Tentang Bahan Pembawa	11
2.4.1 Pemilihan Bahan Pembawa	11
2.4.2 Polietilenglikol (PEG)	11
2.4.3 Polvinilpirolidon (PVP)	12
2.5 Tinjauan Tentang Disolusi	14
2.6 Tinjauan Tentang Titik Lebur	15
2.7 Tinjauan Tentang FTIR <i>(Fourier Transform Infrared)</i>	15
2.8 Tinjauan Tentang DSC <i>(Differential Scanning Calorimetry)</i>	16
2.9 Tinjauan Tentang SEM <i>(Scanning Electron Microscopy)</i>	16
2.10 Desain Faktorial	17
BAB 3. METODOLOGI PENELITIAN	19
3.1 Rancangan Penelitian	19
3.2 Bahan Penelitian	19
3.3 Alat Penelitian	19
3.4 Lokasi dan Waktu Penelitian	21
3.5 Prosedur Penelitian	21
3.5.1 Pembuatan Dispersi Padat Glibenklamid	21
3.5.2 Penetapan Kadar dan Uji Homogenitas.....	22
a. Pembuatan Larutan Dapar Fosfat pH 7,4	22
b. Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Glibenklamid	23
c. Pembuatan Kurva Baku Glibenklamid	23
d. Uji Pengaruh Serapan Bahan Pembawa Terhadap Serapan Glibenklamid dalam Dispersi Padat	23

e. Uji Penetapan Kadar dan homogenitas Glibenklamid dalam Dispersi Padat	24
3.5.3 Penentuan Titik Lebur Glibenklamid dan Dispersi Padat	24
3.5.4 Uji Disolusi Secara <i>in vitro</i>	25
3.5.5 Analisis Data dengan Desain Faktorial	25
3.5.6 Karakterisasi Formula Optimum Dispersi Padat Glibenklamid	26
a. Uji Karakteristik FTIR Glibenklamid dan Dispersi Padat	26
b. Uji Karakteristik DSC Glibenklamid dan Dispersi Padat	26
c. Uji Karakteristik SEM Glibenklamid dan Dispersi Padat	27
BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN	28
4.1 Pembuatan Dispersi Padat Glibenklamid	28
4.2 Penetapan Kadar dan Uji Homogenitas	29
4.2.1 Pembuatan Larutan Dapar Fosfat pH 7,4.....	29
4.2.2 Penentuan Panjang Gelombang Maksimum	30
4.2.3 Pembuatan Kurva Baku Glibenklamid	31
4.2.4 Pengaruh Serapan Bahan Pembawa terhadap serapan Glibenklamid dalam Dispersi Padat	32
4.2.5 Uji Penetapan Kadar dan Homogenitas Glibenklamid dalam Dispersi Padat.....	33
4.3 Penentuan Titik Lebur Glibenklamid dan Dispersi Padat	34
4.4 Uji Disolusi Secara <i>in vitro</i>	36
4.5 Hasil Penentuan Daerah Optimum	40

4.6 Karakterisasi Formula Optimum Dispersi Padat	
Glibenklamid	41
4.6.1 Uji Karakteristik FTIR Glibenklamid & Dispersi padat.....	41
4.6.2 Uji Karakteristik DSC Glibenklamid & Dispersi padat.....	44
4.6.3 Uji Karakteristik SEM Glibenklamid & Dispersi padat	46
BAB 5. PENUTUP	49
5.1 Kesimpulan	49
5.2 Saran	49
DAFTAR PUSTAKA	50
LAMPIRAN	54

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2.1 Struktur Glibenklamid.....	7
2.2 Struktur PEG	12
2.3 Struktur PVP	13
2.4 Proses disolusi.....	14
3.1 Skema rancangan penelitian.....	20
4.1 Hasil pembuatan dispersi padat pada berbagai formula.....	29
4.2 Spektra serapan larutan glibenklamid 10 ppm dalam larutan dapar fosfat pH 7,4.....	30
4.3 Kurva serapan glibenklamid dalam larutan dapar fosfat pH 7,4.....	31
4.4 Kurva serapan kombinasi bahan pembawa PEG 6000 dan PVP K-30 konsentrasi 10ppm dalam larutan dapar fosfat pH 7,4.....	32
4.5 <i>Response surface</i> penurunan titik lebur	36
4.6 Perbandingan profil disolusi ke-4 formula.....	37
4.7 <i>Response surface</i> persen (%) pelepasan.....	39
4.8 <i>Overlay plot</i> daerah optimum.....	40
4.9 Spektra IR glibenklamid dan dispersi padat glibenklamid.....	42
4.10 Kurva DSC glibenklamid dan dispersi padat glibenklamid berdasarkan hasil pengujian DSC.....	45
4.11 Hasil pengujian SEM glibenklamid perbesaran 1000 kali , dispersi padat glibenklamid perbesaran 1000 kali.....	47

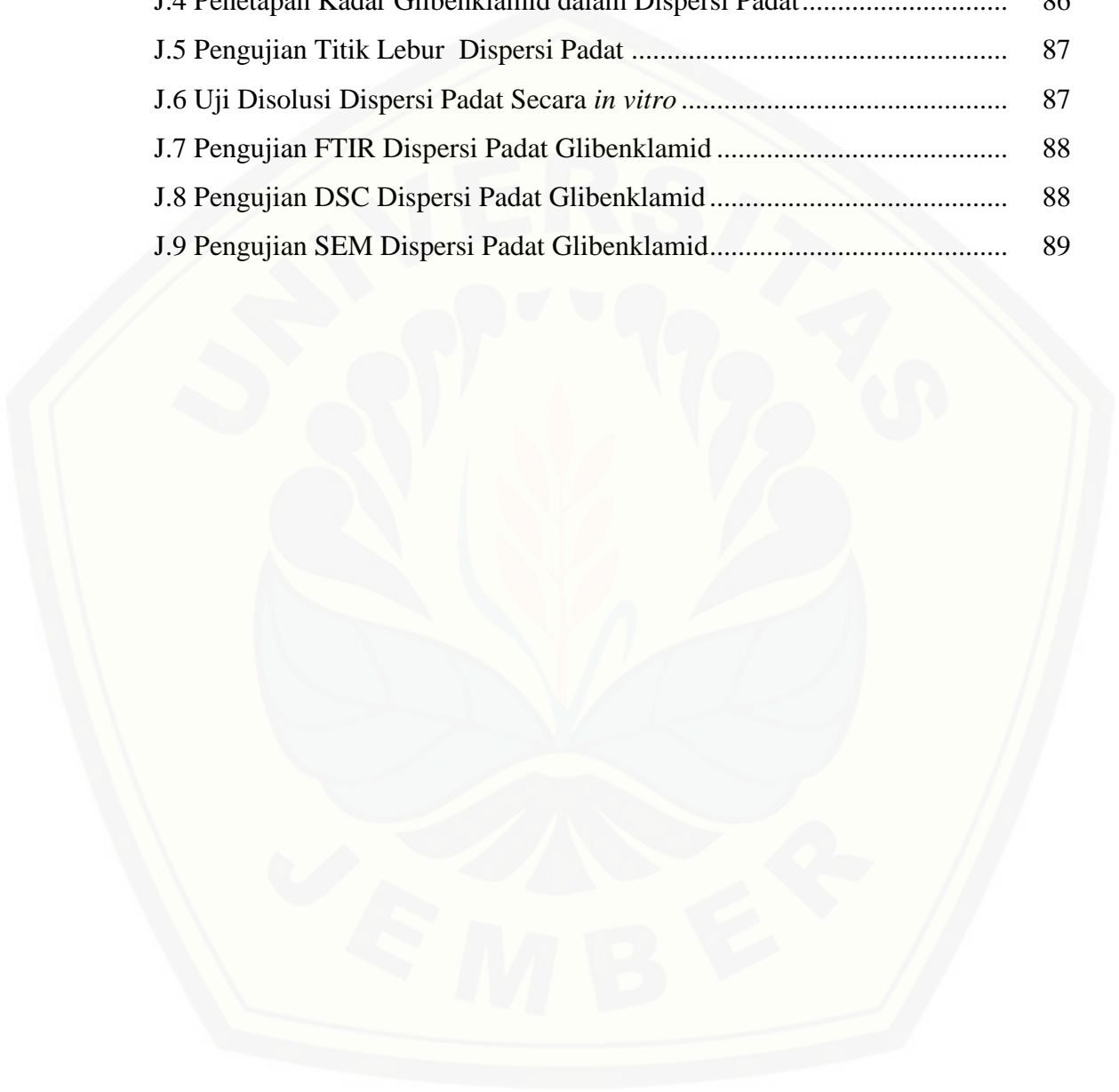
DAFTAR TABEL

Tabel		Halaman
2.1	Enam tipe dispersi padat berdasarkan susunan molekulnya	9
3.1	Rancangan umum desain faktorial	21
3.2	Susunan <i>level</i> faktor berdasarkan desain faktorial	22
3.3	Rancangan formula dispersi padat	22
4.1	Formula dispersi padat glibenklamid	28
4.2	Kadar dan homogenitas glibenklamid dalam dispersi padat.....	33
4.3	Hasil uji titik lebur glibenklamid, PEG 6000, PVP K-30 dan dispersi padat	34
4.4	Nilai efek faktor PEG 6000, PVP K-30 dan interaksinya terhadap respon penurunan titik lebur	35
4.5	Persen (%) pelepasan kumulatif dispersi padat pada menit ke-120.....	38
4.6	Nilai efek faktor PEG 6000, PVP K-30, dan interaksinya terhadap respon persen pelepasan.....	39

