



OPTIMASI SUHU DAN LAMA PEMANASAN DALAM PEMBENTUKAN
KOMPLEKS INKLUSI GLIBENKLAMID- β -SIKLODEKSTRIN DENGAN
METODE *SEALED-HEATING*

SKRIPSI

Oleh:

Aslyni Putri Suranina Barus

Nim 112210101057

FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER

2015



OPTIMASI SUHU DAN LAMA PEMANASAN DALAM PEMBENTUKAN
KOMPLEKS INKLUSI GLIBENKLAMID- β -SIKLODEKSTRIN DENGAN
METODE *SEALED-HEATING*

SKRIPSI

Diajukan guna melengkapi tugas akhir dan memenuhi salah satu syarat untuk
menyelesaikan Pendidikan Strata Satu Fakultas Farmasi dan mencapai gelar
Sarjana Farmasi

OLEH:

Aslyni Putri Suranina Barus

NIM. 112210101057

FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER

2015

PERSEMBAHAN

Skripsi ini saya persembahkan untuk:

1. Allah Tri Tunggal Maha Kudus, yang memberikan semua berkat, cinta dan kasihnya dalam hidup saya sehingga saya masih dapat merasakan suka cita penuh dalam kehidupan saya.
2. Kedua orang tuaku tercinta Mamak Murni Br Sembiring S.Pd dan Bapak Swingly Barus serta kedua abangku Ade Putra Suranta Barus S.Ter dan Adiyana Putra Suranta Barus S.Kom yang selalu mendukung setiap langkahku secara moril maupun materil dan tak henti-hentinya mencintai serta mendoakanku.
3. Pahlawan tanpa tanda jasa yang telah membimbing saya dari Sekolah Dasar (SD) sampai Perguruan Tinggi yang terhormat.
4. Teman-teman angkatan 2011 yang selalu memberikan semangat dan bantuan selama perkuliahan.
5. Almamater tercinta, Fakultas Farmasi Universitas Jember.

MOTTO

“Bersukacitalah dalam pengharapan, sabarlah dalam kesesakan dan bertekunlah dalam doa”

(Roma 12:12)

“Segala sesuatu yang kamu kehendaki supaya orang perbuat kepadamu, perbuatlah demikian juga kepada mereka. Itulah isi seluruh hukum Taurat dan kitab para Nabi”

(Matius 7:12)

“ Bila kamu tidak dapat memiliki apa yang kamu sukai, maka sukailah apa yang kamu miliki”

PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Aslyni Putri Suranina Barus

Nim : 112210101057

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa skripsi yang berjudul: Optimasi Suhu dan Lama Pemanasan dalam Pembentukan Kompleks Inklusi Glibenklamid-Beta Siklodekstrin dengan Metode *Sealed-Heating* adalah benar-benar hasil karya saya sendiri, kecuali dalam pengutipan substansi disebutkan sumbernya, dan belum pernah diajukan pada institusi 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 ada tekanan dan paksaan dari pihak manapun serta bersedia mendapat sanksi akademik jika ternyata di kemudian hari ini tidak benar.

Jember, 8 Desember 2015

Yang Menyatakan

Aslyni Putri Suranina Barus

NIM. 112210101057

SKRIPSI

**OPTIMASI SUHU DAN LAMA PEMANASAN DALAM PEMBENTUKAN
KOMPLEKS INKLUSI GLIBENKLAMID- β -SIKLODEKSTRIN DENGAN
METODE *SEALED-HEATING***

Oleh

Aslyni Putri Suranina Barus

NIM 112210101057

Pembimbing

Dosen Pembimbing Utama : Lidya Ameliana, S.Si., Apt., M.Farm

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

PENGESAHAN

Skripsi berjudul “Optimasi Suhu dan Lama Pemanasan dalam Pembentukan Kompleks Inklusi Glibenklamid- β -Siklodekstrin dengan Metode *Sealed-Heating*” telah diuji dan disahkan oleh Fakultas Farmasi Universitas Jember pada :

Hari, Tanggal : Selasa, 8 Desember 2015

Tempat : Fakultas Farmasi Universitas Jember

Tim Penguji :

Dosen Pembimbing Utama

Lidya Ameliana, S.Si., Apt., M.Farm
NIP. 198004052005012005

Dosen Pembimbing Anggota

Dwi Nurrahmanto, S.Farm., M.Sc., Apt
NIP. 198401242008011001

Dosen Penguji I

Eka Deddy Irawan, S.Si., M.Sc., Apt
NIP. 197503092001121001

Dosen Penguji II

Dian Agung P., S. Farm., M. Farm., Apt
NIP. 198410082008121004

Mengesahkan
Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember



Lestyo Wulandari, S.Si., Apt., M.Farm
NIP. 197604142002122001

RINGKASAN

Optimasi Suhu dan Lama Pemanasan dalam Pembentukan Kompleks Inklusi Glibenklamid- β -Siklodekstrin dengan Metode Sealed-Heating: Aslyni Putri Suranina Barus; 2015; 81 halaman; Fakultas Farmasi Universitas Jember

Kelarutan obat merupakan aspek yang paling penting dalam proses absorpsi obat dalam tubuh namun banyak obat yang memiliki kelarutan yang sangat rendah, sehingga membatasi penyerapannya didalam tubuh. Glibenklamid merupakan salah satu obat yang memiliki kelarutan yang sangat rendah dalam air. Salah satu hal yang dapat dilakukan untuk meningkatkan absorpsi obat-obat yang sukar larut dalam air adalah dengan meningkatkan kelarutannya melalui pembentukan kompleks inklusi.

Kompleks inklusi merupakan salah satu teknologi partikel dengan mekanisme penjebakan bagian non polar dari senyawa obat (*guest*) ke dalam rongga *host* (β -Siklodekstrin). Bagian non polar dari molekul *guest* akan digantikan oleh bagian polar dari β -Siklodekstrin. Teknologi ini mampu meningkatkan kelarutan senyawa *guest* didalam air yang cukup signifikan.

Pada penelitian ini dibuat kompleks inklusi menggunakan metode *sealed-heating* dengan glibenklamid sebagai bahan aktif dan β -Siklodekstrin sebagai polimer. Glibenklamid merupakan agen antidiabetes tipe 2 yang sukar larut dalam air, umumnya hanya dapat diserap sekitar 45% oleh tubuh. β -Siklodekstrin merupakan agen pengkompleks yang memiliki rongga internal yang bersifat lipofil dan rongga eksternal bersifat hidofil.

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui suhu dan lama pemanasan yang paling baik dalam pembentukan kompleks inklusi glibenklamid- β -CD menggunakan metode *sealed-heating*. Formula yang terbentuk akan dievaluasi

dengan uji *moisture content*, uji kelarutan visual dan uji kelarutan kuantitatif, uji homogenitas dan uji disolusi. Data hasil uji disolusi akan dianalisis menggunakan *factorial design* dengan persen pelepasan kumulatif sebagai respon. Formula terpilih dengan persen pelepasan kumulatif yang optimum kemudian dikarakterisasi menggunakan DSC.

Pengaruh suhu dan lama pemanasan serta interaksinya terhadap respon persen pelepasan kumulatif dapat diketahui dari nilai efek faktor. Suhu memberikan efek yang positif terhadap respon yang artinya semakin tinggi suhu akan memberikan nilai respon pelepasan kumulatif yang semakin tinggi. Faktor lama pemanasan juga memberikan efek yang positif terhadap respon sehingga dapat dikatakan juga bahwa semakin lama formula dipanaskan akan meningkatkan respon persen pelepasan kumulatif. Interaksi antara kedua faktor tersebut juga memiliki efek yang positif terhadap respon pelepasan kumulatif. Satu formula optimum yang terpilih dari hasil optimasi dengan *factorial design* ialah formula FAB dengan suhu pemanasan sebesar 90⁰C dan lama pemanasan selama 90 menit yang memberikan respon persen pelepasan kumulatif sebesar 87,24 %.

Formula terpilih dikarakterisasi menggunakan DSC dengan glibenklamid dan siklodekstrin sebagai pembanding. Hasil uji DSC menunjukkan adanya pergeseran titik leleh glibenklamid pada formula FAB yang menandakan terbentuknya kompleks inklusi. *Peak* terbesar ditunjukkan pada titik leleh siklodekstrin, hal ini dikarenakan mekanisme kompleks dimana siklodekstrin menyelubungi glibenklamid.

