



**OPTIMASI SUHU PELEBURAN DAN KONSENTRASI
POLIETILEN GLIKOL 4000 DALAM PEMBUATAN
DISPERSI PADAT GLIBENKLAMID**

SKRIPSI

Oleh :

**Fatima Azzahra
NIM 132210101111**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER
2017**



**OPTIMASI SUHU PELEBURAN DAN KONSENTRASI
POLIETILEN GLIKOL 4000 DALAM PEMBUATAN
DISPERSI PADAT GLIBENKLAMID**

SKRIPSI

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

Oleh :

Fatima Azzahra
NIM 132210101111

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER
2017**

PERSEMBAHAN

Skripsi ini saya persembahkan untuk :

1. Allah SWT yang senantiasa memberikan limpahan rahmat, hidayah dan anugerah-Nya kepada hambanya yang selalu berjuang di jalan-Nya dalam kebaikan dan menuntut ilmu.
2. Kedua orangtua yang saya cintai Ayahanda Ibrahim Assegaff dan Ibunda Nur Shahab, yang telah membesarkan dan membimbing penulis dengan penuh kasih sayang yang tiada batasnya serta memberi doa, nasihat dan semangat yang tak pernah putus.
3. Kakak Husnia Nabilah, Adik Najuwana Hana, Adik Nadifa Nada dan Adik M. Ali Ridho, terimakasih atas dukugan, nasihat, kasih sayang dan semangat yang mengiringi setiap langkah bagi perjuangan dan keberhasilan penulis.
4. Ibu Lidya Ameliana, S.Si., Apt., M.Farm dan Bapak Viddy Agustian Rosyidi, S.Farm., M.Sc., Apt. yang telah berkenan membimbing penulis hingga skripsi ini dapat diselesaikan dengan baik.
5. Bapak ibu guru yang telah membimbing saya sejak TK hingga SMA, serta dosen dan segenap civitas akademika Universitas Jember khususnya Fakultas Farmasi yang telah membina selama saya menempuh pendidikan di perguruan tinggi.
6. Teman-teman seperjuangan angkatan 2013 dan almamater tercinta Fakultas Farmasi Universitas Jember.

MOTTO

Sesungguhnya sesudah kesulitan itu ada kemudahan.

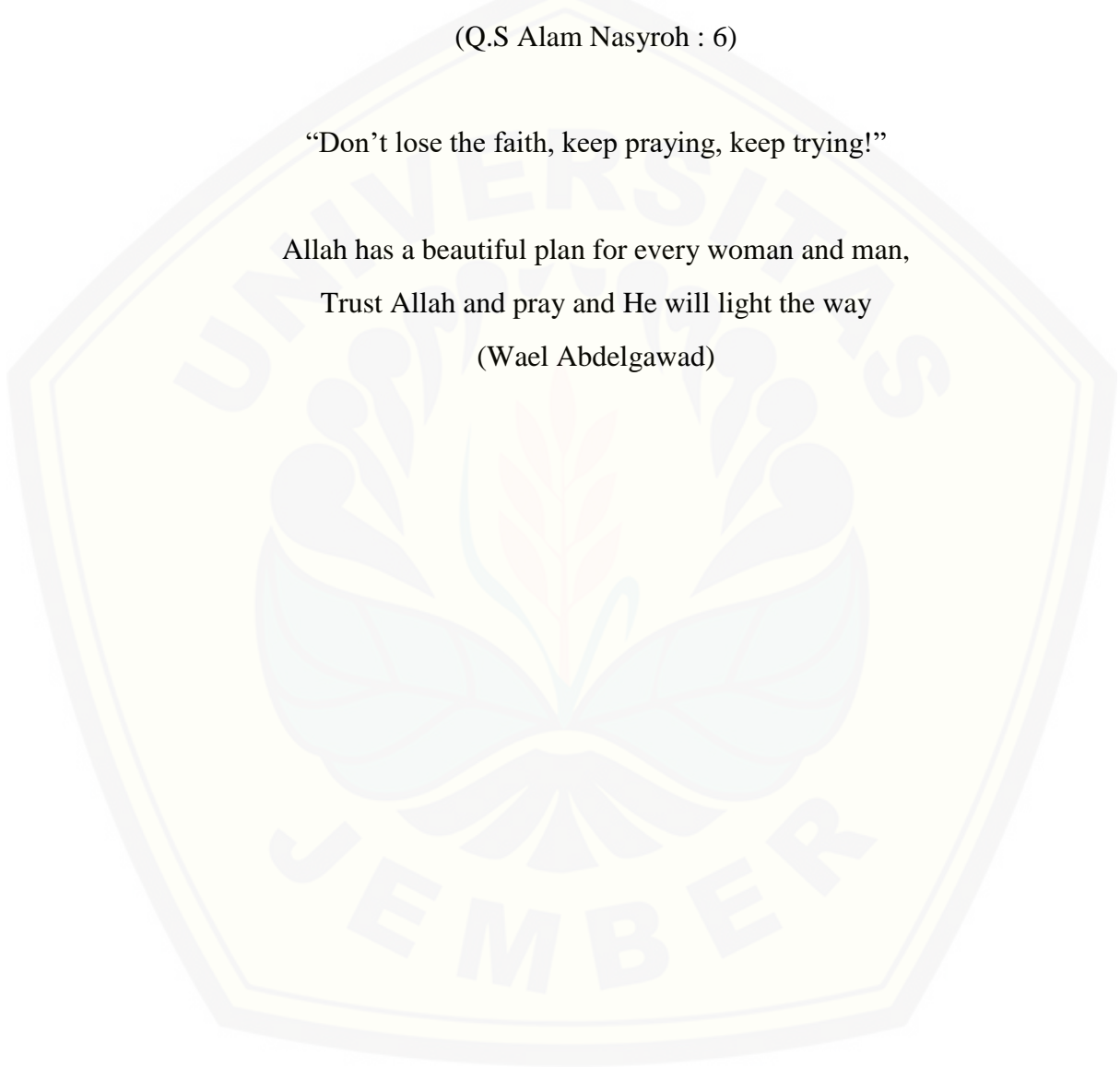
(Q.S Alam Nasyroh : 6)

“Don’t lose the faith, keep praying, keep trying!”

Allah has a beautiful plan for every woman and man,

Trust Allah and pray and He will light the way

(Wael Abdelgawad)



PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Fatima Azzahra

NIM : 132210101111

Menyatakan dengan sesungguhnya bahwa skripsi yang berjudul “Optimasi Suhu Peleburan dan Konsentrasi Polietilen Glikol 4000 dalam Pembuatan Dispersi Padat Glibenklamid” adalah benar hasil karya sendiri, kecuali kutipan yang sudah saya sebutkan sumbernya, belum pernah diajukan pada institusi manapun, dan 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 ini tidak benar.

Jember, Agustus 2017

Yang menyatakan,

Fatima Azzahra

132210101111

SKRIPSI

Oleh :

Fatima Azzahra
NIM 132210101111

Pembimbing

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

Dosen Pembimbing Anggota : Viddy Agustian Rosyidi, S.Farm., M.Sc., Apt.

PENGESAHAN

Skripsi berjudul “Optimasi Suhu Peleburan dan Konsentrasi Polietilen Glikol 4000 dalam Pembuatan Dispersi Padat Glibenklamid” telah diuji dan disahkan pada :

Hari, Tanggal : 11 September 2017

Tempat : Fakultas Farmasi Universitas Jember

Tim Pembimbing:

Dosen Pembimbing Utama,

Dosen Pembimbing Anggota,

Lidya Ameliana, S.Si., Apt., M.Farm. Viddy Agustian Rosyidi, S.Farm., M.Sc., Apt.
NIP 198004052005012005 NIP 198608302009121007

Tim Penguji

Tim Penguji I,

Tim Penguji II,

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

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

Mengesahkan
Dekan,

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

RINGKASAN

Optimasi Suhu Peleburan dan Konsentrasi Polietilen Glikol 4000 dalam Pembuatan Dispersi Padat Glibenklamid; Fatima Azzahra, 132210101111; 2017; Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Glibenklamid merupakan agen hipoglikemik oral yang memiliki kelarutan rendah dalam air (Betageri & Makarla, 1995). Glibenklamid adalah generasi kedua *sulfonylurea* yang digunakan untuk terapi diabetes mellitus (Davis, 1996). Glibenklamid dalam *Biopharmaceutical Classification System* (BCS) termasuk dalam kelas II, dengan permeabilitas yang baik namun memiliki kelarutan yang rendah (Bachhav & Patravale, 2009).

Salah satu cara untuk meningkatkan kelarutan obat adalah menggunakan teknik dispersi padat. Metode dispersi padat telah digunakan secara luas untuk meningkatkan laju disolusi, kelarutan dan absorpsi obat oral yang sukar larut dalam air (Sultana & Saifuddin, 2016). Dispersi padat memiliki kelebihan dibandingkan dengan metode peningkatan kelarutan obat secara kimia seperti pembentukan *soluble prodrugs* dan pembentukan garam, yakni mudah diproduksi dan dapat diaplikasikan untuk berbagai macam obat (asam, basa dan netral). Mekanisme peningkatan kelarutan dispersi padat adalah ketika dispersi padat bertemu dengan media berair, pembawanya akan larut dan obat akan terlepas dalam bentuk partikel koloidal yang halus. Hal tersebut menyebabkan luas permukaan meningkat dan kecepatan disolusi diharapkan dapat meningkat pula (Serajuddin, 1999).

Pada penelitian ini dibuat dispersi padat glibenklamid dengan metode peleburan dengan bahan aktif glibenklamid dan polimer yang digunakan PEG 4000. Metode peleburan memiliki keuntungan yakni sederhana, ekonomis, dan tidak membutuhkan pelarut. Bahan obat yang digunakan memiliki titik lebur hingga 174°C sehingga kemungkinan tidak terdegradasi akibat peleburan. PEG digunakan sebagai pembawa untuk dispersi padat karena memiliki titik leleh yang rendah, tingkat pembekuan yang cepat, kemampuan membentuk larutan padat obat, toksisitas rendah dan biaya rendah (Bley *et al.*, 2010).

Tujuan dari penelitian ini adalah mengetahui konsentrasi PEG 4000 dan suhu peleburan dispersi padat yang optimal untuk menghasilkan dispersi padat

glibenklamid dengan metode peleburan yang memiliki persen pelepasan yang tertinggi. Formula yang terbentuk akan dievaluasi dengan uji organoleptis, uji homogenitas, uji disolusi, dan karakterisasi dengan DSC dan FTIR. Data hasil uji disolusi dianalisis menggunakan desain faktorial menggunakan respon persen pelepasan kumulatif. Formula terpilih dengan hasil persen pelepasan kumulatif yang optimum kemudian dikarakterisasi dengan dilakukan uji FTIR dan DSC.

Pengaruh konsentrasi PEG 4000 dan suhu peleburan serta interaksinya terhadap respon persen pelepasan kumulatif dapat diketahui dari nilai efek faktor. Konsentrasi PEG 4000 memberikan efek yang positif terhadap respon, sehingga semakin tinggi konsentrasi PEG 4000 yang digunakan maka akan meningkatkan respon persen pelepasan kumulatif. Suhu peleburan juga menunjukkan efek yang positif terhadap respon, dengan kata lain semakin tinggi suhu peleburan yang digunakan untuk pembuatan dispersi padat maka persen pelepasan kumulatif juga meningkat. Interaksi antar kedua faktor tersebut memberikan nilai positif. Formula optimum yang terpilih dari hasil optimasi dengan desain faktorial adalah formula F(ab) dengan konsentrasi PEG 4000 sebesar 10:11 dan suhu peleburan 160 °C memberikan respon persen pelepasan kumulatif sebesar 99,802 %.

Formula optimum F(ab) yang terpilih kemudian dikarakterisasi menggunakan FTIR dan DSC. Hasil uji FTIR formula F(ab) dibandingkan dengan spektra glibenklamid murni dan PEG 4000. Spektra FTIR formula F(ab) menunjukkan hilangnya gugus N-H (amida) pada bilangan gelombang 3315 cm^{-1} dari spektra glibenklamid dan munculnya gugus C=N pada bilangan gelombang 1617 cm^{-1} , serta adanya pergeseran spektra pada gugus C-H, C=O dan C-O-C. Terjadi perubahan glibenklamid yang memiliki struktur kristal menjadi amorf ditunjukkan dengan terbentuknya formasi enol dari keto pada glibenklamid (Patterson et al., 2005).

Hasil uji DSC formula F(ab) dibandingkan dengan spektra glibenklamid murni menunjukkan titik puncak endotermik dari glibenklamid hilang dan berganti pada titik puncak endotermik suhu 62,5 °C dengan entalpi sebesar -132,138 J/g. Apabila dibandingkan termogram glibenklamid dan dispersi padat,

terdapat penurunan titik lebur yang cukup signifikan pada dispersi padat. Pergeseran titik lebur ini dikarenakan adanya ikatan antara bahan obat dengan pembawa. Berdasarkan hasil termogram tersebut dapat disimpulkan bahwa terjadi perubahan bentuk kristal glibenklamid menjadi bentuk amorf (Valleri, *et al.* 2004).



PRAKATA

Syukur Alhamdulillah penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Optimasi Suhu Peleburan dan Konsentrasi Polietilen Glikol 4000 dalam Pembuatan Dispersi Padat Glibenklamid”. Sholawat serta salam semoga selalu tercurahkan kepada Rasulullah Muhammad S.A.W manusia yang paling mulia didunia ini. Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat menyelesaikan pendidikan strata satu (S1) pada Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bantuan berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis menyampaikan terima kasih kepada:

1. Kedua orangtua yakni Bapak Ibrahim Assegaff dan Ibu Nur Shahab yang terus memberi semangat, mendoakan dan mendukung secara materiil dan immateriil kepada penulis. Terima kasih atas dukungan, kerja keras dan kesabarannya.;
2. Dekan Fakultas Farmasi Universitas Ibu Lestyo Wulandari, S.Si., Apt., M.Farm.;
3. Bapak Dwi Nurahmanto, S.Farm., M.Sc., Apt.selaku Dosen Pembimbing Akademik yang telah membimbing selama penulis menjadi mahasiswa di Fakultas Farmasi;
4. Ibu Lidya Ameliana, S.Si., Apt., M.Farm. selaku Dosen Pembimbing Utama dan Bapak Viddy Agustian Rosyidi, S.Farm., M.Sc., Apt. selaku Dosen Pembimbing Anggota yang penuh kesabaran memberi bimbingan, dorongan, meluangkan waktu, pikiran, perhatian dan saran kepada penulis selama penyusunan skripsi ini sehingga bisa terlaksana dengan baik;
5. Ibu Lusia Oktora R.K.S., S.F., M.Sc., Apt selaku Dosen Penguji I dan Bapak Eka Deddy Irawan, S.Si., M.Sc., Apt.selaku Dosen Penguji II, terima kasih atas saran, kritik dan bimbingan yang diberikan demi kesempurnaan skripsi ini;
6. Seluruh Dosen Fakultas Farmasi Universitas Jember yang telah memberikan ilmu dan bimbingan kepada penulis;

7. Ibu Solihatus Sallamah, A.Md. dan Ibu Titin Nur Farida, S.Farm., Apt. Selaku teknisi Laboratorium Farmasetika Fakultas Farmasi, terima kasih atas segala bantuannya selama proses penyelesaian skripsi ini;
8. Kakak Husnia Nabilah dan adik-adik yang tercinta Najuwa Hana, Nadifa Nada dan Muhammad Ali Ridho terima kasih atas dukungan, semangat, dan do'a yang sehingga dapat menyelesaikan penyusunan skripsi ini;
9. Rekan-rekan seperjuangan skripsi Muflikhatun Nisa' dan Maulidia Maharani. Yang telah menemani, memberi dukungan dan menyemangati serta berbagi ilmu dalam perjuangan menyusun skripsi;
10. Teman-teman yang berbagi suka duka dari awal kuliah hingga sekarang, yang selalu ada di masa-masa perjuangan Nadia Adreby, Lutfia Cahya, Renova Putri, Muflikhatun Nisa', Laili Nurul, Putri Efina dan Vabella Eka;
11. Teman-teman dan senior LPMF Lingkar yang telah mengajarkan hidup berorganisasi, mentalitas dan tanggung jawab, terimakasih atas waktu dan pengalaman berharganya;
12. Teman-teman *Pharmaceutical Squad* baik yang sudah lulus ataupun yang masih berjuang menyelesaikan kuliah yang telah membantu serta berbagi ilmu dan pengalamannya.;
13. Teman-teman seperjuangan angkatan 2013 Farmasetamol yang telah berjuang bersama-sama demi sebuah gelar Sarjana Farmasi yang akan selalu hidup menjadi sebuah keluarga;
14. Guru, teman-teman, serta sahabat yang hebat-hebat dari SD Alfurqan, SMPN 2 Jember dan SMAN 1 Jember. Alumni KIR SMAN 1 Jember serta OSIS SMAN 1 Jember yang telah memberikan pengalaman yang berharga;
15. Seluruh civitas akademika dan semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu.

