

Optimasi Suhu dan Lama Pemanasan dalam Pembentukan Kompleks Inklusi Glibenklamid- β -Siklodekstrin dengan Metode *Sealed-Heating* (*Optimization Temperature and Heating Time Formation of Inclusion Complexes Glibenclamide- β -Cyclodextrin by Sealed-Heating Methods*)

Aslyni Putri Suranina Barus, Lidya Ameliana, Dwi Nurahmanto
Fakultas Farmasi Universitas Jember
Jln. Kalimantan 37, Jember 68121
e-mail korespondensi: aslyniputribarus@gmail.com

Abstract

Glibenclamide is a second-generation sulfonylurea that used for type II diabetes mellitus. Glibenclamide is included in the biopharmaceutical classification system (BCS) class II, which has a low solubility and high permeability. One effort that can be done to improve the solubility of drug is inclusion complexation. The aims of the study was to determine temperature and heating time on inclusion complexation of glibenclamide- β -cyclodextrin using sealed-heating method. Optimization done using a factorial design for two factors with 2^2 number of experiments. Inclusion complexes were determined its moisture content, solubility and in vitro dissolution. Moisture content study showed that $F1 > FB > FA > FAB$. The results of solubility study were analyzed statistically using One-Way ANOVA and least significantly different (LSD). Statistical analysis showed that each formula had a significant difference solubility with $FAB > FB > FA > F1 > Control$. Optimization on in vitro dissolution showed that FAB was an optimum formula with drug release of 87.24% within 180 min. This formula was characterized by DSC to observed for broadening, shifting and appearance of new peaks or disappearance of certain peaks. DSC analysis was indicated that inclusion complexation between glibenclamide and β -cyclodextrin was formed.

Keywords: *glibenclamide, β -cyclodextrin, inclusion complexe, sealed-heating*

Abstrak

Glibenklamid merupakan obat golongan sulfonilurea generasi kedua yang digunakan dalam pengobatan diabetes mellitus tipe II. Menurut *biopharmaceutical classification system* (BCS), glibenklamid merupakan obat golongan BCS kelas II, dengan kelarutan dalam air yang rendah dan permeabilitas yang tinggi. Salah satu upaya yang dapat dilakukan untuk meningkatkan kelarutan obat dalam air adalah pembentukan kompleks inklusi. Tujuan dari penelitian ini ialah untuk mengetahui suhu dan lama pemanasan optimum pada pembentukan kompleks inklusi glibenklamid- β -siklodekstrin menggunakan metode *sealed-heating*. Optimasi dilakukan menggunakan desain faktorial dua faktor dengan jumlah percobaan sebanyak 2^2 . Kompleks inklusi diuji kadar air, kelarutan dan disolusi. Uji kadar air menunjukkan bahwa kadar air $F1 > FB > FA > FAB$. Hasil uji kelarutan dianalisis secara statistik menggunakan *One-Way ANOVA* dan *least significantly different* (LSD). Hasil uji statistik menunjukkan bahwa masing-masing formula memiliki perbedaan kelarutan yang signifikan dengan $FAB > FB > FA > F1 > Kontrol$. Optimasi hasil uji disolusi menunjukkan, FAB merupakan formula optimum dengan persen pelepasan kumulatif sebesar 87,24% pada menit ke-180. Formula FAB dikarakterisasi menggunakan DSC untuk mengetahui perluasan, pergeseran dan muncul atau hilangnya puncak tertentu dari kompleks yang terbentuk. Hasil analisis DSC menunjukkan terjadinya pembentukan kompleks inklusi antara glibenklamid dan β -siklodekstrin.

Kata kunci: *glibenklamid, β -siklodekstrin, kompleks inklusi, sealed-heating*

Pendahuluan

Glibenklamid adalah turunan sulfonilurea yang digunakan dalam pengobatan diabetes melitus yang tidak tergantung insulin. Glibenklamid merupakan salah satu obat yang paling banyak diresepkan karena merupakan antihiperqlikemik yang bekerja dalam durasi yang panjang [1]. Glibenklamid bekerja dengan menghambat kanal kalium ATP-sensitif pada sel beta pankreas. Penghambatan ini akan menyebabkan depolarisasi membran sel yang menghasilkan tegangan sehingga kanal kalsium akan membuka. Hal ini menyebabkan peningkatan kalsium intraseluler dalam sel beta, yang merangsang pelepasan insulin [2].

