



**PENGARUH PERBANDINGAN MOLARITAS KOMPLEKS INKLUSI
GLIBENKLAMID- β -SIKLODEKSTRIN TERHADAP PERSENTASE
PELEPASANNYA**

SKRIPSI

Oleh:

Nikmatur Rohmah

NIM. 112210101044

BAGIAN FARMASETIKA

FAKULTAS FARMASI

UNIVERSITAS JEMBER

2015



**PENGARUH PERBANDINGAN MOLARITAS KOMPLEKS INKLUSI
GLIBENKLAMID- β -SIKLODEKSTRIN TERHADAP PERSENTASE
PELEPASANNYA**

SKRIPSI

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

Oleh:

Nikmatur Rohmah

NIM. 112210101044

**BAGIAN FARMASETIKA
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER**

2015

PERSEMBAHAN

Skripsi ini saya persembahkan untuk:

1. Ibu Siti Fatimah dan Bapak Nur Kayin tercinta atas kasih sayang, bimbingan, semangat, pengorbanan dan doa beliau sehingga skripsi ini dapat diselesaikan;
2. Adik Atika Nur Fadhilah, yang telah memberikan dukungan, semangat, dan motivasinya;
3. Guru-guruku sejak taman kanak-kanak hingga perguruan tinggi yang telah memberikan ilmu dan wawasannya serta membimbingku dengan penuh kesabaran;
4. Almamater Fakultas Farmasi Universitas Jember.

MOTTO

Janganlah kamu bersikap lemah, dan janganlah pula kamu bersedih hati, padahal kamulah orang-orang yg paling tinggi derajatnya, jika kamu orang-orang yang beriman.

(terjemahan Surat Al-Imran ayat 139)*)

Berhentilah mengeluh! Kalau pilihan sudah dijatuhkan tinggallah kita fokus di pilihan itu. Sepenuh hati. Tidak ada pikiran lain kecuali bekerja. **)

Kemuliaan paling besar bukanlah karena kita tidak pernah terpuruk, tapi karena kita selalu mampu bangkit setelah terjatuh.

(Oliver Goldsmith)

*) Departemen Agama Republik Indonesia. 2010. *Al Qur'an dan Terjemah untuk Wanita*. Bandung: Penerbit Hilal.

***) Dahlan Iskan dalam Fanany, Burhan El. 2012. *Dahlan Iskan: Nothing to Lose Pemimpin Visioner Tanpa Hati*. Yogyakarta: Araska

PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

nama : Nikmatur Rohmah

NIM : 112210101044

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa skripsi yang berjudul: “Pengaruh Perbandingan Molaritas Kompleks Inklusi Glibenklamid- β -Siklodekstrin Terhadap Persentase Pelepasannya” adalah benar-benar hasil karya sendiri, kecuali jika dalam pengutipan substansi disebutkan sumbernya, dan belum pernah diajukan pada 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 ada tekanan dan paksaan dari pihak manapun serta bersedia mendapat sanksi akademik jika ternyata dikemudian hari pernyataan ini tidak benar.

Jember, 1 Desember 2105

Yang Menyatakan



Nikmatur Rohmah

NIM. 112210101044

SKRIPSI

**PENGARUH PERBANDINGAN MOLARITAS KOMPLEKS INKLUSI
GLIBENKLAMID- β -SIKLODEKSTRIN TERHADAP PERSENTASE
PELEPASANNYA**

Oleh

Nikmatur Rohmah
NIM 112210101044

Pembimbing

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

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

PENGESAHAN

Skripsi berjudul “Pengaruh Perbandingan Molaritas Kompleks Inklusi Glibenklamid- β -Siklodekstrin Terhadap Persentase Pelepasannya” telah diuji dan disahkan pada:

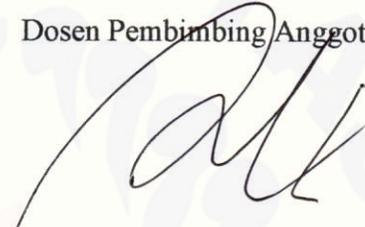
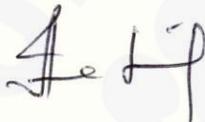
hari, tanggal : Selasa, 1 Desember 2015

tempat : Fakultas Farmasi Universitas Jember

Tim Pembimbing

Dosen Pembimbing Utama,

Dosen Pembimbing Anggota,



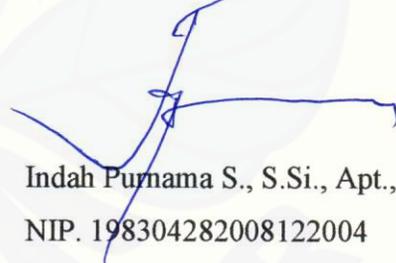
Lidya Ameliana, S.Si., Apt., M.Farm
NIP. 198004052005012005

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

Tim Penguji

Dosen Penguji Utama,

Dosen Penguji Anggota,



Lusiana Oktora R.K.S., S.F., M.Sc., Apt
NIP. 197910032003122001

Indah Purnama S., S.Si., Apt., M.Farm
NIP. 198304282008122004

Mengesahkan

Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember,



Lestyo Wufandari, S.Si., Apt., M.Farm.

NIP. 197604142002122001

RINGKASAN

Pengaruh Perbandingan Molaritas Kompleks Inklusi Glibenklamid- β -Siklodekstrin Terhadap Persentase Pelepasannya; Nikmatur Rohmah, 112210101044; 2015; 87 halaman; Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Glibenklamid atau gliburid merupakan salah satu obat hipoglikemik oral golongan sulfonilurea generasi kedua yang digunakan untuk pengobatan diabetes mellitus tipe II. Berdasarkan *Biopharmaceutical Classification System* (BCS), glibenklamid termasuk dalam BCS kelas II yang berarti glibenklamid memiliki kelarutan rendah dan memiliki bioavailabilitas yang baik. Jika kelarutan suatu obat rendah, maka dapat mengakibatkan disolusinya jelek dan bioavailabilitas yang tidak terduga. Salah satu cara untuk meningkatkan kelarutan suatu bahan obat adalah pembentukan kompleks inklusi. Pembentukan kompleks inklusi dapat mengakibatkan perubahan sifat-sifat fisikokimia molekul obat seperti kelarutan, laju disolusi, reaktivitas kimia, dan konstanta disosiasinya. Pembentukan kompleks inklusi dapat dilakukan salah satunya dengan menggunakan siklodekstrin.

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh perbedaan rasio molaritas pada pembentukan kompleks inklusi antara glibenklamid dengan β -siklodekstrin terhadap persentase pelepasan glibenklamid serta untuk mengetahui rasio molaritas glibenklamid dan β -siklodekstrin yang memberikan persentase pelepasan yang paling baik.

Pembentukan kompleks inklusi dilakukan dengan metode netralisasi. Metode netralisasi ini didasarkan pada pengendapan senyawa inklusi dengan teknik netralisasi. Terdapat 4 formula dalam penelitian ini yaitu kompleks inklusi glibenklamid dan β -siklodekstrin dengan rasio molaritas 1:1 (F1), kompleks inklusi glibenklamid dan β -siklodekstrin dengan rasio molaritas 1:2 (F2), kompleks inklusi glibenklamid dan β -siklodekstrin dengan rasio molaritas 1:3 (F3), kompleks inklusi

glibenklamid dan β -siklodekstrin dengan rasio molaritas 1:4 (F4). Keempat formula tersebut kemudian dilakukan beberapa pengujian, yaitu uji kelarutan yang dilakukan secara kualitatif dan kuantitatif, penetapan kadar glibenklamid dalam kompleks inklusi dan uji disolusi. Kompleks inklusi kemudian dikarakterisasi dengan *Differential Scanning Calorimetry* (DSC) dan *Fourier Transform Infra Red* (FTIR). Hasil pengujian kemudian dianalisis statistik menggunakan *One-Way ANOVA* dan dilanjutkan dengan uji *Least Significantly Different* (LSD).

Hasil uji kelarutan secara kualitatif menunjukkan hasil bahwa semakin tinggi rasio molaritasnya, maka semakin banyak serbuk yang dapat terlarut dalam dapar fosfat pH 7,4. Sedangkan hasil uji kelarutan secara kuantitatif menunjukkan bahwa semakin besar rasio molaritasnya maka semakin banyak glibenklamid yang terlarut kedalam dapar fosfat. Hasil uji statistik untuk uji kelarutan menunjukkan hasil yang memiliki perbedaan yang signifikan antara satu formula dengan formula yang lain.

Hasil penetapan kadar glibenklamid dalam kompleks inklusi menunjukkan bahwa nilai CV pada F1 sebesar 3,392 %; F2 sebesar 4,717 %; F3 sebesar 3,145 % dan F4 sebesar 4,033 %. Nilai CV <6 % menunjukkan bahwa serbuk tersebut homogen. Hasil uji disolusi untuk kontrol, F1, F2, F3 dan F4 menunjukkan bahwa terjadi peningkatan persentase pelepasan glibenklamid dengan formula yang memberikan persentase pelepasan yang paling tinggi adalah F4, yaitu sebesar 89,243 % dan formula yang memberikan persentase pelepasan yang paling rendah adalah kontrol, yaitu sebesar 53,703 %. Hasil uji statistik untuk uji disolusi menunjukkan bahwa tiap-tiap formula memiliki perbedaan yang signifikan.

