

**STUDI SISTEM DISPERSI PADAT GLIKLAZID  
MENGUNAKAN UREA DAN TWEEN-80**

**SKRIPSI SARJANA FARMASI**

Oleh

**WILLI PRATAMA**  
**0811012054**



**FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS ANDALAS  
PADANG  
2012**

**Skripsi Ini Diajukan sebagai Salah Satu Syarat untuk Memenuhi Ujian  
Sarjana Farmasi pada Fakultas Farmasi  
Universitas Andalas  
Padang**

**Disetujui oleh :**

**Pembimbing I**

**Pembimbing II**

**Prof. Dr. rer. nat. H. Auzal Halim, Apt**

**Dr. Febriyenti, S.Si, M.Si, Apt**

## ABSTRAK

Gliklazid memiliki kelarutan yang buruk dalam cairan tubuh dan mengakibatkan rendahnya bioavailabilitas setelah penggunaan oral. Dispersi padat gliklazid dengan metoda pelarutan dipersiapkan dengan menggunakan urea sebagai pembawa larut air dan Tween-80 sebagai surfaktan. Sebagai perbandingan, dipersiapkan campuran fisik dan dispersi padat *binary*. Karakteristik dispersi padat dan campuran fisik dievaluasi dengan difraksi sinar-x, SEM, spektrofotometer FT-IR, dan uji disolusi. Analisis difraksi sinar-x dilakukan terhadap dispersi padat *ternary* dan menunjukkan puncak yang berbeda dengan difraktogram gliklazid, tetapi tidak terdapat perbedaan di antara dispersi padat *ternary* formula 1, 2, 3, dan 4. Dari hasil analisis difraksi sinar-x terlihat adanya interaksi antara gliklazid dengan urea dan masih dalam bentuk fase kristal. Spektrum inframerah campuran fisik dan dispersi padat menunjukkan tidak ada interaksi kimia antara gliklazid dengan urea. Uji disolusi dilakukan dengan menggunakan alat tipe keranjang dan HCl 0,1N sebagai medium disolusi. Hasil disolusi menunjukkan bahwa dispersi padat dapat meningkatkan kecepatan disolusi gliklazid hingga 3-6 kali dibandingkan dengan gliklazid murni (10,5168%) setelah 120 menit. Hasil efisiensi disolusi yang paling baik didapat dari dispersi padat *ternary* formula 1, yaitu 54,0895%.

## ABSTRACT

Gliclazide has poor solubility in biological fluids, which results into poor bioavailability after oral administration. The solid dispersions (SDs) of gliclazide by solvent method were prepared by using urea as water-soluble carrier and Tween-80 as surfactant. As comparison, physical mixture and binary SDs were prepared. The characteristic of SDs and physical mixture were evaluated by x-ray diffraction, SEM, FT-IR spectroscopy, and dissolution studies. The x-ray diffraction analysis were carried out on ternary SDs and showed different peaks compared to gliklazid diffractogram, but there is no difference between formula 1, 2, 3, and 4 of ternary SDs. The results of x-ray diffraction analysis indicated there was a interaction between gliklazid and urea and it still in crystalline phase. FT-IR spectra of the physical mixture and SDs indicated there is no chemical interaction between gliklazid and urea. The dissolution studies were carried using basket method and 0.1N HCl as medium of dissolution. The results showed that the dissolution of SDs can improve the dissolution rate of gliclazide up to 3-6 times compared to pure gliklazid (10.5168%) after 120 minutes. The best results of dissolution efficiency is obtained from formula 1 of ternary SDs, which is 54.0895%.

