

**PENGARUH ULTRASONIK TERHADAP PEMBENTUKAN
KRISTAL GLIBENKLAMID**

YESSY ARYANI

0606041232



**UNIVERSITAS INDONESIA
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
DEPARTEMEN FARMASI
PROGRAM EKSTENSI
DEPOK
2009**

**PENGARUH ULTRASONIK TERHADAP PEMBENTUKAN
KRISTAL GLIBENKLAMID**

**Skripsi ini diajukan sebagai salah satu syarat
untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi**

Oleh :

YESSY ARYANI

0606041232



DEPOK

2009

SKRIPSI : PENGARUH ULTRASONIK TERHADAP
PEMBENTUKAN KRISTAL GLIBENKLAMID

NAMA : YESSY ARYANI


NPM : 0606041232

SKRIPSI INI TELAH DIPERIKSA DAN DISETUJUI

DEPOK, 9 JULI 2009


Dr. ARRY YANUAR MSi., Apt

PEMBIMBING I


SUTRIYO SSI, MSi., Apt

PEMBIMBING II

Tanggal Lulus Ujian Sidang Sarjana :

9 - 7 - 2009

Penguji I : Prof. Dr. Effionora A., MS

Penguji II : Dra. Azizahwati, MS.....

Penguji III : Dr. Harmita.....

KATA PENGANTAR

Alhamdulillah, segala puji penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT atas segala rahmat dan karuniaNya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul Pengaruh Ultrasonik Terhadap Pembentukan Kristal Glibenklamid.

Skripsi ini dibuat untuk memenuhi salah satu persyaratan dalam menyelesaikan program studi tingkat sarjana pada Departemen Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu pengetahuan Alam Universitas Indonesia.

Pada kesempatan ini penulis ingin mengucapkan banyak terima kasih kepada :

1. Ibu Dr. Yahdiana Harahap, MS, selaku Ketua Departemen Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Indonesia.
2. Bapak Dr. Abdul Mun'im, MSi, selaku ketua program S1 Ekstensi Departemen Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Indonesia.
3. Ibu Dr. Katrin MS selaku pembimbing akademis yang telah memberikan dukungan dan saran selama masa pendidikan.
4. Bapak Dr. Arry Yanuar, Msi., Apt, selaku pembimbing I dan Bapak Sutriyo SSi, MSi., Apt, selaku pembimbing II yang telah membimbing dan memberi banyak masukan dan ilmu yang bermanfaat kepada penulis selama penelitian berlangsung hingga tersusunnya skripsi ini.

5. Seluruh staf pengajar, laboran dan staf karyawan Departemen Farmasi FMIPA UI yang telah banyak membantu kelancaran dalam perkuliahan, penelitian, dan penyusunan skripsi.
6. Keluargaku, papa, mama, om, tante, dan adik-adik tercinta atas cinta, kasih sayang, dukungan, dan doa selama ini.
7. Teman-teman ekstensi Farmasi terutama ulfah, mir, sri, nenny, rika, rina, rima, yuli, rekan-rekan di KBI Kimia Farmasi Kuantitatif atas persahabatan, kebersamaan, dan dukungan kepada penulis, serta kepada Kak Santi dan Kak Oki yang telah membimbing, mengarahkan, dan memberikan berbagai informasi yang bermanfaat bagi penelitian dan penyusunan skripsi ini.
8. Semua pihak yang telah membantu dan memberikan dukungan serta doa kepada penulis.

Penulis menyadari bahwa penelitian dan penulisan skripsi ini masih jauh dari sempurna sehingga penulis sangat terbuka dengan adanya saran dan kritikan yang membangun. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi semua pihak yang membutuhkan.

Penulis

2009

ABSTRAK

Glibenklamid adalah suatu hipoglikemik oral yang digunakan pada pengobatan *non-insulin dependent* diabetes. Glibenklamid telah dikenal dengan bioavailabilitasnya yang rendah karena disolusinya yang buruk. Tujuan penelitian ini adalah melihat pengaruh ultrasonik dalam proses kristalisasi glibenklamid dan menghasilkan bentuk kristal glibenklamid yang memiliki disolusi yang lebih baik dibandingkan bentuk kristal bahan baku glibenklamid. Pada penelitian ini, dilakukan kristalisasi dengan metode penambahan air dingin disertai pendinginan dan pengadukan dengan alat ultrasonik (metode I), metode penambahan air dingin disertai pengadukan dengan alat ultrasonik (metode II), dan metode penambahan air dingin disertai pendinginan dengan pelarut etanol dan metanol (metode III). Dari seluruh metode, dihasilkan serbuk kristal berwarna putih. Secara mikroskopik kristal hasil kristalisasi mempunyai bentuk lempeng dan jarum. Metode I dan II dari pelarut metanol menghasilkan kristal dengan laju disolusi yang lebih baik daripada kristal bahan baku glibenklamid. Metode III menghasilkan kristal yang berukuran lebih besar daripada metode I dan II. Berdasarkan hasil karakterisasi menggunakan *X-Ray Diffractometry*, *Scanning Electron Microscopy* (SEM), dan *Differential Scanning Calorimetry* (DSC), diketahui bahwa kristal yang dihasilkan dari keseluruhan metode

menunjukkan perubahan bentuk kristal tanpa perubahan struktur kristal terhadap bahan baku glibenklamid.

Kata kunci : glibenklamid, kristal, ultrasonik

xi + 92 hlm. ; gbr. ; tab. ; lamp.

Bibliografi : 23 (1956-2006)



ABSTRACT

Glibenclamide is an oral hypoglycemic agent used in the treatment of non-insulin dependent diabetes. It has known with its low bioavailability because of its poor dissolution properties. The aim of this study are to observe ultrasonic effect in crystallization process and to produce a crystal form of glibenclamide with higher dissolution properties compared to glibenclamide raw material. In this experiment observed crystallization by cold water presence with ultrasonic interfere method (1st method), cold water presence along with cooling and ultrasonic interfere method (2nd method), and cold water presence with cooling method (3rd method), which used methanol and ethanol solvents. All of method produce white crystalline powder. Microscopically, the crystals have plate and acicular habit. The 1st method and 2nd method in methanol solvent produce crystalline with higher dissolution rate than glibenclamide raw material. The 3rd method produce bigger crystal than 1st method and 2nd method. Based on characterization result using *X-Ray Diffractometry*, *Scanning Electron Microscopy* (SEM), and *Differential Scanning Calorimetry* (DSC), its known that crystals produced by the whole method show transformation of crystal shape without crystal structure transformation which compared with glibenclamide raw material.

Key words : crystal, glibenclamide, ultrasonic

xi + 92 pg. ; pic. ; tab. ; appendix

Bibliography : 23 (1956-2006)



DAFTAR ISI

	Halaman
KATA PENGANTAR	i
ABSTRAK	iii
ABSTRACT	v
DAFTAR ISI	vii
DAFTAR GAMBAR	ix
DAFTAR TABEL	x
DAFTAR LAMPIRAN	xi
BAB I. PENDAHULUAN	
A. LATAR BELAKANG	1
B. TUJUAN PENELITIAN	4
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	
A. GLIBENKLAMID	5
B. KRISTAL	7
C. KRISTALISASI	10
D. KARAKTERISASI POLIMORF/KRISTAL	14
BAB III. BAHAN DAN CARA KERJA	
A. BAHAN	19
B. ALAT	19

C. CARA KERJA	19
BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN	
A. HASIL	27
B. PEMBAHASAN	29
BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN	
A. KESIMPULAN	41
B. SARAN	41
DAFTAR ACUAN	43



DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Rumus bangun glibenklamid	5
2. Macam-macam habit kristal	9
3. Hasil pengamatan bentuk kristal secara mikroskopis	49
4. Grafik distribusi ukuran partikel serbuk kristal	50
5. Spektrum serapan glibenklamid	50
6. Hasil uji disolusi serbuk kristal	51
7. Hasil pengamatan kristal secara SEM	52
8. Difraktogram serbuk kristal glibenklamid dalam pelarut etanol	53
9. Difraktogram serbuk kristal glibenklamid dalam pelarut metanol	54
10. Termogram DSC serbuk kristal	55

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Hasil pengukuran distribusi ukuran partikel serbuk kristal (volume).. .	59
2. Hasil uji disolusi serbuk kristal	59
3. Perbandingan spektrum difraksi sinar-x dari berbagai kristal glibenlamid dengan pelarut etanol	60
4. Perbandingan spektrum difraksi sinar-x dari berbagai kristal glibenlamid dengan pelarut metanol	62
5. Hasil titik lebur dan entalpi peleburan.....	64

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Perhitungan jumlah rendemen hasil kristalisasi	67
2. Perhitungan kurva kalibrasi larutan standar glibenklamid	68
3. Data kurva kalibrasi	69
4. Kurva distribusi ukuran partikel	70
5. Data sebaran ukuran partikel serbuk kristal	74
6. Tabulasi data difraksi sinar-x dari berbagai serbuk kristal.....	76
7. Perhitungan data difraktogram sinar-x	83
8. Nilai $\sin^2 \theta$	85
9. Quadratic forms of Miller indices	87
10. Cara perhitungan uji disolusi	89
11. Sertifikat analisis glibenklamid	92

BAB I

PENDAHULUAN

A. LATAR BELAKANG

Glibenklamid adalah generasi kedua sulfonilurea yang digunakan untuk pengobatan *non-insulin dependent* diabetes. Efek hipoglikemiknya yaitu dengan menstimulasi sekresi insulin oleh sel beta pulau Langerhans pankreas dan menurunkan resistensi perifer terhadap insulin (1,2). Glibenklamid memiliki dosis kecil, kelarutannya sangat rendah dan cenderung memiliki permasalahan dalam hal disolusi dan bioavailabilitas (2,3).

Beberapa tahun belakangan, sejumlah artikel ilmiah menyatakan bahwa kinerja dari berbagai obat sangat tergantung dari parameter yang dimiliki, yaitu habit dan modifikasi kristal. Suatu modifikasi kristal dapat menunjukkan kelarutan dan bioavailabilitas 5-10 kali lebih besar dibandingkan modifikasi atau polimorf lain dari obat yang sama (4).

Suatu padatan dapat berupa kristal atau amorf. Kristal adalah bahan padat dengan susunan atom atau molekul yang teratur (kisi kristal). Terdapat dua parameter yang digunakan untuk mengidentifikasi suatu kristal yaitu habit dan sistem kristal. Habit adalah deskripsi tampilan sebelah luar kristal. Habit kristal dapat mempengaruhi berbagai karakter farmasi suatu zat yaitu daya semprot suspensi, perilaku materi saat proses pembuatan tablet antara

lain sifat alir, kompresibilitas dan disolusi materi kristal. Sistem kristal merupakan gambaran hubungan antara dimensi atom atau molekul pembentuk struktur kristal. Terdapat tujuh kelas kristal yang dapat digunakan untuk mengklasifikasikan sistem suatu kristal. Suatu zat dapat berada pada satu atau berbagai bentuk kristal. Keadaan tersebut disebut polimorfisme. Perbedaan bentuk kristal ini menyebabkan sifat fisika yang berbeda seperti bobot jenis, kekerasan, titik lebur, laju disolusi, indeks bias, dan stabilitas. Keadaan tersebut juga dapat mempengaruhi karakter farmasi suatu zat (4,5).

Kristalisasi memegang peranan penting dalam mengendalikan bentuk kristalin, distribusi ukuran dan bentuk zat aktif. Signifikansi mekanisme dan kinetik kristalisasi dalam memandu jalur kristalisasi padat farmasi dan faktor-faktor yang mempengaruhi bentuk telah dilaporkan secara rinci oleh banyak peneliti. Fase kristal dikreasikan sebagai konsekuensi proses agregasi molekul di dalam larutan yang menyebabkan terjadinya pembentukan inti. Inti kristal tersebut akan mencapai ukuran tertentu selama fase nukleasi sehingga mampu tumbuh menjadi kristal makroskopik selama fase pertumbuhan (4).

Hasil dari beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa absorpsi glibenklamid dibatasi oleh laju disolusinya. Oleh karena itu, beberapa strategi telah diupayakan untuk meningkatkan laju disolusi dan bioavailabilitas dari glibenklamid di antaranya melalui *micronized* glibenklamid, dispersi padat glibenklamid, dan kristalisasi glibenklamid (3,6). Suatu penelitian oleh Suleiman dan Najib pada tahun 1989 yang melakukan kristalisasi

glibenklamid dengan pendinginan secara cepat menghasilkan empat bentuk kristal yaitu dua bentuk solvat dan dua bentuk polimorf, dimana solvat pentanol dan solvat toluen memiliki laju disolusi yang lebih tinggi dan angka kelarutan yang meningkat secara signifikan bila dibandingkan dengan dua bentuk polimorf lainnya (7,8).

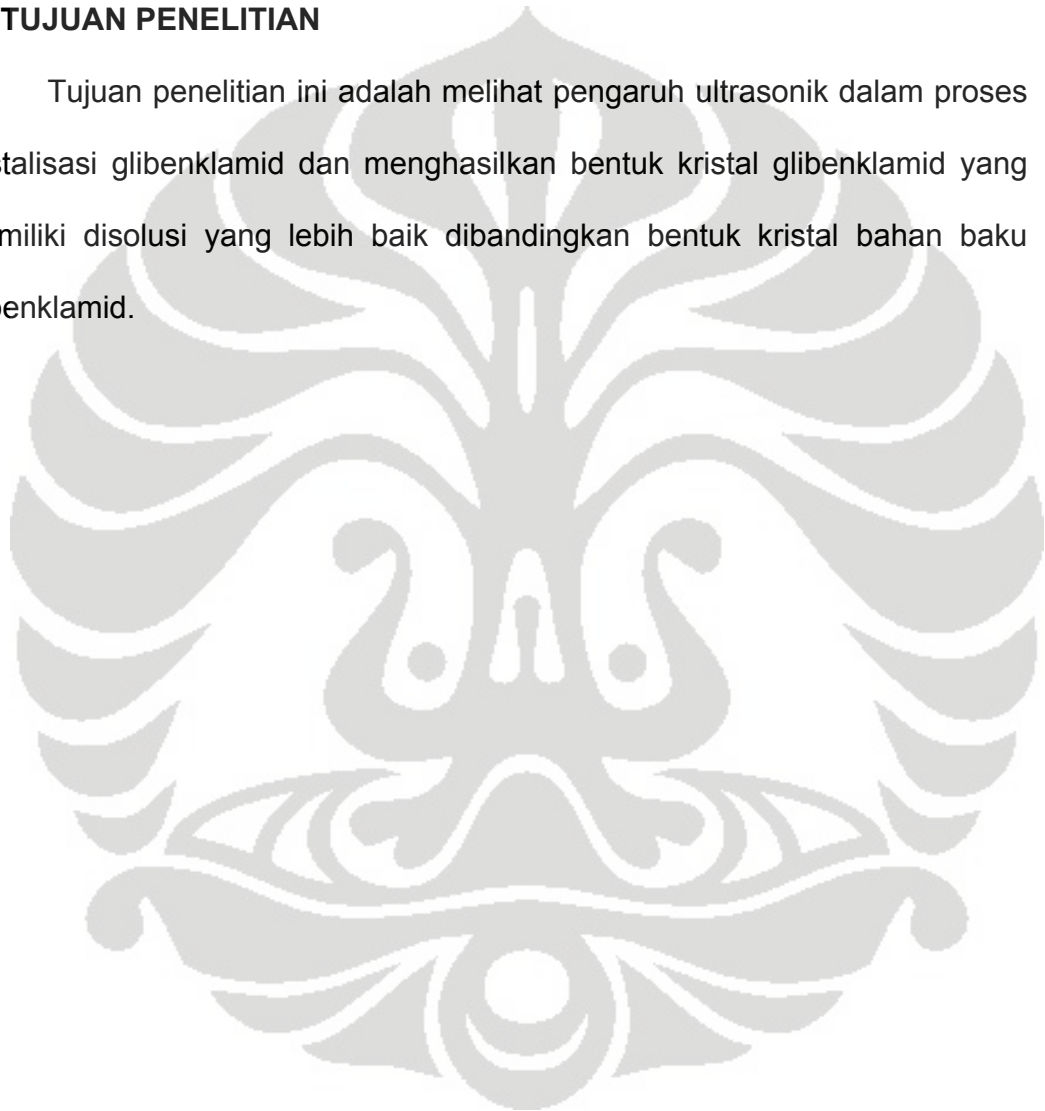
Pada penelitian ini dilakukan kristalisasi glibenklamid menggunakan 3 metode kristalisasi dimana ketiga metode tersebut merupakan gabungan dari metode penambahan air dan metode pendinginan yang dikombinasi dengan pengadukan dengan alat ultrasonik. Metode pertama yaitu penambahan air dingin disertai pendinginan dan pengadukan dengan alat ultrasonik, metode kedua yaitu penambahan air dingin disertai pengadukan dengan alat ultrasonik, dan metode ketiga yaitu penambahan air dingin disertai pendinginan.

Ketiga metode ini mempunyai prinsip yang sama yaitu menghasilkan kondisi larutan lewat jenuh dengan cara menurunkan temperatur larutan. Perbedaannya hanya terletak pada variasi pengadukan dengan alat ultrasonik. Dengan penggunaan alat ultrasonik disini diharapkan dengan adanya gangguan dari gelombang ultrasonik yang dihasilkan oleh alat, maka ukuran kristal yang terbentuk dapat diperkecil sehingga akan meningkatkan kelarutan atau disolusi dari glibenklamid. Kristal yang diperoleh kemudian dikarakterisasi secara fisika dan kimia menggunakan metode mikroskopik meliputi mikroskop optik dan *scanning electron microscopy*, difraksi sinar-x,

differential scanning calorimetry dan karakterisasi sifat farmasetiknya yakni profil disolusi.

B. TUJUAN PENELITIAN

Tujuan penelitian ini adalah melihat pengaruh ultrasonik dalam proses kristalisasi glibenklamid dan menghasilkan bentuk kristal glibenklamid yang memiliki disolusi yang lebih baik dibandingkan bentuk kristal bahan baku glibenklamid.

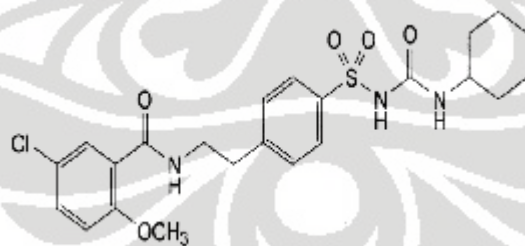


BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. GLIBENKLAMID

Glibenklamid ($C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$) atau (1-{4-[2-(5-chloro-2-methoxybenzamide)ethyl]benzenosulfonyl}-3-cyclohexylurea) adalah golongan arylsulphonylurea tersubstitusi, dimana substitusinya terjadi pada posisi para dari cincin benzen (9,10). Glibenklamid atau yang dikenal juga sebagai glyburide atau glybenzcyclamide atau HB-419 ini memiliki pemerian berupa serbuk kristal putih hingga hampir putih, tidak berbau atau berbau lemah. Glibenklamid praktis tidak larut dalam air dan eter, larut dalam etanol 96% (1:330), dalam kloroform (1:36), dan dalam metanol (1:250). Jarak lebur dari glibenklamid antara $172^{\circ}C - 174^{\circ}C$ (11,12).



Gambar 1. Rumus bangun Glibenklamid

Glibenklamid merupakan hipoglikemik oral yang digunakan untuk pengobatan diabetes tipe II (*non-insulin dependent* diabetes mellitus). Diabetes melitus ialah suatu gangguan metabolik kronik yang dikarakterisasi

oleh hiperglikemia dengan adanya gangguan metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein sebagai akibat adanya kerusakan dalam sekresi insulin, kerja insulin, ataupun keduanya (1). Insulin yaitu suatu hormon yang dihasilkan oleh pankreas dan diperlukan untuk mengatur kadar gula darah. Sekresi insulin diatur dengan ketat untuk mendapatkan kadar gula darah stabil baik sesudah makan maupun dalam keadaan puasa (13).

Diabetes melitus tipe II adalah diabetes melitus yang tidak bergantung pada insulin. Pada diabetes melitus tipe II, produksi insulin bisa rendah, sedang, ataupun tinggi tetapi oleh karena adanya resistensi perifer terhadap insulin maka menjadi insulin inefektif (2). Ciri-ciri utama diabetes melitus tipe II adalah kurang peka sel-sel reseptor tubuh terhadap insulin.

Glibenklamid dapat menurunkan kadar gula darah dengan meningkatkan sensitivitas sel beta pankreas terhadap glukosa sehingga insulin dapat dilepaskan untuk mengubah glukosa menjadi glikogen. Glibenklamid memiliki durasi aksi yang panjang (*long acting*) dan cukup dengan dosis 5-15 mg/hari (2).

Glibenklamid memiliki kelarutan yang sangat rendah yang tentu saja hal ini menjadikan glibenklamid memiliki laju disolusi rendah sehingga menurunkan absorpsi di saluran cerna. Hasil dari beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa absorpsi glibenklamid dibatasi oleh laju disolusinya. Oleh karena itu, para ilmuwan berusaha untuk meningkatkan disolusi, konsentrasi dalam serum dan efek hipoglikemik dari glibenklamid melalui berbagai strategi formulasi seperti dispersi padat dan kristalisasi (6).

Kebanyakan golongan sulfonilurea memiliki berbagai bentuk polimorf. Pada tahun 1989 Suleiman dan Najib (*lihat* Oliveira, GGG., Ferraz, HG & Matos, JSR. 2005: 267) melalui penelitiannya yakni kristalisasi glibenklamid dengan pendinginan secara cepat dan penggunaan berbagai pelarut menghasilkan kristal glibenklamid dengan bentuk yang asimetrik dan tidak teratur. Sedangkan pada tahun 1991 Hassan et al. (*lihat* Oliveira, GGG., Ferraz, HG & Matos, JSR. 2005: 267) melakukan modifikasi kristal glibenklamid dengan pendinginan secara cepat segera setelah peleburan (*melting*), dihasilkan bentuk yang amorf.

B. KRISTAL

Kristal didefinisikan sebagai bahan padat dengan susunan atom atau molekul yang teratur (kisi kristal). Kisi kristal dapat dikatakan sebagai abstraksi dari kristal, sehingga kisi merupakan pola dasar atau pola geometri dari kristal. Kristal terdiri dari unit sel atau unit struktur yang tersusun berulang secara tiga dimensi. Setiap unit mempunyai ukuran yang sama dan terdiri atas molekul dan ion dengan jumlah serta susunan yang sama (5,14).

Ada dua parameter yang digunakan untuk mengidentifikasi suatu kristal yaitu sistem kristal dan habit. Sistem kristal merupakan gambaran hubungan antara dimensi atom atau molekul pembentuk struktur kristal. Terdapat tujuh kelas kristal yang dapat digunakan untuk mengklasifikasikan

sistem suatu kristal, yaitu triklinik, monoklinik, orthorhombic, tetragonal, kubik, heksagonal, dan trigonal (rhombohidral) (5).

