



UNIVERSITAS INDONESIA

**PENGARUH SUPERDISINTEGRAN KALIUM POLAKRILIN
TERHADAP DISOLUSI GLIKLAZIDA DALAM SISTEM
DISPERSI PADAT DENGAN PEMBAWA PVP
PADA TABLET KEMPA LANGSUNG**

SKRIPSI

ILMAN HADI SANTOSO

0706197433

**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
PROGRAM STUDI FARMASI
DEPOK
JULI 2010**



UNIVERSITAS INDONESIA

**PENGARUH SUPERDISINTEGRAN KALIUM POLAKRILIN
TERHADAP DISOLUSI GLIKLAZIDA DALAM SISTEM
DISPERSI PADAT DENGAN PEMBAWA PVP
PADA TABLET KEMPA LANGSUNG**

SKRIPSI

**Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar
Sarjana Farmasi**

ILMAN HADI SANTOSO

0706197433

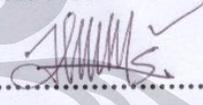
**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
PROGRAM STUDI FARMASI
DEPOK
JULI 2010**

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

**Skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri,
dan semua sumber baik yang dikutip maupun dirujuk
telah saya nyatakan benar.**

Nama : Ilman Hadi Santoso

NPM : 0706197433

Tanda Tangan : 

Tanggal : 05 JULI 2010

HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh :
Nama : Iman Hadi Santoso
NPM : 0706197433
Program Studi : Farmasi
Judul Skripsi : Pengaruh Superdisintegran Kalium Polakrilin terhadap Disolusi Gliklazida dalam Sistem Dispersi Padat dengan Pembawa PVP pada Tablet Kempa Langsung

Telah berhasil dipertahankan di hadapan Dewan Penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi pada Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Indonesia.

DEWAN PENGUJI

Pembimbing	: Sutriyo, MSi	(.....)
Pembimbing	: Dr. Iskandarsyah, MS	(.....)
Penguji	: Dr. Arry Yanuar, MS	(.....)
Penguji	: Dr. Hasan Rachmat M	(.....)
Penguji	: Drs. Jahja Atmadja	(.....)

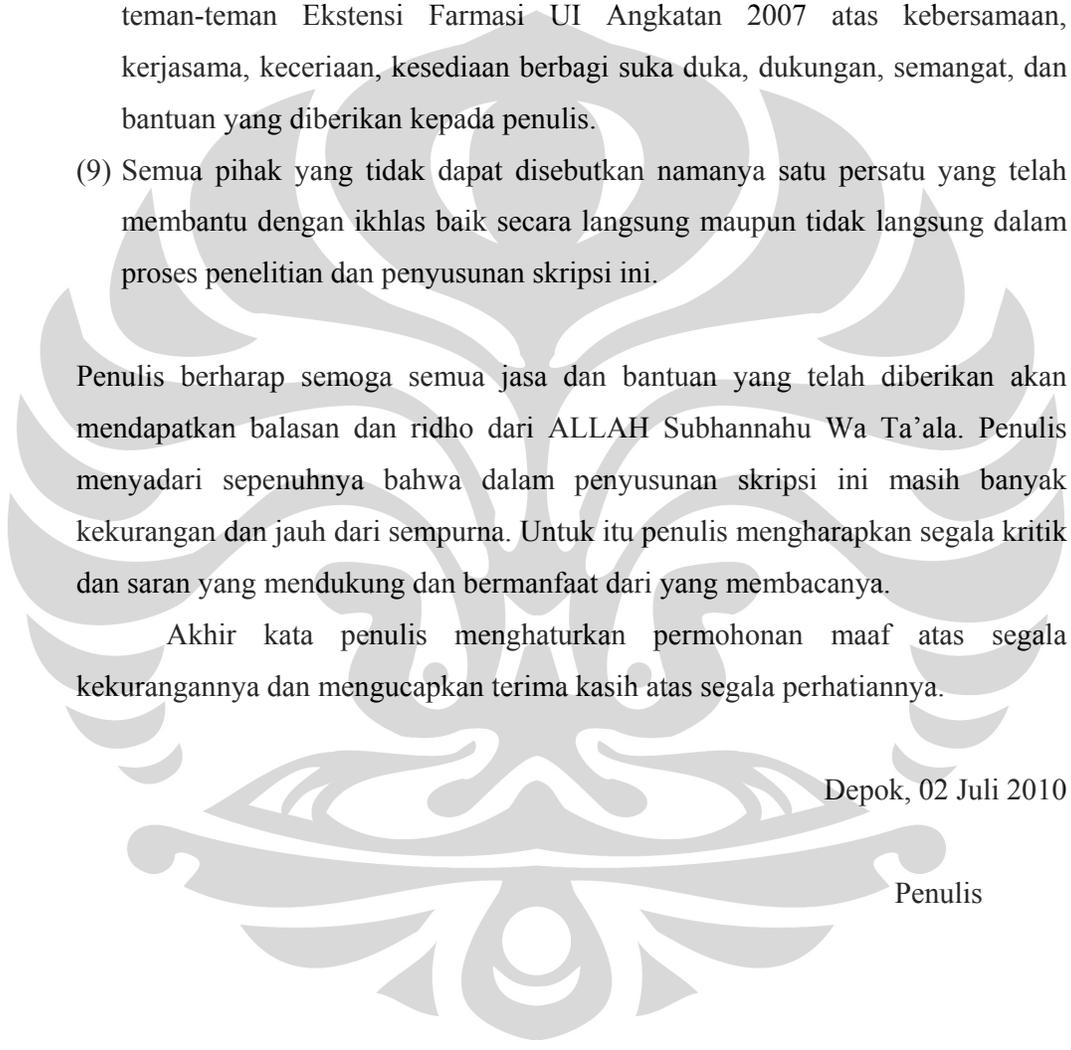
Ditetapkan di : Depok
Tanggal : 12 Juli 2010

KATA PENGANTAR

Alhamdulillahirobbil' alamin, puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat ALLAH Subhannahu Wa Ta'ala, serta shalawat dan salam kepada Rasulullah SAW. Atas semua rahmat, taufik dan hidayah-Nya penulis dapat menyelesaikan skripsi ini yang berjudul "pengaruh superdisintegran kalium polakrilin terhadap disolusi gliklazida dalam sistem dispersi padat dengan pembawa pvp pada tablet kempa langsung".

Skripsi ini diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar sarjana farmasi pada Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Indonesia. Dalam penyusunan skripsi ini penulis banyak mendapatkan bimbingan dan dukungan serta pengarahan baik secara moril maupun materil dari semua pihak. Oleh karena itu, dengan segenap kerendahan dan kesungguhan hati penulis ingin mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

- (1) Dr. Yahdiana Harahap, M.S, selaku Ketua Departemen Farmasi FMIPA UI, yang telah memberikan kesempatan sehingga penulis dapat menimba ilmu di Departemen Farmasi FMIPA UI;
- (2) Dr. Abdul Mun'im MS. Selaku Ketua Program Ekstensi Departemen Farmasi FMIPA UI;
- (3) Dra. Juheini, M.Si. selaku pembimbing akademis yang telah memberikan bimbingan dan bantuan selama penulis menempuh pendidikan di Departemen Farmasi FMIPA UI;
- (4) Sutriyo, Msi selaku pembimbing I dan Dr. Iskandaryah, M.S selaku pembimbing II skripsi yang telah memberikan kesempatan untuk melakukan penelitian ini, serta banyak memberikan bimbingan, ilmu, saran, motivasi, dan bantuan lainnya yang sangat bermanfaat selama penelitian dan penyusunan skripsi;
- (5) Dr. Silvia Surini, M. Pharm. Selaku Ketua Laboratorium Formulasi Tablet yang telah memberikan izin penggunaan tempat dan fasilitas yang ada di Laboratorium Formulasi Tablet FMIPA UI;

- 
- (6) Seluruh staf pengajar, karyawan, dan laboran Departemen Farmasi FMIPA UI yang telah membantu penulis selama masa pendidikan dan penelitian;
 - (7) Orangtua tercinta, kakak-kakak ku dan kekasih tercinta yang senantiasa memberikan doa, semangat, pengertian, perhatian, dan kasih sayang, serta seluruh keluarga atas dukungannya kepada penulis selama ini;
 - (8) Rekan-rekan penelitian di laboratorium formulasi tablet FMIPA UI serta teman-teman Ekstensi Farmasi UI Angkatan 2007 atas kebersamaan, kerjasama, keceriaan, kesediaan berbagi suka duka, dukungan, semangat, dan bantuan yang diberikan kepada penulis.
 - (9) Semua pihak yang tidak dapat disebutkan namanya satu persatu yang telah membantu dengan ikhlas baik secara langsung maupun tidak langsung dalam proses penelitian dan penyusunan skripsi ini.

Penulis berharap semoga semua jasa dan bantuan yang telah diberikan akan mendapatkan balasan dan ridho dari ALLAH Subhannahu Wa Ta'ala. Penulis menyadari sepenuhnya bahwa dalam penyusunan skripsi ini masih banyak kekurangan dan jauh dari sempurna. Untuk itu penulis mengharapkan segala kritik dan saran yang mendukung dan bermanfaat dari yang membacanya.

Akhir kata penulis menghaturkan permohonan maaf atas segala kekurangannya dan mengucapkan terima kasih atas segala perhatiannya.

Depok, 02 Juli 2010

Penulis

**HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI
TUGAS AKHIR UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS**

Sebagai sivitas akademik Universitas Indonesia, saya yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Ilman Hadi Santoso
NPM : 0706197433
Program Studi : Sarjana Ekstensi Farmasi
Departemen : Farmasi
Fakultas : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Jenis Karya : Skripsi

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Indonesia **Hak Bebas Royalti Noneksklusif (*Non-exclusive Royalty-Free Right*)** atas karya ilmiah saya yang berjudul:

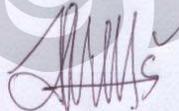
Pengaruh Superdisintegran Kalium Polakrilin terhadap Disolusi Gliklazida dalam Sistem Dispersi Padat dengan Pembawa PVP pada Tablet Kempa Langsung beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini Universitas Indonesia berhak menyimpan, mengalihmedia/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat, dan mempublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian surat pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Depok

Pada tanggal : 05 Juli 2010.....

Yang menyatakan



(Ilman Hadi Santoso)

ABSTRAK

Nama : Ilman Hadi Santoso
Program Studi : Sarjana Farmasi F-MIPA UI
Judul : Pengaruh Superdisintegran Kalium Polakrilin terhadap Disolusi Gliklazida dalam Sistem Dispersi Padat dengan Pembawa PVP pada Tablet Kempa Langsung

Pemberian tablet gliklazida pada dosis tunggal secara oral memiliki bioavailabilitas yang rendah karena sifatnya yang praktis tidak larut dalam air, sehingga menyebabkan laju disolusi yang rendah dan menurunkan daya absorpsi pada saluran *gastrointestinal*. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh dari penambahan superdisintegran kalium polakrilin dan pembawa polivinilpirolidon (PVP) terhadap kelarutan gliklazida dan laju disolusi tablet gliklazida dalam sistem dispersi padat. Dispersi padat dibuat dengan metode pelarutan dengan jumlah perbandingan berat yaitu gliklazida : polivinilpirolidon : kalium polakrilin = 1 : 1 : 0,1. Kemudian dikarakterisasi menggunakan alat *X-Ray Diffractometer (XRD)* dan *Differential Scanning Calorimetry (DSC)*. Uji disolusi dilakukan dalam medium larutan dapar posfat pH 7.4 menggunakan alat uji disolusi tipe 2 (tipe dayung). Hasil penelitian menunjukkan adanya peningkatan kelarutan gliklazida pada dispersi padat gliklazida-polivinilpirolidon-kalium polakrilin sebesar 1,23 kali dibandingkan dengan kelarutan gliklazida murni. Laju disolusi gliklazida pada tablet yang mengandung dispersi padat gliklazida-polivinilpirolidon meningkat 1,47 kali dibandingkan dengan laju disolusi gliklazida pada tablet yang mengandung campuran fisik gliklazida-polivinilpirolidon-kalium polakrilin.

Kata kunci : gliklazida, polivinilpirolidon, kalium polakrilin, dispersi padat, disolusi, tablet.
xv + 54 hlm. : 32 gbr; 2 lamp; 14 tab.
Bibliografi : 26 (1965-2010)

ABSTRACT

Name : Ilman Hadi Santoso
Study Program : Bachelor of Pharmacy F-MIPA UI
Title : Effect of Superdisintegran Polacrilin Potassium on
Gliclazide Dissolution in Solid Dispersion System with
PVP Vehicle on Direct Compress Tablet

Bioavailabilty of a gliclazide administered peroral shows a low value because that practically insoluble in water which leads to poor dissolution rate and subsequent decrease of its gastrointestinal absorbtion. The purpose of this research is to investigate the effect of adding superdisintegran polacrilin potassium and polyvinylpyrrolidone (PVP) vehicle on the gliclazide solubility and dissolution rate of gliclazide tablet in solid dispersion system. Solid dispersion prepared by solvent method with a total weight ratio used is gliclazide : polyvinylpyrrolidone : polacrilin potassium = 1 : 1 : 0,1. Then characterized using X-Ray Diffractometer (XRD) and Differential Scanning Calorimetry (DSC). The dissolution test was carried out in the medium of pH 7.4 phosphate buffer solution using a type 2 dissolution tester (paddle type). The results showed an increase in the gliclazide solubility of solid dipersion gliclazide-polyvinylpyrrolidone-polacrilin potassium of 1,23 times compared with pure gliclazide solubility. Gliclazide dissolution rate of tablets containing solid dispersion gliclazide-polyvinylpyrrolidone increased 1,47 times compared with gliclazide dissolution rate of tablets containing physical mixture gliclazide-polyvinylpyrrolidone-polacrilin potassium.

Key words : gliclazide, polyvinylpyrrolidone, polacrilin potassium, solid dispersion, dissolution rate, tablet.

xv + 54 pages : 32 figures; 2 appendixes; 14 tables

Bibliografi : 26 (1965-2010).

DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL	i
HALAMAN JUDUL	ii
LEMBAR PERNYATAAN ORISINALITAS	iii
LEMBAR PENGESAHAN	iv
KATA PENGANTAR	v
LEMBAR PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH	vii
ABSTRAK	viii
DAFTAR ISI	x
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
1. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Tujuan Penelitian	2
2. TINJAUAN PUSTAKA	3
2.1 Gliklazida	3
2.2 Kalium Polakrilin	4
2.3 Polivinilpirolidon (PVP)	5
2.4 Kelarutan	6
2.5 Laju Disolusi	8
2.6 Sistem Dispersi Padat	13
2.7 Karakterisasi Dispersi Padat	15
2.8 Kempa Langsung	16
3. METODOLOGI PENELITIAN	18
3.1 Lokasi dan Waktu Penelitian	18
3.2 Alat	18
3.3 Bahan	18
3.4 Cara Kerja	18
4. PEMBAHASAN	28
4.1 Pembuatan Dispersi Padat	28
4.2 Evaluasi Dispersi Padat	29
4.3 Evaluasi Tablet	31
4.4 Profil Disolusi Tablet	31
4.5 Disolusi Terbanding	32
5. KESIMPULAN DAN SARAN	33
5.1 Kesimpulan	33
5.2 Saran	33
DAFTAR ACUAN	34

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2.1. Struktur Kimia Gliklazida	3
2.2. Struktur Kimia Kalium Polakrilin	4
2.3. Struktur Kimia Polivinilpirolidon	5
2.4. Skema Mekanisme Pelarutan	7
2.5. Alat Uji Disolusi Tipe 1 (Tipe Basket)	10
2.6. Alat Uji Disolusi Tipe 2 (Tipe Dayung)	10
4.1. Kurva Serapan Gliklazida dalam Pelarut NaOH 0,1 N pada λ 228 nm	36
4.2. Kurva Serapan Gliklazida dalam Pelarut Dapar Posfat pH 7,4 pada λ 226 nm	36
4.3. Kurva Kalibrasi Gliklazida dalam Larutan NaOH 0,1 N pada λ 228 nm dengan persamaan garis $y = 0,0239 + 0,035 x$, dengan $r = 0,9994$	37
4.4. Kurva Kalibrasi Gliklazida dalam Larutan Dapar Posfat pH 7,4 pada λ 226 nm dengan persamaan garis $y = 0,0268 + 0,048 x$, dengan $r = 0,9997$	37
4.5. Pola Difraksi Sinar-X Gliklazida Murni	38
4.6. Pola Difraksi Sinar-X Polivinilpirolidon	38
4.7. Pola Difraksi Sinar-X Dispersi Padat Gliklazida-Polivinilpirolidon	39
4.8. Pola Difraksi Sinar-X Dispersi Padat Gliklazida-Polivinilpirolidon-Kalium Polakrilin	39
4.9. Termogram DSC Gliklazida Murni (sumber radiasi kobalt)	40
4.10. Termogram DSC Polivinilpirolidon (sumber radiasi kobalt)	40

