

**VALIDASI METODE UJI DISOLUSI GLIKLAZID SEDIAAN SELF
NANO-EMULSIFYING DRUG DELIVERY SYSTEM (SNEDDS)**

SKRIPSI



Oleh:

FAIZAH KARIMAH

14613014

**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA
YOGYAKARTA
2018**

**VALIDASI METODE UJI DISOLUSI GLIKLAZID SEDIAAN SELF
NANO-EMULSIFYING DRUG DELIVER SYSTEM (SNEDDS)**

SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai gelar Sarjana Farmasi (S.Farm)

Studi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam

Universitas Islam Indonesia Yogyakarta



Oleh:

FAIZAH KARIMAH

14613014

PROGRAM STUDI FARMASI

FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM

UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA

YOGYAKARTA

2018

SKRIPSI
**VALIDASI METODE UJI DISOLUSI GLIKLAZID SEDIAAN SELF
NANO-EMUSIFYING DRUG DELIVERY SYSTEM (SNEDDS)**

Yang diajukan oleh:

FAIZAH KARIMAH

14613014



Telah disetujui oleh:

Pembimbing utama,



Bambang Hernawan Nugroho, M.Sc., Apt.

Pembimbing pendamping,



Ari Wibowo, M.Sc., Apt.

SKRIPSI

**VALIDASI METODE UJI DISOLUSI GLIKLAZID SEDIAAN SELF
NANO-EMULSIFYING DRUG DELIVERY SYSTEM (SNEDDS)**

Oleh:

FAIZAH KARIMAH

14613014

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi

Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam

Universitas Islam Indonesia

Tanggal: 18 September 2018

Ketua Penguji : Bambang Hermawan Nugroho, M.Sc., Apt (.....)
Anggota Penguji : Ari Wibowo, M.Sc., Apt (.....)
Dr. Yandi Syukri, M.Sc., Apt (.....)
Thorikul Huda, S.Si., M.Sc., (.....)

Mengetahui,

Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam



Prof. Riyanto, S.Pd., M.Si., Ph. D

PERNYATAAN

Dengan ini penulis menyatakan bahwa dalam skripsi ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi dan sepanjang pengetahuan penulis juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh oranglain kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan diterbitkan dalam daftar pustaka.

Yogyakarta, Oktober 2018

Penulis,



Faizah Karimah

KATA PENGANTAR



Assalamualaikum Wr. Wb.

Segala puji dan syukur kepada Allah SWT atas limpahan rahmat, hidayah dan karunia yang diberikan, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan judul “**VALIDASI METODE UJI DISOLUSI GLIKLAZID SEDIAAN SELF NANO-EMULSIFYING DRUG DELIVERY SYSTEM (SNEDDS)**”. Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat untuk mencapai gelar Sarjana Farmasi pada Program Studi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Islam Indonesia.

Dalam penyusunan skripsi ini, banyak pihak yang memberikan bantuan, baik itu tenaga, waktu dan pikiran. Untuk itu penulis mengucapkan terima kasih yang tulus-tulusnya kepada:

1. Bapak Prof. Riyanto, S.Pd., M.Si., Ph.D., selaku Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Islam Indonesia.
2. Bapak Pinus Jumaryatno, S.Si., M. Phil., Ph.D., Apt. selaku Ketua Jurusan Program Studi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Islam Indonesia.
3. Bapak Bambang Hernawan Nugroho, M.Sc., Apt. dan Bapak Ari Wibowo, M.Sc., Apt. selaku dosen pembimbing yang telah banyak meluangkan waktu untuk memberikan bimbingan selama penelitian dan penyusunan skripsi.
4. Bapak Dr. Yandi Syukri, M.Sc., Apt. dan Bapak Thorikul Huda, S.Si., M.Sc., selaku dosen penguji yang telah memberikan saran untuk penyusunan skripsi ini.
5. Ibu Rochmy Istikharah, M.Sc., Apt., selaku dosen pembimbing akademik yang telah membimbing dan memberikan nasehat.