Penulis juga sangat menerima segala kritik dan saran dari semua pihak demi kesempurnaan penulisan skripsi ini. Akhirnya penulis berharap, semoga skripsi ini dapat bermanfaat

Jember, Agustus 2017

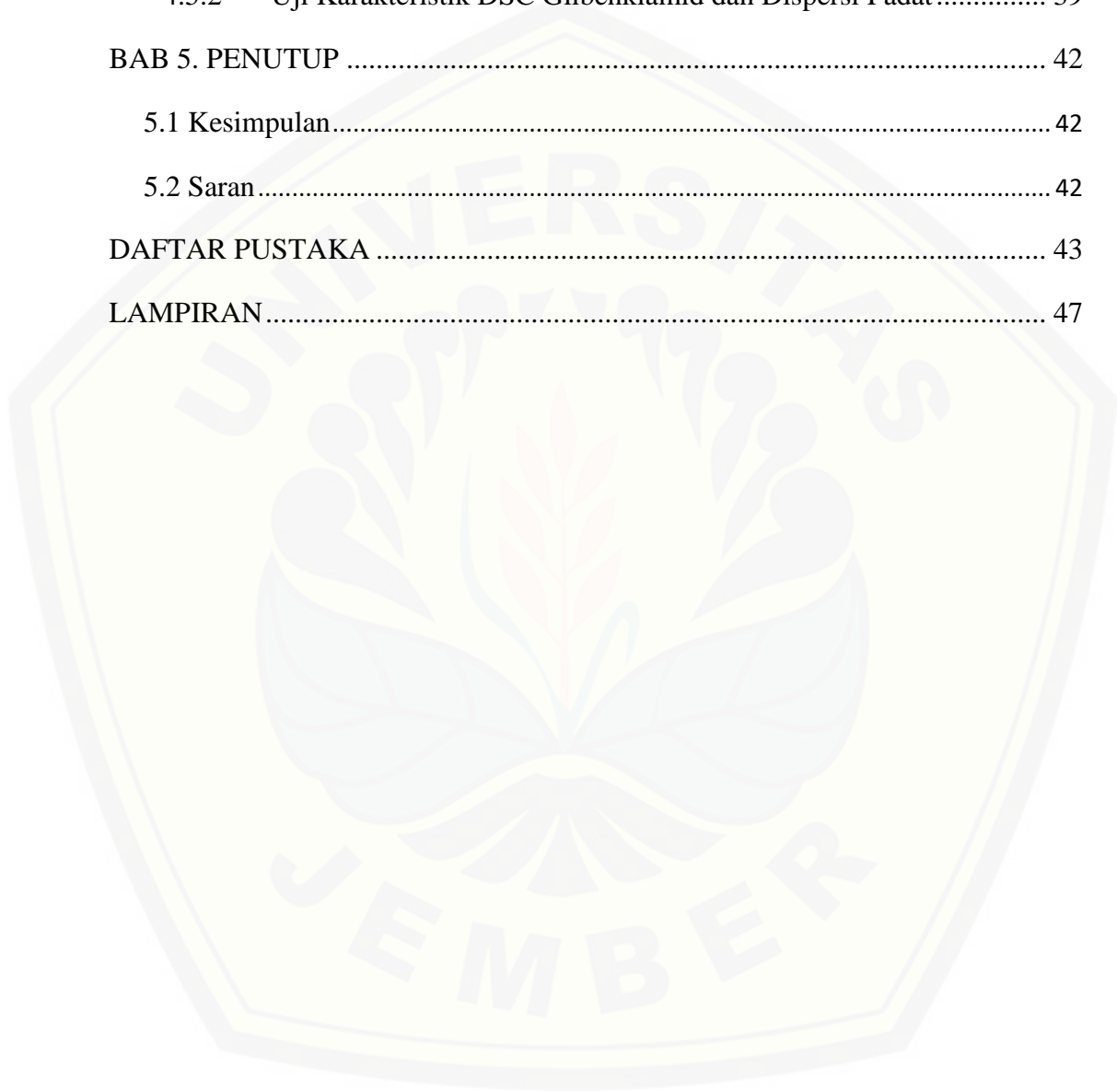
Penulis

DAFTAR ISI

| | |
|---|-------|
| HALAMAN SAMPUL | i |
| HALAMAN JUDUL | ii |
| HALAMAN PERSEMBAHAN | iii |
| HALAMAN MOTTO | iv |
| HALAMAN PERNYATAAN | v |
| HALAMAN PEMBIMBINGAN | vi |
| HALAMAN PENGESAHAN..... | vii |
| RINGKASAN | vii |
| PRAKATA..... | xi |
| 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 | 4 |
| 1.3 Tujuan | 4 |
| 1.4 Manfaat Penelitian..... | 5 |
| BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA | 6 |
| 2.1 Glibenklamid..... | 6 |
| 2.2 Dispersi Padat | 9 |
| 2.2.1 Jenis-jenis Dispersi Padat | 10 |
| 2.2.2 Metode Peleburan atau <i>Fusion</i> | 10 |
| 2.3 Bahan Pembawa | 11 |

| | |
|--|----|
| 2.4 Disolusi | 13 |
| 2.5 Desain Faktorial..... | 14 |
| 2.6 Evaluasi Dispersi Padat | 14 |
| 2.6.1 Uji Karakteristik Dispersi Padat Glibenklamid dengan FTIR..... | 14 |
| 2.6.2 Uji Karakteristik Dispersi Padat Glibenklamid dengan DSC..... | 15 |
| BAB 3. METODOLOGI PENELITIAN..... | 16 |
| 3.1 Rancangan Penelitian..... | 16 |
| 3.2 Bahan Penelitian..... | 16 |
| 3.3 Alat Penelitian..... | 16 |
| 3.4 Lokasi dan Waktu Penelitian | 16 |
| 3.5 Prosedur Penelitian..... | 18 |
| 3.5.1 Rancangan Penelitian dengan Metode Desain Faktorial..... | 18 |
| 3.5.2 Penentuan <i>Recovery</i> dan Uji Homogenitas | 20 |
| 3.5.3 Uji Disolusi secara <i>In Vitro</i> | 21 |
| 3.5.4 Analisis Data dengan Desain Faktorial | 22 |
| 3.5.5 Uji Karakteristik Dispersi Padat Glibenklamid dengan FTIR | 22 |
| 3.5.6 Uji Karakteristik Dispersi Padat Glibenklamid dengan DSC | 23 |
| BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN..... | 24 |
| 4.1 Pembuatan Dispersi Padat Glibenklamid | 24 |
| 4.2 Penetapan Kadar dan Uji Homogenitas | 26 |
| 4.2.1 Penentuan Panjang Gelombang Maksimum | 26 |
| 4.2.2 Pembuatan Kurva Baku Glibenklamid..... | 26 |
| 4.2.3 Uji Homogenitas dan Penentuan <i>Recovery</i> Glibenklamid dalam Dispersi Padat | 28 |
| 4.3 Uji Disolusi..... | 29 |

| | |
|--|----|
| 4.4 Analisis Desain Faktorial dan Penentuan Daerah Optimum..... | 31 |
| 4.5 Karakterisasi Formula Optimum Dispersi Padat Glibenklamid..... | 36 |
| 4.5.1 Uji Karakteristik FTIR Glibenklamid dan Dispersi Padat..... | 36 |
| 4.5.2 Uji Karakteristik DSC Glibenklamid dan Dispersi Padat..... | 39 |
| BAB 5. PENUTUP | 42 |
| 5.1 Kesimpulan..... | 42 |
| 5.2 Saran..... | 42 |
| DAFTAR PUSTAKA | 43 |
| LAMPIRAN..... | 47 |



DAFTAR GAMBAR

| | |
|---|----|
| 2.1 Struktur Glibenklamid..... | 7 |
| 2.2 Struktur Polietilen Glikol | 12 |
| 3.1 Skema Rancangan Penelitian | 17 |
| 4.1 Hasil Pembuatan Dispersi Padat Glibenklamid-PEG 4000 | 25 |
| 4.2 Spektra panjang gelombang glibenklamid dalam dapar fosfat-NaOH | 26 |
| 4.3 Kurva Baku Glibenklamid dalam Dapar Fosfat-NaOH | 27 |
| 4.4 Profil Disolusi Masing-masing Formula Dispersi Padat..... | 29 |
| 4.5 Contour Plot dan Grafik 3D Respon Persen Pelepasan Kumulatif | 35 |
| 4.6 Spektra IR (a) Glibenklamid, (b) PEG 4000, dan (c) Dispersi Padat Glibenklamid | 39 |
| 4.7 Kurva DSC (a) Glibenklamid dan (b) Dispersi Padat Glibenklamid..... | 40 |

DAFTAR TABEL

| | |
|--|----|
| 2.1 Berbagai Metode Peningkatan Kelarutan | 8 |
| 2.2 Jenis-jenis Dispersi Padat..... | 10 |
| 3.1 Rancangan Umum Desain Faktorial | 18 |
| 3.2 Rancangan Penelitian dengan Level Rendah dan Tinggi..... | 19 |
| 3.3 Rancangan Formula Dispersi Padat Glibenklamid | 20 |
| 4.1 Formula Dispersi Padat Glibenklamid | 24 |
| 4.2 Hasil Pengamatan Organoleptis Dispersi Padat..... | 25 |
| 4.3 Hasil Uji Homogenitas Glibenklamid dalam Dispersi Padat..... | 28 |
| 4.4 Persen Pelepasan Kumulatif Dispersi Padat pada Menit ke-120 | 30 |
| 4.5 Hasil Penentuan Kinetika Pelepasan Dispersi Padat Glibenklamid | 31 |
| 4.6 Nilai Respon Persen Pelepasan Kumulatif Semua Formula | 31 |
| 4.7 Nilai Efek Faktor Konsentrasi PEG 4000 dan Suhu Peleburan | 32 |
| 4.8 Hasil Uji ANOVA Desain Faktorial | 33 |
| 4.9 Solusi yang Ditawarkan Oleh Design Expert | 35 |
| 4.10 Identifikasi FTIR Spektra Glibenklamid, PEG 4000 dan Dispersi Padat Glibenklamid | 39 |

DAFTAR LAMPIRAN

| | |
|--|----|
| A. Sifat Fisika Berbagai Jenis PEG | 47 |
| B. Hasil Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Glibenklamid..... | 47 |
| C. Hasil Penetapan Kurva Baku Glibenklamid | 48 |
| D. Persen Recovery Pembuatan Dispersi Padat Glibenklamid..... | 50 |
| E. Hasil Uji Homogenitas dan Penentuan <i>Recovery</i> Glibenklamid dalam Dispersi Padat..... | 51 |
| F. Hasil Pengujian Disolusi Dispersi Padat..... | 52 |
| G. Analisa Data Menggunakan <i>Design Expert</i> | 62 |
| H. Hasil Uji FTIR Dispersi Padat Glibenklamid | 66 |
| I. Hasil Uji DSC Glibenklamid dan Dispersi Padat Glibenklamid | 68 |
| J. Dokumentasi | 70 |
| K. <i>Certificate of Analysis</i> Glibenklamid..... | 73 |

BAB 1. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Glibenklamid merupakan agen hipoglikemik oral yang memiliki kelarutan rendah dalam air (Betageri & Makarla, 1995). Glibenklamid adalah generasi kedua *sulfonylurea* yang digunakan untuk terapi diabetes mellitus. Mekanisme kerja glibenklamid adalah menstimulasi pelepasan insulin dari sel beta pankreas dan meningkatkan sensitivitas jaringan perifer terhadap insulin (Davis, 1996).

Glibenklamid dalam *Biopharmaceutical Classification System* (BCS) termasuk dalam kelas II, dengan permeabilitas yang baik namun memiliki kelarutan yang rendah (Bachhav & Patravale, 2009). Kelarutan glibenklamid dalam air pada suhu 27° C sebesar 4 mg/L atau 0,004 mg/ml. Glibenklamid praktis tidak larut dalam air yang mengakibatkan kecepatan disolusi yang rendah serta mengurangi absorpsi pada gastrointestinal (Dastmalchi *et al.*, 2005).

Kelarutan dari suatu obat dapat ditingkatkan dengan cara fisik seperti mengurangi ukuran partikel (mikronisasi, nanosuspensi, *sonocrystallization*, *supercritical fluid process*, dan *spray drying*); modifikasi sifat kristal (*polymorph* dan *pseudopolymorph*); dispersi obat dalam pembawa; kompleksasi; dan solubilisasi dengan surfaktan. Peningkatan kelarutan juga dapat dilakukan dengan cara kimia (pembentukan *soluble prodrugs* dan pembentukan garam) dan berbagai teknik yang lain seperti *co-crystallisation*, *cosolvency*, *hydrotrophy*, *solubilizing agents*, dan pendekatan nanoteknologi (Kalia *et al.*, 2011)

Salah satu cara untuk meningkatkan kelarutan obat adalah menggunakan teknik dispersi padat. Metode dispersi padat telah digunakan secara luas untuk meningkatkan laju disolusi, kelarutan dan absorpsi obat oral yang sukar larut dalam air (Sultana & Saifuddin, 2016). Dispersi padat memiliki kelebihan dibandingkan dengan metode peningkatan kelarutan obat secara kimia seperti pembentukan *soluble prodrugs* dan pembentukan garam, yakni mudah diproduksi dan dapat diaplikasikan untuk berbagai macam obat (asam, basa, dan netral). Dispersi padat memiliki *acceptability* yang lebih tinggi pada pasien dibandingkan

dengan teknik pengecilan ukuran partikel yang lain dan solubilisasi, karena hasil bentukan yang padat memudahkan dibentuk menjadi sediaan obat padat. Teknik dispersi padat lebih baik dibandingkan teknik pengecilan ukuran partikel dengan *milling* atau mikronisasi yang memiliki batas pengecilan ukuran partikel hingga 2-5 μm yang tidak cukup untuk meningkatkan kelarutan, pelepasan obat dan bioavailabilitas obat. Teknik dispersi padat menghasilkan ukuran partikel yang lebih kecil membentuk partikel amorf dan dapat meningkatkan keterbasahan partikel (Vasconcelos *et al.*, 2007).

Mekanisme peningkatan kelarutan dispersi padat adalah ketika dispersi padat bertemu dengan media berair, pembawanya akan larut dan obat akan terlepas dalam bentuk partikel koloidal yang halus. Hal tersebut menyebabkan luas permukaan meningkat dan kecepatan disolusi diharapkan dapat meningkat pula (Serajuddin, 1999). Dispersi padat telah terbukti menjadi salah satu teknologi yang menjanjikan untuk meningkatkan kelarutan, disolusi dan bioavailabilitas (Alam *et al.*, 2012).

Terdapat dua metode umum untuk pembuatan dispersi padat yakni metode peleburan (*fusion*) dan penguapan pelarut (*solvent evaporation*) (Vasconcelos *et al.*, 2007). Metode peleburan dibuat dengan cara melelehkan campuran obat dengan pembawa disertai pengadukan pada suhu didekat titik leleh dari pembawa. Campuran massa cair dibiarkan dingin pada suhu kamar atau pada kondisi dingin. Massa padatan diserbuk dan disimpan dalam desikator (Nakamichi *et al.*, 2002).

Metode peleburan dipilih digunakan pada pembuatan dispersi padat glibenklamid karena metode peleburan memiliki keuntungan yakni sederhana, ekonomis, dan tidak membutuhkan pelarut. Bahan obat yang digunakan memiliki titik lebur hingga 174°C sehingga kemungkinan tidak terdegradasi akibat peleburan. Penjenuhan obat dalam sistem dapat diperoleh dengan pendinginan lelehan yang cepat dari suhu yang tinggi, sehingga molekul zat terlarut terperangkap dalam matriks pelarut dengan proses pembekuan yang cepat. Teknik ini menghasilkan dispersi yang halus dalam sistem (Chiou & Riegelman, 1971).

Pembawa dalam dispersi padat berfungsi untuk menurunkan titik lebur obat yang sukar larut dengan cara molekul obat berikatan dengan pembawa. Penurunan titik lebur obat diharapkan dapat meningkatkan kelarutannya. Untuk menemukan pembawa yang sesuai, sifat fisika dan kimia pembawa harus kompatibel dengan obat, stabil terhadap panas, mudah larut dalam air atau dalam pelarut organik (etanol, aseton, metanol, diklorometana, dll), tidak toksik, dan inert secara farmakologi (Alam *et al.*, 2012).

Bahan pembawa yang sering digunakan dalam pembuatan dispersi padat seperti *povidone* (PVP), polietilen glikol (PEG), *polymethacrylates*, *hydroxypropyl methylcellulose* (HPMC), *ethylcellulose*, *hydroxypropylcellulose* dan *cyclodextrins* (Vasconcelos, 2007). Berbagai jenis PEG digunakan dalam pembentukan dispersi padat dari PEG 400 hingga PEG 35000 (Valleri *et al.*, 2004). PEG merupakan senyawa hidrofilik yang bersifat stabil dan tidak mengiritasi kulit. PEG digunakan untuk meningkatkan kelarutan dalam air atau sifat disolusi senyawa yang tidak larut, dengan dibentuk dispersi padat menggunakan PEG yang sesuai (Rowe *et al.*, 2009). PEG secara luas digunakan sebagai pembawa untuk dispersi padat karena memiliki titik leleh yang rendah, tingkat pembekuan yang cepat, kemampuan membentuk larutan padat obat, toksisitas rendah dan biaya rendah (Bley *et al.*, 2010). PEG dengan berat molekul 4000-6000 sering digunakan dalam pembuatan dispersi padat, karena dalam kisaran berat molekul ini PEG memiliki kelarutan dalam air yang sangat tinggi, titik leleh diatas 50 °C dan tidak higroskopis (Dastmalchi *et al.*, 2005). PEG dapat menurunkan titik lebur obat karena membentuk struktur helikal, sehingga molekul obat tersebar dalam ruang yang terdapat disekitar struktur helikal PEG dan menghasilkan gaya tarik menarik (Dhirendra *et al.*, 2009)

Faktor lain yang mempengaruhi pembentukan dispersi padat adalah suhu peleburan. Suhu saat peleburan mempengaruhi stabilitas obat dan pembawa. Banyak senyawa obat maupun pembawa yang dapat terurai atau menguap selama proses peleburan pada suhu yang tinggi. Contohnya adalah asam suksinat yang digunakan sebagai pembawa untuk griseofulvin, bersifat mudah menguap dan

dapat terurai sebagian karena dehidrasi dekat titik lelehnya. Suhu peleburan sistem tergantung pada komposisi bahan pembawa serta berat fraksi dari obat (Chiou & Riegelman, 1971).

Dari berbagai penelitian tentang dispersi padat, metode untuk preparasi sampel hanya mendapat sedikit perhatian. Dari beberapa literatur mengindikasikan tidak adanya keseragaman metode yang digunakan untuk preparasi dispersi padat dengan metode peleburan. Pada beberapa kasus, suhu yang digunakan untuk meleburkan obat dan pembawa tidak dilaporkan (McGinity *et al.*, 1984). Perlu dilakukan optimasi konsentrasi PEG 4000 dan suhu peleburan dispersi padat untuk menghasilkan dispersi padat glibenklamid yang memiliki persen pelepasan yang tertinggi. Evaluasi dilakukan terhadap dispersi padat seperti organoleptis, uji homogenitas, uji disolusi, dan karakterisasi dispersi padat dengan DSC dan FTIR.

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah dalam penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Bagaimana pengaruh suhu peleburan, konsentrasi PEG 4000 dan interaksinya terhadap persen pelepasan dispersi padat glibenklamid-PEG 4000?
2. Berapa suhu peleburan dan konsentrasi PEG 4000 yang optimum dari dispersi padat glibenklamid-PEG 4000 yang memberikan profil disolusi yang paling baik?
3. Bagaimana hasil karakterisasi mutu fisik dispersi padat glibenklamid-PEG 4000 yang dihasilkan?

1.3 Tujuan

Tujuan dari penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Mengetahui pengaruh suhu peleburan, konsentrasi PEG 4000 dan interaksinya terhadap persen pelepasan dispersi padat glibenklamid-PEG 4000

2. Mengetahui suhu peleburan dan konsentrasi PEG 4000 yang optimum dari dispersi padat glibenklamid-PEG 4000 yang memberikan profil disolusi yang paling baik.
3. Mengetahui hasil karakterisasi mutu fisik dispersi padat glibenklamid-PEG 4000 yang dihasilkan.

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat penelitian ini adalah untuk memberikan informasi ilmiah mengenai suhu peleburan dan konsentrasi PEG 4000 yang optimum dalam pembuatan dispersi padat glibenklamid-PEG 4000 dengan metode peleburan/*fusion* yang digunakan dalam penelitian ini.

BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

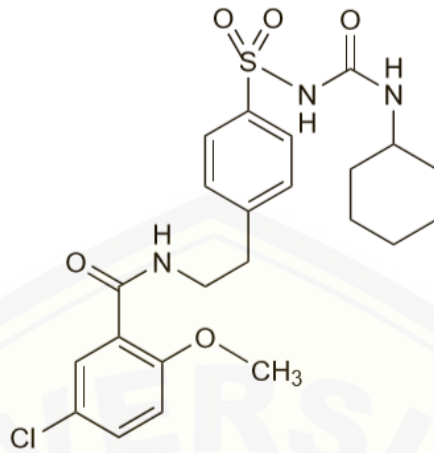
2.1 Glibenklamid

Glibenklamid dengan nama kimia *5-chloro-N-[2-[4-[[[(cyclohexylamino)-carbonyl]-amino]-sulfonyl]phenyl]ethyl]-2-methoxy-benzamide* atau disebut juga *glyburide* adalah obat hipoglikemik oral generasi kedua dari golongan *sulfonylurea*. Glibenklamid bekerja dengan menghambat kanal potasium yang sensitif terhadap Adenosin Trifosfat (ATP) pada sel beta pankreatik. Penghambatan ini menyebabkan depolarisasi membran sel, sehingga kanal kalsium terbuka akibat adanya tegangan menyebabkan peningkatan kalsium dalam sel beta, yang akan menstimulasi pelepasan insulin (Eapen *et al.*, 2012).