PRAKATA

Puji syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa, atas semua rahmat dan kasih karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “ *Optimasi Suhu dan Lama Pemanasan dalam Pembentukan Kompleks Inklusi Glibenklamid- β -Siklodekstrin dengan Metode Sealed-Heating*”. Skripsi ini disusun guna memenuhi salah satu syarat untuk menyelesaikan pendidikan strata satu (S1) pada Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bantuan, bimbingan dan motivasi dari banyak pihak, oleh karena itu, penulis ingin menyampaikan ucapak terima kasih banyak kepada:

1. Allah Tri Tunggal Maha Kudus yang memberikan kehidupan, berkat, cinta dan kasihnya dalam kehidupan penulis sehingga penulis masih dapat merasakan suka cita penuh;
2. Kedua orang tuaku tercinta Mamak Murni Br Sembiring S.Pd dan Bapak Swingly Barus yang telah memberikan cinta kasih yang tak terbatas dan tak pernah lupa menyebut nama penulis dalam lantunan doanya;
3. Ibu Lestyo Wulandari, S.Si., Apt., M.Farm selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember;
4. Ibu Lidya Ameliana, S.Si., Apt., M.Farm sebagai Dosen Pembimbing Utama dan Bapak Dwi Nurrahmanto, S.Farm., M.Sc., Apt sebagai Dosen Pembimbing Anggota yang telah berkenan untuk meluangkan waktu, pikiran dan perhatian dalam penulisan skripsi ini;
5. Bapak Eka Deddy Irawan, S.Si., M.Sc., Apt selaku Dosen Penguji I dan Bapak Dian Agung Pangaribowo, S. Farm., M. Farm., Apt selaku Dosen Penguji II yang telah banyak memberikan kritik dan saran untuk kemajuan skripsi ini;

6. Ibu Yuni Retnaningtyas, S.Si., M.Si., Apt selaku Dosen Pembimbing Akademik yang telah banyak memberikan arahan kepada penulis dalam menjalani studi;
7. Pahlawan tanpa tanda jasa Dosen Fakultas Farmasi Universitas Jember yang telah banyak memberikan ilmu kepada penulis;
8. Bu Itus, Mbak titin, Bu Wayan dan Mbak Hani yang membantu kelancaran proses penelitian penulis;
9. Kedua abangku Ade Putra Suranta Barus S.Ter dan Adiyana Putra Suranta Barus S.Kom yang selalu memotivasi dan memberikan semangat dalam setiap pilihan yang dibuat oleh penulis;
10. Keluarga besar IKMK (Ikatan Keluarga dan Mahasiswa Karo) yang menjadi orangtua dan saudara diperantauan;
11. Om Nurkayin dan Tante Fatimah yang telah banyak membantu penulis selama diperantauan serta Nikmatur Rohmah “partner the best” dan Atika Nur Fadillah saudara perempuan yang penulis miliki diperantauan;
12. Sahabat-sahabatku tersayang Tante Bame (Prenagia Aldina), Mume (Dewi Ni'ma L.Q), Mak Crewet (Binar Indah Marwati), Mbok Cah (Kadek Cahya Kusuma Dewi), Koncreng (Imelda Rosa Indira), Puy (Putri Ayu Aristanti), Docha (Rifqi Wafda Rozana) yang selalu menjadi tempat curhat dikala senang dan galau.
13. Alumni IMK (Ikatan Mahasiswa Karo) Yustinus Sinuhaji, S.T; Otniel Chiko De Morgan Bangun, S.H; Agnatuis Perangin-angin, S.H; Berti Kemit, S.H; Fajar Tarigan, S.Si; Icha Loup Pinem, S.P; Ruth Tarigan, S.Farm., Apt; Okky Kaban; drg. Perpulungen Purba; Kornelius Purba, S.P yang selalu memberikan arahan dan semangat kepada penulis;
14. IMK Jember Angelia Theodora Sitepu, Indah Permata Barus, Ali Barus, Christian Ginting, Kristiana Siburian, Korinti Sembiring, Nevalia Sembiring, Rika Kaban, Erdilo Tarigan, Andika Bangun, Kiki Bangun, Viesta Sihombing

dan Hendry Tarigan S.T yang selalu memberikan canda tawa serta semangat dalam menjalani hari-hari;

15. GPdI (Greja Pentakosta di Indonesia) yang dengan setia menggembalakan penulis agar selalu dapat bertumbuh dalam iman dan semakin baik dalam menjalani kehidupan;
16. Teman seperjuangan di Laboratorium: Nidya Anggarsasi, Ditya Sagita, Kristin Dwi, Imroatul M, Mas Hendra K, Mbak Eva yang memberikan semangat dari canda tawa dan motivasi selama penulis melakukan penelitian;
17. Keluarga ASMEF yang menjadi “partner in crime” selama penulis menjalani studi dengan banyak kenangan dan pengalaman yang tak terlupakan;
18. Keluarga besar MPM (Majelis Permusyawaratan Mahasiswa) yang memberikan banyak pelajaran berorganisasi serta menjadi keluarga yang mendukung penulis dalam studi;
19. UKMKK (Unit Kegiatan Mahasiswa Kristen Protestan) tempat bertumbuh bersama dalam iman dengan kakak-kakak, teman dan adik-adik seiman;
20. ESSENSI tempat menyalurkan bakat dan kesenangan penulis akan seni khususnya bernyanyi;

Hanya doa dan ucapan terimakasih yang dapat penulis sampaikan atas semua kebaikan, dukungan dan pengalaman yang telah diberikan kepada penulis. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi pembaca dan pengembangan ilmu teknologi farmasi.

Jember, Desember 2015

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL.....	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	xiii
DAFTAR GAMBAR.....	xvi
DAFTAR TABEL.....	xvii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xviii
BAB I. PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	4
1.3 Tujuan.....	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	4
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1 Glibenklamid.....	5
2.2 Siklodekstrin.....	6
2.3 Kompleks Inklusi	9
2.4 Metode Pembentukan Klompleks Inklusi.....	12
2.5 Disolusi.....	13
2.6 Tinjauan <i>Factorial Design</i>	14

2.7	Evaluasi Kompleks Inklusi.....	15
2.7.1	Uji Kelarutan dan Uji Kelarutan Visual.....	15
2.7.2	Uji Homogenitas.....	15
2.7.4	Karakterisasi dengan DSC (<i>Differential Scanning Calorimetry</i>).....	16
BAB III. METODOLOGI PENELITIAN.....		18
3.1	Tempat dan Waktu.....	18
3.2	Alat dan Bahan.....	18
3.2.1	Alat.....	18
3.2.2	Bahan.....	18
3.3	Rancangan penelitian.....	18
3.4	Prosedur Penelitian.....	19
3.4.1	Optimumtimasi dengan Metode <i>factorial design</i>	19
3.4.2	Pembuatan Kompleks Inklusi Dengan Metode <i>Sealed-Heating</i>	21
3.4.3	Evaluasi Kompleks Inklusi.....	21
a.	Uji <i>Moisture Content</i>	21
b.	Uji Homogenitas dan Disolusi.....	21
1.	Pembuatan Larutan Baku Glibenklamid.....	21
2.	Disolusi.....	23
c.	Uji Kelarutan.....	24
3.5	Analisis data dengan Factorial Design dan Penentuan Daerah Optimum.....	25
5.6	Karakterisasi dengan DSC (<i>Differential Scanning Calorimetry</i>)..	25
BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN.....		27
4.1	Hasil Pembuatan Kompleks Inklusi Glibenklamid-β-Siklodekstrin.....	27
4.2	Evaluasi Kompleks Inklusi.....	29
4.4.1	Uji <i>Moisture Content</i>	29

4.4.2	Hasil Uji Kelarutan Visual dan Uji Kelarutan Kuantitatif.....	30
4.4.2	Uji Homogenitas.....	33
4.3	Hasil Penentuan Persen Pelepasan Kumulatif.....	34
4.3.1	Pembuatan Kurva Baku Glibenklamid.....	34
4.3.2	Hasil Uji Disolusi.....	35
4.4	Analisis Factorial Design dan Penentuan Daerah Optimum.....	38
4.5	Karakterisasi dengan DSC (Differential Scanning Calorimetry)	43
BAB V. PENUTUP.....		45
5.1	Kesimpulan.....	45
5.2	Saran.....	45
DAFTAR PUSTAKA.....		46
LAMPIRAN.....		50

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Struktur Glibenklamid	5
Gambar 2.2 Bentuk Molekul dari β -CD	7
Gambar 2.3 Bentuk Molekul β -CD Dengan Tujuh Unit Glukopiranos.....	9
Gambar 2.4 Contoh Pergerakan Molekul dalam Proses Pembentukan Kompleks	10
Gambar 4.1 Hasil Pembuatan Empat Formula Kompleks Inklusi Glibenklamid- β -CD.....	29
Gambar 4.2 Hasil Uji Kelarutan Visual.....	31
Gambar 4.3 Spektra Panjang Gelombang Glibenklamid dalam Dapar Posfat-NaOH.....	34
Gambar 4.4 Kurva Baku Glibenklamid dalam Dapar Posfat-NaOH.....	35
Gambar 4.5 Profil disolusi formula I, A, B, AB dan Glibenklamid Murni.....	36
Gambar 4.6 <i>Contour Plot</i> dari Respon Persen Pelepasan Kumulatif.....	42
Gambar 4.7 <i>Overlay Plot</i> dari Respon Persen Pelepasan Kumulatif.....	43

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Karakteristik CD.....	7
Tabel 2.2 Uji Praklinik β -CD.....	9
Tabel 3.1 Rancangan <i>Factorial Design</i> untuk Dua Faktor dan Dua <i>Level</i>	20
Tabel 3.2 Susunan <i>Level</i> Faktor Berdasarkan <i>Factorial Design</i>	20
Tabel 3.3 Komposisi Bahan dan Kegunaan	21
Tabel 4.1 Hasil Pengamatan Organoleptis Kompleks Inklusi.....	28
Tabel 4.2 Hasil Uji <i>Moisture Content</i>	30
Tabel 4.3 Hasil Hasil Uji Kelarutan Secara Kuantitatif.....	32
Tabel 4.4 Hasil Analisis LSD Uji Kelarutan.....	32
Tabel 4.5 Hasil Uji Homogenitas.....	33
Tabel 4.6 Hasil Pengujian Persen Pelepasan Kumulatif.....	37
Tabel 4.7 Nilai Respon Persen Pelepasan Kumulatif Semua Formula.....	38
Tabel 4.8 Nilai Efek Faktor Suhu, Lama Pemanasan dan Interaksinya.....	39
Tabel 4.9 Tabel 4.1 Hasil Uji ANOVA dari <i>Factorial Design</i>	41
Tabel 4.10 Solusi yang Ditawarkan Oleh <i>Factorial Design</i>	43
Tabel 4.11 Hasil Uji DSC Formula FAB Kompleks Inklusi Glibenklamid- β -CD....	44

DAFTAR LAMPIRAN

A. <i>Certificate Of Analysis</i> Glibenklamid.....	50
B. <i>Certificate Of Analysis</i> Beta Siklodekstrin.....	52
C. <i>Scanning</i> Panjang Gelombang Glibenklamid.....	53
D. Kurva Baku Glibenklamid Dalam Dapar Possfat pH 7,4.....	55
E. Hasil Uji Kelarutan.....	57
F. Hasil Uji Homogenitas.....	60
G. Hasil Uji Disolusi.....	63
H. Gambar <i>Contour Desirability</i>	73
I. Hasil Analisi ANOVA <i>Factorial Design</i>	74
J. Perhitungan Efek Faktor dan Interaksi Terhadap Persen Pelepasan Kumulatif.....	76
K. Hasil Uji DSC.....	77
L. Dokumentasi Penelitian.....	80

BAB I. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Glibenklamid adalah turunan sulfonilurea yang digunakan dalam pengobatan diabetes melitus yang tidak tergantung insulin (NIDDM). Glibenklamid merupakan salah satu obat yang paling banyak diresepkan karena merupakan *antihyperglycemic* yang bekerja dalam durasi yang panjang. Menurut *Biopharmaceutical Classification System* (BCS) glibenklamid diklasifikasikan dalam obat golongan BCS kelas II, yang berarti memiliki permeabilitas yang tinggi dan kelarutan dalam air yang rendah (Bachhav *et al.*, 2009).