4.11. Termogram DSC Kalium Polakrilin (sumber radiasi kobalt)	41
4.12. Termogram DSC Dispersi Padat Gliklazida-Polivinilpirolidon (sumber radiasi kobalt)	41
4.13. Termogram DSC Dispersi Padat Gliklazida-Polivinilpirolidon- Kalium Polakrilin (sumber radiasi kobalt)	42
4.14. Termogram DSC Campuran Fisik Gliklazida-Polivinilpirolidon- Kalium Polakrilin (sumber radiasi kobalt)	42
4.15. Uji Kelarutan Gliklazida Murni, Dispersi Padat dan Campuran Fisik dalam Medium Larutan Dapar Posfat pH 7.4	43
4.16. Profil Disolusi Tablet-X , Dispersi Padat dan Campuran Fisik dalam Medium Larutan Dapar Posfat pH 7.4	43
4.17. Tablet Dispersi Padat Gliklazida-Polivinilpirolidon	44
4.18. Tablet Dispersi Padat Gliklazida-Polivinilpirolidon-Kalium Polakrilin	44
4.19. Tablet Campuran Fisik Gliklazida-Polivinilpirolidon-Kalium Polakrilin	44
4.20. Alat <i>Differential Scanning Calorimetry</i>	45
4.21. Alat Uji Laju Alir (Flowmeter)	45
4.22. Alat Uji Keregasan (Friability Tester)	45
4.23. Alat Uji Kekerasan (Hardness Tester)	45
4.24. Mesin Cetak Tablet	45
4.25. Alat Uji Disolusi (Dissolution Tester)	46
4.26. Alat Spektrofotometer UV-Vis (Jasco V-530)	46

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
2.1. Istilah Penerimaan Kelarutan	6
2.2. Penerimaan Uji Disolusi	11
3.1. Formulasi Dispersi Padat dan Campuran Fisik Gliklazida dengan Perbandingan Berat 1 : 1 : 0,1	22
3.2. Formulasi Tablet Gliklazida dengan Bobot 200 mg sebanyak 100 Tablet	23
3.3. Indeks Kompresibilitas dan Kategorinya	24
3.4. Keragaman Bobot	25
4.1. Data Serapan Kurva Kalibrasi Gliklazida dalam Larutan NaOH 0,1 N	47
4.2. Data Serapan Kurva Kalibrasi Gliklazida dalam Larutan Dapar Posfat pH 7.4	47
4.3. Data Uji Kelarutan Gliklazida Murni, Dispersi Padat dan Campuran Fisik	48
4.4. Data Profil Disolusi Tablet-X, Dispersi Padat dan Campuran Fisik	48
4.5. Evaluasi Fisik Tablet	49
4.6. Perhitungan <i>Difference</i> dan <i>Similarity Factor</i> antara Tablet Dispersi Padat Gliklazida-Polivinilpirolidon dengan Tablet-X	50
4.7. Perhitungan <i>Difference</i> dan <i>Similarity Factor</i> antara Tablet Dispersi Padat Gliklazida-Polivinilpirolidon-Kalium Polakrilin dengan Tablet-X	51
4.8. Perhitungan <i>Difference</i> dan <i>Similarity Factor</i> antara Tablet Dispersi Padat Gliklazida-Polivinilpirolidon-Kalium Polakrilin dengan Tablet-X	52

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Perhitungan uji disolusi tablet gliklazida	53
2. Perhitungan persamaan garis kurva kalibrasi secara regresi linier.....	54



BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 LATAR BELAKANG

Gliklazida adalah obat antidiabetes oral tipe 2 dari generasi kedua golongan sulfonil urea yang bekerja aktif menurunkan kadar gula darah. Gliklazida bekerja dengan merangsang sekresi insulin dari sel beta pankreas. Oleh karena itu, gliklazida hanya bermanfaat pada penderita diabetes dewasa yang pankreasnya masih mampu memproduksi insulin dan untuk pasien diabetes melitus yang tidak tergantung dengan insulin (Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus). Gliklazida diekskresikan bersama feses dan sebagai metabolit bersama urin (Sulistia, 1995).

Pemberian tablet gliklazida pada dosis murni secara oral memiliki bioavailabilitas yang rendah. Hal ini dipengaruhi oleh sifat fisik gliklazida yang praktis tidak larut dalam air (Council of Europe, 1996), sehingga mengakibatkan laju disolusi rendah dan dapat mengakibatkan penurunan daya absorpsi pada saluran *gastrointestinal*. Sebelum terjadi absorpsi, obat dalam bentuk sediaan tablet akan mengalami disintegrasi, deagregasi dan disolusi (Abdou, 1989).

Berdasarkan kelarutan dan permeabilitas obat dalam *biopharmaceutics classification system* (BCS), gliklazida termasuk obat kelas 2 yaitu obat dengan kategori *low solubility – high permeability drugs* (Sachan et al, 2009). Sehingga dapat dimungkinkan bahwa kelarutan yang rendah dari gliklazida menjadi salah satu faktor yang dapat mempengaruhi bioavailabilitasnya di dalam tubuh manusia.

Untuk dapat meningkatkan kelarutan gliklazida dapat dilakukan melalui beberapa cara, yaitu dengan cara dispersi padat, kompleksasi atau mikronisasi. Salah satunya dengan cara dispersi padat yang merupakan dispersi secara molekuler, satu atau lebih bahan aktif dalam pembawa inert atau matriks pada keadaan padat. Diharapkan terjadi pengurangan ukuran partikel sampai pada ukuran tertentu yang tidak dapat dicapai dengan cara-cara biasa sehingga kelarutannya meningkat. Pembuatan dispersi padat dapat dilakukan dengan

beberapa metode, antara lain : metode pelarutan, metode peleburan dan metode campuran (Chiou and Sydney, 1971).

Dispersi padat sediaan obat gliklazida menggunakan metode pelarutan dengan melarutkan pembawa inert yaitu polivinilpirolidon (pvp) dalam pelarut organik dan setelah itu gliklazida didispersikan ke dalam larutan tersebut yang kemudian diuapkan sehingga akan dihasilkan produk dengan bahan obat terdistribusi halus sebagai dispersi padat didalam matriks bahan pembantu yang mudah larut (Sutriyo dkk, 2005; Vijayalakshmi et al, 2008).

Upaya lain untuk mempengaruhi peningkatan laju disolusi dari tablet gliklazida yaitu dengan menggunakan superdisintegran. Proses disintegrasi atau hancurnya tablet ini dipengaruhi oleh superdisintegran yang digunakan, syarat suatu bahan yang dapat digunakan sebagai superdisintegran yaitu bahan tersebut memungkinkan terjadinya proses kapilarisasi cairan, mudah mengembang dan meningkatkan pembasahan tablet.

Diharapkan pada penelitian ini, diperoleh laju disolusi gliklazida yang tinggi sehingga absorpsinya meningkat pada saluran *gastrointestinal*, maka bioavailabilitasnya juga akan meningkat dan menghasilkan efek terapeutik yang optimum. Pembuatan tablet gliklazida menggunakan metode kempa langsung dan perhitungan profil disolusinya menggunakan *difference factor* (f1) dan *similarity factor* (f2) yang ditemukan oleh Moore dan Flanner (1996) untuk membandingkan hasil profil disolusi tiap tablet.

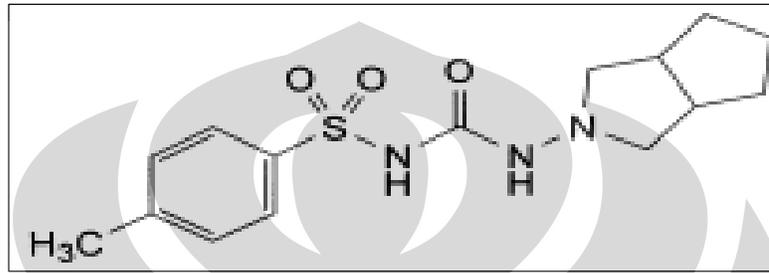
1.2 Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh dari penambahan superdisintegran kalium polakrilin dan pembawa polivinilpirolidon terhadap kelarutan gliklazida dan laju disolusi tablet gliklazida dalam sistem dispersi padat.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Gliklazida



Gambar 2.1. Struktur Kimia Gliklazida (Council of Europe, 1996)

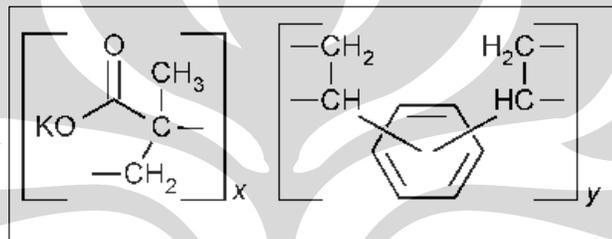
Nama kimia	: 1-(hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)-3-[(4-methylphenyl)sulphonyl]urea.[21187-98-4]
Nama lain	: Gliclazide
BM	: 323.4
Rumus Empiris	: C ₁₅ H ₂₁ N ₃ O ₃ S
Titik Lebur	: 181 °C
Khasiat	: Antidiabetes tipe 2

Karakteristik berupa serbuk putih atau hampir putih, praktis tidak larut dalam air, mudah larut dalam metilen klorida, larut dalam aseton dan hampir tidak larut dalam alkohol. Gliklazida mengandung tidak kurang dari 99.0% dan tidak lebih dari 101.0%. 1-(hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)-3-[(4-methyl phenyl) sulphonyl] urea, dihitung dari serbuk yang telah dikeringkan.

Gliklazida merupakan salah satu antidiabetika oral golongan sulfonil urea generasi kedua, selain glibenklamida dan glipizida. Pada umumnya mekanisme kerja golongan sulfonilurea adalah dengan merangsang sekresi insulin dari sel beta pankreas, meningkatkan *performance* dan jumlah reseptor insulin pada sel otot dan jaringan lemak, serta menurunkan produksi glukosa oleh hati (FK-UI, 2002).

Diabetes mellitus (DM) adalah gangguan metabolisme yang ditandai dengan hiperglikemia yang berhubungan dengan abnormalitas metabolisme karbohidrat, lemak dan protein yang disebabkan oleh penurunan sekresi insulin, atau penurunan sensitivitas insulin, atau keduanya. DM tipe 2 (NIDDM) terjadi pada 90% dari semua kasus diabetes dan biasanya ditandai dengan resistensi insulin dan defisiensi insulin relatif. DM tipe 2 lebih disebabkan karena gaya hidup penderita diabetes (kelebihan kalori, kurangnya olahraga, dan obesitas) dibandingkan pengaruh genetik (Andrajati dkk, 2008).

2.2 Kalium Polakrilin



Gambar 2.2. Struktur Kimia Kalium Polakrilin (Wade and Weller, 2006)

Nama kimia	: 2-Methyl-2-propenoic acid polymer with divinylbenzene, potassium salt [39394-76-5]
Nama lain	: Polacrilin Potassium
Kegunaan	: Superdisintegran

Karakteristik berupa serbuk berwarna putih, tidak berbau dan tidak berasa. Stabil dari cahaya, udara dan suhu panas maksimum. Kalium polakrilin adalah superdisintegran yang efektif dan sangat baik dalam memperbaiki laju disolusi suatu obat dalam bentuk sediaan padat seperti tablet, kapsul dan sebagainya. Kalium polakrilin dapat digunakan dalam sistem kempa langsung karna sifat fisiknya yang dapat mengalir bebas.

Syarat jumlah pemakaiannya adalah 0,4-5% dari berat rata-rata tablet. Kalium polakrilin memiliki sifat mengembang yang sangat tinggi pada hidrasi, baik kontak dengan air atau cairan *gastrointestinal* sehingga menyebabkan disintegrasi yang cepat tanpa pembentukan gumpalan.

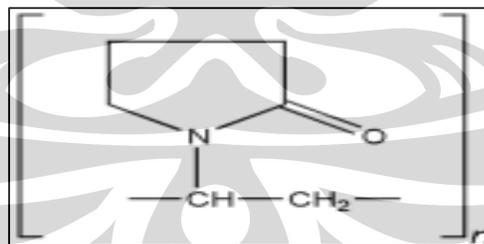
Keuntungan-keuntungan dari kalium polakrilin antara lain :

- Disintegrasi tablet cepat dan seragam.
- Menghilangkan pembentukan gumpalan.
- Kompatibilitas dengan agen teraupetik dan bahan tambahan lainnya.
- Menanamkan kekuatan yang sangat baik untuk tablet dan menghilangkan terjadinya *sticking* pada *punch* dan *dies*.
- Meningkatkan ketersediaan hayati obat.

Cara pemakaian kalium polakrilin dalam pembuatan tablet cara kempa langsung yaitu disiapkan bahan obat dengan pvp dan dihindari penggunaan pati atau gel pengikat. Lalu dimasukan kalium polakrilin ke dalam campuran bahan obat-pvp, kemudian dicampurkan juga lubrikannya. Tablet yang telah di cetak, lalu dimasukan ke dalam air atau cairan *gastrointestinal*, maka kalium polakrilin akan mengabsorpsi air / cairan *gastrointestinal* tersebut dan memecah tablet.

Kalium polakrilin adalah polimer yang mempunyai berat molekul tinggi, sehingga tidak dapat diserap oleh jaringan tubuh dan aman untuk dikonsumsi oleh tubuh manusia. Tidak memiliki tindakan fisiologis pada dosis yang dianjurkan dan tidak bersifat toksik.

2.3 Polivinilpirolidon (PVP)



Gambar 2.3. Struktur Kimia Polivinilpirolidon (Wade and Weller, 2006).

Nama kimia	: 1-etenil-2-pirolidinone homopolimer.
Nama lain	: povidon, peristan, plasdon, polividon, subtosan, vinisil.
BM	: 2500-3000000
Rumus Empiris	: $(C_6H_9NO)_n$
Kegunaan	: Pendispersi, pembawa dan pengikat

Polivinilpirolidon berupa serbuk putih sampai putih kekuningan, tidak berbau atau hampir tidak berbau, inert, non toksik dan higroskopis. polivinilpirolidon mudah larut dalam air. Larut dalam pelarut organik, seperti aseton, etanol, metanol, metilen klorida, kloroform, piridin. Tidak larut dalam eter, hidrokarbon tetra klorida, etil asetat dan minyak mineral.

Dalam formulasi sediaan farmasi baik sediaan oral maupun topikal, pvp digunakan sebagai bahan pengikat (binder) dengan konsentrasi 0%-15%, bahan penyalut (coating) 5%-10%, *solubility stabilizer* 5%-30%, *solubility enhancer* 30%-99%, *controlled release expient* 10%-35%.

2.4 Kelarutan

Kelarutan diartikan sebagai konsentrasi bahan terlarut dalam larutan jenuhnya pada suhu tertentu. Kelarutan bergantung dari ukuran partikel, partikel kecil mempunyai kelarutan yang lebih tinggi daripada partikel yang berukuran besar dan hanya berlaku untuk serbuk yang sangat halus. Kelarutan obat merupakan jumlah mililiter pelarut dimana akan larut 1 gram zat terlarut. Untuk zat yang kelarutannya tidak diketahui pasti, harga kelarutannya digambarkan dalam kompendia farmasi dengan menggunakan istilah umum tertentu seperti dalam tabel 2.1.

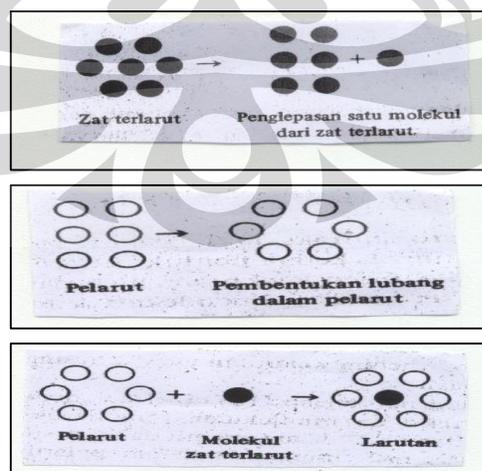
Tabel 2.1. Istilah Perkiraan Kelarutan (Martin et al, 1993)

Istilah	Bagian pelarut yang dibutuhkan untuk 1 bagian zat terlarut
Sangat Mudah Larut	Kurang dari 1 bagian
Mudah Larut	1 sampai 10 bagian
Larut	10 sampai 30 bagian
Agak Sukar Larut	30 sampai 100 bagian
Sukar Larut	100 sampai 1.000 bagian
Sangat Sukar Larut	1.000 sampai 10.000 bagian
Praktis Tidak Larut	Lebih dari 10.000 bagian

Mekanisme pelarutan zat terlarut dibagi dalam tiga tahapan : (Martin et al, 1993)

1. Tahap pertama menyangkut pemindahan satu molekul dari fase terlarut pada temperatur tertentu. Kerja yang dilakukan dalam memindahkan satu molekul dari zat terlarut sehingga dapat lewat ke wujud uap membutuhkan pemecahan ikatan antara molekul-molekul yang berdekatan. Kerja pemecahan ikatan antara 2 molekul yang berdekatan adalah $2w_{22}$, dimana notasi 22 adalah interaksi antara molekul zat terlarut, lubang yang ditinggalkannya tertutup dan setengah dari energi yang diterima kembali. Penerimaan energi potensial atau kerja *netto* untuk proses ini adalah w_{22} .
2. Tahap kedua menyangkut pembentukan lubang dalam pelarut yang cukup besar untuk menerima molekul zat terlarut. Kerja yang dibutuhkan untuk tahap ini adalah w_{11} . Dimana angka itu adalah energi interaksi antara molekul-molekul pelarut.
3. Molekul zat terlarut akhirnya ditempatkan dalam lubang pelarut dan pertambahan kerja atau penurunan energi potensial dalam langkah ini adalah w_{12} . Angka 12 adalah energi interaksi zat terlarut dengan pelarut. Lubang dalam pelarut yang terbentuk, sekarang tertutup dan penurunan tambahan dalam energi w_{12} terjadi, menyangkut kerja *netto* dalam tahap ini adalah $2w_{12}$.

Secara skematis mekanisme pelarutan dapat digambarkan :



Gambar 2.4. Skema Mekanisme Pelarutan.