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
A. <i>Certificate of Analysis</i> Glibenklamid	54
B. Hasil Scanning Panjang Gelombang Maksimum Glibenklamid dan Serapan Bahan Pembawa.....	56
C. Hasil Pengukuran Serapan Kurva Baku Glibenklamid dalam Dapar Fosfat pH 7,4 ± 0,05	62
D. Perhitungan Kesetaraan Kadar Glibenklamid dalam Dispersi Padat ...	63
E. Hasil Uji Penetapan Kadar dan Homogenitas Glibenklamid dalam Dispersi Padat.....	65
F. Perhitungan Efek faktor PEG 6000, PVP K-30 dan Interaksinya Terhadap Respon Penurunan Titik Lebur	67
G. Hasil Pengujian Disolusi Dispersi Padat.....	67
G.1 Hasil pengujian disolusi dispersi padat F(1) 1:2:5.....	68
G.2 Hasil pengujian disolusi dispersi padat F(a) 1:7:5	69
G.3 Hasil pengujian disolusi dispersi padat F(b) 1:2:10.....	71
G.4 Hasil pengujian disolusi dispersi padat F(ab) 1:7:10	72
G.5 Hasil pelepasan kumulatif rata-rata dan profil disolusi masing-masing dispersi padat.....	74
G.6 Perhitungan Efek Faktor PEG 6000, PVP K-30 dan Interaksinya Terhadap Respon Pelepasan	76
H. Hasil Analisis ANOVA Desain Faktorial.....	76
H.1 ANOVA Titik Lebur Dispersi Padat.....	76
H.2 ANOVA Persen Pelepasan Dispersi Padat	79
I. Solusi yang Ditawarkan Oleh Desain Faktorial.....	81
J. Dokumentasi Penelitian.....	85
J.1 Penetapan Panjang Gelombang Maksimum Glibenklamid.....	85

J.2 Penetapan Kurva Baku Glibenklamid	85
J.3 Pembuatan Dispersi Padat Glibenklamid	86
J.4 Penetapan Kadar Glibenklamid dalam Dispersi Padat.....	86
J.5 Pengujian Titik Lebur Dispersi Padat	87
J.6 Uji Disolusi Dispersi Padat Secara <i>in vitro</i>	87
J.7 Pengujian FTIR Dispersi Padat Glibenklamid	88
J.8 Pengujian DSC Dispersi Padat Glibenklamid	88
J.9 Pengujian SEM Dispersi Padat Glibenklamid.....	89



BAB 1. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Glibenklamid merupakan golongan sulfonilurea generasi kedua yang diindikasikan dalam pengobatan oral untuk pasien diabetes melitus tipe II yang memiliki hiperglikemia yang tidak dapat dikontrol hanya dengan melakukan diet dan olahraga (Tabbakhian *et al.*, 2014). Menurut *Biopharmaceutical Classification System* (BCS), glibenklamid termasuk dalam kelas II, yaitu bahan obat yang memiliki permeabilitas baik namun nilai kelarutannya rendah. Kelarutan glibenklamid dalam air pada suhu 27°C hanya sebesar 4 mg/L atau bila dikalkulasi ulang hanya sebesar 0,004 mg/mL (Yalkowsky dan Dannenfels, 1992). Kelarutan yang rendah ini mengarah kepada disolusi yang buruk dan bioavailabilitas yang tidak dapat diprediksi. Dalam kasus tersebut, peningkatan kelarutan bahan obat dapat memperbaiki kemampuan klinis bahan obat tersebut (Elbary *et al.*, 2011). Salah satu teknik yang dapat digunakan untuk meningkatkan kelarutan glibenklamid adalah teknik dispersi padat.

Dispersi padat adalah campuran molekular bahan obat dengan bahan pembawa hidrofilik yang dapat memberikan profil pelepasan bahan obat yang baik (Chiou dan Riegelman, 1971). Dispersi padat memiliki berbagai mekanisme dalam meningkatkan kelarutan antara lain mereduksi ukuran partikel, meningkatkan keterbasahan dan porositas, serta mengubah kristal bahan obat menjadi amorf di dalam pembawa polimer (Kumar dan Vandana, 2012). Beberapa contoh bahan pembawa yang dapat digunakan dalam pembuatan dispersi padat adalah polietilen glikol dan polivinilpirolidon.

Polietilen glikol (PEG) merupakan polimer dari etilen oksida yang secara luas digunakan sebagai bahan pembawa untuk dispersi padat. PEG digunakan karena memiliki titik didih yang rendah, laju pembekuan yang cepat, kemampuan membentuk larutan obat padat, toksisitas rendah dan harga yang relatif lebih murah

(Katharia *et al.*, 2013). PEG dengan berat molekul 4000-6000 sangat sering digunakan dalam pembuatan dispersi padat, karena pada berat molekul tersebut PEG lebih mudah larut dalam air (El-Nabarawi *et al.*, 2012). PEG dalam dispersi padat secara umum bekerja dengan membentuk struktur helikal yang membuat molekul obat tersebar dalam ruang yang terdapat di sekitar strukturnya. Interaksi bahan obat dan struktur helikal PEG terjadi karena adanya gaya tarik menarik antar struktur helikal PEG (Gaya Van der Waals) (Dhirendra *et al.*, 2009). Dalam dispersi padat glibenklamid, PEG memiliki mekanisme meningkatkan kelarutan dengan meningkatkan keterbasahan, mengurangi hidrofobisitas dan mengubah glibenklamid menjadi bentuk amorf (Bartsch dan Griesser, 2004).

Polivinilpirolidon (PVP) merupakan salah satu bahan pembawa yang telah dilaporkan dapat meningkatkan kelarutan bahan obat dalam sistem dispersi padat dengan mekanisme mengurangi pembentukan kristal bahan obat (Chowdary dan Hymavathi, 2001). PVP memiliki berat molekul berkisar antara 2.500-3.000.000 (Sharma dan Jain, 2011). Panjang rantai ikatan pada PVP sangat menentukan laju disolusi dari obat terdispersi pada dispersi padat. Kelarutan PVP dalam medium cair akan semakin rendah dan viskositasnya semakin besar seiring dengan peningkatan panjang rantai ikatan. PVP K-30 yang memiliki panjang rantai ikatan lebih pendek menunjukkan profil disolusi lebih baik dibandingkan PVP K-90 (El-Nabarawi *et al.*, 2012). PVP dalam dispersi padat secara umum bekerja dengan cara berikatan dengan gugus hidrogen dan amida pada struktur bahan obat sehingga dapat menghambat terjadinya kristalisasi bahan obat pada dispersi padat (Dhirendra *et al.*, 2009). Dalam dispersi padat glibenklamid, peningkatan kelarutan oleh PVP memiliki mekanisme yaitu menghambat kristalisasi glibenklamid dan menciptakan sistem dispersi yang mengandung glibenklamid dalam bentuk amorf (Seikawa *et al.*, 1978).