Hasil uji FTIR pada penelitian ini menunjukkan bahwa tidak ada perubahan karakteristik dari glibenklamid dan β -siklodekstrin pada spektra FTIR. Hasil uji DSC menunjukkan bahwa terjadi perubahan titik lebur dan nilai entalpi peleburan dari kompleks inklusi.

PRAKATA

Puji syukur ke hadirat Allah SWT atas segala limpahan rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Pengaruh Perbandingan Molaritas Kompleks Inklusi Glibenklamid- β -Siklodekstrin Terhadap Persentase Pelepasannya”. Skripsi ini disusun guna memenuhi salah satu syarat untuk dapat menyelesaikan pendidikan Strata Satu (S1) pada Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini bukan semata-mata disusun berdasarkan kemampuan penulis sendiri, melainkan karena mendapat bantuan dari berbagai pihak sehingga penyusunan skripsi ini bisa terselesaikan dengan baik, untuk itu dengan segala ketulusan hati dan kerendahan hati penulis ingin menyampaikan rasa terima kasih kepada:

1. Allah SWT atas ijin-Nya penulis dapat menyelesaikan penyusunan skripsi ini untuk pencapaian gelar Sarjana Farmasi;
2. Ibu Lestyo Wulandari, S.Si., Apt., M.Farm. selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember;
3. Ibu Lidya Ameliana, S.Si., Apt., M.Farm. selaku Dosen Pembimbing Utama dan Bapak Dwi Nurahmanto, S.Farm., M.Sc., Apt. selaku Dosen Pembimbing Anggota atas bimbingan, dorongan, waktu, pikiran, tenaga dan perhatiannya dalam membantu penulisan skripsi ini;
4. Ibu Lusia Oktora R.K.S., S.F., M.Sc., Apt. selaku Dosen Penguji Utama dan Ibu Indah Purnama Sary, S.Si., Apt., M.Farm. selaku Dosen Penguji Anggota yang banyak memberikan kritik dan saran yang membangun dalam penulisan skripsi ini;
5. Ibu Diana Holidah, S.F., M.Farm., Apt. selaku Dosen Pembimbing Akademik yang memberikan waktu, bimbingan, dan perhatiannya selama masa perkuliahan di Fakultas Farmasi Universitas Jember;

6. Orang tuaku tercinta, Ibu Siti Fatimah dan Bapak Nur Kayin. Terima kasih atas perhatian, kasih sayang, cinta, dukungan, motivasi, ketulusan doa yang selalu mengalir dan semua pengorbanan selama ini;
7. Adikku tersayang, Atika Nur Fadhilah dan segenap keluarga besarku yang telah memberikan motivasi, semangat dan doa sehingga skripsi ini dapat terselesaikan;
8. Bu Itus dan Mbak Titin selaku teknisi Laboratorium Farmasetika; Bu wayan dan Mbak Hani selaku teknisi Laboratorium Kimia serta Mbak Frida selaku teknisi Laboratorium Terpadu (CDAST) atas dukungan semangat dan bantuan selama penulis menyelesaikan penelitian;
9. Seluruh Bapak dan Ibu dosen Fakultas Farmasi Universitas Jember yang telah memberikan bekal ilmu pengetahuan selama menempuh perkuliahan;
10. Rekan skripsiku Aslyni P. S. Barus yang telah banyak membantu dalam memberikan pengetahuan, bantuan, motivasi, semangat dan doa hingga skripsi ini dapat terselesaikan;
11. Rekan-rekan kerja di Laboratorium Farmasetika, Nidya Anggarsasi, Dhitya Sagita, Kristine Dwi, Binta Dikara, Novia Danis, Mbak Eva dan semua rekan-rekan seperjuangan yang tidak bisa saya sebutkan satu per satu untuk bantuan dan semangatnya yang memotivasi;
12. Sahabat-sahabatku tersayang, Elani Umiyatul, Airin Septia, Andriani Damayanti, Putri Eka, Zulviyati, Ratnaning terimakasih selalu menemani, mendukung, memberikan motivasi dan nasihat-nasihat selama menempuh pendidikan selama hampir 4 tahun ini, saya bersyukur bisa mengenal kalian;
13. Prenagia, Defitri, Fracilia, Yeni, Rina, Mbak Dewi, Risa, Dinda terimakasih atas semangat dan motivasi serta berada di sisiku selama di Jember dalam suka maupun duka;
14. Keluarga besar ASMEF (Farmasi 2011) yang tidak dapat disebutkan satu per satu, terima kasih atas persaudaraan, semangat dan doa kalian;
15. Keluarga besar MPM periode 2013 dan 2014, terima kasih atas segala pengalaman yang telah diberikan;

16. Keluarga ACDC yang selalu memberikan kekompakan, motivasi serta semangat yang begitu luar biasa;
17. Seluruh guru-guruku yang terhormat mulai TK, SD, SMP, SMA hingga perguruan tinggi;
18. Semua pihak yang terlibat baik secara langsung maupun tidak langsung memberikan bantuan dan dukungan dalam menyelesaikan skripsi ini.

Penulis juga menerima saran dan kritik yang membangun dari semua pihak guna kesempurnaan skripsi ini. Akhirnya penulis berharap semoga skripsi ini dapat membawa manfaat bagi para pengkaji atau pembaca dan bagi penulis sendiri.

Jember, 1 Desember 2015

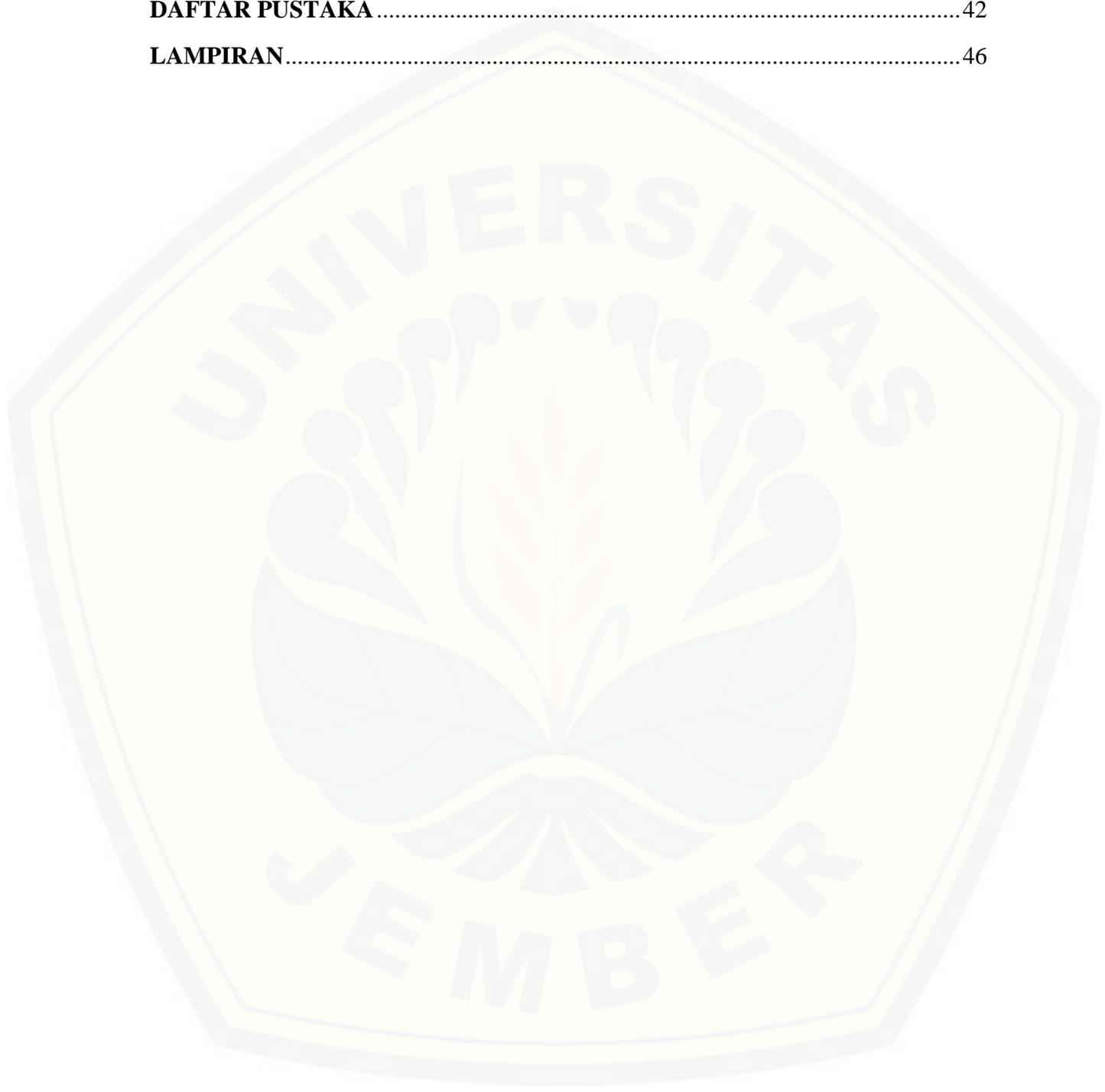
Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL	i
HALAMAN JUDUL	ii
HALAMAN PERSEMBAHAN	iii
HALAMAN MOTTO	iv
HALAMAN PERNYATAAN	v
HALAMAN PEMBIMBING	vi
HALAMAN PENGESAHAN	vii
RINGKASAN	viii
PRAKATA	x
DAFTAR ISI	xiii
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	5
2.1 Kelarutan	5
2.2 Kompleks Inklusi	6
2.2.1 Metode Pembentukan Kompleks Inklusi	7
2.3 Molaritas	8