Glibenklamid sering diresepkan sebagai obat oral anti-hiperglikemik dengan aksi yang panjang. Obat ini menurunkan tingkat glukosa darah pada penderita diabetik dan non-diabetik. Golongan *sulfonylurea* memiliki efek samping hipoglikemi fatal dan menyebabkan gangguan pada lambung seperti mual, muntah, *heartburn*, *anorexia* dan peningkatan nafsu makan setelah terapi secara oral (Mutalik & Udupa, 2004).

Glibenklamid juga dikenal dengan *glybenzcyclamide*, HB-419 und U-26452. Glibenklamid memiliki kelarutan yang rendah ($\sim 38 \mu\text{mol L}^{-1}$ pada 37°C) dan kecepatan disolusi yang rendah. Glibenklamid diklasifikasikan sebagai kelas II dalam *Biopharmaceutical Classification System* (BCS), yaitu memiliki permeabilitas yang baik dengan kelarutan yang rendah (Bartsch & Griesser, 2004). Struktur dari Glibenklamid dapat dilihat pada Gambar 2.1.

Glibenklamid dengan rumus molekul $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{ClN}_3\text{O}_5\text{S}$ memiliki berat molekul 494, mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 101,0% $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{ClN}_3\text{O}_5\text{S}$ dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan. Glibenklamid berbentuk serbuk hablur, putih atau hampir putih, tidak berbau atau hampir tidak berbau. Glibenklamid praktis tidak larut dalam air dan dalam eter, sukar larut dalam etanol dan dalam methanol, larut sebagian dalam kloroform. Glibenklamid memiliki titik lebur $169\text{-}174^\circ\text{C}$ (Kementerian Kesehatan RI, 2014).



Gambar 2.4 Struktur Glibenklamid (Martindale, 2009)

Glibenklamid merupakan obat golongan asam lemah dengan nilai pKa 5,3 dan kelarutannya sangat tergantung dengan pH media (Rohayati *et al.*, 2015). Senyawa ini sangat sukar larut dalam kondisi media yang asam dan netral pada suhu 37 °C dan meningkat kelarutannya dalam keadaan basa (Mohd. *et al.*, 2011). Kelarutan glibenklamid yang rendah mempengaruhi bioavailabilitas obat tersebut. Menurut Oliveira *et al.* (2005) glibenklamid stabil terhadap suhu hingga 180 °C.

Menurut persamaan Noyes Whitney yang telah dimodifikasi didapatkan beberapa cara untuk meningkatkan kelarutan yang buruk pada senyawa untuk meningkatkan bioavailabilitas secara oral :

$$\frac{dC}{dt} = \frac{AD (C_s - C)}{h}$$

dimana dC/dt adalah kecepatan disolusi, A adalah luas permukaan, D adalah koefisien difusi dari senyawa, C_s adalah kelarutan senyawa didalam media disolusi, C adalah konsentrasi obat dalam medium pada waktu t dan h adalah ketebalan lapisan difusi dengan permukaan senyawa.

Berdasarkan persamaan tersebut didapatkan berbagai cara untuk meningkatkan kelarutan yaitu dengan meningkatkan luas permukaan senyawa dengan cara menurunkan ukuran partikel dan dengan meningkatkan sifat

kebasahan pada permukaan senyawa, mengurangi ketebalan lapisan, memastikan kondisi senyawa tenggelam saat disolusi dan yang terakhir adalah dengan merubah kondisi fisik senyawa (Leuner & Dressman, 2000). Berbagai cara untuk meningkatkan kelarutan dan memperluas permukaan disolusi dicantumkan pada Tabel 2.1.

Untuk meningkatkan kelarutan dan bioavailabilitas glibenklamid beberapa penelitian telah dilakukan dengan berbagai metode seperti peningkatan kelarutan glibenklamid dengan pembentukan dispersi padat dengan PEG 4000 dan 6000 menggunakan metode peleburan dan *solvent methods* (Betageri & Makarla, 1995), pembentukan dispersi padat glibenklamid dengan polimer *microcrystalline cellulose* menggunakan teknik *solvent methods* (Dastmalchi *et al.*, 2005), dan evaluasi *in vitro* dan *in vivo* dispersi padat glibenklamid menggunakan PEG 6000 dengan metode peleburan (Tashtoush *et al.*, 2004).

Tabel 2.1 Berbagai Metode Peningkatan Kelarutan (Kalia & Poddar, 2011)

| | |
|----------------------------------|--|
| I. Modifikasi Fisik | |
| 1. Ukuran partikel : | a. Mikronisasi b. Nanosuspensi |
| 2. Modifikasi sifat kristal | |
| 3. Polimorfisme | |
| 4. Pseudopolimorfisme | |
| 5. Kompleksasi/solubilisasi : | a. Menggunakan surfaktan b. Menggunakan siklodekstrin |
| 6. Dispersi obat dalam pembawa : | a. Campuran eutektik - Metode <i>hotplate</i> - Metode penguapan pelarut - <i>Hot melt extrusion</i> - Metode peleburan-pelarut b. <i>Solid solutions</i> |
| 7. Kompleksasi | |
| 8. Solubilisasi dengan surfaktan | |
| II. Modifikasi Kimia | |
| 1. <i>Soluble prodrugs</i> | |
| 2. Pembentukan garam | |

2.2 Dispersi Padat

Dispersi padat secara umum dibuat dengan metode peleburan atau penguapan pelarut, menghasilkan bahan yang biasanya berbentuk semisolid atau *waxy* yang dikeraskan dengan pendinginan pada suhu yang rendah. Campuran tersebut kemudian dibentuk serbuk, diayak, dan dicampur dengan bahan tambahan dalam jumlah besar untuk dikompres menjadi tablet atau dimasukkan ke dalam kapsul gelatin keras (Serajuddin, 1999).

Pada 1961, Sekiguchi dan Obi mengembangkan metode untuk meningkatkan kelarutan yang disebut dispersi padat. Dispersi padat melibatkan pembentukan campuran eutektik obat menggunakan pembawa larut air dengan cara meleburkan campuran tersebut. Menurut Sekiguchi dan Obi, obat yang dihasilkan dalam bentuk kristal mikro. Dispersi padat yang dihasilkan akan terlepas dalam bentuk partikel koloid yang halus, yang akan meningkatkan luas permukaan obat sehingga kecepatan disolusi dan bioavailabilitas obat yang sukar larut juga dapat meningkat (Serajuddin, 1999).

Mekanisme dispersi padat untuk meningkatkan kelarutan obat adalah ketika dispersi padat bertemu dengan media berair pembawanya akan larut, obat akan terlepas dengan bentuk partikel koloidal yang halus. Luas permukaan obat lebih meningkat, sehingga diharapkan kecepatan disolusi dan bioavailabilitas obat dapat meningkat pula. Pembawa hidrofilik meningkatkan kelarutan obat dengan menurunkan ukuran partikel dan meningkatkan porositas partikel. Dispersi padat mengubah obat menjadi bentuk amorf dan meningkatkan kebasahan partikel (Sultana & Saifuddin, 2016).

Keunggulan dispersi padat adalah meningkatkan kelarutan obat dan laju disolusinya. Selain itu, terdapat berbagai keuntungan yang lain seperti meningkatkan disintegrasi tablet oral, sebagai pembawa dalam formula, menghasilkan partikel dengan ukuran yang kecil, meningkatkan kebasahan partikel, meningkatkan porositas partikel serta mengubah obat menjadi bentuk amorf (Sultana & Saifuddin, 2016). Obat dalam bentuk amorf memiliki laju pelepasan

yang tinggi karena saat proses disolusi tidak diperlukan energi untuk memecah kristal (Kalia & Poddar, 2011).

Kerugian dispersi padat utamanya dikarenakan sifat ketidakstabilannya. Ketidakstabilan yang terjadi adalah perubahan sistem dispersi padat menjadi kristal serta menurunnya kecepatan disolusi akibat penyimpanan yang lama atau akibat pembentukan menjadi serbuk. Selain itu efek kelembapan dan suhu juga berpengaruh menurunkan kestabilan dispersi padat (Kalia & Poddar, 2011).

2.2.1 Jenis-jenis Dispersi Padat

Berdasarkan matriks yang digunakan dan susunan molekuler obat, dispersi padat dibagi menjadi lima jenis. Adapun jenis-jenis dispersi padat dapat dilihat dalam Tabel 2.2.

Tabel 2.2 Jenis-jenis Dispersi Padat (Kalia & Poddar, 2011)

| No | Jenis Dispersi Padat | Matriks | Obat |
|----|---|--------------------------|---|
| 1 | Eutektik | <i>Crystalline state</i> | Obat terdispersi dalam bentuk partikel dalam matriks |
| 2 | Presipitasi amorf dalam matriks kristal | <i>Crystalline state</i> | Obat terdispersi dalam bentuk kluster amorf dalam matriks |
| 3 | <i>Solid solutions</i> | <i>Crystalline state</i> | Obat terdispersi molekuler dalam matriks |
| 4 | <i>Glass suspension</i> | <i>Amorphous state</i> | Obat terdispersi dalam bentuk kluster amorf dalam matriks |
| 5 | <i>Glass solution</i> | <i>Amorphous state</i> | Obat terdispersi molekuler dalam matriks |

2.2.2 Metode Peleburan atau *Fusion*

Ada beberapa metode yang digunakan untuk pembuatan dispersi padat, contohnya adalah metode peleburan atau *fusion* dan penguapan pelarut atau *solvent evaporation*. Metode peleburan dilakukan dengan cara mencampurkan secara fisik obat dengan pembawa kemudian dipanaskan hingga melebur. Leburan dipadatkan diatas *ice bath*, massa padatan yang dihasilkan kemudian dihancurkan, diserbuk dan diayak. Metode penguapan pelarut dilakukan dengan cara

melarutkan obat dan pembawa dalam pelarut organik, setelah larut sempurna pelarut diuapkan. Massa padatan yang dihasilkan disimpan, diayak dan dikeringkan (Sultana & Saifuddin, 2016).

Metode peleburan memiliki banyak keuntungan antara lain ekonomis, tidak memerlukan pelarut, prosedurnya sederhana dan kualitas produk yang seragam (Kalia *et al.*, 2011). Selain memiliki keuntungan, metode peleburan juga memiliki kerugian yakni memerlukan suhu yang cukup tinggi untuk memastikan obat melebur sempurna dan berubah dalam bentuk amorf. (Liu *et al.*, 2012). Metode ini tidak cocok digunakan untuk obat atau pembawa yang tidak stabil terhadap suhu lebur yang tinggi. Untuk mengatasi masalah tersebut saat pemanasan campuran dilakukan pada wadah yang tertutup, dilebur dibawah vakum atau menggunakan gas inert (Kalia *et al.*, 2011).

Untuk mendinginkan dan memadatkan lelehan campuran dispersi padat, beberapa proses dapat dilakukan seperti agitasi pada *ice bath*, dipadatkan di atas petri dish pada suhu kamar dalam desikator, disebar diatas pelat dengan menggunakan es kering, imersi dengan nitrogen cair atau disimpan dalam desikator. Setelah didinginkan campuran dibentuk serbuk dengan dilakukan pengayakan (Vasconcelos *et al.*, 2007).

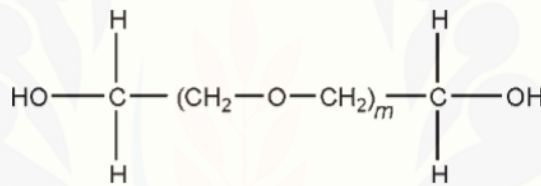
2.3 Bahan Pembawa

Bahan pembawa dalam pembentukan dispersi padat memberikan pengaruh yang besar terhadap peningkatan kelarutan suatu obat. Polimer sebagai bahan pembawa dispersi padat banyak digunakan karena mampu membentuk dispersi padat yang amorf. Polimer dibagi menjadi dua yakni polimer sintetis dan berbasis produk alam. Polimer sintetis termasuk *povidone* (PVP), PEG dan *polymethacrylates*. Polimer berbasis produk alam terutama terdiri dari turunan selulosa seperti *hydroxypropylmethylcellulose* (HPMC), *ethylcellulose*, *hydroxypropylcellulose*, dan *cyclodextrins* (Vasconcelos *et al.*, 2007).

Polietilen Glikol (PEG) adalah polieter lurus atau bercabang dengan kisaran berat molekul dari 200 hingga 36000. PEG 200 hingga PEG 800

berbentuk cair, sedangkan PEG 1000 dan PEG dengan berat molekul yang lebih tinggi berbentuk padat. PEG cair sering digunakan sebagai pelarut untuk melarutkan obat pada uji pra-klinis dan klinis (Soltanpour *et al.*, 2014).

PEG memiliki gugus H yang berikatan kuat dengan air, sehingga PEG memiliki sifat larut dalam air dan berbagai pelarut organik. PEG banyak diaplikasikan pada bidang farmasetika, kimia, kosmetik dan industri makanan. PEG memiliki toksisitas yang rendah dengan kelarutan dalam air yang tinggi sehingga cocok menjadi pelarut untuk bahan biologis (Soltanpour *et al.*, 2014). PEG memiliki struktur $\text{HOCH}_2(\text{CH}_2\text{OCH}_2)_m\text{CH}_2\text{OH}$ dimana m menunjukkan jumlah rata-rata dari gugus *oxyethylene*. Struktur PEG dapat dilihat pada Gambar 2.2.



Gambar 5.2 Struktur Polietilen Glikol (Soltanpour *et al.*, 2014)

PEG merupakan senyawa yang stabil dan tidak mengiritasi kulit. PEG tidak mudah menembus kulit, mudah dihapus dari kulit dengan dicuci, sehingga dapat digunakan sebagai basis salep. PEG juga dapat digunakan untuk meningkatkan kelarutan dalam air atau sifat disolusi dari senyawa sukar larut dengan dibuat dispersi padat dengan PEG yang sesuai.

PEG dengan berat molekul diatas 1000 memiliki pemerian berwarna putih atau putih pudar, memiliki berbagai konsistensi dari pasta hingga serpihan lilin. PEG memiliki bau manis yang samar. PEG 4000 memiliki titik leleh 50–58 °C, tidak bersifat higroskopis. PEG yang berbentuk padat larut dalam aseton, diklorometana, etanol(95%), dan methanol; sedikit larut pada *liphatic hydrocarbons* dan eter, tetapi tidak larut dalam lemak, *fixed oils*, dan minyak

mineral. PEG secara kimia stabil di udara dan larutan (Rowe *et al.*, 2009). Sifat fisika dari berbagai jenis PEG disajikan pada lampiran A.

2.4 Disolusi

Uji disolusi merupakan suatu metode fisika yang penting sebagai parameter dalam pengembangan mutu sediaan obat yang didasarkan pada pengukuran kecepatan pelepasan dan pelarutan zat aktif dari sediaannya. Uji disolusi digunakan untuk uji bioavailabilitas secara *in vitro*, karena hasil uji disolusi berhubungan dengan ketersediaan hayati obat dalam tubuh. Uji disolusi bertujuan untuk memprediksi korelasi bioavailabilitas *in vivo* dari produk obat (Sari *et al.*, 2013).

Uji disolusi penting sebagai (1) petunjuk untuk pengembangan formulasi dan produk obat, (2) kontrol kualitas selama proses produksi, (3) memastikan kualitas bioekivalen *in vitro* antar *batch* dan (4) regulasi pemasaran produk obat (Sari *et al.*, 2013). Tahapan disolusi obat meliputi proses disolusi obat pada permukaan kemudian membentuk larutan jenuh di sekitar partikel obat. Bahan obat dalam larutan jenuh akan berdifusi dari konsentrasi tinggi menuju konsentrasi rendah (Shargel *et al.*, 2004).

Uji disolusi digunakan untuk menentukan kesesuaian antara 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, uji disolusi atau uji waktu hancur tidak secara khusus dinyatakan untuk sediaan bersalut enterik, maka digunakan cara pengujian untuk sediaan lepas lambat, kecuali dinyatakan lain pada masing-masing monografi (Dirjen POM, 1995).

Persamaan Wurster digunakan untuk menghitung kadar yang terukur saat uji disolusi. Berikut ini adalah persamaan Wurster :

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

dimana C_n : Kadar sebenarnya setelah dikoreksi (ppm)

C'_n :Kadar terbaca pada spektrofotometer

C_s :Kadar terbaca dari sampel sebelumnya

a:Volume sampel yang diambil

b : Volume media

2.5 Desain Faktorial

Desain faktorial merupakan desain yang digunakan untuk menentukan efek-efek secara simultan dan interaksi antar efek tersebut serta dapat menentukan formula yang optimum dalam suatu sediaan (Bolton, 2004). Analisis desain faktorial yang paling sederhana adalah pengujian dengan dua faktor dan dua *level* dengan jumlah percobaan sebanyak 2^2 . Desain faktorial dua *level* memiliki arti bahwa penelitian yang dilakukan pada dua *level* berbeda, yakni *level* rendah dan tinggi sedangkan faktor yang digunakan adalah jumlah variabel yang digunakan dalam percobaan yakni konsentrasi PEG 4000 dan suhu peleburan. Persamaan dari desain faktorial adalah sebagai berikut :

$$Y=b_0+b_1(X_1)+b_2(X_2)+b_{12}(X_1X_2)$$

dimana Y= hasil respon atau sifat yang diamati

b_0, b_1, b_2, b_{12} = koefisien

X_1 = faktor 1

X_2 = faktor 2

Dari data hasil percobaan kemudian dapat dianalisis menggunakan persamaan tersebut dan dapat diperoleh *contour plot* respon tertentu untuk memilih komposisi campuran yang optimum (Bolton, 2004).

2.6 Evaluasi Dispersi Padat

2.6.1 Uji Karakteristik Dispersi Padat Glibenklamid dengan FTIR

Fourier Transform Infrared (FTIR) digunakan untuk mendeteksi interaksi antara obat dan bahan pembawa dalam suatu sistem dispersi padat. Interaksi tersebut merupakan suatu indikasi adanya ikatan bahan obat dengan bahan pembawa (Dhirendra *et al.*, 2009). Interaksi tersebut dapat mengubah struktur bahan, sehingga ikatan antara gugus fungsional bahan obat dan bahan pembawa juga berubah.

2.6.2 Uji Karakteristik Dispersi Padat Glibenklamid dengan DSC

Differential Scanning Calorimetry (DSC) merupakan salah satu metode analisis termal yang digunakan untuk menentukan temperature transisi gelas (T_g), titik leleh, kristalisasi, panas reaksi dan panas fusi, kapasitas panas dan panas spesifik, kinetika reaksi dan kemurnian (*purity*). 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.

BAB 3. METODOLOGI PENELITIAN

3.1 Rancangan Penelitian

Penelitian yang dilakukan adalah suatu penelitian eksperimental laboratorik menggunakan bahan glibenklamid dan PEG 4000. Pembentukan dispersi padat menggunakan teknik peleburan dengan variabel bebas berupa konsentrasi PEG 4000 dan suhu peleburan, serta persen pelepasan kumulatif dari bahan aktif glibenklamid dalam dispersi padat sebagai variabel terikat. Lama peleburan dispersi padat dan lama pendinginan sebagai variabel terkendali. Tahap yang akan dilakukan dalam penelitian ini adalah : 1. Pembuatan dispersi padat; 2. Penentuan *recovery* dan uji homogenitas dispersi padat; 3. Uji disolusi dispersi padat; 4. Analisis data; 5. Uji karakteristik dispersi padat dengan FTIR dan DSC. Skema rancangan penelitian dapat dilihat pada Gambar 3.1.

