

PAMERAN

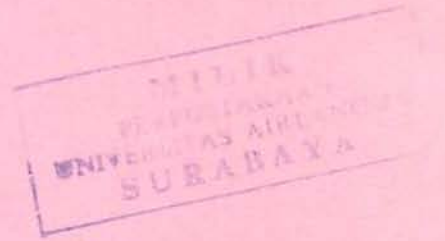


1-1 JAN 2004

LAPORAN PENELITIAN
DIK SUPLEMEN UNIVERSITAS AIRLANGGA
TAHUN ANGGARAN 1999/2000

UJI MUTU TABLET GLIBENKLAMIDA 5 mg YANG BEREDAR

29/03
12
AP



Peneliti :

Dra. BUDI SUPRAPTI, M.Si.
Prof.Dr. SITI SJAMSI AH, Apt.
Drs. DIDIK HASMONO, MS.
Dra. YULISTIANI, M.Si.
BAMBANG SUBAKTI ZULKARNAIN, S.Si.,Apt.

LEMBAGA PENELITIAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

Dibiayai oleh : Dana DIK Suplemen Universitas Airlangga
SK Rektor Nomor : 9171/J03/PG/1999
Tanggal 23 September 1999
Nomor urut : 17

FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS AIRLANGGA

Februari, 2000

DRUGS - BIOAVAILABILITY



KKB
KK-2B
615.1
UJI

LAPORAN PENELITIAN
DIK SUPLEMEN UNIVERSITAS AIRLANGGA
TAHUN ANGGARAN 1999/2000

UJI MUTU TABLET GLIBENKLAMIDA 5 mg YANG BEREDAR



Peneliti :

Dra. BUDI SUPRAPTI, M.Si.
Prof.Dr. SITI SJAMSI AH, Apt.
Drs. DIDIK HASMONO, MS.
Dra. YULISTIANI, M.Si.
BAMBANG SUBAKTI ZULKARNAIN, S.Si.,Apt.

LEMBAGA PENELITIAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

Dibiayai oleh : Dana DIK Suplemen Universitas Airlangga
SK Rektor Nomor : 9171/J03/PG/1999
Tanggal 23 September 1999
Nomor urut : 17

3000 070 013141

FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS AIRLANGGA

Februari, 2000



LEMBAGA PENELITIAN

1. Puslit Pembangunan Regional.
2. Puslit Obat Tradisional
3. Puslit Pengembangan Hukum
4. Puslit Lingkungan Hidup (5995718)
5. Puslit Pengembangan Gizi (5995720)
6. Puslit/Studi Wanita (5995722)
7. Puslit Olahraga
8. Puslit Bioenergi
9. Puslit Kependudukan dan Pembangunan (5995719)
10. Puslit/Kesehatan Reproduksi

Kampus C Unair, Jl. Mulyorejo Surabaya 60115 Telp. (031) 5995246, 5995248, 5995247 Fax. (031) 5995346
E-mail: lpunair @ rad.net.id - http://www.geocities.com/Athens/Olympus/6223

IDENTITAS DAN PENGESAHAN
LAPORAN AKHIR HASIL PENELITIAN

1. a. Judul Penelitian : Uji Mutu Tablet Glibenklamid 5 mg yang Beredar
- b. Macam Penelitian : Fundamental, Terapan, Pengembangan, Institusional
- c. Katagori Penelitian : I II III IV
2. Kepala Proyek Penelitian
 - a. Nama Lengkap dan Gelar : Dra. Budi Suprapti, M.Si.
 - b. Jenis Kelamin : W a n I t a
 - c. Pangkat/Golongan dan NIP: Penata (Gol. III/c) 131 653 447
 - d. Jabatan Sekarang : Staf Pengajar
 - e. Fakultas/Puslit/Jurusan : Farmasi/Farmasetika
 - f. Univ./Inst. /Akademi : Universitas Airlangga
 - g. Bidang Ilmu Yang Diteliti : Biofarmasetika
3. Jumlah Tim Peneliti : 5 (lima) orang
4. Lokasi Penelitian : Fakultas Farmasi Universitas Airlangga
5. Kerjasama dengan Instansi Lain
 - a. Nama Instansi : -
 - b. A l a m a t : -
6. Jangka Waktu Penelitian : 5 (lima) bulan
7. Biaya Yang Diperlukan : 3.000.000,00
8. Seminar Hasil Penelitian
 - a. Dilaksanakan Tanggal : 18 April 2000
 - b. Hasil Penelitian : Baik Sekali Baik Sedang Kurang

Surabaya, 18 April 2000



Mengetahui/Mengesahkan :

a.n. Rektor

Ketua Lembaga Penelitian,

Prof. Dr. Noor Cholies Zaini

NIP. 130 355 372

RINGKASAN

UJI MUTU TABLET GLIBENKLAMIDA 5 MG YANG BEREDAR

**(Budi Suprapti, Siti Sjamsiah, Didik Hasmono, Yulistiani,
Bambang Subakti Zulkarnain, 45 halaman)**

Suatu produk obat dapat berbeda dari produk pabrik lain dalam hal bahan baku, komposisi/formula, serta fabrikasinya. Perbedaan tersebut dapat menyebabkan perbedaan dalam pelepasan bahan obat dari sediaan yang akhirnya akan berpengaruh pada efikasi/kemanjuran produk tersebut.

Pada pemakaian peroral, ada dua tahap penentu untuk sampainya obat dalam sirkulasi sistemik yakni pelarutan (disolusi) obat dalam cairan saluran cerna dan penembusan obat lewat membran sel saluran cerna. Untuk obat dengan kelarutan dalam air kecil, diantaranya glibenklamida, disolusi obat dari sediaan merupakan tahap penentu terjadinya absorpsi.

Selain hal di atas, glibenklamida merupakan obat antidiabetika poten dengan dosis kecil mempunyai masalah dalam jaminan keseragaman kandungan obat dalam setiap tabletnya. Produk tablet glibenklamida diharapkan mempunyai profil disolusi yang optimum, melepaskan, melarutkan obat dalam jumlah tertentu sehingga memberikan efek optimal. Profil disolusi yang kecil dapat mengakibatkan efek tidak tercapai, sedang profil disolusi besar dan cepat dapat menyebabkan efek hipoglikemi mendadak yang merugikan dan membahayakan.

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui mutu tablet glibenklamida 5 mg yang beredar dengan menggunakan parameter keseragaman kandungan dan efisiensi disolusi.

Penelitian dilakukan pada 6 produk tablet glibenklamida yang beredar yakni produk PMA(A, B), PMDN (C, D), Generik(E, F) dengan pembanding produk innovator (A). Uji keseragaman kandungan dilakukan sesuai prosedur Farmakope Indonesia Edisi IV, 1995,

sedangkan uji disolusi dilakukan dengan menggunakan metode *paddle* , media dapar fosfat pH 7,4 (Blume, 1993).

Hasil uji keseragaman kandungan menunjukkan produk A, B, F memenuhi persyaratan , sedang produk C, D, E mempunyai keseragaman kandungan lebih besar dari persyaratan. Hasil uji disolusi menunjukkan ada perbedaan profil disolusi ke lima produk terhadap produk A. Penyimpangan jumlah glibenklamida terlarut 90 menit produk B, C, D, E, F terhadap A berturut-turut -7,06%, -45,67%, -45,67%, -46,99%. +26,99%, +20,97%. Analisis statistik (ANAVA dan Tuckey HSD $\alpha = 0,05$) terhadap harga efisiensi disolusi 90 menit (ED_{90}) menunjukkan ada perbedaan bermakna ED_{90} ke lima produk dari produk pembanding A.

Dari data keseragaman kandungan dan disolusi tersebut dapat disimpulkan ada perbedaan mutu tablet glibenklamida 5 mg yang diteliti. Disarankan hasil penelitian dapat diinformasikan pada instansi terkait dengan pengawasan mutu untuk peningkatan/perbaikan mutu produk.

KATA PENGANTAR

Puji syukur kami panjatkan kepada Allah SWT atas segala rakhmat, taufik dan hidayahNya sehingga penelitian ini dapat terselesaikan. Pada kesempatan ini kami sampaikan terima kasih kepada :

1. Ketua Lembaga Penelitian Unair yang telah menyediakan dana DIK SUPLEMEN-UNAIR periode 1999/2000 untuk melaksanakan penelitian dengan baik.
2. Kepala Laboratorium Dasar Bersama yang telah memberikan fasilitas alat disolusi
3. Pimpinan Fakultas Farmasi Unair, Kepala Laboratorium Biofarmaseutika-Farmakokinetika dan Kepala Laboratorium Teknologi Farmasi Fakultas Farmasi Unair yang telah memberikan fasilitas penelitian.
4. Semua pihak yang telah memberikan bantuan dalam menyelesaikan penelitian ini.

Semoga Allah SWT selalu melimpahkan rakhmat atas segala kebaikan dan bantuan yang diberikan. Kami berharap semoga penelitian ini memberikan informasi yang bermanfaat.