2.4	Karakterisasi Kompleks Inklusi	9
2.4.1	<i>Differential Scanning Calorimetry (DSC)</i>	9
2.4.2	Spektroskopi <i>Fourier Transform Infra Red (FTIR)</i>	10
2.5.	Uji Disolusi	11
2.6	Glibenklamid	13
2.7	Siklodekstrin	14
BAB 3.	METODE PENELITIAN	18
3.1	Tempat dan Waktu Penelitian	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	Susunan Formula Kompleks Inklusi	19
3.4.2	Pembuatan Kompleks Inklusi Glibenklamid- β -siklodekstrin	19
3.4.3	Karakterisasi Kompleks Inklusi	20
3.4.4	Analisis Data	24
BAB 4.	HASIL DAN PEMBAHASAN	26
4. 1	Hasil Pembuatan Kompleks Inklusi Glibenklamid-β-Siklodekstrin	26
4. 2	Hasil Karakterisasi Kompleks Inklusi Glibenklamid	28
4.2.1.	Uji Kelarutan.....	28
4.2.2.	Uji Disolusi	30
4.2.3.	Pengujian Spektroskopi <i>Fourier Transform Infra Red (FTIR)</i>	34
4.2.4.	Pengujian <i>Differential Scanning Calorimetry (DSC)</i>	38
BAB 5.	PENUTUP	41
5. 1	Kesimpulan	41

5.2	Saran	41
	DAFTAR PUSTAKA	42
	LAMPIRAN	46



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Pembentukan kompleks inklusi pada molekul siklodekstrin	7
Gambar 2.2 Struktur glibenklamid.....	13
Gambar 2.3 Struktur kimia molekul β -siklodekstrin	16
Gambar 3.1 Skema pembuatan kompleks inklusi glibenklamid- β -siklodekstrin	20
Gambar 4.1 Hasil kompleks inklusi glibenklamid dan β -siklodekstrin (a) kontrol, (b) F1, (c) F2, (d) F3, dan (e) F4.....	27
Gambar 4.2. Hasil uji kelarutan secara kualitatif.....	28
Gambar 4.3 Kurva panjang gelombang maksimum glibenklamid dengan konsentrasi 50 ppm dalam dapar fosfat pH 7,4	31
Gambar 4.4 Kurva baku glibenklamid dalam dapar fosfat pH 7,4	31
Gambar 4.5 Profil uji disolusi kompleks inklusi dalam media dapar fosfat pH 7,4 ...	33
Gambar 4.6 Spektra FTIR dari (a) Glibenklamid; (b) β -siklodekstrin; (c) F1; (d) F2; (e) F3; dan (f) F4. Keterangan gambar, A = gugus amida; B = gugus C=C aromatis; C = gugus SO ₂ <i>stretching</i> ; D = gugus NH <i>stretching</i> ; dan E =gugus OH.....	37

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Istilah kelarutan.....	5
Tabel 2.2 Sifat-sifat fisik siklodekstrin.....	15
Tabel 3.1 Komposisi kompleks inklusi.....	19
Tabel 4.1 Hasil uji kelarutan secara kualitatif.....	29
Tabel 4.2 Hasil uji kelarutan secara kuantitatif.....	29
Tabel 4.3 Hasil uji LSD uji kelarutan	30
Tabel 4.4 Hasil penetapan kadar glibenklamid dalam kompleks inklusi.....	32
Tabel 4.5 Hasil uji LSD uji disolusi.....	34
Tabel 4.6 Hasil uji DSC	38

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran A. Perhitungan molaritas	46
Lampiran B. Perhitungan hasil uji kelarutan	47
Lampiran C. Penentuan panjang gelombang maksimum.....	49
Lampiran D. Perhitungan kurva baku	51
Lampiran E. Perhitungan penetapan kadar glibenklamid	53
Lampiran F. Perhitungan hasil disolusi.....	56
Lampiran G. Hasil uji statistika	67
Lampiran H. Hasil pengujian spektroskopi FTIR.....	71
Lampiran I. Hasil pengujian DSC.....	78
Lampiran J. Sertifikat analisis.....	81
Lampiran K. Dokumentasi penelitian	85

BAB 1. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Glibenklamid atau gliburid merupakan salah satu obat hipoglikemik oral golongan sulfonilurea generasi kedua yang digunakan untuk pengobatan diabetes mellitus tipe II. Mekanisme kerja dari glibenklamid adalah merangsang pelepasan insulin dari sel beta pankreas. Berdasarkan *Biopharmaceutical Classification System* (BCS), glibenklamid termasuk dalam BCS kelas II yang berarti glibenklamid memiliki kelarutan rendah dan memiliki bioavailabilitas yang baik. Jika kelarutan suatu obat rendah, maka dapat mengakibatkan disolusinya jelek dan bioavailabilitas yang tidak terduga (Dhillon *et al.*, 2014).

Upaya peningkatan kelarutan suatu bahan obat dapat dilakukan dengan beberapa cara antara lain adalah dengan melakukan modifikasi fisika seperti mereduksi ukuran partikel (mikronisasi), modifikasi sifat kristal (polimorfisme), dispersi obat dalam *carrier* (dispersi padat), pembentukan kompleks inklusi, dan solubilisasi (mikroemulsi); modifikasi kimia; dan metode lain seperti kokristalisasi, kosolvensi, dan nanoteknologi (Mohanachandran *et al.*, 2010; Voight, 1995).

Salah satu cara untuk meningkatkan kelarutan suatu bahan obat adalah pembentukan kompleks inklusi. Kompleks inklusi merupakan kompleks yang terbentuk dari molekul kimia (*guest*) yang terperangkap dalam rongga atau dalam kanal molekul tuan rumah (*host*) karena gaya *Van Der Walls* tanpa terbentuknya ikatan kovalen (IUPAC Compendium of Chemical Terminology, 1997). Pembentukan kompleks inklusi dapat mengakibatkan perubahan sifat-sifat fisikokimia molekul obat seperti kelarutan, laju disolusi, reaktivitas kimia, dan konstanta disosiasinya (Abdou, 1989).

Pembentukan kompleks inklusi dapat dilakukan salah satunya dengan menggunakan siklodekstrin. Siklodekstrin (CD) adalah molekul torus yang berbentuk siklik dengan permukaan luar bersifat hidrofilik dan rongga tengah bersifat lipofilik yang dapat menampung berbagai obat lipofilik. Siklodekstrin dihasilkan dari pati dengan cara konversi enzimatis. Siklodekstrin adalah oligosakarida siklik yang mengandung enam (α -CD), tujuh (β -CD) atau delapan (γ -CD) glukopiranososa yang terikat pada posisi α -1,4 (Kumar *et al.*, 2013). Siklodekstrin yang sering digunakan adalah β -siklodekstrin karena mudah didapatkan, harganya paling murah jika dibandingkan dengan jenis siklodekstrin yang lain, lebih mudah larut dalam air dibandingkan dengan jenis siklodekstrin yang lain, memiliki diameter yang paling baik untuk menangkap molekul *guest*, dan umumnya paling berguna (Valle, 2003; Kumar *et al.*, 2013).

Penelitian yang dilakukan Prasad *et al.* (2014) mengenai pembentukan kompleks inklusi glibenklamid dengan β -siklodekstrin menggunakan metode *kneading*, metode kopresipitasi dan metode netralisasi dalam rasio molaritas 1:2 menunjukkan bahwa pembentukan kompleks inklusi dengan metode netralisasi memberikan profil disolusi yang paling baik dibandingkan dengan metode lain yang digunakan. Mengacu pada penelitian tersebut, maka pada penelitian ini dilakukan pembentukan kompleks inklusi glibenklamid dan β -siklodekstrin menggunakan metode netralisasi.