3.2 Bahan Penelitian

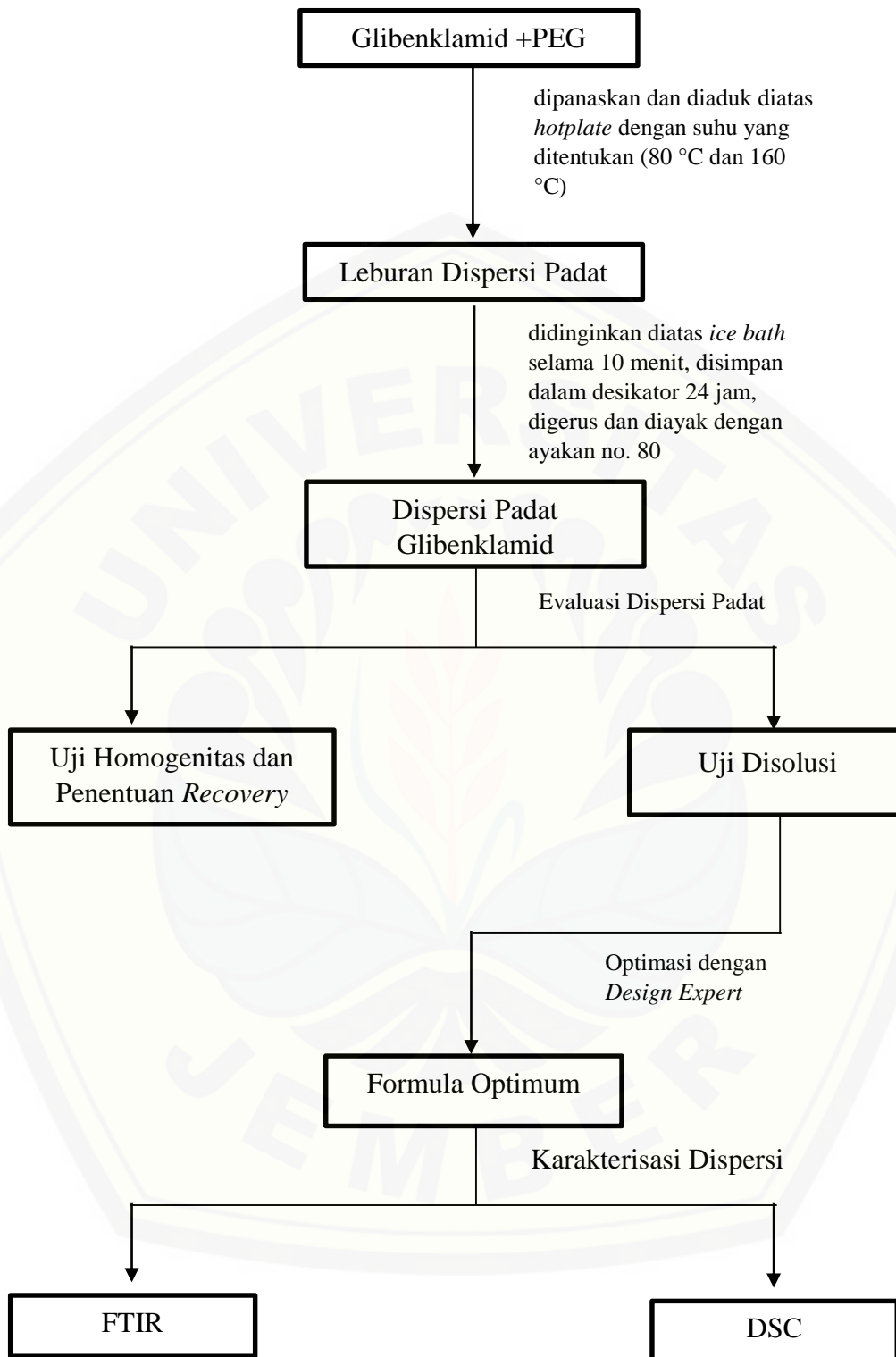
Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah glibenklamid (*Sri Khrisna Pharmaceutical*, India), Polietilen Glikol 4000 (PT. Brataco), Natrium hidroksida (PT. Brataco), aquadestilata, NaCl, Na₂HPO₄, KH₂PO₄, KCl.

3.3 Alat Penelitian

Alat uji disolusi (*Logan*), spektrofotometer UV-Vis (*Genesys 10S*), *Fourier Transform Infrared (Bruker Alpha Eco-ATR)*, *Differential Scanning Calorimetry (Rigaku 8230)*, *Hotplate magnetic stirrer*, timbangan digital mikro (*Adventurer Ohaus*), timbangan digital, pH meter (*Elmetron*), ayakan no. 80, mortar dan stamper, desikator serta alat-alat gelas.

3.4 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan di Laboratorium Teknologi Farmasi Bagian Farmasetika Fakultas Farmasi Universitas Jember, Laboratorium Analisis Instrumen Bagian Kimia Fakultas Farmasi Universitas Jember dan *Center for Development of Advanced Sciences and Technology (CDAST)* Universitas Jember. Waktu pelaksanaan penelitian pada bulan Oktober 2016 sampai Agustus 2017.



Gambar 6.1 Skema Rancangan Penelitian

3.5 Prosedur Penelitian

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

3.5.1 Rancangan Penelitian dengan Metode Desain Faktorial

Penelitian ini dilakukan dengan menggunakan metode desain faktorial untuk menentukan perbandingan polimer dan suhu peleburan yang optimum dalam pembentukan dispersi padat glibenklamid-PEG 4000. Desain faktorial disusun dengan dua *level* 2^2 dan memiliki dua faktor yaitu faktor A dan B. Penelitian dilakukan dengan 4 titik pengamatan seperti yang ditunjukkan pada Tabel 3.1. Persamaan yang didapatkan dari analisis menggunakan desain faktorial yakni $Y=b_0+b_1(X_1)+b_2(X_2)+b_{12}(X_1X_2)$, dimana Y sebagai respon (variabel terikat) dan X sebagai faktor (variabel bebas). Variabel bebas X_A adalah konsentrasi PEG 4000 yang digunakan dan X_B adalah suhu peleburan, sedangkan Y variabel terikat adalah jumlah pelepasan glibenklamid. Rancangan umum desain faktorial disajikan pada Tabel 3.1.

Tabel 3.1 Rancangan Umum Desain Faktorial

| Percobaan | Faktor | | Interaksi $X_A X_B$ |
|-----------|---------------------------------|---------------------------|------------------------|
| | X_A (Konsentrasi PEG 4000) | X_B (Suhu peleburan) | |
| -1 | -1 | -1 | +1 |
| A | +1 | -1 | -1 |
| B | -1 | +1 | -1 |
| AB | +1 | +1 | +1 |

Level rendah yang digunakan untuk faktor konsentrasi PEG 4000 adalah konsentrasi PEG 4000 dalam dispersi padat sebesar 3:4 dan *level* tinggi yang digunakan adalah perbandingan konsentrasi sebesar 10:11. Berdasarkan Betageri dan Makarla (1995) yang menyatakan peningkatan disolusi pada dispersi padat yang mengandung glibenklamid :PEG 4000 (1:10) hingga delapan kali lebih

tinggi dibandingkan penggunaan konsentrasi PEG 4000 yang lainnya. Pemilihan konsentrasi PEG 4000 pada dispersi padat sebesar 3:4 berdasarkan pada orientasi yang telah dilakukan oleh peneliti sendiri. Untuk faktor suhu peleburan *level* rendah yang digunakan adalah 80 °C dan *level* tinggi yang digunakan adalah suhu 160 °C. Berdasarkan Mc Ginity *et al* (1984) suhu peleburan yang digunakan dalam pembentukan dispersi padat adalah $\pm 5^{\circ}\text{C}$ diatas suhu lebur pembawa. Pada penelitian Dordunoo *et al* (1997), digunakan suhu 150° C sebagai suhu lebur untuk membuat dispersi padat. Rancangan penelitian dengan *level* rendah dan tinggi dapat dilihat pada Tabel 3.2.

Tabel 3.2 Rancangan Penelitian dengan Level Rendah dan Tinggi

| Faktor | Level Rendah (-) | Level Tinggi (+) |
|---|------------------|------------------|
| Konsentrasi PEG 4000 dalam dispersi padat | 3:4 | 10:11 |
| Suhu Peleburan | 80°C | 160°C |

Pembuatan dispersi padat glibenklamid dengan PEG 4000 dibuat dengan cara mencampurkan perbandingan glibenklamid dengan PEG 4000 dengan konsentrasi tertentu diatas cawan. Campuran dipanaskan diatas *hotplate* dengan suhu *hotplate* tertentu selama 10 menit dengan pengadukan. Setelah 10 menit, campuran segera didinginkan dengan *ice bath* selama 10 menit hingga didapatkan campuran padat. Proses selanjutnya, dispersi padat disimpan di dalam desikator selama kurang lebih 24 jam untuk menghasilkan dispersi yang kering . Dispersi padat yang telah didesikator selanjutnya digerus dan diayak dengan ayakan no. 80 hingga didapat serbuk dispersi padat. Serbuk dispersi padat disimpan dalam wadah dan disimpan pada desikator. Rancangan formula dispersi padat glibenklamid dapat dilihat pada Tabel 3.3.

Tabel 3.3 Rancangan Formula Dispersi Padat Glibenklamid

| Bahan | Formula | | | | Fungsi dalam Formula |
|----------------------------|---------|-----|-----|-----|----------------------|
| | F(1) | FA | FB | FAB | |
| Glibenklamid | 50 | 50 | 50 | 50 | Bahan Aktif |
| PEG 4000 | 150 | 150 | 500 | 500 | Bahan Pembawa |
| Jumlah dispersi padat (mg) | 200 | 200 | 550 | 550 | |

3.5.2 Penentuan *Recovery* dan Uji Homogenitas

a. Pembuatan Larutan Dapar Fosfat pH 7,4

Menurut US Pharmacopeia 30 (2007) dapar fosfat dibuat dengan cara mengambil 250 mL larutan *monobasic potassium phosphate* (KH_2PO_4) 0,2 M dan 195,5 mL NaOH 0,2 N. Kedua larutan dimasukkan ke dalam labu ukur 1000 mL dan diencerkan dengan aquadest sampai tepat tanda. Larutan yang telah dibuat dilakukan cek pH. Jika pH belum mencapai 7,4 maka dilakukan penambahan larutan HCl 0,1 N atau larutan NaOH 0,1 N hingga mencapai pH $7,4 \pm 0,05$.

b. Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Glibenklamid

Penentuan panjang gelombang maksimum glibenklamid dengan cara menimbang glibenklamid 12,5 mg kemudian ditambahkan dengan 12,5 mL larutan NaOH 0,1 N dalam labu ukur 250 mL dan ditambahkan dapar fosfat sampai tepat tanda. Didapatkan larutan dengan konsentrasi 50 ppm. Larutan tersebut disaring dengan kertas saring, kemudian dilakukan *scanning* dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 200-400 nm untuk mendapatkan panjang gelombang maksimal serapan glibenklamid.

c. Pembuatan Kurva Baku Glibenklamid

Pembuatan kurva baku glibenklamid dilakukan dengan membuat larutan baku kerja pada konsentrasi 30, 40, 50, 60, 80, 90, dan 120 ppm. Setiap larutan

baku kerja yang telah dibuat diukur absorbansinya pada panjang gelombang maksimum. Selanjutnya hasil absorbansi dan kadar teoritis dilakukan regresi untuk mendapatkan nilai r , a dan b yang selanjutnya digunakan untuk menentukan persamaan kurva kalibrasi. Persamaan tersebut digunakan untuk menghitung kadar sampel. Adapun persamaan regresi secara umum adalah sebagai berikut:

$$Y = bx + a$$

Y = absorbansi sampel

x = konsentrasi sampel

b = koefisien (slope)

a = konstanta regresi (intersep)

d. Uji Penentuan *Recovery* dan Homogenitas Glibenklamid dalam Dispersi Padat

Uji penentuan *recovery* dan homogenitas glibenklamid dalam dispersi padat glibenklamid dilakukan dengan menimbang dispersi padat yang mengandung 12,5 mg glibenklamid dilakukan replikasi 3 kali. Kemudian dilarutkan dengan 250 mL dapar fosfat pH $7,4 \pm 0,5$ dengan penambahan NaOH 0,1 N sebanyak 12,5 mL dalam labu ukur hingga tepat tanda. Sehingga secara teoritis larutan mengandung 50 ppm glibenklamid. Kemudian larutan diamati absorbansinya dengan spektrofotometer pada panjang gelombang maksimum. Hasil absorbansi dari sampel dihitung nilai CV-nya. Menurut Huber (2007), nilai CV yang baik pada pengujian pada konsentrasi 50 ppm adalah $<7,3\%$.

3.5.3. Uji Disolusi secara *In Vitro*

Uji disolusi *in vitro* dilakukan menurut Bartsch dan Griesser (2004) dan Farmakope Indonesia V (2014). Alat disolusi yang digunakan adalah tipe 2 (dayung) dengan kecepatan 100 rpm. Dispersi padat glibenklamid ditimbang setara dengan mengandung 50 mg glibenklamid. Labu disolusi diisi dapar fosfat pH 7,4 sebanyak 500 mL sebagai media disolusi. Suhu yang digunakan untuk

media disolusi dijaga pada suhu $37^{\circ}\text{C}\pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Larutan sampel diambil pada menit ke 0, 15, 30, 45, 60, 75, 90 dan 120 sebanyak 5 mL larutan. Pada setiap pengambilan sampel dapat fosfat pH 7,4 ditambahkan ke dalam labu disolusi sebanyak 5 mL sejumlah yang sama dengan volume pengambilan. Sampel yang telah diambil dianalisis dengan spektrofotometer UV-Vis. Panjang gelombang pengamatan digunakan panjang gelombang maksimum yang telah ditetapkan sebelumnya. Hasil absorbansi selanjutnya dibuat kurva hubungan antara persen pelepasan kumulatif dengan waktu.

3.5.4. Analisis Data dengan Desain Faktorial

Data yang telah didapatkan dari beberapa penelitian dianalisis menggunakan *factorial design* untuk menentukan konsentrasi PEG 4000 dan suhu pelepasan yang optimum. Dari data hasil pengujian dispersi padat glibenklamid, diperoleh nilai untuk masing-masing respon sehingga dapat dilengkapi persamaan $Y=b_0+b_1(X_1)+b_2(X_2)+b_{12}(X_1X_2)$. Dari persamaan didapatkan persamaan umum hubungan antara faktor dengan respon (persen pelepasan kumulatif).

Berdasarkan persamaan $Y = bx + a$ dapat dihitung koefisien b_0 , b_1 , b_2 , b_{12} dengan menggunakan program *Design Expert Trial 10.0.4.*, hasil perhitungan dari rumus ini dapat dibuat *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 konsentrasi PEG 4000 dan suhu pelepasan terhadap respon persen pelepasan kumulatif paling besar. Respon persen pelepasan yang besar menunjukkan keberhasilan upaya peningkatan kelarutan glibenklamid dalam air melalui pembentukan dispersi padat.

3.5.5. Uji Karakteristik Dispersi Padat Glibenklamid dengan FTIR

Pengujian karakteristik dispersi padat glibenklamid dilakukan dengan scanning menggunakan *Fourier Transform Infrared* pada formula optimum yang telah ditentukan. Bilangan gelombang yang digunakan $600\text{-}4000\text{ cm}^{-1}$. Hasil

scanning FTIR dispersi padat glibenklamid dibandingkan dengan spektra FTIR glibenklamid, ada tidaknya puncak atau adanya pergeseran puncak dibandingkan antara kedua spektra. Spektra yang terbentuk dapat menunjukkan adanya ikatan kimia baru yang terbentuk sehingga dapat diketahui perubahan bentuk kristal obat menjadi amorf.

Serbuk glibenklamid, bahan pembawa dan dispersi padat formula optimum masing-masing ditempatkan pada lempeng alat hingga penuh atau ± 250 mg. Spektra direkam dengan resolusi 2 cm^{-1} (32 scan per spectrum) (Bartsch, 2004).

3.5.6. Uji Karakteristik Dispersi Padat Glibenklamid dengan DSC

Pengujian karakteristik dispersi padat glibenklamid dilakukan dengan analisis menggunakan *Differential Scanning Calorimetry* (DSC). DSC digunakan untuk mengukur titik leleh dan entalpi peleburan suatu zat. Sampel dispersi padat formula optimum ditimbang 2 mg kemudian dipanaskan pada aluminium pan kedap udara dengan kecepatan pemanasan $10^\circ\text{C}/\text{menit}$ dengan suhu berada di rentang $30\text{-}250^\circ\text{C}$ dibawah aliran gas nitrogen $20 \text{ mL}/\text{menit}$ (Tashtoush *et al.*, 2004). Perbandingan kurva DSC dispersi padat glibenklamid dengan kurva DSC glibenklamid dapat menunjukkan perubahan titik lebur yang mengindikasikan terbentuknya kompleks antara glibenklamid dengan bahan pembawa. Kurva yang dihasilkan juga dapat menunjukkan perubahan bahan obat kedalam bentuk amorf.

BAB 5. PENUTUP

5.1 Kesimpulan

Kesimpulan yang diperoleh dari penelitian adalah :

1. Konsentrasi PEG 4000 dan suhu peleburan memberikan efek meningkatkan respon persen pelepasan kumulatif dispersi padat glibenklamid. Interaksi antar kedua faktor memberikan efek positif terhadap respon persen pelepasan kumulatif.
2. Konsentrasi PEG 4000 dan suhu peleburan pada dispersi padat glibenklamid yang memberikan persen pelepasan kumulatif tertinggi adalah dispersi padat yang dibuat dengan konsentrasi PEG 4000 10:11 dan suhu peleburan 160 °C.
3. Hasil karakterisasi FTIR dan DSC dari dispersi padat glibenklamid menunjukkan adanya perubahan struktur kristal glibenklamid menjadi struktur amorf.

5.2 Saran

1. Perlu dilakukan pengujian stabilitas dispersi padat glibenklamid saat penyimpanan dan terhadap suhu untuk menjamin kualitas dispersi padat.
2. Perlu dikembangkan formulasi sediaan *solid* atau *semisolid* menggunakan dispersi padat glibenklamid.

DAFTAR PUSTAKA

- Alam, M. A., A. Raisuddin, F. I. Al-Jenoobi, dan A. M. Al-Mohizea. 2012. Solid dispersions: a strategy for poorly aqueous soluble drugs and technology updates. *Expert Opinion on Drug Delivery*. 9(11):1419–1440.
- Alatas, F., Nurono, S., Asyarie, S. 2006. Pengaruh konsentrasi PEG 4000 terhadap laju disolusi ketoprofen dalam sistem dispersi padat ketoprofen-PEG 4000. *Majalah Farmasi Indonesia*. 17(2): 57 – 62.
- Bachhav, Y. G., dan V. B. Patravale. 2009. SMEDDS of glyburide: formulation, in vitro evaluation, and stability studies. *AAPS PharmSciTech*. 10(2):482–487.
- Banakar, U. V. 1992. *Pharmaceutical Dissolution Testing*. New York: Marcel Dekker, Inc.
- Bartsch, S. E., dan U. J. Griesser. 2004. Physicochemical properties of the binary system glibenclamide and polyethylene glycol 4000. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*. 77(2):555–569.
- Betageri, G. V., dan K. R. Makarla. 1995. Enhancement of dissolution of glyburide by solid dispersion and lyophilization techniques. *IJP*. 126(1–2):155–160.
- Bley, H., B. Fussnegger, dan R. Bodmeier. 2010. Characterization and stability of solid dispersions based on PEG/polymer blends. *IJP*. 390(2):165–173.
- Bolton, S. dan C. Bon. 2004. *Pharmaceutical Statistics: Practical and Clinical Applications* 4th Edition, Revised and Expanded. New York: Marcel Dekker Inc.
- Chiou, W. L., dan S. Riegelman. 1971. Pharmaceutical applications of solid dispersion systems. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 60(9):1281–1302.

