

Perbandingan Profil Disolusi Sediaan Tablet Glimepirid Bahan Baku terhadap Hasil Modifikasi Polimorf

¹Grece Marliza, ²Fitriyanti Darusman, ³G.C Eka Darma

^{1,2,3}Prodi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Bandung,
Jl. Tamansari No. 1 Bandung 40116

Email: ¹marlizagrece@gmail.com, ²efit_bien@yahoo.com, ³gc.eka.darma.sfarm.apt@gmail.com

Abstrak. Glimepirid (GMP) adalah obat antidiabetes oral golongan sulfonilurea generasi ketiga, GMP termasuk ke dalam *Biopharmaceutical Classification System* kelas II yang kelarutannya rendah dan permeabilitasnya tinggi. Berdasarkan hal tersebut maka perlu dilakukan usaha peningkatan kelarutan dan laju disolusi. Modifikasi polimorf merupakan salah satu metoda untuk memodifikasi sifat fisiko kimia terutama kelarutan dan disolusi dengan mengubah bentuk atau sistem kristal suatu molekul obat dari bentuk stabil menjadi metastabil karena pengaruh suhu dan tekanan. Pada penelitian ini akan dibandingkan profil sediaan tablet dari GMP bahan baku (BB) dengan GMP hasil modifikasi polimorf (MP) sehingga dapat dilihat perbedaan secara nyata terutama dari profil disolusinya. Formulasi tablet dengan metoda kempa langsung dibuat dalam dua formula yaitu formula tablet GMP bahan baku (BB) dan formula tablet GMP hasil modifikasi polimorf (MP). Bahan GMP hasil modifikasi polimorf menggunakan hasil dari penelitian sebelumnya (Alfajri, 2015). Pengujian dilakukan evaluasi massa kempa (sifat aliran, kerapatan kandungan dan kelembaban) dan evaluasi tablet (organoleptik, keseragaman bobot, keseragaman ukuran, friksibilitas dan friabilitas, kekerasan tablet, uji waktu hancur dan uji disolusi). Hasil penelitian pada formulasi dan evaluasi tablet GMP BB dan GMP MP menunjukkan bahwa modifikasi polimorf pada GMP merupakan metode terbaik untuk meningkatkan kelarutan dan disolusi GMP. Metode modifikasi polimorf meningkatkan persentase disolusi pada menit ke-60 GMP dari 56,36 % menjadi 98,90 %.

Kata kunci. Glimepirid (GMP), kempa langsung, disolusi

A. Pendahuluan

Glimepirid (GMP) merupakan antidiabetika oral dari golongan sulfonilurea generasi ketiga untuk penderita Diabetes mellitus tipe II yang cukup poten karena pada dosis kecil dapat menimbulkan onset kerja cepat, durasi kerja yang lama, dan efek samping hipoglikemia yang kecil atau hampir tidak ada. Namun GMP termasuk kedalam *Biopharmaceutical Classification System* (BCS) kelas II dimana memiliki kelarutan yang rendah sedangkan permeabilitas yang tinggi.

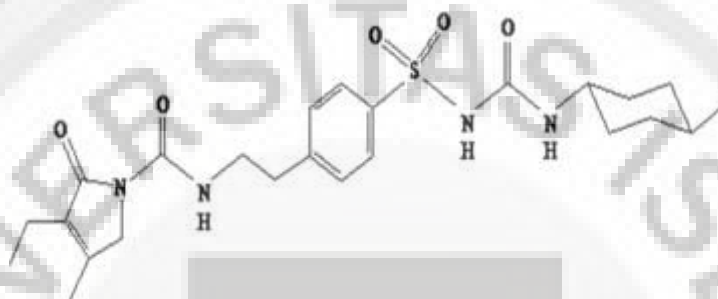
Oleh karenanya menurut klasifikasi tersebut sebenarnya GMP mempunyai bioavailabilitas yang baik namun absorpsinya yang buruk sehingga diperlukan upaya untuk memperbaiki laju absorpsinya diantaranya dengan memodifikasi sifat fisiko kimia, baik itu sifat permukaan, kelarutan, ukuran partikel, dan polimorfisme (Inukai et al., 2005 dan Martin, 1990:438).

