

**REVIEW: ANALISIS PENENTUAN GLIBENKLAMID DALAM
PHARMACEUTICAL DOSAGE FORMS**

Wulan Tresnawati, Febrina Amelia Saputri

Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran

Jl. Raya Bandung-Sumedang km 21 Jatinangor 45363

Korespondensi : Wulan Tresnawati | wultresnaa@gmail.com

ABSTRAK

Glibenklamid merupakan obat antidiabetes oral yang paling sering digunakan untuk pengobatan Diabetes Mellitus (DM) Tipe 2^[5]. Penggunaan glibenklamid ini sering dikombinasikan dengan antidiabetik lain. Dalam review artikel kali ini akan dibahas beberapa metode yang digunakan untuk analisis glibenklamid beserta kondisi dan metode validasi yang digunakan serta diskusi dari manfaat yang didapatkan. Metode yang digunakan adalah RP-HPLC, HPTLC, Spektrofotometri UV dan Spektrofourometri.

Kata kunci : Analisis, glibenklamid, validasi

ABSTRACT

Glibenclamide is an oral antidiabetic drug most commonly used for the treatment of Diabetes Mellitus (DM) Type 2. Use of glibenclamide is often combined with other antidiabetic. In this review article, we will discuss some of methods for analysing glibenclamide with conditions and validation methods that is used also the benefits that is gained. The method used is RP-HPLC, HPLC, UV spectrophotometry and Spectrofourometry

Keywords: analysis, glibenclamide, validation

PENDAHULUAN

Diabetes mellitus (DM) masih merupakan penyakit yang sangat serius dan kompleks. Kejadian DM tiap tahun kian meningkat. Data yang diperoleh pada tahun 2011 menunjukkan sebanyak 366 juta orang menderita DM. Peningkatan kasus DM diperkirakan akan meningkat jumlahnya menjadi 522 juta pada tahun 2030. Kematian disebabkan oleh DM mencapai 4,6 juta kematian. International

Diabetes Federation (IDF) memperkirakan bahwa sebanyak 183 juta orang tidak menyadari bahwa mereka mengidap DM^[1].

DM terbagi menjadi dua macam yaitu DM tipe 1 dan DM tipe 2. Kasus yang banyak terjadi ialah DM tipe 2. DM tipe 2 merupakan penyakit yang disebabkan oleh ketidaksensitifan insulin terhadap kadar gula darah atau sering juga disebut dengan resistensi insulin. Sekresi

insulin yang abnormal juga dapat mejadi faktor penyebab DM tipe 2. Ketidak sensitifan ini disebabkan oleh rusaknya sel β pankreas [2-4]. Faktor resiko pada DM tipe 2 itu terdiri dari beberapa faktor diantaranya umur, riwayat DM, aktifitas fisik, IMT (indeks masa tubuh), tekanan darah, stress, dan kadar kolesterol [5].

Terapi yang digunakan pada DM tipe 2 adalah terapi farmakologi dengan antidiabetik oral. Salah satu golongan antidiabetik oral yang sering digunakan ialah golongan *glibenclamide* atau sering disebut juga gliburide yang termasuk kedalam obat golongan sulfonil urea. Glibenclamide bekerja dengan cara menstimulasi pengeluaran insulin dengan cara menghambat penempelan reseptor sulfonil urea di sel β pulau langhears dan akhirnya menyebabkan adanya tegangan pembukaan *calcium chanel* yang akhirnya terjadi peningkatan kalsium intra sel β [4]. Penelitian yang dilakukan oleh Wijaya *et all*, menunjukkan bahwa sebagian besar pengobatan DM di puskesmas menggunakan obat Glibenklamid (19%)

dan campuran Glibenklamid-Metformin (77%) [6].

Tingginya kasus DM tipe 2 ini mendorong para peneliti untuk melakukan pengembangan metode analisis yang lebih efektif dan lebih akurat untuk menentukan kadar glibenklamid dalam darah maupun dalam sediaan farmasi. Tujuan dari *review article* ini adalah untuk memberikan gambaran tentang penggunaan dari masing-masing metode analisis. Sehingga diharapkan dapat memudahkan pembaca dalam memilih metode yang tepat dan efektif untuk analisis glibenklamid.