Surabaya, April 2000

Penyusun

DAFTAR ISI

	Halaman
LEMBAR IDENTITAS DAN PENGESAHAN	ii
RINGKASAN	iii
KATA PENGANTAR	v
DAFTAR ISI	vi
DAFTAR TABEL	viii
DAFTAR GAMBAR/ILUSTRASI	ix
DAFTAR LAMPIRAN	x
I. PENDAHULUAN	1
II. TINJAUAN PUSTAKA	3
2.1. Disolusi	3
2.2. Glibenklamida.....	7
III. TUJUAN DAN MANFAAT PENELITIAN.....	9
3.1. Tujuan Penelitian.....	9
3.2. Manfaat Penelitian.....	9
IV. METODE PENELITIAN	10
4.1. Bahan.....	10
4.2. Alat.....	10
4.3. Penentuan Sampel.....	11
4.4. Keseragaman Kandungan.....	11
4.4.1. Pembuatan Baku Kerja.....	11
4.4.2. Penentuan Panjang Gelombang Maksimum.....	12
4.4.3. Pembuatan Kurva Baku.....	12
4.4.4. Penetapan Keseragaman Kandungan.....	12
4.5. Uji disolusi.....	13
4.5.1. Pembuatan Dapar Fosfaat pH 7,4.....	13

4.5.2.	Pembuatan Larutan Baku Kerja.....	13
4.5.3.	Penentuan Panjang Gelombang Maksimum.....	14
4.5.4.	Pembuatan Kurva Baku.....	14
4.5.5.	Uji Disolusi dengan menggunakan Metode <i>Paddle</i> dalam Media Dapar Fosfat pH 7,4.....	14
4.5.6.	Data dan Analisis Hasil.....	15
4.6.1.	Keseragaman Kandungan.....	15
4.6.2.	Uji Disolusi.....	15
V.	HASIL DAN PEMBAHASAN	17
5.1.	Keseragaman Kandungan.....	17
5.1.1.	Penentuan Panjang Gelombang Maksimum.....	17
5.1.2.	Pembuatan Kurva Baku.....	17
5.1.3.	Pemeriksaan Keseragaman Kandungan.....	18
5.2.	Uji Disolusi Tablet Glibenklamida.....	20
5.2.1.	Penentuan Panjang Gelombang Maksimum.....	20
5.2.2.	Pembuatan Kurva Baku.....	20
5.2.3.	Jumlah Glibenklamida Terlarut dalam Media Disolusi.....	21
5.2.4.	Harga AUC dan ED ₉₀	22
5.2.5.	Waktu Glibenklamida Terlarut 50% (T _{50%}).....	22
5.2.6.	Analisis Statistik Data ED ₉₀ Tablet Glibenklamida.....	22
5.3.	Pembahasan.....	33
VI.	KESIMPULAN DAN SARAN	37
6.1.	Kesimpulan.....	37
6.2.	Saran.....	37
	DAFTAR PUSTAKA	38
	LAMPIRAN	40

DAFTAR TABEL

Tabel 5.1. Serapan larutan baku kerja glibenklamida dalam pelarut asam klorida metanol 0,1 M	17
Tabel 5.2. Harga keseragaman kandungan tablet glibenklamida produk A, B, C, D,E,F ...	19
Tabel 5.3. Serapan larutan baku kerja glibenklamida dalam pelarut dapar fosfat pH 7,4....	20
Tabel 5.4. Jumlah glibenklamida yang terlarut dalam media disolusi dari produk A	23
Tabel 5.5. Jumlah glibenklamida yang terlarut dalam media disolusi dari produk B	24
Tabel 5.6. Jumlah glibenklamida yang terlarut dalam media disolusi dari produk C	25
Tabel 5.7. Jumlah glibenklamida yang terlarut dalam media disolusi dari produk D	26
Tabel 5.8. Jumlah glibenklamida yang terlarut dalam media disolusi dari produk E	27
Tabel 5.9. Jumlah glibenklamida yang terlarut dalam media disolusi dari produk F	28
Tabel 5.10. Harga penyimpangan glibenklamida terlarut tiap waktu (% antara produk B, C, D, E, F terhadap produk pembandingan A	29
Tabel 5.11. Harga area bawah kurva (AUC) glibenklamida terlarut produk A-F	30
Tabel 5.12. Harga efisiensi disolusi 90 menit (ED ₉₀) dari produk glibenklamida A-F	31
Tabel 5.13. Hasil analisis statistik harga area bawah kruva hasil uji disolusi tablet glibenklamida dengan metode "Anova Completely Randomized Design".....	32
Tabel 5.14. Selisih harga rata-rata ED ₉₀ antar produk Glibanklamida A-F	32

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Proses disolusi dari bentuk sediaan padat.....	4
Gambar 2.2. Model fisikal proses disolusi bentuk sediaan padat.....	4
Gambar 5.1. Kurva baku glibenklamida dalam pelarut asam klorida methanol 0,1 M.....	18
Gambar 5.2. Kurva baku glibenklamida dalam pelarut dapar fosfat pH 7,4.....	21
Gambar 5.3. Kurva jumlah kumulatif rata-rata glibenklamida terlarut vs waktu dari produk A, B, C, D, E dan F.....	29

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Panjang Gelombang Maksimum Glibenklamida pada Konsentrasi 80 dan 120 ppm dalam pelarut Asam Klorida Metanl 0,1M.....	40
Lampiran 2. Panjang Gelombang Maksimum Glibenklamida pada Konsentrasi 4 dan 6 ppm dalam pelarut Dapar fosfat pH 7,4.....	41
Lampiran 3. Prinsip perhitungan Harga Area Bawah Kurva (AUC) Hasil Uji Disolusi.....	42
Lampiran 4. Tabel Koefisien Korelasi.....	43
Lampiran 5. Tabel Distribusi F pada $\alpha = 0,05$	44
Lampiran 6. Tabel harga q pada $\alpha = 0,05$	45

BAB I PENDAHULUAN



Di pasaran satu jenis obat dapat tersedia dalam berbagai merk atau nama dagang, yang diproduksi oleh berbagai pabrik obat. Satu produk obat dapat berbeda dari produk pabrik lain dalam hal bahan baku, komposisi/formula, serta fabrikasinya. Perbedaan tersebut dapat menyebabkan perbedaan dalam pelepasan bahan obat dari sediaan yang akhirnya akan berpengaruh pada efikasi/kemanjuran produk tersebut (Abdou 1989; Blanchard 1979)

Pada pemakaian produk tablet peroral, suatu obat untuk sampai dalam sirkulasi sistemik harus melalui tahapan : 1. Disintegrasi yang diikuti pelepasan bahan obat dari sediaan. 2. Pelarutan (disolusi) obat dalam media "aqueous". 3. Absorpsi bahan obat melalui membran sel. Untuk obat dengan kelarutan dalam air kecil disolusi obat dari sediaan merupakan tahap penentu terjadinya absorpsi (Shargel 1999).

Selain masalah bahan baku, formula, cara fabrikasi dan disolusi, masalah lain dalam mutu obat adalah jaminan keseragaman kandungan obat dalam setiap tablet, terutama obat poten dengan dosis kecil antara lain glikosida digitalis, golongan steroid dan obat antidiabet oral (Karam 1995, Lachman 1994, Jong 1984).

Glibenklamida merupakan obat antidiabet yang poten (potensi 200 kali tolbutamid) dengan dosis kecil pada setiap tablet dan merupakan obat yang sulit larut dalam air (1 gram dalam lebih dari 10.000 ml air) (FI ed. IV). Produk tablet glibenklamida diharapkan mempunyai profil disolusi yang optimum, dapat melepaskan, melarutkan obat dalam jumlah tertentu sehingga memberikan efek yang optimal. Profil disolusi yang kecil

dapat mengakibatkan efek tidak tercapai, sedang profil disolusi yang besar dan cepat dapat menyebabkan terjadi efek hipoglikemi yang mendadak yang merugikan dan membahayakan penderita (Speight 1996, Handoko 1995). Disolusi tablet glibenklamida merupakan hal yang menarik karena hasil uji disolusi tablet glibenklamid dari berbagai negara sebanyak 142 produk (diantaranya Jerman, Austria, Jepang, termasuk dua produk dari Indonesia), menunjukkan ada variasi sangat besar dari profil disolusinya (Blume 1993).

Di Indonesia saat ini beredar tidak kurang dari 12 nama dagang tablet glibenklamida yang diproduksi oleh industri farmasi yang berbeda, dengan variasi harga yang cukup besar (ISO 1998). Tablet yang beredar tersebut diperkirakan dapat memberikan mutu yang bervariasi disebabkan oleh perbedaan bahan baku, formula, metode fabrikasi. Oleh karena itu dengan melakukan uji disolusi tablet glibenklamid yang beredar diharapkan dapat digunakan sebagai salah satu upaya pengawasan mutu dan menjamin keamanan produk tersebut.

BAB II

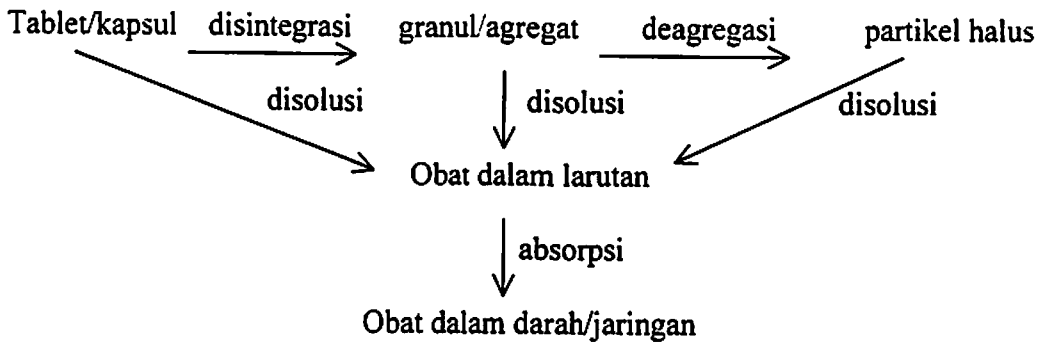
TINJAUAN PUSTAKA

2.1. DISOLUSI

Studi disolusi obat in vitro berguna untuk memantau stabilitas produk obat, sebagai pengendali proses pembuatan dan memberikan prediksi yang berharga keberadaan obat dalam tubuh. Oleh karena itu uji disolusi merupakan salah satu uji penting dalam pengendalian mutu sediaan obat. Uji disolusi menjadi bagian dalam prosedur pengendalian mutu standard untuk produk obat. Sebagai contoh, USP XXIII telah memisahkan dan membedakan persyaratan uji disolusi dua kapsul fenitoin Na yang mempunyai mekanisme pelepasan berbeda (Shargel 1999).

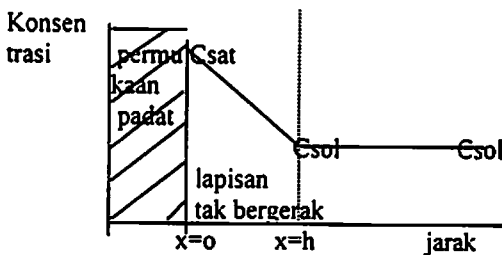
Disolusi adalah proses melarutnya zat padat dalam suatu pelarut. Sedangkan laju disolusi adalah jumlah zat aktif (obat) yang larut per unit waktu di bawah kondisi standard tertentu. Disolusi zat aktif dari bentuk sediaan padat ditentukan oleh sifat fisikokimia zat aktif murni dan excipien, proses pembasahan bentuk sediaan, penetrasi ke media disolusi, disintegrasi, dan deagregasi sebelum obat diabsorpsi ke dalam tubuh (Banakar 1992, Martin 1993).