6. Dosen pengajar Program Studi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Islam Indonesia yang telah memberikan begitu banyak bekal ilmu kepada penulis.
7. Bapak Hartanto, Mas Bibit dan Mas Angga (Laboran Teknologi Farmasi dan laboran LPOMK) yang telah banyak membantu selama pelaksanaan penelitian.
8. Kedua orang tua, kakak dan adik-adik saya yang mengetahui kapan waktu yang tepat untuk mendorong, memberikan saya ruang untuk memilih, dan terus memberikan do'a, semangat, dan motivasi agar tetap gigih, tabah, kuat dan sabar dalam menyelesaikan penelitian ini.
9. Rekan satu tim penelitian Muhammad Isnaini dan Finy Khoirina, yang selalu membantu dan kebersamai dalam proses diskusi, penelitian hingga penulisan tugas akhir ini.
10. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu, baik secara langsung maupun tidak langsung yang telah membantu terselesaikannya penyusunan skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan, oleh karena itu penulis sangat mengharapkan saran dan kritik yang bersifat membangun demi kemajuan dan kesempurnaan penulisan di masa yang akan datang. Akhirnya penulis mohon maaf dengan ketulusan hati seandainya dalam penulisan skripsi ini terdapat kekhilafan dan penulis berharap semoga skripsi ini dapat membawa manfaat bagi masyarakat pada umumnya serta perkembangan dan kemajuan ilmu pengetahuan pada khususnya.

Wassalamualaikum Wr. Wb.

Yogyakarta, Oktober 2018
Penulis,



Faizah Karimah

DAFTAR ISI

PERNYATAAN.....	v
KATA PENGANTAR.....	vi
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR GAMBAR.....	xi
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
INTISARI	xiv
ABSTRACT	xv
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang Masalah	1
1.2 Perumusan Masalah	2
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.4 Manfaat Penelitian.....	3
BAB II STUDI PUSTAKA	4
2.1 Studi Pustaka	4
2.1.1. Gliklazid	4
2.1.2. Self Nano-Emulsifying Drug Delivery System (SNEDDS).....	5
2.1.3. Uji Disolusi	6

2.1.4.	Validasi Metode Analisis	10
2.2	Landasan Teori.....	12
2.3	Hipotesis	13
BAB III METODE PENELITIAN		14
3.1	Bahan dan Alat.....	14
3.1.1	Bahan	14
3.1.2.	Alat.....	14
3.2	Tahapan Penelitian.....	14
3.2.1.	Bentuk sediaan SNEDDS.....	15
3.2.2.	Pembuatan 0,01 M Buffer Fosfat pH 3	16
3.2.3.	Kondisi Kromatografi	16
3.2.4.	Pembuatan medium disolusi.....	16
3.2.5.	Pembuatan pelarut.....	16
3.2.6.	Pembuatan larutan stok 250 ppm standar Gliklazid.....	16
3.2.7.	Validasi metode uji disolusi SNEDDS gliklazid	17
3.2.8.	Validasi metode penetapan kadar SNEDDS gliklazid hasil uji disolusi.....	18
3.2.9.	Penetapan Kadar Hasil Uji Disolusi	20
3.3	Analisis Hasil.....	20
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN		23
4.1	Hasil Validasi Metode Uji Disolusi SNEDDS Gliklazid	23
4.1.1	Hasil Uji Kesesuaian Sistem	23
4.1.2	Hasil Uji Presisi Medium Dapar Fosfat pH 7,4.....	25
4.1.3	Hasil Uji Presisi Medium HCl pH 3,4.....	26

4.2. Hasil Validasi Metode Penetapan Kadar SNEDDS Gliklazid Hasil Uji Disolusi.....	27
4.2.1. Hasil Uji Selektivitas.....	27
4.2.2. Kurva Kalibrasi Gliklazid.....	29
4.2.3. Hasil Uji Presisi Validasi Penetapan Kadar	30
4.2.4. Hasil Uji Akurasi.....	32
4.2.5 Penentuan Nilai LOD dan LOQ	34
4.3 Hasil Uji Disolusi SNEDDS Gliklazid.....	35
4.3.1. Hasil Penetapan Kadar Sediaan SNEDDS Gliklazid.....	35
4.3.2. Penetapan Kadar Hasil Uji Disolusi SNEDDS Gliklazid	36
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	38
5.1 Kesimpulan.....	38
5.2 Saran	38
DAFTAR PUSTAKA	39
LAMPIRAN.....	42