2.5 Laju Disolusi

Laju disolusi dapat didefinisikan sejumlah obat yang terlarut dalam larutan per satuan waktu di bawah kondisi bentuk padatan atau cairan yang terstandar, suhu dan komposisi larutan. Noyes dan Whitney serta para peneliti lainnya telah mempelajari laju disolusi obat-obat bentuk padat. Menurut pengamatan mereka, tahapan dalam pelarutan melibatkan proses disolusi obat pada permukaan partikel padat, yang membentuk larutan jenuh di sekeliling partikel. Obat yang terlarut dalam larutan jenuh dikenal sebagai lapisan tetap, berdifusi ke pelarut dari daerah konsentrasi obat yang tinggi ke daerah konsentrasi obat yang rendah.

Keseluruhan laju disolusi obat dapat dijelaskan dengan persamaan Noyes dan Whitney yang mirip hukum difusi dari Fick, sebagai berikut : (Shargel and Andrew, 1988)

$$\frac{dc}{dt} = \frac{DAK}{h} (C_s - C) \quad (2.1)$$

Keterangan :

$\frac{dc}{dt}$ = Laju disolusi obat.

D

= Konstanta laju difusi.

A = Luas permukaan partikel.

K = Koefisien partisi.

h = Ketebalan lapisan tetap.

C_s = Konsentrasi obat dalam lapisan tetap.

C = Konsentrasi obat dalam bagian terbesar pelarut di luar lapisan tetap.

Dari persamaan diatas dapat dilihat bahwa kinetika disolusi dipengaruhi oleh fisikokimia obat, formulasi dan pelarut. Selain ketiga faktor diatas, suhu medium dan laju pengadukan juga mempengaruhi laju disolusi. Peningkatan pada suhu akan meningkatkan energi kinetik molekul dan konstanta difusi D . Sebaliknya peningkatan pengadukan dari medium pelarut akan mengurangi ketebalan h lapisan tetap sehingga proses disolusi menjadi lebih cepat.

Jadi, dapat dikatakan bahwa untuk dapat meningkatkan laju disolusi suatu obat hanya ada dua faktor yang dapat diubah yaitu :

a. Memperbesar luas permukaan partikel obat tak larut (A)

Memperbesar luas permukaan partikel obat tak larut dengan cara memperkecil ukuran partikel obat, pemberian *solubilizing agent*, mikronisasi dan pembentukan dispersi padat.

b. Memperbesar konsentrasi obat dalam lapisan tetap (Cs)

Memperbesar konsentrasi obat dalam lapisan tetap (perbaikan kelarutan) dengan cara merubah molekul bahan obat (pembentukan garam, penyisipan gugus hidrofil), memilih modifikasi polimorf atau polimorf palsu yang tepat atau dengan bahan pembantu memperbaiki kelarutan zat (pembentuk kompleks).

Faktor faktor yang mempengaruhi kecepatan melarut, yaitu: (Voight, 1995)

a. Aspek formulasi

Komponen zat tambahan seperti bahan pengisi, pengikat, penghancur, dan pelincir dapat mempengaruhi kecepatan melarut suatu bahan obat. Polivinilpirolidon dapat digunakan untuk mempercepat terlarutnya zat aktif dari tablet. Penambahan bahan penghancur dapat mempercepat disintegrasi tablet yang akan mempengaruhi kecepatan terlarutnya zat aktif. Penggunaan pelincir dalam tablet yang hidrofob seperti Mg stearat, asam stearat dapat menghambat terlarutnya zat aktif.

b. Aspek fisikokimia

Sifat fisiko kimia zat aktif yang mempengaruhi kecepatan melarut adalah bentuk dan ukuran partikel, sifat kimia bahan, kelarutan bahan obat dan luas permukaan kontak.

c. Aspek kondisi percobaan

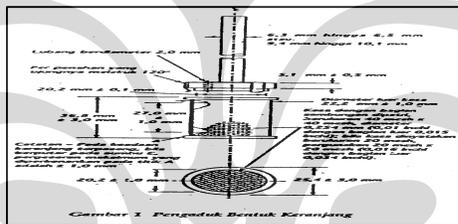
Kondisi percobaan juga mempengaruhi kecepatan melarut, seperti pelarut yang digunakan, laju pengadukan, pH dan suhu medium percobaan.

Uji disolusi digunakan untuk menentukan kesesuaian dengan persyaratan disolusi yang tertera dalam masing-masing monografi untuk sediaan tablet.

Berdasarkan Farmakope Indonesia edisi IV, tipe alat uji disolusi yang sering digunakan, yaitu:

1. Tipe 1 (Tipe Basket).

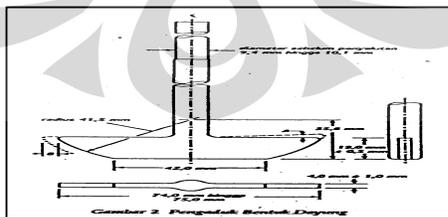
Alat ini terdiri dari sebuah wadah bertutup yang terbuat dari kaca atau bahan transparan lain yang inert, suatu motor, suatu batang logam yang digerakkan oleh motor dan keranjang berbentuk silinder. Wadah tercelup sebagian didalam suatu tangas air yang sesuai yang berukuran sedemikian sehingga dapat mempertahankan suhu dalam wadah pada $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0,5\text{ }^{\circ}\text{C}$. Suatu alat pengatur kecepatan digunakan sehingga memungkinkan untuk memilih kecepatan putaran yang dikehendaki dan mempertahankan kecepatan seperti yang tertera dalam masing-masing monografi dalam batas lebih kurang 4 %.



Gambar 2.5. Alat Uji Disolusi Tipe 1 (Tipe Basket).

2. Tipe 2 (Tipe Dayung).

Alat uji disolusi tipe 2 (tipe dayung) sama seperti alat uji disolusi tipe 1 (tipe basket), bedanya pada alat ini digunakan dayung yang terdiri dari daun dan batang sebagai pengaduk.



Gambar 2.6. Alat Uji Disolusi Tipe 2 (Tipe Dayung).

Media disolusi, gunakan pelarut seperti yang tertera dalam masing-masing monografi. Bila media disolusi adalah suatu larutan dapar, atur pH larutan sedemikian hingga berada dalam batas 0,05 satuan pH yang tertera pada masing-masing monografi.

Prosedur disolusi untuk tablet, masukkan sejumlah volume media disolusi seperti yang tertera dalam masing-masing monografi ke dalam wadah, pasang alat, biarkan media disolusi hingga suhu $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0,5\text{ }^{\circ}\text{C}$, dan angkat termometer. Masukkan 1 tablet ke dalam alat, hilangkan gelembung udara dari permukaan sediaan yang diuji dan segera jalankan alat pada laju kecepatan seperti yang tertera dalam masing-masing monografi.

Interpretasi, kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi, persyaratan dipenuhi bila jumlah zat aktif yang terlarut dari sediaan yang diuji sesuai dengan tabel penerimaan. Lanjutkan pengujian sampai tiga tahap kecuali bila hasil pengujian memenuhi tahap S_1 atau S_2 . Harga Q adalah jumlah zat aktif yang terlarut seperti yang tertera dalam masing-masing monografi, dinyatakan dalam persentase kadar pada etiket, angka 5% dan 15% dalam tabel adalah persentase kadar pada etiket, dengan demikian mempunyai arti yang sama dengan Q .

Tabel 2.2. Penerimaan Uji Disolusi

Tahap	Jumlah yang diuji	Kriteria Penerimaan
S_1	6	Tiap unit sediaan tidak kurang dari $Q + 5\%$
S_2	6	Rata-rata dari 12 unit ($S_1 + S_2$) adalah sama dengan atau lebih besar dari Q dan tidak satu unit sediaan yang lebih kecil dari $Q - 15\%$
S_3	12	Rata-rata dari 24 unit ($S_1 + S_2 + S_3$) adalah sama dengan atau lebih besar dari Q , tidak lebih dari 2 unit sediaan yang lebih kecil dari $Q - 15\%$ dan tidak satu unit pun yang lebih kecil dari $Q - 25\%$.

Untuk mendapatkan hasil uji yang meyakinkan, maka pengujian disolusi untuk satu batch minimal dilakukan 6 seri. Tiap kali pengujian digunakan satu tablet/kapsul dalam satu wadah. Jika 6 tablet pertama telah memenuhi persyaratan, maka uji disolusi dianggap cukup. Jika kelompok pertama tadi gagal, tapi hasil rata-rata kelompok pertama dan kelompok kedua (sebanyak 6 tablet) memenuhi persyaratan maka uji disolusi dianggap cukup. Jika keduanya gagal, maka dilakukan kelompok ketiga (sebanyak 12 tablet) kemudian dihitung rata-rata hasil I, II dan III bila memenuhi kriteria penerimaan dianggap memenuhi syarat.

Petunjuk dari FDA (Dressman and Kramer, 2005) untuk industri dalam uji disolusi pada bentuk sediaan padat oral lepas cepat serta petunjuk bioavailabilitas dan bioekivalensi untuk bentuk sediaan oral, menggambarkan pendekatan matematika menggunakan *difference factor* (f_1) dan *similarity factor* (f_2) untuk membandingkan profil disolusi.

Difference factor (f_1) digunakan untuk menghitung persentase perbedaan antara profil disolusi tiap waktu dan mengukur kesalahan relatif diantara profil disolusi dengan persamaan berupa :

$$\left\{ \frac{\sum_{t=1}^n |R_t - T_t|}{\sum_{t=1}^n R_t} \right\} \times 100 \quad (2.2)$$

Similarity factor (f_2) digunakan untuk menghitung persentase persamaan antara profil disolusi tiap waktu dengan persamaan berupa :

$$50 \log \left\{ \left[1 + \left(\frac{1}{n} \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right)^{0.5} \right] \times 100 \right\} \quad (2.3)$$

n adalah jumlah dari sampling waktu yang digunakan, R_t adalah kadar zat aktif terdissolusi dari produk pembandingan pada waktu t dan T_t adalah kadar zat aktif terdissolusi dari produk uji waktu t . Nilai *difference factor* (f_1) berada pada rentang 0-15% sedangkan nilai *similarity factor* (f_2) yaitu 50-100%.

2.6 Sistem Dispersi Padat

Untuk memperoleh kerja terapeutik yang optimal, seringkali kelarutan bahan obat dalam konsentrasi yang tinggi menjadi persyaratan utama. Banyak bahan obat yang memiliki kelarutan dalam air yang kecil atau praktis tidak larut. Untuk menghasilkan perbandingan kelarutan yang tepat, faktor – faktor yang berpengaruh, khususnya dua parameter yaitu konsentrasi jenuh dan luas permukaan bahan obat tidak larut dapat dimodifikasi secara teknologi farmasi. Peningkatan kelarutan jenuh bahan obat dapat dilakukan dengan beberapa cara, antara lain pembentukan garam, ester atau pembentukan senyawa kompleks, perubahan bentuk kristal atau penambahan bahan – bahan tertentu (Voight, 1995).

Dispersi padat merupakan dispersi dari satu atau lebih bahan aktif (yang umumnya mempunyai kelarutan yang kecil dalam air) dalam pembawa inert atau matriks pada keadaan padat. Penggunaan dispersi padat untuk mereduksi ukuran partikel obat dan meningkatkan laju disolusi dan adsorpsi. Pertama kali didemonstrasikan oleh Sakiguchi dan Obi pada tahun 1961.

Pembuatan dispersi padat dapat dilakukan dengan beberapa metode, antara lain : metode peleburan (melting method), metode pelarutan (solvent method) atau dengan metode campuran (melting-solvent method) (Chiou and Sydney, 1971).

a. Metode Peleburan

Pada metode ini komponen zat aktif dan pembawa dileburkan pada temperatur atau di atas temperatur zat aktif dan pembawa. Hasil leburan didinginkan dengan cepat sehingga diperoleh massa padat yang kemudian dihaluskan dan diayak untuk menghasilkan serbuk. Metode ini secara teknik, sederhana dan ekonomis, tetapi tidak dapat digunakan pada bahan obat atau pembawa yang tidak stabil pada peleburan atau pada bahan yang mudah menguap pada proses pembuatan dengan temperatur tinggi.

b. Metode Pelarutan

Metode ini menggunakan pelarut organik untuk melarutkan zat aktif dan pembawa. Hasil pelarutan, diuapkan sehingga diperoleh massa padat yang kemudian dihaluskan dan diayak untuk menghasilkan serbuk. Dispersi padat yang dihasilkan tidak akan menyebabkan terjadinya dekomposisi zat aktif maupun pembawa dan umumnya digunakan untuk bahan yang tidak tahan pemanasan.

Kelemahannya, penguapan pelarut organik yang digunakan, akan memakan waktu yang relatif lama serta penggunaan pelarut organik dalam jumlah banyak.

c. Metode pelarutan-peleburan

Pada metode ini zat aktif pertama kali dilarutkan dalam sejumlah kecil pelarut organik, kemudian ditambahkan lelehan zat pembawa. Dicampurkan dan segera dikeringkan sehingga diperoleh massa padat yang kemudian dihaluskan dan diayak untuk menghasilkan bubuk.

Dispersi padat mencakup cara – cara memudahkan pelarutan dan seringkali juga memudahkan bioavailabilitas dari obat yang sukar larut jika dicampur dengan pembawa yang mudah larut. Kenaikan dalam laju pelarutan ini dicapai oleh efek kombinasi yang paling bermakna di mana terjadi pengurangan ukuran partikel sampai pada ukuran tertentu yang tidak dapat dicapai dengan cara – cara biasa.

Mekanisme peningkatan kecepatan pelarutan pada dispersi padat, antara lain :

- a. Pereduksian ukuran partikel.
- b. Bahan pembawa yang mudah larut dalam air akan membentuk lapisan difusi yang mengelilingi setiap partikel obat, sehingga akan diperoleh efek pelarutan pada bahan obat.
- c. Pembasahan dan dispersibilitas yang baik dari partikel obat pada cairan gastrointestinal (GIT) akibat peningkatan luas permukaan efektif obat untuk kontak dengan cairan gastrointestinal (GIT)
- d. Kemungkinan terbentuknya polimorfisme metastabil pada saat pembentukan dispersi padat. (Abdou, 1989; Swarbrick, 2007).

2.7 Karakterisasi Dispersi Padat

2.7.1 DSC (Differential Scanning Calorimetry) (Laura et al, 2002; Biswal et al, 2009).

DSC digunakan untuk mengukur perubahan energi panas yang terjadi pada sampel, yang ditunjukkan dengan adanya perbedaan temperatur antara sampel dengan bahan yang bersifat inert secara termal, ketika keduanya dipanaskan secara bertahap dengan kecepatan tertentu.

Prinsip dasar yang mendasari teknik ini adalah ketika sampel mengalami perubahan fisik seperti fase transisi, kenaikan panas atau penurunan panas dibutuhkan untuk dialirkan pada sampel dan pembanding untuk mempertahankan keduanya pada suhu yang sama. Kenaikan suhu atau penurunan suhu tergantung pada proses termodinamika yang terjadi (eksotermik dan endotermik). Dengan mengamati perbedaan aliran panas antara sampel dan pembanding. DSC mampu mengukur jumlah energi yang diserap atau dilepaskan selama transisi.

DSC digunakan secara luas pada lingkup industri sebagai alat pengendali kualitas produk karena kemampuannya dalam mengevaluasi kemurnian sampel dan untuk meneliti polimer yang digunakan pada pengobatan. DSC memiliki dua wadah tertutup yaitu wadah sampel dan wadah pembanding. Wadah tersebut biasanya ditutupi oleh atau dibuat dari aluminium yang berfungsi sebagai tameng radiasi. Kedua wadah tersebut dipanaskan atau didinginkan secara seragam sementara perbedaan aliran panas antara keduanya dimonitor. Pemantauan ini dapat dilakukan pada suhu tetap (isotermik), tetapi yang lebih umum adalah dengan cara mengubah suhu pada laju yang sama, yang disebut sebagai pemindahan suhu.

2.7.2 X-Ray Diffractometer (XRD) (Biswal et al, 2009).

Sinar-X adalah radiasi elektromagnetik dengan panjang gelombang sekitar 1Å (10^{-10} m), hampir sama dengan ukuran sebuah atom. Spektrum sinar-X terletak di antara spektrum sinar gamma dari sinar ultraviolet. Penemuan sinar-X pada tahun 1895 memungkinkan para ilmuwan untuk meneliti struktur kristal pada tingkat atom. Difraksi sinar-X telah digunakan pada dua bidang utama, yaitu untuk karakterisasi sidik jari material kristal dan penentuan strukturnya. XRD

merupakan teknik analisis yang digunakan untuk menentukan kandungan fase dalam suatu bahan dan untuk mengidentifikasi suatu konstituen.

Setiap kristal mempunyai bentuk difraksi sinar-X yang unik sehingga dapat dijadikan sidik jari untuk kristal tersebut. Intensitas dari setiap bentuk refleksi sinar-X yang berasal dari suatu atom kristal dapat dijadikan informasi untuk menganalisa struktur kristal. Dengan menggunakan XRD kita dapat mengetahui seberapa banyak fase kristal yang terkandung dalam sampel.

Sinar-X di difraksi oleh kristal seperti cahaya tampak di dispersikan menjadi spektrum warna oleh *ruled grating* (sekeping gelas dengan garis sejajar yang sama). Hal ini disebabkan sinar-X mempunyai panjang gelombang yang hampir sama dengan jarak antara atom atau molekul kristal. Pola difraksi sinar-X pada kristal datar, menjadi mungkin untuk menentukan jarak dari berbagai lempengan kristal.

