



UNIVERSITAS INDONESIA

**PENINGKATAN LAJU DISOLUSI GLIKLAZID
MENGUNAKAN SISTEM *SOLID SELF-EMULSIFYING***

SKRIPSI

**MEGA DEWI SURYANI
0706264860**

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



UNIVERSITAS INDONESIA

**PENINGKATAN LAJU DISOLUSI GLIKLAZID
MENGUNAKAN SISTEM *SOLID SELF-EMULSIFYING***

SKRIPSI

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

**MEGA DEWI SURYANI
0706264860**

**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 : Mega Dewi Suryani

NPM : 0706264860

Tanda Tangan : 

Tanggal : 14 Juli 2011

HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh :
Nama : Mega Dewi Suryani
NPM : 0706264860
Program Studi : Farmasi
Judul Skripsi : Peningkatan Laju Disolusi Gliklazid Menggunakan Sistem *Solid Self-Emulsifying*

Telah berhasil dipertahankan di hadapan Dewan Penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi pada program studi Farmasi S1 Reguler, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Indonesia

DEWAN PENGUJI

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

Penguji I : Dra. Juheini, M.Si., Apt. (.....)

Penguji II : Dr. Abdul Mun'im, M.Si., Apt. (.....)

Penguji III : Pharm Dr. Joshita D., MS, Ph.D., Apt. (.....)

Ditetapkan di : Depok

Tanggal : 14 Juli 2011

KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan kepada Allah SWT atas berkat dan rahmat-Nya sehingga saya dapat menyelesaikan skripsi ini. Penulisan skripsi ini dilakukan dalam rangka memenuhi salah satu syarat untuk mencapai gelar Sarjana Farmasi pada Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Indonesia.

Saya menyadari bahwa tanpa bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak, dari masa perkuliahan sampai pada penyusunan skripsi ini, sangatlah sulit bagi saya untuk menyelesaikan skripsi ini. Oleh karena itu, saya mengucapkan terima kasih kepada :

1. Sutriyo, M.Si., Apt selaku pembimbing yang telah menyediakan waktu, tenaga, dan pikiran untuk mengarahkan saya dalam penulisan skripsi ini;
2. Prof. Dr. Yahdiana Harahap, MS selaku Ketua Departemen Farmasi FMIPA UI;
3. Dr. Iskandarsyah, MS, Apt. 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, didikan, bantuan, dan saran selama ini;
5. Seluruh pegawai dan laboran Departemen Farmasi UI terutama Mbak Devfa, Pak Eri, Mas Slamet, Pak Rustam, Pak Yono, Mbak Tini, pak Ma'ruf, dan Pak Suroto atas bantuannya selama penulis melakukan penelitian;
6. PT. Pyridam Farma yang telah memberikan bantuan berupa bahan baku gliklazid;
7. Mas Aji selaku pegawai Farmasi Universitas Pancasila yang telah memberikan bantuan selama penelitian;
8. Keluargaku tercinta, Mama, Bapak, Budi, dan seluruh keluarga besar yang selalu memberikan dukungan baik moral maupun material;
9. Keluarga Farmasi Kak Reny, Kak Fitri, Kak Yuli, Majang, Ayu, Keme, Geusan, Nita, dan Egi atas rasa kekeluargaan dan persaudaraan selama kuliah di Farmasi UI;

10. Teman-teman terdekat Isna, Ifthah, Mutia, Diani, Adel, Eva, Kak Reta, dan Zulfa atas persahabatan dan persaudaraan yang indah; Hana, Depe, Khai, dan Tyas yang selalu memberikan bantuan dan semangat selama penelitian; serta seluruh teman Farmasi S1 Reguler 2007 yang telah berjuang bersama dalam suka maupun duka; dan
11. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan namanya yang turut berpartisipasi dalam memberikan bantuan selama penelitian dan penyusunan skripsi ini.

Akhir kata, saya berharap Allah SWT akan membalas segala kebaikan dari semua pihak yang telah membantu. Penulis menyadari masih banyak kekurangan dalam penelitian dan penyusunan skripsi ini. Semoga skripsi ini memberikan 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 : Mega Dewi Suryani
NPM : 0706264860
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 Noneklusif (Non-exclusive Royalty-Free Right)** atas karya ilmiah saya yang berjudul :

Peningkatan Laju Disolusi Gliklazid Menggunakan Sistem *Solid Self-Emulsifying* beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Noneklusif ini, Universitas Indonesia berhak menyimpan, mengalihmedia/format-kan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (database), merawat, dan mempublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Depok
Pada tanggal : 14 Juli 2011

Yang menyatakan,



(Mega Dewi Suryani)

ABSTRAK

Nama : Mega Dewi Suryani

Program Studi : Farmasi

Judul : Peningkatan Laju Disolusi Gliklazid Menggunakan Sistem *Solid Self-Emulsifying*

Gliklazid merupakan obat hipoglikemik generasi kedua golongan sulfonilurea yang digunakan untuk mengobati diabetes melitus tipe 2. Gliklazid memiliki sifat praktis tidak larut air dan memiliki laju disolusi intrinsik yang rendah. Penelitian ini bertujuan untuk meningkatkan laju disolusi gliklazid dengan menggunakan sistem *solid self-emulsifying* (SSE). Proses *solid self-emulsifying* dengan menggunakan metode semprot kering ini dilakukan dengan menggunakan tiga surfaktan dengan berbagai konsentrasi. Karakterisasi hasil *solid self-emulsifying* meliputi morfologi (SEM), distribusi ukuran partikel (PSA), difraksi sinar-X (XRD), analisis termal (DSC), analisis gugus fungsi (FTIR), uji kelarutan, dan uji disolusi. Hasil PSA dan SEM menunjukkan gliklazid SSE memiliki ukuran partikel yang lebih kecil daripada gliklazid murni. Hasil XRD menunjukkan penurunan derajat kristalinitas gliklazid SSE. Hasil DSC menunjukkan penurunan suhu lebur dan entalpi gliklazid SSE. Laju disolusi gliklazid SSE selama 1 jam mengalami peningkatan 2-3 kali daripada gliklazid murni.

Kata Kunci : peningkatan, gliklazid, laju disolusi, semprot kering, sistem *solid self-emulsifying*

xiv+65 halaman; 20 gambar; 10 tabel; 8 lampiran

Daftar Pustaka : 34 (1983-2011)

ABSTRACT

Name : Mega Dewi Suryani
Program Study : Pharmacy
Title : Enhancement of the Dissolution Rate of Gliclazide using Solid Self-Emulsifying System

Gliclazide is a second-generation hypoglycemic sulfonylurea that is useful in the treatment of type 2 diabetes mellitus. Gliclazide is practically insoluble in water and exhibits an exceedingly slow intrinsic dissolution rate. The study is intended to enhance the dissolution rate of gliclazide using solid self-emulsifying system (SSE). The solid self-emulsifying process with spray drying method was using three surfactant with various concentration. Solid self-emulsifying characterized in terms of morphology (SEM), particle size distribution (PSA), x-ray diffraction (XRD), thermal analysis (DSC), functional group analysis (FTIR), solubility test, and dissolution test. The PSA and SEM result showed particle size of gliclazide SSE is smaller than pure gliclazide. The XRD result showed crystallinity of gliclazide SSE was decreased. The DSC result showed melting point and enthalpy of gliclazide SSE was decreased. Dissolution rate of gliclazide SSE at one hour was increased about 2 to 3 times than pure gliclazide.

Key Words : enhancement, gliclazide, dissolution rate, spray drying, solid self-emulsifying system

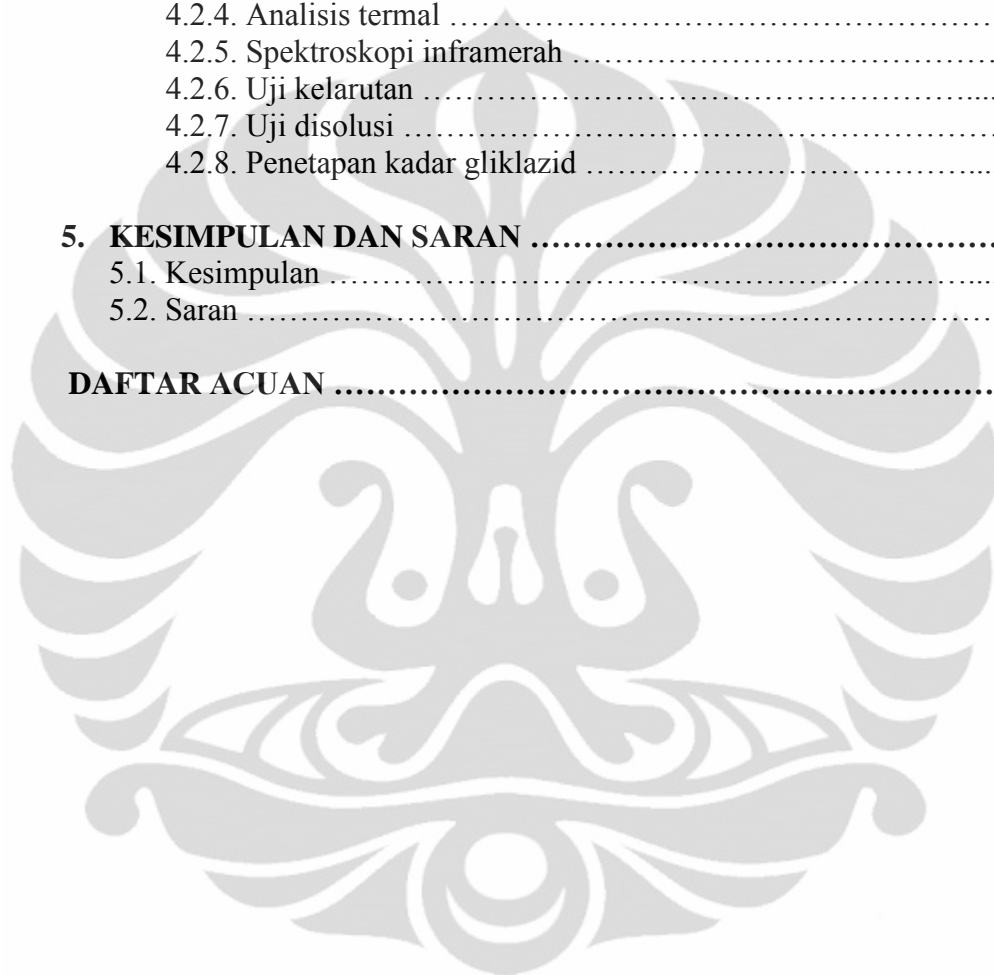
xiv + 65 pages ; 20 pictures; 10 tables; 8 appendixes

Bibliography : 34 (1983-2011)

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	ii
HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS	iii
LEMBAR PENGESAHAN	iv
KATA PENGANTAR	v
LEMBAR PERSETUJUAN PUBLIKASI ILMIAH	vii
ABSTRAK	viii
DAFTAR ISI	x
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
1. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar belakang	1
1.2 Tujuan penelitian	2
2. TINJAUAN PUSTAKA	3
2.1 Gliklazid	3
2.2 Surfaktan	4
2.2.1 Natrium lauril sulfat	4
2.2.2 Polioksietilen 20 Sorbitan Monooleat (Tween 80)	5
2.2.3 Acrypol 971 (Karbomer)	5
2.3 <i>Solid self-emulsifying drug delivery system</i> (SSEDDS)	6
2.4 Semprot kering (<i>spray drying</i>)	8
2.5 Karakterisasi SSEDDS	9
2.5.1 Mikroskopik	9
2.5.2 Differential scanning calorimetry (DSC)	9
2.5.3 Difraksi sinar-x	10
2.5.4 Spektrofotometri <i>Fourier Transform Infra Red</i> (FTIR)	12
2.5.5 Disolusi	14
3. METODE PENELITIAN	17
3.1. Tempat dan waktu	17
3.2. Alat dan bahan	17
3.3. Cara kerja	18
3.3.1 Pembuatan <i>solid self-emulsifying</i> gliklazid dengan menggunakan alat semprot kering	18
3.4. Karakterisasi	18
3.4.1 Analisis morfologi partikel	18
3.4.2 Analisis distribusi ukuran partikel	19
3.4.3 Analisis difraksi sinar-x	19
3.4.4 Analisis termal	19
3.4.5 Spektroskopi inframerah	20
3.4.6 Uji kelarutan	20
3.4.7 Uji disolusi	21

3.4.8. Penetapan kadar gliklazid	22
4. HASIL DAN PEMBAHASAN	23
4.1. Pembuatan <i>solid self-emulsifying</i>	23
4.2. Karakterisasi	24
4.2.1. Morfologi mikroskopis	24
4.2.2. Difraksi sinar-x.....	24
4.2.3. Distribusi ukuran partikel	25
4.2.4. Analisis termal	26
4.2.5. Spektroskopi inframerah	27
4.2.6. Uji kelarutan	28
4.2.7. Uji disolusi	29
4.2.8. Penetapan kadar gliklazid	30
5. KESIMPULAN DAN SARAN	31
5.1. Kesimpulan	31
5.2. Saran	31
DAFTAR ACUAN	32

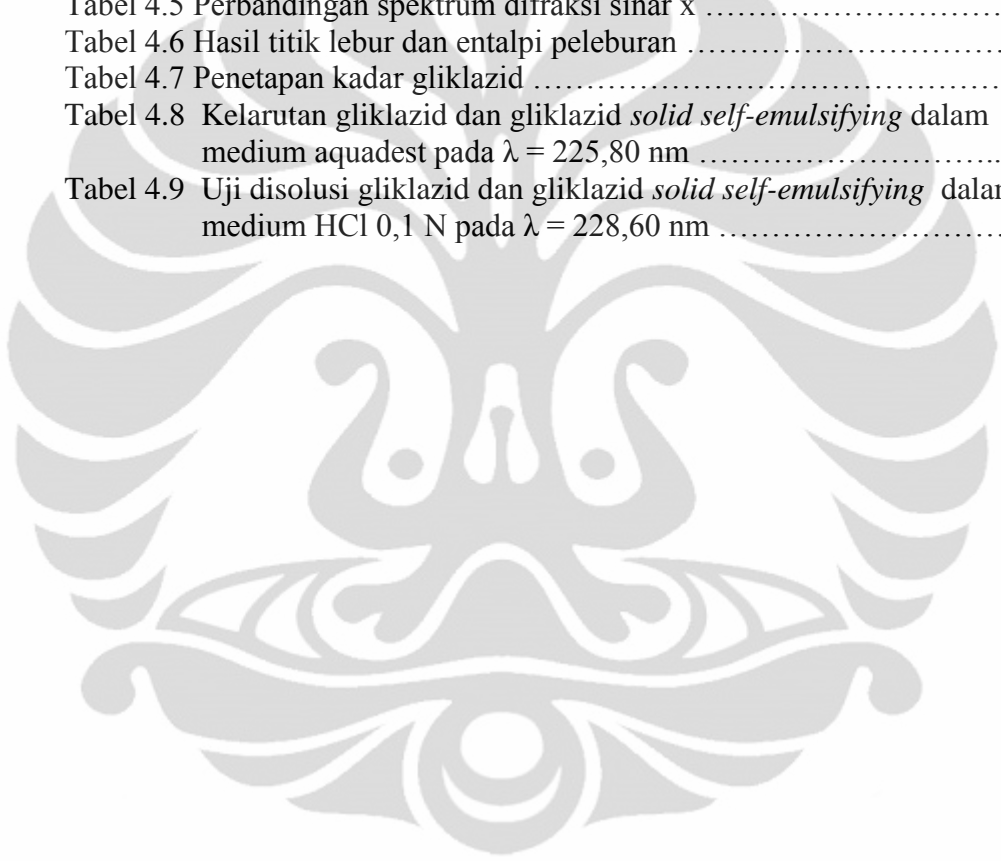


DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Struktur gliklazid	3
Gambar 2.2	Struktur natrium lauril sulfat	4
Gambar 2.3	Mekanisme semprot kering	8
Gambar 2.4	Pembacaan DSC	10
Gambar 2.5	Struktur heksagonal (a), struktur <i>diamond cubic</i> (b), dan Pola difraktogram dari air, struktur heksagonal, struktur kubik, <i>low and high density amorf</i> (c)	11
Gambar 4.1	Gambar makroskopik dari GL (a), GL-Acr (b), GL-SLS 1 (c), GL-SLS 2 (d), GL-SLS 3 (e), dan GL-SLS 4 (f)	36
Gambar 4.2	Hasil <i>Scanning Electron Microscopy</i> (SEM) dengan perbesaran 2000x dari GL (a), GL-SLS 1 (b), GL-SLS 2 (c), dan GL-SLS 3 (d)	37
Gambar 4.3	Grafik hasil pengukuran distribusi ukuran partikel menggunakan alat <i>Particle size analyzer</i> (PSA) GL (a), SLS (b), GL-SLS 1 (c), GL-SLS 2 (d), dan GL-SLS 3 (e).....	38
Gambar 4.4	Pola difraktogram XRD dari GL (a), SLS (b), GL-SLS 3 (c), GL-SLS 2 (d), dan GL-SLS 1 (e)	39
Gambar 4.5	Termogram <i>Differential Scanning Calorimetry</i> (DSC) dari GL (a) dan SLS (b)	40
Gambar 4.6	Termogram <i>Differential Scanning Calorimetry</i> (DSC) dari GL-SLS 1 (a), GL-SLS 2 (b), dan GL-SLS 3 (c)	41
Gambar 4.7	Grafik spektrum inframerah GL (a) dan SLS (b)	42
Gambar 4.8	Grafik spektrum inframerah GL-SLS (a) dan <i>overlay</i> spektrum GL, SLS, dan GL-SLS (b)	43
Gambar 4.9	Kurva panjang gelombang maksimum gliklazid dalam aquadest	44
Gambar 4.10	Grafik linearitas gliklazid dalam medium aquadest dengan persamaan $y = -0,003028 + 0,03946x$ pada panjang gelombang 225,80 nm	44
Gambar 4.11	Kurva panjang gelombang maksimum gliklazid dalam HCl 0,1 N	45
Gambar 4.12	Grafik linearitas gliklazid dalam medium HCl 0,1 N dengan persamaan $y = 0,00695 + 0,03414x$ pada panjang gelombang 228,60 nm	45
Gambar 4.13	Grafik perbandingan uji kelarutan dari serbuk gliklazid murni dan gliklazid <i>solid self-emulsifying</i> dalam medium aquadest ..	46
Gambar 4.14	Grafik perbandingan uji disolusi dari serbuk gliklazid murni dan gliklazid <i>solid self-emulsifying</i> dalam medium HCl 0,1 N.	46
Gambar 4.15	Alat (a) <i>Mini Spray Dryer</i> , (b) <i>X-Ray Diffractometer</i> (XRD), (c) <i>Differential Scanning Calorimetry</i> (DSC), (d) <i>Particle Size Analyzer</i> (PSA), (e) <i>dissolution tester</i>	47

DAFTAR TABEL

Tabel 3.1	Formulasi <i>solid self-emulsifying</i>	18
Tabel 4.1	Perhitungan jumlah rendemen hasil semprot kering	48
Tabel 4.2	Data serapan gliklazid dalam berbagai konsentrasi dalam medium aquadest pada $\lambda = 225,80$ nm	48
Tabel 4.3	Data serapan gliklazid dalam berbagai konsentrasi dalam medium HCl 0,1 N pada $\lambda = 228,60$ nm	49
Tabel 4.4	Hasil pengukuran distribusi ukuran partikel serbuk (volume) ...	49
Tabel 4.5	Perbandingan spektrum difraksi sinar x	50
Tabel 4.6	Hasil titik lebur dan entalpi peleburan	52
Tabel 4.7	Penetapan kadar gliklazid	52
Tabel 4.8	Kelarutan gliklazid dan gliklazid <i>solid self-emulsifying</i> dalam medium aquadest pada $\lambda = 225,80$ nm	53
Tabel 4.9	Uji disolusi gliklazid dan gliklazid <i>solid self-emulsifying</i> dalam medium HCl 0,1 N pada $\lambda = 228,60$ nm	53



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1	Bagan perhitungan kurva kalibrasi larutan standar gliklazid dalam medium aquadest	54
Lampiran 2	Bagan perhitungan kurva kalibrasi larutan standar gliklazid dalam medium HCl 0,1 N	55
Lampiran 3	Rumus perhitungan kelarutan dan disolusi	56
Lampiran 4	Tabulasi data difraksi sinar-x dari berbagai bentuk serbuk	57
Lampiran 5	Perhitungan data difraktogram sinar-x	60
Lampiran 6	Nilai $\sin^2\theta$	62
Lampiran 7	Tabel <i>Quadratic Forms of Miller Indices for Cubic and Hexagonal System</i>	64
Lampiran 8	Sertifikat analisis gliklazid	65



BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar belakang

Gliklazid merupakan obat hipoglikemik generasi kedua golongan sulfonilurea yang digunakan untuk mengobati diabetes melitus tipe 2. Gliklazid menunjukkan toleransi baik, insiden rendah pada hipoglikemia dan rendahnya tingkat kegagalan sekunder dalam menghambat agregasi platelet dan meningkatkan fibrinolisis. Oleh karena itu, gliklazid menjadi obat pilihan untuk terapi sulfonilurea jangka panjang untuk mengendalikan diabetes melitus tipe 2 (Biswal, Pasa, dan Sahoo, 2009).

Gliklazid praktis tidak larut dalam air dan menunjukkan laju disolusi intrinsik yang rendah, serta bioavailabilitas buruk (Hiremath, Raghavendra, Sunil, Danki, Swamy, dan Bhosale, 2008). Kelarutan obat adalah faktor penting dalam kecepatan dan perpanjangan absorpsinya. Selain itu, peningkatan kecepatan disolusi penting untuk obat kelas II (kelarutan rendah dan permeabilitas tinggi) untuk mencapai kadar obat dalam darah yang diinginkan (Talari, Varshosaz, Mostafavi, dan Nokhodchi, 2009).

