

SKRIPSI

FARMAKOLOGI

NI WAYAN PARTIWI

**STUDI DAYA PENURUNAN KADAR GLUKOSA DARAH
TOLBUTAMIDA DAN DISPERSI SOLIDA TOLBUTAMIDA UREA (27:73)
PADA KELINCI**

FF 336/89

*Par
S.*



**MILIK
PERPUSTAKAAN
"UNIVERSITAS AIRLANGGA"
SURABAYA**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS AIRLANGGA
1989**

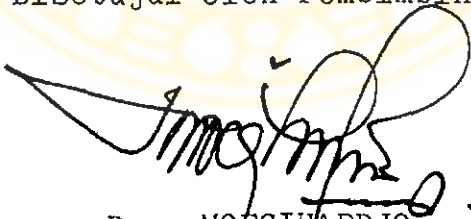
STUDI DAYA PENURUNAN KADAR GLUKOSA DARAH
TOLBUTAMIDA DAN DISPERSI SOLIDA TOLBUTAMIDA-UREA (27:73)
PADA KELINCI

SKRIPSI
DIBUAT UNTUK MEMENUHI SYARAT
MENCAPAI GELAR SARJANA FARMASI
PADA FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS AIRLANGGA


1989

Oleh
NI WAYAN PARTIWI
058410612


Disetujui oleh Pembimbing



Drs. MOEGIHARDJO



Drs. ROESDI GAWAI, SU



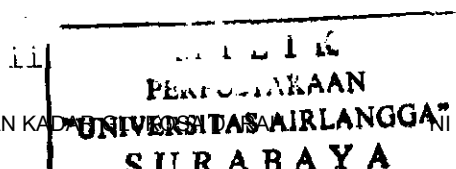
DR. A. AZIS HUBEIS

KATA PENGANTAR

Kami panjatkan puji dan syukur kehadirat Tuhan Yang Maha Esa atas berkat dan rahmatNya kepada kami, khususnya dalam pembuatan dan penyelesaian tugas akhir kami yang berjudul **STUDI DAYA PENURUNAN KADAR GLUKOSA DARAH TOLBUTAMIDA DAN DISPERSI SOLIDA TOLBUTAMIDA-UREA (27:73) PADA KELINCI**, guna memenuhi persyaratan dalam mencapai gelar Sarjana Farmasi pada Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.

Dalam menyelesaikan tugas akhir ini banyak bantuan yang telah kami terima. Untuk itu perkenankanlah kami menyampaikan rasa terima kasih dan penghargaan yang sebesar-besarnya kepada dosen pembimbing kami Bapak Drs. Moegihardjo, Bapak Drs. Roesjdi Gawai, SU dan Bapak DR. A. Azis Hubeis atas bimbingan yang telah diberikan sejak penelitian dimulai hingga terwujudnya naskah tugas akhir ini.

Ucapan terima kasih juga kami sampaikan kepada P.T. Dupa Jakarta yang telah membantu penyediaan substansi tolbutamida dan kepada P.T. Otsuka Lawang - Malang yang juga membantu kami dalam penyediaan kelinci sebagai binatang percobaan. Tak lupa kepada Kepala dan Staf Laboratorium Preskripsi dan Formulasi, Kepala dan Staf Laboratorium Biofarmasetika dan Farmakokinetika Fakultas Farmasi Universitas Airlangga, serta semua pihak yang tidak



dapat kami sebutkan satu persatu yang telah memberikan bantuan fasilitas, moril dan materiil demi kelancaran penyelesaian tugas akhir ini, kami sampaikan banyak terima kasih. Semoga segala budi baik yang telah diberikan kepada kami akan mendapat balasan dariNya.

Akhirnya dengan segala kerendahan hati kami berharap semoga tugas akhir ini akan bermanfaat bagi kita semua dan untuk perkembangan ilmu kefarmasian di masa yang akan datang

Surabaya, Juli 1989

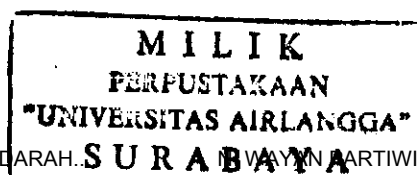
Penyusun

DAFTAR ISI

	halaman
KATA PENGANTAR	ii
DAFTAR ISI	iv
DAFTAR TABEL	viii
DAFTAR GAMBAR	ix
DAFTAR LAMPIRAN	xii
BAB I. PENDAHULUAN	1
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	5
II.1. Bioavailabilitas	5
II.2. Laju disolusi dan ukuran partikel.	9
II.3. Dispersi solida	13
II.4. Glukosa darah	21
II.4.1. Kadar glukosa darah	21
II.4.2. Cara penentuan kadar glukosa darah	22
II.5. Tolbutamida	23
II.5.1. Sifat fisika dan kimia	23
II.5.2. Penggunaan dan efek farmakologi.	24
II.6. Urea	25
II.6.1. Sifat fisika dan kimia	25
II.6.2. Khasiat dan penggunaan	25
BAB III. ALAT, BAHAN DAN METODA PENELITIAN ..	27
III.1. Alat	27
III.2. Bahan	27

DAFTAR ISI
(lanjutan)

	halaman
III.3. Metoda penelitian	28
III.3.1. Identifikasi tolbutamida	28
III.3.1.1. Pemeriksaan secara kualitatif.	28
III.3.1.2. Pemeriksaan secara kuantitatif	28
III.3.2. Identifikasi urea	29
III.3.3. Pembuatan dispersi solida tolbutamida-urea (27:73) dengan cara peleburan	29
III.3.4. Uji hasil dispersi solida	30
III.3.4.1. Pemeriksaan dengan alat DSC ..	30
III.3.4.2. Penentuan kadar tolbutamida dalam dispersi solida	30
III.3.5. Uji kit glukosa	30
III.3.6. Pembuatan larutan baku induk glukosa	32
III.3.7. Penentuan panjang gelombang maksimum larutan glukosa	32
III.3.8. Pembuatan kurva baku larutan glukosa	32
III.3.9. Penentuan daya penurunan kadar glukosa darah secara in vivo ...	33
III.3.9.1. Subyek	33
III.3.9.2. Protokol	33



DAFTAR ISI
(lanjutan)

	halaman
III.3.9.3. Pengambilan sampel darah	34
III.3.9.4. Penentuan kadar glukosa darah.	34
III.3.10. Analisa data	34
III.3.10.1. Perhitungan daya penurunan kadar glukosa darah	34
III.3.10.2. Perhitungan dengan metoda sta- tistik	35
BAB IV. HASIL PENELITIAN	36
IV.1. Identifikasi tolbutamida	36
IV.1.1. Pemeriksaan secara kualitatif	36
IV.1.2. Pemeriksaan secara kuantitatif ...	36
IV.2. Identifikasi urea	36
IV.3. Uji hasil dispersi solida	37
IV.3.1. Pemeriksaan dengan alat DSC	37
IV.3.2. Penentuan kadar tolbutamida dalam dispersi solida	37
IV.4. Uji kit glukosa	38
IV.5. Penentuan panjang gelombang maksimum larutan glukosa	39
IV.6. Pembuatan kurva baku larutan glukosa	41
IV.7. Penentuan daya penurunan kadar glukosa sa darah	43
IV.7.1. Kadar glukosa darah	43

DAFTAR ISI
(lanjutan)

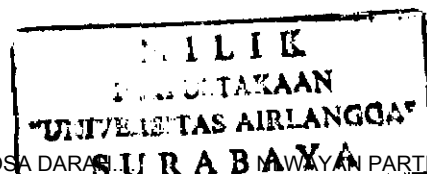
	halaman
IV.7.2. Analisa data	43
IV.7.2.1. Perhitungan daya penurunan kadar glukosa darah	43
IV.7.2.2. Perhitungan dengan metoda statis- tik	43
BAB V. PEMBAHASAN	55
BAB VI. KESIMPULAN	62
BAB VII. SARAN	63
RINGKASAN	64
DAFTAR PUSTAKA	67

DAFTAR TABEL

Tabel	halaman
I. Kadar tolbutamida dalam dispersi solida untuk tiap pembuatan	37
II. Hasil uji kit glukosa	38
III. Nilai resapan larutan glukosa pada berbagai panjang gelombang	39
IV. Nilai resapan larutan glukosa dari berbagai kadar pada panjang gelombang maksimum	41
V. Kadar glukosa darah akibat perlakuan pada tiap waktu pengamatan dari masing-masing subyek	44
VI. Selisih kadar glukosa darah pada tiap waktu pengamatan terhadap kadar glukosa darah awal dari masing-masing subyek ..	45
VII. Daya penurunan kadar glukosa darah akibat pemberian obat pada tiap waktu pengamatan dari masing-masing subyek	52
VIII. Daya penurunan kadar glukosa darah maksimum dari tolbutamida dan dispersi solida tolbutamida-urea (27:73)	53
IX. Ringkasan hasil perhitungan statistik secara ANAVA	54

DAFTAR GAMBAR

Gambar	halaman
1. Kadar hipotetik obat dalam darah terhadap waktu setelah pemberian obat secara oral	7
2. Nasib sediaan padat di dalam saluran cerna setelah diberikan secara oral ..	10
3. Laju disolusi dari dispersi solida griseofulvin-PVP 1:5, dispersi solida griseofulvin-PVP 1:10, dispersi solida griseofulvin-PVP 1:20 dan griseofulvin ukuran mikron	14
4. Profil laju disolusi substansi tolbutamida, campuran fisis dan dispersi solida pada perbandingan tolbutamida-urea = 27 : 73	18
5. Profil laju disolusi tolbutamida dalam media disolusi pH = 7,5	19
6. Kadar tolbutamida dalam plasma setelah pemberian dispersi solida tolbutamida-PVP dan tolbutamida murni	20
7. Kurva nilai resapan terhadap panjang gelombang dari larutan glukosa dengan kadar 59,68 mg % dan 119,35 mg %	40
8. Kurva nilai resapan terhadap kadar larutan glukosa	42



DAFTAR GAMBAR

(lanjutan)

Gambar	halaman
9. Kurva selisih kadar glukosa darah dari kadar glukosa darah awal terhadap waktu akibat TTG, pemberian tolbutamida dan dispersi solida tolbutamida - urea = 27:73 pada subyek K ₁	26
10. Kurva selisih kadar glukosa darah dari kadar glukosa darah awal terhadap waktu akibat TTG, pemberian tolbutamida dan dispersi solida tolbutamida - urea = 27:73 pada subyek K ₂	47
11. Kurva selisih kadar glukosa darah dari kadar glukosa darah awal terhadap waktu akibat TTG, pemberian tolbutamida dan dispersi solida tolbutamida - urea = 27:73 pada subyek K ₃	48
12. Kurva selisih kadar glukosa darah dari kadar glukosa darah awal terhadap waktu akibat TTG, pemberian tolbutamida dan dispersi solida tolbutamida - urea = 27:73 pada subyek K ₄	49
13. Kurva selisih kadar glukosa darah dari kadar glukosa darah awal terhadap waktu akibat TTG, pemberian tolbutamida dan dispersi solida tolbutamida - urea = 27:73 pada subyek K ₅	50

DAFTAR GAMBAR
(lanjutan)

Gambar	halaman
14. Kurva selisih kadar glukosa darah dari kadar glukosa darah awal terhadap waktu akibat TTG, pemberian tolbutamida dan dispersi solida tolbutamida - urea = 27:73 pada subyek K ₆	51



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	halaman
1. Termogram DSC tolbutamida	
2. Termogram DSC urea	72
3. Termogram DSC dispersi solida tolbuta- mida-urea (27:73) hasil pembuatan I..	73
4. Termogram DSC dispersi solida tolbuta- mida-urea (27:73) hasil pembuatan II..	74
5. Termogram DSC dispersi solida tolbuta- mida-urea (27:73) hasil pembuatan III.	75
6. Termogram DSC dispersi solida tolbuta- mida-urea (27:73) hasil penelitian pendahuluan	76
7. Nilai resapan larutan tolbutamida dalam dapar pH = 7,00 pada berbagai panjang ge- lombang	77
8. Kurva nilai resapan terhadap panjang ge- lombang dari larutan tolbutamida dalam dapar pH = 7,00	78
9. Nilai resapan larutan tolbutamida dalam dapar pH = 7,00 dari berbagai kadar pada panjang gelombang maksimum	79
10. Kurva nilai resapan terhadap kadar la- rutan tolbutamida dalam dapar pH = 7,00	80
11. Harga koefisien korelasi (r) pada deraj at kepercayaan 5% dan 1%	81
12. Nilai persentil untuk distribusi F	82

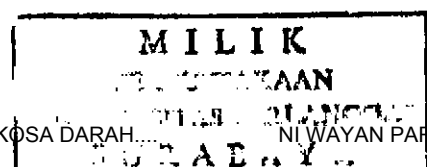
BAB I

PENDAHULUAN

Pengembangan sediaan per oral didasarkan pada pengaturan atau kontrol pelepasan bahan obat ke dalam media atau cairan biologis. Kontrol pelepasan obat ini dapat dilakukan dengan cara meningkatkan laju disolusi dari bahan obat yang sulit larut atau dengan cara menurunkan laju disolusi bahan obat yang sangat mudah larut. Cara yang dapat digunakan untuk maksud tersebut adalah dengan manipulasi sifat-sifat fisikokimia dari bahan obat, penggunaan bahan-bahan tambahan atau pengubahan sifat kimia bahan obat secara reversibel (1).

Dalam usaha formulasi suatu obat, faktor utama yang perlu dipertimbangkan adalah bioavailabilitas, khususnya dalam usaha untuk meningkatkan bioavailabilitas melalui manipulasi fisikokimia (2). Bioavailabilitas akan mempengaruhi daya terapeutik, aktivitas klinik dan aktivitas toksik suatu obat (3).

Agar dihasilkan efek terapeutik dan kadar obat yang optimum dalam darah, proses absorpsi sangat berperan penting. Obat yang diberikan secara oral, untuk menuju sirkulasi sistemik harus dapat diabsorpsi terlebih dulu (3,4). Umumnya syarat mutlak untuk terjadinya absorpsi adalah obat harus berada dalam bentuk terdisolusi



dalam media tempat absorpsi terjadi (4,5). Bahan obat yang sulit larut laju absorpsinya dipengaruhi oleh laju disolusi bahan obat tersebut ke dalam cairan biologis , karena laju disolusi merupakan tahap penentu untuk terjadinya absorpsi (3,6,7).

Salah satu contoh obat yang sulit larut adalah tolbutamida. Tolbutamida merupakan hipoglikemik oral turunan sulfonil urea. Obat ini digunakan sebagai antidiabetikum dan biasanya dipakai dalam bentuk tablet. Karena tolbutamida bersifat sulit larut, maka proses disolusi merupakan tahap penentu dari keseluruhan absorpsinya. Dari penelitian yang telah dilakukan oleh Nelson dan kawan-kawan (8) didapatkan bahwa perbedaan laju disolusi in vitro dari tolbutamida akan memberikan perbedaan absorpsi dan efek penurunan kadar glukosa darah.

Menurut Noyes dan Whitney (cit.3,9), laju disolusi berbanding lurus dengan luas permukaan partikel. Makin luas permukaan yang kontak dengan cairan biologis, maka laju disolusi akan meningkat sehingga laju absorpsi juga akan meningkat. Luas permukaan dapat ditingkatkan dengan cara memperkecil ukuran partikel. Salah satu usaha yang dapat digunakan untuk memperkecil ukuran partikel adalah dengan dispersi solida (6,10), yaitu dengan mendispersikan bahan obat yang sulit larut dalam pembawa yang mudah larut. Dalam dispersi solida terjadi interaksi antara bahan obat dan pembawa yang dapat berbentuk campuran eutektik, "solid solution", "glass solu

solution" dan "glass solution", pembentukan senyawa kompleks atau senyawa molekular (6,10). Struktur hasil interaksi bahan obat dengan pembawa ini akan memegang peranan penting dalam mengontrol pelepasan bahan obatnya (6).

El-Banna dan kawan-kawan (11) mendapatkan bahwa ada pengaruh urea terhadap laju disolusi tolbutamida dengan dispersi solida. Laju disolusi dispersi solida tolbutamida-urea lebih besar daripada campuran fisis tolbutamida-urea pada komposisi yang sama. Demikian juga penelitian Noegrahani DP memperlihatkan secara keseluruhan laju disolusi dispersi solida tolbutamida-urea lebih besar dibandingkan tolbutamida murni. Laju disolusi terbesar dicapai pada dispersi solida dengan perbandingan tolbutamida : urea = 27 : 73, di mana laju disolusinya pada 2,5 menit yang pertama 26 kali lebih besar daripada tolbutamida murni. Berdasarkan diagram fasa yang diperoleh, disimpulkan juga bahwa pada dispersi solida dengan komposisi tersebut terjadi senyawa molekular (12).

Secara teoritis dengan meningkatnya laju disolusi tolbutamida akan diikuti dengan meningkatnya bioavailabilitas dan daya terapetiknya. Tapi perlu diingat bahwa pada dispersi solida tolbutamida-urea (27:73) terjadi senyawa molekular, sehingga timbul permasalahan apakah peningkatan laju disolusi dispersi solida tolbutamida-urea (27:73) yang merupakan senyawa molekular

tersebut juga akan menyebabkan peningkatan bioavailabilitas. dan efek penurunan kadar glukosa darahnya.

Untuk membuktikan hal tersebut, maka pada tugas akhir ini dilakukan penelitian terhadap daya penurunan kadar glukosa darah dari dispersi solida tolbutamida - urea (27:73) dan tolbutamida murni dalam dosis yang sama dengan menggunakan subyek kelinci.

Tujuan dari penelitian adalah untuk mengetahui seberapa besar daya penurunan kadar glukosa darah akibat pemberian dispersi solida tolbutamida-urea (27:73) yang merupakan senyawa molekular dibandingkan dengan tolbutamida murni.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

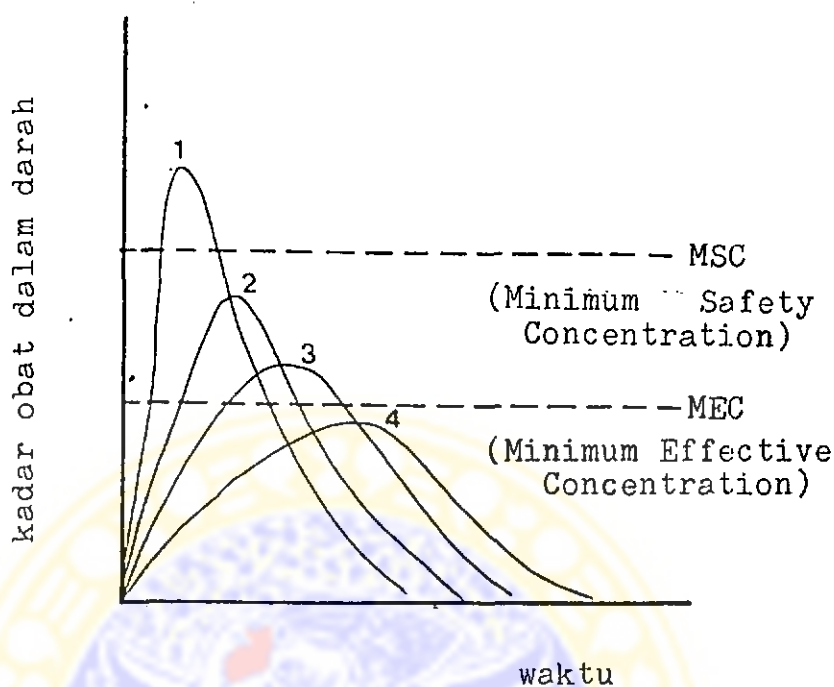
II.1. Bioavailabilitas

Bioavailabilitas adalah jumlah dan laju obat yang mencapai sirkulasi sistemik (3,4,13). Bioavailabilitas dapat mempengaruhi daya terapeutik, aktivitas klinik dan aktivitas toksik suatu obat (3).

Suatu sediaan harus dapat melepaskan bahan obat sedemikian rupa agar dapat diabsorpsi ke sirkulasi sistemik sehingga menghasilkan kadar yang cukup dalam darah dan menghasilkan daya terapeutik yang optimum baik mula kerja, lama kerja maupun intensitas aksinya (1,3).