2.8 Tablet Kempa Langsung

Tablet dapat berbeda-beda dalam ukuran, bentuk, berat, kekerasan, ketebalan, daya hancurnya dan dalam aspek lainnya tergantung pada cara pemakaian tablet dan metode pembuatannya (Ansel, 1989).

Pembuatan tablet dibagi menjadi tiga cara, yaitu : kempa langsung, granulasi kering dan granulasi basah. Pembuatan tablet dengan cara kempa langsung dilakukan apabila jumlah zat aktif per tablet cukup untuk dikempa/dicetak langsung. Zat berkhasiatnya dapat mengalir bebas (*free flowing*) dengan baik (Andad, 2006).

Kempa langsung menghindari banyak masalah yang timbul pada granulasi kering dan granulasi basah. Walaupun demikian, sifat fisik masing-masing bahan pengisi merupakan hal kritis, perubahan sedikit dapat mengubah sifat alir dan kempa, sehingga menjadi tidak sesuai untuk dikempa langsung (DepKes RI, 1995).

Dalam pemilihan eksipien yang akan digunakan dalam proses pembuatan tablet cetak langsung, terlebih dahulu memperhatikan sifat alir serbuk, daya kompresibilitas, kompatibilitas dengan bahan lain termasuk zat aktif dan bersifat inert secara fisiologis serta *biodegradable*. Beberapa keuntungannya yaitu

memerlukan waktu yang lebih cepat, membutuhkan peralatan yang lebih sedikit, tidak memerlukan energi panas untuk proses granulasi dan pengeringan granul, serta digunakan untuk zat aktif dengan dosis kecil. Sedangkan kerugiannya adalah distribusi partikel obat yang tidak merata sehingga keseragaman kandungan dari zat aktif dalam tablet menjadi beragam (Swarbrick, 2007).



BAB 3 METODOLOGI PENELITIAN

3.1 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan di Laboratorium Formulasi Tablet Departemen Farmasi F-MIPA UI Depok. Waktu Penelitian dilaksanakan dari bulan Februari sampai bulan Juni 2010.

3.2 Alat

Dissolution tester (Electrolab TDT-08L, India), Spektrofotometer UV-VIS (JASCO V-530, Jepang), alat *X-ray Diffractometer* (Phillips diffractometer PW 3710, Jepang), alat *Differential Scanning Calorimetry* (Perkin Elmer), *Hardness tester* (Erweka TBH 28, Jerman), *Friability tester* (Erweka ZT3, Jerman), Disintegrator (Electrolab AR 400), *Bulk tapped density tester* (Pharmerq 245-2E, Indonesia), *Flow meter* (Erweka GPT, Jerman), Neraca analitik (Shimadzu EB-330, Jepang), Mesin pencetak tablet (Korsch, Jerman), pH meter (Eutech 510), Jangka sorong (Butterfly), Lemari pengering, *Sieve analyzer* (Retsch), alat *magnetic stirrer* yang dilengkapi dengan termostat, alat-alat gelas yang umum digunakan dalam laboratorium.

3.3 Bahan

Gliklazida (PT. Dixa Medica, Indonesia), kalium polakrilin (PT. Corel Pharma, India), polivinilpirolidon (BASF, Jerman), aseton (PT. Mitra Selaras, Indonesia), KH_2PO_4 , NaOH (Merck, Jerman), Avicel PH 102 (Mingtai Chemical Co Ltd), Mg stearat (Peter Greven, Malaysia), Talk (Haicheng, RRC).

3.4 Cara Kerja

3.4.1 Pembuatan Sistem Dispersi Padat Gliklazida-PVP-Kalium Polakrilin

Dispersi padat gliklazida-pvp-kalium polakrilin dibuat dengan metode pelarutan. Gliklazida, pvp dan kalium polakrilin ditimbang dengan perbandingan berat 1:1:0,1. Kemudian pvp dilarutkan sedikit demi sedikit ke dalam pelarut

aseton dalam beaker glass menggunakan alat *magnetic stirrer* sampai terbentuk larutan jernih selama 30 menit. Selanjutnya, satu per satu gliklazida dan kalium polakrilin di dispersikan ke dalam larutan pvp sampai terdispersi seluruhnya.

Setelah selesai, hasil dispersi ini dituang ke dalam cawan penguap. Kemudian, pelarutnya dihilangkan dengan penguapan sambil diaduk dengan batang pengaduk dan terakhir seluruh massa dikeringkan dalam lemari pengering pada suhu 40 °C selama 48 jam untuk menghilangkan pelarutnya. Lalu dipulverasi dan dilewatkan dalam ayakan 80 mesh. Kemudian disimpan dalam wadah gelas yang kedap udara. (Vijayalakshmi et al, 2008)

3.4.2 Pembuatan Sistem Dispersi Padat Gliklazida-PVP

Dispersi padat gliklazida-pvp dibuat dengan metode pelarutan. Gliklazida dan pvp ditimbang dengan perbandingan berat 1:1. Kemudian, pvp dilarutkan ke dalam pelarut aseton dalam beaker glass menggunakan alat *magnetic stirrer* sampai terbentuk larutan jernih selama 30 menit. Selanjutnya, gliklazida didispersikan ke dalam larutan pvp sampai terdispersi seluruhnya. Setelah selesai, hasil dispersi ini dituang ke dalam cawan penguap. Kemudian pelarutnya dihilangkan dengan penguapan sambil diaduk dengan batang pengaduk. Terakhir, seluruh massa dikeringkan dalam lemari pengering pada suhu 40 °C selama 48 jam. Lalu dipulverasi dan dilewatkan dalam ayakan 80 mesh. Kemudian disimpan dalam wadah gelas yang kedap udara.

3.4.3 Pembuatan Serbuk Campuran Fisisk Gliklazida-PVP-Kalium Polakrilin

Gliklazida, pvp dan kalium polakrilin ditimbang dengan perbandingan berat 1:1:0,1. Kemudian, campuran ini dibuat dengan triturasi sederhana dalam mortar porselin, lalu diayak dengan ayakan 80 mesh dan disimpan dalam wadah gelas yang kedap udara.

3.4.4 Karakterisasi Dispersi Padat dan Campuran Fisik

3.4.4.1 Uji Termal (*Differential Scanning Calorimetry*)

Differential Scanning Calorimetry (DSC) digunakan untuk menentukan sifat termal. Masing-masing sebanyak kurang lebih 3.8 mg sampel gliklazida, polivinilpirolidon, kalium polakrilin, dispersi padat gliklazida-pvp, dispersi padat gliklazida-pvp-kalium polakrilin dan campuran fisik gliklazida-pvp-kalium polakrilin diletakkan pada silinder aluminium berdiameter 5 mm. Silinder tersebut ditutup dengan lempengan aluminium lalu masing-masing sampel satu per satu dimasukkan ke dalam alat DSC *Perkin Elmer*. Pengukuran dilakukan mulai dari suhu 20 °C – 350 °C dengan kecepatan 10 °C/menit, menggunakan standar alumina sebagai *reference*. Proses endotermik dan eksotermik yang terjadi pada sampel tercatat pada rekorder. (Biswal et al, 2009)

3.4.4.2 Uji Difraksi Sinar-X (*X-Ray Diffractometer*)

Pola difraksi sinar-X gliklazida, polivinilpirolidon, dispersi padat gliklazida – pvp dan dispersi padat gliklazida-pvp-kalium polakrilin masing-masing direkam dengan menggunakan alat Philips difraktometer PW 3710 pada interval 20°-100°/2θ pada kecepatan sudut 1°min⁻¹ menggunakan sumber radiasi kobalt. (Biswal et al, 2009)

3.4.4.3 Penetapan Kadar Gliklazida dalam Dispersi Padat dan Campuran Fisik

Penetapan kadar gliklazida dalam dispersi padat dan campuran fisik dilakukan dengan menggunakan alat Spektrofotometer UV-Vis. Ditimbang seksama sejumlah serbuk dispersi padat dan campuran fisik gliklazida setara dengan lebih kurang 63,0 mg. Lalu, masing-masing dilarutkan dengan larutan NaOH 0,1 N hingga 100,0 ml pada labu ukur 100,0 ml. Kemudian larutan disaring dengan kertas saring dan dipipet 2 ml lalu diencerkan dengan pelarut NaOH 0,1 N hingga 100,0 ml pada labu ukur 100,0 ml, sehingga diperoleh konsentrasi 13 ppm. Masing-masing serapan di ukur pada panjang gelombang maksimum lebih kurang 228 nm. Masing-masing kadar gliklazida dalam dispersi padat dan campuran fisik dihitung dalam persentase, C₁₅H₂₁N₃O₃S. (Sapkal et al, 2007; British Comission Secretariat, 2007)

3.4.4.4 Uji Kelarutan

Uji kelarutan gliklazida murni, dispersi padat dan campuran fisik dilakukan dengan menggunakan alat *magnetic stirrer* yang dilengkapi dengan *thermostat*. Medium kelarutan yang digunakan yaitu 50 ml dapar pospat pH 7.4. Uji dilakukan pada suhu $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0.5\text{ }^{\circ}\text{C}$ dengan kecepatan putaran 100 rpm. Masing-masing sampel diambil sebanyak 10 ml dari medium kelarutan pada interval waktu yang berbeda yaitu $\frac{1}{2}$, 1, 2, 4, 8, 12 dan 24 jam. Kemudian masing-masing serapan diukur dengan Spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum lebih kurang 226 nm. (Jalali et al, 2010)

3.4.5 Pembuatan Larutan Dapar Posfat pH 7,4

Larutan kalium hidrogen monofosfat basa 0,2 M sebanyak 50 ml, dicampurkan dengan 39,1 ml NaOH 0,2 N, kemudian di encerkan dengan air hingga 200 ml. Pengukuran pH dilakukan dengan menggunakan pH meter. (DepKes RI, 1995)

3.4.6 Pembuatan Kurva Kalibrasi

3.4.6.1 Pembuatan Kurva Kalibrasi Gliklazida dalam Larutan NaOH 0,1 N

Ditimbang seksama 100,0 mg gliklazida standar, kemudian dilarutkan dalam larutan NaOH 0,1 N hingga 100,0 ml menggunakan labu ukur 100,0 ml hingga terlarut seluruhnya. Kemudian dipipet 10 ml dan diencerkan dengan larutan NaOH 0,1 N hingga 100,0 ml pada labu ukur 100,0 ml. Kemudian masing-masing dipipet 6; 8; 10; 12; 14 dan 16 ml, lalu diencerkan lagi dengan larutan NaOH 0,1 N hingga 100,0 ml menggunakan labu ukur 100,0 ml sampai diperoleh konsentrasi 6; 8; 10; 12; 14 dan 16 ppm. Masing-masing serapan diukur pada panjang gelombang maksimum gliklazida yaitu 228 nm. Kemudian dibuat persamaan kurva kalibrasi dalam persamaan $y = a + bx$.

3.4.6.2 Pembuatan Kurva Kalibrasi Gliklazida dalam Larutan Dapar Posfat pH 7.4

Ditimbang seksama 50,0 mg gliklazida standar, kemudian dilarutkan dalam larutan dapar posfat pH 7.4 hingga 250,0 ml menggunakan labu ukur 250,0 ml hingga terlarut seluruhnya. Kemudian masing-masing dipipet 0,5; 1; 2,5; 5; 7,5 dan 10 ml, lalu diencerkan dengan larutan dapar pospat pH 7.4 hingga 100,0 ml menggunakan labu ukur 100,0 ml sampai diperoleh konsentrasi 1; 2; 5; 10; 15 dan 20 ppm. Masing-masing serapan diukur pada panjang gelombang maksimum gliklazida yaitu 226 nm. Kemudian dibuat persamaan kurva kalibrasi dalam persamaan $y = a + bx$.

3.4.7 Formulasi Dispersi Padat dan Campuran Fisik Gliklazida dengan Perbandingan Berat 1 : 1 : 0,1.

Tabel 3.1. Formulasi Dispersi Padat dan Campuran Fisik Gliklazida dengan Perbandingan Berat 1 : 1 : 0,1.

Komponen	Formula		
	Dispersi Padat Gliklazida-PVP- Kalium Polakrilin	Dispersi Padat Gliklazida-PVP	Campuran Fisik Gliklazida-PVP- Kalium Polakrilin
Gliklazida	15 g	15 g	15 g
Polivinilpirolidon	15 g	15 g	15 g
Kalium polakrilin	1,5 g	-	1,5 g

3.4.8 Formulasi Tablet Gliklazida dengan Bobot 200 mg sebanyak 100 tablet

Tabel 3.2. Formulasi Tablet Gliklazida dengan Bobot 200 mg sebanyak 100 tablet

Komponen	Formula Tablet					
	Dispersi Padat Gliklazida-PVP- Kalium Polakrilin (DP G-P-K)		Dispersi Padat Gliklazida-PVP (DP G-P)		Campuran Fisik Gliklazida-PVP- Kalium Polakrilin (CF G-P-K)	
	g	%	g	%	G	%
(DP G-P-K)	16,8	84	-	-	-	-
(DP G-P)	-	-	16,0	80	-	-
(CF G-P-K)	-	-	-	-	16,8	84
Kalium Polakrilin	-	-	0,8	4	-	-
Mg Stearat	0,2	1	0,2	1	0,2	1
Talk	0,6	3	0,6	3	0,6	3
Avicel 102	2,4	12	2,4	12	2,4	12

Catatan : Setara dengan 80 mg gliklazida per tablet.

3.4.9 Pembuatan Tablet Gliklazida

Pembuatan tablet dispersi padat dan campuran fisik gliklazida menggunakan metode kempa langsung. Dispersi padat dicampurkan dengan avicel PH 102 hingga homogen. Setelah itu, campuran ditambahkan dengan Mg-stearat dan talk, kemudian dicampur hingga homogen. Pembuatan tablet campuran fisik dilakukan dengan cara yang sama seperti tablet dispersi padat. Sebelum dicetak, dilakukan evaluasi terhadap masa tablet yang meliputi *indeks kompresibilitas* dan laju alir. Selanjutnya dicetak dengan bobot rata-rata 200 mg per tablet.

3.4.10 Evaluasi Masa Tablet

3.4.10.1 Indeks Kompresibilitas (Banker et al, 1986)

Massa tablet (m) ditimbang, lalu dimasukkan ke dalam gelas ukur, dibaca volume yang terlihat (V_1). Gelas ukur yang berisi sampel diketuk-ketukkan sebanyak 300 kali selama 1 menit sampai volumenya tetap (V_2) dan diukur volume gelas ukur setelah diketukan. Nilainya dimasukkan ke dalam rumus perbandingan *Hausner ratio* dan *indeks kompresibilitas*.

$$\text{Hausner ratio} = (m/v_2)/(m/v_1) = v_1/v_2 \quad (3.1)$$

$$\text{Indeks Kompresibilitas} = \frac{V_1 - V_2}{V_1} \times 100 \% \quad (3.2)$$

Tabel 3.3. Tabel Indeks Kompresibilitas dan Kategorinya (Carr, 1965)

Sudut istirahat (α)	Indeks Kompresibilitas(%)	Hausner Ratio	Laju Alir
25° - 30°	<10	1,00 – 1,11	Istimewa
31° - 35°	11 – 15	1,12 – 1,18	Baik
36° - 40°	16 – 20	1,19 – 1,25	Cukup baik
41° - 45°	21 – 25	1,26 – 1,34	Agak baik
46° - 55°	26 – 31	1,35 - 1,45	Buruk
56° - 65°	32 – 37	1,46 – 1,59	Sangat buruk
> 66°	>38	>1,6	Sangat buruk sekali

3.4.10.2 Laju Alir (Carr, 1965)

Waktu dan laju alir menggunakan alat *flowmeter*. Sejumlah massa tablet ditimbang, lalu ditempatkan pada wadah berbentuk corong, lalu diratakan. Alat dinyalakan dan waktu yang dibutuhkan untuk seluruh massa tablet melalui corong tersebut dicatat. Laju alir dinyatakan dalam gram/detik. Laju alir yang ideal adalah 10 g/detik.

3.4.11 Evaluasi Tablet

3.4.11.1 Penampilan Umum

Evaluasi penampilan umum tablet yang dihasilkan dinilai dari bentuknya secara keseluruhan, ukuran, keadaan permukaan, warna, ada/tidaknya bau, rasa, konsistensi, serta cacat fisik seperti serpihan, keretakan, kontaminasi (seperti tetesan minyak dan kotoran), tekstur permukaan (halus/kasar), dan penampilan (mengkilap/kusam).

3.4.11.2 Keseragaman Bobot (DepKes RI, 1995)

Sejumlah 20 tablet ditimbang dan dihitung bobot rata-rata tiap tablet. Jika ditimbang satu persatu, tidak boleh lebih dari dua tablet yang bobotnya menyimpang dari bobot rata-ratanya lebih besar dari 7.5% (A) dan tidak satu tablet pun yang menyimpang lebih besar dari 15% (B).

Tabel 3.4. Keragaman Bobot (DepKes RI, 1979)

Bobot rata-rata	Penyimpangan bobot rata-rata dalam %	
	A	B
25 mg atau kurang	15	30
26 mg sampai dengan 150 mg	10	20
151 mg sampai dengan 300 mg	7,5	15
Lebih dari 300 mg	5	10

3.4.11.3 Keseragaman Ukuran (DepKes RI, 1995)

Keseragaman ukuran tablet dilakukan dengan mengukur tebal dan diameter sejumlah 20 tablet menggunakan jangka sorong. Keseragaman ukuran tablet dipengaruhi sifat alir, keseragaman densitas dan stabilitas *punch* pada alat cetak tablet. Menurut Farmakope Indonesia edisi III, kecuali dinyatakan lain, tablet memenuhi persyaratan jika diameter tablet tidak lebih dari 3 kali tebal tablet dan tidak kurang dari $1 \frac{1}{3}$ kali tebal tablet.