Pada gambar 3.1 Wagner memberikan ilustrasi proses disolusi dari sediaan padat. Dari skema terlihat bahwa disolusi merupakan tahap penentu laju sebelum zat aktif berada dalam tubuh. Untuk obat yang mudah larut dalam air, disolusi cenderung lebih cepat dan sebagai tahap penentu laju adalah absorpsi melalui membran pencernaan. Sebaliknya untuk obat yang sukar larut dalam air tahap penentu laju adalah disintegrasi sediaan padat dan disolusi zat aktif (Banakar 1992, Shargel 1993).



Gambar 2.1. Proses disolusi dari bentuk sediaan padat

Disolusi merupakan proses transfer massa sebagai akibat pelepasan dan pemindahan molekul terlarut pada permukaan padat. Bila partikel dicelupkan dalam suatu cairan, partikel akan mulai melarut dan dikelilingi oleh film tak bergerak dari pelarut yang tebalnya h dan akan bergantung pada kondisi pengadukan, h akan semakin tipis dengan pengadukan yang semakin kuat. Dengan bertambahnya jarak dari permukaan konsentrasi zat terlarut semakin menurun sehingga menimbulkan gradien konsentrasi sepanjang lapisan yang setara dengan $(C_{sat}-C_{sol})$. Bila digambarkan model fisik proses disolusi bentuk sediaan padat adalah sebagai berikut :



Gambar 2.2. Model fisik proses disolusi bentuk sediaan padat

Berdasarkan hukum difusi Fick dan model pada gambar 3.2, Noyes-Whitney membuat rumus laju disolusi :

$$dC/dt = DS/Vh (C_{sat}-C_{sol})$$

dC/dt adalah laju disolusi, D koefisien difusi, S luas permukaan zat padat. V volume media disolusi, h tebal lapisan difusi, C_{sat} konsentrasi jenuh zat terlarut dan C_{sol} konsentrasi zat terlarut pada waktu tertentu. Dari rumus di atas tampak bahwa laju disolusi dipengaruhi oleh luas permukaan zat padat, koefisien difusi, tebal lapisan difusi, volume media disolusi serta gradien konsentrasi. Pada keadaan kesetimbangan pemindahan/transfer massa dari permukaan zat terlarut merupakan perbandingan koefisien difusi dan tebal lapisan difusi. Sehingga dapat dinyatakan bahwa disolusi merupakan kesetimbangan partikel terlarut yang meninggalkan dan memasuki permukaan bergantung pada konsentrasi zat terlarut sekitar permukaan yang melarut (Banakar 1992, Martin 1993).

Faktor-faktor yang mempengaruhi laju disolusi dari sediaan padat meliputi : faktor yang berkaitan dengan sifat fisikokimia zat aktif (polimorfisme, keadaan kristal, ukuran partikel,dll); faktor yang mempengaruhi proses pembuatan dan faktor teknologi (pelarutan, pencampuran, metode granulasi,dll); faktor formulasi (jenis eksipien yang digunakan, misalnya disintegran, pengikat, pelincir, surfaktan, dll) (Banakar 1992).

Uji disolusi *in vitro* menentukan laju dan keberadaan disolusi obat dalam media yang mengandung air dengan adanya satu atau lebih eksipien dalam produk obat. Masalah keberadaan obat dalam tubuh (bioavailabilitas) mungkin tidak tercakup dalam media disolusi yang digunakan, namun pemilihan metode disolusi yang sesuai (rancangan alat, ukuran dan bentuk labu disolusi, volume dan komposisi media disolusi, temperatur, kecepatan pengadukan, dll) dapat mengungkapkan masalah yang berbeda untuk masing-masing formulasi obat (Shargel 1999). Salah satu parameter

penting dalam evaluasi disolusi *in vitro* adalah efisiensi disolusi (ED), yaitu luas daerah bawah kurva disolusi sampai waktu tertentu t yang dinyatakan sebagai prosentase terhadap luas daerah segi empat yang digambarkan dengan disolusi 100% pada waktu sama dengan rumus sebagai berikut:

$$ED (\%) = \int_0^t y \, dt / y_{100} t \times 100$$

$$\int_0^t y \, dt = (t_n - t_{n-1}) \left(\frac{C_n + C_{n-1}}{2} \right)$$

C_n adalah konsentrasi obat (%) yang terlarut pada waktu t_n . Dengan demikian perbedaan ED dapat digunakan untuk memprediksi mutu suatu produk obat. (Banakar 1992, Ritzchell 1992).

Pada dekade terakhir ini, perhatian utama industri dan FDA di Amerika adalah mengenai SUPAC ("Sale-up & Post-Approval Changes), yaitu beberapa perubahan dalam suatu produk obat setelah diizinkan pemasarannya. Bila industri farmasi membuat beberapa perubahan dalam formulasi (misalnya bahan baku obat dan eksipien), "scale-up" formulasi untuk memperbesar ukuran batch, dan melakukan perubahan: proses, peralatan, tempat pembuatan dan pengemasan, maka perubahan-perubahan ini dapat mempengaruhi identitas, kekuatan, kemurnian, mutu, keamanan dan kemanjuran produk obat yang telah diizinkan. Oleh karena itu FDA memberikan pedoman untuk melakukan beberapa uji meliputi: kimia, pembuatan dan pengendalian untuk masing-masing tingkat perubahan; serta uji disolusi *in vitro* dan uji bioekivalensi sesuai dengan tingkat perubahannya sehingga mutu dan "performance" produk obat

tetap terjamin. Oleh karena itu uji disolusi merupakan uji penting dalam pengendalian mutu suatu produk. (Shargel 1999).

2.2. GLIBENKLAMIDA

Glibenklamida merupakan turunan sulfonilurea dengan nama kimia 1-(4-{2-(5-kloro-2-metoksibenzamido)etil}Benzenasulfonyl]-3-siklo heksilurea, dengan berat molekul 494,0 dan pKa 5,3. Glibenklamida merupakan serbuk halus warna putih atau hampir putih, tidak berbau, hampir tak berasa dan praktis tidak larut dalam air (FI ed.IV). Dari karakterisasi sifat fisiko kimia dilaporkan glibenklamida mempunyai bentuk kristal dengan dua polimorf dan dua pseudo polimorf (Pharm.Codex 1994).

Glibenklamida diabsorpsi dengan baik melalui usus sehingga dapat diberikan melalui oral. Glibenklamida terdistribusi ke seluruh cairan ekstrasvaskular, 70-90% terikat oleh protein plasma terutama albumin (Handoko 1995). Glibenklamida dimetabolisme dalam hati menghasilkan metabolit yang kurang aktif, mempunyai waktu paro 6-10 jam, klirens 5,5 L/70 kg BB. Glibenklamida diekskresi 50% melalui urin, 50% lewat empedu - faeces (Speight 1996, Martindale 1993).

Glibenklamida memberikan efek menurunkan kadar gula darah melalui perangsangan sekresi insulin dari sel β pancreas. Sifat perangsangan ini berbeda dengan peranan oleh glukosa karena saat hiperglikemia gagal merangsang sekresi insulin dalam jumlah yang mencukupi, sedangkan glibenklamida masih mampu merangsang sekresi insulin. Oleh karena itu glibenklamida bermanfaat bagi penderita diabetes mellitus tipe II yang pankreasnya masih mampu memproduksi insulin. Pada

dosis tinggi glibenklamida menghambat degradasi insulin oleh hati. Dosis awal glibenklamida 2,5-5 mg/hari dan peningkatan dosis maksimal 20 mg/hari (Speight 1996; Handoko 1995)

Glibenklamida mempunyai efek samping meliputi gangguan saluran cerna, kulit, hematologik, system syaraf pusat, mata dan lain sebagainya. Gangguan pada saluran cerna berupa mual, diare, sakit perut, hipersekresi asam lambung yang kadang-kadang terasa seperti "pirosis substernal" didaerah jantung. Gejala ini dapat dikurangi dengan menurunkan dosis, memberikan bersama makanan, atau membagi obat dalam beberapa dosis. Gangguan syaraf pusat berupa vertigo, bingung, dan ataksia. Gangguan hematologik berupa leukopenia dan agranulositosis (Handoko 1995).

Hipoglikemia dapat terjadi pada penderita yang tidak mendapat dosis tidak tepat, tidak makan cukup, atau dengan gangguan fungsi hepar dan/atau ginjal. Kecenderungan hipoglikemia pada lansia disebabkan oleh mekanisme kompensasi berkurang atau asupan makanan yang cenderung kurang.

Efek menurunkan gula darah dari glibenklamida dapat ditingkatkan oleh insulin, alkohol, fenformin, salisilat dosis besar, fenilbutazon, oksifenbutazon, probenesid, dikumarol, kloramfenikol, penghambat MAO , propanolol, guanetidin, anabolic steroid, fenfluramin dan klofibrat (Handoko 1995).

BAB III

TUJUAN DAN MANFAAT PENELITIAN

3.1. Tujuan penelitian

Melakukan uji mutu tablet glibenklamida 5 mg yang beredar di pasaran dengan menggunakan pembandingan produk tablet glibenklamida innovator dengan menggunakan parameter efisiensi disolusi dan keseragaman kandungan.

3.2. Manfaat penelitian

- Merupakan salah satu upaya membantu pengawasan mutu
- Memberi informasi instansi terkait (pemerintah dan industri farmasi) yang berwenang dalam pengawasan mutu obat yang beredar, sehingga terjalin kerja sama antara Perguruan Tinggi dengan pihak luar Perguruan Tinggi.