Pada beberapa penelitian mengenai pembentukan kompleks inklusi antara bahan obat dengan β -siklodekstrin menunjukkan bahwa adanya perbedaan rasio molaritas bahan obat dengan β -siklodekstrin dapat mempengaruhi kelarutan atau laju disolusi bahan obat tersebut. Misalnya pada kompleks inklusi metotreksat dan β -siklodekstrin dengan rasio molaritas 1:7 dapat meningkatkan kelarutannya dalam air sebanyak 10 kali lipat (Bourkaib *et al.*, 2012). Pada kompleks inklusi karvedilol dan β -siklodekstrin dengan rasio molaritas 1:3 memberikan profil disolusi yang lebih optimum daripada rasio molaritas 1:1 dan 1:2 (Pamudji *et al.*, 2014). Kompleks inklusi antara nimesulida dan β -siklodekstrin dengan rasio molaritas 1:2 memberikan

persentase pelepasan obat yang paling tinggi dibandingkan dengan rasio molaritas 1:1 dan 1:1,5 (Saharan *et al.*, 2009). Serta kompleks inklusi antara ramipril dan β -siklodekstrin dengan rasio molaritas 1:2 memberikan laju disolusi dan nilai efisiensi disolusi yang lebih cepat dibandingkan dengan rasio molaritas 1:1 dan 1:3 (Chandrakant *et al.*, 2011).

Berdasarkan penjelasan mengenai perbedaan rasio molaritas yang dapat mempengaruhi disolusi, maka pada penelitian kali ini akan dilakukan pembentukan kompleks inklusi antara glibenklamid dan β -siklodekstrin dengan berbagai rasio molaritas yaitu 1:1, 1:2, 1:3, dan 1:4 menggunakan metode netralisasi. Kompleks inklusi yang terbentuk diuji kelarutan dan uji disolusi. Uji disolusi dilakukan untuk membandingkan profil disolusi dan persentase pelepasan glibenklamid murni dengan kompleks inklusi glibenklamid dan β -siklodekstrin yang diperoleh. Kompleks inklusi selanjutnya dikarakterisasi menggunakan spektroskopi *Fourier Transform Infra Red* (FTIR) dan formula terbaik dikarakterisasi dengan *Differential Scanning Calorimetry* (DSC).

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah dijabarkan, maka dapat dibuat rumusan masalah sebagai berikut.

1. Bagaimana pengaruh perbedaan rasio molaritas pada pembentukan kompleks inklusi glibenklamid- β -siklodekstrin dengan metode netralisasi terhadap persentase pelepasan glibenklamid?
2. Rasio molaritas kompleks inklusi glibenklamid- β -siklodekstrin manakah yang memberikan persentase pelepasan glibenklamid yang paling baik?

1.3 Tujuan Penelitian

Adapun tujuan dari penelitian ini adalah untuk menjawab rumusan masalah yang ada, yaitu sebagai berikut.

1. Untuk mengetahui pengaruh perbedaan rasio molaritas pada pembentukan kompleks inklusi glibenklamid- β -siklodekstrin terhadap persentase pelepasan glibenklamid.
2. Untuk mengetahui rasio molaritas kompleks inklusi glibenklamid- β -siklodekstrin yang memberikan persentase pelepasan glibenklamid yang paling baik.

1.4 Manfaat Penelitian

Adapun manfaat yang didapatkan dari penelitian ini yaitu untuk memberikan informasi ilmiah tentang rasio molaritas kompleks inklusi glibenklamid dan β -siklodekstrin yang memberikan profil disolusi yang paling baik sehingga dapat digunakan untuk pembuatan sediaan glibenklamid selanjutnya.

BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Kelarutan

Kelarutan didefinisikan sebagai jumlah maksimum zat terlarut yang dapat larut dalam jumlah tertentu pelarut. Kelarutan juga dapat didefinisikan secara kuantitatif maupun kualitatif. Secara kuantitatif, kelarutan didefinisikan sebagai konsentrasi zat terlarut dalam larutan jenuh pada suhu tertentu. Sedangkan secara kualitatif, kelarutan dapat didefinisikan sebagai interaksi spontan dari dua atau lebih zat untuk membentuk dispersi molekuler yang homogen. Sebuah larutan jenuh merupakan sebuah larutan dimana zat terlarut berada dalam kesetimbangan dengan pelarutnya. Kelarutan obat dapat direpresentasikan melalui berbagai pernyataan konsentrasi seperti bagian, persentase, molaritas, molalitas, fraksi volume, dan fraksi mol (Behera *et al.*, 2010).

Kelarutan suatu zat yang tidak diketahui secara pasti, nilai kelarutannya dinyatakan dalam istilah kelarutan. Istilah kelarutan zat yang tercantum dalam Farmakope Indonesia Edisi V dinyatakan pada tabel 2.1 sebagai berikut:

Tabel 2.1 Istilah kelarutan

Istilah kelarutan	Jumlah bagian pelarut yang digunakan untuk melarutkan 1 bagian suatu zat
Sangat mudah larut	< 1
Mudah larut	1 – 10
Larut	10 – 30
Agak sukar larut	30 – 100
Sukar larut	100 – 1.000
Sangat sukar larut	1.000 – 10.000
Praktis tidak larut	> 10.000

(Sumber: Depkes RI, 2014)

2.2 Kompleks Inklusi

Kompleks inklusi merupakan kompleks yang terbentuk dari molekul kimia (*guest*) yang terperangkap dalam rongga atau dalam kanal molekul tuan rumah (*host*) karena gaya *Van Der Waals* tanpa adanya ikatan kovalen yang terbentuk (IUPAC Compendium of Chemical Terminology, 1997). Pada kompleks inklusi, molekul obat sebagai molekul *guest* akan terperangkap di dalam rongga siklodekstrin yang bersifat hidrofobik sedangkan bagian luar siklodekstrin bersifat hidrofilik sehingga mudah larut dalam media air (Frank, 1975).

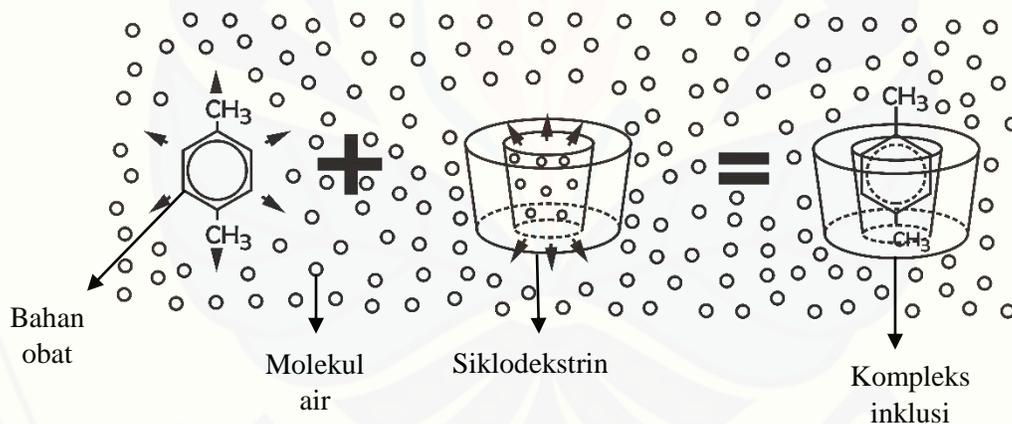
Menurut Kumar (2013), mekanisme pembentukan kompleks terdiri dari:

1. Adanya perpindahan molekul air yang bersifat polar dari rongga siklodekstrin yang bersifat nonpolar.
2. Terjadi peningkatan jumlah ikatan hidrogen yang terbentuk sebagai akibat keluarnya air menuju bagian luar siklodekstrin yang lebih besar dan bersifat polar. Terjadi penurunan interaksi antara molekul *guest* yang hidrofobik dengan lingkungan yang berair.
3. Terjadi peningkatan interaksi hidrofobik sebagai akibat masuknya molekul *guest* ke dalam rongga siklodekstrin yang bersifat nonpolar.

Pada pembuatan kompleks inklusi, pelarut yang paling banyak digunakan untuk kompleksasi adalah air. Rongga siklodekstrin bersifat non polar dan menyerupai area non polar molekul *guest*. Air memberikan tekanan untuk pembentukan kompleksasi. Namun, tidak semua molekul *guest* larut dalam air. Kadang pelarut yang larut air dalam jumlah kecil berguna untuk disolusi *guest* sehingga dapat meningkatkan reaksi kompleksasi (Aleem *et al.* 2008). Dalam larutan air, siklodekstrin dapat membentuk kompleks inklusi dengan banyak obat dengan mengambil molekul obat atau beberapa bagian lipofilik dari molekul ke pusat siklodekstrin. Tidak ada ikatan kovalen yang terbentuk atau yang rusak selama pembentukan kompleks dan molekul obat dalam kompleks berada dalam kesetimbangan cepat dengan molekul bebas dalam larutan. Kekuatan pendorong untuk pembentukan kompleks meliputi pelepasan molekul air yang kaya entalpi dari

rongga, ikatan hidrogen, interaksi *Van Der Waals*, interaksi transfer muatan dan lain-lain. Sifat fisikokimia molekul siklodekstrin bebas berbeda dengan molekul siklodekstrin pada kompleks (Rasheed *et al.*, 2008).

