# Peningkatan Kelarutan dan Laju Disolusi Glimepirid dengan Koformer Asam Malonat Melalui Metode Kokristalisasi dan Kimia Komputasi

[1]Rini Diah Agustiani, [2]Fitrianti Darusman, [3]Diar Herawati Effendi

*[1,2]Prodi Farmasi, Fakultas MIPA, Unisba, Jl. Tamansari No. 1 Bandung 40116*

e-mail: [1]rdiah17@gmail.com, [2]efit_bien@yahoo.com, [3]diarmunawar@gmail.com

**Abstrak:** Glimepirid (GMP) adalah obat antidiabetes oral golongan sulfonilurea generasi ketiga, GMP masuk ke dalam *Biopharmaceutical Classification System* kelas II yang kelarutannya rendah dan permeabilitasnya tinggi sehingga bioavailabilitasnya dalam saluran cerna rendah. Berdasarkan hal tersebut maka perlu dilakukan usaha peningkatan kelarutan dan laju disolusi. Sehingga dalam penelitian ini dilakukan metode pembuatan kokristal GMP untuk meningkatkan kelarutan dan laju disolusi. Pembuatan kokristal GMP dilakukan dengan penambahan koformer asam malonat (AM) dengan teknik penggilingan (*neat grinding)*, teknik penggilingan dengan tambahan sedikit pelarut aseton (*solvent drop grinding*), dan teknik pelarutan (*solvent evaporation*). Hasil kokristal GMP kemudian dikarakterisasi dengan metode analisis termal (*Differential Scanning Calorymetry*), difraktometri sinar-X serbuk (*Powder X-Ray Diffraction*), spektrofotometri inframerah (*Fourier Transform-Infra Red*) serta dilakukan uji reaktifitas dengan teknik pelekatan menggunakan metode uji komputasi berbasis software Arguslab®. Hasil identifikasi dan karakterisasi menunjukkan interaksi eutektik GMP-AM (4:6) pada temperatur 168,2°C, kelarutan kokristal GMP menggunakan teknik *solvent evaporation* memberikan peningkatan kelarutan sebesar 7x dibandingkan kelarutan GMP murni, serta didapatkan perubahan laju disolusi glimepirid dari 19,465% menjadi 33,391% dengan teknik *neat grinding.* Adapun hasil uji pelekatan yang menunjukkan 2 ikatan yang terbentuk adalah ikatan hidrogen dan ikatan van der walls, serta menghasilkan energi bebas Gibbs (ΔG) sebesar -2,691 kkal/mol.

**Kata kunci :** glimepirid, asam malonat, kokristalisasi, eutetik, kimia komputasi, kelarutan, laju disolusi.

## A. Pendahuluan

Kelarutan dan disolusi obat merupakan salah satu faktor yang mempengaruhi kecepatan absorbsi dan jumlah suatu obat yang tersedia dalam sirkulasi sistemik dalam bentuk molekul utuh atau molekul aktif setelah pemberian obat (ketersediaan hayati). Ketersediaan hayati obat yang diberikan secara oral sangat bergantung terutama pada kelarutan dalam saluran cerna dan permeabilitas obat melewati membran sel saluran cerna. Molekul obat harus berada dalam bentuk terlarut supaya dapat ditransportasikan melewati membran biologi, oleh karena itu kelarutan dalam air yang rendah dapat menunda atau membatasi absorbsi obat[1]. Peningkatan kelarutan dan disolusi saat ini semakin penting melihat kenyataan bahwa mayoritas obat tergolong dalam kelas sistem biofarmasi (*Biofarmasi Class System*) II, yaitu karbamazepin, trimetropin, dan lain-lain. Salah satu obat yang memiliki kelarutan rendah dan masuk kedalam BCS II adalah glimepirid.