BAB IV

METODE PENELITIAN

4.1. Bahan

- Serbuk glibenklamida murni (Holy Pharma)
- Produk tablet glibenklamida 5 mg yang beredar (enam macam)
- Kalium dihidrogenfosfat, p.a (E.Merck)
- Natrium hidroksida, p.a (E.Merck)
- Asam klorida, p.a. (E.Merck)
- Metanol, p.a.
- Aquadest

4.2. Alat

- Alat uji disolusi dengan metode "paddle"(Hanson dissolution test station tipe SR 2)
- Double beam spectrophotometer uv-vis type HP 8452 A- (Diode Array)
- pH meter Beckman 05721
- Neraca analitik merk Shimadzu (Direct reading micro balance) type LM-20
- Filter holder diameter 13 mm
- Kertas saring whatman diameter 13 mm, ukuran pori 0,45 μm
- Alat-alat gelas

4.3. Penentuan sampel

Produk tablet glibenklamida 5 mg diproduksi oleh tidak kurang 12 industri farmasi yang dapat digolongkan menjadi :

- A. Produk industri farmasi PMA (penanaman Modal Asing) yang terdiri dari 3 produk.
- B. Produk industri farmasi PMDN (penanaman Modal Dalam Negeri) yang terdiri dari 7 produk.
- C. Produk industri farmasi BUMN (Badan Usaha Milik Negara) yang terdiri dari 2 produk.

Harga antar produk glibenklamida tersebut sangat bervariasi dengan pengelompokan harga termahal ke termurah adalah produk PMA, PMDN kemudian Generik. Untuk penelitian ini diambil enam produk tablet glibenklamida sebagai berikut:

1. Dua macam produk paten dari industri PMA (produk A dan B)
2. Dua macam produk paten dari industri PMDN (Produk C dan D)
3. Dua produk generik industri farmasi BUMN (produk E dan F)

Dari masing-masing produk tersebut diambil sejumlah sampel dengan nomor batch sama

4.4. Keseragaman Kandungan

4.4.1. Pembuatan Larutan Baku Kerja Glibenklamida

Ditimbang teliti 10,0 mg serbuk glibenklamida murni, kemudian dilarutkan dalam asam klorida methanol 0,1 M dan ditambahkan pelarut sampai tepat 50,0 ml. Diperoleh larutan baku induk glibenklamida 200 ppm Dari larutan baku induk , dibuat larutan baku kerja

dengan konsentrasi 60,80,100, 120 ppm dengan cara mengencerkan larutan baku induk dengan asam klorida methanol 0,1 M.

4.4.2. Penentuan Panjang Gelombang Maksimum

Penentuan panjang gelombang maksimum glibenklamida pada spektrofotometer dilakukan dengan mengamati nilai serapan dari larutan baku kerja pada panjang gelombang antara 200 nm sampai dengan 400 nm. Dari hasil pengamatan tersebut ditentukan panjang gelombang maksimum.

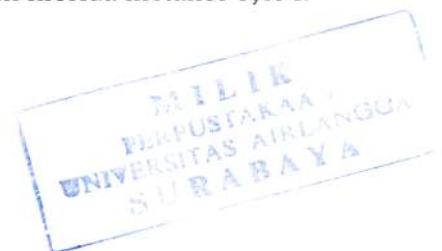
4.4.3. Pembuatan Kurva Baku

Setiap larutan baku kerja diamati serapannya pada panjang gelombang maksimum. Kemudian dibuat kurva hubungan antara nilai serapan terhadap konsentrasi larutan baku dan ditentukan persamaan garisnya. Persamaan garis dari kurva baku ini selanjutnya digunakan untuk menghitung kadar glibenklamida sampel.

4.4.4. Penetapan keseragaman kandungan

Dari sampel masing-masing produk diambil sepuluh tablet , kemudian ditetapkan kadar tablet satu persatu sesuai cara penetapan kadar (F.I. ed. IV). Cara penetapan kadar tablet glibenklamida adalah sebagai berikut :

- Satu tablet diserbukkan, kemudian dihangatkan dengan 10 ml asam klorida metanol 0,1 M lalu disentrifus dan diambil filtratnya..
- Ekstraksi diulangi tiga kali, tiap kali dengan 10 ml asam klorida metanol 0,1M.



- Kumpulan ekstrak tersebut didinginkan, ditambahkan asam klorida metanol 0,1 M hingga 50,0 ml.
- Mengukur serapan pada panjang gelombang maksimum lebih kurang 300 nm kemudian menghitung mg dari glibenklamida; serapan jenis pada panjang gelombang maksimum lebih kurang 300 nm adalah 63.

Persyaratan keragaman kandungan dipenuhi jika jumlah glibenklamida dalam setiap tablet dari sepuluh tablet tersebut terletak antara 95,0% hingga 105,0% dari yang tertera pada etiket.

4.5. Uji Disolusi

4.5.1. Pembuatan Larutan Dapar Fosfat pH 7,4

Ditimbang teliti 68,05 gram kalium dihidrogenfosfat anhidrat dan 15,64 natrium hidroksida, kemudian dilarutkan dalam aquadest sampai 10 liter. Selanjutnya pH larutan diukur dengan pH meter.

4.5.2. Pembuatan Larutan Baku Kerja Glibenklamida

Ditimbang teliti 10,0 mg serbuk glibenklamida murni, kemudian dilarutkan dalam larutan dapar fosfat pH 7,4 dan ditambahkan sampai tepat 100,0 ml. Diperoleh larutan baku induk glibenklamida 100 ppm. Dari larutan baku induk dibuat larutan baku kerja dengan konsentrasi 0,4; 1,0; 2,0; 3,0; 4,0; 5,0; 6,0 ppm dengan cara mengencerkan larutan baku induk dengan larutan dapar fosfat pH 7,4.

4.5.3. Penentuan Panjang Gelombang Maksimum

Penentuan panjang gelombang maksimum glibenklamida pada spektrofotometer dilakukan dengan mengamati nilai serapan dari larutan baku kerja pada panjang gelombang antara 200 nm sampai dengan 300 nm . Dari hasil pengamatan tersebut ditentukan panjang gelombang maksimum.

4.5.4. Pembuatan Kurva Baku

Setiap larutan baku kerja diamati serapannya pada panjang gelombang maksimum. Kemudian dibuat kurva hubungan antara nilai serapan terhadap konsentrasi larutan baku dan ditentukan persamaan garisnya. Persamaan garis dari kurva baku ini selanjutnya digunakan untuk menghitung kadar glibenklamida sampel.

4.5.5. Uji Disolusi Tablet Glibenklamida Dengan Menggunakan Alat "Paddle" Dalam Media Larutan Dapar Fosfat pH 7,4(Blume 1993)

- Mengisi bejana dengan larutan dapar fosfat pH 7,4 sebanyak 900 ml dan mengatur suhu pada $37 \pm 0,5$ °C
- Mengatur "paddle" ke dalam bejana dengan jarak antara paddle dan dasar bejana $2,5 \pm 2,0$ mm.
- Memasukkan tablet glibenklamida ke dalam bejana dan memutar "paddle" dengan kecepatan 75 rpm.

- Mengambil alikot pada waktu 1, 10, 20, 30, 60,90 menit setelah tablet dimasukkan, masing-masing sebanyak 5,0 ml. Pada setiap pengambilan alikot, volume media yang diambil diganti dengan larutan dapar fosfat pH 7,4 sama banyak.
- Mengukur serapan pada panjang gelombang maksimum.
- Memasukkan data serapan ke dalam persamaan kurva baku sehingga diperoleh konsentrasi glibenklamida yang terlarut setiap interval waktu.
- Uji disolusi dilakukan pada setiap produk dengan replikasi sebanyak enam kali.

4.6. Data dan Analisisnya

4.6.1. Keseragaman Kandungan

Dari tahapan kerja 4.3.2 akan diperoleh data keseragaman kandungan yang meliputi harga rata-rata dan koefisien variasinya serta akan diketahui apakah memenuhi persyaratan keseragaman kandungan untuk tablet glibenklamida yakni antara 95,0% hingga 105,0% dari yang tertera pada etiket.

4.6.2. Uji Disolusi

Dari uji disolusi akan diperoleh data sebagai berikut :

A. Jumlah glibenklamida terlarut pada waktu tertentu

Pada perhitungan kadar glibenklamid terlarut tiap waktu digunakan persamaan Wurster sebagai koreksi untuk pengambilan sample sebelumnya (Wurster 1965). Persamaan Wurster adalah sebagai berikut:

$$C_n = C_n' + \frac{a}{b} \cdot \sum_{s=1}^n C_s$$

C_n adalah kadar sebenarnya setelah dikoreksi, C_n' kadar hasil perhitungan nilai serapan duplikan, C_s kadar terbaca dari sample sebelumnya, a volume sample yang diambil dan b volume media disolusi.

B. Efisiensi disolusi

Efisiensi disolusi diperoleh dari perbandingan luas bawah kurva disolusi terhadap luas segiempat 100% terlarut pada waktu tertentu (Banakar 1992)

C. Waktu terlarut 50%

Dari kurva prosentase glibenklamida terlarut vs waktu, ditentukan waktu yang dibutuhkan untuk 50% glibenklamida terlarut dalam media disolusi.

D. Analisis Statistik

Analisis statistik terhadap harga ED_{90} dilakukan dengan metode Anova Completely Randomized Design (Anova CRD) dengan $\alpha = 0,05$ (Daniel 1993). Bila hasil uji menunjukkan ada perbedaan yang bermakna analisis dilanjutkan dengan uji Tuckey's HSD untuk mengetahui adanya perbedaan antar produk..

BAB V

HASIL DAN PEMBAHASAN

5.1. KESERAGAMAN KANDUNGAN

5.1.1. *Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Glibenklamida dalam Pelarut Asam Klorida Metanol 0,1 M*

Panjang gelombang maksimum glibenklamida dalam pelarut asam klorida metanol 0,1 M yang diperoleh 300,96 nm (Lampiran 1).

5.1.2. *Pembuatan Kurva Baku*

Hasil serapan larutan baku kerja glibenklamida dalam pelarut asam klorida metanol 0,1 M ada pada Tabel 5.1. Kurva baku glibenklamida dalam pelarut asam klorida metanol 0,1 M ditunjukkan dalam Gambar 5.1.