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Struktur Gliklazid.....	4
Gambar 2.2 Apparatus I.....	8
Gambar 2.3 Apparatus II.....	9
Gambar 3.1 Skema alur penelitian.....	15
Gambar 4.1 Kromatogram SNEDDS Gliklazid pada medium dapar fosfat pH 7,4.....	23
Gambar 4.2 Kromatogram SNEDDS gliklazid pada medium HCl pH 3,4..	24
Gambar 4.3 Kromatogram uji disolusi plasebo SNEDDS (tanpa Gliklazid) pada medium dapar fosfat pH 7,4.....	27
Gambar 4.4 Kromatogram uji disolusi plasebo SNEDDS (tanpa Gliklazid) pada medium HCl pH 3,4.....	28
Gambar 4.5 Kurva kalibrasi pelarut dapar fosfat pH 7,4.....	29
Gambar 4.6 Kurva kalibrasi medium HCl pH 3,4.....	30

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Pembagian biopharmaceutical class system	6
Tabel 2.2 Parameter yang dilakukan untuk validasi	10
Tabel 4.1 Uji kesesuaian sistem medium dapar fosfat pH 7,4.....	24
Tabel 4.2 Uji kesesuaian sistem medium HCl pH 3,4.....	25
Tabel 4.3 Hasil uji presisi validasi metode disolusi medium dapar fosfat pH 7,4.....	25
Tabel 4.4 Hasil uji presisi validasi metode disolusi medium HCl pH 3,4.....	26
Tabel 4.5 Hasil uji presisi validasi penetapan kadar medium dapar fosfat pH 7,4.....	30
Tabel 4.6 Hasil uji presisi validasi penetapan kadar medium HCl pH 3,4.....	31
Tabel 4.7 Hasil uji akurasi validasi penetapan kadar medium dapar fosfat pH 7,4.....	32
Tabel 4.8 Hasil uji akurasi validasi penetapan kadar medium HCl pH 3,4.....	34
Tabel 4.9 Hasil penentuan nilai LOD dan LOQ	35
Tabel 4.10 Hasil penetapan kadar SNEDDS gliklazid.....	35
Tabel 4.11 Penetapan kadar hasil uji disolusi.....	36

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Perhitungan uji kesesuaian sistem.....	42
Lampiran 2. Perhitungan pembuatan fase gerak.....	43
Lampiran 3. Perhitungan pembuatan medium dan pelarut.....	43
Lampiran 4. Perhitungan seri kadar gliklazid.....	44
Lampiran 5. Perhitungan akurasi.....	44
Lampiran 6. Perhitungan hasil uji presisi validasi metode disolusi	46
Lampiran 7. Perhitungan hasil uji akurasi	48
Lampiran 8. Perhitungan LOD Dan LOQ.....	48
Lampiran 9. Perhitungan hasil penetapan kadar hasil uji disolusi	53
Lampiran 10. Kromatogram	59

VALIDASI METODE UJI DISOLUSI GLIKLAZID SEDIAAN SELF NANO-EMULSIFYING DRUG DELIVERY SYSTEM (SNEDDS)

