

## PRA-PERLAKUAN BAHAN BAKU OBAT GLIMEPIRID DENGAN TEKNIK DISPERSI PADAT MENGGUNAKAN KOMBINASI MATRIKS POLIMER POLOXAMER 407 DAN LAKTOSA UNTUK MENINGKATKAN KELARUTAN DAN LAJU DISOLUSI

<sup>1</sup>Fitrianti Darusman, <sup>2</sup>Sani Ega Priani, <sup>3</sup>Livia Syafnir, <sup>4</sup>Mega Al Fajri, <sup>5</sup>Gina Nurhadijah

<sup>1,2,3,4,5</sup>Jurusan Farmasi, Universitas Islam Bandung Jl. Rangka Gading No. 2 Bandung 40116

e-mail: [efit\\_bien@yahoo.com](mailto:efit_bien@yahoo.com)

**Abstrak.** Telah dilakukan penelitian upaya peningkatan kelarutan dan laju disolusi bahan baku obat glimepirid dengan teknik dispersi padat menggunakan kombinasi matriks polimer poloxamer 407 dan laktosa yang dilakukan dengan metode penguapan pelarut (SE), peleburan (HM) dan pelarutan-peleburan (SM). Karakterisasi fisika menggunakan instrumen DSC, PXRD dan SEM menunjukkan pola-pola berbeda antara GMP murni (sebelum perlakuan) dengan GMP hasil perlakuan. Hal ini mengindikasikan bahwa GMP hasil praperlakuan mengalami perubahan baik secara profil termal yakni perubahan suhu lebur, derajat kristalinitas yang lebih amorfus serta morfologi dengan habit kristal dan ukuran partikel yang berbeda. Perubahan ini akan mempengaruhi sifat kelarutan dan disolusi dari GMP yang terbukti pada uji performa/kinerja yang menunjukkan peningkatan kelarutan dan disolusi bahan baku obat GMP dengan nilai kelarutan dari 0,0174% naik menjadi 0,0726% (sekitar 4 kali) dan persentase disolusi pada menit ke-60 dari 31,39% naik menjadi 104,05%.

**Kata kunci:** Glimepirid, dispersi padat, kelarutan dan disolusi.

### 1. Pendahuluan

Glimepirid (GMP) adalah obat antidiabetik oral dari golongan sulfonilurea generasi ketiga yang mampu menurunkan kadar glukosa darah. GMP memiliki keunggulan penting dibanding 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 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. Kelarutan GMP sangat dipengaruhi oleh pH. Pada media air, GMP menunjukkan kelarutan yang sangat kecil yaitu <0,00384 mg/mL pada suhu 37°C. Sedangkan pada media dapar pH>7, kelarutan GMP sedikit meningkat hingga 0,02 mg/mL (Frick dkk., 1998; Chawdhary, 2004).

Banyak dikembangkan upaya untuk meningkatkan kelarutan dan laju disolusi GMP dengan memodifikasi sifat-sifat fisiknya seperti pembentukan senyawa kompleks inklusi dengan siklodekstrin dan teknik dispersi padat. Penelitian penggunaan teknik dispersi padat dalam upaya meningkatkan kelarutan dan disolusi GMP telah banyak dilakukan menggunakan berbagai macam matriks polimer seperti PEG 6000, PEG 4000, poloxamer 407, poloxamer 188, PVP K-30, *sodium strach glycolate*, *ludiflash* dan laktosa. Hasil dispersi padat ini menunjukkan profil kelarutan yang lebih tinggi dibanding dengan GMP tunggal (Priyanka dkk., 2014).

Dispersi padat adalah suatu sistem dispersi yang terdiri atas satu atau beberapa zat aktif yang terdispersi dalam keadaan padat pada suatu zat pembawa (*matriks inert*). Dispersi padat didapat dengan cara pelelehan, pelarutan lalu penguapan, atau dengan cara metode gabungan yaitu pelelehan dan penguapan pelarut. Penggunaan dispersi padat dalam bidang farmasi banyak dilakukan sebagai upaya untuk memperbaiki disolusinya (Fadholi, 2013 : 65). Sampai saat ini teknik dispersi padat GMP dengan menggunakan kombinasi matriks polimer *poloxamer 407* (P407) dan laktosa (L) belum dilakukan penelitiannya.

Pada penelitian ini dilakukan praperlakuan bahan baku obat GMP dengan teknik dispersi padat menggunakan metode penguapan pelarut (SE), peleburan (HM), dan pelarutan-peleburan (SM) dengan kombinasi matriks polimer *poloxamer 407* dan laktosa. *Poloxamer 407* merupakan matriks polimer yang banyak digunakan dalam sistem dispersi padat, sedangkan laktosa efektif dalam membantu kerja *poloxamer 407* untuk meningkatkan kelarutan dan uji disolusi.

