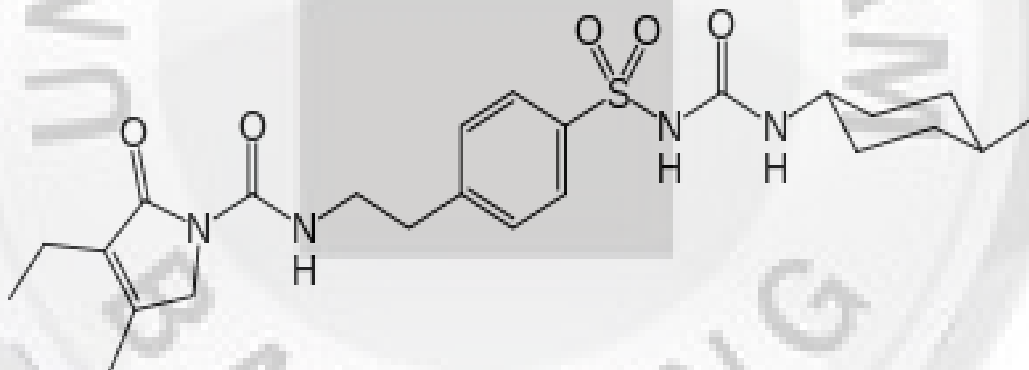


BAB I

TINJAUAN PUSTAKA

1.1. Glimepirid (GMP)

GMP mempunyai nama kimia 1H pyrrole-1-carboxamide, 3-ethyl-2,5-dihydro-4-methyl-N-[2[4[[[(4methylcyclohexyl) amino] carbonyl] amino] sulfonyl] phenyl] ethyl]-2-oxo, trans-1-[[p-[2(3-ethyl-4-methyl-2-oxo-3-pyrolline-1-carboxamido) ethyl] phenyl] sulfonyl]-3-(trans-4-methylcyclohexyl) urea. Memiliki bobot molekul 490,617 dengan rumus molekul $C_{24}H_{34}N_4O_5S$ dan struktur kimia sebagai berikut (The United State Pharmacopeial Convention 30th Ed., 2007) :

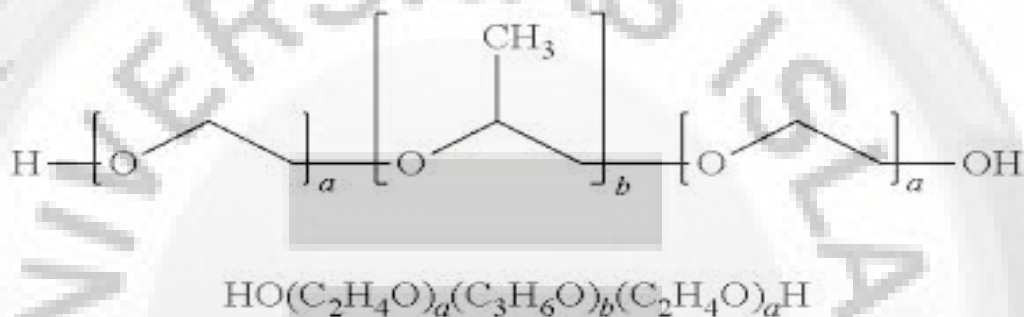


Gambar I.1 Struktur kimia GMP (The United State Pharmacopeial Convention 30th Ed., 2007)

Senyawa ini berupa serbuk kristalin putih, tidak berbau, titik lebur 207°C, bersifat asam lemah (pKa 6,2). GMP termasuk ke dalam obat kelas II dalam *Biopharmaceutical Classification System* (BSC), dimana obat ini memiliki kelarutan rendah dan permeabilitas tinggi (Biswal dkk., 2009). GMP praktis tidak larut dalam air, sukar larut dalam metanol, etanol, etil asetat, dan aseton, agak sukar larut dalam diklorometan, larut dalam dimetilformamida (Sweetman, 2007).