Kombinasi dua bahan pembawa polimer hidrofilik seperti PEG dan PVP telah terbukti dapat meningkatkan kelarutan serta profil disolusi (Katharia *et al.*, 2013). PEG akan membentuk struktur helikal yang membuat molekul obat tersebar dalam

ruang yang terdapat di sekitar struktur helikal PEG namun, struktur helikal PEG memiliki gaya tarik menarik (Gaya Van Der Waals) yang lemah dan mudah terlepas yang membuat bahan obat akan mudah mengalami kristalisasi. Kekurangan ini dapat diperbaiki dengan penambahan PVP dalam dispersi padat, karena PVP akan berikatan dengan gugus hidrogen dan amida pada struktur bahan obat sehingga dapat mengurangi terjadinya kristalisasi (Dhirendra *et al.*, 2009). Studi yang telah dilakukan sebelumnya pada model obat ibuprofen menyebutkan bahwa terdapat peningkatan kelarutan pada formula dispersi padat yang menggunakan kombinasi bahan pembawa PEG 6000 dan PVP K-30 dibandingkan dengan penggunaan bahan pembawa yang sama secara individual. Hal ini dibuktikan dengan lebih dari 80% bahan obat mengalami pelepasan dari dispersi padat setelah penggunaan kombinasi PEG 6000 dan PVP K-30 dalam 60 menit (Hasnain *et al.*, 2012)

Pembuatan dispersi padat dapat dilakukan dengan berbagai metode, salah satunya adalah metode penguapan pelarut. Metode ini dipilih karena pemanasan pelarut dapat memaksimalkan pencampuran bahan aktif dan bahan pembawa (Lewis *et al.*, 2009). Metode penguapan pelarut dapat menghindari atau mengurangi dekomposisi obat atau pembawa dengan cara menggunakan suhu yang relatif rendah jika dibandingkan dengan metode peleburan (Verma *et al.*, 2011). Suhu yang digunakan untuk metode penguapan pelarut biasanya berkisar pada rentang 23-65° C (Sriraviteja *et al.*, 2013).

Berdasarkan latar belakang yang telah dijelaskan maka perlu dilakukan penelitian untuk mendapatkan dispersi padat glibenklamid dengan kombinasi bahan pembawa PEG 6000 dan PVP K-30 yang optimum dengan parameter titik lebur dan persen pelepasan dispersi padat menggunakan desain faktorial.

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Bagaimanakah pengaruh kombinasi bahan pembawa PEG 6000 dan PVP K-30 terhadap titik lebur dispersi padat glibenklamid menggunakan metode desain faktorial?
2. Bagaimanakah pengaruh kombinasi bahan pembawa PEG 6000 dan PVP K-30 terhadap pelepasan glibenklamid dalam campuran dispersi padat menggunakan metode desain faktorial?
3. Berapakah komposisi optimum kombinasi bahan pembawa PEG 6000 dan PVP K-30 yang dapat memberikan titik lebur terkecil dan pelepasan glibenklamid terbesar dan dalam dispersi padat glibenklamid?

1.3 Tujuan

Tujuan dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Mengetahui pengaruh kombinasi bahan pembawa PEG 6000 dan PVP K-30 terhadap titik lebur dispersi padat glibenklamid menggunakan desain faktorial.
2. Mengetahui pengaruh kombinasi bahan pembawa PEG 6000 dan PVP K-30 terhadap pelepasan glibenklamid dalam campuran dispersi padat menggunakan metode desain faktorial.
3. Mengetahui komposisi optimum kombinasi bahan pembawa PEG 6000 dan PVP K-30 yang dapat memberikan pelepasan glibenklamid terbesar dan titik lebur terkecil dalam dispersi padat glibenklamid

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat penelitian ini adalah untuk memberikan informasi dan pengetahuan tentang pengaruh kombinasi bahan pembawa terhadap persen pelepasan dan titik lebur dispersi padat glibenklamid dengan bahan pembawa PEG 6000 dan PVP K-30 menggunakan metode penguapan pelarut dengan analisis desain faktorial. Penelitian ini juga dapat meningkatkan keterampilan peneliti dalam pembuatan dispersi padat.

Manfaat lainnya yaitu hasil penelitian ini dapat dijadikan dasar untuk penelitian yang akan datang tentang dispersi padat glibenklamid dengan kombinasi bahan pembawa PEG 6000 dan PVP K-30.



BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

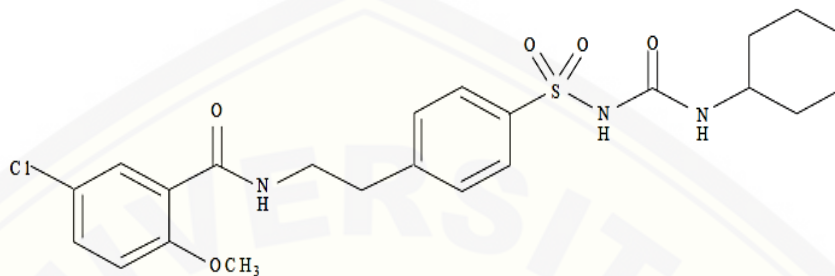
2.1 Tinjauan Tentang Glibenklamid

Glibenklamid merupakan golongan sulfonilurea generasi kedua yang diindikasikan dalam pengobatan oral pasien diabetes melitus tipe II yang memiliki hiperglikemia tinggi (Tabbakhian *et al.*, 2013). Glibenklamid merupakan serbuk kristal berwarna putih yang memiliki kelarutan rendah dalam air (27°C) yaitu sebesar 0,004 mg/mL (Yalkowsky *et al.*, 1992). Kelarutan yang buruk ini berpengaruh kepada disolusi yang buruk dan bioavailabilitas yang tidak dapat diprediksi. Selain itu glibenklamid sedikit larut dalam metilen oksida dan alkohol dan sangat larut terhadap dimetil sulfoksida (Ghupta *et al.*, 2012). Titik lebur glibenklamid berkisar antara 169-174°C (British Pharmacopoeia, 2009).

Glibenklamid atau gliburid diketahui juga sebagai *5-cloro-N-(4-N-(cyclohexylcarbamoil) sulphamoil] phenetil)-2-metoxybenzamide* yang secara kimia merupakan obat hipoglikemik oral. Mekanisme aksi glibenklamid adalah menghambat kanal potasium yang sensitif terhadap ATP pada sel beta pankreatik. Mekanisme penghambatan ini menyebabkan depolarisasi membran sel, yang menimbulkan tegangan sehingga kanal kalsium terbuka. Hal tersebut menyebabkan terjadinya peningkatan jumlah kalsium di sel beta yang menstimulasi pelepasan insulin (Dhillon *et al.*, 2014).

Beberapa penelitian yang dilakukan untuk meningkatkan kelarutan glibenklamid antara lain: dispersi padat glibenklamid dengan pembawa yang berbeda seperti PEG 6000, PVP, dan *Poloxamer* pada rasio yang berbeda (Manimaran *et al.*, 2010), evaluasi *in vitro* dan *in vivo* pada glibenklamid dengan pendekatan *Surface Solid Dispersion* (Elbary *et al.*, 2011), dispersi padat glibenklamid dengan teknik penguapan pelarut (Mudgal dan Pancholi, 2012), serta dispersi padat glibenklamid dengan membandingkan teknik penguapan pelarut dan teknik larutan berbasis

solvent-antisolvent superkritis (Tabbakhian *et al.*, 2012). Struktur glibenklamid dapat dilihat dalam gambar 2.1.



Gambar 2.1 Struktur Glibenklamid (Elbary *et al.*, 2009)

2.2 Tinjauan Tentang BCS (*Biofarmaceutical Classification System*)

Klasifikasi BCS dikembangkan untuk bentuk sediaan lepas cepat dengan perhatian khusus pada kelarutan dan permeabilitas. Hal tersebut membantu untuk menentukan kelarutan, disolusi, permeabilitas dan bioavailabilitas suatu bahan obat.