## 2. Metode

### 2.1. Pemeriksaan Karakteristik Fisik

GMP, *poloxamer 407*, dan laktosa (PL) sebelum dilakukan pra-perlakuan ditentukan karakteristik fisiknya dengan analisis termal menggunakan DSC, analisis kristalografi dengan PXRD, analisis gugus fungsi dengan FT-IR dan morfologi dengan SEM.

### 2.2. Pembuatan dispersi padat GMP-PL

Campuran fisika GMP-PL (1:1) dihomogenkan dengan *vortex mixer* selama 5 menit. Pembuatan dispersi padat GMP-PL pada perbandingan 1:1 dilakukan dengan cara penguapan pelarut (*solvent evaporation* atau SE), peleburan (*hot melted* atau HM) dan pelarutan-peleburan (*solvent-melted* atau SM).

### 2.3. Karakterisasi hasil pra-perlakuan

#### *Differential Scanning Calorimetry (DSC)*

Sebanyak 20 mg sampel diletakkan pada *crucible* alumina instrumen DSC. Analisis termal dilakukan pada rentang temperatur 30–300°C dengan laju pemanasan 10°C per menit.

#### *Powder X-Ray Diffraction (PXRD)*

Sebanyak 20 mg sampel pada *sample holder* diletakkan di ruang sampel difraktometer sinar-X. Analisis dilakukan pada rentang sudut difraksi  $2\theta$  5-65° menggunakan radiasi  $\text{CuK}\alpha$  ( $\text{K}\alpha_1 = 1,54060 \text{ nm}$ ;  $\text{K}\alpha_2 = 1,54439 \text{ nm}$ ) pada 40kV dan 35mA.

#### *Scanning Electron Microscope (SEM)*

Sedikit sampel diletakkan di atas *sample holder* dan dilapisi gold-palladium dengan auto fine coater, kemudian diletakkan pada *specimen chamber* instrumen SEM dan diamati pada komputer untuk difoto pada perbesaran yang sesuai.

## 2.4. Evaluasi kinerja/performa hasil pra-perlakuan

### Uji Kelarutan

Sejumlah serbuk GMP murni dan GMP hasil praperlakuan ditimbang berlebih, dilarutkan dalam dapar fosfat pH 7,4 sebanyak 10 mL. Sampel diaduk dalam pengaduk orbital dengan temperatur konstan  $37\pm 0,5^{\circ}\text{C}$  pada kecepatan 200 rpm selama 24 jam hingga tercapai kesetimbangan. Sampel larutan disaring dan diukur serapannya dengan spektrofotometri UV pada panjang gelombang 228 nm (Biswal dkk., 2009).

### Uji Laju Disolusi

Penentuan profil disolusi GMP murni dan hasil pra-perlakuan dilakukan dengan menimbang serbuk setara 10 mg, ditetapkan dengan metode II USP (tipe alat dayung), kecepatan pengadukan 50 putaran per menit, medium disolusi larutan dapar fosfat pH 7,4 sebanyak 900 mL dengan temperatur  $37\pm 0,5^{\circ}\text{C}$ . Larutan sampel diambil pada interval waktu 2, 5, 8, 10, 15, 20, 30, 40, 50 dan 60 menit sebanyak 10 mL. Larutan sampel disaring dan diukur serapannya pada spektrofotometri UV panjang gelombang 228 nm (Biswal dkk., 2009).

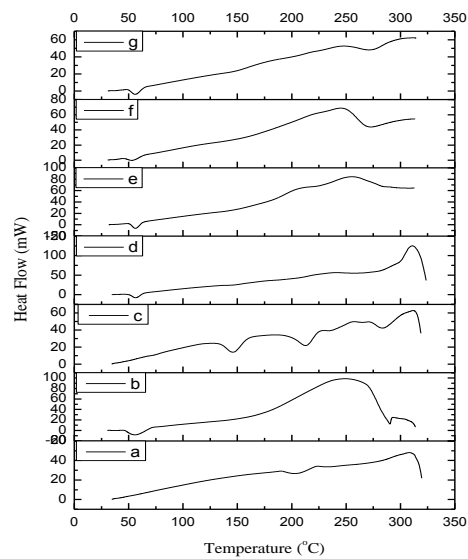
## 3. Hasil Dan Pembahasan

### 3.1. Praperlakuan GMP Dengan Teknik Dispersi Padat

Pembuatan sistem dispersi padat ini bertujuan untuk memodifikasi kelarutan GMP. Peningkatan kelarutan dalam sistem dispersi padat terjadi karena pengecilan ukuran partikel zat aktif sampai pada tingkat molekular, efek solubilisasi dari pembawa larut air serta terbentuknya struktur amorf zat aktif dalam pembawa (Erizal, 2003).

