

**PENGEMBANGAN FORMULA FAST DISINTEGRATING ORAL TABLET (FDOT)****DARI KOMPLEKS INKLUSI GLIMEPIRID-BETASIKLODEKSTRIN**

THE DEVELOPMENT OF FAST DISINTEGRATING ORAL TABLET (FDOT) FORMULA

FROM GLIMEPIRIDE BETA-CYCLODEXTRIN INCLUSION COMPLEX

**<sup>1</sup>Fitrianti Darusman, <sup>2</sup>Arlina Prima Putri, <sup>3</sup>Livia Syafnir, <sup>4</sup>Kiki Loviana**<sup>1234</sup>Prodi Farmasi, FMIPA, Universitas Islam Bandung Jl. Ranga Gading No. 2 Bandung 40116  
e-mail: efit\_bien@yahoo.com

**Abstract.** *Fast Disintegrating Oral Tablets (FDOT) is the development of oral dosage delivery system intended for the immediate release of active pharmaceutical ingredients without the use of drinking water and are absorbed into the body through the oral cavity that is easier to be swallowed, especially for patients with drugs swallowing difficulty which ultimately improve patient compliance in taking the drug. Glimepiride included in the Biopharmaceutics Classification System (BCS) of class II, which has a low solubility in water. The formation of inclusion complex using beta-cyclodextrin compounds known to increase the solubility as well as to suppress the bitter taste of glimepiride. The purpose of this research is to develop FDOT preparations containing glimepiride beta-cyclodextrin inclusion complex (1: 2). The development of tablet formula begins with a formula orientation using several concentrations of crospovidone as superdisintegrant. FDOT formulations divided into two formulas containing pure glimepiride and glimepiride beta-cyclodextrin inclusion complex (1: 2) as an active agent using the direct Kempa method with the lactose excipients in granular form. FDOT provision which physically evaluated including tablet common evaluation and FDOT special evaluation. FDOT best formula as a result of orientation is the one containing crospovidone of 5%. FDOT formula containing GMP-BCD inclusion complex of (1: 2) is shown to have a sweet taste and a higher dissolution rate compared to FDOT formula containing pure glimepiride.*

**Keywords:** *glimepiride beta-cyclodextrin, inclusion complexes, fast orally disintegrating tablet (FDOT).*

**Abstrak.** *Fast Disintegrating Oral Tablet (FDOT) merupakan pengembangan sistem penghantaran sediaan oral yang dimaksudkan agar bahan aktif farmasi dapat segera dilepaskan tanpa menggunakan air minum dan diabsorpsi ke dalam tubuh melalui rongga mulut sehingga lebih mudah ditelan terutama bagi pasien yang mengalami kesulitan menelan obat yang pada akhirnya dapat meningkatkan kepatuhan pasien dalam mengkonsumsi obat. Glimepirid termasuk dalam Biopharmaceutics Classification System (BCS) kelas II yang mempunyai kelarutan yang rendah dalam air. Pembentukan kompleks inklusi menggunakan senyawa betasiklodekstrin diketahui dapat meningkatkan kelarutan sekaligus dapat menekan rasa pahit dari glimepirid. Tujuan dari penelitian ini untuk mengembangkan sediaan FDOT yang mengandung kompleks inklusi glimepirid-betasiklodekstrin (1:2). Pengembangan formula tablet diawali dengan melakukan orientasi formula menggunakan beberapa konsentrasi crospovidone sebagai superdisintegrant. Formulasi FDOT dibuat menjadi dua formula yang mengandung glimepirid murni dan kompleks inklusi glimepirid-betasiklodekstrin (1:2) sebagai bahan aktif, menggunakan metode kempa langsung dengan bahan pengisi laktosa bentuk granul. Sediaan FDOT dievaluasi secara fisik meliputi evaluasi umum tablet dan evaluasi khusus FDOT. Formula FDOT terbaik dari hasil orientasi yaitu yang mengandung*

*crospovidone 5%. Formula FDOT yang mengandung kompleks inklusi GMP-BCD (1:2) terbukti memiliki rasa yang manis dan laju disolusi yang lebih tinggi dibandingkan dengan formula FDOT yang mengandung glimepirid murni.*

**Kata kunci:** *glimepirid, kompleks inklusi, betasiklodekstrin, fast disintegrating oral tablet (FDOT).*

## 1. Pendahuluan

Glimepirid (GMP) adalah obat antidiabetik oral dari golongan sulfonilurea generasi ketiga yang mampu menurunkan kadar glukosa darah. GMP memiliki keunggulan penting dibandingkan dengan golongan sulfonilurea lainnya, yaitu dosisnya rendah, onset yang cepat, durasi kerja yang lama dan efek samping hipoglikemia yang kecil (Ammar, 2006). Namun GMP ini termasuk obat dalam *Biopharmaceutical Classification Systems* (BCS) kelas II yang menunjukkan kecepatan absorpsi gastrointestinal yang lambat. Hal ini disebabkan oleh kelarutan GMP yang praktis tidak larut dalam air dan sangat hidrofobik, yang berpengaruh pada laju disolusi dan bioavailabilitasnya (Sweetman, 2007).