Kelarutan obat dalam air merupakan salah satu faktor yang sangat mempengaruhi ketersediaan obat dalam plasma. Kelarutan obat berpengaruh terhadap pembuatan, penyerapan serta aktivitas biologisnya, sehingga hal ini sangat penting untuk diperhatikan dalam pengembangan formulasi obat (Miranda *et al.*, 2011). Berdasarkan FI V (2014) glibenklamid merupakan senyawa yang sukar larut dalam metilen klorida, sukar larut dalam etanol dan metanol dan praktis tidak larut dalam air.

Banyak upaya yang dilakukan dalam peningkatan kelarutan senyawa obat. Salah satu upaya yang dilakukan adalah teknik reduksi ukuran partikel yang dapat dilakukan dengan *mechanical micronization* dan *engineered particle size control*. Peningkatan kelarutan suatu senyawa obat juga dapat dilakukan melalui pengolahan partikel seperti sistem pengantaran obat *solid self-emulsifying*, *polymeric micelles*, *freeze dried liposomes*, *solid lipid nanoparticles* dan pembentukan kompleks inklusi dengan siklodekstrin (Khadka *et al.*, 2014).

Siklodekstrin (CD) adalah molekul yang berasal dari alam, didapatkan melalui degradasi pati oleh *cycloglycosyl transferase amylases* (CGTase) yang dihasilkan

oleh golongan basil diantaranya *Bacillus macerans* and *Bacillus circulans*. CD merupakan oligosakarida siklik yang terdiri dari enam(α -CD), tujuh (β -CD)), delapan(γ -CD) atau lebih unit glukopiranososa yang dihubungkan oleh ikatan α -(1,4). Diantara ketiga jenis CD, β -CD yang paling banyak digunakan karena ukuran dari rongganya paling pas untuk molekul *guest*, pembuatannya tidak memerlukan teknologi yang canggih dan harganya murah (Kumar K *et al.*, 2013) (Valle, 2003).

Keunggulan utama senyawa oligosakarida ini yaitu pada struktur cincin dan kemampuannya memasukkan molekul *guest* ke dalam rongga internalnya. Rongga tengah CD terdiri dari residu glukosa yang bersifat hidrofobik dan bagian eksternal yang bersifat hidrofilik karena adanya gugus hidroksil. Dalam larutan air, molekul air di dalam rongga CD dapat dengan mudah digantikan oleh molekul atau bagian molekul non polar membentuk sebuah kompleks inklusi antara *host* dan *guest* (CD dan molekul obat) yang dapat diisolasi (Bilensoy, 2011). Molekul *guest* yang dapat masuk kedalam rongga ini harus memiliki ukuran molekul yang lebih kecil dari diameter rongga CD (Dodziuk, 2006).

Mekanisme pembentukan kompleks inklusi secara umum diawali dengan perpindahan air dari rongga CD. Terjadi peningkatan ikatan hidrogen akibat dari keluarnya air menuju bagian luar CD. Molekul *guest* masuk kedalam rongga dan terjadi interaksi hidrofobik antara molekul *guest* dengan rongga dalam dari CD (Kumar K *et al.*, 2013).

Metode yang digunakan dalam pembentukan kompleks inklusi antara CD dengan senyawa *guest* memiliki pengaruh yang signifikan terhadap produk akhir seperti hasil, kelarutan, dan stabilitas kompleks (Bilensoy, 2011). Metode pembentukan kompleks inklusi antara lain adalah *Co-Evaporation*, *Spray Drying* dan *Freeze Drying*, *Kneading*, *Sealed-Heating*, *Supercritical Carbon Dioxide* dan *Microwave Treatment* (Bestari, 2014). Metode pembuatan harus disesuaikan dengan tingkat produksi (skala industri atau laboratorium) dan tujuan pembuatan (yaitu, peningkatan kelarutan atau peningkatan stabilitas) (Bilensoy, 2011).

Sebelumnya penelitian mengenai kompleks inklusi telah dilakukan Prasad *et al* (2014) tentang peningkatan disolusi dari glibenklamid melalui pembentukan kompleks inklusi dengan β -CD. Pembuatan kompleks dilakukan menggunakan metode *Kneading*, *Co-Precipitation* dan *Neutralization* dengan rasio molar 1:1 dan 1:2. Hasil percobaan menunjukkan bahwa laju disolusi paling besar didapatkan dari kompleks inklusi dengan perbandingan molar 1:2 menggunakan metode *Neutralization*.

Dalam pembentukan kompleks, satu molekul *guest* dapat berikatan dengan satu atau lebih molekul CD atau dua molekul *guest* dapat berikatan dengan satu molekul CD. Hal ini yang menyebabkan pentingnya penentuan rasio molar dilakukan (Bilensoy, 2011). Pada penelitian ini digunakan β -CD dalam pembentukan kompleks inklusi dengan senyawa aktif glibenklamid dengan rasio molar 1:2 menggunakan metode *Sealed-Heating* (pemanasan). Metode ini dipilih karena merupakan metode yang paling sederhana dan mudah dibanding dengan metode pembentukan kompleks lainnya. Pemanasan dilakukan pada suhu yang berbeda dengan rentang waktu yang berbeda pula. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui suhu serta lama pemanasan yang akan memberikan persen pelepasan glibenklamid paling baik.

Uji disolusi juga akan dilakukan untuk melihat laju pelepasan glibenklamid dari kompleks inklusi yang dihasilkan dari masing-masing titik percobaan dengan glibenklamid murni yang digunakan sebagai kontrol. Selanjutnya dilakukan karakterisasi kompleks inklusi terhadap formula yang memberikan persen pelepasan terbesar dari hasil analisis *factorial design* dengan faktor suhu dan lama pemanasan. Karakterisasi yang akan dilakukan menggunakan instrumen DSC (*Differential Scanning Calorimetry*).

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimanakah pengaruh suhu dan lama pemanasan yang digunakan dalam metode *sealed-heating* terhadap persen pelepasan kompleks inklusi glibenklamid- β -CD?
2. Berapakah suhu dan lama pemanasan optimum yang memberikan persen pelepasan glibenklamid paling baik?

1.3 Tujuan

1. Untuk mengetahui pengaruh suhu dan lama pemanasan terhadap persen pelepasan glibenklamid dari kompleks inklusi yang terbentuk.
2. Untuk mengetahui suhu dan lama pemanasan yang memberikan persen pelepasan glibenklamid paling optimum menggunakan *factorial design*.

1.4 Manfaat Penelitian

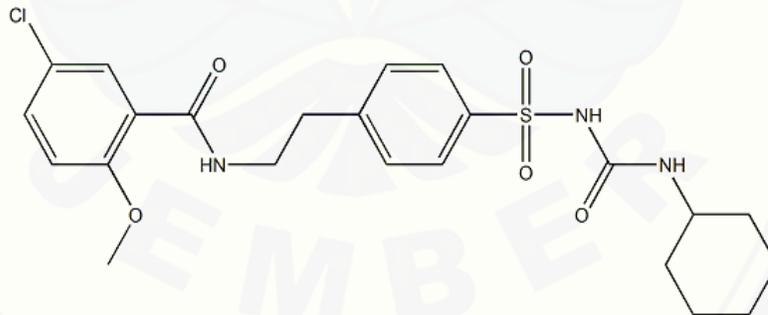
Untuk memberikan informasi ilmiah suhu dan lama pemanasan paling optimal dalam pembuatan kompleks inklusi glibenklamid- β -CD dengan metode *Sealed-Heating* yang digunakan dalam penelitian ini.

BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Glibenklamid

Glibenklamid atau gliburid adalah golongan sulfonilurea generasi kedua. Glibenklamid digunakan dalam pengobatan diabetes melitus tipe 2 yang tidak tergantung pada insulin atau *Non-Insulin-Dependent diabetes mellitus (NIDDM)*. Obat ini sering diresepkan dalam pengobatan diabetes melitus karena merupakan anti hiperglikemik yang memiliki aksi yang panjang (Bachhav *et al.*, 2009).

Glibenklamid bekerja dengan menghambat kanal kalium ATP-*sensitive* pada sel beta pankreas. Penghambatan ini akan menyebabkan depolarisasi membran sel yang menghasilkan tegangan sehingga kanal kalsium akan membuka. Hal ini menyebabkan peningkatan kalsium intraseluler dalam sel beta, yang merangsang pelepasan insulin (Dhillon *et al.*, 2014). Struktur glibenklamid dapat dilihat dari gambar 2.1.