Pada penelitian sebelumnya telah dilakukan upaya modifikasi polimorf bahan baku GMP (eks PT Kimia Farma, Tbk) untuk memperbaiki sifat kelarutan dan disolusi. Modifikasi polimorf merupakan salah satu metoda untuk memodifikasi sifat fisiko kimia terutama kelarutan dan disolusi dengan mengubah bentuk atau sistem kristal suatu molekul obat dari bentuk stabil menjadi metastabil karena pengaruh suhu dan tekanan.

Penelitian ini bertujuan untuk membandingkan profil disolusi tablet dari GMP bahan baku (BB) non modifikasi terhadap GMP modifikasi polimorf (MP).

B. Landasan Teori

Glimepirid (GMP), merupakan generasi ketiga turunan sulfonilurea banyak digunakan dalam pengobatan non-insulin-dependent diabetes mellitus tipe II sebagai agen hipoglikemik (Langtry dan Balfour 1998; McCall 2001; Rosenstock et al 1996). Nama kimia, itu adalah 1 - {(p [2- (3-etil-4- metil-2-okso-3-Pirolina-1-karboksamida) etil] fenil) sulfonil} -3- (trans-4-methylcyclohexyl) urea dan rumus kimia $C_{24}H_{34}N_4O_5S$ (BM 490,62) dengan titik lebur $207^{\circ}C$. Pemerian serbuk hablur berwarna kekuningan sampai putih hampir tidak berbau. Kelarutannya yaitu praktis tidak larut dalam air, agak sukar larut dalam diklorometan, larut dalam dimetilformamida dan sangat sukar larut dalam metil alcohol (USP30th Ed.,2007:2226-2227)



Gambar 1.struktur glimepirid(Sweetman,2009:441)

Teori Sediaan Tablet

Tablet adalah sediaan padat mengandung bahan obat dengan atau tanpa bahan pengisi. Berdasarkan metode pembuatan ,dapat digolongkan sebagai tablet cetak dan tablet kempa. Tablet dapat berbeda-beda dalam ukuran, bentuk,berat, kekerasan, ketebalan, waktu hancur, kecepatan, dan jumlah bahan aktif yang terdisolusi, serta dalam aspek lainnya tergantung dari cara pemakaian tablet dan metode pembuatannya. Sasaran untuk sediaan tablet adalah penghantar obat kelokasi kerja dalam jumlah cukup ,pada kecepatan yang dibutuhkan disamping criteria lain (Agoess ,2008:192).

Disolusi

Laju disolusi tablet ialah jumlah atau banyaknya (dalam persen) zat aktif dari sediaan padat yang larut pada waktu tertentu dalam kondisi baku. Meliputi suhu, kecepatan pengadukan, dan komposisi medium. Uji disolusi digunakan untuk uji bioavailabilitas secara in vitro, karena hasil uji disolusi berkorelasi dengan ketersediaan hayati obat dalam tubuh.

C. Metodologi Penelitian

Penelitian diawali dengan penyiapan dan pemeriksaan bahan baku GMP sesuai dengan monografi bahan (USP edisi 32) dan dibandingkan dengan sertifikasi analisisnya serta penyiapan GMP hasil modifikasi polimorf dan bahan tambahan lainnya.

Formulasi tablet dengan metoda kempa langsung dibuat dalam dua formula yaitu formula tablet GMP bahan baku (BB) dan formula tablet GMP hasil modifikasi polimorf (MP). Bahan GMP hasil modifikasi polimorf menggunakan hasil dari penelitian sebelumnya (Alfajri, 2015). Selanjutnya dilakukan evaluasi massa kempa yang meliputi sifat aliran, kerapatan kandungan dan kelembaban. Setelah itu

dilakukan pencetakan tablet yang diikuti dengan evaluasi sediaan yang meliputi organoleptik, keseragaman bobot, keseragaman ukuran, friksibilitas dan friabilitas, kekerasan tablet, uji waktu hancur dan uji disolusi.

