

# SISTEM PENGHANTARAN OBAT GLIMEPIRID SEBAGAI ANTIDIABETIKA ORAL DENGAN PELEPASAN DIMODIFIKASI MELALUI PEMBENTUKAN MIKROGRANUL MUKOADHESIF UNTUK PENYAKIT DIABETES MELLITUS TIPE II

<sup>1</sup>Fitrianti Darusman, <sup>2</sup>Arlina Prima Putri, <sup>3</sup>Livia Syafnir, <sup>4</sup>Rizzqi Septi, <sup>5</sup>Mia Audina

<sup>1,2,3,4,5</sup>Jurusan Farmasi, Universitas Islam Bandung Jl. Ranga Gading No. 2 Bandung 40116  
e-mail: efit\_bien@yahoo.com

*Abstrak.* Bioavailabilitas obat merupakan salah satu parameter yang dapat digunakan untuk menilai efektifitas suatu sediaan farmasi. Kecepatan disolusi dan waktu tinggal obat dalam saluran cerna merupakan faktor yang dapat mempengaruhi bioavailabilitas. Semakin tinggi kecepatan disolusi suatu obat yang berbanding lurus dengan banyaknya konsentrasi obat yang terlarut dalam saluran cerna maka akan semakin banyak pula obat yang diabsorpsi sehingga meningkatkan bioavailabilitas. Begitu juga dengan waktu tinggal obat, apabila obat ditahan untuk waktu yang lebih lama dalam saluran pencernaan, diharapkan proses absorpsinya menjadi lebih optimal dan dapat meningkatkan bioavailabilitas. 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. 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. Telah dilakukan upaya modifikasi sifat kelarutan GMP dengan sistem dispersi padat menggunakan matriks polimer poloxamer 407 dan laktosa terbukti dapat meningkatkan kecepatan disolusi GMP pada menit ke-60 dari 31,39% menjadi 104,05%. Pada penelitian ini mengembangkan bentuk sediaan yang mengandung GMP dengan pelepasan dimodifikasi melalui pembentukan mikrogranul mukoadhesif menggunakan polimer karbopol 934P untuk mengatasi keterbatasan waktu tinggal obat di lambung/usus sehingga proses absorpsi menjadi lebih optimal. Sistem dispersi padat GMP-PL terbukti dapat mengubah sifat fisika GMP yang terlihat dari termogram DSC, difraktogram PXRD dan mikrofoto SEM, sekaligus berdampak pada peningkatan disolusi GMP. Penggunaan polimer karbopol 934P dapat meningkatkan pelekatan mikrogranul pada mukosa lambung kelinci, sehingga diharapkan dapat meningkatkan waktu tinggal obat (*residence time*) dalam saluran pencernaan. Selain itu dengan pembentukan mikrogranul mukoadhesif dapat memperlambat pelepasan GMP dari mikrogranul, sehingga dapat digunakan sebagai sistem penghantaran obat dengan pelepasan dimodifikasi.

**Kata kunci:** Glimepirid, bioavailabilitas, dispersi padat, mikrogranul mukoadhesif.

## 1. Pendahuluan

Perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi yang pesat diberbagai bidang, khususnya farmasi telah menghasilkan perubahan yang signifikan dalam teknologi sediaan farmasi, khususnya obat-obatan. Berbagai bentuk dan sistem penghantaran obat telah banyak dikembangkan untuk menggantikan bentuk dan sistem penghantaran obat

yang konvensional. Sistem penghantaran obat dikatakan ideal jika dapat diberikan dengan satu kali pemberian untuk seluruh periode pengobatan, menghasilkan kadar obat dalam darah yang relatif konstan selama periode waktu tertentu untuk mendapatkan efek obat yang optimal dan menghantarkan obat langsung ke sasaran. Sistem penghantaran obat dengan pelepasan yang dimodifikasi (*modified release drug delivery system*) merupakan sistem penghantaran obat yang mendekati ideal.