1.2. Poloxamer 407

Serbuk putih atau hampir putih, bubuk lilin, serpihan. sangat larut dalam air dan dalam alkohol, praktis tidak larut dalam minyak bumi ringan (50°C-70°C). Poloxamer 407 memiliki rumus kimia $\text{HO}(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_{101}(\text{C}_3\text{H}_6\text{O})_{56}(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_{101}\text{H}$, memiliki bobot molekul 12.154 g/mol, titik didih 53°C-57°C (The United State Pharmacopeial Convention 31th Ed.,2008).



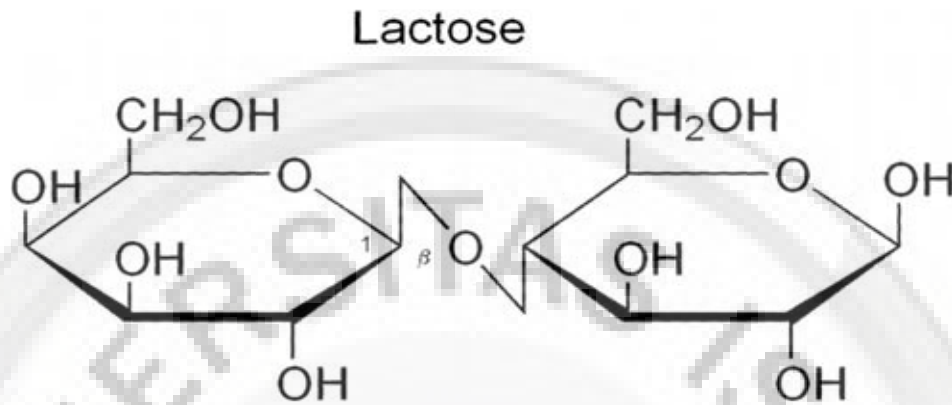
Gambar I.2 Struktur kimia poloxamer 407 (The United State Pharmacopeial Convention 31th Ed.,2008)

Poloxamer 407 dilaporkan mampu berperan sebagai matriks pada dispersi padat. Poloxamer 407 membentuk misel monomolekular. Kenaikan konsentrasi menyebabkan misel bergabung menjadi agregat dengan ukuran yang bervariasi, sehingga dapat meningkatkan kelarutan dalam air dan laju disolusinya akan semakin cepat (Wagh, et.al., 2012).

1.3. Laktosa

Serbuk atau masa hablur, keras, putih atau putih krem, tidak berbau dan rasa agak manis. Mudah (dan pelan – pelan) larut dalam air, dan lebih mudah larut dalam air mendidih, sangat sukar larut dalam etanol (95%) P, tidak larut

dalam *klorofrom p* dan dalam *eter p*. Laktosa memiliki rumus kimia $C_{12}H_{22}O_{11}$ dengan bobot molekul 360,31 dan titik leleh $202^{\circ}C$ (Dirjen POM, 1995: 488).



Gambar II.3 Struktur kimia laktosa (Dirjen POM, 1995)

Laktosa juga dilaporkan berperan sebagai matriks pada dispersi padat. Laktosa merupakan polimer dari monomer glukosa dan galaktosa. Laktosa adalah suatu gula reduksi yang memiliki banyak gugus OH sehingga dapat menimbulkan suasana hidrofil disekitar zat aktif dan dapat menurunkan kristalinitas obat, sehingga dapat meningkatkan kelarutan obat dalam air dan laju disolusinya akan semakin cepat (Hirasawa et al, 1990).

1.4. Dispersi Padat

1.4.1. Pengertian dispersi padat

Dispersi padat adalah suatu sistem dispersi yang terdiri atas satu atau beberapa zat aktif yang terdispersi dalam keadaan padat dalam suatu zat pembawa (*matriks inert*) (Fadholi, 2013: 65).

Pembentukan dispersi padat terjadi melalui campuran eutektik. Campuran eutektik adalah suatu campuran padat yang didapat dari solidifikasi cepat dari

bentuk lelehan dua atau tiga campuran, dan menghasilkan suatu campuran dengan titik lebur yang umumnya lebih rendah dari titik lebur masing-masing zat. Apabila campuran kontak dengan air atau medium gastrik, zat aktif akan terlepas dalam keadaan kristal yang kecil-kecil (Fadholi, 2013: 66).