Habit adalah deskripsi tampilan sebelah luar kristal. Jika lingkungan pertumbuhan kristal mempengaruhi bentuk luar tanpa mengubah struktur internal kristal, maka akan dihasilkan berbagai macam habit. Oleh karena pertumbuhan kristal dapat dihambat atau dihalangi oleh kristal-kristal yang letaknya berdekatan dan tumbuh serempak atau justru terhalangi oleh dinding wadah maka akan terjadi hambatan pertumbuhan/pengembangan bidang datar atau jika kristal terlambat mengkristal maka akan dihasilkan bentuk tak teratur. Bentuk kristal tak teratur dinamakan anhedral atau allotriomorfik. Sedangkan bentuk kristal yang dibatasi bidang datar, dinamakan euhedral atau idiomorfik. Bentuk-bentuk kristal euhedral adalah (4):

1. Kristal tabular/ papan

Terbentuk akibat pertumbuhan sepasang bidang sejajar secara sedang-sedang saja, tanpa ada pengembangan bidang-bidang yang lain.

2. Kristal plat/ lempeng

Terbentuk akibat pertumbuhan sepasang bidang sejajar secara berlebihan.

3. Kristal prismatic

Kristal yang terbentuk *kolumnar*.

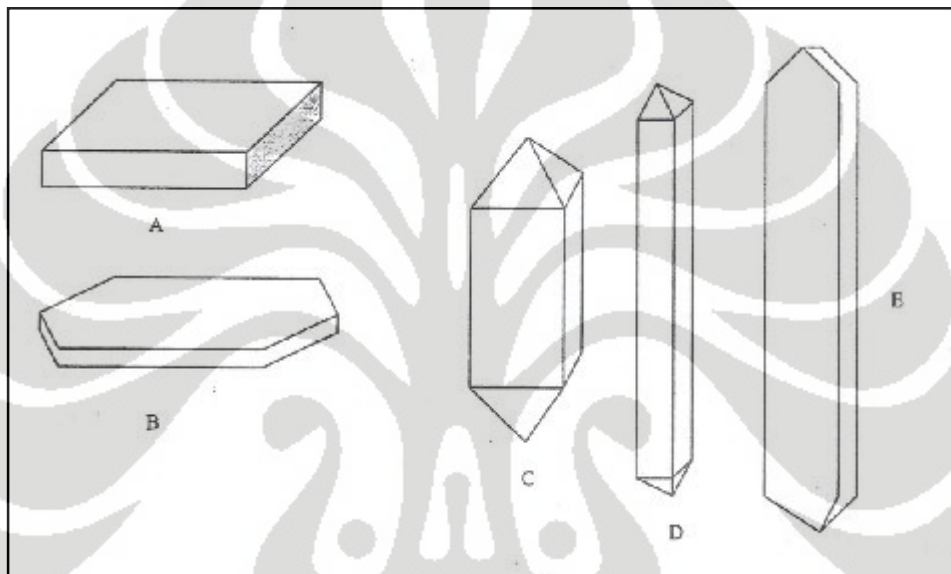
4. Kristal acicular/ jarum

Terbentuk dari kristal prismatic yang tumbuh memanjang sehingga tampak seperti jarum.

5. Kristal *bladed*/ bilah

Berupa kristal acicular yang memipih.

Gambar 2. Macam-macam habit kristal. A: tabular/ papan, B: plat/ lempeng, C: prismatic, D: acicular/ jarum, E: bladed/ bilah



Faktor-faktor yang mempengaruhi habit kristal yaitu supersaturasi, tingkat pengadukan larutan dan kecepatan pendinginan, sifat bahan pelarut, dan adanya kosolut, kosolven dan ion asing teradsorpsi serta kondisi kristalisasi (4).

Bentuk kristal yang sering dijumpai pada zat aktif adalah polimorf dan solvat. Polimorf kristal memiliki komposisi kimia yang sama tetapi berbeda dalam struktur internal kristal. Perbedaan struktur kristal dalam polimorf semakin tampak jika zat aktif mengkristal dalam berbagai susunan kerapatan

kristal dan /atau perbedaan konformasi. Solvat atau dikenal sebagai polimorf palsu (*pseudopolimorf*) adalah jeratan padat kristal yang mengandung molekul bahan pelarut di dalam struktur kristalnya, baik proporsi stokiometrik atau non stokiometrik. Oleh karena polimorf kristal dan solvat berada dalam susunan kristal dan/atau konformasi molekul yang berbeda, demikian pula dalam energi dan entropinya yang menyebabkan sifat fisika seperti bobot jenis, kekerasan, kemampuan tabletasi, indeks bias, kelarutan, suhu lebur, entalpi fusi, tekanan uap, laju disolusi, sifat termodinamik dan kinetik lainnya bahkan warnanya berlainan (4).

Bahan-bahan obat padat dapat berupa kristal atau amorf. Berupa kristal jika atom-atom tersusun sedemikian rupa menjadi bentuk tertentu yang dapat diidentifikasi, sedangkan amorf jika atom-atom tersusun secara tidak teratur atau tanpa struktur tertentu. Karakter kristal atau amorf dari suatu zat padat obat penting dalam memudahkan formulasi dan penanganannya, kestabilan kimianya, dan baru-baru ini terbukti, bahkan aktivitas biologinya (15).

C. KRISTALISASI

Proses kristalisasi ialah suatu proses pembentukan fase padat dengan struktur kristal yang teratur dari suatu molekul pelarut. Kristalisasi dari bentuk larutan dapat dijelaskan dari 2 tahap yaitu :

1. Pembentukan inti kristal/ nukleasi

Inti kristal/ nuklei adalah partikel-partikel kristal yang amat kecil, kira-kira berukuran beberapa nanometer yang kemudian akan tumbuh membentuk kristal yang nyata. Nukleasi juga dapat diartikan sebagai tahap awal pembentukan fase padat (16). Inti kristal dapat terbentuk secara spontan sebagai akibat dari keadaan larutan yang lewat jenuh. Inti ini juga dapat dihasilkan dengan cara memperkecil kristal-kristal yang ada dalam alat kristalisasi atau dengan menambahkan benih kristal ke dalam larutan lewat jenuh. Semakin banyak inti kristal yang terbentuk, semakin halus butir-butir hasil kristalisasi (kristalisat) (17).

Proses nukleasi melibatkan penggabungan dan agregasi molekul atau ion dalam lelehan/leburan yang dibuat lewat jenuh. Maka dari itu, proses yang penting pada tahap nukleasi ini adalah supersaturasi larutan. Agar kristal-kristal dapat terbentuk dari suatu larutan, maka larutan harus dalam keadaan lewat jenuh. Konsentrasi bahan yang akan dikristalisasi dalam larutan harus lebih tinggi daripada kelarutannya pada suhu yang bersangkutan. Perbedaan konsentrasi ini dapat dianggap sebagai gaya pendorong kristalisasi. Keadaan lewat jenuh dapat dicapai dengan cara yang berbeda-beda tergantung dari perubahan kelarutan bahan yang akan dikristalisasi terhadap perubahan suhu (16,17). Berdasarkan proses supersaturasi metode kristalisasi adalah sebagai berikut :

a. Pendinginan (17)

Metode ini digunakan untuk bahan-bahan yang kelarutannya berkurang drastis dengan menurunnya temperatur. Kondisi lewat jenuh dapat dicapai dengan pendinginan larutan panas yang jenuh.

b. Penguapan (17)

Digunakan untuk bahan-bahan yang kelarutannya berkurang sedikit dengan menurunnya suhu. Kondisi lewat jenuh dapat dicapai dengan penguapan pelarut.

c. Penguapan pendinginan (17)

Penguapan pendinginan adalah metode kombinasi dari metode penguapan dan metode pendinginan. Dalam hal ini larutan panas yang jenuh dialirkan ke dalam sebuah ruang hampa udara. Panas penguapan diambil dari larutan itu sendiri, sehingga larutan menjadi dingin dan menjadi lewat jenuh.

d. Penambahan bahan lain (17)

Prinsip dari metode ini adalah peristiwa *salting out* dimana terjadi penurunan kelarutan akibat adanya penambahan zat lain. Zat yang ditambahkan kelarutannya lebih tinggi dibanding zat yang akan dikristalisasi, sehingga zat akan terkristalisasi. Pemisahan bahan yang terlarutkan juga dapat dilakukan dengan pemberian pelarut kedua, yang membuat kelarutan bahan yang bersangkutan menjadi turun, contohnya penambahan air ke dalam larutan alkohol yang mengandung bahan padat organik.

e. Dengan reaksi kimia (17)

Dalam hal ini bahan yang telah dilarutkan diubah secara kimia oleh adanya penambahan bahan lain, sehingga membentuk bahan baru yang tidak larut dalam pelarut yang bersangkutan. Misalnya, mengkonversi suatu garam yang larut menjadi asam bebas yang tak larut dengan penambahan suatu asam.

2. Pertumbuhan kristal disekitar inti kristal

Pertumbuhan kristal merupakan penggabungan dari dua proses yaitu transportasi molekul-molekul atau ion-ion dari bahan yang akan dikristalisasi dalam larutan ke permukaan kristal dengan cara difusi dan penempatan molekul-molekul atau ion-ion pada kisi kristal (16,17).

Kecepatan pembentukan kristal tergantung pada faktor-faktor seperti derajat lewat jenuh, jumlah inti yang ada atau luas permukaan dari total kristal yang ada, dan pergerakan antara larutan dan kristal. Sedangkan ukuran kristal tergantung pada kecepatan pembentukan inti dan pertumbuhan kristal, artinya juga tergantung pada kondisi kristalisasi (misalnya keadaan lewat jenuh). Apabila pembentukan inti lebih menonjol, akan terbentuk kristal halus. Sebaliknya bila pertumbuhan kristal yang lebih menonjol, akan dihasilkan kristal yang lebih kasar (17).

D. KARAKTERISASI POLIMORF/KRISTAL

Sifat fisikokimia bahan aktif farmasi merupakan faktor penting dalam pengembangan suatu sediaan obat. Berbagai sifat fisikokimia bervariasi dengan berbagai struktur kristal yang terdapat dalam sediaan obat padat, termasuk kelarutan, titik lebur, berat jenis, kekerasan, dan tekanan uap. Oleh karena sifat fisikokimia fase padat akan mempengaruhi kelarutan, disolusi, bioavailabilitas, kemampuan pengolahan dan stabilitas obat, maka sangat disarankan untuk menyelidiki sifat polimorfiknya secara lebih eksak (18).

Teknik yang umum digunakan dalam karakterisasi kristal yaitu mikroskopi, kristalografi sinar-X, dan termal.

1. Mikroskopi

Polimorf umumnya berbeda dalam morfologi dan kondisi ini dapat dijadikan kriteria analisis awal yang penting untuk memantau kristalisasi. Bentuk kristal dapat diamati sangat cepat melalui mikroskop optik atau *scanning electron microscopy* (SEM). Selain untuk memantau kristal, *scanning electron microscopy* juga digunakan untuk menetapkan secara kualitatif suatu pengamatan fisika yang berhubungan dengan luas permukaan. Kombinasinya dengan metode analitik lain dapat segera membedakan bentuk-bentuk yang ada (4).

Scanning electron microscopy adalah mikroskop yang menggunakan hamburan elektron dalam membentuk bayangan. Alat ini memiliki banyak keuntungan dibandingkan dengan menggunakan mikroskop cahaya. SEM menghasilkan bayangan dengan resolusi tinggi, yang artinya adalah pada

jarak yang sangat dekat tetap dapat menghasilkan perbesaran yang maksimal tanpa memecahkan gambar (19).

2. Difraksi sinar-X serbuk (*X-ray diffractometry*)

Teknik difraksi sinar-X serbuk menjadi sangat penting bagi saintis farmasi karena merupakan metode yang paling mudah dan cepat untuk memperoleh informasi fundamental tentang struktur zat kristal dalam bentuknya yang biasa diperoleh. Karena mayoritas senyawa obat dijumpai sebagai serbuk kristal, maka pola serbuk senyawa ini sering kali dipakai sebagai sidik jari yang segera diperoleh untuk menentukan jenis strukturnya (4).

Sinar-X adalah gelombang elektromagnetik yang mempunyai panjang gelombang dalam orde Angstrom (\AA), panjang gelombang tersebut sama ordenya dengan konstanta kisi kristal, sehingga sinar-X sangat berguna untuk menganalisis struktur kristal (5). Prinsip dasar teknik difraksi sinar-X yaitu berkas sinar-X monokromatis yang terkolimasi terdifraksi dalam berbagai arah bila jatuh pada hablur yang berotasi atau serbuk hablur yang berorientasi acak. Hablur bertindak sebagai kisi-kisi difraksi tiga dimensi terhadap radiasi ini.

Sesuai dengan hukum *Bragg* yang menjelaskan bahwa kristal dibangun oleh bidang-bidang, kira-kira terdiri dari atom-atom yang berdekatan dan disusun oleh bidang-bidang sejajar yang berjarak konstan d (jarak bidang kisi) satu terhadap lainnya. Jika sinar-x bertemu dengan bidang

kisi dalam kristal, maka difraksi akan muncul sebagai refleksi (5). Untuk mengukur suatu pola serbuk, sampel yang dihaluskan diorientasikan secara acak sedemikian rupa sehingga seluruh bidang yang ada dalam serbuk kristal yang tersekspos. Sudut pantul (θ) diukur untuk setiap kelompok bidang kristal dengan jalan memutar sampel secara lambat dan mengukur sudut difraksi (sudut pantul) dengan mengacu kepada besarnya sudut datang sinar. Kondisi ini dinyatakan dengan persamaan Bragg :

$$\lambda = 2 \sin \theta \cdot d_{hkl}$$

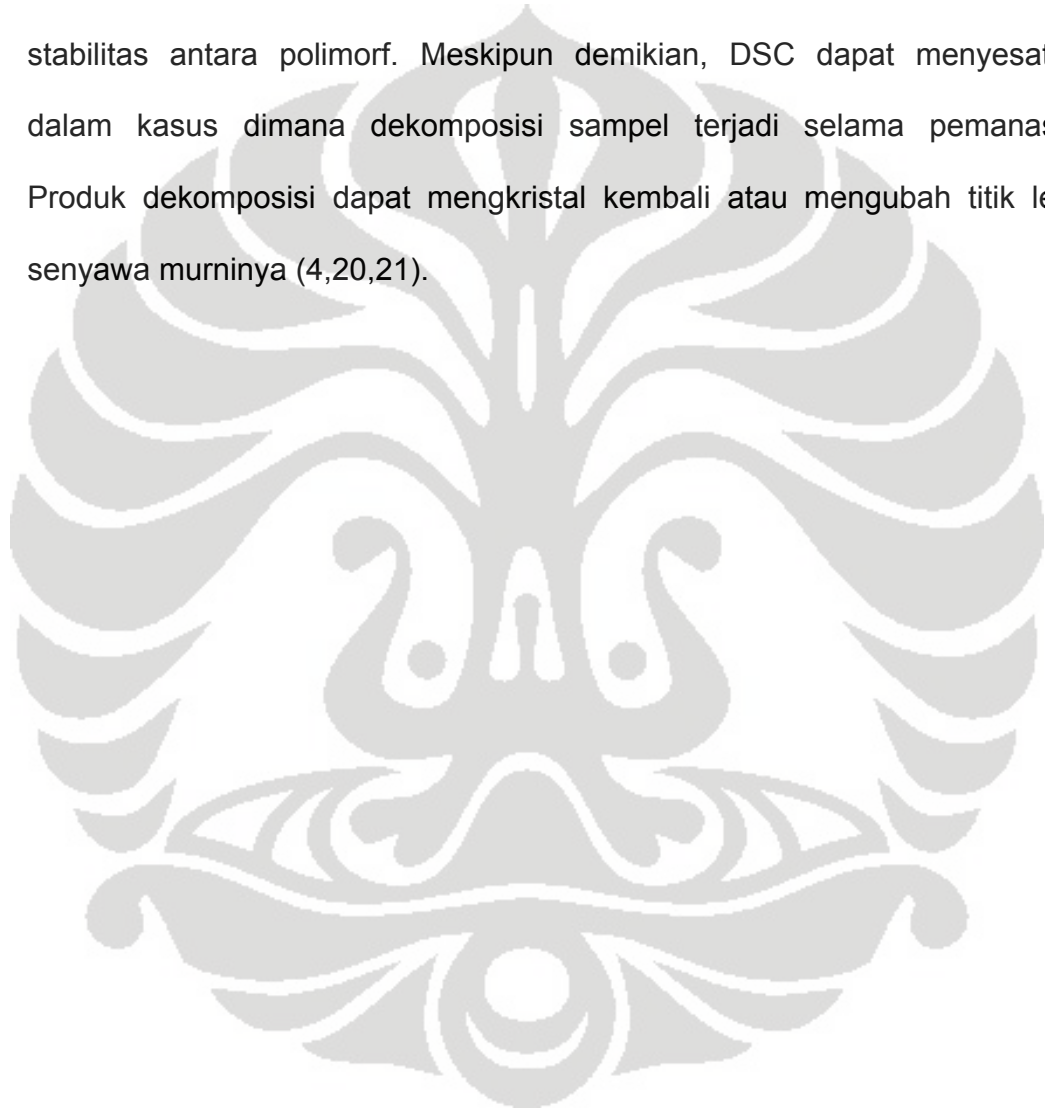
d_{hkl} adalah jarak bidang kisi kristal; θ adalah sudut difraksi (pantul)

Sekumpulan bidang dalam ruang dapat diberi indeks dalam 3 bilangan bulat, umumnya disebut indeks Miller (h,k,l). Indeks ini merupakan bilangan kebalikan dan dibulatkan sampai bilangan terkecil untuk menentukan orientasi suatu bidang kristal (5,12).

3. Analisis termal (*Differential scanning calorimetry*)

Teknik *differential scanning calorimetry* (DSC) bertujuan untuk mengukur temperatur dan aliran panas yang dihubungkan dengan transisi sampel dalam fungsi waktu dan temperatur. Pengukurannya secara kualitatif dan kuantitatif memberikan informasi mengenai peristiwa endotermik (mengabsorpsi panas), eksotermik (melepaskan panas), dan kapasitas panas. Teknik DSC ini mengukur jumlah energi yang diabsorpsi atau dibebaskan oleh sampel saat dipanaskan, didinginkan atau dipertahankan pada suhu konstan. Data termodinamik yang dapat diperoleh dengan metode

ini termasuk titik lebur, kapasitas panas dan panas peleburan. Panas peleburan dapat dianggap sebagai panas yang dibutuhkan untuk menaikkan jarak antaratom atau antarmolekuler dalam kristal, sehingga memungkinkan terjadinya pelelehan. DSC sangat penting dalam mengeludasi hubungan stabilitas antara polimorf. Meskipun demikian, DSC dapat menyesatkan dalam kasus dimana dekomposisi sampel terjadi selama pemanasan. Produk dekomposisi dapat mengkristal kembali atau mengubah titik lebur senyawa murninya (4,20,21).



BAB III

BAHAN DAN CARA KERJA

A. BAHAN

Glibenklamid (Cadilla Healthcare Ltd.), metanol teknis, etanol teknis, aquademineralisa, KH_2PO_4 (Merck), NaOH (Merck).

B. ALAT

Spektrofotometer UV-Vis V-530 (Jasco), *Differential Scanning Calorimetry* (Perkin Elmer), *X-ray Diffractometry* (Philips PW-3020), *Particle Size Analyzer* LS_100 (Beckman coulter), *Scanning Electron Microscope* LEO 420i (Oxford), pengaduk ultrasonik (S 60 H Elmasonic), termometer, filter membran berukuran $0.45 \mu\text{m}$, *heater*, *magnetic sirrer*, desikator, kamera digital, timbangan analitik, alat-alat gelas.

C. Cara Kerja

1. Pembuatan Kristal

Pada penelitian ini dilakukan kristalisasi glibenklamid menggunakan 3 metode kristalisasi dimana ketiga metode tersebut merupakan gabungan dari metode penambahan air dan metode pendinginan yang dikombinasi dengan pengadukan dengan alat ultrasonik. Prinsip metode penambahanan air dan

pendinginan didasarkan atas penelitian yang telah dilakukan sebelumnya pada kristalisasi ibuprofen (22).

Rancangan kerja pembuatan kristal adalah sebagai berikut :

a. Metode I : Penambahan air dingin disertai pendinginan dan pengadukan dengan alat ultrasonik

1) Dengan pelarut etanol (GBDE1)

Sejumlah 1 gram glibenklamid dilarutkan ke dalam 100 ml pelarut etanol. Larutan dipanaskan perlahan-lahan hingga suhu 40°C sehingga larutan menjadi jernih (homogen). Larutan ini kemudian dimasukkan sedikit demi sedikit ke dalam beaker glass berisi 400 ml air dingin yang suhunya 0–5°C. Diamkan selama 5 menit di dalam *ice bath* dengan suhu yang sama yaitu 0–5°C. Setelah itu, larutan diaduk dengan alat ultrasonik selama 3 menit. Lakukan kembali prosedur 2 hingga larutan tersebut mengalami 3 kali proses pengadukan dengan alat ultrasonik. Kemudian diamkan larutan di dalam *ice bath* selama 6 menit. Larutan lalu disaring, serbuk kristal yang diperoleh dipisahkan, dikeringkan dan simpan dalam desikator.

2) Dengan pelarut metanol (GBDM1)

Sejumlah 1 gram glibenklamid dilarutkan ke dalam 80 ml pelarut metanol. Larutan dipanaskan perlahan-lahan hingga suhu 40°C sehingga larutan menjadi jernih (homogen). Larutan ini kemudian dimasukkan sedikit demi sedikit ke dalam beaker glass berisi 400 ml air dingin yang suhunya 0–5°C. Diamkan selama 5 menit di dalam *ice bath* dengan suhu yang sama yaitu 0–5°C. Setelah itu, larutan diaduk dengan alat ultrasonik selama 3

menit. Lakukan kembali prosedur 2 hingga larutan tersebut mengalami 3 kali proses pengadukan dengan alat ultrasonik. Kemudian diamkan larutan di dalam *ice bath* selama 6 menit. Larutan lalu disaring, serbuk kristal yang diperoleh dipisahkan, dikeringkan dan simpan dalam desikator.

b. Metode II : Penambahan air dingin disertai pengadukan dengan alat ultrasonik

1) Dengan pelarut etanol (GBDE2)

Sejumlah 1 gram glibenklamid dilarutkan ke dalam 100 ml pelarut etanol. Larutan dipanaskan perlahan-lahan hingga suhu 40°C sehingga larutan menjadi jernih (homogen). Larutan ini kemudian dimasukkan sedikit demi sedikit ke dalam beaker glass berisi 400 ml air dingin yang suhunya 0–5°C. Selanjutnya beaker yang berisi larutan ditempatkan ke dalam alat ultrasonik dan biarkan selama 30 menit. Larutan lalu disaring, serbuk kristal yang diperoleh dipisahkan, dikeringkan dan simpan dalam desikator.

2) Dengan pelarut metanol (GBDM2)

Sejumlah 1 gram glibenklamid dilarutkan ke dalam 80 ml pelarut metanol. Larutan dipanaskan perlahan-lahan hingga suhu 40°C sehingga larutan menjadi jernih (homogen). Larutan ini kemudian dimasukkan sedikit demi sedikit ke dalam beaker glass berisi 400 ml air dingin yang suhunya 0–5°C. Selanjutnya beaker yang berisi larutan ditempatkan ke dalam alat ultrasonik dan biarkan selama 30 menit. Larutan lalu disaring, serbuk kristal yang diperoleh dipisahkan, dikeringkan dan simpan dalam desikator.

c. Metode III : Penambahan air dingin disertai pendinginan

1) Dengan pelarut etanol (GBE3)

Sejumlah 1 gram glibenklamid dilarutkan ke dalam 100 ml pelarut etanol. Larutan dipanaskan perlahan-lahan hingga suhu 40⁰C sehingga larutan menjadi jernih (homogen). Larutan ini kemudian dimasukkan sedikit demi sedikit ke dalam beaker glass berisi 400 ml air dingin yang suhunya 0–5⁰C. Kemudian larutan didiamkan selama 30 menit pada suhu 0-5⁰C. Larutan lalu disaring, serbuk kristal yang diperoleh dipisahkan, dikeringkan dan disimpan dalam desikator.