Namun, obat yang diberikan secara oral, memiliki keterbatasan dalam hal waktu tinggal (*residence time*) obat berada dalam saluran pencernaan, khususnya pada daerah-daerah terjadinya absorpsi. Sistem penghantaran obat mukoadhesif yang menghasilkan bentuk sediaan berinteraksi lebih lama dengan mukosa yang terdapat dalam lambung dan usus, merupakan salah satu upaya yang dapat digunakan untuk mengatasi keterbatasan waktu tinggal obat dalam lambung. Dengan sistem ini, obat akan ditahan untuk waktu yang lebih lama dalam saluran pencernaan, sehingga diharapkan proses absorpsinya menjadi lebih optimal. Selain itu dengan adanya lokalisasi obat pada suatu daerah absorpsi, akan menyebabkan proses absorpsi obat menjadi lebih efektif. Selain waktu tinggal obat dalam saluran pencernaan, sifat kelarutan dan permeabilitas obat juga merupakan faktor yang mempengaruhi proses absorpsi.

Dalam sistem klasifikasi biofarmasetika (BCS), obat dikelompokkan menjadi empat kelompok yaitu obat yang memiliki kelarutan dan permeabilitas yang tinggi, obat yang memiliki kelarutan rendah tetapi permeabilitasnya tinggi, obat yang memiliki kelarutan yang tinggi tetapi permeabilitasnya rendah dan obat yang memiliki kelarutan dan permeabilitas yang rendah. Obat yang memiliki kelarutan yang rendah tetapi permeabilitasnya tinggi, proses absorpsinya ditentukan oleh tahap disolusi (*rate limiting step*). Untuk meningkatkan proses absorpsinya, kecepatan disolusi obat perlu ditingkatkan. Glimepirid (GMP) merupakan salah satu obat yang memiliki sifat praktis tidak larut dalam air. Salah satu teknik yang dapat digunakan untuk meningkatkan kecepatan disolusi adalah sistem dispersi padat.

Telah dilakukan upaya modifikasi sifat kelarutan GMP dengan sistem dispersi padat menggunakan kombinasi matriks polimer poloxamer 407 dan laktosa terbukti dapat meningkatkan kecepatan disolusi GMP pada menit ke-60 dari 31,39% menjadi 104,05% (Darusman, dkk. 2015).

Pada penelitian ini mengembangkan sistem penghantaran obat GMP dengan pelepasan yang dimodifikasi melalui pembentukan mikrogranul mukoadhesif dengan polimer karbopol 934 P, dimana sebelumnya GMP dibentuk menjadi dispersi padat menggunakan kombinasi matriks polimer poloxamer 407 dan laktosa.

## **2. Metode**

### **2.1 Pembuatan Dispersi Padat**

Dispersi padat GMP dan poloxamer-laktosa (1:1) dibuat dengan menimbang bahan berdasarkan fraksi mol pada perbandingan 1:1 melalui metode peleburan.

## 2.2 Karakterisasi Fisika

### 1. Differential Scanning Calorimetry (DSC)

Sebanyak 5-20 mg sampel diletakkan pada *crucible* alumina instrumen DSC. Analisis termal dilakukan pada rentang temperatur 30-300°C dengan laju pemanasan 10°C per menit.

### 2. Powder X-Ray Diffraction (PXRD)

Sebanyak 100-200 mg sampel pada *sample holder* diletakkan di ruang sampel difraktometer sinar-X. Analisis dilakukan pada rentang sudut difraksi  $2\theta$  5-65° menggunakan radiasi  $\text{CuK}\alpha$  ( $\text{K}\alpha_1 = 1,54060$  nm;  $\text{K}\alpha_2 = 1,54439$  nm) pada 40kV dan 35mA.

### 3. Scanning Electron Microscope (SEM)

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

## 2.3 Mikrogranul Mukoadhesif

### 1. Pembuatan

Mikrogranul mukoadhesif GMP dibuat dalam empat formula, dengan metode granulasi basah.

Tabel 1.

Formula mikrogranul mukoadhesif

Komposisi	Formula (%)			
	I	II	III	K
DP GMP-PL (1:1)*	20	20	20	20
Karbopol 934 P	5	7,5	10	0
Avicell PH 102	75	72,5	70	80

Keterangan :

\* Dispersi Padat GMP-Poloxamer laktosa

K : Formula kontrol/pembandingan

### 2. Karakterisasi

Karakterisasi mikrogranul mukoadhesif meliputi organoleptik, kecepatan alir massa, kandungan lembab, kandungan obat dan analisis morfologi menggunakan SEM.