Kompleks yang terbentuk dapat meningkatkan kelarutan, laju disolusi, bioavailabilitas, dan stabilitas obat. Kompleks inklusi yang terbentuk dalam larutan dapat dideteksi dengan meningkatnya kelarutan senyawa dan selanjutnya dapat ditentukan tetapan stabilitas kompleksnya (Bekers *et al.*, 1991). Setelah penambahan molekul *guest* kedalam larutan siklodekstrin, campuran tersebut dapat dilarutkan atau disuspensikan menjadi bentuk presipitat. Jika sejumlah pelarut berlebih ditambahkan, akan menghasilkan pengurangan gaya pada reaksi kompleksasi dengan menurunkan perbedaan polaritas antara larutan dan rongga siklodekstrin sehingga didapatkan kelarutan molekul *guest* yang baik (Aleem *et al.*, 2008). Pembentukan kompleks inklusi antara molekul *guest* dan siklodekstrin dapat dilihat pada gambar 2.1.



Gambar 2.1 Pembentukan kompleks inklusi pada molekul siklodekstrin

2.2.1 Metode Pembentukan Kompleks Inklusi

Metode yang dapat digunakan dalam pembentukan kompleks inklusi adalah metode pencampuran fisik, metode *kneading*, metode kopresipitasi, metode evaporasi, metode netralisasi, metode penggilingan, metode *spray drying*, metode

microwave irradiation, metode *supercritical antisolvent*, dan metode *freeze drying* (Kumar K *et al.* 2013). Dari beberapa metode yang dapat digunakan untuk pembentukan kompleks inklusi, metode yang digunakan dalam penelitian ini adalah metode netralisasi.

Metode netralisasi ini didasarkan pada pengendapan senyawa inklusi dengan teknik netralisasi. Metode ini dilakukan dengan melarutkan obat dalam larutan alkali seperti natrium atau amonium hidroksida dan pencampuran dengan larutan siklodekstrin. Larutan yang dihasilkan kemudian dinetralisir sambil diaduk menggunakan larutan asam klorida sampai mencapai titik ekuivalen. Endapan yang terbentuk merupakan hasil pembentukan senyawa inklusi. Endapan ini disaring dan dikeringkan (Patil *et al.* 2010).

2.3 Molaritas

Molaritas merupakan salah satu cara untuk menyatakan kosentrasi larutan, selain molalitas, normalitas maupun fraksi mol. Molaritas menyatakan jumlah mol zat yang terlarut dalam satu liter larutan. Molaritas dilambangkan dengan notasi M dan satuannya adalah mol/liter (Brady, 2000). Molaritas menunjukkan kosentrasi (kepekatan) suatu larutan. Jadi, molaritas berkaitan dengan jumlah mol dan volume larutan (Rahman, 2011). Rumus molaritas dapat dinyatakan sebagai berikut:

$$M = \frac{m}{Mr} \times \frac{1000}{V} \quad \dots(1)$$

Dimana, M = Molaritas

m = jumlah zat terlarut (gram atau g)

Mr = massa molekul relatif zat terlarut

V = volume larutan (mL atau cm³) (Rahman, 2011)

2.4 Karakterisasi Kompleks Inklusi

2.4.1 *Differential Scanning Calorimetry* (DSC)

DSC merupakan salah satu metode analisis termal alternatif yang digunakan untuk menentukan fase transisi temperatur 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).

Perubahan *guest* dapat terjadi melalui beberapa cara, yaitu mencair, penguapan, dekomposisi, oksidasi atau transisi polimorfik. Perubahan ini menunjukkan adanya pembentukan kompleks. Pengaruh siklodekstrin yang diperoleh pada termogram DSC diamati untuk melihat apakah terjadi perluasan puncak, pergeseran puncak, adanya puncak baru atau hilangnya puncak tertentu. Perubahan *weight loss* dievaluasi untuk memberikan bukti pendukung dalam pembentukan kompleks inklusi. Sifat dari *guest* dan siklodekstrin serta metode pembentukan kompleks harus diketahui terlebih dahulu untuk menemukan pengaruh yang besar. Jika interaksi antara obat dan eksipien lemah, maka pergeseran puncak endotermik sangat kecil (Javery dan Doshi, 2014).

DSC dapat digunakan untuk analisis secara kuantitatif perubahan entalpi yang timbul dalam sampel pada fase transformasi endotermik dan eksotermik. Transisi eksotermis, seperti konversi dari satu polimorf ke polimorf lain juga dapat dideteksi. Titik leleh suatu sampel yang dapat dideteksi dengan DSC ini dapat berubah karena adanya transformasi bentuk kristal sampel menjadi bentuk amorf. Penurunan nilai titik leleh kompleks inklusi pada DSC menunjukkan bahwa obat memiliki bentuk amorf yang lebih banyak daripada bentuk kristalnya. Karena metode ini bersifat kuantitatif, derajat kristalinitas dapat juga dihitung untuk sistem di mana obat sebagian berbentuk amorf dan sebagian berbentuk kristal. Namun, kristalinitas yang

kurang dari 2% dapat umumnya tidak terdeteksi dengan DSC (Sachan dan Pushkar, 2011). Sampel yang memiliki bentuk molekuler kristal akan membutuhkan energi yang lebih tinggi untuk berubah wujud. Hal ini dikarenakan struktur molekul kristal berupa struktur *rigid* memiliki ikatan antar molekul yang sangat kuat sehingga menyebabkan titik leleh molekul kristal akan lebih tinggi daripada titik leleh molekul amorf.

2.4.2 Spektroskopi *Fourier Transform Infra Red* (FTIR)

Spektroskopi infra merah adalah metode standar yang digunakan dalam bidang farmasi dan kimia analitik yang memberi gambar vibrasi atom dari senyawa. Oleh karena itu spektroskopi inframerah disebut juga sebagai spektroskopi vibrasi. Spektrum IR diperoleh dengan melewatkan radiasi inframerah melalui sampel dan menentukan apa sebagian kecil dari radiasi insiden yang diserap pada frekuensi tertentu.

Spektroskopi infra merah digunakan untuk memperkirakan interaksi antara siklodekstrin dan molekul *guest* dalam keadaan padat. Perubahan pita siklodekstrin hanya sedikit pada pembentukan kompleks dan jika fraksi molekul *guest* yang digunakan dalam kompleks kurang dari 25%, maka pita dari molekul *guest* dapat dengan mudah tertutup oleh pita-pita dari spektrum siklodekstrin. Spektroskopi infra merah hanya dapat digunakan untuk molekul *guest* yang memiliki karakteristik tertentu, seperti karbonil atau sulfonil. Studi spektra infra merah memberikan informasi mengenai keterlibatan hidrogen dalam berbagai gugus fungsi. Molekul hidrogen umumnya menggeser pita absorbansi ke frekuensi yang lebih rendah, meningkatkan intensitas dan memperlebar pita yang disebabkan oleh peregangan getaran dari gugus yang terlibat dalam pembentukan ikatan hidrogen. Pergeseran pita yang terbesar disebabkan oleh hidrogen obligasi pada gugus hidroksil. (Javery dan Doshi, 2014).

Penggunaan spektroskopi FTIR dapat mendeteksi interaksi antara obat dan pembawa dalam sistem kompleks inklusi. Interaksi tersebut merupakan suatu indikasi

adanya penggabungan obat (Dhirendra *et al.*, 2009). Penggabungan obat dan pembawa akan memberikan suatu kompleks yang dapat mengubah struktur masing-masing bahan. Perubahan struktur dan berkurangnya jumlah kristal akan mengubah ikatan antar gugus fungsional. Perubahan ini yang akan dideteksi oleh FTIR (Sachan dan Pushkar, 2011).

Ada atau tidaknya perubahan dapat dilihat dari muncul atau tidaknya puncak dari masing-masing sampel tunggal. Puncak tersebut akan muncul sesuai dengan ikatan yang ada pada struktur molekul serta gugus yang menyusun molekul tersebut. Identifikasi puncak spektra dapat dilakukan dengan membaca kisaran bilangan gelombang yang identik dengan gugus fungsional atau ikatan tertentu dalam struktur molekul.

2.5. Uji Disolusi

Disolusi merupakan suatu proses perpindahan suatu molekul obat dari bentuk padat ke dalam larutan pada medianya. Disolusi menunjukkan jumlah bahan obat yang terlarut dalam waktu tertentu. Uji disolusi ini digunakan untuk menentukan kesesuaian dengan persyaratan disolusi yang tertera dalam masing-masing monografi untuk sediaan tablet dan kapsul, kecuali pada etiket dinyatakan bahwa tablet harus dikunyah. Persyaratan disolusi tidak berlaku untuk kapsul gelatin lunak kecuali bila dinyatakan dalam masing-masing monografi (Depkes RI, 1995).

