



UNIVERSITAS INDONESIA

**PEMBUATAN KOMPLEKS INKLUSI GLIKLAZID-BETA
SIKLODEKSTRIN DAN PERBANDINGAN KECEPATAN
DISOLUSI GLIKLAZID DARI SEDIAAN TABLET**

SKRIPSI

**ISNA INAWATI ASIH
0706264734**

**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
PROGRAM STUDI FARMASI
DEPOK
JULI 2011**



UNIVERSITAS INDONESIA

**PEMBUATAN KOMPLEKS INKLUSI GLIKLAZID-BETA
SIKLODEKSTRIN DAN PERBANDINGAN KECEPATAN
DISOLUSI GLIKLAZID DARI SEDIAAN TABLET**

SKRIPSI

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

**ISNA INAWATI ASIH
0706264734**

**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
PROGRAM STUDI FARMASI
DEPOK
JULI 2011**

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

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

Nama : Isna Inawati Asih
NPM : 0706264734
Tanda Tangan : 
Tanggal : 5 Juli 2011

HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh :
Nama : Isna Inawati Asih
NPM : 0706264734
Program Studi : Farmasi
Judul Skripsi : Pembuatan Kompleks Inklusi Gliklazid-Beta
Siklodekstrin dan Perbandingan Kecepatan
Disolusi Gliklazid dari Sediaan Tablet

Telah berhasil dipertahankan di hadapan Dewan Penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar sarjana S1 pada Program Studi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Indonesia.

DEWAN PENGUJI

Pembimbing I : Sutriyo, M.Si., Apt. (.....)

Pembimbing II : Dr. Arry Yanuar, M.Si., Apt. (.....)

Penguji : Dr. Iskandarsyah, MS., Apt. (.....)

Penguji : Dr. Anton Bahtiar, M.Biomed., Apt. (.....)

Penguji : Prof. Dr. Atiek Soemiati, MS., Apt. (.....)

Ditetapkan di : Depok
Tanggal : 5 Juli 2011

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT atas limpahan rahmat dan kuasa-Nya. Penulisan skripsi ini dilakukan dalam rangka memenuhi salah satu syarat untuk mencapai gelar Sarjana Farmasi pada Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Indonesia. Penulis mengucapkan rasa terima kasih dan rasa hormat kepada:

1. Sutriyo, S.Si., M.Si., Apt selaku pembimbing I dan Dr. Arry Yanuar, MS selaku pembimbing II yang telah membimbing dan mengarahkan penulis.
2. Prof. Dr. Yahdiana Harahap, MS selaku Ketua Departemen Farmasi FMIPA UI.
3. Dr. Berna Elya selaku pembimbing akademis yang telah memberikan bimbingan selama penulis menempuh pendidikan di Departemen Farmasi FMIPA UI.
4. Seluruh dosen/staf pengajar Departemen Farmasi FMIPA UI, terutama atas ilmu pengetahuan, pendidikan, bantuan dan saran selama ini.
5. Seluruh pegawai dan laboran Departemen Farmasi UI terutama Pak Eri, Mbak Devfanny, Pak Rustam, Pak Yono, Pak Ma'ruf, Pak Suroto atas bantuannya selama penulis melakukan penelitian.
6. Mas Aji Fakultas Farmasi Universitas Pancasila selaku operator *spray dryer*, PT. Pyridam Farma, Pak Sarwanto selaku operator XRD Puspiptek BATAN, dan Bu Sinta PT. Tempo Scan Pacific yang telah memberikan bantuan selama penelitian.
7. Keluargaku tercinta, mama tersayang, papa, adun, relasi mama dan seluruh keluarga besar yang tak henti-hentinya memberikan perhatian, semangat, doa yang tulus, dan dukungan material dan moral.
8. Teman – teman terdekat, Mega, Ifthah, Mute, Adel, Diani sebagai *six a six* yang telah menemani mengarungi dunia farmasi bersama dalam suka dan duka selama kurang lebih empat tahun.

9. Teman – teman yang berkontribusi langsung selama penelitian, Hana, DP, Tyas, Khai, Piwi, Fika, Kiki, Arif, Bowo yang selalu memberikan bantuan, keceriaan dan semangat kepada penulis dalam menyelesaikan penelitian.
10. Seluruh teman KBI Farmasetika dan teman farmasi reguler 2007 yang telah berjuang bersama dalam suka maupun duka.
11. Keluarga farmasi, Kak Dira yang selama empat tahun ini telah menjadi kakak dalam arti sebenarnya, Mbak Santi, Mbak Arum, Mbak Atika, dan adik – adik Devi, Ulfah, Ifa yang semuanya telah memberi warna dan kesan.
12. Sahabat SMP dan SMA Dinar Eka, Sari, Koko, Anis yang selalu memberi dukungan moril dan Kak Dhea yang setia berbagi ilmu mengenai gliklazid dan teknologinya selama penelitian.
13. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan namanya yang juga banyak memberikan bantuan selama penelitian dan penyusunan skripsi ini.

Akhir kata, penulis berharap Allah SWT berkenan membalas segala kebaikan semua pihak yang telah membantu. Tak ada gading yang tak retak, penulis pun menyadari penelitian dan penyusunan skripsi ini masih jauh dari sempurna. Semoga skripsi ini membawa manfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan.

Penulis
2011

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

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

Nama : Isna Inawati Asih
NPM : 0706264734
Program Studi : S1 Reguler 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:


Pembuatan kompleks inklusi gliklazid-beta siklodekstrin dan perbandingan kecepatan disolusi gliklazid dari sediaan tablet 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 memublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Depok

Pada tanggal : 5 Juli 2011

Yang menyatakan


(Isna Inawati Asih)

ABSTRAK

Nama : Isna Inawati Asih
Program Studi : Sarjana Farmasi
Judul : Pembuatan Kompleks Inklusi Gliklazid-Beta Siklodekstrin dan Perbandingan Kecepatan Disolusi Gliklazid dari Sediaan Tablet

Gliklazid (GL) merupakan obat hipoglikemia oral golongan sulfonilurea generasi kedua yang digunakan untuk perawatan diabetes mellitus tidak tergantung insulin. Permasalahan utama dalam formulasi gliklazid adalah sifat kelarutannya yang sangat rendah dalam air sehingga membatasi absorpsinya. Penelitian ini dimaksudkan untuk meningkatkan laju disolusi gliklazid dengan membentuk kompleks inklusi dengan beta siklodekstrin. Pembuatan kompleks inklusi dilakukan dengan metode *kneading* dan *spray drying*. FTIR, XRD, dan DSC digunakan untuk mengkarakterisasi kompleks inklusi gliklazid-beta siklodekstrin. Laju disolusi gliklazid dan kompleks inklusi diuji dalam medium HCl dan dapar fosfat. Hasil analisis kompleks dengan FTIR, XRD, dan DSC menunjukkan terjadinya penurunan derajat kristalinitas dan terbentuknya kompleks inklusi. Pembentukan kompleks inklusi metode *kneading* dapat meningkatkan laju disolusi dari serbuk sebesar 7,5 kali dan dari tablet sebesar 4,3 kali.

Kata kunci : Beta siklodekstrin, disolusi, gliklazid, kompleks inklusi, metode *kneading*.
xv + 82 hal : 28 gambar; 18 tabel; 10 lampiran
Daftar acuan : 41 (1984-2010)

ABSTRACT

Name : Isna Inawati Asih
Study Program : Bachelor of Pharmacy
Title : Preparation Inclusion Complexes of Gliclazide-Beta Cyclodextrin and Dissolution Rate Comparison of Gliclazide from Tablet Dosage Forms

Gliclazide (GL) is a second-generation sulphonylurea of hypoglycemia drug which is used for non insulin independent diabetes mellitus treatment. Primary problem in gliclazide formulation is its low solubility in water that limits its absorption. This study is intended to enhance the dissolution rate of gliclazide by forming inclusion complexes with beta cyclodextrin. Inclusion complexes were made by kneading and spray drying method. FTIR, XRD, and DSC were used to characterize inclusion complexes of gliclazide-beta cyclodextrin. Dissolution rate of gliclazide and inclusion complexes were examined in HCl and buffer phosphate pH 6,8. Analysis result of complexes with FTIR, XRD, and DSC showed reduction degree of crystallinity and formation of inclusion complexes. Formation of inclusion complexes kneading method could increase dissolution rate from powder's form about 7,5 times and from tablet dosage form about 4,3 times.

Keyword : Beta cyclodextrin, dissolution, gliclazide, inclusion complexes, kneading method
xv + 82 pages : 28 figures; 18 tables; 10 appendixes
Bibliography : 41 (1984-2010)

DAFTAR ISI

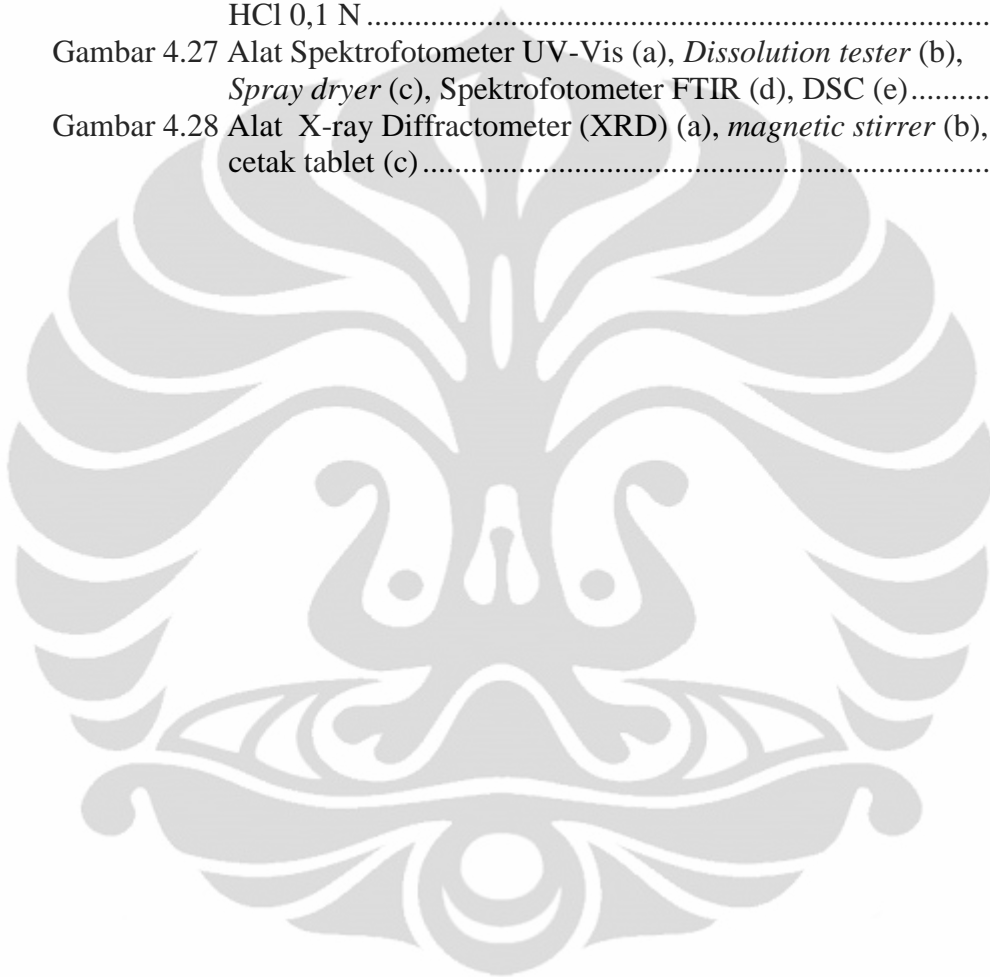
HALAMAN SAMBUNG.....	i
HALAMAN JUDUL.....	ii
HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS.....	iii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iv
KATA PENGANTAR.....	v
HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH.....	vii
ABSTRAK.....	viii
ABSTRACT.....	ix
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR GAMBAR.....	xii
DAFTAR TABEL.....	xiv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xv
1. PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Tujuan Penelitian.....	3
2. TINJAUAN PUSTAKA.....	4
2.1 Gliklazid.....	4
2.2 Beta siklodekstrin.....	5
2.3 Kompleks inklusi.....	7
2.3.1 Metode pembuatan kompleks inklusi.....	9
2.4 Kelarutan.....	11
2.5 Disolusi.....	13
2.6 Tablet kempa langsung.....	15
2.6.1 Selulosa mikrokrystal.....	16
2.6.2 Magnesium stearat.....	16
2.6.3 Talk.....	17
2.7 Karakterisasi kompleks inklusi.....	17
2.7.1 <i>Fourier Transform Infra Red</i> (FTIR).....	17
2.7.2 <i>X-ray Diffractometry powder</i> (XRD).....	18
2.7.3 <i>Differential Scanning Calorimetry</i> (DSC).....	19
3. METODOLOGI PENELITIAN.....	21
3.1 Tempat dan waktu.....	21
3.2 Alat dan bahan.....	21
3.2.1 Alat.....	21
3.2.2 Bahan.....	21
3.3 Cara kerja.....	21
3.3.1 Pembuatan kompleks inklusi.....	21
3.3.1.1 Metode <i>kneading</i>	22
3.3.1.2 Metode <i>spray drying</i>	22
3.4 Penetapan kadar gliklazid dalam kompleks inklusi.....	23
3.4.1 Pembuatan kurva kalibrasi.....	23

3.4.2 Penetapan kadar gliklazid.....	23
3.5 Pengukuran serapan beta siklodekstrin	23
3.6 Karakterisasi kompleks inklusi	24
3.6.1 FTIR	24
3.6.2 Uji difraksi sinar-X.....	24
3.6.3 Uji analisis termal.....	24
3.6.4 Uji kelarutan	25
3.6.4.1 Pembuatan kurva kalibrasi	25
3.6.4.2 Pengujian	25
3.6.5 Uji disolusi (dalam HCl 0,1 N)	25
3.6.5.1 Pembuatan kurva serapan dan kurva kalibrasi.....	25
3.6.5.2 Pengujian	26
3.6.6 Uji disolusi (dalam dapar fosfat pH 6,8)	26
3.6.6.1 Pembuatan kurva serapan dan kurva kalibrasi.....	26
3.6.6.2 Pengujian	27
3.7 Formulasi tablet gliklazid.....	27
4. HASIL DAN PEMBAHASAN	28
4.1 Pembuatan kompleks inklusi.....	28
4.2 Penetapan kadar.....	30
4.3 Pengukuran serapan beta siklodekstrin	31
4.4 Karakterisasi kompleks inklusi	31
4.4.1 FTIR	31
4.4.2 Uji difraksi sinar-X.....	33
4.4.3 Uji analisis termal.....	34
4.4.4 Uji kelarutan.....	36
4.4.5 Uji disolusi	37
4.4.5.1 Kompleks inklusi dalam medium HCl 0,1 N.....	37
4.4.5.2 Kompleks inklusi dalam medium dapar fosfat pH 6,8	39
4.4.5.3 Kompleks inklusi bentuk tablet dalam medium HCl 0,1 N..	40
5. KESIMPULAN DAN SARAN	42
5.1 Kesimpulan	42
5.2 Saran	42
DAFTAR REFERENSI	43

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Struktur gliklazid.....	4
Gambar 2.2	Struktur beta siklodekstrin	5
Gambar 2.3	Skema rongga hidrofobik dan permukaan luar hidrofilik siklodekstrin	6
Gambar 2.4	Skema interaksi <i>host-guest</i>	9
Gambar 2.5	Skema kelarutan solut	13
Gambar 2.6	Pembacaan DSC.....	20
Gambar 4.7	Larutan gliklazid dalam beta siklodekstrin sebelum netralisasi (a) dan setelah netralisasi (b) yang akan digunakan pada proses <i>spray drying</i>	30
Gambar 4.8	Struktur beta siklodekstrin yang mengalami protonasi dan deprotonasi	39
Gambar 4.9	Makroskopis dari serbuk gliklazid (a), beta siklodekstrin (b), kompleks inklusi metode <i>kneading</i> (c), kompleks inklusi metode <i>spray drying</i> (d)	47
Gambar 4.10	Tablet gliklazid (a), kompleks inklusi metode <i>kneading</i> (b), Kompleks inklusi metode campuran fisik (c)	48
Gambar 4.11	Spektrum inframerah gliklazid.....	49
Gambar 4.12	Spektrum inframerah beta siklodekstrin	50
Gambar 4.13	Spektrum inframerah kompleks inklusi metode <i>spray drying</i>	51
Gambar 4.14	Spektrum inframerah kompleks inklusi metode <i>kneading</i>	52
Gambar 4.15	Spektrum inframerah <i>overlay</i> gliklazid, kompleks inklusi metode <i>kneading</i> , dan kompleks inklusi metode <i>spray drying</i>	53
Gambar 4.16	Termogram DSC dari gliklazid (a), beta siklodekstrin (b).....	54
Gambar 4.17	Termogram DSC dari kompleks inklusi metode <i>kneading</i> (a), kompleks inklusi metode <i>spray drying</i> (b)	55
Gambar 4.18	Pola difraktogram XRD dari gliklazid (a), beta siklodekstrin (b), kompleks inklusi metode <i>kneading</i> (c), kompleks inklusi metode <i>spray drying</i> (d)	56
Gambar 4.19	Grafik linearitas gliklazid dalam medium aquadest pada panjang gelombang 225,8 nm dengan persamaan $y = -0,003029 + 0,039457x$; $r = 0,9994$	57
Gambar 4.20	Grafik linearitas gliklazid dalam medium NaOH 0,1N pada panjang gelombang 225,8 nm dengan persamaan $y = -0,007419 + 0,039129x$; $r = 0,9996$	57
Gambar 4.21	Grafik linearitas gliklazid dalam medium HCl 0,1N pada panjang gelombang 226,8 nm dengan persamaan $y = -0,024451 + 0,040080x$; $r = 0,9999$	58
Gambar 4.22	Grafik linearitas gliklazid dalam medium dapar fosfat pH 6,8 pada panjang gelombang 225,8 nm dengan persamaan $y = -0,024451 + 0,040080x$; $r = 0,9999$	58
Gambar 4.23	Grafik perbandingan laju kelarutan dari serbuk gliklazid murni dan kompleks inklusi metode <i>kneading</i> serta <i>spray drying</i> dalam 250 ml aquadest mengandung 0,25% tween 20	59

Gambar 4.24 Profil laju disolusi serbuk gliklazid murni, kompleks inklusi metode <i>kneading</i> , dan <i>spray drying</i> dalam medium disolusi HCl 0,1 N	59
Gambar 4.25 Profil laju disolusi serbuk gliklazid murni, kompleks inklusi metode <i>kneading</i> , dan <i>spray drying</i> dalam medium disolusi dapar fosfat pH 6,8.....	60
Gambar 4.26 Profil laju disolusi tablet gliklazid murni, kompleks inklusi metode <i>kneading</i> , dan <i>spray drying</i> dalam medium disolusi HCl 0,1 N	60
Gambar 4.27 Alat Spektrofotometer UV-Vis (a), <i>Dissolution tester</i> (b), <i>Spray dryer</i> (c), Spektrofotometer FTIR (d), DSC (e).....	61
Gambar 4.28 Alat X-ray Diffractometer (XRD) (a), <i>magnetic stirrer</i> (b), cetak tablet (c)	62

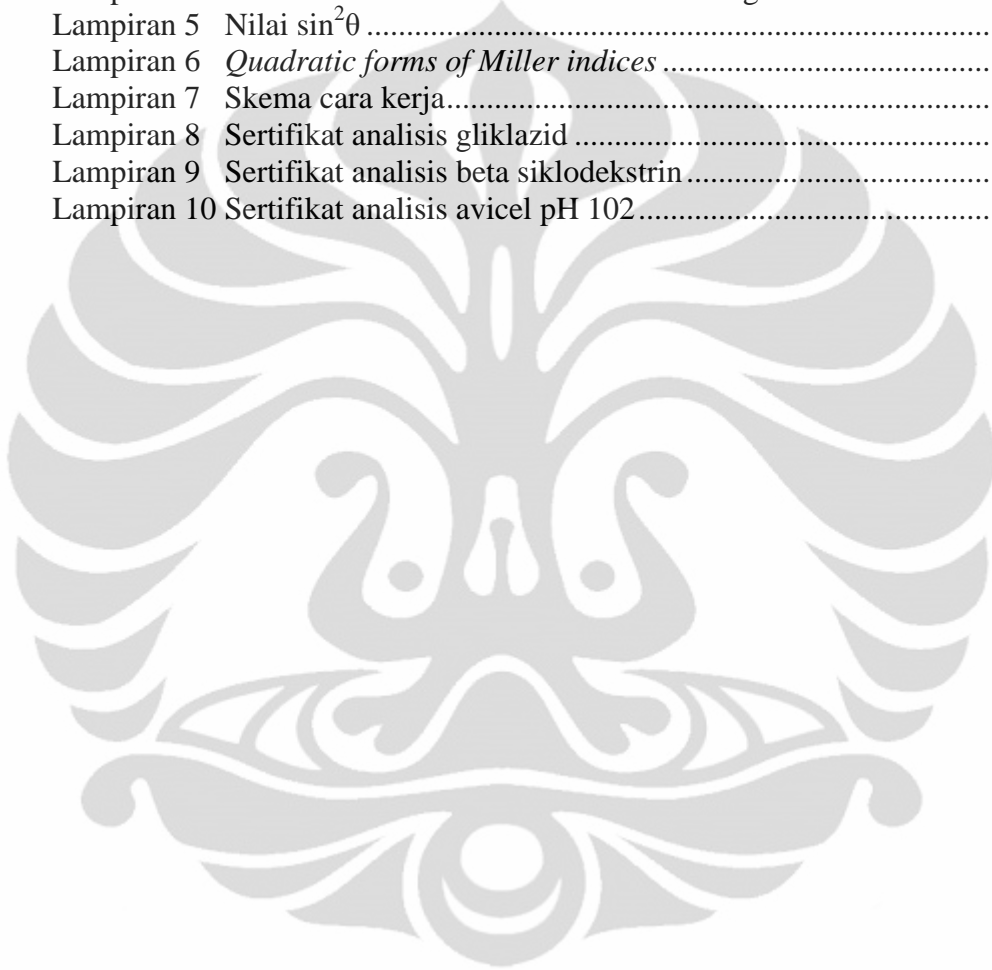


DAFTAR TABEL

Tabel 2.1	Sifat – sifat fisik siklodekstrin alam.....	7
Tabel 2.2	Istilah perkiraan kelarutan.....	12
Tabel 3.3	Formula pembuatan kompleks inklusi gliklazid – β -siklodekstrin (1:2).....	22
Tabel 3.4	Formulasi tablet gliklazid.....	27
Tabel 4.5	Hasil optimasi kompleks inklusi metode <i>kneading</i> dan <i>spray drying</i>	28
Tabel 4.6	Perbandingan komponen yang terdapat pada uji disolusi dan uji kelarutan.....	37
Tabel 4.7	Data serapan dalam berbagai konsentrasi pada medium aquadest pada $\lambda = 225,8$ nm.....	63
Tabel 4.8	Data serapan dalam berbagai konsentrasi pada medium NaOH 0,1 N pada $\lambda = 225,8$ nm.....	63
Tabel 4.9	Data serapan dalam berbagai konsentrasi pada medium HCl 0,1 N pada $\lambda = 226,8$ nm	64
Tabel 4.10	Data serapan dalam berbagai konsentrasi pada medium dapar fosfat pH 6,8 pada $\lambda = 226$ nm	64
Tabel 4.11	Kelarutan gliklazid dan kompleks inklusi dalam 250 ml aquadest mengandung 0,25% tween 20 pada $\lambda = 225,8$ nm	65
Tabel 4.12	Disolusi serbuk gliklazid dan kompleks inklusi dalam medium HCl 0,1 N pada $\lambda = 226,8$ nm	65
Tabel 4.13	Disolusi gliklazid dan kompleks inklusi dalam medium dapar fosfat pH 6,8 pada $\lambda = 226,8$ nm	66
Tabel 4.14	Disolusi tablet gliklazid dan kompleks inklusi dalam medium HCl 0,1 N pada $\lambda = 226,8$ nm	66
Tabel 4.15	Penetapan kadar gliklazid	67
Tabel 4.16	Hasil pengukuran β -siklodekstrin pada panjang gelombang 225,8 nm.....	67
Tabel 4.17	Hasil titik lebur dan entalpi peleburan	67
Tabel 4.18	Perbandingan spektrum difraksi sinar-X.....	68

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1	Bagan perhitungan kurva kalibrasi larutan standar gliklazid	69
Lampiran 2	Rumus perhitungan kelarutan dan disolusi.....	70
Lampiran 3	Perhitungan data difraktogram sinar-X	71
Lampiran 4	Tabulasi data difraksi sinar-X dari berbagai bentuk serbuk	72
Lampiran 5	Nilai $\sin^2\theta$	75
Lampiran 6	<i>Quadratic forms of Miller indices</i>	77
Lampiran 7	Skema cara kerja.....	79
Lampiran 8	Sertifikat analisis gliklazid	80
Lampiran 9	Sertifikat analisis beta siklodekstrin.....	81
Lampiran 10	Sertifikat analisis avicel pH 102.....	82



BAB 1 PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang

Absorpsi obat-obatan yang kelarutannya rendah dalam air berpengaruh terhadap rendahnya bioavailabilitas obat tersebut dalam tubuh (Lieberman, Lachman, & Schwartz, 1989; Talari *et al*, 2010). Berdasarkan *biopharmaceutics classification system* untuk obat-obatan kelas II, kecepatan disolusi merupakan faktor yang membatasi laju absorpsi obat (Talari *et al*, 2010).

Gliklazid merupakan obat hipoglikemia oral golongan sulfonilurea generasi kedua yang digunakan untuk perawatan diabetes mellitus tidak tergantung insulin (NIDDM). Oleh karena efek terapeutik inilah gliklazid menjadi salah satu obat yang penting bagi pengobatan diabetes mellitus, terutama karena peningkatan yang nyata tingkat hidup pada pasien dengan peningkatan kronis level glukosanya. Permasalahan utama dalam formulasi gliklazid adalah kelarutan yang sangat lemah (praktis tidak larut dalam air) sehingga membatasi absorpsinya (Shewale, Fursule, & Sapkal, 2008; Sweetman, 2007).

Peningkatan kelarutan suatu obat dapat dilakukan dengan modifikasi fisika, seperti mereduksi ukuran partikel (mikronisasi), modifikasi sifat kristal (polimorfisme), dispersi obat dalam *carrier* (dispersi padat), kompleksasi (menggunakan bahan untuk membentuk kompleks), solubilisasi (mikroemulsi); modifikasi kimia; dan metode lainnya (kokristalisasi, kosolvensi, nanoteknologi) (Mohanachandran, Sindhumol, & Kiran, 2010; Voigt, 1995).