- Dastmalchi, S., A. Garjani, N. Maleki, G. Sheikhee, V. Bagchevan, P. Jafari-Azad, H. Valizadeh, dan M. Barzegar-Jalali. 2005. Enhancing dissolution, serum concentrations and hypoglycemic effect of glibenclamide using solvent deposition technique. *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 8(2):175–181.
- Dirjen POM Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1995. *Farmakope Indonesia Edisi IV*. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Dhirendra, K., S. Lewis, N. Udupa dan K. Atin. 2009. Solid dispersions: a review. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*. 22(2):234-246.
- Eapen, C., V. G. Prasanth, dan A. Rai. 2012. Development of UV spectrometric method of glibenclamide (glyburide) in bulk and pharmaceutical formulations. *International Journal of ChemTech Research*. 4(1):356–360.
- Huber, Ludwig. 2007. *Validation and Qualification in Analytical Laboratories Second Edition*. Waldbronn: Inform Healthcare.
- Ibrahim, Slamet. 2007. *Makalah Pengembangan dan Validasi Metode Analisis*. Bandung: Sekolah Farmasi ITB
- Kalia, A., dan M. Poddar. 2011. Solid dispersions: an approach towards enhancing dissolution rate. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Science*. 3(4):9–19.
- Kementrian Kesehatan RI. 2014. *Farmakope Indonesia Edisi V*. Jakarta: Kementrian Kesehatan RI.
- Leuner, C., dan J. Dressman. 2000. Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersions. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 50:47-60.
- Liu, X., M. Lu, Z. Guo, X. Feng, dan C. Wu. 2012. Improving the chemical stability of amorphous solid dispersion with cocrystal technique by hot melt extrusion. *Pharm Research*. 29:806–817.

- Martindale. 2009. *Martindale: The Complete Drug Reference 36th Edition*. London: PHP Pharmaceutical Press.
- McGinity, J.W., P. Maincent, dan H. Steinfink. 1984. Crystallinity and dissolution rate of tolbutamide solid dispersions prepared by the melt method. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 73(10):1441–4.
- Mohd. A.B., P.Swathimutyam, A. P. Rao, N. Shastri, dan P. V. Diwan. 2011. Development and validation of glibenclamide in nanoemulsion formulation by using RP-HPLC. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Sciences*. 8(8):8.
- Mutalik, S. dan N. Udupa. 2004. Glibenclamide transdermal patches: physicochemical, pharmacodynamic, and pharmacokinetic evaluations. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 93(6):1577–1594.
- Nakamichi, K., T. Nakano, H. Yasuura, S. Izumi, dan Y. Kawashima. 2002. The role of the kneading paddle and the effects of screw revolution speed and water content on the preparation of solid dispersions using a twin-screw extruder. *International Journal of Pharmaceutics*. 241(2):203–211.
- Oliveira, G. G. G., H. G. Ferraz dan J. S. R. Matos. 2005. Thermoanalytical study of glibenclamide and excipients. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*. 79: 267–270.
- Patterson, J.E., M. B. James, A. H. Forster, R.W. Lancaster. 2005. The influence of thermal and mechanical preparative techniques on the amorphous state of four poorly soluble compounds. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 94(9): 1998-2011.
- Rohayati, A., A. N. Hasanah, N. M. Saptarini, dan A. D. Aryanti. 2015. Optimasi kondisi pemisahan glibenklamid kombinasi metformin dalam plasma darah menggunakan KCKT. *IJPST*. 2(3):96–104.
- Rowe, R., P. Sheskey, dan M. Quinn. 2009. *Handbook of Pharmaceutical Excipients 6th Edition*. Washington: PhP Pharmaceutical Press.

- Sari, D.P., T. N. S. Sulaiman, dan O. R. Mafruhah. 2013. Uji disolusi terbanding tablet metformin hidroklorida generik berlogo dan bermerek. *Majalah Farmaseutik*. 9(1):254–258.
- Serajuddin, A. M. T. 1999. Solid dispersion of poorly water-soluble drugs: early promises , subsequent problems , and recent breakthroughs. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 88(10):1058–1066.
- Shargel, L., S. Wu-Pong, dan A. B. C. Yu. 2004. *Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics 5th edition*. USA: The McGraw-Hill Companies, Inc.
- Skoog, D.A., F.J. Holler, dan T.A. Nieman. 1998. *Principles of Instrumental Analysis Ed ke- 5*. Orlando: Hourcourt Brace.
- Soltanpour, S., B. Jafari, M. Barzegar-Jalali, dan A. Jouyban. 2014. Solubility of glibenclamide in the aqueous mixtures of polyethylene glycol 400, propylene glycol and N-methyl-pyrrolidone at 298.2 K. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 24(1): 111–115.
- Sultana, S., dan A. H. M. Saifuddin. 2016. Review article: solid dispersion currently practiced in pharmaceutical field. *International Journal of Advancements in Research and Technology*. 5(3): 170–175.
- Tashtoush, B.M., Z.S. Al-Qashi, dan N. M. Najib. 2004. In vitro and in vivo evaluation of glibenclamide in solid dispersion systems. *Drug development and industrial pharmacy*. 30(6): 601–607.
- Valleri, M., P. Mura, F. Maestrelli, M. Cirri, dan R. Ballerini. 2004. Development and evaluation of glyburide fast dissolving tablets using solid dispersion technique. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 30(5): 525–34.
- Vasconcelos, T., B. Sarmiento, dan P. Costa. 2007. Solid dispersions as strategy to improve oral bioavailability of poor water soluble drugs. *Drug Discovery Today*. 12(23–24): 1068–1075.

LAMPIRAN

A. Sifat Fisika Berbagai Jenis PEG

| Jenis PEG | Berat Molekul | Titik Leleh (°C) | Bentuk Fisik |
|-----------|---------------|------------------|--------------|
| PEG 200 | 190–210 | - | Cair |
| PEG 300 | 285–315 | - | Cair |
| PEG 400 | 380–420 | - | Cair |
| PEG 540 | 500–600 | - | Cair |
| PEG 600 | 570–613 | - | Cair |
| PEG 900 | 855–900 | - | Cair |
| PEG 1000 | 950–1050 | 37-40 | Padat |
| PEG 1540 | 1300–1600 | 40-48 | Padat |
| PEG 2000 | 1800–2200 | 45-50 | Padat |
| PEG 3000 | 2700–3300 | 48-54 | Padat |
| PEG 4000 | 3000–4800 | 50-58 | Padat |
| PEG 6000 | 7300-9300 | 55-63 | Padat |
| PEG 8000 | 7000–9000 | 60-63 | Padat |

(Rowe et al., 2009)

B. Hasil Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Glibenklamid

B.1 Tabel Hasil Serapan Glibenklamid dalam Dapar Fosfat pH $7,4 \pm 0,5$ yang mengandung NaOH 5% pada Penentuan Panjang Gelombang Maksimum

| λ | Abs | λ | Abs | Λ | Abs | λ | Abs | λ | Abs |
|-----------|-------|-----------|-------|-----------|-------|-----------|-------|-----------|-------|
| 200 | 0,349 | 241 | 1,320 | 282 | 0,161 | 323 | 0,061 | 364 | 0,012 |
| 201 | 0,297 | 242 | 1,229 | 283 | 0,169 | 324 | 0,052 | 365 | 0,012 |
| 202 | 0,319 | 243 | 1,148 | 284 | 0,178 | 325 | 0,045 | 366 | 0,013 |
| 203 | 0,427 | 244 | 1,073 | 285 | 0,188 | 326 | 0,039 | 367 | 0,012 |
| 204 | 0,500 | 245 | 0,984 | 286 | 0,197 | 327 | 0,034 | 368 | 0,012 |
| 205 | 0,552 | 246 | 0,890 | 287 | 0,205 | 328 | 0,029 | 369 | 0,012 |
| 206 | 0,668 | 247 | 0,814 | 288 | 0,214 | 329 | 0,025 | 370 | 0,012 |
| 207 | 0,750 | 248 | 0,762 | 289 | 0,222 | 330 | 0,022 | 371 | 0,012 |
| 208 | 0,841 | 249 | 0,707 | 290 | 0,231 | 331 | 0,021 | 372 | 0,012 |
| 209 | 0,863 | 250 | 0,642 | 291 | 0,239 | 332 | 0,019 | 373 | 0,012 |
| 210 | 0,985 | 251 | 0,577 | 292 | 0,245 | 333 | 0,017 | 374 | 0,012 |

| | | | | | | | | | |
|-----|-------|-----|-------|-----|-------|-----|-------|-----|-------|
| 211 | 1,051 | 252 | 0,521 | 293 | 0,250 | 334 | 0,016 | 375 | 0,012 |
| 212 | 1,241 | 253 | 0,476 | 294 | 0,255 | 335 | 0,016 | 376 | 0,012 |
| 213 | 1,337 | 254 | 0,435 | 295 | 0,259 | 336 | 0,015 | 377 | 0,012 |
| 214 | 1,394 | 255 | 0,391 | 296 | 0,262 | 337 | 0,015 | 378 | 0,011 |
| 215 | 1,512 | 256 | 0,348 | 297 | 0,264 | 338 | 0,014 | 379 | 0,012 |
| 216 | 1,592 | 257 | 0,314 | 298 | 0,266 | 339 | 0,014 | 380 | 0,011 |
| 217 | 1,736 | 258 | 0,284 | 299 | 0,267 | 340 | 0,014 | 381 | 0,011 |
| 218 | 1,838 | 259 | 0,253 | 300 | 0,267 | 341 | 0,014 | 382 | 0,011 |
| 219 | 1,854 | 260 | 0,234 | 301 | 0,266 | 342 | 0,014 | 383 | 0,011 |
| 220 | 1,981 | 261 | 0,222 | 302 | 0,264 | 343 | 0,013 | 384 | 0,012 |
| 221 | 2,078 | 262 | 0,209 | 303 | 0,262 | 344 | 0,013 | 385 | 0,011 |
| 222 | 2,138 | 263 | 0,194 | 304 | 0,258 | 345 | 0,014 | 386 | 0,011 |
| 223 | 2,175 | 264 | 0,181 | 305 | 0,253 | 346 | 0,013 | 387 | 0,011 |
| 224 | 2,209 | 265 | 0,166 | 306 | 0,246 | 347 | 0,013 | 388 | 0,012 |
| 225 | 2,284 | 266 | 0,154 | 307 | 0,240 | 348 | 0,013 | 389 | 0,012 |
| 226 | 2,274 | 267 | 0,145 | 308 | 0,231 | 349 | 0,014 | 390 | 0,011 |
| 227 | 2,293 | 268 | 0,141 | 309 | 0,223 | 350 | 0,013 | 391 | 0,011 |
| 228 | 2,300 | 269 | 0,135 | 310 | 0,216 | 351 | 0,013 | 392 | 0,011 |
| 229 | 2,278 | 270 | 0,130 | 311 | 0,207 | 352 | 0,013 | 393 | 0,011 |
| 230 | 2,261 | 271 | 0,126 | 312 | 0,197 | 353 | 0,013 | 394 | 0,011 |
| 231 | 2,209 | 272 | 0,127 | 313 | 0,185 | 354 | 0,013 | 395 | 0,011 |
| 232 | 2,148 | 273 | 0,130 | 314 | 0,172 | 355 | 0,012 | 396 | 0,010 |
| 233 | 2,080 | 274 | 0,132 | 315 | 0,162 | 356 | 0,013 | 397 | 0,011 |
| 234 | 1,994 | 275 | 0,131 | 316 | 0,150 | 357 | 0,013 | 398 | 0,011 |
| 235 | 1,905 | 276 | 0,129 | 317 | 0,136 | 358 | 0,012 | 399 | 0,011 |
| 236 | 1,815 | 277 | 0,129 | 318 | 0,121 | 359 | 0,013 | 400 | 0,011 |
| 237 | 1,722 | 278 | 0,133 | 319 | 0,107 | 360 | 0,012 | | |
| 238 | 1,612 | 279 | 0,138 | 320 | 0,095 | 361 | 0,010 | | |
| 239 | 1,514 | 280 | 0,145 | 321 | 0,083 | 362 | 0,012 | | |
| 240 | 1,415 | 281 | 0,153 | 322 | 0,070 | 363 | 0,013 | | |

C. Hasil Penetapan Kurva Baku Glibenklamid

C.1 Perhitungan Kurva Baku Glibenklamid dalam Dapar Fosfat pH 7,4±0,5 yang mengandung NaOH 5%.

- Preparasi larutan induk glibenklamid 50 ppm, 300 ppm dan 400 ppm
 - Menimbang glibenklamid 12,5 mg : $\frac{12,5 \text{ mg}}{250 \text{ mL}} \times 1000 \text{ ppm} = 50 \text{ ppm}$
 - Menimbang glibenklamid 30 mg : $\frac{31,7 \text{ mg}}{100 \text{ mL}} \times 1000 \text{ ppm} = 317 \text{ ppm}$
 - Menimbang glibenklamid 40 mg : $\frac{40,1 \text{ mg}}{100 \text{ mL}} \times 1000 \text{ ppm} = 401 \text{ ppm}$
- Pengenceran larutan kurva baku glibenklamid
 - Konsentrasi 30 ppm : $\frac{1 \text{ mL}}{10 \text{ mL}} \times 317 \text{ ppm} = 31,7 \text{ ppm}$

- Konsentrasi 40 ppm : $\frac{1 \text{ mL}}{10 \text{ mL}} \times 401 \text{ ppm} = 40,1 \text{ ppm}$
- Konsentrasi 60 ppm : $\frac{2 \text{ mL}}{10 \text{ mL}} \times 317 \text{ ppm} = 63,4 \text{ ppm}$
- Konsentrasi 80 ppm : $\frac{2 \text{ mL}}{10 \text{ mL}} \times 401 \text{ ppm} = 80,2 \text{ ppm}$
- Konsentrasi 90 ppm : $\frac{3 \text{ mL}}{10 \text{ mL}} \times 317 \text{ ppm} = 95 \text{ ppm}$
- Konsentrasi 120 ppm : $\frac{3 \text{ mL}}{10 \text{ mL}} \times 401 \text{ ppm} = 120,3 \text{ ppm}$

C.2 Tabel Penetapan Kurva Baku

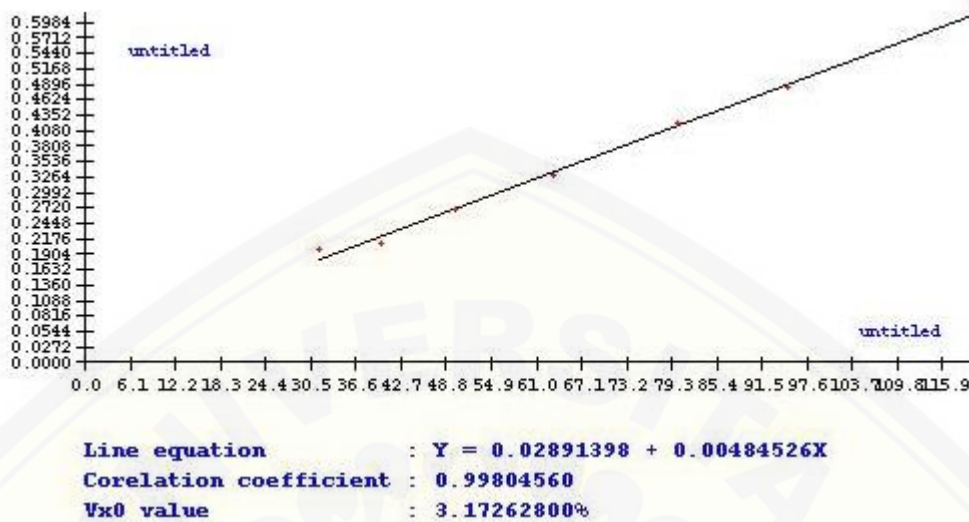
| Konsentrasi (ppm) | Absorbansi |
|-------------------|------------|
| 31,7 | 0,199 |
| 40,1 | 0,211 |
| 50 | 0,270 |
| 63,4 | 0,328 |
| 80,2 | 0,422 |
| 95,1 | 0,485 |
| 120,3 | 0,617 |

Persamaan kurva baku :

$$Y = bx + a$$

$$Y = 0,00485x + 0,0289$$

C.3 Kurva Baku Glibenklamid dalam Dapar Fosfat-NaOH



D. Persen Recovery Pembuatan Dispersi Padat Glibenklamid

| Formula | Replikasi | Penimbangan Glibenklamid (mg) | Penimbangan PEG 4000 | Berat dispersi padat yang diperoleh | % recovery |
|---------|-----------|-------------------------------|----------------------|-------------------------------------|------------|
| 1 | 1 | 500,7 | 1500,1 | 2000,1 | 99,965 % |
| | 2 | 502,4 | 1501,4 | 1969,9 | 98,308 % |
| | 3 | 504,2 | 1503,4 | 1948,1 | 97,036 % |
| a | 1 | 502,3 | 1498,8 | 1900,5 | 94,973 % |
| | 2 | 501,6 | 1499,3 | 1640,4 | 81,983 % |
| | 3 | 501,8 | 1500,5 | 1646,4 | 82,225 % |
| b | 1 | 500,1 | 5000,7 | 4749,5 | 86,342 % |
| | 2 | 501,5 | 5018,7 | 4699,0 | 85,124 % |
| | 3 | 503,2 | 4994,1 | 4610,0 | 83,859 % |
| ab | 1 | 500,2 | 5015,0 | 4684,9 | 84,945 % |
| | 2 | 503,2 | 5026,3 | 4839,5 | 87,521 % |
| | 3 | 502,7 | 5026,0 | 4983,3 | 90,135 % |