### 3. Uji "Wash Off"

Pengujian *wash off* dilakukan secara *in vitro* menggunakan alat uji disintegrasi tablet. Potongan jaringan mukosa lambung kelinci segar ditempelkan di atas kaca objek. Sebanyak 1 gram mikrogranul ditempatkan secara merata pada mukosa lambung menggunakan pinset. Kaca objek ditempatkan pada alat uji disintegrasi dan digerakkan dengan kecepatan 30 kali per menit dalam medium cairan lambung buatan tanpa enzim pada suhu 37°C. Setelah waktu tertentu ditimbang sejumlah mikrogranul yang masih melekat pada mukosa lambung.

## 2.4 Pengujian Kecepatan Disolusi

Sampel yang dilakukan pengujian disolusi meliputi bahan GMP baku murni, hasil dispersi padat GMP-PL, mikrogranul mukoadhesif pada formula I, II dan III serta formula kontrol, dengan tahapan sbb :

### 1. Pembuatan Kurva Kalibrasi GMP

Kurva kalibrasi GMP dibuat dari satu seri konsentrasi 2, 4, 6, 8, dan 10 µg/mL dalam pelarut dapar fosfat pH 7,4. Masing-masing konsentrasi diukur pada panjang gelombang 228 nm.

### 2. Uji Laju Disolusi

Penentuan profil disolusi dilakukan dengan menimbang masing-masing serbuk setara dengan 10 mg, ditetapkan dengan metode II USP (tipe alat dayung), kecepatan pengadukan 100 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 0,25; 0,5; 0,75; 1; 2; 4; 6 dan 8 jam sebanyak 10 mL, kemudian segera diganti dengan medium disolusi sebanyak 10 mL dengan temperatur yang sama. Larutan sampel disaring menggunakan kertas saring Whatman, kemudian diukur serapannya pada spektrofotometri UV panjang gelombang 228 nm (Biswal S, J.Sahoo, P.N.Murthy, 2009).

## 3. Hasil dan Pembahasan

### 3.1 Pembuatan Dispersi Padat GMP-PL (1:1)

Tahap awal penelitian dilakukan pembuatan dispersi padat yang bertujuan untuk memodifikasi kelarutan GMP yang praktis tidak larut dalam air (0,00384 mg/ml) dengan menggunakan kombinasi polimer poloxamer 407 dan laktosa pada perbandingan molar 1:1 melalui metode peleburan.

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).

### 3.2 Karakterisasi Fisika Senyawa Tunggal dan Hasil Dispersi Padat

#### 1. Analisis Termal (DSC)

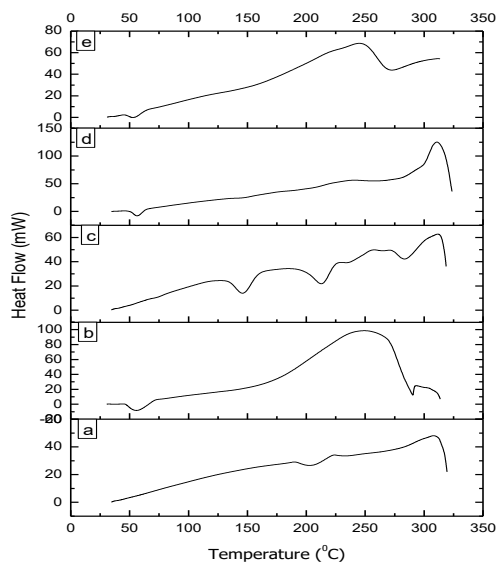
Puncak endotermik yang merupakan peristiwa peleburan pada masing-masing bahan baku murni yakni GMP pada suhu  $205,8^{\circ}\text{C}$ , P407 pada suhu  $56,6^{\circ}\text{C}$  dan laktosa pada suhu  $146,3^{\circ}\text{C}$ . Pada campuran fisika, puncak endotermik GMP tidak terlihat lagi, hanya terlihat puncak endotermik yang melebar dari P407 (Gambar A.1.d). Hal ini disebabkan karena terjadinya pengecilan ukuran partikel dari GMP, sehingga energi yang dibutuhkan untuk melebur pada dispersi padat menjadi lebih kecil (Dini, 2010). Pada dispersi padat GMP-PL puncak endotermik agak lebar dan bergeser ke temperatur yang lebih rendah yaitu sekitar  $53,9^{\circ}\text{C}$  (Gambar A.1.e). Puncak endotermis yang melebar dan bergeser ke temperatur yang lebih rendah menunjukkan keadaan amorf (Newa, 2008).