Gambar 2. 1 Struktur Glibenklamid (European Pharmacopoeia, 2005)

Nama kimia dari glibenklamid adalah 1-[[4-[2-[(5-Chloro-2 methoxybenzoyl) amino]ethyl]phenyl]sulphonyl]-3-cyclohexylurea dengan rumus molekul

$C_{23}H_{28}N_3O_5S$ dan berat molekul (BM) sebesar 494,0. Glibenklamid merupakan hablur berwarna putih atau hampir putih, tidak berbau atau hampir tidak berbau. Kelarutan dari glibenklamid yaitu sukar larut dalam metilen klorida, sukar larut dalam etanol dan metanol dan praktis tidak larut dalam air (Depkes RI, 2014). Senyawa ini merupakan obat golongan asam lemah dengan pKa 5,3 dan memiliki titik leleh sebesar $169^{\circ}C$ - $174^{\circ}C$ (Europhian Farmacope, 2005).

Menurut *Biopharmaceutical Classification System (BCS)* glibenklamid termasuk dalam obat golongan kelas II yang berarti memiliki permeabilitas yang tinggi dengan kelarutan yang rendah (Bachhav *et al.*, 2009). Kelarutan dari obat ini tergantung pada pH. Kelarutan glibenklamid sangat kecil pada kondisi pH asam dan netral pada suhu $37^{\circ}C$ (<0.004 mg / ml) dan sedikit meningkat dalam keadaan basa (0,02 mg / ml) (Dhillon *et al.*, 2014). Hal ini menyebabkan bioavalibilitas dari obat ini rendah karena hanya sekitar 45% dari dosis obat yang dikonsumsi secara peroral dapat diserap melalui saluran pencernaan. Dapat disimpulkan peningkatan kelarutan glibenklamid dianggap sebagai langkah yang baik untuk meningkatkan penyerapan dari obat tersebut (Obaidat *et al.*, 2009).

2.2 Siklodekstrin

Siklodekstrin (CD) adalah golongan oligosakarida siklik yang terdiri dari enam (α - CD), tujuh (β - CD), delapan (γ - CD) atau lebih unit glukopiranososa yang dihubungkan oleh ikatan α -(1,4) . CD juga dikenal sebagai sikloamilosa, siklomaltosa dan Schardinger dekstrin (Valle, 2003). CD adalah molekul yang berasal dari alam, didapatkan melalui degradasi pati oleh *cycloglycosyl transferase amylases* (CGTases) yang dihasilkan oleh golongan basil diantaranya *Bacillus macerans* dan *Bacillus circulans* (Bilensoy, 2011).

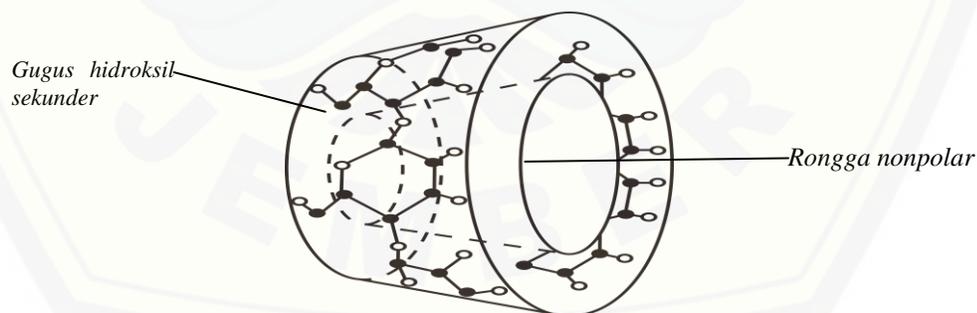
Dari ketiga jenis CD, β -CD merupakan golongan CD yang paling banyak digunakan. Hal ini dikarenakan β -CD memiliki ukuran rongga yang cocok dengan banyak senyawa *guest*. Pembuatan β -CD juga relatif lebih mudah dibanding jenis CD

yang lain karena tidak membutuhkan teknologi yang canggih dan harganya relatif lebih murah (valle, 2003). Karakterisasi masing-masing siklodekstrin dapat dilihat pada tabel 2.1.

Tabel 2. 1 Karakterisasi CD (valle, 2003)

Sifat	α -Cyclodextrin	β -Cyclodextrin	γ -Cyclodextrin
Jumlah unit glukopiranososa	6	7	8
Berat molekul	972	1135	1297
Kelarutan dalam air (25 ⁰ C % w/v)	14.5	1.85	23.2
Diameter luar (Å)	14.6	15.4	17.5
Diameter rongga (Å)	4.7-5.3	6.0-6.5	7.5-8.3
Tinggi torus (Å)	7.9	7.9	7.9
Volume rongga (Å ³)	147	262	472

CD merupakan molekul cincin, namun karena kurangnya daya rotasi bebas pada tingkat ikatan antara unit glukopiranososa, sehingga molekul yang terbentuk tidak silindris, melainkan berbentuk toroidal atau kerucut. Berdasarkan bentukannya, bagian hidroksil primer terdapat pada bagian kerucut yang lebih sempit sedangkan hidroksil sekunder menempati bagian kerucut yang lebih luas. Bentuk molekul CD ditunjukkan pada gambar 2.2 (Kumar K *et al.*, 2013).



Gambar 2. 2 Bentuk Molekul dari β - CD (Miranda *et al.*, 2011)

Karena faktor sterik dan ketegangan cincin, CD dengan unit glukopiranososa kurang dari 6 tidak dapat bertahan lama. Kelarutan CD lebih rendah dibandingkan asiklik sakarida yang mirip dengan CD. Ini merupakan konsekuensi dari ikatan yang

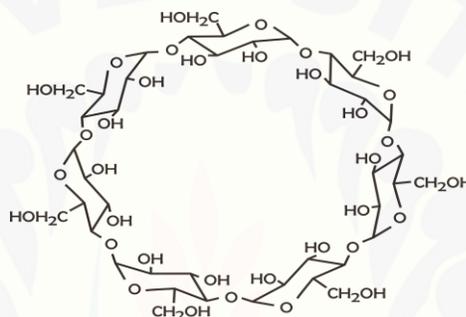
kuat pada molekul CD di dalam kisi kristalnya. β -CD dengan 7 unit glukopiranos, ikatan hidrogen intramolekular tampak di antara gugus-gugus hidroksil, mencegah formasi ikatan hidrogen dengan molekul air di sekelilingnya dan menjadikan kelarutan dalam air rendah (Dodziuk, 2006).

CD dapat digunakan sebagai molekul *container* untuk senyawa-senyawa organik, anorganik, organometalik dan metalorganik dalam bentuk molekul netral, anionik, kationik maupun dalam bentuk radikal. Banyak penelitian mengenai penggunaan CD menunjukkan bahwa CD mampu untuk berikatan spesifik dengan beberapa molekul, ion maupun radikal dimana kemampuan ini disebut *molecul recognition* dan mampu berikatan spesifik dengan molekul tamu yang bersifat enansiomer yang disebut *chiral recognition* (Dodziuk, 2006). Hal ini yang mengakibatkan CD dapat digunakan secara luas sebagai *container* untuk berbagai molekul *guest*.

Dalam penyimpanan, CD stabil dalam keadaan padat jika dilindungi dari kelembaban yang tinggi. Senyawa CD merupakan polimer yang higroskopis yang dapat menyerap molekul air dari lingkungan. Oleh sebab itu CD harus disimpan dalam wadah tertutup rapat, di tempat yang sejuk dan kering (Rowe, 2009).

β -CD adalah golongan CD yang paling umum digunakan, meskipun kelarutannya rendah. CD golongan ini tersedia secara komersial dari sejumlah sumber dan mampu membentuk kompleks inklusi dengan sejumlah molekul *guest* pada penggunaannya dalam bidang farmasi. β -CD bersifat nefrotoksik dan tidak boleh digunakan dalam formulasi parenteral. β -CD terutama digunakan dalam formulasi tablet dan kapsul (Rowe, 2009). β -CD memiliki nama lain b-CD beta-cycloamylose; beta-dekstrin; betadexum; Cavamax W7 Pharma; cycloheptaamylose; cycloheptaglucan; cyclomaltoheptose atau Kleptose. β -CD larut dalam 200 bagian propilen glikol; 1 : 50 dalam air pada suhu 20⁰C; 1 : 20 dalam air pada suhu 50⁰C; praktis tidak larut dalam aseton, etanol (95%), dan metilen klorida (Rowe, 2009). Bentuk dari β -CD ditunjukkan dari gambar 2.3.

Sifat utama dari β -CD adalah lebih tidak iritatif dibanding dengan α -CD dalam injeksi intramuskular, mengikat kolesterol, dalam penggunaan secara peroral hanya sebagian kecil yang terabsorpsi (1-2%) pada lambung. β -CD tidak mengalami metabolisme di lambung, tapi dimetabolisme oleh bakteri di sekum dan usus besar. Degradasi dan fermentasi oleh bakteri di usus besar dapat menyebabkan produksi gas dan diare (Valle, 2003). Hasil uji toksisitas praklinik untuk β -CD dalam Rowe, 2009 dapat dilihat pada tabel 2.2.