Absorpsi sistemik suatu obat dari ekstrasvaskular dipengaruhi oleh sifat-sifat anatomik dan fisiologik tempat absorpsi serta sifat-sifat fisikokimia bahan obat atau sediaanannya (3). Obat-obat yang diberikan dalam bentuk bahan obat, bentuk sediaan dan cara pemberian yang berbeda akan memberikan perbedaan laju dan jumlah obat yang diabsorpsi serta perbedaan mula kerja, lama kerja dan intensitas aksinya (4).

Secara umum bioavailabilitas suatu obat dipengaruhi oleh faktor-faktor fisiologik dan faktor-faktor farmasetik. Faktor fisiologik meliputi perjalanan obat melalui membran, waktu transit obat dalam saluran cerna dan aliran (perfusi) darah dalam saluran cerna. Sedangkan faktor farmasetik adalah disintegrasi sediaan obat dan pelepasan obat, disolusi obat, sifat fisikokimia obat serta faktor formulasi (3). Beberapa sifat fisikokimia obat antara lain ukuran partikel, bentuk partikel, derajat kelarutan dan struktur kristal sangat berpengaruh terhadap bioavailabilitas (3). Sebagai contoh pada gambar 1 ditunjukkan pengaruh bahan obat bentuk amorf, mikrokristal, makrokristal dan bahan obat yang sulit larut terhadap kadar hipotetik obat dalam darah (1).



Gambar 1 : Kadar hipotetik obat dalam darah terhadap waktu setelah pemberian obat secara oral (1).

Keterangan :

- 1 = bahan obat bentuk amorf
- 2 = bahan obat mikrokristal
- 3 = bahan obat makrokristal
- 4 = bahan obat yang sulit larut

Dari gambar terlihat bahwa meskipun ke empat bahan obat tersebut dapat diabsorpsi, tetapi terdapat perbedaan bentuk atau pola kurva kadar obat terhadap waktu untuk masing-masing obat. Hal ini disebabkan oleh perbedaan laju dan jumlah obat yang diabsorpsi. Obat bentuk amorf kadarnya dalam darah melebihi MSC sehingga bersifat toksik.

Sedangkan untuk bahan obat yang mikrokristal dan makrokristal menunjukkan adanya perbedaan intensitas dan lama kerja. Untuk obat yang sulit larut tidak dapat mencapai MEC, disebabkan oleh laju di solusi bahan obat secara in vivo rendah sehingga absorpsinya kurang sempurna (1).

Untuk menentukan bioavailabilitas suatu obat dapat menggunakan beberapa metoda. Pemilihan metoda bergantung pada tujuan studi, metoda analisa untuk penetapan kadar obat dan sifat sediaan obat (3). Adapun metoda tersebut adalah (3,13,14):

1. Metoda langsung

Metoda ini dapat menggunakan data plasma dengan parameter waktu kadar plasma mencapai puncak (t_{maks}), kadar plasma puncak ($C_p maks$), area di bawah kurva kadar obat dalam plasma (AUC) atau menggunakan data urin dengan parameter jumlah kumulatif obat yang diekskresi dalam urin (D_u), laju ekskresi obat dalam urin (dD_u/dt), waktu untuk terjadi ekskresi obat maksimum dalam urin (t^{oo}).

2. Metoda tak langsung

Untuk metoda tak langsung dapat menggunakan parameter efek farmakologik akut atau pengamatan klinis. Efek farmakologik akut

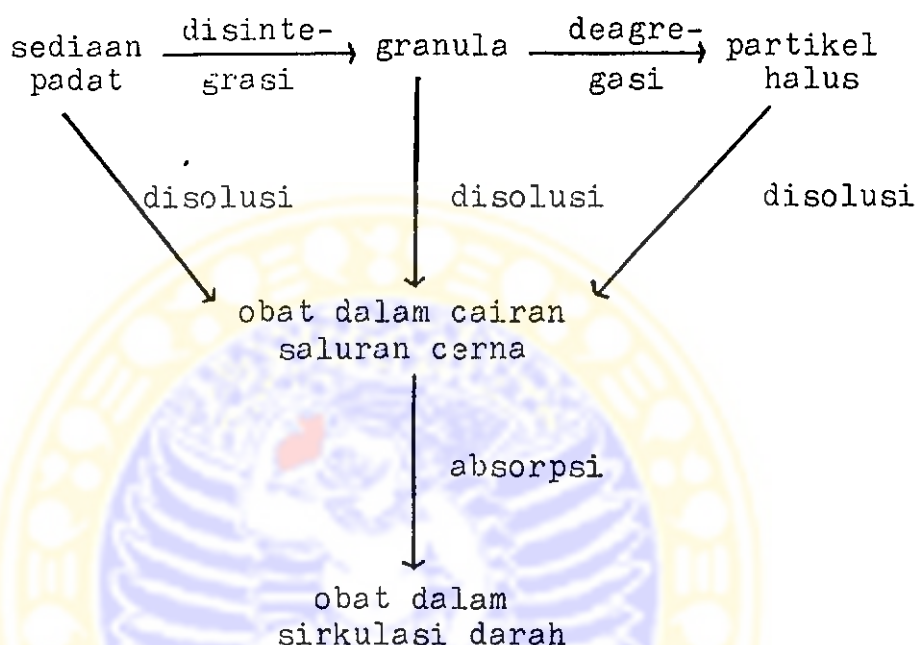
seperti diameter pupil, kecepatan denyut jantung atau tekanan darah dapat digunakan sebagai indeks dari bioavailabilitas. Demikian juga penurunan kadar glukosa untuk obat antidiabetikum, penurunan berat badan akibat obat anoreksikum dapat digunakan untuk menilai bioavailabilitas.

II.2. Laju disolusi dan ukuran partikel

Disolusi adalah merupakan proses di mana senyawa kimia atau obat menjadi terlarut dalam media (3). Dalam sistim biologis disolusi bahan obat ke dalam media merupakan keadaan yang terpenting untuk terjadinya absorpsi sistemik (3,4).

Pada umumnya sediaan obat mengalami absorpsi sistemik melalui suatu rangkaian proses (gambar 2). Proses tersebut meliputi disintegrasi sediaan obat yang diikuti pelepasan obat, disolusi obat dalam media dan absorpsi melewati membran saluran cerna menuju sirkulasi sistemik. Dari seluruh rangkaian proses tersebut, laju obat mencapai sirkulasi sistemik ditentukan oleh tahapan yang paling lambat dan disebut tahap penentu. Untuk obat-obat yang sulit larut dalam air, laju disolusi seringkali merupakan tahap yang paling lambat sehingga merupakan tahap penentu terhadap bioavailabilitas obat. Tetapi sebaliknya, untuk obat yang mempunyai kelarutan besar dalam air,

laju disolusinya besar sedangkan laju absorpsi obat melewati membran merupakan tahap yang paling lambat sehingga merupakan tahap penentu bioavailabilitasnya (3).



Gambar 2 : Nasib sediaan padat di dalam saluran cerna setelah diberikan secara oral (3,15).

Dari gambar 2 juga terlihat bahwa proses absorpsi sistemik baru dapat terjadi setelah obat tersebut terdisolusi dalam cairan saluran cerna. Atau dengan kata lain syarat mutlak untuk terjadinya absorpsi adalah bahan obat harus berada dalam bentuk terdisolusi pada media tempat absorpsi terjadi (4), sehingga semua faktor yang berpengaruh terhadap proses disolusi akan berpengaruh juga terhadap proses absorpsi. Bila laju disolusi

meningkat maka laju absorpsi juga akan meningkat (15).

Laju disolusi dapat dijelaskan secara matematis dengan menggunakan persamaan Noyes dan Whitney (cit.9), sebagai berikut :

$$\frac{dC}{dt} = \frac{D A}{V h} (C_s - C) \quad (1)$$

Keterangan :

- $\frac{dC}{dt}$ = laju disolusi obat persatuan waktu
- D = koefisien difusi, yang merupakan sifat khas antara solut dan solven
- V = volume media disolusi
- A = luas permukaan partikel obat
- h = tebal lapisan film yang sangat tergantung pada pengadukan
- C_s = kelarutan obat
- C = jumlah obat yang terlarut dalam media ("bulk")

Di dalam tubuh suhu, pengadukan, volume dan viskositas media selalu konstan, sedangkan jumlah obat dalam media ("bulk") dibandingkan terhadap kelarutan sangat kecil sehingga dapat diabaikan. Berdasarkan pada pendekatan diatas laju disolusi berbanding lurus dengan luas permukaan dan kelarutan, sehingga bila luas permukaan dan atau

kelarutan meningkat, maka laju disolusi juga akan meningkat. Kelarutan dapat ditingkatkan dengan penggunaan bentuk garam yang lebih mudah larut, penggunaan dapar dan penggunaan polimorf yang metastabil (4,9). Sedangkan luas permukaan dapat ditingkatkan dengan cara memperkecil ukuran partikel. Ada beberapa cara yang dapat digunakan untuk memperkecil ukuran partikel yaitu penggerusan dan penggilingan secara konvensional atau menggunakan "ball milling", mikronisasi, presipitasi, "spray drying" dan sebagainya (10). Beberapa hal yang perlu dipertimbangkan dalam memperkecil ukuran partikel adalah terjadinya agregasi dan aglomerasi, serta terjadi adsorpsi udara pada permukaan partikel yang mengakibatkan laju disolusi justru menurun (10). Cara lain yang dapat digunakan untuk memperkecil ukuran partikel tanpa adanya efek negatif tersebut adalah dengan dispersi solida (6,10).

Untuk obat-obat yang sulit larut dalam air atau cairan biologis, ukuran partikel sangat mempengaruhi laju disolusi obat secara in vivo sehingga berpengaruh juga terhadap bioavailabilitas dan daya terapetiknya (2,4). Pengaruh yang nyata tampak pada obat jantung digoksin, dimana dengan memperkecil ukuran partikel dari 102 mikron menjadi 7 - 13 mikron akan menyebabkan

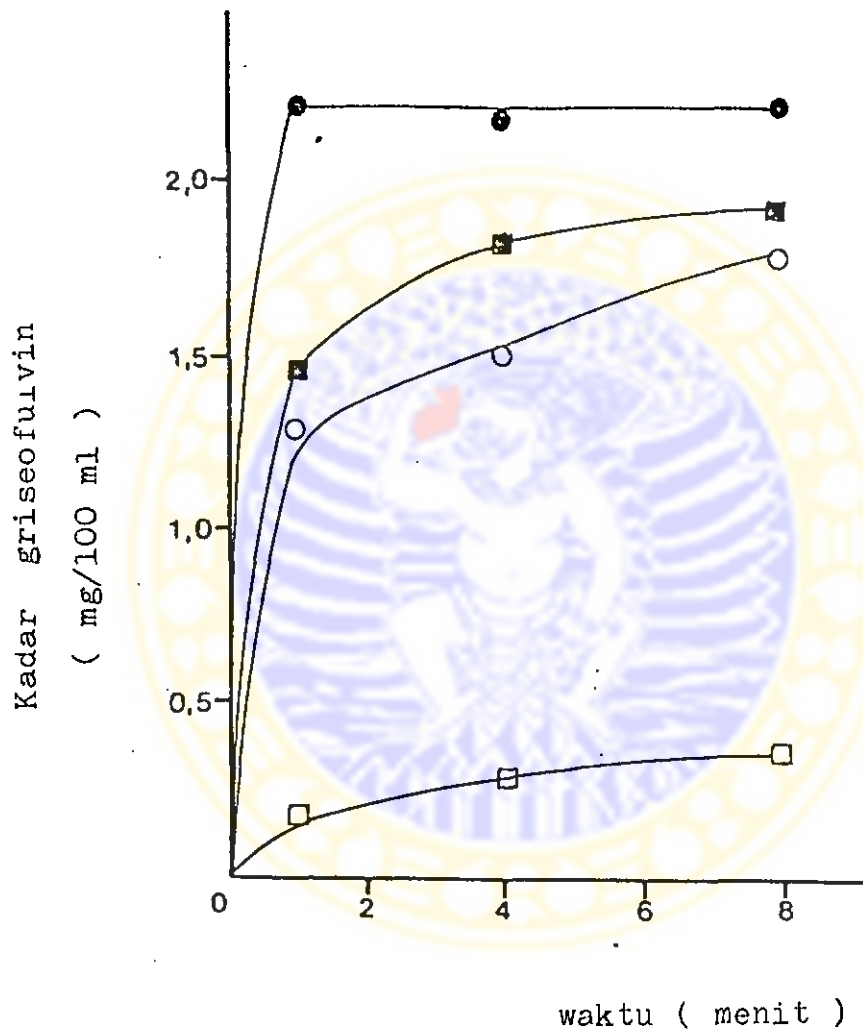
peningkatan bioavailabilitas sampai 100 % (2). Bahan obat lain yang bioavailabilitasnya diketahui tergantung pada ukuran partikel adalah aspirin, fenobarbital, kloramfenikol, griseofulvin, sulfadiazin, tolbutamida dan sebagainya (2,4).

II.3. Dispersi solida

Dispersi solida adalah dispersi dari satu atau lebih bahan aktif dalam pembawa inert dalam bentuk padat yang dibuat dengan cara peleburan, pelarutan atau kombinasi peleburan dan pelarutan (6,10).

Dispersi solida merupakan metoda untuk memperkecil ukuran partikel yang pertama kali diperkenalkan oleh Sekiguchi dan Obi yaitu dengan cara membuat campuran eutektik antara sulfatiazol dengan urea. Campuran eutektik ini dibuat dengan cara peleburan campuran fisis antara sulfatiazol dan urea, yang diikuti dengan pendinginan mendadak. Bila campuran ini dilarutkan dalam air, maka obat akan cepat terlepas dengan ukuran yang sangat halus sehingga laju disolusi akan meningkat dengan demikian jumlah dan laju absorpsi juga akan meningkat (10). Contoh lain adalah dispersi solida griseofulvin dalam PVP, laju disolusinya meningkat lima sampai sepuluh kali dibandingkan dengan griseofulvin dalam ukuran mikron (16).

Hal ini dapat dilihat pada gambar



Gambar 3 : Laju disolusi dari dispersi solidas griseofulvin - PVP 1 : 5 (○—○), dispersi solidas griseofulvin - PVP 1 : 10 (■—■) dispersi solidas griseofulvin - PVP 1 : 20 (●—●) dan griseofulvin ukuran mikron (□—□) (16).

Struktur fisikokimia yang terbentuk dalam dispersi solida memegang peranan penting dalam mengontrol pelepasan bahan obatnya. Ada enam struktur yang menggambarkan interaksi antara bahan obat dan pembawa dalam dispersi solida (6,10) :

1. campuran eutektik, yaitu bahwa pada komposisi eutektik kedua komponen mempunyai ukuran partikel yang sangat kecil.
2. "solid solution" atau disebut juga "mixed crystal", karena kedua komponen mengkristal bersama dalam satu fasa yang homogen. Laju disolusinya lebih besar dari campuran eutektik biasa karena ukuran partikel dalam keadaan minimum (ukuran molekular).
3. "glass solution" dan glass suspension"
"glass solution" merupakan sistem "glassy" yang homogen yang mana solut terlarut dalam solven yang "glassy". Sedangkan "glass suspension" adalah suatu campuran yang mana partikel-partikel yang mengendap tersuspensikan dalam solven yang "glassy". Bahan obat dalam sistem "glassy" berada dalam ukuran yang sangat kecil, karena pertumbuhan kristal terhambat dalam media yang kental.
4. pengendapan amorf, terjadi pada bahan obat dengan "high supercooling property"

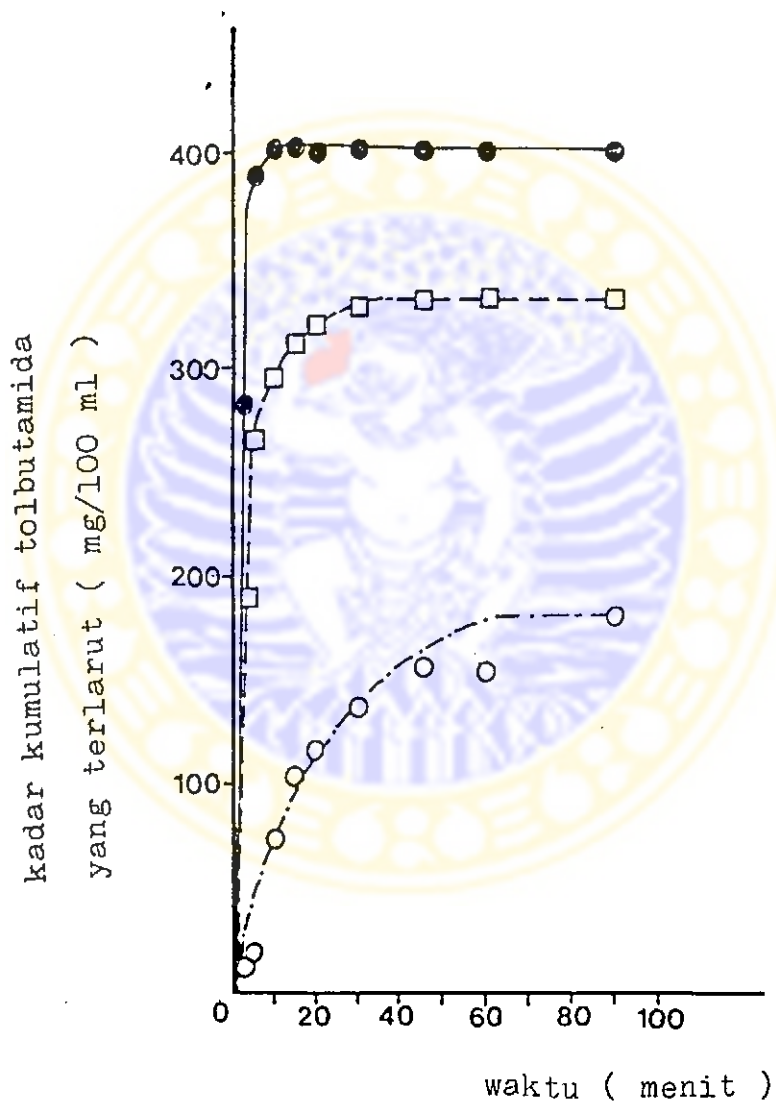
yang mana mempunyai kecenderungan akan memadat dalam bentuk amorf karena adanya suatu pembawa.

5. pembentukan senyawa kompleks atau senyawa molekular.
6. kombinasi struktur 1 - 5.

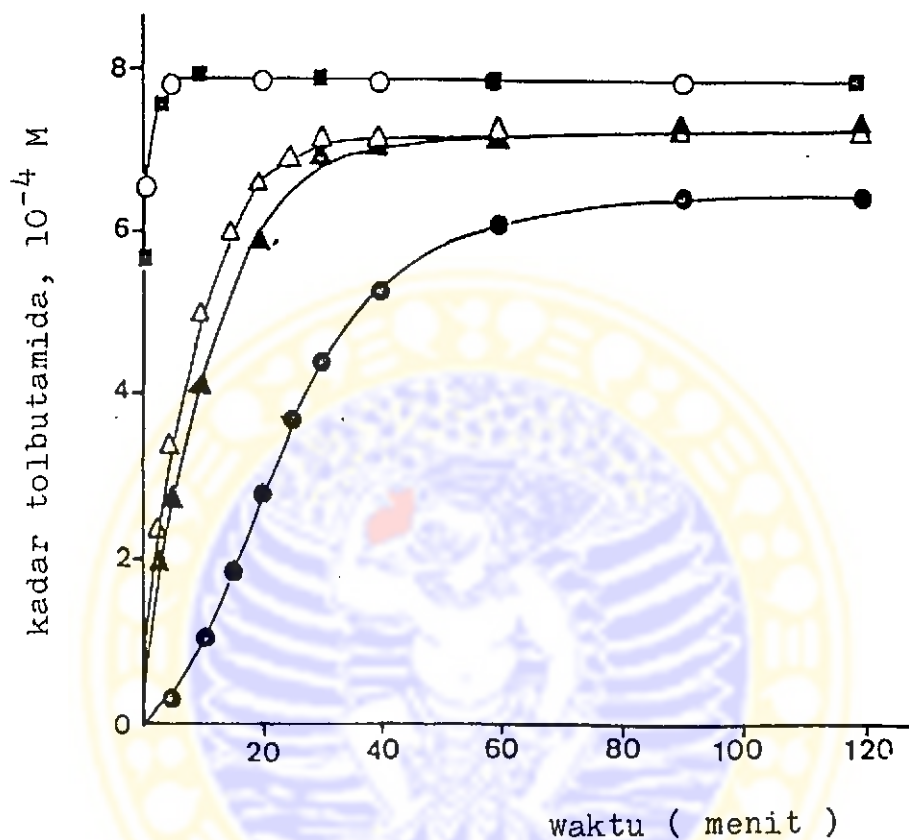
Dispersi solida tolbutamida-urea seperti yang telah diteliti oleh El-Banna dan kawan-kawan (11) mempunyai laju disolusi yang lebih besar dibandingkan tolbutamida murni. Hal ini ditunjang dengan penelitian yang dilakukan oleh Noegrahani DP (12), yang menunjukkan bahwa laju disolusi dispersi solida dalam berbagai perbandingan lebih besar bila dibandingkan dengan tolbutamida murni. Laju disolusi yang terbesar diperoleh pada dispersi solida tolbutamida-urea = 27:73, di mana laju disolusinya pada 2,5 menit yang pertama 26 kali lebih besar daripada tolbutamida murni. Sedangkan untuk campuran fisis tolbutamida-urea dengan perbandingan yang sama, laju disolusinya meningkat hanya 17 kali. Untuk lebih jelasnya dapat dilihat pada gambar 4. Selain itu dalam diagram fasa yang diperoleh menunjukkan bahwa pada dispersi solida dengan komposisi tersebut terjadi interaksi antara tolbutamida dan urea membentuk senyawa molekular.