Glimepirid (GMP) merupakan salah satu obat antidiabetika oral golongan sulfonilurea generasi ketiga yang memiliki mekanisme kerja utama menurunkan glukosa darah dengan cara meningkatkan pelepasan insulin dari sel β pankreas. Akhir-akhir ini penggunaan GMP semakin meningkat karena memiliki kelebihan yaitu dosis terapi yang rendah dan resiko timbulnya efek hipoglikemia yang lebih rendah dibandingkan dengan golongan sulfonilurea lainnya[2]. Akan tetapi kelarutan GMP praktis tidak larut dalam air dan sangat hidrofobik dimana berpengaruh pada laju disolusi dan bioavabilitasnya.

Berbagai teknik untuk meningkatkan kelarutan dan laju disolusi obat yang banyak digunakan adalah dengan pembuatan dispersi padat, pembentukan prodrug,

kompleks inklusi obat dengan pembawa siklodekstrin, modifikasi senyawa yang menjadi bentuk garam dan solvat, polimorfisme dan lain sebagainya. Salah satu cara yang menarik dan sederhana untuk meningkatkan kelarutan dan laju disolusi GMP adalah dengan metode kokristalisasi.

Kokristalisasi merupakan metode yang didasarkan pada kombinasi bahan aktif farmasi (BAF) dengan zat pembentuk kokristal (koformer) yang saling berinteraksi melalui ikatan hidrogen dan Van Der Waals dalam satu kisi kristal yang sama. Pembentukan kokristal dapat memperbaiki kelarutan, laju disolusi, bioavabilitas dan stabilitas fisika obat[3]. Oleh karena itu dalam penelitian ini akan dilakukan upaya peningkatan kelarutan dan laju disolusi GMP dengan metode kokristalisasi menggunakan koformer asam malonat (AM) dan dibantu oleh visualisasi hasil komputasi. Koformer yang digunakan harus inert secara farmakologi dan tidak toksik, dapat mudah larut dalam air, kompatibel secara kimia dengan obat dan tidak membentuk ikatan yang kompleks dengan obat. Pemilihan koformer didasarkan pada sifat kelarutannya dalam air, dan dilihat adanya peluang terbentuknya kisi kristal untuk membentuk ikatan hidrogen. Kokristal yang terbentuk diharapkan memiliki kelarutan yang lebih baik sehingga dapat meningkatkan laju disolusi dan ketersediaan hayati GMP yang diberikan secara oral. Dilakukannya kimia komputasi ini berperan untuk mengetahui reaksi struktur GMP dan koformer asam malonat (AM), serta mengetahui lokasi ikatan yang terjadi antara GMP dan AM.

Berdasarkan latar belakang di atas, masalah-masalah yang dapat diidentifikasi dalam penelitian ini adalah Bagaimana interaksi antara GMP dan AM?; Bagaimana performa atau kinerja kokristalisasi GMP-AM terhadap kelarutan dan laju disolusi.

Tujuan dilakukannya penelitian ini untuk mengetahui interaksi yang terjadi antara GMP dan AM serta dapat mengetahui performa kokristalisasi GMP-AM terhadap kelarutan dan laju disolusi. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi pengetahuan pada bidang teknologi farmasi.

## B. Landasan Teori

Kimia komputasi yaitu dengan menggunakan teori hasil kimia ditanamkan ke dalam program komputer untuk menghitung sifat-sifat molekul dan perubahannya. Para ilmuan mencoba memanfaatkan teknik-teknik pada kimia komputasi untuk pemodelan kimia yang meliputi: (1) Mendesain awal proses reaksi sintesis yang diinginkan, (2) Mempelajari dan menjelajahi mekanisme reaksi yang mungkin terjadi dari desain yang telah dibuat, (3)Melakukan simulasi reaksi dalam komputer, (4) Menentukan sifat-sifat dari molekul pereaksi maupun produk yang dihasilkan[4].

Diabetes mellitus adalah gangguan metabolisme yang berhubungan dengan abnormalitas metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein yang disebabkan oleh penurunan sekresi insulin[5].

Campuran eutetik atau titik eutetik adalah campuran dua atau lebih senyawa yang melebur secara serentak pada temperatur yang sama dan terendah.