Gambar 2. 3 Bentuk Molekul β -CD dengan Tujuh Unit Glukopiranososa (Valle, 2003)

Tabel 2.2 L_D 50 Uji Praklinik β -CD (Rowe, 2009)

Hewan	L_D 50 (g/KgBB)	Rute pemberian
Mencit	0,33	Intra Peritoneal
Mencit	0,41	Subkutan
Tikus	0,36	Intra Peritoneal
Tikus	1,00	Intra Vena
Tikus	18,80	Peroral
Tikus	3,70	Subkutan

2.3 Kompleks Inklusi

Kompleks inklusi merupakan suatu kecocokan dimensional antara *Host* (molekul CD) dengan molekul *guest* (Valle, 2003). β -CD yang terdiri dari residu glukosa yang bersifat lipofilik, dalam air secara reversibel dapat menjebak *guest* atau bagian dari *guest* yang memiliki ukuran molekul yang sesuai untuk membentuk kompleks inklusi. Pembentukan kompleks inklusi merupakan keseimbangan antara

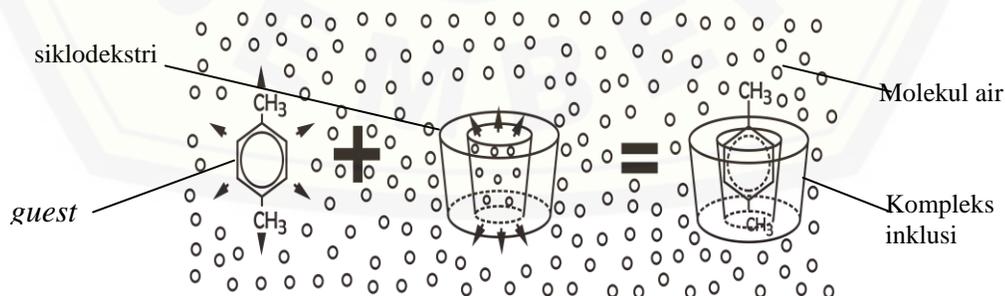
free guest dan CD (Bilensoy, 2011). Beberapa studi menyatakan bahwa faktor utama yang terlibat dalam kompleks inklusi adalah ikatan van der Waals dan interaksi hidrofobik namun, ikatan hidrogen dan efek sterik juga memiliki kontribusi (Ogawa *et al.*, 2014).



Proses utama pembentukan kompleks adalah pelepasan molekul air dengan entalpi yang tinggi dari rongga CD. Molekul air keluar dari rongga diakibatkan oleh molekul tamu yang lebih bersifat nonpolar yang mengikuti prinsip *like dissolve like* dan membentuk ikatan nonpolar sehingga menurunkan regangan dari cicin CD yang menghasilkan energi yang lebih rendah dan lebih stabil. Adapun tahapan pembentukan kompleks inklusi secara umum menurut Kumar K *et al* (2013) yaitu :

1. Perpindahan molekul air yang bersifat polar dari rongga CD yang bersifat nonpolar.
2. Peningkatan jumlah ikatan hidrogen yang terbentuk sebagai akibat keluarnya air dan menuju bagian luar CD yang lebih besar dan polar. Penurunan interaksi antara *guest* hidrofobik dan lingkungan berair.
3. Peningkatan interaksi hidrofobik sebagai akibat masuknya *guest* ke dalam rongga CD yang nonpolar.

Berikut merupakan contoh pergerakan molekul yang terjadi dalam pembentukan kompleks yang ditunjukkan pada gambar 2.4.



Gambar 2. 4 Contoh Pergerakan Molekul dalam Proses Pembentukan Kompleks Inklusi (Bilensoy, 2011)

Pembentukan kompleks inklusi menggunakan metode *sealed-hating* tidak melalui proses pelarutan. Proses pembentukan kompleks diawali dengan proses sublimasi dari molekul *guest*. Proses pembentukan ini memiliki dua tahap yaitu tahap awal dan tahap lambat. Tahap awal merupakan tahap dimana senyawa *guest* terlebih dahulu mengalami sublimasi, selanjutnya senyawa *guest* akan diabsorpsi ke permukaan β -CD yang dilanjutkan dengan tahap pembentukan kompleks dengan masuknya senyawa *guest* kedalam rongga β -CD (Watanabe, 1996).

Tidak ada ikatan kovalen terbentuk atau putus selama pembentukan kompleks *guest*-CD dan dalam air. Ikatan non kovalen yang terjadi bersifat *reversible*, sehingga molekul *guest* dapat terpisah kembali dari CD. Molekul *guest* bebas berada dalam keseimbangan molekul melalui pembentukan ikatan dengan dalam rongga CD (Loftsson *et al.*, 1996). Kompleks *guest*-CD (atau CD sendiri) mengalami *self-associate* untuk membentuk agregat atau misel dalam larutan air, dan agregat tersebut dapat melarutkan *guest* melalui mekanisme *noninclusion complexation* (Bilensoy, 2011).

Kompleks inklusi yang terbentuk antara *guest*-CD juga tergantung pada ukuran masing-masing molekul *guest* dan *host* (CD). Satu molekul *guest* dapat berinteraksi dengan satu atau dua (atau lebih) molekul CD (perbandingan molar 1: 1 dan 1: 2), atau sebaliknya satu atau dua molekul *guest* dapat berinteraksi dengan satu molekul CD (perbandingan molar 1: 1 dan 2: 1). Selain dari ukuran molekul dari *guest*-CD bentuk molekul dari *guest* juga berpengaruh dalam proses pembentukan kompleks. Bentuk dari molekul ini juga memungkinkan lebih dari satu molekul (bagian molekul) *guest* yang mampu berikatan dengan satu molekul CD. Molekul *guest* dengan rantai alifatik akan lebih cocok masuk ke dalam rongga CD kecil (α -CD), sedangkan molekul yang mengandung gugus fenil akan lebih cocok masuk ke dalam rongga CD yang lebih besar (β -CD/ γ -CD) (Bilensoy, 2011).

Obat-obat yang dapat digunakan sebagai molekul *guest* dalam pembentukan kompleks inklusi utamanya adalah obat-obat yang memenuhi persyaratan sebagai berikut:

- Molekul *guest* harus sebagian atau benar-benar non-polar,
- Massa molekuler relatif (BM) antara 100 sampai 500,
- Struktur kimianya harus memungkinkan pembentukan kompleks inklusi, dan
- Dosis tunggal yang tidak boleh lebih dari 30-50 mg (Selmeczi, 1987).

2.4 Metode Pembentukan Kompleks Inklusi

Selain karakteristik CD dan *guest*, yang juga berperan penting dalam pembentukan kompleks inklusi adalah metode pembuatan yang digunakan. Metode yang digunakan mempengaruhi hasil (kompleks yang terbentuk), kelarutan dan stabilitas dari kompleks. Selain itu, metode yang digunakan juga harus disesuaikan dengan skala produksi yang dilakukan serta tujuan dari pembentukan kompleks (Bilensoy, 2011).

Pada pembuatan kompleks inklusi dengan menggunakan metode *Sealed-Heating* CD, senyawa *guest* dan air ditempatkan dalam wadah kaca dengan jumlah air yang sangat kecil. Wadah ini kemudian ditutup rapat dan disimpan selama 10 sampai 60 menit, atau 3 jam, dalam oven pada suhu 75 sampai 90⁰ C. Pada proses ini banyak terbentuk partikel kristal namun masih meningkatkan kelarutan secara drastis (Bilensoy, 2011).

Pada pembentukan kompleks dengan metode *Sealed-Heating*, penting dilakukan penentuan suhu dan lama pemanasan yang digunakan karena akan mempengaruhi kompleks yang terbentuk. Tahap awal pembentukan kompleks pada metode *Sealed-Heating* adalah sublimasi dari molekul *guest*, sehingga suhu yang digunakan dalam pembentukan kompleks harus mampu menyebabkan sublimasi senyawa *guest* dalam wadah tertutup. Lama pemanasan menentukan kesempurnaan

dari proses pembentukan kompleks (Nakai *et al.*, 1990). Hal ini yang mengakibatkan kedua faktor diatas perlu dioptimasi.

2.5 Disolusi

Laju disolusi didefinisikan sebagai sejumlah zak aktif dalam bentuk sediaan padat yang terlarut dalam unit waktu tertentu dibawah kondisi yang terstandarisasi antarmuka cairan-padatan, suhu dan kondisi media (Hanson, 1995). Laju disolusi dapat dijelaskan dengan persamaan persamaan Noyes dan Whitney sebagai berikut:

$$\frac{dM}{dt} = \frac{D S}{h} (C_s - C) \dots \dots \dots (1)$$

$\frac{dM}{dt}$ = kecepatan pelarutan

D = koefisien difusi

S = luas permukaan zat

C_s = kelarutan zat

C = konsentrasi zat dalam larutan pada waktu t

h = tebal lapisan difusi. (Hanson, 1995).

Perubahan luas permukaan dari zat dapat menyebabkan peningkatan yang signifikan terhadap laju disolusi obat (Abdou, 1989).

Faktor yang mempengaruhi kecepatan disolusi suatu sediaan dapat dibagi menjadi tiga kategori utama yaitu: faktor yang berhubungan dengan sifat fisika kimia obat, faktor yang berhubungan dengan bentuk sediaan dan faktor yang berhubungan dengan alat disolusi dan parameter-parameter uji. Faktor yang mempengaruhi kecepatan disolusi yang berkaitan dengan sifat-sifat fisika kimia antara lain: kelarutan; ukuran partikel dan keadaan kristal, seperti polimorfisme; keadaan solvasi, hidrasi dan kompleksasi. Sifat fisik yang lain seperti berat jenis, viskositas dan kemampuan pembasahan juga berkontribusi terhadap masalah-masalah disolusi, seperti flokulasi, mengapung dan aglomerasi. Karakteristik absorpsi obat juga berpengaruh terhadap disolusi obat tertentu.