1.4.2. Metode pembuatan sistem dispersi padat

1) Metode pelarutan

Campuran zat aktif dan zat pembawa dilarutkan ke dalam pelarut organik, kemudian diuapkan. Padatan yang diperoleh dari hasil penguapan ini lalu digerus dan diayak (Fadholi, 2013: 70).

Keuntungan metode ini adalah terhindar dari penguapan, oksidasi dan degradasi zat aktif. Sedangkan kerugiannya adalah biayanya mahal, pemilihan pelarut yang tepat seringkali sulit dilakukan, sukar mengeliminasi sisa pelarut, keadaan sepepersaturasi sulit dicapai kecuali pada kondisi pekat, reproduibilitas hasil kristal yang diperoleh rendah (Fadholi, 2013: 70).

2) Metode peleburan

Caranya adalah dengan melelehkan zat aktif dan zat pembawa bersama-sama, kemudian didinginkan secara cepat sambil diaduk kuat dalam suasana temperatur rendah (dalam es), padatan yang didapat lalu digerus dan diayak (Fadholi, 2013: 70).

Untuk memudahkan penggerusan, maka sehabis didinginkan dengan cepat, masa padat dimasukkan ke dalam eksikator dengan

temperatur kamar, atau bisa juga pada temperatur kamar atau lebih, misal pada pembuatan sistem griseofulvin-asam sitrat (Fadholi, 2013: 70).

Keuntungan metode ini adalah caranya sederhana dan ekonomis, dan dalam beberapa sistem dapat memungkinkan terbentuknya larutan ekstra jenuh. Sedangkan kerugiannya adalah karena proses pembuatan perlu temperatur tinggi, maka merangsang terjadinya penguapan, oksidasi atau penguraian zat. Untuk pengatasannya dapat dilakukan pengurangan tekanan udara atau pengaliran gas inert (Fadholi, 2013: 70).

3) Metode pelarutan-peleburan

Merupakan kombinasi metode antara kedua metode di atas, pembuatannya dilakukan dengan cara melarutkan zat aktif dalam pelarut organik yang sesuai, lalu ditambah zat pembawa yang telah dilelehkan lebih dahulu, kemudian pelarut diuapkan. Padatan yang diperoleh digerus dan diayak (Fadholi, 2013: 71).

I.5. Metode Karakterisasi

1.5.1. *Differential Scanning Calorimetry* (DSC)

Metode analisi termal *differential scanning calorimetry* (DSC) merupakan metode termal utama yang digunakan untuk mengkarakterisasi profil termal material padat, baik kristalin maupun amorf. DSC umum digunakan untuk mengkarakterisasi polimorf dan hidrat. DSC digunakan untuk mempelajari perubahan termodinamika dari suatu material saat dipanaskan. DSC dapat mengidentifikasi terjadinya transisi polimorfik, pelelehan, dan desolvasi atau

dehidratasi yang ditunjukkan dengan puncak endotermik dan eksotermik pada termogram (Giron, 1995).

1.5.2. Difraksi Sinar-X

Sinar-X adalah salah satu bentuk radiasi elektromagnetik yang mempunyai panjang gelombang sama dengan kira – kira jarak antar atom (sekitar 1,54 angstrom pada sebagian besar peralatan laboratorium yang menggunakan radiasi CU $K\alpha$; ikatan C–C sekitar 1,5 angstrom). Sinar X didifraksikan oleh elektron-elektron yang mengelilingi atom-atom tunggal dalam molekul-molekul kristal (Martin, 1990: 47).

Pola difraksi sinar-X pada peralatan modern terdeteksi pada sebuah pelat yang peka yang disusun dibelakang kristal, dan merupakan “bayangan” dari kisi kristal yang menghasilkan pola difraksi tersebut. Pola difraksi sinar-X serbuk dapat dianggap sebagai suatu sidik jari struktur kristal tunggal (Martin, 1990: 47).