2) Dengan pelarut metanol (GBDM3)

Sejumlah 1 gram glibenklamid dilarutkan ke dalam 80 ml pelarut metanol. Larutan dipanaskan perlahan-lahan hingga suhu 40⁰C sehingga larutan menjadi jernih (homogen). Larutan ini kemudian dimasukkan sedikit demi sedikit ke dalam beaker glass berisi 400 ml air dingin yang suhunya 0–5⁰C. Kemudian larutan didiamkan selama 30 menit pada suhu 0–5⁰C. Larutan lalu disaring, serbuk kristal yang diperoleh dipisahkan, dikeringkan dan disimpan dalam desikator.

2. Karakterisasi Kristal

a. Bentuk partikel

Kristal diamati secara mikroskopis menggunakan mikroskop optik. Sejumlah sampel kristal diletakkan pada *object glass* dan ditutup dengan

cover glass, kemudian diamati dibawah mikroskop dengan perbesaran 40-100 kali. Hasil pengamatan difoto dengan menggunakan kamera digital.

b. Distribusi ukuran partikel

Penentuan distribusi ukuran partikel dilakukan dengan penggunaan alat *particle size analyzer* (Beckman Coulter). Dengan alat ini dilihat distribusi (sebaran) ukuran partikel, pada 0,6; 1; 2; 4; 8; 10; dan 20 μm . Preparasinya dikerjakan dengan mendispersikan serbuk kristal dalam medium yang sesuai yang dapat mendispersikan serbuk sampel, dalam hal ini medium yang digunakan adalah pelarut yang digunakan untuk kristalisasi (etanol dan metanol). Selanjutnya alat *particle size analyzer* dioperasikan.

c. Disolusi

Pada prinsipnya, laju disolusi diukur dari jumlah zat aktif yang terlarut pada waktu tertentu ke dalam medium cair yang diketahui volumenya pada suhu relatif konstan. Tujuan pengujian yaitu untuk menggambarkan kemampuan kristal untuk terdisolusi dan menggambarkan bioavailabilitas kristal. Tahapan uji disolusi yang dilakukan antara lain:

1) Pembuatan kurva kalibrasi

Ditimbang seksama 50 mg serbuk glibenklamid standar dimasukkan ke dalam labu ukur 100,0 ml kemudian dilarutkan dalam NaOH 0,2 M sampai garis batas sehingga diperoleh larutan dengan konsentrasi 500 ppm Selanjutnya pipet 1,0 ml; 2,0 ml; 3,0 ml; dan 4,0 ml dari larutan tersebut dan

dimasukkan ke dalam labu ukur 100,0 ml kemudian ditambahkan dapar fosfat pH 7,2 sampai garis batas sehingga diperoleh larutan dengan konsentrasi 5, 10, 15, dan 20 ppm. Dari larutan induk (500 ppm) juga dipipet 4 dan 6 ml lalu dimasukkan ke dalam labu ukur 250,0 ml dan ditambahkan dapar fosfat pH 7,2 sampai garis batas sehingga diperoleh larutan dengan konsentrasi 8 dan 12 ppm. Konsentrasi pengenceran yang telah dibuat (5, 8, 10, 12, 15, dan 20 ppm) diukur serapannya pada panjang gelombang 228 nm dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis. Selanjutnya dibuat kurva kalibrasi.

2) Pengujian serbuk kristal

Sejumlah 20 mg serbuk kristal dimasukkan ke dalam beaker glass yang berisi medium disolusi yaitu 100 ml larutan dapar fosfat pH 7,2 dengan suhu $37^{\circ} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Lalu diaduk dengan menggunakan pengaduk magnetik dengan kecepatan pengadukan 75 rpm. Pengambilan sampel dilakukan pada menit ke 15, 30, 45, dan 60 dan disaring dengan filter membran berukuran $0,45 \mu\text{m}$. Diukur serapan pada panjang gelombang 228 nm dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis.

d. *Scanning electron microscopy* (SEM)

Dilakukan pengamatan mikroskopik dengan metode *scanning electron microscopy* (SEM) untuk melihat bentuk dan ukuran partikel. Sejumlah sampel kristal ditempelkan pada *holder* yang telah dilapisi *tape* konduktor. Kemudian dilakukan pelapisan sampel dengan menggunakan emas (Au)

dalam alat vakum evaporator. Sampel kemudian dimasukkan dalam SEM LEO 420i untuk diperiksa.

e. X-ray diffractometry

Sampel kristal dikarakterisasi secara difraksi sinar-X serbuk menggunakan difraktometer Philips PW-3020. Sumber radiasi Cu K α 1; tegangan 40 kV; arus 35 mA.

f. Differential scanning calorimetry (DSC)

Dilakukan analisa termal terhadap sampel kristal dengan metode *differential scanning calorimetry* (DSC) menggunakan Perkin Elmer DSC. Alat dikalibrasi menggunakan indium dan seng. Sampel kristal dipanaskan pada 10°C/min diatas panci alumunium pada ruangan yang dialiri oleh gas nitrogen. *Range* suhu pemanasan 30-350°C. Suhu lebur dan entalpi masing-masing kristal dicatat.

BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

A. HASIL

1. Pembuatan Kristal

- a. Metode penambahan air dingin disertai pendinginan dan pengadukan dengan alat ultrasonik

Dihasilkan serbuk kristal halus berwarna putih, dengan total rendemen kristal untuk masing-masing pelarut adalah sebagai berikut : GBDE1 88.5% dan GBDM1 88.9%.

- b. Metode penambahan air dingin disertai pengadukan dengan alat ultrasonik

Dihasilkan serbuk kristal halus berwarna putih, dengan total rendemen kristal untuk masing-masing pelarut adalah sebagai berikut : GBDE2 94.8% dan GBDM2 84.7%.

- c. Metode penambahan air dingin disertai pendinginan

Dihasilkan serbuk kristal agak kasar berwarna putih, dengan total rendemen kristal untuk masing-masing pelarut adalah sebagai berikut : GBDE3 29.4% dan GBDM3 62.2%.

2. Karakterisasi Kristal

a. Bentuk kristal

Kristal bahan baku memiliki bentuk seperti bongkahan yang sangat halus. Kristal hasil kristalisasi metode I (GBDE1 dan GBDM1) dan metode II (GBDE2 dan GBDM2) memiliki bentuk seperti lempeng. Sedangkan pada metode III (GBDE3 dan GBDM3), kristal yang terbentuk memiliki bentuk seperti jarum yang memipih. Hasil pengamatan bentuk kristal secara mikroskopis dapat dilihat pada gambar 3.

b. Distribusi ukuran partikel

Bahan baku glibenklamid yang digunakan mempunyai ukuran partikel dengan diameter rata-rata 5.106 μm . Pada GBDE1 rata-rata diameternya adalah 6.04 μm , pada GBDE2 rata-rata diameternya adalah 6.39 μm , dan pada GBDE3 rata-rata diameternya adalah 11.6 μm . Sedangkan pada GBDM1 rata-rata diameternya adalah 7.025 μm , pada GBDM2 rata-rata diameternya adalah 6.444 μm , dan pada GBDM3 rata-rata diameternya adalah 12.06 μm . Grafik distribusi ukuran partikel kristal dapat dilihat pada gambar 4.

c. Disolusi

Uji disolusi dilakukan selama 60 menit. Pada menit ke-60, jumlah terdisolusinya yaitu 6.28% (GBD); 6.13% (GBDE1); 5.58% (GBDE2); 5.20% (GBDE3); 9.83% (GBDM1); 9.37% (GBDM2); dan 8.02% (GBDM3). Grafik hasil uji disolusi kristal dapat dilihat pada gambar 6.

d. Scanning *electron microscopy* (SEM)

Hasil SEM kristal dapat dilihat pada gambar 7.

e. *X-ray* diffractometry

Pola difraksi sinar-x serbuk kristal dapat dilihat pada gambar 8 dan 9.

f. *Differential scanning calorimetry* (DSC)

Termogram kristal bahan baku glibenklamid (GBD) menunjukkan kurva transisi endotermik dengan puncak 174.2°C dan entalpi leburan (ΔH_f) -74.8 J/g. Termogram kristal GBDM1 menunjukkan kurva transisi endotermik dengan puncak 173.4°C dan entalpi leburan (ΔH_f) -82.9 J/g. Termogram kristal GBDM2 menunjukkan kurva transisi endotermik dengan puncak 173.6°C dan entalpi leburan (ΔH_f) -75.6 J/g. Termogram kristal GBDM3 menunjukkan kurva transisi endotermik dengan puncak 174.1°C dan entalpi leburan (ΔH_f) -62.8 J/g. Termogram DSC kristal dapat dilihat pada gambar 10.

B. PEMBAHASAN

1. Pembuatan Kristal

Pada penelitian ini digunakan 3 metode kristalisasi dimana ketiga metode tersebut merupakan gabungan dari metode penambahan air dan metode pendinginan yang dikombinasi dengan pengadukan oleh alat ultrasonik. Metode pertama yaitu penambahan air dingin disertai pendinginan dan pengadukan dengan alat ultrasonik, metode kedua yaitu penambahan air dingin disertai pengadukan dengan alat ultrasonik, dan metode ketiga yaitu penambahan air dingin disertai pendinginan.

Ketiga metode ini mempunyai prinsip yang sama yaitu menghasilkan kondisi larutan lewat jenuh dengan cara menurunkan temperatur larutan. Perbedaannya hanya terletak pada variasi pengadukan dengan alat ultrasonik. Pada metode I dan metode II, keduanya melibatkan penggunaan alat ultrasonik. Akan tetapi pada metode I intervensi oleh gelombang ultrasonik hanya sebentar, dimana proses kristalisasinya berlangsung bolak-balik di dalam *ice bath* dan alat ultrasonik, sedangkan pada metode II sepanjang waktu proses kristalisasinya berlangsung di dalam ultrasonik. Metode III merupakan metode kristalisasi yang tidak melibatkan pengadukan dengan ultrasonik.

Dengan adanya pengadukan dengan alat ultrasonik, maka diharapkan akan terjadi pengecilan ukuran kristal sehingga semakin banyak inti kristal yang terbentuk. Selain itu dengan adanya intervensi oleh gelombang ultrasonik akan memperkecil kemungkinan terjadinya penggabungan kristal yang terbentuk. Pada metode pertama dan kedua yang merupakan metode yang dikombinasi dengan pengadukan oleh alat ultrasonik, pada proses kristalisasinya, tahapan pembentukan inti kristal lebih menonjol sehingga kristal yang terbentuk berukuran halus. Sedangkan pada metode ketiga yang tidak menggunakan pengadukan dengan alat ultrasonik, tahapan pertumbuhan kristal yang lebih menonjol sehingga ukuran kristal yang terbentuk lebih besar (kasar).

Tahap pertama proses kristalisasi yaitu membuat larutan glibenklamid dalam pelarut. Pada masing-masing metode digunakan 2 macam pelarut

yaitu etanol dan metanol, dengan dibantu pemanasan hingga suhu 40°C dan terbentuk larutan yang jernih.

Tahapan selanjutnya yaitu pembentukan keadaan lewat jenuh. Keadaan ini dapat mengakibatkan terjadinya penurunan kelarutan zat terlarut dan terjadinya pembentukan inti kristal. Keadaan lewat jenuh dihasilkan melalui metode penambahan air disertai pendinginan yaitu dengan menambahkan larutan sedikit demi sedikit ke dalam beaker glass berisi 400 ml air dingin yang suhunya 0–5°C.

Dari hasil penyaringan setelah 30 menit diperoleh sejumlah ± 80-95% serbuk kristal kecuali pada metode III dimana kristal yang dihasilkan pada GBDM3 hanya 62,26% dan pada GBDE3 hanya 29,36%. Sedikitnya serbuk kristal yang dihasilkan bila dibandingkan dengan hasil kristalisasi metode I dan II disebabkan oleh karena pada metode III tidak mendapat perlakuan ultrasonik sehingga inti kristal yang terbentuk pun sedikit. Hasil kristalisasi pada GBDE3 yang lebih sedikit daripada GBDM3. Tingginya titik didih etanol dibandingkan metanol kemungkinan menyebabkan menurunnya faktor terjadinya penguapan yang menjadi salah satu pendorong keadaan supersaturasi sehingga hasil kristal pada GBDE3 tidak sebanyak pada GBDM3. Selain itu, faktor kesalahan teknis dalam pelaksanaannya seperti kelalaian dalam menjaga suhu saat proses kristalisasi, kesalahan penimbangan, dan massa kristal yang masih tertinggal dalam kertas saring dan beaker glass yang digunakan juga dapat menjadi penyebab berkurangnya rendemen kristal yang diperoleh.

Dari ketiga metode dihasilkan serbuk kristal berwarna putih. Kristal hasil kristalisasi metode I dan II (GBDE1, GBDM1, GBDE2, GBDM2) memiliki ukuran partikel yang cenderung lebih halus dibandingkan kristal yang dihasilkan pada metode III (GBDE3 dan GBDM3) dan hampir sama dengan kristal bahan baku glibenklamid, sedangkan kristal GBDE3 dan GBDM3 lebih kasar. Kristal pada metode I dan II lebih halus dibandingkan dengan kristal hasil metode III karena pada metode I dan II terdapat proses pengadukan dan intervensi oleh gelombang ultrasonik sehingga kristal yang terbentuk mempunyai ukuran yang kecil dan cenderung tidak menumpuk.

2. Karakterisasi Kristal

a. Bentuk partikel

Pengamatan mikroskopis merupakan tahap awal untuk mendapatkan tampilan bagian luar kristal (habit) dan morfologi kristal. Tujuan pengamatan mikroskopis yaitu untuk mengetahui bentuk kristal, yang dihasilkan dari masing-masing metode dan pelarut, dan kristal bahan baku glibenklamid (GBD).

Pada gambar 3, kristal bahan baku memiliki bentuk seperti bongkahan yang sangat halus. Kristal hasil kristalisasi metode I (GBDE1 dan GBDM1) memiliki bentuk seperti lempeng. Sedangkan pada metode II (GBDE2 dan GBDM2) memiliki bentuk seperti pada kristal metode I, hanya saja mempunyai ukuran yang lebih halus. Hal ini disebabkan karena faktor pengadukan dengan alat ultrasonik yang lebih lama daripada metode I

sehingga ukuran partikelnya diperkecil. Pada metode III (GBDE3 dan GBDM3), kristal yang terbentuk memiliki bentuk seperti jarum yang memipih. Dari pengamatan secara mikroskopis, dapat dilihat bahwa faktor pelarut tidak terlalu mempengaruhi habit (bentuk) dan morfologi kristal.

b. Distribusi ukuran partikel

Evaluasi distribusi ukuran partikel dinyatakan berdasarkan perbedaan diameter volume partikel. Distribusi ukuran partikel diukur menggunakan alat *particle size analyzer*.

Bahan baku glibenklamid yang digunakan mempunyai ukuran partikel dengan diameter rata-rata 5,106 μm . Kristal hasil kristalisasi mempunyai ukuran partikel yang cenderung lebih besar daripada kristal bahan bakunya. Pada GBDE1 rata-rata diameternya adalah 6,04 μm , pada GBDE2 rata-rata diameternya adalah 6,39 μm , dan pada GBDE3 rata-rata diameternya adalah 11,6 μm . Sedangkan pada GBDM1 rata-rata diameternya adalah 7,025 μm , pada GBDM2 rata-rata diameternya adalah 6,444 μm , dan pada GBDM3 rata-rata diameternya adalah 12,06 μm .

Dari hasil pengukuran distribusi ukuran partikel menggunakan alat *particle size analyzer*, dapat dilihat bahwa hasil kristalisasi metode III mempunyai ukuran partikel yang jauh lebih besar daripada metode I, metode II, dan bahan bakunya. Sedangkan kristal hasil kristalisasi metode I dan II tidak jauh berbeda. Dengan demikian, walaupun pada metode II sepanjang 30 menit proses kristalisasinya berlangsung di dalam alat ultrasonik, tetapi

tidak menyebabkan kristal hasil kristalisasinya mempunyai ukuran yang lebih kecil oleh karena pengadukan dengan ultrasonik daripada metode I yang proses kristalisasinya berlangsung bolak balik di dalam *ice bath* dan alat ultrasonik.

c. Disolusi

Pada penelitian ini dilakukan pengujian disolusi serbuk kristal. Uji disolusi dilakukan dalam medium dapar fosfat pH 7,2 dan menggunakan kecepatan pengadukan 75 rpm pada suhu $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ selama 60 menit. Pada pelaksanaannya, metode pengujian disolusi yang dilakukan merupakan modifikasi metode yang tertera pada Farmakope Indonesia edisi IV.

Hasil pengujian disolusi menunjukkan bahwa kristal hasil kristalisasi mempunyai laju disolusi yang tidak terlalu berbeda dengan kristal bahan baku. Akan tetapi, pada proses kristalisasi dengan menggunakan pelarut metanol (GBDM1, GBDM2, GBDM3) terlihat bahwa jumlah terdisolusi kristal hasil kristalisasinya lebih besar dibandingkan kristal glibenklamid dan kristal hasil kristalisasi dengan pelarut etanol. Peningkatannya pun cukup signifikan, bisa mencapai 64% bila dibandingkan dengan kristal bahan baku. Hal tersebut dikarenakan kelarutan glibenklamid itu sendiri di dalam metanol lebih baik daripada di dalam etanol sehingga kemungkinan di dalam proses kristalisasinya terbentuk jeratan padat kristal yang mengandung molekul bahan pelarut di dalam struktur kristalnya atau dengan kata lain di dalam

kristal GBDM1, GBDM2, GBDM3 masih mengandung molekul bahan pelarut (metanol) di dalam struktur kristalnya.

d. *Scanning electron microscopy* (SEM)

Morfologi permukaan partikel dapat diamati dengan SEM (*Scanning Electron Microscopy*). Sampel dipaparkan pada ruangan vakum yang tinggi selama proses penyalutan emas agar sampel tersebut memiliki daya hantar dan untuk menghilangkan air/ pelarut lain yang dapat menyebabkan gambaran yang salah tentang morfologi permukaan. Hasil uji SEM menunjukkan bahwa bahan baku glibenklamid mempunyai bentuk kristal seperti bongkahan yang sangat halus (gambar 7). Kristal hasil kristalisasi metode I (GBDE1 dan GBDM1) dan metode II (GBDE2 dan GBDM2) memiliki bentuk yang serupa yaitu berupa kristal plat/ lempeng. Pada metode III (GBDE3 dan GBDM3), kristal yang terbentuk memiliki bentuk seperti jarum yang memipih. Hal tersebut terlihat dari adanya sepasang bidang sejajar yang memanjang dan meruncing menyerupai bentuk jarum dan memiliki permukaan yang pipih. Secara mikroskopis, terlihat bahwa kristal GBDE3 dan GBDM3 mempunyai ukuran yang jauh lebih besar daripada kristal hasil kristalisasi yang lainnya. Hal ini dikarenakan pada GBDE3 dan GBDM3 (metode III), proses kristalisasinya tidak disertai pengadukan dengan alat ultrasonik seperti pada metode I dan metode II, sehingga tidak terjadi pengecilan ukuran partikel. Begitu pula bila dibandingkan dengan kristal bahan baku, kristal GBDE3 dan GDBM3 mempunyai ukuran yang lebih

besar. Hal ini kemungkinan karena pada metode pendinginan yang dominan terjadi pada proses kristalisasinya adalah pertumbuhan kristal bukan pembentukan inti kristal.

Dari pembahasan diatas maka dapat diambil kesimpulan bahwa proses kristalisasi telah menyebabkan terjadi perubahan bentuk (habit) dari glibenklamid. Perubahan ini mungkin juga diikuti oleh terjadinya perubahan sistem kristal atau terjadi polimorfisme. Untuk mengetahui kebenaran dari keadaan ini maka dapat dilakukan pengamatan kristal lebih lanjut dengan menggunakan metode kristalografi (difraksi sinar-x serbuk) dan analisa termal.

e. *X-ray diffractometry*

Karakterisasi dengan difraktogram sinar-x serbuk dilakukan untuk mengetahui adanya perbedaan bentuk atau sistem kristal pada berbagai metode kristalisasi yang dilakukan. Pengujian dilakukan pada glibenklamid bahan baku dan hasil kristalisasi, yaitu GBDM1, GBDM2, GBDM3, GBDE1, GBDE2, dan GBDE3.

Pola difraktogram kristal bahan baku dan kristal-kristal hasil kristalisasi ditunjukkan pada gambar 8. Difraktogram dari ketujuh kristal mempunyai pola yang relatif sama. Hal itu menunjukkan bahwa keempat kristal mempunyai sistem kristal yang sama. Dari data difraktogram kristal dilakukan tabulasi

guna mengetahui bentuk dan sistem masing-masing kristal (lampiran 6). Tabel 4 dan 5 menunjukkan perbandingan spektrum difraksi sinar-x dari berbagai kristal glibenklamid. Dari data hasil percobaan, difraksi sinar-X pada ketujuh kristal memperlihatkan tiga puncak terkuat pada 2θ yaitu GBD (11.79, 19.51, 22.915), GBDE1 (11.75, 19.445, 22.87), GBDE2(11.91, 19.445, 22.875), GBDE3 (11.97, 19.59, 23.03), GBDM1 (11.73, 19.445, 22.87), GBDM2 (11.735, 19.445, 22.875), dan GBDM3 (11.905, 19.59, 23.03). Dari data ini dapat diketahui bahwa baik kristal glibenklamid dan kristal hasil kristalisasinya mempunyai struktur atau sistem kristal yang serupa.