Peningkatan laju disolusi tolbutamida juga diperoleh dari dispersi solida dalam PVP seperti yang dikemukakan oleh Sekikawa dan kawan-kawan (17). Hal ini dapat dilihat pada gambar 5. Penelitian lebih lanjut menunjukkan bahwa adanya peningkatan laju disolusi tersebut mengakibatkan peningkatan bioavailabilitas 1,37 kali dibandingkan tolbutamida murni (gambar 6).





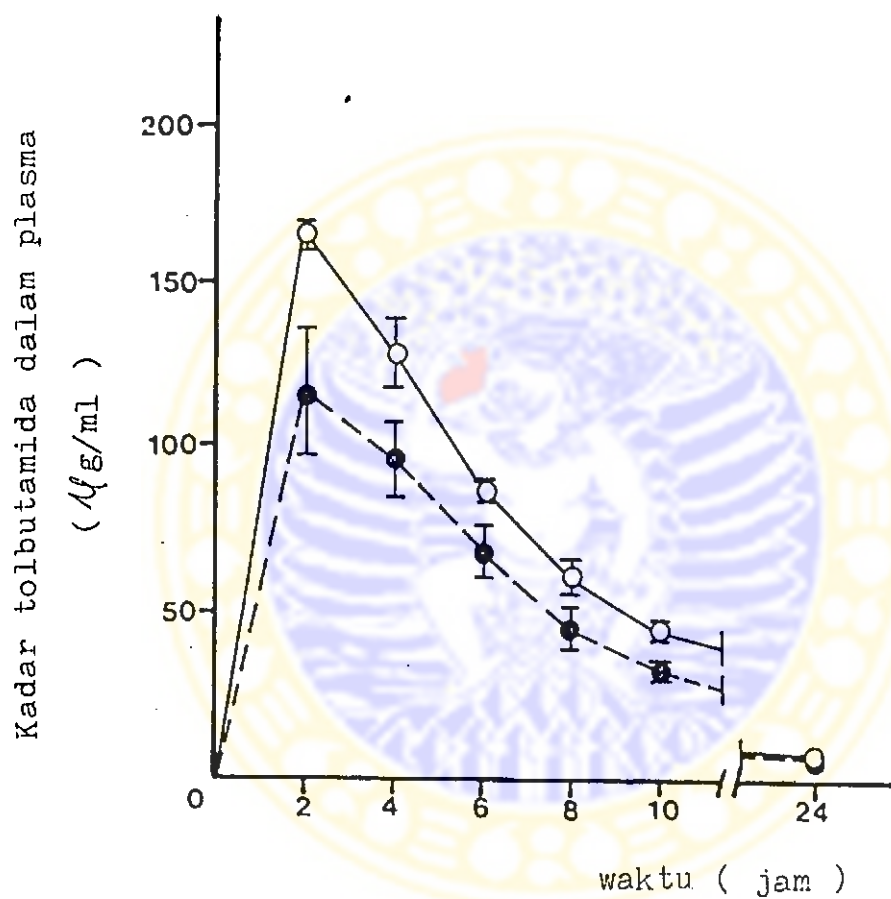
Gambar 4 : Profil laju disolusi substansi tolbutamida (○---○), campuran fisis (□---□) dan dispersi solida (●---●) pada perbandingan tolbutamida : urea = 27 : 73 (12).



Gambar 5 : Profil laju disolusi tolbutamida dalam media pH = 7,5 (17).

Keterangan :

- = dispersi solida tolbutamida-PVP (1:10)
- = dispersi solida tolbutamida-PVP (1:5)
- △—△ = dispersi solida tolbutamida-PVP (1:3)
- ▲—▲ = campuran fisis tolbutamida-PVP (1:3)
- = tolbutamida murni



Gambar 6 : Kadar tolbutamida dalam plasma setelah pemberian dispersi solida tolbutamida - PVP (○—○) dan tolbutamida murni (●--●) (17).

II.4. Glukosa darah

II.4.1. Kadar glukosa darah

Di dalam tubuh glukosa darah berasal dari karbohidrat yang terdapat dalam makanan, berbagai senyawa glukogenik yang mengalami glukoneogenesis dan dari glikogen hati (18).

Dalam keadaan "post absorpsi", kadar glukosa darah manusia berkisar 80 - 100 mg %. Setelah makan karbohidrat kadar glukosa darah manusia berkisar antara 120 - 130 mg %. Pada keadaan puasa kadar glukosa darah turun sampai sekitar 60 - 70 mg %. Pada tes toleransi glukosa umumnya kadar glukosa darah tertinggi dicapai setelah 30 sampai 60 menit setelah pemberian beban glukosa secara oral (18,19).

Bila seseorang makan glukosa dalam jumlah berlebih, maka terjadi peningkatan kadar glukosa darah di dalam cairan ekstraseluler. Peningkatan ini akan menyebabkan peningkatan insulin. Insulin sendiri akan menyebabkan peningkatan transportasi glukosa melalui membran sel masuk ke bagian dalam sel di mana glukosa sebagai sumber energi. Insulin dihasilkan oleh sel-sel beta pankreas. Apabila sel-sel ini mengalami gangguan seperti pada penderita diabetes mellitus, maka produksi insulin akan berkurang sehingga metabolisme glukosa mengalami gangguan (19).

II.4.2. Cara penentuan kadar glukosa darah

Dikenal beberapa macam metoda pengukuran kadar glukosa darah (19,20,21) yaitu :

1. Metoda o-toluidin

Prinsip dari metoda ini adalah reaksi antara glukosa dengan o-toluidin membentuk suatu senyawa kompleks yang berwarna biru kehijauan. Intensitas warna ini dapat diukur dengan cara spektrofotometri pada panjang gelombang 625 nm. Metoda o-toluidin dapat diterapkan langsung terhadap serum, plasma, urin dan cairan serebrospinal. Tetapi untuk sampel darah perlu deproteinasi terlebih dahulu. Sebagai pengendap protein dapat digunakan asam trikloroasetat atau asam tungstat.

2. Metoda Somogyi-Nelson

Metoda ini menggunakan kupri sulfat sebagai oksidator dalam suasana basa. Pada prinsipnya glukosa mereduksi larutan kupri yang kemudian bereaksi dengan arsen molibdat membentuk kompleks berwarna biru yang disebut "molybdenum blue". Intensitas warna ini dapat ditentukan dengan cara spektrofotometri.

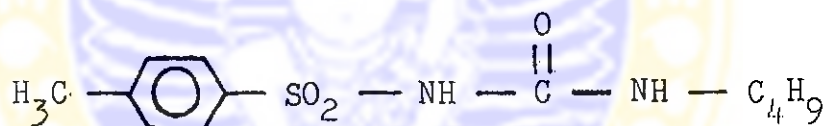
3. Metoda Hoffman (autoanaliser)

Metoda ini digunakan untuk memeriksa glukosa murni, namun kadang-kadang didapatkan hasil yang lebih tinggi yaitu bila sampel mengandung kreatinin dengan kadar tinggi seperti pada penderita uremi. Reaksi ini diganggu oleh fruktosa maupun galaktosa.

II.5. Tolbutamida

II.5.1. Sifat fisika dan kimia

Tolbutamida merupakan serbuk hablur berwarna putih, tidak berbau dan rasanya agak pahit, dengan rumus bangun sebagai berikut :



1-butyl-3-p-toluisulfonil ureum

Berat molekul tolbutamida adalah 270,35 dan titik leburnya 126 - 132 °C (22).

Tolbutamida praktis tidak larut dalam air, pada suhu 20 °C larut dalam 10 bagian etanol dan 3 bagian aseton, larut dalam kloroform, larut dalam natrium hidroksida dan dalam asam mineral encer serta sedikit larut dalam eter (22, 23,24).

II.5.2. Penggunaan dan efek farmakologi

Tolbutamida merupakan hipoglikemik oral, golongan sulfonil urea. Adapun cara kerjanya adalah membantu meningkatkan jumlah insulin dengan stimulasi secara langsung sel beta pankreas untuk pengeluaran insulin. Tolbutamida hanya efektif untuk penderita diabetes yang mana pankreasnya masih mampu mensekresi insulin (25).

Pemakaian tolbutamida secara oral atau parenteral akan menurunkan kadar glukosa darah binatang percobaan dan juga pada manusia, baik pada subyek normal maupun pada subyek dengan diabetes mellitus (24).

Dosis awal tolbutamida adalah 3 kali sehari 0,5 - 1 gram. Dosis pemeliharaan 2 kali sehari 0,5 gram dan diatur agar mencapai suatu keseimbangan yang cukup memadai dalam mengontrol kadar glukosa darah dan mencegah glukosuria (22, 26).

Waktu paruh biologik adalah 5,6 jam (4 - 6 jam). Waktu paruh metabolik (waktu yang diperlukan agar kadar glukosa darah menurun 50 % dari semula) adalah 4,7 jam. Setelah pemberian dosis 1 gram secara oral maka kadar puncak dalam darah 100 μ g/ml dicapai dalam waktu 2 jam. Efek hipoglikemik mulai terjadi 2 - 4 jam

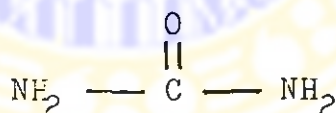
setelah pemberian tolbutamida secara oral dan aktivitas maksimum dicapai pada 4 - 6 jam (24, 25).

Tolbutamida termetabolisir dalam hati, 80% mengalami oksidasi menjadi senyawa yang tidak aktif karboksitolbutamida dan diekskresi melalui urin. Sekitar 90 % dari tolbutamida yang diberikan diekskresi melalui urin dalam waktu 24 jam (25).

II.6. U r e a

II.6.1. Sifat fisika dan kimia (22,23)

Urea merupakan serbuk hablur prismatic, transparan, tidak berwarna, tidak berbau, agak higroskopis, rasanya dingin dengan rumus bangun sebagai berikut :



Berat molekul 60,06 dan titik lebur 132 - 134°C.

Urea larut dalam 1 bagian air, 12 bagian etanol, 1,5 bagian etanol mendidih. Praktis tidak larut dalam kloroform dan eter.

II.6.2. Khasiat dan penggunaan (6,10,22,23)

Urea merupakan bahan osmotik, di mana bahan tersebut mudah tersaring dalam glomerulus dan hampir tidak diabsorpsi pada tubuli ginjal

sehingga mempertinggi tekanan osmotik dalam lumen tubuh. Selanjutnya dapat menghambat difusi balik air dan meningkatkan volume urin yang dikeluarkan. Selain itu juga memperkecil reabsorpsi ion natrium dan klorida, sehingga ion tersebut keluar bersama urin.

Urea merupakan diuretik lemah yang dapat juga digunakan untuk menurunkan tekanan intraokuler pada glukoma akut, juga digunakan secara intravena untuk kenaikan akut intrakranial yang disebabkan oleh "oedema cerebral".

Dalam sistim dispersi solida urea sering digunakan sebagai pembawa antara lain dispersi solida sulfatiazol-urea, kloramfenikol-urea, tolbutamida-urea, parasetamol-urea dan lain-lain (6).

Menurut Chiou dan Riegelman (10), laju absorpsi dispersi solida sulfatiazol-urea pada komposisi eutektik lebih besar daripada sulfatiazolnya sendiri. Sedangkan berdasarkan studi suspensi oral pada kelinci, dispersi solida 20 % kloramfenikol : 80 % urea laju absorpsinya lebih besar dari kloramfenikolnya sendiri pada satu jam pertama.

BAB III

ALAT, BAHAN DAN METODA PENELITIAN

III.1. Alat

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah :

1. "Double Beam Spectrophotometer UV", merk Shimadzu, tipe 140-02
2. "Differential Scanning Calorimeter" (DSC), merk Shimadzu
3. "Hot Plate Stirrer", merk Corning, tipe PC 351
4. "Vortex", merk Genie, tipe K-550-GE
5. "Porta Centrifuge", merk Sugico
6. Eksikator hampa
7. Penangas air

III.2. Bahan

Dalam penelitian ini digunakan bahan-bahan sebagai berikut :

1. Tolbutamida p.g. (P.T. Dupa)
2. Urea p.g. (Ajax Chemical)
3. Glukosa p.a. (Ferak)
4. Etanol absolut p.a. (E. Merck)
5. Natrium hidroksida p.a. (E. Merck)

6. SeronormTM Routine (E. Merck)

7. Kit glukosa (E. Merck)

terdiri dari :

larutan asam trikloroasetat 300 mmol/l

reagensia warna (800 mmol/l larutan

o-toluidin dalam asam asetat

larutan standar glukosa 5,55 mmol/l

8. Heparin

9. Aseton teknis

10. Es kering

III.3. Metoda penelitian

III.3.1. Identifikasi tolbutamida

III.3.1.1. Pemeriksaan secara kualitatif (27)

Pemeriksaan kualitatif tolbutamida dilakukan terhadap suhu leburnya dengan memakai alat DSC.

III.3.1.2. Pemeriksaan secara kuantitatif (22)

Pemeriksaan kuantitatif tolbutamida dilakukan sesuai Farmakope Indonesia edisi III dengan cara sebagai berikut :

Timbang seksama 500 mg, larutkan dalam 30 ml etanol (95 %) P netral, tambahkan 20 ml air. Titrasi dengan natrium hidroksida 0,1 N menggunakan indikator fenolftalein P.

1 ml larutan natrium hidroksida 0,1 N setara dengan 27,04 mg $C_{12}H_{18}N_2O_3S$.

III.3.2. Identifikasi urea (22,27)

Terhadap urea dilakukan pemeriksaan kualitatif dengan :

1. Pemeriksaan suhu lebur

Suhu lebur urea ditentukan dengan menggunakan alat DSC.

2. Reaksi warna

Reaksi warna urea dilakukan dengan pereaksi natrium hidroksida bersama larutan tembaga (II) sulfat sesuai dengan Farmakope Indonesia edisi III.

III.3.3. Pembuatan dispersi solida tolbutamida - urea (27:73) dengan cara peleburan (11)

Dibuat campuran tolbutamida dengan urea pada komposisi tolbutamida : urea = 27 : 73. Kemudian campuran tersebut dipanaskan sampai melebur sambil diaduk dengan "magnetic stirrer". Leburan tersebut didinginkan secara mendadak dalam aseton-es kering. Padatan yang terbentuk disimpan dalam eksikator hampa selama 24 - 48 jam. Selanjutnya padatan digerus sampai halus dengan mortir agat.

III.3.4. Uji hasil dispersi solida (6,27)

III.3.4.1. Pemeriksaan dengan alat DSC

Terhadap dispersi solida yang dihasilkan, dilakukan pemeriksaan dengan alat DSC. Profil termogram DSC yang diperoleh dibandingkan dengan hasil pemeriksaan DSC dispersi solida tolbutamida-urea (27:73) yang telah diteliti sebelumnya.

III.3.4.2. Penentuan kadar tolbutamida dalam dispersi solida

Ditimbang 100 mg dispersi solida (setara dengan 27 mg tolbutamida). Dilarutkan dalam 4 ml etanol, kemudian ditambah larutan dapar pH = 7,00 sampai 100 ml. Dipipet 1 ml larutan dan ditambah larutan dapar pH = 7,00 sampai 25 ml. Kemudian kadar tolbutamida ditentukan dengan spektrofotometer pada panjang gelombang maksimum.

III.3.5. Uji kit glukosa

Serbuk serum baku "SeronormTM Routine" dilarutkan dalam 5,0 ml air suling, dikocok perlahan-lahan hingga terlarut dan tercampur merata. Larutan serum baku tersebut ditetapkan kadar glukosanya sebanyak lima kali dengan cara sebagai berikut :

Dipipet ke dalam tabung sentrifus :			
	Sampel*	Standar**	Blangko***
Larutan asam trikloroasetat	1,0 ml	1,0 ml	1,0 ml
Darah lengkap atau cairan tubuh lain	0,1 ml	-	-
Larutan standar	-	0,1 ml	-
Air suling	-	-	0,1 ml
Campur dan disentrifuse. Pipet ke dalam tabung reaksi			
Sampel* beas protein	0,5 ml	-	-
Standar**	-	0,5 ml	-
Blangko***	-	-	0,5 ml
Reagensia warna	2,0 ml	2,0 ml	2,0 ml
Campur dan panaskan selama 8 menit dalam penangas air yang mendidih, lalu didinginkan dengan segera dalam air dingin. Setelah dingin diukur resapan sampel dan standar terhadap blangko secara berurutan pada panjang gelombang 630 nm.			

Kadar glukosa ditentukan dengan memasukkan data resapan yang didapat dalam persamaan sebagai berikut :

$$\text{Kadar glukosa} = \frac{\text{Resapan sampel}}{\text{Resapan standar}} \times 100 \text{ mg\%}$$

III.3.6. Pembuatan larutan baku induk glukosa

Dibuat larutan baku induk glukosa 1000mg%. Ditimbang teliti glukosa 1,0 g, dilarutkan dalam air suling sampai 100 ml.

III.3.7. Penentuan panjang gelombang maksimum larutan glukosa

Digunakan larutan glukosa dengan kadar 60 mg % dan 120 mg % yang dibuat dengan cara mengencerkan larutan baku induk dengan air suling sampai volume tertentu. Tiap-tiap kadar dilakukan pengamatan nilai resapan pada panjang gelombang 620 - 635 nm setelah direaksikan dengan kit glukosa.

III.3.8. Pembuatan kurva baku larutan glukosa

Kurva baku dibuat dari larutan baku kerja glukosa dengan kadar 20 mg %, 40 mg %, 60 mg%, 80 mg %, 100 mg %, 120 mg % dan 200 mg % yang diamati nilai resapannya pada panjang gelombang maksimum setelah direaksikan dengan kit glukosa.

III.3.9. Penentuan daya penurunan kadar glukosa darah secara in vivo

III.3.9.1. Subyek

Studi dilakukan pada enam subyek kelinci jantan dewasa yang sehat dengan berat badan antara 2,0 - 3,5 kg.

III.3.9.2. Protokol

Binatang percobaan dipuasakan sepanjang malam sebelum diberi obat. Selama percobaan diberi minum "ad libitum". Setiap binatang percobaan mendapat tiga perlakuan dengan rancangan saling silang ("cross-over design").

Perlakuan I : tes toleransi glukosa (TTG), sebagai kontrol (28),

Perlakuan II : diberi tolbutamida 250 mg/kg berat badan (28), secara oral dalam bentuk suspensi 5 ml/kg berat badan (29).

Perlakuan III : diberi dispersi solida tolbutamida-urea (27:73) setara 250 mg tolbutamida/kg berat badan, secara oral dalam bentuk suspensi dalam air 5 ml/kg berat badan

Setelah satu jam dari masing-masing perlakuan diikuti dengan pemberian glukosa 1 g/ kg berat badan dalam bentuk larutan 50 % dalam air suling (30). Jarak antara dua perlakuan dipisahkan paling kurang satu minggu.

III.3.9.3. Pengambilan sampel darah

Semua binatang percobaan ditempatkan dalam kandang pengendalian dan diambil darahnya dari vena marginalis. Darah ditampung dalam tabung reaksi melalui dindingnya yang telah diberi satu tetes heparin. Sampel darah dari setiap perlakuan diambil sebanyak 1 ml pada jam ke 0,0; 0,5; 1,0; 1,5; 2,0; 4,0 dan 6,0 setelah pemberian obat (28,30).