Tabel 5.1. Serapan larutan baku kerja glibenklamida dalam asam klorida metanol 0,1 M

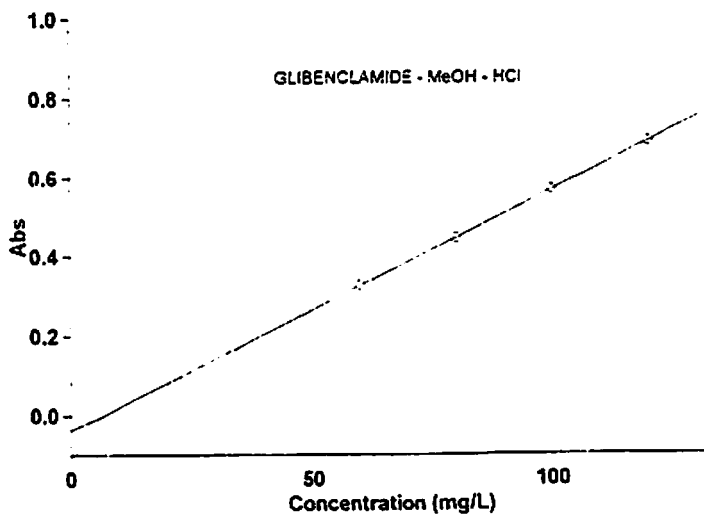
No	Kadar (ppm) [X]	Serapan [Y]
1	60	0,3250
2	80	0,4448
3	100	0,5665
4	120	0,6875

Persamaan regresi yang diperoleh adalah

$$Y = BX + A$$

$$Y = 0,00605X - 0,03829$$

$$r_{\text{hitung}} = 0,99999 \quad (r_{\text{tabel}} = 0,878; \text{db} = 3; \alpha = 0,05)$$



Gambar 5.1. Kurva baku glibenklamida dalam pelarut asam klorida metanol 0,1 M

5.1.3. Pemeriksaan Keseragaman Kandungan Tablet Glibenklamida

Hasil pemeriksaan keseragaman kandungan tablet glibenklamida produk A, B, C, D, E, dan F serta harga rata-rata dan koefisien variasinya dapat dilihat pada Tabel 5.2.

Tabel 5.2. Kandungan tablet glibenklamida produk A, B, C, D, E, dan F serta harga rata-rata dan koefisien variasinya

Replikasi	Produk A	Produk B	Produk C	Produk D	Produk E	Produk F
1	5,03	5,08	5,54	5,28	5,11	5,25
2	5,18	5,05	5,65	5,24	5,26	5,19
3	5,12	5,12	5,55	5,25	5,40	5,16
4	4,99	5,19	5,33	5,27	5,40	5,12
5	5,03	5,07	5,30	5,21	5,06	5,24
6	4,95	5,12	5,38	5,36	5,27	5,15
7	5,14	5,11	5,39	5,20	5,27	5,11
8	5,03	5,02	5,45	5,33	5,25	5,11
9	5,00	5,10	5,57	5,27	5,17	5,11
10	5,06	5,03	5,38	5,24	5,38	5,14
Rata-rata (mg)	5,05	5,09	5,45	5,28	5,26	5,16
KV(%)	1,42	0,98	2,15	1,14	2,24	1,02

5.2. UJI DISOLUSI TABLET GLIBENKLAMIDA

5.2.1. Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Glibenklamida dalam Pelarut Dapar Fosfat pH 7,4

Panjang gelombang maksimum glibenklamida dalam pelarut dapar fosfat pH 7.4 diperoleh 226,08 nm (Lampiran 2)

5.2.2. Pembuatan Kurva Baku

Hasil serapan larutan baku kerja glibenklamida dalam pelarut dapar fosfat pH 7.4 ada pada Tabel 5.3. Kurva baku glibenklamida dalam pelarut dapar fosfat pH 7.4 ditunjukkan dalam Gambar 5.2.

Tabel 5.3. Serapan larutan baku kerja glibenklamida dalam pelarut dapar fosfat pH 7,4.

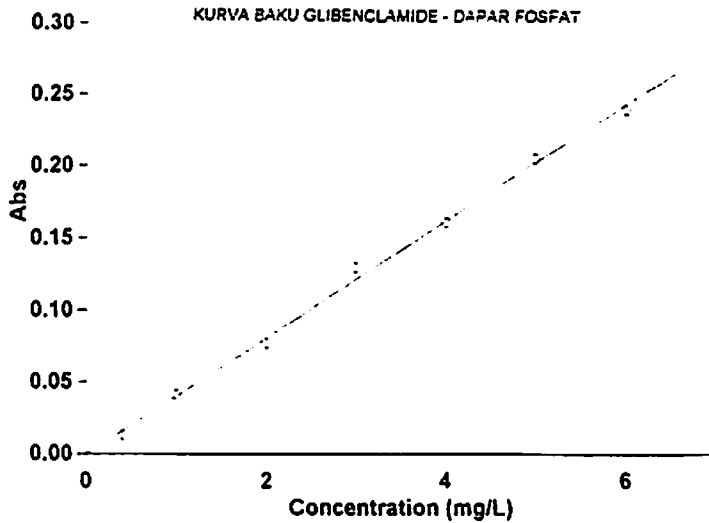
No	Kadar (ppm) [X]	Serapan [Y]
1	0,4	0,0131
2	1,0	0,0413
3	2,0	0,0773
4	3,0	0,1298
5	4,0	0,1612
6	5,0	0,2056
7	6,0	0,2399

Persamaan regresi yang diperoleh adalah

$$Y = BX + A$$

$$Y = 0,04074 X - 0,00053$$

$$r_{\text{hitung}} = 0,99738 \quad (r_{\text{tabel}} = 0,707; \text{db} = 6; \alpha = 0,05)$$



Gambar 5.2. Kurva baku glibenklamida dalam pelarut dapar fosfat pH 7,4

5.2.3. Jumlah Glibenklamida yang terlarut dalam Media Disolusi

Jumlah glibenklamida yang terlarut dalam media disolusi dari produk A, B, C, D, E, dan F ditunjukkan pada Tabel 5.4 - 9 . Kurva jumlah rata-rata glibenklamida yang terlarut dalam media disolusi dari produk A, B, C, D, E, dan F ditunjukkan pada Gambar 5.3. Harga penyimpangan glibenklamida terlarut tiap waktu (%) antara produk B,C,D,E,F terhadap produk pembanding A dapat dilihat pada Tabel 5.10.

5.2.4. Harga Area Bawah Kurva (AUC) dan Efisiensi Disolusi (ED₉₀)

Harga area bawah kurva (AUC) dan efisiensi disolusi (ED₉₀) berturut-turut ditunjukkan pada Tabel 5.11 dan 5.12. Prinsip perhitungan AUC dapat dilihat pada Lampiran 3.

5.2.5. Waktu Glibenklamida Terlarut 50 % (T_{50%})

Waktu glibenklamida terlarut 50% (T_{50%}) rata-rata dari tablet glibenklamida produk A, B, C, D, E, dan F sebagai berikut :

Produk A	=	17 menit
Produk B	=	30 menit
Produk C	=	> 90 menit
Produk D	=	> 90 menit
Produk E	=	< 10 menit
Produk F	=	< 10 menit

5.2.5. Analisis Statistik Data ED₉₀ Uji Disolusi Tablet Glibenklamida

Analisis statistik harga efisiensi disolusi 90 menit hasil uji disolusi tablet glibenklamida produk A, B, C, D, E, dan F dengan metode "Anova Completely Randomized Design ditunjukkan dalam Tabel 5.13. Harga F hitung lebih besar dari harga F tabel yakni 2,54 (db : 5, 30; $\alpha = 0,05$) berarti ada perbedaan hasil yang bermakna antar produk. Oleh karena hasil analisis Anova menunjukkan ada perbedaan hasil maka analisis statistik dilanjutkan dengan uji Tuckey' HSD untuk mengetahui adakah perbedaan antar produk. Selisih harga rata-rata ED₉₀ dari masing masing produk terdapat pada Tabel 5.14

Tabel 5.4. Jumlah glibenklamida yang terlarut dalam media disolusi dari produk A

IR - Perpustakaan Universitas Airlangga

Waktu (menit)	Jumlah glibenklamida yang terlarut dalam media disolusi						Mean	KV
	Replikasi							
	1	2	3	4	5	6		
	mg	mg	Mg	mg	mg	mg		
10	1,62	1,80	1,53	2,52	1,80	1,44	1,79	21,66
20	2,26	2,26	2,71	2,71	2,44	2,35	2,46	8,48
30	2,63	2,72	2,81	3,18	2,90	2,72	2,83	6,92
60	3,55	3,82	4,09	4,01	3,82	3,73	3,84	5,05
90	4,11	4,20	4,56	4,48	4,29	4,11	4,29	4,44



Tabel 5.5. Jumlah glibenklamida yang terlarut dalam media disolusi dari produk B

IR - Perpustakaan Universitas Airlangga

Waktu (menit)	Jumlah glibenklamida yang terlarut dalam media disolusi						Mean	KV
	Replikasi							
	1	2	3	4	5	6		
	mg	mg	Mg	mg	mg	mg		
10	0,63	0,81	1,08	1,08	0,99	0,99	0,93	19,03
20	1,17	1,35	1,81	1,54	1,81	1,62	1,55	16,44
30	1,63	1,90	2,09	2,17	2,00	2,17	1,99	10,36
60	2,54	2,99	3,45	3,18	3,09	3,18	3,07	9,84
90	3,00	4,18	3,83	3,82	3,73	3,82	3,73	10,46

Tabel 5.6. Jumlah glibenklamida yang terlarut dalam media disolusi dari produk C

IR - Perpustakaan Universitas Airlangga

Waktu (menit)	Jumlah glibenklamida yang terlarut dalam media disolusi						Mean	KV
	Replikasi							
	1	2	3	4	5	6		
	mg	mg	mg	mg	mg	mg	mg	%
10	0,18	0,36	0,27	0,27	0,18	0,36	0,27	29,81
20	0,72	0,90	0,72	0,81	0,81	0,72	0,78	9,42
30	1,17	1,45	1,78	1,09	1,18	1,09	1,29	21,15
60	1,90	2,00	1,81	1,81	1,90	1,81	1,87	4,11
90	2,36	2,55	2,18	2,27	2,27	2,36	2,33	5,42