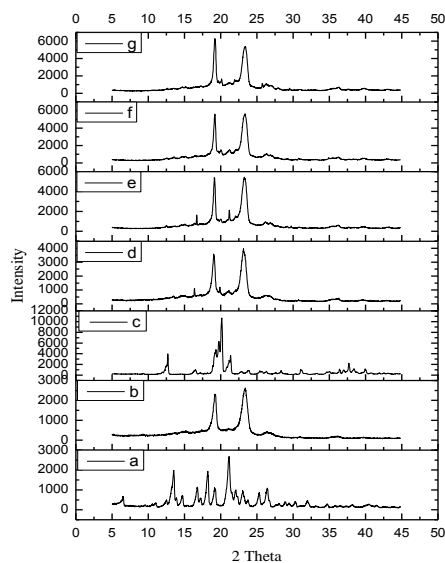
GMP praktis tidak larut dalam air (0,00384 mg/mL) sehingga dibuat sistem dispersi padat untuk meningkatkan kelarutan dan laju disolusi. Polimer yang digunakan dalam sistem dispersi padat adalah *poloxamer* 407 (P407) dan laktosa. Mekanisme kerja P407 ini adalah membentuk misel monomolekular. Kenaikan konsentrasi menyebabkan misel bergabung menjadi agregat dengan ukuran yang bervariasi, sehingga dapat meningkatkan kelarutan dalam air dan laju disolusinya akan semakin cepat (Wagh dkk., 2012). Laktosa adalah suatu gula reduksi yang memiliki banyak gugus OH sehingga dapat menimbulkan suasana hidrofili disekitar zat aktif dan dapat menurunkan kristalinitas obat sehingga dapat meningkatkan kelarutan obat dalam air dan laju disolusinya akan semakin cepat (Hirasawa dkk., 1990).

### 3.2. Analisis Termal (DSC)



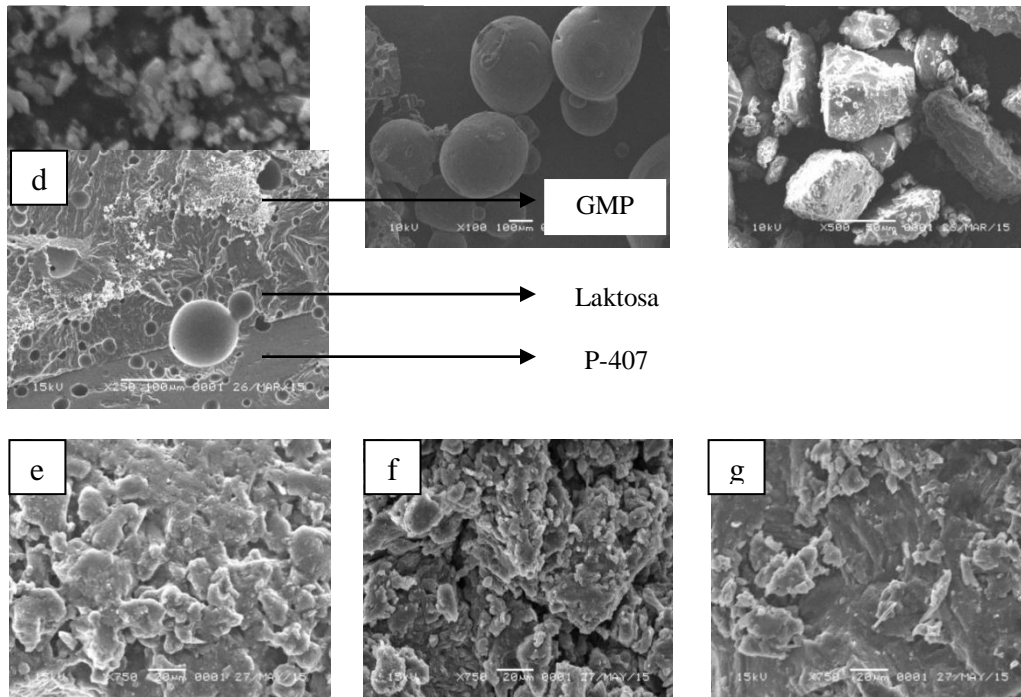
**Gambar 1** Termogram DSC serbuk, (a) GMP, (b) P407, (c) Laktosa, (d) campuran fisika GMP-PL, (e) dispersi padat GMP-PL (1:1) dari perlakuan SE, (f) dispersi padat GMP-PL (1:1) dari perlakuan HM, (g) dispersi padat GMP-PL (1:1) dari perlakuan SM.

### 3.3. Analisis Pola Difraksi Sinar-X (PXRD)



**Gambar B:** Difraktogram sinar-X serbuk, (a) GMP, (b) P407, (c) Laktosa, (d) campuran fisika GMP-PL, (e) dispersi padat GMP-PL (1:1) dari perlakuan SE, (f) dispersi padat GMP-PL (1:1) dari perlakuan HM, (g) dispersi padat GMP-PL (1:1) dari perlakuan SM.