METODE

Pencarian dan Strategi Pencarian

Strategi pencarian data yang dijadikan acuan dalam *review article* ini dilakukan dengan melalui penelusuran melalui internet dengan mesin pencari *google*. Pencarian dilakukan dengan beberapa *Keyword* yang dipakai dalam mesin pencari. *Keyword* yang biasanya dipakai adalah sebagai berikut ‘Analisis penentuan Glibenklamid’, ‘penentuan Glibenklamid dengan spektometri’, ‘Metode Analisis Kuantitatif

Glibenklamid'. Artikel-artikel yang dipilih sebagai data *review* ini berasal dari pustaka-pustaka primer dan pustaka sekunder seperti jurnal-jurnal publikasi ilmiah dan *textbook*. Jurnal yang digunakan merupakan jurnal yang terpercaya yang dapat diakses di beberapa situs seperti *Google Scholar*, *researchgate*, *ncbi*, *elshiviere*, dan beberapa situs jurnal lainnya.

Kriteria seleksi data (eksklusi dan inklusi)

Dari beberapa jurnal yang telah dicari, dilakukan beberapa skrining dan penyeleksian artikel. Penyeleksian tersebut didasarkan pada kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditentukan. Kriteria inklusi yang digunakan ialah artikel-artikel yang didalamnya memuat cara atau metode analisis penentuan glibenklamid pada sediaan farmasi baik yang tunggal maupun

yang campuran dari dua atau lebih *api* antiabietik oral. Metode analisis yang digunakan dapat berupa metode analisis secara konvensional ataupun metode analisis yang modern. Sedangkan untuk kriteria eksklusi yaitu jurnal yang diterbitkan dibawah tahun 2006, dimana artikel-artikel yang digunakan merupakan artikel yang tahun publikasinya setidaknya 10 tahun terakhir.

HASIL

Glibenklamid atau sering juga disebut *gliburide* merupakan obat diabetik oral yang biasanya dibuat dalam bentuk sediaan tablet dengan bahan tunggal maupun bahan campuran. Analisis glibenklamid dalam sediaan farmasi dapat dilakukan dengan beberapa cara diantaranya : HPLC (RP-HPLC), Spektrofotometri Uv vis, Spektrofouometri, HTPLC. [7-14]

Tabel 1.1 metode yang digunakan beserta hasil dalam metode analisis glibenklamid

No	Metode	Sampel	Kondisi	Standar deviasi	% recovery
1	Spektrofotometri Uv Vis	Tablet glibenklamid tunggal	λmaks 229,5 nm range konsentrasi 3-15 µg/ml	1,32 %	99,70-101,89 %
2.	Spektoflorometri	Formulasi farmasi	Fluoresensi pada 354 nm dan eksitasi pada 302 nm	0,614	94-103 %
3	HPTLC	Tablet metformin-glibenklamid	-Silica gel 60 F ₂₅₄ -Fase gerak air: metanol: amonium sulfat (2:1:0,5) (fase normal) -diukur dengan densitometri 237 nm	1,38-17,06	81,72-125,48 %
			-Silica gel 60 F ₂₅₄ -fase gerak Ammonium sulfate (0.5%): 2-propanol: methanol dengan perbandingan 8.0:1.6:1.6 (v/v/v) -Dideteksi dnegan TLC scanner 238 nm	1,82 %	99,63-100,29 %
4a	RP-HPLC	Sediaan farmasi	- fase diam C18 110A 100×4.60mm 5 µ - Fase gerak methanol: 0.2M phosphate buffer PH 7.0 (70:30) - kecepatan aliran 1,0 ml/meit -detektor PDA 228 nm - kolom temperatur 25 ⁰ C	< 2 %	99,2-108 %