Berdasarkan BCS (*Biopharmaceutical Classification System*), obat digolongkan menjadi 4 golongan, yaitu (1) obat kelas I yang memiliki kelarutan dan permeabilitas tinggi, (2) obat kelas II yang memiliki kelarutan rendah dan permeabilitas tinggi, (3) obat kelas III yang memiliki kelarutan tinggi dan permeabilitas rendah, dan (4) obat kelas IV yang memiliki kelarutan dan permeabilitas rendah (Shaji dan Jadhav, 2010).

Beberapa strategi formulasi telah dilakukan untuk mengatasi permasalahan kelarutan obat kelas II seperti penggunaan surfaktan, siklodekstrin, nanopartikel, dispersi padat, mikronisasi, dan penggunaan lipid (Nekkanti, Karatgi, Prabhu, dan Pillai, 2009). Saat ini, sudah banyak strategi yang difokuskan pada formulasi berbasis lipid untuk meningkatkan bioavailabilitas komponen obat yang kelarutannya buruk dalam air. Penemuan yang paling banyak diketahui yaitu dengan memasukkan komponen obat ke dalam pembawa lipid yang inert seperti

minyak dan dispersi surfaktan, formulasi *self-emulsifying*, emulsi, dan liposom (Singh, Chaurasiya, Singh, Upadhyay, Mukherjee, dan Khar, 2008).

Self-emulsifying adalah campuran dari minyak dan surfaktan, umumnya isotropik, dan kadang-kadang mengandung kosolven, yang dapat beremulsi secara spontan untuk menghasilkan partikel emulsi minyak dalam air saat kontak dengan fase air dibawah pengaruh pengadukan (Patil, Praveen, Rani, dan Paradkar, 2004). Beberapa kelemahan dari *self-emulsifying* yaitu rendahnya stabilitas dan inkompatibilitas obat (Wang, *et al*, 2009), rendahnya kandungan obat, pilihan bentuk sediaan yang sedikit. Presipitasi eksipien juga dapat menimbulkan masalah. (Tang, Cheng, Gu, dan Xu, 2008). Oleh karena itu, perubahan cairan *self-emulsifying* menjadi bentuk *solid self-emulsifying* sangat diharapkan dan beberapa sediaan padat mulai dikembangkan (Wang, *et al*, 2009).

Solid self-emulsifying drug delivery system (S-SEDDS) berarti sediaan padat dengan sifat sama seperti *self-emulsifying*. S-SEDDS fokus pada perubahan bahan cair/semisolid menjadi serbuk atau nanopartikel *self-emulsifying* dengan beberapa teknik pemadatan yang hasilnya dapat digunakan untuk membuat berbagai sediaan padat. S-SEDDS mengkombinasi keuntungan dari SEDDS (misalnya meningkatkan kelarutan dan bioavailabilitas) dengan bentuk sediaan padat (misalnya rendahnya biaya produksi, tingginya stabilitas dan reproduktibilitas, penerimaan pasien yang lebih baik) (Tang, Cheng, Gu, dan Xu, 2008).

Pada penelitian sebelumnya, telah dilakukan formulasi S-SEDDS meningkatkan kelarutan beberapa obat, seperti gliklazid (Jović, Jezdić, Petrović, dan Ibrić, 2010), dexibuprofen (Balakrishnan, *et al*, 2009), griseofulvin (Wong, Kellaway, dan Murdan, 2006), nimodipin (Yi, Wan, Xu, dan Yang, 2008) dan nitrendipin (Wang, 2010).

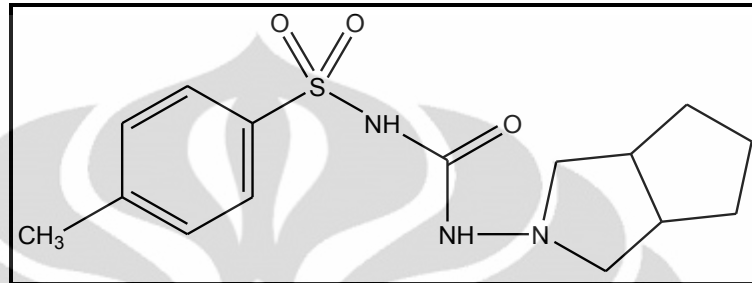
1.2. Tujuan penelitian

Tujuan penelitian ini adalah mengetahui pengaruh sistem *solid self-emulsifying* terhadap kelarutan gliklazid.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Gliklazid



[Sumber : British Pharmacopeia, 2009, telah diolah kembali]

Gambar 2.1 Struktur gliklazid

Nama : 1-(Hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1*H*)-yl)-3-[(4-methylphenyl) sulphonyl]urea.

Rumus molekul : C₁₅H₂₁N₃O₃S

Berat molekul : 323.4

Gliklazid berupa serbuk putih atau hampir putih. Gliklazid memiliki sifat praktis tidak larut dalam air, mudah larut dalam metilen klorida, larut dalam aseton, agak larut etanol 96 % (British Pharmacopeia, 2009), mudah larut dalam diklormetana. Gliklazid mudah diabsorpsi dari saluran cerna. Gliklazid secara ekstensif mudah dimetabolisme di hati menjadi metabolit yang tidak mempunyai aktivitas hipoglikemik yang signifikan. Metabolit dan obat yang berukuran kecil diekskresikan.

Gliklazid dapat diberikan secara oral dengan dosis awal 40-80 mg/hari. Dosis meningkat secara bertahap, jika dibutuhkan bisa mencapai 320 mg/hari. Dosis lebih dari 160 mg/hari dibagi menjadi dua dosis (Martindale, 2007).

Gliklazid adalah obat hipoglikemik oral generasi kedua sulfonilurea yang digunakan pada terapi jangka panjang dari diabetes melitus tipe NIDDM (*Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus*). Obat ini menyebabkan hipoglikemia dengan cara merangsang pelepasan insulin dari sel β pankreas. Pada penelitian

sebelumnya menunjukkan bahwa gliklazid memiliki toleransi yang baik, insiden hipoglikemik yang rendah, dan rendahnya kegagalan kedua.

Ketidaklarutan gliklazid dalam air menyebabkan rendahnya kecepatan disolusi dan menurunkan kemampuan absorpsi dalam saluran cerna. Hasil penelitian menunjukkan bahwa absorpsi dipengaruhi oleh keterbatasan dari kecepatan disolusi gliklazid. Perubahan menjadi bentuk amorf untuk meningkatkan kelarutan obat, memperkecil ukuran partikel hingga memperluas permukaan untuk disolusi, dan menurunkan tegangan antarmuka dengan menambahkan pembawa yang larut air merupakan mekanisme yang mungkin dilakukan untuk meningkatkan kecepatan disolusi dengan meningkatkan bioavailabilitas obat yang kelarutannya buruk dalam air (Shavi, *et al*, 2010).

2.2. Surfaktan

2.2.1. Natrium Lauril Sulfat



[Sumber : Pharmaceutical Excipients, 2006, telah diolah kembali]

Gambar 2.2 Struktur natrium lauril sulfat

Natrium lauril sulfat berupa kristal, serpihan, atau serbuk berwarna putih atau krem hingga kuning pucat, rasanya pahit, seperti sabun, sedikit berbau. Natrium lauril sulfat adalah surfaktan anionik yang dapat digunakan sebagai agen pengemulsi sediaan farmasetika. Konsentrasi yang digunakan sebagai agen pengemulsi yaitu 0,5 – 2,5%.

Natrium lauril sulfat larut dalam air, agak larut dalam etanol 96 % (BP, 2009), praktis tidak larut dalam kloroform dan eter (Rowe, Sheskey, dan Owen, 2006).

Natrium lauril sulfat inkompatibel dengan surfaktan kationik seperti setrimid sehingga aktivitas natrium lauril sulfat menurun. Natrium lauril sulfat

juga inkompatibel dengan garam dari ion logam polivalen (contohnya aluminium, timbal, timah, atau seng) dan dengan asam dengan pH dibawah 2,5 (Martindale, 2007).

2.2.2. Polioksietilen 20 sorbitan monooleat (Tween 80)

Polioksietilen 20 sorbitan monooleat berupa cairan berwarna kuning, mempunyai bau yang khas, dan rasanya pahit. Polioksietilen 20 sorbitan monooleat larut dalam etanol dan air, tetapi tidak larut dalam minyak mineral dan minyak sayur.

Polioksietilen 20 sorbitan monooleat atau yang biasa dikenal sebagai tween 80 adalah surfaktan hidrofilik nonionik yang secara luas digunakan sebagai agen pengemulsi pada pembuatan emulsi minyak dalam air yang stabil. Konsentrasi sebagai agen pengemulsi minyak dalam air yaitu 1 – 15%.

Polioksietilen 20 sorbitan monooleat dapat mengalami perubahan warna atau pengendapan apabila berinteraksi dengan beberapa bahan, seperti fenol, tar, dan bahan seperti tar. Aktivitas antimikroba paraben dapat mengurangi aktivitas polisorbitat dan dapat menghasilkan misel.

2.2.3. Acrypol 971 (karbomer)

Acrypol atau karbomer merupakan polimer sintetis hasil tautan silang asam akrilat dengan memiliki berat molekul tinggi. Acrypol berupa serbuk berwarna putih, halus, asam, higroskopis, memiliki bau yang agak khas.

Acrypol biasanya digunakan pada formulasi sediaan cair atau semisolid sebagai agen pensuspensi atau peningkat viskositas. Acrypol juga digunakan sebagai agen pengemulsi pada pembuatan emulsi minyak dalam air. Konsentrasi yang digunakan sebagai agen pemulsi adalah 0,1-0,5%. Acrypol larut dalam air, dan setelah dinetralisasi larut dalam etanol 95% dan gliserin.

Acrypol bersifat stabil, higroskopis, dapat dipanaskan pada suhu dibawah 104°C hingga 2 jam. Peningkatan temperatur yang sangat besar dapat

menyebabkan diskolorasi dan mengurangi stabilitas (Rowe, Sheskey, dan Owen, 2006).

2.3. *Solid self-emulsifying drug delivery system (S-SEDDS)*

Self-emulsifying drug delivery system (SEDDS) adalah campuran isotropik dari lipid, surfaktan, ko-surfaktan dan bahan aktif yang secara cepat membentuk partikel emulsi minyak dalam air (m/a) saat bersentuhan dengan media cair pada kondisi pengadukan atau motilitas usus yang dapat terjadi pada saluran cerna. Pembentukan spontan emulsi memberikan keuntungan dengan menghasilkan obat dalam bentuk terlarut, dan hasilnya berupa droplet berukuran kecil yang dapat mempengaruhi luas permukaan antarmuka. Karakteristik ini mempercepat pelepasan obat dari emulsi (Kale dan Patravale, 2008).

Keuntungan dari sistem penghantaran obat *self-emulsifying* ini meliputi :

1. Peningkatan bioavailabilitas oral yang memungkinkan penurunan dosis
2. Profil absorpsi obat menjadi lebih konsisten
3. Selektif menargetkan obat pada tempat absorpsi yang spesifik
4. Melindungi obat dari lingkungan yang tidak diinginkan dalam usus
5. Mengontrol profil penghantaran obat
6. Mengurangi variabilitas termasuk efek makanan
7. Bentuk sediaan cair atau padat

Mekanisme *self-emulsifying*

Proses dari *self-emulsifying* belum diketahui secara pasti. Menurut Reiss, *self-emulsifying* terjadi pada saat perubahan entropi dispersi pendukung lebih besar daripada energi yang dibutuhkan untuk meningkatkan luas permukaan dispersi. Sedangkan, energi bebas yang dihasilkan dari emulsi biasa memiliki fungsi langsung sebagai energi yang dibutuhkan untuk menghasilkan permukaan baru di antara dua fase dan dapat dijelaskan pada persamaan berikut.

$$\Delta G = \sum_i N_i \pi r_i^2 \sigma \quad (2.1)$$

G = energi bebas yang berhubungan dengan proses

Universitas Indonesia

N = jumlah droplet

r = radius

σ = energi antarmuka

Pada waktu tertentu, dua fase emulsi akan cenderung memisah, untuk mengurangi luas antarmuka dan energi bebas dari sistem. Oleh karena itu, emulsi yang dihasilkan distabilkan oleh agen pengemulsi konvensional, yang membentuk sebuah monolayer di sekitar tetesan emulsi sehingga menurunkan energi antarmuka dan membentuk hambatan untuk koalesens. Dalam kasus *self-emulsifying*, energi bebas yang diperlukan untuk membentuk emulsi sangat rendah. Untuk terjadinya suatu emulsifikasi, dibutuhkan struktur antarmuka yang tidak resisten dengan pergeseran permukaan (Patel, Chaulang, Akolkotkar, Mutha, Handikar, dan Bhosale, 2008).

Solid self-emulsifying drug delivery system (S-SEDDS)

Dari segi bentuk sediaan, S-SEDDS berarti sediaan padat dengan sifat *self-emulsifying*. S-SEDDS fokus pada pengubahan bahan cair/semisolid *self-emulsifying* menjadi serbuk atau nanopartikel dengan beberapa teknik pemadatan.

Ada 8 macam teknik pemadatan untuk mengubah cairan/semisolid SEDDS menjadi S-SEDDS, yaitu :

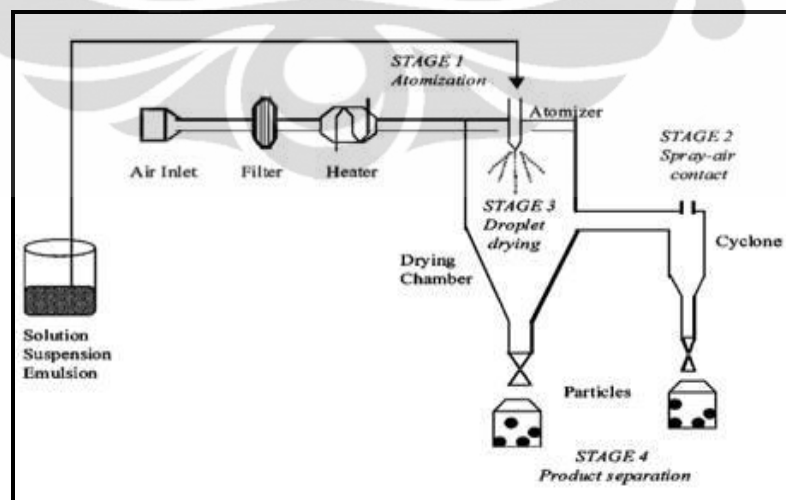
1. Pengisian kapsul dengan formulasi *self-emulsifying* cair dan semisolid
2. Semprot kering (*spray drying*)
3. Adsorpsi ke dalam pembawa padatan
4. *Melt granulation*
5. *Melt extrusion/extrusion spheronization*
6. *Spray cooling*
7. *Supercritical fluid based methods*
8. *Solid lipid nanoparticles (SLN) and nanostructured lipid carriers (NLC)*

(Katteboina, Chandrasekhar, dan S, 2009).

2.4. Semprot kering (*spray drying*)

Teknik semprot kering ini meliputi pembuatan formulasi dengan cara mencampurkan lipid, surfaktan, obat, pembawa padat, dan campuran larutan sebelum dilakukan proses semprot kering (Tang, Cheng, Gu, dan Xu, 2008). Pada dasarnya proses semprot kering terdiri dari lima tahapan, yaitu:

- Konsentrasi: campuran umumnya terkonsentrasi lebih dahulu sebelum masuk ke dalam *spray dryer*
- Atomisasi: tahap atomisasi menciptakan kondisi optimum untuk evaporasi menjadi produk kering yang memiliki karakteristik yang diinginkan
- Kontak droplet-udara: dalam ruangan pengering, cairan yang teratomisasi dibawa ke dalam agar dapat berkontak dengan gas panas untuk evaporasi 95% air yang terkandung dalam droplet.
- Pengeringan droplet: evaporasi terdiri dari dua tahap: 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.
- Pemisahan: *cyclon*, *bag filter*, dan *electrostatic precipitators* dapat digunakan untuk tahap pemisahan akhir (Patel, Patel, dan Suthar, 2009).



[Sumber : Spray Drying : A Review, 2009]

Gambar 2.3 Mekanisme semprot kering

2.5. Karakterisasi SSEDDS

2.5.1 Mikroskopik

Bentuk kristal dapat diamati menggunakan mikroskop optik atau *scanning electron microscopy* (SEM). *Scanning electron microscopy* adalah mikroskop yang menggunakan hamburan elektron dalam membentuk bayangan. Alat ini memiliki banyak keuntungan dibandingkan dengan menggunakan mikroskop cahaya. SEM merupakan teknik yang menggambarkan elektronik optik yang menghasilkan bayangan dengan resolusi tinggi, yang berarti pada jarak yang sangat dekat tetap dapat menghasilkan perbesaran yang maksimal tanpa memecahkan gambar. SEM sangat diperlukan untuk mengidentifikasi ukuran dan morfologi spesimen mikroskopis (Kebamoto, 2006).

Meskipun demikian, kesulitan akan dihadapi jika perbedaan morfologinya sendiri justru disebabkan oleh polimorfisme atau akibat perubahan kondisi pertumbuhan atau pelarutnya. Teknik yang melibatkan kristal dan heteronukleasi polimer dengan memanfaatkan satu faktor kondisi kristalisasi (pelarut, suhu, dan lain-lain) membuka peluang menemukan polimorf tanpa terjadi perubahan morfologi. Hal ini menyebabkan metode mikroskopi menjadi penyeleksi primer yang cukup efektif dalam studi lintas cepat (Soewandhi, 2006).

2.5.2. *Differential scanning calorimetry* (DSC)

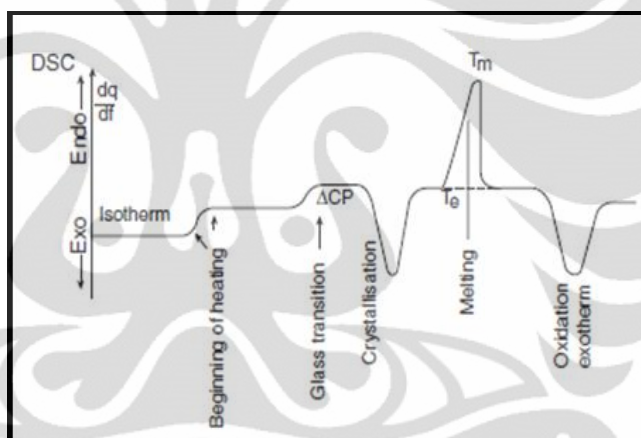
Differential Scanning Calorimetry (DSC) digunakan untuk menentukan aliran panas ke dalam dan keluar sampel serta menentukan temperatur termal selama perubahan temperatur secara terkontrol.

Prinsip DSC berupa dua oven yang dipanaskan linear; satu oven mengandung sampel pada *pan*, yang lainnya mengandung *pan* kosong sebagai standar *pan*. Jika tidak ada perubahan yang terjadi pada sampel selama pemanasan, *pan* sampel dan *pan* standar diukur pada temperatur yang sama. Jika perubahan seperti peleburan terjadi pada sampel, energi yang digunakan pada sampel dan temperatur tetap konstan pada *pan* sampel sedangkan temperatur *pan*

standar ditingkatkan. Sehingga perbedaan temperatur terjadi antara *pan* sampel dan standar.

Pada dasarnya terdapat dua metode pengukuran. Pada metode pertama yang dinamakan *heat flux* DSC, instrumen mengukur perbedaan temperatur ini dan pada metode kedua, instrument mengukur perbedaan energi. 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.

Untuk transisi orde pertama seperti peleburan, kristalisasi, sublimasi, titik didih, dan lain – lain, integrasi kurva memberikan energi yang terlibat pada transisi. Untuk transisi orde kedua, sinyal memberikan perubahan pada panas, sebagai contoh, transisi gelas.



[Sumber : Kristalografi Farmasi, 2006]

Gambar 2.4 Pembacaan DSC

Gambar menunjukkan tipikal transisi. Peleburan dan kristalisasi merupakan transisi orde pertama. Temperatur onset terekstrapolasi (T_e) merupakan titik lebur atau didih. Temperatur puncak (T_m) tergantung pada instrumen dan parameter pengukuran. Titik gelas ditentukan sebagai titik *inflexion* (Swarbrick, 2007).

2.5.3. Difraksi sinar-x (*X-Ray Diffraction*)

Sinar-X merupakan radiasi elektromagnetik yang terletak antara sinar ultraviolet dan gama pada spektrum elektromagnetik. Panjang gelombang wilayah sinar-X berada diantara 0,01 dan 100 Å.

Universitas Indonesia

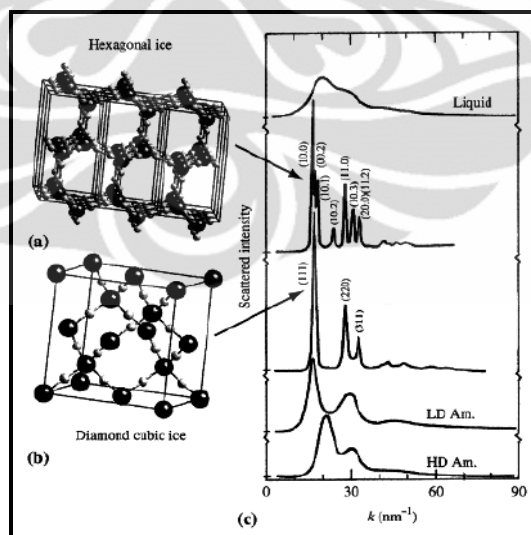
Difraktometri sinar-X, yang digunakan untuk mempelajari struktur bahan – bahan kristal, digunakan secara luas untuk mengkarakterisasi padatan farmasetik. Pada difraktometri serbuk sinar-X, sampel biasanya berada dalam bentuk serbuk. Difraktometri serbuk sinar-X dikenal sebagai teknik yang digunakan untuk identifikasi fase kristal.