Dari hasil tabulasi dan perhitungan juga dapat diketahui bahwa kristal glibenklamid dan kristal hasil kristalisasinya mempunyai struktur kristal yang tersusun atas bidang hkl yang sama. Berdasarkan *Quadratic forms of Miller indices* (lampiran 9) kristal dengan pola bidang tersebut merupakan kristal yang mempunyai struktur kubik sederhana (*simple cubic*). Adapun peak-peak baru yang muncul pada keenam hasil kristalisasinya yang berbeda dari kristal bahan baku menunjukkan terjadinya perubahan bentuk kristal. Maka dapat disimpulkan bahwa metode kristalisasi yang dilakukan hanya menyebabkan perubahan bentuk kristal tetapi tidak merubah struktur atau sistem kristalnya.

f. *Differential scanning calorimetry* (DSC)

Salah satu metode yang cukup penting dalam menentukan sifat kristal adalah dengan analisa termal (*thermoanalytical study*) menggunakan

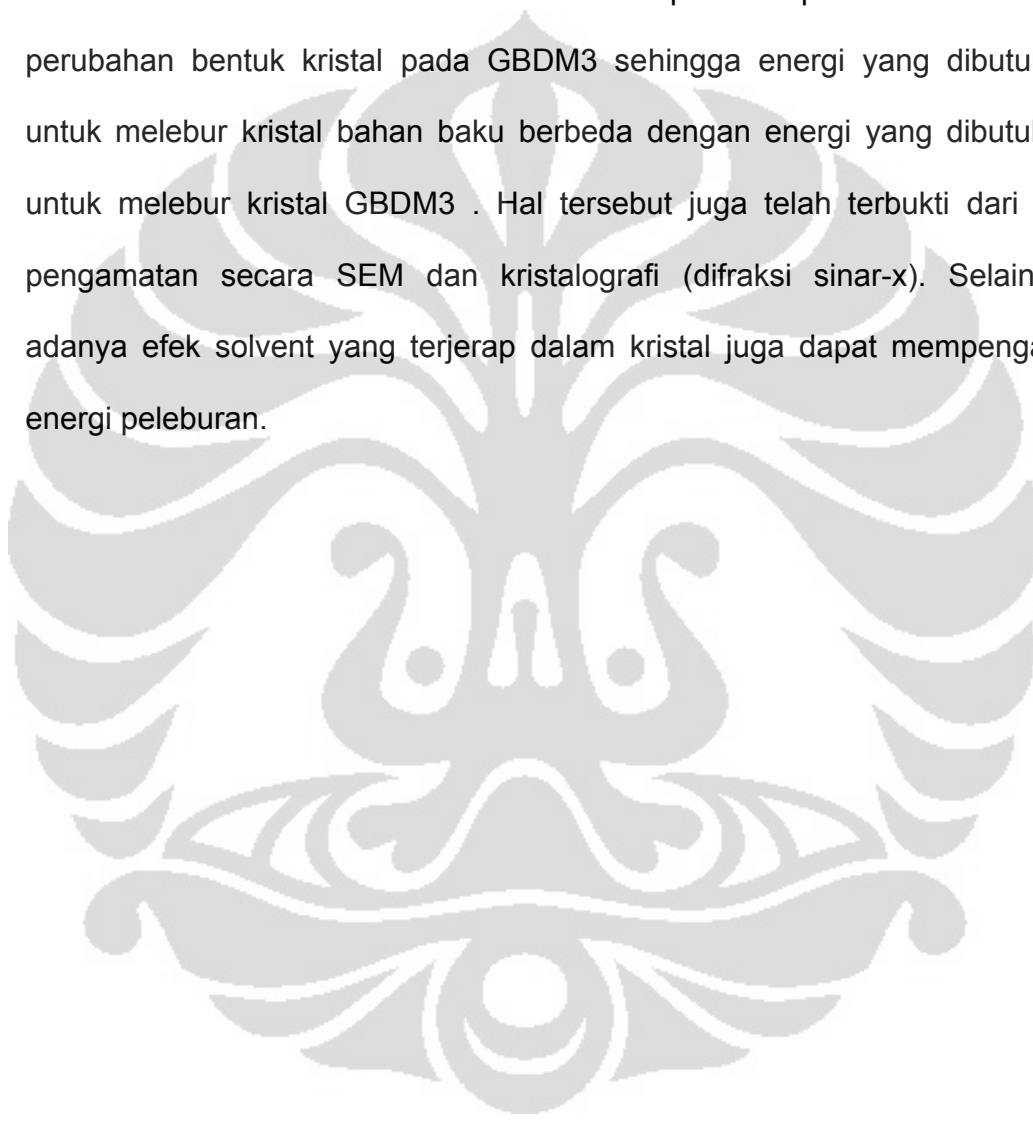
Differential scanning calorimetry (DSC). Dengan alat ini didapat rekaman gambar perubahan entalpi (entalpi kristalinitas) dan suhu lebur dari suatu kristal.

Pada penelitian ini, karakterisasi dengan menggunakan DSC hanya dilakukan pada kristal bahan baku glibenklamid dan kristal-kristal hasil kristalisasi dengan pelarut metanol. Pertimbangan dipilihnya kristal-kristal tersebut untuk dikarakterisasi adalah bahwa kristal hasil kristalisasi dengan pelarut metanol menunjukkan perbedaan jumlah terdisolusi yang cukup signifikan terhadap kristal bahan baku.

Gambar 9 adalah termogram kristal bahan baku dan kristal hasil kristalisasi. Termogram kristal bahan baku glibenklamid (GBD) menunjukkan kurva transisi endotermik dengan puncak 174.2°C dan entalpi leburan (ΔH_f) -74.8 J/g . Termogram kristal GBDM1 menunjukkan kurva transisi endotermik dengan puncak 173.4°C dan entalpi leburan (ΔH_f) -82.9 J/g . Termogram kristal GBDM2 menunjukkan kurva transisi endotermik dengan puncak 173.6°C dan entalpi leburan (ΔH_f) -75.6 J/g . Termogram kristal GBDM3 menunjukkan kurva transisi endotermik dengan puncak 174.1°C dan entalpi leburan (ΔH_f) -62.8 J/g .

Hasil analisis termal menunjukkan bahwa pada bahan baku glibenklamid dan hasil kristalisasinya terjadi pergeseran titik lebur yang tidak terlalu berarti. Tidak adanya perubahan struktur kristal yang ditunjukkan pada hasil difraksi sinar-x menyebabkan tidak terjadi pergeseran titik lebur yang signifikan. Pada kristal GBDM3 diperoleh entalpi peleburan yang cukup

menyimpang dari entalpi peleburan pada kristal bahan baku glibenklamid. Energi yang dibutuhkan untuk meleburkan kristal hasil kristalisasi metode III (GBDM3) lebih kecil dibandingkan energi yang dibutuhkan untuk kristal bahan baku. Dari kondisi tersebut maka dapat disimpulkan bahwa terjadi perubahan bentuk kristal pada GBDM3 sehingga energi yang dibutuhkan untuk melebur kristal bahan baku berbeda dengan energi yang dibutuhkan untuk melebur kristal GBDM3. Hal tersebut juga telah terbukti dari hasil pengamatan secara SEM dan kristalografi (difraksi sinar-x). Selain itu, adanya efek solvent yang terperap dalam kristal juga dapat mempengaruhi energi peleburan.



BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

A. KESIMPULAN

1. Hasil kristalisasi glibenklamid dengan alat ultrasonik yang dilakukan dalam pelarut etanol dan metanol memberikan struktur kristal yang sama tetapi memiliki bentuk yang berbeda dari kristal bahan baku asal. Sedangkan lamanya pengadukan dengan alat ultrasonik tidak menyebabkan perbedaan struktur maupun bentuk kristal.
2. Hasil kristalisasi glibenklamid dengan alat ultrasonik dengan pelarut metanol memiliki laju disolusi yang lebih baik dibandingkan dengan kristal bahan baku asal.

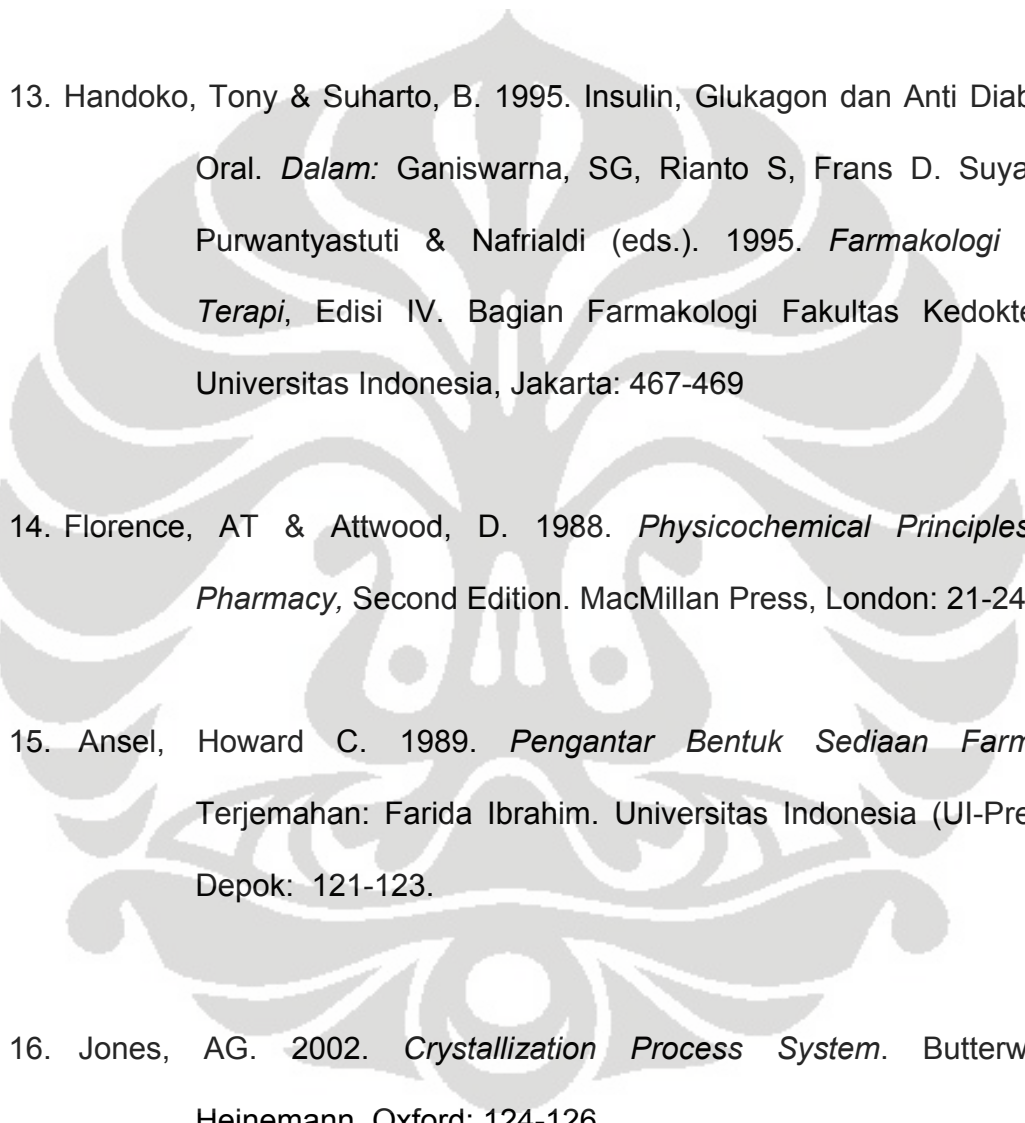
B. SARAN

Diperlukan optimasi metode dan kondisi sehingga diperoleh bentuk kristal yang optimal dan dengan karakteristik yang lebih baik.

DAFTAR ACUAN

1. DiPiro, JT., Talbert, RL., Yee, GC., Matzke, GR., Wells, BG., Posey, LM (ed.). 1999. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, Sixth Edition. McGraw-Hill, New York: 1333-1350.
2. Richards, Duncan & Aronson, Jeffrey. 2005. *Oxford Handbook of Practical Drug Therapy*, 1st Edition. Oxford University Press, UK: 390.
3. Dastmalchi, Siavoush., Garjani, Alireza., Maleki, Nasrin., Sheikhee, Golaleh., Bagchevan, Vida., Jafari-Azad, Parisa., Valizadeh, Hadi & Barzagar-Jalali, Mohammad. 2005. Enhancing dissolution, serum concentrations and hypoglycemic effect of glibenclamide using solvent deposition technique. *Journal Pharmaceutical Science* **8(2)**: 175-181.
4. Soewandi, Sundani N. 2006. *Kristalografi Farmasi I*. Penerbit ITB, Bandung : 6, 10-14, 102-105, 117-118, 208.
5. Soewandi, Sundani N. 2006. *Kristalografi Farmasi III*. Penerbit ITB. Bandung: 1-19.

6. Bartsch, SE & Griesser, UJ. 2004. Physicochemical Properties of The Binary System Glibenclamide and Polyethylene Glycol 4000. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*. **77**: 555-569.
7. Brittain, Harry G & Grant, David JW. 1999. Effects of Polymorphism and Solid-State Solvation on Solubility and Dissolution Rate. *Dalam*: Brittain, Harry G (ed.). 1999. *Polymorphism in Pharmaceutical Solids*. Marcel Dekker, Inc, New York: 320.
8. Oliveira, GGG., Ferraz, HG & Matos, JSR. 2005. Thermoanalytical Study of Glibenclamide and Excipients. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*. **79**: 267-270.
9. Dale, MM., Rang, HP., Rutter, JM & Gardner, P. 2001. *Pharmacology*. Churchill Livingstone, New York: 650.
10. Davis, SN & Granner, DK. 1996. *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. McGraw Hill, New York: 1487.
11. Anonim. 2005. *Martindale The Extra Pharmacopeia*, 34th Edition. Pharmaceutical Press, London: 389.

- 
12. Anonim. 1995. *Farmakope Indonesia*, Edisi IV. DepKes RI, Jakarta: 410-411, 989-991.
13. Handoko, Tony & Suharto, B. 1995. Insulin, Glukagon dan Anti Diabetik Oral. *Dalam: Ganiswarna, SG, Rianto S, Frans D. Suyatna, Purwastyastuti & Nafrialdi (eds.). 1995. Farmakologi Dan Terapi*, Edisi IV. Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta: 467-469
14. Florence, AT & Attwood, D. 1988. *Physicochemical Principles of Pharmacy*, Second Edition. MacMillan Press, London: 21-24.
15. Ansel, Howard C. 1989. *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi*. Terjemahan: Farida Ibrahim. Universitas Indonesia (UI-Press), Depok: 121-123.
16. Jones, AG. 2002. *Crystallization Process System*. Butterworth-Heinemann, Oxford: 124-126.

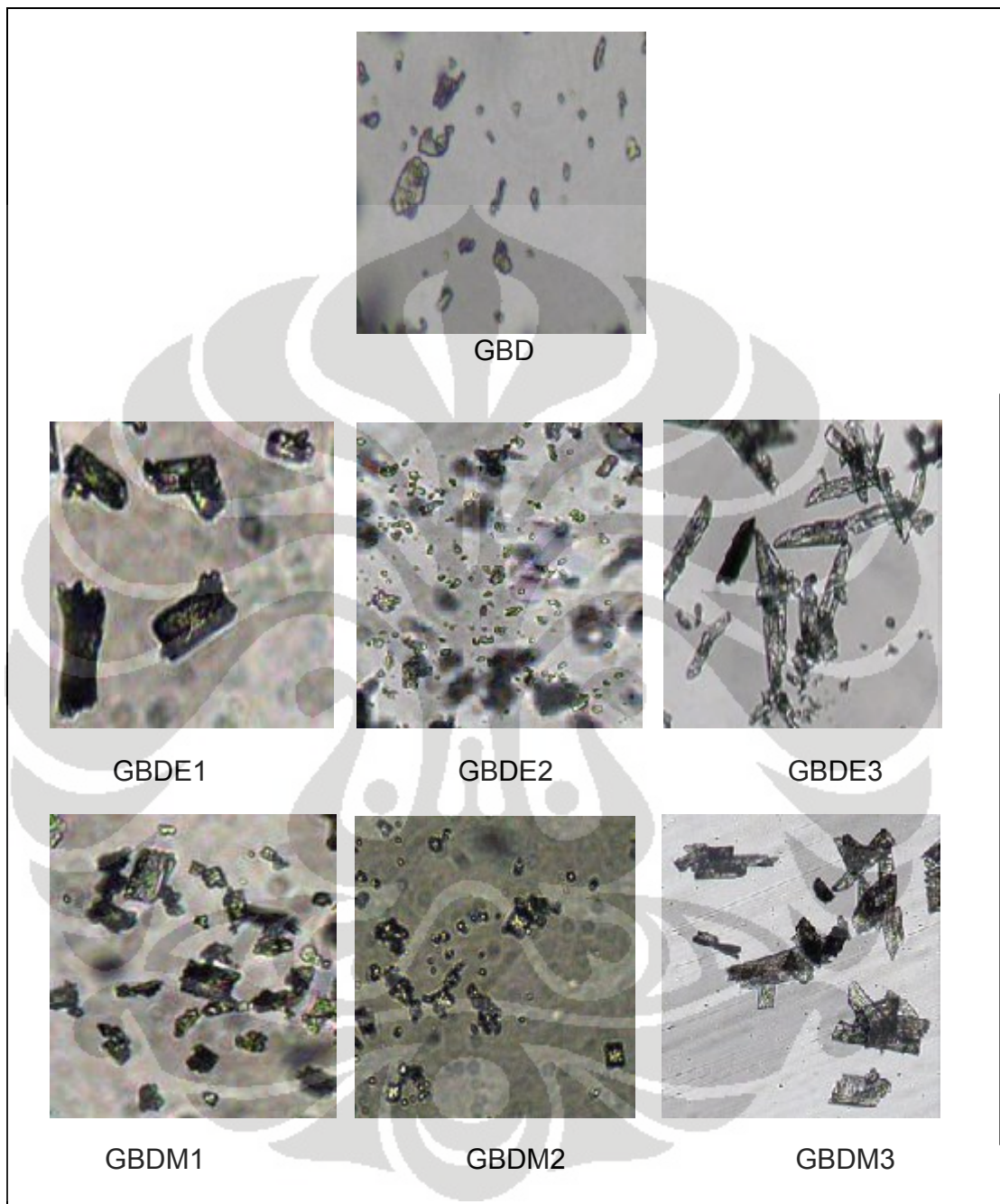
17. Bernasconi, G., Gerster, H., Hauser, H., Stauble, H & Schneiter, E. 1995. *Teknologi Kimia 2*, Bab 5-8. PT. Pradnya Paramita, Jakarta: 192 – 201.
18. Soewandi, Sundani N. 2006. *Kristalografi Farmasi II*. Penerbit ITB, Bandung: 5-8.
19. Kebamoto, Sartono A. 2006. *Scanning Electron Microscopy*. FMIPA UI, Depok: 1-2.
20. Bond, L., Allen, S., Davies, MC., Roberts, CJ., Shivji, AP & Tendler, SJB. 2002. Differential Scanning Calorimetry and Scanning Thermal Microscopy Analysis of Pharmaceutical Material. *International Journal of Pharmaceutics*. **243**: 71-82.
21. Martin, Alfred., Swarbrick, James & Cammarata, Arthur. 1990. *Farmasi Fisik*, Edisi Ketiga. Terj. dari *Physical Pharmacy* oleh Yoshita. UI-Press, Jakarta: 144.
22. Nursanti. 2008. *Eksplorasi Berbagai Kristal Ibuprofen dan Karakterisasinya*. Departemen Farmasi FMIPA UI, Depok: 20-23.

23. Cullity, BD. 1956. *Element of X-ray Diffraction*. Addison-Wesley Publishing Company, Inc, London: 469-472.





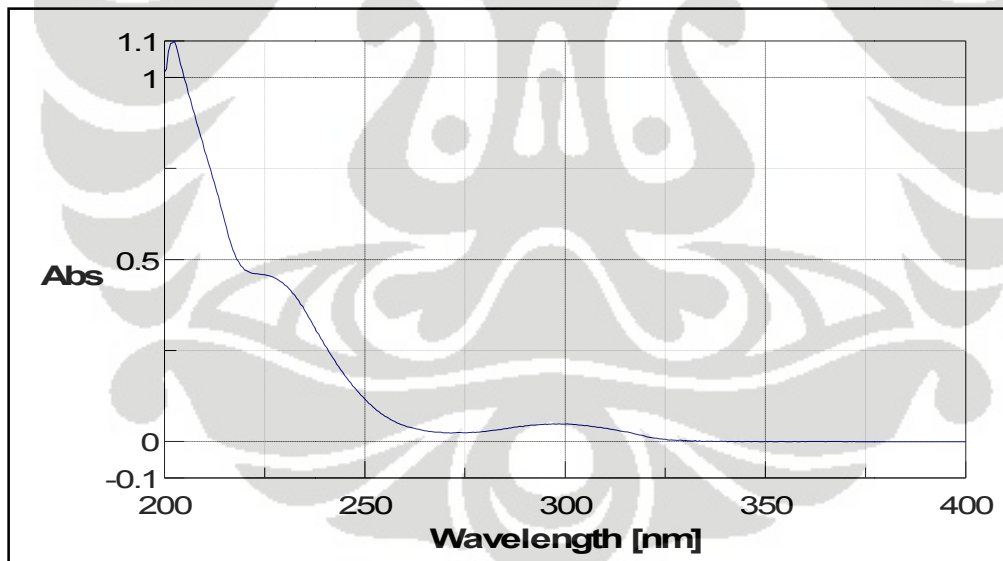
GAMBAR



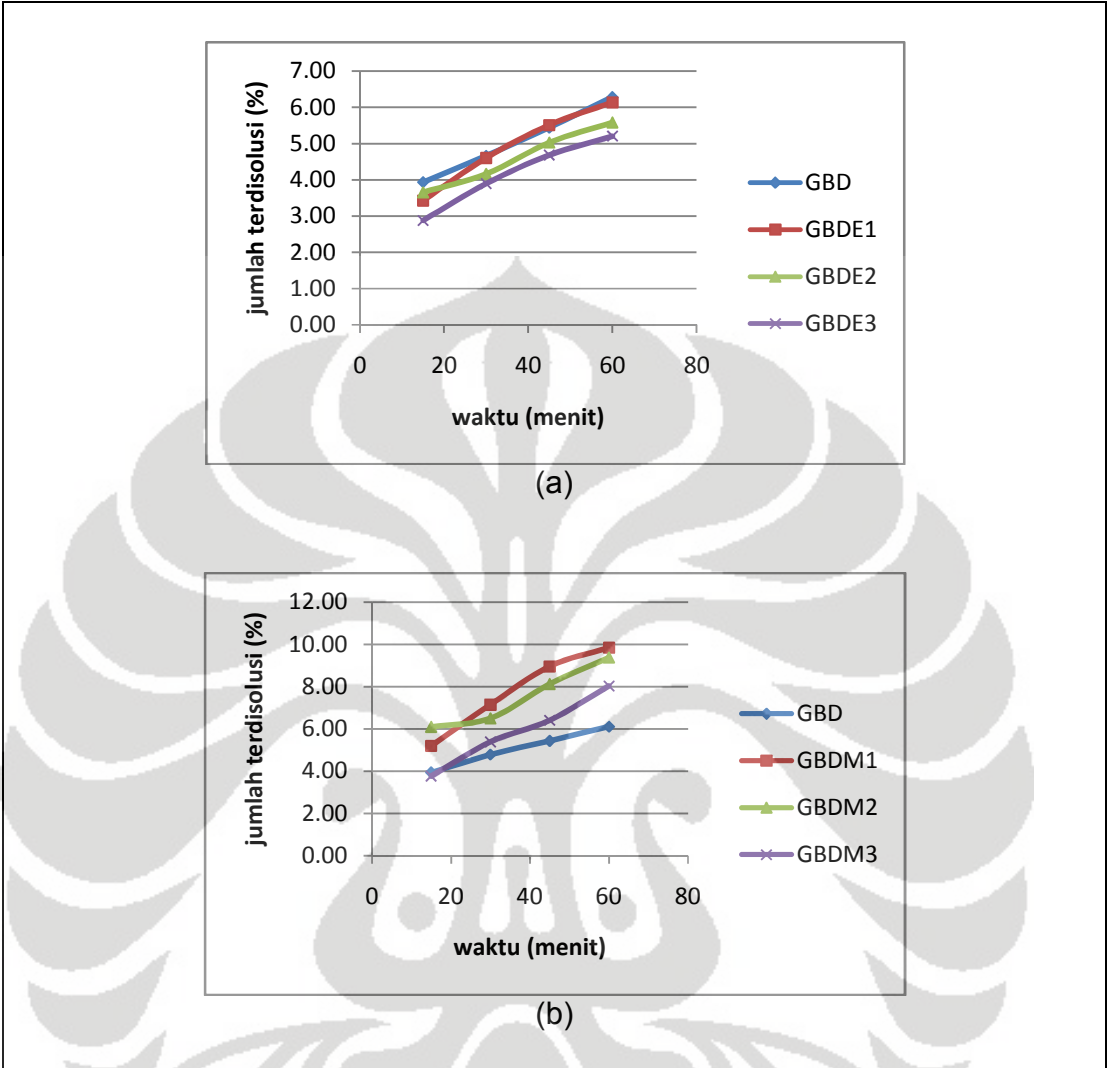
Gambar 3. Hasil pengamatan bentuk kristal secara mikroskopis
Keterangan : perbesaran 40x