3.4.11.4 Uji Waktu Hancur (DepKes RI, 1995)

Dimasukkan masing-masing 1 tablet dalam 12 tabung pada keranjang yang dibawahnya terdapat kassa baja ukuran 10 mesh dan dicelupkan ke dalam air bersuhu 37 ± 0.5 °C sebanyak 1 liter. Kemudian keranjang diturun naikkan 30 kali per menit secara teratur. Tablet dinyatakan hancur bila tidak ada bagian tablet yang tertinggal diatas kassa. Lalu dicatat waktu hancurnya saat tablet telah hancur seluruhnya. Kecuali dinyatakan lain, waktu yang diperlukan untuk menghancurkan ke-12 tablet tidak lebih dari 15 menit untuk tablet tidak bersalut.

3.4.11.5 Kekerasan Tablet (DepKes RI, 1995)

Tablet harus memiliki kekuatan atau kekerasan tertentu, serta tahan terhadap kerenyahan agar dapat bertahan terhadap guncangan mekanik pada saat pembuatan, penyimpanan dan pendistribusian. Sejumlah 10 tablet diambil secara acak, lalu tablet dimasukan satu persatu ke dalam alat penguji kekerasan tablet. Kemudian alat diatur, lalu dijalankan dan dicatat nilai kekerasan tabletnya. Umumnya kekerasan tablet berkisar antara 4-10 Kp hal ini tergantung pada diameter dan tebal tablet yang dibuat.

3.4.11.6 Keregasan Tablet (DepKes RI, 1995)

Pada umumnya tablet harus cukup keras untuk tahan pecah waktu dikemas, didistribusikan sampai ditangani secara normal, tapi tablet juga harus cukup lunak untuk melarut dan menghancur dengan sempurna begitu digunakan konsumen atau dapat dipatahkan di antara jari. Keregasan atau kerapuhan tablet merupakan parameter kekuatan mekanis tablet. Sejumlah 20 tablet yang telah

dibebaskan, ditimbang dan dimasukkan ke dalam friabiliator, diputar dengan kecepatan 25 rpm selama kurang lebih 4 menit. Kemudian tablet dibebaskan lalu ditimbang lagi, selisih antara penimbangan pertama dan kedua dihitung dalam bentuk persentase, dengan syarat tablet memiliki keregasan tidak lebih dari 0,8%.

3.4.11.7 Penetapan Kadar Gliklazida dalam Tablet Dispersi Padat dan Campuran Fisik (British Commission Secretariat, 2007; Sapkal et al, 2007)

Penetapan kadar gliklazida dalam tablet dispersi padat dan campuran fisik dilakukan dengan menggunakan alat Spektrofotometer UV-Vis. Masing-masing ditimbang dan diserbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Kemudian ditimbang seksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 200 mg. Lalu, dilarutkan dengan larutan NaOH 0,1 N hingga 100,0 ml dalam labu ukur 100,0 ml. Kemudian larutan disaring dengan kertas saring dan dipipet 10 ml, lalu diencerkan dengan pelarut NaOH 0,1 N hingga 100,0 ml pada labu ukur 100,0ml. kemudian dipipet 8 ml, lalu diencerkan lagi dengan pelarut NaOH 0,1 N hingga 100,0 ml pada labu ukur 100,0 ml, sehingga diperoleh konsentrasi 16 ppm. Masing-masing serapan diukur pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 228 nm. Masing-masing kadar gliklazida dalam tablet dispersi padat dan campuran fisik dihitung dalam persentase, $C_{15}H_{21}N_3O_3S$.

3.4.11.8 Uji Disolusi (Council of Europe, 1996)

Uji disolusi dilakukan masing-masing terhadap 12 tablet yang mengandung dispersi padat gliklazida-pvp, dispersi padat gliklazida-pvp-kalium polakrilin dan campuran fisik gliklazida-pvp-kalium polakrilin serta tablet-X sebagai pembanding. Uji disolusi dilakukan dengan menggunakan alat *Dissolution apparatus* tipe 2 dengan cara “dayung”. Medium disolusi yang digunakan adalah 900 ml dapar posfat pH 7.4. Uji dilakukan pada suhu $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0.5\text{ }^{\circ}\text{C}$ dengan kecepatan putaran 100 rpm. Masing-masing sebanyak 10 ml sampel diambil dari medium disolusi pada interval waktu yang berbeda yaitu 5, 15, 45 dan 60 menit. Kemudian masing-masing serapan diukur dengan Spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum 226 nm.

BAB 4 PEMBAHASAN

4.1 Pembuatan Dispersi Padat

Pada tahap awal penelitian ini, terlebih dahulu dilakukan pembuatan dispersi padat gliklazida dalam pembawa polivinilpirolidon dengan perbandingan berat 1:1 dan gliklazida-pvp-kalium polakrilin dengan perbandingan berat 1:1:0,1 serta dibuat juga campuran fisik gliklazida-pvp-kalium polakrilin dengan perbandingan berat 1:1:0,1. Pembuatan dispersi padat ini bertujuan untuk meningkatkan kecepatan melarut gliklazida. Dispersi padat dalam penelitian ini dibuat dengan metode pelarutan. Penambahan superdisintegran kalium polakrilin pada pembuatan ini dimaksudkan untuk melihat pengaruhnya dalam dispersi padat terhadap laju disintegrasinya. Dispersi padat dibuat dengan menggunakan pelarut aseton, karena pelarut aseton dapat melarutkan zat aktif dimana kelarutan gliklazida dalam aseton adalah 1:45, sehingga jumlah aseton yang dibutuhkan tidak terlalu banyak dan tidak terlalu bersifat toksik dibandingkan menggunakan pelarut lain seperti diklorometan, selain itu aseton lebih cepat menguap.

Selanjutnya, pembuatan kurva kalibrasi gliklazida dalam larutan NaOH 0,1 N pada λ maksimum 228 nm, diperoleh persamaan garis linier $y = 0,0239 + 0,035 x$ dengan $r = 0,9994$. (hasil dapat dilihat pada gambar 4.3. dan tabel 4.1.). Pembuatan kurva kalibrasi gliklazida dalam larutan dapar posfat pH 7.4 pada λ maksimum 226 nm, diperoleh persamaan garis linier $y = 0,0268 + 0,048 x$ dengan $r = 0,9997$. (hasil dapat dilihat pada gambar 4.4. dan tabel 4.2.).

Hasil uji penetapan kadar gliklazida pada dispersi padat gliklazida-pvp-kalium polakrilin diperoleh kadar sebesar 100,89 % , dispersi padat gliklazida-pvp diperoleh kadar sebesar 102,76 % . dan campuran fisik gliklazida-pvp-kalium polakrilin diperoleh kadar sebesar 100,22 %.

4.2 Evaluasi Dispersi Padat

Berdasarkan data pola difraksi sinar-x (hasil pola difraksi sinar-x dapat dilihat pada gambar 4.5. sampai gambar 4.8.). Gliklazida murni memperlihatkan puncak kristal yang tinggi pada sudut $20-22^\circ$, pada pola difraksi sinar-x dispersi padat gliklazida-pvp juga memperlihatkan puncak kristal yang tinggi pada sudut $20-22^\circ$ tetapi pada sudut 20° puncak kristalnya lebih kecil daripada puncak kristal gliklazida murni. Sedangkan pada pola difraksi sinar-x dispersi padat gliklazida-pvp-kalium polakrilin memperlihatkan puncak kristal yang lebih kecil pada sudut $20-22^\circ$ daripada puncak kristal gliklazida murni. Dispersi padat gliklazida-pvp dan dispersi padat gliklazida-pvp-kalium polakrilin menunjukkan sebagian kecil masih terdapat bentuk kristal tetapi lebih sedikit daripada bentuk kristal gliklazida murni. Dilihat dari hasil pola difraksi sinar-x kedua dispersi padat ini menunjukkan adanya perbedaan dari hasil pola difraksi sinar-x gliklazida murni.

Berdasarkan hasil analisis termal *differential scanning calorimetry* (hasil termogram DSC dapat dilihat pada gambar 4.9. sampai gambar 4.14.) menunjukkan bahwa gliklazida murni melebur pada suhu $168,3^\circ\text{C}$ dengan energi peleburan yang dibutuhkan sebesar 100 J/g , polivinilpirolidon melebur pada suhu $73,8^\circ\text{C}$ dengan energi peleburan yang dibutuhkan sebesar 368 J/g dan kalium polakrilin melebur pada suhu $93,2^\circ\text{C}$ dengan energi peleburan yang dibutuhkan sebesar 586 J/g . Pada dispersi padat gliklazida-pvp terlihat dua titik lebur pada suhu $62,8^\circ\text{C}$ yang menunjukkan suhu lebur dari polivinilpirolidon dan pada suhu $163,5^\circ\text{C}$ yang menunjukkan suhu lebur dari gliklazida dengan energi peleburan yang dibutuhkan sebesar $46,8\text{ J/g}$. Pada dispersi padat gliklazida-pvp-kalium polakrilin terlihat dua titik lebur yaitu pada suhu $59,1^\circ\text{C}$ yang menunjukkan gabungan dari suhu lebur polivinilpirolidon dan kalium polakrilin dan pada suhu $163,9^\circ\text{C}$ yang menunjukkan suhu lebur dari gliklazida dengan energi peleburan yang dibutuhkan sebesar $67,7\text{ J/g}$. Suhu peleburan kedua dispersi padat lebih kecil dibandingkan dengan suhu peleburan gliklazida murni dan energi yang dibutuhkan untuk meleburkan kedua dispersi padat juga lebih kecil dibandingkan energi yang dibutuhkan untuk meleburkan gliklazida murni.

Hasil uji menggunakan alat DSC ini menunjukkan bahwa telah terjadi pengurangan ukuran partikel gliklazida hingga ke tingkat minimum dalam bentuk dispersi padat dilihat dari suhu lebur dan energi peleburan yang dibutuhkannya.

Hasil uji kelarutan gliklazida murni, campuran fisik dan dispersi padat pada jam ke-24 menggunakan alat *magnetic stirrer* yang dilengkapi dengan *thermostat* pada suhu $37 \pm 0,5$ °C dalam medium dapar posfat pH 7,4, diperoleh hasil jumlah gliklazida terlarut sebagai berikut : 78,88% (gliklazida murni); 83,38% (campuran fisik gliklazida-pvp-kalium polakrilin); 95,08% (dispersi padat gliklazida-pvp); 97,18% (dispersi padat gliklazida-pvp-kalium polakrilin). (hasil dapat dilihat pada gambar 4.15. dan tabel 4.3.)

Berdasarkan hasil uji kelarutan menunjukkan bahwa kedua dispersi padat dan campuran fisik memperlihatkan kelarutan yang lebih tinggi dibandingkan dengan gliklazida murni. Peningkatan kelarutan yang optimal yaitu pada dispersi padat gliklazida-pvp-kalium polakrilin. Kelarutan gliklazida di dalam kedua formula dispersi padat lebih tinggi dibandingkan dengan gliklazida murni, dapat disebabkan karena telah terjadi pengurangan ukuran partikel hingga tingkat minimum yang terdispersi dalam pembawa polivinilpirolidon yang mudah larut saat pembuatan dispersi padat. Terjadinya pengurangan ukuran partikel dapat memperbesar luas permukaan bahan obat yang dapat meningkatkan kecepatan pelarutan.

Menurut Noyes dan Whitney, kecepatan pelarutan berbanding lurus dengan luas permukaan bahan padat, koefisien difusi dan turunya konsentrasi pada waktu t serta berbanding terbalik dengan tebal lapisan difusi. Untuk bahan obat yang sukar larut, gradien konsentrasi ($C_s - C$) sangat kecil sehingga praktis hanya luas permukaan partikel yang menjadi besaran yang berpengaruh. Olehkarena itu kecepatan pelarutan dapat ditingkatkan dengan memperbesar luas permukaan bahan obat.

4.3 Evaluasi Tablet

Tahap selanjutnya yaitu pembuatan tablet yang mengandung dispersi padat gliklazida-pvp, dispersi padat gliklazida-pvp-kalium polakrilin dan campuran fisik gliklazida-pvp-kalium polakrilin dengan cara kempa langsung. Pembuatan tablet

ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh penambahan superdisintegran kalium polakrilin dalam dispersi padat dan campuran fisik terhadap disintegrasi tablet yang dapat mempengaruhi pelepasan zat aktif gliklazida. Sebelumnya massa tablet dilakukan evaluasi dan tablet yang dihasilkan dilakukan evaluasi fisik tablet (dapat dilihat pada tabel 4.5.).

Berdasarkan evaluasi fisik tablet terhadap waktu hancur tablet yang dilakukan, ketiga formula tablet memiliki waktu hancur yang berbeda. Tablet yang mengandung dispersi padat gliklazida-pvp memiliki waktu hancur tercepat yaitu 1,72 menit, diikuti tablet yang mengandung dispersi padat gliklazida-pvp-kalium polakrilin yaitu 2 menit dan tablet yang mengandung campuran fisik gliklazida-pvp-kalium polakrilin yaitu 2,95 menit. Hal ini disebabkan karena penambahan superdisintegran kalium polakrilin yang memiliki *swelling capacity* sangat besar yaitu memiliki sifat mengembang yang sangat tinggi pada saat hidrasi, baik kontak dengan air atau cairan *gastrointestinal* sehingga menyebabkan disintegrasi yang cepat tanpa pembentukan gumpalan. Waktu hancur yang diperoleh memiliki hubungan positif terhadap laju disolusi dari masing-masing ketiga formula tablet ini.

4.4 Profil Disolusi Tablet

Hasil uji profil disolusi gliklazida dalam tablet yang mengandung dispersi padat dan campuran fisik serta tablet-x sebagai pembanding menggunakan alat *dissolution tester* tipe 2 (tipe dayung), pada suhu $37 \text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0,5 \text{ }^{\circ}\text{C}$ dengan kecepatan 100 rpm dalam medium dapar posfat pH 7,4 sebanyak 900 ml, diperoleh hasil jumlah gliklazida terdisolusi sebagai berikut : (hasil dapat dilihat pada gambar 4.16. dan tabel 4.4.)

Pada tablet-x, setelah 60 menit jumlah gliklazida yang terdisolusi sebesar 72,81 %. Pada tablet yang mengandung dispersi padat gliklazida-pvp, setelah 60 menit jumlah gliklazida yang terdisolusi sebesar 95,52 %. Pada tablet yang mengandung dispersi padat gliklazida-pvp-kalium polakrilin, setelah 60 menit jumlah gliklazida yang terdisolusi sebesar 76,86 %. Pada tablet yang mengandung campuran fisik gliklazida-pvp-kalium polakrilin, setelah 60 menit jumlah gliklazida yang terdisolusi sebesar 65,16 %.

Berdasarkan hasil uji profil disolusi tablet menunjukkan bahwa tablet yang mengandung dispersi padat gliklazida- pvp yang ditambahkan superdisintegran kalium polakrilin diluar sistem dispersi padat memberikan laju disolusi yang lebih tinggi dibandingkan dengan ketiga formula tablet uji yang lain. Hal ini disebabkan karena pengaruh dari superdisintegran kalium polakrilin yang dapat bekerja efektif dan cepat pada tablet sebagai pemecah tablet yang seragam dan menghilangkan pembentukan gumpalan. Kalium polakrilin memiliki sifat mengembang yang sangat tinggi pada saat hidrasi, baik kontak dengan air atau cairan *gastrointestinal*. Setelah terintegrasi dengan cepat menjadi partikel-partikel kecil yang seragam, dispersi padat gliklazida-pvp yang sebelumnya telah terbentuk pada partikel-partikel ini dengan cepat melarut di dalam medium disolusi. Dapat dilihat dari waktu hancurnya sebesar 1,72 menit, lebih cepat dari ketiga formula tablet uji yang lain.

Pada tablet yang mengandung dispersi padat gliklazida-pvp-kalium polakrilin laju disolusinya masih lebih besar dibandingkan dengan tablet yang mengandung campuran fisik gliklazida-pvp-kalium polakrilin karna kemampuan superdisintegran kalium polakrilin yang berpengaruh terhadap laju disintegrasinya. Dapat dilihat dari waktu hancurnya sebesar 2 menit, lebih tinggi dari waktu hancur tablet yang mengandung campuran fisik gliklazida-pvp-kalium polakrilin sebesar 2,95 menit.

Pada tablet campuran fisik gliklazida-pvp-kalium polakrilin menunjukkan laju disolusi yang lebih kecil dari ketiga formula tablet uji yang lainnya. Hal ini disebabkan karena tidak ada perlakuan khusus pada pembuatan formula tablet ini, tetapi superdisintegran kalium polakrilin masih dapat bekerja efektif memecah tablet ini, dilihat dari waktu hancurnya yang tidak berbeda jauh dari tablet yang mengandung dispersi padat.

4.5 Disolusi Terbanding

Berdasarkan hasil perhitungan *difference factor* (f_1) dan *similarity factor* (f_2) untuk membandingkan profil disolusi dari produk tablet gliklazida yang dibuat dengan produk tablet-x sebagai pembanding. Menunjukkan bahwa profil disolusi tablet tidak sama.