Fenomena difraksi ini terjadi jika memenuhi Hukum *Bragg's*, yaitu :

$$2d \sin \theta = n \lambda$$

Keterangan :

d = Jarak bidang Bragg

θ = Sudut difraksi

λ = Panjang gelombang

(Dirjen POM, 1995: 998).

1.5.3. *Scanning Electron Microscope* (SEM)

Scanning Electron Microscope (SEM) mampu menghasilkan karakteristik topografis suatu sampel seperti kekasaran permukaan, patahan atau kerusakan, dan bentuk kristal. Elektron yang dipercepat oleh tegangan tinggi (0,1-30 kV) dan difokuskan oleh *condensor* dan lensa objektif akan berinteraksi dengan sampel dan mengemisikan elektron dan sinar-X. Elektron dan sinar-X yang diemisikan

akan diterima oleh detektor dan dikonversikan menjadi gambar setelah memindai keseluruhan sampel. SEM memungkinkan perbesaran hingga 250.000x yang dilakukan dengan mengubah tuas daerah yang dipindai (Nichols dkk, 2011).

1.6. Kelarutan

Suatu obat harus mempunyai kelarutan dalam air agar memberikan efek terapi. Agar suatu obat masuk ke sistem sirkulasi dan menghasilkan suatu efek terapeutik, pertama – tama obat harus berada dalam bentuk terlarut. Jika kelarutan obat kurang dari yang diinginkan, maka harus dilakukan upaya untuk memperbaiki sifat kelarutannya (Ansel, 1989).

Kelarutan didefinisikan dalam bentuk kuantitatif sebagai konsentrasi zat terlarut dalam suatu larutan jenuh pada temperatur tertentu; secara kualitatif, kelarutan didefinisikan sebagai interaksi spontan dari dua atau lebih zat untuk membentuk dispersi molekular homogen (Martin, 1990: 293).

1.7. Disolusi

Disolusi adalah jumlah atau persen zat aktif suatu sediaan padat yang larut dalam waktu tertentu pada kondisi baku, misalnya temperatur, pengadukan, dan komposisi medium tertentu (Martin, 1990: 424).

Disolusi merupakan faktor pembatas absorpsi obat di saluran cerna, terutama obat yang kelarutannya kecil dalam air. Oleh karena itu sering dilakukan upaya untuk memodifikasi karakteristik disolusi obat dengan sasaran utama agar

absorpsi obat dapat berlangsung lebih cepat dan lebih sempurna (Martin, 1989: 424).

Kecepatan disolusi adalah jumlah obat yang terlarut per satuan waktu (Shargel, 2005). Kecepatan disolusi dari obat padat merupakan tahapan penentu bioavailabilitas obat, karena tahapan ini seringkali merupakan tahapan yang paling lambat dari berbagai tahapan yang ada dalam pelepasan obat dari bentuk sediaannya dan perjalanannya ke dalam sirkulasi sistemik (Martin, 1990: 427).

Secara teoritis proses disolusi dapat dijelaskan dengan persamaan Noyes dan Whitney sebagai berikut :

$$\frac{dc}{dt} = k \frac{DS}{vh} (C_s - C_t)$$

Dimana dc/dt adalah kecepatan disolusi, k adalah konstanta kecepatan disolusi, D adalah koefisien difusi, S adalah luas permukaan, h adalah ketebalan film difusi, C_s adalah konsentrasi zat pada lapisan h , C_t adalah konsentrasi zat di luar lapisan difusi dan v adalah volume medium disolusi (Martin, 1990: 427).

Persamaan ini menunjukkan bahwa peningkatan disolusi akan terjadi secara bermakna bila parameter diubah, yaitu luas permukaan s dan kelarutan C_s , karena kedua faktor tersebut dapat dikendalikan, sedangkan perubahan parameter lain, yaitu koefisien difusi D dan ketebalan film h tidak praktis jika ditinjau dari ketersediaan hayatinya. Ketebalan film h dapat diturunkan dengan peningkatan kecepatan pengadukan. Koefisien difusi D adalah fungsi dari suhu, berbanding terbalik dengan jari – jari molekul dan viskositas medium, semuanya adalah tetap pada kondisi *in vivo* (Martin, 1990: 427).