Siklodekstrin dapat meningkatkan kelarutan obat dalam air dengan pembentukan kompleks inklusi obat dalam rongga hidrofobiknya. Siklodekstrin merupakan oligosakarida siklik yang mengandung minimal enam unit D-(+)-glukopiranososa dan diikat oleh ikatan α -1,4 serta diproduksi oleh kerja dari enzim siklodekstrin-trans-glikosidase pada medium yang mengandung pati (Bekers *et al*, 1991). Siklodekstrin alam yang paling umum adalah α -siklodekstrin, β -siklodekstrin, dan γ -siklodekstrin, yang dibentuk oleh enam, tujuh, dan delapan unit glukosa, secara berurutan.

Pembentukan kompleks inklusi dapat mengubah sifat-sifat kimia molekul obat seperti kelarutan, laju disolusi, reaktivitas kimia, dan konstanta disosiasinya

(Abdou, 1989). Dari berbagai pendekatan yang ada, pembuatan kompleks inklusi dengan siklodekstrin telah terbukti berhasil dalam meningkatkan kelarutan obat-obatan yang kelarutan dalam airnya rendah (Hiremath *et al*, 2008), diantaranya diklofenak (Manca *et al*, 2005), klotrimazol (Prabagar *et al*, 2007), dan zaleplon (Doiphode *et al*, 2008). Hal tersebut disebabkan siklodekstrin mempunyai gugus hidrofobik di rongga sentralnya dan gugus hidrofilik di bagian luar permukaannya (Shewale, Fursule, & Sapkal, 2008).

Metode-metode yang digunakan dalam pembentukan kompleks inklusi pun bervariasi, salah satunya metode *freeze drying* dalam pembentukan kompleks inklusi diklofenak- β -siklodekstrin (Manca *et al*, 2005). Senyawa-senyawa termolabil dapat dibuat menjadi kompleks dengan metode ini. Namun, teknik ini membutuhkan proses yang panjang dan menghasilkan serbuk dengan sifat alir rendah (Patil *et al*, 2010).

Sebelumnya penelitian mengenai kompleks inklusi telah dilakukan oleh Hiremath *et al* (2008) tentang peningkatan disolusi gliklazid dengan pembuatan kompleks inklusi β -siklodekstrin menggunakan metode *kneading* dalam rasio molar 1:1 dan 1:2 gliklazid- β -siklodekstrin untuk membuktikan bahwa pembentukan kompleks inklusi menghasilkan peningkatan laju disolusi gliklazid.

Pada penelitian ini digunakan β -siklodekstrin untuk membentuk kompleks inklusi dengan zat aktif gliklazid dalam rasio molar 1:2 menggunakan metode *kneading* dan *spray drying*. Uji disolusi dilakukan untuk membandingkan profil disolusi gliklazid dan kompleks inklusi gliklazid- β -siklodekstrin yang didapatkan dari metode *kneading* dan *spray drying* dalam bentuk serbuk dan sediaan tablet. Kompleks inklusi yang didapatkan, dikarakterisasi dengan uji kelarutan, *differential scanning calorimetry*, FT-IR dan *X-ray powder diffractometry (XRD)*.

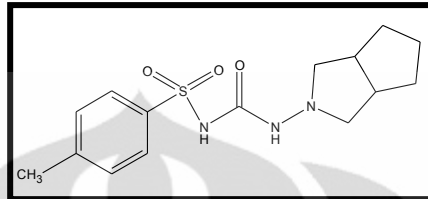
1.2 Tujuan Penelitian

1. Menghasilkan dan mengkarakterisasi bentuk kompleks inklusi gliklazid- β -siklodekstrin yang dibuat dengan metode *kneading* dan *spray drying*.
2. Membandingkan kecepatan disolusi gliklazid dari tablet yang mengandung gliklazid murni, kompleks inklusi metode *kneading*, dan kompleks inklusi metode campuran fisik.



BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Gliklazid



[Sumber: Sweetman, 2007]

Gambar 2.1 Struktur Gliklazid (telah diolah kembali)

Nama kimia	: <i>N</i> -[[Heksahidrosiklopenta[<i>c</i>]pirol-2(1 <i>H</i>)-il)amino]karbonil]-4-metilbensulfonamid
Nama lain	:Gliclazida; Gliclazidum; Gliklatsidi; Gliklazid; Gliklazidas; Glyclazide; SE-1702
Berat Molekul	:323,4
Rumus Empiris	:C ₁₅ H ₂₁ N ₃ O ₃ S
Titik Lebur	:180-182°C
Kelarutan	:praktis tidak larut dalam air, sedikit larut dalam alkohol, agak larut dalam aseton, mudah larut dalam diklorometana
Khasiat	:antidiabetes (Merck and co., 2001)

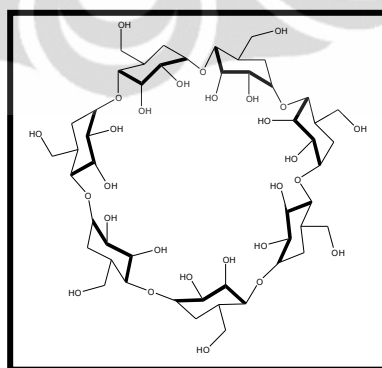
Gliklazid atau *N*-[[Heksahidrosiklopenta[*c*]pirol-2(1*H*)-il)amino]karbonil]-4-metilbensulfonamid merupakan obat hipoglikemia sulfonilurea generasi kedua yang berguna untuk perawatan NIDDM (*non-insulin dependent diabetes mellitus*) (Sweetman, 2007). Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa gliklazid menunjukkan toleransi yang baik, kejadian rendah hipoglikemia, dan kegagalan sekunder yang rendah. Selain itu, gliklazid memiliki potensi untuk memperlambat diabetes retinopati. Karena alasan-alasan itulah gliklazid menjadi obat pilihan bagi terapi sulfonilurea jangka panjang untuk mengontrol NIDDM.

Gliklazid merupakan serbuk kristal putih yang tidak larut dalam air dan memiliki pK_a sebesar 5,8. Gliklazid memiliki ukuran dengan panjang $\pm 12,55 \text{ \AA}$,

lebar cincin 2,72-4,96 Å, dan luas kontak total sebesar 162,4 Å. Gliklazid menunjukkan laju absorpsi yang lambat dan variasi antar individu pada bioavailabilitasnya. Laju absorpsi yang lambat dari obat biasanya berasal dari disolusi obat yang rendah dari formulasi atau permeabilitas rendah obat melewati membran gastrointestinal. Disolusi rendah dapat dihubungkan dengan hidrofobisitas serbuk gliklazid, terlihat dari pembasahan yang rendah permukaan serbuknya oleh air. Untuk obat yang rendah kelarutannya dalam air dan permeabilitasnya tinggi (kelas II), laju absorpsi oral biasanya dikontrol oleh laju disolusi pada saluran gastrointestinal. Sehingga, bersama dengan permeabilitas, solubilitas dan atau laju disolusi obat merupakan kunci penentu bioavailabilitas oralnya (Biswal *et al*, 2008).

Golongan obat ini sering disebut sebagai insulin *secretagogues*, dimana kerjanya merangsang sekresi insulin dari granul sel-sel β Langerhans pankreas. Rangsangannya melalui interaksinya dengan *ATP-sensitive K channel* pada membran sel – sel β yang menimbulkan depolarisasi membran dan keadaan ini akan membuka kanal Ca. Dengan terbukanya kanal Ca maka ion Ca^{++} akan masuk sel β , merangsang granula yang berisi insulin dan akan terjadi sekresi insulin dengan jumlah yang ekuivalen dengan peptida-C. Golongan sulfonilurea dapat mengurangi klirens insulin di hepar (Gunawan, 2007).

2.2 Beta Siklodekstrin



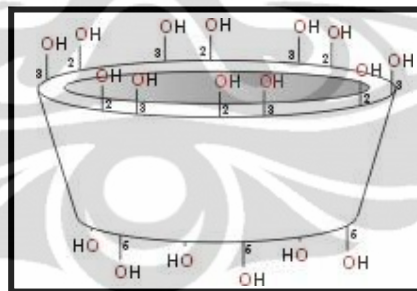
[Sumber: Sweetman, 2007]

Gambar 2.2 Struktur Beta Siklodekstrin (telah diolah kembali)

Nama kimia	: β -siklodekstrin
Berat molekul	: 1135
Rumus empiris	: $C_{42}H_{70}O_{35}$
Titik lebur	: 255 – 265°C
Kelarutan	: 1:200 dalam propilen glikol, 1:50 dalam air 20°C, 1:20 dalam air 50°C, praktis tidak larut aseton, etanol (95%), dan metilen klorida (Rowe, Sheskey, & Owen, 2006)

Siklodekstrin (CD) merupakan oligosakarida siklik yang mengandung enam, tujuh, atau delapan unit glukopiranos, dikenal sebagai α -, β -, atau γ -CD secara berurutan. Tiap unit glukosa mengandung dua alkohol sekunder pada C-2 dan C-3 dan alkohol primer pada posisi C-6 (Swarbrick, 2007).

Siklodekstrin merupakan senyawa kristal, homogen dan non-higroskopis yang berbentuk seperti cincin makro. Permukaan luar hidrofilik dari molekul siklodekstrin membuatnya larut air, sedangkan rongga hidrofobik di bagian dalam menyediakan lingkungan mikro yang sesuai untuk molekul non-polar.



[Sumber: Aleem *et al*, 2008]

Gambar 2.3 Skema rongga hidrofobik dan permukaan luar hidrofilik siklodekstrin

Tabel 2.1 Sifat-sifat fisik siklodekstrin alam

Karakteristik	α	β	γ
Jumlah unit glukosa	6	7	8
Berat molekul	972	1135	1297
Tinggi (nm)	0,78	0,78	0,78
Diameter rongga \AA	4,7-5,3	6-6,5	7,5-8,5
Volume rongga (\pm) \AA	174	262	472
Kelarutan dalam air (g/100ml)	14,5	1,85	23,2
Bentuk kristal (dari air)	Lempengan heksagonal	Parallelogram monoklonik	Prisma kuadratik
Air kristal %	10,2	13,2-14,5	8,13-17,7
pKa (dengan potensiometri) pada 25° C	12,3312	12,202	12,081

[Sumber: Szejtli & Frömring, 1994]

Siklodekstrin mampu membentuk kompleks inklusi dengan banyak obat yang akan mempengaruhi sifat-sifat fisikokimia obat, seperti kelarutan dan laju disolusi. Dari berbagai jenis siklodekstrin yang ada, β -siklodekstrin merupakan senyawa yang paling banyak diteliti untuk kompleksasi obat (Hiremath *et al*, 2008). Selain itu, β -siklodekstrin merupakan siklodekstrin yang termurah, nontoksik saat diberikan secara oral dan telah digunakan secara luas dalam aplikasi farmasetik karena availabilitas dan ukuran rongganya yang sesuai untuk banyak obat (Challa *et al*, 2005; Shewale, Fursule, & Sapkal, 2008).

Pada pembentukan kompleks dengan siklodekstrin, berbagai gaya non-kovalen seperti gaya van der Waals, interaksi hidrofobik, dan pergerakan dipol berperan. Pada mayoritas kasus hanya molekul *guest* tunggal yang terjepit dalam rongga. Untuk molekul dengan berat molekul tinggi, lebih dari satu molekul siklodekstrin dapat berikatan dengan *guest* (Aleem *et al*, 2008).

2.3 Kompleks Inklusi

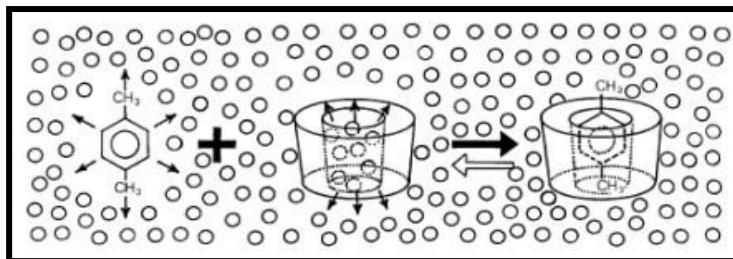
Kompleks inklusi merupakan kompleks yang terbentuk dari molekul kimia tamu (*guest*) yang terperangkap dalam rongga atau dalam kanal molekul tuan rumah (*host*) karena gaya van der Waals tanpa adanya ikatan kovalen yang terbentuk (IUPAC Compendium of Chemical Terminology, 1997).

Kompleks inklusi terbentuk dengan memasukkan seluruh molekul obat atau beberapa bagian darinya yang bersifat nonpolar ke dalam rongga eksipien, dalam hal ini siklodekstrin yang memiliki sisi hidrofilik di bagian permukaan luar dan sisi hidrofobik di dalam rongganya mampu membentuk kompleks inklusi berupa ikatan nonkovalen dengan obat (Manca *et al*, 2005).

Mekanisme pembentukan kompleks terdiri dari:

1. Molekul air keluar dari rongga siklodekstrin dan berubah menjadi bentuk gas. Akibatnya, interaksi van der Waals dan jumlah ikatan hidrogen menurun.
2. Konformasi energi cincin siklodekstrin menurun pada β -siklodekstrin.
3. Molekul *guest* melepaskan cangkang hidratnya yang juga menjadi bentuk gas ideal.
4. Molekul *guest* memasuki rongga siklodekstrin dan terbentuk kompleks oleh interaksi van der Waals, kadang-kadang oleh ikatan hidrogen.
5. Pemindahan molekul air dari bentuk gas menjadi cairan.
6. Struktur air dikembalikan ke sekitar bagian molekul *guest* dan terintegrasi dengan cincin siklodekstrin.

Pada pembuatan kompleks, berbagai jenis pelarut dapat digunakan, tetapi umumnya air dipilih sebagai pelarut untuk kompleksasi. Rongga siklodekstrin bersifat non-polar dan menyerupai area non-polar molekul *guest*. Air memberikan tekanan untuk pembentukan kompleksasi. Namun, tidak semua molekul *guest* larut dalam air. Kadang pelarut yang larut air dalam jumlah kecil berguna untuk disolusi *guest* sehingga dapat meningkatkan reaksi kompleksasi. Setelah penambahan molekul *guest* ke dalam larutan siklodekstrin, campuran tersebut dapat dilarutkan atau disuspensikan menjadi bentuk presipitat. Jika sejumlah pelarut berlebih ditambahkan, akan dihasilkan pengurangan gaya pada reaksi kompleksasi dengan menurunkan perbedaan polaritas antara larutan dan rongga siklodekstrin sehingga didapatkan kelarutan molekul *guest* yang baik (Aleem *et al*, 2008).



[Sumber: Aleem *et al*, 2008]

Gambar 2.4 Skema interaksi *host-guest*

Faktor – faktor yang mempengaruhi pembentukan kompleks:

1. Tipe siklodekstrin dapat mempengaruhi pembentukan dan penampilan kompleks obat-siklodekstrin. Untuk kompleksasi, ukuran rongga siklodekstrin sebaiknya sesuai untuk mengakomodasi molekul obat ukuran tertentu.
2. Perubahan temperatur dapat mempengaruhi kompleksasi obat-siklodekstrin. Pada banyak kasus, peningkatan temperatur menurunkan besarnya konstanta stabilitas kompleks obat-siklodekstrin dan efeknya dilaporkan merupakan hasil dari penurunan kekuatan interaksi obat-siklodekstrin, seperti ikatan van der Waals dan hidrofobik.
3. Metode pembuatan, seperti *viz co-grinding*, *kneading*, dispersi padat, evaporasi pelarut, ko-presipitasi, *spray drying*, atau *freeze drying* dapat mempengaruhi kompleksasi obat-siklodekstrin. Efektifitas metode tergantung pada sifat obat dan siklodekstrin (Challa *et al*, 2005).

2.3.1 Metode pembuatan kompleks inklusi

Peningkatan kelarutan obat yang rendah kelarutannya dalam air dapat dilakukan dengan berbagai metode. Teknik-teknik tersebut dipilih berdasarkan aspek-aspek tertentu seperti sifat-sifat obat, eksipien alami yang dipilih dan bentuk sediaan yang diinginkan. Salah satunya adalah pemakaian siklodekstrin yang dapat membentuk kompleks stabil dengan berbagai senyawa kimia lainnya. Struktur yang spesifik dan orientasi gugus hidroksil membuat siklodekstrin mampu melarut dalam medium air dan mengenkapsulasi molekul lipofilik ke dalam rongga interiornya (Uekama, 2004). Beberapa teknologi telah diadopsi untuk membuat kompleks inklusi antara obat yang kelarutan dalam airnya rendah dengan siklodekstrin, diantaranya:

Universitas Indonesia

a. Metode campuran fisik

Campuran fisik padat obat dan siklodekstrin dibuat sederhana dengan triturasasi mekanik. Pada skala laboratorium siklodekstrin dan obat dicampur bersama dengan triturasasi dalam mortar dan dilewatkan melalui ayakan yang sesuai untuk mendapatkan ukuran partikel yang diharapkan pada produk akhirnya (Patil *et al*, 2010).

b. Metode *kneading*

Metode ini berdasarkan penambahan siklodekstrin dengan sejumlah kecil air atau larutan hidroalkohol untuk mengubahnya menjadi pasta. Obat kemudian ditambahkan ke pasta dan diaduk selama waktu tertentu. Campuran ini kemudian dikeringkan dan dilewatkan melalui ayakan jika diperlukan. Pada skala laboratorium *kneading* dibuat menggunakan mortar dan alu (Mosher *et al*, 2002). *Kneading* merupakan metode yang paling umum dan sederhana yang digunakan untuk membuat kompleks inklusi dan berbiaya rendah dalam produksinya (Patil *et al*, 2010).

c. Metode *spray drying*

Spray drying merupakan metode umum yang digunakan di farmasi untuk menghasilkan serbuk kering dari fase cair. Metode ini merupakan salah satu metode yang paling banyak digunakan untuk memproduksi kompleks inklusi dari larutan. Campuran dihasilkan melalui eliminasi pelarut secara cepat. Disamping itu, produk yang dihasilkan dengan metode ini menghasilkan partikel dalam bentuk yang terkontrol sehingga memperbaiki laju disolusi obat dalam bentuk kompleks (Moyano *et al*, 1997). Interaksi yang efisien dan tepat antara obat dan siklodekstrin untuk membentuk kompleks yang sempurna merupakan keuntungan metode atomisasi atau *spray drying* sedangkan tekanan dan rendahnya hasil produk final merupakan batasan yang berhubungan dengan teknik ini (Patil *et al*, 2010).

Spray dryer merupakan alat berbentuk kerucut dimana larutan obat disemprot dan secara cepat dikeringkan dengan arus panas atau udara kering yang bersirkulasi di dalam alat. Serbuk kering yang terbentuk kemudian dikumpulkan (Polderman, 1990).

Pada dasarnya proses *spray drying* terdiri dari lima tahapan, yaitu:

1. Pendahuluan: campuran dibuat dalam konsentrasi tertentu terlebih dahulu sebelum masuk ke dalam *spray dryer*.
2. Atomisasi: tahap atomisasi menciptakan kondisi optimum untuk evaporasi menjadi produk kering yang memiliki karakteristik yang diinginkan.
3. Kontak *droplet*-udara: dalam ruangan, cairan yang teratomisasi dibawa ke dalam agar dapat berkontak dengan gas panas, menghasilkan evaporasi 95% air yang terkandung dalam *droplet* selama beberapa detik.
4. Pengeringan *droplet*: evaporasi terdiri dari dua tahap, yaitu pada tahap pertama, terdapat kelembaban yang cukup pada *droplet* untuk memindahkan cairan yang menguap pada permukaan dan evaporasi berada pada kecepatan yang relatif konstan, dan tahap kedua bermula ketika tidak terdapat cukup kelembaban untuk menjaga kondisi jenuh pada permukaan *droplet*, yang menyebabkan cangkang kering terbentuk pada permukaan.
5. Pemisahan: terdapat tempat yang terpisah untuk menampung *solvent* yang masih ada dan serbuk yang dihasilkan pada tahap pemisahan akhir (Patel, Patel, & Suthar, 2009).

2.4 Kelarutan

Farmakope Indonesia edisi IV mendefinisikan kelarutan sebagai zat dalam bagian tertentu pelarut, kecuali dinyatakan lain menunjukkan bahwa 1 bagian bobot zat padat atau 1 bagian volume zat cair larut dalam bagian volume tertentu pelarut (Departemen Kesehatan RI, 1995). Definisi lain dari kelarutan adalah besaran kuantitatif sebagai konsentrasi zat terlarut dalam larutan jenuh pada temperatur tertentu, dan secara kualitatif didefinisikan sebagai interaksi spontan dari dua atau lebih zat untuk membentuk dispersi molekuler homogen (Martin, Swarbick, & Cammarata, 1990).

Untuk zat yang kelarutannya tidak diketahui dengan pasti, harga kelarutannya digambarkan dalam kompendia farmasi menggunakan istilah tertentu seperti yang tercantum dalam Farmakope sebagai berikut.

Tabel 2.2 Istilah perkiraan kelarutan

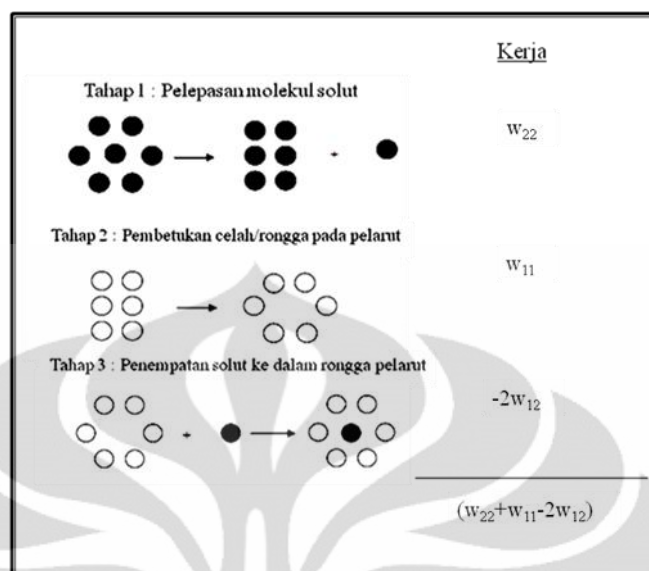
Istilah kelarutan	Jumlah bagian pelarut yang diperlukan untuk melarutkan 1 bagian zat
Sangat mudah larut	Kurang dari 1
Mudah larut	1 sampai 10
Larut	10 sampai 30
Agak sukar larut	30 sampai 100
Sukar larut	100 sampai 1000
Sangat sukar larut	1000 sampai 10000
Praktis tidak larut	Lebih dari 10000

[Sumber: Farmakope Indonesia edisi IV, 1995]

Mekanisme pelarutan zat terlarut dibagi menjadi tiga tahap yaitu (Martin, Swarbrick, & Cammarata, 1990):

- a. 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 $2w_{22}$, di mana notasi 22 adalah interaksi antara molekul zat terlarut. Tetapi apabila molekul melepaskan diri dari fase terlarut, lubang yang ditinggalkannya tertutup, dan setengah dari energi yang diterima kembali. Penerimaan energi potensial atau kerja *netto* untuk proses ini adalah w_{22} .
- b. Tahap kedua menyangkut pembentukan lubang dalam pelarut yang cukup besar untuk menerima molekul zat terlarut. Kerja yang dibutuhkan untuk tahap ini adalah w_{11} , di mana angka itu adalah energi interaksi antara molekul-molekul pelarut.
- c. Molekul zat terlarut akhirnya ditempatkan dalam lubang pelarut dan penambahan 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 dalam 2, sekarang tertutup, dan penurunan tambahan dalam energi, $-w_{12}$ terjadi, menyangkut kerja *netto* dalam tahap terakhir ini adalah $-2w_{12}$.

Universitas Indonesia



[Sumber: Martin, Swarbrick, & Cammarata, 1990]

Gambar 2.5 Skema kelarutan solut

2.5 Disolusi

Laju disolusi dapat didefinisikan sebagai sejumlah zat aktif dalam bentuk sediaan padatan yang terlarut dalam unit waktu tertentu di bawah kondisi terstandarisasi antarmuka cairan-padatan, temperatur dan komposisi media (Hanson, 1991).

Disolusi dapat dipertimbangkan sebagai tipe spesifik reaksi heterogen dimana transfer massa menghasilkan efek murni antara perpindahan molekul zat terlarut pada permukaan padatan. Reaksi-reaksi heterogen ini dapat diklasifikasikan menjadi tiga kategori utama yaitu:

- Reaksi atau interaksi pada antarmuka lebih cepat dibandingkan transportasi reaktan dan produk antarmuka. Dalam hal ini kecepatan dapat dikontrol oleh proses transportasi. Untuk disolusi, transportasi dapat berupa difusi atau transpor konvektif zat terlarut dari batas antarmuka ke dalam larutan *bulk*.
- Reaksi pada proses antarmuka kecepatannya lebih rendah dibandingkan dengan proses distribusi, hal ini menjadi tahapan yang mengontrol kecepatan. Pada kasus disolusi, hal tersebut dapat terjadi jika proses pembebasan dan deposisi molekul zat terlarut pada antarmuka merupakan tahapan yang menentukan kecepatan.

- c. Konstanta kecepatan dari kedua proses kurang lebih ekuivalen, dan dalam hal ini, kecepatan disolusi dapat menjadi fraksi baik laju reaksi pada antarmuka maupun laju proses transportasi.

Laju disolusi obat dapat dijelaskan dengan persamaan Noyes dan Whitney sebagai berikut:

$$\frac{dW}{dt} = \frac{kS}{h} (C_{sat} - C_{sol}) \quad (2.1)$$

dimana dW/dt merupakan laju disolusi, k merupakan konstanta disolusi, h merupakan ketebalan lapisan jenuh, S merupakan luas permukaan zat padat, C_{sat} adalah konsentrasi larutan jenuh dan C_{sol} merupakan konsentrasi pada waktu tertentu (Hanson, 1991). Perubahan pada luas permukaan dapat menyebabkan peningkatan yang signifikan terhadap laju disolusi obat (Abdou, 1989).

Teori yang paling umum untuk disolusi, yaitu teori film, juga dikenal sebagai model lapisan difusi. Teori ini mendukung dugaan bahwa disolusi termasuk tipe pertama reaksi heterogen dimana kecepatan ditentukan oleh proses transportasi. Proses disolusi kristal, yang terendam dalam cairan dimana tidak ada gaya elektrostatis yang terlibat, mungkin menjadi model yang paling sederhana sebagai ilustrasi konsep teori disolusi. Intinya, proses meliputi dua tahap berurutan, yaitu pelarutan dari padatan pada antarmuka dan kedua difusi diantara *bulk* cairan. Tahap pertama terjadi pelarutan yang umumnya sangat cepat dan menghasilkan pembentukan lapisan jenuh yang diasumsikan tetap. Sedangkan pada tahap kedua difusi terjadi lebih lambat dan dengan demikian difusi menjadi tahap yang membatasi kecepatan disolusi.