III.3.9.4. Penentuan kadar glukosa darah (31)

Sampel darah yang didapat ditetapkan kadar glukosanya dengan cara seperti pada uji kit glukosa (III.3.5). Pengamatan nilai resapan dilakukan pada panjang gelombang maksimum.

III.3.10. Analisa data

III.3.10.1. Perhitungan daya penurunan kadar glukosa darah

Untuk semua perlakuan, kadar glukosa pada setiap waktu pengamatan dikurangi

dengan kadar glukosa darah awalnya. Kemudian selisih kadar glukosa darah dari perlakuan I (kontrol) dikurangi dengan selisih dari perlakuan II (pemberian tolbutamida) dan perlakuan III (pemberian dispersi solida tolbutamida-urea = 27 : 73) dalam selang waktu yang bersesuaian, sehingga didapat daya penurunan kadar glukosa darah.

III.3.10.2. Perhitungan dengan metoda statistik

Daya penurunan kadar glukosa darah dihitung dengan metoda statistik secara ANAVA dengan percobaan faktorial dari rancangan blok lengkap yang acak ("Randomized Complete Block Design" = RCBD).

BAB IV

HASIL PENELITIAN

Dari penelitian yang telah dilakukan diperoleh hasil-hasil sebagai berikut :

IV.1. Identifikasi tolbutamida

IV.1.1. Pemeriksaan secara kualitatif

Pemeriksaan kualitatif tolbutamida yang dilakukan seperti tercantum dalam metoda penelitian (III.3.1.1) menghasilkan suhu lebur $131,90^{\circ}\text{C}$ (lampiran 1).

IV.1.2. Pemeriksaan secara kuantitatif

Penetapan kadar tolbutamida dengan titrasi asam basa sesuai metoda penelitian (III.3.1.2) didapatkan hasil 99,01 %.

IV.2. Identifikasi urea

1. Pemeriksaan kualitatif urea dengan menggunakan alat DSC seperti tercantum dalam metoda penelitian (III.3.2) menghasilkan suhu lebur $133,89^{\circ}\text{C}$ (lampiran 2)
2. Reaksi warna urea dengan menggunakan pereaksi natrium hidroksida bersama larutan tembaga (II) sulfat menghasilkan perubahan warna menjadi violet.

IV.3. Uji hasil dispersi solida

IV.3.1. Pemeriksaan dengan alat DSC

Pemeriksaan dispersi solida dengan alat DSC menghasilkan profil termogram (lampiran 3,4,5) yang identik dengan dispersi solida tolbutamida-urea (27:73) yang dihasilkan pada penelitian pendahuluan (lampiran 6)

IV.3.2. Penentuan kadar tolbutamida dalam dispersi solida

Dalam dispersi solida tolbutamida-urea (27:73) yang dihasilkan diperoleh kadar tolbutamida seperti tercantum dalam tabel I.

TABEL I
KADAR TOLBUTAMIDA DALAM DISPERSI SOLIDA
UNTUK TIAP PEMBUATAN

No	Kadar tolbutamida (%)		
	Pembuatan I	Pembuatan II	Pembuatan III
1	27,08	27,41	27,22
2	27,11	27,32	27,18
3	27,13	27,46	27,20
Rata-rata	27,11	27,40	27,20

IV.4. Uji kit glukosa

Hasil uji kit glukosa dapat dilihat pada tabel II dibawah ini.

TABEL II
HASIL UJI KIT GLUKOSA

No	Rs*	Rst*	Kadar glukosa (mg %)
1	0,315	0,255	123,53
2	0,281	0,255	110,20
3	0,302	0,255	118,43
4	0,295	0,255	115,69
5	0,299	0,255	117,25

* Rs = resapan sampel
Rst = resapan standar

Kadar rata-rata glukosa dalam serum baku didapat
 $117,02 \pm 4,81$ mg %.

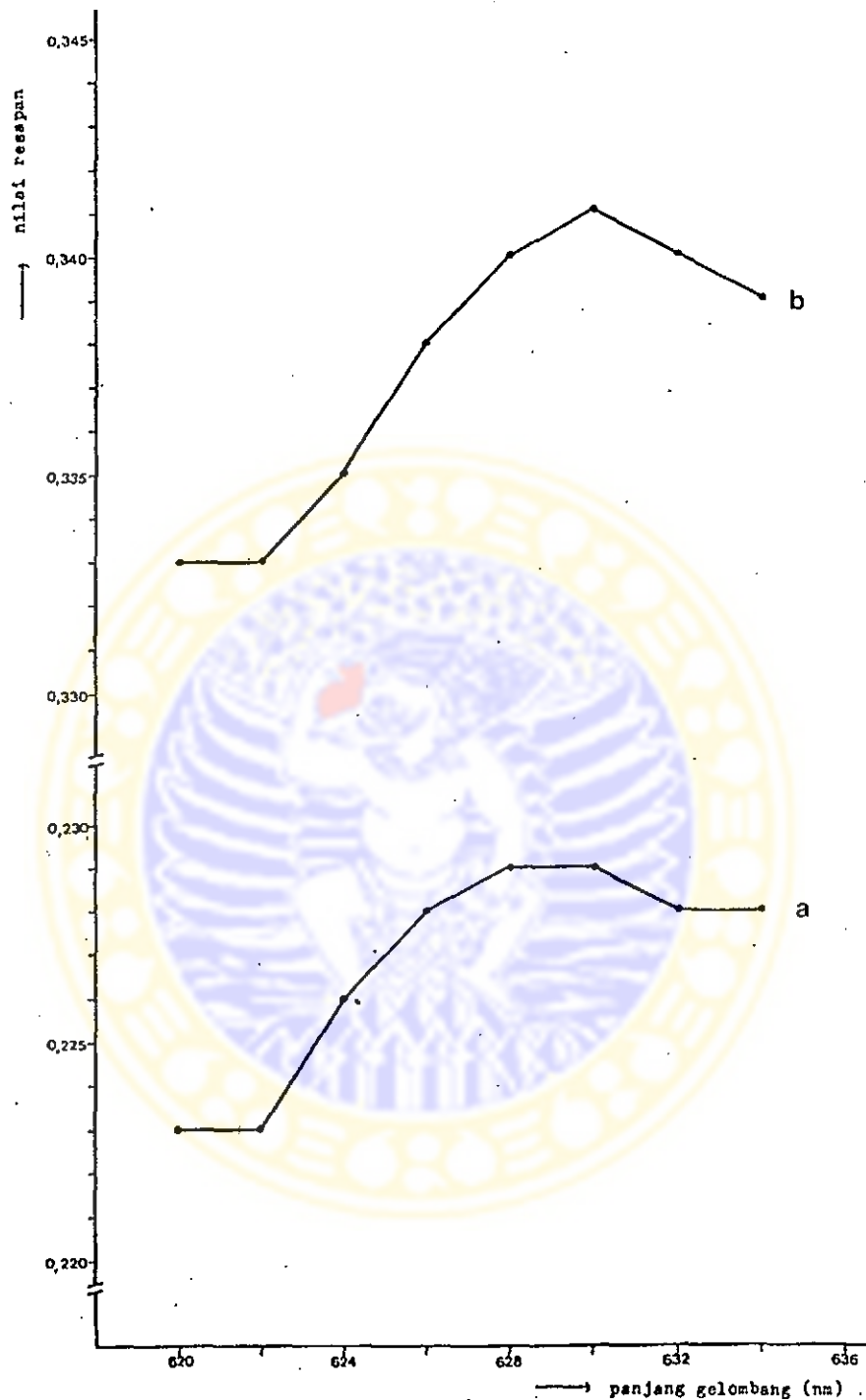
IV.5. Penentuan panjang gelombang maksimum larutan glukosa

Pengukuran resapan larutan glukosa sesuai dengan metoda penelitian (III.3.7) pada panjang gelombang 620 - 634 nm dengan kadar 59,68 mg % dan 119,35 mg % terlihat dalam tabel III dan gambar 7.

TABEL III
NILAI RESAPAN LARUTAN GLUKOSA PADA BERBAGAI
PANJANG GELOMBANG

Panjang gelombang (nm)	Nilai resapan pada kadar	
	59,68 mg %	119,35 mg %
620	0,223	0,333
622	0,223	0,333
624	0,226	0,335
626	0,228	0,338
628	0,229	0,340
630	0,229	0,341
632	0,228	0,340
634	0,228	0,339

Berdasarkan pada tabel III dan gambar 7 diperoleh panjang gelombang maksimum 630 nm.



Gambar 7 : Kurva nilai resapan terhadap panjang gelombang dari larutan glukosa dengan kadar 59,68 mg% (a) dan 119,35 mg% (b).

IV.6. Pembuatan kurva baku larutan glukosa

Nilai resapan untuk kurva baku pada kadar tertentu pada panjang gelombang maksimum didapatkan hasil seperti dalam tabel IV. dan gambar 8.

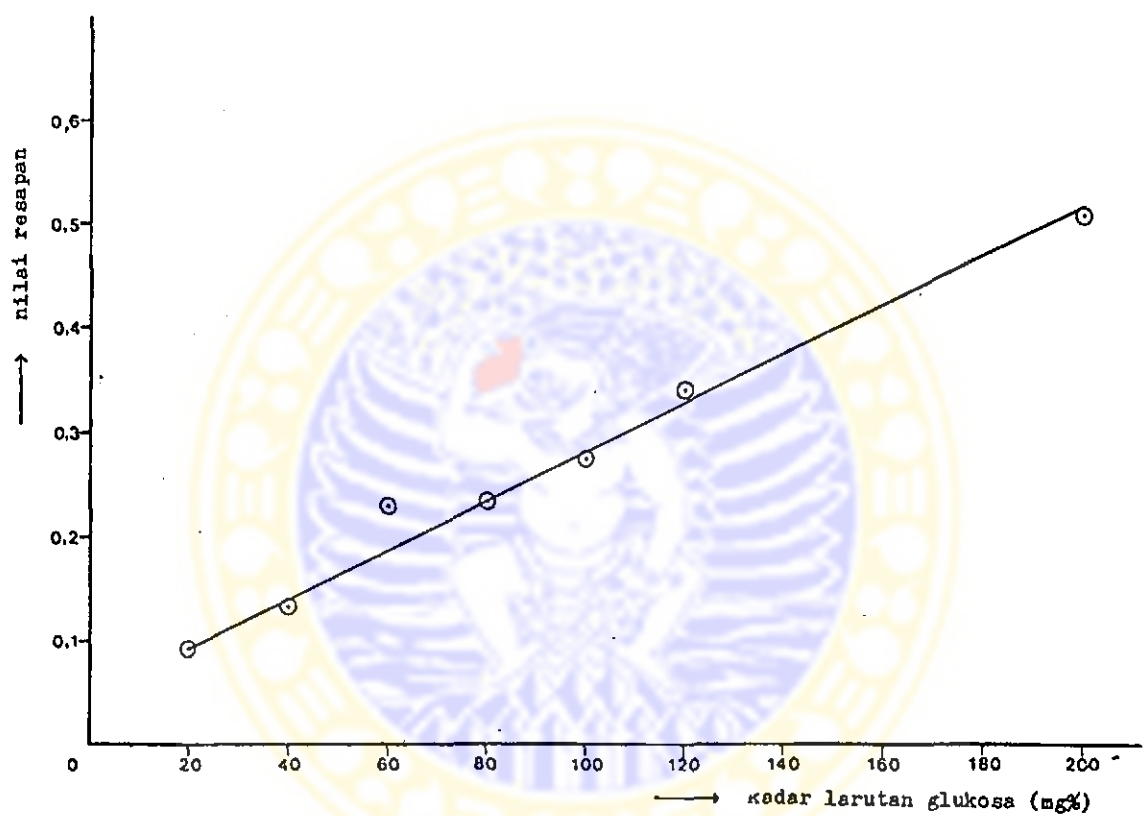
TABEL IV
NILAI RESAPAN LARUTAN GLUKOSA
DARI BERBAGAI KADAR
PADA PANJANG GELOMBANG MAKSIMUM

Kadar (mg %)	Nilai resapan
19,89	0,093
39,78	0,132
59,68	0,229
79,57	0,232
99,46	0,275
119,35	0,341
198,92	0,508

Setelah dilakukan analisa regresi linier diperoleh koefisien korelasi $r = 0,9917$ ($r_{\alpha=0,05;5} = 0,754$) dan persamaan regresi $Y = 2,2998 \cdot 10^{-3} X + 0,0560$.

X = kadar larutan glukosa dalam mg %

Y = resapan pada panjang gelombang maksimum



Gambar 8 : Kurva nilai resapan terhadap kadar larutan glukosa.

IV.7. Penentuan daya penurunan kadar glukosa darah

IV.7.1. Kadar glukosa darah

Kadar glukosa darah pada setiap waktu pe -
ngamatan akibat perlakuan untuk masing-masing
subyek dapat dilihat pada tabel V.

IV.7.2. Analisa data

IV.7.2.1. Perhitungan daya penurunan kadar glukosa darah

Setelah kadar glukosa darah dihitung se-
suai dengan metoda penelitian (III.3.10.1) di-
dapat selisih kadar glukosa darah akibat per-
lakuan pada masing-masing subyek seperti ter-
cantum dalam tabel VI dan gambar 9, 10, 11 ,
12, 13, 14. Sedangkan daya penurunan kadar
glukosa darah dapat dilihat pada tabel VII. Da-
ya penurunan kadar glukosa darah maksimum aki-
bat pemberian tolbutamida dan dispersi solida
tolbutamida-urea (27:73) tertera pada tabel
VIII.

IV.7.2.2. Perhitungan dengan metoda statistik

Daya penurunan kadar glukosa darah dihi-
tung dengan metoda statistik secara ANAVA de-
ngan percobaan faktorial dari rancangan blok
lengkap yang acak (RCBD) 2 X 6 X 6. Ringka-
san hasil perhitungan statistik dapat dilihat
pada tabel IX.



TABEL V
KADAR GLUKOSA DARAH AKIBAT PERLAKUAN
PADA TIAP WAKTU PENGAMATAN DARI MASING-MASING SUBYEK

Jumlah subyek	Kadar Glukosa darah (mg %)																				
	0,0			0,5			1,0			1,5			2,0			4,0			6,0		
	Kt	Tb	DS	Kt	Tb	DS	Kt	Tb	DS	Kt	Tb	DS	Kt	Tb	DS	Kt	Tb	DS	Kt	Tb	DS
K ₁	92,94	65,76	77,42	86,67	64,20	83,06	81,96	60,31	76,21	156,08	69,74	138,71	160,39	62,28	140,32	81,96	36,84	55,25	85,88	51,32	65,75
K ₂	54,88	78,57	80,59	42,79	80,00	105,49	70,42	78,57	78,48	93,90	111,90	153,72	97,65	62,23	122,14	76,01	20,31	60,34	88,26	50,64	57,81
K ₃	74,31	78,05	76,29	80,11	82,44	74,57	86,96	76,83	69,53	139,92	100,98	130,60	94,76	119,21	113,36	56,05	49,14	67,24	73,39	42,24	60,34
K ₄	46,23	82,86	81,97	63,40	72,38	68,24	70,28	63,81	66,07	79,72	87,62	123,18	67,17	43,78	132,62	55,09	35,19	53,22	47,92	56,65	60,53
K ₅	95,21	97,18	83,33	103,29	84,27	93,14	81,92	81,85	70,10	142,48	131,85	121,57	123,56	132,26	85,78	56,25	52,02	53,43	53,37	72,98	51,47
K ₆	90,79	53,01	83,62	92,28	48,99	84,91	88,77	53,01	82,76	170,17	79,92	130,60	160,14	50,00	143,10	95,27	24,34	76,29	89,28	39,38	57,33

Keterangan :

Kt = Kontrol, 1 g glukosa/kg berat badan

Tb = Tolbutamide 250 mg/kg berat badan

DS = Dispersi molida tolbutamide-urea (27:73) setare dengan
250 mg tolbutamide/kg berat badan

TABEL VI
 SELISIH KADAR GLUKOSA DARAH
 PADA TIAP WAKTU PENGAMATAN TERHADAP KADAR GLUKOSA DARAH AWAL
 DARI MASING-MASING SUBYEK

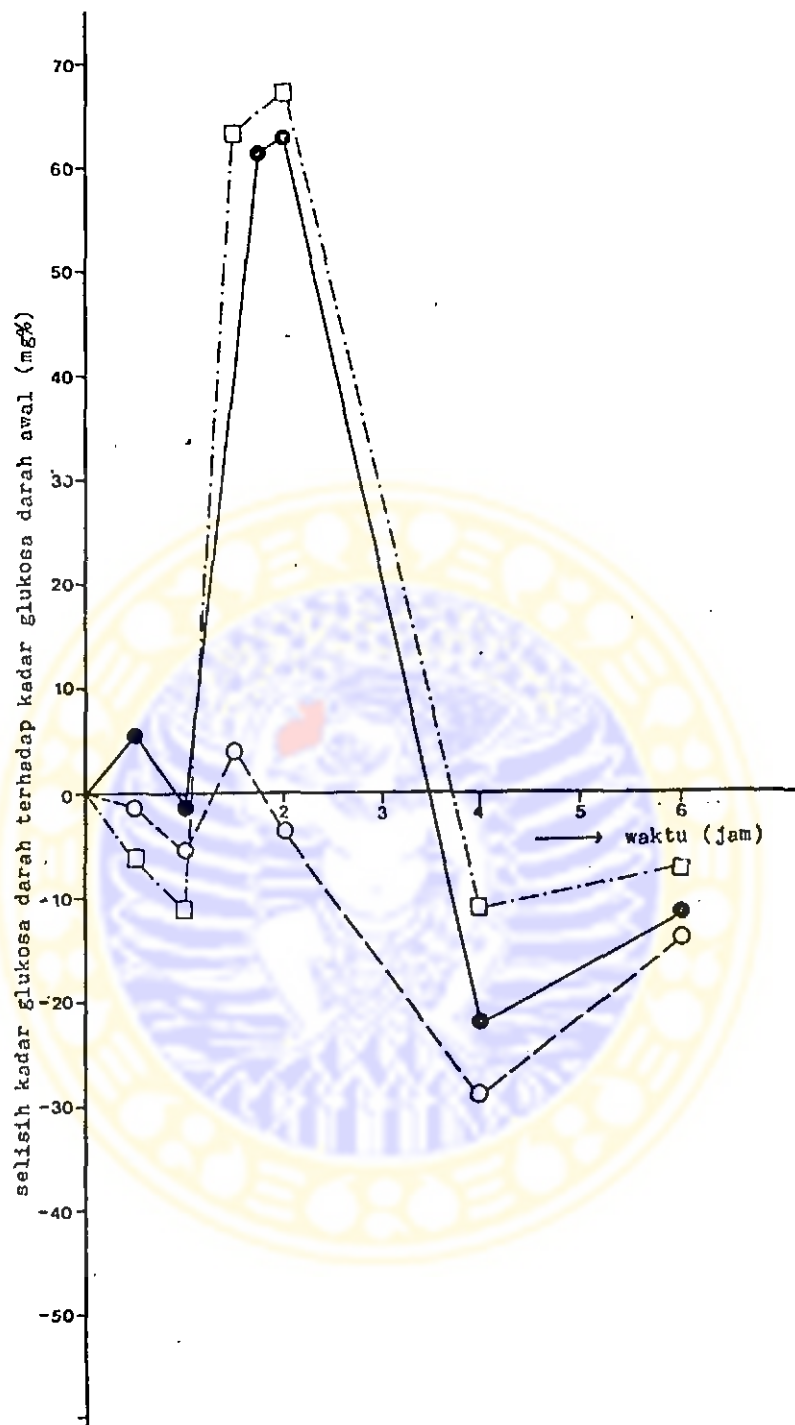
jam ke- subyek	Selisih kadar glukosa darah (mg %)																																																																																																								
	0,5						1,0						1,5						2,0						4,0						6,0																																																																										
	Kt	Tb	DS	Kt	Tb	DS	Kt	Tb	DS	Kt	Tb	DS	Kt	Tb	DS	Kt	Tb	DS	Kt	Tb	DS	Kt	Tb	DS	Kt	Tb	DS	Kt	Tb	DS																																																																											
K ₁	-6,27	-1,56	5,64	-10,98	-5,45	-1,21	63,14	3,98	61,29	67,45	-3,48	62,90	-28,92	-10,98	-28,92	-22,17	-7,06	-14,44	-11,67	-12,09	1,43	24,90	15,54	0,00	-21,11	39,02	3,33	73,13	42,77	-16,34	41,55	21,13	-20,25	33,38	-27,93	-22,78	5,80	4,39	-1,72	12,65	-1,22	-7,76	65,61	22,03	54,31	20,45	41,46	37,07	-28,91	-9,05	-0,92	-35,81	-15,95	17,17	-10,48	13,73	24,05	-19,05	-15,88	33,49	4,76	43,21	20,94	-39,08	50,65	-47,67	-28,75	1,69	-26,21	-21,44	10,08	-12,91	9,81	-3,29	-15,33	-13,23	57,27	34,67	38,24	38,35	35,08	2,45	-45,16	-29,90	-31,84	-24,20	-31,86	1,50	-4,02	1,29	-2,01	0,00	-0,86	79,39	26,91	46,98	69,36	-3,01	59,48	-28,67	4,49	-7,33	-1,50	-13,63	-26,29