Difraksi merupakan fenomena penghamburan. Saat sinar-X bertemu dengan padatan kristal, sinar berhamburan ke semua arah. Pada beberapa arah ini, sinar hambur berada dalam fase dan menguatkan yang lainnya untuk membentuk sinar difraksi. Hukum Bragg 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).

Karena pola difraksi sinar-X tiap bentuk kristal dari senyawa bersifat unik, teknik ini biasanya digunakan untuk identifikasi dan karakterisasi fase padat. XRD merupakan teknik pilihan untuk mengidentifikasi bentuk polimorfis yang berbeda dari senyawa (Gambar 2.5).



[Sumber : Structure of Materials: an Introduction to Crystallography, Diffraction, and Symmetry, 2007]

Gambar 2.5 Struktur heksagonal (a), struktur *diamond cubic* metastabil (b), Pola difraktogram dari air, struktur heksagonal, struktur kubik, *low and high density amorf* (c)

Universitas Indonesia

XRD juga dapat digunakan untuk mengidentifikasi bentuk hidrat dan anhidrat senyawa, yang menunjukkan bahwa struktur kisi – kisinya berbeda. Teknik ini juga dapat mengungkapkan perbedaan pada kristalinitas senyawa. Pola XRD senyawa amorf (non kristal) terdiri dari satu atau lebih lingkungan difusi yang luas.

Padatan dapat berupa kristal atau non-kristal. Keadaan kristal dikarakterisasi dengan kisi – kisi orde sempurna dan 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 dengan demikian menghasilkan perbedaan pada difraktogramnya, dimana bentuk kristal diidentifikasi. Metode analisis ini bersifat non destruktif 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).

2.5.4. Spektrofotometer *Fourier Transform Infra Red* (FTIR)

Spektrofotometer jenis ini mempunyai konfigurasi serta komponen – komponen yang sangat berbeda dengan spektrofotometer inframerah dispersif. FTIR menggunakan interferometer sebagai komponen pemisah panjang gelombang (dalam alat inframerah dispersif lazim digunakan *grating monocromator*). Sedangkan detektor yang digunakan terbuat dari bahan tertentu yang mampu menerima sinyal yang sangat cepat, seperti detektor *pyroelectric lithium tantalat* (LiTaO_3) atau detektor *mercury cadmium telluric* (MCT). Tidak dapat digunakan detektor seperti pada spektrofotometer dispersif yang mempunyai tanggapan lambat.

FTIR mengenal dua macam konfigurasi optik, yaitu FTIR sinar tunggal (*single beam*) dan FTIR sinar ganda (*double beam*).

Energi yang dikeluarkan dari sumbernya (*special coated heating element*) akan melewati bagian interferometer (*Michelson type*) sebelum melewati bagian contoh dan dilanjutkan ke detektor, komputer serta bagian pembacaan.

Sumber radiasi di dalam inferometer akan dibagi dua oleh *beam splitter* menuju ke arah cermin diam dan cermin bergerak. Kedua cahaya tersebut kemudian digabungkan kembali oleh *beam splitter*. Gelombang dari cahaya – cahaya tersebut akan saling mempengaruhi satu dengan lainnya sehingga memperlihatkan variasi – variasi intensitas sesuai dengan pergerakan cermin.

FTIR mempunyai beberapa keunggulan dibanding spektrofotometer inframerah dispersif, antara lain yaitu:

- a. Semua frekuensi dari spektrum akan berkumpul secara simultan dengan waktu yang sangat cepat (dalam periode detik) sehingga waktu analisisnya cepat.
- b. Jumlah energi yang mencapai detektor jauh lebih besar, karena tidak dibatasi oleh lebar celah (*slit*) seperti pada spektrofotometer inframerah dispersif melainkan tergantung pada ukuran cermin yang berada pada alat inferometer, sehingga mempunyai kepekaan pengukuran yang sangat tinggi (dengan rasio S/N tinggi).
- c. Mengingat spektrum yang dihasilkan sudah dalam bentuk digital, sehingga dapat dengan mudah komputer melakukan proses – proses pengolahan, seperti pengurangan, penambahan, pembentukan spektrum turunan, perbandingan spektrum, dan lain – lain. Hal ini sangat bermanfaat baik untuk analisis kualitatif ataupun kuantitatif (Harmita, 2006).

Analisis inframerah dapat digunakan untuk identifikasi kualitatif dan kuantitatif. Penting untuk menggunakan hanya bahan dalam bentuk padat, karena polimorfisme bahan dalam larutan memiliki spektrum inframerah yang serupa (Parikh, 1997).

2.5.5. Disolusi

Laju disolusi dapat didefinisikan jumlah bahan aktif dalam sediaan padat yang terlarut dalam larutan per satuan waktu pada keadaan standar dari antarmuka cairan-padatan, suhu, dan komposisi medium. (Hanson, 1991)

Proses disolusi kristal terbagi menjadi 2 tahap, yaitu pembentukan larutan di sekeliling partikel dan difusi dalam cairan. Larutan yang terbentuk sangat cepat dan menghasilkan lapisan jenuh yang dianggap *stagnant*. Proses difusi berlangsung lebih lambat. Oleh karena itu disebut disolusi *rate-limiting step*. (Abdou, 1989)

Disolusi merupakan *rate limiting step* pada proses absorpsi untuk obat yang kelarutannya buruk dalam air. Masalah potensial dalam bioavailabilitas obat yang sangat hidrofobik (kelarutan dalam cairan kurang dari 0,1 mg/ml pada suhu 37°C) karena absorpsi yang tidak lengkap pada saluran cerna. (Raju, Garbhapu, Prasanna, Rao, dan Murthy, 2007)

Laju dimana suatu padatan melarut di dalam suatu pelarut telah diajukan dalam batasan-batasan kuantitatif oleh Noyes Whitney pada tahun 1987 dan telah dikerjakan dengan teliti oleh peneliti-peneliti lain. Persamaan tersebut bisa dituliskan sebagai :

$$\frac{dM}{dt} = \frac{DS}{h} (C_s - C) \quad (2.3)$$

$\frac{dM}{dt}$ = laju disolusi dari massa zat terlarut yang dilarutkan pada waktu t
(massa/waktu)

D = koefisien difusi dari zat terlarut dalam larutan

S = luas permukaan zat padat yang menyentuh larutan

h = ketebalan lapisan difusi

C_s = konsentrasi jenuh dari senyawa tersebut dari suhu percobaan

C = konsentrasi zat terlarut pada waktu t

(Martin, Swarbrick, dan Cammarata, 1983).

Alat yang digunakan untuk uji disolusi ada 2 jenis :

1. Tipe basket (disebut juga apparatus I)

Alat terdiri dari sebuah wadah tertutup yang terbuat dari kaca atau bahan transparan lain yang inert, suatu motor, suatu batang logam yang digerakkan oleh motor dan keranjang berbentuk silinder. Wadah tercelup sebagian di dalam suatu tangas air yang sesuai berukuran sedemikian sehingga dapat mempertahankan suhu dalam wadah pada $37^{\circ} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ selama pengujian berlangsung dan menjaga agar gerakan air dalam tangas air halus dan tetap. Bagian dari alat, termasuk lingkungan tempat alat diletakkan tidak dapat memberikan gerakan, guncangan, atau getaran signifikan yang melebihi gerakan akibat perputaran alat pengaduk.

2. Tipe dayung (disebut juga apparatus II)

Alat terdiri dari daun dan batang sebagai pengaduk. Batang berada pada posisi sedemikian sehingga sumbunya tidak lebih dari 2 mm pada setiap titik dari sumbu vertikal wadah dan berputar dengan halus tanpa goyangan yang berarti. Daun melewati diameter batang sehingga dasar daun dan batang rata. (DepKes RI, 1995)

Faktor yang mempengaruhi laju disolusi suatu sediaan diklasifikasikan menjadi tiga kategori utama, yaitu :

1. Faktor yang berhubungan dengan sifat fisikokimia obat

Faktor-faktor yang berhubungan dengan sifat fisikokimia obat antara lain :

- a. Kelarutan obat
- b. Pembentukan garam
- c. Ukuran partikel
- d. Bentuk kristal obat
- e. Polimorfisme

2. Faktor yang berhubungan dengan sediaan obat

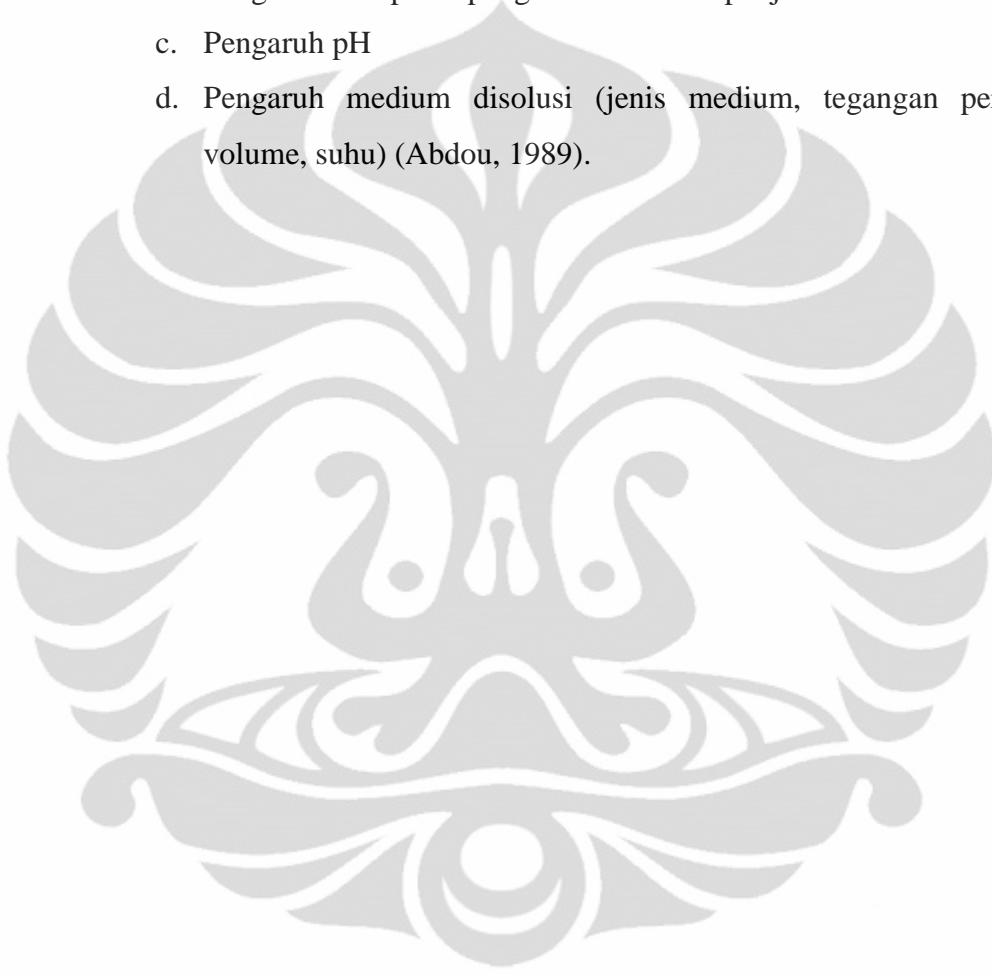
Faktor-faktor yang berhubungan dengan sediaan obat antara lain :

- a. Rancangan metode disolusi
- b. Metode beaker
- c. Sediaan lepas termodifikasi

3. Faktor yang berhubungan dengan metode dan uji parameter

Faktor-faktor yang berhubungan dengan metode dan uji parameter antara lain :

- a. Pengaruh pengadukan
- b. Pengaruh kecepatan pengadukan terhadap laju disolusi sediaan padat
- c. Pengaruh pH
- d. Pengaruh medium disolusi (jenis medium, tegangan permukaan, volume, suhu) (Abdou, 1989).



BAB 3 METODOLOGI PENELITIAN

3.1. Tempat dan waktu

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

3.2. Alat dan bahan

3.2.1. Alat

Neraca analitik (Mettler Toledo, Jepang), alat uji disolusi (Electrolab TDT-08L, India), alat semprot kering (Buchi *Mini Spray Dryer* 190, Swiss), Spektrofotometer UV VIS (Shimadzu UV 1800, Jepang), *Particle Size Analyzer* (DelsaTMNano C, USA), *Differential Scanning Calorimeter* (Perkin Elmer DSC 6, USA), *X-Ray Diffractometer* (Philips APD 3520, USA), spektrofotometer inframerah (FTIR 8400 S/ IR prestige Shimadzu, Jepang), *Scanning Electron Microscope* (LEO 420i, Inggris), pengaduk magnetik, termometer, dan alat-alat gelas.

3.2.2. Bahan

Gliklazid (Zhejiang Hengdian Pharmaceutical Co., Ltd, China diperoleh dari PT Pyridam Farma, Indonesia), Acrypol (diperoleh dari Corel Pharma Chem), Natrium Lauril Sulfat, Tween 80, Metanol, Etanol, NaOH 0,1 N, KBr, HCl 0,1 N.

3.3. Cara kerja

3.3.1. Pembuatan *solid self-emulsifying* gliklazid dengan menggunakan alat semprot kering

Tabel 3.1. Formulasi *solid self-emulsifying*

Bahan	GL-Acr	GL-Twe 1	GL-Twe 2	GL-SLS 1	GL-SLS 2	GL-SLS 3	GL-SLS 4
Gliklazid (g)	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Acrypol (g)	2						
Tween 80 (g)		1	2				
SLS (g)				0,125	0,25	1	2

Ditimbang gliklazid sebanyak 0,5 gram lalu dilarutkan dalam campuran larutan 35 ml etanol dan 35 ml larutan NaOH 0,1 N. Acrypol/tween 80/natrium lauril sulfat (SLS) dilarutkan dalam 30 ml aquadest. Campurkan larutan acrypol/tween 80/natrium lauril sulfat ke dalam larutan gliklazid, kemudian diaduk hingga homogen. Setelah terbentuk larutan campuran gliklazid dengan acrypol/tween 80/natrium lauril sulfat, larutan tersebut diubah menjadi bentuk serbuk dengan menggunakan alat semprot kering. Larutan dilakukan proses semprot kering dengan laju alir 5 ml/menit. Pada larutan GL-SLS suhu *inlet* 155°C dan suhu *outlet* 80°C. Pada larutan tween dan acrypol dilakukan pada suhu *inlet* terendah hingga tertinggi.

3.4. Karakterisasi

3.4.1 Analisis morfologi partikel

Dilakukan pengamatan mikroskopik dengan metode *scanning electron microscopy* (SEM) untuk melihat bentuk dan ukuran partikel. Sejumlah sampel kristal ditempelkan pada *metal tub* yang telah dilapisi *tape* konduktor. Kemudian

dilakukan pelapisan sampel dengan menggunakan emas (Au) dalam alat vakum evaporator. Sampel kemudian dimasukkan dalam alat SEM untuk diperiksa.

3.4.2. Analisis ukuran dan distribusi partikel

Dilakukan pengujian dengan *particle size analyzer* (PSA) DelsaTMNano C untuk mengetahui distribusi ukuran partikel dari gliklazid standar dan gliklazid *solid self-emulsifying*. Preparasi dikerjakan dengan mendispersikan serbuk dalam medium yang sesuai yang dapat mendispersikan serbuk sampel, dalam hal ini medium yang digunakan adalah etanol untuk gliklazid standar dan aquadest untuk gliklazid *solid self-emulsifying*. Kemudian diukur menggunakan alat PSA.

3.4.3. Analisis difraksi sinar-X

Gliklazid standar dan gliklazid *solid self-emulsifying* dikarakterisasi secara difraksi sinar-X serbuk menggunakan difraktometer Philips APD 3520 dengan Cu sebagai anoda dan grafit monokromator, dioperasikan pada tegangan 40 kV; arus 20 mA. Sampel dianalisis pada 2θ , rentang sudut 5° - 70° . 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.

3.4.4. Analisis termal

Differential Scanning Calorimetry (DSC) digunakan untuk analisis termal terhadap gliklazid standar dan gliklazid *solid self-emulsifying* sebanyak 3-6 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° - 350° C dengan kenaikan suhu

Universitas Indonesia

10°C/menit. Proses endotermik dan eksotermik yang terjadi pada sampel tercatat pada alat perekam. Suhu lebur dan entalpi masing-masing sampel dicatat.

3.4.5. Spektroskopi inframerah

Spektrum inframerah diukur dengan menggunakan spektrofotometer FTIR. Gliklazid standar dan gliklazid *solid self-emulsifying* dicampur dengan kalium bromida (KBr) dengan perbandingan sampel : KBr = 2 : 98, kemudian digerus. Setelah itu, sampel disiapkan dengan memadatkan serbuk pada tempat uji sampel. Ukur dengan FTIR 8400 S lalu baca spektrum pada bilangan gelombang antara 4000 cm^{-1} sampai 400 cm^{-1} .

3.4.6. Uji Kelarutan Gliklazid

a. Pembuatan kurva kalibrasi gliklazid

Ditimbang seksama ± 50 mg gliklazid standar, masukkan ke dalam labu ukur 100,0 ml. Kemudian masukkan NaOH 0,1 N (± 5 ml) dan etanol (± 5 ml) ke dalam labu ukur, kocok hingga larut. Tambahkan aquadest hingga garis batas labu ukur lalu kocok homogen. Pipet 10,0 ml larutan tersebut, masukkan ke dalam labu ukur 100,0 ml, cukupkan dengan aquadest hingga batas labu ukur, lalu kocok homogen. Kemudian pipet sebanyak 6,0 ml; 8,0 ml; 10,0 ml; 12,0 ml; 14,0 ml, dan 16,0 ml, masing-masing larutan yang telah dipipet dimasukkan ke dalam labu ukur 50,0 ml. Tambahkan aquadest hingga garis batas labu ukur, kocok homogen, hingga diperoleh konsentrasi 6, 8, 10, 12, 14, dan 16 $\mu\text{g/ml}$. Serapan masing-masing diukur dengan spektrofotometer UV VIS Shimadzu UV 1800 pada panjang gelombang 225,80 nm. kemudian dibuat persamaan kurva kalibrasi dalam persamaan $y = a + bx$.

b. Uji Kelarutan Gliklazid

Ditimbang gliklazid standar sejumlah ± 20 mg dan gliklazid *solid self-emulsifying* setara dengan ± 20 mg gliklazid standar. Lalu masukkan ke dalam

Universitas Indonesia

250 ml medium aquadest, kemudian dilakukan pengadukan dengan menggunakan alat pengaduk magnetik pada kecepatan 150 rpm pada suhu 25°C. Pengambilan sampel dilakukan pada 15, 30, 45, 60 menit, 2, 3, dan 4 jam sebanyak 10 ml dan disaring dengan menggunakan filter membran. Setiap pengambilan sampel ditambahkan 10 ml larutan medium dengan suhu yang sama. Kemudian sampel diukur serapannya dengan menggunakan spektrofotometer UV VIS pada panjang gelombang 225,80 nm. (Abou-Auda, *et al*, 2006, Hiremath, *et al*, 2008)

3.4.7 Uji disolusi

a. Pembuatan kurva kalibrasi

Ditimbang seksama ± 50 mg gliklazid standar, masukkan ke dalam labu ukur 50,0 ml. Kemudian masukkan metanol (± 10 ml) ke dalam labu ukur, kocok hingga larut. Tambahkan HCl 0,1 N hingga garis batas labu ukur lalu kocok homogen. Pipet 10,0 ml larutan tersebut, masukkan ke dalam labu ukur 100,0 ml, cukupkan dengan HCl 0,1 N hingga batas labu ukur, lalu kocok homogen. Kemudian pipet sebanyak 1,0; 3,0 ml; 4,0 ml; 5,0 ml; 6,0 ml; 7,0 ml, dan 8,0 ml, masing-masing larutan yang telah dipipet dimasukkan ke dalam labu ukur 50,0 ml. Tambahkan HCl 0,1 N hingga garis batas labu ukur, kocok homogen hingga diperoleh konsentrasi 2, 6, 8, 10, 12, 14, dan 16 $\mu\text{g/ml}$. Serapan masing-masing diukur dengan spektrofotometer UV VIS pada panjang gelombang 228,60 nm. kemudian dibuat persamaan kurva kalibrasi dalam persamaan $y = a + bx$.

b. Uji disolusi

Ditimbang gliklazid standar sejumlah ± 20 mg dan gliklazid *solid self-emulsifying* setara dengan ± 20 mg gliklazid standar. Uji disolusi menggunakan aparatus 2 yaitu metode dayung pada suhu $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ dalam medium 900 ml HCl 0,1 N dengan kecepatan 50 rpm (Hiremath, *et al*, 2008). Pengambilan sampel dilakukan pada 15, 30, 45, dan 60 menit sebanyak 10 ml. Setiap pengambilan sampel ditambahkan medium sebanyak 10 ml dengan suhu yang sama. Sampel

diukur serapannya menggunakan alat spektrofotometer UV VIS pada panjang gelombang 228,60 nm.

3.4.8. Penetapan kadar gliklazid

Ditimbang gliklazid standar sejumlah ± 20 mg dan gliklazid *solid self-emulsifying* setara dengan ± 20 mg gliklazid standar, masukkan ke dalam labu ukur 50,0 ml. Kemudian masukkan metanol (± 10 ml) ke dalam labu ukur, kocok hingga larut. Tambahkan HCl 0,1 N hingga garis batas labu ukur lalu kocok homogen. Pipet 10,0 ml larutan tersebut, masukkan ke dalam labu ukur 50,0 ml, cukupkan dengan HCl 0,1 N hingga batas labu ukur, lalu kocok homogen. Kemudian pipet sebanyak 5,0 ml, masukkan ke dalam labu ukur 50,0 ml. Tambahkan HCl 0,1 N hingga garis batas labu ukur, kocok homogen. Serapan masing-masing diukur dengan spektrofotometer UV VIS pada panjang gelombang 228,60 nm.