Secara komersial, sediaan obat antidiabetika oral tersedia dalam bentuk tablet oral konvensional yang sudah tentu penggunaannya kurang begitu nyaman bagi golongan pasien usia lanjut yang mayoritas mengidap penyakit diabetes mellitus tipe II ini, sehingga dapat menurunkan kepatuhan pasien dalam mengkonsumsi obatnya, apalagi diharuskan untuk mengkonsumsi obat dalam jangka waktu cukup yang lama. Salah satu strategi untuk mengatasi masalah tersebut adalah melalui pengembangan bentuk sediaan tablet yang digunakan dalam rongga mulut yaitu tablet oral hancur cepat (*fast disintegrating oral tablet*). Sistem penghantaran FDOT dimaksudkan agar bahan aktif farmasi dapat segera dilepaskan tanpa menggunakan air minum dan diabsorpsi ke dalam tubuh melalui rongga mulut. Akan tetapi untuk beberapa BAF yang memberikan barrier untuk pengembangan sediaan ini, seperti GMP, merupakan tantangan yang tidak mudah diatasi yaitu kelarutan yang sangat rendah dan rasa yang tidak menyenangkan (pahit). Oleh karena itu, pada pengembangan sediaan tablet oral hancur cepat ini harus memperhatikan teknik tertentu agar dapat mengatasi keterbatasan tersebut (Ammar, 2006).

Pada penelitian ini, dikembangkan teknik kompleks inklusi dengan beta-siklodekstrin (BCD) untuk menekan rasa pahit sekaligus berperan meningkatkan kelarutan GMP (Liu, R., 2000). Siklodekstrin merupakan suatu senyawa berbentuk torus (rongga) yang mempunyai gugus lipofilik pada bagian dalam rongga dan gugus hidrofilik pada permukaan luarnya. Struktur ini memungkinkan siklodekstrin berinteraksi dengan berbagai molekul membentuk kompleks inklusi secara non kovalen (Challa *et al.*, 2005). Di antara golongan siklodekstrin, beta-siklodekstrin (BCD) paling banyak digunakan pada pengembangan formula dan sistem penghantaran obat. Oleh karena rasa dan waktu hancur merupakan persyaratan utama yang harus dipenuhi untuk sediaan tablet oral hancur cepat (*fast disintegrating oral tablet*), maka dalam proses pengembangannya dilakukan kajian bahan pengisi dan penghancur yang paling optimal untuk menghasilkan tablet oral hancur cepat GMP yang memenuhi persyaratan mutu (Rachmawati, 2011).

Berdasarkan latar belakang tersebut maka perumusan masalah dalam penelitian ini adalah bagaimana pengembangan formulasi tablet oral hancur segera (FDOT) menggunakan variasi konsentrasi *crospovidone* sebagai superdisintegran dan

perbandingan profil FDOT yang mengandung kompleks inklusi GMP-BCD (1:2) terhadap FDOT yang mengandung glimepirid murni sebagai bahan aktif berdasarkan hasil evaluasi.

## 2. Metode

FDOT dibuat dengan metode kempa langsung dengan bahan aktif serbuk kompleks inklusi GMP-BCD yang setara dengan dosis 5 mg GMP pada perbandingan 1:2. Bobot FDOT 150 mg per tablet yang dibuat sebanyak 1000 tablet. Pembuatan sediaan FDOT diawali dengan orientasi formula yang memvariasikan crospovidone sebagai superdisintegran dalam beberapa konsentrasi.

**Tabel 1**  
**Orientasi Formulasi Superdisintegran Pada FDOT**

Nama bahan	Komposisi Formula			
	1	2	3	4
<i>Crospovidone</i> (%)	2	3	4	5
Mg stearat (%)	2	2	2	2
Talk (%)	2	2	2	2
Mentol (%)	0,2	0,2	0,2	0,2
Laktosa bentuk granul (g)	Qs	Qs	Qs	Qs

Formula hasil orientasi dengan konsentrasi superdisintegran terbaik berdasarkan evaluasi dipilih untuk membuat 2 formula sediaan FDOT yang mengandung zat aktif glimepirid murni dan kompleks inklusi GMP-BCD.