Menurut BCS, substansi bahan obat dibagi berdasarkan kelas-kelas yakni :

- Kelas I : Kelarutan tinggi – Permeabilitas tinggi
- Kelas II : Kelarutan rendah – Permeabilitas tinggi
- Kelas III : Kelarutan tinggi – Permeabilitas rendah
- Kelas IV : Kelarutan rendah – Permeabilitas rendah

Berdasarkan penjelasan tersebut, glibenklamid termasuk dalam BCS kelas II, yaitu bahan obat yang memiliki permeabilitas tinggi tetapi kelarutannya rendah (Sriraviteja *et al.*, 2013). Dalam kasus tersebut peningkatan kelarutan bahan obat dapat memperbaiki kemampuan klinis dan bioavailabilitas bahan obat tersebut. (Elbary *et al.*, 2010)

2.3 Tinjauan Tentang Dispersi Padat

Istilah dispersi padat termasuk dalam kelompok produk padatan yang mengandung setidaknya dua komponen yang berbeda, umumnya merupakan matrik hidrofilik dan bahan obat hidrofobik. Matrik dapat menjadi bentuk kristal maupun amorf, sedangkan bahan obat dapat menjadi molekul yang terdispersi, baik dalam bentuk partikel amorf maupun dalam partikel kristal. Berdasarkan susunan molekulnya, dispersi padat dibedakan menjadi enam tipe yaitu: Campuran eutektik sederhana, pengendapan amorf dalam bentuk kristal, larutan padat, *glass suspension* **C (Obat terdispersi dalam bentuk kristal di dalam matrik), *glass suspension* **A (Obat terdispersi dalam bentuk amorf di dalam matrik) dan *glass solution*. Dengan teknik dispersi padat, obat yang berbentuk kristal dapat diubah dalam bentuk amorf di dalam pembawa polimer. Dispersi padat merupakan pendekatan yang menjanjikan untuk meningkatkan disolusi dan bioavailabilitas obat hidrofobik (Dhirendra *et al.*, 2009). Tipe-tipe dispersi padat berdasarkan susunan molekulnya dapat dilihat pada Tabel 2.1.

2.3.1 Keuntungan Dispersi Padat

Beberapa keuntungan penggunaan metode dispersi padat dalam meningkatkan kelarutan bahan obat antara lain :

- Ukuran partikel yang diperkecil

Dispersi molekular, seperti dispersi padat, menunjukkan adanya pengurangan ukuran partikel. Hal tersebut terjadi setelah disolusi bahan pembawa, bahan obat akan terdispersi secara molekular dalam medium disolusi. Prinsip tersebut digunakan dalam sistem pelepasan bahan obat yang sukar larut dalam air pada bahan pembawa yang memiliki kelarutan tinggi, sehingga menghasilkan peningkatan pelepasan dan hal tersebut dapat meningkatkan bioavailabilitas bahan obat (Dhirendra *et al.*, 2009).

- Keterbasahan partikel meningkat

Bahan pembawa yang digunakan pada dispersi padat secara alami memiliki fungsi sebagai pembasah, sehingga terjadi peningkatan keterbasahan partikel bahan obat pada dispersi padat. Meningkatnya keterbasahan juga akan meningkatkan kelarutan bahan obat (Lewis *et al.*, 2009).

- Porositas partikel yang meningkat

Partikel dalam dispersi padat memiliki derajat porositas yang tinggi. Dispersi padat yang mengandung polimer linear dapat memproduksi partikel

Tabel 2.1 Enam tipe dispersi padat berdasarkan susunan molekulnya

Tipe	Tipe dispersi padat	Matrik *	Obat **	Keterangan	Jumlah fase
I	Eutektik	C	C	Dispersi padat tipe pertama	2
II	Pengendapan amorf dalam kristal	C	A	Jarang ditemukan	2
III	Larutan solid	C	M	Larut dalam semua komposisi, jarang dipreparasi	1
	Larutan solid kontinyu				
	Larutan solid diskontinyu				
	Larutan solid substitusional				
	Larutan solid interstitial	C	M	Diameter molekul obat kurang dari 59% diameter matrik. Biasanya kelarutannya terbatas, termasuk diskontinyu.	2
IV	<i>Glass suspension</i>	A	C	Ukuran partikel dari fase terdispersi dipengaruhi kecepatan saat pendinginan dan penguapan.	2
V	<i>Glass suspension</i>	A	A	Ukuran partikel dari fase terdispersi dipengaruhi kecepatan saat pendinginan dan penguapan. Banyak dispersi padat dengan tipe ini.	2
VI	<i>Glass solution</i>	A	M	Membutuhkan partikel padat yang terlarut, susunan kompleks yang terjadi saat pendinginan atau penguapan yang cepat selama preparasi. Banyak contoh terutama PVP.	1

*A: matrik dalam bentuk amorf, C: matrik dalam bentuk kristalin

**A: obat terdispersi dalam bentuk amorf di dalam matrik

C: obat terdispersi dalam bentuk kristal di dalam matrik

M: obat terdispersi secara molekular pada matrik

Sumber: Dhirendra *et al.* (2009).

berporos yang lebih besar daripada dispersi padat yang mengandung polimer retikular. Peningkatan porositas dapat menghasilkan laju disolusi yang lebih tinggi dan meningkatkan pelepasan obat (Kumar dan Vandana, 2012).

- Bahan obat berada dalam bentuk amorf

Bahan obat dalam bentuk kristal yang memiliki kelarutan rendah dalam air, ketika dalam bentuk amorf cenderung memiliki kelarutan yang tinggi. Peningkatan pelepasan obat dapat dicapai dengan menggunakan bahan obat dalam bentuk amorfnya, karena tidak ada energi yang diperlukan untuk memisahkan pola geometris kristal selama proses disolusi (Dhirendra *et al.*, 2009).

2.3.2 Metode Penguapan Pelarut

Metode penguapan pelarut menggunakan perbandingan bahan obat dan bahan pembawa yang beragam, kedua bahan tersebut dicampur dan dilarutkan ke dalam sebuah bahan pelarut organik. Kedua bahan tersebut diaduk dan dicampur hingga benar-benar terlarut dan homogen untuk kemudian dilakukan penguapan bahan pelarut. Suhu yang digunakan untuk metode penguapan pelarut biasanya berkisar pada rentang 23-65° C (Sriraviteja *et al.*, 2013).

Keuntungan metode penguapan pelarut dibandingkan metode peleburan (*fusion*) adalah dekomposisi bahan obat atau bahan pembawa karena panas dapat dicegah karena hanya diperlukan temperatur rendah dalam penguapan pelarut organik (Kumar dan Vandana, 2012).

2.4 Tinjauan Tentang Bahan Pembawa

Sifat bahan pembawa memiliki pengaruh besar pada profil disolusi obat yang terdispersi didalamnya. Pemilihan pembawa yang lebih mudah larut dalam air akan memberikan profil disolusi obat yang baik. Profil disolusi ini meliputi hubungan kadar obat dan waktu. Pembawa sebaiknya memenuhi kriteria tertentu untuk mendapatkan hasil yang baik.

2.4.1 Pemilihan Bahan Pembawa

Menurut Verma *et al.* (2011) kriteria bahan pembawa dalam dispersi padat antara lain:

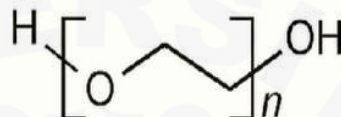
- Mudah larut dalam air sehingga dapat membuat laju disolusi menjadi lebih cepat
- Tidak toksik secara farmakologi/inert.
- Stabil terhadap panas.
- Larut dalam berbagai pelarut.
- Mampu meningkatkan kelarutan obat dalam air.
- Secara kimia kompatibel dengan bahan obat dan tidak membentuk ikatan kompleks yang kuat dengan bahan obat.

2.4.2 Polietilen glikol (PEG)

Polietilen glikol (PEG) adalah polimer yang banyak digunakan dalam industri pangan, kosmetik dan farmasi. Secara kimiawi, PEG merupakan sekelompok polimer sintetik yang larut dalam air dan memiliki struktur kimia berupa gugus hidroksil primer pada ujung rantai polieter yang mengandung oksietilen ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$). Dalam industri farmasi, PEG digunakan untuk melarutkan obat-obat yang tidak larut dalam air. Penggunaan PEG sebagai pelarut juga dapat meningkatkan penyebaran obat di dalam tubuh manusia (Gao, 1993).

PEG merupakan polimer etilen oksida yang secara luas digunakan sebagai bahan pembawa untuk dispersi padat karena memiliki titik didih yang rendah, laju

pembekuan yang cepat, kemampuan membentuk dispersi padat, toksisitas rendah dan harga yang relatif lebih murah (Katharia *et al.*, 2013). PEG yang memiliki berat molekul 4000-6000 sangat sering digunakan dalam pembuatan dispersi padat, karena pada berat molekul ini kelarutan PEG dalam air sangat tinggi (El-Nabarawi *et al.*, 2012). Struktur PEG dapat dilihat pada Gambar 2.2.