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

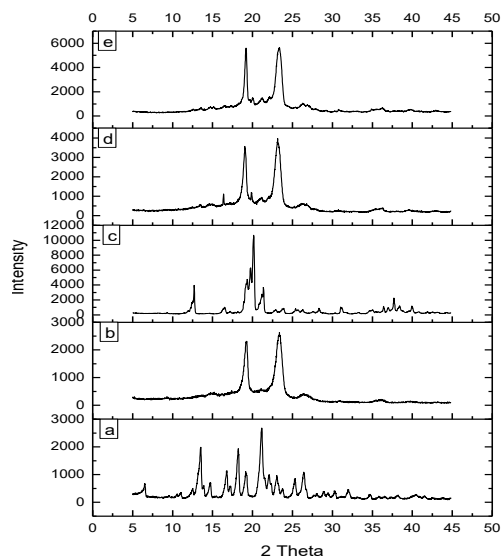
Pola difraksi sinar-X GMP memperlihatkan derajat kristanilitas yang tinggi karena adanya sejumlah puncak-puncak interferensi yang tajam pada difraktogram. Sedangkan pada pola difraksi sinar-X P407 dan laktosa bersifat semi kristalin karena ada sebagian puncak yang tajam dan ada sebagian puncak yang landai pada rantai polimer (Newa, 2008).

Pada campuran fisik masih tampak puncak-puncak dari GMP dengan intensitas yang menurun. Sedangkan pada dispersi padat GMP-PL menunjukkan pola difraksi sinar-X bentuk amorf dimana intensitas puncak kristal GMP tidak terlihat lagi. Hal ini

menunjukkan penurunan kristanilitas dari GMP dalam sistem dispersi padat, sehingga dapat disimpulkan bahwa GMP dalam sistem dispersi padat dapat terdispersi secara homogen dalam keadaan amorf (Newa, 2008).



**Gambar 1.** Termogram DSC serbuk, (a) GMP, (b) P407, (c) Laktosa, (d) Campuran fisika, (e) Dispersi padat GMP-PL.



**Gambar 2.** Difraktogram sinar-X serbuk, (a) GMP, (b) P407, (c) Laktosa, (d) Campuran fisika, (e) Dispersi padat GMP-PL.

### 3.3 Mikrogranul Mukoadhesif

#### 1. Pembuatan

Mikrogranul mukoadhesif GMP dibuat dengan metode granulasi basah untuk menghasilkan granul dengan bentuk dan ukuran yang seragam serta untuk meningkatkan sifat aliran massa granul yang nantinya berguna pada saat teknologi pembuatan sediaan obat jika akan dibuat dalam bentuk tablet atau kapsul.

#### 2. Karakterisasi

**Tabel 1.**

**Karakteristik Organoleptik**

Karakteristik Organoleptik	Formula			
	I	II	III	K
Bentuk	Bulat kecil, sedikit menggumpal	Bulat kecil, menggumpal	Bulat kecil, sangat menggumpal	Serbuk, tidak menggumpal
Ukuran	Tidak seragam	Tidak seragam	Tidak seragam	50-100 $\mu\text{m}$
Warna	putih	putih	putih	putih
Rasa	Hampir pahit	Hampir pahit	Hampir pahit	Hampir pahit
Bau	Tidak berbau	Tidak berbau	Tidak berbau	Tidak berbau

**Tabel 2.**  
**Karakteristik Lainnya**

Karakteristik Lainnya	Formula			
	1	2	3	Kontrol
Kecepatan aliran (detik)	10,41 (baik)	15,69 (cukup)	19 (cukup)	5 (baik sekali)
Kandungan lembab (%)	4,23	4,99	5,31	2,1
Kandungan GMP (%)	98,51	94,21	90,33	99,81
GMP terdisolusi setelah 8 jam (%)	87,45	79,02	72,66	100,46
Uji wash off (%)	75,4	87,1	95,6	0