Tabel 5.7. Jumlah glibenklamida yang terlarut dalam media disolusi dari produk D

IR - Perpustakaan Universitas Airlangga

Waktu (menit)	Jumlah glibenklamida yang terlarut dalam media disolusi						Mean	KV (%)
	Replikasi							
	1	2	3	4	5	6		
	mg	mg	mg	mg	mg	mg	mg	
10	0,81	0,81	0,63	1,17	1,26	0,90	0,93	25,73
20	0,90	0,99	0,90	1,72	1,72	1,18	1,24	31,40
30	1,09	1,09	1,00	2,09	2,00	1,36	1,44	33,75
60	1,64	1,55	1,54	2,73	2,73	1,64	1,97	29,90
90	1,91	1,82	1,82	3,10	3,10	1,92	2,28	27,98

Tabel 5.8. Jumlah glibenklamida yang terlarut dalam media disolusi dari produk E

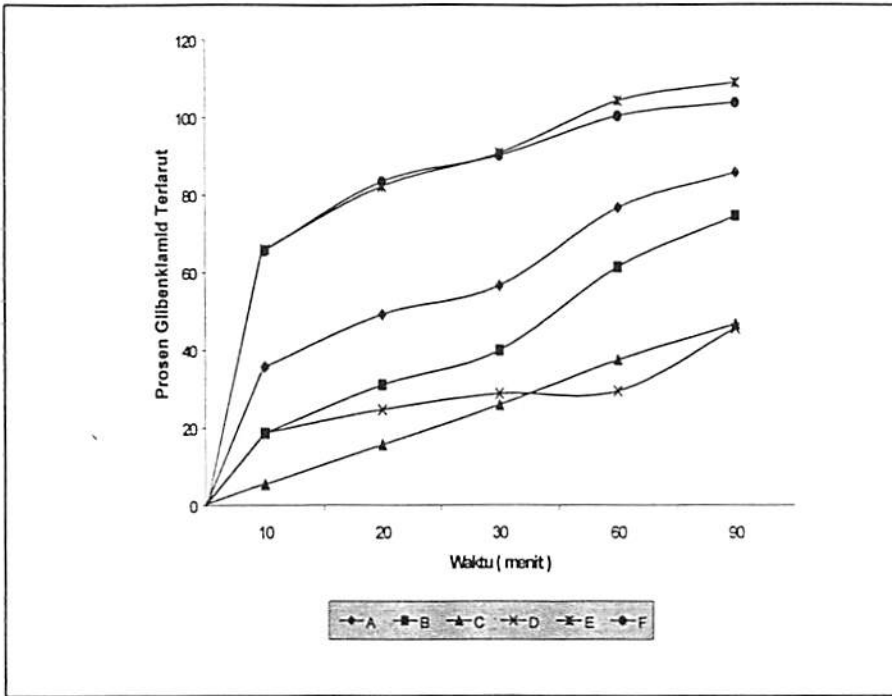
IR - Perpustakaan Universitas Airlangga

Waktu (menit)	Jumlah glibenklamida yang terlarut dalam media disolusi						Mean	KV
	Replikasi							
	1	2	3	4	5	6		
	mg	mg	mg	mg	mg	mg	mg	%
10	3,33	3,24	3,15	3,42	3,33	3,33	3,30	2,82
20	3,98	4,07	4,07	4,61	3,89	4,07	4,12	6,14
30	4,45	4,63	4,63	4,63	4,36	4,54	4,54	2,51
60	5,20	5,29	5,38	5,20	5,01	5,20	5,21	2,36
90	5,31	5,59	5,50	5,59	5,31	5,40	5,45	2,37

Tabel 5.9. Jumlah glibenklamida yang terlarut dalam media disolusi dari produk F

IR - Perpustakaan Universitas Airlangga

Waktu (menit)	Jumlah glibenklamida yang terlarut dalam media disolusi						Mean	KV (%)
	Replikasi							
	1	2	3	4	5	6		
	mg	mg	mg	mg	mg	mg	mg	
10	3,15	3,33	3,51	3,15	3,33	3,24	3,29	4,15
20	4,07	4,07	4,07	4,25	4,52	4,07	4,18	4,40
30	4,54	4,54	4,45	4,54	4,63	4,36	4,51	2,06
60	5,02	5,11	5,02	5,02	5,02	4,92	5,02	1,20
90	5,22	5,22	5,13	5,13	5,32	5,13	5,19	1,48



Gambar 5.3. Kurva Jumlah rata-rata glibenklamida terlarut vs waktu dari produk A, B, C, D, E, dan F

Tabel 5.10. Harga penyimpangan glibenklamida terlarut tiap waktu (%) antara produk B,C,D,E,F terhadap produk pembanding A

Waktu (menit)	Harga penyimpangan glibenklamida terlarut tiap waktu (%)				
	B	C	D	E	F
10	- 47,90	- 84,87	- 47,90	+ 84,87	+ 84,03
20	- 36,86	- 68,23	- 49,69	+ 67,62	+ 70,06
30	- 20,22	- 54,24	- 49,11	+ 60,62	+ 59,56
60	- 14,74	- 51,22	- 48,61	+ 35,89	+ 30,81
90	- 7,06	- 45,67	- 46,99	+ 26,99	+ 20,97

Tabel 5.11. Harga area bawah kurva (AUC) dari glibenklamid terlarut

IR - Perpustakaan Universitas Airlangga

Produk	Harga area bawah kurva (mg.menit)						Mean (mg.menit)	KV (%)
	Replikasi							
	1	2	3	4	5	6		
A	259,55	272,60	289,70	303,40	336,65	265,85	287,96	10,00
B	171,80	212,00	231,65	222,30	216,65	222,25	212,78	9,93
C	124,80	139,85	132,50	120,95	124,55	122,30	127,49	5,69
D	116,75	113,60	108,80	199,10	198,20	126,00	143,74	29,85
E	397,75	408,25	408,70	412,75	389,35	401,80	403,10	2,14
F	391,90	396,40	392,35	392,35	401,50	384,85	393,23	1,40

Tabel 5.12. Harga efisiensi disolusi 90 menit (ED₉₀) dari enam produk tablet glibenklamida

IR - Perpustakaan Universitas Airlangga

Produk	ED ₉₀ (%)						Mean (%)	KV (%)
	Replikasi							
	1	2	3	4	5	6		
A	57,68	60,58	64,38	67,42	74,81	59,08	63,99	10,00
B	38,18	47,11	51,48	49,40	48,14	49,39	47,28	9,93
C	27,73	31,08	29,44	26,88	27,68	27,18	28,33	5,69
D	25,94	25,24	24,18	44,24	44,04	28,00	31,94	29,84
E	88,39	90,72	90,82	91,72	86,52	89,29	89,58	2,13
F	87,09	88,09	87,19	87,19	89,22	85,52	87,38	1,40

Tabel 5.13. Hasil analisis statistik harga area bawah kruva hasil uji disolusi tablet glibenklamida dengan metode "Anova Completely Randomized Design".

Sumber variasi	DB	SS	MS	F _{hitung}
Antar produk	5	21295,3424	4259,0690	191,4194
Error	30	667,3932	22,2464	
Total	35	21962,7355		

F_{tabel} untuk α 0,05 , db : 5, 30 adalah 2,54

F_{hitung} lebih besar dari F_{tabel}, berarti ada perbedaan yang bermakna dari harga ED₉₀ antar produk.

Tabel 5.14.Selisih harga rata-rata ED₉₀ antar produk

	A	B	C	D	E	F
A	-	14,59	33,54	29,93	27,71	25,51
B		-	18,95	15,34	42,30	40,10
C			-	3,61	61,25	59,05
D				-	57,64	55,44
E					-	5,22
F						-

$$HSD = q_{\alpha,k,N-k} \frac{MSE^{1/2}}{n} = 4,3 \cdot \frac{22,2464^{1/2}}{6} = 8,28 \quad (\alpha = 0,05)$$

5.3. PEMBAHASAN

Obat dalam bentuk sediaan padat pada pemakaian peroral akan mengalami pelarutan (disolusi) dalam media cairan saluran cerna, yang diikuti absorpsi obat ke dalam sirkulasi sistemik. Ada dua tahap penentu untuk sampainya obat dalam sirkulasi sistemik yakni disolusi obat dalam media saluran cerna dan penembusan obat lewat membran saluran cerna. Untuk obat yang sukar larut, diantaranya glibenklamida, laju absorpsinya sangat ditentukan oleh laju disolusi obat tersebut (Shargel 1999).

Uji disolusi merupakan suatu cara/pendekatan untuk menunjukkan ketersediaan obat dalam tubuh (bioavailabilitas). Bioavailabilitas merupakan ukuran dari kecepatan dan jumlah obat yang mencapai sirkulasi sistemik. Produk obat dengan disolusi lambat diharapkan akan memberikan kecepatan absorpsi lambat, dan sebaliknya. Untuk memberikan efek terapeutik yang optimal, suatu produk obat harus mempunyai profil disolusi tertentu (Shargel 1999; Banakar 1992).

Glibenklamida merupakan obat antidiabetika oral yang poten dengan dosis kecil dan termasuk obat yang sangat sukar larut dalam air. Sebagai antidiabetika produk glibenklamida untuk memberikan efektifitas optimal hendaknya memiliki profil disolusi tertentu. Profil disolusi yang menunjukkan jumlah terlarut kecil dan laju yang lambat akan menyebabkan absorpsi kecil dan lambat sehingga tujuan terapi tidak tercapai. Sebaliknya bila jumlah terlarut terlalu besar dan cepat menyebabkan glibenklamida tersedia dalam sistemik dalam jumlah besar dan cepat sehingga terjadi efek hipoglikemik yang tidak diinginkan (Speight 1996; Handoko 1995). Dilaporkan hasil uji disolusi 142 produk glibenklamida dari berbagai 28 negara (multinasional), dua diantaranya dari Indonesia, menunjukkan terdapat variasi profil disolusi yang cukup besar (Blume 1993).