No	Metode	Sampel	Kondisi	Standar deviasi	% recovery
4b	RP-HPLC	Sediaan farmasi	- Fase diam C ₁₈ (250 x 4.0 mm 5.0µm) - fase gerak buffer pH 5.3: acetonitrile 60:40 - kecepatan aliran 1,2 ml/menit Dengan teknik isokratic	0,5 %	98 %
			Fase diam Kolom C ₁₈ 150 × 4.6 mm i.d., 5µm Fase gerak 0,05 % dietilamin (pH 3,5) : metanol : asetonitril (55:15:30) Kecepatan alir 1,0 ml/menit Detektor SPD 20 pada 229 nm	0,08-1,6 %	99,7-100 %
			Fase diam Kolom C18 (250 × 4.6 mm, 5µm) Fase gerak Buffer phosphat pH 4,8: asetonitril (40:60) Konsentrasi 80,100, 120 Kecepatan alir 1,0ml/ menit Suhu 30 ⁰ C Dengan PDA-Uv pada 230 nm	0,96-1,4 %	99,8-102 %

PEMBAHASAN

Glibenklamid merupakan obat yang sering digunakan dalam pengobatan

Diabetes Mellitus (DM) tipe 2. DM tipe 2 merupakan penyakit yang yang serius dan harus dilakukan pemantauan yang teratur.

Fungsi dari glibenklamid sendiri bekerja dengan cara menstimulasi sel β Pankreas untuk mengeluarkan insulin. Dalam kenyataannya antidiabetes sering dibuat menjadi sediaan tablet untuk penggunaan oral. Tablet yang dibuat dapat berisi glibenklamid tunggal maupun dengan campuran dari beberapa obat antidiabetes lain seperti campuran antara metformin dan glibenklamid. Namun, dalam penggunaannya tablet dengan campuran glibenklamid dan metformin lebih disukai karena mempunyai efek yang sinergis dan dapat memperkecil efek samping dari masing-masing obat, sehingga dapat meminimalisir efek samping obat bila dibuat tablet dengan bahan aktif tunggal.

Oleh karena itu prosedur yang digunakan dalam analisis glibenklamid dalam beberapa sediaan tentunya akan berbeda-beda. Tergantung apa dan bagaimana obat tersebut dibuat. Pemilihan dari metode analisis yang tepat tentunya dapat mempengaruhi hasil yang didapatkan. Dari keseluruhan metode analisis glibenklamid, metode yang populer atau sering digunakan adalah

HPLC dengan fase terbalik atau RP-HPLC, Spektrofotometri Uv Visible, HPTLC, dan Spektrofourometri. Pengembangan-pengembangan dan proses validasi dari metode-metode tersebut telah banyak dilakukan untuk mendapatkan hasil yang terbaik.

Dari hasil penelusuran pustaka yang ada dalam *review article* ini, analisis glibenklamid dapat dikategorikan menjadi dua macam yaitu analisis glibenklamid tunggal dan analisis glibenklamid campuran. Namun secara garis besar, baik analisis glibenklamid tunggal atau analisis glibenklamid campuran dapat dikatakan sama, karena pada prakteknya masing-masing zat dianalisis, dan hasil yang diperoleh menunjukkan tidak ada pengaruh terhadap zat antara satu sama lain.

Dibawah ini akan diuraikan lebih jelas tentang masing-masing instrumen yang digunakan untuk analisis penentuan glibenklamid dalam sediaan farmasi

➤ Spektrofotometri Uv

Spektrofotometri adalah instrumen yang sering digunakan dalam menganalisis suatu zat dalam

berbagai sampel. Spektrofotometer terdiri dari sumber cahaya, monokromator, sel absorpsi, detektor dan pencatat. Prinsip dari spektrofotometri Uv ini ialah serapan panjang gelombang yang khas yang diberikan oleh suatu senyawa terhadap detektor UV. Prosedur validasi pada spektrofotometri sama dengan instrumen lainya seperti akurasi, presisi, lineritas, dan nilai LOD dan LOQ. Sebelum melakukan analisis dari suatu zat maka kita harus mengetahui panjang gelombang yang dimiliki zat tersebut untuk glibenklamid sendiri berada dikisaran 200-400 nm, yang merupakan panjang gelombang UV. Setelah itu dilakukan preparasi sampel dengan cara membuat larutan stok dengan berbagai konsentrasi. Untuk melihat lineritas dari kurva maka variasi konsentrasi yang dibuat minimal 5 konsentrasi. Kemudian dicari panjang gelombang maksimum dari masing-