Menurut *biopharmaceutical classification system* (BCS) glibenklamid diklasifikasikan dalam obat golongan BCS kelas II, yang berarti memiliki permeabilitas yang tinggi dan kelarutan dalam air yang rendah [1]. Kelarutan obat dalam air merupakan salah satu faktor yang sangat mempengaruhi ketersediaan obat dalam plasma. Kelarutan obat berpengaruh terhadap pembuatan, penyerapan serta aktivitas biologisnya, sehingga hal ini sangat penting untuk diperhatikan dalam pengembangan formulasi obat [3].

Banyak upaya yang dilakukan dalam peningkatan kelarutan senyawa obat. Salah satunya adalah pembentukan kompleks inklusi [4]. Kompleks inklusi merupakan suatu kecocokan dimensional antara *host* dengan molekul *guest* [5]. Pembentukan kompleks inklusi merupakan keseimbangan antara *free guest* dan *host* [6]. Beberapa studi menyatakan bahwa faktor utama yang terlibat dalam kompleks inklusi adalah ikatan *Van der Waals* dan interaksi hidrofobik namun, ikatan hidrogen dan efek sterik juga memiliki kontribusi [7].

Pembentukan kompleks inklusi dapat dilakukan salah satunya menggunakan siklodekstrin (CD). CD adalah golongan oligosakarida siklik yang terdiri dari enam (α -CD), tujuh (β -CD), delapan (γ -CD) atau lebih unit glukopiranososa yang dihubungkan oleh ikatan α -(1,4) [6]. Dari ketiga jenis CD, β -CD merupakan golongan CD yang paling banyak digunakan. Hal ini dikarenakan β -CD memiliki ukuran rongga yang cocok dengan banyak senyawa *guest*. Pembuatan β -CD juga relatif lebih mudah dibanding jenis CD yang lain karena tidak membutuhkan teknologi yang canggih dan harganya relatif lebih murah [5].

Metode pembentukan kompleks inklusi antara lain adalah *co-evaporation*, *spray drying*

dan *freeze drying*, *kneading*, *sealed-heating*, *supercritical carbon dioxide* dan *microwave treatment* [6]. Metode pembuatan harus disesuaikan dengan tingkat produksi (skala industri atau laboratorium) dan tujuan pembuatan (peningkatan kelarutan atau peningkatan stabilitas) [8].

Pembentukan kompleks inklusi menggunakan metode *sealed-heating* tidak melalui proses pelarutan. Proses pembentukan kompleks diawali dengan sublimasi molekul *guest*. Selanjutnya senyawa *guest* akan diabsorpsi ke permukaan β -CD yang dilanjutkan dengan tahap pembentukan kompleks dengan masuknya senyawa *guest* ke dalam rongga β -CD [9].

Tidak ada ikatan kovalen terbentuk atau putus selama pembentukan kompleks *guest*-CD. Ikatan non kovalen yang terjadi bersifat *reversible*, sehingga molekul *guest* dapat terpisah kembali dari CD. Molekul *guest* bebas berada dalam keseimbangan molekul melalui pembentukan ikatan dengan dalam rongga CD [6].

Pada penelitian ini akan dilakukan pembentukan kompleks inklusi antara glibenklamid dan β -siklodekstrin dengan rasio molar, yaitu 1:2 menggunakan metode *sealed-heating*. Optimasi dilakukan menggunakan desain faktorial dua faktor dan dua *level* dengan jumlah percobaan sebanyak 2^2 [10]. Kompleks inklusi yang terbentuk akan dievaluasi dengan uji *moisture content*, uji kelarutan dan uji disolusi. Hasil uji disolusi dioptimasi menggunakan desain faktorial. Formula optimum dikarakterisasi dengan *differential scanning calorimetry* (DSC) untuk melihat perubahan titik leleh dari kompleks inklusi yang terbentuk.

Metode Penelitian

Alat dan bahan

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah DSC (*Rigaku 8230*), alat uji disolusi (*Logan*), spektrofotometer UV-Vis (*Genesys 10S*), neraca analitik (*Adventurer Ohaus*), pH meter (*Elmetron*), *magnetic stirrer*, *stopwatch* dan desikator.

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah glibenklamid (PT. Phapros), β -siklodekstrin (PT. Signa Husada), natrium hidroksida (PT. Brataco), kalium posfat monobasik (PT. Brataco) dan akuades.