Faktor-faktor yang mempengaruhi kecepatan disolusi sediaan dapat diklasifikasikan menjadi tiga kategori utama: pertama, faktor yang berhubungan dengan sifat-sifat fisikokimia obat; kedua, faktor yang berhubungan dengan bentuk sediaan; dan ketiga, faktor yang berhubungan dengan alat disolusi dan parameter-parameter uji. Faktor-faktor yang mempengaruhi kecepatan disolusi berkaitan dengan sifat-sifat fisikokimia obat, meliputi kelarutan, ukuran partikel dan keadaan kristal, seperti polimorfisme, keadaan hidrasi, solvasi dan kompleksasi. Sifat fisik lain seperti berat jenis, viskositas, dan kemampuan pembasahan berkontribusi terhadap masalah-masalah disolusi, seperti flokulasi,

mengapung dan aglomerasi. Karakteristik adsorpsi obat juga memiliki efek signifikan terhadap disolusi obat tertentu (Abdou, 1989).

2.6 Tablet Kempa Langsung

Tablet adalah sediaan padat mengandung bahan obat dengan atau tanpa bahan pengisi (Departemen Kesehatan RI, 1995). Tablet dibuat dengan tiga cara umum, yaitu granulasi basah, granulasi kering (mesin rol atau mesin *slag*), dan kempa langsung.

Pada umumnya tablet kempa mengandung zat aktif dan bahan pengisi, bahan pengikat, disintegran, dan lubrikan, dapat juga mengandung bahan pewarna dan lak (bahan warna yang diadsorpsikan pada aluminium hidroksida yang tidak larut) yang diizinkan, bahan pengaroma, dan bahan pemanis.

Pembuatan tablet memerlukan eksipien yang memungkinkan pengempaan langsung tanpa tahap granulasi terlebih dahulu. Eksipien ini terdiri dari zat berbentuk fisik khusus seperti laktosa, sukrosa, dekstrosa, atau selulosa yang mempunyai sifat aliran dan kemampuan kempa yang diinginkan. Bahan pengisi yang paling banyak digunakan adalah selulosa mikrokristal, laktosa anhidrat, laktosa semprot kering, sukrosa yang dapat dikempa dan beberapa bentuk pati termodifikasi (Departemen Kesehatan RI, 1995).

Metode kempa langsung digunakan untuk bahan-bahan yang mempunyai sifat kompresibilitas dan laju alir yang baik, misalnya beberapa zat yang berbentuk kristal, seperti KCl, KBr dan NaCl. Tahapan metode kempa langsung adalah penghalusan zat aktif dan eksipien, pencampuran bahan dan pencetakan tablet (Banker & Anderson, 1986).

Keuntungan metode kempa langsung lebih ekonomis karena validasi proses lebih sedikit dan lebih singkat prosesnya. Karena proses yang dilakukan lebih sedikit, maka waktu yang diperlukan untuk menggunakan metode ini lebih singkat, tenaga dan mesin yang digunakan juga lebih sedikit. Metode ini dapat digunakan untuk bahan aktif yang tidak tahan panas dan tidak tahan lembab. Waktu hancur dan disolusinya lebih baik karena tidak melewati proses granul, tetapi langsung menjadi partikel (Chang & Robinson, 1990).

Kerugian metode kempa langsung antara lain perbedaan ukuran partikel dan kerapatan *bulk* antara bahan aktif dengan pengisi dapat menimbulkan stratifikasi di antara granul yang selanjutnya dapat menyebabkan kurang seragamnya kandungan bahan aktif di dalam tablet. Zat aktif dengan dosis yang besar tidak mudah untuk dikempa langsung. Oleh karena itu, biasanya digunakan zat aktif 30% dari formula agar memudahkan proses pengempaan sehingga pengisi yang dibutuhkan pun makin banyak dan mahal. Selain itu, metode kempa langsung hanya dapat digunakan pada bahan aktif yang tidak tahan terhadap panas dan lembab (The Pharmaceutical Press, 1984).

2.6.1 Selulosa mikrokrystal

Selulosa mikrokrystal merupakan excipien yang pemerannya berupa serbuk kristal, berwarna putih, tidak berbau, dan tidak berasa. Secara luas digunakan untuk sediaan farmasetika dan biasanya digunakan sebagai pengikat atau pengisi pada formulasi tablet dan kapsul. Penggunaannya dapat dilakukan dengan cara granulasi basah atau kempa langsung. Selulosa mikrokrystal juga mempunyai sifat sebagai lubrikan dan disintegran. Konsentrasinya sebagai pengikat atau pengisi tablet yaitu 20-90%. Selulosa mikrokrystal bersifat inkompatibel dengan agen pengoksidasi kuat (American Pharmaceutical Association, 1994; Rowe, Sheskey, & Owen, 2006).

2.6.2 Magnesium stearat

Magnesium stearat berupa serbuk yang sangat halus, berwarna putih terang, dan memiliki rasa yang khas. Pada penggunaan oral, biasanya digunakan sebagai lubrikan pada kapsul atau tablet. Konsentrasi sebagai lubrikan berkisar antara 0,25-5%. Kelarutannya yaitu praktis tidak larut dalam air, etanol 95% dan eter. Magnesium stearat tidak dapat digunakan pada produk yang mengandung aspirin, beberapa vitamin, dan kebanyakan garam alkaloid serta berbahaya bila dicampur dengan bahan pengoksidasi kuat (Rowe, Sheskey, & Owen, 2006).

2.6.3 Talk

Talk berupa serbuk yang sangat halus, berwarna putih hingga putih keabuan, tidak berbau, dan agak manis. Talk hanya digunakan untuk formulasi sediaan padat sebagai pelubrican dan pengisi. Talk sangat baik digunakan sebagai antiadherent dan glidan tetapi kurang baik sebagai pelubrican. Selain itu, talk dapat mencegah melekatnya massa tablet pada dinding alat cetak tablet dan dapat memperbaiki karakteristik aliran granul. Konsentrasi sebagai glidan dan pelubrican tablet yaitu 1-10 %. Talk bersifat inkompatibel dengan senyawa ammonium kuarterner (American Pharmaceutical Association, 1994; Rowe, Sheskey, & Owen, 2006).

2.7 Karakterisasi Kompleks Inklusi

2.7.1 *Fourier Transform Infra Red (FTIR)*

Dua molekul senyawa yang berbeda struktur kimianya akan berbeda pula spektrum inframerahnya. Hal tersebut disebabkan karena macam ikatan yang berbeda, frekuensi vibrasinya tidak sama, serta walaupun macam ikatan sama, tetapi mereka berada dalam dua senyawa yang berbeda, frekuensi vibrasinya juga berbeda (karena kedua ikatan yang sama tersebut berada dalam lingkungan yang berbeda). Sehingga dapat dikatakan bahwa spektrum inframerah merupakan sidik jari dari suatu molekul. Dalam spektrum inframerah yang perlu diperhatikan, yaitu letaknya (frekuensinya), bentuk (melebar atau tajam), dan intensitas pita (kuat, sedang, lemah). Terkadang sulit untuk menentukan vibrasi ikatan suatu pita. Tetapi dari intensitasnya dengan mudah dapat dibedakan kedua pita tersebut. Faktor – faktor yang mempengaruhi frekuensi vibrasi, antara lain *coupling* vibrasional, ikatan hidrogen, efek induksi, efek resonansi, sudut ikatan, dan efek medan (Harmita, 2006).

Analisis inframerah dapat digunakan untuk identifikasi kualitatif dan kuantitatif. Perlu dicatat bahwa pemeriksaan sampel dengan inframerah hanya dapat dilakukan pada bahan dalam bentuk padat karena polimorfisme bahan dalam larutan memiliki spektrum inframerah yang serupa (Parikh, 1997).

2.7.2 X-ray Diffractometry Powder (XRD)

Difraktometri sinar-X digunakan untuk mempelajari struktur bahan-bahan kristal dan digunakan secara luas untuk mengkarakterisasi padatan farmasetik. Terdapat dua prinsip aplikasi difraktometri sinar-X. Kristalografi sinar-X digunakan untuk penentuan fase kristal dimana kristal tunggal biasanya diperiksa dengan metode ini. Sedangkan pada difraktometri serbuk sinar-X, sampel biasanya berada dalam bentuk serbuk. Difraktometri serbuk sinar-X dikenal sebagai teknik yang digunakan untuk identifikasi fase kristal. Teknik ini juga dapat digunakan untuk analisis kuantitatif padatan.

Difraksi merupakan fenomena penghamburan. Saat sinar-X bertemu dengan padatan kristal, sinar berhamburan ke semua arah. Pada beberapa arah ini, sinar hampur berada dalam satu fase dan menguatkan yang lainnya untuk membentuk sinar difraksi. Hukum Bragg menjelaskan kondisi yang memungkinkan terjadinya hal tersebut. Diasumsikan bahwa sinar-X monokromatik dan paralel, dengan panjang gelombang λ , merupakan saat sampel kristal berada pada sudut θ . Difraksi akan terjadi jika:

$$n\lambda = 2 \cdot d \sin \theta \quad (2.2)$$

dimana d = jarak antara bidang pada kisi-kisi kristal, dinyatakan dalam Å, dan n = orde refleksi (bilangan bulat).

Pola difraksi sinar-X tiap bentuk kristal dari senyawa bersifat unik, sehingga teknik ini biasanya digunakan untuk identifikasi dan karakterisasi fase padat. XRD juga dapat digunakan untuk mengidentifikasi bentuk hidrat dan anhidrat senyawa serta menunjukkan bahwa struktur kisi-kisinya berbeda. Teknik ini juga dapat mengungkapkan perbedaan pada kristalinitas senyawa.

Padatan dapat berupa kristal atau non-kristal. Keadaan kristal dikarakterisasi dengan kisi-kisi orde sempurna, sedangkan keadaan non-kristal (amorf) dikarakterisasi dengan kisi-kisi yang tidak beraturan. Hal ini menjelaskan bahwa dua kisi-kisi teratur yang ekstrim dan keadaan intermediet mungkin terjadi. Istilah derajat kristalinitas berguna untuk tujuan mengkuantifikasi keadaan intermediet kisi-kisi yang beraturan (Swarbrick, 2007).

Polimorfisme bahan memiliki susunan pengepakan kristal yang berbeda dan menghasilkan perbedaan pada difraktogramnya yang selanjutnya akan

diidentifikasi bentuk kristalnya. Metode analisis ini bersifat nondestruktif dan hanya membutuhkan sangat sedikit sampel yang dapat diperiksa tanpa proses lebih lanjut. Uji XRD terutama berguna untuk mengetahui perubahan bentuk kristal selama proses. Luas konversi kristal obat menjadi bentuk amorf terkadang dapat ditentukan (Parikh, 1997).

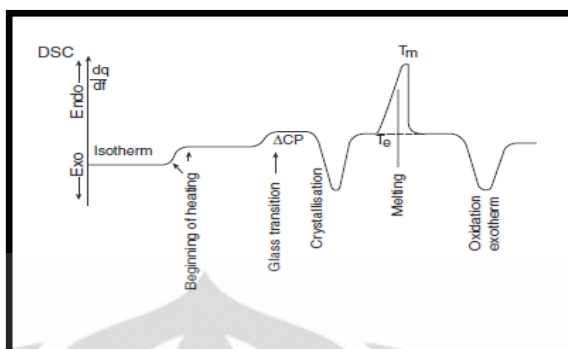
Perbandingan difraktogram kompleks yang diperkirakan terbentuk dengan campuran antara *guest* dan siklodekstrin (kristalisasi dalam kondisi identik sebagai kompleks) perlu dibuat. Saat difraktogram berbeda, contohnya peak karakteristik dari salah satu komponen menghilang dan peak baru muncul sebagai akibat dari kompleksasi, adanya pembentukan kompleks sangat mungkin terjadi. Struktur kristal dari molekul *guest* dapat bersifat identik dengan siklodekstrin-hidrat (Szejtli, 1988).

2.7.3 *Differential Scanning Calorimetry* (DSC)

Saat bahan dipanaskan atau didinginkan, terdapat perbedaan pada struktur atau komposisinya. Transformasi tersebut dihubungkan dengan penukaran panas. *Differential Scanning Calorimetry* (DSC) digunakan untuk menentukan aliran panas ke dalam dan keluar sampel serta menentukan temperatur termal selama perubahan temperatur secara terkontrol. Metode pertama yang dikembangkan oleh Le Chatelier pada 1887 adalah *differential thermal analysis* (DTA), dimana hanya peningkatan temperatur pada sampel yang diukur (Swarbrick, 2007).

Metode analisis termal cocok untuk menentukan apakah produk tertentu merupakan suatu kompleksasi. Metode ini dapat menentukan substansi *guest* ketika mengalami beberapa perubahan sebelum terjadi degradasi termal β -siklodekstrin (250-300°C). Perubahan tersebut dapat berupa evaporasi, dekomposisi, oksidasi, pelelehan atau transisi polimorfis (Szejtli, 1988).

Tiap instrumen dapat memberikan informasi yang sama, yaitu, aliran panas sebagai fungsi temperatur (atau waktu). Ukuran puncak, resolusi, dan sensitivitas tergantung pada prinsip pengukuran dan spesifikasi instrumen.



[Sumber: Swarbrick, 2007]

Gambar 2.6 Pembacaan DSC

Gambar 2.6 menunjukkan tipikal transisi. Temperatur onset terekstrapolasi (T_e) merupakan titik lebur atau didih. Temperatur puncak (T_m) tergantung pada instrumen dan parameter pengukuran. Peleburan, didih, dan sublimasi bersifat endotermis, yang berarti membutuhkan energi. Kristalisasi bersifat eksotermis, yang berarti memberikan energi. Desolvatasi tanpa peleburan umumnya bersifat endotermis. Transisi fase padat-padat dan dekomposisi dapat bersifat endotermis maupun eksotermis (Swarbrick, 2007).

BAB 3

METODOLOGI PENELITIAN

3.1 Tempat dan waktu

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Farmasetika dan Formulasi tablet Departemen Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Indonesia. Waktu Pelaksanaannya adalah dari bulan Februari hingga Mei 2011.

3.2 Alat dan bahan

3.2.1 Alat

Alat uji disolusi (Electrolab TDT-08L, India), spektrofotometer UV-VIS (UV-1800 Shimadzu, Jepang), alat *X-ray diffractometer* (Philips Diffractometer PW 1710, Jepang), alat *differential scanning calorimeter* (Perkin Elmer 6, USA), alat *Fourier Transform Infra Red* (FTIR-8400 S Shimadzu, Jepang), neraca analitik (Mettler Toledo AL204, USA), alat *spray dryer* (Tipe BUCHI Mini Spray Dryer B-290, Jerman), alat *magnetic stirrer* yang dilengkapi dengan termostat (IKA[®] C-MAG HS 4), alat cetak tablet (Korsch, Jerman), ayakan no. 80 (Retsch, Jerman), filter membran berukuran 0,45 µm, mortar dan alu, alat-alat gelas yang umum digunakan dalam laboratorium.

3.2.2 Bahan

Gliklazid (Zhejiang Hengdian Pharmaceutical, China) yang diberikan oleh PT. Pyridam Farma, beta siklodekstrin (Sigma Aldrich, USA), etanol (Merck, Jerman), HCl (Merck, Jerman), natrium hidroksida (Merck, Jerman), kalium dihidrogen fosfat (Merck, Jerman), tween 20, avicel pH 102 (PT. Brataco, Indonesia), talk, magnesium stearat, aquadest.

3.3 Cara kerja

3.3.1 Pembuatan kompleks inklusi

Kompleks inklusi gliklazid dan beta siklodekstrin dibuat pada rasio molar 1:2 sesuai bobot molekul masing-masing zat dengan metode *kneading* dan *spray drying*.

Tabel 3.3 Formula pembuatan kompleks inklusi gliklazid- β -siklodekstrin (1:2)

Bahan	Bobot Molekul	Metode Pembuatan	
		<i>Kneading</i>	<i>Spray Drying</i>
Gliklazid	323,4	GL- β -CD A	GL- β -CD B
β -siklodekstrin	1135		

Keterangan:

GL- β -CD A : kompleks inklusi metode *kneading*

GL- β -CD B : kompleks inklusi metode *spray drying*

3.3.1.1 Metode *kneading*

Ditimbang β -siklodekstrin sebanyak 2270 mg lalu ditambahkan 2,2 ml etanol dan dilakukan pengadukan dalam mortar hingga didapatkan konsistensi *slurry* (pasta). Kemudian secara perlahan ditambahkan gliklazid sebanyak 323,4 mg dan pengadukan dilanjutkan selama satu jam. Campuran kemudian dikeringkan dengan optimasi pada *microwave* suhu 50°C selama 10 detik, 39 detik, 55 detik, 70 detik, dan 170 detik; pada desikator dalam suhu 25°C selama 24 jam. Kompleks inklusi dipulverisasi dan dilewatkan melalui ayakan no. 80 (Hiremath *et al*, 2008; Mohanachandran, Sindhumol, & Kiran, 2010).

3.3.1.2 Metode *spray drying*

Dilakukan optimasi pelarut antara 50 ml metanol dan campuran NaOH 0,1 N-etanol 70% v/v (30:30) untuk melarutkan gliklazid (323,4 mg). β -siklodekstrin (2270 mg) dilarutkan dalam 150 ml air, kemudian larutan gliklazid dan larutan β -siklodekstrin dicampur. Larutan dimasukkan ke dalam alat dengan laju alir 5 ml/menit menggunakan pompa peristaltik dan disemprot kering pada temperatur *inlet* 120°C dan temperatur *outlet* 80°C. Residu kompleks inklusi gliklazid- β -siklodekstrin dikumpulkan dan dilewatkan dalam ayakan no.80 (Prabagar *et al*, 2007).

3.4 Penetapan kadar gliklazid dalam kompleks inklusi

3.4.1 Pembuatan kurva kalibrasi

Ditimbang seksama ± 50 mg gliklazid standar, kemudian dilarutkan dengan metanol 10 ml dalam labu ukur 100,0 ml, kocok hingga larut seluruhnya, cukupkan volume dengan NaOH 0,1 N hingga garis batas. Kemudian dilakukan pengenceran hingga diperoleh konsentrasi 6; 8; 10; 12; 14 dan 16 ppm. Gunakan larutan konsentrasi 10 ppm untuk membuat kurva serapan pada panjang gelombang 200-400 nm. Tentukan panjang gelombang maksimum dari kurva serapan. Serapan masing-masing larutan diukur dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum yang diperoleh. Kemudian dibuat persamaan kurva kalibrasi dalam persamaan $y = a + bx$.

3.4.2 Penetapan kadar gliklazid

Penetapan kadar gliklazid dalam kompleks inklusi dilakukan dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis. Ditimbang seksama sejumlah serbuk dari kompleks inklusi metode *kneading* dan metode *spray drying* yang setara dengan ± 20 mg gliklazid. Masukkan ke dalam labu ukur 100,0 ml lalu dilarutkan dengan 10 ml metanol, cukupkan volume dengan NaOH 0,1 N hingga garis batas. Kemudian larutan disaring dengan kertas saring 0,45 μm , dipipet 5,0 ml ke dalam labu ukur 100,0 ml, dan dicukupkan volumenya hingga garis batas sehingga diperoleh konsentrasi 10 ppm. Serapan diukur pada panjang gelombang $\pm 225,8$ nm dan masing-masing kadar gliklazid dihitung dengan persamaan kurva kalibrasi (Patil & Gaikwad, 2009).

3.5 Pengukuran serapan beta siklodekstrin

Dibuat larutan β -siklodekstrin dengan kadar 10 ppm. Ditimbang 50 mg β -siklodekstrin, dimasukkan ke dalam labu ukur 100,0 ml, dilarutkan dengan aquadest, dan dicukupkan volumenya hingga garis batas. Pipet 10,0 ml larutan, dimasukkan ke dalam labu ukur 100,0 ml, dicukupkan volumenya dengan aquadest hingga garis batas. Pipet 2,0 ml larutan, dimasukkan ke dalam labu ukur 10,0 ml, dicukupkan volumenya hingga tanda batas. Diukur serapan pada panjang gelombang 225,8 nm.

3.6 Karakterisasi kompleks inklusi

3.6.1 FTIR

Spektrum inframerah gliklazid, β -siklodekstrin dan kompleks inklusi gliklazid- β -siklodekstrin metode *kneading* dan *spray drying* direkam menggunakan FT-IR spektrofotometer dengan metode pellet KBr. Pengukuran dilakukan pada bilangan gelombang $400 - 4000 \text{ cm}^{-1}$ (Hiremath *et al*, 2008).

3.6.2 Uji difraksi sinar-X

Pola XRD gliklazid, β -siklodekstrin dan kompleks inklusi gliklazid- β -siklodekstrin dari metode *kneading* dan *spray drying* direkam menggunakan alat difraktometer sinar X dengan tuba anoda Cu pada interval $5-70^\circ/2\theta$. Data operasi sesuai dengan: voltase Generator 40 kV, Generator 20 mA, dan kecepatan pemindaian $2^\circ/\text{menit}$. Mula-mula alat difraktometer sinar-X dan komputer sebagai alat kontrol otomatis dan sebagai pengolah data dihidupkan. Kemudian sampel diletakkan pada *holder* bentuk lempeng yang terbuat dari aluminium. Permukaan sampel diratakan sejajar dengan permukaan atas *holder*. *Holder* yang berisi sampel dimasukkan dalam Goniometer kemudian dilakukan pengukuran dengan alat difraktometer sinar-X. Difraktogram akan terbaca secara otomatis pada komputer (Hiremath *et al*, 2008).

3.6.3 Uji analisis termal

Differential Scanning Calorimetry (DSC) digunakan untuk analisis termal terhadap sampel gliklazid standar, β -siklodekstrin, kompleks inklusi gliklazid- β -siklodekstrin metode *kneading* dan *spray drying*. Sebanyak kurang lebih 5 mg sampel diletakkan pada silinder aluminium berdiameter 5 mm. Silinder tersebut ditutup dengan lempengan aluminium lalu sampel dimasukkan ke dalam alat DSC. Pengukuran dilakukan mulai dari suhu $30^\circ\text{C}-350^\circ\text{C}$ dengan kenaikan suhu $10^\circ\text{C}/\text{menit}$. Proses endotermik dan eksotermik yang terjadi pada sampel tercatat pada rekorder. Suhu lebur dan entalpi masing-masing kristal dicatat (Hiremath *et al*, 2008).

3.6.4 Uji kelarutan

3.6.4.1 Pembuatan kurva kalibrasi

Ditimbang seksama ± 50 mg gliklazid standar, kemudian dilarutkan dengan NaOH 0,1 N (± 2 ml) dan etanol (± 2 ml) dalam labu ukur 100,0 ml, kocok hingga larut seluruhnya. Tambahkan aquadest hingga garis batas. Kemudian dilakukan pengenceran hingga diperoleh konsentrasi 6; 8; 10; 12; 14 dan 16 ppm. Serapan masing-masing larutan diukur dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum. Kemudian dibuat persamaan kurva kalibrasi dalam persamaan $y = a + bx$ (Talari *et al*, 2010).

3.6.4.2 Pengujian

Ditimbang sejumlah ± 20 mg gliklazid standar dan kompleks inklusi yang setara dengan ± 20 mg gliklazid. Lalu dimasukkan ke dalam 250 ml aquadest yang mengandung 0,25% Tween 20, kemudian dilakukan pengadukan dengan menggunakan pengaduk magnetik pada kecepatan 150 rpm. Pengambilan sampel dilakukan pada menit ke-15, 30, 45, 60, 120, 180, dan 240 sebanyak 10 ml dan disaring dengan filter membran 0,45 μ m. Setiap kali pengambilan sampel ditambahkan 10 ml larutan medium. Diukur serapan pada panjang gelombang 225,8 nm dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis (Abou-Auda *et al*, 2006; Hiremath *et al*, 2008).

3.6.5 Uji disolusi (dalam HCl 0,1 N)

3.6.5.1 Pembuatan kurva serapan dan kurva kalibrasi

Kurva kalibrasi dibuat dengan cara menyiapkan larutan induk pada konsentrasi 500 ppm. Pertama-tama ditimbang seksama ± 50 mg gliklazid standar, kemudian dilarutkan dengan metanol (± 10 ml) dalam labu ukur 100,0 ml, kocok hingga larut seluruhnya, dan cukupkan volume dengan HCl 0,1 N hingga garis batas. Pipet 20 ml dari larutan induk, masukkan dalam labu ukur 100,0 ml, dan cukupkan volumenya dengan HCl 0,1 N hingga garis batas. Kemudian dilakukan pengenceran hingga diperoleh konsentrasi 1; 3; 6; 8; 10; 12; 14 dan 16 ppm. Serapan masing-masing larutan diukur dengan spektrofotometer UV-Vis dari panjang gelombang maksimum.

Panjang gelombang maksimum sampel gliklazid didapatkan dari pengukuran pada konsentrasi 10 ppm dan diukur serapannya pada daerah panjang gelombang 200-400 nm dengan menggunakan HCl 0,1 N sebagai blangkonya.

3.6.5.2 Pengujian

Disolusi gliklazid dan kompleks inklusi gliklazid- β -siklodekstrin dari metode *kneading* dan *spray drying* dalam bentuk serbuk serta gliklazid dan kompleks inklusi dari metode *kneading* dan campuran fisik dalam bentuk tablet diuji menggunakan alat disolusi tipe 2 (dayung) dengan kecepatan 50 rpm dalam 900 ml HCl 0,1 N pada suhu $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ sebagai medium disolusi. Kompleks yang setara dengan 20 mg gliklazid digunakan pada tiap uji. Sampel sejumlah 10 ml diambil dengan *syringe* berfilter $0,45\mu\text{m}$ pada menit ke-10, 20, 30, 40, 50, dan 60 menit dan dianalisis dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 226,8 nm. Sampel yang diambil pada tiap interval waktu diganti dengan volume yang sama dari medium disolusi. Semua percobaan dilakukan triplo (Hiremath *et al*, 2008).

3.6.6 Uji disolusi (dalam dapar fosfat pH 6,8)

3.6.6.1 Pembuatan kurva serapan dan kurva kalibrasi

Kurva kalibrasi dibuat dengan cara menyiapkan larutan induk pada konsentrasi 500 ppm. Pertama-tama ditimbang seksama ± 50 mg gliklazid standar, kemudian dilarutkan dengan metanol (± 10 ml) dalam labu ukur 100,0 ml, kocok hingga larut seluruhnya, dan cukupkan volume dengan dapar fosfat pH 6,8 hingga garis batas. Pipet 20 ml dari larutan induk, masukkan dalam labu ukur 100,0 ml, dan cukupkan volume dengan dapar fosfat pH 6,8 hingga garis batas. Kemudian dilakukan pengenceran hingga diperoleh konsentrasi 1; 3; 6; 8; 10; 12; 14 dan 16 ppm. Serapan masing-masing larutan diukur dengan spektrofotometer UV-Vis dari panjang gelombang maksimum.

Panjang gelombang maksimum sampel gliklazid didapatkan dari pengukuran pada konsentrasi 10 ppm dan diukur serapannya pada daerah panjang gelombang 200-400 nm dengan menggunakan HCl 0,1 N sebagai blangkonya.