BAB 4

HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1. Pembuatan *solid self-emulsifying*

Pembuatan *solid self-emulsifying* bertujuan untuk meningkatkan kecepatan melarut dari gliklazid yang memiliki kelarutan yang rendah. Pembuatan *solid self-emulsifying* ini dilakukan dengan penambahan surfaktan. Surfaktan yang digunakan antara lain natrium lauril sulfat, tween 80, dan acrypol. Alasan digunakan ketiga jenis surfaktan tersebut untuk membandingkan hasil *solid self-emulsifying* dari berbagai jenis surfaktan dan pengaruhnya terhadap kelarutan gliklazid.

Dari ketiga jenis surfaktan yang digunakan, hanya larutan GL-SLS yang menghasilkan bentuk serbuk setelah dilakukan proses semprot kering. SLS membentuk larutan jernih saat dilarutkan dalam air. Gliklazid membentuk larutan jernih saat dilarutkan dalam campuran etanol dan NaOH 0,1 N. Ketika kedua larutan dicampur dan diaduk homogen akan menghasilkan larutan jernih.

Pada larutan GL-Acr menghasilkan padatan kuning yang bergumpal. Penyebabnya diduga acrypol bersifat higroskopis dan stabil pada pemanasan dibawah 100°C, sedangkan pada proses semprot kering diperlukan suhu panas diatas 100°C. Proses semprot kering menyebabkan terjadinya perubahan warna dan menurunkan kestabilan acrypol sehingga tidak dapat membentuk serbuk.

Pada GL-Twe tidak dapat dilakukan proses semprot kering pada suhu *inlet* terendah hingga tertinggi. Hal ini diduga karena tween memiliki suhu lebur yang rendah sehingga pada suhu tinggi tween 80 tidak dapat membentuk padatan.

Rendemen serbuk yang dihasilkan dari jumlah serbuk awal pada proses semprot kering untuk larutan GL-SLS 1, GL-SLS 2, GL-SLS 3, dan GL-SLS 4 berturut-turut sebanyak 90,08%; 84,13%; 59,93%; dan 63,84%. Persentase rendemen serbuk yang dihasilkan berbeda-beda karena banyak serbuk yang tertinggal pada dinding alat semprot kering. Semakin banyak surfaktan yang digunakan, semakin sedikit jumlah serbuk yang dihasilkan karena serbuk yang dihasilkan lebih higroskopis.

4.2. Karakterisasi kristal

4.2.1. Morfologi mikroskopis

Pengamatan mikroskopis merupakan tahap awal untuk mendapatkan tampilan bagian luar kristal (habit) dan morfologi kristal. Pengamatan mikroskopis dilakukan menggunakan alat *Scanning Electron Microscope* (SEM).

Sebelum menggunakan alat SEM, sampel dipaparkan pada ruangan vakum selama proses penyalutan emas agar sampel memiliki daya hantar dan untuk menghilangkan air atau pelarut lain yang dapat menyebabkan gambaran yang salah tentang morfologi permukaan. Pada hasil dari pengamatan dengan menggunakan alat SEM, kristal bahan baku gliklazid memiliki bentuk seperti batang berukuran cukup besar pada perbesaran 2000x. Sedangkan hasil *solid self-emulsifying*, kristal yang terbentuk sferis yang berukuran sangat kecil pada perbesaran 2000x. Hal ini diduga bahwa surfaktan menyelimuti permukaan gliklazid, sehingga bentuknya berubah dari batang menjadi sferis. Selain itu, disebabkan karena faktor atomisasi menjadi *fine droplets* dan evaporasi dengan menggunakan alat semprot kering yang dapat menghasilkan ukuran partikel menjadi lebih kecil.

4.2.2. Difraksi sinar-x

Karakterisasi menggunakan *X-ray diffractometer* (XRD) dilakukan untuk mengetahui adanya perbedaan bentuk atau sistem kristal pada serbuk yang diuji. Pengujian dilakukan pada gliklazid standar dan gliklazid *solid self-emulsifying*.

Hasil difraktogram XRD menunjukkan bahwa gliklazid standar dan gliklazid *solid self-emulsifying* memiliki sistem kristal yang sama. Berdasarkan persamaan Bragg, jika seberkas sinar-X dijatuhkan pada sampel kristal, maka bidang kristal itu akan membiaskan sinar-X yang memiliki panjang gelombang sama dengan jarak kisi antar kristal tersebut. Sinar yang dibiaskan akan ditangkap oleh detektor yang kemudian diterjemahkan sebagai puncak difraksi. Penurunan intensitas pada gliklazid *solid self-emulsifying* ini merupakan hasil pengurangan

Universitas Indonesia

kisi atau bidang dari kristal gliklazid setelah mengalami proses *solid self-emulsifying* dengan cara semprot kering. Hal ini menyebabkan turunnya derajat kristalinitas gliklazid *solid self-emulsifying*. Selain itu diduga penurunan intensitas terjadi karena mengecilnya ukuran partikel gliklazid dari bentuk kristal menjadi bentuk mikrokristal atau bahkan menjadi nanokristal.

Hasil tabulasi dan perhitungan menunjukkan bahwa kristal gliklazid standar dan gliklazid *solid self-emulsifying* memiliki struktur yang tersusun atas bidang kristal yang sama. Berdasarkan *quadratic forms of Miller indices* (lampiran 7), kristal dengan pola bidang tersebut merupakan kristal yang mempunyai struktur kubik sederhana (*simple cubic*). Sedangkan puncak-puncak baru yang muncul pada ketiga gliklazid *solid self-emulsifying* berbeda dari kristal gliklazid standar. Hal ini menunjukkan terjadinya perubahan bentuk kristal. Oleh karena itu, dapat disimpulkan bahwa metode *solid self-emulsifying* yang dilakukan hanya menyebabkan perubahan bentuk kristal tetapi tidak merubah struktur atau sistem kristalnya.

4.2.3. Distribusi ukuran partikel

Distribusi ukuran partikel diukur dengan menggunakan alat *particle size analyzer* (PSA). Evaluasi ini dinyatakan dengan perbedaan ukuran partikel dari gliklazid standar dan gliklazid *solid self-emulsifying*.

Pengukuran menggunakan PSA ini dilakukan pada medium pendispersi yang sesuai. Untuk gliklazid standar digunakan medium pendispersi etanol dan untuk gliklazid *solid self-emulsifying* menggunakan medium pendispersi aquadest.

Hasil uji distribusi ukuran partikel berada pada rentang 0,02–100 μm . Gliklazid standar memiliki rentang ukuran partikel 10-40 μm dan berdiameter rata-rata 14,1 μm , sedangkan SLS memiliki rentang ukuran partikel 0,6-100 μm dan berdiameter rata-rata 13,97 μm . GL-SLS 1 memiliki rentang ukuran partikel 0,06-20 μm dan ukuran diameter rata-rata 0,55 μm . GL-SLS 2 memiliki rentang ukuran partikel 0,1-2 μm dan ukuran diameter rata-rata 0,14 μm . GL-SLS 3 memiliki rentang ukuran partikel 0,03-0,6 μm dan ukuran diameter rata-rata 0,0464 μm .

Dari data yang diperoleh, distribusi ukuran partikel gliklazid *solid self-emulsifying* lebih kecil dibandingkan gliklazid standar. Hal ini disebabkan adanya proses *solid self-emulsifying* yang menyebabkan ukuran partikel menjadi lebih kecil. Pada proses pelarutan diduga terjadi interaksi antara gliklazid dan SLS. Selain itu diduga terjadi proses atomisasi dan evaporasi dari larutan menjadi partikel padat berukuran kecil pada proses semprot kering.

4.2.4. Analisis termal

Salah satu metode yang cukup penting dalam menentukan sifat kristal adalah dengan analisis termal menggunakan *Differential Scanning Calorimetry* (DSC). Dengan menggunakan alat ini, didapatkan rekaman gambar perubahan entalpi (entalpi kristalisasi) dan suhu lebur dari suatu kristal. Pada penelitian ini, karakterisasi dengan alat DSC dilakukan pada kristal dari gliklazid standar dan ketiga sampel gliklazid *solid self-emulsifying*.

Analisis termal dilakukan pada rentang suhu 30°C hingga suhu 350°C dengan laju pemanasan 10°C/menit. Hasil analisis termal menunjukkan terjadinya penurunan suhu lebur dan penurunan entalpi pada gliklazid dan SLS.

Suhu lebur gliklazid standar adalah 170,4°C, sedangkan suhu lebur gliklazid *solid self-emulsifying* GL-SLS 1, GL-SLS 2, dan GL-SLS 3 berturut-turut adalah 129,9°C; 131,3°C; dan 137,1°C. Suhu lebur natrium lauril sulfat (SLS) adalah 191,3°C, sedangkan suhu lebur SLS pada GL-SLS 1, GL-SLS 2, dan GL-SLS 3 berturut-turut adalah 175,1°C; 176,2°C; dan 175,6°C.

Entalpi leburan gliklazid standar 119 J/g, sedangkan entalpi leburan gliklazid *solid self-emulsifying* GL-SLS 1, GL-SLS 2, dan GL-SLS 3 berturut-turut adalah 14,9 J/g; 24,1 J/g; dan 14,1 J/g. Entalpi leburan SLS standar adalah 52,1 J/g, sedangkan entalpi leburan GL-SLS 1, GL-SLS 2, dan GL-SLS 3 berturut-turut adalah 4,31 J/g; 11,9 J/g; dan 25,1 J/g.

Proses pembentukan *solid self-emulsifying* diduga menjadi salah satu faktor yang menyebabkan perubahan titik lebur dan entalpi. Hal ini disebabkan karena menurunnya derajat kristalinitas gliklazid menyebabkan turunnya entalpi yang dibutuhkan untuk meleburkan gliklazid *solid self-emulsifying*.

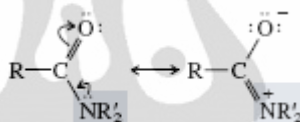
suhu lebur dan entalpi juga menunjukkan bahwa kristal cenderung untuk berubah menjadi bentuk amorf.

4.2.5. Spektroskopi inframerah

Dari pengamatan spektrum inframerah terlihat peak–peak utama gliklazid standar pada 3289 cm^{-1} , 3267 cm^{-1} , 1000 cm^{-1} (NH), 1720 cm^{-1} (C=O), 1160 cm^{-1} (S=O), 820 cm^{-1} (penunjuk para gugus aromatis), dan 1600 (C=C aromatis).

Pada spektrum inframerah dari GL-SLS terlihat perubahan peak setelah dilakukan proses *solid self-emulsifying* seperti hilangnya peak C=O, muncul peak pada bilangan gelombang $1242,20\text{ nm}$, dan kuatnya intensitas peak pada bilangan gelombang $3269,15\text{ nm}$. Hal ini menunjukkan terjadinya interaksi antara gliklazid, SLS, dan komponen-komponen yang digunakan pada proses pelarutan.

Hilangnya peak C=O diduga karena pada proses pelarutan menggunakan larutan NaOH terjadi proses resonansi sehingga terjadi delokalisasi elektron.



SLS terurai menjadi ion-ionnya saat dilarutkan dalam air. Bagian yang bersifat hidrofobik pada SLS akan berikatan dengan gliklazid. Gugus O^- pada SLS akan berikatan dengan atom N gliklazid yang bermuatan positif. Sedangkan untuk gugus O^- pada gliklazid akan berikatan dengan ion H^+ yang berasal dari hidrolisis molekul air.

Munculnya peak pada bilangan gelombang $1242,20\text{ nm}$ diduga sebagai peak S=O karena SLS yang memiliki gugus S=O berikatan dengan gliklazid. Sedangkan kuatnya intensitas peak dengan bilangan gelombang $3269,15\text{ nm}$ diduga sebagai peak NH. Kuatnya intensitas NH diduga disebabkan terjadinya vibrasi ulur pada campuran GL-SLS.

4.2.6. Uji kelarutan

Pada penelitian ini, dilakukan pengujian kelarutan serbuk gliklazid standar dan hasil *solid self-emulsifying*. Pengujian laju melarut diukur dari jumlah zat aktif yang terlarut pada waktu tertentu dalam medium cair yang diketahui volumenya pada suhu yang relatif konstan.

Hasil pengujian kelarutan menunjukkan bahwa gliklazid hasil *solid self-emulsifying* dapat meningkatkan kelarutan dari gliklazid. Pada waktu 15 menit kelarutan gliklazid *solid self-emulsifying* GL-SLS 1, GL-SLS 2, GL-SLS 3, dan GL-SLS 4 mengalami peningkatan laju disolusi berturut-turut sekitar 61,57 kali; 68,98 kali; 70,01 kali; dan 75,93 kali.

Pada waktu 4 jam kelarutan gliklazid *solid self-emulsifying* GL-SLS 1, GL-SLS 2, GL-SLS 3, dan GL-SLS 4 mengalami peningkatan laju disolusi berturut-turut sekitar 2,16 kali; 2,42 kali, 2,53 kali, dan 2,82 kali. Kelarutan gliklazid paling tinggi terdapat pada larutan GL-SLS 4. SLS bersifat hidrofilik. Semakin banyak konsentrasi SLS yang digunakan, maka semakin besar kelarutannya karena SLS yang mengikat gliklazid lebih banyak.

Peningkatan kelarutan disebabkan adanya interaksi antara gliklazid dan SLS. Gliklazid memiliki sifat hidrofobik dan saat dilarutkan air akan meningkatkan tegangan permukaan. Gliklazid akan terkonsentrasi di permukaan dan jauh dari pelarut. Untuk menurunkan tegangan permukaan dapat dilakukan agregasi molekul surfaktan hingga terbentuk misel dengan gugus hidrofobik menuju ke arah misel, sedangkan gugus hidrofilik menjauh dari misel dan menuju ke pelarut (air). Oleh karena itu, bagian yang akan kontak dengan air akan bersifat hidrofilik sehingga akan meningkatkan pembasahan dari gliklazid.

Selain itu, peningkatan kelarutan terjadi karena interaksi antara gliklazid dan SLS. Interaksi tersebut mengakibatkan terjadinya mikronisasi ukuran partikel, menurunnya derajat kristalinitas, dan terjadinya bentuk amorf. Mikronisasi ukuran partikel pada hasil analisis distribusi ukuran partikel menggunakan PSA menunjukkan bahwa ukuran partikel berubah dari mikrometer menjadi nanometer. Semakin kecil ukuran partikel akan menyebabkan luas permukaan partikel menjadi lebih besar, sehingga kelarutan menjadi meningkat. Derajat kristalinitas pada hasil analisis difraksi sinar-X menggunakan XRD menunjukkan bahwa

Universitas Indonesia

terjadinya penurunan derajat kristalinitas. Penurunan derajat kristalinitas menyebabkan penurunan energi bebas sistem sehingga kelarutan meningkat. Perubahan entalpi leburan pada hasil analisis termal menggunakan DSC menunjukkan terjadinya penurunan entalpi leburan sehingga bentuk partikel cenderung berubah menjadi amorf. Partikel bentuk amorf lebih mudah larut dibandingkan bentuk kristal.

Hasil uji kelarutan menunjukkan bahwa konsentrasi yang dapat dikembangkan selanjutnya adalah GL-SLS 2. Hal ini dikarenakan jumlah surfaktan sedikit saja dapat meningkatkan kelarutan yang cukup signifikan. Pada waktu 15 menit, jumlah gliklazid yang terlarut sudah mencapai 85,53%.

4.2.7. Uji disolusi

Pada penelitian ini dilakukan uji disolusi untuk serbuk gliklazid standar dan hasil *solid self-emulsifying*. Tujuannya untuk mengetahui berapa banyak zat aktif yang terlarut pada suatu kondisi pada waktu tertentu.

Uji disolusi dilakukan menggunakan metode dayung pada 900 ml medium HCL 0,1 N pada suhu $37^{\circ}\pm 0,5^{\circ}\text{C}$ dengan kecepatan pengadukan 50 rpm. Pengambilan sampel dilakukan pada interval waktu 15 menit, 30 menit, 45 menit, dan 60 menit sebanyak 10 ml dan disertai dengan penambahan medium dengan volume yang sama, sehingga volume medium tetap.

Hasil pengujian disolusi menunjukkan bahwa gliklazid *solid self-emulsifying* dapat meningkatkan kelarutan dari gliklazid. Pada waktu 15 menit, gliklazid *solid self-emulsifying* GL-SLS 1, GL-SLS 2, GL-SLS 3, dan GL-SLS 4 mengalami peningkatan laju disolusi berturut-turut sekitar 6,67 kali; 8,34 kali; 9,83 kali; dan 12,61 kali. Setelah dilakukan uji disolusi selama 1 jam, gliklazid *solid self-emulsifying* GL-SLS 1, GL-SLS 2, GL-SLS 3, dan GL-SLS 4 mengalami peningkatan laju disolusi berturut-turut sekitar 2 kali; 2,55 kali; 2,78 kali; dan 3,26 kali. Disolusi gliklazid paling tinggi terdapat pada larutan GL-SLS 4. Semakin banyak konsentrasi SLS yang digunakan, maka semakin besar kelarutannya karena SLS merupakan surfaktan yang hidrofilik.

Hal-hal yang menyebabkan terjadinya peningkatan uji disolusi sama dengan penyebab peningkatan kelarutan, yaitu terbentuknya misel, menurunnya tegangan permukaan, mikronisasi ukuran partikel, menurunnya derajat kristalinitas, dan terjadinya bentuk amorf.

Dari hasil uji kelarutan yang diperoleh, konsentrasi yang dapat dikembangkan selanjutnya adalah GL-SLS 2. Hal ini dikarenakan pada waktu 60 menit, jumlah gliklazid yang terdisolusi sudah mencapai 82,33%.

4.2.8. Penetapan Kadar Gliklazid

Kadar gliklazid pada GL-SLS 1, GL-SLS 2, GL-SLS 3, dan GL-SLS 4 berturut-turut adalah 77,58 %; 65,62 %; 35,27 %; dan 21,75 %. Dari data yang didapatkan, dapat disimpulkan bahwa tidak terlalu banyak gliklazid yang hilang dari proses *solid self-emulsifying* yang dilakukan.

BAB 5

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1. KESIMPULAN

Pembentukan *solid self-emulsifying* dengan menggunakan metode semprot kering dapat meningkatkan kelarutan dan disolusi gliklazid. Peningkatan kelarutan yang baik untuk dikembangkan adalah formula GL-SLS 2 karena dengan jumlah surfaktan yang cukup sedikit dapat meningkatkan kelarutan yang signifikan. Peningkatan kelarutan disebabkan oleh menurunnya derajat kristalinitas, mengecilnya ukuran partikel, dan meningkatnya pembasahan dari gliklazid *solid self-emulsifying*.

5.2. SARAN

Penelitian lanjutan yang dapat dilakukan adalah dengan membuat sediaan padat seperti tablet. Tujuannya adalah untuk mengetahui peningkatan kelarutan *solid self-emulsifying* pada sediaan tablet tetap signifikan atau tidak.

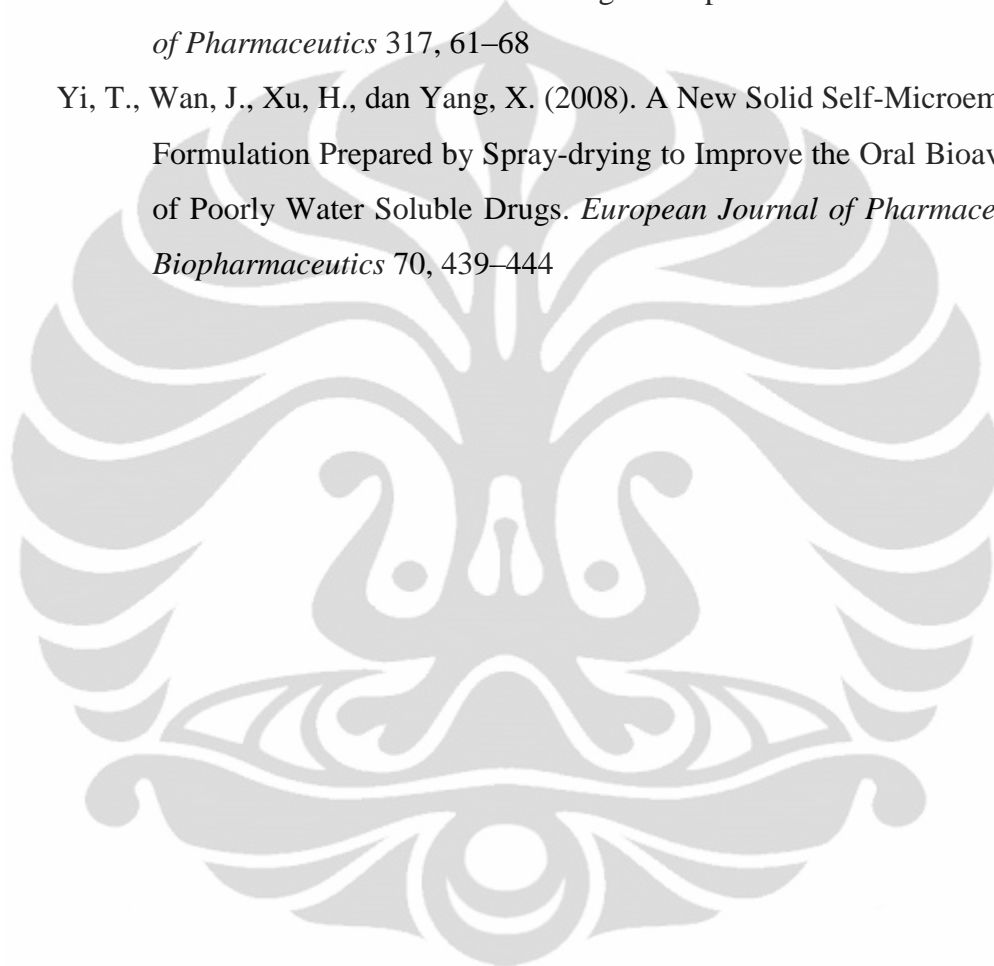
DAFTAR ACUAN

- Abdou, Hamed M. (1989). *Dissolution, Bioavailability, and Bioequivalence*. Pennsylvania: Mack Publishing Company.
- Abou-Auda, H.S., Bawazir, S.A., Asiri, Y.A., Gubara, O.A., dan 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
- Balakrishnan, P, Lee, B. J., Oh, D. H., Kim, J. O., Hong, M. J., Jee, J. P., Kim, J. A., Yoo, B. K., Woo, J. S., Yong, C. S., dan Choi, H. G. (2009). Enhanced Oral Bioavailability of Dexibuprofen by a Novel Solid Self-emulsifying Drug Delivery System (SEDDS). *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 72, 539–545
- Biswal, S., Pasa, G. S., Sahoo, J., dan Murthy, P. N. (2009). An Approach for Improvement of the Dissolution Rate of Gliclazide. *Royal College of Pharmacy and Health Science*, 15-20
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. (1995). *Farmakope Indonesia Edisi IV*. Jakarta
- Gohel, M. C., Parikh, R. K., Nagori, S. A., Bariya, S. H., Gandhi, A. V., Shroff, M. S., Patel, P. K., Gandhi, C. S., Patel, V. P., Bhagat, N. Y., Poptani, S. D., Kharadi, S. R., Pandya, R. B., dan Patel, T. C. (2009). *Spray Drying : A review*. 28 September 2009. L. M. College of Pharmacy <http://www.pharmainfo.net/reviews/spray-drying-review>
- Graef, M. D., dan McHenry, M. E. (2007). *Structure of Materials: an Introduction to Crystallography, Diffraction, and Symmetry*. New York: Cambridge University Press
- Hanson, William A. (1991). *Handbook of Dissolution Testing*. Oregon: Aster Publishing Corporation
- Harmita. (2006). *Buku Ajar Analisis Fisikokimia*. Depok: Departemen Farmasi FMIPA UI. Hlm. 55-59.