Keterangan :

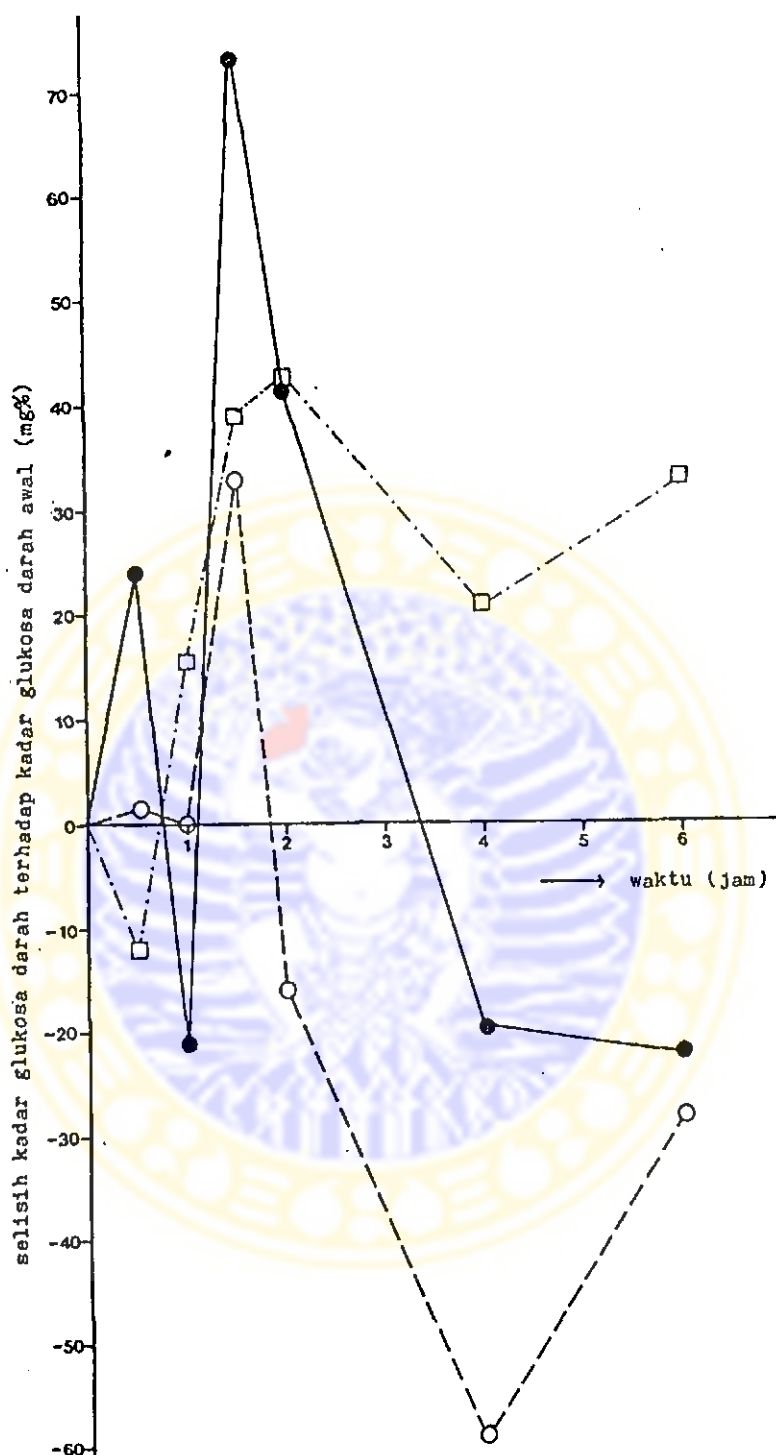
Kt = Kontrol; 1 g glukosa/kg berat badan

Tb = Tolbutamida 250 mg/kg berat badan

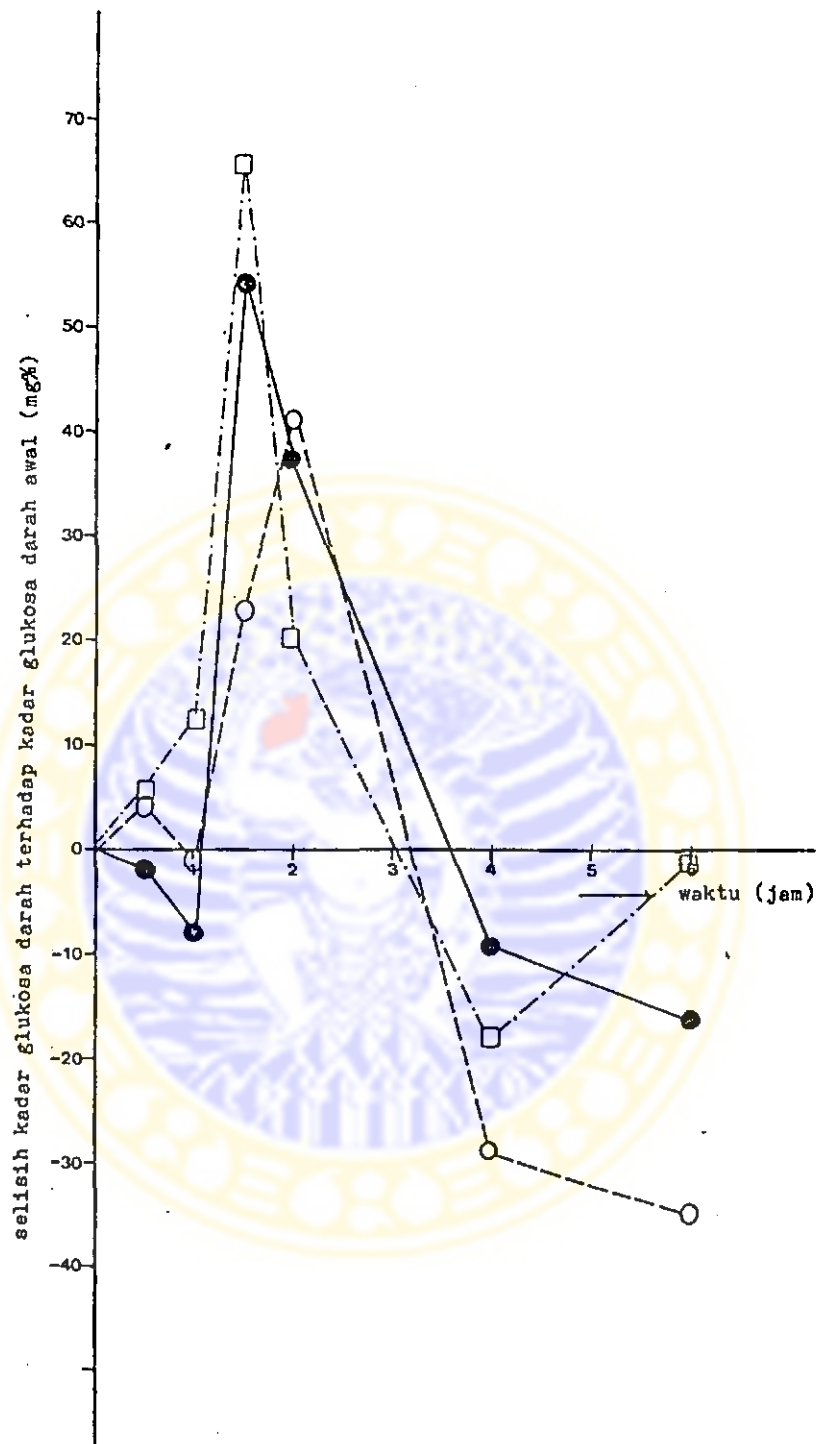
DS = Dispersi solida tolbutamida-urea (27:73) setara dengan 250 mg tolbutamida/kg berat badan



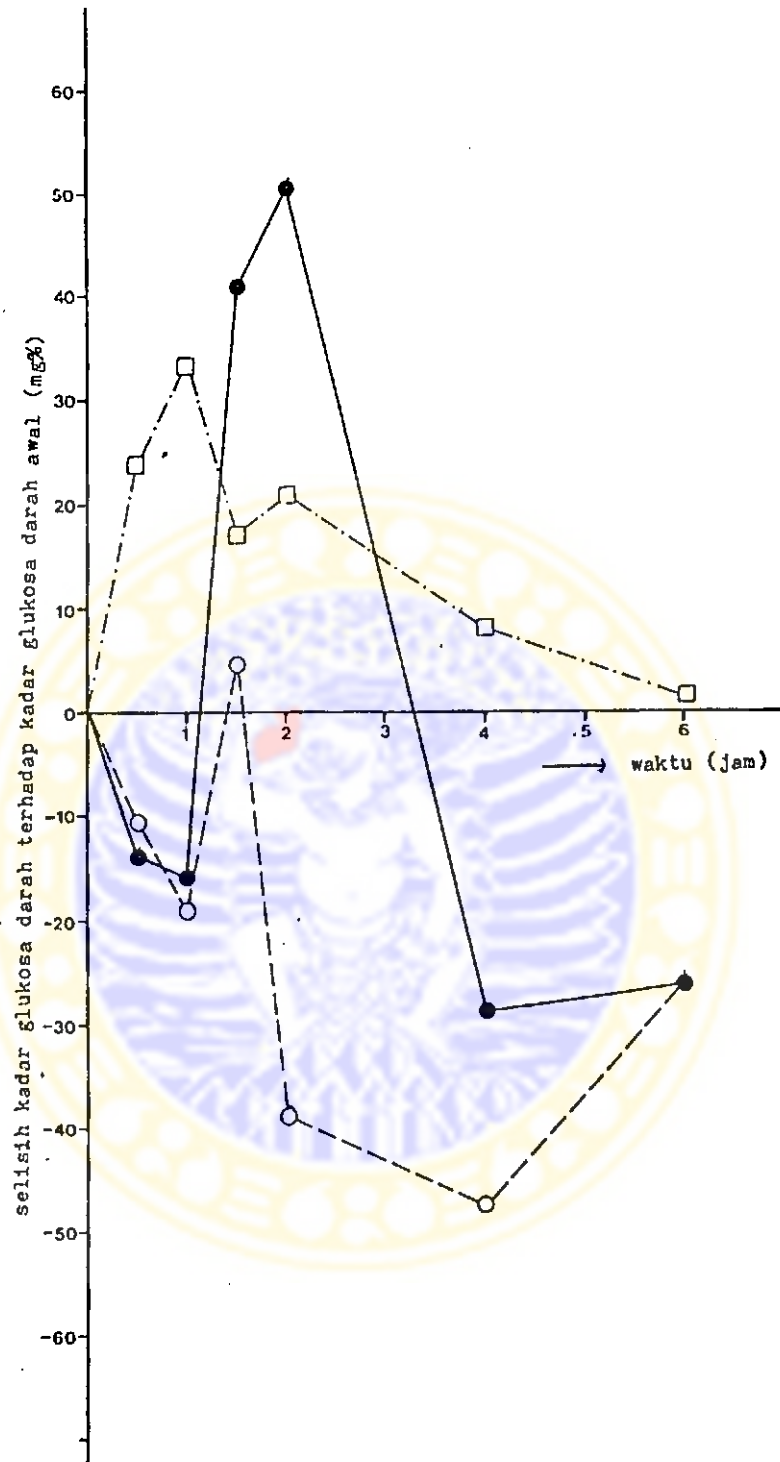
Gambar 9 : Kurva selisih kadar glukosa darah dari kadar glukosa darah awal terhadap waktu akibat TTG (□---□), pemberian tolbutamida (O---O) dan dispersi solida tolbutamida-urea = 27:73 (●---●) pada subyek K_1 .



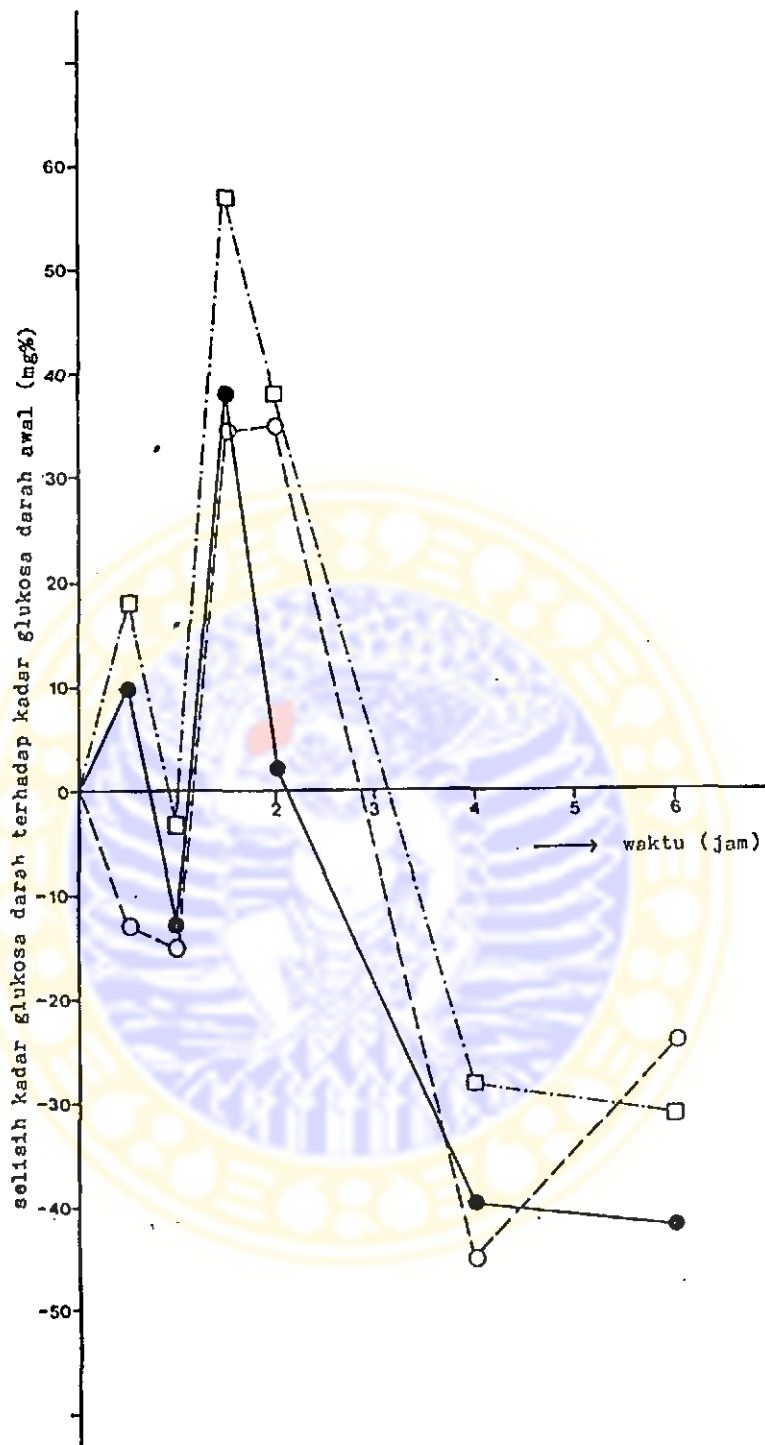
Gambar 10 : Kurva selisih kadar glukosa darah dari kadar glukosa darah awal terhadap waktu akibat TTG (\square --- \square), pemberian tolbutamida (\circ --- \circ) dan dispersi solida tolbutamida-urea = 27:73 (\bullet — \bullet) pada subyek K_2 .



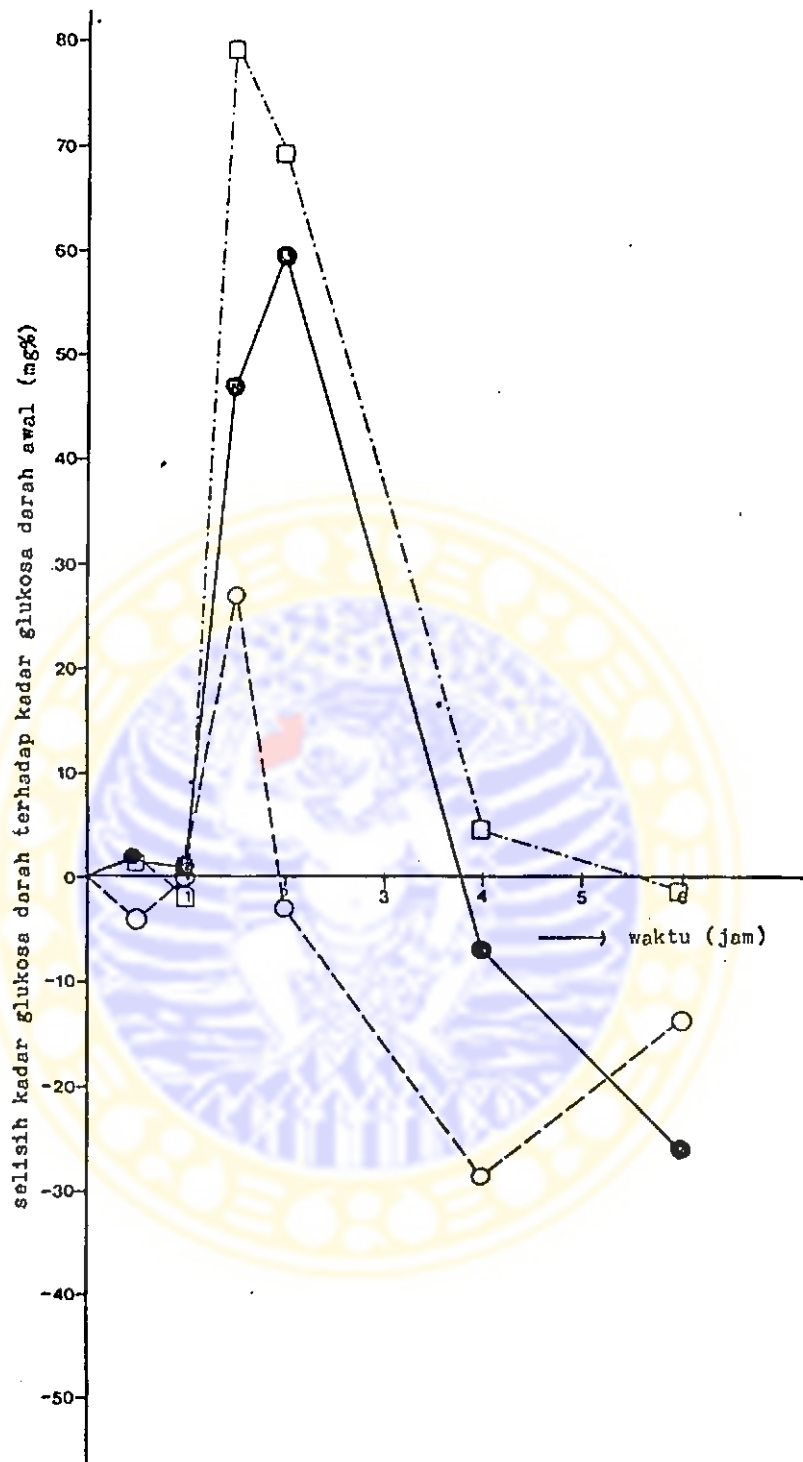
Gambar 11 : Kurva selisih kadar glukosa darah dari kadar glukosa darah awal terhadap waktu akibat TTG (\square --- \square), pemberian tolbutamida (\circ -- \circ) dan dispersi solida tolbutamida-urea = 27:73 (\bullet — \bullet) pada subyek K₃.