E. Hasil Uji Homogenitas dan Penentuan *Recovery* Glibenklamid dalam Dispersi Padat

| Formula | Replikasi | Berat Sampel (mg) | Jumlah glibenklamid teoritis (mg) | Serapan | Konsentrasi glibenklamid (ppm) | Jumlah glibenklamid penelitian | %recovery (%) | CV |
|-----------------------------------|-----------|-------------------|-----------------------------------|---------|--------------------------------|--------------------------------|---------------|---------|
| (I) | 1 | 51,1 | 12,775 | 0,260 | 47,649 | 11,912 | 93,245 | 3,461 % |
| | 2 | 50,0 | 12,500 | 0,271 | 49,918 | 12,480 | 99,840 | |
| | 3 | 52,2 | 13,050 | 0,276 | 50,949 | 12,737 | 97,602 | |
| Rata-rata ± SD : 96,896 % ± 3,354 | | | | | | | | |
| (a) | 1 | 50,0 | 12,500 | 0,266 | 48,887 | 12,222 | 97,776 | 3,128 % |
| | 2 | 50,4 | 12,600 | 0,257 | 47,031 | 11,758 | 93,317 | |
| | 3 | 51,0 | 12,750 | 0,274 | 50,536 | 12,634 | 99,090 | |
| Rata-rata ± SD : 96,728 % ± 3,026 | | | | | | | | |
| (b) | 1 | 138,1 | 12,555 | 0,248 | 45,175 | 11,294 | 89,956 | 2,843 % |
| | 2 | 139,5 | 12,682 | 0,255 | 46,619 | 11,655 | 91,902 | |
| | 3 | 139,5 | 12,682 | 0,263 | 48,268 | 12,067 | 95,151 | |
| Rata-rata ± SD : 92,336 % ± 2,625 | | | | | | | | |
| (ab) | 1 | 140,9 | 12,809 | 0,267 | 49,093 | 12,273 | 95,815 | 0,577 % |
| | 2 | 138,3 | 12,573 | 0,262 | 48,062 | 12,016 | 95,570 | |
| | 3 | 140,3 | 12,755 | 0,268 | 49,299 | 12,325 | 96,629 | |
| Rata-rata ± SD : 96,005 % ± 0,554 | | | | | | | | |

- Contoh perhitungan konsentrasi glibenklamid

Perhitungan konsentrasi glibenklamid pada formula F(1) replikasi 1

Diketahui :

Jumlah dispersi padat = 51,1 mg

Perbandingan Glibenklamid/PEG 4000 (1/3) = 0,5 g + 1,5 g = 2 g

Kesetaraan kadar glibenklamid dalam dispersi padat

$$= \frac{0,5 \text{ g}}{2 \text{ g}} \times 2001 \text{ mg} = 500,25 \text{ mg}$$

$$= \frac{12,5}{500,25} \times 2001 \text{ mg} = 50 \text{ mg}$$

Sehingga perhitungan jumlah glibenklamid teoritis :

$$\frac{12,5 \text{ mg}}{50 \text{ mg}} \times 100\% = 25\%$$

Berat sampel : 51,1 mg

Jumlah glibenklamid teoritis = 25% x 51,1 mg = 12,775 mg

Serapan : 0,260

Persamaan kurva baku : $y = 0,00485x + 0,0289$

$$x = 47,649 \text{ ppm}$$

Maka, didapatkan konsentrasi glibenklamid adalah 47,649 ppm

- Contoh perhitungan jumlah glibenklamid penelitian

Diketahui :

Konsentrasi glibenklamid = 47,649 ppm

Jumlah pelarut = 250 mL

Maka, jumlah glibenklamid penelitian = 47,649 ppm x 250 mL

$$= 11,912 \mu\text{g}$$

$$= 11,912 \text{ mg}$$

- Contoh perhitungan %recovery

Diketahui :

Jumlah glibenklamid teoritis = 12,775 mg

Jumlah glibenklamid penelitian = 11,912 mg

$$\text{Maka, \%recovery} = \frac{11,912 \text{ mg}}{12,775 \text{ mg}} \times 100 \% = 93,245\%$$

F. Hasil Pengujian Disolusi Dispersi Padat

F.1 Penimbangan masing-masing sampel dispersi padat

| Formula | Replikasi | Penimbangan Sampel | Kesetaraan Glibenklamid |
|---------|-----------|--------------------|-------------------------|
| (1) | 1 | 214,3 mg | 49,953 mg |
| | 2 | 202,2 mg | 50,468 mg |

| | | | |
|------|---|----------|-----------|
| | 3 | 205,8 mg | 50,214 mg |
| | 1 | 206,1 mg | 50,380 mg |
| (a) | 2 | 207,8 mg | 48,477 mg |
| | 3 | 205,3 mg | 50,857 mg |
| | 1 | 618,8 mg | 50,604 mg |
| (b) | 2 | 592,6 mg | 49,508 mg |
| | 3 | 575,1 mg | 49,747 mg |
| | 1 | 572,8 mg | 49,894 mg |
| (ab) | 2 | 579,3 mg | 50,331 mg |
| | 3 | 568,0 mg | 49,894 mg |

F.2 Hasil pengujian disolusi dispersi padat F(1)

• Replikasi 1

| Waktu (menit) | Serapan | tn-t0 | Kadar (ppm) | CW | Jumlah dalam 500 mL (μg) | % pelepasan kumulatif |
|---------------|---------|-------|-------------|-------|---------------------------------------|-----------------------|
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0,000 | 0 |
| 15 | 0,304 | 0,304 | 56,722 | 0,000 | 28360,825 | 56,775 |
| 30 | 0,316 | 0,316 | 59,196 | 0,567 | 29881,546 | 59,819 |
| 45 | 0,402 | 0,402 | 76,928 | 1,159 | 39043,505 | 78,160 |
| 60 | 0,413 | 0,413 | 79,196 | 1,928 | 40562,165 | 81,201 |
| 75 | 0,435 | 0,435 | 83,732 | 2,720 | 43226,186 | 86,534 |
| 90 | 0,451 | 0,451 | 87,031 | 3,558 | 45294,330 | 90,674 |
| 120 | 0,455 | 0,455 | 87,856 | 4,428 | 46141,856 | 92,371 |

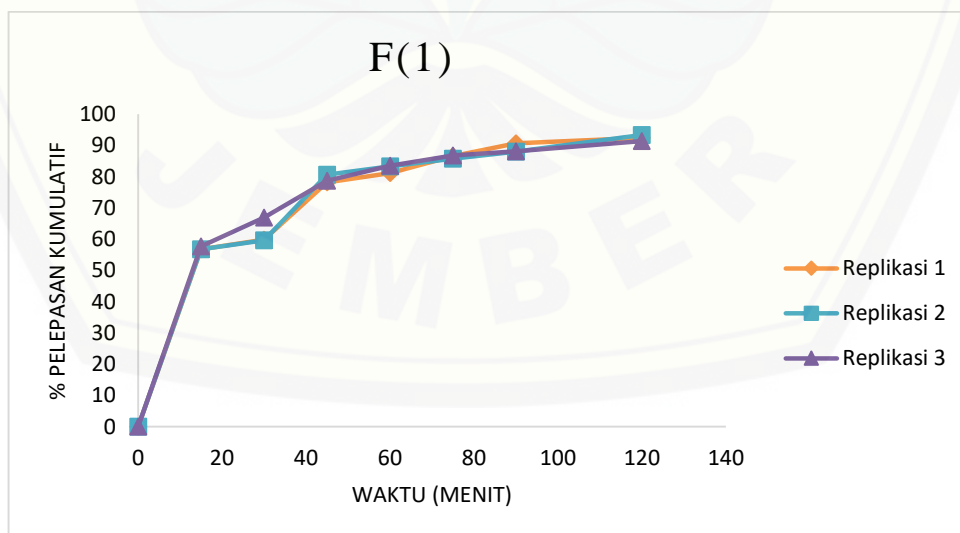
• Replikasi 2

| Waktu (menit) | Serapan | tn-t0 | Kadar (ppm) | CW | Jumlah dalam 500 mL (μg) | % pelepasan kumulatif |
|---------------|---------|-------|-------------|-------|---------------------------------------|-----------------------|
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0,000 | 0 |
| 15 | 0,307 | 0,307 | 57,340 | 0,000 | 28670,103 | 56,808 |
| 30 | 0,318 | 0,318 | 59,608 | 0,573 | 30090,825 | 59,624 |

| | | | | | | |
|-----|-------|-------|--------|-------|-----------|--------|
| 45 | 0,418 | 0,418 | 80,227 | 1,169 | 40698,144 | 80,641 |
| 60 | 0,427 | 0,427 | 82,082 | 1,972 | 42027,113 | 83,275 |
| 75 | 0,435 | 0,435 | 83,732 | 2,793 | 43262,268 | 85,722 |
| 90 | 0,442 | 0,442 | 85,175 | 3,630 | 44402,577 | 87,982 |
| 120 | 0,464 | 0,464 | 89,711 | 4,482 | 47096,495 | 93,320 |

• Replikasi 3

| Waktu (menit) | Serapan | tn-t0 | Kadar (ppm) | CW | Jumlah dalam 500 mL (μg) | % pelepasan kumulatif |
|---------------|---------|-------|-------------|-------|---------------------------------------|-----------------------|
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0,000 | 0 |
| 15 | 0,31 | 0,31 | 57,959 | 0,000 | 28979,381 | 57,712 |
| 30 | 0,352 | 0,352 | 66,619 | 0,580 | 33599,072 | 66,912 |
| 45 | 0,406 | 0,406 | 77,753 | 1,246 | 39499,175 | 78,662 |
| 60 | 0,426 | 0,426 | 81,876 | 2,023 | 41949,794 | 83,542 |
| 75 | 0,438 | 0,438 | 84,351 | 2,842 | 43596,289 | 86,821 |
| 90 | 0,44 | 0,44 | 84,763 | 3,686 | 44224,227 | 88,072 |
| 120 | 0,452 | 0,452 | 87,237 | 4,533 | 45885,155 | 91,379 |



F.3 Hasil pengujian disolusi dispersi padat F(a)

• Replikasi 1

| Waktu (menit) | Serapan | tn-t0 | Kadar (ppm) | CW | Jumlah dalam 500 mL (μg) | % pelepasan kumulatif |
|---------------|---------|-------|-------------|-------|---------------------------------------|-----------------------|
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 15 | 0,33 | 0,33 | 62,082 | 0,000 | 31041,237 | 61,614 |
| 30 | 0,357 | 0,357 | 67,649 | 0,621 | 34135,155 | 67,755 |
| 45 | 0,408 | 0,408 | 78,165 | 1,297 | 39731,134 | 78,863 |
| 60 | 0,431 | 0,431 | 82,907 | 2,079 | 42493,093 | 84,345 |
| 75 | 0,44 | 0,44 | 84,763 | 2,908 | 43835,464 | 87,010 |
| 90 | 0,458 | 0,458 | 88,474 | 3,756 | 46114,948 | 91,534 |
| 120 | 0,462 | 0,462 | 89,299 | 4,640 | 46969,691 | 93,231 |

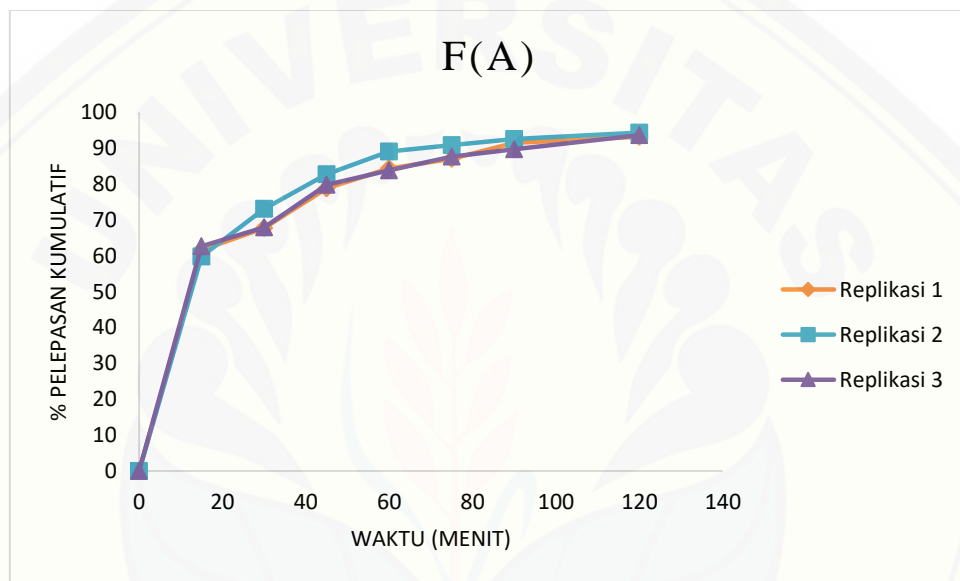
• Replikasi 2

| Waktu (menit) | Serapan | tn-t0 | Kadar (ppm) | CW | Jumlah dalam 500 mL (μg) | % pelepasan kumulatif |
|---------------|---------|-------|-------------|-------|---------------------------------------|-----------------------|
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 15 | 0,31 | 0,31 | 57,959 | 0,000 | 28979,381 | 59,780 |
| 30 | 0,37 | 0,37 | 70,330 | 0,580 | 35454,742 | 73,137 |
| 45 | 0,412 | 0,412 | 78,990 | 1,283 | 40136,289 | 82,794 |
| 60 | 0,438 | 0,438 | 84,351 | 2,073 | 43211,649 | 89,138 |
| 75 | 0,442 | 0,442 | 85,175 | 2,916 | 44045,773 | 90,859 |
| 90 | 0,446 | 0,446 | 86,000 | 3,768 | 44884,021 | 92,588 |
| 120 | 0,45 | 0,45 | 86,825 | 4,628 | 45726,392 | 94,326 |

• Replikasi 3

| Waktu (menit) | Serapan | tn-t0 | Kadar (ppm) | CW | Jumlah dalam 500 mL (μg) | % pelepasan kumulatif |
|---------------|---------|-------|-------------|-------|---------------------------------------|-----------------------|
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 15 | 0,338 | 0,338 | 63,732 | 0,000 | 31865,979 | 62,658 |

| | | | | | | |
|-----|-------|-------|--------|-------|-----------|--------|
| 30 | 0,361 | 0,361 | 68,474 | 0,637 | 34555,773 | 67,947 |
| 45 | 0,416 | 0,416 | 79,814 | 1,322 | 40568,247 | 79,769 |
| 60 | 0,432 | 0,432 | 83,113 | 2,120 | 42616,804 | 83,797 |
| 75 | 0,447 | 0,447 | 86,206 | 2,951 | 44578,763 | 87,655 |
| 90 | 0,453 | 0,453 | 87,443 | 3,813 | 45628,351 | 89,719 |
| 120 | 0,468 | 0,468 | 90,536 | 4,688 | 47611,959 | 93,619 |



F.4 Hasil pengujian disolusi dispersi padat F(b)

• Replikasi 1

| Waktu (menit) | Serapan | tn-t0 | Kadar (ppm) | CW | Jumlah dalam 500 mL (μg) | % pelepasan kumulatif |
|---------------|---------|-------|-------------|-------|---------------------------------------|-----------------------|
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0,000 | 0 |
| 15 | 0,350 | 0,350 | 66,206 | 0,000 | 33103,093 | 65,416 |
| 30 | 0,373 | 0,373 | 70,948 | 0,662 | 35805,258 | 70,756 |
| 45 | 0,422 | 0,422 | 81,052 | 1,372 | 41211,546 | 81,439 |
| 60 | 0,447 | 0,447 | 86,206 | 2,182 | 44194,124 | 87,333 |
| 75 | 0,451 | 0,451 | 87,031 | 3,044 | 45037,526 | 89,000 |
| 90 | 0,467 | 0,467 | 90,330 | 3,914 | 47122,165 | 93,119 |

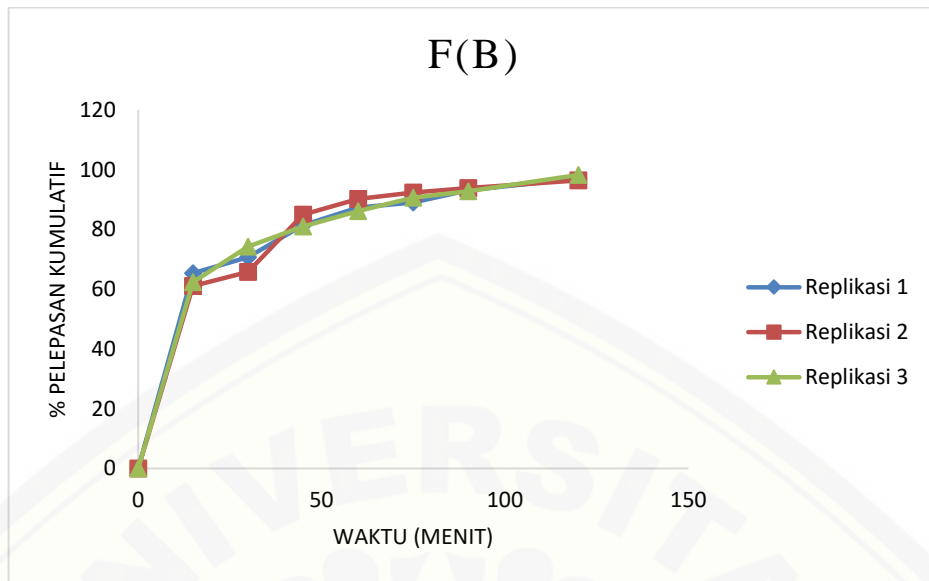
120 0,482 0,482 93,423 4,818 49120,206 97,068

• Replikasi 2

| Waktu (menit) | Serapan | tn-t0 | Kadar (ppm) | CW | Jumlah dalam 500 mL (μg) | % pelepasan kumulatif |
|---------------|---------|-------|-------------|-------|---------------------------------------|-----------------------|
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0,000 | 0 |
| 15 | 0,322 | 0,322 | 60,433 | 0,000 | 30216,495 | 61,034 |
| 30 | 0,342 | 0,342 | 64,557 | 0,604 | 32580,515 | 65,809 |
| 45 | 0,431 | 0,431 | 82,907 | 1,250 | 42078,557 | 84,993 |
| 60 | 0,452 | 0,452 | 87,237 | 2,079 | 44658,041 | 90,204 |
| 75 | 0,458 | 0,458 | 88,474 | 2,951 | 45712,784 | 92,334 |
| 90 | 0,461 | 0,461 | 89,093 | 3,836 | 46464,433 | 93,852 |
| 120 | 0,469 | 0,469 | 90,742 | 4,727 | 47734,639 | 96,418 |

• Replikasi 3

| Waktu (menit) | Serapan | tn-t0 | Kadar (ppm) | CW | Jumlah dalam 500 mL (μg) | % pelepasan kumulatif |
|---------------|---------|-------|-------------|-------|---------------------------------------|-----------------------|
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0,000 | 0 |
| 15 | 0,33 | 0,33 | 62,082 | 0,000 | 31041,237 | 62,398 |
| 30 | 0,384 | 0,384 | 73,216 | 0,621 | 36918,660 | 74,213 |
| 45 | 0,413 | 0,413 | 79,196 | 1,353 | 40274,433 | 80,959 |
| 60 | 0,434 | 0,434 | 83,526 | 2,145 | 42835,361 | 86,106 |
| 75 | 0,452 | 0,452 | 87,237 | 2,980 | 45108,660 | 90,676 |
| 90 | 0,458 | 0,458 | 88,474 | 3,853 | 46163,402 | 92,796 |
| 120 | 0,48 | 0,48 | 93,010 | 4,737 | 48873,814 | 98,245 |



F.5 Hasil pengujian disolusi dispersi padat F(ab)

• Replikasi 1

| Waktu (menit) | Serapan | tn-t0 | Kadar (ppm) | CW | Jumlah dalam 500 mL (μg) | % pelepasan kumulatif |
|---------------|---------|-------|-------------|-------|---------------------------------------|-----------------------|
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0,000 | 0 |
| 15 | 0,380 | 0,380 | 72,392 | 0,000 | 36195,876 | 72,546 |
| 30 | 0,432 | 0,432 | 83,113 | 0,724 | 41918,660 | 84,015 |
| 45 | 0,445 | 0,445 | 85,794 | 1,555 | 43674,433 | 87,534 |
| 60 | 0,460 | 0,460 | 88,887 | 2,413 | 45649,794 | 91,494 |
| 75 | 0,485 | 0,485 | 94,041 | 3,302 | 48671,546 | 97,550 |
| 90 | 0,475 | 0,475 | 91,979 | 4,242 | 48110,825 | 96,426 |
| 120 | 0,481 | 0,481 | 93,216 | 5,162 | 49189,278 | 98,588 |