- Hiremath, S.N., Raghavendra, R. K., Sunil, F., Danki, M. V., Swamy, P.V., dan Bhosale, U. V. (2008). Dissolution Enhancement of Gliclazide by Preparation of Inclusion Complexes with β -cyclodextrin. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 73-76
- Jović, M., Jezdić, M., Petrović, J., dan Ibrićnovel S. (2010). Approach in Formulation of Low Soluble Drugs: Gliclazide as Model Substance. *Scientia Pharmaceutica* 78, 655
- Kale, A. A., dan Patravale, V. B. (2008). Design and Evaluation of Self-Emulsifying Drug Delivery System (SEDDS) of Nimodipine. *American Association of Pharmaceutical Scientists*, 9 (1), 191-196
- Katteboina, S., Chandrasekhar, V. S. R., dan S, Balaji. (2009). Approaches for The Development of Solid Self-Emulsifying Drug Delivery Systems and Dosage Forms. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences* 4, 240-253
- Kebamoto, Sartono. (2006). *Scanning Electron Microscopy*. Depok: FMIPA UI : 1-2
- Martin, A., Swarbrick, J., dan Cammarata, A. (1983). *Physical Pharmacy 3rd ed.* Philadelphia: Lea & Febiger.
- Nekkanti, V., Karatgi, P., Prabhu, R, dan Pillai, R. (2009). Solid Self-Microemulsifying Formulation for Candesartan Cilexetil. *American Association of Pharmaceutical Scientists*, 11 (1), 9-17
- Parikh, D. M. (1997). *Handbook of Pharmaceuticals Granulation Technology*. Marcel Dekker, Inc: New York. Hlm. 48.
- Patel, P. A., Chaulang G.M., Akolkotkar A., Mutha, S. S., Hardikar, S., dan Bhosale A.V. (2008). Self Emulsifying Drug Delivery System: A Review. *Research Journal Pharmaceutical and Technology*. 1 (4), 313-323
- Patil, P. R., Praveen, S., Rani, R. H. S., dan Paradkar, A. R. (2005). Bioavailability Assessment of Ketoprofen Incorporated in Gelled Self-emulsifying Formulation: A Technical Note. *American Association of Pharmaceutical Scientists* 6 (1), E9-E13
- Pharmaceutical Press. (2007). *Martindale: The Complete Drug Reference*. London.

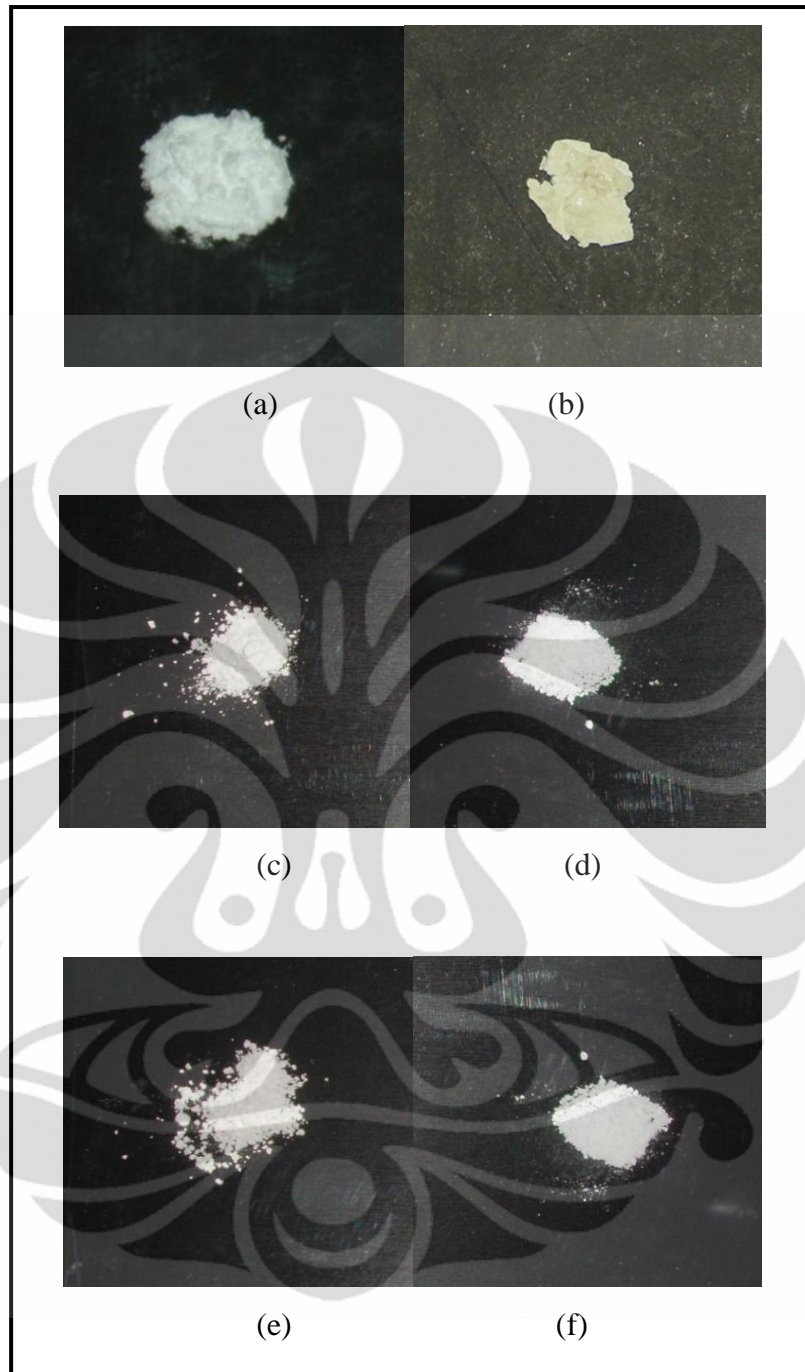
- Raju, YP, Garbhapu, A, Prasanna, S, Rao, BS, Ramana, dan Murthy, KV. (2007). Studies on Enhancement of Dissolution Rate of Etoposide. *Indian Journal Pharmaceutical Sciences* 69, 269-273
- Rowe, R. C., Sheskey, P. J., dan Owen, S. C (Ed). (2006). *Pharmaceutical Excipients*. Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association.
- Shaji, Jessy, dan Jadhav, Digambar. (2010). Newer Approaches to Self Emulsifying Drug Delivery System. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* 2, 37-42
- Shavi, G. V., Kumar, A. R., Usha, Y. N., Armugam, K., Ranjan O. P., Ginjupalli, K., Pandey, S., dan Udupa, N. (2010). Enhanced Dissolution and Bioavailability of Gliclazide Using Solid Dispersion Techniques. *International Journal of Drug Delivery* 2, 49-57
- Singh, A. K., Chaurasiya, A., Singh, M., Upadhyay, S. C., Mukherjee, R., dan Khar, R. K. (2008). Exemestane Loaded Self-Microemulsifying Drug Delivery System (SMEDDS): Development and Optimization. *American Association of Pharmaceutical Scientists* 9 (2), 628-634
- Soewandi, S. N. 2006. *Kristalografi Farmasi*. Bandung: Penerbit ITB
- Swarbrick, J. (Ed.). (2007). *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology 3rd edition volume 6*. USA: Pharmaceutech Inc.
- Talari, R, Varshosaz, J., Mostafavi, S. A., dan Nokhodchi, A. (2009). Dissolution Enhancement of Gliclazide Using pH Change Approach in Presence of Twelve Stabilizers with Various Physico-Chemical Properties. *Journal Pharmaceutical Sciences* 12 (3), 250 - 265
- Tang, B., Cheng, G., Gu, J.C., dan Xu, C.H. (2008). Development of Solid Self-Emulsifying Drug Delivery Systems: Preparation Techniques and Dosage Forms. *Drug Discovery Today* 13, 606-612
- The Department of Health. (2008). *British Pharmacopoeia 2009*. London: MHRA.
- Wang, Zhiyuan, Sun, J., Wang, Y., Liu, X., Fu, Q., Meng, P., dan He, Z. (2010). Solid Self-Emulsifying Nitrendipine Pellets: Preparation and in Vitro/in Vivo Evaluation. *International Journal of Pharmaceutics* 383, 1–6

- Waseda, Y., Matsubara, E., dan Shinoda, K. (2011). *X-Ray Diffraction Crystallography Introduction, Examples and Solved Problem*. New York: Springer.hlm.298
- Wong, S.M., Kellaway, I.W., dan Murdan, S. (2006). Enhancement of the Dissolution Rate and Oral Absorption of a Poorly Water Soluble Drug by Formation of Surfactant-containing Microparticles. *International Journal of Pharmaceutics* 317, 61–68
- Yi, T., Wan, J., Xu, H., dan Yang, X. (2008). A New Solid Self-Microemulsifying Formulation Prepared by Spray-drying to Improve the Oral Bioavailability of Poorly Water Soluble Drugs. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 70, 439–444

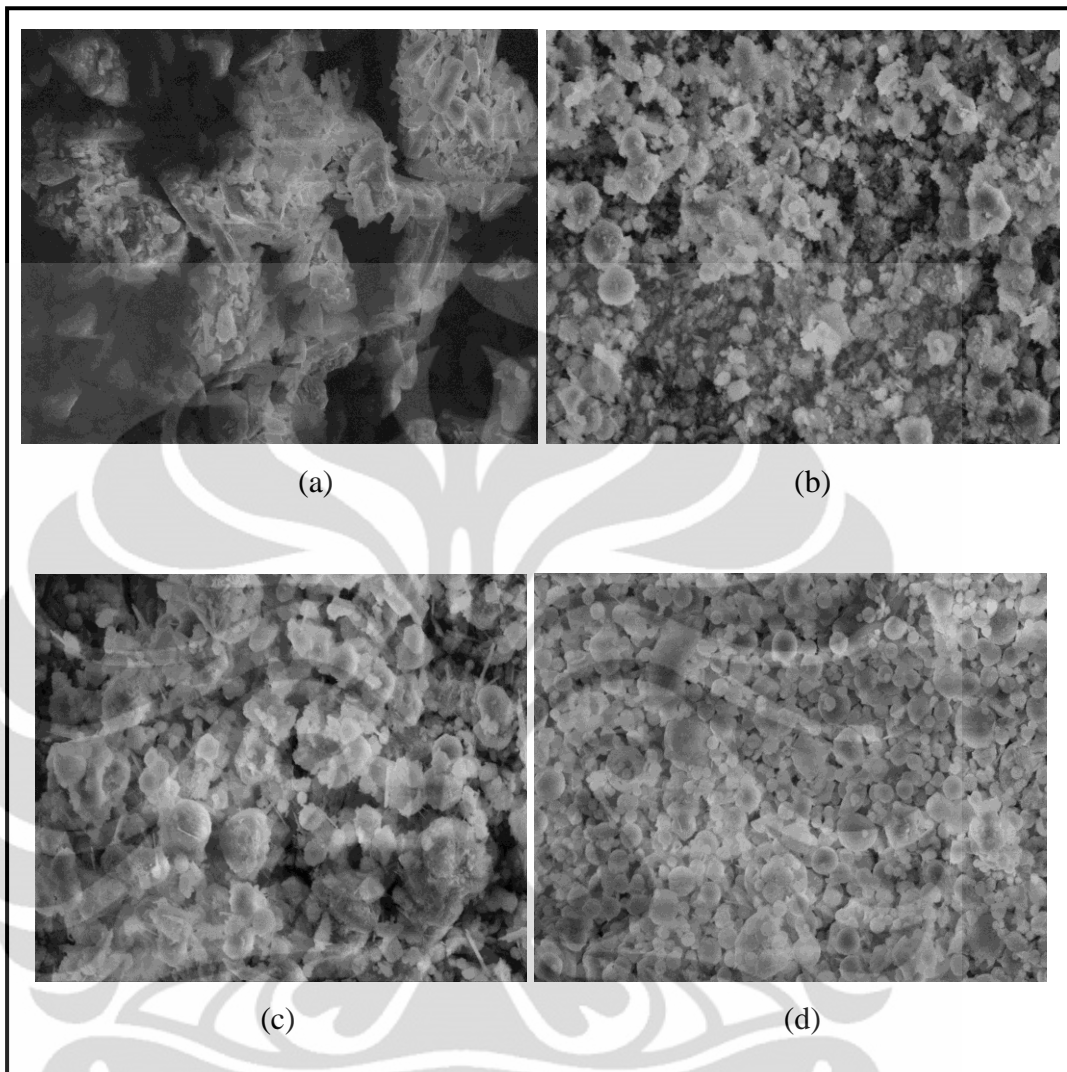




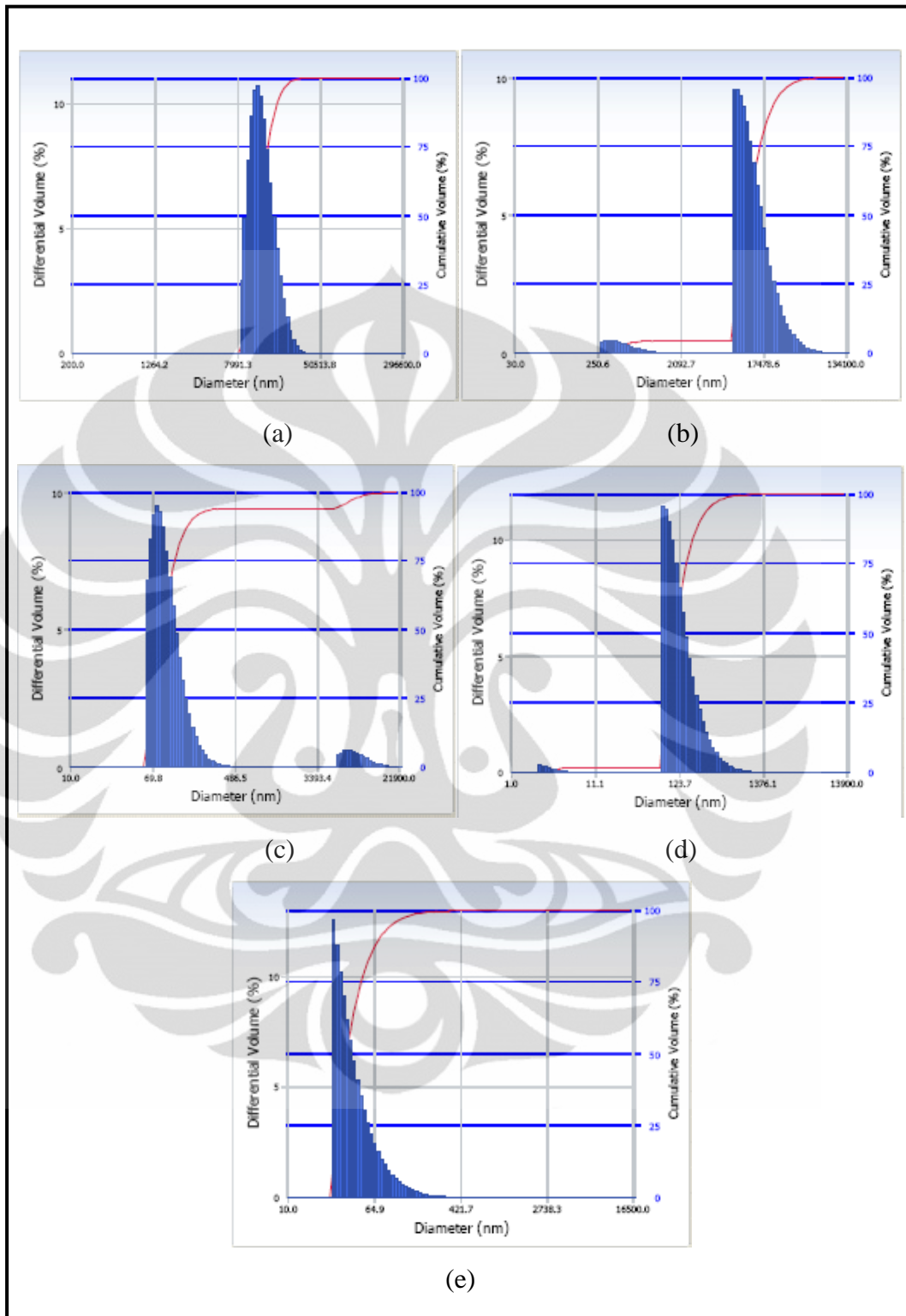
GAMBAR



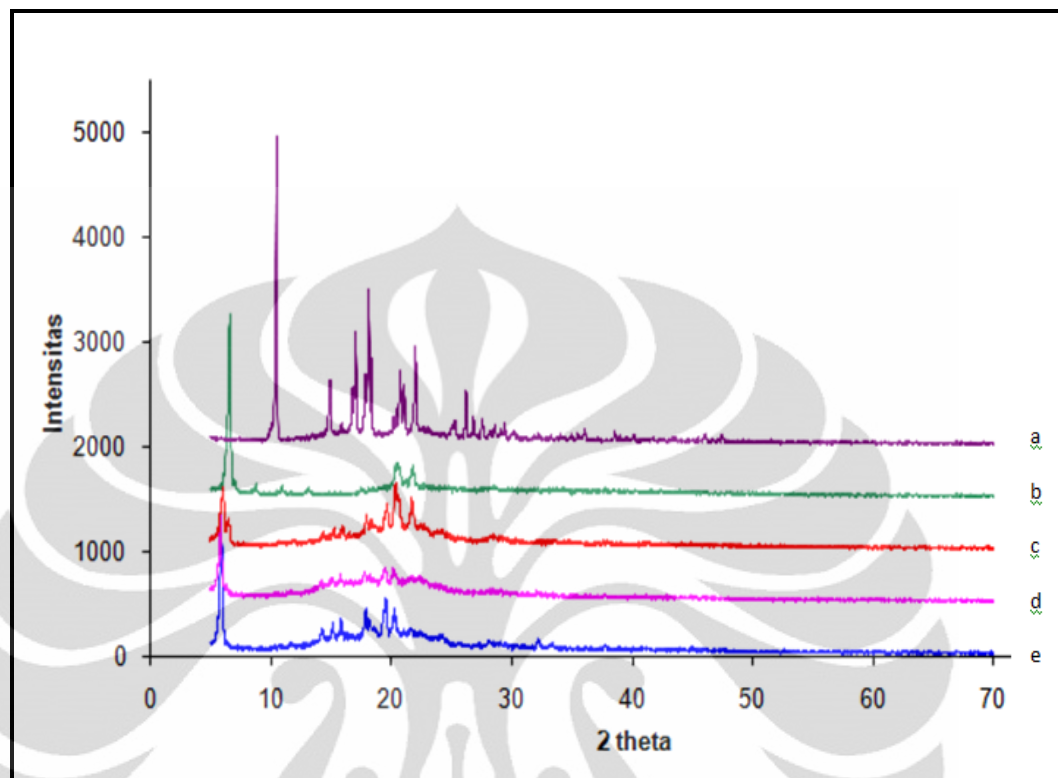
Gambar 4.1. Gambar makroskopik GL (a), GL-Acr (b), GL-SLS 1 (c), GL-SLS 2 (d), GL-SLS 3 (e), dan GL-SLS 4 (f)