3.6.6.2 Pengujian

Disolusi gliklazid dan kompleks inklusi gliklazid- β -siklodekstrin dari metode *kneading* dan *spray drying* diuji menggunakan alat disolusi tipe 2 (dayung) dengan kecepatan 50 rpm dalam 900 ml dapar fosfat pH 6,8 pada suhu $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ sebagai medium disolusi. Kompleks yang setara dengan 20 mg gliklazid digunakan pada tiap uji. Sampel sejumlah 10 ml diambil dengan *syringe* berfilter $0,45\mu\text{m}$ pada interval waktu 10, 20, 30, 40, 50, dan 60 menit dan dianalisis dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 226 nm. Sampel yang diambil pada tiap interval waktu diganti dengan volume yang sama dari medium disolusi. Semua percobaan dilakukan triplo.

3.7 Formulasi tablet gliklazid

Dibuat 3 macam formula dengan komposisi eksipien yang sama. Formula pertama menggunakan serbuk gliklazid standar tanpa perlakuan khusus, formula kedua menggunakan kompleks inklusi metode *kneading*, dan formula ketiga menggunakan kompleks inklusi metode campuran fisik. Tiap formula dibuat 3 tablet dengan berat per tablet 200 mg untuk digunakan pada uji disolusi. Proses tabletasi dilakukan dengan metode kempa langsung.

Tabel 3.4 Formulasi tablet gliklazid

Komposisi	Formula I		Formula II		Formula III	
	%	mg	%	mg	%	mg
GL	10	20				
GL- β -CD A			80	160		
GL- β -CD B					80	160
Avicel pH 102	86	172	16	32	16	32
Talk	2	4	2	4	2	4
Magnesium stearat	2	4	2	4	2	4

Keterangan:

GL : gliklazid standar

GL - β -CD A : kompleks inklusi metode *kneading*

GL - β -CD B : kompleks inklusi metode campuran fisik

BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Pembuatan kompleks inklusi

Pembuatan kompleks inklusi ini bertujuan untuk meningkatkan kelarutan gliklazid dalam air. Dari berbagai metode peningkatan kelarutan yang ada, pembentukan kompleks inklusi diketahui merupakan metode baru. Metode ini dipilih karena memiliki beberapa kelebihan, diantaranya penggunaan eksipien berupa siklodekstrin yang diketahui nontoksik saat diberikan peroral. Selain itu, penggunaannya telah digunakan luas di dunia farmasi karena availabilitas dan ukuran rongganya yang sesuai untuk banyak obat ketika menginklusi berbagai jenis obat. Pada penelitian ini digunakan dua metode pembentukan kompleks inklusi. Metode pertama yaitu dengan metode *kneading* dan metode kedua yaitu metode *spray-drying*.

Tabel 4.5 Hasil optimasi kompleks inklusi metode *kneading* dan *spray drying*

Metode	Optimasi pengeringan		Hasil	Optimasi solvent	Hasil (% efisiensi)
	Alat	Waktu			
<i>Kneading</i>	<i>Microwave</i> t=50°C	10"	Masih basah		
		39"	Gosong		
		55"	Gosong		
		70"	Kuning		
		170"	Kuning		
	Desikator t=25°C	24 jam	Kering		
<i>Spray drying</i>				Metanol	23,1
				NaOH- etanol	46,4

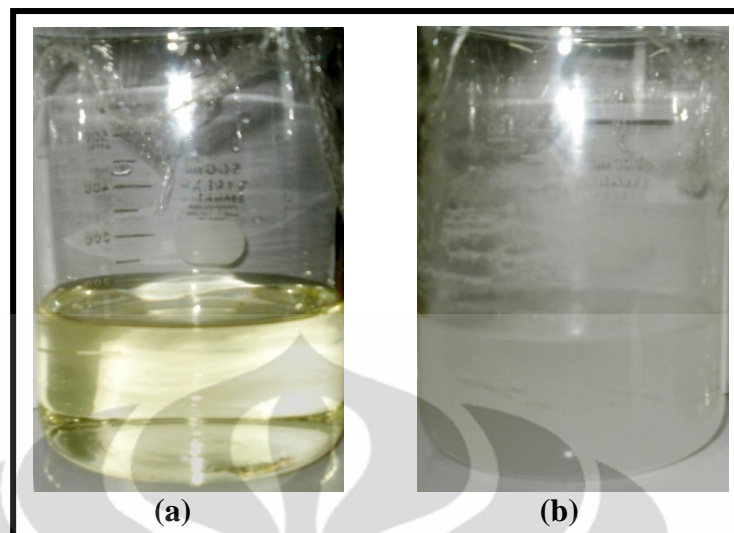
Pada metode *kneading*, kompleks inklusi dibuat dengan pembentukan konsistensi *slurry* (pasta) antara β -siklodekstrin dengan etanol. Dilakukan optimasi pengeringan menggunakan *microwave* dan desikator. *Microwave* digunakan karena dapat mengeringkan *slurry* dalam waktu relatif singkat akibat proses pemanasan pada permukaan dan bagian dalam bahan terjadi pada kecepatan yang sama. Selain itu, *microwave* juga dapat memberikan efek radiasi

antara obat dengan β -siklodekstrin sehingga terjadi reaksi kimia membentuk kompleks inklusi (Sekhon, 2010).

Dari lima kali optimasi terlihat pada optimasi dengan waktu 10 detik kompleks inklusi masih basah namun dari keempat waktu optimasi lainnya memberi hasil berupa lempeng serbuk yang kekuningan agak gosong (tabel 4.5). Hal ini kemungkinan disebabkan suhu dalam *microwave* tidak stabil walaupun lama pengeringan sudah diturunkan karena *microwave* yang digunakan merupakan jenis *microwave* rumah tangga yang tidak memiliki pengatur suhu dan adanya pengaruh gelombang elektromagnetik *microwave* yang menyebabkan suhu menjadi lebih tinggi dari yang seharusnya. Sehingga, yang digunakan untuk tahap selanjutnya adalah dengan menggunakan desikator. Kompleks inklusi yang didapatkan dari metode *kneading* sebesar 2287,4 mg atau 88,2% dari total berat awal.

Pada metode yang kedua, kompleks inklusi dibuat dengan menggunakan metode *spray drying*. β -siklodekstrin dilarutkan dalam aquadest karena sifatnya yang hidrofilik dan larut dalam 1:50 aquadest 20°C. Sedangkan untuk gliklazid dilakukan optimasi untuk didapatkan pelarut yang sesuai. Diklorometana tidak dipilih karena sifatnya yang toksik walaupun gliklazid lebih mudah larut di dalamnya, yaitu dalam perbandingan 1: 20.

Optimasi pertama digunakan metanol karena gliklazid memiliki sifat sebagian larut didalamnya. Namun, ketika digabungkan dengan larutan β -siklodekstrin didapatkan larutan keruh dan setelah dilakukan *spray drying*, efisiensi jumlah serbuk kompleks inklusi yang dihasilkan rendah, yaitu 23,1% atau 598,8 mg dari 2593,4 mg total berat sebelum di *spray drying*. Hal ini diduga karena terjadi kejenuhan antara β -siklodekstrin dengan metanol. Optimasi selanjutnya dicoba dengan pelarut lain berupa campuran pelarut antara NaOH-etanol dengan perbandingan 1:1 dan diketahui gliklazid dapat larut didalamnya. Ketika dilakukan proses pencampuran antara larutan β -siklodekstrin dalam aquadest dengan larutan gliklazid dalam NaOH-etanol, didapatkan larutan berwarna kuning yang dimungkinkan akibat pengaruh salah satu campuran pelarut gliklazid yaitu NaOH yang bersifat basa (gambar 4.7).



Gambar 4.7 Larutan gliklazid dalam beta siklodekstrin sebelum netralisasi (a) dan setelah netralisasi (b) yang akan digunakan pada proses *spray drying*

Hal tersebut sejalan dengan publikasi Gaidamauskas *et al* (2009) yang menyatakan bahwa peningkatan pH larutan menyebabkan terdeprotonasinya unit glukopiranososa pada atom C-2 dan C-3 dari β -siklodekstrin. Sehingga, dilakukan proses netralisasi terhadap larutan tersebut dengan HCl 0,1N tetes demi tetes hingga pH ± 7 dan terlihat warna kuning larutan yang menghilang. Setelah itu, baru dilakukan proses *spray drying*. Dari 2593,4 mg serbuk awal didapatkan kompleks inklusi sebesar 46,4% atau 1202,5 mg kompleks inklusi dengan proses tersebut. Melihat efisiensi jumlah serbuk yang dihasilkan dari kedua optimasi pelarut tersebut, maka yang digunakan untuk tahap selanjutnya adalah pelarut NaOH-etanol.

4.2 Penetapan kadar

Kadar gliklazid dalam *bulk* maupun dalam kompleks inklusi dihitung menggunakan metode spektrofotometri UV-Vis. Secara teoritis, kadar gliklazid dibandingkan dengan kadar *bulk* awal pada kompleks inklusi metode *kneading* sebesar 95,69% dan pada metode *spray drying* sebesar 93,39%. Dari kedua metode *kneading* dan metode *spray drying* tersebut terlihat bahwa secara umum tidak terjadi kehilangan gliklazid dengan proses inklusi yang dilakukan.

4.3. Pengukuran serapan β -siklodekstrin

Hasil pengukuran serapan dari β -siklodekstrin pada panjang gelombang gliklazid 225,8 nm seperti yang tertera pada tabel 4.16 menunjukkan bahwa β -siklodekstrin tidak mempunyai serapan berarti pada range 0,200-0,800 yang dapat mempengaruhi serapan dari gliklazid.

4.4 Karakterisasi kompleks inklusi

4.4.1 FTIR

Dari pengamatan terhadap spektrum inframerahnya, terlihat peak – peak utama dari gliklazid murni pada 3273 cm^{-1} dan 3113 cm^{-1} (untuk NH), 1716 cm^{-1} (untuk C=O amida), 1165 cm^{-1} dan 1352 cm^{-1} (untuk S=O), 812 cm^{-1} untuk penunjuk para dan 1597 cm^{-1} serta 1435 cm^{-1} untuk C-C aromatis.

Spektrum inframerah pada β -siklodekstrin menunjukkan peak terutama pada daerah bilangan gelombang $3400\text{-}3600\text{ cm}^{-1}$ untuk OH dan 1028 cm^{-1} untuk C-O.

Pada spektrum inframerah dari kompleks inklusi metode *kneading* terlihat hilangnya satu peak NH dan terjadi pergeseran peak NH menjadi hanya pada 3352 cm^{-1} di daerah $3000\text{-}an\text{ cm}^{-1}$, sedangkan pada kompleks inklusi metode *spray drying* tidak lagi terlihat adanya peak NH di daerah $3000\text{-}an\text{ cm}^{-1}$. Hal tersebut dimungkinkan karena pada kompleks inklusi metode *kneading* satu gugus NH gliklazid terikat dengan OH β -siklodekstrin oleh ikatan hidrogen, sedangkan pada metode *spray drying* telah terjadi kompleksasi sempurna karena kedua gugus NH berikatan dengan OH dari β -siklodekstrin dalam bentuk ikatan hidrogen.

Pada gugus C=O amida kompleks inklusi metode *kneading* terlihat penurunan intensitas dan pergeseran peak dari 1710 cm^{-1} pada gliklazid murni menjadi 1716 cm^{-1} akibat ikatan hidrogen antara OH β -siklodekstrin dengan C=O gliklazid yang menyebabkan energi ikatan C dengan O menurun dan berefek pada turunnya intensitas pada bilangan gelombang tersebut. Terjadi pergeseran peak ke arah kiri dimungkinkan karena C=O yang berikatan dengan OH dari β -siklodekstrin menjadi lebih bersifat sebagai ikatan tunggal sehingga elektron O berpindah ke C-N yang membuat ikatannya menjadi lebih dekat. Akibatnya,

energi yang dibutuhkan untuk memvibrasi menjadi lebih besar dan terjadilah pergeseran peak ke arah kiri. Efek ini diduga merupakan efek induksi.

Penurunan intensitas peak juga terlihat pada bilangan gelombang gugus S=O di 1352 cm^{-1} dan 1165 cm^{-1} . Penurunan intensitas peak kompleks inklusi metode *spray drying* baik gugus C=O maupun S=O terlihat lebih besar daripada kompleks inklusi metode *kneading*. Penurunan dan pergeseran intensitas pada gugus S=O terjadi karena efek ikatan hidrogen dan induksi N. Penurunan intensitas disebabkan terjadinya interaksi lemah berupa ikatan hidrogen antara S=O gliklazid dengan OH dari β -siklodekstrin sehingga ikatan S=O menjadi renggang, energi ikatannya turun dan berbanding lurus terhadap penurunan intensitas. Pada pergeseran peak, N yang merupakan pendorong elektron dan memiliki pasangan elektron bebas dapat membentuk intermediet ikatan rangkap pada S-N. S yang dapat berikatan dengan 6 atom lainnya menjadi kelebihan 1 ikatan. Sehingga ikatan S=O putus menjadi S-O⁻ yang lebih renggang dan menyebabkan peak inframerah bergeser ke kanan.

Selanjutnya, peak penunjuk para pada 812 cm^{-1} dan gugus C-C aromatis yang terkait yaitu pada 1597 cm^{-1} dan 1435 cm^{-1} yang terlihat spektrum inframerahnya pada gliklazid murni tidak terlihat lagi pada spektrum inframerah dari kompleks inklusi metode *kneading* maupun metode *spray drying*. Cincin aromatis dari gliklazid terinklusi di dalam rongga β -siklodekstrin juga dengan adanya ikatan nonkovalen berupa ikatan hidrofobik antara -CH₃ gliklazid dengan β -siklodekstrin sehingga pada spektrum inframerah tidak terlihat lagi peak – peak penunjuknya.

Hasil serupa juga pernah disebutkan oleh Hiremath et al di tahun 2008. Terjadi pergeseran peak menunjukkan interaksi lemah antara obat dengan eksipien, yaitu pada gugus amida dan sulfon dari gliklazid. Pengurangan intensitas peak menunjukkan interaksi antara obat dan eksipien, yaitu interaksi antara gugus karbonil dari gliklazid dengan gugus hidroksil dari β -siklodekstrin berupa ikatan hidrogen.

Selain itu, terlihat kehadiran peak baru yang sebelumnya tidak terlihat pada spektrum inframerah gliklazid murni. Pada 1030 cm^{-1} untuk kompleks inklusi metode *spray drying* dan 1028 cm^{-1} untuk kompleks inklusi metode

kneading. Peak tersebut merupakan akibat dari adanya β -siklodekstrin dimana di daerah tersebut merupakan daerah C-O. Hal ini juga disebutkan oleh Winters C.S., York P., dan Timmins P. dalam publikasinya pada tahun 1997 yaitu terlihat peak baru akibat pembentukan kompleks inklusi.

4.4.2 Uji difraksi sinar-X

Karakterisasi kompleks inklusi dengan difraktogram sinar-X dilakukan untuk mengetahui adanya perbedaan bentuk atau sistem kristal pada dua metode yang digunakan untuk membuat kompleks inklusi. Pengujian ini dilakukan pada gliklazid murni dan hasil dari kompleks inklusi.

Hasil karakterisasi difraksi sinar-X menunjukkan intensitas kompleks inklusi menurun baik pada kompleks inklusi metode *kneading* maupun kompleks inklusi metode *spray drying*. Namun, penurunan intensitas paling signifikan terlihat pada difraktogram kompleks inklusi metode *spray drying*.

Menurut persamaan Bragg, jika seberkas sinar-X dijatuhkan pada sampel kristal, bidang kristal itu akan membiaskan sinar-X yang memiliki panjang gelombang sama dengan jarak antar kisi dalam kristal tersebut (hkl). Sinar yang dibiaskan akan ditangkap oleh detektor yang kemudian diterjemahkan sebagai puncak difraksi.

Penurunan intensitas pada kompleks inklusi metode *kneading* dan metode *spray drying* merupakan hasil dari pengurangan kisi kristal gliklazid yang telah mengalami proses kompleksasi dengan β -siklodekstrin. Terlihat pada difraktogram, penurunan intensitas lebih besar terjadi pada kompleks inklusi metode *spray drying* dibandingkan kompleks inklusi metode *kneading*. Hal ini diduga karena proses pembentukan kompleks inklusi dengan metode *spray drying* lebih baik karena dalam bentuk larutan dibandingkan metode *kneading* yang hanya membentuk konsistensi *slurry*, peran *nozzle* berukuran 2-30 μm pada alat *spray dryer* yang menyebabkan terjadinya atomisasi yang lebih optimal, dan terjadinya *heat shock* pada proses *spray drying* akibat pemakaian suhu *inlet* yang tinggi dan suhu *outlet* yang rendah sehingga terjadi penurunan tingkat kristalinitas. Kemungkinan besar telah terjadi perubahan dari bentuk kristal

menjadi bentuk amorf dilihat dari rendahnya intensitas difraktogram, terutama pada kompleks inklusi metode *spray drying*.

Hasil tabulasi dan perhitungan menunjukkan bahwa kristal gliklazid dan kedua kompleks inklusi memiliki struktur kristal yang tersusun atas bidang hkl yang serupa. Berdasarkan *quadratic forms of Miller indices* (lampiran 6) Kristal-kristal tersebut merupakan kristal yang memiliki struktur kubik sederhana (*simple cubic*). Dapat disimpulkan bahwa metode kompleks inklusi yang dilakukan hanya menyebabkan perubahan tampilan luar (*habit*) kristal tetapi tidak mengubah struktur atau sistem kristalnya.

Winters, York dan Timmins di tahun 1997 dalam publikasinya juga menyebutkan bahwa gangguan kisi kristal β -siklodekstrin dengan adanya molekul *guest* (gliklazid) menyebabkan penurunan kristalinitas kompleks yang ditandai dengan terjadinya pengurangan intensitas.

4.4.3 Uji analisis termal

Selain metode XRD yang umum digunakan untuk menentukan sifat kristal, metode analisis termal dengan DSC juga banyak diterapkan. Analisis termal digunakan untuk menentukan pembentukan kompleks inklusi padat dari informasi yang didapatkan berupa sifat peleburan serta fenomena polimorfisme.

Analisis termal yang dilakukan terhadap gliklazid murni, kompleks inklusi metode *kneading* dan kompleks inklusi metode *spray drying* menggunakan *Differential Scanning Calorimetry* (DSC) pada rentang suhu 30°C hingga 350°C dengan laju pemanasan 10°C/menit menunjukkan terjadinya pergeseran dan hilangnya peak endotermik serta penurunan entalpi.

Termogram DSC dari gliklazid murni menunjukkan peak endotermik pada 170,4°C, sesuai dengan titik leburnya. Peak pada 109,2°C dari termogram DSC β -siklodekstrin menunjukkan terjadinya proses dehidrasi pada molekul OH β -siklodekstrin.

Termogram kompleks inklusi gliklazid dan β -siklodekstrin metode *kneading* dan metode *spray drying* menunjukkan terjadinya penurunan titik lebur yang signifikan. Pada kompleks inklusi metode *kneading*, peak terlihat pada 95,3°C dari sebelumnya pada 109,2°C berkaitan dengan proses dehidrasi molekul

OH pada β -siklodekstrin, dan peak pada $165,3^{\circ}\text{C}$ dari sebelumnya pada $170,4^{\circ}\text{C}$ merupakan titik lebur gliklazid yang menunjukkan masih adanya beberapa kristal gliklazid namun tinggi dari peak endoterm tereduksi jauh dibandingkan dengan tinggi dari peak endoterm gliklazid murni. Hal tersebut menunjukkan terjadinya interaksi yang cukup kuat antara gliklazid dan β -siklodekstrin dalam pembentukan kompleks. Kompleks inklusi metode *spray drying* hanya menunjukkan satu peak pada $74,4^{\circ}\text{C}$ yang merupakan titik terjadinya proses dehidrasi β -siklodekstrin. Hilangnya peak endoterm yang menunjukkan titik lebur gliklazid diduga akibat terbentuknya kompleks inklusi antara gliklazid dan β -siklodekstrin dan telah terjadi transisi gelas atau perubahan dari bentuk kristal menjadi bentuk amorf akibat proses *spray drying*.

Termogram DSC juga menunjukkan terjadinya penurunan signifikan terhadap entalpi kompleks inklusi dibandingkan dengan gliklazid murni. Terjadi penurunan entalpi leburan (ΔH) dari gliklazid murni sebesar 119 J/g menjadi $5,32\text{ J/g}$ pada metode *kneading* dan tidak ada pada metode *spray drying*. Selain itu, juga terjadi penurunan entalpi untuk proses dehidrasi β -siklodekstrin dari 333 J/g menjadi 254 J/g pada metode *kneading* dan 228 J/g pada metode *spray drying*. Hal ini sesuai dengan hasil difraksi sinar-X dimana jumlah kisi kristal kompleks inklusi metode *spray drying* paling kecil dibandingkan metode *kneading* dan gliklazid murni. Sehingga hanya dibutuhkan sedikit energi untuk meleburkan kristal-kristal yang ada, baik dari gliklazid maupun yang berasal dari β -siklodekstrin. Terbentuknya kompleks inklusi antara gliklazid dengan β -siklodekstrin serta perubahan bentuk kristal menjadi amorf diduga menjadi faktor yang menyebabkan perubahan pada titik lebur maupun entalpinya.

Hasil serupa pernah disebutkan oleh Hiremath *et al* pada tahun 2008. Hasil penelitian mereka menyebutkan bahwa saat molekul *guest* (gliklazid) masuk ke dalam rongga *host* (β -siklodekstrin), titik lebur, titik didih dan titik sublimasinya biasanya bergeser ke temperatur yang berbeda atau hilang pada temperatur dimana β -siklodekstrin terdekomposisi, dalam hal ini terjadi proses dehidrasi β -siklodekstrin akibat adanya OH dalam cincin siklodekstrin.

4.4.4 Uji kelarutan

Gliklazid yang bersifat hidrofobik berarti tidak dapat terdispersi dengan baik dalam medium aquadest. Sehingga pada uji kelarutan ini digunakan aquadest yang mengandung sejumlah tween. Tiap uji dilakukan dalam 250 ml aquadest yang mengandung 0,25% Tween 20 atau \pm sebanyak 625 mg. Tween yang merupakan surfaktan dapat membantu menurunkan tegangan permukaan aquadest sehingga gliklazid dapat terbasahi dan terdispersi dengan lebih baik di dalam aquadest dan nantinya dapat diukur kelarutannya secara kuantitatif.

Hasil pengujian kelarutan menunjukkan bahwa kompleks inklusi yang dihasilkan dengan metode *kneading* dan *spray drying* dapat meningkatkan kelarutan dari gliklazid. Pada menit ke-15, gliklazid murni terlarut sebesar 23,6%. Kelarutan kompleks inklusi metode *spray drying* menunjukkan peningkatan paling signifikan mencapai 4,3 kali (persentase kelarutan 100,32%) dibandingkan dengan gliklazid murni. Pada kompleks inklusi metode *kneading*, peningkatan kelarutannya mencapai 1,7 kali (persentase kelarutan 39,6%).

Hasil tersebut sesuai dengan hasil difraksi sinar X dimana intensitas paling rendah terdapat pada difraktogram kompleks inklusi *spray drying* yang menunjukkan telah terjadinya perubahan bentuk menjadi amorf. Selain itu, hasil DSC juga mendukung hasil uji kelarutan karena dari termogram kompleks inklusi metode *spray drying* terlihat penurunan peak endoterm paling signifikan akibat kompleksasi dan penurunan derajat kristalinitas. Hasil uji kelarutan pun menunjukkan hasil yang serupa dimana tingkat kelarutan kompleks inklusi paling tinggi. Telah diketahui bahwa salah satu faktor yang mempengaruhi kelarutan adalah kristalinitas suatu senyawa. Selain itu, kecepatan kelarutan kompleks inklusi metode *spray drying* lebih tinggi dibandingkan kompleks inklusi metode *kneading* karena dapat mencapai ukuran partikel hingga mikrometer dengan adanya *nozzle* penyemprot larutan yang ada dalam alat berukuran 2-30 μ m. Semakin amorf suatu senyawa semakin cepat kelarutannya dalam suatu medium karena ukurannya semakin kecil, luas permukaan semakin besar dan semakin mudah terbasahi oleh pelarut.

4.4.5 Uji disolusi

4.4.5.1 Kompleks inklusi dalam medium HCl 0,1 N

Uji disolusi dilakukan pada serbuk gliklazid murni, kompleks inklusi metode *kneading* dan metode *spray drying* dalam interval waktu menit ke-10, 20, 30, 40, 50, dan 60. Hasil pengujian menunjukkan bahwa kompleks inklusi yang dihasilkan dengan metode *kneading* dan *spray drying* dapat meningkatkan kecepatan disolusi dari gliklazid. Dalam kurun waktu 1 jam, jumlah gliklazid murni yang terdisolusi sebesar 13,24%. Persentase kelarutan gliklazid dalam kompleks inklusi metode *kneading* sebesar 99,43% sedangkan dalam kompleks inklusi metode *spray drying* sebesar 54,88%. Pada kompleks inklusi metode *kneading* terjadi peningkatan mencapai 7,5 kali, sedangkan untuk kompleks inklusi metode *spray drying* 4,2 kali (tabel 4.6).

Tabel 4.6 Perbandingan komponen yang terdapat pada uji disolusi dan uji kelarutan

Komponen	<i>Kneading</i>	Disolusi	Kelarutan	<i>Spray Drying</i>	Disolusi	Kelarutan
Gliklazid	+	√	√	+	√	√
Beta-siklodekstrin	+	√	√	+	√	√
Etanol	+			+		
NaOH				+	√	√
HCl		√			√	
H ₂ O		√	√		√	√
Hasil (%)		99,43	73,40		54,88	100,32

Keterangan:

+: komponen yang terdapat pada pembuatan kompleks inklusi

√: komponen yang kemungkinan berinteraksi saat uji dilakukan

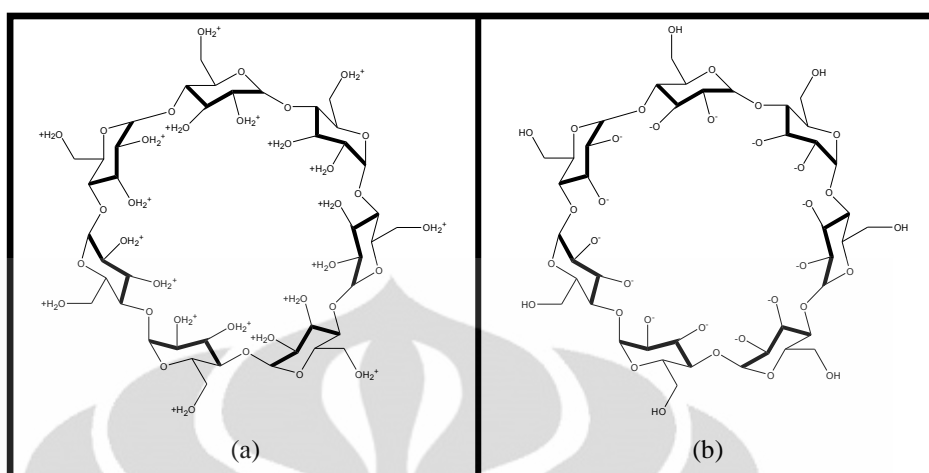
√: terjadi interaksi membentuk garam anorganik NaCl

Pada kompleks inklusi metode *kneading*, terdapat tiga komponen utama ketika proses pembuatan berlangsung, yaitu gliklazid, beta siklodekstrin, dan etanol yang kemudian menguap pada proses pengeringan. Sehingga ketika dilakukan uji disolusi, akan terjadi interaksi antara gliklazid-beta siklodekstrin dengan HCl dan H₂O sebagai medium disolusinya. Peningkatan persentase gliklazid yang terdisolusi pada kompleks inklusi *kneading* cukup besar

dimungkinkan karena adanya efek protonasi HCl terhadap gugus hidroksil β -siklodekstrin (gambar 4.8 a). Gugus OH β -siklodekstrin terlibat ikatan ionik dengan H^+ dari HCl membentuk $-OH_2^+$ yang berperan dalam terdisolusinya kompleks inklusi (tabel 4.6). Selain itu, penurunan derajat kristalinitas memegang peranan penting terhadap peningkatan gliklazid yang terdisolusi sesuai dengan hasil karakterisasi, baik dengan FTIR, XRD, maupun DSC.