Dilakukan perbandingan kedua sediaan tablet antara tablet GMP bahan baku (BB) dengan tablet GMP hasil modifikasi (MP) yang dilihat dari profil laju disolusinya.

D. Hasil Penelitian dan Pembahasan

Pemeriksaan dilakukan untuk mengidentifikasi bahan baku GMP (eks PT Kimia Farma,tbk) yang meliputi pemeriaan. Dibuat tablet GMP bahan baku (BB) dan tablet GMP modifikasi polimorf (MP) 5 mg dengan bobot pertablet 200 mg.

Evaluasi Massa Kempa

a. Sifat Alir dan Sudut Baring

Formula	Bobot serbuk(g)	Waktu yang diperlukan (detik)	Hasil (g/detik)
GMP BB	100	12,08	14,7
GMP MP	100	6,96	8,28

Pemeriksaan kecepatan alir dan sudut baring dilakukan untuk mengetahui sifat alir serbuk apakah memiliki aliran yang baik atau tidak. Dari hasil terlihat bahwa serbuk yang dihasilkan dari kedua formula ada yang tidak memenuhi persyaratan kecepatan alir. Serbuk pada formula tablet GMP MP memiliki kecepatan alir 8,28 g/detik pada GMP BB memiliki kecepatan alir sebesar 14,7 g/detik sehingga tidak memenuhi persyaratan kecepatan alir yang baik karena kurang dari 10 g/detik.

Formula	H (cm)	R (cm)	α (°)
GMP BB	2,1	9,6	12,35
GMP MP	2,2	5,5	21,80

Sementara itu, dari hasil evaluasi sudut baring, serbuk yang dihasilkan seluruh formula sangat mudah mengalir walaupun sudut yang terbentuk tidak berada dalam rentang penafsiran hasil karena sudut yang terbentuk lebih kecil dari 25°. Hal ini disebabkan karena ukuran partikel dari serbuk yang dihasilkan didominasi oleh partikel-partikel kecil. Sehingga sudut kemiringan yang terbentuk akan semakin kecil.

b. Evaluasi Tablet

Formula tablet gmp bahan baku (BB) menghasilkan tablet yang berpenampilan baik, berwarna putih, dan tidak berbau. Formula tablet gmp modifikasi polimorf (MP) menghasilkan tablet yang berpenampilan baik, berwarna putih, dan tidak berbau.

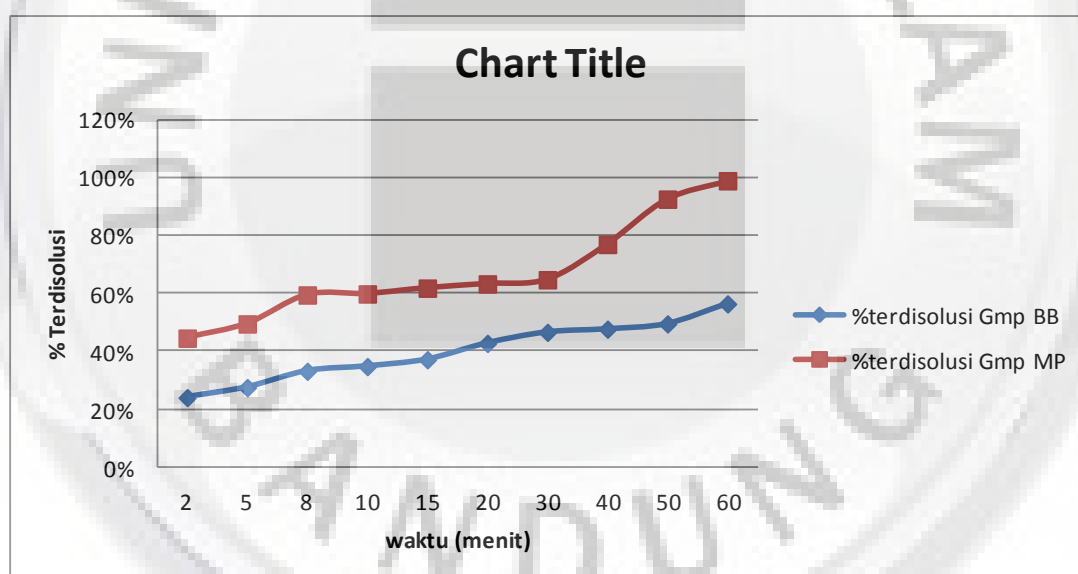
Formula	Warna	Bau	Bentuk
GMP BB	putih	tidak berbau	bulat pipih
GMP MP	putih	tidak berbau	bulat pipih