## DAFTAR ISI

	Halaman
KATA PENGANTAR.....	iv
ABSTRAK .....	vi
ABSTRACT .....	vii
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR TABEL .....	x
DAFTAR GAMBAR.....	xii
DAFTAR LAMPIRAN .....	xiv
I. PENDAHULUAN.....	1
II. TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Gliklazid .....	4
2.2 Urea .....	7
2.3 Tween-80.....	8
2.4 Sistem Dispersi Padat .....	9
2.5 Disolusi.....	15
III. PELAKSANAAN PENELITIAN	
3.1. Waktu dan Tempat Penelitian .....	21
3.2. Alat dan Bahan .....	21

3.3. Prosedur Penelitian.....	22
IV. HASIL DAN PEMBAHASAN	
4.1. Hasil.....	30
4.2. Pembahasan .....	34
V. KESIMPULAN DAN SARAN	
5.1. Kesimpulan.....	44
5.2. Saran .....	44
RUJUKAN .....	45
LAMPIRAN .....	47

## DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
I. Perbandingan bahan campuran fisik dan dispersi padat <i>binary</i> .....	22
II. Perbandingan bahan dispersi padat <i>ternary</i> .....	23
III. Hasil pemeriksaan bahan baku gliklazid .....	49
IV. Hasil pemeriksaan bahan baku urea .....	49
V. Hasil pemeriksaan bahan baku Tween-80 .....	50
VI. Hasil pemeriksaan daya penyerapan air serbuk gliklazid, urea, campuran fisik, dan dispersi padat .....	54
VII. Data spektrum inframerah .....	64
VIII. Hasil pemeriksaan jarak lebur serbuk dispersi padat dan campuran fisik .....	66
IX. Kurva kalibrasi gliklazid dalam medium HCl 0,1N .....	68
X. Hasil penentuan perolehan kembali gliklazid dalam serbuk campuran fisik dan dispersi padat <i>binary</i> .....	69
XI. Kurva kalibrasi gliklazid dalam medium HCl 0,1N pada panjang gelombang analisis .....	75
XII. Hasil penentuan perolehan kembali gliklazid dalam serbuk dispersi padat <i>ternary</i> .....	76
XIII. Hasil disolusi serbuk gliklazid dan campuran fisik.....	78
XIV. Hasil disolusi serbuk dispersi padat <i>binary</i> .....	79
XV. Hasil disolusi serbuk dispersi padat <i>ternary</i> .....	82

XVI.	Efisiensi disolusi serbuk gliklazid, campuran fisik, dan dispersi padat .....	85
XVII.	Profil disolusi serbuk gliklazid dan campuran fisik menurut persamaan Korsmeyer-Peppas.....	87
XVIII.	Profil disolusi serbuk dispersi padat <i>binary</i> menurut persamaan Korsmeyer-Peppas.....	88
XIX.	Profil disolusi serbuk dispersi padat <i>ternary</i> menurut persamaan Korsmeyer-Peppas.....	89
XX.	Hasil analisis variansi satu arah (ANOVA) persen zat terdisolusi pada menit ke-120 dari masing-masing formula serbuk campuran fisik dan dispersi padat <i>binary</i> .....	90
XXI.	Hasil analisis variansi satu arah (ANOVA) persen zat terdisolusi pada menit ke-120 dari masing-masing formula serbuk dispersi padat <i>ternary</i> dan dispersi padat <i>binary</i> .....	91



## DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Rumus bangun gliklazid .....	4
2. Rumus bangun urea .....	7
3. Skema proses bioavailabilitas obat.....	16
4. Skema kerja .....	48
5. Spektrum inframerah pembanding gliklazid .....	51
6. Spektrum inframerah bahan baku gliklazid.....	51
7. Spektrum inframerah pembanding urea .....	52
8. Spektrum inframerah bahan baku urea.....	52
9. Mikroskopik partikel gliklazid dengan perbesaran 400x .....	53
10. Mikroskopik partikel urea dengan perbesaran 400x .....	48
11. Jumlah air yang diserap serbuk formula 1 .....	55
12. Jumlah air yang diserap serbuk formula 2.....	55
13. Jumlah air yang diserap serbuk formula 3.....	56
14. Jumlah air yang diserap serbuk formula 4.....	56
15. Mikroskopik partikel serbuk campuran fisik dengan perbesaran 400x .....	57