masing konsentrasi dan dipilih panjang gelombang yang memiliki serapan yang maksimum. Setelah itu dilakukan pengukuran pada sampel dengan menggunakan panjang gelombang 229,5 nm (panjang gelombang dengan serapan maksimum). Selanjutnya dilakukan proses validasi. Hasil yang didapatkan ialah sebagai berikut: Untuk lineritas harga koefesien korelasi yang didapatkan sangat baik yaitu sebesar 0,999. Sementara untuk nilai akurasi dilihat dari nilai % *recovery*, %RSD dan %RE. Data untuk nilai akurasi ini sendiri digunakan beberapa tingkatan yang berbeda (80%,100% dan 120%). Didapatkan nilai % *recovery* sebesar 99,70-100,89 %, sedangkan untuk nilai RSD adalah 0,86-1,59%, sementara nilai RE adalah 0,80-2,05%. Parameter selanjutnya ialah LOD dan LOQ, hasil yang didapatkan adalah 10 ng/ml untuk LOD dan 35 ng/ml untuk LOQ.

Bila kita kaitakan dengan standar minimum yang ditentukan ICH (International Conference on Harmonization) maka analisis glibenklamid dengan menggunakan spektrofotometri dapat dikatakan baik, sebab parameter untuk validasinya berada di dalam range yang ditentukan oleh ICH yaitu dibawah 2% ^[7]

➤ HPLC

Metode HPLC lebih sering digunakan pada sediaan farmasi terutama jika dalam sediaan farmasi tersebut merupakan campuran dari beberapa kombinasi *api (active pharmaceutical ingredients)*. Keunggulan HPLC dalam identifikasi bahan campuran memang tidak diragukan lagi. Dengan menggunakan HPLC, zat-zat yang ada dalam campuran akan dilakukan pemisahan terlebih dahulu, sehingga analisis dari masing-masing komponen dalam campuran dapat dilihat dengan baik. Untuk analisis glibenklamid

sendiri digunakan metode fase terbalik atau disebut juga *reversed phase*, atau lebih dikenal dengan sebutan RP-HPLC. Pada penelitian yang dilakukan oleh Shwehta dan Sunil ^[8] analisis glibenklamid dilakukan dengan menggunakan HPLC dengan fase terbalik. Fase gerak yang digunakan adalah colom C₁₈ yang berukuran 25 x 4,6 cm dan fase gerak metanol : potasium dihidrogen fosfat dan buffer dengan perbandingan 78:22. Kecepatan yang digunakan 1ml /menit ^[8]. Sedangkan penelitian lain yang dilakukan oleh Jayanthi dkk ^[9] analisis glibenklamid dilakukan dengan menggunakan fase gerak kolom C18 (150 x 4,6 mm i.d., 5µm) dengan fase gerak 0,05% trietilamin (pH 3,5): acetonitil : etanol dengan perbandingan 55:15:30 dengan kecepatan aliran 1,0 ml/menit pada panjang gelombang 229 nm. Penelitian selanjutnya dilakukan oleh Alnukkary dkk ^[10] menganalisis

glibenklamid pada *oral hypoglycemic tablets* dengan menggunakan fase diam berupa kolom C18 dengan ukuran (250 × 4.6 mm, 5µm) dan fase gerak berupa buffer fosfat pH 2,8 : acetonitril dengan perbandingan 40:60 pada panjang gelombang 230 nm dan *flow rate* 1,0 ml/menit. Dan yang terakhir penelitian yang dilakukan oleh Mohd dkk ^[11] menganalisis dengan menggunakan fase diam kolom C18 Gemini5µ C18 110A 100×4.60 mm 5 mikron dan fase gerak berupa methanol: 0.2M phosphate buffer PH 7.0 dengan perbandingan 70:30 dideteksi pada panjang gelombang 228 nm dan *flow rate* sebesar 1,0 ml.menit.