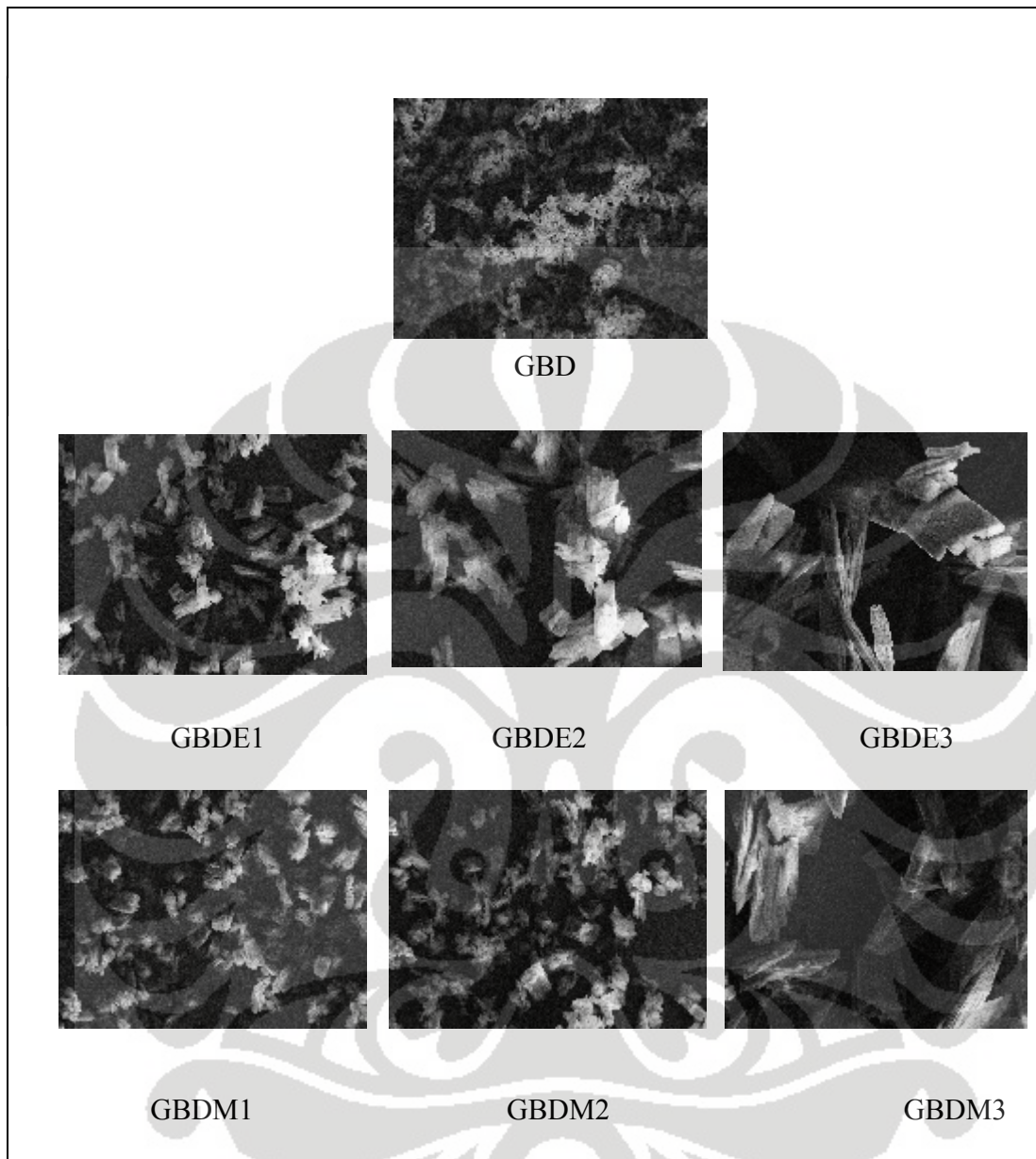
Gambar 4. Grafik distribusi ukuran partikel serbuk kristal



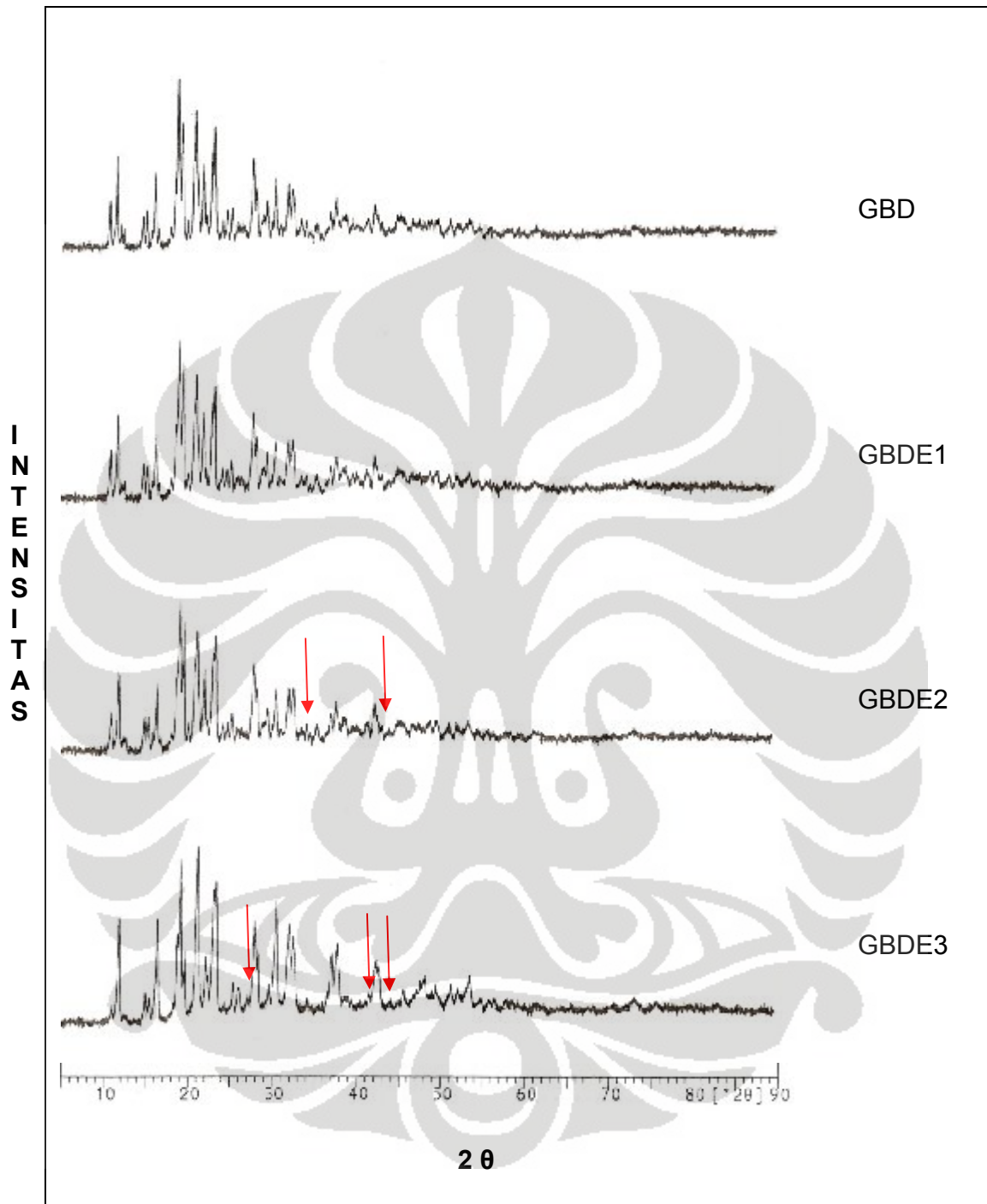
Gambar 5. Spektrum serapan glibenklamid



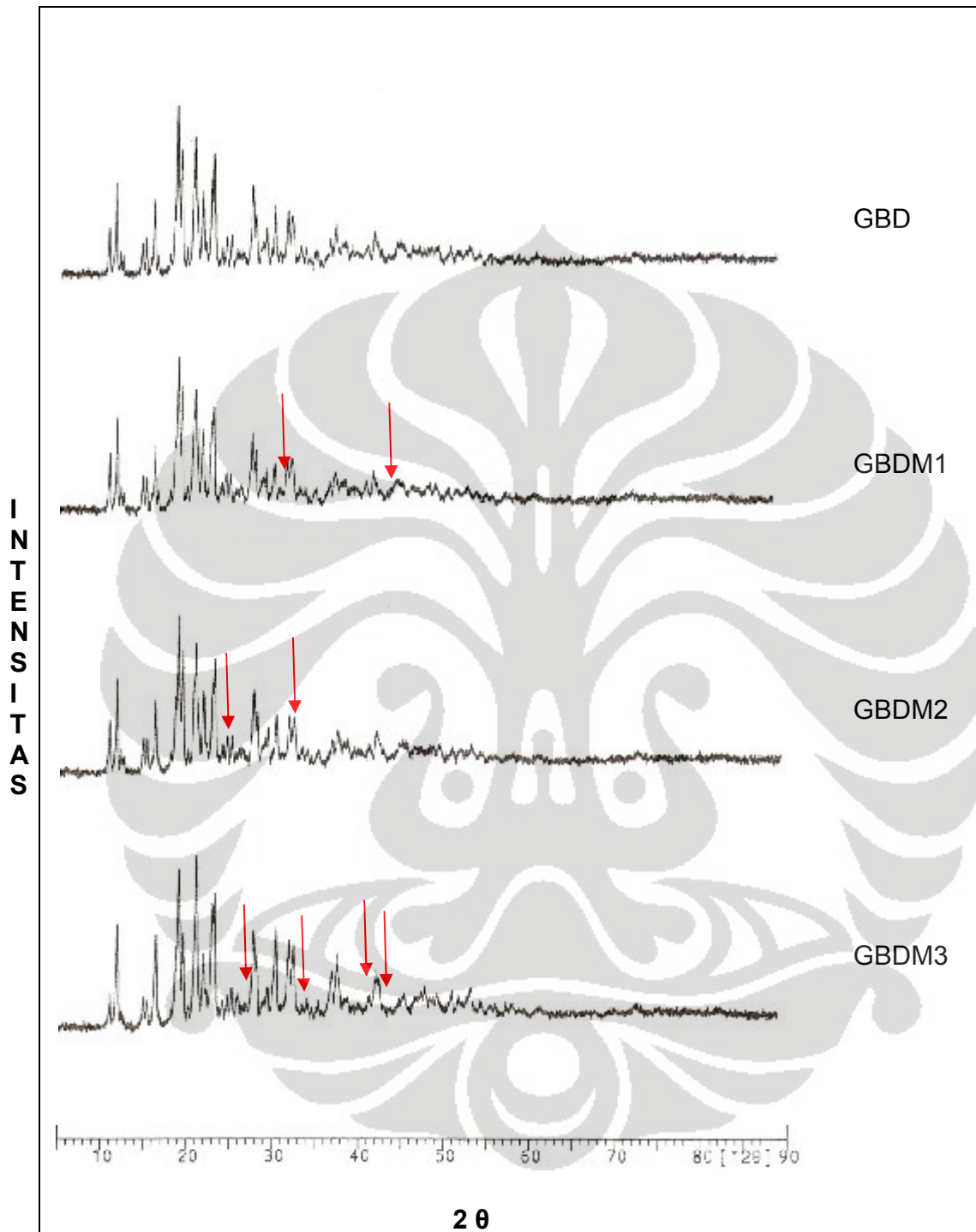
Gambar 6. Hasil uji disolusi serbuk kristal
 Keterangan : (a) kristalisasi dengan pelarut etanol
 (b) kristalisasi dengan pelarut metanol



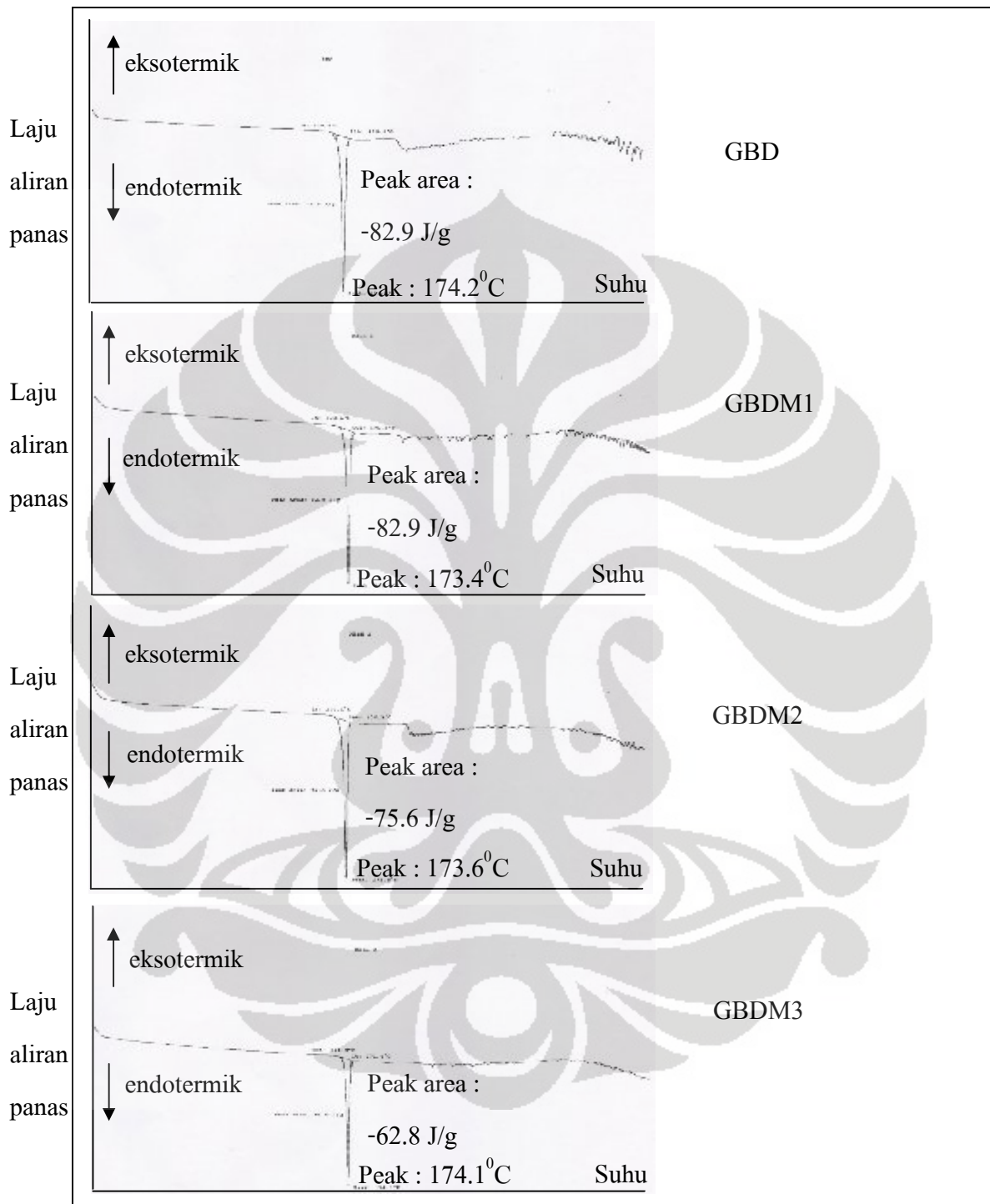
Gambar 7. Hasil pengamatan kristal secara SEM
Keterangan : perbesaran 1000x



Gambar 8. Difraktogram serbuk kristal glibenklamid dalam pelarut etanol
 Keterangan : \longrightarrow peak baru



Gambar 9. Difraktogram serbuk kristal glibenklamid dalam pelarut metanol
 Keterangan : → peak baru



Gambar 10. Termogram DSC serbuk kristal



TABEL

Tabel 1
Hasil pengukuran distribusi ukuran partikel serbuk kristal (volume)

Ukuran partikel (μm)	GBD (%)	GBDE1 (%)	GBDE2 (%)	GBDE3 (%)	GBDM1 (%)	GBDM2 (%)	GBDM3 (%)
< 0,6	5.43	5.62	10.3	5.66	7.53	5.48	3.18
< 1	19.5	19.6	28.7	18.22	24.9	19.5	12.5
< 2	39.1	34.8	37.5	33.8	43.1	37.2	30.1
< 4	52.6	39.3	46.7	46	50.7	43.9	44.7
< 6	62.2	48.3	51.3	49.5	53	49.4	49.5
< 8	72.3	62.3	54	50.9	56.3	58.5	51.9
< 10	81.9	76.8	63.3	52.1	62.2	69.8	54.2
< 20	100	99.99	100	75.6	98.5	99.9	79.3

Tabel 2
Hasil uji disolusi serbuk kristal

Kristal	% Terdisolusi			
	15 menit	30 menit	45 menit	60 menit
GBD	3.94	4.66	5.44	6.28
GBDE1	3.43	4.60	5.51	6.13
GBDE2	3.65	4.16	5.03	5.58
GBDE3	2,88	3.89	4.68	5.20
GBDM1	5.19	7.15	8.95	9.83
GBDM2	6.10	6.45	8.12	9.37
GBDM3	3.77	5.39	6.40	8.02

Tabel 3
Perbandingan spektrum difraksi sinar-x dari berbagai kristal glibenklamid dengan pelarut etanol (lanjutan)

2θ GBD (⁰)	Rel.Int (%)	2θ GBDE1 (⁰)	Rel.Int (%)	2θ GBDE2 (⁰)	Rel.Int (%)	2θ GBDE3 (⁰)	Rel.Int (%)	Hkl
-	-	-	-	-	-	**27.025	4	422
27.68	20.6	-	-	-	-	-	-	500, 430, 50
*27.76	22.4	*27.645	24.6	*27.905	27.5	*27.83	3	500, 430, 50
28.585	2.4	-	-	28.285	13.2	28.26	16.5	510, 431
29	4	28.945	4.7	28.79	4	29.525	6.2	511, 333, 33
29.4	7.9	29.31	9.1	29.495	8	29.525	6.2	42
29.92	3.1	29.845	3.1	30.02	3.8	-	-	520, 432
*30.36	13.9	*30.35	10.4	*30.515	14.6	*30.39	41.2	521
*31.825	11.5	*31.81	12	*31.965	12.2	*31.905	26.5	522, 441
32.55	5.4	32.53	6	32.44	13	-	-	530, 433
-	-	-	-	**33.45	2.2	-	-	600, 442, 60
33.995	2.7	33.965	2.5	34.09	3	34.135	2.3	610, 43
36.835	3.7	36.815	3.7	36.985	4.7	36.935	12.3	533, 61
37.505	5.6	37.435	5.8	37.625	7.5	37.55	15.2	630, 542
-	-	-	-	-	-	**42.09	8.7	642
-	-	-	-	**42.56	3.2	**42.49	6.8	722, 544

Keterangan : (*) peak utama, (**) peak baru

Tabel 4
Perbandingan spektrum difraksi sinar-x dari berbagai kristal glibenklamid dengan pelarut metanol

2θ GBD (⁰)	Rel.Int (%)	2θ GBDM1 (⁰)	Rel.Int (%)	2θ GBDM2 (⁰)	Rel.Int (%)	2θ GBDM3 (⁰)	Rel.Int (%)	hkl
*10.945	22.2	*10.89	36.4	*10.895	27.3	*11.01	28	200, 20
*11.79	58.3	*11.73	71.1	*11.735	70	*11.905	74.8	200, 20
12.3	8.4	12.235	10.9	12.2	8.7	12.38	5.7	210
14.865	9	14.785	12.2	14.825	12.1	14.95	10.4	21
15.3	11.1	15.235	10.5	15.245	11	15.445	7.5	220
*16.29	28.1	*16.24	25.3	*16.235	33.1	*16.385	48.1	300, 211, 30
*18.605	22.4	*18.555	28.1	*18.57	31.5	*18.715	34.3	311
19.01	100	18.945	100	18.95	100	19.09	98.9	222, 22
*19.51	56.1	*19.445	66.6	*19.455	62.1	*19.59	41.1	222, 22
20.095	4.9	20.04	5.4	20.045	4.7	20.25	4.4	320, 31
20.79	29.1	20.715	35.4	20.755	33.5	-	-	321
21.06	62	20.995	61.7	20.995	65.4	21.155	100	321
*21.955	26.1	*21.885	31.4	*21.89	27.7	*22.01	23.8	400, 40
*22.915	30.4	*22.87	34.1	*22.875	35.4	*23.03	55.6	410, 322
23.24	42.7	-	-	23.2	41.7	23.35	59.5	411, 330
24.135	4.6	24.07	5.4	24.075	4.6	24.125	4.4	331,32
-	-	-	-	**24.56	6.8	-	-	331, 32
24.675	5.8	24.625	7	25.13	6.7	24.73	6.5	420

Keterangan : (*) peak utama, (**) peak baru

Tabel 4
Perbandingan spektrum difraksi sinar-x dari berbagai kristal glibenklamid dengan pelarut metanol (lanjutan)

2θ GBD (⁰)	Rel.Int (%)	2θ GBDM1 (⁰)	Rel.Int (%)	2θ GBDM2 (⁰)	Rel.Int (%)	2θ GBDM3 (⁰)	Rel.Int (%)	hkl
25.955	3.5	26.3	4.4	25.925	3.1	26.065	5.9	332
-	-	-	-	-	-	**27.04	3.5	422
27.68	20.6	-	-	-	-	-	-	500, 430, 50
*27.76	22.4	*27.69	22.5	*27.725	21.5	*27.83	29.4	500, 430, 50
28.585	2.4	-	-	28.585	3.3	28.205	15.1	510, 431
29	4	28.92	5.3	28.91	5.1	29.09	4.2	511, 333, 33
29.4	7.9	29.32	6.9	29.335	7.2	29.455	7.1	42
29.92	3.1	-	-	29.83	2.8	-	-	520, 432
*30.36	13.9	*30.255	9.3	*30.33	10.5	*30.41	27.7	521
-	-	**31.78	9.6	**31.755	9.8	-	-	440
*31.825	11.5	*32.23	9.7	*32.285	10.3	*31.925	22.3	522, 441
32.55	5.4	-	-	-	-	32.47	17.9	530, 433
-	-	-	-	-	-	**33.47	2.5	600, 442, 60
33.995	2.7	33.865	2.7	33.93	2	34.025	3.7	610, 43
36.835	3.7	36.71	3.7	36.85	2.5	36.955	9.2	533, 61
37.505	5.6	37.41	5.3	37.375	5	37.565	13.02	630, 542
-	-	-	-	-	-	**42.09	8.7	642
-	-	**42.77	1.7	-	-	**42.51	5.2	722, 544