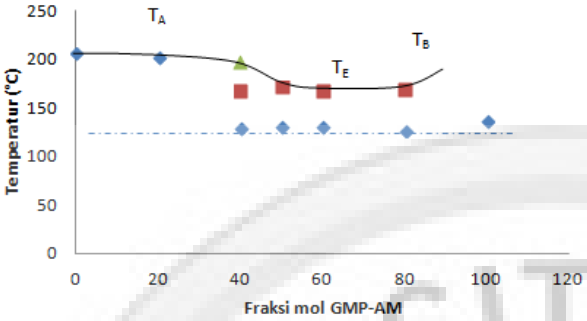
Kelarutan adalah konsentrasi zat yang terlarut dalam larutan jenuh pada suhu dan tekanan tertentu[6].

Kecepatan disolusi adalah suatu ukuran yang menyatakan banyaknya zat dalam pelarut tertentu tiap satuan waktu.

## C. Hasil Penelitian

### Identifikasi interaksi dengan diagram sistem biner

Identifikasi awal dilakukan untuk mengetahui interaksi yang terjadi antara GMP dan AM.

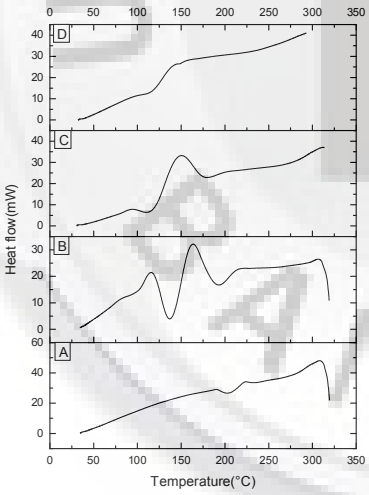



Gambar 1 Diagram fasa sistem biner campuran fisika GMP dan AM ; $T_A$ = titik lebur GMP, $T_B$ = titik lebur AM, $T_E$ = titik eutetikum

Hasil dari analisis diagram fase terlihat bahwa sistem biner GMP dan AM menunjukkan fenomena pembentukan eutetik sederhana pada perbandingan fraksi molar 4 : 6 dengan suhu eutetik 168,2°C.

### Analisis termal DSC

Analisis termal *DSC* merupakan instrument analitik yang sangat bermanfaat dalam karakterisasi interaksi dalam keadaan padat (*solid state interaction*) antara dua atau lebih material obat[7]. Analisis ini digunakan untuk mengevaluasi perubahan-perubahan sifat termodinamik yang terjadi pada saat materi diberikan energi panas, berupa rekristalisasi, peleburan, desolvasi dan transformasi fase padat yang ditunjukkan oleh puncak endotermik atau eksotermik pada termogran DSC.



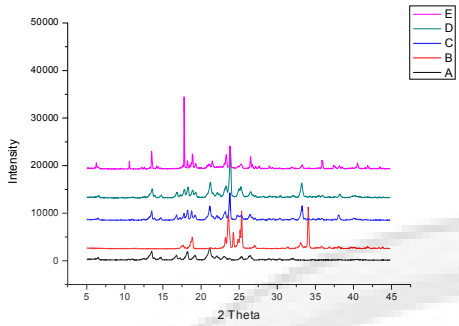

Gambar 2 Termogram DSC serbuk : A.GMP, B.AM, C.kokristalisasi GMP-AM (4:6) dari perlakuan NG, D.kokristalisasi GMP-AM (4:6) dari perlakuan SE

Termogram DSC GMP murni menunjukkan satu puncak endotermik yang merupakan peleburan padatan pada 205,8°C dan AM murni menunjukkan 2 puncak endotermik pada 136,9°C dan 193,0°C. serbuk hasil kokristalisasi GMP-AM (4:6) dari perlakuan NG dan SE menunjukkan penurunan titik lebur pada 110,2°C dan 110,7°C.