Pada pembuatan kompleks inklusi metode *spray drying*, terdapat komponen tambahan berupa NaOH, selain gliklazid, beta siklodekstrin, dan etanol seperti halnya pada pembuatan kompleks inklusi metode *kneading*. Etanol dalam larutan akan menguap seiring dilakukannya proses *spray drying*. Sehingga saat disolusi berlangsung, gliklazid-beta siklodekstrin dan Na akan berinteraksi dengan HCl dan H_2O sebagai medium disolusinya. Dari tabel 4.6 terlihat bahwa persentase gliklazid yang terdisolusi dari kompleks inklusi metode *spray drying* lebih rendah dibandingkan metode *kneading*. Hal tersebut diduga karena pada pembuatan kompleks inklusi *spray drying* digunakan pelarut campuran yang bersifat basa berupa NaOH 0,1 N-etanol sehingga kemungkinan terjadi deprotonasi pada OH dari beta siklodekstrin (gambar 4.8 b). Walaupun telah dilakukan netralisasi dengan penambahan HCl 0,1 N tidak tertutup kemungkinan masih ada yang berbentuk O^- dan dapat berikatan dengan kation Na^+ dari pelarut. Ketika dilakukan uji disolusi dalam medium HCl 0,1 N, ikatan O^-Na^+ pada unit-unit glukopiranososa β -siklodekstrin yang terbentuk dapat putus dan Na^+ bereaksi dengan medium HCl membentuk garam anorganik NaCl yang mengakibatkan solven bekerja lebih karena melarutkan garam tersebut, selain tentunya melarutkan kompleks inklusi gliklazid-beta siklodekstrin.

Selain itu, terdapat kemungkinan terjadinya efek ion senama. Saat netralisasi larutan *spray drying*, terjadi penggaraman membentuk garam NaCl yang kemungkinan tetap ada setelah dilakukan proses *spray drying*. Ketika diuji disolusi dalam medium HCl, terjadi penambahan konsentrasi ion Cl^- yang dapat menggeser kesetimbangan sehingga jumlah NaCl yang larut menjadi berkurang. Hal ini tidak berlaku pada uji kelarutan kompleks inklusi *spray drying* mengingat medium yang digunakan adalah aquadest sehingga tidak ada efek ion senama dalam proses pelarutannya.



[sumber: Olahan penulis dengan ChemDraw Net 7.0]

Gambar 4.8 Struktur beta siklodekstrin yang mengalami protonasi dan deprotonasi

Gaidamauskas *et al* (2009) dalam publikasinya menyebutkan bahwa peningkatan pH larutan dapat menyebabkan terjadinya deprotonasi gugus OH pada atom karbon sekunder C-2 dan C-3 dari unit glukopiranosida β -siklodekstrin. Lebih lanjut lagi, Szejtli (1988) mengungkapkan bahwa stabilitas dan kelarutan kompleks yang terbentuk dapat dipengaruhi oleh garam anorganik melalui efek dehidrasinya dengan terjadinya kristalisasi sehingga menurunkan kelarutan.

Dari penjelasan diatas, dapat ditarik kesimpulan bahwa terdeprotonasinya OH siklodekstrin, pembentukan garam, dan efek ion senama kemungkinan menjadi penyebab rendahnya uji disolusi kompleks inklusi metode *spray drying*.

4.4.5.2 Kompleks inklusi dalam medium dapar fosfat pH 6,8

Disolusi dalam medium dapar fosfat pH 6,8 dilakukan untuk melihat disolusi pada medium dan pH yang berbeda (pH basa). Hasil disolusi dalam waktu 1 jam menunjukkan persentase terdisolusi gliklazid dalam kompleks inklusi metode *kneading* serupa dengan metode *spray drying*. Persentase terdisolusi *kneading* sebesar 109,8%, *spray drying* sebesar 96,8%, dan untuk gliklazid murni sebesar 13,5%. Hasil ini berbeda dengan hasil disolusi pada medium asam dimana gliklazid yang terdisolusi dari kompleks inklusi metode *spray drying* jauh lebih rendah dibandingkan dengan kompleks inklusi metode *kneading*. Hal ini kemungkinan karena adanya pengaruh medium disolusi berupa HCl 0,1 N dengan

efek ion senamanya yang menyebabkan persentase gliklazid yang terdisolusi menjadi rendah karena dari hasil disolusi dalam medium dapar fosfat pH 6,8 ini, persentase disolusi kompleks inklusi metode *spray drying* tidak jauh berbeda dengan kompleks inklusi metode *kneading*.

4.4.5.3 Kompleks inklusi bentuk tablet dalam medium HCl 0,1 N

Uji disolusi bentuk sediaan tablet dilakukan terhadap tablet gliklazid, tablet kompleks inklusi metode *kneading*, dan tablet campuran fisik. Terdapat beberapa alasan yang mendasari tidak dibentuknya kompleks inklusi metode *spray drying* menjadi sediaan tablet untuk dilakukan uji disolusi, yaitu efisiensi metode yang rendah, metode lebih kompleks, dan uji disolusi serbuk yang lebih rendah daripada metode *kneading*. Faktor efisiensi pada pembuatan kompleks inklusi menjadi pertimbangan karena pada kompleks inklusi metode *spray drying* efisiensi hanya 46,4%, sedangkan pada kompleks inklusi metode *kneading* mencapai 88,2% dari berat awal. Selain itu, metode pembuatan kompleks inklusi metode *kneading* lebih sederhana dibandingkan dengan metode *spray drying* yang memerlukan alat *spray dryer*. Alasan ketiga yang mendasari tidak dibentuknya kompleks inklusi metode *spray drying* karena hasil uji disolusinya yang rendah baik dalam medium asam dan basa. Sehingga hanya dipilih kompleks inklusi metode *kneading* dari dua metode pembuatan kompleks inklusi awal untuk kemudian dikempa langsung menjadi tablet dengan tambahan eksipien yang sesuai.

Pembuatan tablet kompleks inklusi metode campuran fisik dilakukan karena caranya yang hanya mencampurkan zat aktif dengan eksipien tanpa ada proses kimia atau fisika di dalamnya seperti halnya metode pembuatan tablet secara umum sehingga dapat digunakan sebagai suatu pembanding. Hasil disolusi tablet campuran fisik ini dibandingkan dengan hasil disolusi dari tablet gliklazid dan tablet *kneading*. Persentase terdisolusi setelah 1 jam untuk tablet gliklazid standar sebesar 21,99%, tablet kompleks inklusi metode campuran fisik sebesar 13,79% dan tablet kompleks inklusi metode *kneading* sebesar 95,14%.

Dari persentase gliklazid dalam tablet yang terdisolusi tersebut terlihat adanya peningkatan disolusi gliklazid murni yang dikempa langsung menjadi

tablet dibandingkan dalam bentuk serbuk, yaitu dari 13,24% menjadi 21,99%. Hal tersebut diduga terjadi karena gliklazid terhidrofilisasi dengan avicel dalam tablet.

Peningkatan persentase terdisolusi pada tablet kompleks inklusi metode *kneading* terhadap tablet kompleks inklusi gliklazid murni sebesar 4,3 kali. Kompleks inklusi metode *kneading* diketahui optimal dalam meningkatkan kecepatan disolusi baik dalam bentuk serbuk maupun ketika telah dicetak menjadi tablet.

Pada kompleks inklusi metode campuran fisik yang dikempa menjadi tablet, terlihat hasil disolusinya lebih kecil daripada gliklazid murni yang dibuat menjadi tablet. Hal ini dimungkinkan karena adanya β -siklodekstrin yang masih berupa kristal dan justru menghambat pelepasan gliklazid dalam medium disolusi. Perbedaan hasil disolusi tablet kompleks inklusi metode campuran fisik dengan metode *kneading* dimungkinkan karena pada proses pembuatan kompleks inklusi metode *kneading* terjadi reduksi bentuk kristal β -siklodekstrin, sedangkan pada campuran fisik tidak terjadi penurunan derajat kristalinitas karena tidak adanya gaya fisika berupa penggerusan dalam lumpang seperti halnya pada metode *kneading*. Selain itu, kemungkinan terbentuknya kompleks inklusi yang dapat meningkatkan kecepatan disolusi gliklazid dengan metode campuran fisik juga lebih rendah karena tidak ada proses pengembangan β -siklodekstrin dalam pelarut seperti halnya pada metode *kneading*. Hal inilah yang diduga mempengaruhi rendahnya hasil disolusi tablet kompleks inklusi gliklazid-beta siklodekstrin metode campuran fisik dibandingkan dengan tablet gliklazid murni maupun tablet kompleks inklusi metode *kneading*.

BAB 5

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

1. Hasil karakterisasi menunjukkan terbentuknya kompleks inklusi gliklazid-beta siklodekstrin yang dibuat dengan metode *kneading* maupun metode *spray drying*.
2. Kelarutan dan kecepatan disolusi gliklazid dalam kompleks inklusi metode *kneading* lebih tinggi dibandingkan dengan gliklazid baik dalam bentuk serbuk maupun tablet.

5.2 Saran

1. Dilakukan uji disolusi terbanding antara tablet yang mengandung kompleks inklusi gliklazid-beta siklodekstrin dengan tablet yang beredar dipasaran.
2. Dilakukan uji *in vivo* untuk mengetahui bioavailabilitas gliklazid dalam tubuh.

DAFTAR REFERENSI

- Abdou, H.M. (1989). *Dissolution, Bioavailability and Bioequivalence*. Pennsylvania: Mark Publishing, 11, 53, 265.
- Abou-Auda, H.S., Bawazir, S.A., Asiri, Y.A., Gubara, O.A., Al-Hadiya, B.M. (2006). Studies on Solubility, Bioavailability and Hypoglycemic Activity of Gliclazide β -cyclodextrin Complexes. *International Journal of Pharmacology*, 2, (6), 656-663.
- Aleem, O.M., Patil, A.L., Pore, Y.V., Kuchekar, B.S. (2008). *Cyclodextrin in Pharmaceuticals: An Overview*. <http://www.pharmainfo.net/pharma-student-magazine/cyclodextrins-pharmaceuticals-overview-0>. (29 Des. 2010, pukul 10.59 WIB.)
- American Pharmaceutical Association. (1994). *Handbook of Pharmaceutical Excipients, second edition*. London: The Pharmaceutical Press, 84-87, 462-466, 494-497, 519-521.
- Banker, G., & Anderson, N. (1986). *Tablet* dalam: Lachman L., Lieberman H.A., and Kaning J.L. (Ed). *Teori dan Praktek Farmasi Industri Vol. II, Edisi ketiga*. (1994). Jakarta: UI Press, 643-705.
- Bekers, O., Uijtendaal, E.V., Beijnen, J.H., Butt, A., Underberg, W.J.M. (1991). Cyclodextrins in the Pharmaceutical Field. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 17, (11), 1503-1549.
- Biswal, S., Sahoo, J., Murthy, P.N., Giradkar, R.P., Avari, J.G. (2008). Enhancement of Dissolution Rate of Gliclazide Using Solid Dispersions with Polyethylene Glycol 6000. *AAPS PharmSciTech*, 9, (2), 563-569.
- Challa, R., Ahuja, A., Ali, J., Khar, R.K. (2005). Cyclodextrin in Drug Delivery: An Updated Review. *AAPS PharmSciTech*, 6, (2) Article 43, E329-E350.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. (1995). *Farmakope Indonesia edisi IV*. Jakarta.
- Doiphode, D., Gaikwad, S., Pore, Y., Bhanudas, K., Late, S. (2008). Effect of β -cyclodextrin Complexation on Physicochemical Properties of Zaleplon. *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocylic Chemistry*, 62, 43-50.

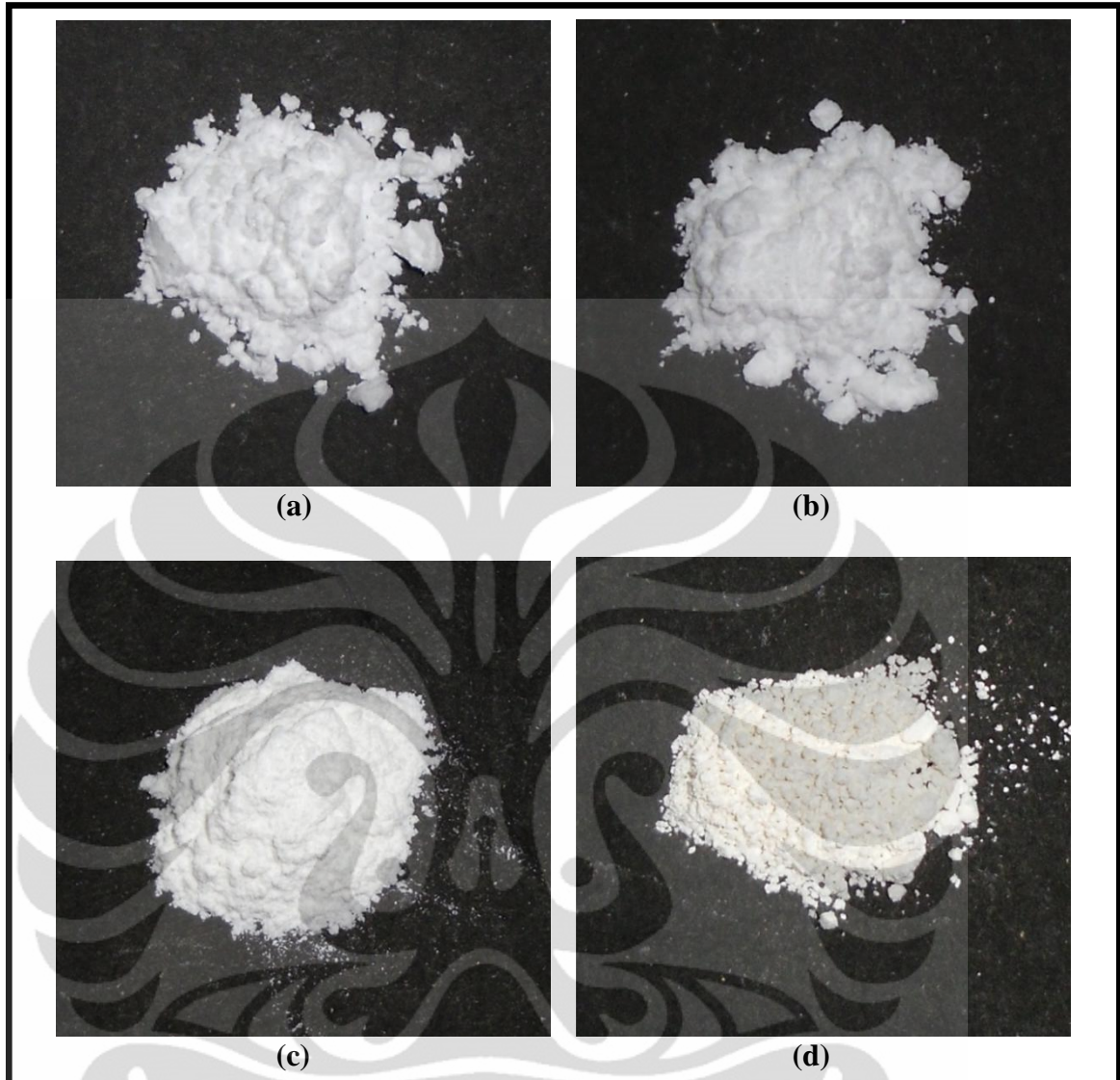
- Gaidamauskas, E., Norkus, E., Butkus, E., Crans, D.C., Grinciene, G. (2009). Deprotonation of β -cyclodextrin in alkaline solutions. *Carbohydrate Research*, 344, 250-254.
- Giron, D. (2007). Thermal Analysis of Drugs and Drug Products and Suryanarayanan, R. (2007). X-Ray Powder Diffractometry in: Swarbrick, J. (Ed.). (2007). *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology 3rd edition volume 6*. USA: Pharmaceutech, 3726-3727, 4103.
- Hanson, W.A. (1991). *Handbook of Dissolution Testing*. Oregon: Aster, 13-14.
- Harmita. (2006). *Buku Ajar Analisis Fisikokimia*. Depok: Departemen Farmasi FMIPA UI, 55-59.
- Hiremath, S. N., Raghavendra, R. K., Sunil, F., Danki, L. S., Rampure, M. V., Swamy, P. V., Bhosale, U. V. (2008). Dissolution Enhancement of Gliclazide by Preparation of Inclusion Complexes with β -cyclodextrin. *Asian Journal of Pharmaceutics*, 73-76.
- IUPAC Compendium of Chemical Terminology. (1997). *Inclusion Compound (Inclusion Complex)*. <http://old.iupac.org/goldbook/I02998.pdf>. (29 Des. 2010, pukul 09.53 WIB.)
- Lieberman, H.A., Lachman, L., & Schwartz, J.B. (Eds.). (1989). *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets Volume 1 Second Edition, Revised and Expanded*. New York: Marcel Dekker, 5, 17.
- Manca, M. L., Zaru, M., Ennas, G., Valenti, D., Sinico, C., Loy, G., Fadda, A. M. (2005). Diclofenac- β -Cyclodextrin Binary Systems: Physicochemical Characterization and In vitro Dissolution and Diffusion Studies. *AAPS PharmSciTech*, 6, (3) Article 58, E464.
- Martin, A., Swarbrick, J., & Cammarata, A. (1990). *Farmasi Fisik Dasar-dasar Kimia Fisik dalam Ilmu Farmasetik, Vol.1, Edisi ketiga*, (Yoshita, Penerjemah). Jakarta: UI Press, 558-560, 581-582.
- Merck and co. (2001). *The Merck Index Thirteenth Edition*. New Jersey: Whitehouse Station.
- Mohanachandran, P.S., Sindhumol, P.G., & Kiran, T.S. (2010). Enhancement of Solubility and Dissolution Rate: An Overview. *Pharmacie Globale (International Journal of Comprehensive Pharmacy)*, 4, (1 1), 1-8.

- Mosher, G., & Thompson, D. O. (2002). *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology 2nd edition*. Newyork: Marcel Dekker, 1531-1558.
- Moyano, J. R., Blanco, M. J. A., Gines, J. M., Giordano, F. (1997). Solid State Characterization and Dissolution Characteristics of Gliclazide Beta-Cyclodextrin Inclusion Complexes. *International Journal of Pharmaceutics*, 48, 211.
- Parikh, D. M. (1997). *Handbook of Pharmaceuticals Granulation Technology*. New York: Marcel Dekker, 48.
- Patil, J. S., V., Kadam D., C., Marapur S., V., Kamalapur, M. (2010). Inclusion Complex System; A Novel Technique to Improve The Solubility and Bioavailability of Poorly Soluble Drugs: A Review. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 29-32.
- Patil, M. P., & Gaikwad, N. J. (2009). Preparation and Charazterization of Gliclazide-Polyethylene Glycol 4000 Solid Dispersions. *Acta Pharmaceutica*, 5, 57-65.
- Polderman, J. (1990). *Introduction to Pharmaceutical Production*. Amsterdam: Novib, The Hague, 94.
- Prabagar, Balakrishnan, Yoo, Bong-Kyu, Woo, Jong-Soo, Kim, Jung-Ae, Rhee, Jong-Dal, Piao, Ming Guan, Choi, Han-Gon, Yong, Chul Soon. (2007). Enhanced Bioavailability of Poorly Water-Soluble Clotrimazole by Inclusion with β -Cyclodextrin. *Archives of Pharmacal Research*, 30, (2), 249-254.
- Rowe, R. C., Sheskey, P. J., & Owen, S. C. (Ed.). (2006). *Pharmaceutical Excipients 5*. Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association.
- Sekhon, B. S. (2010). Microwave-Assisted Pharmaceutical Synthesis: An Overview. *International Journal of PharmTech Research*, 2, (1), 827-833.
- Shangraw, R.F. (1990). *Compressed Tablets by Direct Compression* in: Chang, Rong-Kun, & Robinson, J. K. (1990). *Pharmaceutical Dossage Form: Tablet, vol.1*. New York: Marcel Dekker, 195-220.
- Shewale, B. D., Fursule, R. A., & Sapkal, N. P. (2008). Effect of pH and Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin on Solubility and Stability of Gliclazide. *International Journal and Health Research*, 1, (2), 95-99.

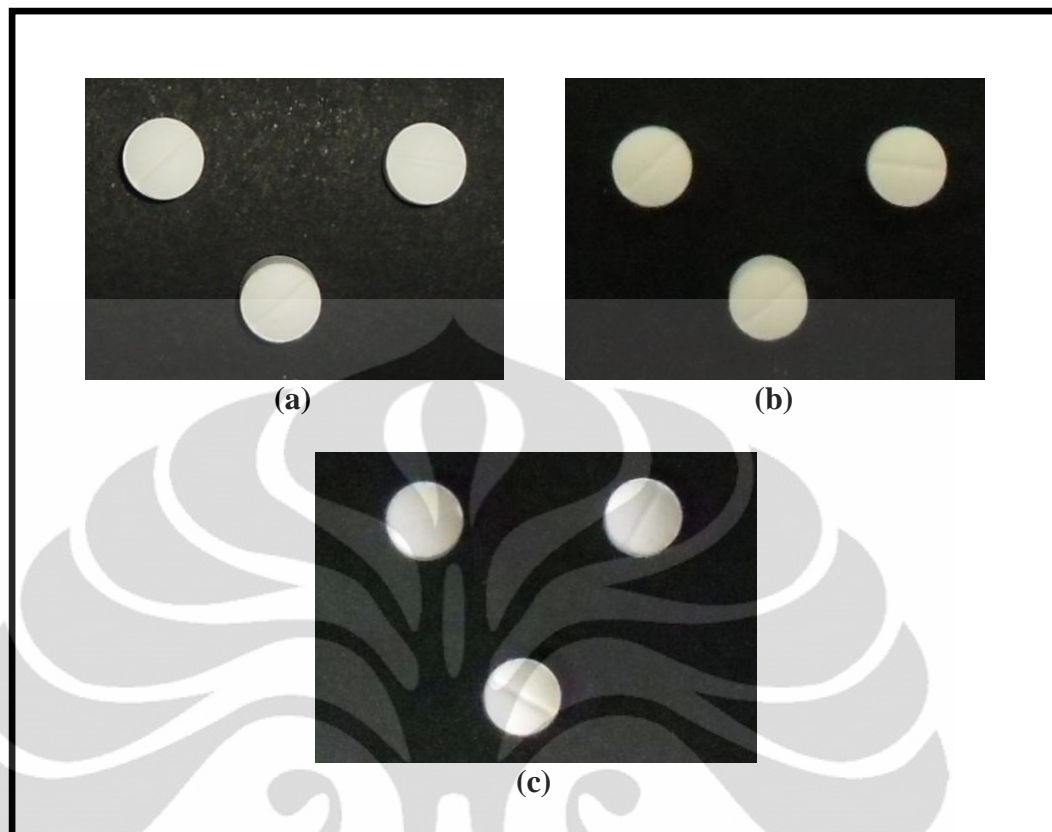
- Suherman, S.K. (2007). *Insulin dan Antidiabetik Oral* dalam: Gunawan, S.G. (Ed.). (2007). *Farmakologi dan Terapi edisi 5*. Jakarta: Departemen Farmakologi dan Terapeutik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, 490.
- Sweetman, S. C. (Ed.). (2007). *Martindale: The Complete Drug Reference*. The Pharmaceutical Press.
- Szejtli, J. (1988). *Cyclodextrin Technology*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 104-106.
- Szejtli, J., Frömming, Karl-Heinz. (1994). *Cyclodextrin in Pharmacy*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 6-15.
- The Pharmaceutical Press. (1984). *The Pharmaceutical Codex 12th Ed*. London.
- Uekama, K. (2004). Design and Evaluation of Cyclodextrin-Based Drug Formulation. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 52, 900-915.
- Varshosaz, J., Talari, R., Mostafavi, S.A., Nokhodchi, A. (2008). Dissolution Enhancement of Gliclazide Using In Situ Micronization by Solvent Change Method. *Powder Technology*, 187, 222-230.
- Voigt, R. (1995). Buku Pelajaran Teknologi Farmasi Edisi V. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press, 594.
- Winters, C.S., York, P., & Timmins, P. (1997). Solid State of a Gliclazide:Beta-Cyclodextrin Complex. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 5, 209-214.