Gambar 12 : Kurva selisih kadar glukosa darah dari kadar glukosa darah awal terhadap waktu akibat TIG (□---□), pemberian tolbutamida (O--O) dan dispersi solida tolbutamida-urea = 27:73 (●---●) pada subyek K₄.



Gambar 13 : Kurva selisih kadar glukosa darah dari kadar glukosa darah awal terhadap waktu akibat TTG (\square --- \square), pemberian tolbutamida (\circ --- \circ) dan dispersi solida tolbutamida-urea = 27:73 (\bullet --- \bullet) pada subyek K_5 .



Gambar 14 : Kurva selisih kadar glukosa darah dari kadar glukosa darah awal terhadap waktu akibat TTG (□---□), pemberian tolbutamida (O---O) dan dispersi solida tolbutamida-urea = 27:73 (●---●) pada subyek K₆.

TABEL VII
 DAYA PENURUNAN KADAR GLUKOSA DARAH AKIBAT PEMBERIAN OBAT
 PADA TIAP WAKTU PENGAMATAN DARI Masing-Masing SUBYEK

Jam Ke-Subyek	Daya penurunan kadar glukosa darah (mg %)														Total
	Tolbutamida							Dispersi solid tolbutamida-urea (27 : 73)							
	0,5	1,0	1,5	2,0	4,0	6,0	sub total	0,5	1,0	1,5	2,0	4,0	6,0	sub total	
K ₁	-4,71	-5,53	59,16	70,93	17,94	7,38	145,17	-11,91	-9,77	1,85	4,55	11,19	4,61	0,52	145,69
K ₂	-13,52	15,54	5,69	59,11	79,39	61,31	207,52	-36,99	36,65	-34,11	1,22	41,38	56,16	64,31	271,83
K ₃	1,41	13,87	42,68	-21,01	10,65	34,89	82,49	7,52	20,41	11,30	-16,62	-9,21	15,03	28,43	110,92
K ₄	27,65	43,10	28,73	60,02	56,53	27,90	243,93	30,90	39,93	-7,72	-29,71	37,61	23,13	94,14	338,07
K ₅	30,99	12,04	22,60	3,27	16,20	-7,64	77,46	8,27	9,94	19,03	35,90	0,94	0,02	74,10	151,56
K ₆	5,52	-2,01	52,48	72,37	33,16	12,13	173,65	0,21	-1,15	32,41	9,88	11,82	24,79	77,96	251,61
Total	47,34	77,01	211,34	244,69	213,87	135,97	930,22	2,00	96,01	22,76	5,22	93,73	123,74	339,46	1.269,68

MILIK
 PERPUSTAKAAN
 UNIVERSITAS AIRLANGGA

TABEL VIII
 DAYA PENURUNAN KADAR GLUKOSA DARAH MAKSIMUM
 DARI TOLBUTAMIDA DAN DISPERSI SOLIDA
 TOLBUTAMIDA-UREA (27:73)

Subyek	Daya penurunan kadar glukosa darah maksimum (mg %)	
	Tolbutamida	Dispersi solida tolbutamida-urea (27:73)
K ₁	70,93	11,19
K ₂	79,39	56,16
K ₃	42,68	20,41
K ₄	60,02	39,93
K ₅	30,99	35,90
K ₆	72,37	24,79
Rata-rata	59,40	31,40
SD	18,91	15,99

TABEL IX

RINGKASAN HASIL PERHITUNGAN STATISTIK SECARA ANAVA

sumber variasi	Df	SS	MS	F hitung	F tabel ($\alpha=0,05$)
bahan obat	1	4847,19	4847,19	8,86	4,02
waktu	5	3552,94	710,59	1,30	2,38
interaksi bahan obat-waktu	5	4343,39	868,68	1,59	2,38
replikasi	5	3275,71	655,14	1,20	2,38
residu	55	30096,88	547,22		
total	71	46116,11			

BAB V

PEMBAHASAN.

Tolbutamida merupakan salah satu turunan sulfonil urea yang digunakan sebagai antidiabetikum, namun sekarang penggunaannya terbatas karena sifatnya yang sulit larut dalam air.

Obat yang sulit larut seringkali menghasilkan bioavailabilitas yang rendah dan efek terapeutik tidak tercapai dengan baik. Hal ini disebabkan oleh laju disolusi bahan obat secara in vivo rendah sehingga absorpsinya kurang sempurna. Untuk mengatasinya diperlukan usaha agar laju disolusinya meningkat, yang dapat dilakukan dengan manipulasi sifat fisikokimia bahan obat sehingga absorpsinya menjadi lebih lengkap dan lebih sempurna. Dengan demikian efek terapeutik yang optimum akan tercapai (1).

Dalam penelitian yang dilakukan oleh Noegrahani DP telah diadakan usaha untuk meningkatkan laju disolusi dari tolbutamida dalam bentuk dispersi solida dengan menggunakan urea sebagai pembawa. Secara keseluruhan didapatkan bahwa laju disolusi dispersi solida tolbutamida-urea lebih besar dibandingkan tolbutamida murni dan laju disolusi yang terbesar diperoleh dalam perbandingan tolbutamida : urea = 27 : 73, dimana setelah 2,5 menit

laju disolusinya meningkat 26 kali dibandingkan tolbutamida murni (12). Hal ini berarti bahwa dengan meningkatnya laju disolusi tolbutamida dalam bentuk dispersi solida tolbutamida-urea, maka laju absorpsi akan meningkat sehingga bioavailabilitas dan efek terapetiknya juga meningkat.

Untuk membuktikan hal tersebut, maka dilakukan penelitian mengenai daya penurunan kadar glukosa darah setelah pemberian dispersi solida tolbutamida-urea (27:73) dan tolbutamida murni pada binatang percobaan kelinci.

Sebagai tahap awal dari penelitian, dilakukan pemeriksaan kualitatif dan kuantitatif terhadap tolbutamida dan urea. Dari pemeriksaan tersebut didapatkan suhu lebur tolbutamida $131,90^{\circ}\text{C}$ (Farmakope Indonesia edisi III = $126-132^{\circ}\text{C}$) dan kadar tolbutamida 99,01 % (Farmakope Indonesia edisi III = 98,0 - 101,0 %). Sedangkan suhu lebur urea $133,89^{\circ}\text{C}$ (Farmakope Indonesia edisi III = $132 - 134^{\circ}\text{C}$). Berdasarkan reaksi warna, urea memberikan reaksi yang sama dengan yang tercantum dalam Farmakope Indonesia edisi III. Dengan demikian tolbutamida dan urea memenuhi persyaratan Farmakope Indonesia edisi III.

Tahap selanjutnya adalah pembuatan dispersi solida tolbutamida-urea. Dispersi solida dibuat dengan cara seperti yang telah dilakukan oleh peneliti terdahulu yaitu dengan peleburan campuran fisis tolbutamida dan urea

yang diikuti dengan pendinginan mendadak. Dalam penelitian ini dipilih dispersi solida tolbutamida-urea dengan komposisi tolbutamida : urea = 27 : 73, meskipun merupakan senyawa molekular tetapi mempunyai laju disolusi yang paling besar sehingga diharapkan mencapai bioavailabilitas tolbutamida dan efek terapeutik yang optimum.

Terhadap dispersi solida yang dihasilkan, dilakukan pemeriksaan secara kualitatif dengan alat DSC dan secara kuantitatif dengan spektrofotometri. Ternyata termogram DSC yang dihasilkan mempunyai profil yang identik dengan hasil penelitian yang terdahulu. Hal ini membuktikan bahwa dispersi solida yang telah dibuat dan digunakan dalam penelitian ini mempunyai sifat yang identik dengan dispersi solida yang telah diteliti sebelumnya. Sedangkan dari pemeriksaan kuantitatif didapatkan kadar tolbutamida yang sesuai dengan perbandingan dispersi solida tolbutamida-urea yang telah direncanakan (tabel I).

Sebelum dilakukan penentuan daya penurunan kadar glukosa darah secara in vivo, terlebih dahulu dibuat kurva baku larutan glukosa. Persamaan garis regresi kurva baku yang didapat adalah $Y = 2,2998 \cdot 10^{-3} X + 0,0560$ (X = kadar larutan glukosa dalam mg %, Y = resapan pada panjang gelombang maksimum) dan koefisien korelasi $r = 0,9917$ ($r_{\alpha} = 0,05$; $s = 0,754$).

Untuk menentukan kadar glukosa darah dipergunakan kit glukosa dan sebelumnya dilakukan pemeriksaan terhadap kit tersebut. Kadar rata-rata glukosa dalam serum baku dengan pereaksi kit glukosa adalah $117,02 \pm 4,81$ mg % (persyaratan = 108 - 133 mg %). Karena harga pemeriksaan berada dalam rentang kadar yang dipersyaratkan, maka kit tersebut dapat digunakan untuk menetapkan kadar glukosa darah.

Metoda yang digunakan untuk menetapkan kadar glukosa darah adalah metoda o-toluidin. Metoda ini mempunyai spesifikasi yang tinggi, pelaksanaannya sederhana dan tidak berdasarkan pada sifat reduksi dari glukosa sehingga relatif tidak dipengaruhi oleh bahan-bahan fisiologis yang bersifat reduktor yang terdapat dalam darah (21).

Dalam penelitian digunakan enam subyek kelinci dan sebelum diberikan obat terlebih dahulu dipuasakan semalam dengan maksud untuk menghindari pengaruh makanan dan waktu pengosongan lambung terhadap absorpsi obat (3). Tiap-tiap kelinci mendapat tiga perlakuan. Antar perlakuan dipisahkan dengan jarak paling kurang satu minggu, untuk menghindari pengaruh perlakuan yang telah diberikan sebelumnya. Dengan demikian efek obat benar-benar diakibatkan oleh perlakuan yang sedang diberikan.

Satu jam setelah pemberian obat diikuti dengan pemberian beban glukosa, dengan tujuan untuk menaikkan

kadar glukosa dalam darah agar tidak terjadi "hypoglycemic shock" yang dapat menyebabkan kematian binatang percobaan. Disamping itu digunakan sebagai kontrol yang diperlukan dalam penelitian obat-obat antidiabetikum.

Kadar glukosa dalam darah pada setiap waktu pengamatan dari ke enam subyek kelinci tercantum dalam tabel V. Ternyata kadar glukosa darah yang didapat sangat bervariasi, bahkan kadar glukosa darah pada tiap-tiap perlakuan untuk subyek yang sama juga ditemui perbedaan. Hal ini disebabkan oleh faktor lingkungan misalnya subyek menjadi stress sehingga berpengaruh terhadap kadar glukosa darah (14,32).

Selisih kadar glukosa darah akibat masing-masing perlakuan dapat diketahui dengan mengurangi kadar glukosa darah pada tiap waktu pengamatan dengan kadar glukosa darah awal. Hasilnya dapat dilihat pada tabel VI dan gambar 9, 10, 11, 12, 13, 14. Dari tabel dan gambar tersebut, secara umum menunjukkan bahwa penurunan kadar glukosa darah akibat pemberian tolbutamida lebih besar dibandingkan akibat pemberian dispersi solida.

Daya penurunan kadar glukosa darah akibat pemberian tolbutamida dan dispersi solida tolbutamida-urea (27:73) diperoleh dengan mengurangi selisih kadar glukosa darah kontrol dengan selisih kadar glukosa darah dari tolbutamida dan dispersi solida. Untuk lebih

jelasnya hasil dapat dilihat pada tabel VII. Berdasarkan perhitungan statistik untuk perlakuan tolbutamida dan dispersi solida menunjukkan perbedaan yang bermakna $F = 8,86$ ($F_{0,05; 1,55} = 4,02$), terhadap daya penurunan kadar glukosa darah. Dari perhitungan juga diperoleh rata-rata daya penurunan kadar glukosa darah maksimum untuk perlakuan tolbutamida $59,40 \pm 18,91$ mg % dan perlakuan dispersi solida $31,40 \pm 15,99$ mg % (tabel VIII).

Secara teoritis daya penurunan kadar glukosa darah dari dispersi solida lebih besar dibandingkan tolbutamida murni. Namun ternyata data yang didapat menunjukkan bahwa daya penurunan dispersi solida lebih kecil dibandingkan tolbutamida. Menurut El-Banna dan kawan-kawan (11) serta peneliti terdahulu (12), pada dispersi solida tolbutamida-urea dalam perbandingan tolbutamida : urea = 27 : 73 terbentuk senyawa molekular. Kemungkinan tolbutamida sulit terlepas dari ikatan senyawa molekular tersebut, meskipun dapat diabsorpsi tetapi jumlah tolbutamida bebas yang dilepaskan hanya sedikit sehingga daya penurunan kadar glukosa darah menjadi lebih kecil. Di dalam pustaka (3) disebutkan bahwa urea diabsorpsi dengan sangat cepat karena ukuran molekulnya kecil. Sedangkan menurut pustaka yang lain (4) untuk asam organik lemah (termasuk tolbutamida $pK_a = 5,3$) dan urea mengalami

proses absorpsi dengan mekanisme yang sama yaitu dengan cara difusi pasif. Kemungkinan lain tolbutamida mudah terlepas dari ikatan senyawa molekular dan terjadi kompetisi antara tolbutamida dengan urea dalam proses absorpsinya. Oleh karena urea bermolekul kecil maka urea akan diabsorpsi terlebih dahulu sehingga dapat memperlambat absorpsi dari tolbutamida. Untuk menjawab permasalahan ini, maka perlu dilakukan penelitian lebih lanjut terhadap laju dan jumlah tolbutamida yang diabsorpsi dengan menentukan kadar tolbutamida dalam darah setelah pemberian tolbutamida murni dan dispersi solida.

BAB VI
KESIMPULAN

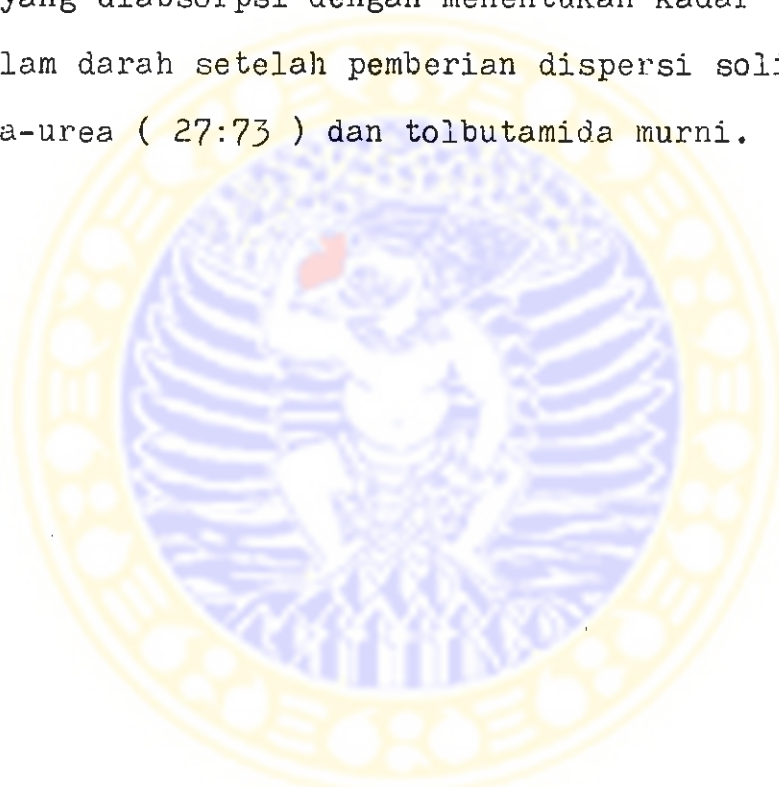
Dari data yang diperoleh, dapat disimpulkan bahwa :

1. Daya penurunan kadar glukosa darah dari dispersi solida tolbutamida-urea (27 : 73) dan tolbutamida berbeda bermakna, dimana daya penurunan dari dispersi solida lebih kecil dibandingkan dengan tolbutamida murni.
2. Daya penurunan kadar glukosa darah maksimum dari dispersi solida tolbutamida-urea (27 : 73) $31,40 \pm 15,99$ mg % dan tolbutamida murni $59,40 \pm 18,91$ mg %.

BAB VII

SARAN

Dari hasil yang diperoleh, disarankan dilakukan penelitian lebih lanjut terhadap laju dan jumlah tolbutamida yang diabsorpsi dengan menentukan kadar tolbutamida dalam darah setelah pemberian dispersi solida tolbutamida-urea (27:73) dan tolbutamida murni.



RINGKASAN

Efek terapeutik suatu obat berhubungan dengan jumlah obat yang berada dalam darah. Keberadaan obat dalam darah tersebut dipengaruhi oleh laju absorpsi obat mencapai sirkulasi sistemik. Tolbutamida merupakan obat yang sulit larut, mempunyai laju disolusi yang rendah sehingga absorpsinya kurang sempurna dan menghasilkan efek terapeutik yang tidak optimum. Absorpsi obat dapat diperbaiki dengan meningkatkan laju disolusinya. Dispersi solida merupakan salah satu cara yang dapat digunakan untuk meningkatkan laju disolusi. Hal ini telah dibuktikan oleh Noegrahani DP yaitu dengan membuat dispersi solida tolbutamida dalam urea. Hasil menunjukkan bahwa secara keseluruhan laju disolusi dispersi solida tolbutamida-urea jauh lebih besar dibandingkan tolbutamida murni dan laju disolusi yang terbesar dicapai pada perbandingan tolbutamida : urea = 27 : 73. Selain itu, dalam dispersi solida dengan komposisi tersebut terbentuk senyawa molekular, sehingga perlu dipertanyakan apakah laju absorpsi dan efek terapeutiknya juga meningkat.

Untuk menjawab permasalahan tersebut, maka telah dilakukan penelitian terhadap daya penurunan kadar glukosa darah dari dari dispersi solida tolbutamida-urea (27:73) dibandingkan tolbutamida murni.

Penelitian dilakukan dengan menggunakan enam subyek kelinci yang telah dipuasakan semalam. Masing-masing subyek mendapat tiga perlakuan yaitu tes toleransi glukosa sebagai kontrol, pemberian tolbutamida 250 mg/kg berat badan dan dispersi solida tolbutamida-urea (27:73) setara dengan 250 mg tolbutamida/kg berat badan. Sampel darah diambil sebanyak 1,0 ml pada jam ke 0,0; 0,5; 1,0; 1,5; 2,0; 4,0; 6,0 dan ditentukan kadar glukosanya secara spektrofotometri dengan metoda o-toluidin.

Data yang diperoleh dianalisa dengan metoda statistik secara ANAVA dengan percobaan faktorial dari rancangan blok lengkap yang acak (RCBD). Hasil menunjukkan bahwa pada $\alpha = 0,05$ terdapat perbedaan yang bermakna antara pemberian tolbutamida dan dispersi solida tolbutamida-urea (27:73) terhadap daya penurunan kadar glukosa darah. Daya penurunan kadar glukosa darah dispersi solida tolbutamida-urea (27:73) lebih kecil dibandingkan tolbutamida murni. Rata-rata daya penurunan kadar glukosa darah maksimum dari dispersi solida tolbutamida urea (27:73) $31,40 \pm 15,99$ mg % dan dari tolbutamida $59,40 \pm 18,91$ mg %.

Kecilnya daya penurunan kadar glukosa darah dari dispersi solida tolbutamida-urea (27:73) mungkin disebabkan tolbutamida sulit terlepas dari ikatan senyawa molekular, walaupun dapat diabsorpsi tetapi jumlah tolbutamida bebas yang dilepaskan hanya sedikit. Kemungki-

nan lain tolbutamida mudah terlepas dari ikatan senyawa molekular dan dalam proses absorpsinya mengalami kompetisi dengan urea, sehingga menghambat absorpsi tolbutamida. Dengan demikian perlu dilakukan penelitian lebih lanjut terhadap laju dan jumlah tolbutamida yang diabsorpsi dengan menentukan kadar tolbutamida dalam darah setelah pemberian tolbutamida murni dan dispersi solid.