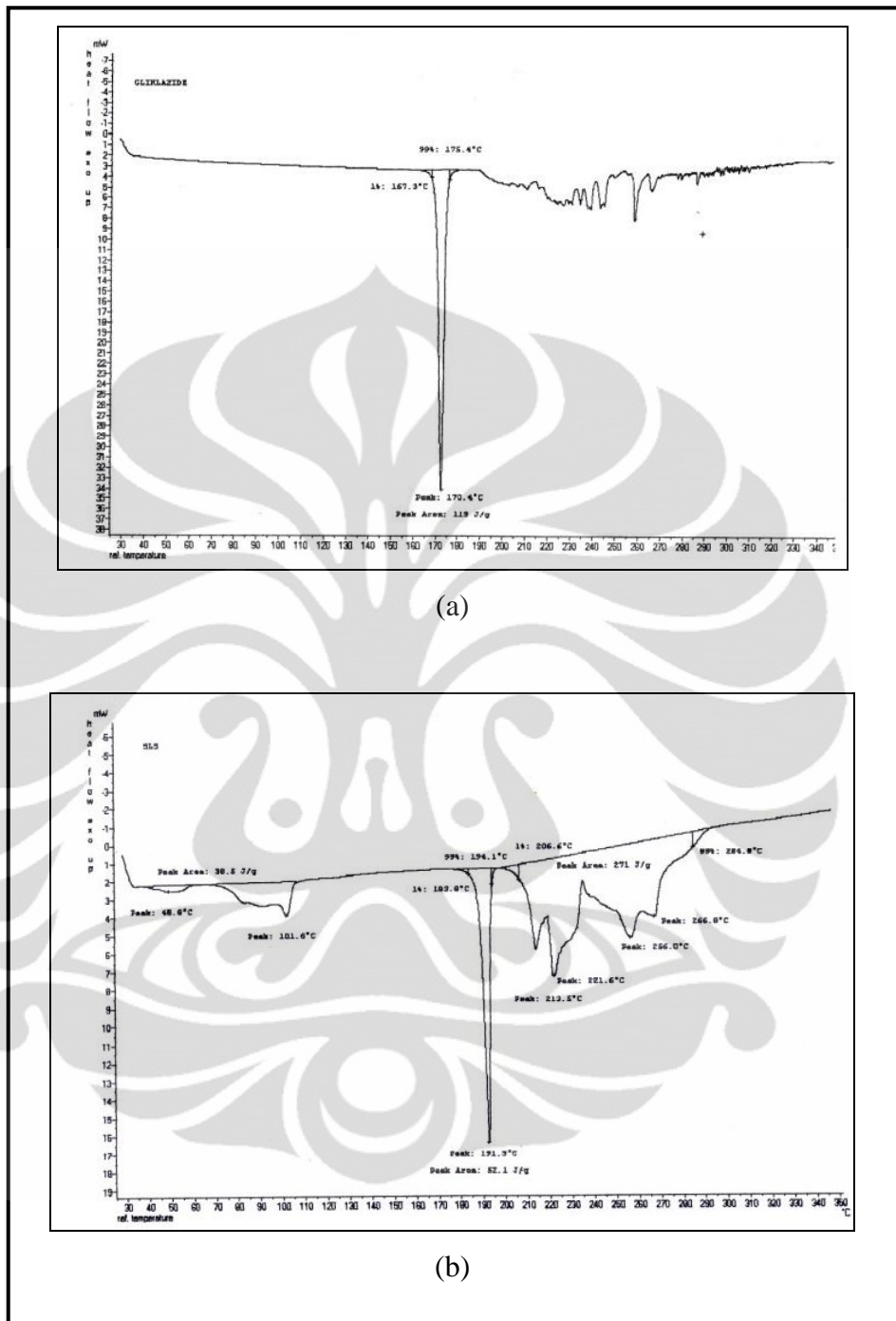
Gambar 4.2 Hasil *Scanning Electron Microscopy* (SEM) dengan perbesaran 2000x dari GL (a), GL-SLS 1 (b), GL-SLS 2 (c) , dan GL-SLS 3 (d)



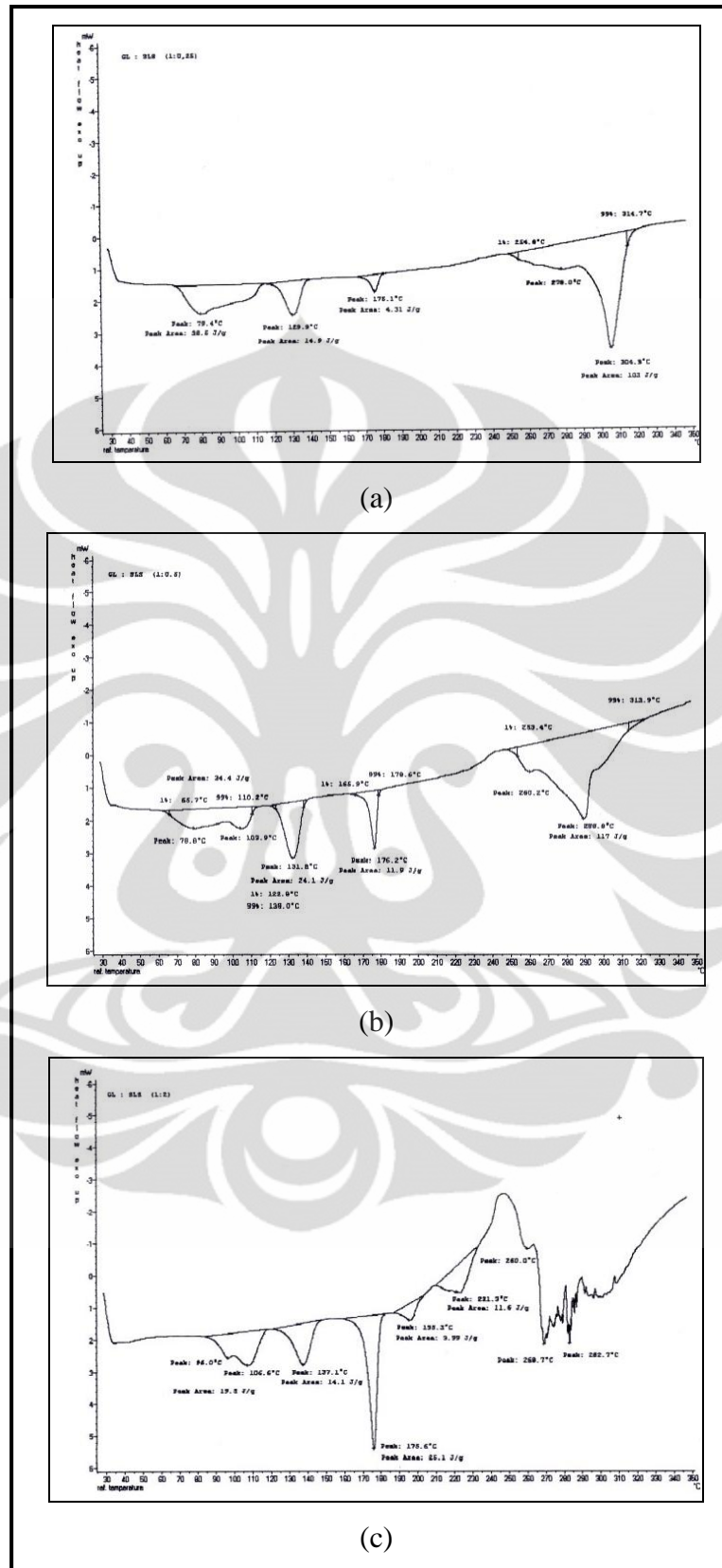
Gambar 4.3. Grafik hasil pengukuran distribusi ukuran partikel menggunakan alat *Particle size analyzer* (PSA) GL (a), SLS (b), GL-SLS 1 (c), GL-SLS 2 (d), dan GL-SLS 3 (e)



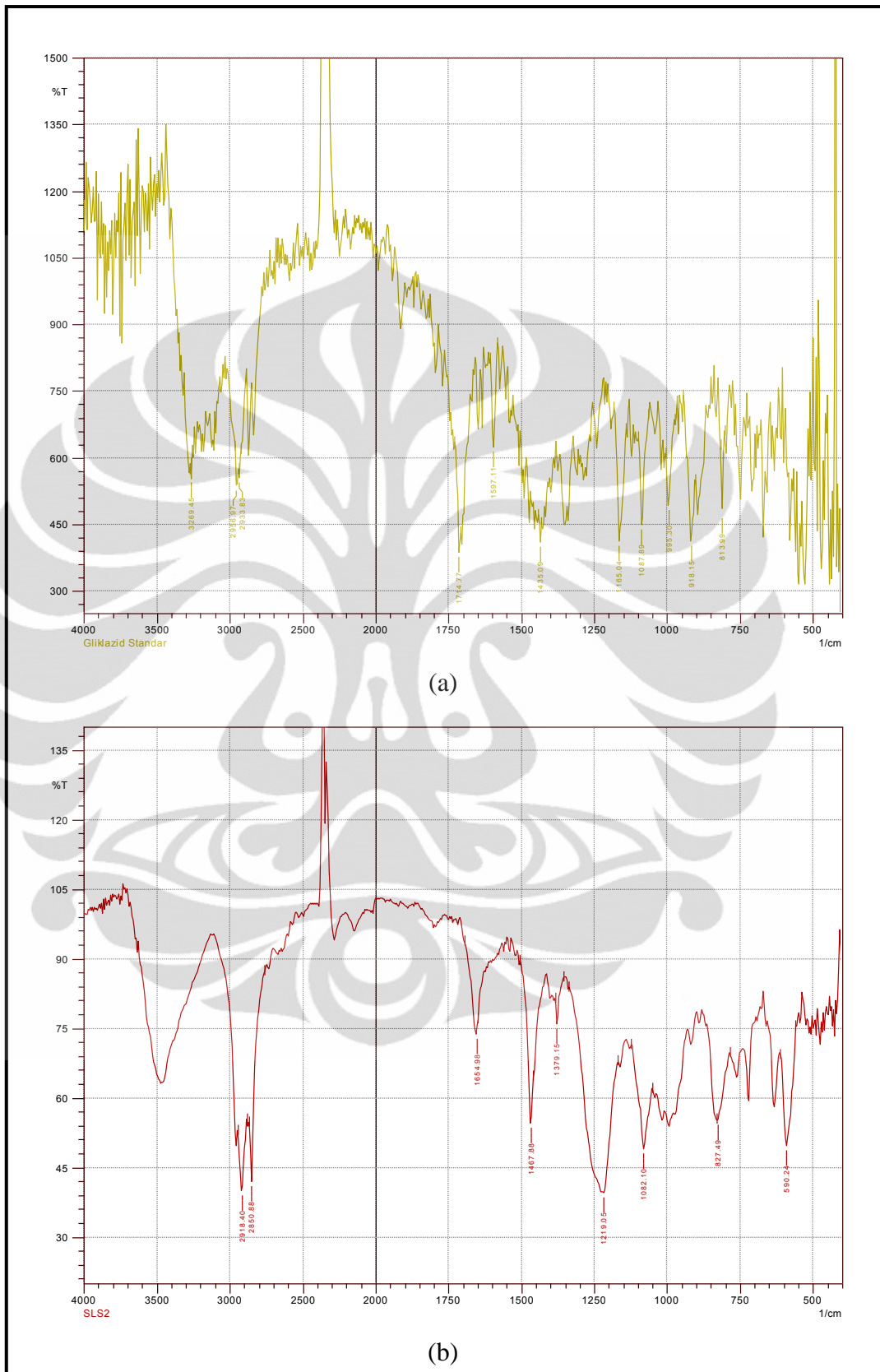
Gambar 4.4. Pola difraktogram XRD dari GL (a), SLS (b), GL-SLS 3 (c), GL-SLS 2 (d), dan GL-SLS 1 (e)



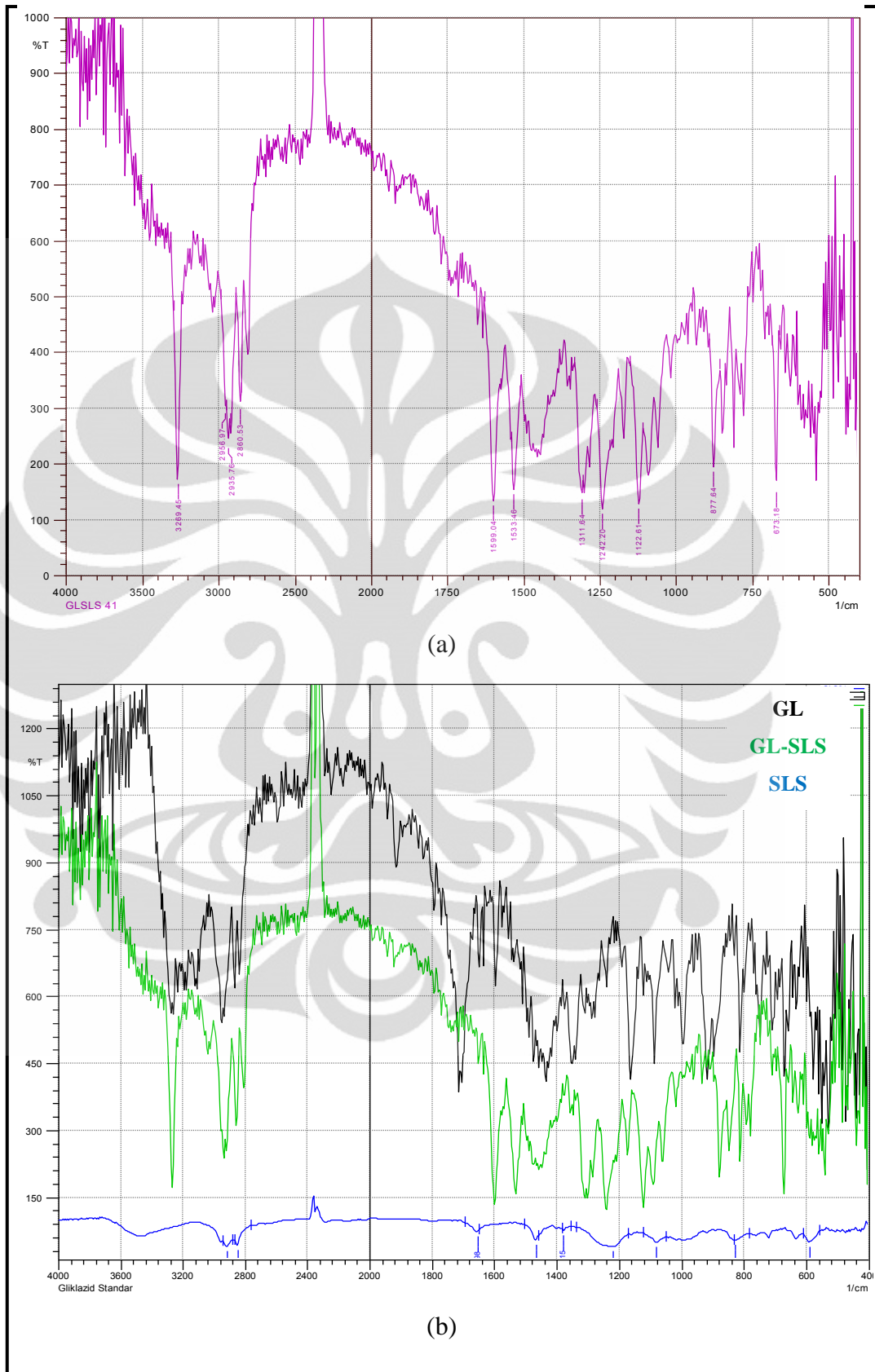
Gambar 4.5 Termogram *Differential Scanning Calorimetry* (DSC) dari GL (a) dan SLS (b)



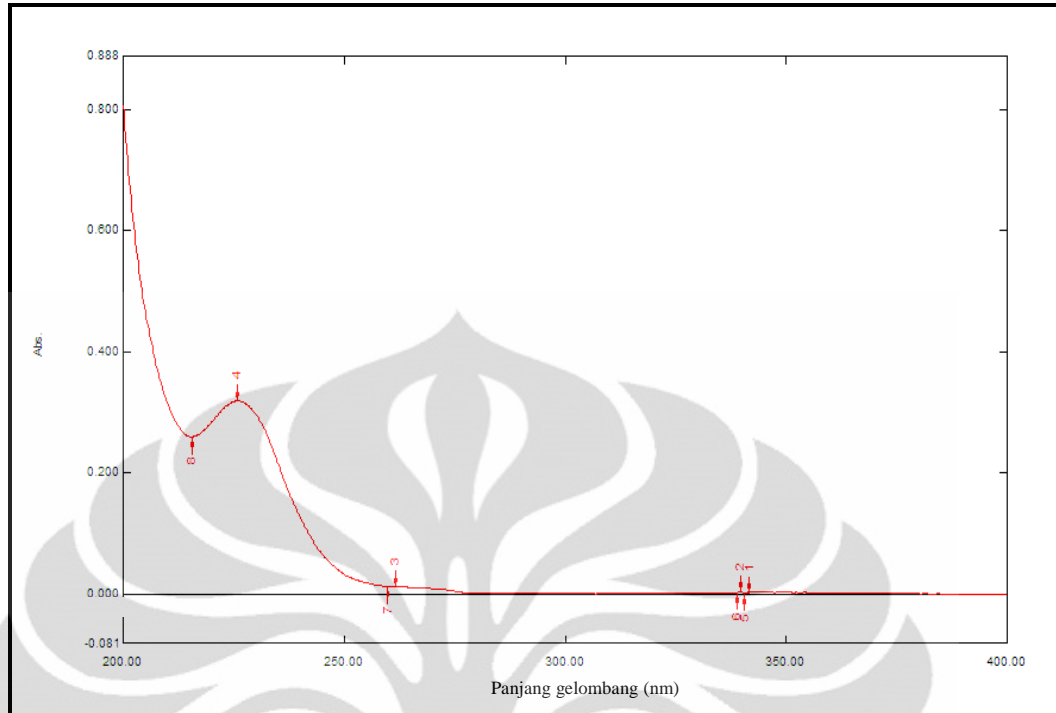
Gambar 4.6 Termogram *Differential Scanning Calorimetry* (DSC) dari GL-SLS 1 (a), GL-SLS 2 (b), dan GL-SLS 3 (c)



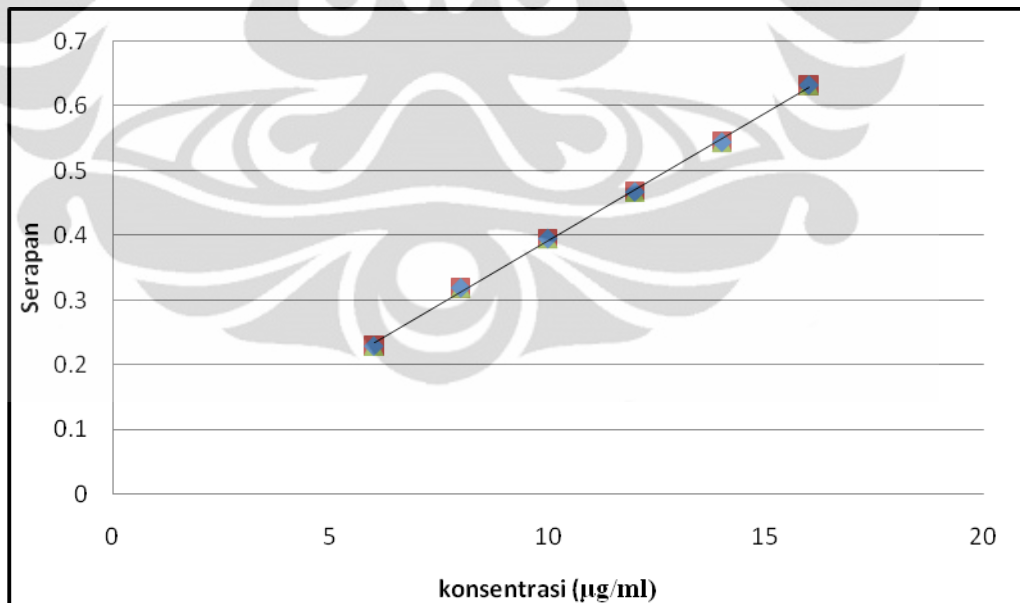
Gambar 4.7 Grafik spektrum inframerah GL (a) dan SLS (b)



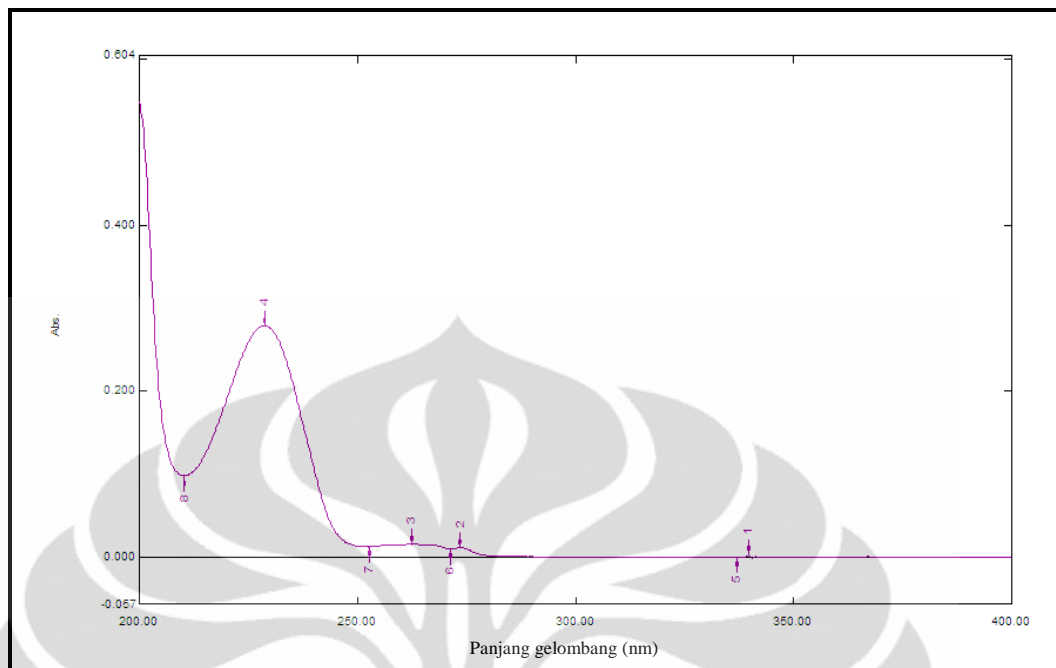
Gambar 4.8 Grafik spektrum inframerah GL-SLS (a) dan overlay GL, SLS, dan GL-SLS (b)