### Analisis difraksi sinar-X

Difraksi sinar-X serbuk merupakan metode yang handal untuk karakterisasi interaksi padatan antara kedua komponen padat. Analisis PXRD dilakukan untuk mengetahui apakah terbentuk fase kristalin baru atau tidak, jika terjadi fase kristalin baru dari hasil

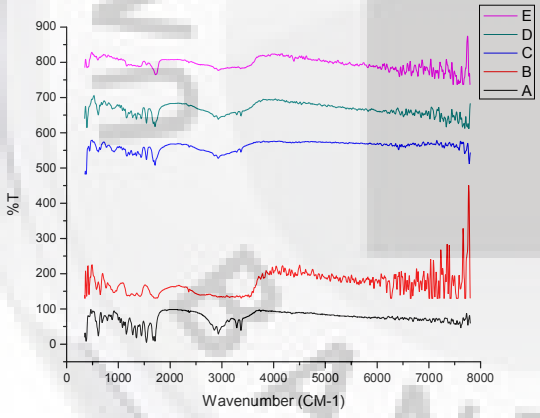
interaksi antara kedua komponen maka akan teramati secara nyata dari difraktogram sinar-X serbuk yang berbeda dari campuran fisikaa kedua komponen.




**Gambar 3** Difraktogram sinar-X serbuk (PXRD) ; A.GMP, B.AM, C.campuran fisika GMP-AM 4:6, D.kokristalisasi GMP-AM (4:6) dari perlakuan NG, E.kokristalisasi GMP-AM (4:6) dari perlakuan SE

Difraktogram sinar-X serbuk padatan hasil interaksi kedua komponen dengan metode kokristalisasi NG, SE dibandingkan dengan komponen GMP, AM dan campuran fisikaa GMP-AM (4:6). Dari profil difraktogram sinar-X campuran fisikaa 4:6 menunjukkan tidak ditemukannya puncak baru puncak interferensi pola difraksi sinar-X pada 2 theta. Pola difraaksi GMP-AM dengan perlakuan NG, dan SE mirip dengan campuran fisika, tetapi intensitasnya berbeda, hal ini disebabkan oleh pergeseran kisi kristal yang berbeda, sehingga bidang-bidang kisi yang terpapar oleh sinar-X akan mengalami perubahan dan menghasilkan variasi intensitas puncak interferensi atau disebabkan oleh ukuran kristalin yang berbeda.

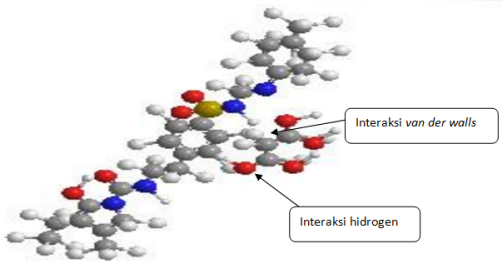
## Analisis spektrofotometri FT-IR




**Gambar 4** Difraktogram sinar-X serbuk (PXRD) ; A.GMP, B.AM, C.campuran fisika GMP-AM 4:6, D.kokristalisasi GMP-AM (4:6) dari perlakuan NG, E.kokristalisasi GMP-AM (4:6) dari perlakuan SE

Spektrum FT-IR dapat dilihat pada gambar 4 menunjukkan bahwa spektrum inframerah campuran fisika sama atau serupa dengan spektrum inframerah padatan hasil perlakuan GMP-AM 4:6, disini dapat ditegaskan bahwa tidak terjadi interaksi kimiawi pada saat proses perlakuan GMP-AM.