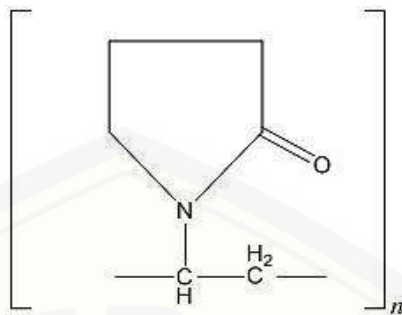


Gambar 2.2 Struktur PEG (United States Pharmacopoeia, 2007).

PEG dalam dispersi padat secara umum bekerja dengan membentuk struktur helikal yang membuat molekul obat tersebar dalam ruang yang terdapat disekitar struktur helikal PEG. Struktur helikal PEG menghasilkan gaya tarik menarik (Gaya Van Der Waals) yang lemah dan mudah terlepas (Dhirendra *et al.*, 2009).

2.4.3 Polivinilpirolidon (PVP)

Polivinilpirolidon (PVP) merupakan hasil polimerisasi 1-vinil pirolid-2-on dalam berbagai bentuk polimer dengan rumus molekul $(C_6H_9NO)_n$ dengan bobot molekul berkisar antara 2.500 sampai 3.000.000. Nama lain PVP adalah *povidone*, *kollidon*, *polyvidone*, *1-vinyl-2-pyrrolidimone polymer*. PVP berupa serbuk putih atau kekuningan, tidak berbau atau berbau lemah, tidak berasa dan higroskopis (Rowe *et al.*, 2009). PVP disebutkan termasuk jenis polimer linier (Li *et al.*, 2012). Struktur PVP dapat dilihat pada Gambar 2.3

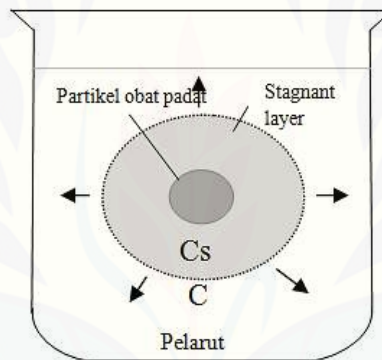


Gambar 2.3 Struktur PVP (Rowe *et al.*, 2009)

PVP mudah larut dalam asam, kloroform, etanol (95%), keton, metanol, dan air; praktis tidak larut dalam eter, hidrokarbon, dan minyak mineral. PVP digunakan sebagai agen pelarut dalam formulasi sediaan oral dan parenteral (Rowe *et al.*, 2009). Penambahan PVP pada formulasi sediaan padat bahan obat yang memiliki kelarutan rendah dapat memberikan peningkatan laju disolusi. Penggunaan PVP sebagai bahan pembawa dalam dispersi padat mampu memberikan laju disolusi yang lebih cepat daripada penggunaan bahan pembawa β -cyclodextrin dan hydroxypropyl β -cyclodextrin pada bahan obat valsartan (Mahapatra *et al.*, 2011). Pelepasan bahan obat dalam sistem dispersi padat pada menit ke-60 menggunakan pembawa PVP K-30 memberikan nilai yang lebih besar daripada PVP K-90 yaitu masing-masing 97,14% dan 84% (Mohammed *et al.*, 2012). Hal ini dapat disebabkan karena PVP K-30 memiliki bobot molekul yang lebih kecil daripada PVP K-90. Bobot molekul yang besar pada PVP K-90 menyebabkan viskositas yang tinggi sehingga molekul obat lebih sulit dalam menembus pembawa (Retnowati dan Setyawan, 2010). PVP dalam dispersi padat secara umum bekerja dengan cara berikatan dengan gugus hidrogen dan amida pada struktur bahan obat sehingga dapat menghambat terjadinya kristalisasi pada dispersi padat (Dhirendra *et al.*, 2009).

2.5 Tinjauan Tentang Disolusi

Disolusi adalah suatu proses ketika substansi obat padat terlarut dalam sebuah medium disolusi. Studi disolusi memberikan informasi tentang jumlah suatu bahan obat dalam suatu satuan waktu (Dhillon *et al.*, 2014). Tahap disolusi meliputi proses disolusi partikel obat pada permukaan obat padat, kemudian membentuk larutan jenuh di sekitar partikel bahan obat. Bahan obat yang terlarut dalam larutan jenuh tersebut disebut sebagai *stagnant layer* yang kemudian berdifusi dari larutan berkonsentrasi tinggi menuju ke konsentrasi rendah (Shargel *et al.*, 2004). Proses disolusi ditampilkan pada Gambar 2.4.



Gambar 2.4 Proses disolusi (Shargel *et al.*, 2004)

Dalam pengujian disolusi diperhitungkan koreksi dengan persamaan Wurster guna mendapatkan kebenaran data jumlah obat. Untuk memperhitungkan pengenceran 5 ml media pelepasan, kadar terukur dikoreksi dengan persamaan (Anggraeni *et al.*, 2012):

$$C_n = C'n + \frac{a}{b} \sum_{s=1}^{N-1} C_s$$

Keterangan:

C_n : Kadar sebenarnya setelah dikoreksi (ppm)

C'_n : Kadar terbaca pada spektrofotometer

C_s : Kadar terbaca dari sampel sebelumnya

a : Volume sampel diambil

b : Volume media

2.6 Tinjauan Tentang Titik Lebur

Menurut Abramowitz dan Yalkowsky (1990), titik lebur adalah identitas fisik yang paling dasar dari senyawa organik, yang digunakan secara luas dalam identifikasi kimia, sebagai kriteria kemurnian dan perhitungan sifat fisikokimia penting lainnya seperti tekanan uap dan kelarutan air.

Kelarutan sebuah senyawa sangat berhubungan dengan titik lebur. Titik lebur dapat memprediksi kelarutan senyawa tersebut melalui identifikasi struktur kimianya. Teknik estimasi titik lebur senyawa organik akan secara signifikan membantu ahli kimia obat dalam merancang obat baru dalam kisaran titik lebur dan kelarutan tertentu. Kelarutan yang memadai diperlukan untuk menjadikan senyawa terdistribusi ke dalam sel tujuan di dalam organisme.

2.7 Tinjauan Tentang FTIR (*Fourier Transform Infrared*)

FTIR dapat digunakan untuk mendeteksi interaksi antara obat dan bahan pembawa dalam suatu sistem dispersi padat. Interaksi tersebut merupakan suatu indikasi adanya ikatan bahan obat dengan bahan pembawa (Dhirendra *et al.*, 2009). Ikatan bahan obat dan bahan pembawa akan menghasilkan sebuah kompleks yang dapat mengubah struktur masing-masing bahan. Perubahan struktur dapat mengubah ikatan antar gugus fungsional baik bahan obat maupun bahan pembawa (Kapoor *et al.*, 2012).

Identifikasi FTIR dapat dilakukan dengan cara membandingkan spektra murni obat, pembawa, dan dispersi padat. Dari hasil spektra kita dapat mengetahui ada atau

tidaknya interaksi antara bahan obat murni dengan bahan pembawa dalam preparasi dispersi padat (Manimaran *et al.*, 2010).

2.8 Tinjauan Tentang DSC (*Differential Scanning Calorimetry*)

Differential Scanning Calorimetry (DSC) merupakan pengujian yang baru, setelah menggantikan *Differential Thermal Analysis* (DTA). Pada umumnya informasi sifat termal sampel dapat diperoleh dari data perubahan berat, suhu dan entalpi selama proses pemanasan (Wirjosentono, 1995). DSC mengukur perbedaan jumlah panas yang dibutuhkan untuk menaikkan temperatur sampel. Hal ini dapat dilihat dari perubahan komposit sebagai fungsi temperatur. DSC meliputi penentuan temperatur transisi gelas (T_g), titik leleh, kristalisasi, panas reaksi dan panas fusi, kapasitas panas dan panas spesifik, kinetika reaksi dan kemurnian (*purity*). DSC adalah metode yang dapat dipercaya untuk studi dan pengamatan kompleksasi antara obat dengan obat atau obat dengan bahan logam yang dapat mempengaruhi titik lebur suatu bahan obat.

2.9 Tinjauan Tentang SEM (*Scanning Electron Microscopy*)

Scanning Electron Microscopy merupakan suatu instrumen yang digunakan untuk menggambarkan morfologi permukaan suatu bahan obat. SEM dapat menggambarkan permukaan suatu bahan obat dengan cara menembakkan berkas elektron berenergi tinggi kepada permukaan suatu bahan obat. Permukaan bahan obat yang dikenai berkas akan memantulkan kembali berkas elektron berenergi tinggi sesuai dengan morfologi permukaannya. Berdasarkan arah pantulan berkas pada berbagai titik pengamatan, maka profil permukaan bahan dapat dibuat dengan program pengolahan gambar yang ada dalam komputer (Abdullah dan Khairurrijal, 2009). Untuk analisis dengan menggunakan SEM dibutuhkan sampel sebanyak 2 mg (Verma *et al.*, 2011).