Keterangan : (*) peak utama, (**) peak baru



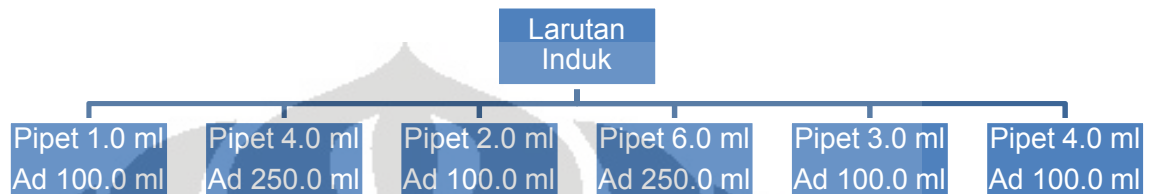
LAMPIRAN

Lampiran 1
Perhitungan jumlah rendemen hasil kristalisasi

Metode	Berat serbuk kristal awal (g)	Berat rendemen serbuk kristal (g)	% rendemen serbuk kristal
GBDE1	2.0054	1.7758	88.5
GBDE2	2.0003	1.8978	94.8
GBDE3	2.0003	0.5874	29.4
GBDM1	2.0067	1.7856	88.9
GBDM2	1.7736	2.0460	84.7
GBDM3	2.0068	1.2495	62.2

Lampiran 2
Perhitungan kurva kalibrasi larutan standar glibenklamid

a. Skema pembuatan larutan standar glibenklamid



b. Perhitungan kurva kalibrasi larutan standar glibenklamid

Larutan induk :

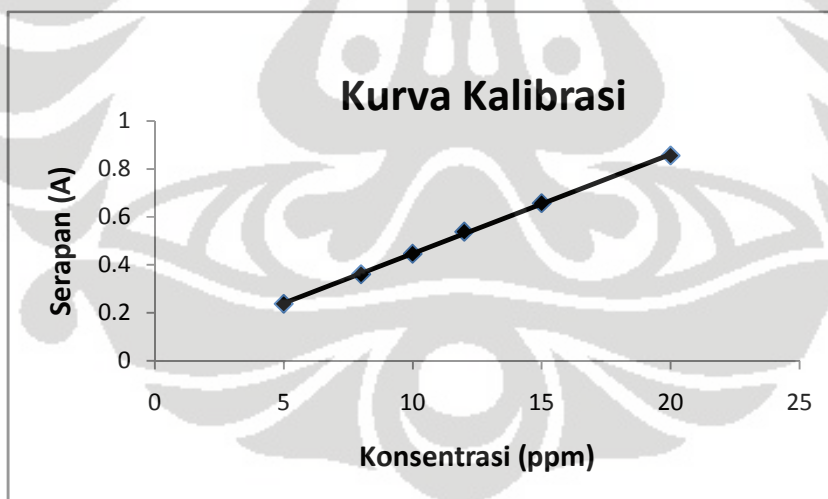
$$\text{Glibenklamid} = \frac{50 \text{ mg}}{100 \text{ ml}} \times 1000 = 500 \text{ ppm}$$

Konsentrasi untuk kurva kalibrasi

- ◆ Pipet 1.0 ml : $\frac{1.0 \text{ ml}}{100 \text{ ml}} \times 500 \text{ ppm} = 5 \text{ ppm}$
- ◆ Pipet 4.0 ml : $\frac{4.0 \text{ ml}}{250 \text{ ml}} \times 500 \text{ ppm} = 8 \text{ ppm}$
- ◆ Pipet 2.0 ml : $\frac{2.0 \text{ ml}}{100 \text{ ml}} \times 500 \text{ ppm} = 10 \text{ ppm}$
- ◆ Pipet 6.0 ml : $\frac{6.0 \text{ ml}}{250 \text{ ml}} \times 500 \text{ ppm} = 12 \text{ ppm}$
- ◆ Pipet 3.0 ml : $\frac{3.0 \text{ ml}}{100 \text{ ml}} \times 500 \text{ ppm} = 15 \text{ ppm}$
- ◆ Pipet 4.0 ml : $\frac{4.0 \text{ ml}}{100 \text{ ml}} \times 500 \text{ ppm} = 20 \text{ ppm}$

Lampiran 3
Data kurva kalibrasi

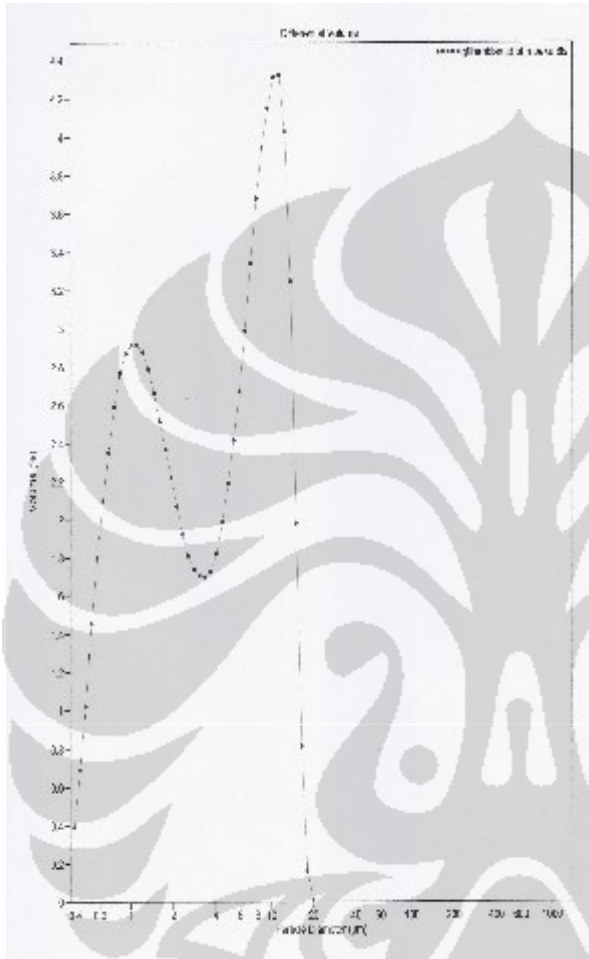
Konsentrasi (x)	Serapan (A)
5 ppm	0.23819
8 ppm	0.36161
10 ppm	0.44653
12 ppm	0.53854
15 ppm	0.65748
20 ppm	0.85576



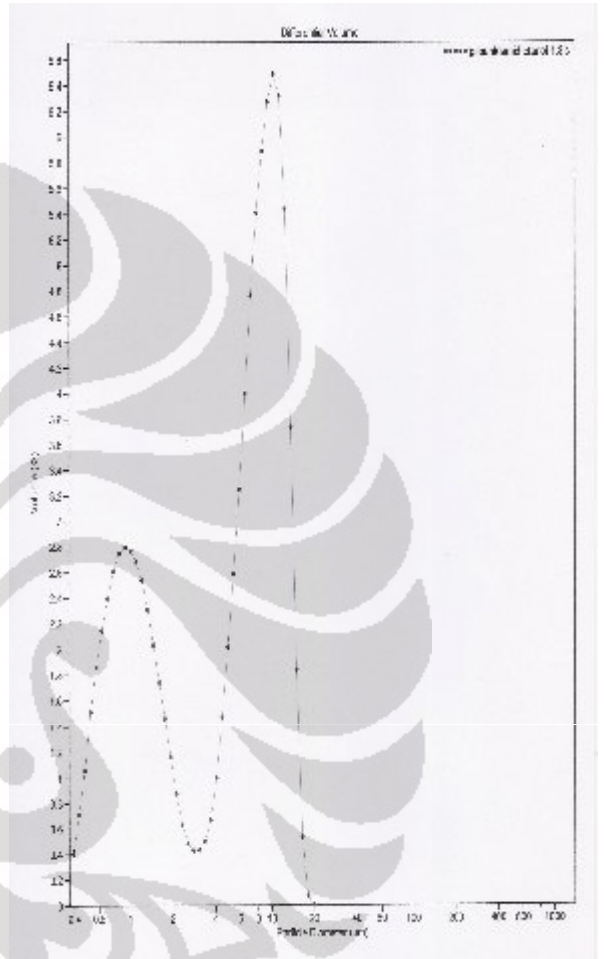
$$y = 0.0339 + 0.04135 x$$
$$r = 0.9997$$

Lampiran 4
Kurva distribusi ukuran partikel

GBD



GBDE1



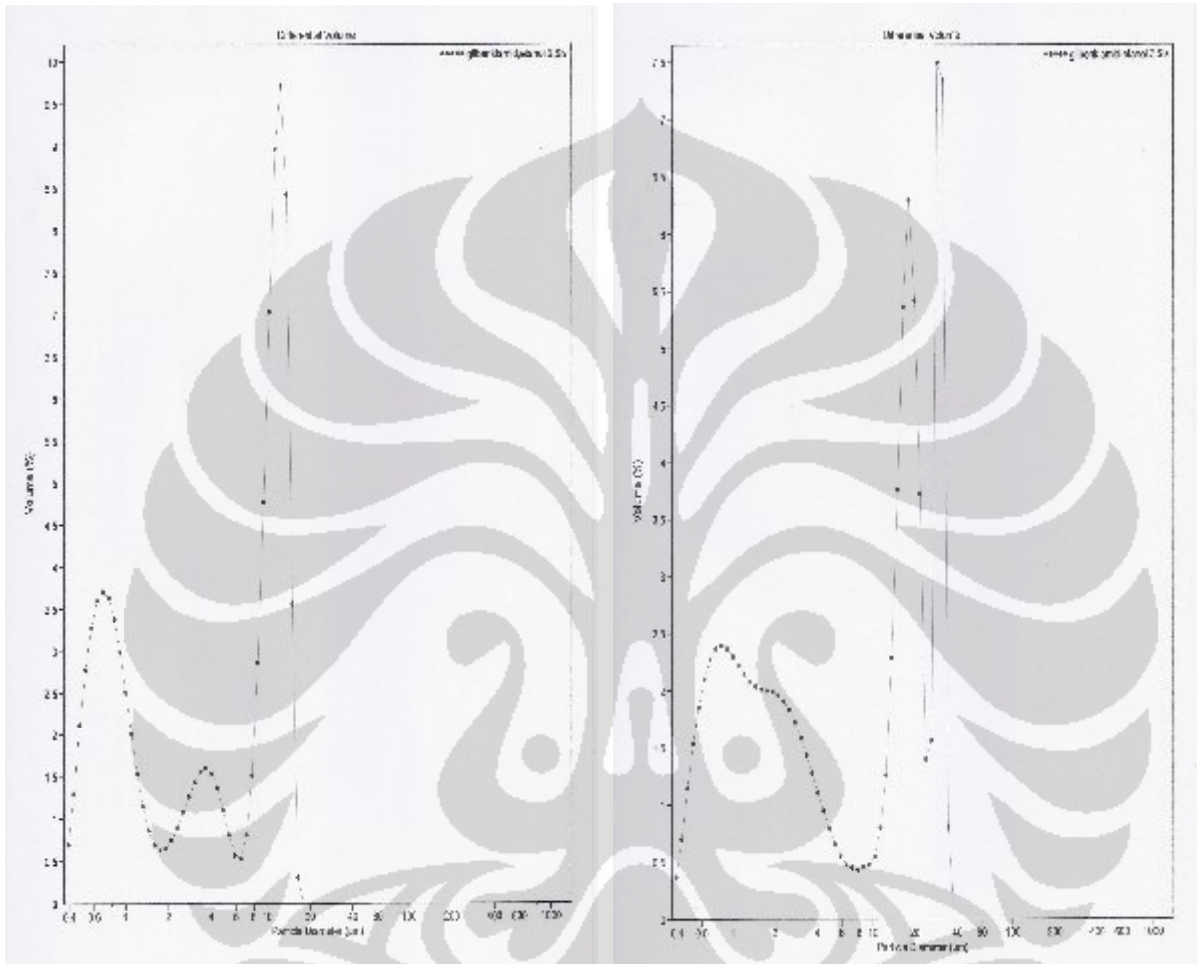
Keterangan : < 1 μm = 19.5%
< 6 μm = 62.2%
< 10 μm = 81.9%
< 20 μm = 100%

Keterangan : < 1 μm = 19.6%
< 6 μm = 48.3%
< 10 μm = 76.8%
< 20 μm = 99.99%

Lampiran 4
Kurva distribusi ukuran partikel (lanjutan)

GBDE2

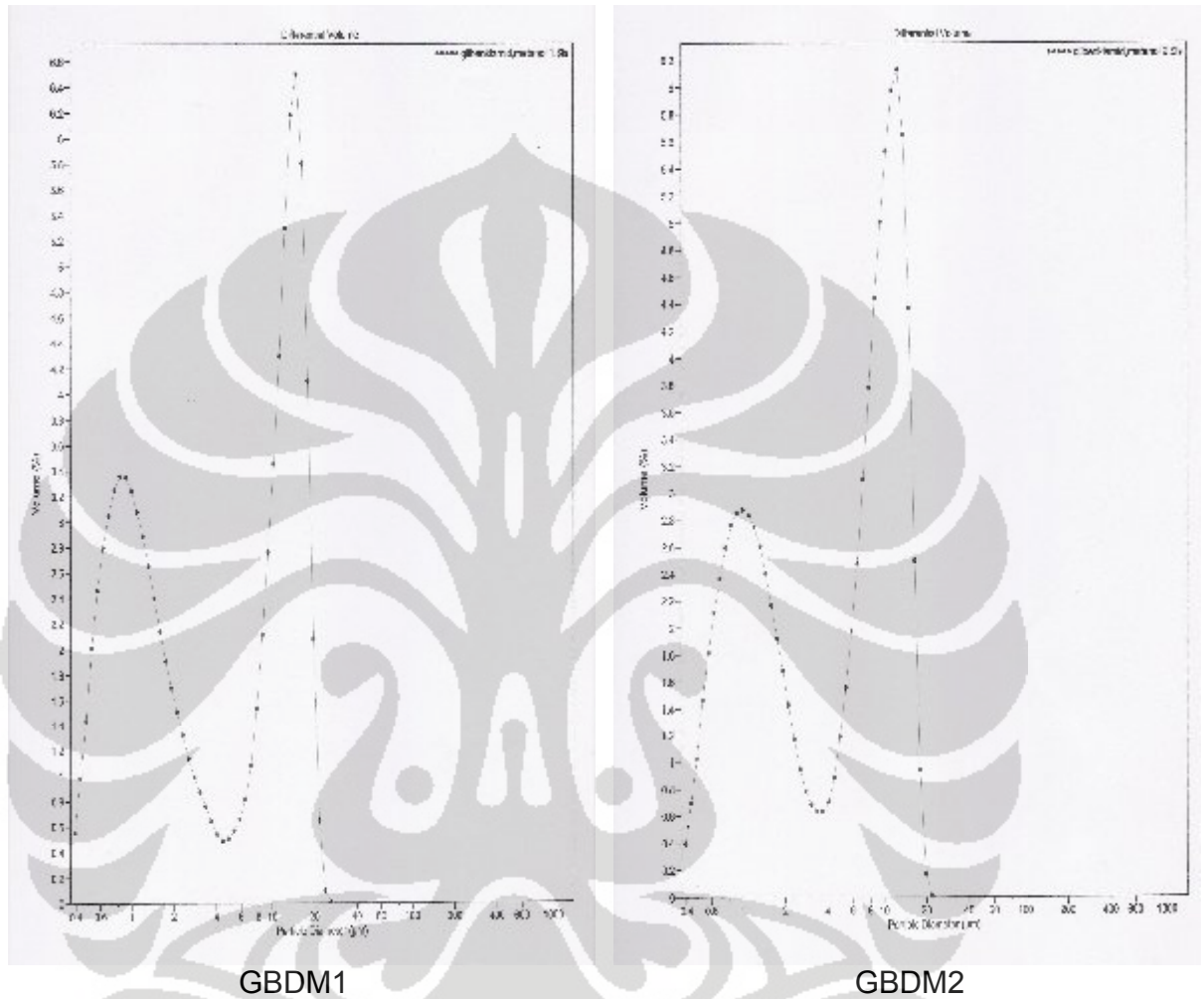
GBDE3



Keterangan : < 1 µm = 28.7%
< 6 µm = 51.3%
< 10 µm = 63.3%
< 20 µm = 100%

Keterangan : < 1 µm = 18.22%
< 6 µm = 49.5%
< 10 µm = 52.1%
< 20 µm = 75.6%

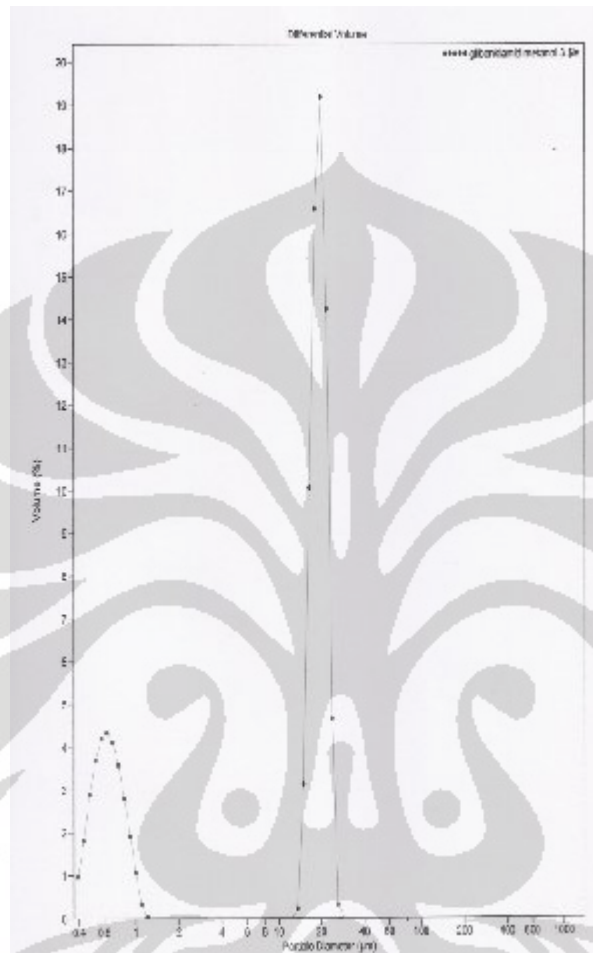
Lampiran 4
Kurva distribusi ukuran partikel (lanjutan)



Keterangan : < 1 µm = 24.9%
 < 6 µm = 53%
 < 10 µm = 62.2%
 < 20 µm = 98.5%

Keterangan : < 1 µm = 19.5%
 < 6 µm = 49.4%
 < 10 µm = 69.8%
 < 20 µm = 99.9%

Lampiran 4
Kurva distribusi ukuran partikel (lanjutan)



GBDM3

Keterangan : < 1 µm = 12.5.9%
< 6 µm = 49.5%
< 10 µm = 54.2%
< 20 µm = 79.3%

Lampiran 5
Data sebaran ukuran partikel serbuk kristal

Diameter (lower) μm	Diff. volume %						
	GBD	GBDE1	GBDE2	GBDE3	GBDM1	GBDM2	GBDM3
0.375	0.39	0.4	0.69	0.37	0.55	0.39	0.97
0.412	0.69	0.72	1.3	0.69	0.98	0.7	1.81
0.452	1.02	1.06	2.12	1.14	1.43	1.03	2.89
0.496	1.45	1.51	2.78	1.53	2.01	1.47	3.69
0.545	1.8	1.86	3.28	1.85	2.46	1.82	4.18
0.598	2.1	2.15	3.6	2.1	2.8	2.11	4.32
0.656	2.35	2.39	3.71	2.27	3.05	2.36	4.1
0.721	2.59	2.61	3.63	2.37	3.25	2.6	3.57
0.791	2.76	2.75	3.38	2.4	3.36	2.76	2.8
0.868	2.87	2.8	2.99	2.37	3.35	2.86	1.9
0.953	2.91	2.77	2.52	2.3	3.24	2.87	1.04
1.047	2.91	2.68	2.01	2.22	3.08	2.83	0.33
1.149	2.88	2.54	1.54	2.14	2.88	2.75	0.024
1.261	2.79	2.31	1.15	2.08	2.65	2.61	0
1.384	2.66	2.03	0.86	2.04	2.4	2.41	0
1.52	2.51	1.74	0.69	2.02	2.14	2.17	0
1.668	2.37	1.45	0.62	2	1.91	1.92	0
1.832	2.22	1.16	0.65	1.99	1.7	1.68	0
2.011	2.07	0.87	0.75	1.96	1.51	1.43	0
2.207	1.92	0.63	0.9	1.91	1.32	1.17	0
2.423	1.81	0.48	1.07	1.83	1.14	0.95	0
2.66	1.74	0.43	1.26	1.72	0.99	0.78	0
2.92	1.71	0.43	1.43	1.59	0.87	0.69	0
3.205	1.7	0.5	1.56	1.44	0.76	0.63	0
3.519	1.73	0.67	1.6	1.28	0.64	0.63	0
3.863	1.82	1	1.54	1.11	0.54	0.7	0
4.24	1.99	1.47	1.37	0.95	0.49	0.89	0
4.655	2.19	2.02	1.1	0.79	0.5	1.19	0
5.11	2.42	2.59	0.81	0.66	0.57	1.56	0
5.61	2.67	3.25	0.57	0.55	0.66	1.98	0
6.158	2.98	4	0.53	0.47	0.82	2.48	0
6.76	3.34	4.75	0.81	0.45	1.09	3.1	0
7.421	3.68	5.41	1.52	0.43	1.54	3.78	0
8.147	3.95	5.88	2.87	0.46	2.12	4.44	0
8.943	4.15	6.27	4.77	0.48	2.76	5	0
9.818	4.31	6.49	7.03	0.55	3.46	5.53	0
10.78	4.33	6.32	8.97	0.8	4.29	5.97	0
11.83	4.03	5.44	9.72	1.26	5.29	6.13	0

Lampiran 5
Data sebaran ukuran partikel serbuk kristal (lanjutan)

Diameter (lower) μm	Diff. volume %						
	GBD	GBDE1	GBDE2	GBDE3	GBDM1	GBDM2	GBDM3
12.99	3.25	3.74	8.42	2.29	6.18	5.65	0.22
14.26	1.98	1.84	3.57	3.76	6.5	4.36	3.13
15.65	0.82	0.54	0.31	5.36	5.8	2.5	10.1
17.18	0.16	0.076	0	6.29	4.1	0.94	16.6
18.86	0.014	0.0026	0	5.41	2.08	0.18	19.2
20.71	0	0	0	3.73	0.65	0.012	14.2
22.73	0	0	0	1.4	0.099	0	4.66
24.95	0	0	0	1.57	0.0044	0	0.32
27.39	0	0	0	7.5	0	0	0
30.07	0	0	0	7.35	0	0	0
33.01	0	0	0	0.8	0	0	0

