

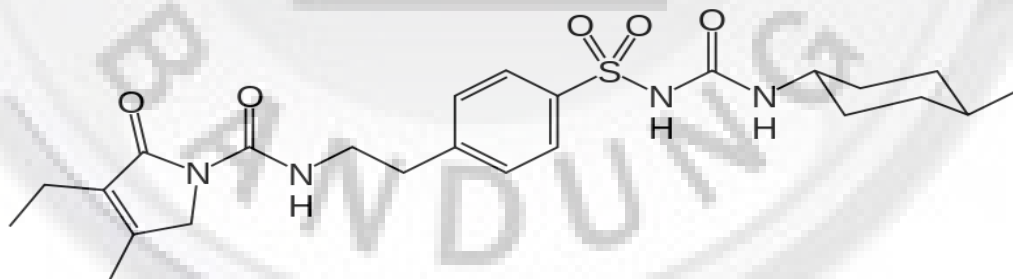
# BAB I

## TINJAUAN PUSTAKA

### I.1 Tinjauan Bahan Aktif

#### Glimepirid (GMP)

GMP merupakan generasi ketiga sulfonilurea yang digunakan dalam pengobatan diabetes mellitus tipe II. Senyawa ini mempunyai nama kimia 1H-Pyrrole - 1 - carboxamide, 3 - etil - 2,5 - dihidro - 4 metil - N - [2[4[[[(4methylcyclohexyl) amino] carbonyl] amino] sulfonyl] phenyl] ethyl] - 2 - oxo, trans - 1- [[p - [2 (3 - ethyl - 4 - methyl - 2 - oxo - 3 - pyrroline - 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 (USP 30<sup>th</sup> Ed, 2007 ; Sweetman, 2007 ; Massimo, 2003) :



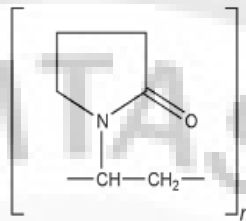
Gambar 1.1 Struktur Kimia GMP (USP 30<sup>th</sup> Ed., 2007)

GMP berupa serbuk kristalin putih, tidak berbau, titik lebur 207°C, bersifat asam lemah (pKa 6,2). GMP praktis tidak larut dalam air, sukar larut dalam methanol, etanol, etil asetat, dan aseton, agak sukar larut dalam diklorometan, larut dalam dimetilformaldehid (Sweetman, 2007). GMP termasuk kedalam obat kelas

II dalam *Biopharmaceutical Clasification System* (BCS), dimana obat ini memiliki kelarutan rendah dan permeabilitas tinggi (Biswal dkk., 2009).

## I.2 Tinjauan Bahan Tambahan

### I.2.1 Polivinilpirolidon (PVP)



**Gambar 1.2** Struktur polivinil pirolidon (Rowe *et al.*, 2003)

PVP atau disebut juga povidon adalah sebuah polimer sintetik yang struktur dasarnya terdiri dari kelompok 1-vinyl-2-pyrrolidinone. Derajat polimerisasi ditentukan oleh jumlah  $n$  dari unit-unit ulang per makromolekul atau dengan kata lain dapat dikatakan bahwa derajat polimerisasi ditentukan oleh bobot molekulnya. Semakin besar bobot molekulnya, maka viskositasnya akan semakin besar dan nilai  $K$  juga semakin besar. Nilai  $K$  menunjukkan viskositas PVP dalam air relatif terhadap air. Pemerian adalah povidon terbentuk sebagai *fines*; berwarna putih atau putih kekuningan; tidak berbau atau hamper tidak berbau; serbuk yang higroskopik (Rowe *et al.*, 2003).

PVP memiliki densitas/berat jenis (bulk) =  $0,29 - 0,39 \text{ g/cm}^3$  dan densitas sejati =  $1,180 \text{ g/cm}^3$ . Sedangkan kelarutannya adalah larut dalam asam-asam, kloroform, rtanol (95%), keton, methanol dan air; praktis tidak larut dalam eter, hidrokarbon, dan minyak mineral. Dalam air, konsentrasi dari larutan dibatasi

hanya oleh viskositas dari larutan yang dihasilkan, yang mana adalah fungsi dari nilai K. PVP memiliki titik leleh 150° C (Rowe *et al.*, 2003).

### **I.2.2 PVP K-30**

Nama IUPAC yaitu 1-ethenylpyrrolidin-2-one, rumus kimia yaitu C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>NO. Povidon jenis ini memiliki nilai-K sebesar 30. Povidon ini memiliki berat molekul sekitar ± 50.000. Kegunaan sebagai zat pengikat dalam proses pembuatan tablet, pembantu pelarutan untuk injeksi, dan juga dapat digunakan dalam meningkatkan laju disolusi dan kelarutan dari suatu zat aktif (Rowe *et al.*, 2003).

Aplikasi dalam bidang teknologi farmasi povidon digunakan terutama dalam sediaan padat, sebagai zat pensuspensi, pengikat tablet, penghancur tablet dan formulasi tablet salut film (FI III, 1993). Povidon sering digunakan dalam berbagai formulasi farmasetika, tetapi lebih sering digunakan dalam sediaan solid. Dalam pembuatan tablet, larutan povidon digunakan sebagai bahan pengikat dalam metode granulasi basah. Povidon biasanya ditambahkan sebagai agen pensuspensi, stabilisator dan bahan yang mampu meningkatkan viskositas untuk sediaan topikal, suspensi maupun larutan (Rowe *et al.*, 2003).