2.10 Desain Faktorial

Pengembangan formulasi pada awalnya dilakukan secara tradisional dengan mengubah variabel secara bergantian. Metode ini tidaklah efisien dan sulit untuk mengembangkan formulasi yang mengkombinasikan variabel independen (Sharma dan Shyam, 2011). Desain faktorial merupakan desain yang digunakan untuk mendeterminasi efek-efek secara simultan dan interaksi antar efek tersebut serta dapat menentukan formula yang optimum dalam suatu sediaan (Bolton, 1997). Desain faktorial dua aras (desain 2^2) adalah desain yang memiliki dua faktor (misal A dan B) dan keduanya diuji pada dua aras yang berbeda, yaitu aras tinggi dan aras rendah (Sriraviteja *et al.*, 2013). Efek adalah perubahan respon yang disebabkan variasi tingkat dari faktor. Efek faktor/interaksi adalah rata-rata respon pada aras tinggi dikurangi rata-rata respon pada aras rendah. Respon merupakan sifat atau hasil percobaan yang diamati. Respon yang diukur harus dikuantitatifkan (Bolton, 1997). Pada desain faktorial dapat menggunakan rumus sebagai berikut:

$$Y = b_0 + b_1(X_1) + b_2(X_2) + b_{12}(X_1)(X_2)$$

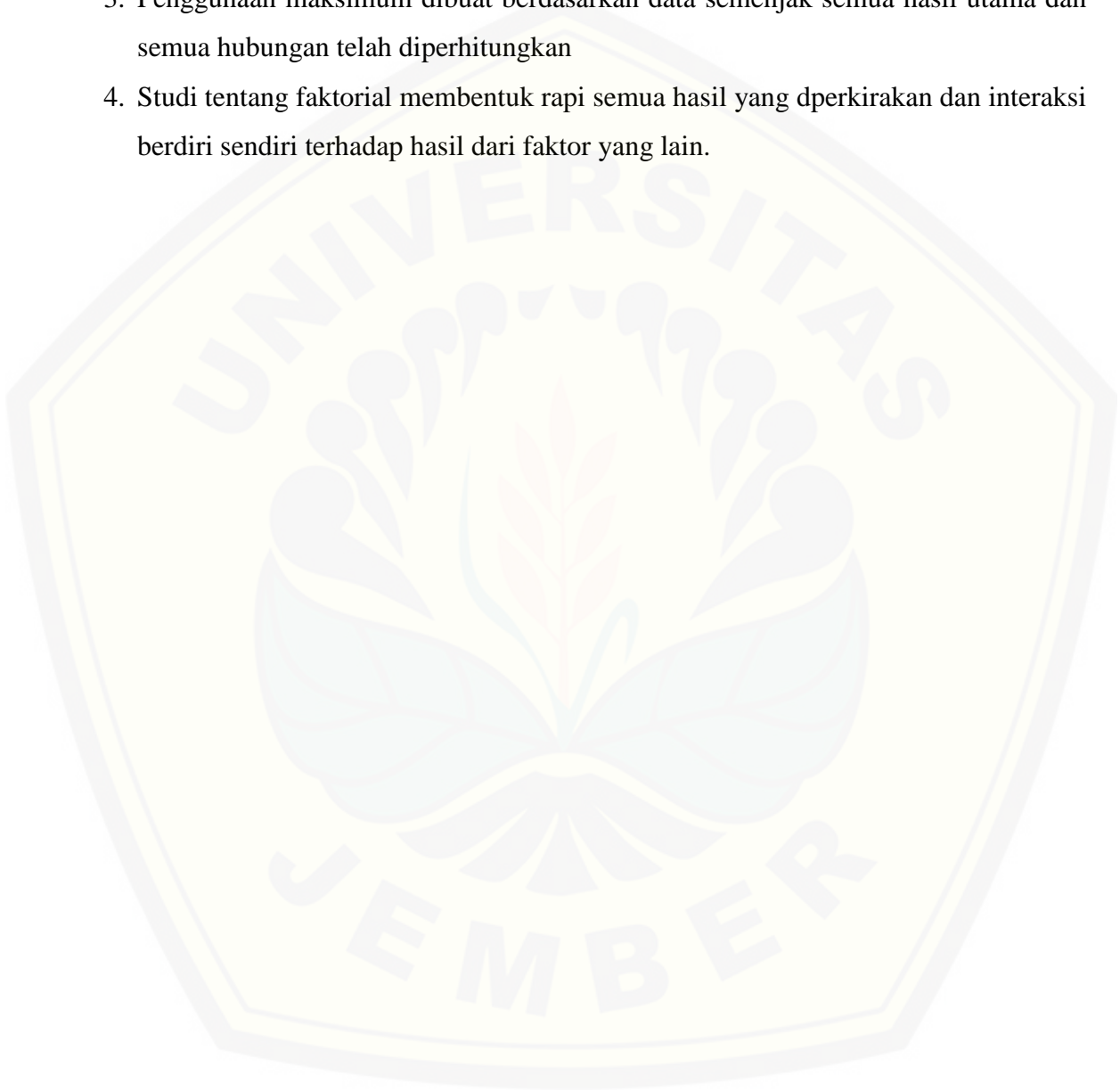
Keterangan :

Y	= respon hasil atau sifat yang diamati
X1	= aras faktor 1
X2	= aras faktor 2
b_0, b_1, b_2, b_{12}	= koefisien dapat dihitung dari percobaan
b_0	= rata-rata hasil percobaan
b_1, b_2, b_{12}	= $\frac{\sum XY}{\text{jumlah percobaan}}$

Keuntungan penggunaan desain faktorial menurut Sriraviteja *et al.* (2013), diantaranya:

1. Untuk mengidentifikasi hubungan dan alasan suatu interaksi

2. Jika tidak terdapat suatu hubungan, maka hal tersebut memiliki hasil maksimum dari hasil utama yang diperkirakan
3. Penggunaan maksimum dibuat berdasarkan data semenjak semua hasil utama dan semua hubungan telah diperhitungkan
4. Studi tentang faktorial membentuk rapi semua hasil yang diperkirakan dan interaksi berdiri sendiri terhadap hasil dari faktor yang lain.