Faizah Karimah

Prodi Farmasi

INTISARI

Gliklazid adalah obat yang mempunyai kelarutan rendah dan permeabilitas tinggi (BCS II). Untuk meningkatkan laju disolusi, gliklazid dibuat dalam sediaan *Self nano-emulsifying drug delivery system (SNEDDS)*. Validasi metode dilakukan dengan uji disolusi selanjutnya akan dianalisis dengan menggunakan kromatografi cair kinerja tinggi (KCKT). Pada penelitian ini menggunakan fase gerak metanol : 0,01 M dapar fosfat pH 3,00 (70:30 v/v), detektor DAD dengan panjang gelombang 229 nm, dan fase diam kolom Sunfire™ C18 (150 x 4,6 mm, 5 µm). Untuk medium uji disolusi menggunakan dapar fosfat pH 7,4 dan HCl pH 3,4. Validitas metode yang digunakan ditunjukkan oleh parameter selektivitas, linearitas, akurasi, presisi, LOD, dan LOQ. Hasil penelitian menunjukkan bahwa metode memiliki selektivitas yang baik (resolusi lebih dari 2) pada masing-masing pelarut, linearitas yang baik dengan nilai koefisien korelasi (r) 0,999 dengan rentang konsentrasi 10-50 ppm, nilai presisi CV dan %horwitz yang baik (1,84 dan 4,76) pada pelarut dapar fosfat 7,4 dan presisi CV dan %horwitz yang baik (1,6 dan 4,63) pada pelarut HCl 3,4. Nilai akurasi %recovery telah baik pada kedua pelarut (103,871% dan 100,134%). Hasil penetapan kadar sediaan SNEDDS hasil uji disolusi dengan medium dapar fosfat dan medium HCl adalah sebesar 81,675 ppm dan 71,605 ppm telah memenuhi kriteria penerimaan yang ditetapkan oleh *International conference on harmonisation (ICH)* dan *United States Pharmacopeial (USP)*.

Kata kunci : Validasi Metode, *gliklazid*, SNEDDS, uji disolusi, KCKT

VALIDATION OF GLYCLAZID DISSOLUTION TEST METHODS OF SELF NANO-EMULSIFYING DRUG DELIVERY SYSTEM (SNEDDS)

Faizah Karimah

Prodi Farmasi

ABSTRACT

Gliclazide is a drug that has low solubility and high permeability (BCS II). To increase the dissolution rate, glyclazide was made in the preparation of Self nano-emulsifying drug delivery system (SNEDDS). Method validation carried out by dissolution test will then be analyzed using high performance liquid chromatography (HPLC). In this study using the mobile phase methanol: 0.01 M phosphate buffer pH 3,00 (70:30 v / v), DAD detector with a wavelength of 229 nm, and the stationary phase of Sunfire™ C18 column (150 x 4,6 mm, 5 µm). For dissolution test medium using phosphate buffer pH 7,4 and HCl pH 3,4. The validity of the method used is indicated by the parameters of selectivity, linearity, accuracy, precision, LOD, and LOQ. The results showed that the method had good selectivity (resolution of more than 2) in each solvent, good linearity with a correlation coefficient (r) 0,999 with a concentration range of 10-50 ppm, a precision CV value and a good % CV horwitz (1,84 and 4,76) in 7,4 phosphate buffer solvents and CV precision and % CV horwitz were good (1,6 and 4,63) in 3,4 HCl solvents. The accuracy of % recovery has been good for both solvents (103,871% and 100,134%). The results of the determination of the preparation of SNEDDS dissolution test results with buffer phosphate medium and HCl medium were 81,675 ppm and 71,05 ppm met the acceptance criteria set by the *International conference on harmonization (ICH) and United States Pharmacopeial (USP)*.

Keyword: Validation, Gliclazide, SNEDDS, dissolution, HPLC

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Gliklazid merupakan obat anti-diabetik oral yang diklasifikasikan sebagai sulfonilurea. Gliklazid meningkatkan jumlah insulin yang dikeluarkan pankreas dan membantu tubuh menggunakan insulin dengan lebih efisien (Akanuma, Kosaka, Kanazawa, Kasuga, Fukuda, & Aoki, 2009). Gliklazid juga menyebabkan penurunan serum glukagon dan mempotensiasi aksi insulin pada jaringan ekstra pankreatik (Campbell, Andriaenssens, Hopkins, Gordon, & Williams, 1980).