Dari hasil penelitian yang dilakukan oleh Shwehta dan Sunil memperlihatkan bahwa lineritas yang diperoleh menghasilkan regresi yang baik dengan nilai $r=0,999$. Sedangkan untuk validasi presisi didapatkan hasil RSD yang

kurang dari <2% baik untuk *inter-day* dan *intra-day*. Sementara untuk nilai LOD dan LOQ yaitu sebesar 0,12 dan 0,43. Hasil ini memenuhi standar yang telah ditetapkan oleh ICH guidelines bahwa nilai RSD mempunyai nilai kurang dari 2%. Menurut ICH nilai RSD yang kurang dari 2% menggambarkan bahwa sistem analisis yang dipakai baik karena kecilnya nilai simpangan yang sehingga hasil analisis pun akan akurat ^[8] . Sementara itu hasil yang didapatkan dari penelitian Jayanthi harga koefisien korelasi ialah 0,999. untuk nilai presisi dilihat dari nilai keterulangan dengan %RSD yang didapatkan yaitu 5,607 dan didapatkan nilai *intra* dan *interday* nya kurang dari 2% ^[9]. Sementara itu hasil dari metode validasi yang dilakukan oleh Alnukkary ialah sebagai berikut. Untuk nilai akurasi ini, dilihat dengan % *recovery*, dimana % *recovery* ini menggambarkan

seberapa jauh nilai yang dihasilkan dalam proses analisis dapat menyimpang dari nilai yang sesungguhnya. Kisaran konsentrasi yang digunakan dalam menentukan nilai akurasi ini ialah 80, 100 dan 120%. Dimana dihasilkan 99,93% untuk konsentrasi 80. 98,44 % untuk konsentrasi 100 dan 100,2% untuk konsentrasi 120. Untuk nilai presisi sendiri dilihat dari nilai *intra-day* dan *inter day* dan didapatkan hasil dengan range 0,96-1,02% untuk *intra day* dan 1,13-1,28% untuk *interday*. Bila dilihat maka nilai presisi ini memasuki kriteria ICH dimana nilai yang baik adalah kurang dari 2% ^[10]. Begitupun dengan nilai LOD dan LOQ. Dan yang terakhir hasil yang didapatkan dari penelitian yang dilakukan oleh Modh dkk ialah didapatkan hasil, harga koefisien korelasi yang didapatkan adalah 0,999. Sementara nilai akurasi yang didapatkan sebesar 99,2-100,8%

yang dan didapatkan 0,02 untuk nilai LOD dan 0,060 untuk nilai LOQ akan nilai dari %*recovery*. Nilai dari akurasi ini sebenarnya dapat dilihat dengan beberapa metode salah satunya dengan nilai % *recovery*. % *Recovery* ini dapat digunakan sebab metode yang digunakan adalah metode standar adisi, yaitu dengan menambahkan standar di dalamnya. Untuk pengujiannya sendiri digunakan pada 50%, 100% dan 150%. Parameter lainnya adalah nilai LOD dan nilai LOQ, Nilai LOD dan LOQ ini diambil dari standar deviasi dari respon dan kemiringan kurva kalibrasi dan didapatkan nilai 200 ng/ml untuk LOD dan 800 ng/ml untuk LOQ. Berbeda dengan penelitian sebelumnya, sampel penelitian dari Modh ini berbentuk glibenklamid nanoemulsi, dimana didalamnya terkandung zat-zat yang digunakan sebagai basis seperti tween 80, propylenglykol, dan minyak sebagai fase

dispersinya. Sehingga pada preparasi sampelnya dilakukan sonikasi berulang^[11].

➤ Spektrofourometri

Spektofloroumetri

merupakan metode analisis yang digunakan untuk analisis suatu senyawa berdasarkan pengukuran intensitas cahaya flouresensi yang didasarkan oleh zat uji. Dalam sediaan farmasi, spektrofourometri dapat digunakan untuk macam-macam bentuk sediaan, baik itu cair, padat, ataupun semi solid.