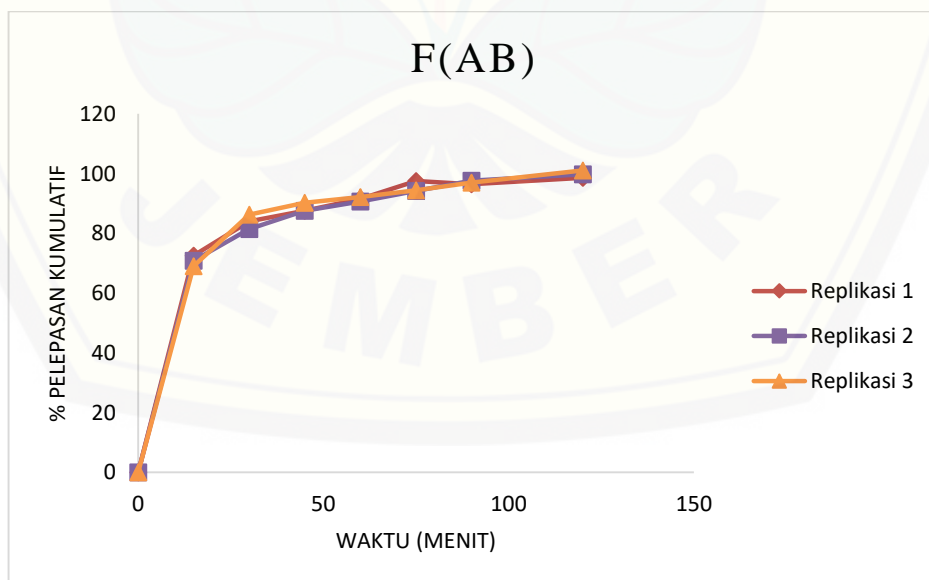
• Replikasi 2

| Waktu (menit) | Serapan | tn-t0 | Kadar (ppm) | CW | Jumlah dalam 500 mL (μg) | % pelepasan kumulatif |
|---------------|---------|-------|-------------|-------|---------------------------------------|-----------------------|
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0,000 | 0 |
| 15 | 0,375 | 0,375 | 71,361 | 0,000 | 35680,412 | 70,892 |
| 30 | 0,423 | 0,423 | 81,258 | 0,714 | 40985,670 | 81,432 |
| 45 | 0,449 | 0,449 | 86,619 | 1,526 | 44072,371 | 87,565 |

| | | | | | | |
|-----|-------|-------|--------|-------|-----------|--------|
| 60 | 0,46 | 0,46 | 88,887 | 2,392 | 45639,485 | 90,679 |
| 75 | 0,473 | 0,473 | 91,567 | 3,281 | 47424,124 | 94,224 |
| 90 | 0,485 | 0,485 | 94,041 | 4,197 | 49119,072 | 97,592 |
| 120 | 0,491 | 0,491 | 95,278 | 5,137 | 50207,835 | 99,755 |

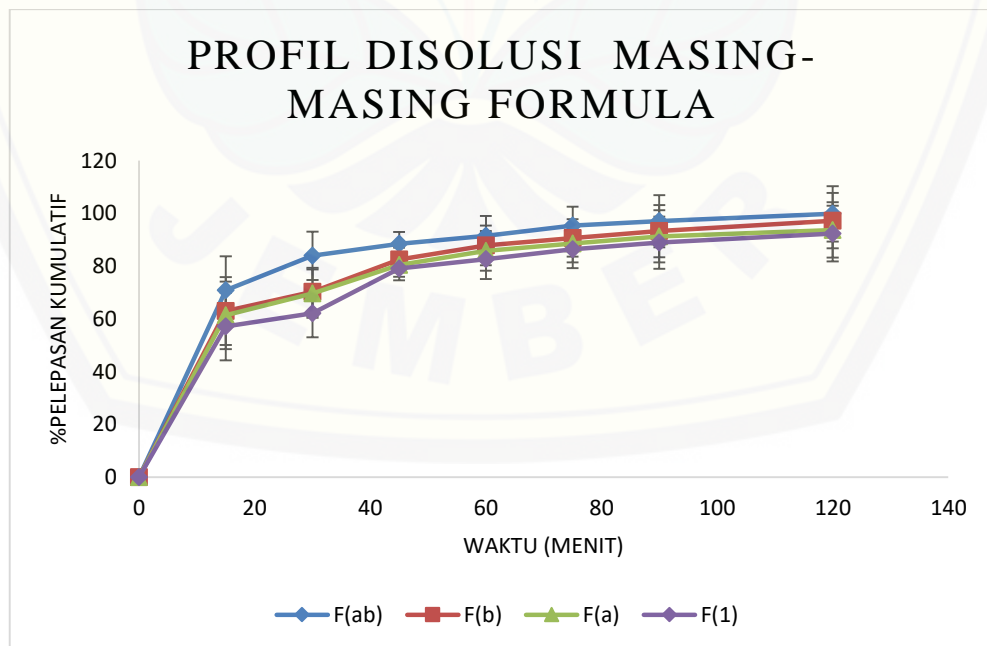
• Replikasi 3

| Waktu (menit) | Serapan | tn-t0 | Kadar (ppm) | CW | Jumlah dalam 500 mL (μg) | % pelepasan kumulatif |
|---------------|---------|-------|-------------|-------|---------------------------------------|-----------------------|
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0,000 | 0 |
| 15 | 0,363 | 0,363 | 68,887 | 0,000 | 34443,299 | 69,033 |
| 30 | 0,443 | 0,443 | 85,381 | 0,689 | 43035,155 | 86,253 |
| 45 | 0,458 | 0,458 | 88,474 | 1,543 | 45008,454 | 90,208 |
| 60 | 0,463 | 0,463 | 89,505 | 2,427 | 45966,289 | 92,128 |
| 75 | 0,47 | 0,47 | 90,948 | 3,322 | 47135,464 | 94,471 |
| 90 | 0,478 | 0,478 | 92,598 | 4,232 | 48414,948 | 97,036 |
| 120 | 0,493 | 0,493 | 95,691 | 5,158 | 50424,330 | 101,063 |



F.6 Persen pelepasan kumulatif rata-rata dan profil disolusi masing-masing dispersi padat

| Waktu (menit) | Formula (% pelepasan) | | | |
|------------------|-----------------------|--------|--------|--------|
| | (1) | (a) | (b) | (ab) |
| 0 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 |
| 15 | 57,098 | 61,351 | 62,949 | 70,824 |
| 30 | 62,118 | 69,613 | 70,259 | 83,900 |
| 45 | 79,154 | 80,475 | 82,464 | 88,436 |
| 60 | 82,673 | 85,760 | 87,881 | 91,434 |
| 75 | 86,359 | 88,508 | 90,670 | 95,415 |
| 90 | 88,909 | 91,280 | 93,256 | 97,018 |
| 120 | 92,357 | 93,725 | 97,244 | 99,802 |



- Contoh perhitungan persen pelepasan kumulatif dispersi padat pada formula F(1) replikasi 1

- Perhitungan kadar menit ke-30

Diketahui:

Serapan menit ke-30 = 0,316

Persamaan regresi baku : $y = 0,00485x + 0,0289$

Maka $x = 59,196$ ppm

Jadi, kadar menit ke-30 adalah 59,196 ppm

- Perhitungan kadar koreksi Wurster menit ke-30

Diketahui :

Kadar menit ke-0 (C_0) = 0 ppm

Kadar menit ke-15 (C_1) = 56,722 ppm

Maka :

$$\begin{aligned} \text{Kadar koreksi wurster menit ke-30} &= \frac{5 \text{ ml}}{500 \text{ ml}} \times (C_0 + C_{n-1}) \\ &= \frac{5 \text{ ml}}{500 \text{ ml}} \times (C_0 + C_1) \\ &= \frac{5 \text{ ml}}{500 \text{ ml}} \times (0 + 56,722) \\ &= 0,56722 \text{ ppm} \end{aligned}$$

- Perhitungan jumlah glibenklamid dalam 500 mL

Diketahui :

Kadar (C) = 59,196 ppm

Kadar koreksi Wurster (CW) = 0,567 ppm

Maka :

Kadar jumlah glibenklamid dalam 500 mL menit ke-30

$$= 500 \times (59,196 + 0,567)$$

$$= 29881,546 \mu\text{g}$$

- Perhitungan persen pelepasan kumulatif menit ke-30

Diketahui :

Jumlah glibenklamid dalam 500 mL = 29881,546 μ g

Jumlah glibenklamid teoritis dalam mg dispersi padat :

$$\frac{50 \text{ mg}}{200 \text{ mg}} \times 100\% = 25\%$$

$$25\% \times 214,3 \text{ mg} \times 93,245\% = 49,956 \text{ mg} = 49956 \mu\text{g}$$

Maka :

$$\% \text{ pelepasan kumulatif menit ke -30} = \frac{29881,546}{49956} \mu\text{g} \times 100\% = 59,816\%$$

G. Analisa Data Menggunakan *Design Expert*

G.1 Hasil Analisis ANOVA Desain Faktorial

ANOVA for selected factorial model

Analysis of variance table [Partial sum of squares - Type III]

| Source | Sum of Squares | Df | Mean Square | F Value | p-value |
|-------------------------------|----------------|----|-------------|---------|----------------------|
| Model | 102.78 | 3 | 34.26 | 37.64 | < 0.0001 significant |
| <i>A-Konsentrasi PEG 4000</i> | 90.15 | 1 | 90.15 | 99.04 | < 0.0001 |
| <i>B-Suhu peleburan</i> | 11.57 | 1 | 11.57 | 12.71 | 0.0074 |
| <i>AB</i> | 1.06 | 1 | 1.06 | 1.17 | 0.3117 |
| Pure Error | 7.28 | 8 | 0.91 | | |
| Cor Total | 110.06 | 11 | | | |

| | | | |
|-------------------|-------|----------------|--------|
| Std. Dev. | 0.95 | R-Squared | 0.9338 |
| Mean | 95.78 | Adj R-Squared | 0.9090 |
| C.V. % | 1.00 | Pred R-Squared | 0.8511 |
| PRESS | 16.38 | Adeq Precision | 13.517 |
| -2 Log Likelihood | 28.06 | BIC | 38.00 |
| | | AICc | 41.77 |

| Factor | Coefficient | df | Standard | 95% CI | 95% CI | VIF |
|------------------------|-------------|----|----------|--------|--------|------|
| | Estimate | | Error | Low | High | |
| Intercept | 95.78 | 1 | 0.28 | 95.15 | 96.42 | |
| A-Konsentrasi PEG 4000 | 2.74 | 1 | 0.28 | 2.11 | 3.38 | 1.00 |
| B-Suhu peleburan | 0.98 | 1 | 0.28 | 0.35 | 1.62 | 1.00 |
| AB | 0.30 | 1 | 0.28 | -0.34 | 0.93 | 1.00 |

Final Equation in Terms of Coded Factors:

$$\begin{aligned} \% \text{ pelepasan} = & \\ & +95.78 \\ & +2.74 * A \\ & +0.98 * B \\ & +0.30 * AB \end{aligned}$$

Final Equation in Terms of Actual Factors:

$$\begin{aligned} \% \text{ pelepasan} = & \\ & +73.54775 \\ & +0.23254 * \text{Konsentrasi PEG 4000} \\ & -0.053037 * \text{Suhu peleburan} \\ & +9.35273\text{E-}004 * \text{Konsentrasi PEG 4000} * \text{Suhu peleburan} \end{aligned}$$

G.2 Perhitungan Efek Faktor dan Interaksi terhadap Persen Pelepasan Kumulatif

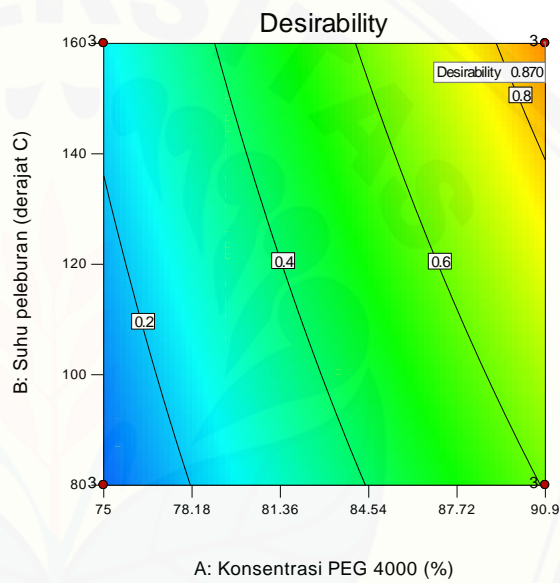
$$\text{Efek Faktor A} = \frac{(a+ab)-(b+1)}{2} = \frac{(93,72599,802)-(97,244+92,357)}{2} = 1,963$$

$$\text{Efek Faktor B} = \frac{(ab+b)-(a+1)}{2} = \frac{(99,802+97,244)-(93,725+92,357)}{2} = 5,842$$

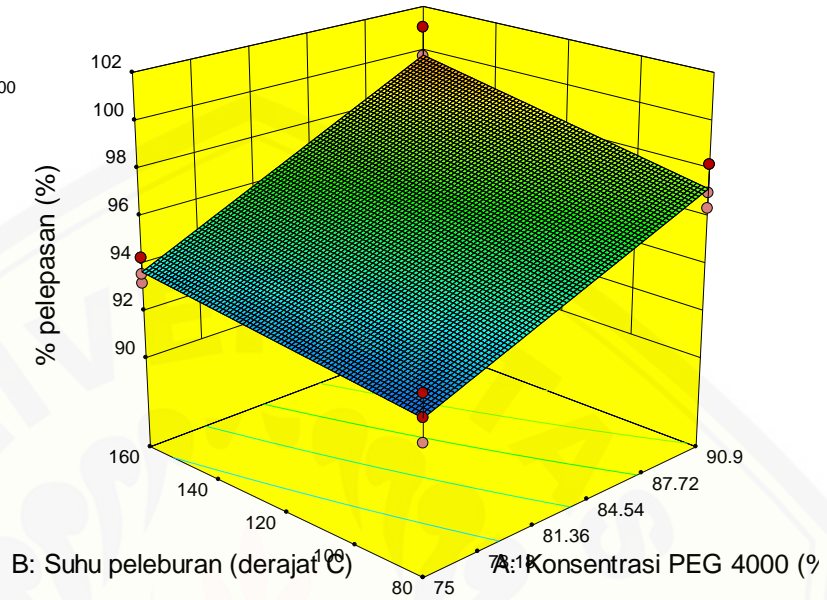
$$\text{Interaksi AB} = \frac{(1+ab)-(a+b)}{2} = \frac{(92,375+99,802)-(93,725+97,244)}{2} = 0,604$$

G.3 Gambar *Contour Desirability* dan Grafik 3D

Design-Expert® Software
 Factor Coding: Actual
 All Responses
 • Design Points
 1.000
 0.000
 X1 = A: Konsentrasi PEG 4000
 X2 = B: Suhu peleburan



Design-Expert® Software
 Factor Coding: Actual
 % pelepasan (%)
 ● Design points above predicted value
 ○ Design points below predicted value
 101.063
 91.379
 X1 = A: Konsentrasi PEG 4000
 X2 = B: Suhu peleburan



G.4 Hasil Prediksi dan Solusi Formula dari *Design Expert*

Constraints

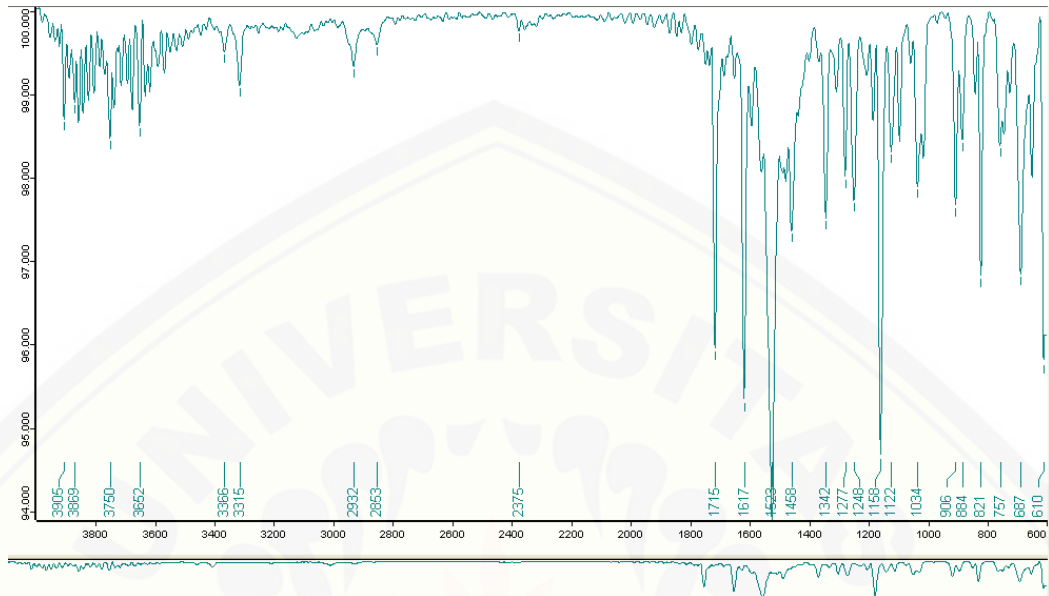
| Name | Goal | Lower Limit | Upper Limit | Lower Weight | Upper Weight | Importance |
|------------------------------------|----------|-------------|-------------|--------------|--------------|------------|
| A:Konsentrasi PEG 4000 is in range | | 75 | 90.9 | 1 | 1 | 3 |
| B:Suhu peleburan is in range | | 80 | 160 | 1 | 1 | 3 |
| % pelepasan | maximize | 91.379 | 101.063 | 1 | 1 | 3 |

Solutions

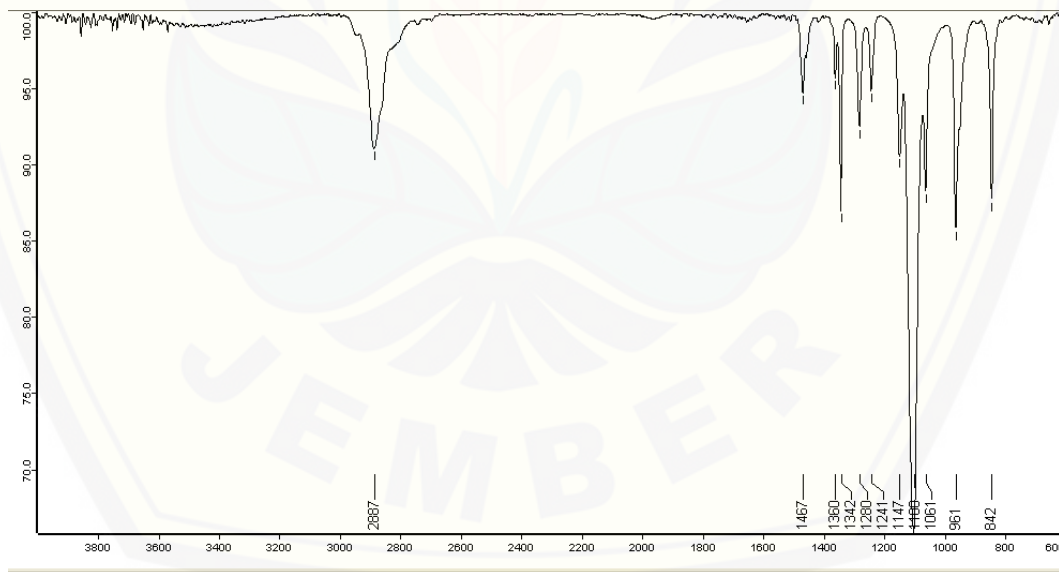
| Number | Konsentrasi PEG 4000 | Suhu peleburan | % pelepasan | Desirability | |
|--------|----------------------|----------------|---------------|--------------|-----------------|
| 1 | <u>90.900</u> | <u>160.000</u> | <u>99.802</u> | <u>0.870</u> | <u>Selected</u> |
| 2 | 90.819 | 160.000 | 99.771 | 0.867 | |
| 3 | 90.500 | 160.000 | 99.649 | 0.854 | |
| 4 | 90.900 | 151.701 | 99.537 | 0.842 | |
| 5 | 90.900 | 147.614 | 99.406 | 0.829 | |
| 6 | 90.900 | 135.426 | 99.016 | 0.789 | |