Pemeriksaan keseragaman kandungan untuk enam produk yang diteliti dilakukan dengan menggunakan prosedur Farmakope Indonesia edisi IV, dengan persyaratan kandungan tidak kurang dari 95,0% dan tidak kurang dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket (4,75-5,25 mg). Hasil pemeriksaan keseragaman kandungan ditunjukkan dalam Tabel 5.2. Produk A, B, dan F memenuhi persyaratan, sedangkan produk C, D, dan E lebih besar dari persyaratan. Untuk produk C dari 10 tablet yang diperiksa kesemuanya berada di luar rentang persyaratan. Kandungan glibenklamida yang besar tersebut dapat membahayakan pengguna karena dapat menimbulkan efek samping yang tidak diharapkan yakni terjadinya efek hipoglikemi.

Dari data jumlah dan prosentase glibenklamida terlarut (Tabel 5.4-9, Gambar 5.3) terlihat jumlah glibenklamida terlarut rata-rata sampai 90 menit sebagai berikut : A : 85,83%, B : 74,60%, C : 46,63%, D : 45,50%, E : 109,00% dan F : 103,83%. Dengan menggunakan produk A sebagai pembanding oleh karena pertimbangan telah mempunyai sejarah pemakaian panjang dan telah teruji secara klinik maka diharapkan ke lima produk lainnya mempunyai profil disolusi yang mendekati produk A. Hasil uji menunjukkan dari ke enam produk glibenklamida mempunyai profil disolusi yang sangat bervariasi dan tidak ada yang mempunyai profil disolusi mendekati profil disolusi produk A. Hal tersebut diperjelas oleh data harga penyimpangan yang besar dari glibenklamid terlarut tiap waktu dari produk B,C,D,E,F terhadap produk A (Tabel 5.10). Penyimpangan jumlah glibenklamida terlarut 90 menit produk B, C, D, E, F terhadap produk A berturut-turut - 7,06%, -45,67%, -46,99%, +26,99%, +20,97% . Perbedaan profil disolusi yang besar tersebut dapat menghasilkan perbedaan efektivitas in vivo. Produk E, F mempunyai profil disolusi yang jauh lebih besar dari produk A, bahkan T_{50} kedua produk tersebut kurang

dari 10 menit, sehingga dikhawatirkan memberikan kecepatan dan jumlah absorpsi yang besar sehingga akan terjadi efek hipoglikemi pada pemakaian. Produk B, C, D mempunyai profil disolusi lebih kecil dari A, terutama untuk produk C dan D sampai 90 menit belum tercapai terlarut 50% sehingga dapat tidak menghasilkan efek optimal dalam penurunan glukosa darah.

Uraian diatas didukung oleh data efisiensi disolusi (ED), yang merupakan gambaran pelepasan obat dari sediaan, yang secara teori dapat dikaitkan dengan data in vivo dengan asumsi jumlah terabsorpsi proposional dengan jumlah obat terlarut (Shargel, 1999). Harga rata-rata dan koefisien variasi ED₉₀ untuk ke enam produk sebagai berikut : Produk A : $61,87 \pm 5,79\%$; B : $47,28 \pm 9,93\%$; C : $28,33 \pm 5,69\%$; D : $31,94 \pm 29,84\%$; E : $89,58 \pm 2,13\%$ dan F : $87,38 \pm 1,4 \%$ (Tabel 5.12). Hasil analisis statistik secara ANOVA ($\alpha = 0,05$, Tabel 5.13) menunjukkan ada perbedaan yang bermakna dari harga ED₉₀ antar produk. Untuk mengetahui adanya perbedaan harga ED₉₀ satu produk dengan produk lainnya dilakukan analisis lanjutan dengan uji Tuckey's HSD (Tabel 5.14). Hasil uji HSD menunjukkan ED₉₀ produk B, C, D, E, F berbeda secara bermakna dengan produk innovator A. Selain itu ada perbedaan secara bermakna antara produk B dengan produk C, D, E, F, produk C dengan produk E dan F, produk D dengan produk E dan F, sedangkan produk C dan D serta E dan F tidak berbeda secara bermakna. Produk E,F yang mempunyai profil disolusi tinggi tersebut diduga dalam formulanya mengandung bahan tambahan (disintegran, pengisi, surfaktan) yang dapat menyebabkan disintegrasi dan disolusi secara cepat. Profil disolusi yang rendah untuk produk B,C,D ,terutama produk C,D, dapat disebabkan oleh formulasi / bahan baku yang kurang baik.



Sebagaimana dilaporkan bahan baku glibenklamida dengan ukuran partikel berbeda dapat menghasilkan perbedaan disolusi. Berdasar karakterisasi fisiko kimia ditemukan glibenklamida mempunyai dua bentuk polimorf dan dua bentuk pseudo polimorf, yang dapat berpengaruh pada kelarutan glibenklamida (Pharm.Codex 1994).

Dari data keseragaman kandungan dan disolusi di atas dapat disimpulkan ada perbedaan mutu produk tablet glibenklamida 5 mg yang diteliti.

BAB VI

KESIMPULAN DAN SARAN

6.1. KESIMPULAN

Berdasar penelitian yang telah dilakukan dengan menggunakan data keseragaman kandungan dan disolusi dapat disimpulkan terdapat perbedaan mutu tablet glibenklamida 5 mg yang diteliti :

1. Produk tablet glibenklamida 5 mg A, B, dan F memenuhi persyaratan keseragaman kandungan, sedangkan produk C, D, dan E mempunyai keseragaman kandungan lebih besar dari persyaratan.
2. Ada perbedaan profil disolusi produk B,C,D,E,F terhadap pembanding A. Penyimpangan jumlah glibenklamida terlarut 90 menit produk B,C,D,E,F terhadap A berturut-turut -7,06%, -45,67%, +46,99%, +26,99%, -20,97%. Ada perbedaan yang bermakna harga efisiensi disolusi 90 menit (ED_{90}) kelima produk dengan produk pembanding A ($\alpha = 0,05$).

6.2. SARAN

Perlu diinformasikan hasil yang diperoleh kepada instansi yang terkait pengawasan mutu obat (BPOM, PPOM, Industri bersangkutan) agar dapat dilakukan peningkatan / perbaikan mutu produk.

DAFTAR PUSTAKA

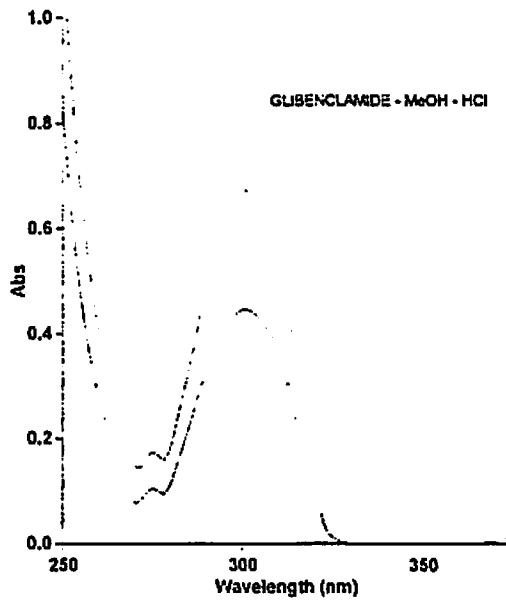
- Abdou, H.M. 1989. Dissolution, Bioavailability, and Bioequivalence; Mack Publishing Company : Faston, Pennsylvania, pp. 5-33
- Banakar, U.V. 1992. Pharmaceutical Dissolution Testing; Marcel Dekker Inc : USA, pp. 1-18
- Blanchard, J.R.J., Swachuk, B., Brodie, B. 1979. Principles and Perspective In Drug Bioavailability; S. Karger Basel, Munchen, pp. 1-16, 20-49
- Blume, H. Ali, S.L. and Siewert M. 1993. Pharmaceutical Quality of Glybenclamide Products, A Multinational Postmarket Comparative Study. Drug Development and Industrial Pharmacy. 19[20], pp. 2713-41
- Daniel, W.W. 1993. Biostatistic : Foundation for Analysis in The Health Science. 3 rd Edition.; John Wiley and Son : New York, pp. 208-9
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 1995. Farmakope Indonesia. Edisi IV. Jakarta. hal. 4-6, 401-11, 753, 999-1000, 1083-1085
- Handoko, T. dan Suharto, B. 1995. Insulin, Glukagon dan Antidiabetik Oral . Dalam : Farmakologi dan Terapi.; Universitas Indonesia Press : Jakarta, hal.477-8
- Ikatan Sarjana Farmasi (ISFI). 1998. Informasi Spesialite Obat Indonesia (ISO). Edisi Farmakoterapi. Volume XXX. Jakarta, hal. 122-4
- Jong, E.J.D. and Blaey, C.J.D. 1984 . A New Approach of Ordered Mixing Applied to Digoxin Tablets. Short Communication. 6. pp. 16-7
- Karam, J.H. 1995. Pancreatic Hormon & Antidiabetic Drugs. In : Basic and Clinical Pharmacology, Chapter 40.; Prentice Hall International Inc : USA, pp. 649-50
- Lachman, L. Lieberman H.A., Kanig J.L. The Theory and Practice of Industrial Pharmacy. 1994. Terjemahan : Suyatmi, S. Teori dan Praktek Farmasi Industri. Edisi II.; Universitas Indonesia Press : Jakarta, hal. 657, 685-691, 701-702
- Martindale. The Extra of Pharmacopoeia. 30 Edition. 1993 : The Pharmaceutical Press, London
- The pharmaceutical Codex : Principle and Practice of Pharmaceutics, 12 ed. 1994. The Pharmaceutical Press, London, 882-884
- Shargel, L. and Yu A.B.C. 1999. Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics. Fourth Edition.; Prentice Hall International, London, pp. 126-167

Speight, T.M. Holford, N.H.G. 1996. Avery's Drug Treatment, 4 th Edition. Adis International Limited, New Zealand. Pp. 733.

Wurster, D.E. and Taylor, P>W. 1965. Dissolution Kinetics of Certain Crystalline Forms of Prednisolone. Journal of Pharmaceutical Sciences. 54. pp. 673.