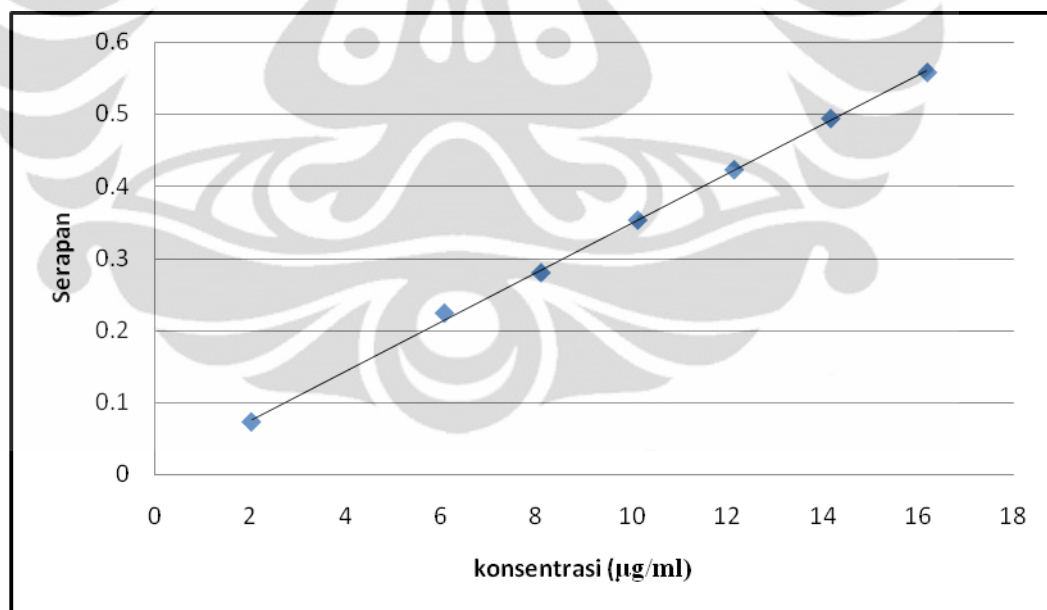
Gambar 4.9 Kurva panjang gelombang maksimum gliklazid dalam aquadest



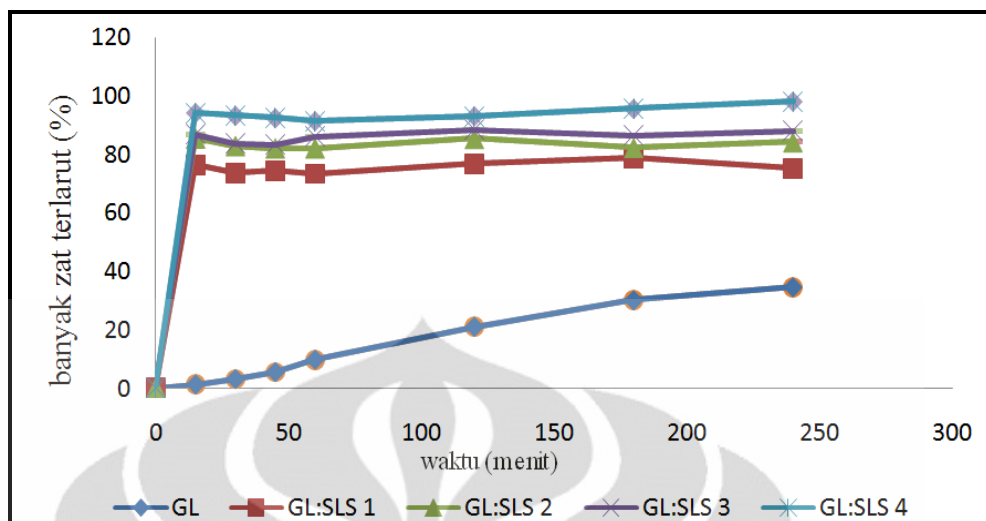
Gambar 4.10 Grafik linearitas gliklazid dalam medium aquadest dengan persamaan $y = -0,003028 + 0,03946x$ pada panjang gelombang 225,80 nm



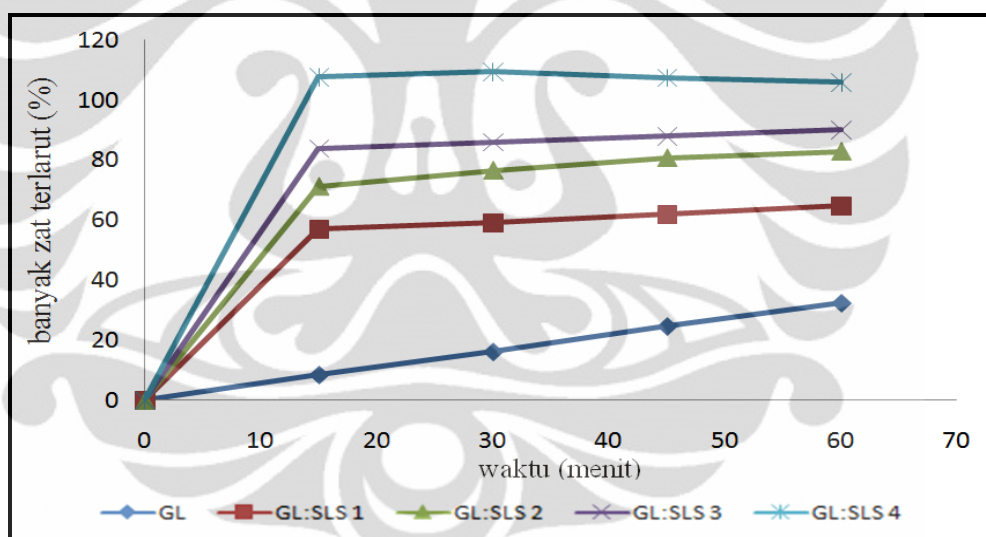
Gambar 4.11 Kurva panjang gelombang maksimum gliklazid dalam HCl 0,1 N



Gambar 4.12 Grafik linearitas gliklazid dalam medium HCl 0,1 N dengan persamaan $y = 0,00695 + 0,03414x$ pada panjang gelombang 228,60 nm



Gambar 4.13 Grafik perbandingan uji kelarutan dari serbuk gliklazid murni dan gliklazid *solid self emulsifying* dalam medium aquadest



Grafik 4.14 Perbandingan laju disolusi dari serbuk gliklazid murni dan gliklazid *solid self emulsifying* dalam medium HCl 0,1 N

Keterangan :

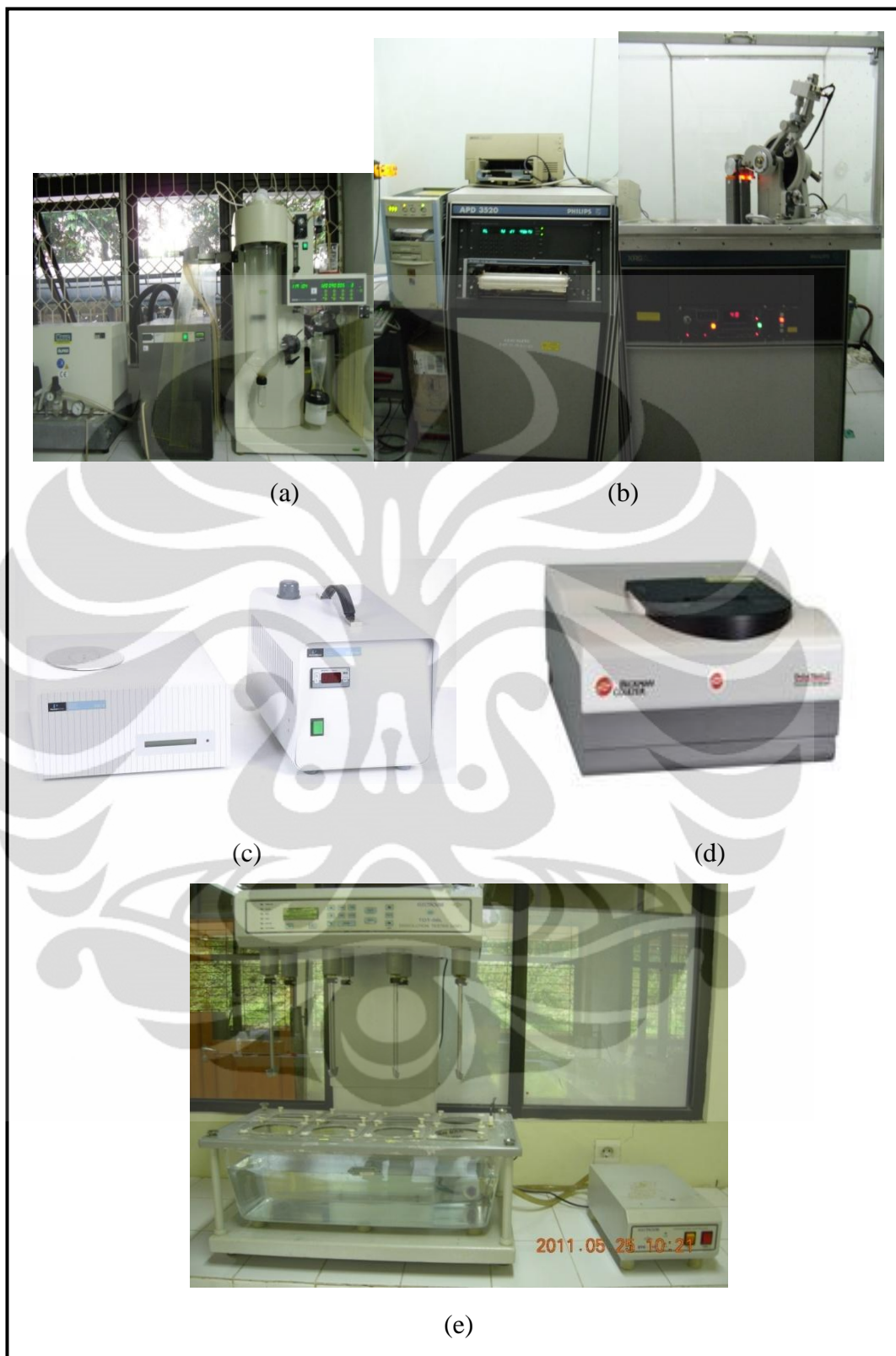
GL : gliklazid

GL-SLS 1 : campuran gliklazid dan SLS dengan perbandingan 1:0,25

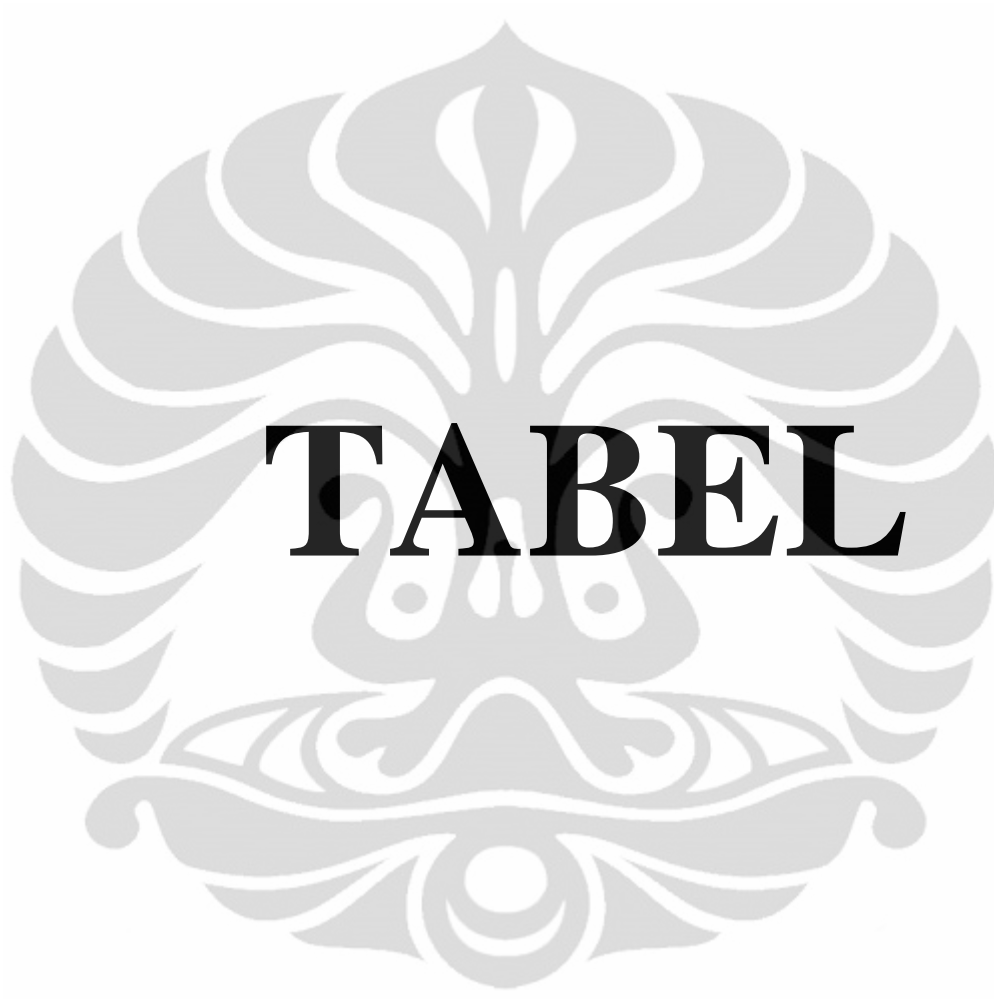
GL-SLS 2 : campuran gliklazid dan SLS dengan perbandingan 1:0,5

GL-SLS 3 : campuran gliklazid dan SLS dengan perbandingan 1:2

GL-SLS 4 : campuran gliklazid dan SLS dengan perbandingan 1:4



Gambar 4.15 Alat *Mini Spray Dryer* (a), *X-Ray Diffractometer (XRD)* (b), *Differential Scanning Calorimetry (DSC)* (c), *Particle Size Analyzer (PSA)* (d), dan *dissolution tester* (e)



TABEL

Tabel 4.1 Perhitungan jumlah rendemen hasil semprot kering

Sampel	Berat serbuk awal (g)	Berat serbuk rendemen (g)	% rendemen serbuk
GL-SLS 1	0,625	0,563	90,08 %
GL-SLS 2	0,750	0,631	84,13 %
GL-SLS 3	1,500	0,899	59,93%
GL-SLS 4	2,500	1,596	63,84%

Tabel 4.2 Data serapan gliklazid dalam berbagai konsentrasi dalam medium aquadest pada $\lambda = 225,80$ nm

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

Perhitungan menggunakan persamaan regresi linier

$$a = - 0,003028$$

$$b = 0,03946$$

$$r = 0,99940698$$

Persamaan regresi linier

$$y = -0,003028 + 0,03946x$$

Tabel 4.3 Data serapan gliklazid dalam berbagai konsentrasi dalam medium HCl 0,1 N pada $\lambda = 228,60$ nm

Konsentrasi ($\mu\text{g/ml}$)	Serapan (y)
2,024	0,072
6,072	0,223
8,096	0,279
10,12	0,352
12,144	0,422
14,168	0,493
16,192	0,557

Perhitungan dengan menggunakan persamaan regresi linier

$$a = 0,00695$$

$$b = 0,03414$$

$$r = 0,9996235$$

$$y = 0,00695 + 0,03414x$$

Tabel 4.4 Hasil pengukuran distribusi ukuran partikel serbuk (volume)

Ukuran	GL (%)	SLS (%)	GL-SLS 1 (%)	GL-SLS 2 (%)	GL-SLS 3 (%)
< 0,03	0	0	0	0	24
< 0,07	0	0	0	1,7	89,6
< 0,1	0	0	0	35,3	95,1
< 0,3	0	0,8	0	95,5	99,8
< 0,6	0	3,7	6,8	99,4	100
< 1	0	4,4	59,6	99,9	
< 2	0	4,6	91,4	100	
< 10	16,1	33	98,5		
< 20	91,2	84,7	100		
< 30	99,5	95,7			
< 40	100	98,3			
< 100		100			

Tabel 4.5 Perbandingan spektrum difraksi sinar-x

2θ GL (°2θ)	Rel. int (%)	2θ SLS (°2θ)	Rel. int (%)	2θ GL-SLS 1 (°2θ)	Rel. int (%)	2θ GL-SLS 2 (°2θ)	Rel. int (%)	2θ GL-SLS 3 (°2θ)	Rel. int (%)
10.049	12.6	6.57	100	5.892	100	5.821	100	6.002	100
10.435	100	7.063	5.6	14.262	10.6	14.185	7.8	6.464	42
14.894	27.9	8.747	4.7	15.131	7.4	15.086	7.4	14.365	9.3
15.846	4.5	10.947	5.1	15.862	12.3	15.796	7.1	15.223	15.6
16.799	46.7	13.144	3.9	17.868	32.9	17.807	24.4	15.96	18.3
17.029	42	17.572	2.5	18.197	29.5	18.188	23.4	17.955	33.8
17.864	51.1	20.431	21	18.528	22.2	19.454	20.1	18.297	39.5
18.134	59	20.595	21.7	19.414	25.3	20.193	18.5	19.601	30.2
18.366	19.9	21.784	9.3	19.508	29.1	20.325	18.5	20.396	79.1
20.202	11.1			20.256	18.7			20.558	58.4
20.403	16.9			21.635	9.5			21.734	35
20.753	28			24.201	8			24.252	15.2
21.057	17.1			28.17	5.5			41.002	7.6
21.996	41.8			32.199	6.5				
22.432	13.6			33.341	5.7				
22.933	12.4			37.737	5.4				
25.146	10.8								
25.218	10.8								
26.202	15.8								
26.814	8.8								

Lanjutan

20 GL (°20)	Rel. int (%)	20 SLS (°20)	Rel. int (%)	20 GL-SLS 1 (°20)	Rel. int (%)	20 GL-SLS 2 (°20)	Rel. int (%)	20 GL-SLS 3 (°20)	Rel. int (%)
27.567	9.7								
28.307	4.2								
28.566	8.6								
29.163	6.1								
29.335	9.4								
30.195	6.2								
30.354	6.2								
32.021	5.1								
32.182	5.2								
34.094	3								
34.955	11.8								
35.531	15.9								
36.03	10.1								
38.602	8.3								
38.875	7.2								
39.563	5.8								

Tabel 4.6 Hasil titik lebur dan entalpi peleburan

Sampel	Temperatur awal endoterm (°C)		Temperatur akhir endoterm (°C)		ΔH (J/g)	
	GL	SLS	GL	SLS	GL	SLS
GL	167,3		175,4		119	
SLS		183,9		194,1		52,1
GL-SLS 1	116,0	165,0	140,1	180,1	14,9	4,31
GL-SLS 2	121,0	165,9	139,0	178,6	24,1	11,9
GL-SLS 3	120,0	160,0	146,0	180,2	14,1	25,1

Tabel 4.7 Penetapan kadar gliklazid

Sampel	Berat zat aktif (mg)	Berat sampel ditimbang (mg)	Berat zaktif bulk	% zat aktif bulk	% zat aktif dalam sampel
GL-SLS 1	20	25	19,39	96,97	77,58
GL-SLS 2	20	30	19,69	98,43	65,62
GL-SLS 3	20	60	21,16	105,80	35,27
GL-SLS 4	20	100	21,75	108,75	21,75

Tabel 4.8 Kelarutan gliklazid dan gliklazid *solid self-emulsifying* dalam medium aquadest pada $\lambda = 225,80$ nm

Waktu (menit)	GL (%)	GL-SLS 1 (%)	GL-SLS 2 (%)	GL-SLS 3 (%)	GL-SLS 4 (%)
0	0	0	0	0	0
15	1,24	76,35	85,53	86,81	94,16
30	3,04	73,7	82,94	83,63	93,2
45	5,46	74,31	82,16	83,35	92,37
60	9,74	73,4	82,17	86,1	91,36
120	21,1	76,79	85,39	88,52	93,02
180	30,22	78,77	82,28	86,48	95,55
240	34,74	75,04	84,17	88,04	98,05

Tabel 4.9 Uji disolusi gliklazid dan gliklazid *solid self-emulsifying* dalam medium HCl 0,1 N pada $\lambda = 228,60$ nm

Waktu (menit)	GL (%)	GL-SLS 1 (%)	GL-SLS 2 (%)	GL-SLS 3 (%)	GL-SLS 4 (%)
0	0	0	0	0	0
15	8,53±0,99	56,9±0,40	71,18±1,47	83,88±0,80	107,57±1,73
30	16,22±0,07	59,12±0,47	76,54±1,70	86,00±1,20	109,47±1,89
45	24,71±1,96	61,92±0,67	80,68±1,77	87,87±1,64	107,51±1,61
60	32,45±0,48	64,70±1,38	82,83±0,91	90,05±0,49	105,78±0,81

Keterangan :