Formula pembuatan kompleks inklusi

Pembuatan kompleks inklusi dengan β -siklodekstrin dilakukan menggunakan metode *sealed-heating* dengan perbandingan molekul 1:2. Komposisi bahan untuk masing-masing formula tertera pada Tabel 1.

Tabel 1. Komposisi bahan

Bahan	Berat molekul	Jumlah	Kegunaan
Glibenklamid	494	1 g	bahan aktif
β -siklodekstrin	1134	4,6 g	agen pengkompleks
Akuades	18	1,4 mL	pembasah

Proses pembuatan kompleks inklusi

Pada pembuatan kompleks inklusi 1 g glibenklamid dicampurkan dengan 4,6 g β -CD menjadi campuran fisik. Campuran ini selanjutnya, ditambahkan akuades sebanyak 20-25% dari bobot campuran dan diaduk sampai homogen. Wadah campuran glibenklamid dan β -CD ditutup rapat dan dipanaskan dalam oven pada suhu 60°C dan 90°C dengan lama pemanasan 10 menit dan 90 menit.

Uji *moisture content*

Uji *moisture content* dilakukan untuk mengetahui kadar air dari masing-masing formula hasil pembuatan kompleks inklusi. Uji *moisture content* dilakukan dengan cara ditimbang 2 g sampel, diletakkan pada lempeng uji dan disebar merata. Sampel siap untuk diuji menggunakan *moisture content analyzer*.

Pembuatan larutan dapar fosfat pH 7,4

Dapar fosfat pH 7,4 dibuat dengan cara mengambil 250 mL larutan kalium fosfat monobasik dan dimasukkan dalam labu ukur 1000 mL. Kemudian menambahkan 195,5 mL NaOH 0,2 M dan akuades hingga garis batas. Larutan dapar selanjutnya diukur pH-nya menggunakan pH meter hingga diperoleh pH 7,4. Apabila pH larutan dapar fosfat tersebut tidak tepat 7,4 maka larutan dapar tersebut ditambahkan dengan HCl atau NaOH hingga diperoleh pH 7,4 [11].

Penentuan panjang gelombang maksimum glibenklamid

Ditimbang kurang lebih 10 mg glibenklamid, dimasukkan dalam labu ukur 100 mL, ditambahkan dengan NaOH 0,2 N sebanyak 5 mL dan dikocok hingga larut. Larutan glibenklamid tersebut kemudian ditambahkan dapar fosfat pH 7,4 sampai tanda. Diambil 50

mL kemudian dimasukkan labu ukur 100 mL dan ditambahkan dapar fosfat hingga tanda batas. Diamati serapannya dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 230-350 nm dan ditentukan panjang gelombang maksimumnya.

Pembuatan kurva baku glibenklamid

Pada pembuatan kurva baku disolusi disiapkan larutan kerja dengan konsentrasi 10, 20, 30, 40, 50, 60, dan 80 ppm. Masing-masing larutan baku kerja diamati serapannya dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum. Serapan dari masing-masing larutan baku kerja kemudian digunakan untuk membuat persamaan regresi linier antara konsentrasi versus absorbansi dari hasil pengukuran tersebut.

Uji kelarutan

Uji kelarutan dilakukan untuk mengetahui kelarutan masing-masing sampel secara kuantitatif. Uji kelarutan dilakukan dengan cara glibenklamid dan sampel ditimbang yang setara dengan 5 mg glibenklamid dan meletakkan dalam vial kemudian dilarutkan dalam 10 mL dapar fosfat pH 7,4. Sampel yang telah dicampur dengan pelarut, *distirrer* selama 10 menit. Larutan dalam vial tersebut disaring dan filtrat ditetapkan kadarnya menggunakan spektrofotometer UV-Vis.

Uji homogenitas

Uji homogenitas dilakukan untuk memastikan bahwa formula hasil pembuatan kompleks inklusi adalah homogen. Pada uji homogenitas masing-masing sampel diambil pada tiga titik pengambilan yang setara dengan 5 mg glibenklamid dan dimasukkan kedalam labu ukur 100 mL. Sampel ditambahkan pelarut dapar fosfat pH 7,4 dan diultrasonikasi selama 2 jam. Larutan disaring menggunakan kertas saring dan ditetapkan kadarnya menggunakan spektrofotometer UV-Vis.