BAB 5

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 KESIMPULAN

1. Kelarutan gliklazida dalam dispersi padat gliklazida-polivinilpirolidon-kalium polakrilin meningkat lebih tinggi sebesar 1,23 kali dibandingkan dengan kelarutan gliklazida murni.
2. Laju disolusi gliklazida dalam tablet yang mengandung dispersi padat gliklazida-polivinilpirolidon meningkat lebih tinggi 1,47 kali dibandingkan dengan laju disolusi tablet yang mengandung campuran fisik gliklazida-polivinilpirolidon-kalium polakrilin.

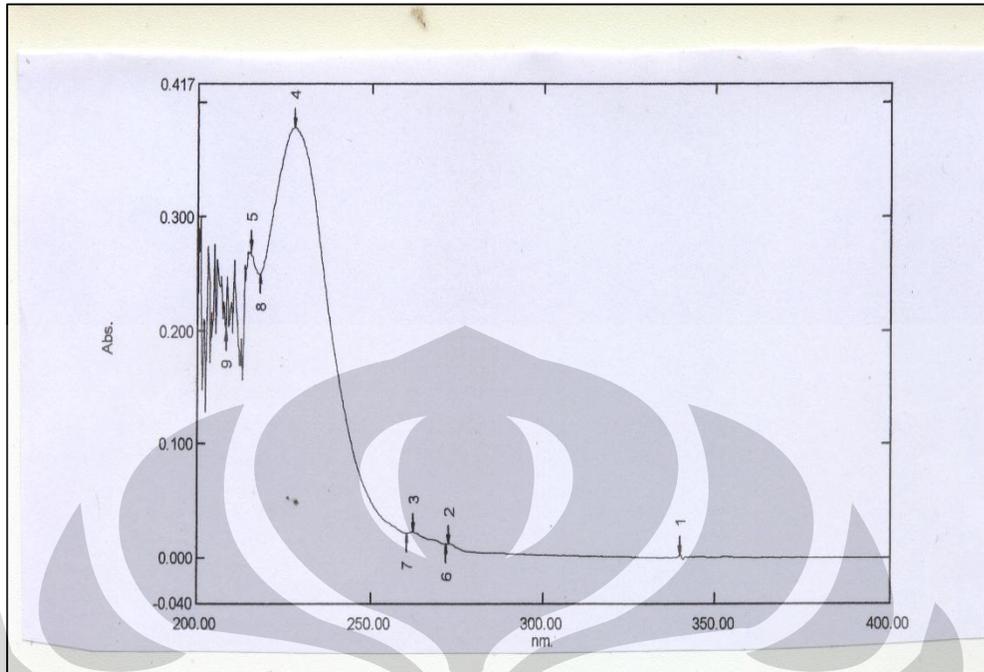
5.2 SARAN

Penelitian lanjutan yang dapat dilakukan dari penelitian ini adalah pengkajian terhadap penggunaan polimer lain yang bersifat sebagai *filler binder* Sebagai pembentuk dispersi padat. Selain itu dapat pula dilakukan penelitian terhadap pengaruh eksipien lain dalam formulasi tablet dengan zat aktif yang telah dibentuk dispersi padat untuk meningkatkan kelarutan dari zat yang sukar larut dalam air.

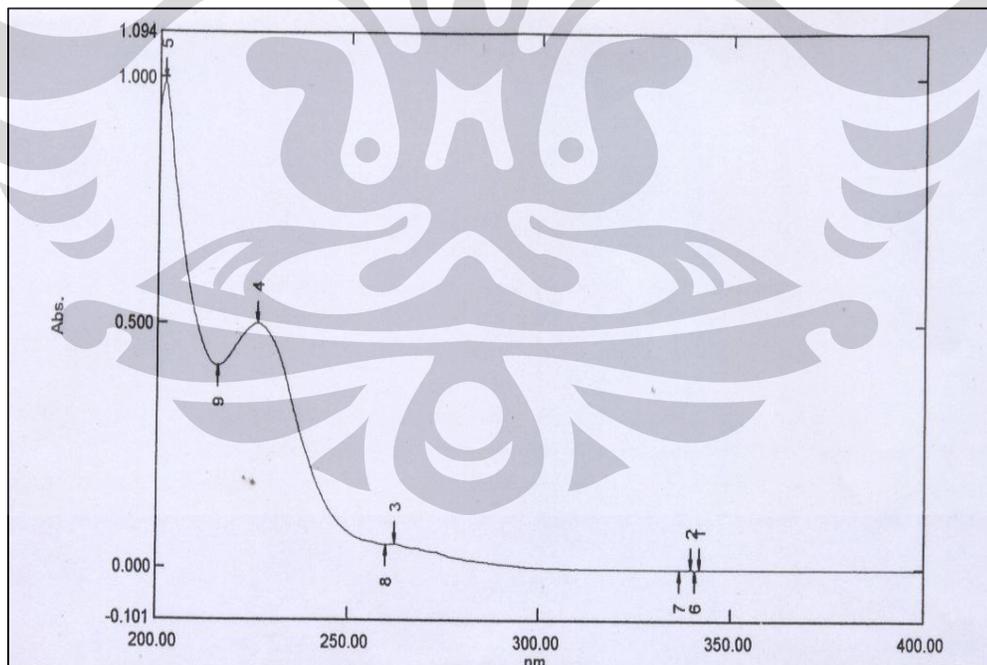
DAFTAR ACUAN

- Abdou, HM. (1989). *Dissolutions, Bioavailability and Bioequivalence*. Pennsylvania: Mac Publishing Co.
- Andad, Syamsuni. (2006). *Farmasetika Dasar dan Hitungan Farmasi*. Jakarta: EGC.
- Andrajati, R. dkk. (2008). *ISO Farmakoterapi*. Jakarta: PT ISFI Penerbitan.
- Ansel, Howard C. (1989). *Pengantar Bentuk sediaan Farmasi*. Jakarta: UI Press.
- Banker, G.S., and N.R. Anderson. (1986). *Tablets*. In: Lachman, L., Lieberman, H.A., and Kaning, J.L. (eds.). *Teori dan Praktek Farmasi Industri*. Vol II. Edisi ketiga. Terj. Siti Suyatmi. (1994). Jakarta: UI Press.
- Biswal, S., Sahoo, J. and Murthy P.N. (2009). *Tropical Journal of Pharmaceutical Research* 8 (5): *Characterization of Gliclazide-PEG 8000 Solid Dispersion*. Nigeria: Pharmacotherapy Group.
- British Commission Secretariat. (2007). *British Pharmacopoeia*. London: British Commission Secretariat.
- Carr, RL. (1965). *Evaluating flow properties of solids*. Chem. Eng. 72.
- Chiou, W.L. and Sydney R. (1971). *Journal Pharmaceutical Science*, 60(9): *Pharmaceutical Applications Of Solid Dispersion System*.
- Council of Europe. (1996). *European Pharmacopoeia 3rd Edition*. Strasbourg: Council of Europe.
- DepKes RI. (1979). *Farmakope Indonesia*. edisi III. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- DepKes RI. (1995). *Farmakope Indonesia*. edisi IV. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Dressman, J. and J. Kramer. (2005). *Pharmaceutical Dissolution Testing*. NewYork: Taylor & Francis Group, LLC.
- FK-UI. (2002). *Penatalaksanaan Diabetes Melitus Terpadu*. Jakarta: UI Press.
- Jalali, et al. (2010). *Cogrinding as an Approach to Enhance Dissolution Rate of Poorly Water-Soluble Drug (Gliclazide)*. Iran. <http://www.elsevier.com/local/powtec>. Diunduh tanggal 13 Maret 2010.

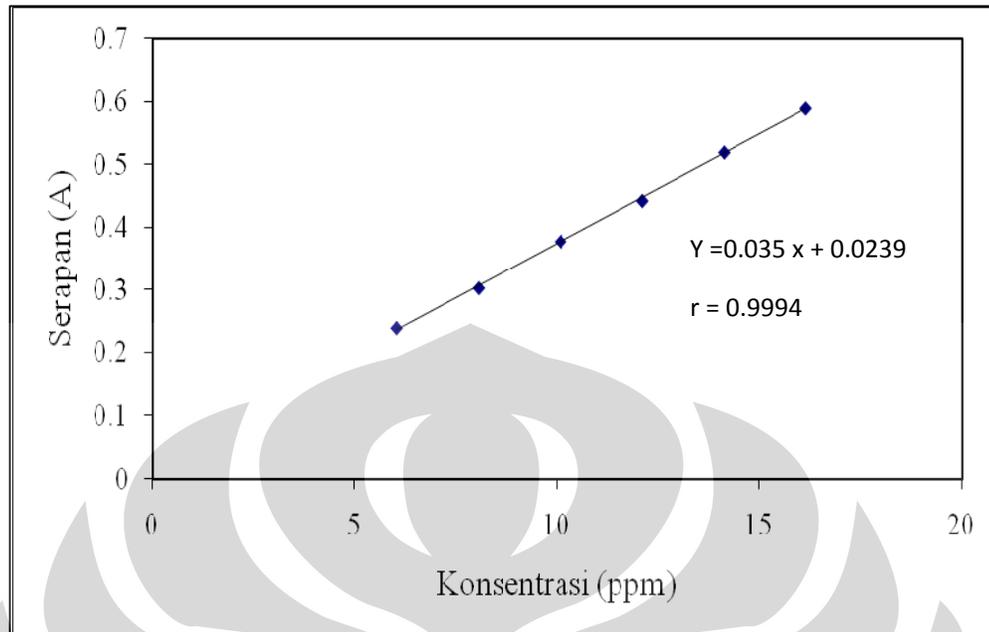
- Laura B., Stephanie A. and Martin C. (2002). *International Journal of Pharmaceutics*. 243: *Differential Scanning Calorimetry and scanning thermal microscopy analysis of pharmaceutical materials*. <http://www.elsevier.com>. Diunduh pada tanggal 5 Februari 2010
- Martin, A., James S. and Cammaranta, A. (1993). *Farmasi Fisik, Dasar-Dasar Kimia Fisik Dalam Ilmu Farmasetik*. Vol. 1. Edisi ketiga. Terj. Joshita. Jakarta: UI Press.
- Sachan, et al. (2009). *Biopharmaceutical classification system: A strategic tool for oral drug delivery technology*. *Asian Journal of Pharmaceutics*. <http://www.asiapharmaceutics.info>. Diunduh pada tanggal 5 Februari 2010.
- Sapkal, V.A. Kilor, K.P. Bhusari and A.S. Daud. (2007). *Evaluation of Some Method for Preparing Gliclazide- β -Cyclodextrin Inclusion Complexes*. Nigeria: Faculty of Pharmacy, University of Benin.
- Shargel, L. and Andrew, BCY. (1988). *Biofarmasetika dan Farmakokinetika Terapan*. Edisi 2. Terj. Fasich dan Siti Sjamsiah. Surabaya: Airlangga University Press.
- Sulistia, G. (1995). *Farmakologi dan Terapi*. edisi IV. Jakarta : UI Press.
- Sutriyo, Rosmaladewi dan Febrian. (2005). *Pengaruh Polivinilpirolidon Terhadap Laju Disolusi Furosemid Dalam Sistem Dispersi Padat*. *Majalah Ilmu Kefarmasian* Vol. II. Depok: Departemen Farmasi F-MIPA UI.
- Swarbrick J. (2007). *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology* 3rd ed, vol 6. NewYork: Pharmaceutech Inc.
- Vijayalakshmi P., et. al. (2008). *Formulation Development and in vivo Characterization of Solubility Enhanced Gliclazide Tablets*. *Biotechnology and Pharmacy* vol. 2 (3). India: Department of Pharmaceutics, Bharat Institute of Technology.
- Voight, R. (1995). *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi*. Yogyakarta: UGM Press.
- Wade, A. and P. J. Weller. (2006). *Handbook of Excipients* 5th Ed. London: The Pharmaceutical Press.



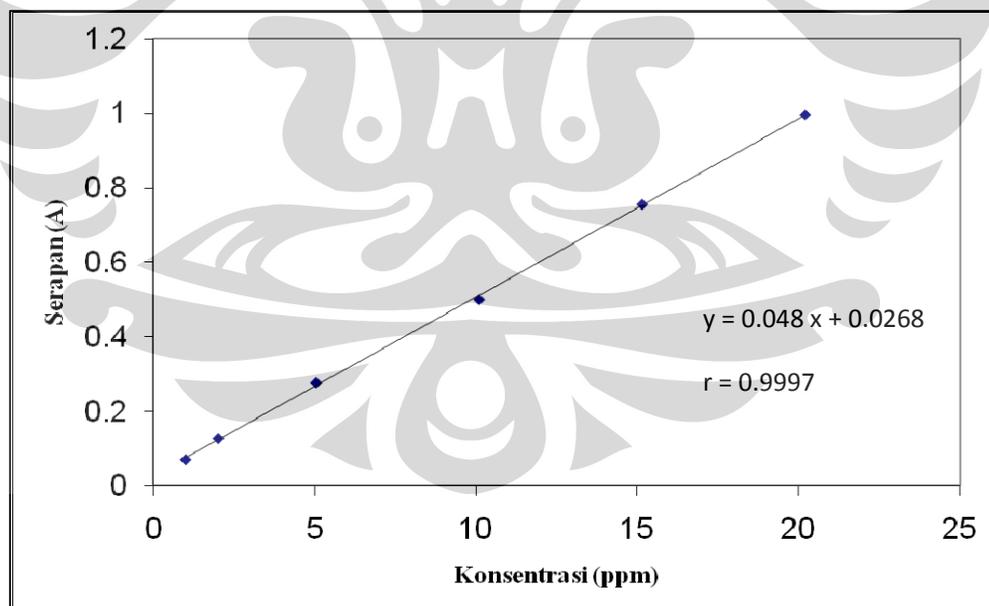
Gambar 4.1. Kurva serapan gliklazida dalam pelarut NaOH 0,1 N pada λ 228 nm.



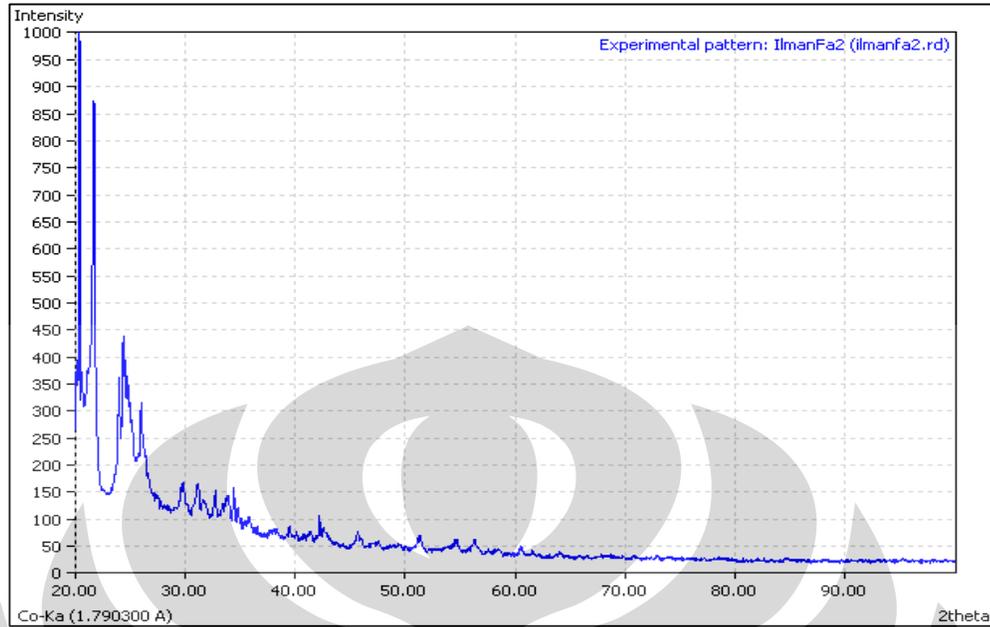
Gambar 4.2. Kurva serapan gliklazida dalam pelarut dapar posfat pH 7,4 pada λ 226 nm.