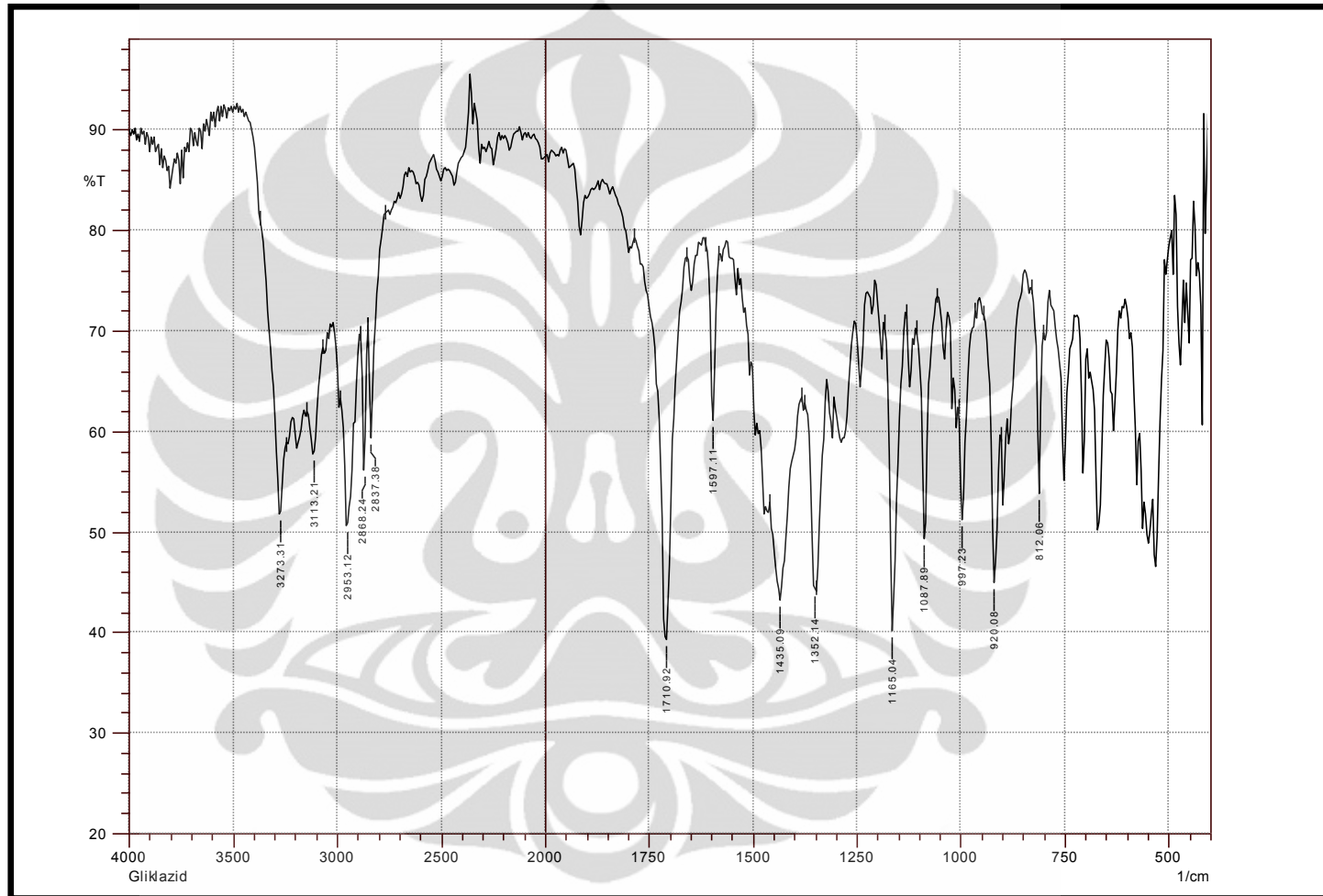
GAMBAR



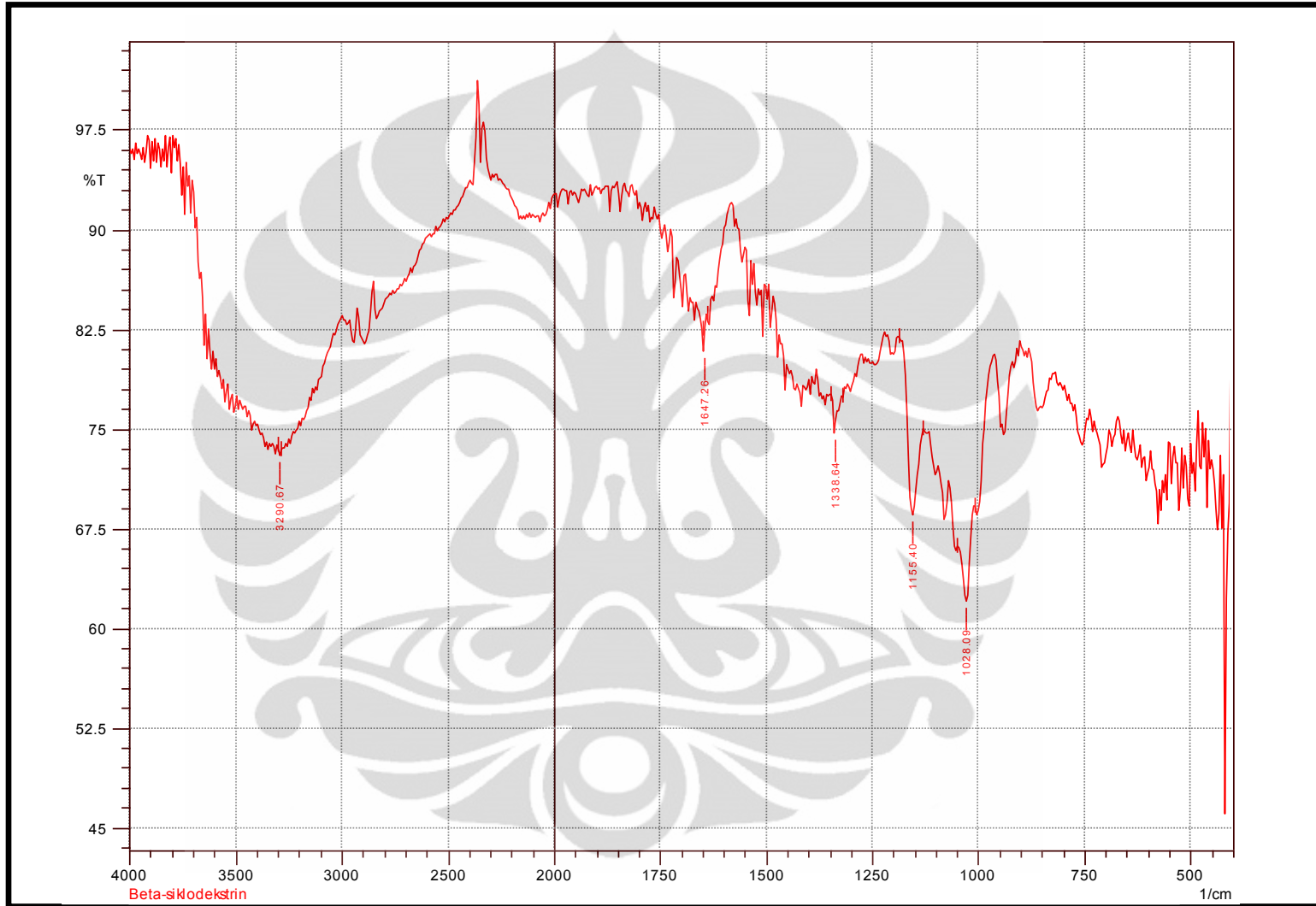
Gambar 4.9 Makroskopis dari serbuk gliklazid (a), beta siklodekstrin (b), kompleks inklusi metode *kneading* (c), kompleks inklusi metode *spray drying* (d)



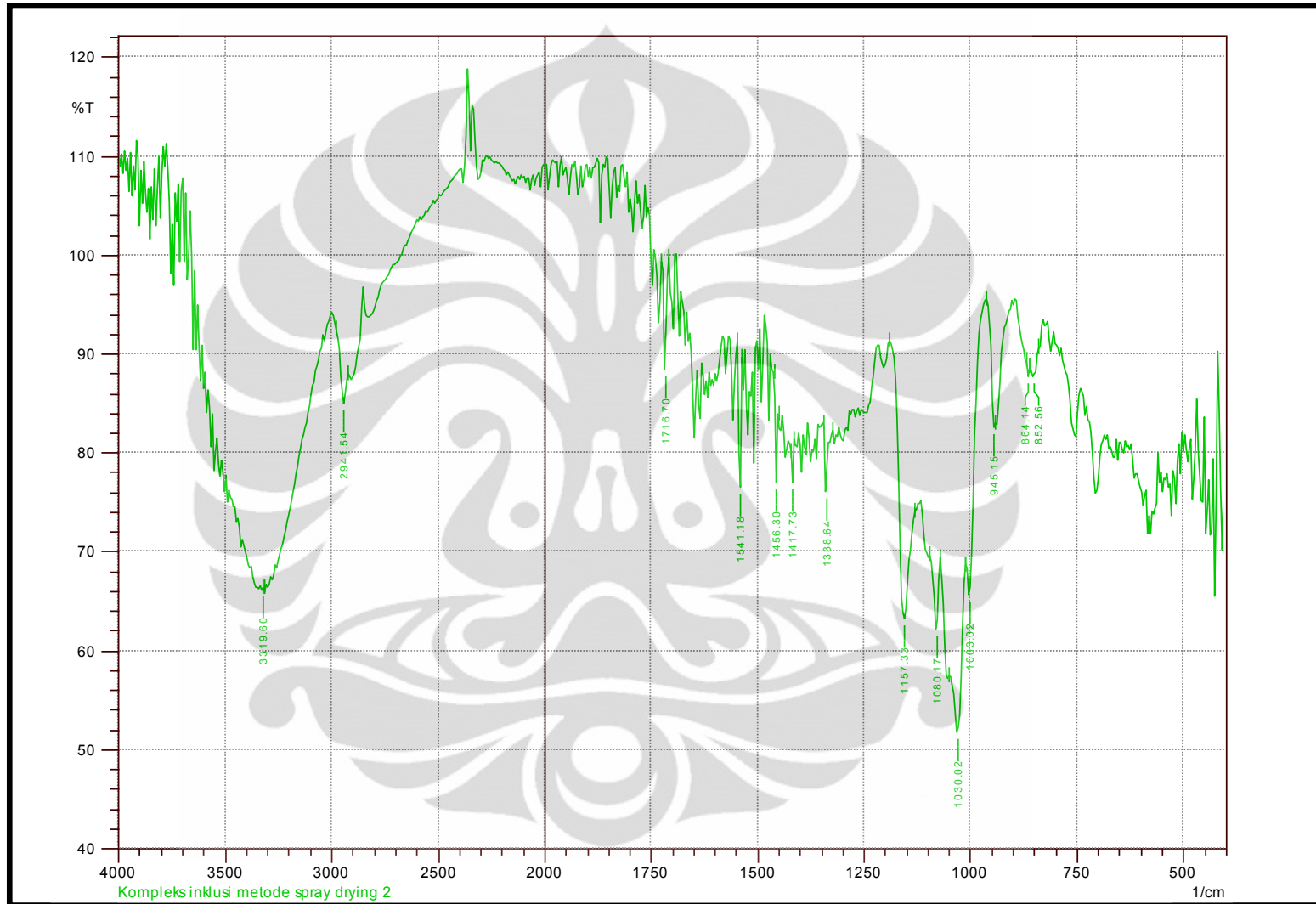
Gambar 4.10 Tablet gliklazid (a), kompleks inklusi metode *kneading* (b), kompleks inklusi metode campuran fisik (c)



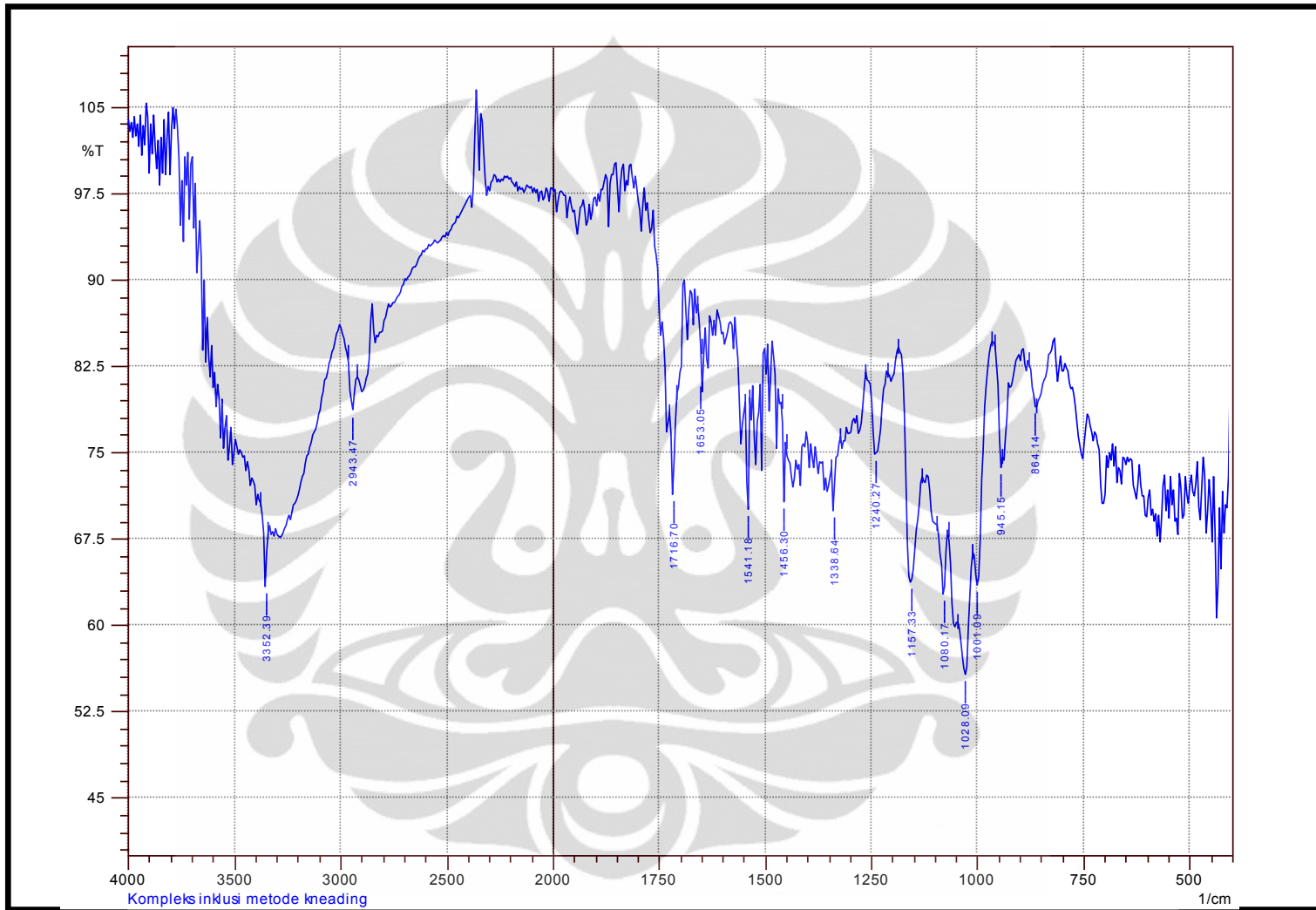
Gambar 4.11 Spektrum inframerah gliklazid



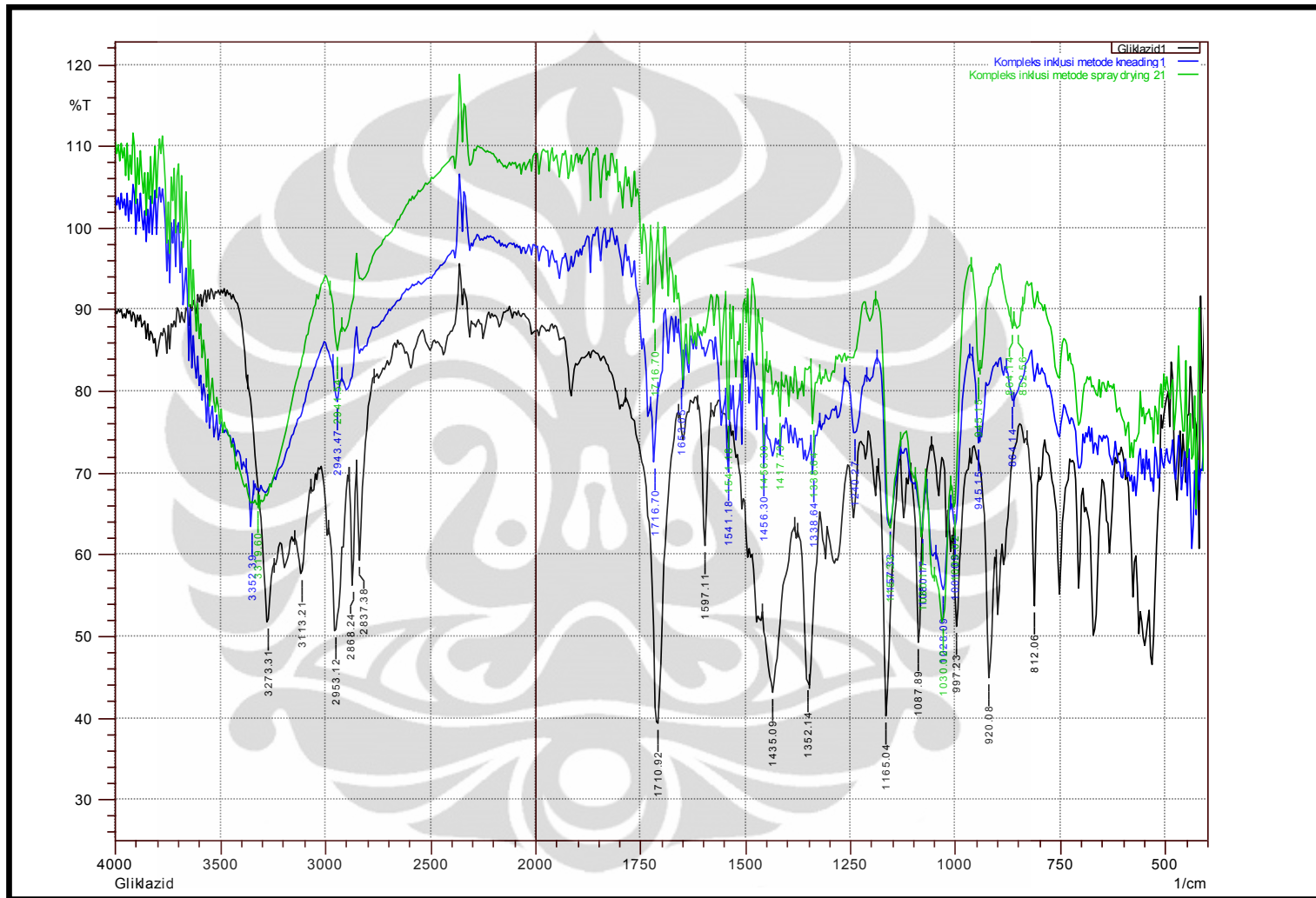
Gambar 4.12 Spektrum inframerah beta siklodekstrin



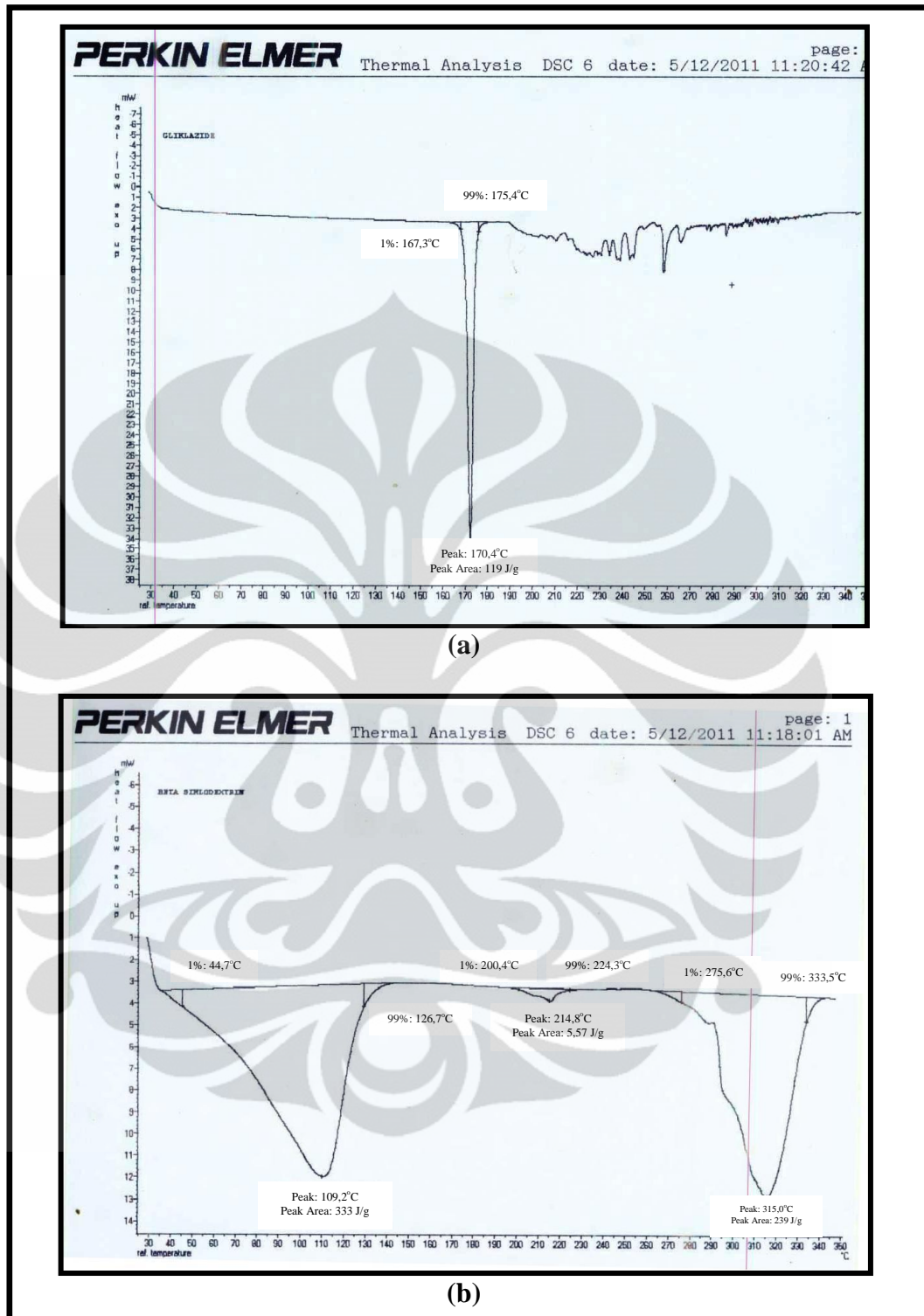
Gambar 4.13 Spektrum inframerah kompleks inklusi metode *spray drying*



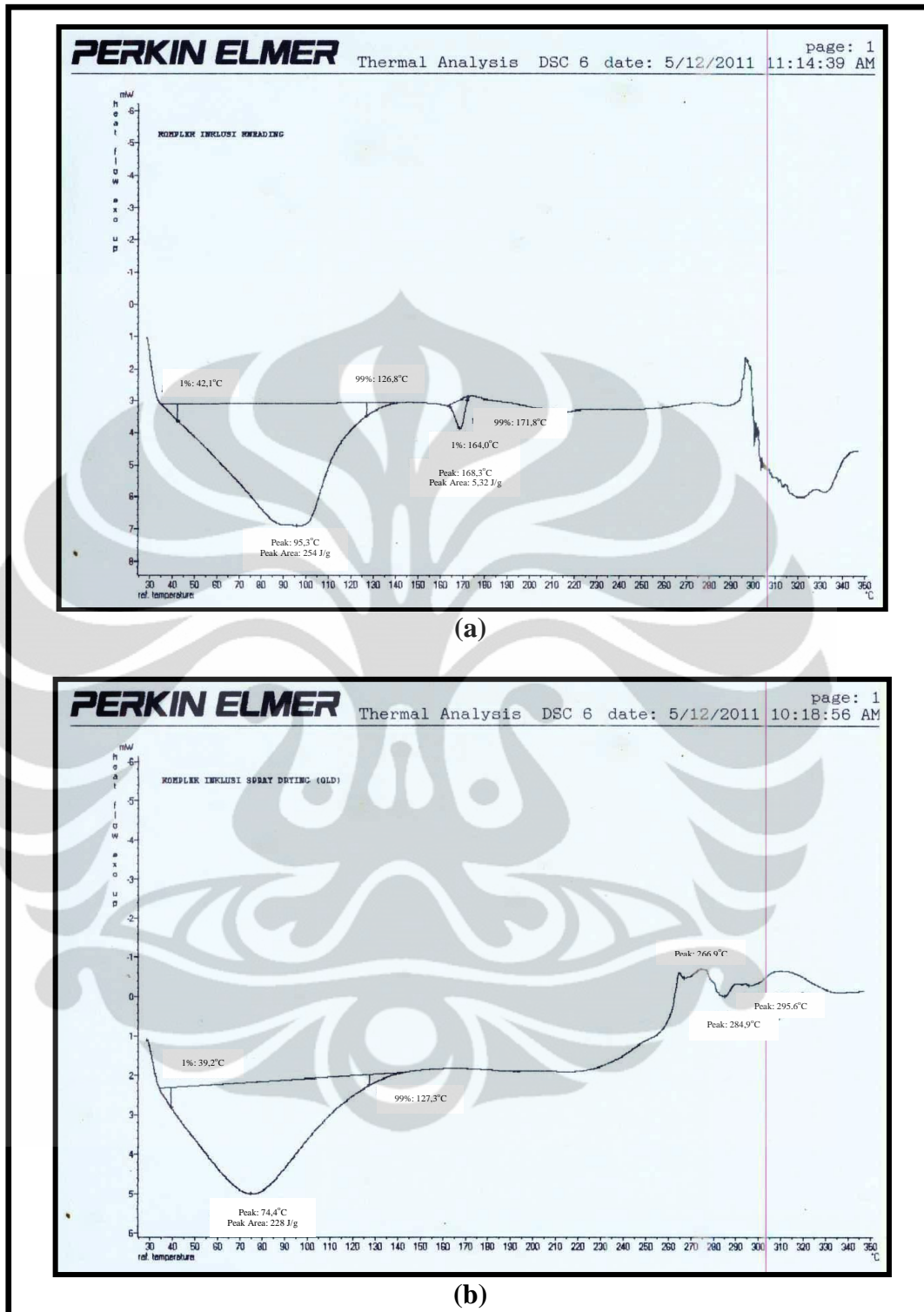
Gambar 4.14 Spektrum inframerah kompleks inklusi metode *kneading*