Uji disolusi

Uji disolusi dilakukan dengan cara glibenklamid dan sampel ditimbang yang setara dengan 50 mg glibenklamid. Masing-masing sampel dan glibenklamid dimasukkan ke dalam tiap-tiap *chamber* alat uji disolusi tipe keranjang yang telah diisi dengan media disolusi. Suhu diatur 37°C dan kecepatan pengadukan 75 rpm. Proses uji disolusi dilakukan selama 180 menit. Sampel masing-masing diambil 5,0 mL pada menit ke-0, 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90, 120

dan 180. Setiap selesai *sampling*, dilakukan penambahan larutan dapar fosfat pH 7,4 sebanyak 5,0 mL yang baru. Sampel yang telah diperoleh kemudian diukur absorbansinya menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum glibenklamid.

Analisis data

Optimasi suhu dan lama pemanasan ditetapkan dengan *software design expert Trial 9.0.0*, dengan analisis desain faktorial. Data yang dianalisis sebagai respon adalah nilai persen pelepasan kumulatif hasil uji disolusi. Nilai persen pelepasan kumulatif yang digunakan adalah nilai persen pelepasan kumulatif pada menit ke-180 yang merupakan titik pengambilan terakhir pada uji disolusi.

Hasil analisis yang dilakukan, akan didapatkan persamaan $Y = b_0 + b_a X_A + b_b X_B + b_{ab} X_A X_B$ sehingga dapat dihitung koefisien b_0 , b_a , b_b , b_{ab} . Kombinasi optimum dari suhu dan lama pemanasan dapat diketahui melalui *contour plot*, *overlay plot*, dan nilai *desirability*. *Contour plot* dapat menunjukkan efek faktor dan interaksi antar faktor terhadap respon. *Overlay plot* menunjukkan kombinasi suhu dan lama pemanasan serta besar respon yang diberikan pada daerah yang memenuhi kriteria respon. *Desirability* ialah solusi yang ditawarkan oleh desain faktorial, dimana solusi tersebut merupakan titik-titik percobaan yang memberikan respon persen pelepasan kumulatif yang paling besar. Nilai *desirability* yang paling baik ialah mendekati 1. Analisis menggunakan *design expert* juga didapatkan hasil analisis statistika *analysis of varians* (ANOVA) yang menunjukkan signifikansi efek masing-masing faktor dan interaksinya terhadap respon persen pelepasan kumulatif. Nilai signifikansi ini dapat dilihat dari nilai $p < 0,05$

Pengujian statistika dilakukan pada hasil uji kelarutan untuk melihat signifikansi jumlah glibenklamid yang terlarut dari masing-masing formula. Data uji kelarutan yang digunakan untuk pengujian statistika ini adalah massa glibenklamid yang dapat terlarut dalam media pelarut yang digunakan. Pengujian statistika yang digunakan untuk menguji apakah ada perbedaan yang signifikan pada hasil uji kelarutan ialah dengan uji ANOVA satu arah. Uji normalitas dan uji homogenitas harus dilakukan terlebih dahulu sebagai persyaratan dilakukannya uji ANOVA. Data yang memiliki sebaran yang normal dan distribusi yang homogen maka dapat dilakukan uji ANOVA. Signifikansi pada uji ANOVA dapat dikatakan

berbeda bermakna jika nilai $p < 0,05$ dan tidak berbeda bermakna jika nilai $p > 0,05$. Apabila terdapat perbedaan bermakna maka dapat dilanjutkan dengan uji LSD (*Least Significantly Different*).

Karakterisasi DSC

Sebanyak 2 mg sampel diletakkan pada silinder alumunium (*pan*) dan ditutup dengan lempengan alumunium kemudian di-*seal*. Bahan dimasukkan ke dalam alat DSC beserta referensi (*pan* kosong) untuk dianalisis. Sampel dianalisis dengan kecepatan *scanning* yang konstan pada $10^{\circ}\text{C}/\text{menit}$ dari suhu 30°C hingga 300°C . Pengujian ini mengukur perubahan suhu antara sampel dengan *guest* dan β -CD dan respon yang dihasilkan adalah kalorimetrik.