Media disolusi yang digunakan adalah pelarut seperti yang tertera dalam masing-masing monogram. Jika media disolusi adalah suatu larutan dapar maka pH larutan harus diatur sedemikian rupa sehingga berada dalam batas 0,05 satuan pH yang tertera pada masing-masing monografi. Yang harus diperhatikan saat pembuatan media disolusi adalah jika gas terlarut yang terbentuk pada media disolusi dapat membentuk gelembung yang dapat merubah hasil pengujian. Oleh karena itu, gas terlarut harus dihilangkan terlebih dahulu sebelum pengujian dilakukan.

Pembasahan dari fase padat dengan pelarut merupakan langkah pertama dari proses pelarutan. Kompleksasi siklodekstrin dengan obat lipofilik sering

meningkatkan keterbasahan dalam air yang cukup. Ketika kompleks diasumsikan tersebar dalam air, uji laju disolusi yang sangat cepat didasarkan pada pengamatan ini. Uji disolusi yang paling sering digunakan adalah metode *rotating disk* dan teknik *dispersed amount*. Dalam metode *rotating disk*, formulasi siklodekstrin padat ditekan menjadi tablet dengan permukaan yang identik yang tepat untuk sampel dan tablet ini ditempatkan pada alat *rotating disk* dalam larutan berair. Pada interval yang sesuai sampel dikeluarkan dan dianalisis untuk *quest*. Teknik *dispersed amount* adalah metode yang dengan *rotating disk* tapi yang digunakan adalah serbuk bukan tablet. Kecepatan disolusi akan menghasilkan kadar yang berbeda sesuai dengan metode yang digunakan untuk kompleksasi dengan β -CD atau turunannya (Singh *et al.*, 2010).

Berdasarkan proses yang dialami sediaan tablet atau kapsul maka salah satu yang menentukan kecepatan zat aktif mencapai sirkulasi sistemik adalah kecepatan disolusi. Hubungan yang menggambarkan proses pelarutan suatu zat padat dikembangkan oleh Noyes and Whitney dalam persamaan berikut:

$$\frac{dM}{dt} = \frac{D S}{h} (C_s - C) \quad \dots(2)$$

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

D = koefisien difusi

S = luas permukaan zat

h = tebal lapisan difusi

C_s = kelarutan zat

C = konsentrasi zat dalam larutan pada waktu t

Kadar bahan aktif diakumulasi sesuai dengan waktu sampling. Kadar akumulasi pada waktu tertentu itu diubah dalam bentuk persentase terhadap kadar bahan aktif sebelum didisolusi. Profil disolusi digambarkan dengan persentase akumulasi kadar bahan aktif dijadikan sebagai fungsi y dan waktu sampling sebagai fungsi x. Kurva profil disolusi yang terbentuk dari nilai x dan y akan didapatkan persamaan sebagai berikut:

$$y = bx + a \quad \dots(3)$$

dimana, y = persentase akumulasi kadar bahan aktif dalam sampel

b = *slope* (laju disolusi)

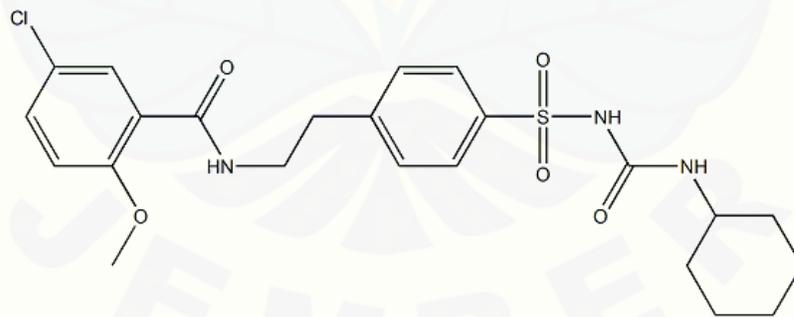
x = waktu sampling saat disolusi

a = *intercept*

2.6 Glibenklamid

Glibenklamid atau gliburid merupakan salah satu obat hipoglikemik oral golongan sulfonilurea generasi kedua yang digunakan untuk pengobatan diabetes mellitus tipe II. Mekanisme kerja dari glibenklamid adalah dengan menghambat ATP yang sensitif terhadap kanal kalsium dalam sel beta pankreas. Penghambatan ini menyebabkan depolarisasi pada membran sel yang menyebabkan *voltage dependent* pada kanal kalsium terbuka. Ketika kanal kalsium terbuka, akan terjadi peningkatan kadar kalsium intraseluler didalam sel beta sehingga merangsang pelepasan insulin. Dengan kata lain, glibenklamid bekerja dengan merangsang pelepasan insulin dari sel beta pankreas (Dhillon *et al.* 2014).

Struktur glibenklamid dapat dilihat pada gambar 2.2.



Gambar 2.2 Struktur glibenklamid

Nama Kimia	: 1-(4-(2-(5-kloro-2-metoksibenzamido)etil)benzenesulfonil)-3-sikloheksilurea; 5-kloro-N-[2-[4-{{(sikloheksilamino)karbonil}amino}sulfonil}fenil]etil]-2-metoksibenzamida
Nama Lain	: Glybenclamide; Glyburide usp; Glibenklamida; Gliburida; Glibenclamidum
Rumus Empiris	: C ₂₃ H ₂₈ ClN ₃ O ₅ S
Berat Molekul	: 494.00
Pemerian	: Serbuk hablur, putih atau hampir putih, tidak berbau atau hampir tidak berbau
Kelarutan	: Praktis tidak larut dalam air dan dalam eter; sukar larut dalam etanol dan dalam metanol; larut sebagian dalam kloroform
Titik lebur	: 172° C - 174° C
Khasiat	: Untuk pengobatan diabetes mellitus (Depkes RI, 1995).

Glibenklamid mempunyai efek 200 kali lebih kuat daripada tolbutamid. Glibenklamid dimetabolisme dalam hati, hanya 25% metabolit dikeluarkan lewat urin dan sisanya diekskresi lewat empedu dan tinja. Dosis terapi glibenklamid adalah 5-20 mg, jika dosis lebih dari 10 mg maka dibuat dalam dosis terbagi (Handoko dan Suharto, 2005). Glibenklamid diabsorpsi dengan cepat dan baik, dalam plasma terikat dalam jumlah besar pada protein yaitu 99%. Glibenklamid dieliminasi sebanyak 50% di ginjal dan 50% di feses. Waktu paruh glibenklamid 6-7 jam dengan durasi 24 jam (Sukandar *et al.*, 2013).

2.7 Siklodekstrin

Siklodekstrin merupakan suatu senyawa yang mempunyai gugus lipofilik pada bagian dalam rongga dan gugus hidrofilik pada permukaan luarnya. Struktur ini memungkinkan siklodekstrin berinteraksi dengan berbagai molekul membentuk kompleks inklusi secara non kovalen (Challa *et al.*, 2005). Dalam industri farmasi, siklodekstrin digunakan sebagai agen pengompleks untuk meningkatkan kelarutan obat yang sukar larut dalam air serta untuk meningkatkan bioavailabilitas dan

stabilitas obat tersebut. Selain itu, siklodekstrin dapat digunakan untuk mengurangi iritasi obat gastrointestinal, mengubah obat cair menjadi mikrokristalin atau serbuk amorf, serta mencegah interaksi antara obat dengan obat dan obat dengan eksipien.

Siklodekstrin (CD) adalah oligosakarida siklik yang mengandung enam (α -CD), tujuh (β -CD) atau delapan (γ -CD) α -1,4 yang terikat pada glukopiranos, dengan kelompok hidroksil hidrofilik dipermukaan luarnya dan hidrofobik dirongga tengah (Kumar *et al.*, 2013). Siklodekstrin dapat membatasi kelarutan dalam air karena ikatan hidrogen antar molekul yang kuat pada struktur kristal. Substitusi gugus -H dengan gugus -OH pada ikatan dapat meningkatkan kelarutannya. Beberapa derivat dari siklodekstrin yang telah didapat adalah turunan hidroksipropil- β -siklodekstrin, hidroksipropil- γ -siklodekstrin, metil- β -siklodekstrin, dan sulfobutyleter- β -siklodekstrin (Rasheed *et al.*, 2008). Perbedaan sifat fisik dari siklodekstrin dapat dilihat pada tabel 2.2.