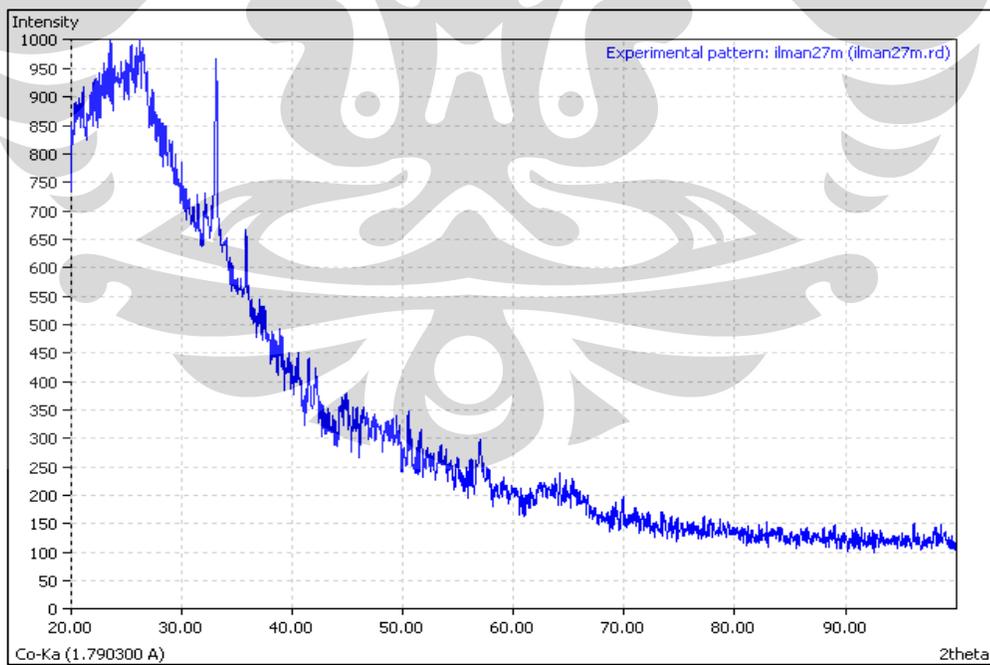
Gambar 4.3. Kurva kalibrasi gliklazida dalam larutan NaOH 0,1 N pada λ 228 nm dengan persamaan garis $y = 0,0239 + 0,035 x$, dengan $r = 0,9994$



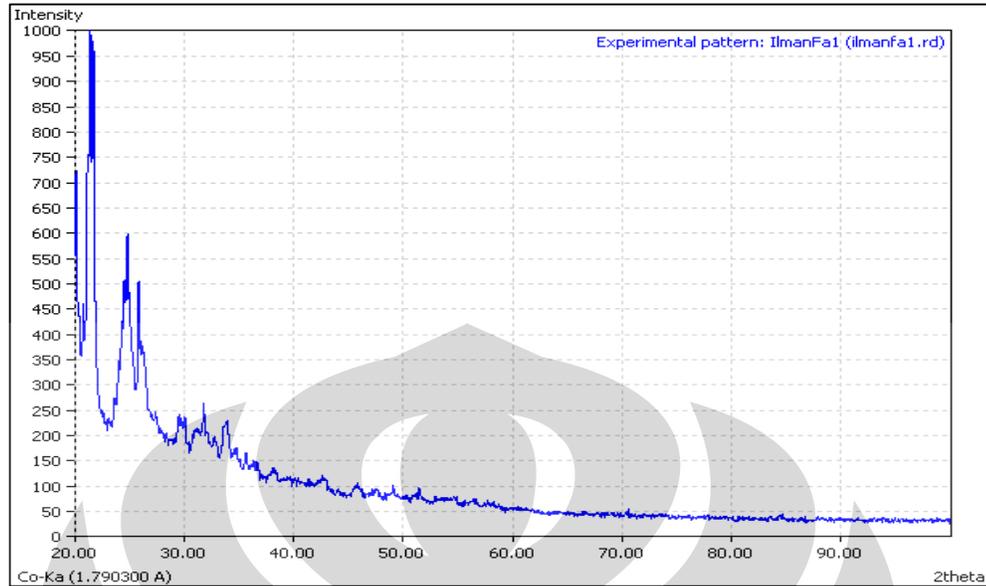
Gambar 4.4. Kurva kalibrasi gliklazida dalam Dapar Posfat pH 7,4 pada λ 226 nm dengan persamaan garis $y = 0,0268 + 0,048 x$, dengan $r = 0,9997$



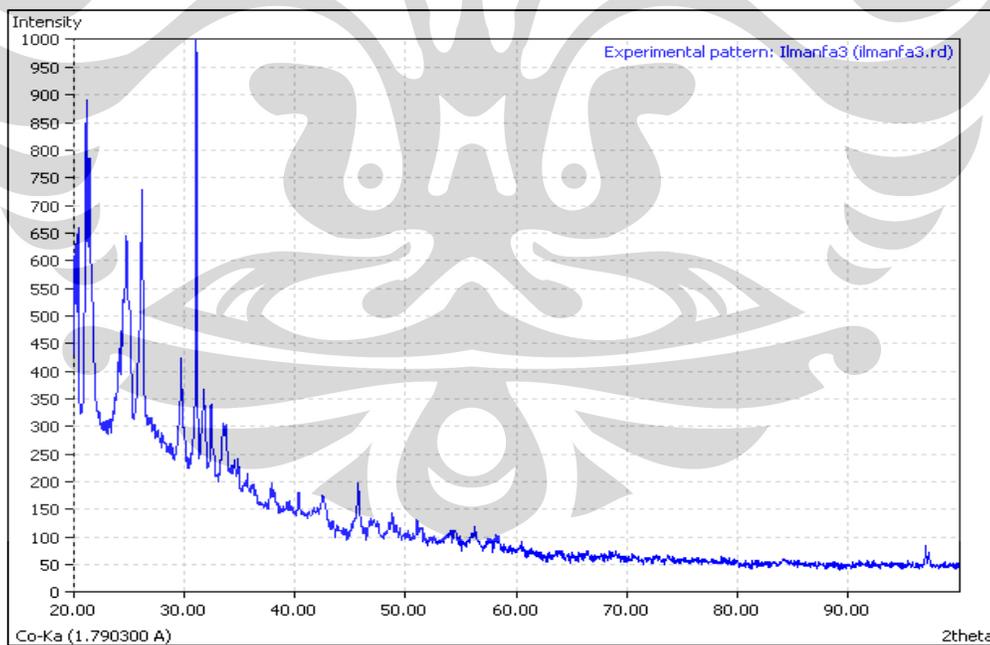
Gambar 4.5. Pola difraksi sinar-X gliklazida murni (sumber radiasi kobalt)



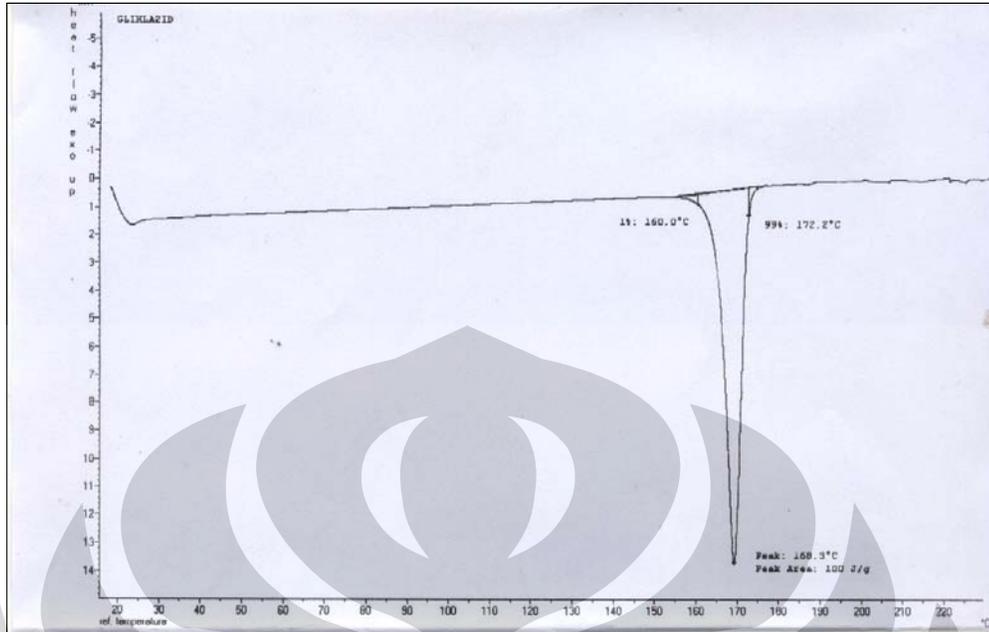
Gambar 4.6. Pola difraksi sinar-X polivinilpirolidon (sumber radiasi kobalt)



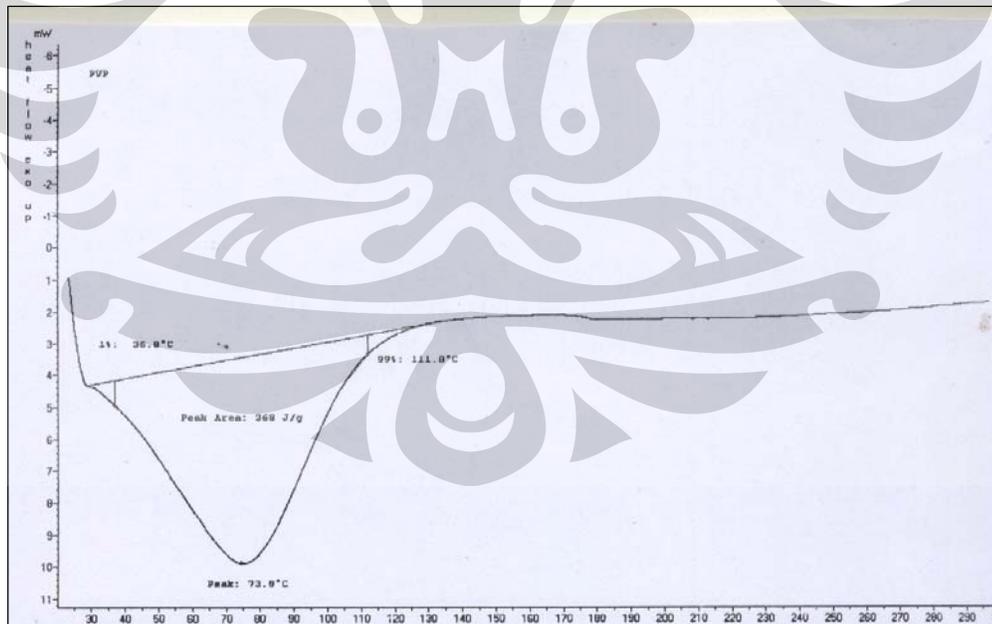
Gambar 4.7. Pola difraksi sinar-X dispersi padat gliklazida-pvp (sumber radiasi kobalt)



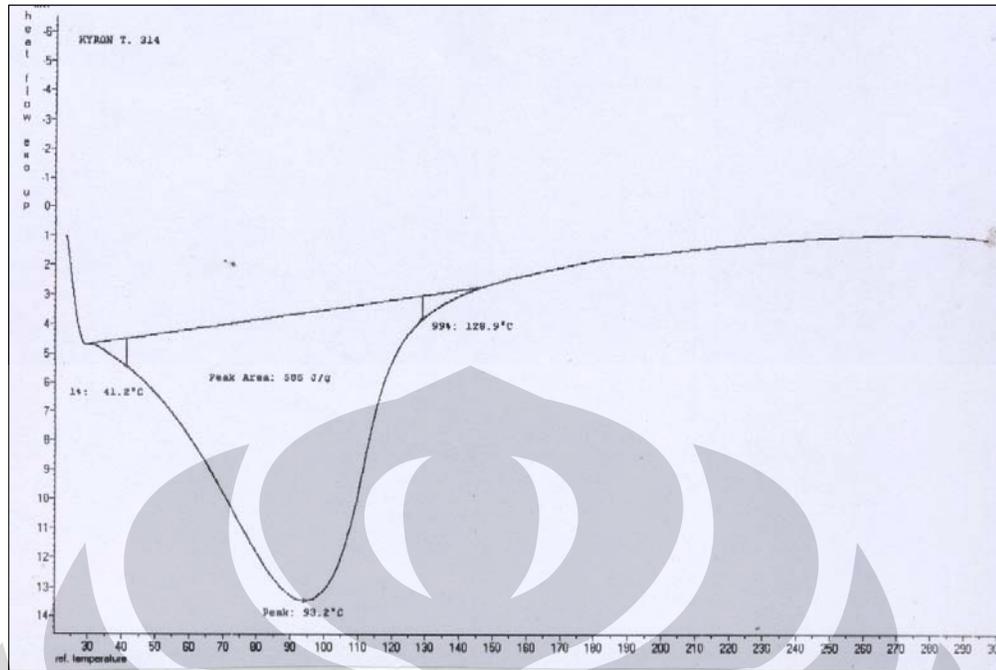
Gambar 4.8. Pola difraksi sinar-X dispersi padat gliklazida-pvp-kalium polakrilin (sumber radiasi kobalt)



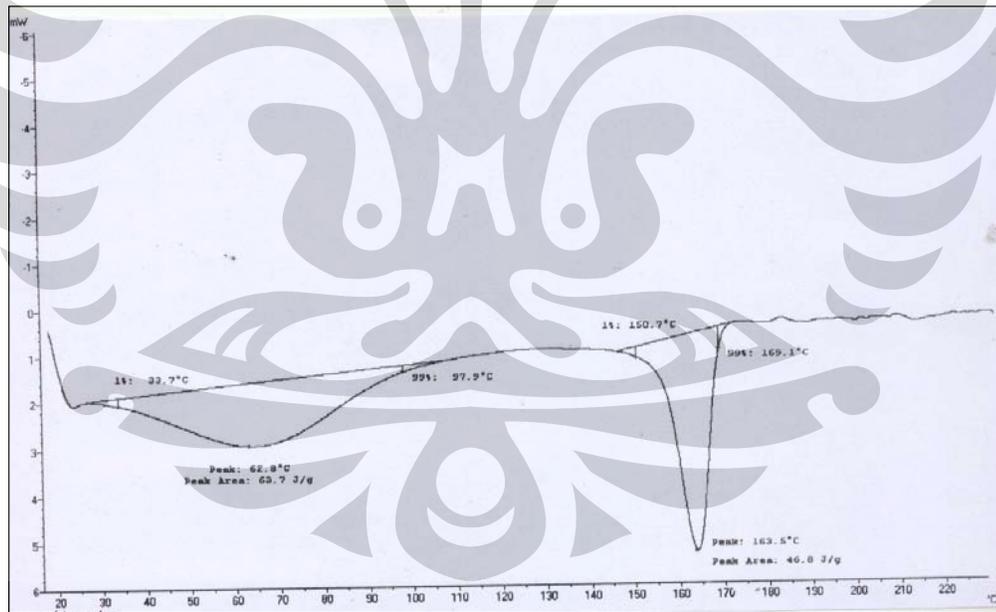
Gambar 4.9. Termogram DSC gliklazida murni



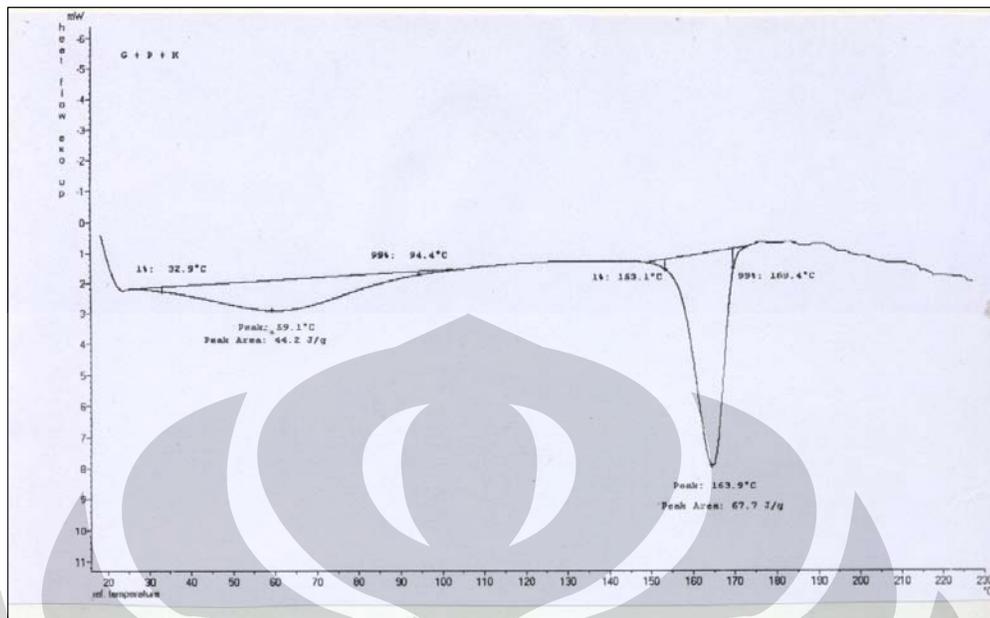
Gambar 4.10. Termogram DSC polivinilpirolidon



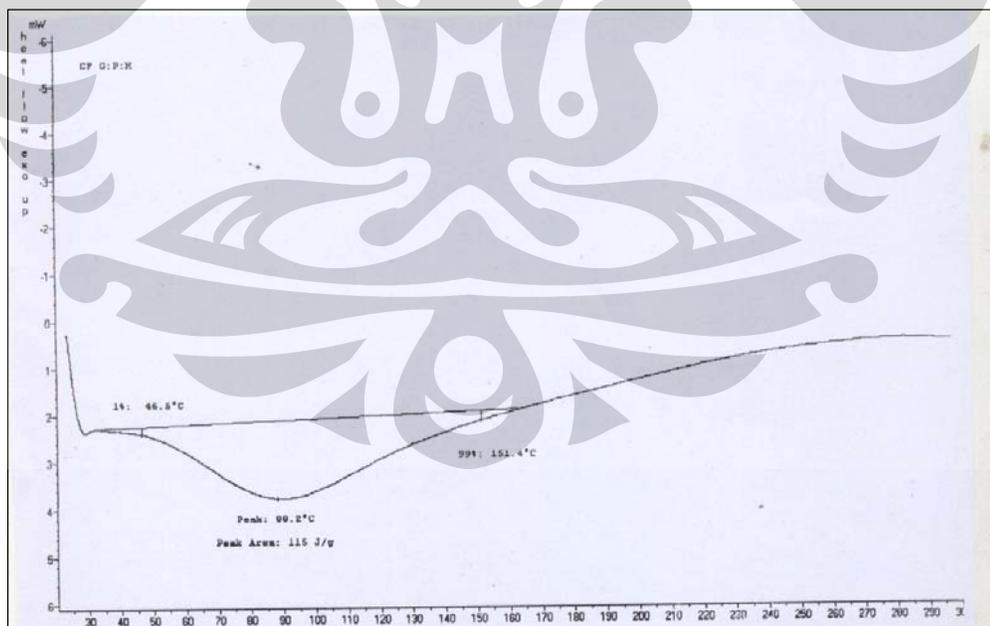
Gambar 4.11. Termogram DSC kalium polakrilin