Hasil Penelitian

Hasil pembuatan kompleks inklusi

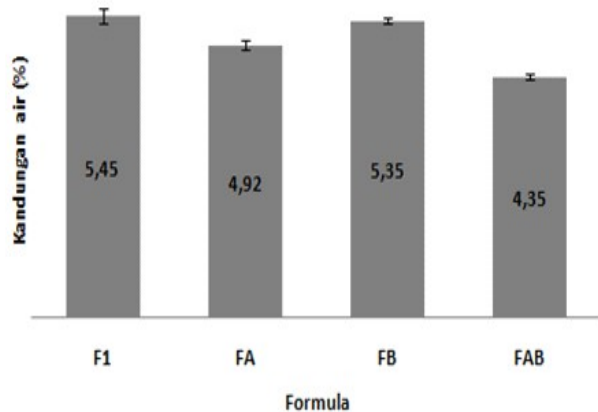
Sesuai dengan penentuan jumlah percobaan pada desain faktorial, maka dihasilkan empat formula pada pembuatan kompleks inklusi. Formula yang dihasilkan ialah F1, FA, FB dan FAB. Pengamatan organoleptis formula yang dihasilkan adalah serbuk putih, tidak berasa dan tidak berbau perbedaan hanya terlihat pada tingkat kekeringannya. Hasil pembuatan kompleks inklusi glibenklamid dan β -siklodekstrin dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Hasil kompleks inklusi glibenklamid dan β -siklodekstrin (A) F1, (B) FA, (C) FB, (D) FAB

Uji *moisture content*

Uji *moisture content* dilakukan untuk mengetahui jumlah air yang terdapat pada sampel. Diagram hasil uji *moisture content* ditunjukkan pada Gambar 2.



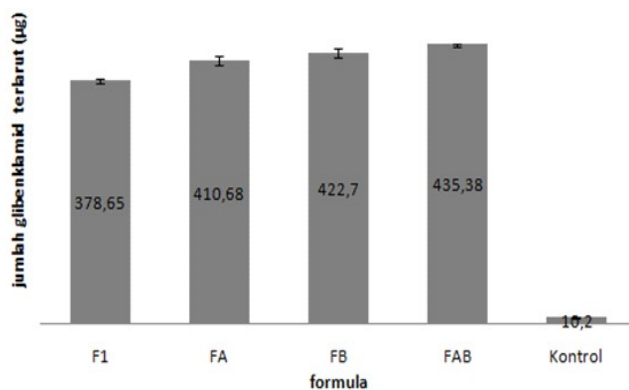
Gambar 2. Diagram hasil uji *moisture content*

Penentuan panjang gelombang maksimum dan kurva baku glibenklamid

Pembuatan kurva baku glibenklamid, diawali dengan penentuan panjang gelombang maksimum glibenklamid. Pada penelitian ini, panjang gelombang yang memberikan nilai absorbansi yang paling optimum adalah panjang gelombang 300 nm yang memberikan hasil absorbansi sebesar 0,321. Berdasarkan hasil pembuatan kurva baku glibenklamid, didapatkan persamaan regresi, yaitu $y = 4,994 \cdot 10^{-3}x - 1,762 \cdot 10^{-3}$ dengan nilai r sebesar 0,999.

Uji kelarutan

Pengamatan uji kelarutan bertujuan untuk melihat kadar glibenklamid dalam kompleks inklusi yang dapat terlarut ke dalam sejumlah tertentu media pelarut. Diagram hasil uji kelarutan dapat dilihat pada Gambar 3.



Gambar 3. Diagram hasil uji kelarutan

Uji homogenitas

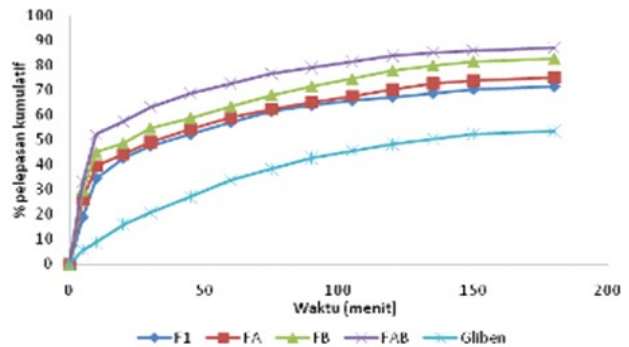
Uji homogenitas dilakukan untuk melihat keseragaman kandungan glibenklamid sebagai senyawa *guest* dalam sampel. Tabel hasil uji homogenitas dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Hasil uji homogenitas

Replikasi	Kadar glibenklamid (% b/v)			
	F1	F2	F3	F4
1	82,55	95,93	94,02	92,69
2	88,16	89,95	84,28	98,17
3	90,81	94,22	93,11	92,72
Rata-rata recovery (%)	87,17	93,37	90,47	96,53
CV (%)	4,84	3,30	5,95	3,33