H. Hasil Uji FTIR Dispersi Padat Glibenklamid

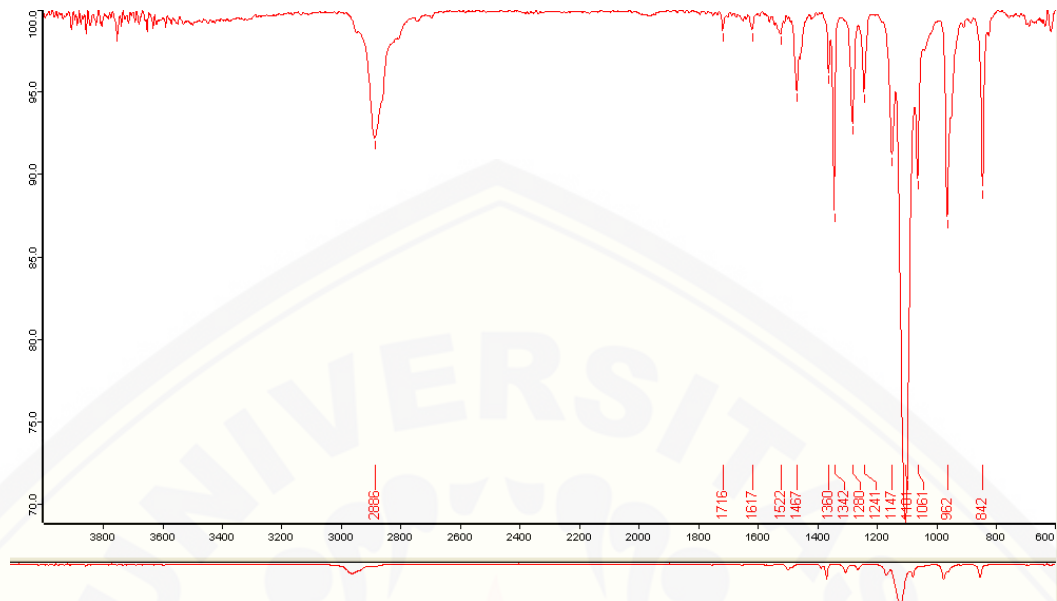
H.1 Hasil Uji FTIR Glibenklamid



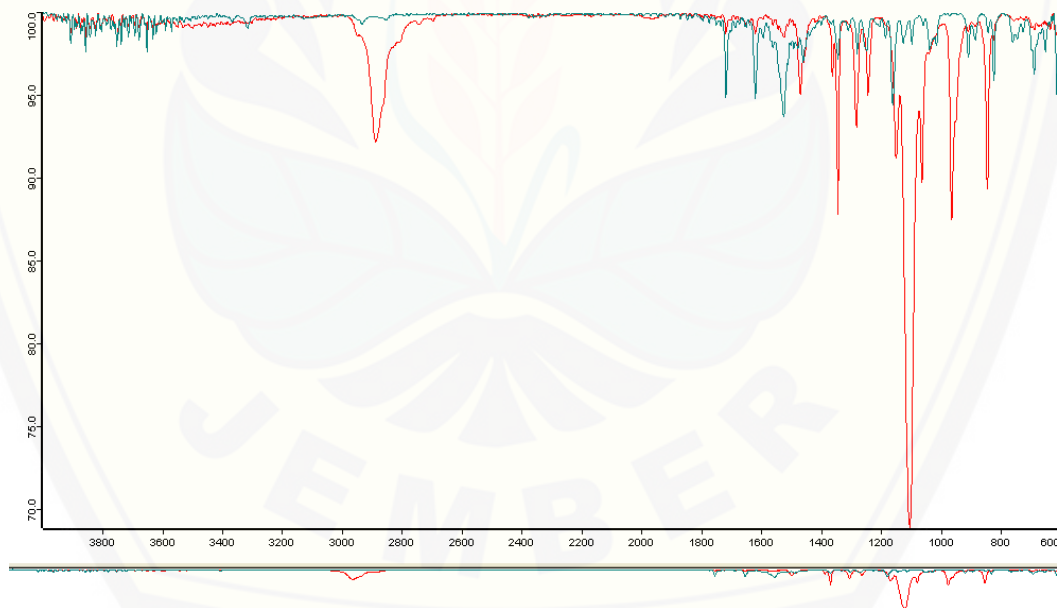
H.2 Hasil Uji FTIR PEG 4000



H.3 Hasil Uji FTIR Dispersi Padat Formula F(ab)



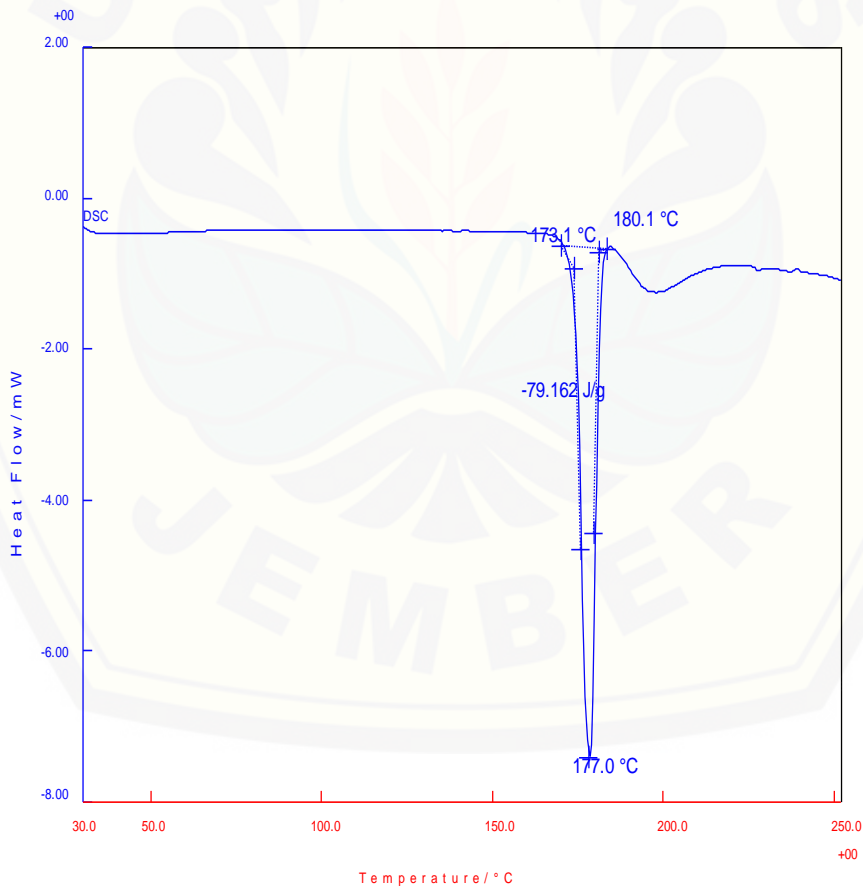
H.4 Hasil Uji FTIR Glibenklamid dan Dispersi Padat Formula F(ab)



I. Hasil Uji DSC Glibenklamid dan Dispersi Padat Glibenklamid

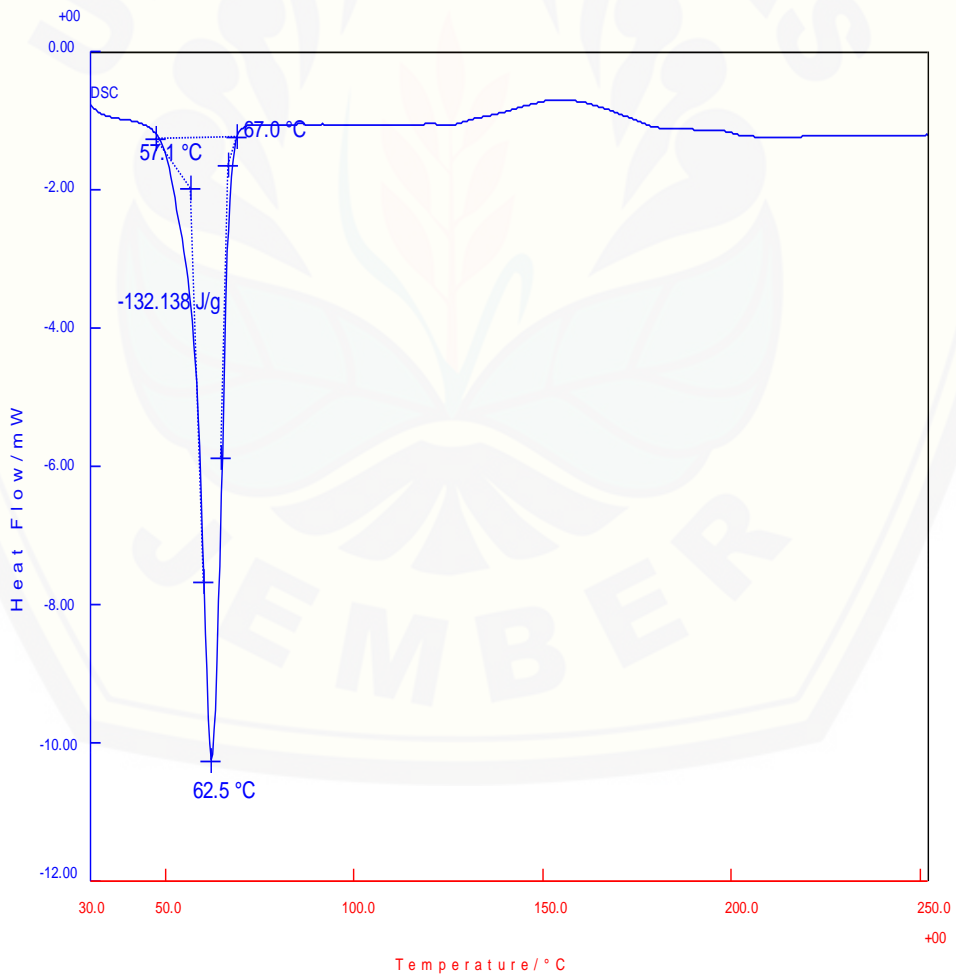
I.1 Hasil uji DSC glibenklamid

NickName: DSC- JT030806 Atmosphere: Static Air
Model: Rate: 10.0°C/min
Sample: Gli Sampling: 1.0 s
Weight: 2.420mg Operator:
Reference: Al203 Record: 2017/06/07 08:43:32
Sample Pan: Al Print Out: 2017/06/08 09:26:01
Directory: C:\TpEvo\Data
Meas File: Gli entalpi.MES
Comments1:
Comments2:



I.2 Hasil uji DSC dispersi padat glibenklamid

NickName: DSC-JT030806 Atmosphere: Static Air
Model: Rate: 10.0°C/min
Sample: Fab I Sampling: 1.0 s
Weight: 2.760mg Operator:
Reference: Al2O3 Record: 2017/06/08 09:23:33
Sample Pan: Al Print Out: 2017/06/08 09:29:41
Directory: C:\TpEvo\Data
Meas File: Fab I entalpi.MES
Comments1:
Comments2:



J. Dokumentasi

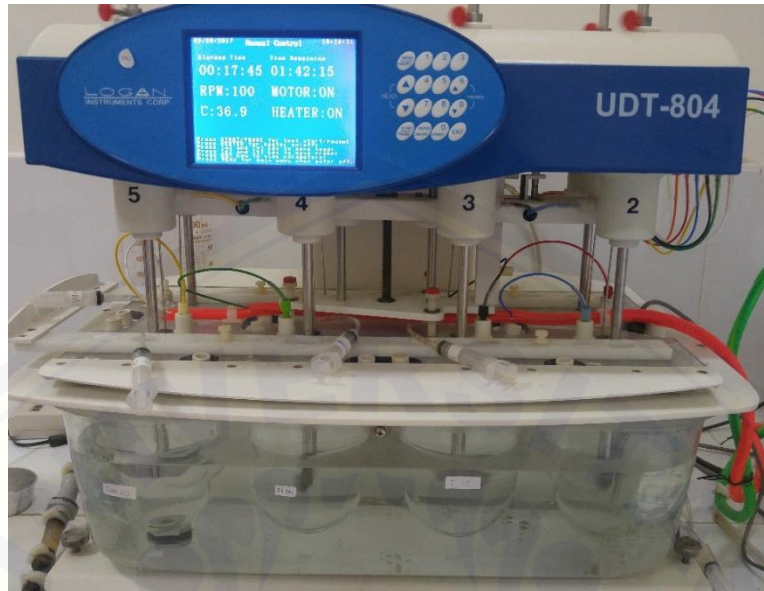
J.1 Pembuatan Dispersi Padat



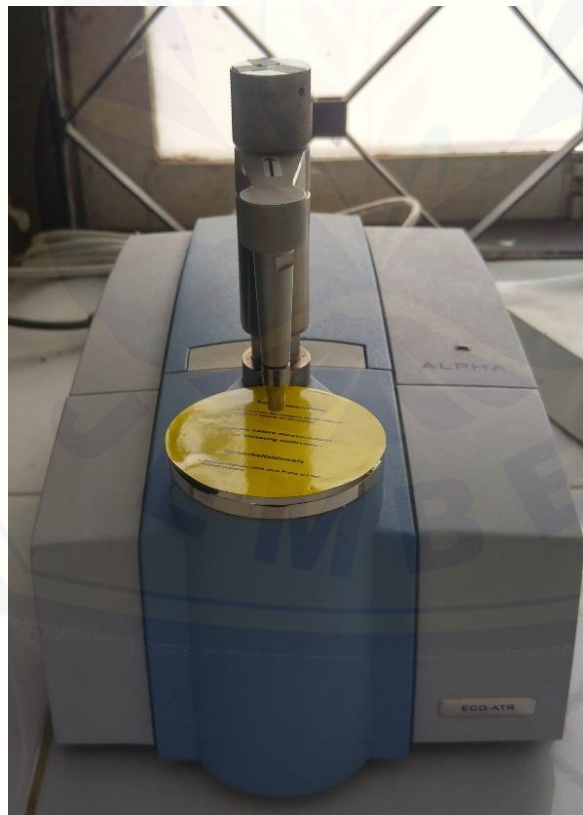
J.2 Uji Penetapan Kadar



J.3 Uji Disolusi



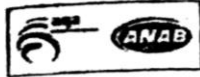
J.4 Uji FTIR



J.5 Uji DSC



K. Certificate of Analysis Glibenklamid



CERTIFICATE OF ANALYSIS

| | |
|--|----------------------|
| NAME OF THE PRODUCT: GLIBENCLAMIDE MICRONIZED EP 7.6 | |
| BATCH NO : G-0414014 | REPORT NO : 057 |
| BATCH SIZE : 250Kg | DATE : 11-04-2014 |
| MFG. DATE : JAN 2014 | EXP. DATE : DEC 2018 |

| PROTOCOL OF TESTS | SPECIFICATIONS | RESULTS |
|--|--|---|
| CHARACTERS | | |
| APPEARANCE | A white or almost white, crystalline powder | White crystalline powder |
| SOLUBILITY | Practically insoluble in water, sparingly soluble in methylene chloride, slightly soluble in alcohol & methanol. | Conforms |
| | Polymorphism | Exhibits polymorphism & is concordant with reference standard |
| Odour (Ph. Eur) | No musty smell is observed | Conforms |
| IDENTIFICATION | A: Melting Point 169 -174°C | 170°-172°C |
| | B: Light Absorption, maxima at 300NM and 275Nm is 61-65 and 27-32. | 62.5 28.3 |
| | C: IR absorption spectrum should be concordant with reference standard spectrum | Superimposable |
| | D: TLC – The principal spot obtained in the sample solution (b) chromatogram is similar in position and the size to the principal spot in the reference solution (a) chromatogram. | Conforms |
| | E: The colour test | Conforms |
| TESTS | | |
| RELATED SUBSTANCES by HPLC Method | | |
| Impurity A (5-ethoxy-2-methoxy-4-pyridin-3-yl-1H-imidazole) (Glibenclamide) | Not more than 0.3% | 0.05% |
| Impurity C (1-(4-ethylphenyl)-3-(4-ethylphenyl)-5-methyl-1H-imidazole) (Glibenclamide) | Not more than 0.15% | 0.07% |
| Unspecified impurities | Not more than 0.10% | 0.08% |
| Total Impurity | Not more than 0.6% | 0.20% |

Page 1 of 2

Sri Krishna Pharmaceuticals Ltd.
 CORPORATE OFFICE: CA Industrial Area Ujung Pajeneh - 601 009 AP Indragiri
 T: +62 40 2726 5304 - 02 / 2726 8288 - 04 / 2726 4471 - 72
 F: +62 40 2726 4470 E: info@srikrishnapharma.com
 BACCHEM 1422 - IN Certificate No. 100 / 21 / 2014

PT. Euthica Unggul Jaya
 Jakarta

Batch No: G-0414014

Page 2 of 2

| | | |
|----------------------------|-----------------------------|---------|
| HEAVY METAL (Test G 2.4.8) | Not more than 20 ppm | < 20ppm |
| LOSS ON DRYING | Not more than 1.0% | 0.14% |
| SULPHATED ASH | Not more than 0.1% | 0.043% |
| ASSAY (2.2.20) | 99% - 101.0% ON DRIED BASIS | 99.63% |

STORAGE: Store protected from light.

Remarks: The sample conforms as per Ph Eur Specifications

| | | |
|---|--------------------------|------------------------|
| RESIDUAL SOLVENTS Acetone | Limits NMT 5000 ppm | Below detectable level |
| Methanol | NMT 3000 ppm | 375ppm |
| PARTICLE SIZE (By Malvern Mastersizer) | 99% Less than 13 microns | Below 13 microns |

Certificate of Suitability:


Certificate No: R1-CEP 2000-289-Rev 03 granted by the European Directorate for the Quality of Medicines starting from 30 January 2013.

Manufacturing Place:

SRI KRISHNA PHARMACEUTICALS LIMITED
Unit IV, Survey No. 296/7/10,
I.D.A., Jinnaram Mandal,
India-502 325, Bofaram, Andhra Pradesh.

Certified that the quality is in accordance with the certificate of suitability of the monographs of the European Pharmacopoeia and the material manufactured is as per the process described in the COS

For Sri Krishna Pharmaceuticals Limited


N.A. Nayer
General Manager (QA/QC)

Sri. Euthica Unggul Jaya
Jakarta