Lampiran 6
 Tabulasi data difraksi sinar-x dari berbagai serbuk kristal

Bentuk Kristal	2θ ($^{\circ}$)	$\sin^2\theta$	Sapprox	S	hkl
GBD	*10.945	0.0089	3.87	4	2 0 0, 2 0
	*11.79	0.0102	4.43	4	2 0 0, 2 0
	12.3	0.0113	4.91	5	2 1 0
	14.865	0.0166	7.22	7	2 1
	15.3	0.0175	7.61	8	2 2 0
	*16.29	0.0199	8.65	9	3 0 0, 2 1 1, 3 0
	*18.605	0.0261	11.35	11	3 1 1
	19.01	0.0272	11.83	12	2 2 2, 2 2
	*19.51	0.0284	12.35	12	2 2 2, 2 2
	20.095	0.0302	13.13	13	3 2 0, 3 1
	20.79	0.032	13.91	14	3 2 1
	21.06	0.0332	14.43	14	3 2 1
	*21.955	0.0358	15.57	16	4 0 0, 4 0
	*22.915	0.0391	17.00	17	4 1 0, 3 2 2
	23.24	0.0404	17.57	18	4 1 1, 3 3 0
	24.135	0.0432	18.78	19	3 3 1, 3 2
	24.675	0.0454	19.74	20	4 2 0
	25.955	0.0498	21.65	22	3 3 2
	27.68	0.0569	24.74	25	5 0 0, 4 3 0, 5 0
	*27.76	0.0569	24.74	25	5 0 0, 4 3 0, 5 0
	28.585	0.0602	26.17	26	5 1 0, 4 3 1
	29	0.0627	27.26	27	5 1 1, 3 3 3, 3 3
	29.4	0.0644	28.00	28	4 2
	29.92	0.0661	28.74	29	5 2 0, 4 3 2
	*30.36	0.0679	29.52	30	5 2 1
	*31.825	0.0751	32.65	33	5 2 2, 4 4 1
	32.550	0.0778	33.83	34	5 3 0, 4 3 3
	33.995	0.0845	36.74	37	6 1 0, 4 3
	36.835	0.0996	43.30	43	5 3 3, 6 1
	37.505	0.1028	44.70	45	6 3 0, 5 4 2

Keterangan : (*) peak utama, (**) peak baru

Lampiran 6
 Tabulasi data difraksi sinar-x dari berbagai serbuk kristal (lanjutan)

Bentuk Kristal	2θ ($^{\circ}$)	$\sin^2\theta$	Sapprox	S	hkl
GBDE1	*10.905	0.0089	3.87	4	2 0 0, 2 0
	*11.75	0.0102	4.43	4	2 0 0, 2 0
	14.77	0.0161	7.00	7	2 1
	15.285	0.0175	7.61	8	2 2 0
	*16.285	0.0199	8.65	9	3 0 0, 2 1 1, 3 0
	*18.605	0.0261	11.35	11	3 1 1
	18.985	0.0267	11.61	12	2 2 2, 2 2
	*19.48	0.0284	12.35	12	2 2 2, 2 2
	19.99	0.0296	12.87	13	3 2 0, 3 1
	20.76	0.0320	13.91	14	3 2 1
	21.04	0.0332	14.43	14	3 2 1
	*21.87	0.0358	15.57	16	4 0 0, 4 0
	*22.895	0.0391	17.00	17	4 1 0, 3 2 2
	23.22	0.0404	17.57	18	4 1 1, 3 3 0
	24.075	0.0432	18.78	19	3 3 1, 3 2
	24.605	0.0454	19.74	20	4 2 0
	25.935	0.0498	21.65	22	3 3 2
	*27.645	0.0569	24.74	25	5 0 0, 4 3 0, 5 0
	28.945	0.0618	26.87	27	5 1 1, 3 3 3, 3 3
	29.31	0.0635	27.61	28	4 2
	29.845	0.0661	28.74	29	5 2 0, 4 3 2
	*30.35	0.0679	29.52	30	5 2 1
	*31.81	0.0751	32.65	33	5 2 2, 4 4 1
	32.53	0.0778	33.83	34	5 3 0, 4 3 3
	33.965	0.0845	36.74	37	6 1 0, 4 3
	36.815	0.0996	43.30	43	5 3 3, 6 1
	37.435	0.1028	44.70	45	6 3 0, 5 4 2

Keterangan : (*) peak utama, (**) peak baru

Lampiran 6
 Tabulasi data difraksi sinar-x dari berbagai serbuk kristal (lanjutan)

Bentuk Kristal	2θ ($^{\circ}$)	$\sin^2\theta$	Sapprox	S	hkl
GBDE2	*11.05	0.0092	4.00	4	2 0 0, 2 0
	*11.91	0.0106	4.61	5	2 1 0
	14.985	0.0166	7.22	7	2 1
	15.445	0.0180	7.83	8	2 2 0
	*16.38				
	5	0.0199	8.65	9	3 0 0, 2 1 1, 3 0
	*18.76				
	5	0.0261	11.35	11	3 1 1
	19.115	0.0272	11.83	12	2 2 2, 2 2
	*19.63	0.0290	12.61	13	3 2 0, 3 1
	20.93	0.0326	14.17	14	3 2 1
	21.19	0.0332	14.43	14	3 2 1
	*22.06				
	5	0.0364	15.83	16	4 0 0, 4 0
	*23.08	0.0397	17.26	17	4 1 0, 3 2 2
	23.405	0.0411	17.87	18	4 1 1, 3 3 0
	24.33	0.0439	19.09	19	3 3 1, 3 2
	24.735	0.0454	19.74	20	4 2 0
	25.88	0.0498	21.65	22	3 3 2
	*27.90				
	5	0.0577	25.09	25	5 0 0, 4 3 0, 5 0
	28.285	0.0593	25.78	26	5 1 0, 4 3 1
	28.79	0.0610	26.52	27	5 1 1, 3 3 3, 3 3
	29.495	0.0644	28.00	28	4 2
	30.02	0.0670	29.13	29	5 2 0, 4 3 2
	*30.51				
	5	0.0687	29.87	30	5 2 1
	*31.96				
	5	0.0751	32.65	33	5 2 2, 4 4 1
	32.44	0.0778	33.83	34	5 3 0, 4 3 3
	33.45	0.0826	35.91	36	6 0 0, 4 4 2, 6 0
	34.09	0.0855	37.17	37	6 1 0, 4 3
36.985	0.0996	43.30	43	5 3 3, 6 1	
37.625	0.1039	45.17	45	6 3 0, 5 4 2	
42.56	0.1308	56.87	57	7 2 2, 5 4 4	

Keterangan : (*) peak utama, (**) peak baru

Lampiran 6
 Tabulasi data difraksi sinar-x dari berbagai serbuk kristal (lanjutan)

Bentuk Kristal	2θ (°)	sin ² θ	Sapprox	S	hkl
GBDE3	*11.115	0.0092	4.00	4	2 0 0, 2 0
	*11.97	0.0106	4.61	5	2 1 0
	14.96	0.0166	7.22	7	2 1
	15.46	0.0180	7.83	8	2 2 0
	*16.395	0.0199	8.65	9	3 0 0, 2 1 1, 3 0
	*18.78	0.0261	11.35	11	3 1 1
	19.175	0.0272	11.83	12	2 2 2, 2 2
	*19.625	0.0290	12.61	13	3 2 0, 3 1
	21.185	0.0332	14.43	14	3 2 1
	*22.11	0.0364	15.83	16	4 0 0, 4 0
	*23.01	0.0397	17.26	17	4 1 0, 3 2 2
	23.39	0.0404	17.57	18	4 1 1, 3 3 0
	24.26	0.0439	19.09	19	3 3 1, 3 2
	26.075	0.0506	22.00	22	3 3 3
	27.025	0.0545	23.70	24	4 2 2
	*27.83	0.0577	25.09	25	5 0 0, 4 3 0, 5 0
	28.26	0.0593	25.78	26	5 1 0, 4 3 1
	29.525	0.0644	28.00	28	4 2
	*30.39	0.0679	29.52	30	5 2 1
	30.51	0.0687	29.87	30	5 2 1
	*31.905	0.0751	32.65	33	5 2 2, 4 1 1
	34.135	0.0855	37.17	37	6 1 0, 4 3
	36.935	0.0996	43.30	43	5 3 3, 6 1
	37.55	0.1028	44.70	45	6 3 0, 5 4 2
	42.09	0.1284	55.83	56	6 4 2
	42.49	0.1308	56.87	57	7 2 2, 5 4 4

Keterangan : (*) peak utama, (**) peak baru

Lampiran 6
 Tabulasi data difraksi sinar-x dari berbagai serbuk kristal (lanjutan)

Bentuk Kristal	2θ ($^{\circ}$)	$\sin^2\theta$	Sapprox	S	hkl
GBDM1	*10.89	0.0089	3.87	4	2 0 0, 2 0
	*11.73	0.0102	4.43	4	2 0 0, 2 0
	12.235	0.0113	4.91	5	2 1 0
	14.785	0.0161	7.00	7	2 1
	15.235	0.0175	7.61	8	2 2 0
	*16.24	0.0199	8.65	9	3 0 0, 2 1 1, 3 0
	*18.555	0.0256	11.13	11	3 1 1
	18.945	0.0267	11.61	12	2 2 2, 2 2
	*19.445	0.0284	12.35	12	2 2 2, 2 2
	20.04	0.0302	13.13	13	3 2 0, 3 1
	20.715	0.0320	13.91	14	3 2 1
	20.995	0.0326	14.17	14	3 2 1
	*21.885	0.0358	15.57	16	4 0 0, 4 0
	*22.87	0.0391	17.00	17	4 1 0, 3 2 2
	24.07	0.0432	18.78	19	3 3 1, 3 2
	24.625	0.0454	19.74	20	4 2 0
	26.3	0.0514	22.35	22	3 3 2
	*27.69	0.0569	24.74	25	5 0 0, 4 3 0, 5 0
	28.92	0.0618	26.87	27	5 1 1, 3 3 3, 3 3
	29.32	0.0635	27.61	28	4 2
	*30.255	0.0679	29.52	30	5 2 1
	31.78	0.0741	32.22	32	4 4 0
	*32.23	0.0769	33.43	33	5 2 2, 4 4 1
	33.865	0.0845	36.74	37	6 1 0, 4 3
36.71	0.0986	42.87	43	5 3 3, 6 1	
37.41	0.1028	44.70	45	6 3 0, 5 4 2	
42.77	0.1320	57.39	57	7 2 2, 5 4	

Keterangan : (*) peak utama, (**) peak baru

Lampiran 6
 Tabulasi data difraksi sinar-x dari berbagai serbuk kristal (lanjutan)

Bentuk Kristal	2θ ($^{\circ}$)	$\sin^2\theta$	Sapprox	S	hkl
GBDM2	*10.895	0.0089	3.87	4	2 0 0, 2 0
	*11.735	0.0102	4.43	4	2 0 0, 2 0
	12.2	0.0113	4.91	5	2 1 0
	14.825	0.0166	7.22	7	2 1
	15.245	0.0175	7.61	8	2 2 0
	*16.235	0.0199	8.65	9	3 0 0, 2 1 1, 3 0
	*18.57	0.0256	11.13	11	3 1 1
	18.95	0.0267	11.61	12	2 2 2, 2 2
	*19.455	0.0284	12.35	12	2 2 2, 2 2
	20.045	0.0302	13.13	13	3 2 0, 3 1
	20.755	0.0320	13.91	14	3 2 1
	20.995	0.0326	14.17	14	3 2 1
	*21.89	0.0358	15.57	16	4 0 0, 4 0
	*22.875	0.0391	17.00	17	4 1 0, 3 2 2
	23.2	0.0404	17.57	18	4 1 1, 3 3 0
	24.075	0.0432	18.78	19	3 3 1, 3 2
	24.56	0.0447	19.43	19	3 3 1, 3 2
	25.13	0.0468	20.35	20	4 2 0
	25.925	0.0498	21.65	22	3 3 2
	*27.725	0.0569	24.74	25	5 0 0, 4 3 0, 5 0
	28.585	0.0602	26.17	26	5 1 0, 4 3 1
	28.91	0.0618	26.87	27	5 1 1, 3 3 3, 3 3
	29.335	0.0635	27.61	28	4 2
	29.83	0.0661	28.74	29	5 2 0, 4 3 2
	*30.33	0.0679	29.52	30	5 2 1
	31.755	0.0741	32.22	32	4 4 0
	*32.285	0.0769	33.43	33	5 2 2, 4 4 1
	33.93	0.0845	36.74	37	6 1 0, 4 3
	36.85	0.0996	43.30	43	5 3 3, 6 1
	37.375	0.1017	44.22	44	6 2 2

Keterangan : (*) peak utama, (**) peak baru

Lampiran 6
 Tabulasi data difraksi sinar-x dari berbagai serbuk kristal (lanjutan)

Bentuk Kristal	2θ ($^{\circ}$)	$\sin^2\theta$	Sapprox	S	hkl
GBDM3	*11.01	0.0092	4.00	4	2 0 0, 2 0
	*11.905	0.01064	4.63	5	2 0 0, 2 0
	12.38	0.0113	4.91	5	2 1 0
	14.95	0.0166	7.22	7	2 1
	15.445	0.0180	7.83	8	2 2 0
	*16.385	0.0199	8.65	9	3 0 0, 2 1 1, 3 0
	*18.715	0.0261	11.35	11	3 1 1
	19.09	0.0272	11.83	12	2 2 2, 2 2
	*19.59	0.0284	12.35	12	2 2 2, 2 2
	20.25	0.0308	13.39	13	3 2 0, 3 1
	21.155	0.0332	14.43	14	3 2 1
	*22.01	0.0364	15.83	16	4 0 0, 4 0
	*23.03	0.0397	17.26	17	4 1 0, 3 2 2
	23.35	0.0404	17.57	18	4 1 1, 3 3 0
	24.215	0.0439	19.09	19	3 3 1, 3 2
	24.73	0.0454	19.74	20	4 2 0
	26.065	0.0506	22.00	22	3 3 2
	27.04	0.0545	23.70	24	4 2 2
	*27.83	0.0577	25.09	25	5 0 0, 4 3 0, 5 0
	28.205	0.0593	25.78	26	5 1 0, 4 3 1
	29.09	0.0627	27.26	27	5 1 1, 3 3 3, 3 3
	29.455	0.0644	28.00	28	4 2
	*30.41	0.0687	29.87	30	5 2 1
	30.525	0.0687	29.87	30	5 2 1
	*31.925	0.0751	32.65	33	5 2 2, 4 4 1
	32.47	0.0778	33.83	34	5 3 0, 4 3 3
	34.025	0.0855	37.17	37	6 1 0, 4 3
	36.955	0.0996	43.30	43	5 3 3, 6 1
	37.565	0.1028	44.70	45	6 3 0, 5 4 2
	42.09	0.1284	55.83	56	6 4 2
	42.51	0.1308	56.87	57	7 2 2, 5 4 4

Keterangan : (*) peak utama, (**) peak baru

Lampiran 7
Perhitungan data difraktogram sinar-x (5)

Cara perhitungan data difraktogram sinar-x adalah sebagai berikut :

- Tentukan nilai $\sin^2\theta$

Terlebih dahulu dihitung nilai θ dari setiap sudut pantul (2θ), lalu lihat pada tabel nilai $\sin^2\theta$ (lampiran 8)

$$\begin{aligned} \text{Contoh : } 2\theta &= 10.945 \\ \theta &= \frac{10.945}{2} \\ &= 5.4725 \text{ (lihat tabel } \sin^2\theta) \\ \sin^2\theta &= 0.0089 \end{aligned}$$

- Tiga harga $\sin^2\theta$ pertama dicatat menjadi 3 kolom. Kemudian bagi masing-masing harga sedemikian rupa dengan sejumlah bilangan sampai diperoleh besaran yang sama dalam ketiga kolom. Harga $\sin^2\theta$ dengan besaran yang sama adalah ($\sin^2\theta_{100}$).

Contoh :

Difraktogram serbuk kristal GBD (lampiran 6)

Angka	$\sin^2\theta(1)$	$\sin^2\theta(2)$	$\sin^2\theta(3)$
1	0.0089	0.0102	0.0113
2	0.0051	0.0058	0.0065
3	0.0034	0.0039	0.0043
4	0.0027	0.00361	0.0034
5	0.0023	0.0026	0.0029

6	0.0020	0.0023	0.0025
7	0.0018	0.0020	0.0023

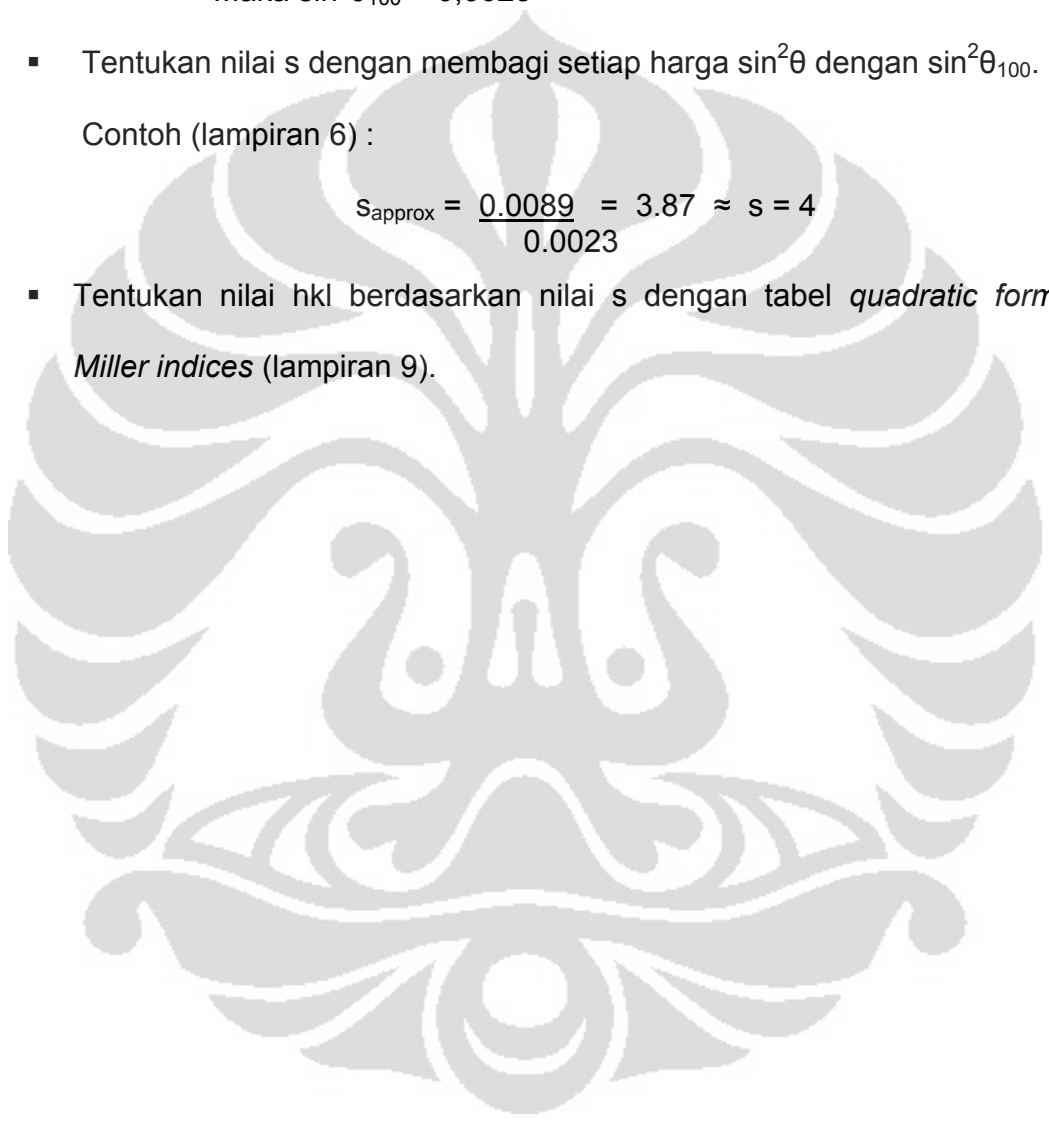
Maka $\sin^2\theta_{100} = 0,0023$

- Tentukan nilai s dengan membagi setiap harga $\sin^2\theta$ dengan $\sin^2\theta_{100}$.

Contoh (lampiran 6) :

$$s_{\text{approx}} = \frac{0.0089}{0.0023} = 3.87 \approx s = 4$$

- Tentukan nilai hkl berdasarkan nilai s dengan tabel *quadratic form of Miller indices* (lampiran 9).



Lampiran 8
 Nilai $\sin^2 \theta$ (23)

θ°										Differences					
	.0	.1	.2	.3	.4	.5	.6	.7	.8	.9	.01	.02	.03	.04	.05
00	.0000	0000	0000	0000	0000	0001	0001	0001	0001	0002	0002				
1	.0003	0004	0004	0005	0006	0007	0008	0009	0010	0011					
2	.0012	0013	0015	0016	0018	0019	0021	0022	0024	0026					
3	.0027	0029	0031	0033	0035	0037	0039	0042	0044	0046					
4	.0049	0051	0054	0056	0059	0062	0064	0067	0070	0073					
5	.0076	0079	0082	0085	0089	0092	0095	0099	0102	0106					
6	.0109	0113	0117	0120	0124	0128	0132	0136	0140	0144					
7	.0149	0153	0157	0161	0166	0170	0175	0180	0184	0189					
8	.0194	0199	0203	0208	0213	0218	0224	0229	0234	0239					
9	.0245	0250	0256	0261	0267	0272	0278	0284	0290	0296					
10	.0302	0308	0314	0320	0326	0332	0338	0345	0351	0358	1	1	2	2	3
1	.0364	0371	0377	0384	0391	0397	0404	0411	0418	0425	1	1	2	3	3
2	.0432	0439	0447	0454	0461	0468	0476	0483	0491	0498	1	1	2	3	4
3	.0506	0514	0521	0529	0537	0545	0553	0561	0569	0577	1	2	2	3	4
4	.0585	0593	0602	0610	0618	0627	0635	0644	0653	0661	1	2	3	3	4
15	.0670	0679	0687	0696	0705	0714	0723	0732	0741	0751	1	2	3	4	4
6	.0760	0769	0778	0788	0797	0807	0816	0826	0835	0845	1	2	3	4	5
7	.0855	0865	0874	0884	0894	0904	0914	0924	0934	0945	1	2	3	4	5
8	.0955	0965	0976	0986	0996	1007	1017	1028	1039	1049	1	2	3	4	5
9	.1060	1071	1082	1092	1103	1114	1125	1136	1147	1159	1	2	3	4	6
20	.1170	1181	1192	1204	1215	1226	1238	1249	1261	1273	1	2	3	5	6
1	.1284	1296	1308	1320	1331	1343	1355	1367	1379	1391	1	2	4	5	6
2	.1403	1415	1428	1440	1452	1464	1477	1489	1502	1514	1	2	4	5	6
3	.1527	1539	1552	1565	1577	1590	1603	1616	1628	1641	1	3	4	5	6
4	.1654	1667	1680	1693	1707	1720	1733	1746	1759	1773	1	3	4	5	7
25	.1786	1799	1813	1826	1840	1853	1867	1881	1894	1908	1	3	4	5	7
6	.1922	1935	1949	1963	1977	1991	2005	2019	2033	2047	1	3	4	6	7
7	.2061	2075	2089	2104	2118	2132	2146	2161	2175	2190	1	3	4	6	7
8	.2204	2219	2233	2248	2262	2277	2291	2306	2321	2336	1	3	4	6	7
9	.2350	2365	2380	2395	2410	2425	2440	2455	2470	2485	2	3	5	6	8
30	.2500	2515	2530	2545	2561	2576	2591	2607	2622	2637	2	3	5	6	8
1	.2653	2668	2684	2699	2715	2730	2746	2761	2777	2792	2	3	5	6	8
2	.2808	2824	2840	2855	2871	2887	2903	2919	2934	2950	2	3	5	6	8
3	.2966	2982	2998	3014	3030	3046	3062	3079	3095	3111	2	3	5	6	8
4	.3127	3143	3159	3176	3192	3208	3224	3241	3257	3274	2	3	5	7	8
35	.3290	3306	3323	3339	3356	3372	3398	3405	3422	3438	2	3	5	7	8
6	.3455	3472	3488	3505	3521	3538	3555	3572	3588	3605	2	3	5	7	8
7	.3622	3639	3655	3672	3689	3706	3723	3740	3757	3773	2	3	5	7	8
8	.3790	3807	3824	3841	3858	3875	3892	3909	3926	3943	2	3	5	7	8
9	.3960	3978	3995	4012	4029	4026	4063	4080	4097	4115	2	3	5	7	9
40	.4312	4149	4166	4183	4201	4218	4235	4252	4270	4287	2	3	5	7	9
1	.4304	4321	4339	4356	4373	4391	4408	4425	4443	4460	2	3	5	7	9
2	.4477	4495	4512	4529	4547	4564	4582	4599	4616	4634	2	3	5	7	9
3	.4651	4669	4686	4703	4721	4738	4756	4773	4791	4808	2	3	5	7	9
4	.4826	4843	4860	4878	4895	4913	4930	4948	4965	4983	2	3	5	7	9
45	.5000	5017	5035	5052	5070	5087	5105	5122	5140	5157	2	3	5	7	9
6	.5147	5192	5209	5227	5244	5262	5279	5297	5314	5331	2	3	5	7	9
7	.5349	5366	5384	5401	5418	5436	5453	5471	5488	5505	2	3	5	7	9
8	.5523	5540	5557	5575	5592	5609	5627	5644	5661	5679	2	3	5	7	9
9	.5696	5713	5730	5748	5765	5782	5799	5817	5834	5851	2	3	5	7	9