Uji disolusi

Uji disolusi dilakukan untuk mengetahui profil pelepasan obat dan nilai persen pelepasan kumulatif yang dijadikan respon dalam optimasi. Hasil uji disolusi menunjukkan bahwa persen pelepasan kumulatif menit ke-180 dengan glibenklamid sebagai kontrol yaitu sebesar 53,70%; F1 sebesar 71,44%; FA sebesar 75,23%; FB sebesar 82,57% dan FAB sebesar 87,12%. Dari hasil uji disolusi dapat diketahui efek dari masing-masing faktor. Profil uji disolusi dapat dilihat pada Gambar 4 dan besar efek masing-masing faktor dapat dilihat ada Tabel 3.



Gambar 4. Profil uji disolusi kompleks inklusi dalam media dapar fosfat pH 7,4

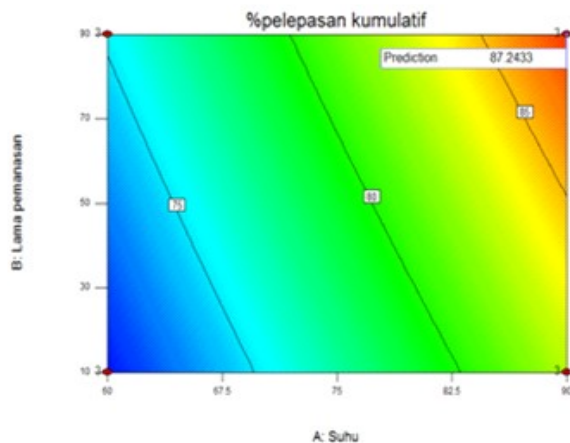
Tabel 3. Nilai efek faktor suhu, lama pemanasan dan interaksinya

Faktor	Efek faktor
Suhu	11,57
Lama pemanasan	4,23
Interaksi	0,44

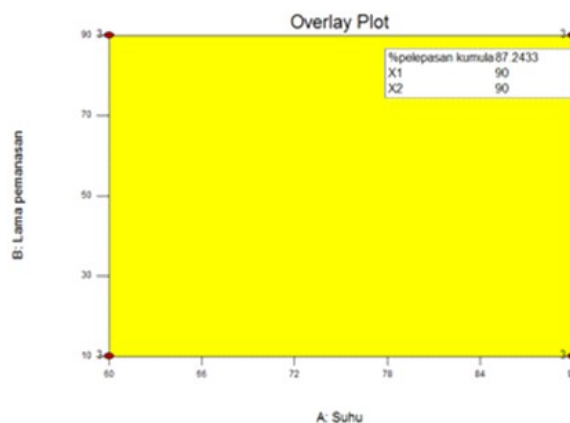
Analisis desain faktorial

Hasil analisis menggunakan *software design expert Trial 9.0.0*, dengan desain faktorial dilakukan untuk melihat kombinasi faktor yang memberikan respon persen pelepasan kumulatif yang paling tinggi dari uji disolusi. Data analisis dengan desain faktorial yang dapat dilihat dalam penentuan daerah optimum adalah *contour plot*, *overlay plot* dan nilai *desirability*. Pengaruh dari masing-masing faktor dapat dilihat dari nilai efek faktor. Hasil analisis desain faktorial *contour plot*, *overlay*

plot dan desirability dapat dilihat pada Gambar 5,6 dan Tabel 4.



Gambar 5. Contour plot hasil persen pelepasan kumulatif



Gambar 6. Overlay plot hasil persen pelepasan kumulatif

Tabel 4. Solusi dari factorial design

No	Suhu	Lama pemanasan	Persen pelepasan kumulatif	Desirability	
1	90.0000	90.0000	87.2433	0,949.	Terpilih
2	90.0000	89.6047	87.2202	0,948.	
3	89.7724	90.0000	87.1522	0,944.	
4	89.6267	89.9997	87.0938	0,940.	
5	89.1742	89.9998	86.9126	0,930.	
6	90.0000	81.2017	86.7290	0,919.	
7	90.0000	80.2288	86.6721	0,916.	
8	90.0000	78.9206	86.5961	0,911.	
9	89.9999	75.6289	86.4032	0,900.	
10	90.0000	64.7193	85.7655	0,862.	