Untuk sediaan tablet, jumlah dari tablet harus representatif yang berkisar 20 tablet atau lebih. Pada penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Karim dan Perween^[12], penentuan glibenklamid dengan menggunakan spektrofourometri dapat dilakukan dengan Spektrofotometer louninensens Perkim-Elmer LS50. Panjang gelombang yang digunakan dalam metode ini adalah emisi 354 nm dan eksitasi 302 nm.

Hasil dari validasi yang dilakukan adalah sebagai berikut untuk nilai LOD ialah $0,067 \mu\text{g.m L}^{-1}$. Sementara untuk nilai standar deviasi adalah sebesar 0,614 dengan % *recovery* 94-103%. Namun pada metode spektofourometri ini analisis yang dilakukan kurang sempurna, karena efek dari eksipien belum bisa dihilangkan secara sempurna. Maka dilakukan metode lain untuk mengecek parameter validasi yang dilakukan serta untuk menghilangkan efek dari eksipien. Proses pengecekan ulang yang dilakukan ialah dengan menggunakan metode standar adisi sedangkan pada proses yang pertama dilakukan dengan menggunakan eksternal standar. Hasil yang diperoleh jika menggunakan eksternal standar yaitu sebagai berikut. Untuk nilai LOD didapatkan nilai $0,204 \mu\text{g.m L}^{-1}$ dengan standar deviasi sebesar $1,977 \mu\text{g.m L}^{-1}$ dan koefisien

korelasi yaitu 0,9998 dan % *recovery* sebesar 98-102 %. Sehingga dapat diambil kesimpulan bahwa spektrofouometri dapat digunakan untuk analisis suatu sediaan farmasi selain menggunakan metode yang lainnya^[12].

➤ HPTLC

HPTLC merupakan metode kromatografi lapis tipis yang di telah kembangkan. Sebelumnya metode TLC atau kromatografi lapis tipis merupakan metode yang konvensional dalam analisis kualitatif dan kuantitatif. Pengembangan metode HPTLC ini adalah pada kecepatan fase geraknya dengan arus berkecepatan tinggi kapiler. Pada penelitian yang dilakukan oleh Ghassempour dkk. Metode HPTLC ini menggunakan fase diam silika gel 60 F₂₅₄ dengan fase gerak air: metanol dan ammonium sulfat dengan perbandingan 2:1:0,5 b/v. Pengukuran pada HPTLC ini

dilakukan dengan densitometri dengan panjang gelombang 237 nm. Hasil yang didapatkan dari metode validasi adalah sebagai berikut. Nilai dari LOD yaitu 12,26 ng spot⁻¹ dan LOQ sebesar 40,86 ng spot⁻¹. % *recovery* yaitu 81,72-125,48 %. Sedangkan nilai presisi 3,13-17,06. Nilai dari presisi pada HPTLC ini cukup besar jika dilakukan pada konsentrasi yang kecil^[13]. Penelitian lain dilakukan oleh Havele dan Sunil. Pada penelitian yang mereka lakukan digunakan fase diam silika gel 60 F₂₅₄, dan fase gerak berupa Ammonium sulfat (0.5%): 2-propanol: methanol dengan rasio 8.0:1.6:1.6 (v/v/v). Deteksi dilakukan dengan TLC scanner dan didapatkan koefisien korelasi dengan nilai 0,999. Sedangkan untuk nilai presisi ialah 1,82 dan 1,5. Dengan kata lain untuk nilai presisi yang didapatkan ini memenuhi syarat dimana syarat yang ditentukan adalah kurang

dari 2%. Nilai dari nilai LOD dan LOQ secara berturut-turut adalah 95 dan 200 ng/ml . dan nilai akurasi dilihat pada %*recovery* yaitu 99,82-100,24^[14].