**Keterangan :**

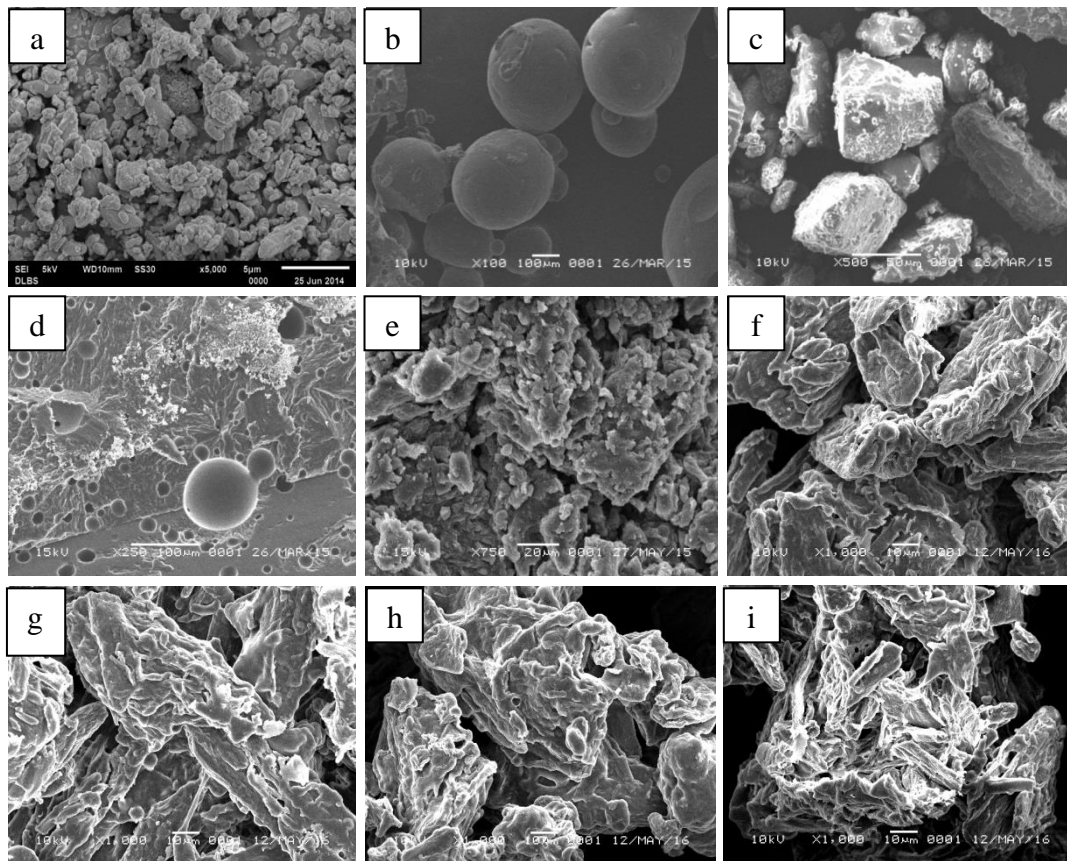
Syarat aliran granul yang baik, untuk 100 gram :  $\leq 10$  detik.

Syarat kandungan lembab granul yang baik untuk ditabletasi : 1-3%

Syarat kandungan GMP : 98,0-102,0%

Syarat kadar GMP dalam tablet : 90,0-110,0%

Syarat GMP terdisolusi setelah 60 menit pada tablet oral konvensional : 80%



**Gambar 3.** Mikrofoto SEM serbuk: (a) GMP (0,5-5  $\mu\text{m}$ ), (b) P407 (25-325  $\mu\text{m}$ ), (c) Laktosa (10-75  $\mu\text{m}$ ), (d) campuran fisika, (e) Dispersi Padat GMP-PL (7,5-20  $\mu\text{m}$ ), (f) Mikrogranul Mukoadhesif Formula Kontrol, (g) Mikrogranul Mukoadhesif Formula 1, (h) Mikrogranul Mukoadhesif Formula 2, (i) Mikrogranul Mukoadhesif Formula 3

### 3.4 Pengujian Kecepatan Disolusi

Gambar d menunjukkan bahwa kecepatan disolusi GMP dalam dispersi padat meningkat dibanding dengan GMP murni. Penghambatan pelepasan GMP dalam mikrogranul mukoadhesif semakin besar dengan peningkatan jumlah atau konsentrasi karbopol 934P dalam mikrogranul.