2.6 Tinjauan *Factorial Design*

Factorial design digunakan dalam percobaan di mana efek yang diberikan dari faktor atau kondisi berbeda pada hasil eksperimen yang dianalisis (Bolton & Bon, 2004). *Factorial design* merupakan aplikasi persamaan regresi yaitu teknik untuk memberi model hubungan antara variabel respon dengan satu atau lebih variabel bebas. Model yang dihasilkan dari analisis tersebut berupa persamaan matematika (Bolton & Bon, 1997). *Factorial design* digunakan untuk menentukan secara simulasi efek dari beberapa faktor dan interasinya yang signifikan. Analisis data pada percobaan ini dilakukan dengan menggunakan *factorial design* karena faktor yang dioptimasi dalam percobaan ini tidak memberikan efek yang sama (suhu dan lama pemanasan/waktu).

Beberapa hal harus diketahui untuk analisis dengan menggunakan *Factorial design* adalah: faktor yang akan diteliti, *level* faktor yang diteliti (aras atas dan aras bawah), serta respon yang akan diukur (dalam bentuk kuantitatif) (voight, 1995). Banyaknya percobaan yang dilakukan pada *factorial design* dapat ditentukan dengan rumus 2^n , dimana dua menunjukkan *level* dan n menunjukkan jumlah faktor yang digunakan (Kurniawan & suliman, 2009). Pada penelitian ini data akan dianalisis dengan *factorial design* dua faktor dan dua *level* 2^2 .

Analisis *factorial design* yang paling sederhana adalah pengujian dengan dua faktor dan dua *level* dengan jumlah percobaan sebanyak 2^2 (4). *Factorial design* dua *level* memiliki arti bahwa penelitian yang dilakukan pada dua *level* yang berbeda, yaitu *level* dan *level* tinggi sedangkan faktor yang digunakan adalah jumlah variabel yang digunakan dalam percobaan (suhu dan lama pemanasan). Persamaan umum dari *factorial design* adalah sebagai berikut:

$$Y = b_0 + b_a X_A + b_b X_B + b_{ab} X_A X_B \dots \dots \dots (2)$$

Y = hasil respon atau sifat yang diamati

X_A = aras bagian A

X_B = aras bagian B

b_0, b_a, b_b, b_{ab} = koefisien, dapat dihitung dari hasil percobaan

dari data dan rumus yang diperoleh maka dapat dibuat *contour plot* suatu respon tertentu yang sangat berguna dalam memilih komposisi campuran yang optimum. Besarnya efek dapat dicari dengan menghitung selisih antara rata-rata respon pada *level* tinggi dan rata-rata respon pada *level* rendah (Bolton & Bon, 1997).

2.7 Evaluasi Kompleks Inklusi

2.7.1 Uji Kelarutan dan Uji Kelarutan Visual

Pengamatan kelarutan ini dilakukan dengan dua cara yaitu secara kuantitatif dan kualitatif. Uji kelarutan visual dilakukan dengan mengambil serbuk sampel dan glibenklamid sebagai kontrol sebanyak 20 mg kemudian melarutkannya kedalam 22 mL pelarut. Sampel yang telah dicampur dengan pelarut, distirer selama 80 menit. Dilakukan pengamatan terhadap masing-masing larutan sampel secara visual dengan melihat kejernihan dan jumlah sampel yang tidak terlarut. Pengujian ini dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui kelarutan masing-masing formula kompleks inklusi dibandingkan dengan kelarutan glibenklamid murni secara visual.

Uji kelarutan kuantitatif dilakukan dengan mengambil serbuk sampel yang setara dengan 5 mg glibenklamid kemudian melarutkannya kedalam 10 mL pelarut. Pelarut yang digunakan dalam kedua pengujian ini adalah yaitu dapar fosfat pH 7,4. Sampel yang telah dicampur dengan pelarut, distirer selama 10 menit. Masing-masing larutan sampel disaring dan filtrat dianalisis kadarnya menggunakan spektrofotometer UV-Vis. Pengujian ini dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui kelarutan masing-masing formula kompleks inklusi secara kuantitatif yang dilihat konsentrasi glibenklamid terlarut.

2.7.3 Uji Homogenitas

Uji Homogenitas adalah suatu uji yang digunakan untuk mengetahui homogenitas suatu obat dalam granul ataupun sediaan. Uji ini dilakukan dengan cara menetapkan kadar sampel pada beberapa titik pengambilan sampel yang berbeda. Penetapan kadar ini dilakukan dengan menimbang sejumlah tertentu sampel dari

masing-masing titik pengambilan yang setara dengan 5 mg glibenklamid dan memasukkan kedalam labu ukur 100 mL. Sampel dilarutkan dengan dapar fosfat pH 7,4 dengan bantuan ultrasonik yang dilakukan selama 2 jam. Larutan disaring menggunakan kertas saring dan ditetapkan kadarnya menggunakan spektrofotometer UV-Vis. Uji homogenitas ini dilakukan dengan tiga kali replikasi. Parameter yang digunakan untuk menilai homogenitas adalah nilai CV. Semakin kecil nilai CV yang didapat maka semakin besar tingkat homogenitas sampel yang diuji.

2.7.4 Karakterisasi dengan DSC (*Differential Scanning Calorimetry*)

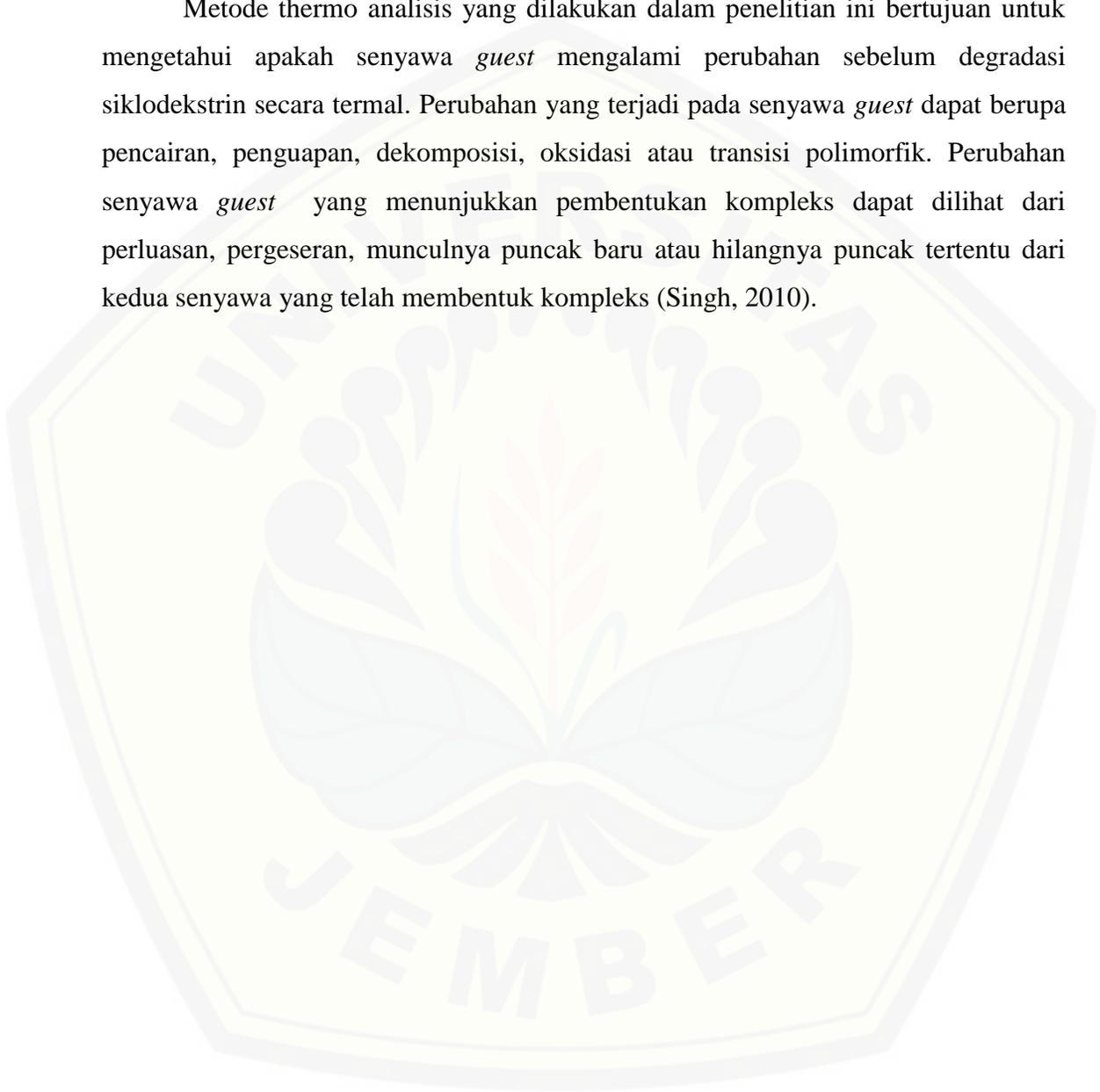
Differential Scanning Calorimetry (DSC) merupakan salah satu metode analisis termal alternatif yang digunakan untuk menentukan fase transisi temperature seperti titik leleh, onset solidifikasi, onset rekristalisasi, suhu penguapan dan lain-lain. DSC digunakan untuk menentukan aliran panas yang masuk dan keluar dari sampel serta untuk menentukan temperature termal selama perubahan temperatur yang terkontrol. Dalam ilmu farmasi dan industri makanan, aplikasi DSC digunakan untuk mempelajari fase transisi dibawah pengaruh atmosfer yang berbeda, suhu dan tingkat pemanasan atau pendinginan (Klančnik *et al.* 2010).