Waktu hancur tablet merupakan waktu yang dibutuhkan oleh tablet tersebut untuk hancur menjadi granul-granul yang tersebar sebagai langkah awal sebelum tablet tersebut melarut sempurna dan kemudian diabsorpsi. Hasil uji waktu hancur pada formula gmp bb yaitu $5,14 \pm 0,04$, sedangkan hasil uji waktu hancur pada formula GMP MP yaitu $5,14 \pm 0,03$. Syarat yang ditentukan untuk waktu hancur tablet yang tidak bersalut yaitu tidak lebih dari 15 menit.

Rata-rata \pm st deviasi	
GMP BB	$5,14 \pm 0,04$
GMP MP	$5,14 \pm 0,03$

c. Uji Disolusi

Pengujian yang terakhir yaitu disolusi, pengujian ini dilakukan untuk pada tablet gmp bahan baku dan gmp hasil modifikasi polimorf. Media yang digunakan dapar posfat ph 7,4 dimana pada ph yang digunakan pada medium merupakan ph usus halus (Ansel,1989)GMP tidak larut dalam air, asam, basa, borat atau dapar fosfat .



Hasil uji disolusi pada GMP MP menunjukkan peningkatan presentase disolusi yang signifikan setiap waktunya. GMP adalah generasi ketiga sulfonilurea obat antidiabetes. GMP mempunyai dua bentuk polimorf yaitu I dan II dimana bentuk II memiliki kelarutan yang lebih tinggi di dalam air (Bonfilio et al., 2011).

Pada Gambar dapat dilihat bahan baku GMP memiliki persentase disolusi yang paling kecil. Hal ini membuktikan bahan baku GMP memiliki sifat yang sulit terbasahi karena ukuran partikelnya yang sangat halus. Pada Penelitian ini mengikuti persyaratan pengujian yang ditetapkan USP karena, dalam waktu 45 menit atau dalam 30 menit harus larut $>80\%$.

Hal ini menunjukkan bahwa perlakuan yang diberikan berpengaruh terhadap disolusi sampel. Sebuah pengaruh yang signifikan dari polimorfisme pada sifat di

solusi dari GMPMP. Bahan baku yang digunakan untuk memproduksi tablet GMP harus dikontrol secara ketat karena dapat menghasilkan efek yang tidak diinginkan dan tak terduga (Bonfilio et al., 2012).

E. Kesimpulan

Hasil penelitian pada formulasi dan evaluasi tablet GMP BB dan GMP MP menunjukkan bahwa modifikasi polimorf pada GMP merupakan metode terbaik untuk meningkatkan kelarutan dan disolusi GMP. Metode modifikasi polimorf meningkatkan persentase disolusi pada menit ke-60 GMP dari 56,36 % menjadi 98,90 %.