UCAPAN TERIMAKASIH

Rasa syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT karena berkat rahmat dan karunia-Nya penulis dapat menyelesaikan *review article* ini. Dan tidak lupa penulis juga mengucapkan terimakasih kepada kedua orang tua yang selalu mendoakan dan memotivasi, dan ucapan terimakasih kepada dosen mata kuliah metodologi penelitian, karena telah memberikan ilmu yang begitu bermanfaat bagi penulis, serta kepada dosen pembimbing, ibu Febrina Amelia Saputri yang telah dengan sabar membimbing penulis dengan memberikan saran serta perbaikan-perbaikan dalam penulisan *review article* ini.

DAFTAR PUSTAKA

[1] International Diabetes Federation. 2011. Diabetes Evidence Demands Real Action From The Un Summit On Non-Communicable Diseases.

[<http://www.idf.org/diabetes-evidence-demands-realaction-un-summit-non-communicable-diseases>]

[2] Donath MY, Schumann DM, Faulenbach M, Ellingsgaard H, Perren A, et al. Islet inflammation in type 2 diabetes: from metabolic stress to therapy. *Diabetes Care*. 2008; 3(2) : S161-164.

[3] Akash MSH, Shen Q, Rehman K, Chen S . Interleukin-1 receptor antagonist: a new therapy for type 2 diabetes mellitus. *J Pharm Sci*. 2010: 101(5).

[4] Akash MSH, Rehman K, Chen S. Role of inflammatory Mechanisms In pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus. *J Cell Biochem*. 2013;114: 525-531.

[5] Trisnawati, Shara Kurnia dan Sutyorogo, Soedijono. Faktor Risiko Kejadian Diabetes Melitus Tipe II Di Puskesmas Kecamatan Cengkareng Jakarta Barat Tahun 2012. *Jurnal Ilmiah Kesehatan*. 2015: 5(1).

[6]. Serrano-Martín X, Payares G, Mendoza-León A. Glibenclamide, ablocker of K⁺(ATP) channels, shows antileishmanial activity in

experimental murine cutaneous
leishmaniasis. Antimicrob Agents
Chemother 50: 42144216.

[7] Bilal Abida, Rehman Kanwal, Akash
Muhammad SH, Husaain Khalid, Ibrahim
Muhammad, Hussan Syed Saeedul.
Development and Validation of Analytical
Method for Qualitative and Quantitative
Determination of Glibenclamide in
Different Brands of Tablet Dosage form
Using UV-Visible Spectroscopy. J.
Mol.Gened Med. 2013:7(3)

[8] Havele Shweta S, Dhaneshwar Sunil R.
Determination of Glibenclamide,
Metformin Hydrochloride and
Rosiglitazone Maleat by Reversed Phase
Liquid Chromatographic Technique in Tablets
Dosage Form. Chem. Ind.Chem.Eng.O.
2014:20(1):39-47.

[9] Jayanthi M, Thrinunavukkarasu SV,
Nagarajan Vijaya, Elogavan S, Raja S.
Development and Validation of RP-HPLC
Method for Determination of
Glibenclamide in Pharmaceutical Dosage
Forms. Int.J.ChemTech Res. 2014:4(2).

[10] Alnukkary Yasmin, Haidar Samer,
Khayat Ammar.RP-HPLC Method for
Quantification and Invitro Studies of Low
Dose Oral Hypoglycemic Tablets. J.
Pharm.Sci.Rev.Res. 2014:25(1).

[11] Mohd Abdul Bari, Swathhiyamutyam
P, Rao Padmanabha, Shastri Nalini, Diwan
Prakash V. Journal of Pharmaceutical and
Biomedical Science. 2011:8 (08).

[12] Khalaf KD, Hassen Perween A.
Spektoflourimetric method for determinatn
of glibenclamide in pharmaceutical
Formulations. Baghdad Science Journal.
2012: 9 (2).

[13]. Ghassempour A, Ahmadi M,
Ebrahimi SN, Aboul-Enein HY.
Stimaltaneous Determianation of
Metformin and Glyburide in Tablets by
HPTLC. Chromatographia 2006,64. No ½

[14] Havele Shweta dan Sunil Dhaneswar.
Estimation of Metformin in Bulk Drug and
in Formulation by HPTLC. Journal of
Nanomedicine & Nanotechonology. 2010.
1:102.