Secara fisik terlihat bahwa semakin besar karbopol 934P, maka semakin tinggi viskositas lapisan yang terbentuk di sekeliling granul. Terbentuknya lapisan ini menjadi *barier* pelepasan obat. Sebaliknya pada formula kontrol terlihat kecepatan disolusi GMP yang hampir sama dengan sistem dispersi padat yaitu tidak terjadinya penghambatan pelepasan obat yang disebabkan karena tidak adanya karbopol 934P sebagai agen mukoadhesif.

Tabel 3.

#### Hasil Uji Kecepatan Disolusi

Ketiga Formula Mikrogranul Mukoadhesif Dibandingkan dengan Formula Kontrol, Dispersi Padat GMP-PL dan Bahan Baku Murni GMP

Waktu (Jam)	GMP (%)	DP (%)	GMP terdisolusi pada formula mikrogranul mukoadhesif (%)			
			I	II	III	K
0,25	4,78	50,36	40,33	35,68	30,41	45,33
0,5	6,15	60,40	53,09	46,54	40,87	60,05
0,75	8,68	71,88	63,81	57,11	50,76	70,41
1	10,21	82,14	70,32	62,50	55,40	81,34
2	15,55	95,70	81,26	73,40	66,42	94,55
4	25,78	97,98	85,05	77,60	69,39	97,07
6	45,40	99,56	86,56	78,22	70,47	99,11
8	60,43	100,60	87,45	79,02	72,66	100,46

**Keterangan :**

GMP = Glimepirid

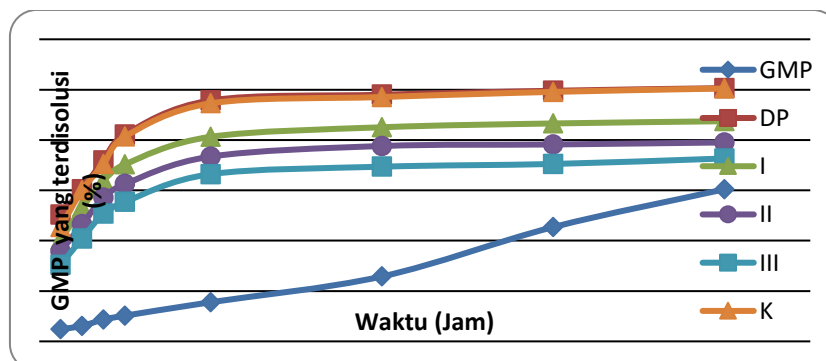
DP = Dispersi padat GMP-PL (1:1)

I = Formula dengan karbopol 5%

II = Formula dengan karbopol 7,5%

III = Formula dengan karbopol 10%

K = Formula kontrol tidak mengandung karbopol



Gambar 4. Kurva profil disolusi GMP, dispersi padat GMP-PL, mikrogranul mukoadhesif formula I, II, III dan Kontrol.

#### 4. Kesimpulan

Sistem dispersi padat GMP-PL terbukti dapat mengubah sifat fisika GMP yang terlihat dari termogram DSC, difraktogram PXRD dan mikrofoto SEM, sekaligus berdampak pada peningkatan disolusi GMP.

Penggunaan polimer karbopol 934P dapat meningkatkan pelekatan mikrogranul pada mukosa lambung kelinci, sehingga diharapkan dapat meningkatkan waktu tinggal obat (*residence time*) dalam saluran pencernaan.

Selain itu dengan pembentukan mikrogranul mukoadhesif dapat memperlambat pelepasan GMP dari mikrogranul, sehingga dapat digunakan sebagai sistem penghantaran obat dengan pelepasan dimodifikasi.