Uji DSC

Uji DSC merupakan salah satu alat yang dapat digunakan untuk analisis termal. Pengujian ini dilakukan untuk menentukan titik leleh dari sampel. Glibenklamid, β -siklodekstrin dan FAB yang merupakan formula terbaik pada

penelitian ini dianalisis menggunakan DSC. Hasil uji DSC dapat dilihat pada Tabel 5.

Tabel 5. Hasil uji DSC

Bahan	Titik lebur ($^{\circ}$ C)	Entalpi peleburan (J/g)
Siklodekstrin	183,2	371,21
Glibenklamid	174,3	119,94
Sampel	186,5	195,23
	166,8	15,68
	153,1	14,44

Pembahasan

Dari penelitian ini dibuat empat formula kompleks inklusi glibenklamid- β -siklodekstrin menggunakan metode *sealed-heating*. Formula hasil pembentukan kompleks inklusi merupakan serbuk halus berwarna putih, tidak berbau, dan tidak berasa. Organoleptis dari masing-masing formula hanya berbeda pada tingkat kekeringannya saja. Hal ini diakibatkan perbedaan suhu dan lama pemanasan yang digunakan dalam pembentukan kompleks dimana pemanasan pada suhu yang tinggi dan waktu pemanasan yang panjang akan mengakibatkan penguapan air dari sampel sehingga sampel akan lebih kering.

Untuk mengetahui secara kuantitatif kadar air dari masing-masing formula, maka dilakukan uji *moisture content*. Dari hasil uji *moisture content* diketahui bahwa formula FAB dengan pemanasan suhu 90° C selama 90 menit memiliki kandungan air yang paling kecil sebesar 4,35% sedangkan formula F1 dengan pemanasan suhu 60° C selama 10 memiliki kandungan air yang paling tinggi yaitu sebesar 5,45%. serbuk yang terbentuk diharapkan kering agar dapat tetap stabil dalam penyimpanan.

Dari hasil uji kelarutan dapat diketahui bahwa jumlah glibenklamid yang paling banyak terlarut adalah formula FAB. Jumlah glibenklamid yang terlarut dari formula FAB dalam 10 mL media dapar fosfat adalah sebesar 435,38 μ g. Hal ini menunjukkan bahwa formula FAB memiliki kemampuan terlarut paling besar dari formula yang lain. Hasil uji kelarutan ini selanjutnya diuji statiska menggunakan *One-Way ANOVA*. Pengujian statistik hasil uji kelarutan menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan yang ditunjukkan dengan nilai signifikansi sebesar 0,000 ($p < 0,05$) dan dilanjutkan dengan uji LSD. Hasil uji LSD menunjukkan bahwa masing-masing formula memiliki perbedaan jumlah glibenklamid terlarut dalam dapar fosfat yang signifikan.

Berdasarkan hasil uji homogenitas, dapat dilihat bahwa Formula yang memiliki nilai CV

yang paling kecil adalah pada formula FA yaitu sebesar 3,30% dan nilai CV yang paling besar adalah pada formula FB yaitu sebesar 5,95%. Menurut USP 30-NF 25 (2007), sediaan dapat dikatakan homogen apabila menghasilkan nilai CV sebesar $\leq 6\%$. Pada penelitian ini, nilai CV untuk semua formula $\leq 6\%$, sehingga dapat dikatakan bahwa semua formula homogen [12].

Hasil uji disolusi untuk Kontrol, F1, FA, FB dan FAB menunjukkan bahwa masing-masing formula dan glibenklamid sebagai kontrol memberikan persentase pelepasan 53,70%; 71,44%; 75,23%; 82,57% dan 87,24%. dari hasil uji disolusi dapat diketahui nilai efek faktor dari faktor suhu dan lama pemanasan. Nilai efek faktor menunjukkan besarnya efek masing-masing faktor serta interaksinya terhadap respon persen pelepasan kumulatif. Dari perhitungan efek faktor diketahui bahwa efek faktor suhu > lama pemanasan > interaksi.

Optimasi dilakukan menggunakan desain faktorial menunjukkan bahwa formula FAB merupakan formula paling optimum dengan persen pelepasan kumulatif sebesar 87,24%. Hal ini ditunjukkan dari *contour plot*, *overlay plot* dan nilai *Desirability* kombinasi faktor suhu 90°C dan lama pemanasan 90 menit memberikan nilai *desirability* yang paling mendekati 1. Dari analisis desain faktorial masing-masing faktor suhu dan lama pemanasan memberikan efek positif yang berarti meningkatkan respon persen pelepasan kumulatif. Interaksi antar faktor juga memberikan efek positif yang meningkatkan respon. Selain *contour plot*, *overlay plot* dan nilai *desirability*, uji statistik untuk melihat signifikansi efek yang diberikan pada faktor dapat diketahui dari uji ANOVA desain faktorial. Dari hasil uji ANOVA menunjukkan bahwa suhu dan lama pemanasan mempunyai nilai $p < 0,05$ yang menandakan bahwa faktor tersebut memberikan efek yang signifikan.