16.	Mikroskopik partikel serbuk dispersi padat <i>binary</i> dengan perbesaran 400x .....	57
17.	Mikroskopik partikel serbuk dispersi padat <i>ternary</i> dengan perbesaran 400x .....	58
18.	Morfologi serbuk gliklazid .....	59
19.	Morfologi serbuk dispersi padat <i>ternary</i> formula 1 .....	60
20.	Morfologi serbuk dispersi padat <i>binary</i> formula 4.....	61
21.	Spektrum inframerah serbuk campuran fisik .....	62
22.	Spektrum inframerah serbuk dispersi padat <i>binary</i> .....	62
23.	Spektrum inframerah serbuk dispersi padat <i>ternary</i> .....	63
24.	Difraktogram sinar-X serbuk gliklazid dan dispersi padat <i>ternary</i> .....	65
25.	Spektrum UV dan panjang gelombang maksimum gliklazid dalam larutan HCl 0,1N .....	67
26.	Kurva kalibrasi gliklazid dalam larutan HCl 0,1N .....	68
27.	Spektrum UV gliklazid dan Tween-80 dalam HCl 0,1N .....	72
28.	Kurva serapan derivat pertama gliklazid .....	73
29.	Kurva serapan derivat pertama Tween-80.....	74
30.	Kurva kalibrasi gliklazid dalam HCl 0,1N pada panjang gelombang analisis 233,40 nm kurva serapan derivat pertama.....	75
31.	Kurva profil disolusi serbuk gliklazid dan campuran fisik .....	78
32.	Kurva profil disolusi serbuk dispersi padat <i>binary</i> .....	79

33.	Kurva profil disolusi serbuk dispersi padat <i>ternary</i> .....	80
34.	Kurva profil disolusi serbuk gliklazid dan campuran fisik diolah menurut persamaan Korsmeier-Peppas .....	87
35.	Kurva profil disolusi serbuk dispersi padat <i>binary</i> diolah menurut persamaan Korsmeier-Peppas.....	88
36.	Kurva profil disolusi serbuk dispersi padat <i>ternary</i> diolah menurut persamaan Korsmeier-Peppas.....	89

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	halaman
1. Skema kerja .....	48
2. Pemeriksaan bahan baku .....	49
3. Evaluasi daya penyerapan air .....	54
4. Analisis mikroskopik.....	57
5. Analisis SEM.....	59
6. Analisis spektroskopi inframerah .....	62
7. Difraksi sinar-X .....	65
8. Evaluasi jarak lebur .....	66
9. Penentuan persen perolehan kembali gliklazid dalam serbuk campuran fisik dan dispersi padat <i>binary</i> menggunakan spektrofotometri UV .....	67
10. Penentuan persen perolehan kembali gliklazid dalam serbuk dispersi padat <i>ternary</i> menggunakan spektrofotometri derivatif .....	72
11. Penentuan profil disolusi serbuk campuran fisik dan dispersi padat <i>binary</i> menggunakan spektrofotometri UV .....	78
12. Penentuan profil disolusi serbuk dispersi padat <i>ternary</i> menggunakan spektrofotometri UV .....	82
13. Efisiensi disolusi serbuk gliklazid, campuran fisik, dispersi padat <i>binary</i> , dan dispersi padat <i>ternary</i> .....	85
14. Hasil analisis statistik persen zat terdisolusi dari serbuk gliklazid, campuran fisik, dan dispersi padat <i>binary</i> .....	90

15. Hasil analisis statistik persen zat terdissolusi dari serbuk gliklazid, dispersi padat *binary*, dan dispersi padat *ternary*.....91

## I. PENDAHULUAN

Rendahnya kelarutan dalam air merupakan masalah utama dalam mengembangkan formulasi suatu produk obat. Senyawa-senyawa yang relatif tidak larut air seringkali menunjukkan absorpsi yang tidak sempurna pada saluran cerna. Berbagai metode telah dikembangkan untuk meningkatkan kelarutan obat dalam air, seperti : mikronisasi, pembentukan kompleks dengan cyclodextrin, pembentukan amorf obat, dan dispersi padat dengan pembawa hidrofilik (Mutalik, *et al.*, 2008).