#### Daftar Pustaka

- 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.
- 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.** 46: 305-311 (1998).
- Chawdhary KPR, et al. **Indian Pharmacist**, 2004; 2:7-10.
- Chiou, W. L. and Riegelman, S. 1971. Pharmaceutical application of solid dispersion systems. **J. Pharm. Sci.** 60:1281-1302.
- Liu, R., 2000, **Water Insoluble Drug Formulation**, Taylor and Francis Group, Boca raton, London, New York, 493-517
- Rana R.M, Randa L, Ehab A.H, Omaira N., 2013, Optimization for Glimepiride Dissolution Enhancement Utilizing Different Carriers and Techniques, **Journal of Pharmaceutical Investigation**, Springer.
- Darusman, Fitrianti. 2014. Peningkatan Kelarutan dan Disolusi Glimepirid dengan Metode Kokristalisasi [thesis], Sekolah Farmasi, Institut Teknologi Bandung, Bandung.
- Darusman, Fitrianti, dkk. 2015. Pra-Perlakuan Bahan Baku Obat Glimepirid Dengan Teknik Dispersi Padat, Modifikasi Polimorf Dan Kokristalisasi Untuk Peningkatan Kelarutan Dan Laju Disolusi, LPPM-Unisba, Bandung
- Sutriyo, dkk. 2008. Pengembangan Sediaan Dengan Pelepasan Dimodifikasi Mengandung Furosemid Sebagai Model Zat Aktif Menggunakan System Mukoadhesif, **Majalah Ilmu Kefarmasian**, Vol.V, No.1, UI-Depok.
- United States Pharmacopoeial Convention, 2007, **The United States Pharmacopoeia 30<sup>th</sup>**, US Pharmacopoeial Convention Inc., Rockville, 2226-2227
- Sweetman, S. C., (Ed), 2007, **Martindale, The Complete Drug Reference**, 35<sup>th</sup> Ed., Pharmaceutical Press, London, Chicago, 399-400
- Massimo, M. B., 2003, Glimepiride in Type 2 Diabetes Mellitus: Review of the Worldwide Therapeutic Experience, **Clin. Ther.** 25, 799-816.
- Biswal S, J.Sahoo, P.N.Murthy, 2009, Phsycochemical Properties of Glimepiride in Solid Dispersions with Polyethylene Glycol 20000, **Int.J.of Pharm. Sci and Nanotechnology**, Vol. 2, issue 2, 537-543.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 1979. Farmakope Indonesia. Edisi III. Jakarta: Direktorat Jendral Pengawasan Obat dan Makanan.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1995. Farmakope Indonesia. Edisi IV. Jakarta : Direktorat Jendral Pengawasan Obat dan Makanan.
- Wouters, et.al., 2012, **Pharmaceutical Salts and Co-Crystals**, RSC Publishing, Cambridge, UK.
- Ansel, Howard C. 1989. Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi, Edisi IV, Universitas Indonesia Press, Jakarta. Hal. 59-60, 110-134, 120-121, 155-162.
- Bettini, Rugerri., Laura Bonassi, Vito Castoro, Alessandra Rossi, Lucia Zema, Andrea Gazzaniga, Ferdinando Giordano. 2001. Solubility and conversion of carbamazepine polymorphs in supercritical carbon dioxide, **European Journal of Pharmaceutical Science** 13: 281-286.



- Giron, 1995, Thermal Analysis and Calorimetric Methods in Characterization of Polymorphs and Solvates, **Thermochimica Acta**, 248, 1-59.
- Harmita, 2006, Buku Ajar Analisis Fisikokimia, Departemen Farmasi FMIPA Universitas Indonesia, Depok, 40-59
- Nichols, Dick, 2011, Microscopy, In : **Solid State Characterization of Pharmaceuticals**, R.A., Storey., I.Ymen, John Wiley & Sons Ltd., United Kingdom, 287-346
- Martin, A., J. Swarbrick, & A. Cammarata. 1990. Farmasi Fisika dan Ilmu Farmasetika, Edisi V, terjemahan Joshita Djajadisastra dan Amalia H. Hadinata, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta. Hal. 42, 43-46, 56.
- Abdou, H. M., 1989, Dissolution, Bioavailability and Bioequivalence, Mack Publ. Co., Pennsylvania, 266-282.
- Biswal S, J.Sahoo, P.N.Murthy, 2009, Physicochemical Properties of Solid Dispersions of Gliclazide in Polivinylypyrrolidone K90, **AAPS PharmSciTech**, Vol. 10, No.2, 329-334