Titik leleh β -siklodekstrin dalam kompleks inklusi mengalami peningkatan yang tidak signifikan dibanding titik leleh β -siklodekstrin murni. Puncak glibenklamid pada kurva kompleks inklusi mengalami penurunan jika dibandingkan dengan titik leleh glibenklamid murni. Hal ini menunjukkan bahwa masih adanya beberapa kristal β -siklodekstrin dan glibenklamid yang belum berubah menjadi bentuk amorf. Nilai entalpi peleburan dari β -siklodekstrin dan glibenklamid dalam kompleks inklusi juga mengalami penurunan yang cukup signifikan dibandingkan dengan nilai entalpi peleburan β -siklodekstrin dan glibenklamid

murni. Hal ini menunjukkan bahwa energi yang dibutuhkan untuk meleburkan kristal yang terdapat dalam kompleks inklusi lebih kecil apabila dibandingkan dengan β -siklodekstrin dan glibenklamid yang murni. Terbentuknya kompleks inklusi antara glibenklamid dan β -siklodekstrin diduga menjadi faktor penyebab terjadinya perubahan titik leleh dan nilai entalpi peleburan.

Simpulan dan Saran

Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa faktor suhu dan lama pemanasan memberikan efek meningkatkan respon persen pelepasan kumulatif. Suhu dan lama pemanasan paling optimum yang memberikan efek persen pelepasan kumulatif paling besar adalah pemanasan pada suhu 90°C selama 90 menit.

Perlu dilakukan optimasi lama pencampuran antara glibenklamid- β -CD pada proses pembuatan agar homogenitas dari sampel yang dihasilkan lebih baik dan merata. Pengembangan formulasi sediaan (solid, semisolid) menggunakan kompleks inklusi glibenklamid- β -CD juga perlu untuk dilakukan.

Daftar Pustaka

- [1] Williams G, Pickup JC. Management of type-II diabetes. In: Hand book of diabetes 3rd ed. garsington road. UK: Black Well Publishing; 2004. 108-110.
- [2] Sweetman SC. Martindale the complete drug reference 36 edition. UK: Pharmaceutical Press; 2009.
- [3] Miranda J C, Tércio E A M, Francisco V Humberto G F. Cyclodextrins and ternary complexes: technology to improve solubility of poorly soluble drugs. Coimbra: Braz. J. Pharm Sci; 2011. 47 (4): 665-681.
- [4] Khadka P dkk. Pharmaceutical particle technologies: an approach to improve drug solubility, dissolution and bioavailability. Korea: Science Direct; 2014: 304-316 .
- [5] Valle, E M. Cyclodextrins and their uses: a review. Spain: Elsevier; 2003.
- [6] Bilensoy E. Cyclodextrins in pharmaceutical, cosmetic and biomedicine. Turkey: John Wiley & Sons, Inc; 2011.
- [7] Ogawa N, Chisato T, Hiromitsu Y. Physicochemical characterization of

- cyclodextrin-drug interaction in the solid state and the effect of water on these interaction. Japan: Wiley Periodicals, Inc. and APhA; 2015: 1-13.
- [8] Bestari AN. Penggunaan siklodekstrin dalam bidang farmasi. Yogyakarta: Majalah Farmaseutik; 2014.10 (1): 197-201.
- [9] Watanabe D, Masto O, Zhi JY, Etsuo Y, Toshio O, Keiji Y. Formation of a heptakis-(2,5-di-O-methyl)- β -cyclodextrin-p-nitrophenol inclusion compound by sealed-heating. Japan: Chiba University; 1996. 44 (4): 833-836.
- [10] Voight R. Buku pelajaran teknologi farmasi edisi V. Yogyakarta: UGM Press; 1995.
- [11] British Pharmacopoeia Commission. British pharmacopoeia. London: British Pharmacopoeia Commission; 2009.
- [12] United States Pharmacopoeia. The United States pharmacopoeia 30 NF 25. USA: U.S. Pharmacopoeia; 2007.