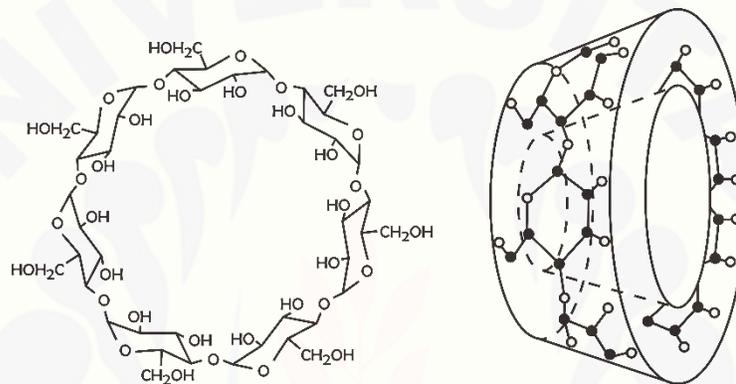
Tabel 2.2 Sifat-sifat fisik siklodekstrin

Karakteristik	α	β	γ
Jumlah unit glukosa	6	7	8
Berat Molekul	972	1135	1297
Kelarutan dalam air (g/cc)	14.5	1.85	23.2
pKa pada 25 ⁰ C	12.33	12.2	12.08
Diameter dalam (nm)	0.45 - 0.57	0.62 – 0.78	0.79 – 0.95
Diameter luar (nm)	1.37	1.53	1.69
Tinggi torus (nm)	7.9	7.9	7.9
Volume rongga (Å ³)	174	262	427
Bentuk Kristal	Lempengan heksagonal	Parallelogram monoklinik	Prisma kuadratik

(Sumber: Balte, 2012)

Siklodekstrin mampu membentuk kompleks inklusi dengan banyak obat yang akan mempengaruhi sifat-sifat fisikokimia obat, seperti kelarutan dan laju disolusinya. Diantara ketiga jenis siklodekstrin, β -siklodekstrin dikenal lebih cocok untuk digunakan karena diameter rongga β -siklodekstrin merupakan rongga terbaik

untuk molekul *guest*, prosedur produksinya tidak memerlukan teknologi yang canggih, dan harganya yang paling murah (Kumar *et al.*, 2013). Selain itu, β -siklodekstrin juga nontoksik saat diberikan secara oral dan telah digunakan secara luas dalam aplikasi farmasetik karena availabilitas dan ukuran rongganya yang sesuai dengan banyak obat (Challa *et al.*, 2005; Shewale *et al.*, 2008). Struktur β -siklodekstrin dapat dilihat pada gambar 2.3.



Gambar 2.3 Struktur kimia molekul β -siklodekstrin

Nama Lain	: beta-cycloamylose; beta-dextrin; betadexum; Cavamax W7 Pharma; cycloheptaamylose; cycloheptaglucan; cyclomaltoheptose; Kleptose.
Berat Molekul	: 1135
Densitas (<i>bulk</i>)	: 0.523 g/cm ³
Densitas (<i>tapped</i>)	: 0.754 g/cm ³
Titik Leleh	: 255–265 ⁰ C
Kelembaban	: 13.0–15.0% w/w
Kelarutan	: Larut dalam 200 bagian propilen glikol; larut dalam 50 bagian air pada suhu 20 ⁰ C; larut dalam 20 bagian air pada suhu 50 ⁰ C; serta praktis tidak larut dalam aseton, etanol (95%), dan metilen klorida.

Stabilitas : β -siklodekstrin dan siklodekstrin lainnya stabil dalam keadaan padat jika terhindar dari kelembaban yang tinggi (Rowe *et al.*, 2009).



BAB 3. METODE PENELITIAN

3.1 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan mulai dari bulan Mei hingga bulan September 2015 bertempat di Laboratorium Farmasetika Fakultas Farmasi Universitas Jember, Laboratorium Kimia Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Jember dan Laboratorium Terpadu (CDAST) Universitas Jember.

3.2 Alat dan Bahan

3.2.1 Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah DSC (*Rigaku 8230*), FTIR (*Perkin Elmer*), alat uji disolusi (*Logan*), spektrofotometer UV-Vis (*Genesys 10S*), neraca analitik (*Adventurer Ohaus*), pH meter (*Elmetron*), *magnetic stirrer*, *stopwatch*, desikator, dan alat-alat gelas.

3.2.2 Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah Glibenklamid (PT. Phapros), β -siklodekstrin (PT. Signa Husada), Natrium hidroksida (PT. Brataco), Asam hidroklorat (PT. Brataco), Kalium fosfat monobasik (PT. Brataco) dan Aquades.

3.3 Rancangan Penelitian

Pada penelitian ini dilakukan pembentukan kompleks inklusi antara glibenklamid dan β -siklodekstrin dalam beberapa rasio molaritas dengan metode netralisasi. Penelitian ini terdiri dari beberapa tahap, yaitu 1) pembuatan kompleks inklusi antara glibenklamid dan β -siklodekstrin pada beberapa rasio molaritas dengan

metode netralisasi, 2) uji disolusi, 3) evaluasi dengan DSC dan FTIR, dan 4) analisis data.

3.4 Prosedur Penelitian

3.4.1 Susunan Formula Kompleks Inklusi

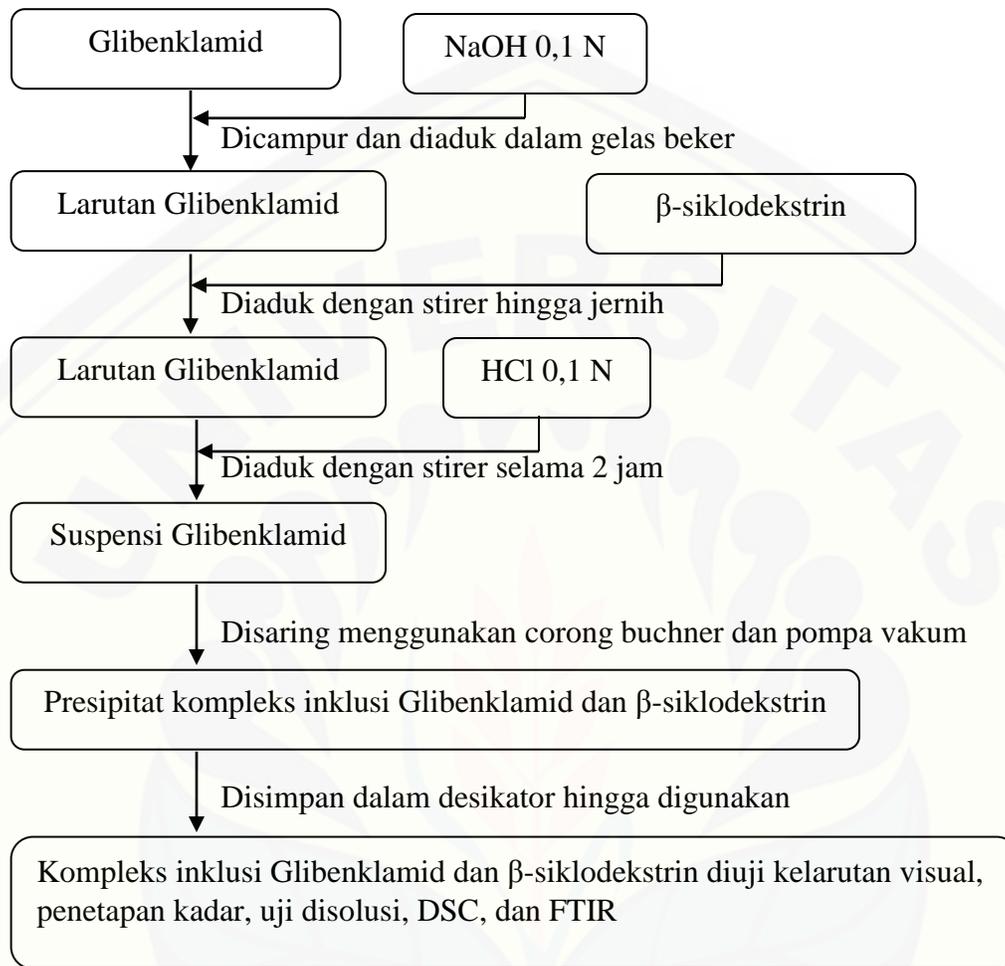
Pembuatan kompleks inklusi glibenklamid dengan β -siklodekstrin dilakukan dengan metode netralisasi. Komposisi masing-masing formula tertera dalam Tabel 3.1 dibawah ini.

Tabel 3.1 Komposisi kompleks inklusi

Bahan	Kontrol (1:0)	F1 (1:1)	F2 (1:2)	F3 (1:3)	F4 (1:4)
Glibenklamid	1,5 g	1,5 g	1,5 g	1,5 g	1,5 g
β -siklodekstrin	-	3,45 g	6,9 g	10,35 g	13,8 g
NaOH 0,1 N	-	50 mL	50 mL	50 mL	50 mL
HCl 0,1 N	-	50 mL	50 mL	50 mL	50 mL

3.4.2 Pembuatan Kompleks Inklusi Glibenklamid- β -siklodekstrin

Glibenklamid murni digunakan sebagai kontrol dalam penelitian ini, yaitu untuk melihat pengaruh penambahan β -siklodekstrin dalam pembentukan kompleks inklusi terhadap kelarutan glibenklamid. Pembuatan kompleks inklusi glibenklamid- β -siklodekstrin dilakukan dengan cara mencampurkan antara glibenklamid dengan natrium hidroksida 0,1 N sebanyak 50 mL kemudian ditambahkan β -siklodekstrin. Campuran tersebut lalu distirer hingga menjadi larutan yang jernih. Setelah itu menambahkan asam klorida 0,1 N sebanyak 50 mL dan larutan distirer selama 2 jam. Presipitat yang terbentuk kemudian disaring. Presipitat yang sudah disaring, disimpan dalam desikator hingga endapan benar-benar kering. Adapun skema pembuatan kompleks inklusi glibenklamid dan β -siklodeksrin adalah pada Gambar 3.1.