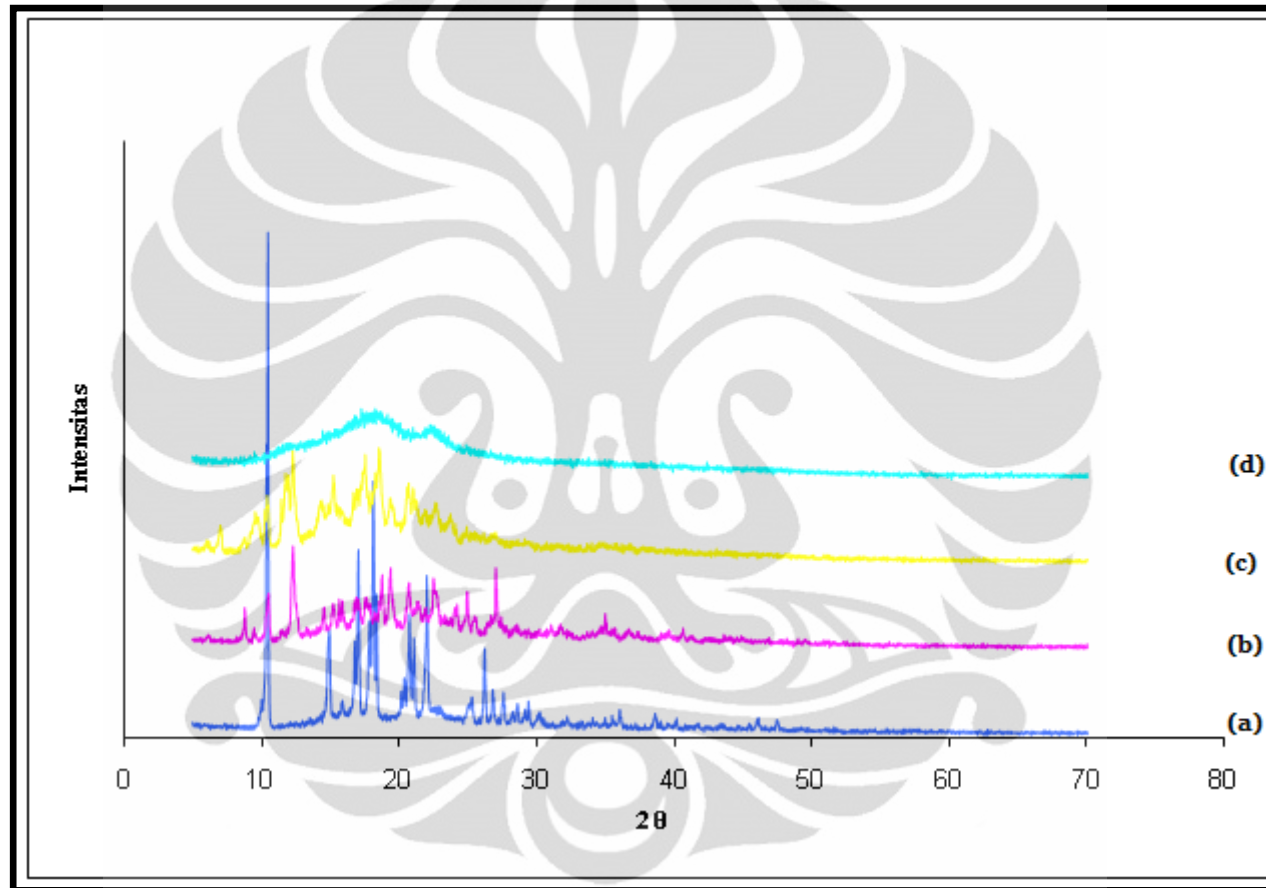
Gambar 4.15 Spektrum *overlay* gliklazid (hitam), kompleks inklusi metode kneading (biru), dan kompleks inklusi metode *spray drying* (hijau)



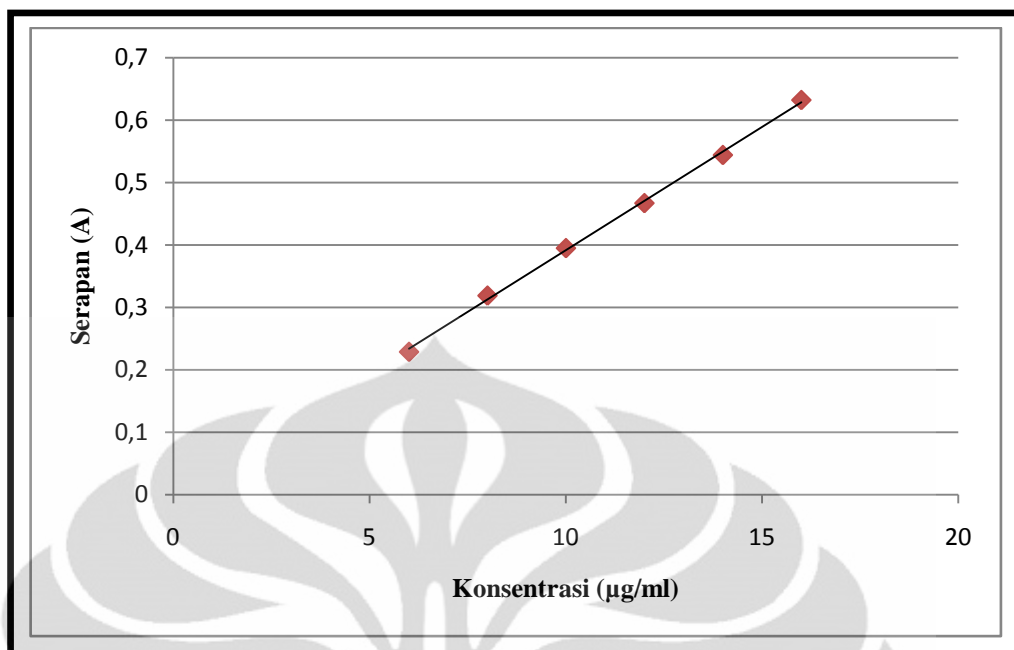
Gambar 4.16 Termogram *Differential Scanning Calorimetry* (DSC) dari gliklazid (a), beta siklodekstrin (b)



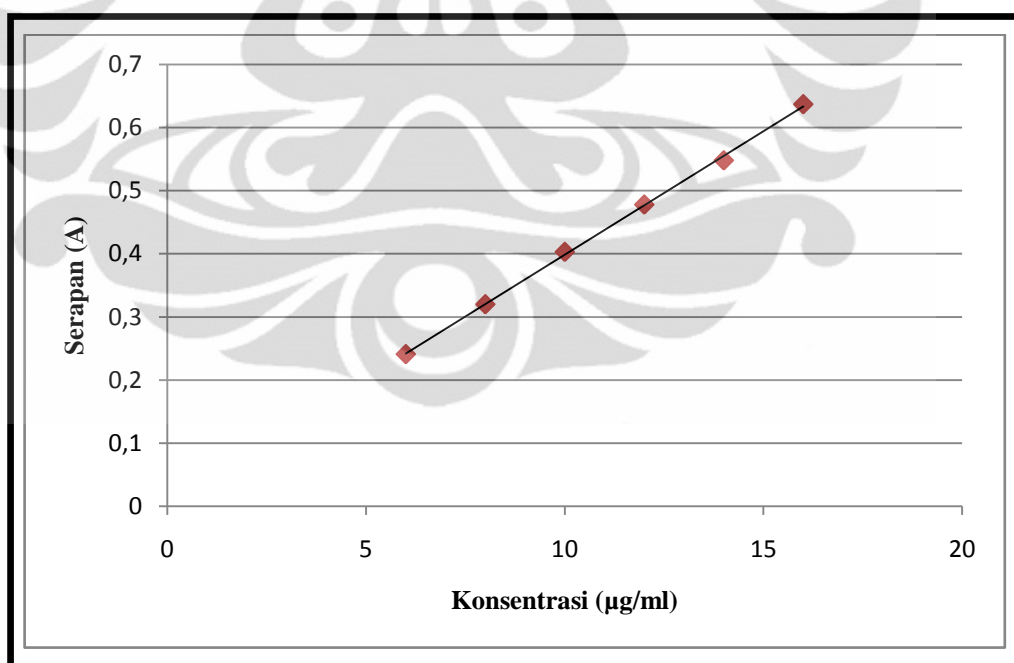
Gambar 4.17 Termogram *Differential Scanning Calorimetry* (DSC) dari kompleks inklusi metode *kneading* (a), kompleks inklusi metode *spray drying* (b)



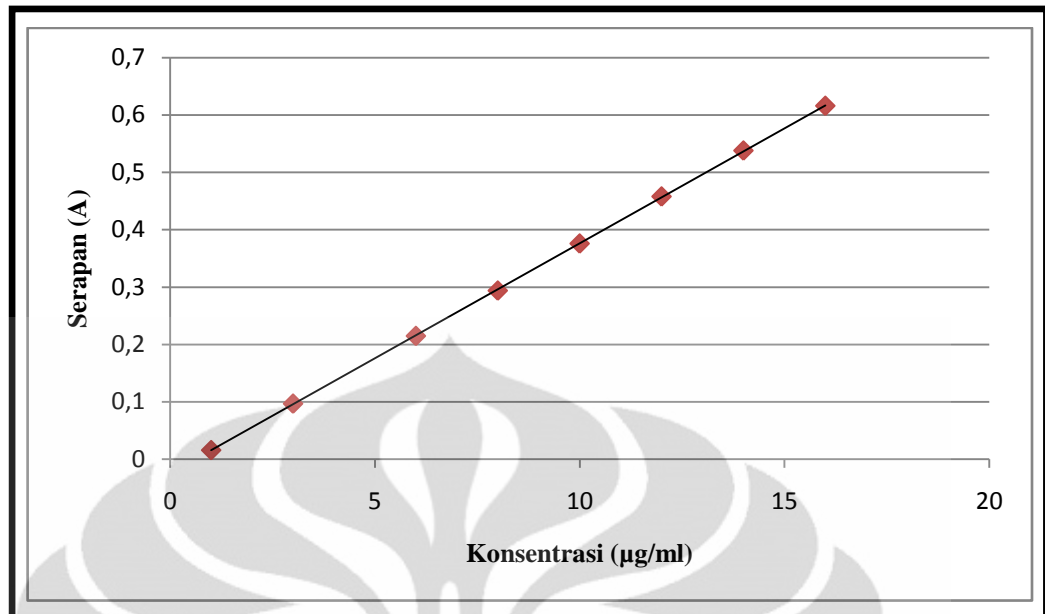
Gambar 4.18 Pola difraktogram XRD dari gliklazid (a), beta siklodekstrin (b), kompleks inklusi metode *kneading* (c), kompleks inklusi metode *spray drying* (d)



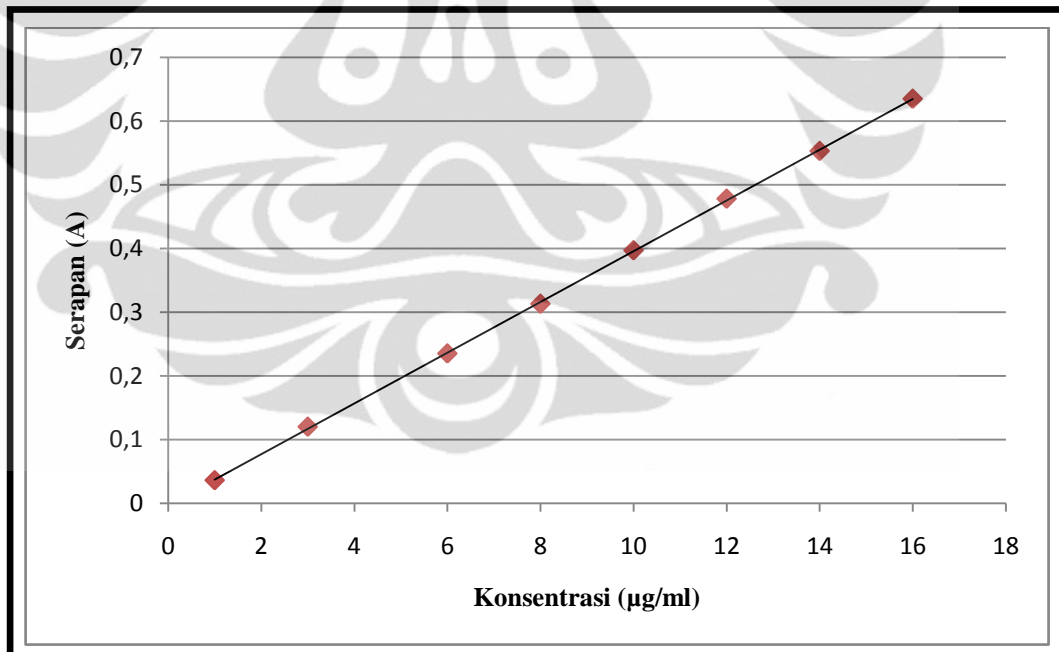
Gambar 4.19 Grafik linearitas gliklazid dalam medium aquadest pada panjang gelombang 225,8 nm dengan persamaan $y = -0,003029 + 0,039457 x$; $r = 0,9994$



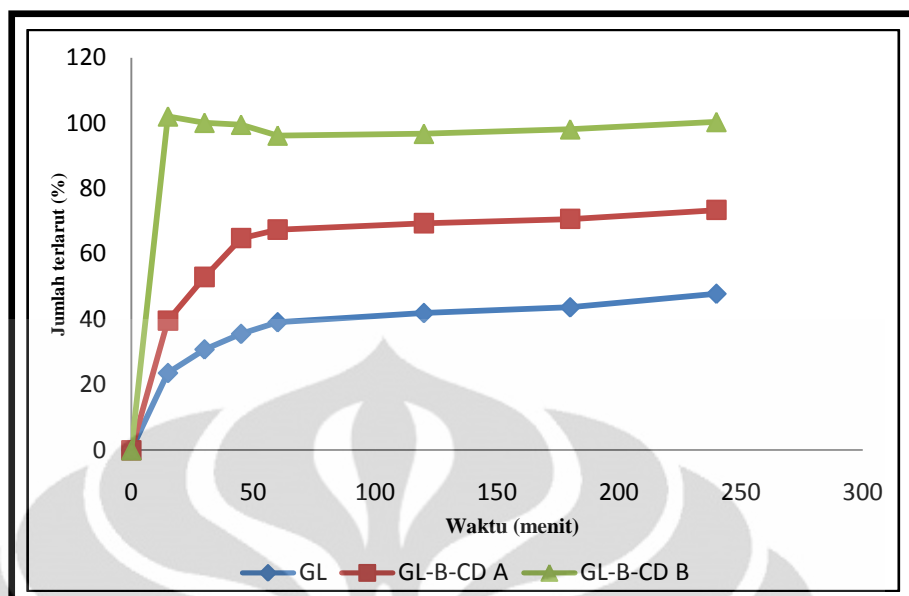
Gambar 4.20 Grafik linearitas gliklazid dalam medium NaOH 0,1 N pada panjang gelombang 225,8 nm dengan persamaan $y = -0,007419 + 0,039129 x$; $r = 0,9996$



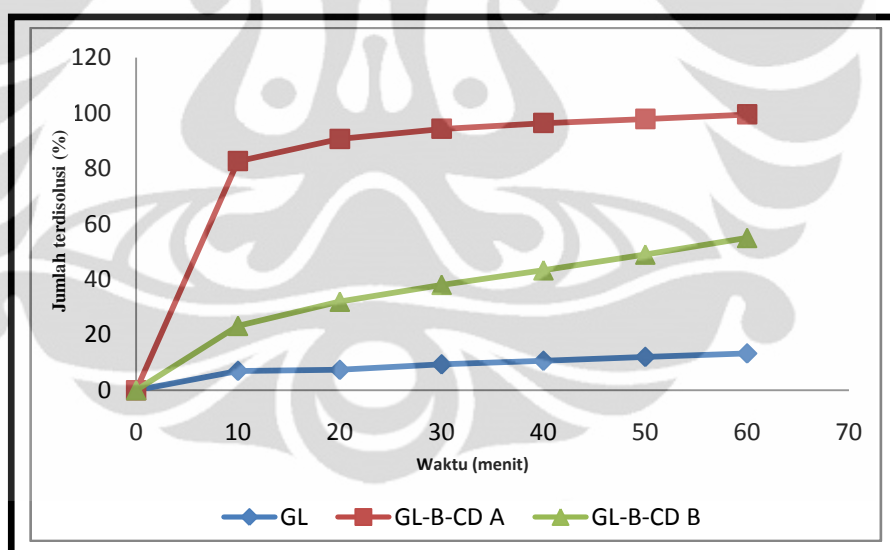
Gambar 4.21 Grafik linearitas gliklazid dalam medium HCl 0,1 N pada panjang gelombang 226,8 nm dengan persamaan $y = -0,024451 + 0,040080 x$; $r = 0,9999$



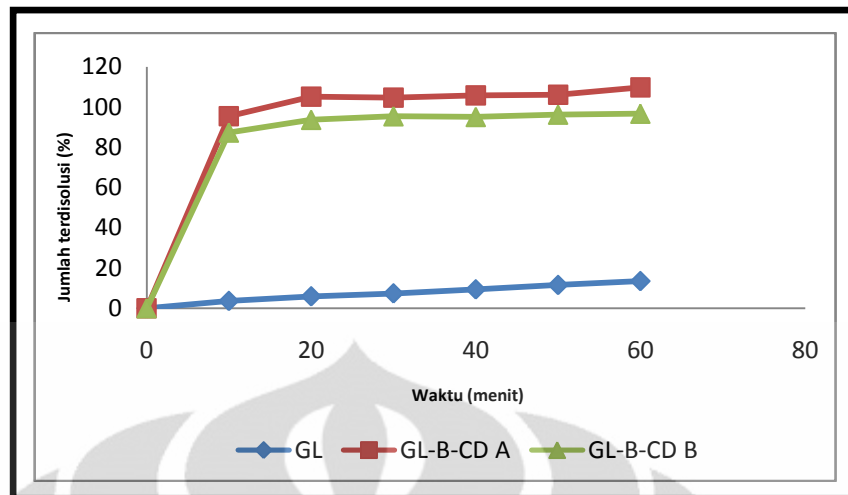
Gambar 4.22 Grafik linearitas gliklazid dalam medium dapar fosfat pH 6,8 pada panjang gelombang 226 nm dengan persamaan $y = -0,002622 + 0,039828 x$; $r = 0,9999$



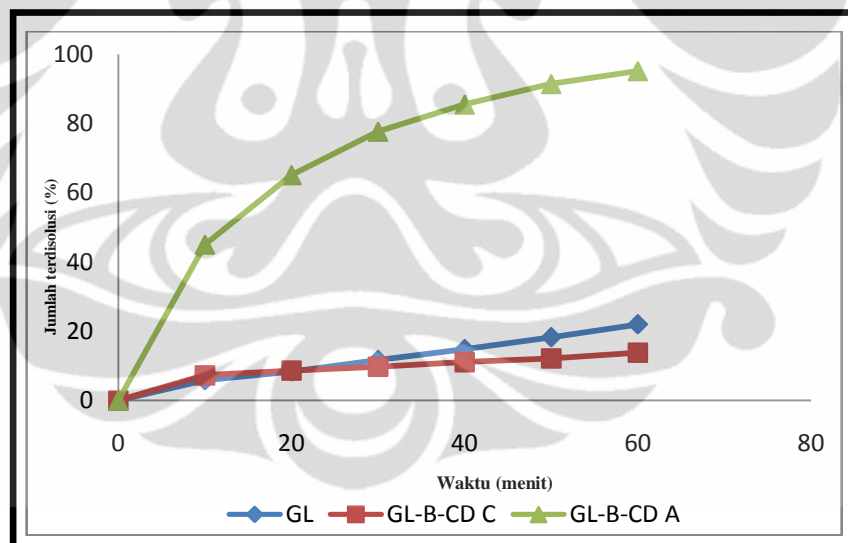
Gambar 4.23 Grafik perbandingan laju kelarutan dari serbuk gliklazid murni dan kompleks inklusi metode *kneading* serta *spray drying* dalam 250 ml aquadest mengandung 0,25% tween 20



Gambar 4.24 Profil laju disolusi serbuk gliklazid murni, kompleks inklusi metode *kneading*, dan *spray drying* dalam medium disolusi HCl 0,1 N



Gambar 4.25 Profil laju disolusi serbuk gliklazid murni, kompleks inklusi metode *kneading*, dan *spray drying* dalam medium disolusi Dapar Fosfat pH 6,8



Gambar 4.26 Profil laju disolusi dari tablet gliklazid murni, kompleks inklusi metode *kneading*, dan campuran fisik dalam medium disolusi HCl 0,1 N

Keterangan:

- GL : Gliklazid yang tidak diberi perlakuan
- GL – B-CD A : Kompleks inklusi gliklazid-beta siklodekstrin metode *kneading*
- GL – B-CD B : Kompleks inklusi gliklazid-beta siklodekstrin metode *spray drying*
- GL – B-CD C : Kompleks inklusi gliklazid-beta siklodekstrin metode campuran fisik



Gambar 4.27 Alat Spektrofotometer UV-Vis (a), *Dissolution tester* (b), *Spray dryer* (c), Spektrofotometer FTIR (d), DSC (e)



Gambar 4.28 Alat X-ray Diffractometer (XRD) (a), *magnetic stirrer* (b), cetak tablet (c)



Tabel 4.7 Data serapan dalam berbagai konsentrasi pada medium aquadest pada $\lambda=225,8$ nm

Konsentrasi ($\mu\text{g/ml}$)	Serapan (A)
6	0,229
8	0,319
10	0,395
12	0,467
14	0,544
16	0,632

Perhitungan menggunakan persamaan regresi linear

$$a = -0,003029$$

$$b = 0,039457$$

$$r = 0,9994$$

Persamaan regresi linear:

$$y = -0,003029 + 0,039457x$$

Tabel 4.8 Data serapan dalam berbagai konsentrasi pada medium NaOH 0,1N pada $\lambda = 225,8$ nm

Konsentrasi ($\mu\text{g/ml}$)	Serapan (A)
6	0,241
8	0,320
10	0,403
12	0,478
14	0,548
16	0,637

Perhitungan menggunakan persamaan regresi linear

$$a = -0,007419$$

$$b = 0,039129$$

$$r = 0,9996$$

Persamaan regresi linear:

$$y = -0,007419 + 0,039129x$$

Tabel 4.9 Data serapan dalam berbagai konsentrasi pada medium HCl 0,1N pada $\lambda = 226,8$ nm

Konsentrasi ($\mu\text{g/ml}$)	Serapan (A)
1	0,016
3	0,097
6	0,215
8	0,294
10	0,376
12	0,458
14	0,538
16	0,616

Perhitungan menggunakan persamaan regresi linear

$$a = -0,024451$$

$$b = 0,040080$$

$$r = 0,9999$$

Persamaan regresi linear:

$$y = -0,024451 + 0,040080x$$

Tabel 4.10 Data serapan dalam berbagai konsentrasi pada medium dapar fosfat pH 6,8 pada $\lambda = 226$ nm

Konsentrasi ($\mu\text{g/ml}$)	Serapan (A)
1	0,036
3	0,120
6	0,235
8	0,313
10	0,397
12	0,478
14	0,553
16	0,635

Perhitungan menggunakan persamaan regresi linear

$$a = -0,002622$$

$$b = 0,039828$$

$$r = 0,9999$$

Persamaan regresi linear:

$$y = -0,002622 + 0,039828x$$

Tabel 4.11 Kelarutan gliklazid dan kompleks inklusi dalam 250 ml aquadest mengandung 0,25% tween 20 pada $\lambda = 225,8$ nm

Waktu (menit ke-)	GL (%)	GL-B-CD A (%)	GL-B-CD B (%)
0	0	0	0
15	23,57	39,61	102,02
30	30,79	52,91	100,08
45	35,53	64,78	99,49
60	39,08	67,39	96,18
120	41,90	69,37	96,71
180	43,63	70,69	98,08
240	47,79	73,40	100,32

Tabel 4.12 Disolusi gliklazid dan kompleks inklusi dalam medium HCl 0,1 N pada $\lambda = 226,8$ nm

Waktu (menit ke-)	GL (%) \pm SD	GL-B-CD A (%) \pm SD	GL-B-CD B (%) \pm SD
0	0	0	0
10	6,96 \pm 1,98	82,57 \pm 3,61	23,18 \pm 0,92
20	7,31 \pm 0,02	90,60 \pm 0,16	31,90 \pm 2,14
30	9,30 \pm 0,66	94,26 \pm 0,19	37,97 \pm 1,27
40	10,58 \pm 0,43	96,30 \pm 1,41	43,22 \pm 1,96
50	11,99 \pm 0,19	97,79 \pm 1,26	48,89 \pm 2,89
60	13,24 \pm 0,67	99,43 \pm 1,39	54,88 \pm 3,93

Tabel 4.13 Disolusi gliklazid dan kompleks inklusi dalam medium dapar fosfat pH 6,8 pada $\lambda = 226$ nm

Waktu (menit ke-)	GL (%) \pm SD	GL-B-CD A (%) \pm SD	GL-B-CD B (%) \pm SD
0	0	0	0
10	3,61 \pm 1,14	95,52 \pm 3,82	87,41 \pm 1,71
20	5,91 \pm 1,71	105,22 \pm 2,27	93,73 \pm 0,73
30	7,37 \pm 2,28	104,72 \pm 0,06	95,51 \pm 0,29
40	9,37 \pm 2,42	105,79 \pm 1,93	95,16 \pm 1,06
50	11,54 \pm 2,22	106,17 \pm 2,54	96,33 \pm 1,10
60	13,48 \pm 2,86	109,79 \pm 3,76	96,79 \pm 1,17

Tabel 4.14 Disolusi tablet gliklazid dan kompleks inklusi dalam medium HCl 0,1 N pada $\lambda = 226,8$ nm

Waktu (menit ke-)	GL (%) \pm SD	GL-B-CD A (%) \pm SD	GL-B-CD C (%) \pm SD
0	0	0	0
10	5,89 \pm 0,88	45,07 \pm 3,65	7,27 \pm 0,58
20	8,39 \pm 1,9	65,11 \pm 3,37	8,63 \pm 0,46
30	11,70 \pm 2,74	77,67 \pm 4,13	9,73 \pm 0,18
40	14,80 \pm 2,82	85,48 \pm 4,49	11,10 \pm 0,14
50	18,30 \pm 3,36	91,41 \pm 3,66	12,20 \pm 0,24
60	22,00 \pm 3,74	95,14 \pm 3,62	13,80 \pm 0,63

Tabel 4.15 Penetapan kadar gliklazid

Formula	Berat kompleks inklusi yang ditimbang (mg)	Berat gliklazid dalam kompleks inklusi (mg)		Kadar zat (%)	
		Teoritis	Yang diperoleh	Bulk	Kompleks inklusi
GL-B-CD A	160,4	20	19,1376	95,69	11,93
GL-B-CD B	160,4	20	18,6776	93,39	11,64

Tabel 4.16 Hasil pengukuran β -siklodekstrin pada panjang gelombang 225,8 nm

Nama Bahan	Serapan
β -siklodekstrin	0,002
	0,003
	0,000

Tabel 4.17 Hasil titik lebur dan entalpi peleburan

Daerah peleburan gliklazid			
Jenis sampel	Temperatur awal endoterm ($^{\circ}$ C)	Temperatur akhir endoterm ($^{\circ}$ C)	Δ H (J/g)
GL	167,3	175,4	119
GL-B-CD A	164,0	171,8	5,32
GL-B-CD B	-	-	-
Daerah peleburan β -siklodekstrin			
Jenis sampel	Temperatur awal endoterm ($^{\circ}$ C)	Temperatur akhir endoterm ($^{\circ}$ C)	Δ H (J/g)
B-CD	44,7	126,7	333
GL-B-CD A	42,1	126,8	254
GL-B-CD B	39,2	127,3	228