DSC merupakan analisis termal yang baik dan serbaguna dimana dimungkinkan untuk pengukuran sifat dari berbagai macam bahan. DSC menentukan suhu dan panas aliran terkait dengan transisi bahan dalam fungsi waktu dan suhu. Hal ini juga memberikan data kuantitatif dan kualitatif berupa data endotermik (penyerapan panas) dan eksotermis (pelepasan panas) selama proses transisi fisik bahan berupa perubahan fase, peleburan, transisi kaca, kristalisasi, oksidasi, dan perubahan akibat energi panas lainnya. Informasi ini membantu dalam identifikasi, pengolahan dan penggunaan bahan. Analisis termal dengan menggunakan DSC dapat dilakukan pada rentang suhu -150 °C sampai 600°C (Perkin Elmer, 2007).

Efek termal ditunjukkan dari pembentukan *peak* pada kurva DCS yang disebabkan oleh terjadinya transisi fisik atau reaksi kimia. Kecepatan pemanasan yang lebih tinggi dapat mengakibatkan pergeseran puncak maksimal dari peak ke arah suhu

yang lebih tinggi. Suhu awal proses pencairan sangat tergantung pada kecepatan pemanasan (Perkin Elmer, 2007).

Metode thermo analisis yang dilakukan dalam penelitian ini bertujuan untuk mengetahui apakah senyawa *guest* mengalami perubahan sebelum degradasi siklodekstrin secara termal. Perubahan yang terjadi pada senyawa *guest* dapat berupa pencairan, penguapan, dekomposisi, oksidasi atau transisi polimorfik. Perubahan senyawa *guest* yang menunjukkan pembentukan kompleks dapat dilihat dari perluasan, pergeseran, munculnya puncak baru atau hilangnya puncak tertentu dari kedua senyawa yang telah membentuk kompleks (Singh, 2010).



BAB III. METODOLOGI PENELITIAN

3.1 Tempat dan Waktu

Penelitian ini dilaksanakan di Laboratorium Teknologi Farmasi Bagian Farmasetika Fakultas Farmasi Universitas Jember, Laboratorium Kimia Fakultas Farmasi Universitas Jember dan *Center for Development of Advanced Sciences and Technology* (CDAST) Universitas Jember. Waktu pelaksanaan dimulai dari bulan Juni sampai Oktober 2015.

3.2 Alat dan Bahan

3.2.1 Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian adalah DSC (*Rigaku 8230*), alat uji disolusi (*Logan*), spektrofotometer UV-Vis (*Genesys 10S*), oven (Memmert), pH meter (*Elmetron*), neraca analitik (*Adventurer Ohaus*), ayakan mesh 60 (*WS. Tyler*), *stop watch*, *Hot Plate Stirrer*, desikator serta gelas-gelas.

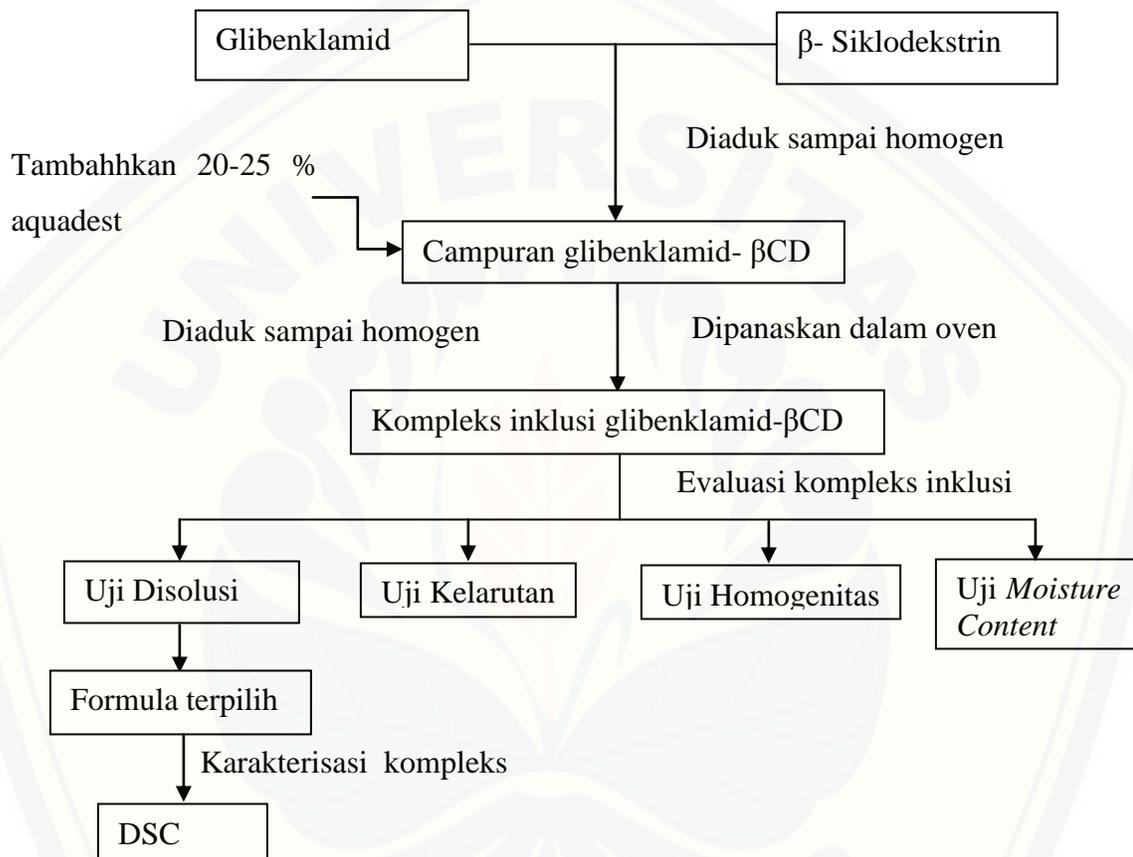
3.2.2 Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah Glibenklamid (PT. Phapros, Tbk), β -Siklodekstrin (PT. Signa Husada), Kalium fosfat monobasik (PT. Brataco), Natrium hidroksida (PT. Brataco), asam klorida (PT. Brataco), *aquadest*.

3.3 Rancangan penelitian

Penelitian yang akan dilakukan adalah suatu penelitian eksperimental laboratorik menggunakan bahan β -CD dan glibenklamid. Pembentukan kompleks menggunakan metode *Sealed-Heating* dengan suhu dan lama pemanasan sebagai variabel pembeda untuk melihat persen pelepasan kumulatif dari bahan aktif

glibenklamid sebagai variabel terikat. Tahap yang akan dilakukan dalam penelitian ini adalah : 1. Pembuatan kompleks inklusi glibenklamid- β -CD; 2. Uji disolusi; 3. Analisis data dan 4. Karakterisasi kompleks inklusi.



3.4 Prosedur Penelitian

3.4.1 Optimasi dengan Metode *Factorial Design*

Penelitian ini dilakukan dengan mengaplikasikan metode *factorial design* untuk menentukan suhu dan lama pemanasan yang optimum dalam pembentukan kompleks inklusi glibenklamid- β -CB. Optimasi kombinasi suhu dan lama pemanasan dirancang dengan *factorial design 2²*. Penelitian dilakukan dengan 4 titik pengamatan seperti yang ditunjukkan pada tabel 3.1. Dari analisis dengan *factorial design* akan didapatkan persamaan (2) dimana, Y sebagai respon (variabel terikat) dan X sebagai

faktor (variabel bebas). Variabel bebas Xa adalah suhu yang digunakan dan Xb adalah lama pemanasan, sedangkan Y sebagai variabel terikat adalah jumlah pelepasan glibenklamid.

Berdasarkan Bilensoy (2011) suhu pemanasan yang digunakan dalam metode *Sealed-Heating* adalah 75-90⁰ C dengan lama pemanasan antara 10 menit sampai 3 jam. Setelah dilakukan proses orientasi lama pemanasan yang menghasilkan kelarutan yang baik adalah 90 menit sehingga aras rendah yang digunakan untuk faktor lama pemanasan adalah 10 menit dan aras atas selama 90 menit. Dalam Watanabe (1996) rentang suhu pembentukan kompleks inklusi antara Heptakis-(2,6-di-O-methyl)- β -cyclodextrin dengan asam benzoat adalah 60⁰C sampai 90⁰C. Rancangan *factorial design* untuk dua faktor dan dua *level* dapat dilihat pada tabel 3.1. Susunan *level* rendah dan *level* tinggi untuk masing-masing faktor dapat dilihat pada tabel 3.2. Formula yang dibuat dalam percobaan ini di tunjukkan pada tabel 3.3.

Tabel 3.1 Rancangan *Factorial Design* untuk Dua Faktor dan Dua *Level*

Pecobaan	Faktor A (suhu pemanasan)	Faktor B (waktu pemanasan)	Interaksi AB
1	-1	-1	+1
A	+1	-1	-1
B	-1	+1	-1
Ab	+1	+1	+1

Tabel 3. 2 Susunan *Level* Faktor Berdasarkan *Factorial Design*

Faktor	<i>Level</i> rendah (-)	<i>Level</i> tinggi (+)
Suhu	60	90
Lama pemanasan	10 menit	90 menit

Tabel 3. 3 Komposisi Bahan dan Kegunaan

Nama Bahan	Berat Molekul (BM)	Kegunaan
B-siklodkstrin	1134	Pengkomples
Glibenklamid	494	Anti diabetes
Air	18	Pembasah

3.4.2 Pembuatan Kompleks Inklusi Dengan Metode Sealed-Heating

Komposisi campuran dalam Komplek inklusi glibenklamid dengan beta siklodekstri dibuat dengan rasio perbandingan molar 1:2 sesuai dengan bobot molekul dari kedua zat dengan menggunakan metode *Sealed-Heating*. Pembuatan kompleks inklusi dilakukan dengan mencampurkan 1 g glibenklamid dengan 4,6 g β -CD lalu ditambahkan dengan 20-25 % air dan dicampurkan sampai homogen. Selanjutnya campuran glibenklamid dan β -CD dalam wadah tertutup dan dipanaskan dalam oven pada suhu 60⁰ C dan 90⁰ C dengan lama pemanasan 10 menit dan 90 menit.