## **I.3 Dispersi Padat**

### **I.3.1 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).

### **I.3.2 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 sepersaturasi 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

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 penguaraian 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, pembuatan dilakukan dengan cara melarutkan zat aktif dalam pelarut organik yang sesuai, kemudian ditambah zat pembawa yang telah dilelehkan lebih dahulu, setelah itu pelarut diuapkan. Padatan yang diperoleh digerus dan diayak (Fadholi, 2013: 71).

## **I.4 Metode Karakterisasi Hasil Dispersi Padat**

### **I.4.1 X-Ray Powder Diffraction (XRD)**

Sinar-X merupakan spectrum gelombang elektromagnetik dengan panjang gelombang 1000-0,1 Å. Pada metode PXRD, radiasi sinar-X monokromatik yang ditembakkan menuju serbuk sampel akan dihamburkan oleh sebagian serbuk yang memenuhi Hukum Bragg's. sampel serbuk merupakan sampel tiga dimensi sehingga akan terbentuk pola difraksi atau refleksi bidang hkl. Dengan melakukan analisis secara horizontal, akan dihasilkan pola difraksi satu dimensi

Difraktometri sinar-X termasuk XRD merupakan metode utama yang digunakan pada studi polimorf atau solvatomorf. Difraktometri sinar-X umum digunakan untuk menentukan struktur Kristal, evaluasi struktur polimorf atau solvatomorf, penentuan kristalin, dan studi transisi fasa. Pola difraksi atau difraktogram terdiri dari intensitas puncak pada sudut hamburan tertentu (Darusman, 2014)

#### **I.4.2 *Differential Scanning Calorimetry (DSC)***

Metode analisis 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 yang dipanaskan. DSC dapat mengidentifikasi terjadinya transisi polimorfik, peleburan, dan desolvasi atau dehidratasi yang ditunjukkan dengan puncak endotermik dan eksotermik pada termogram. DSC merupakan metode analisis yang melibatkan pengukuran aliran panas (*heat flow*) yaitu energy termal yang diterima oleh sampel (endotermik) atau dilepaskan oleh sampel (eksotermik) sebagai fungsi dari waktu atau temperatur sistem.

Instrumen dengan desain *double furnace* disebut DSC (*Differential Scanning Calorimetry*) memiliki dua *furnace* dan dua pinggan identik masing-masing untuk sampel dan pembanding. Kedua pinggan dipanaskan dengan laju pemanasan tertentu. Untuk menjaga laju pemanasan atau temperature kedua sistem sama, pada saat terjadi proses endotermik seperti peleburan dan dehidratasi,

dibutuhkan aliran energi termal yang lebih tinggi pada sampel dibandingkan dengan pembanding. Sedangkan pada proses eksotermik seperti rekristalisasi, dibutuhkan aliran energi termal yang lebih rendah. Perbedaan antara aliran energi pada sampel dengan pembanding inilah yang dibuat plot sebagai fungsi temperature atau waktu menjadi termogram (Darusman, 2014).

#### **I.4.3 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 *condenser* dan lensa objektif akan berinteraksi dengan sampel dan mengemisikan elektron dan sinar-X. Elektron dan sinar-X yang diemisikan akan diterima oleh detector dan dikonversikan menjadi gambar setelah memindai keseluruhan sampel. SEM memungkinkan pembesaran hingga 250.000x yang dilakukan dengan mengubah tuas daerah yang dipindai (Darusman, 2014).

#### **I.5 Kelarutan**

Dalam besaran kuantitatif kelarutan didefinisikan sebagai konsentrasi zat terlarut dalam larutan jenuh pada temperature tertentu, dan secara kualitatif didefinisikan sebagai interaksi spontan dari dua atau lebih zat yang membentuk dispersi molecular homogeny. Kelarutan suatu senyawa bergantung pada sifat fisika dan kimia zat terlarut dan pelarut, selain itu dipengaruhi pula oleh faktor temperature, tekanan, pH larutan dan untuk jumlah yang lebih kecil bergantung pada terbaginya zat terlarut (Martin dkk, 1993).

Kelarutan dinyatakan sebagai jumlah dalam milliliter (ml) pelarut (solven) dimana akan larut 1 gram zat terlarut (solut). Untuk zat yang kelarutannya tidak diketahui secara pasti, harga kelarutannya digambarkan dengan menggunakan istilah umum tertentu seperti berikut:

**Tabel I. 2** Data Kelarutan

Kelarutan	
Sangat mudah larut	Kurang dari 1 bagian pelarut
Mudah larut	1-10 bagian pelarut
Larut	10-30 bagian pelarut
Agak sukar larut	30-100 bagian pelarut
Sukar larut	100-1.000 bagian pelarut
Sangat sukar larut	1.000-10.000 bagian pelarut

(Martin dkk, 1993)

## **I.6 Disolusi**

Uji disolusi merupakan suatu metode fisika – kimia yang digunakan dalam pengembangan produk dan pengendalian mutu sediaan obat berdasarkan pengukuran parameter kecepatan pelepasan dan melarutnya zat aktif yang dikandung dalam sediaan obat, yang dapat larut dalam waktu tertentu pada kondisi permukaan antara cair dan padat, suhu, komposisi media yang dibakukan (Watimena dan Siregar, 1986).



Pencantuman uji disolusi dalam farmakope Indonesia berguna untuk :

- a. Uji Disolusi ini merupakan profil pelepasan zat aktif dari sediaan, oleh karena itu uji ini merupakan prosedur control mutu yang biasa dilakukan dengan cara yang baik
- b. Uji Disolusi ini merupakan pengujian mutu sediaan tablet dari batch ke batch, jika hasil uji disolusi berbeda pada tiap batch maka ini menjadi suatu peringatan bahwa zat aktif atau zat tambahan formulasi mungkin keluar dari control
- c. Data uji disolusi juga penting untuk pengembangan mutu sediaan