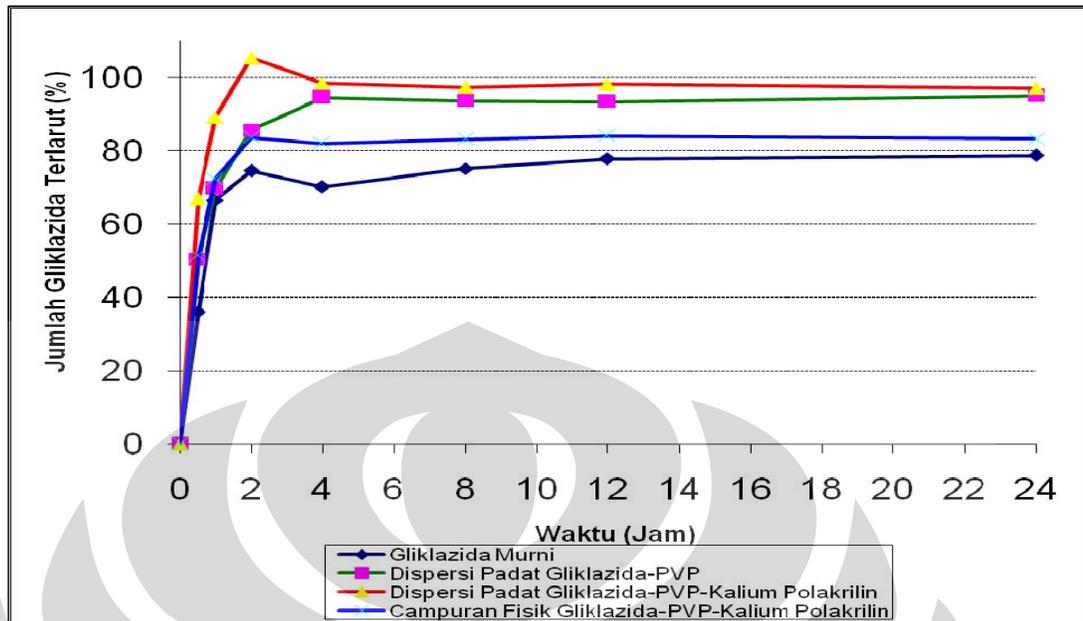
Gambar 4.12. Termogram DSC dispersi padat gliklazida-pvp



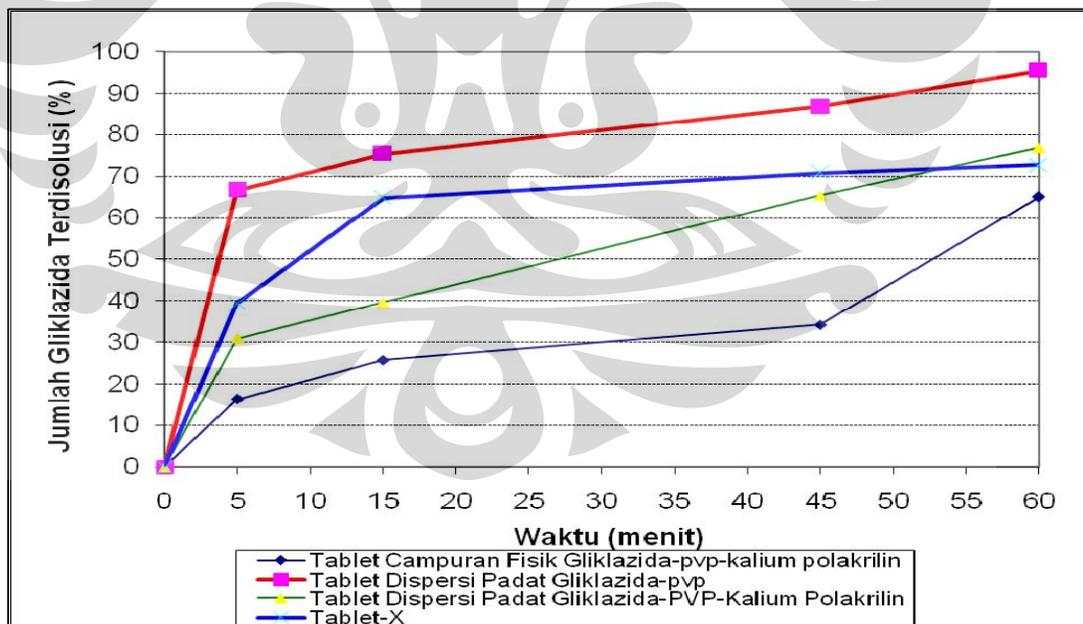
Gambar 4.13. Termogram DSC dispersi padat gliklazida-pvp-kalium polakrilin



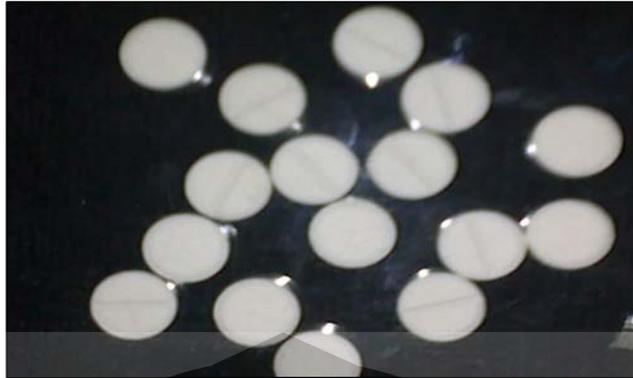
Gambar 4.14. Termogram DSC campuran fisik gliklazida-pvp-kalium polakrilin



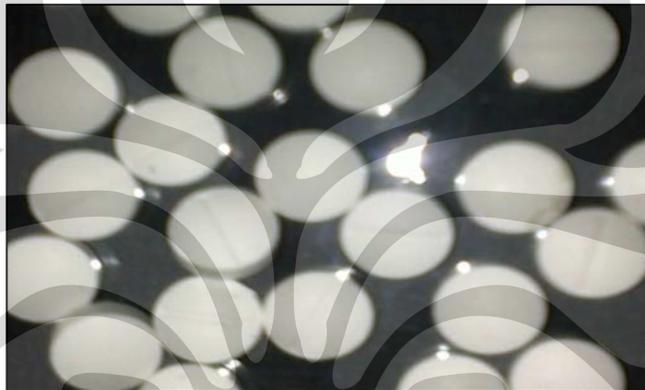
Gambar 4.15. Uji kelarutan gliklazida murni, dispersi padat dan campuran fisik dalam medium larutan dapar posfat pH 7.4



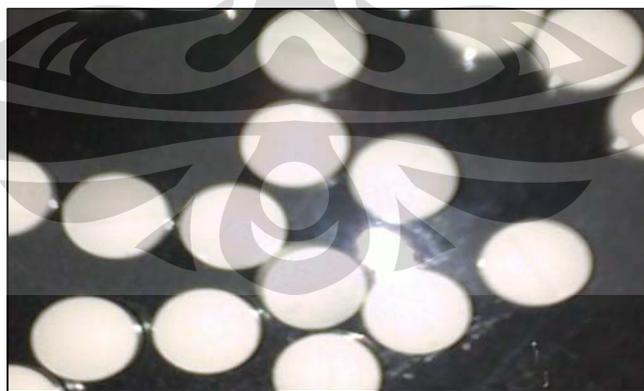
Gambar 4.16. Profil disolusi tablet-x, dispersi padat dan campuran fisik dalam medium larutan dapar posfat pH 7.4



Gambar 4.17. Tablet dispersi padat gliklazida-pvp



Gambar 4.18. Tablet dispersi padat gliklazida-pvp-kalium polakrilin



Gambar 4.19. Tablet campuran fisik gliklazida-pvp-kalium polakrilin



Gambar 4.20.



Gambar 4.21.



Gambar 4.22.



Gambar 4.23.



Gambar 4.24.

Keterangan :

Gambar 4.20. Alat *Differential Scanning Calorimetry*

Gambar 4.21. Alat Uji Laju Alir (Flowmeter)

Gambar 4.22. Alat Uji Keregasan (Friability Tester)

Gambar 4.23. Alat Uji Kekerasan (Hardness Tester)

Gambar 4.24. Mesin Cetak tablet



Gambar 4.25. Alat Uji Disolusi (Dissolution Tester)



Gambar 4.26. Alat Spektrofotometer UV-Vis (Jasco V-530)

Tabel 4.1. Data serapan kurva kalibrasi gliklazida dalam larutan NaOH 0,1 N

Konsentrasi (ppm)	Serapan (A)
6,06	0,239
8,08	0,303
10,10	0,378
12,12	0,443
14,14	0,520
16,16	0,590

Tabel 4.2. Data serapan kurva kalibrasi gliklazida dalam dapar posfat pH 7,4

Konsentrasi (ppm)	Serapan (A)
1,01	0,071
2,02	0,127
5,05	0,277
10,10	0,500
15,15	0,756
20,20	0,997

Tabel 4.3. Data uji kelarutan gliklazida murni, dispersi padat dan campuran fisik

Waktu (Jam)	Jumlah Gliklazida Terlarut (%)			
	Gliklazida Murni	Dispersi Padat Gliklazida-PVP	Dispersi Padat Gliklazida-PVP-Kalium Polakrilin	Campuran Fisik Gliklazida-PVP-Kalium Polakrilin
0,5	36,24	50,66	67,07	51,37
1	66,61	69,77	89,21	72,40
2	74,69	85,68	105,51	83,69
4	70,26	94,43	98,49	82,11
8	75,24	93,73	97,43	83,25
12	77,93	93,47	98,20	84,24
24	78,88	95,08	97,18	83,38

Tabel 4.4. Data profil disolusi tablet-x, dispersi padat dan campuran fisik

Waktu (Menit)	Jumlah Gliklazida Terdisolusi (%)			
	Tablet Dispersi padat Gliklazida-PVP	Tablet Dispersi Padat Gliklazida-PVP-Kalium Polakrilin	Tablet Campuran Fisik Gliklazida-PVP-Kalium Polakrilin	Tablet-X
0	0	0	0	0
5	66,68	30,98	16,34	39,48
15	75,45	39,70	25,84	64,87
45	86,86	65,53	34,19	70,82
60	95,52	76,86	65,16	72,81

Tabel 4.5. Evaluasi fisik tablet

Parameter	Tablet Dispersi Padat Gliklazida-PVP- Kalium Polakrilin	Tablet Dispersi padat Gliklazida-PVP	Tablet Campuran fisik Gliklazida-PVP- Kalium Polakrilin
Laju alir massa (g/dtk)	6,04	5,30	7,14
Densitas bulk (g/cm ³)	0,42	0,418	0,508
Densitas mampat (g/cm ³)	0,515	0,497	0,590
Indeks Kompresibilitas (%)	17,00	16,00	14,00
Bobot rata-rata (mg)	202,4	201,6	204,3
Diameter rata-rata (mm)	8,0	8,0	8,0
Tebal rata-rata (mm)	3,9	3,9	3,9
Kekerasan rata-rata (Kp)	4,60	4,80	5,99
Keregasan (%)	0,70	0,49	1,01
Waktu hancur (menit)	2,0	1,72	2,95
Kadar gliklazida (%)	100,21	99,28	100,43

Tabel 4.6. Perhitungan *difference* dan *similarity factor* antara tablet dispersi padat gliklazida-pvp dengan tablet-x.

Waktu	Rt	Tt	Rt-Tt	Rt-Tt ²	<i>Difference factor</i> (f1)	<i>Similarity factor</i> (f2)
5	39,48	66,68	27,20	739,84		
15	64,87	75,45	10,58	111,94		
45	70,82	86,86	16,04	257,28	30,86	34,76
60	72,81	95,52	22,71	515,74		
Σ	247,98	324,51	76,53	1624,0		

Keterangan :

Difference factor (f₁) digunakan untuk mengukur persbedaan antara profil disolusi tiap waktu dalam (%). Nilai *difference factor* (f₁) berada pada rentang 0-15%.

$$\{[\sum_{t=1}^n |Rt-Tt|] / [\sum_{t=1}^n Rt]\} \times 100$$

Similarity factor (f₂) digunakan untuk mengukur persamaan antara profil disolusi tiap waktu dalam (%). Nilai *similarity factor* (f₂) berada pada rentang 50-100%.

$$50 \log \{[1 + (1/n) \sum_{t=1}^n (Rt-Tt)^2]^{-0,5} \times 100\}$$

n = jumlah dari sampling waktu yang digunakan,

Rt = kadar zat aktif terdisolusi dari produk pembanding pada waktu t,

Tt = kadar zat aktif terdisolusi dari produk uji waktu t.

Tabel 4.7. Perhitungan *difference* dan *similarity factor* antara tablet dispersi padat gliklazida-pvp-kalium polakrilin dengan tablet-x.

Waktu	Rt	Tt	Rt-Tt	Rt-Tt ²	<i>Difference factor</i> (f1)	<i>Similarity factor</i> (f2)
5	39,48	30,98	8,50	72,25		
15	64,87	39,70	25,17	633,53		
45	70,82	65,53	5,29	27,98	17,34	43,11
60	72,81	76,86	4,05	16,40		
Σ	247,98	213,07	43,01	750,16		

Keterangan :

Difference factor (f₁) digunakan untuk mengukur perbedaan antara profil disolusi tiap waktu dalam (%). Nilai *difference factor* (f₁) berada pada rentang 0-15%.

$$\{[\sum_{t=1}^n |Rt-Tt|] / [\sum_{t=1}^n Rt]\} \times 100$$

Similarity factor (f₂) digunakan untuk mengukur persamaan antara profil disolusi tiap waktu dalam (%). Nilai *similarity factor* (f₂) berada pada rentang 50-100%.

$$50 \log \{ [1 + (1/n) \sum_{t=1}^n (Rt-Tt)^2]^{-0.5} \times 100 \}$$

n = jumlah dari sampling waktu yang digunakan,

Rt = kadar zat aktif terdisolusi dari produk pembandingan pada waktu t,

Tt = kadar zat aktif terdisolusi dari produk uji waktu t.

Tabel 4.8. Perhitungan *difference* dan *similarity factor* antara tablet campuran fisik gliklazida-pvp-kalium polakrilin dengan tablet-x.

Waktu	Rt	Tt	Rt-Tt	Rt-Tt ²	<i>Difference factor</i> (f1)	<i>Similarity factor</i> (f2)
5	39,48	16,34	23,14	535,46		
15	64,87	25,84	39,03	1523,34		
45	70,82	34,19	36,63	1341,76	42,93	26,56
60	72,81	65,16	7,65	58,52		
Σ	247,98	141,53	106,45	3459,08		

Keterangan :

Difference factor (f₁) digunakan untuk mengukur perbedaan antara profil disolusi tiap waktu dalam (%). Nilai *difference factor* (f₁) berada pada rentang 0-15%.

$$\{[\sum_{t=1}^n |Rt-Tt|] / [\sum_{t=1}^n Rt]\} \times 100$$

Similarity factor (f₂) digunakan untuk mengukur persamaan antara profil disolusi tiap waktu dalam (%). Nilai *similarity factor* (f₂) berada pada rentang 50-100%.

$$50 \log \{[1 + (1/n) \sum_{t=1}^n (Rt-Tt)^2]^{-0,5} \times 100\}$$

n = jumlah dari sampling waktu yang digunakan,

Rt = kadar zat aktif terdisolusi dari produk pembanding pada waktu t,

Tt = kadar zat aktif terdisolusi dari produk uji waktu t.

Lampiran 1. Perhitungan uji disolusi tablet gliklazida

Jumlah gliklazida terdisolusi (%) :

$$a. \text{ menit ke } 5 = \frac{(y_5 - a) \times fp \times M}{b \times 1000} \times \frac{1}{F} \times 100\%$$

$$b. \text{ menit ke } 15 = \left[\frac{(y_{15} - a) \times fp \times M}{b \times 1000} + \frac{(y_5 - a) \times fp \times S}{b \times 1000} \right] \times \frac{1}{F} \times 100\%$$

$$c. \text{ menit ke } 45 = \left[\frac{(y_{45} - a) \times fp \times M}{b \times 1000} + \dots + \frac{(y_5 - a) \times fp \times S}{b \times 1000} \right] \times \frac{1}{F} \times 100\%$$

$$d. \text{ menit ke } 60 = \left[\frac{(y_{60} - a) \times fp \times M}{b \times 1000} + \dots + \frac{(y_5 - a) \times fp \times S}{b \times 1000} \right] \times \frac{1}{F} \times 100\%$$

Keterangan :

y_i = serapan gliklazida pada menit ke i

a = intersep kurva kalibrasi

b = slope kurva kalibrasi

fp = faktor pengenceran

M = volume medium disolusi (ml)

S = volume alikot (ml)

F = jumlah gliklazida pada perhitungan kadar tablet

Lampiran 2. Perhitungan persamaan garis kurva kalibrasi secara regresi linier

Persamaan garis $y = a + bx$

Dimana :

$$a = \frac{(\sum y)(\sum x^2) - (\sum x)(\sum xy)}{n(\sum x^2) - (\sum x)^2}$$

$$b = \frac{(\sum xy) - (\sum x)(\sum y)}{n(\sum x^2) - (\sum x)^2}$$

$$r = \frac{n(\sum xy) - (\sum x)(\sum y)}{\sqrt{n(\sum x^2) - (\sum x)^2} \cdot \sqrt{(\sum y^2) - (\sum y)^2}}$$

Keterangan :

x = konsentrasi (ppm)

y = serapan

a = intersep

b = slope

r = koefisien korelasi