3.4.3 Evaluasi Kompleks Inklusi

a. Pengujian *moisture content*

Uji ini dilakukan untuk mengetahui seberapa besar kandungan air pada formula kompleks inklusi dan dapat menggambarkan kekeringan dari kompleks inklusi yang terbentuk. Masing-masing formula kompleks inklusi diuji dengan menggunakan *moisture content analyzer*. % *moisture content* dapat dapat dihitung dengan rumus:

$$\% \text{ moisture content} = \frac{\text{Berat awal} - \text{berat akhir}}{\text{Berat awal}} \times 100 \%$$

b. Uji Homogenitas dan disolusi

1) Pembuatan kurva baku glibenklamid

(a) Pembuatan Larutan Dapar Fosfat pH 7,4

Media disolusi yang di gunakan adalah larutan dapar fosfat pH 7,4. Menurut US. Pharmacopoeia 30 (2007) dapar fosfat dibuat dengan cara mengambil 250 mL larutan *potassium phosphate monobasic* (KH₂PO₄)

dan 195,5 mL NaOH 0,2 M. Kedua larutan dimasukkan ke dalam labu ukur 1000 mL dan diencerkan dengan *aquadest* sampai tepat tanda. Larutan yang telah dibuat selanjutnya dicek pH dengan menggunakan pH meter. Nilai pH yang diinginkan dari dapar fosfat ini adalah sebesar 7,4. Apabila nilai pH kurang dari 7,4 maka larutan dapar ditambah dengan NaOH dan jika nilainya lebih dari 7,4 maka dapar ditambah dengan KH_2PO_4 .

(b) Penentuan Panjang Gelombang Maksimum

Penentuan panjang gelombang maksimum dilakukan dengan melarutkan 10 g glibenklamid dengan 5 mL larutan NaOH 0,1N dalam labu ukur 100 mL dan diencerkan dengan menggunakan dapar fosfat pH 7,4 ad tepat tanda. Larutan ini diambil 50 mL dimasukkan kedalam labu 100 mL, diencerkan menggunakan dapar fosfat pH 7,4 ad tepat tanda hingga didapatkan larutan dengan konsentrasi 50 ppm. Larutan disaring dan di-*scanning* pada spektrofotometer dengan panjang gelombang 230-350 nm untuk mendapatkan panjang gelombang maksimal (λ_{max}) serapan glibenklamid.

(c) Penentuan kurva baku

Pembuatan kurva baku dilakukan dengan membuat larutan baku kerja pada konsentrasi 10, 20, 30, 40, 50, 60 dan 80 ppm. Masing-masing larutan kerja diukur absorbansinya pada panjang gelombang maksimum yang telah ditentukan sebelumnya. Setelah absorbansi didapatkan, selanjutnya kadar teoritis dan absorbansi diregresi untuk mendapatkan nilai r, a dan b sehingga dapat ditentukan persamaan untuk kurva kalibrasi. Persamaan regresi yang didapatkan nantinya akan digunakan untuk menghitung kadar sampel. Adapun persamaan regresi adalah sebagai berikut:

$$Y = bx + a \dots \dots \dots (3)$$

Y = absorbansi sampel

X = konsentrasi sampel

b = koefisien (*slope*)

a = konstanta regresi (*intersept*)

Nilai r merupakan koefisien korelasi yang berada diluar persamaan regresi, nilai ini merupakan parameter untuk menila korelasi anantara nilai y dan x . Nilai r dikatakan baik jika nilainya mendekati 1. Untuk mengetahui kadar sampel, nilai absorbansi dari sampel dimasukkan kedalam persamaan regresi sebagai nilai Y sehingga akan didapatkan nilai x sebagai kadar sampel secara perhitungan. Sampel yang ditetapkan kadarnya merupakan sampel yang didapat dari hasil pengambilan media disolusi dengan jangka waktu yang telah ditentukan sebelumnya.

(d) Uji Homogenitas

Uji homogenitas dilakukan dengan mengambil sejumlah serbuk pada titik yang berbeda pada sampel. Formula 1-4 diletakkan di dalam suatu wadah kemudian dibagi menjadi tiga bagian. Masing-masing bagian diambil sejumlah tertentu yang setara dengan 5 mg glibenklamid. Setiap sampel dilarutkan dalam dapar fosfat pH 7,4 dalam labu ukur 100 mL sampai tepat tanda. Larutan sampel disaring dengan menggunakan kertas saring dan sudah siap untuk diukur kadarnya menggunakan spektrofotometer UV-Vis.

2) Uji Disolusi

(a) Kondisi Uji Disolusi

Alat uji disolusi yang digunakan adalah alat disolusi tipe keranjang. Media disolusi adalah media dapar fosfat pH 7,4 sebanyak 900 mL. Suhu media disolusi dijaga agar tetap pada suhu $37^{\circ}\text{C}\pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Untuk menjaga homogenitas media disolusi, maka dilakukan pengadukan dengan kecepatan 75 rpm. Panjang gelombang pengamatan yang digunakan sesuai dengan panjang gelombang maksimum yang telah ditetapkan sebelumnya.

(b) Prosedur Uji Disolusi

Sampel yang digunakan dalam uji disolusi ini terdiri dari masing-masing formula kompleks inklusi glibenklamid- β -CD dan glibenklamid murni. Sampel dimasukkan kedalam cangkang kosong. Jumlah sampel yang digunakan setara dengan 50 mg glibenklamid. Masing-masing formula yang telah dimasukkan kedalam kapsul dimasukkan kedalam tiap-tiap *chamber* yang telah berisi 900 mL media disolusi. Uji disolusi dilakukan selama 180 menit dengan waktu pengambilan sampel dilakukan pada menit ke 5,10, 20, 30, 45, 60, 75, 90, 105, 120, 135, 150 dan 180. Sampel diambil sebanyak 5 mL sesuai dengan interval yang telah disebutkan di atas. Pada setiap waktu pengambilan sampel media disolusi (dapar fosfat pH 7,4) ditambahkan kembali kedalam *chamber* sejumlah yang sama dengan volume pengambilan. Setiap sampel yang telah diambil akan dianalisis dengan spektrofotometer UV-Vis dengan panjang gelombang pengamatan 300 nm. Hasil absorbansi dari pengukuran akan dianalisis untuk menentukan persen pelepasan kumulatif glibenklamid pada interval tertentu.

c. Uji kelarutan dan Uji Kelarutan Visual

Uji kelarutan visual dilakukan dengan menimbang masing-masing serbuk formula dan glibenklamid sebanyak 20 mg dan melarutkan dalam dapar fosfat pH 7,4 sebanyak 22 mL dalam beaker glass. Masing-masing diaduk dengan menggunakan *magnetic stirer* selama 80 menit. Masing-masing larutan dianalisis secara visual dengan melihat kejernihan dan jumlah partikel tak terlarut yang dihasilkan.

Uji kelarutan kuantitatif dilakukan dengan menimbang masing-masing serbuk formula yang mengandung 5 mg glibenklamid dan melarutkan dalam dapar fosfat pH 7,4 sebanyak 10 mL dalam beaker glass. Masing-masing diaduk dengan menggunakan *magnetic stirer* selama 10 menit. Larutan disaring dengan menggunakan kertas saring dan filtrat ditetapkan kadarnya menggunakan

spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimal yang telah ditetapkan.

3.5 Analisis data dengan *Factorial Design* dan Penentuan Daerah Optimum

Analisis data untuk memperoleh suhu dan lama pemanasan optimum dilakukan menggunakan *factorial design*. Berdasarkan data hasil pengujian persen pelepasan kumulatif pada uji disolusi kompleks inklusi glibenklamid, didapatkan harga untuk masing-masing respon sehingga dapat dilengkapi persamaan (2). Dari persamaan didapatkan persamaan umum hubungan antara faktor dengan respon (persen pelepasan kumulatif).

Berdasarkan persamaan (2) dapat dihitung koefisien b_0 , b_a , b_b , b_{ab} . Dengan menggunakan program *Design Expert Trial 9.0.0*, hasil perhitungan dari rumus ini dapat dibuat *contour plot*. Dari pembuatan *contour plot* meliputi persen pelepasan kumulatif, dapat diketahui efek faktor terhadap respon serta efek kombinasi faktor terhadap respon.

Dari *contour plot* dapat diketahui komposisi optimum kombinasi dari suhu dan lama pemanasan terhadap respon persen pelepasan kumulatif kompleks inklusi glibenklamid- β -CD. Formula yang dipilih adalah formula yang memberikan respon persen pelepasan kumulatif paling besar. Respon persen pelepasan yang besar menunjukkan keberhasilan upaya peningkatan kelarutan glibenklamid dalam air melalui pembentukan kompleks inklusi.

3.6 Karakterisasi Dengan DSC (*Differential Scanning Calorimetry*)

DSC ini digunakan untuk mengukur titik leleh dan entalpi peleburan suatu zat. Dalam analisis menggunakan DSC, sampel yang digunakan adalah sebanyak 2 mg. Sampel dianalisis dalam pengujian ini terdiri dari sampel hasil optimasi dan glibenklamid murni. Bahan yang ingin diuji dimasukkan kedalam pan analisis dan ditutup. Sampel dimasukkan kedalam instrumen dengan pan kosong sebagai kontrol.

Suhu pengujian yang digunakan antara 30 - 300⁰C dengan kecepatan pemanasan 10⁰C/menit. Dari hasil pengujian diharapkan, terjadi pergeseran titik lebur dari glibenklamid setelah pembentukan kompleks.