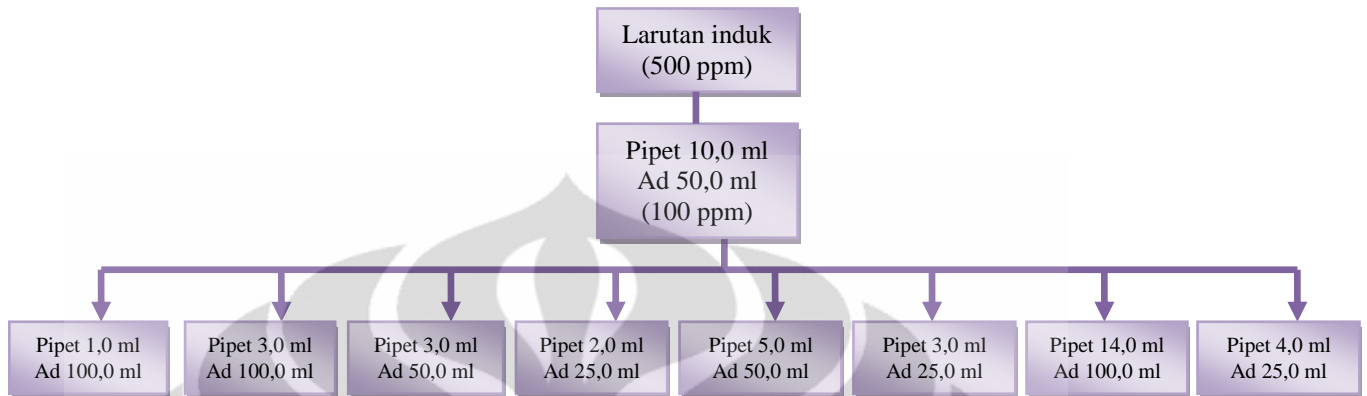
Tabel 4.18 Perbandingan spektrum difraksi sinar-X

2θ GL [°2θ]	Rel.int [I%]	2θ B-CD [°2θ]	Rel.int [I%]	2θ GL-B- CD B [° 2θ]	Rel.int [I%]	2θ GL-B- CD A [° 2θ]	Rel.int [I%]
10,049	6,4	6,127	6,5	17,332	85,9	6,088	10,4
10,435	100	8,796	33,3	17,783	88	7,004	26,4
14,894	21,2	9,502	11,2	18,578	100	8,732	8,4
15,846	3,3	10,475	53,1	22,41	76,1	9,342	14,9
16,799	16,4	11,999	9,4	22,835	71,7	9,691	32,5
17,029	38	12,309	100			10,407	50,9
17,864	22,4	12,558	28,6			11,44	46,2
18,134	54,3	14,534	25,7			11,808	78,3
18,366	23,9	15,233	26,9			12,289	100
20,202	5,3	15,691	25,3			14,319	22,7
20,403	8,8	15,869	26,3			14,886	14,7
20,753	21,8	17,009	22,7			15,254	47,4
21,057	16,4	17,651	23,3			15,534	14,9
21,996	29,6	17,82	18			16,931	32,3
22,432	1,8	18,736	45,7			17,472	54,4
22,933	2,1	19,382	57,1			18,341	43,8
25,146	3,8	20,703	46,3			18,549	80,8
25,218	5,8	21,383	16,9			19,427	25,4
26,202	16,8	21,9	11,2			20,703	45,4
26,814	7,5	22,559	48,2			21,031	38,4
27,567	6,3	22,664	29,2			21,16	23,7
28,307	2,5	24,15	20,4			21,868	13,1
28,566	4,5	24,775	10,6			22,654	24,1
29,163	3,2	24,944	41			23,745	18
29,335	5	25,5	14,3			24,894	15,3
30,195	2,7	26,715	16,5			26,813	9,6
30,354	1,7	27,04	68,6			26,939	11,7
32,021	1,4	27,417	10,4				
32,182	1,8	28,456	7,6				
34,094	1,4	28,542	9				
34,955	1,8	31,05	9				
35,531	2,1	31,744	11				
36,03	3,7	34,955	21,8				
38,602	3,2	36,713	9,6				
38,875	1,4	39,588	9,6				
39,563	1,2	40,602	9,8				



LAMPIRAN

Lampiran 1. Bagan perhitungan kurva kalibrasi larutan standar gliklazid



Perhitungan kurva kalibrasi larutan standar gliklazid
Larutan induk:

$$\text{Gliklazid} = \frac{50 \text{ mg}}{100,0 \text{ ml}} \times 1000 = 500 \text{ ppm}$$

$$\frac{10,0 \text{ ml}}{50,0 \text{ ml}} \times 500 \text{ ppm} = 100 \text{ ppm}$$

Konsentrasi untuk kurva kalibrasi:

- a. Pipet 1,0 ml : $\frac{1,0 \text{ ml}}{100,0 \text{ ml}} \times 100 \text{ ppm} = 1 \text{ ppm}$
- b. Pipet 3,0 ml : $\frac{3,0 \text{ ml}}{100,0 \text{ ml}} \times 100 \text{ ppm} = 3 \text{ ppm}$
- c. Pipet 3,0 ml : $\frac{3,0 \text{ ml}}{50,0 \text{ ml}} \times 100 \text{ ppm} = 6 \text{ ppm}$
- d. Pipet 2,0 ml : $\frac{2,0 \text{ ml}}{25,0 \text{ ml}} \times 100 \text{ ppm} = 8 \text{ ppm}$
- e. Pipet 5,0 ml : $\frac{5,0 \text{ ml}}{50,0 \text{ ml}} \times 100 \text{ ppm} = 10 \text{ ppm}$
- f. Pipet 3,0 ml : $\frac{3,0 \text{ ml}}{25,0 \text{ ml}} \times 100 \text{ ppm} = 12 \text{ ppm}$
- g. Pipet 14,0 ml : $\frac{14,0 \text{ ml}}{100,0 \text{ ml}} \times 100 \text{ ppm} = 14 \text{ ppm}$
- h. Pipet 4,0 ml : $\frac{4,0 \text{ ml}}{25,0 \text{ ml}} \times 100 \text{ ppm} = 16 \text{ ppm}$

Lampiran 2. Rumus perhitungan kelarutan dan disolusi

Persamaan garis yang diperoleh dari $y = a + bx$

Perhitungan kandungan zat dalam sampel

$$\text{Kadar (mg)} = \frac{(y - a) \times f_p \times M}{b \times 1000}$$

Jumlah pelepasan gliklazid (mg):

$$\text{Menit ke-10} = \frac{(y_{10} - a) \times f_p \times M}{b \times 1000}$$

$$\text{Menit ke-20} = \frac{(y_{20} - a) \times f_p \times M}{b \times 1000} + \frac{(y_{10} - a) \times f_p \times S}{b \times 1000}$$

$$\text{Menit ke-30} = \frac{(y_{30} - a) \times f_p \times M}{b \times 1000} + \frac{(y_{10} - a) \times f_p \times S}{b \times 1000} + \frac{(y_{20} - a) \times f_p \times S}{b \times 1000}$$

$$\text{Menit ke-40} = \frac{(y_{40} - a) \times f_p \times M}{b \times 1000} + \frac{(y_{10} - a) \times f_p \times S}{b \times 1000} + \frac{(y_{20} - a) \times f_p \times S}{b \times 1000} + \frac{(y_{30} - a) \times f_p \times S}{b \times 1000}$$

$$\text{Menit ke-50} = \frac{(y_{50} - a) \times f_p \times M}{b \times 1000} + \frac{(y_{10} - a) \times f_p \times S}{b \times 1000} + \dots + \frac{(y_{40} - a) \times f_p \times S}{b \times 1000}$$

$$\text{Menit ke-60} = \frac{(y_{60} - a) \times f_p \times M}{b \times 1000} + \frac{(y_{10} - a) \times f_p \times S}{b \times 1000} + \dots + \frac{(y_{50} - a) \times f_p \times S}{b \times 1000}$$

Keterangan:

y = serapan gliklazid

x = konsentrasi gliklazid (ppm)

f_p = faktor pengenceran

M = volume medium disolusi

S = volume *sampling*

a = koefisien intersep

b = *slope*

Lampiran 3. Perhitungan data difraktogram sinar-X

Cara perhitungan data difraktogram sinar-X adalah sebagai berikut:

1. Tentukan nilai $\sin^2\theta$

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

Contoh: $2\theta = 10,049$

$$\theta = \frac{10,049}{2}$$

$$= 5,0245 \text{ (lihat tabel } \sin^2\theta \text{)}$$

$$\sin^2\theta = 0,0076$$

2. Tiap harga $\sin^2\theta$ pertama dicatat menjadi tiga 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 GL (lampiran 4)

Angka	$\sin^2\theta$ (1)	$\sin^2\theta$ (2)	$\sin^2\theta$ (3)
1	0,0076	0,0082	0,0166
2	0,0038	0,0041	0,0083
1,75			
1,5	0,0022	0,0023	0,0047
2	0,0015	0,0015	0,0031
5	0,0007	0,0007	0,0015

Maka $\sin^2\theta_{100} = 0,0015$

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

Contoh (lampiran):

$$S_{approx} = \frac{0,0076}{0,0015} = 5,066667 \approx s = 5$$

4. Tentukan nilai hkl berdasarkan nilai s dengan tabel *quadratic form of miller indices* (lampiran 6).

Lampiran 4. Tabulasi data difraksi sinar-X dari berbagai bentuk serbuk

Bentuk kristal	2θ ($^{\circ} 2\theta$)	$\sin^2\theta$	<i>Sapprox</i>	S	Hkl
GL	10,049	0,0076	5,066667	5	210
	10,435	0,0082	5,466667	6	211
	14,894	0,0166	11,06667	11	311
	15,846	0,0189	12,6	13	320, 31
	16,799	0,0213	14,2	14	321
	17,029	0,0224	14,93333	15	-
	17,864	0,0239	15,93333	16	400
	18,134	0,025	16,66667	17	410, 322
	18,366	0,0256	17,06667	17	410, 322
	20,202	0,0308	20,53333	21	421, 41
	20,403	0,0314	20,93333	21	421, 41
	20,753	0,0326	21,73333	22	332
	21,057	0,0338	22,53333	23	-
	21,996	0,0364	24,26667	24	422
	22,432	0,0377	25,13333	25	500, 430, 50
	22,933	0,0397	26,46667	27	511, 333, 33
	25,146	0,0476	31,73333	32	440
	25,218	0,0476	31,73333	32	440
	26,202	0,0514	34,26667	34	530, 433
	26,814	0,0537	35,8	36	600, 442, 60
	27,567	0,0569	37,93333	38	611, 532
	28,307	0,0602	40,13333	40	620
	28,566	0,0610	40,66667	41	621, 540, 443
	29,163	0,0635	42,33333	42	541
	29,335	0,0644	42,93333	43	533, 61
	30,195	0,0679	45,26667	45	630, 542
	30,354	0,0687	45,8	46	631
	32,021	0,0760	50,66667	51	711, 551
	32,182	0,0679	45,26667	45	630, 542
	34,094	0,0855	57	57	631
	34,955	0,0904	60,26667	60	711, 551
	35,531	0,0934	62,26667	64	630, 542
	36,03	0,0955	63,66667	73	631
38,602	0,1092	72,8	74	711, 551	
38,875	0,1103	73,53333	77	630, 542	
39,563	0,1147	76,46667	78	722, 544, 71	

(lanjutan)

Bentuk kristal	2θ ($^{\circ}$ 2θ)	sin$^2\theta$	Sapprox	S	Hkl
B-CD	6,127	0,0029	1,933333	2	110
	8,796	0,0059	3,933333	4	200, 20
	9,502	0,0067	4,466667	5	210
	10,475	0,0082	5,466667	6	211
	11,999	0,0109	7,266667	7	
	12,309	0,0117	7,8	8	220
	12,558	0,012	8	8	220
	14,534	0,0161	10,733333	11	311
	15,233	0,0175	11,66667	12	222, 22
	15,691	0,0184	12,26667	12	222, 22
	15,869	0,0189	12,6	13	320, 31
	17,009	0,0224	14,933333	15	
	17,651	0,0234	15,6	16	400, 40
	17,82	0,0239	15,933333	16	400, 40
	18,736	0,0267	17,8	18	411, 330
	19,382	0,0284	18,933333	19	331, 32
	20,703	0,0326	21,733333	22	332
	21,383	0,0345	23	23	
	21,9	0,0358	23,86667	24	422
	22,559	0,0384	25,6	26	510, 431
	22,664	0,0384	25,6	26	510, 431
	24,15	0,0439	29,26667	29	520, 432
	24,775	0,0461	30,733333	31	51
	24,944	0,0468	31,2	31	51
	25,5	0,0483	32,2	32	440
	26,715	0,0537	35,8	36	600, 442, 60
	27,04	0,0553	36,86667	37	610, 43
	27,417	0,0561	37,4	37	610, 43
	28,456	0,0602	40,133333	40	620
	28,542	0,061	40,66667	41	621, 540, 443
	31,05	0,0723	48,2	48	444, 44
	31,744	0,0751	50,06667	50	710, 550, 543
	34,955	0,0904	60,26667	60	
	36,713	0,0996	66,4	66	
39,588	0,1147	76,46667	77		
40,602	0,1204	80,26667	80		

(lanjutan)

Bentuk kristal	2θ ($^{\circ}$ 2θ)	sin²θ	S_{approx}	S	Hkl
GL-B-CD B	17,332	0,0229	15,26667	15	
	17,783	0,0239	15,93333	16	400, 40
	18,578	0,0261	17,4	17	410, 322
	22,41	0,0377	25,13333	25	500, 430, 50
	22,835	0,0391	26,06667	26	510, 431
GL-B-CD A	6,088	0,0027	1,8	2	110
	7,004	0,0039	2,6	3	111, 11
	8,732	0,0059	3,933333	4	200, 20
	9,342	0,0067	4,466667	5	210
	9,691	0,007	4,666667	5	210
	10,407	0,0082	5,466667	6	211
	11,44	0,0099	6,6	7	21
	11,808	0,0106	7,066667	7	21
	12,289	0,0113	7,533333	8	220
	14,319	0,0157	10,46667	11	311
	14,886	0,0166	11,06667	11	311
	15,254	0,0175	11,66667	12	222, 22
	15,534	0,0184	12,26667	12	222, 22
	16,931	0,0218	14,53333	15	-
	17,472	0,0229	15,26667	15	-
	18,341	0,0256	17,06667	17	410, 322
	18,549	0,0261	17,4	17	410, 322
	19,427	0,0284	18,93333	19	331, 32
	20,703	0,0326	21,73333	22	332
	21,031	0,0338	22,53333	23	-
	21,16	0,0338	22,53333	23	-
	21,868	0,0358	23,86667	24	422
	22,654	0,0384	25,6	26	510, 431
	23,745	0,0425	28,33333	28	42
	24,894	0,0461	30,73333	31	51
	26,813	0,0537	35,8	36	600, 442, 60
26,939	0,0545	36,33333	36	600, 442, 60	

Lampiran 5. Nilai $\sin^2\theta$

θ°											<i>Differences</i>					
	.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	0989	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	.4132	4149	4166	4183	4201	4218	4235	4252	4270	4287	2	3	5	7	9	
1	.4303	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	.5174	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	

(lanjutan)

θ^2										<i>Differences</i>					
	.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		
1	.6040	6074	6074	6091	6108	6125	6142	6159	6176	6193	2	3	5	7	9
2	.6210	6243	6243	6260	6277	6294	6311	6328	6345	6361	2	3	5	7	8
3	.6378	6412	6412	6428	6445	6462	6479	6495	6515	6528	2	3	5	7	8
4	.6545	6578	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	8113	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	8097	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					
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					

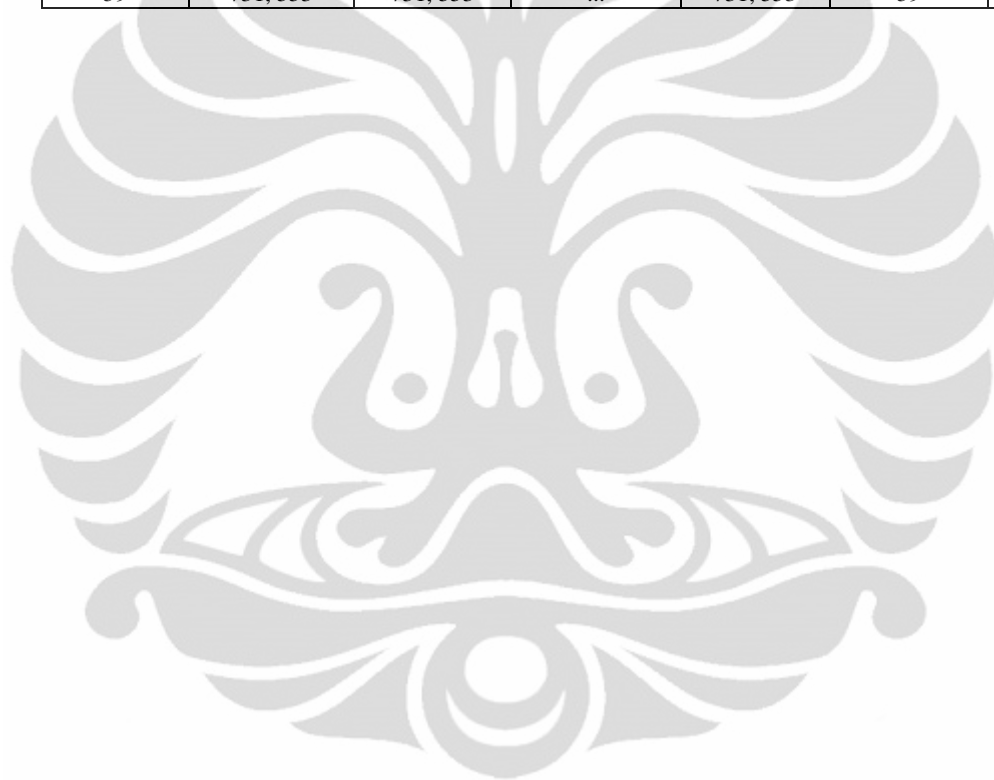
Interpolate

Lampiran 6. Quadratic forms of Miller indices

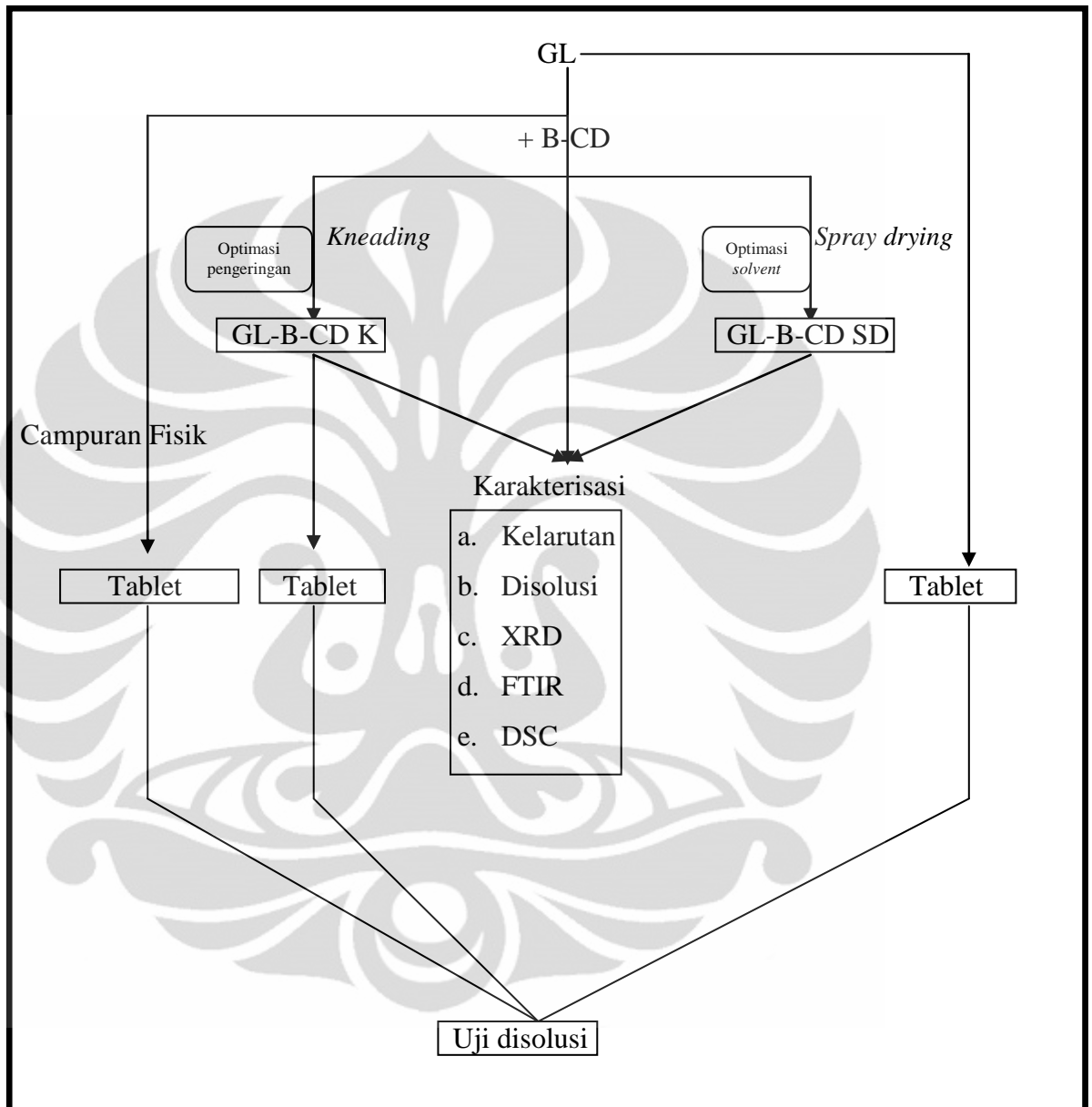
$h^2+k^2+l^2$	<i>Cubic</i>				<i>Hexagonal</i>	
	Hkl				$h^2+k^2+l^2$	hk
	<i>Simple</i>	<i>Face centered</i>	<i>Body centered</i>	<i>Diamond</i>		
1	100				1	10
2	110	...	110		2	
3	111	111	...	111	3	11
4	200	200	200		4	20
5	210				5	
6	211		211		6	
7					7	21
8	220	220	220	220	8	
9	300,221				9	30
10	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

(lanjutan)

$h^2+k^2+l^2$	<i>Cubic</i>				<i>Hexagonal</i>	
	Hkl				$h^2+k^2+l^2$	hk
	<i>Simple</i>	<i>Face centered</i>	<i>Body centered</i>	<i>Diamond</i>		
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 7. Skema cara kerja



Lampiran 8. Sertifikat analisis gliklazid

浙江横店药业有限公司
ZHEJIANG HENGDIAN PHARMACEUTICAL CO., LTD
 11F, 18, Moganshan Road, Hengzhou City, Zhejiang Province, 310012, China

CERTIFICATE OF ANALYSIS

COMMODITY: GLICLAZIDE BP2007 ✓
 BATCH NO.: [REDACTED]
 QUANTITY: 25KGS
 MANUFACTURING DATE: APR., 2010
 EXPIRY DATE: MAR., 2015 ✓

Test Item	Quality Standard	Analysis Results
Description	A white or almost white powder	Conform
Content	99.0 – 101.0% on dried basis	100.00%
Loss on drying	≤0.20%	0.1%
1- (hexahydrocyclopenta (c) pyrrol-2 (1H) -yl) -3- (2-methylphenyl) sulphonyl urea	≤0.10%	Undetected
The main impurity	≤0.10%	0.07%
The sum of all impurities	≤0.20%	0.18%
Sulphated ash	≤0.10%	0.05%
Heavy metals	≤10ppm	<10ppm
2-nitro-o-octahydrocyclopenta (c) pyrrole	≤2ppm	1.49ppm
Conclusion	The Testing Results Are conformed to BP2007	
Tested By	ZHEJIANG HENGDIAN PHARMACEUTICAL CO., LTD 浙江横店药业有限公司	

PT. SETIA KAWAN ABADI

tgl terima barang:
 tgl terima QA = 02.05.10

Lampiran 9. Sertifikat analisis beta siklodekstrin

Certificate of Analysis


SIGMA-ALDRICH

Product Name	β -Cyclodextrin, $\geq 97\%$
Product Number	C4767
Product Brand	SIGMA
CAS Number	7585-39-9
Molecular Formula	$C_{42}H_{70}O_{35}$
Molecular Weight	1134.98


TEST	SPECIFICATION	LOT 127K0753 RESULTS
APPEARANCE	WHITE POWDER	CONFORMS
SOLUBILITY	CLEAR COLORLESS TO FAINT YELLOW SOLUTION AT 200 MG PLUS 4 ML OF 1 M AMMONIUM HYDROXIDE	CLEAR COLORLESS
IR SPECTRUM	CONSISTENT WITH STRUCTURE	CONSISTENT
WATER CONTENT BY KARL FISCHER	NMT 14% (10 MOL/MOL)	9%
PURITY BY THIN LAYER CHROMATOGRAPHY	APPROX 98%	100%
RECOMMENDED RETEST	3 YEARS	JANUARY 2011
QC RELEASE DATE		JANUARY 2008

Rodney Burbach
Rodney Burbach, Manager
Quality Control
St. Louis, Missouri USA

Lampiran 10. Sertifikat analisis avicel pH 102



PT. BRATACO




HASIL PEMERIKSAAN

Nama Bahan : Microcel PH 102
 Batch : J 0917/10 (90542)
 Ex : Mingtai Chemical
 Grade : Farma

Jenis pemeriksaan	Persyaratan USP nf 19	Hasil
Pemerian	Serbuk kristal atau hablur putih tidak berbau, tidak berasa	sesuai
Kelarutan	Praktis tidak larut dalam air, dalam larutan asam dan pelarut organik, agak mudah larut dalam larutan NaOH 5%	sesuai
Identifikasi	Larutan 10% b/v tambahkan larutan iod 0,1N ; negatif	sesuai
pH	6,0 - 7,0 (larutan 1% b/v dalam air)	6,0
Susut pengeringan	Tidak lebih dari 7,0%	5,6%


Kesimpulan : *Memenuhi syarat*

Pemeriksa



Tatang Suhartono
Analisis

Cikarang, 12-11-2010
Peranggung Jawab



Dra. Tri Hartati
Apoteker
S.I.K. 3836/B

HEAD OFFICE : Jl. Cideng Baral No. 78, Jakarta Pusat 10150, Telp. (021) 3522733 (handling) Fax (021) 3522734, E-mail: brataco@brataco.com
 BRANCH OFFICE :
 • JAKARIA : Jl. Mergaya Desa V No 5, Jakarta 11180 Telp. (021) 6290111 (handling 3 line) Fax (021) 6292431
 • BANDUNG : Jl. Brakelant Raya Bhk 102 No. 5, Jakarta 14240 Telp. (021) 4584992-94 Fax (021) 4532616
 • SEMARANG : Jl. Kridawati No. 8, Bandung Telp. (022) 6075129, 6130800 Fax (022) 8031879
 • Cikarang : Jl. Toean, Jakarta No. 77G, Bandung Telp. (022) 7101277, 7210308, 309 Fax (022) 7210310
 • (Ruang Komando) No. 10 Telp. (024) 8415772, 8415880 Fax (024) 8414999