Gambar 3.1 Skema pembuatan kompleks inklusi glibenklamid-β-siklodekstrin

3.4.3 Karakterisasi Kompleks Inklusi

a. Uji Kelarutan

Uji kelarutan dilakukan untuk mengetahui kelarutan sampel (Kontrol, F1, F2 F3 dan F4) secara visual. Serbuk sampel ditimbang sebanyak 50 mg dan diletakkan kedalam vial kemudian dilarutkan dalam 10 mL dapar fosfat pH 7,4. Sampel yang telah dicampur dengan pelarut, distirer selama 10 menit. Masing-masing larutan

dalam vial tersebut diamati secara visual kemudian disaring dan filtrat dianalisis kadarnya menggunakan spektrofotometer UV-Vis.

Hasil pengamatan uji kelarutan berupa foto larutan sampel dalam pelarut yaitu dapar fosfat pH 7,4 dan dibandingkan kejernihannya secara visual serta kadar glibenklamid yang dapat terlarut kedalam pelarut setelah distirer selama 10 menit. Semakin besar kadar glibenklamid menunjukkan bahwa semakin besar kelarutan glibenklamid kedalam pelarut yang digunakan.

b. Uji Disolusi

1. Pembuatan kurva baku Glibenklamid

a) Pembuatan larutan dapar fosfat pH 7,4

Media disolusi yang digunakan adalah larutan dapar fosfat pH 7,4. Menurut US. Pharmacopoeia 30 (2007), dapar fosfat pH 7,4 dibuat dengan cara mengambil 250 ml larutan kalium fosfat monobasik dan dimasukkan kedalam labu ukur 1000 ml. Kemudian menambahkan 195.5 ml NaOH 0,2 M dan aquadest hingga garis batas. Larutan dapar selanjutnya diukur pH-nya menggunakan pH meter hingga diperoleh pH 7,4. Apabila pH larutan dapar fosfat tersebut tidak tepat 7,4 maka larutan dapar tersebut ditambahkan dengan HCl atau NaOH hingga diperoleh pH 7,4.

b) Penentuan panjang gelombang maksimum glibenklamid

Menimbang kurang lebih 10 mg glibenklamid, dimasukkan dalam labu ukur 100 mL, ditambahkan dengan NaOH 0,2 N dan dikocok hingga larut. Larutan glibenklamid tersebut kemudian ditambahkan dapar fosfat pH 7,4 sampai tanda. Diambil 50 mL kemudian dimasukkan labu ukur 100 mL dan ditambahkan dapar fosfat hingga tanda batas. Diamati serapannya dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 230-350 nm dan ditentukan panjang gelombang maksimumnya.

c) Pembuatan kurva baku

Pembuatan kurva baku disolusi dilakukan dengan cara menyiapkan larutan induk dengan konsentrasi 200 dan 250 ppm. Larutan induk dibuat dengan cara menimbang ± 20 mg glibenklamid untuk 200 ppm dan ± 25 mg glibenklamid untuk 250 ppm. Glibenklamid yang sudah ditimbang dimasukkan kedalam labu ukur 100 mL. Glibenklamid tersebut kemudian dilarutkan dengan NaOH 0,2 N (± 5 mL) hingga larut dan ditambahkan larutan dapar fosfat pH 7,4 hingga tanda batas. Larutan tersebut diencerkan hingga diperoleh larutan baku kerja 10, 20, 30, 40, 50, 60, dan 80 ppm. Masing-masing larutan baku kerja diamati serapannya dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum. Serapan dari masing-masing larutan baku kerja kemudian digunakan untuk membuat persamaan regresi linier antara konsentrasi versus absorbansi dari hasil pengukuran tersebut.

d) Penetapan kadar

Penetapan kadar dilakukan dengan cara mengambil sejumlah serbuk sampel sebanyak 5 mg pada formula F1-F4 pada 3 titik yang berbeda. Tiap sampel yang sudah ditimbang dilarutkan menggunakan dapar fosfat pH 7,4 pada labu ukur 100 mL. Larutan sampel tersebut kemudian dianalisis kadarnya menggunakan spektrofotometer UV-Vis. Masing-masing hasil penetapan kadar dihitung kadar rata-ratanya pada formula yang sama sehingga didapatkan kadar untuk tiap formula.

2. Kondisi uji disolusi

Uji pelepasan glibenklamid dari sediaan dispersi padat dilakukan secara *in-vitro* dengan menggunakan alat uji disolusi tipe keranjang. Alat uji disolusi diisi dengan larutan dapar fosfat pH 7,4 sebanyak 900 ml pada suhu $37 \pm 0,5^{\circ}$ C dan

kecepatan pengadukan 75 rpm. Hasil uji disolusi diamati menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum.

3. Prosedur uji disolusi

Sejumlah tertentu sampel dari masing-masing formula (Kontrol, F1, F2, F3 dan F4) yang ekuivalen dengan 50 mg glibenklamid dimasukkan kedalam kapsul. Masing-masing formula tersebut dimasukkan kedalam tiap-tiap *chamber* alat uji disolusi tipe keranjang yang telah diisi dengan media disolusi. Suhu diatur 37⁰ C dan kecepatan pengadukan 75 rpm. Tombol *start* ditekan untuk memulai kerja alat. Proses uji disolusi dilakukan selama 180 menit. Sampel masing-masing diambil 5,0 ml pada menit ke- 0, 5, 10, 20, 30, 45, 60, 75, 90, 105, 120, 135, 150 dan 180. Setiap selesai sampling, dilakukan penambahan larutan dapar fosfat pH 7,4 sebanyak 5,0 ml yang baru. Sampel yang telah diperoleh kemudian diukur absorbansinya menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum glibenklamid. Hasil absorbansi tersebut selanjutnya digunakan untuk menghitung persentase pelepasan glibenklamid pada waktu tertentu.

Hasil uji disolusi yang berupa kadar sampel diubah menjadi persentase pelepasan kumulatif tiap waktu sampling. Persentase pelepasan kumulatif glibenklamid sebagai fungsi x dan waktu sampling sebagai fungsi y. Persentase pelepasan kumulatif glibenklamid pada menit tertentu dibandingkan untuk tiap-tiap formula.

c. *Differential Scanning Calorimetry* (DSC)

Senyawa glibenklamid murni, β -siklodekstrin dan formula yang terbaik dianalisis menggunakan *Differential Scanning Calorimetry* (DSC). Sebanyak 2 mg sampel diletakkan pada silinder alumunium (pan) dan ditutup dengan lempengan alumunium kemudian di-*seal*. Bahan dimasukkan kedalam alat DSC beserta referensi (pan kosong) untuk dianalisis. Sampel dianalisis dengan kecepatan scanning yang konstan pada 10⁰ C / menit dari suhu 30⁰ C hingga 250⁰ C.

Pengujian menggunakan DSC menghasilkan puncak endotermik atau eksotermik yang dapat mengindikasikan adanya perubahan struktur kristal obat. Pengujian ini mengukur perubahan titik leleh antara sampel dan referensi dan respon yang dihasilkan adalah kalorimetrik. Pengujian ini memberikan data besarnya energi yang digunakan untuk mengubah bentuk fisik sampel seperti meleleh, mengkristal serta *glass transition* sampel. Puncak kurva yang landai menandakan bahwa bentuk molekular sampel kompleks inklusi mendekati amorf.

d. Spektroskopi *Fourier Transform InfraRed* (FTIR)

Senyawa glibenklamid murni, β -siklodekstrin, F1, F2, F3 dan F4 dianalisis menggunakan alat spektroskopi *Fourier Transform InfraRed* (FTIR). Sampel yang akan dianalisis diletakkan pada plat alat spektroskopi FTIR dan dianalisis pada rentang bilangan gelombang 4000-400 cm^{-1} . Spektra yang dihasilkan akan dianalisis untuk mengetahui interaksi antara bahan obat (glibenklamid) dengan polimer (β -siklodekstrin).

Pengujian menggunakan spektroskopi FTIR akan menghasilkan suatu spektra IR. Spektra IR glibenklamid dan β -siklodekstrin dibandingkan dengan spektra IR kompleks inklusi glibenklamid- β -siklodekstrin. Analisis ini digunakan untuk melihat ada atau tidaknya interaksi antara glibenklamid dengan β -siklodekstrin. Ada atau tidaknya interaksi tersebut dapat dilihat pada puncak spektra pada bilangan gelombang yang sama.

3.4.4 Analisis Data

Pengujian statistika ini digunakan untuk data uji kelarutan dan uji disolusi. Data uji kelarutan yang digunakan untuk pengujian statistika ini adalah massa glibenklamid yang dapat terlarut dalam media pelarut yang digunakan, sedangkan data uji disolusi yang digunakan untuk pengujian statistika ini adalah persentase pelepasan kumulatif pada menit ke-180. Pengujian statistika yang digunakan untuk menguji apakah ada perbedaan yang signifikan pada hasil uji kelarutan dan uji