BAB 3. METODOLOGI PENELITIAN

3.1 Rancangan Penelitian

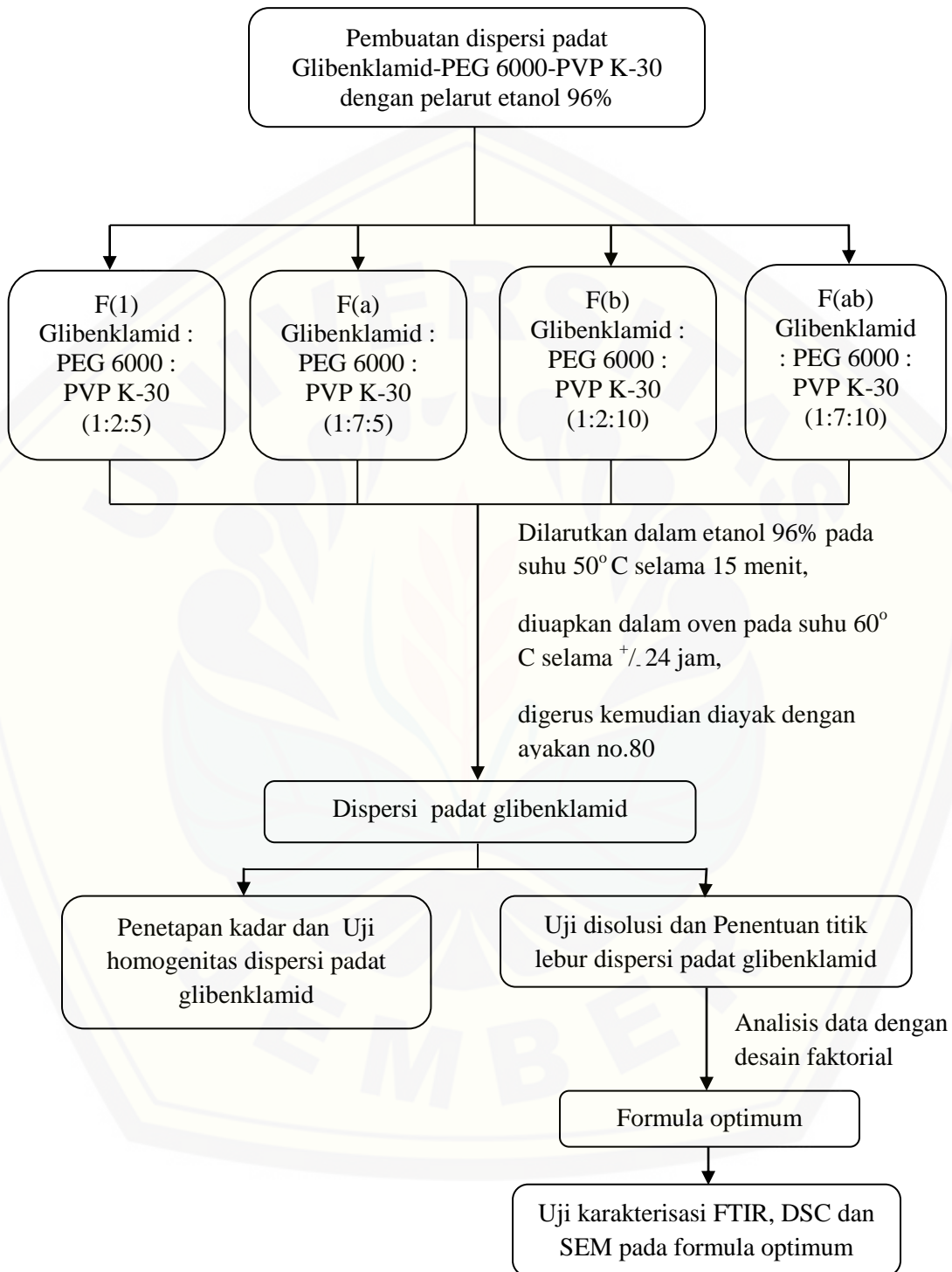
Penelitian yang akan dilakukan merupakan penelitian eksperimental laboratorik dengan %pelepasan dan titik lebur glibenklamid dalam sistem dispersi padat sebagai variabel terikat, sedangkan konsentrasi kombinasi PEG 6000 dan PVP K-30 sebagai variabel bebas. Dalam penelitian ini tahap penelitian yang dilakukan adalah : 1. Pembuatan dispersi padat; 2. Penetapan kadar dan uji homogenitas dispersi padat; 3. Pengujian pelepasan dan penentuan titik lebur dispersi padat; 4. Analisis data; 5. Uji karakteristik FTIR, DSC, dan SEM. Skema rancangan penelitian dapat dilihat pada Gambar 3.1.

3.2 Bahan Penelitian

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah glibenklamid (Sri Krishna Pharmaceutical, India), polivinilpirolidon K-30 (PT. Bratachem), Polietilen Glikol 6000 (PT. Bratachem), potasium fosfat monobasik (KH_2PO_4) (PT. Bratachem), natrium hidroksida (PT. Bratachem), etanol 96% dan Aquadestilata.

3.3 Alat Penelitian

Scanning Electron Microscopy (SEM) (TM 3000 Tabletop Microscope-Hitachi), alat uji disolusi (*Logan UDT-804*), spektrofotometer UV-Vis (*Genesys 10S UV-Vis*), *Fourier Transform Infrared Spectrofotometry (FTIR) (Alpha Bruker)*, Oven (*Memmert*), *Differential Scanning Calorimetry (DSC) (Rigaku 8230)*, *Melting Point Apparatus (Stuart Melting Point SMP10)*, *Hotplate magnetic stirrer (IKA C-MAG HS 7)*, timbangan digital mikro (*Sartorius ME36S*), timbangan digital (*Adventurer Ohaous*), pH meter (*Elmetron CP-502*), *software design expert* versi 9.0.6.2 (*Trial version*), ayakan no.80, mortir dan stemper, serta alat-alat gelas.



Gambar 3.1 Skema rancangan penelitian

3.4 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan di Laboratorium Teknologi Farmasi Bagian Farmasetika, Laboratorium Kimia Analisis Bagian Kimia Farmasi Universitas Jember, Laboratorium Instrumen Bagian Kimia Farmasi Universitas Jember dan Laboratorium *Center for Development of Advance Science and Technology* (CDAST) Universitas Jember pada bulan Desember 2014 sampai November 2015.

3.5 Prosedur Penelitian

Prosedur penelitian yang akan dilakukan dalam penelitian ini adalah sebagai berikut :

3.5.1 Pembuatan Dispersi Padat Glibenklamid

Dispersi padat glibenklamid dibuat dengan perancangan desain faktorial. Desain faktorial disusun dengan dua aras (2^2) dan memiliki dua faktor yaitu faktor A dan B. Rancangan umum desain faktorial dapat dilihat pada tabel 3.1. Masing-masing faktor diuji pada dua aras yang berbeda yaitu aras rendah dan aras tinggi. Susunan *level* faktor dapat dilihat pada tabel 3.2.

Tabel 3.1 Rancangan umum desain faktorial

Percobaan	Faktor		Interaksi $X_A X_B$
	X_A	X_B	
(1)	- 1	- 1	+1
a	+1	- 1	- 1
b	- 1	+1	- 1
ab	+1	+1	+1

Glibenklamid, PEG 6000 dan PVP K-30 dicampur dalam mortir untuk mendapatkan campuran homogen serbuk bahan-bahan tersebut. Campuran dilarutkan bersama-sama ke dalam etanol 96% sebanyak 1 L.

Tabel 3.2 Susunan *level* faktor berdasarkan desain faktorial

No.	Bahan	Aras rendah (-1)	Aras tinggi (+1)
1	PEG 6000	100 mg	350 mg
2	PVP K-30	250 mg	500 mg

Jumlah glibenklamid: 50 mg

Campuran diaduk dan kemudian dihomogenkan menggunakan *hotplate magnetic stirrer* pada suhu 50°C selama 15 menit. Proses selanjutnya adalah menguapkan pelarut menggunakan oven dengan suhu 60°C selama kurang lebih 24 jam hingga didapat dispersi padat kering. Dispersi padat yang terbentuk dikumpulkan, digerus kemudian diayak dengan ayakan no. 80 hingga didapat serbuk dispersi padat lalu disimpan dalam wadah yang tertutup rapat dan diletakkan dalam desikator. Rancangan formula dispersi padat glibenklamid dapat dilihat pada tabel 3.3.

Tabel 3.3 Rancangan formula dispersi padat

Bahan	Formula				Fungsi dalam Formula
	(1)	(a)	(b)	(ab)	
Glibenklamid	50	50	50	50	Bahan aktif
PEG 6000	100	350	100	350	Bahan pembawa
PVP K-30	250	250	500	500	Bahan pembawa
Jumlah dispersi padat (mg)	400	650	650	900	

3.5.2 Penetapan Kadar dan Uji Homogenitas

a. Pembuatan Larutan Dapar Fosfat pH 7,4

Larutan dapar fosfat pH 7,4 sebanyak 1 L dapat dibuat dengan mencampurkan 250 mL potasium fosfat monobasik (KH_2PO_4) 0,2 M dan 200 mL larutan natrium hidroksida (NaOH) 0,2 M. Larutan ini kemudian ditambahkan aquadestilata hingga 1

L kemudian dilakukan cek pH. Jika pH belum mencapai 7,4 maka dilakukan penambahan larutan KH_2PO_4 0,2 M atau larutan NaOH 0,2 M hingga mencapai pH $7,4 \pm 0,05$ (United States Pharmacopoeia, 2007).

b. Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Glibenklamid

Glibenklamid ditimbang sebanyak ± 25 mg kemudian dimasukkan labu ukur 250 mL dan ditambahkan larutan etanol 96% sebanyak 25 mL dan dapar fosfat pH $7,4 \pm 0,05$ sampai tanda batas sehingga didapat konsentrasi 100 ppm. Larutan dipipet 1 mL lalu diencerkan dengan larutan dapar fosfat pH 7,4 sampai 10 mL sehingga didapat kadar 10 ppm. Serapan larutan diamati dengan spektrofotometer pada panjang gelombang 200-400 nm. Dari serapan ini ditentukan panjang gelombang maksimum.

c. Pembuatan Kurva Baku Glibenklamid

Dalam pembuatan kurva baku glibenklamid mula-mula dibuat larutan baku induk dengan melarutkan 25 mg glibenklamid dalam etanol 96% sebanyak 25 mL dan larutan dapar fosfat pH $7,4 \pm 0,05$ hingga mencapai volume 500 mL. Hasil yang didapatkan yaitu larutan baku induk glibenklamid dengan konsentrasi 50 ppm. Dari larutan baku induk dilakukan pengenceran dengan memipet sejumlah tertentu larutan kemudian ditambahkan larutan dapar sebanyak volume tertentu sehingga didapatkan konsentrasi 2; 4; 6; 8; 10; 12; 14; 16; 18 dan 20 ppm (Patil *et al.*, 2013)

d. Uji Pengaruh Serapan Bahan Pembawa Terhadap Serapan Glibenklamid dalam Dispersi Padat.