Gliklazid [1-(3-azabicyclo (3,3,0)oct-3yl)-3-p-tolyl-sulphonylurea] adalah hipoglikemik golongan sulfonilurea generasi kedua yang digunakan untuk terapi jangka panjang pada penderita *diabetes mellitus* yang tidak tergantung insulin (*non-insulin dependent diabetes mellitus*). Gliklazid berbentuk bubuk kristal putih dan praktis tidak larut air sehingga gliklazid menunjukkan absorpsi yang lambat pada saluran cerna dan memiliki bioavailabilitas yang berbeda antar-individu (Shavi, *et al.*, 1993).

Salah satu metode yang menunjukkan peningkatan absorpsi secara signifikan dari beberapa obat adalah dengan pembuatan dispersi padat. Chiou dan Riegelman mendefinisikan dispersi padat adalah suatu dispersi yang melibatkan campuran eutetik obat dan pembawa yang larut air dengan meleburkan campuran fisik keduanya. Peningkatan laju disolusi sistem dispersi padat disebabkan terjadinya pengurangan ukuran partikel obat, pengaruh solubilisasi pembawa,

peningkatan daya keterbasahan, dan pembentukan sistem dispersi yang metastabil (Chiou dan Riegelman, 1971).

Dispersi padat ditujukan untuk golongan produk padat yang mengandung sekurangnya dua komponen berbeda, umumnya satu matriks pembawa hidrofilik (*carrier*) dan satu obat hidrofobik. Berbagai pembawa dapat digunakan pada sistem dispersi padat, diantaranya : Polyethylene Glycol (PEG), Polyvinyl Piroolidone (PVP), urea, mannitol, dan poloxamer (Sharma dan Jain, 2011).

Urea adalah produk akhir dari metabolisme manusia, memiliki efek diuretik ringan, dan bersifat nontoksik. Kelarutan urea dalam air sangat baik dan juga pada banyak pelarut organik lainnya. Salah satu penelitian menunjukkan laju disolusi yang cepat dari kloramfenikol yang dipersiapkan dengan menggunakan urea sebagai pembawa (Goldberg , *et al.*, 1966). Punitha S., *et al.* (2009) juga melakukan studi penggunaan urea dalam dispersi padat celecoxib.

Peneliti lainnya telah menggunakan surfaktan dalam meningkatkan laju disolusi (Swabrick dan James, 2002). Surfaktan akan memberikan efek pelarutan dan bekerjasama dengan pembawa yang digunakan dengan cara menurunkan tegangan permukaan dan meningkatkan keterbasahan obat. Inilah yang membuat kecepatan disolusi dari obat yang sukar larut dalam air menjadi lebih besar (Okonogi dan Puttipipatkachorn, 2006; Liu dan Wang, 2007). Pelepasan naproxen dari sistem dispersi padat menggunakan PEG 4000, PEG 6000, dan PEG 20000 menjadi lebih meningkat ketika sodium lauryl sulphate (SLS) atau Tween-80 ditambahkan ke dalam sistem (Mura, *et al.*, 2003).

Berdasarkan latar belakang masalah di atas, maka perumusan masalah dalam penelitian ini adalah “Apakah kombinasi urea dan Tween-80 dapat memperbaiki kecepatan disolusi gliklazid ?” dan “Apakah ada pengaruh interaksi antara gliklazid, urea, dan Tween-80 dalam dispersi padat ?”

Adapun tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh urea sebagai pembawa dan pengaruh penambahan Tween-80 sebagai surfaktan terhadap peningkatan laju disolusi gliklazid dengan metode dispersi padat. Manfaat penelitian ini adalah untuk dapat membantu pengembangan sediaan gliklazid menjadi lebih baik lagi.