### 3.4. Analisis Morfologi Mikroskopik (SEM)

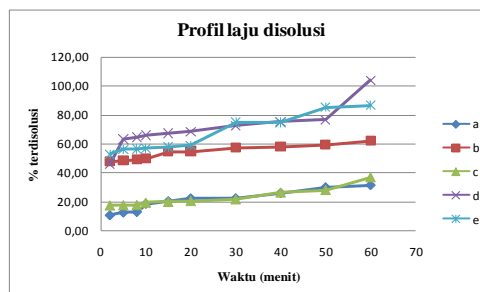


**Gambar 3** Mikrofoto SEM serbuk: (a) GMP (0,5-5 µm), (b) P407 (25-325 µm), (c) Laktosa (10-75 µm), (d) campuran fisika GMP-PL, (e) dispersi padat GMP-PL (1:1) dari perlakuan SE (10-30 µm), (f) dispersi padat GMP-PL (1:1) dari perlakuan HM (7,5-20 µm), (g) dispersi padat GMP-PL (1:1) dari perlakuan SM (10-20 µm).

### 3.4 Hasil Uji Kelarutan GMP-PL (1:1)

Sampel/Perlakuan	kelarutan
GMP Murni	0,0174
Campuran Fisika GMP-PL 1:1	0,0529
Dispersi padat GMP-PL (1:1) dari perlakuan SE	0,0305
Dispersi padat GMP-PL (1:1) dari perlakuan HM	0,0726
Dispersi padat GMP-PL (1:1) dari perlakuan SM	0,0393

### 3.5 Hasil Uji Laju Disolusi GMP-PL (1:1)



**Gambar 4** Profil laju disolusi serbuk: (a) GMP murni, (b) campuran fisik, (c) dispersi padat GMP-PL (1:1) dari perlakuan SE, (d) dispersi padat GMP-PL (1:1) dari perlakuan HM, (e) dispersi padat GMP-PL (1:1) dari perlakuan SM.

#### 4. Simpulan

Dari hasil penelitian di atas, dapat disimpulkan bahwa teknik dispersi padat menggunakan kombinasi matriks polimer *poloxamer 407* dan laktosa terbukti dapat meningkatkan kelarutan dan disolusi bahan baku obat GMP. Dari keempat metoda yang dilakukan, metode peleburan (*hot melted* atau HM) yang paling menunjukkan performa kelarutan dan disolusi GMP tertinggi yakni kelarutan dari 0,0174% naik menjadi 0,0726% (sekitar 4 kali) dan persentase disolusi pada menit ke-60 dari 31,39% naik menjadi 104,05%.

#### Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada LPPM Universitas Islam Bandung atas terlaksananya acara Seminar Nasional Penelitian dan Pengabdian 2014 ini dan kepada pihak Panitia Prosiding atas kerjasamanya untuk memuat makalah seminar terpilih.

#### Daftar Pustaka

- Ammar HO, HA Salama, M Ghorab A. Mahmoud. Formulation and Biological Evaluation of Glimepiride-Cyclodextrin-Polymer Systems, *Int. J. Pharm.* 2006: 309, 129-38.
- Frick A, et al. Biopharmaceutical characterization of oral immediate release drug products. In vitro/in vivo comparison of phenoxymethylpenicillin potassium, glimepiride and levofloxacin, *Eur. J. Pharm.Biopharm.* 1998: 46; 305-11.
- Chiou WL, Riegelman S. Pharmaceutical application of solid dispersion systems. *J. Pharm. Sci.* 1971: 60; 1281-302.
- Liu R. *Water Insoluble Drug Formulation*, Taylor and Francis Group, Boca raton, London, New York. 2000; 493-517
- United States Pharmacopoeial Convention. *The United States Pharmacopoeia 30<sup>th</sup>*, US Pharmacopoeial Convention Inc., Rockville. 2007; 22267
- Biswal S, J.Sahoo, PN Murthy. Physicochemical Properties of Glimepiride in Solid Dispersions with Polyethylene Glycol 20000. *Int.J.of Pharm. Sci and Nanotechnology.* 2009: 2 (2); 537-43.
- Nichols, Dick. *Microscopy*, In : *Solid State Characterization of Pharmaceuticals*, R.A., Storey., I.Ymen, John Wiley & Sons Ltd., United Kingdom. 2011; 287-346
- Biswal S, J.Sahoo, P.N.Murthy. Physicochemical Properties of Solid Dispersions of Gliclazide in Polivinylpyrrolidone K90, *AAPS PharmSciTech.* 2009 10 (2) 329-34.