## Kimia komputasi

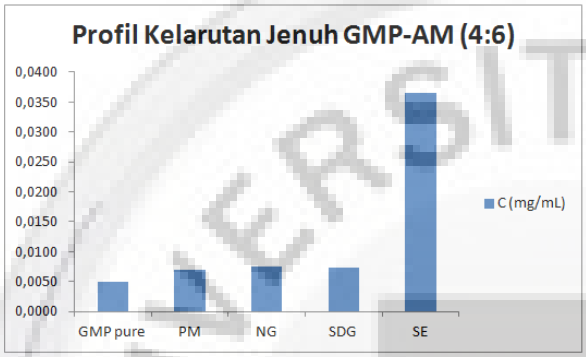



**Gambar 5** GMP-AM (3D) menggunakan software chem3D®

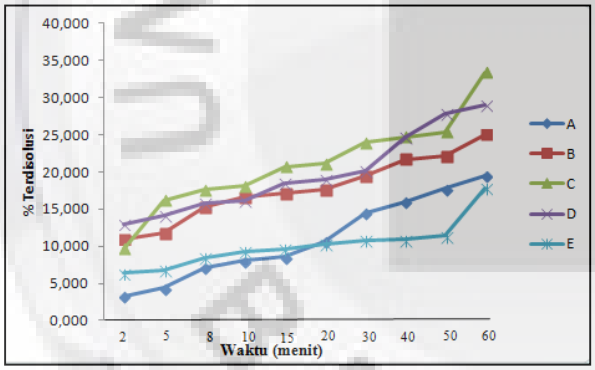
Dari hasil komputasi menghasilkan energi Gibbs (ΔG) (-2,691 kkal/mol), energi Gibbs ini paling kecil sehingga mempunyai peluang lebih besar untuk membentuk ikatan.

**Uji kelarutan dan Uji disolusi**

GMP memiliki kelarutan yang rendah dalam air, dengan metode kokristalisasi dengan koformer AM dapat meningkatkan kelarutan dan laju disolusi dibandingkan dengan campuran fisika dan GMP murni. Peningkatan kelarutan dan laju disolusi dengan metode kokristalisasi disebabkan oleh pembentukan eutetik antara GMP dan AM, dan juga karena efek solubilisasi dari AM yang mudah larut dalam air.




**Gambar 6** Hasil profil uji kelarutan GMP-AM




**Gambar 7** Hasil profil uji disolusi serbuk : A.GMP, B.Campuran fisika GMP-AM 4:6, C.kokristalisasi GMP-AM (4:6) dari perlakuan NG, E.kokristalisasi GMP-AM (4:6) dari perlakuan SE

## D. Kesimpulan

1. Teknik kokristalisasi antara glimepirid-asam malonat pada perbandingan molar 4:6 menghasilkan interaksi eutetik sederhana, dengan titik eutetik pada temperatur 168,2°C.
2. Pembentukan eutetik ini dapat meningkatkan kelarutan glimepirid 7xnya dari 0,0050 mg/mL menjadi 0,0366 mg/mL dengan perlakuan *solvent evaporation*, dan dapat meningkatkan laju disolusi glimepirid dari 19,465% menjadi 33,391% dengan perlakuan *neat grinding*.

## Daftar Pustaka

Agoes, Goeswin. (2012). Sediaan Farmasi Padat, ITB, Bandung.

Harahap, Yahdiana, Mansur, Umar dan Sinandang, Theresia. (2006). Analisis Glimepirid Dalam Plasma Tikus, Majalah Ilmu Kefarmasian, Vol III, No.1, 22-37.

Trask, AV, Jones W. 2005. Crystal Enginerring Of Organic Co-crystals by the Solid State Grinding Approach. Top Curr Chem; 254: 41-70.

Grant, G., H., dan Richards, W.,G. 1998. *Kimia Komputasi*. Terjemahan Martoprawiro dan Muhammad, A. ITB. Bandung.

Dipiro, J.T. *et al*. (2008). *Pharmacotherapy Handbook Seventh Edition.* Mc Graw Hill Companies, Inc, New York.

Martin, A, J. Swarbick. Dan 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.

Erizal *et al*. (2010). Cocrystalline Phase Transformation of Binary Mixture of Trimethoprim and Sulfamethoxazole by Slurry Technique. *Asian Journal of Pharmaceutical And Clinical Research. Vol 3.*