Sistem nanopartikel merupakan suatu sistem yang sebagian besar telah dikembangkan untuk penghantaran obat-obatan yang tidak larut dalam air dengan tujuan meningkatkan kelarutan obat tersebut sehingga terjadi peningkatan ketersediaan hayatinya di saluran pencernaan. Senyawa gliklazid termasuk senyawa yang praktis tidak larut dalam air, sehingga menunjukkan absorpsi yang tidak baik dan memiliki ketersediaan hayati hanya 40% (Vikrant Wankhade et al., 2010). Senyawa ini akan dimodifikasi menjadi ukuran nanopartikel. Salah satu kelebihan dari modifikasi obat dengan ukuran nano partikel adalah penghantaran obat secara spesifik menuju reseptor, sehingga mengurangi efek samping yang tidak diinginkan.

Absorpsi obat pada saluran pencernaan setelah diberikan bergantung pada 3 hal, yang pertama adalah pelepasan zat aktif dari bentuk sediaannya, kelarutan obat terhadap cairan tubuh dan kemampuan obat melintasi membran sawar tubuh. Uji disolusi merupakan salah satu uji yang relevan untuk memprediksikan in vitro obat di dalam tubuh (Anonim, Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms , 1997). Uji in vitro yang dilakukan terhadap obat yang diberikan secara oral, untu menilai potensial pelepasan obat dalam larutan medium. Uji in vitro pun dilakukan untuk mengetahui secara langsung pelepasan obat melewati membran sawar tubuh. Sehingga dari hasil pengujian obat secara in vitro kita dapat menilai laju permeabilitas obat dalam menembus membran sawardalam mencapai sirkulasi sitemik.

Analisis kadar obat dilakukan untuk menentukan jumlah kuantitatif molekul obat yang menembus membran biologis. Salah satu metode analisis yang banyak digunakan untuk analisis kuantitatif adalah Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (KCKT). Metode ini banyak dipilih karena memiliki sensitifitas, selektifitas, dan repeatabilitas yang baik. Pemilihan metode anlisis

yang tepat dapat mengefisienkan waktu maupun biaya dalam analisis kuantitatif (Mohd, K, R, PV, & N, 2014). Validasi metode analisis harus memenuhi semua persyaratan aplikasi analisis untuk menjamin kebenaran dari hasil analisis. Untuk itu pengujian harus menunjukkan spesifisitas, linearitas, presisi, sensitifitas, akurasi dan batas kuantitasi yang memadai untuk analisis. Senyawa gliklazid juga dapat dianalisis menggunakan spektrofotometri uv vis karena memiliki gugus auksokrom (OH) dan juga gugus kromofor (ikatan rantai rangkap tunggal) sehingga dapat terdeteksi pada panjang gelombang 200-400nm. Penelitian tentang validasi metode Gliklazid pernah dilakukan (Sachan, Bhattacharya, Pushkar, & Mishra, 2009), namun penelitian yang dilakukan hanya sebatas pengembangan validasi metode dalam bentuk sediaan tablet gliklazid dan belum adanya metode analisis kuantitatif gliklazid dalam bentuk sediaan yang tervalidasi serta belum adanya metode baku mengenai analisis metode sediaan SNEDDS. Selain itu, pengembangan metode analisis adar senyawa selain gliklazid dalam sediaan SNEDDS yang juga tervalidasi juga telah dilaporkan, seperti isolate andrografolid (Syukri, 2015). Hal inilah yang mendorong peneliti untuk melakukan pengembangan dan validasi metode analisis kuantitatif sediaan SNEDDS dari Gliklazid.

1.2 Perumusan Masalah

1. Bagaimanakah nilai hasil uji parameter validasi presisi sediaan SNEDDS dari Gliklazid dalam uji disolusi yang dihasilkan?
2. Bagaimanakah nilai hasil uji parameter validasi linearitas, selektivitas, akurasi, perolehan kembali, dan presisi sediaan SNEDDS Gliklazid dalam penetapan kadar uji disolusi yang dihasilkan?

1.3 Tujuan Penelitian

Melakukan validasi metode analisis untuk menetapkan kadar SNEDDS gliklazid pada uji disolusi.

1.4 Manfaat Penelitian

Dapat menambah khazanah baru ilmu pengetahuan mengenai metode analisis sediaan terbaru Self Nano-Emulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) dari Gliklazid.