DAFTAR PUSTAKA

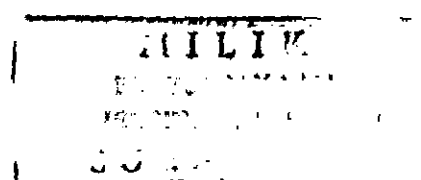
1. Polderman J. Formulation and Preparation of Dosage Forms. Amsterdam: Elsevier/North-Holland Biomedical Press, 1977:215-25.
2. Niazi S. Textbook of Biopharmaceutics and Clinical Pharmacokinetics. New York: Appleton-Century-Crofts, 1979:7-32.
3. Shargel L and Yu ABC. Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics. 2nd ed. Norwalk, Connecticut: Appleton-Century-Crofts, 1985:67-100,129-40.
4. Ritschel WA. Handbook of Basic Pharmacokinetics. 1st ed. Hamilton: Drug Intelligence Publications Inc, 1976:31-47, 281-94.
5. Swarbrick J. Current Concepts in the Pharmaceutical Sciences: Biopharmaceutics. Philadelphia: Lea and Febiger, 1970:58-61.
6. Ford JL. The Current Status of Solid Dispersions. Pharm Acta Helv 1986; 61:69-85.
7. Goldberg AH, Gibaldi M, Kanig JL. Increasing Dissolution Rates and Gastrointestinal Absorption Via Solid Solutions and Eutectic Mixtures II. J Pharm Sci 1966; 55 (5):482-7.
8. Nelson E, Knoechel EL, Hamlin WE, Wagner JG. Influence of the Absorption Rate of Tolbutamide on the Rate of Decline of Blood Sugar Levels in Normal Humans. J Pharm Sci 1962; 51 (6):509-14.
9. Parrot EL. Pharmaceutical Technology Fundamental Pharmaceutics. Minneapolis: Burgess Publishing Company, 1970:158-9, 167-8.

10. Chiou WL, Riegelman S. Pharmaceutical Application of Solid Dispersion Systems. *J Pharm Sci* 1971; 60 (9):1281-337.
11. El-Banna HM, Daabis NA, Mortada LM, Elfattah SABD. Physicochemical Study of Drug Binary Systems. *Pharmazie* 1975; 30 (H.12):788-92.
12. Noegrahani DP. Studi Diagram Fasa dan Profil Kecepatan Melarut, sistem Dispersi Solida Tolbutamida-Urea. Surabaya: Universitas Airlangga, 1988. 70-80 pp. Skripsi.
13. Wagner JG. Fundamentals of Clinical Pharmacokinetics. 1st ed. Hamilton: Drug Intelligence Publications Inc, 1975:337-53.
14. Metzler CM. Bioavailability - A Problem in Equivalence. *Biometrics* 1974; 50:309-17.
15. Gibaldi M. Biopharmaceutics and Clinical Pharmacokinetics. 3rd ed. Philadelphia: Lea and Febiger, 1984:62.
16. Mayersohn M, Gibaldi M. New Method of Solid State Dispersion for Increasing Dissolution Rates. *J Pharm Sci* 1966; 55:1323-4.
17. Sekikawa H, Nagamuna T, Fujiwara J, Nakano M, Arita T. Dissolution Behaviors and Gastrointestinal Absorption of Tolbutamide in Tolbutamide-Polyvinylpyrrolidone Coprecipitate. *Chem Pharm Bull* 1979; 27 (1): 31-7.
18. Harper HA. Review of Physiological Chemistry (Biokimia terjemahan dr. Martin). California: Lange Medical Publications, 1979:302-15.
19. Henry RJ, Cannon, Winkelman. Clinical Chemistry Principles and Technics. 2nd ed. New York: Harper and Row, 1974.

20. Gerald R, Cooper MD. Workshop Manual of Method for the Determination of Glucose. Washington DC, 1966: 70-5.
21. The Bausch and Lomb Analytical Division System. Clinical Methods The Bausch and Lomb Spectronic 20. 2nd ed. Bausch and Lomb Inc, 1965:35-6.
22. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Farmakope Indonesia. ed III. Jakarta, 1979:610, 738.
23. Martindale The Extra Pharmacopoeia. 28th ed. London: The Pharmaceutical Press, 1982:616, 859.
24. The Pharmaceutical Codex. 11th ed. London: The Pharmaceutical Press, 1979:625-6, 950-1.
25. Dipalma JR. Drill's Pharmacology in Medicine. 4th ed. New York: Mc Graw-Hill Book Company, 1971: 1511-9.
26. Tan Hoan Tjai, Kirana Rahardja. Obat-obat Penting: Khasiat, Penggunaan dan Efek-efek Sampingnya. ed 4. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 1978:580.
27. Florey K. Analytical Profiles of Drug Substances. vol 3. New York: Academic Press, 1974:516-38.
28. Brachmachari HD, Augusti LT. Oral Hypoglycemic Compounds. Indian J Physiol Pharmacol 1964; 8 (1): 60-4.
29. Ritschel WA. Laboratory Manual of Biopharmaceutics and Pharmacokinetics. Hamilton: Drug Intelligence Publications Inc, 1974:17.
30. Committee on Statistics of the American Diabetes Association. Standardization of the Oral Glucose Tolerance Test. Diabetes 1969; 18 (5):299-306.

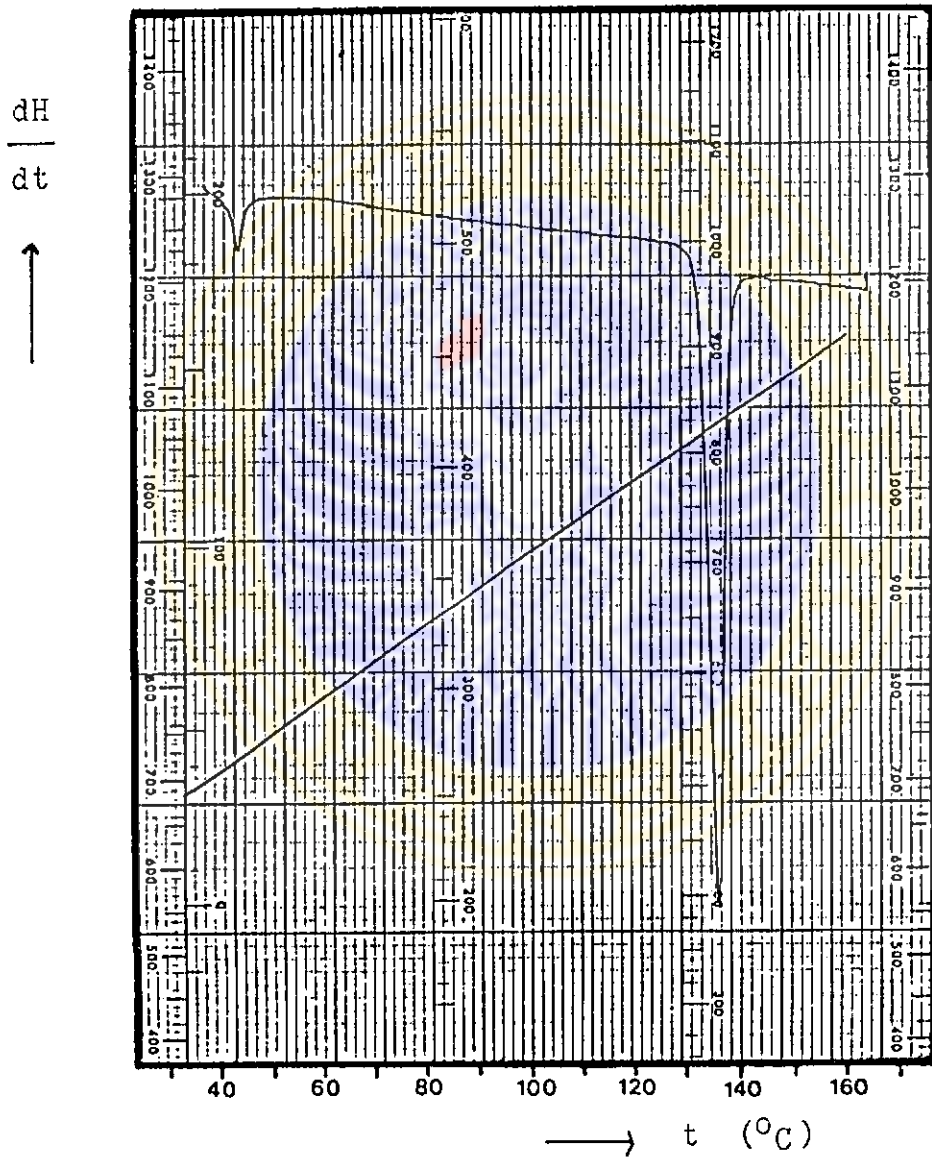
- 31.. Merck E. Diagnosis Merck. Buku Pedoman Kerja Klinik
E Merck. Darmstadt, 1979.
32. WHO Scientific Group. Bioavailability of Drugs:
Principles and Problems. Geneva, 1979:5-17





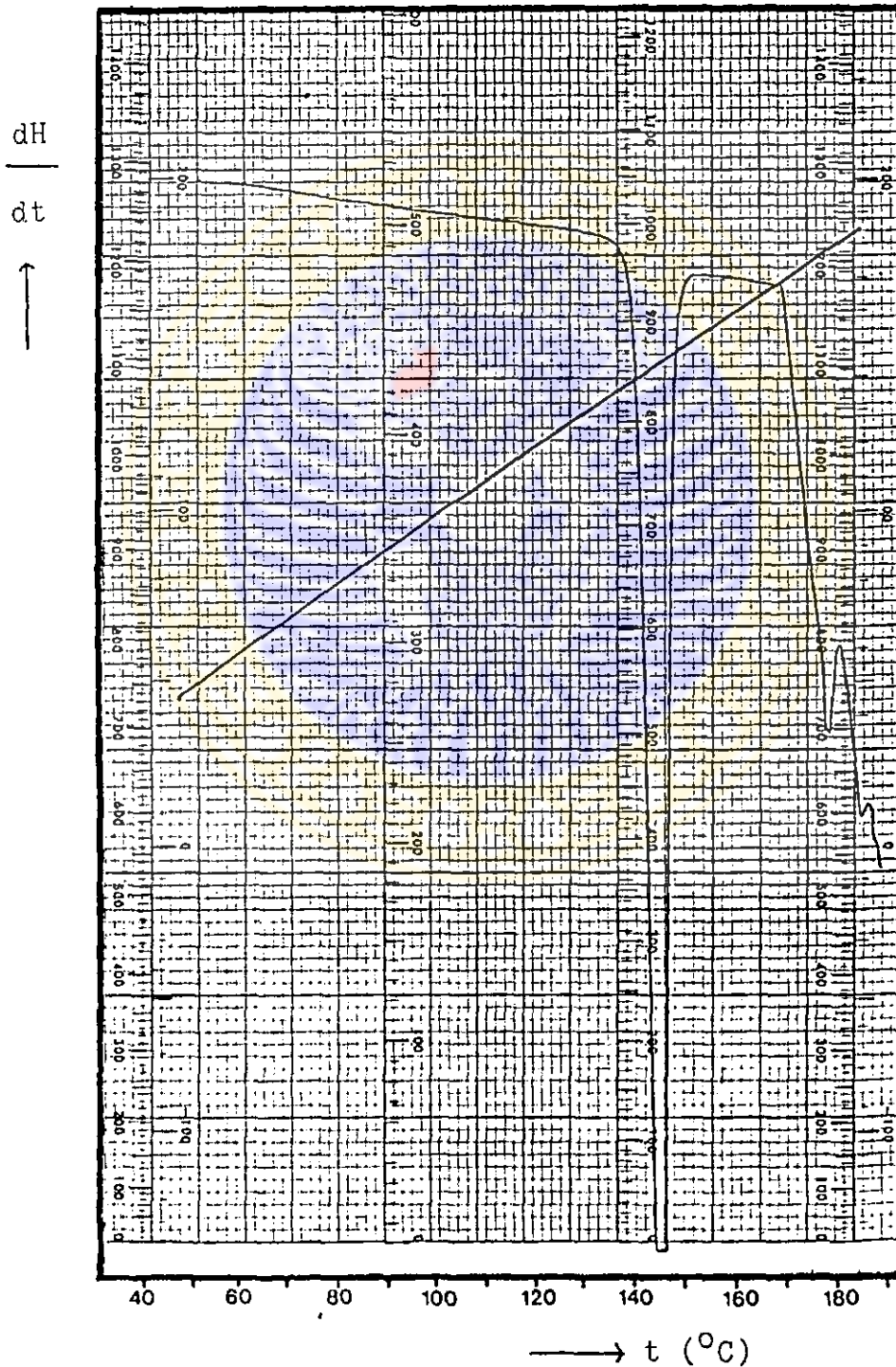
Lampiran 1

TERMOGRAM DSC TOLBUTAMIDA



Lampiran 2

TERMOGRAM DSC UREA

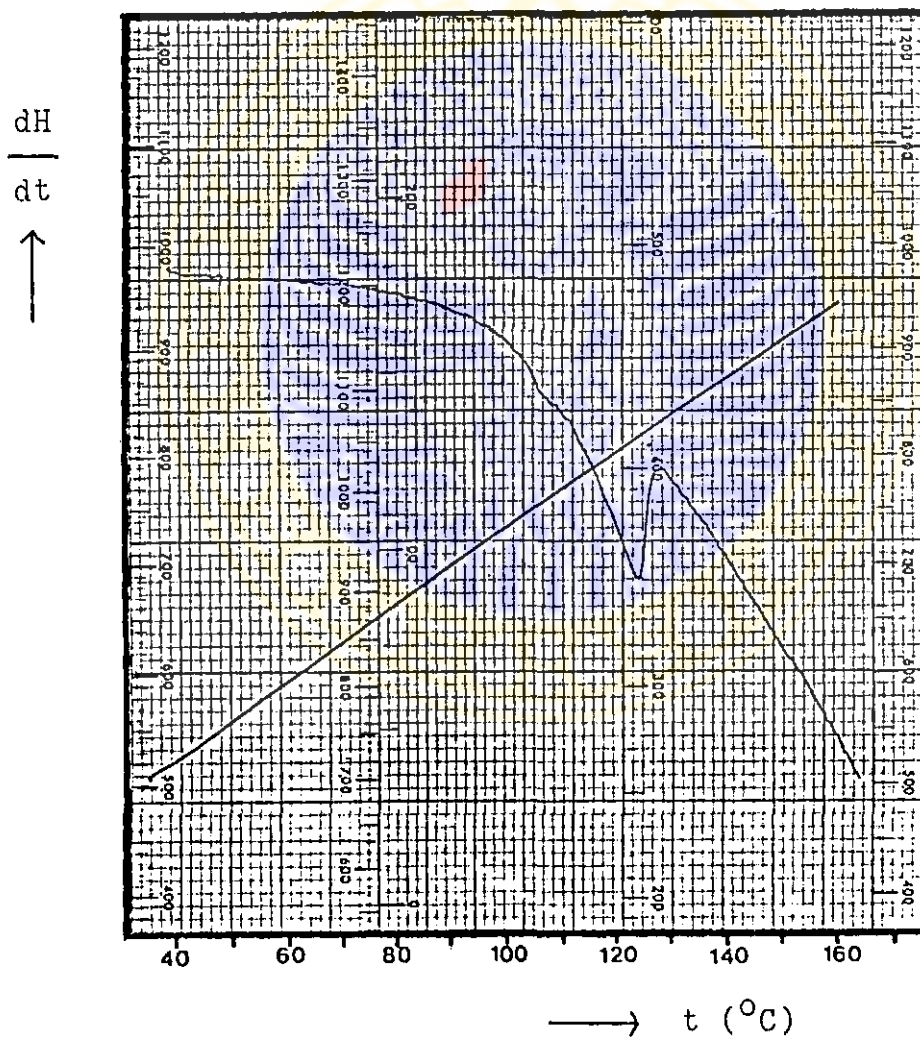


Lampiran 3

TERMOGRAM DSC

DISPERSI SOLIDA TOLBUTAMIDA-UREA (27:73)

HASIL PEMBUATAN I

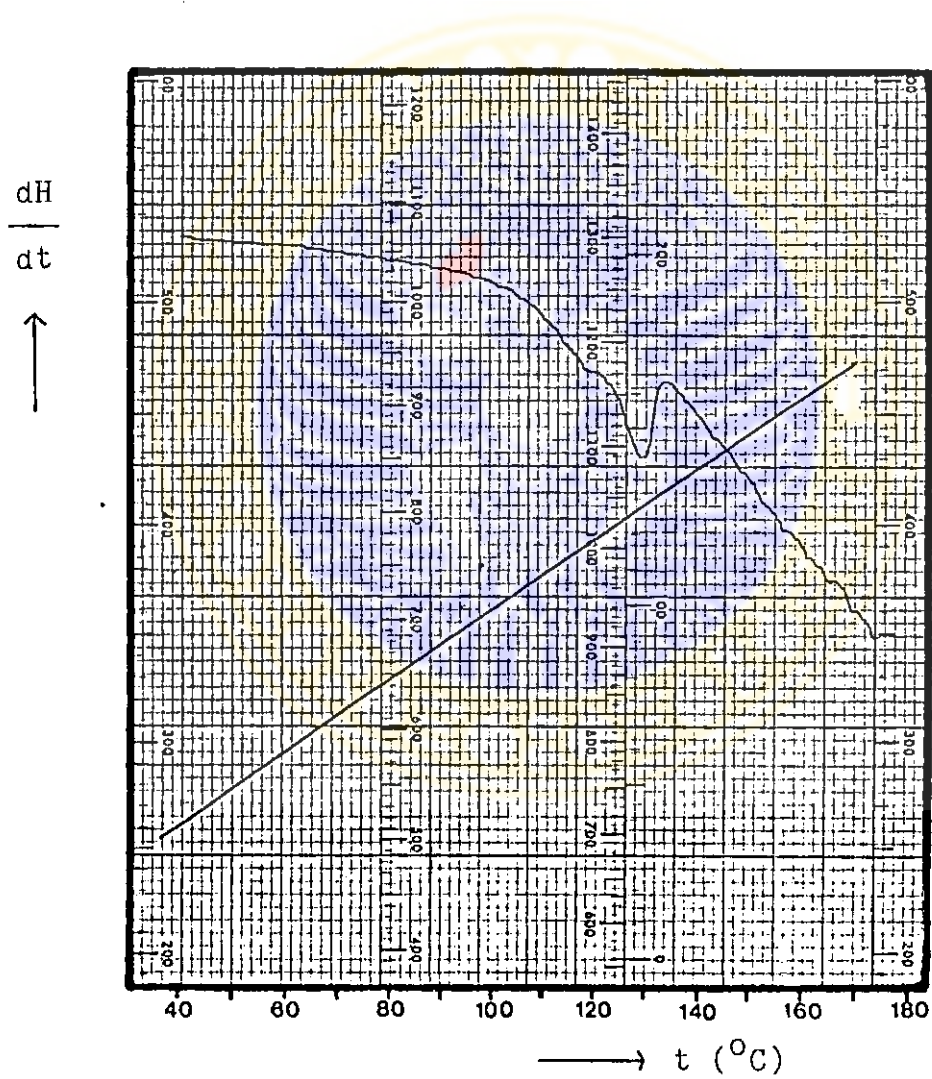


Lampiran 4

TERMOGRAM DSC

DISPERSI SOLIDA TOLBUTAMIDA-UREA (27:73)