Daftar Pustaka

- Agoes, Goeswin. 2012. Sediaan Farmasi Padat, Bandung : ITB
- Ansel, Howard C. (1989). Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi , Edisi IV , Universitas Indonesia Press, Jakarta, Hal 118-122,153 .
- Ansel, Howard C., (1989). *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi*, Edisi IV. Terjemahan: F. Ibrahim. Universitas Indonesia Press : Jakarta.
- Bonfilio, R., Pires, A. S., Ferreira, L., Almeida, E. A. and Doriguetto, C. A. (2012). A discriminating dissolution method for glimepiride polymorphs. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 101(2), 794-804.
- Bonfilio, R., Pires S. A., Ferreira L. M., de Almeida A. E., Doriguetto A.C., de Araújo M. B., Salgado H. R. (2011). *A Discriminating Dissolution Method for Glimepiride Polymorphs*, US National Library of Medicine National Institute of Health. *J. Pharm Sci*, 101 (2): 794-804.
- Darusman, Fitrianti. (2014). *Peningkatan Kelarutan dan Disolusi Glimepirid dengan Metode Kokristal* [tesis], Sekolah Farmasi, Institut Teknologi Bandung, Bandung.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. (1979). *Farmakope Indonesia* (edisi III). Jakarta: Dirjen POM Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Departemen Kesehatan RI. (1995). *Farmakope Indonesia*, Edisi IV, Direktorat Jenderal Pengawasan Obat Dan Makanan, Jakarta.
- Draeger, KE; Wernicke-Panten, K .; Lomp, HJ; Schüler, E .; Roßkamp, R .; *Horm. Metab. Res.* **1996**, 28, 419.
- Eropa Farmakope*, 6th ed, Dewan Eropa.: Strasbourg, Prancis, 2008.
- Goeswin, Agoes. (2008). *Pengembangan Sediaan Farmasi*, Edisi Revisi dan Perluasan, Penerbit ITB, Bandung.
- Parrot, EL., 1971, *Pharmaceutical Technology Fundamental Pharmaceutics*, 3rd Ed, Burgers Publishing Company, Minneapolis, USA, 73-84; 158-171
- Inukai, K., Watanabe M, Nakashima Y, Takana N, Isoyama A , Sawa T, Kurihara S, Awata T, Katayama S. (2005) . Glimepiride Enhances Intrinsic Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-Gamma Activity in 3T3-L1 Adipocytes, *Biochem Biophys Res Commun*: 11;328(2):484-90.
- Lachman, L., H. A. Lieberman dan J. L. Kanig., (1989). *Teori dan Praktek Farmasi Industri*, Edisi Ketiga., UI Press, Jakarta
- Lachman, L., H. A. Lieberman dan J. L. Kanig., (1994). *Teori dan Praktek Farmasi Industri*, Edisi Ketiga (Siti Nuryatmi, Penerjemah)., UI Press, Jakarta

- Langtry HD, Balfour JA (1998) Glimpiride: A review of its use in the management of type 2 diabetics. *Drugs* 55:563–84
- Lieberman, H. A., L. Lachman., J. B.Schwartz. (1989). *Pharmaceutical Dosage Form : Tablets Volume 1.2nd edition*. The United States of American: Marcel Dekker, Inc
- 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. 55-57, 425-427,438
- Puspitasari .Efi .(2013) . Laporan praktek kerja profesi apoteker , fakultas farmasi program profesi apoteker , universitas Indonesia . Jakarta.
- Ramadhan, M Arif. (2013). *Pengaruh Penambahan Aerosil sebagai Glidan terhadap Karakteristik Tablet yang Mengandung Ekstrak Jintan Hitam dan Lada Hitam* [Skripsi], Jurusan Farmasi Universitas Islam Bandung :Bandung.
- Rowe, R.C., Sheskey, P.J., and Quinn, M.E., 2009, *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 6th edition, 580-584, Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association 2009, Washington D.C.
- Roßkamp, R .;Wernicke-Panten, K .;Draeger, E .; *Diabetes Res.Clin.Pract.***1.996**,31, S33.
- Syamsuni. (2006). *Ilmu Resep*, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta.
- Soegondo S. *Diagnosis dan Klasifikasi Diabetes Mellitus Terkini*. Dalam Soegondo S, Soewondo P dan Subekti I (eds). *Penatalaksanaan Diabetes Mellitus Terpadu, Pusat Diabetes dan Lipid RSUP Nasional Cipto Mangunkusumo-FKUI, Jakarta, 2004.*
- Sweetman, Sean C.(2009). *Martindale the Complete Drug Reference 36th Ed*, Pharmaceutical Press, USA, Hal.532.
- United States Pharmacopeia. (2007). *The United States Pharmacopeia 30th Ed* , US Pharmacopeia Convention Inc., Rockville, Hal. 2226-2227
- Voigt, Rudolf. (1995). *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi*, Yogyakarta, UGM Press.