**Tabel 2**  
**Formulasi FDOT yang Terpilih**

Nama bahan	Komposisi Formula	
	1	2
Kompleks inklusi GMP-BCD (1:2) (mg)	-	28,134
Glimepirid (mg)	5	-
<i>Crospovidone</i> (%)	5	5
Mg stearat (%)	2	2
Talk (%)	2	2
Mentol (%)	0,2	0,2
Laktosa bentuk granul (g)	Qs	Qs

## Evaluasi/Pengujian

1. Evaluasi Massa Cetak (*In Process Control*), evaluasi massa kempa meliputi pengukuran kandungan lembab, sifat aliran dan kerapatan (Rachmawati, 2011).
2. Evaluasi Sediaan Akhir (*End Process Control*), evaluasi sediaan akhir meliputi evaluasi umum yakni organoleptik, keseragaman ukuran, kekerasan, friabilitas/friksibilitas, keragaman bobot, keseragaman kandungan dan laju disolusi, sedangkan evaluasi khusus yakni waktu pembasahan dan rasio absorpsi air serta waktu hancur (Rachmawati, 2011).

### 3. Hasil dan Pembahasan

Orientasi Formula FDOT dilakukan dengan memvariasikan konsentrasi *crospovidone* sebagai superdisintegran. *Crospovidone* mempunyai bentuk partikel berpori yang mudah menyerap air melalui aksi kapiler sehingga mudah terbasahi dan cepat hancur. Pembuatan FDOT dilakukan dengan metode kempa langsung bertujuan untuk mencegah kemungkinan terjadinya ketidakstabilan dan pemisahan kembali glimepirid dari kompleks inklusi. Dari hasil evaluasi orientasi formula FDOT, dapat ditentukan formulasi superdisintegran terbaik yaitu formula 4 dengan konsentrasi *crospovidone* 5%.

**Tabel 3**  
**Evaluasi Orientasi Formulasi FDOT**

No	Evaluasi	Formula 1 ( <i>crospovidone</i> 2%)	Formula 2 ( <i>crospovidone</i> 3%)	Formula 3 ( <i>crospovidone</i> 4%)	Formula 4 ( <i>crospovidone</i> 5%)
1.	<b>Organoleptis</b>				
	Bentuk	Bulat	Bulat	Bulat	Bulat
	Bau	Khas (mentol)	Khas (mentol)	Khas (mentol)	Khas (mentol)
	Warna	Putih	Putih	Putih	Putih
	Rasa	Manis	Manis	Manis	Manis
2.	Keseragaman ukuran (cm)	0,8 ± 0,28	0,8 ± 0,28	0,8 ± 0,28	0,8 ± 0,28
3.	Kekerasan (kg/cm <sup>2</sup> )	3,9 ± 0,819	3,35 ± 0,401	3,1 ± 0,447	3 ± 0,343
4.	Friabilitas (%)	0,455	0,480	0,673	0,682
	Friksibilitas (%)	0,493	0,518	0,942	1,013
5.	Keragaman bobot (mg)	154,05 ± 1,905	152,2 ± 1,436	150,85 ± 0,813	150 ± 2,248
6.	Waktu pembasahan (detik)	31,397	29,815	28,422	24,90
	Rasio penverapan (%)	21,756	28,790	29,036	32,624
7.	Waktu hancur (detik)	31,853	29,185	18,83	18,598

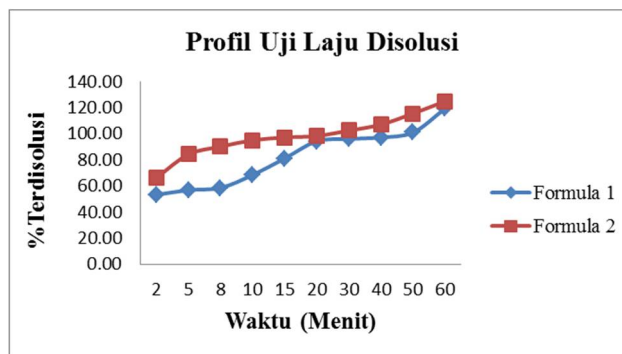
Pembuatan FDOT dilakukan setelah mendapatkan formula terbaik dari hasil orientasi, maka dibuat 2 formula FDOT. Formula 1 adalah FDOT yang mengandung zat aktif glimepirid murni sedangkan formula 2 adalah FDOT yang mengandung zat aktif kompleks inklusi GMP-BCD (1:2).