Lampiran 8
 Nilai $\sin^2 \theta$ (23) (lanjutan)

θ°	Differences														
	.0	.1	.2	.3	.4	.5	.6	.7	.8	.9	.01	.02	.03	.04	.05
50	.5868	5885	5903	5920	5937	5954	5971	5988	6005	6022	2	3	5	7	9
1	.6040	6057	6074	6091	6108	6125	6142	6159	6176	6193	2	3	5	7	9
2	.6210	6227	6243	6260	6277	6294	6311	6328	6345	6361	2	3	5	7	8
3	.6378	6395	6412	6428	6445	6462	6479	6495	6515	6528	2	3	5	7	8
4	.6545	6562	6578	6595	6611	6628	6644	6661	6677	6694	2	3	5	7	8
55	.6710	6726	6743	6759	6776	6792	6808	6824	6841	6857	2	3	5	7	8
6	.6873	6889	6905	6921	6938	6954	6970	6986	7002	7018	2	3	5	7	8
7	.7034	7050	7066	7081	7097	7113	7129	7145	7160	7176	2	3	5	6	8
8	.7192	7208	7223	7239	7254	7270	7285	7301	7316	7332	2	3	5	6	8
9	.7347	7363	7378	7393	7409	7424	7439	7455	7470	7485	2	3	5	6	8
60	.7500	7515	7530	7545	7560	7575	7590	7605	7620	7635	2	3	5	6	8
1	.7650	7664	7679	7694	7709	7723	7738	7752	7767	7781	2	3	5	6	8
2	.7796	7810	7825	7839	7854	7868	7882	7896	7911	7925	1	3	4	6	7
3	.7939	7953	7967	7981	7995	8009	8023	8037	8051	8065	1	3	4	6	7
4	.8078	8092	8106	8119	8133	8147	8160	8174	8187	8201	1	3	4	6	7
65	.8214	8227	8241	8245	8267	8280	8293	8307	8320	8333	1	3	4	5	7
6	.8346	8359	8371	8384	8397	8410	8423	8435	8448	8461	1	3	4	5	7
7	.8473	8486	8498	8511	8523	8536	8548	8560	8572	8585	1	3	4	5	6
8	.8597	8609	8621	8633	8645	8657	8669	8680	8692	8704	1	2	4	5	6
9	.8716	8727	8739	8751	8762	8774	8785	8796	8808	8819	1	2	4	5	6
70	.8830	8841	8853	8864	8875	8886	8897	8908	8918	8929	1	2	3	5	6
1	.8940	8951	8961	8972	8983	8993	9004	9014	9024	9035	1	2	3	4	6
2	.9045	9055	9066	9076	9086	9096	9106	9116	9126	9135	1	2	3	4	5
3	.9145	9155	9165	9174	9184	9193	9203	9212	9222	9231	1	2	3	4	5
4	.9240	9249	9259	9268	9277	9286	9295	9304	9313	9321	1	2	3	4	5
75	.9330	9339	9347	9356	9365	9373	9382	9390	9398	9407	1	2	3	4	4
6	.9415	9423	9431	9439	9447	9455	9463	9471	9479	9486	1	2	3	3	4
7	.9494	9502	9509	9517	9524	9532	9539	9546	9553	9561	1	2	2	3	4
8	.9568	9575	9582	9589	9596	9603	9609	9616	9623	9629	1	1	2	3	4
9	.9636	9642	9649	9655	9662	9668	9674	9680	9686	9692	1	1	2	3	3
80	.9698	9704	9710	9716	9722	9728	9733	9739	9744	9750	1	1	2	2	3
1	.9755	9761	9766	9771	9776	9782	9787	9792	9797	9801					
2	.9806	9811	9816	9820	9825	9830	9834	9839	9843	9847					
3	.9851	9856	9860	9864	9868	9872	9876	9880	9883	9887					
4	.9891	9894	9898	9901	9905	9908	9911	9915	9918	9921					
85	.9924	9927	9930	9933	9936	9938	9941	9944	9946	9949	Interpolate				
6	.9951	9954	9956	9958	9961	9963	9965	9967	9969	9971					
7	.9973	9974	9976	9978	9979	9981	9982	9984	9985	9987					
8	.9988	9989	9990	9991	9992	9993	9994	9995	9996	9996					
9	.9997	9998	9998	9999	9999	9999	1.00	1.00	1.00	1.00					

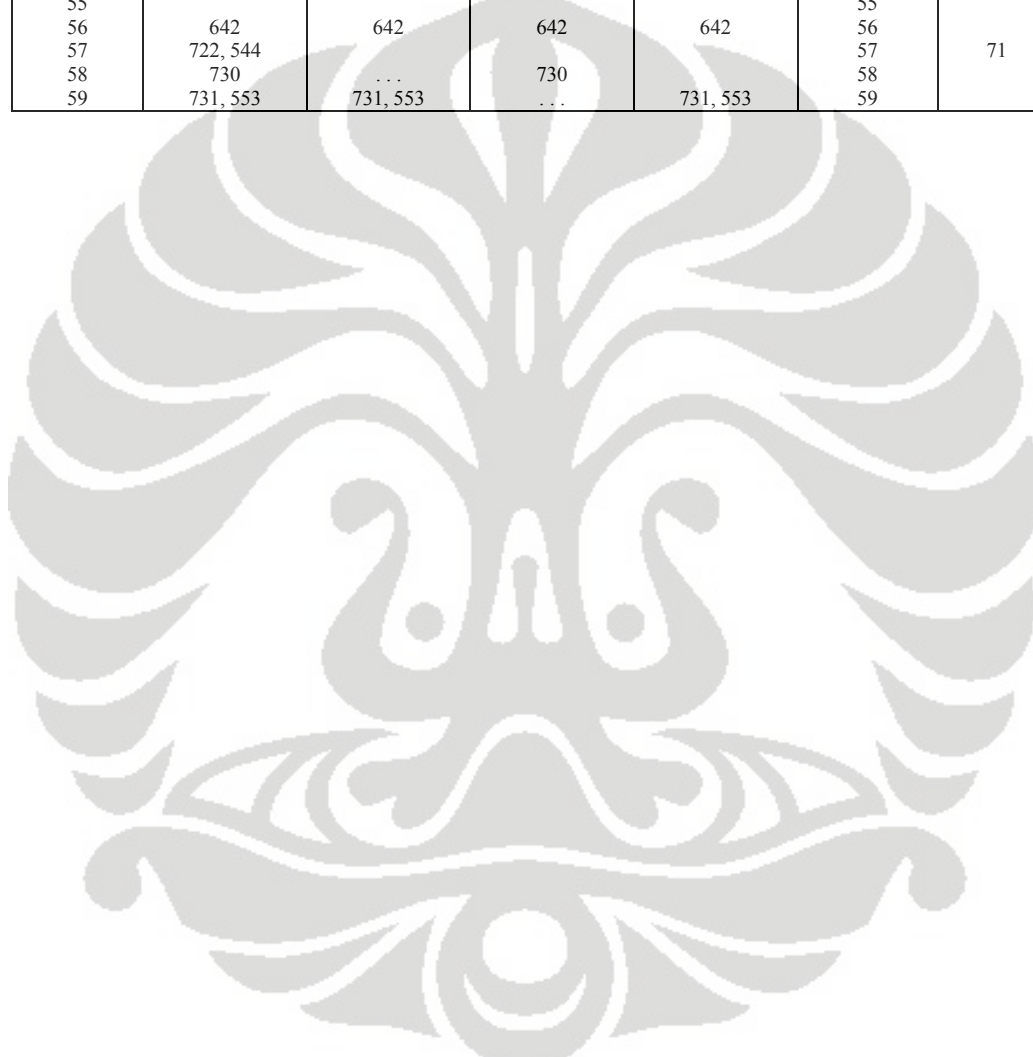
Lampiran 9
Quadratic forms of Miller indices (23)

$h^2+k^2+l^2$	Cubic				Hexagonal	
	Simple	Face-centered	Body-Centered	Diamond	$h^2+k^2+l^2$	hk
1	100				1	10
2	110	...	110		2	
3	111	111	...	111	3	11
4	200	200	200		4	20
5	210				5	
6	211	...	211		6	
7					7	21
8	220	220	220	220	8	
9	300, 221				9	30
10	310	...	310		10	
11	311	311	...	311	11	
12	222	222	222		12	22
13	320				13	31
14	321	...	321		14	
15					15	
16	400	400	400	400	16	40
17	410, 322				17	
18	411, 330	...	411, 330		18	
19	331	331	...	331	19	32
20	420	420	420		20	
21	421				21	41
22	332	...	332		22	
23					23	
24	422	422	422	422	24	
25	500, 430				25	50
26	510, 431	...	510, 431		26	
27	511, 333	511, 333	...	511, 333	27	33
28					28	42
29	520, 432				29	
30	521	...	521		30	
31					31	51
32	440	440	440	440	32	
33	522, 441				33	
34	530, 433	...	530, 433		34	
35	531	531	...	531	35	
36	600, 442	600, 442	600, 442		36	60
37	610				37	43
38	611, 532	...	611, 532		38	
39					39	52
40	620	620	620	620	40	
41	621, 540, 443				41	
42	541	...	541		42	
43	533	533	...	533	43	61
44	622	622	622		44	
45	630, 542				45	
46	631	...	631		46	
47					47	
48	444	444	444	444	48	44
49	700, 632				49	70, 53

Lampiran 9

Quadratic forms of Miller indices (23) (lanjutan)

$h^2+k^2+l^2$	Cubic				Hexagonal	
	Simple	Face-centered	Body-Centered	Diamond	$h^2+k^2+l^2$	Hk
50	710, 550, 543	...	710, 550, 543		50	
51	711, 551	711, 551	...	711, 551	51	
52	640	640	640		52	62
53	720, 641				53	
54	721, 633, 552	...	721, 633, 552		54	
55					55	
56	642	642	642	642	56	
57	722, 544				57	71
58	730	...	730		58	
59	731, 553	731, 553	...	731, 553	59	



Lampiran 10
Cara perhitungan uji disolusi

Rincian data hasil uji disolusi tiap serbuk kristal adalah sebagai berikut :

t (menit)	Sampel	A	C (ppm)	Jumlah terdisolusi (mg)	% terdisolusi
15	GBD	0.3708	8.15	0.815	3.94
	GBDE1	0.3231	6.99	0.699	3.43
	GBDE2	0.3463	7.55	0.755	3.65
	GBDE3	0.2790	5.93	0.593	2.88
	GBDM1	0.4657	10.44	1.044	5.19
	GBDM2	0.5846	12.45	1.245	6.10
	GBDM3	0.3491	7.62	0.762	3.77
	GBD	0.3992	8.84	0.965	4.66
30	GBDE1	0.3929	8.68	0.938	4.60
	GBDE2	0.3587	7.85	0.861	4.16
	GBDE3	0.3411	7.43	0.802	3.89
	GBDM1	0.5846	13.32	1.436	7.15
	GBDM2	0.5311	12.04	1.322	6.45
	GBDM3	0.4522	10.12	1.088	5.39
	GBD	0.4291	9.56	1.126	5.44
	45	GBDE1	0.4336	9.67	1.123
GBDE2		0.4004	8.86	1.040	5.03
GBDE3		0.3774	8.31	0.964	4.68
GBDM1		0.6795	15.61	1.799	8.95
GBDM2		0.6178	14.12	1.657	8.12
GBDM3		0.4953	11.16	1.293	6.40
GBD		0.4617	10.35	1.300	6.28
60		GBDE1	0.4464	9.98	1.251
	GBDE2	0.4112	9.12	1.155	5.58
	GBDE3	0.3874	8.55	1.072	5.20
	GBDM1	0.6885	15.83	1.977	9.83
	GBDM2	0.6646	15.25	1.911	9.37
	GBDM3	0.5847	13.32	1.621	8.02

Bobot serbuk kristal yang ditimbang :

GBD = 20.7 mg	GBDM1 = 20.1 mg
GBDE1 = 20.4 mg	GBDM2 = 20.4 mg
GBDE2 = 20.7 mg	GBDM3 = 20.2 mg
GBDE3 = 20.6 mg	

$$\begin{aligned} \%I &= (C_1 \times V) \times 1/B \times 100\% \\ \%II &= [(C_2 \times V) + (C_1 \times V_s)] \times 1/B \times 100\% \\ \%III &= [(C_3 \times V) + (C_1 + C_2) V_s] \times 1/B \times 100\% \\ \%IV &= [(C_4 \times V) + (C_1 + C_2 + C_3) V_s] \times 1/B \times 100\% \end{aligned}$$

%I : persentase terdissolusi pada waktu t_1
 %II : persentase terdissolusi pada waktu t_2
 %III : persentase terdissolusi pada waktu t_3
 %IV : persentase terdissolusi pada waktu t_4
 V : volume medium uji \rightarrow 100 ml
 V_s : volume sampling \rightarrow 10 ml
 B : bobot serbuk yang ditimbang (mg)
 C : konsentrasi sampel ($\mu\text{g/ml}$)
 diperoleh dari persamaan kurva kalibrasi
 $y = 0.0039 + 0.04135x \rightarrow y = \text{serapan sampel (A)}$
 $x = \text{konsentrasi sampel (C)}$

Contoh : pada GBD (B = 20.7 mg)

No	t (menit)	A	C ($\mu\text{g/ml}$)	% terdissolusi
I	15	0.3708	8.15	3.94
II	30	0.3992	8.84	4.66
III	45	0.4291	9.56	5.44
IV	60	0.4617	10.35	6.28

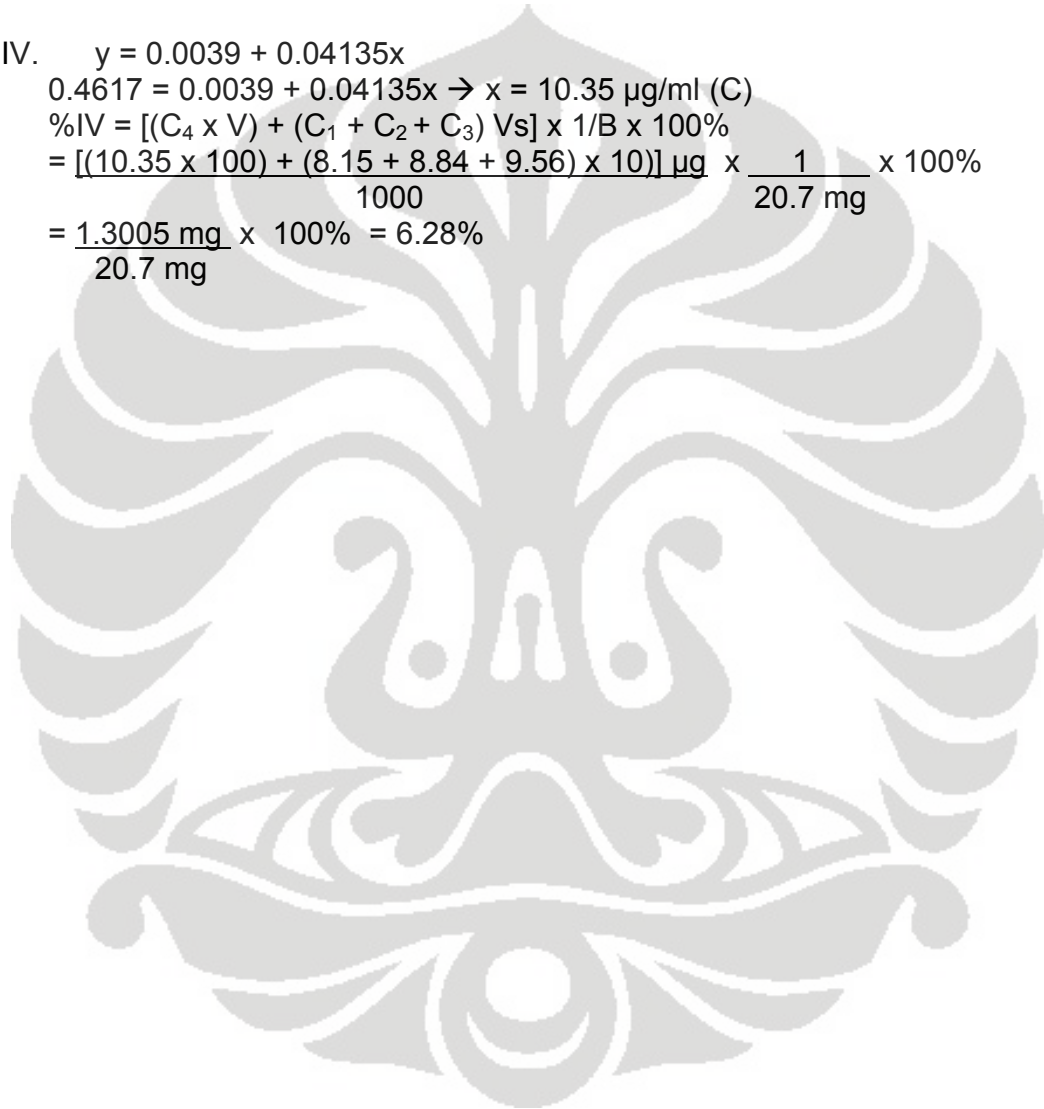
Cara perhitungan :

I. $y = 0.0039 + 0.04135x$
 $0.3708 = 0.0039 + 0.04135x \rightarrow x = 8.15 \mu\text{g/ml (C)}$
 $\%I = (C_1 \times V) \times 1/B \times 100\%$
 $= \frac{(8.15 \times 100) \mu\text{g}}{1000} \times \frac{1}{20.7 \text{ mg}} \times 100\%$
 $= \frac{0.815 \text{ mg}}{20.7 \text{ mg}} \times 100\% = 3.94\%$

II. $y = 0.0039 + 0.04135x$
 $0.3992 = 0.0039 + 0.04135x \rightarrow x = 8.84 \mu\text{g/ml (C)}$
 $\%II = [(C_2 \times V) + (C_1 \times V_s)] \times 1/B \times 100\%$
 $= \frac{[(8.84 \times 100) + (8.15 \times 10)] \mu\text{g}}{1000} \times \frac{1}{20.7 \text{ mg}} \times 100\%$
 $= \frac{0.9655 \text{ mg}}{20.7 \text{ mg}} \times 100\% = 4.66\%$

III. $y = 0.0039 + 0.04135x$
 $0.4291 = 0.0039 + 0.04135x \rightarrow x = 9.56 \mu\text{g/ml (C)}$
 $\%III = [(C_3 \times V) + (C_1 + C_2) Vs] \times 1/B \times 100\%$
 $= \frac{[(9.56 \times 100) + (8.15 + 8.84) \times 10]}{1000} \mu\text{g} \times \frac{1}{20.7 \text{ mg}} \times 100\%$
 $= \frac{1.1259 \text{ mg}}{20.7 \text{ mg}} \times 100\% = 5.44\%$

IV. $y = 0.0039 + 0.04135x$
 $0.4617 = 0.0039 + 0.04135x \rightarrow x = 10.35 \mu\text{g/ml (C)}$
 $\%IV = [(C_4 \times V) + (C_1 + C_2 + C_3) Vs] \times 1/B \times 100\%$
 $= \frac{[(10.35 \times 100) + (8.15 + 8.84 + 9.56) \times 10]}{1000} \mu\text{g} \times \frac{1}{20.7 \text{ mg}} \times 100\%$
 $= \frac{1.3005 \text{ mg}}{20.7 \text{ mg}} \times 100\% = 6.28\%$



Lampiran 11

Cadila Healthcare Limited
291, G.I.D.C. INDUSTRIAL ESTATE AHMEDABAD WAR - 382005 Gujarat (INDIA)
 Phone : +91- 2646 110719/1107111 Fax : 91-2646 150071

**Zydus
Cadila**
Healthcare Limited
(API Division)

**QUALITY ASSURANCE DEPARTMENT
CERTIFICATE OF ANALYSIS**

Product Name		GLIBENCLAMIDE BP	
Batch Number	GC0006/0012	Q.C.A.R. No.	QCC/0013
Batch Quantity	350 Kg	Sample Quantity	100 gm
Mfg. Date	FEB-2008	Exp. Date	JAN-2013
		Release Date	18-02-2008
Storage : Store in tightly closed container at 25°C ± 2°C			

TEST	SPECIFICATIONS	OBSERVATIONS
Description	A white or almost white crystalline powder.	White or crystalline powder
Solubility	Practically insoluble in water, sparingly soluble in methylene chloride, slightly soluble in alcohol and in ethanol, practically insoluble in ether. It dissolves in dilute solution of alkali hydroxides.	Complies
Identification	Test A, B, C, D and E	Complies
Appearance of solution	1% w/v solution in alcohol is clear and colourless.	Complies
Heavy metals	Not more than 20 ppm	Less than 20 ppm
Related substances by TLC	1) Impurity A : Not more than 0.42% 2) Secondary impurities : Not more than 0.20%	Less than 0.42% Less than 0.20%
Loss on drying	Not more than 1.0% w/w	0.45% w/w
Sulphated ash	Not more than 0.10% w/w	0.06% w/w
Assay on dried basis	Not more than 99.0% w/w and not more than 101.0% w/w	99.56% w/w
Residual solvents by HSGC	Methanol : Not more than 500ppm Acetone : Not more than 500ppm 2-Butanone : Not more than 2000ppm Dichloromethane : Not more than 500ppm	780 ppm 41 ppm [EQ] [LOQ]-0.31 ppm [DQ] [LOQ]-0.76 ppm
Particle size	95 % less than 10 micron	7.35 micron
Report : Product complies with the above said specification		

[Signature]
Prepared by

[Signature]
Approved by

Corporate Office : Zydus Tower, Satellite Cross Roads Ahmedabad 380 015, Gujarat (INDIA)
 Phone : +91-79-6862100 (20 Lines), Fax : +91-79-6862363/06 Website : www.zyduscadila.com

Sertifikat analisis glibenklamid