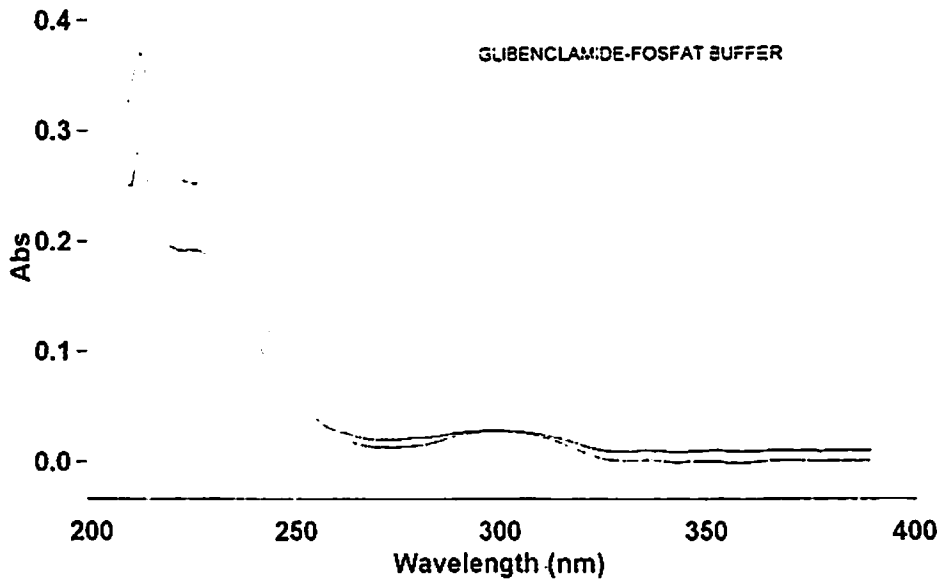
Lampiran 1

Panjang Gelombang Maksimum Glibenklamida pada Konsentrasi 80 dan 120 ppm dalam Pelarut Asam Klorida Metanol 0,1 M



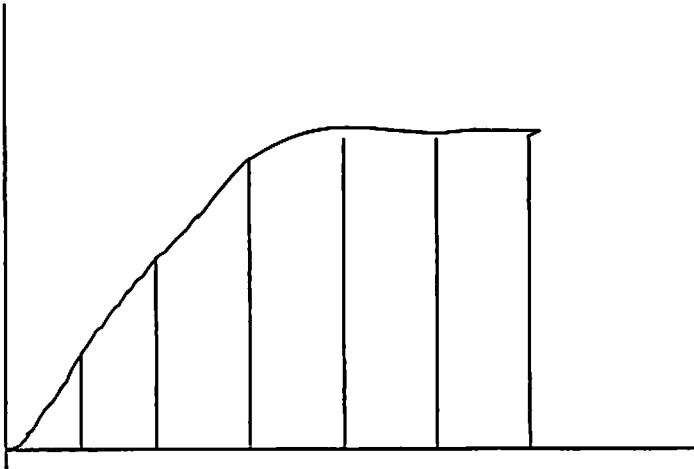
Lampiran 2

Panjang Gelombang Maksimum Glibenklamida pada Konsentrasi 4 dan 6 ppm dalam Pelarut Dapar Fosfat pH 7,4



Lampiran 3.**Prinsip Perhitungan Harga Area Bawah Kurva (AUC) Hasil Uji Disolusi**

1. Dari kurva jumlah kumulatif glibenklamid terlarut tiap waktu terhadap waktu dibagi menjadi beberapa trapesium seperti gambar dibawah ini :



2. Luas area bawah kurva merupakan jumlah luas area masing masing trapesium yaitu jumlah garis sejajar kali setengah tinggi.

$$AUC_{0-t} = \frac{C_1 \cdot t_1}{2} + \frac{C_1 + C_2}{2}(t_2 - t_1) + \frac{C_2 + C_3}{2}(t_3 - t_2) + \frac{C_3 + C_4}{2}(t_4 - t_3) \text{ dst}$$

Lampiran 4.

Tabel Koefisien Korelasi

DEGRESS OF FREEDOM [DF]	5 PERCENT	1 PERCENT
1	.997	1.000
2	.950	.990
3	.878	.959
4	.811	.917
5	.754	.874
6	.707	.834
7	.666	.798
8	.632	.765
9	.602	.735
10	.576	.708
11	.553	.684
12	.532	.661
13	.514	.641
14	.497	.623
15	.482	.606
16	.468	.590
17	.456	.575
18	.444	.561
19	.433	.549
20	.423	.537
21	.413	.526
22	.404	.515
23	.396	.505

Lampiran 5.

Tabel Distribusi F pada $\alpha = 0,05$

$F_{.95}$

Denominator Degrees of Freedom	Numerator Degrees of Freedom								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	161.4	199.5	215.7	224.6	230.2	234.0	236.8	238.9	240.5
2	18.51	19.00	19.16	19.25	19.30	19.33	19.35	19.37	19.38
3	10.13	9.55	9.28	9.12	9.01	8.94	8.89	8.85	8.81
4	7.71	6.94	6.59	6.39	6.26	6.16	6.09	6.04	6.00
5	6.61	5.79	5.41	5.19	5.05	4.95	4.88	4.82	4.77
6	5.99	5.14	4.76	4.53	4.39	4.28	4.21	4.15	4.10
7	5.59	4.74	4.35	4.12	3.97	3.87	3.79	3.73	3.68
8	5.32	4.46	4.07	3.84	3.69	3.58	3.50	3.44	3.39
9	5.12	4.26	3.86	3.63	3.48	3.37	3.29	3.23	3.18
10	4.96	4.10	3.71	3.48	3.33	3.22	3.14	3.07	3.02
11	4.84	3.98	3.59	3.36	3.20	3.09	3.01	2.95	2.90
12	4.75	3.89	3.49	3.26	3.11	3.00	2.91	2.85	2.80
13	4.67	3.81	3.41	3.18	3.03	2.92	2.83	2.77	2.71
14	4.60	3.74	3.34	3.11	2.96	2.85	2.76	2.70	2.65
15	4.54	3.68	3.29	3.06	2.90	2.79	2.71	2.64	2.59
16	4.49	3.63	3.24	3.01	2.85	2.74	2.66	2.59	2.54
17	4.45	3.59	3.20	2.96	2.81	2.70	2.61	2.55	2.49
18	4.41	3.55	3.16	2.93	2.77	2.66	2.58	2.51	2.46
19	4.38	3.52	3.13	2.90	2.74	2.63	2.54	2.48	2.42
20	4.35	3.49	3.10	2.87	2.71	2.60	2.51	2.45	2.39
21	4.32	3.47	3.07	2.84	2.68	2.57	2.49	2.42	2.37
22	4.30	3.44	3.05	2.82	2.66	2.55	2.46	2.40	2.34
23	4.28	3.42	3.03	2.80	2.64	2.53	2.44	2.37	2.32
24	4.26	3.40	3.01	2.78	2.62	2.51	2.42	2.36	2.30
25	4.24	3.39	2.99	2.76	2.60	2.49	2.40	2.34	2.28
26	4.23	3.37	2.98	2.74	2.59	2.47	2.39	2.32	2.27
27	4.21	3.35	2.96	2.73	2.57	2.46	2.37	2.31	2.25
28	4.20	3.34	2.95	2.71	2.56	2.45	2.36	2.29	2.24
29	4.18	3.33	2.93	2.70	2.55	2.43	2.35	2.28	2.22
30	4.17	3.32	2.92	2.69	2.53	2.42	2.33	2.27	2.21
40	4.08	3.23	2.84	2.61	2.45	2.34	2.25	2.18	2.13
60	4.00	3.15	2.76	2.53	2.37	2.25	2.17	2.10	2.04
120	3.92	3.07	2.68	2.45	2.29	2.17	2.09	2.02	1.96
∞	3.84	3.00	2.60	2.37	2.21	2.10	2.01	1.94	1.88



-1 JAN 2004

Lampiran 6

Tabel harga q pada $\alpha = 0,05$

Error df	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	17.97	26.98	32.52	37.08	40.41	43.12	45.49	47.36	48.77
2	6.08	8.33	9.50	10.88	11.74	12.44	13.03	13.54	13.99
3	4.50	5.91	6.82	7.50	8.04	8.48	8.85	9.18	9.47
4	3.93	5.04	5.76	6.29	6.71	7.05	7.35	7.60	7.81
5	3.64	4.60	5.22	5.67	6.03	6.33	6.58	6.80	6.98
6	3.46	4.34	4.90	5.30	5.63	5.90	6.12	6.32	6.49
7	3.34	4.16	4.68	5.06	5.36	5.61	5.82	6.00	6.16
8	3.26	4.04	4.53	4.89	5.17	5.40	5.60	5.77	5.92
9	3.20	3.95	4.41	4.76	5.02	5.24	5.43	5.59	5.72
10	3.15	3.88	4.33	4.65	4.91	5.12	5.30	5.46	5.60
11	3.11	3.82	4.26	4.57	4.82	5.03	5.20	5.35	5.49
12	3.08	3.77	4.20	4.51	4.75	4.95	5.12	5.27	5.40
13	3.06	3.73	4.15	4.45	4.69	4.88	5.05	5.19	5.32
14	3.03	3.70	4.11	4.41	4.64	4.83	4.99	5.13	5.25
15	3.01	3.67	4.08	4.37	4.59	4.78	4.94	5.08	5.20
16	3.00	3.65	4.05	4.33	4.56	4.74	4.90	5.03	5.15
17	2.98	3.63	4.02	4.30	4.52	4.70	4.86	4.99	5.11
18	2.97	3.61	4.00	4.28	4.49	4.67	4.82	4.96	5.07
19	2.96	3.59	3.98	4.25	4.47	4.65	4.79	4.92	5.04
20	2.95	3.58	3.96	4.23	4.45	4.62	4.77	4.90	5.01
24	2.92	3.53	3.90	4.17	4.37	4.54	4.68	4.81	4.92
30	2.89	3.49	3.85	4.10	4.30	4.46	4.60	4.72	4.82
40	2.86	3.44	3.79	4.04	4.23	4.39	4.52	4.63	4.73
60	2.83	3.40	3.74	3.98	4.16	4.31	4.44	4.55	4.64
120	2.80	3.36	3.68	3.92	4.10	4.24	4.36	4.47	4.56
∞	2.77	3.31	3.63	3.86	4.03	4.17	4.29	4.39	4.47