GL : gliklazid

GL-SLS 1 : campuran gliklazid dan SLS dengan perbandingan 1:0,25

GL-SLS 2 : campuran gliklazid dan SLS dengan perbandingan 1:0,5

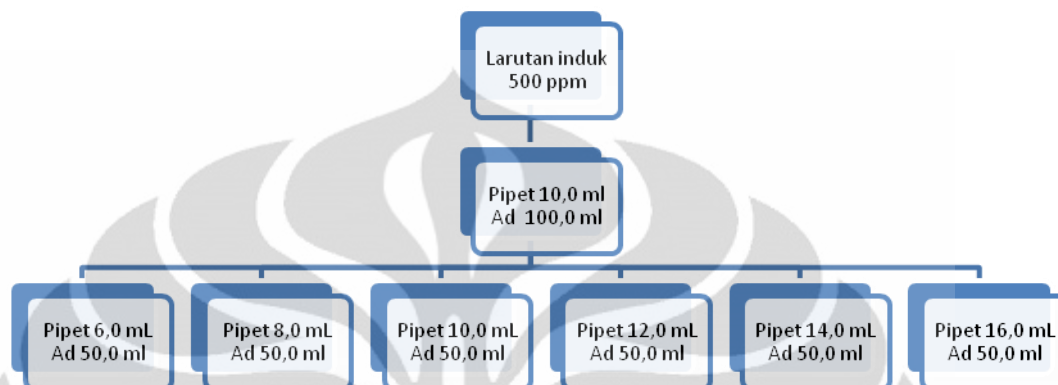
GL-SLS 3 : campuran gliklazid dan SLS dengan perbandingan 1:2

GL-SLS 4 : campuran gliklazid dan SLS dengan perbandingan 1:4



LAMPIRAN

Lampiran 1 Bagan perhitungan kurva kalibrasi larutan standar gliklazid dalam medium air



Perhitungan kurva kalibrasi larutan standar gliklazid

Larutan induk :

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

$$\text{Kemudian larutan induk dipipet } 10,0 \text{ ml} = \frac{10,0 \text{ ml}}{100,0 \text{ ml}} \times 500 \mu\text{g/ml} = 50 \mu\text{g/ml}$$

Konsentrasi untuk kurva kalibrasi

$$1. \text{ Pipet } 6,0 \text{ ml} = \frac{6,0 \text{ ml}}{50,0 \text{ ml}} \times 50 \mu\text{g/ml} = 6 \mu\text{g/ml}$$

$$2. \text{ Pipet } 8,0 \text{ ml} = \frac{8,0 \text{ ml}}{50,0 \text{ ml}} \times 50 \mu\text{g/ml} = 8 \mu\text{g/ml}$$

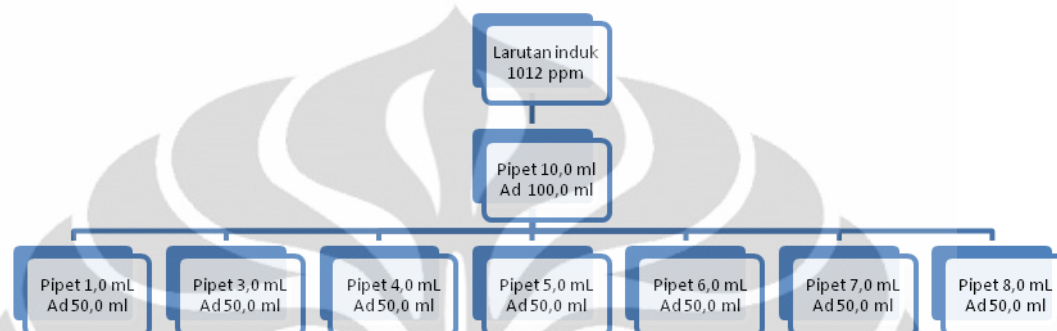
$$3. \text{ Pipet } 10,0 \text{ ml} = \frac{10,0 \text{ ml}}{50,0 \text{ ml}} \times 50 \mu\text{g/ml} = 10 \mu\text{g/ml}$$

$$4. \text{ Pipet } 12,0 \text{ ml} = \frac{12,0 \text{ ml}}{50,0 \text{ ml}} \times 50 \mu\text{g/ml} = 12 \mu\text{g/ml}$$

$$5. \text{ Pipet } 14,0 \text{ ml} = \frac{14,0 \text{ ml}}{50,0 \text{ ml}} \times 50 \mu\text{g/ml} = 14 \mu\text{g/ml}$$

$$6. \text{ Pipet } 16,0 \text{ ml} = \frac{16,0 \text{ ml}}{50,0 \text{ ml}} \times 50 \mu\text{g/ml} = 16 \mu\text{g/ml}$$

Lampiran 2 Bagan perhitungan kurva kalibrasi larutan standar gliklazid dalam medium HCl 0,1 N



Perhitungan kurva kalibrasi larutan standar gliklazid

Larutan induk :

$$\text{Gliklazid} = \frac{50,6 \text{ mg}}{50,0 \text{ ml}} \times 1000 = 1012 \mu\text{g/ml}$$

$$\text{Kemudian larutan induk dipipet } 10,0 \text{ ml} = \frac{10,0 \text{ ml}}{100,0 \text{ ml}} \times 1012 \mu\text{g/ml} = 101,2 \mu\text{g/ml}$$

Konsentrasi untuk kurva kalibrasi

1. Pipet 1,0 ml = $\frac{1,0 \text{ ml}}{50,0 \text{ ml}} \times 101,2 \mu\text{g/ml} = 2,024 \mu\text{g/ml}$
2. Pipet 3,0 ml = $\frac{3,0 \text{ ml}}{50,0 \text{ ml}} \times 101,2 \mu\text{g/ml} = 6,072 \mu\text{g/ml}$
3. Pipet 4,0 ml = $\frac{4,0 \text{ ml}}{50,0 \text{ ml}} \times 101,2 \mu\text{g/ml} = 8,096 \mu\text{g/ml}$
4. Pipet 5,0 ml = $\frac{5,0 \text{ ml}}{50,0 \text{ ml}} \times 101,2 \mu\text{g/ml} = 10,12 \mu\text{g/ml}$
5. Pipet 6,0 ml = $\frac{6,0 \text{ ml}}{50,0 \text{ ml}} \times 101,2 \mu\text{g/ml} = 12,144 \mu\text{g/ml}$
6. Pipet 7,0 ml = $\frac{7,0 \text{ ml}}{50,0 \text{ ml}} \times 101,2 \mu\text{g/ml} = 14,168 \mu\text{g/ml}$
7. Pipet 8,0 ml = $\frac{8,0 \text{ ml}}{50,0 \text{ ml}} \times 101,2 \mu\text{g/ml} = 16,192 \mu\text{g/ml}$

Lampiran 3 Rumus perhitungan kelarutan dan disolusi

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

Perhitungan kandungan zat dalam sampel

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

Jumlah pelepasan gliklazid dari serbuk campuran

$$\text{Menit ke-15} = \frac{(y_{15} - a) \times fp \times M}{b \times 1000}$$

$$\text{Menit ke-30} = \frac{(y_{30} - a) \times fp \times M}{b \times 1000} + \frac{(y_{15} - a) \times fp \times S}{b \times 1000}$$

$$\text{Menit ke-45} = \frac{(y_{45} - a) \times fp \times M}{b \times 1000} + \frac{(y_{30} - a) \times fp \times M}{b \times 1000} + \frac{(y_{15} - a) \times fp \times S}{b \times 1000}$$

$$\text{Menit ke-60} = \frac{(y_{60} - a) \times fp \times M}{b \times 1000} + \frac{(y_{15} - a) \times fp \times S}{b \times 1000} + \frac{(y_{30} - a) \times fp \times S}{b \times 1000} + \frac{(y_{45} - a) \times fp \times S}{b \times 1000}$$

keterangan :

y = serapan gliklazid

y_z = serapan gliklazid pada menit ke-z

x = konsentrasi gliklazid

fp = factor pengenceran

M = volume medium disolusi

S = volume sampling

a = koefisien intersep

b = slope

Lampiran 4 Tabulasi data difraksi sinar-x dari berbagai bentuk serbuk

Bentuk Kristal	2θ [°2θ]	Sin ² θ	Sapprox	S	Hkl
GL	10.049	0.0076	7.6	8	220
	10.435	0.0082	8.2	8	220
	14.894	0.0166	16.6	17	410, 322
	15.846	0.0189	18.9	19	331, 32
	16.799	0.0213	21.3	21	421, 41
	17.029	0.0218	21.8	22	332
	17.864	0.0239	23.9	24	422
	18.134	0.025	25	25	500, 430, 50
	18.366	0.0256	25.6	26	510, 431
	20.202	0.0308	30.8	31	51
	20.403	0.0314	31.4	31	51
	20.753	0.0326	32.6	33	522, 441
	21.057	0.0332	33.2	33	522, 441
	21.996	0.0364	36.4	36	600, 442, 60
	22.432	0.0377	37.7	38	611, 532
	22.933	0.0397	39.7	40	620
	25.146	0.0476	47.6	48	444, 44
	25.218	0.0476	47.6	48	444, 44
	26.202	0.0506	50.6	51	711, 551
	26.814	0.0537	53.7	54	721, 633, 552
	27.567	0.0569	56.9	57	722, 544, 71
	28.307	0.0602	60.2	60	
	28.566	0.061	61	61	
	29.163	0.0635	63.5	64	
	29.335	0.0644	64.4	64	
	30.195	0.0679	67.9	68	
	30.354	0.0687	68.7	69	
	32.021	0.076	76	76	
	32.182	0.0769	76.9	77	
	34.094	0.0855	85.5	86	
	34.955	0.0904	90.4	90	
	35.531	0.0934	93.4	93	
	36.03	0.0955	95.5	96	
	38.602	0.1092	109.2	109	
38.875	0.1103	110.3	110		
39.563	0.1147	114.7	115		

Lanjutan

Bentuk Kristal	2θ [$^{\circ}$2θ]	Sin$^2\theta$	Sapprox	S	Hkl
SLS	6.57	0.0033	3.3	3	111, 11
	7.063	0.0037	3.7	4	200, 20
	8.747	0.0059	5.9	6	211
	10.947	0.0092	9.2	9	300, 221
	13.144	0.0132	13.2	13	320, 31
	17.572	0.0234	23.4	23	-
	20.431	0.0314	31.4	31	51
	20.595	0.032	32	32	440
	21.784	0.0358	35.8	36	600, 442
GL-SLS 1	5.892	0.0027	2.7	3	111, 11
	14.262	0.0153	15.3	15	-
	15.131	0.0175	17.5	18	411, 330
	15.862	0.0189	18.9	19	331, 32
	17.868	0.0239	23.9	24	422
	18.197	0.025	25	25	500, 430, 50
	18.528	0.0261	26.1	26	510, 431
	19.414	0.0284	28.4	28	42
	19.508	0.029	29	29	520, 432
	20.256	0.0308	30.8	31	51
	21.635	0.0351	35.1	35	531
	24.201	0.0439	43.9	44	622
	28.17	0.0593	59.3	59	731, 553
	32.199	0.0769	76.9	77	
	33.341	0.0826	82.6	83	
37.737	0.1049	104.9	105		
GL-SLS 2	5.821	0.0026	2.6	3	111, 11
	14.185	0.0153	15.3	15	-
	15.086	0.017	17	17	410, 322
	15.796	0.0189	18.9	19	331, 32
	17.807	0.0239	23.9	24	422
	18.188	0.025	25	25	500, 430, 50
	19.454	0.0284	28.4	28	42
	20.193	0.0308	30.8	31	51
	20.325	0.0314	31.4	31	51

Lanjutan

Bentuk Kristal	2θ [$^{\circ}$2θ]	Sin$^2\theta$	Sapprox	S	Hkl
GL-SLS 3	6.002	0.0027	2.7	3	111, 11
	6.464	0.0031	3.1	3	111, 11
	14.365	0.0157	15.7	16	400, 40
	15.223	0.0175	17.5	18	411, 330
	15.96	0.0194	19.4	19	331, 32
	17.955	0.0245	24.5	25	500, 430, 50
	18.297	0.0256	25.6	26	510, 431
	19.601	0.029	29	29	520, 432
	20.396	0.0314	31.4	31	51
	20.558	0.032	32	32	440
	21.734	0.0358	35.8	36	600, 442, 60
	24.252	0.0439	43.9	44	622
	41.002	0.1226	122.6	123	

Keterangan :

GL : gliklazid

GL-SLS 1 : campuran gliklazid dan SLS dengan perbandingan 1:0,25

GL-SLS 2 : campuran gliklazid dan SLS dengan perbandingan 1:0,5

GL-SLS 3 : campuran gliklazid dan SLS dengan perbandingan 1:2

GL-SLS 4 : campuran gliklazid dan SLS dengan perbandingan 1:4

Lampiran 5 Perhitungan data difraktogram sinar-x

Cara perhitungan data difraktogram sinar-x adalah sebagai berikut :

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

Terlebih dahulu dihitung nilai θ dari setiap sudut pantul (2θ), lalu lihat pada tabel $\sin^2\theta$ (lampiran 6).

Contoh : $2\theta = 10,049$

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

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

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

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

Contoh :

Difraktogram serbuk kristal GL (lampiran 5)

Angka	$\sin^2\theta$ (1)	$\sin^2\theta$ (2)	$\sin^2\theta$ (3)
1	0,0076	0,0083	0,0166
2 (
2	0,0038	0,0041	0,0083
1,75 (
3	0,0022	0,0023	0,0047
1,5 (
4	0,0015	0,0015	0,0031
1,25 (
5	0,0012	0,0012	0,0025
1,2 (
6	0,0010	0,0010	0,0020
1,5 (
7	0,0007	0,0007	0,0013
1,3 (
8	0,0005	0,0005	0,0010

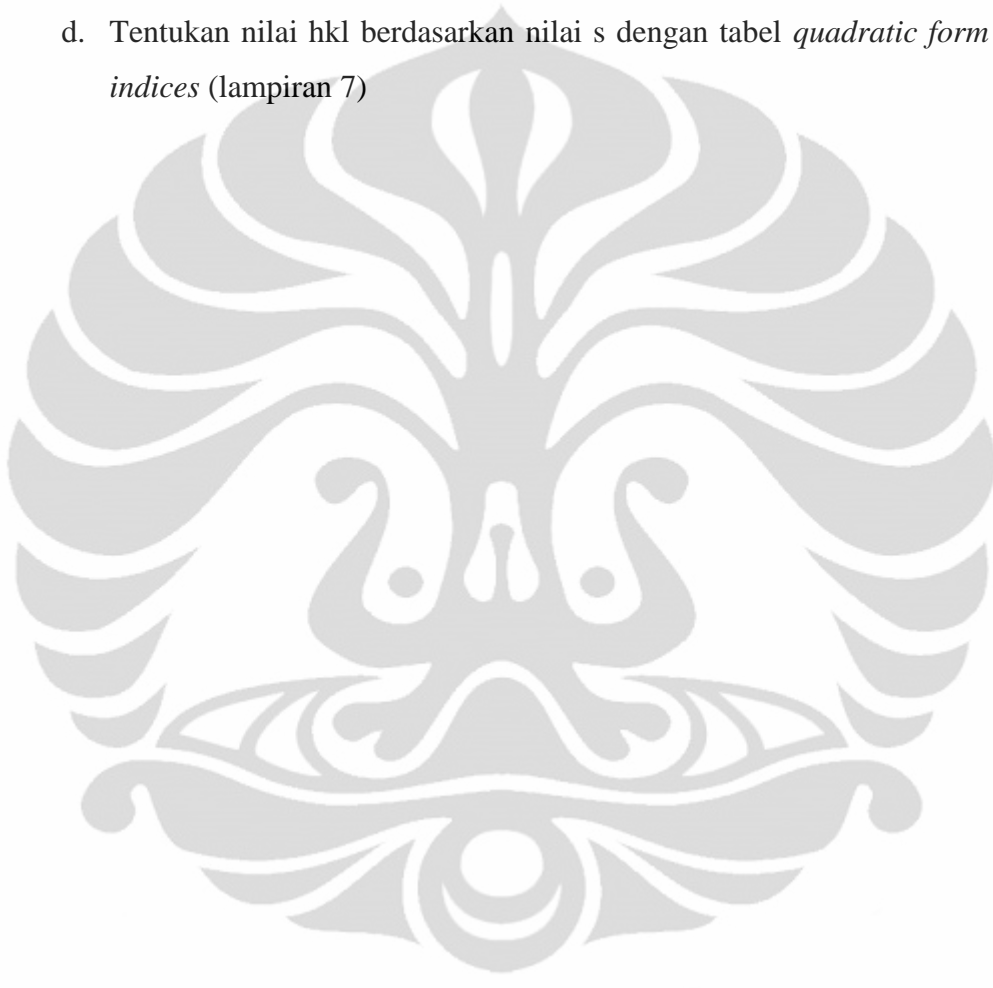
Maka $\sin^2\theta_{100} = 0,0010$

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

Contoh (lampiran 4) :

$$S_{\text{approx}} = \frac{0,0076}{0,0010} = 7,6 \approx s = 7$$

- d. Tentukan nilai hkl berdasarkan nilai s dengan tabel *quadratic form of miller indices* (lampiran 7)



Lampiran 6 Nilai $\sin^2\theta$

θ°										Differences					
	.0	.1	.2	.3	.4	.5	.6	.7	.8	.9	.01	.02	.03	.04	.05
00	.0000	0000	0000	0000	0000	0001	0001	0001	0001	0002	0002				
1	.0003	0004	0004	0005	0006	0007	0008	0009	0010	0011					
2	.0012	0013	0015	0016	0018	0019	0021	0022	0024	0026					
3	.0027	0029	0031	0033	0035	0037	0039	0042	0044	0046					
4	.0049	0051	0054	0056	0059	0062	0064	0067	0070	0073					
5	.0076	0079	0082	0085	0089	0092	0095	0099	0102	0106					
6	.0109	0113	0117	0120	0124	0128	0132	0136	0140	0144					
7	0149	0153	0157	0161	0166	0170	0175	0180	0184	0189					
8	.0194	0199	0203	0208	0213	0218	0224	0229	0234	0239					
9	.0245	0250	0256	0261	0267	0272	0278	0284	0290	0296					
10	.0302	0308	0314	0320	0326	0332	0338	0345	0351	0358	1	1	2	2	3
1	.0364	0371	0377	0384	0391	0397	0404	0411	0418	0425	1	1	2	2	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	0795	0714	0723	0732	0741	0751	1	2	3	4	4
6	.0760	0769	0778	0788	0797	0807	0816	0826	0835	0845	1	2	3	4	5
7	.0855	0865	0874	0884	0894	0904	0914	0924	0934	0945	1	2	3	4	5
8	.0955	0965	0976	0986	0996	1007	1017	1028	1039	1049	1	2	3	4	5
9	.1060	1071	1082	1092	1103	1114	1125	1136	1147	1159	1	2	3	4	6
20	.1170	1181	1192	1204	1215	1226	1238	1249	1261	1273	1	2	3	5	6
1	.1284	1296	1308	1320	1331	1343	1355	1367	1379	1391	1	2	4	5	6
2	.1403	1415	1428	1440	1452	1464	1477	1489	1502	1514	1	2	4	5	6
3	.1527	1539	1552	1565	1577	1590	1602	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	4046	4063	4080	4097	4115	2	3	5	7	9
40	.4312	4149	4166	4183	4201	4218	4235	4252	4270	4287	2	3	5	7	9
1	.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	.5147	5192	5209	5227	5244	5262	5279	5297	5314	5331	2	3	5	7	9
7	.5349	5366	5384	5401	5418	5436	5453	5471	5488	5505	2	3	5	7	9
8	.5523	5540	5557	5575	5592	5609	5627	5644	5661	5679	2	3	5	7	9
9	.5696	5713	5730	5748	5765	5782	5799	5817	5834	5851	2	3	5	7	9

Lanjutan

θ°											Differences				
	.0	.1	.2	.3	.4	.5	.6	.7	.8	.9	.01	.02	.03	.04	.05
50	.5868	5885	5903	5920	5937	5954	5971	5988	6005	6002	2	3	5	7	9
1	.6040	6057	6074	6091	6108	6125	6142	6159	6176	6193	2	3	5	7	9
2	.6210	6227	6243	6260	6277	6294	6311	6328	6345	6361	2	3	5	7	8
3	.6378	6395	6412	6428	6445	6462	6479	6495	6515	6528	2	3	5	7	8
4	.6545	6562	6578	6595	6611	6628	6644	6661	6677	6694	2	3	5	7	8
55	.6710	6726	2743	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	8345	8267	8280	8293	8307	8320	8333	1	3	4	5	7
6	.8346	8359	8371	8384	8397	8410	8423	8435	8448	8461	1	3	4	5	7
7	.8473	8486	8498	8511	8523	8536	8548	8560	8572	8585	1	3	4	5	6
8	.8597	8609	8621	8633	8645	8657	8669	8680	8692	8704	1	2	4	5	6
9	.8716	8727	8739	8751	8762	8774	8785	8796	8808	8819	1	2	4	5	6
70	.8830	8841	8853	8864	8875	8886	8897	8908	8918	8929	1	2	3	5	6
1	.8940	8951	8961	8972	8983	8993	9004	9014	9024	9035	1	2	3	4	
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	9413	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	9423	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	9983	9941	9944	9946	9949	Interpolate				
6	.9951	9954	9956	9958	9961	9963	9966	9967	9969	9971					
7	.9973	9974	9976	9978	9979	9981	9982	9984	9985	9987					
8	.9988	9989	9990	9991	9992	9993	9994	9995	9996	9996					
9	.9997	9998	9998	9999	9999	9999	1.00	1.00	1.00	1.00					

Lampiran 7 Tabel *Quadratic Forms of Miller Indices for Cubic and Hexagonal System*

$h^2+k^2+l^2$	Cubic				Hexagonal	
	$h k l$				h^2+hk+k^2	$h k$
	Simple	Face centered	Body centered	Diamond		
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
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	

Sumber : Waseda, Y., Matsubara, E., dan Shinoda, K. (2011). *X-Ray Diffraction Crystallography Introduction, Examples and Solved Problem*. New York: Springer. hal 298

Lampiran 8 Sertifikat analisis gliklazid

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

CERTIFICATE OF ANALYSIS

COMMODITY: Gliclazid 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-nitrooo-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 CoA : 07.05.10