Dispersi padat Glibenklamid ditimbang (setara 5 mg glibenklamid dalam perbandingan bahan penyusun dispersi padat) dan kombinasi PEG 6000-PVP K-30 juga ditimbang setara jumlah dispersi padat. Kedua sampel dilarutkan dalam 500 mL dapar fosfat pH $7,4 \pm 0,05$ dalam labu ukur. Larutan dispersi padat secara teoritis mengandung glibenklamid 10 ppm. Serapan kedua larutan diamati dengan

spektrofotometer pada panjang gelombang glibenklamid. Pengujian ini ditujukan untuk melihat apakah pembawa PEG 6000 dan PVP K-30 memiliki serapan pada panjang gelombang maksimum glibenklamid.

e. Uji Penetapan Kadar dan Homogenitas Glibenklamid dalam Dispersi Padat

Uji penetapan kadar dan homogenitas glibenklamid dalam dispersi padat glibenklamid dilakukan sesuai prosedur yang tertera pada United States Pharmacopoeia (2009). Dispersi padat ditimbang (setara 5 mg glibenklamid dalam perbandingan bahan penyusun dispersi padat) sebanyak 3 kali. Masing-masing sampel dispersi padat dilarutkan dengan 500 mL dapar fosfat pH $7,4 \pm 0,05$ dalam labu ukur. Larutan dispersi padat secara teoritis mengandung glibenklamid 10 ppm. Serapan larutan dispersi padat diamati dengan spektrofotometer pada panjang gelombang maksimum glibenklamid. Dari data serapan yang dihasilkan kemudian dihitung nilai CV. Menurut Farmakope Indonesia IV (1995), nilai CV yang baik pada pengujian homogenitas sediaan adalah $\leq 6\%$.

3.5.3 Penentuan Titik Lebur Glibenklamid dan Dispersi Padat

Uji dilakukan dengan mengambil sampel glibenklamid dan dispersi padat glibenklamid yang kemudian diamati titik leburnya pada alat *Melting Point Apparatus* atau alat uji titik lebur. Pada alat tersebut, terdapat beberapa lubang yang diisi dengan pipa kapiler yang berisi dengan senyawa yang ingin diketahui titik lebur atau titik lelehnya. Kemudian pada lubang yang cukup besar dimasukkan termometer (pengecualian pada *Melting Point Apparatus* yang memiliki termometer digital). dan pada sisi atas *Melting Point Apparatus* terdapat kaca pembesar yang berfokus pada pipa kapiler yang berisi senyawa yang ingin diketahui titik lebur/titik lelehnya dan juga terdapat pemutar suhu pada sisi atas, pemutar suhu ini berkapasitas 0-20 °C/menit. Hasil uji titik lebur kemudian dibandingkan dengan nilai titik lebur glibenklamid yang telah diketahui dalam literatur.

3.5.4 Uji Disolusi Secara *in vitro*

Pengujian disolusi *in vitro* dilakukan sesuai prosedur Mohammed *et al.* (2012) yaitu menggunakan metode dayung. Dispersi padat ditimbang (setara 5 mg glibenklamid dalam perbandingan bahan penyusun dispersi padat) dimasukkan dalam kapsul setelah itu kapsul dimasukkan labu disolusi yang berisi 900 mL media dapar fosfat pH 7,4 dengan suhu $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Dayung diputar dengan kecepatan 50 rpm. Pengambilan larutan sampel dilakukan pada menit ke-0,15, 30, 45, 60, 75, 90 dan 120 sebanyak 5 mL. Pada setiap pengambilan larutan sampel, larutan media disolusi yang baru segera ditambahkan kembali ke dalam labu disolusi dengan volume dan suhu yang sama. Sampel diukur serapannya dengan spektrofotometer pada panjang gelombang maksimum. Hasil serapan yang didapatkan kemudian dibuat kurva hubungan antara persen pelepasan kumulatif tiap satuan waktu.

3.5.5 Analisis Data dengan Desain Faktorial

Dari data hasil pengujian dispersi padat glibenklamid, diperoleh nilai untuk masing-masing respon yang dimasukkan ke dalam persamaan umum $Y = b_0 + b_1X_A + b_2X_B + b_{12}X_AX_B$ sehingga didapatkan hubungan antara faktor (*level*) dan respon (laju pelepasan bahan obat dan titik lebur).

Berdasarkan rumus $Y = b_0 + b_1X_A + b_2X_B + b_{12}X_AX_B$ dapat dihitung harga koefisien b_0 , b_1 , b_2 , b_{12} . Hasil perhitungan dengan menggunakan persamaan ini dapat dibuat *contour plot* dengan menggunakan *software design expert* versi 9.0.6.2 (*Trial version*).

Respon yang ditetapkan pada *software design expert* versi 9.0.6.2 (*Trial version*) adalah titik lebur dengan rentang $155-165^{\circ}\text{C}$ dan persen pelepasan dengan rentang 80-100 %.

Contour plot masing-masing respon kemudian digabungkan menjadi *overlay plot*. Penggabungan tersebut berfungsi untuk mengetahui kombinasi optimum bahan

pembawa dalam dispersi padat glibenklamid. Besarnya efek tiap faktor dan juga interaksinya dapat diperoleh pada metode ini. Setelah didapatkan kombinasi yang menghasilkan formula optimum maka dapat dilakukan uji karakterisasi pada senyawa yang dianalisis.

3.5.6 Karakterisasi Formula Optimum Dispersi Padat Glibenklamid

Karakterisasi yang dilakukan pada satu formula optimum dispersi padat glibenklamid-PEG 6000-PVP K-30 yang terpilih meliputi uji karakteristik FTIR, uji karakteristik DSC dan uji karakteristik SEM.

a. Uji Karakteristik FTIR Glibenklamid dan Dispersi Padat

Pengujian karakteristik dengan FTIR dilakukan dengan cara *scan* melalui instrumen FTIR pada satu formula dispersi padat yang masuk dalam formula optimum. *Scan* dilakukan pada panjang gelombang 600-4000 cm^{-1} . Perbandingan ada tidaknya puncak atau terjadinya pergeseran puncak dalam kurva FTIR dispersi padat yang dibandingkan dengan kurva FTIR Glibenklamid dapat mengindikasikan terdapat ikatan kimia baru yang terbentuk.

b. Uji Karakteristik DSC Glibenklamid dan Dispersi Padat

Pengujian karakteristik dengan DSC dilakukan dengan cara memanaskan 2 mg formula dispersi padat yang masuk dalam formula optimum pada *aluminium pan* kedap udara dengan kecepatan pemanasan 10⁰C/menit antara 30-300⁰C. Sebagai standar dilakukan juga perlakuan yang sama pada *aluminium pan* berisi glibenklamid. Kurva DSC dispersi padat dibandingkan dengan kurva DSC glibenklamid untuk melihat adanya puncak atau pergeseran puncak pada suhu tertentu yang dapat mengindikasikan perubahan titik lebur yang berbeda. Perubahan titik lebur ini dapat mengindikasikan terbentuknya kompleks antara bahan obat dengan bahan pembawa.

c. Uji Karakteristik SEM Glibenklamid dan Dispersi Padat

Dilakukan pengamatan bentuk dan morfologi formula dispersi padat yang masuk dalam formula optimum dengan menggunakan alat *Scanning Electron Microscopy* (SEM). Sejumlah kecil sampel dipreparasi dan diamati dengan voltase 5 kV pada pembesaran 1000 kali, kemudian dibandingkan bentuk dan morfologi antara glibenklamid, PEG 6000, PVP K-30 dan dispersi padat yang terpilih.