**Tabel 4**  
**Evaluasi Massa Kempa (IPC) FDOT**

Evaluasi	Formula I (Zat Aktif GMP murni)	Formula II (Zat Aktif Kompleks Inklusi GMP-BCD 1 : 2)
1. Kelembaban (%)	1,78	2,14
2. Kecepatan Alir (gram/detik)	30 / 2,23	30 / 3,34
3. Sudut Baring (°)	17,797	20,506
4. Uji densitas		
a. Bj Nyata (g/ml)	0,476	0,490
b. Bj Mampat (g/ml)	0,568	0,581
c. Bj Sejati (g/ml)	1,281	1,451
d. Kadar Pemampatan (%)	16,191	15,686
e. Rasio Hausner (%)	1,193	1,186
f. Kompresibilitas (%)	16,197	15,663

**Tabel 5**  
**Evaluasi Sediaan Akhir (EPC) Umum Fast Disintegrating Oral Tablet (FDOT)**

No	Evaluasi	Formula 1 (Zat Aktif GMP murni)	Formula 2 (Zat Aktif Kompleks Inklusi GMP-BCD 1 : 2)
1.	<b>Organoleptis</b>		
	<b>Bentuk</b>	Bulat dengan garis pada permukaan tablet Khas (mentol)	Bulat dengan garis pada permukaan tablet Khas (mentol)
	<b>Bau</b>	Putih	Putih
	<b>Warna</b> <b>Rasa</b>	Sedikit manis	Manis
2.	<b>Keseragaman ukuran (cm)</b>	Diameter 0,61±0 Tebal 0,32±0	Diameter 0,61±0 Tebal 0,32±0
3.	<b>Kekerasan (kg/cm<sup>2</sup>)</b>	4,575±0,438	4,25±0,659
4.	<b>Friabilitas (%)</b>	0,325	0,435
	<b>Friksibilitas (%)</b>	0,098	0,227
5.	<b>Keseragaman sediaan</b>		
	a. <b>Keragaman bobot (mg)</b> b. <b>Keseragaman kandungan</b>	151,415±1,480 86,49±1,238	150,91±0,882 86,155±1,495



**Gambar 1 Profil Uji Laju Disolusi FDOT**

Formula 1 = FDOT dengan zat aktif GMP murni

Formula 2 = FDOT dengan zat aktif kompleks inklusi GMP-BCD (1:2)

**Tabel 6**  
**Evaluasi sediaan akhir (EPC) khusus Fast Disintegrating Oral Tablet (FDOT)**

No	Evaluasi	Formula 1 (Zat Aktif GMP murni)	Formula 2 (Zat Aktif Kompleks Inklusi GMP-BCD 1 : 2)
1.	<b>Waktu pembasahan (detik)</b>	42,848	37,373
	<b>Rasio penyerapan (%)</b>	27,076%	32,085%
2.	<b>Waktu hancur (detik)</b>	16,08	8,73

Dari hasil evaluasi sediaan akhir umum maupun khusus, formula FDOT dengan *crospovidone* konsentrasi 5% sebagai superdisintegran yang mengandung serbuk kompleks inklusi GMP-BCD (1:2) sebagai aktif terbukti memiliki rasa manis, waktu pembasahan yang cepat, waktu hancur yang cepat dan laju disolusi yang tinggi dibandingkan dengan formula FDOT yang mengandung zat aktif serbuk GMP murni.

#### **4. Kesimpulan**

Pengembangan formulasi yang optimal (orientasi) menghasilkan formula FDOT yang mengandung superdisintegran *crospovidone* pada konsentrasi 5%. Formula FDOT yang mengandung zat aktif kompleks inklusi GMP-BCD (1:2) terbukti memiliki rasa yang manis, waktu pembasahan yang cepat, waktu hancur yang cepat dan laju disolusi yang lebih tinggi dibandingkan dengan formula FDOT yang mengandung zat aktif glimepirid murni.

#### **5. Ucapan Terima Kasih**

Penulis mengucapkan terima kasih kepada LPPM Universitas Islam Bandung atas terlaksananya acara Seminar Nasional Penelitian dan Pengabdian 2016-2017 ini dan kepada pihak Panitia Prosiding atas kerjasamanya untuk memuat makalah seminar terpilih.

#### **Daftar Pustaka**

- Challa, R., Ahuja, A., Ali, J., Khar, R.K. (2005). Cyclodextrins in Drug Delivery: An Update Review. *AAPS PharmSciTech*. 6 (2) Article 43: E329-E357.
- Ammar, H.O., H.A. Salama, M. Ghorab, A. Mahmoud, 2006, Formulation and Biological Evaluation of Glimepiride-Cyclodextrin-Polymer Systems, *Int. J. Pharm.* 309, 129-138.
- Liu, R., 2000, *Water Insoluble Drug Formulation*, Taylor and Francis Group, Boca raton, London, New York, 493-517
- Sweetman, S. C., (Ed), 2007, *Martindale, The Complete Drug Reference*, 35<sup>th</sup> Ed., Pharmaceutical Press, London, Chicago, 399-400
- Rachmawati Heni, Marbun Juliana Estherina, Pamudji S. Jessie, 2011, *Pengembangan formula tablet hancur cepat dari kompleks inklusi ketoprofen dalam beta siklodekstrin*, Sekolah Farmasi Institut Teknologi Bandung.