HASIL PEMBUATAN II

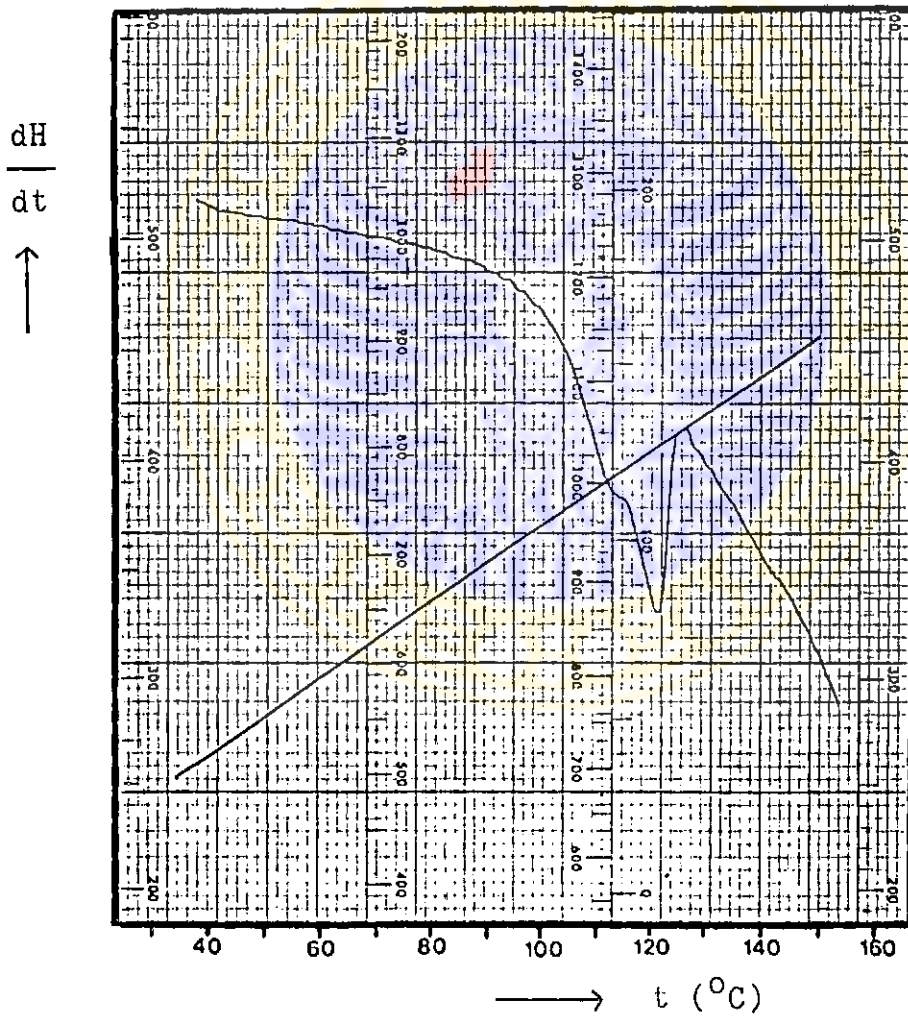


Lampiran 5

TERMOGRAM DSC

DISPERSI SOLIDA TOLBUTAMIDA-UREA (27:73)

HASIL PEMBUATAN III

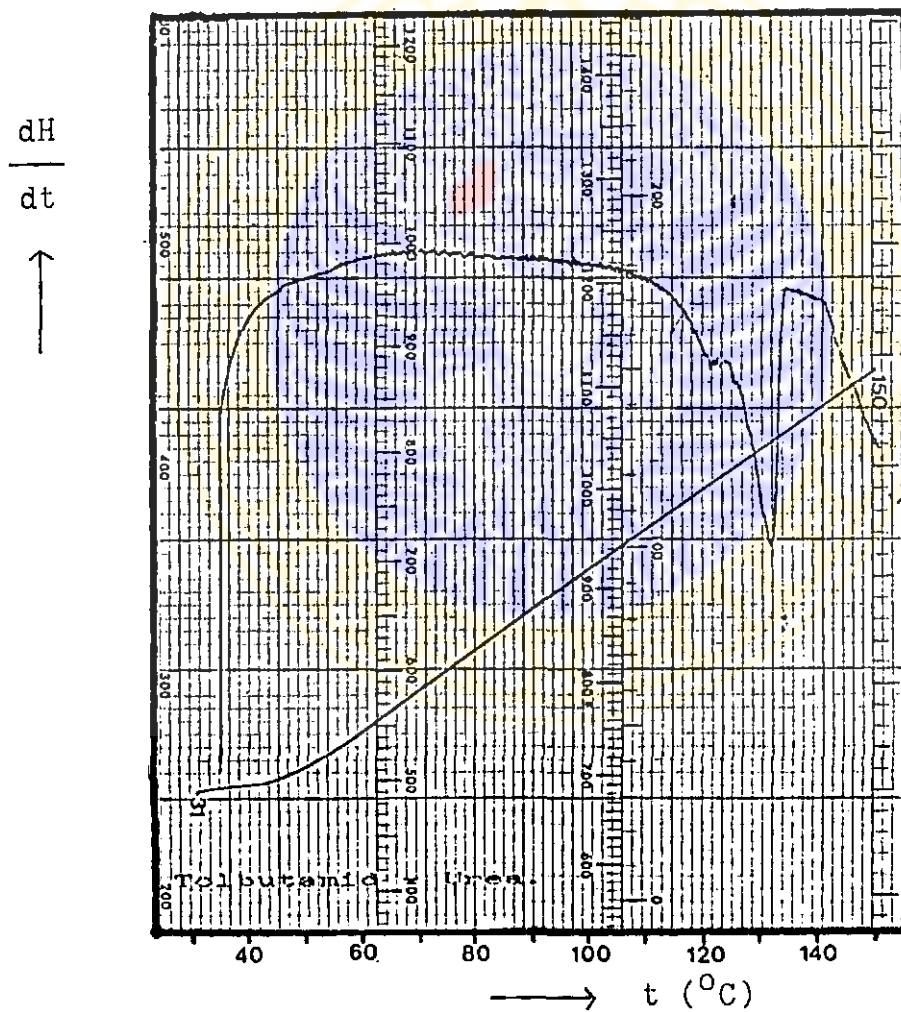


Lampiran 6

TERMOGRAM DSC

DISPERSI SOLIDA TOLBUTAMIDA-UREA (27:73)

HASIL PENELITIAN PENDAHULUAN



Lampiran 7

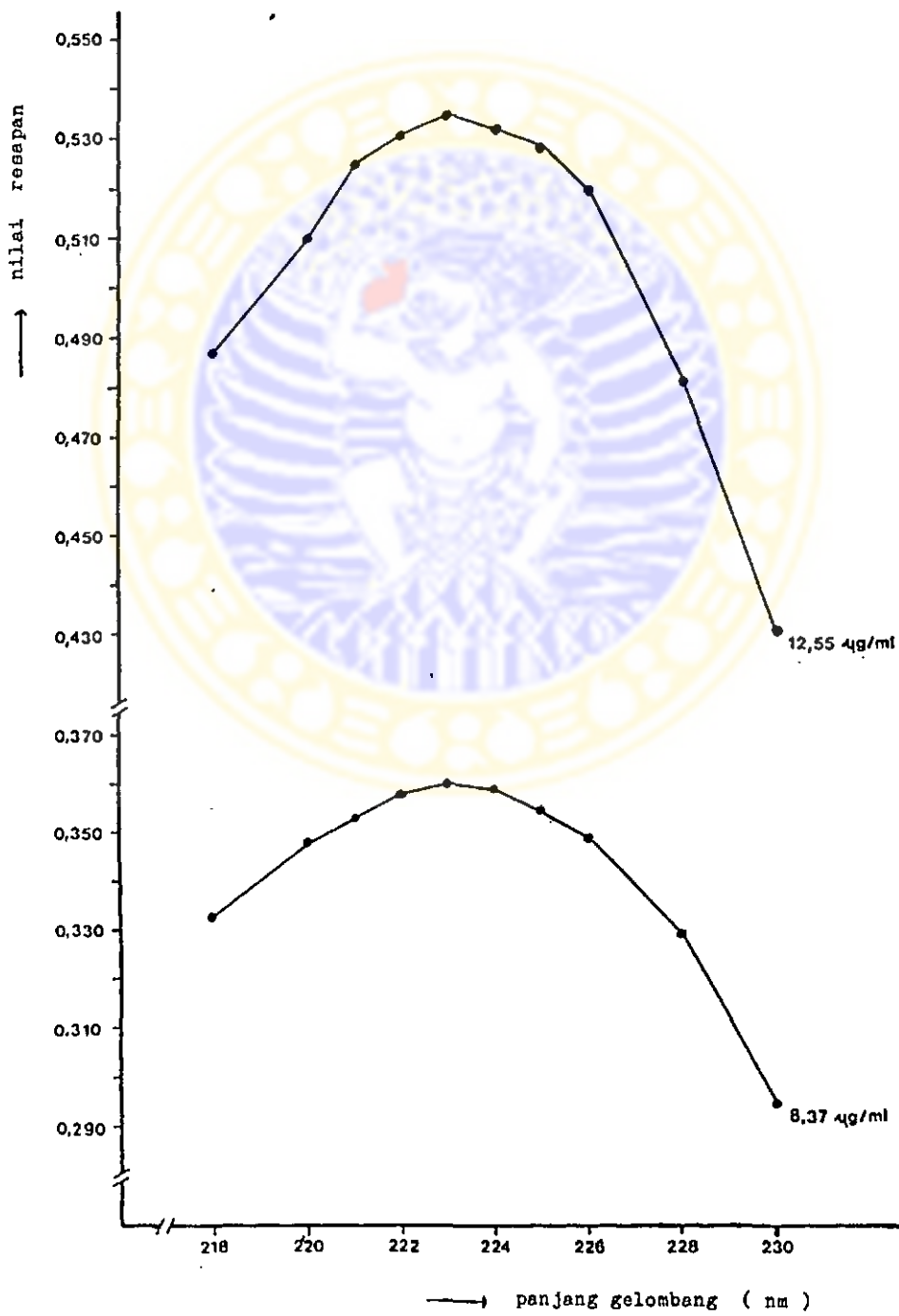
NILAI RESAPAN LARUTAN TOLBUTAMIDA
DALAM DAPAR pH = 7,00
PADA BERBAGAI PANJANG GELOMBANG

Panjang gelombang (nm)	Nilai resapan pada kadar	
	8,37 μ g/ml	12,55 μ g/ml
218	0,333	0,487
220	0,348	0,510
221	0,353	0,525
222	0,358	0,531
223	0,360	0,535
224	0,359	0,532
225	0,354	0,529
226	0,349	0,520
228	0,329	0,481
230	0,295	0,431

Panjang gelombang maksimum larutan tolbutamida dalam dapar pH = 7,00 diperoleh pada 223 nm.

Lampiran 8.

KURVA NILAI RESAPAN TERHADAP PANJANG GELOMBANG
DARI LARUTAN TOLBUTAMIDA DALAM DAPAR pH = 7,00
DENGAN KADAR 8,37 $\mu\text{g/ml}$ DAN 12,55 $\mu\text{g/ml}$



Lampiran 9

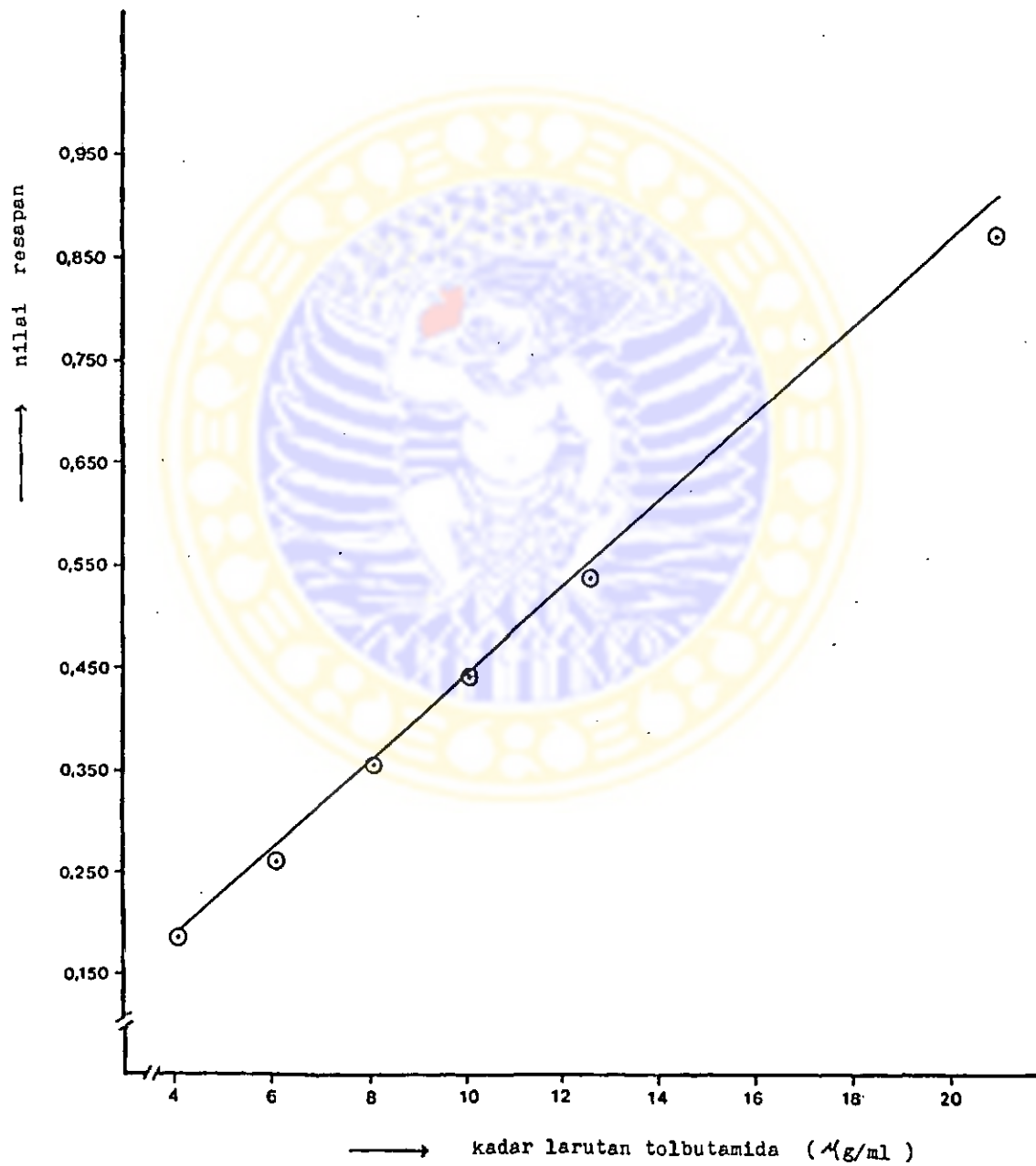
NILAI RESAPAN LARUTAN TOLBUTAMIDA
DALAM DAPAR pH = 7,00 DARI BERBAGAI KADAR
PADA PANJANG GELOMBANG MAKSIMUM

Kadar ($\mu\text{g/ml}$)	Nilai resapan
4,18	0,182
6,28	0,261
8,37	0,360
10,10	0,441
12,55	0,535
20,92	0,870

Setelah dilakukan analisa regresi linier diperoleh koefisien korelasi $r = 0,9998$ ($r_{\alpha=0,05;4} = 0,811$) dan persamaan garis regresi $Y = 0,0432 X + 9,3750 \cdot 10^{-3}$ (X = kadar larutan tolbutamida dalam $\mu\text{g/ml}$ dan Y = resapan pada panjang gelombang maksimum)

Lampiran 10

KURVA NILAI RESAPAN TERHADAP
KADAR LARUTAN TOLBUTAMIDA DALAM DAPAR pH = 7,00



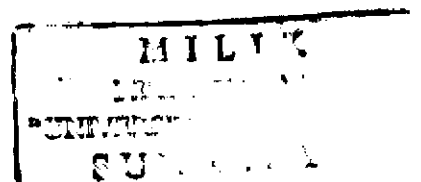
Lampiran 11

HARGA KOEFISIEN KORELASI (r) PADA
DERAJAT KEPERCAYAAN 5% DAN 1% *)

DEGREES OF FREEDOM (DF)	5		1		DEGREE OF FREEDOM (DF)	5		1	
	PERCENT	PERCENT	PERCENT	PERCENT		PERCENT	PERCENT	PERCENT	PERCENT
1	.997	1.000			24	.388	.496		
2	.950	.990			25	.381	.487		
3	.878	.959			26	.374	.478		
4	.811	.917			27	.367	.470		
5	.754	.874			28	.361	.463		
6	.707	.834			29	.355	.456		
7	.666	.778			30	.349	.449		
8	.632	.765			35	.325	.418		
9	.602	.735			40	.304	.393		
10	.576	.706			48	.288	.372		
11	.553	.684			50	.273	.354		
12	.532	.661			60	.250	.325		
13	.514	.641			70	.232	.302		
14	.497	.623			80	.217	.283		
15	.482	.606			90	.205	.267		
16	.468	.590			100	.195	.254		
17	.456	.575			125	.174	.225		
18	.444	.561			150	.159	.208		
19	.433	.549			200	.138	.181		
20	.423	.537			300	.113	.148		
21	.413	.526			400	.098	.128		
22	.404	.515			500	.088	.115		
23	.396	.505			1000	.062	.081		

*) Dikutip dari :

Ritschel WA. Handbook of Basic Pharmacokinetics. 1st ed. Hamilton: Drug Intelligence Publications, 1976:315.



Lampiran 12

NILAI PERSENTIL UNTUK DISTRIBUSI F *)

U ₁ = dk pembilang	U ₂ = dk penyebut																						
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	14	16	20	24	30	40	60	75	100	200	∞
50	4.03	3.18	2.79	2.66	2.60	2.59	2.60	2.63	2.67	2.70	2.72	2.74	2.76	2.78	2.80	2.82	2.84	2.86	2.88	2.90	2.92	2.94	2.96
65	4.02	3.17	2.78	2.64	2.58	2.57	2.58	2.61	2.65	2.68	2.70	2.72	2.74	2.76	2.78	2.80	2.82	2.84	2.86	2.88	2.90	2.92	2.94
80	4.00	3.15	2.76	2.62	2.56	2.55	2.56	2.59	2.63	2.66	2.68	2.70	2.72	2.74	2.76	2.78	2.80	2.82	2.84	2.86	2.88	2.90	2.92
100	3.99	3.14	2.75	2.61	2.55	2.54	2.55	2.58	2.62	2.65	2.67	2.69	2.71	2.73	2.75	2.77	2.79	2.81	2.83	2.85	2.87	2.89	2.91
150	3.98	3.13	2.74	2.60	2.54	2.53	2.54	2.57	2.61	2.64	2.66	2.68	2.70	2.72	2.74	2.76	2.78	2.80	2.82	2.84	2.86	2.88	2.90
200	3.97	3.12	2.73	2.59	2.53	2.52	2.53	2.56	2.60	2.63	2.65	2.67	2.69	2.71	2.73	2.75	2.77	2.79	2.81	2.83	2.85	2.87	2.89
300	3.96	3.11	2.72	2.58	2.52	2.51	2.52	2.55	2.59	2.62	2.64	2.66	2.68	2.70	2.72	2.74	2.76	2.78	2.80	2.82	2.84	2.86	2.88
400	3.95	3.10	2.71	2.57	2.51	2.50	2.51	2.54	2.58	2.61	2.63	2.65	2.67	2.69	2.71	2.73	2.75	2.77	2.79	2.81	2.83	2.85	2.87
500	3.94	3.09	2.70	2.56	2.50	2.49	2.50	2.53	2.57	2.60	2.62	2.64	2.66	2.68	2.70	2.72	2.74	2.76	2.78	2.80	2.82	2.84	2.86
600	3.93	3.08	2.69	2.55	2.49	2.48	2.49	2.52	2.56	2.59	2.61	2.63	2.65	2.67	2.69	2.71	2.73	2.75	2.77	2.79	2.81	2.83	2.85
700	3.92	3.07	2.68	2.54	2.48	2.47	2.48	2.51	2.55	2.58	2.60	2.62	2.64	2.66	2.68	2.70	2.72	2.74	2.76	2.78	2.80	2.82	2.84
800	3.91	3.06	2.67	2.53	2.47	2.46	2.47	2.50	2.54	2.57	2.59	2.61	2.63	2.65	2.67	2.69	2.71	2.73	2.75	2.77	2.79	2.81	2.83
900	3.90	3.05	2.66	2.52	2.46	2.45	2.46	2.49	2.53	2.56	2.58	2.60	2.62	2.64	2.66	2.68	2.70	2.72	2.74	2.76	2.78	2.80	2.82
1000	3.89	3.04	2.65	2.51	2.45	2.44	2.45	2.48	2.52	2.55	2.57	2.59	2.61	2.63	2.65	2.67	2.69	2.71	2.73	2.75	2.77	2.79	2.81
∞	3.88	3.03	2.64	2.50	2.44	2.43	2.44	2.47	2.51	2.54	2.56	2.58	2.60	2.62	2.64	2.66	2.68	2.70	2.72	2.74	2.76	2.78	2.80
∞	3.87	3.02	2.63	2.49	2.43	2.42	2.43	2.46	2.50	2.53	2.55	2.57	2.59	2.61	2.63	2.65	2.67	2.69	2.71	2.73	2.75	2.77	2.79

Keterangan :

Bilangan yang ada dalam daftar menyatakan F_α,
 baris atas untuk α = 0,05 dan baris bawah untuk
 α = 0,01

*) Dikutip dari :

Sudjana. Disain dan Analisis Eksperimen.

Bondung: Tarsito, 1980:280