

Peningkatan Kelarutan dan Laju Disolusi Glimepirid dengan Sistem Dispersi Padat Menggunakan Kombinasi Polimer Poloxamer 407 dan Laktosa

¹Susan Susanti, ²Fitrianti Darusman, ³G. C. Eka Darma

^{1,2,3}*Prodi Farmasi, Fakultas MIPA, Unisba, Jl. Tamansari No. 1 Bandung 40116*

e-mail: ¹susansusanti2407@yahoo.com, ²efit_bien@yahoo.com,

³g.c.ekadarma@gmail.com

Abstrak. Glimepirid (GMP) merupakan obat yang praktis tidak larut dalam air (0,00384 mg/mL). Tujuan dari penelitian adalah untuk meningkatkan kelarutan dan laju disolusi GMP dengan menggunakan sistem dispersi padat. Polimer yang digunakan adalah kombinasi polimer dari poloxamer 407 dan laktosa (PL). Dispersi padat dibuat dengan metode pelarutan, peleburan dan pelarutan-peleburan dengan perbandingan 1:1. Dilakukan karakterisasi hasil dispersi padat GMP-PL menggunakan DSC, XRD dan SEM. Hasil analisa DSC menunjukkan penurunan puncak endotermik GMP, hasil analisa XRD menunjukkan penurunan derajat kristalinitas GMP, dan hasil analisis SEM menunjukkan terjadinya pengecilan ukuran partikel. Hasil kelarutan dispersi padat GMP-PL meningkat menjadi 0,0393 mg/mL dengan metode pelarutan; 0,0726 mg/mL dengan metode peleburan dan 0,0529 mg/mL dengan metode pelarutan-peleburan. Uji laju disolusi dilakukan terhadap dispersi padat GMP-PL dengan menggunakan metode dayung dalam medium disolusi 900 mL larutan dapar posfat pH 7,4 suhu 37°C ± 0,5°C dan kecepatan 50 putaran per menit. Laju disolusi dispersi padat GMP-PL meningkat mencapai 36,83% dengan metode pelarutan; 104,05% dengan metode peleburan dan 86,50% dengan metode pelarutan-peleburan pada menit ke-60. Hasil penelitian menunjukkan bahwa sistem dispersi padat dengan menggunakan kombinasi poloxamer 407 dan laktosa berhasil digunakan untuk meningkatkan kelarutan dan laju disolusi Glimepirid.

Kata kunci: Glimepirid, poloxamer 407, laktosa, dispersi padat, kelarutan, laju disolusi

A. Pendahuluan

Kelarutan merupakan salah satu sifat fisikokimia yang penting untuk diperhatikan pada saat memformulasikan suatu bahan obat menjadi bentuk sediaan. Kelarutan obat yang kecil akan mempengaruhi laju disolusi obat dan membatasi absorpsi obat, sehingga mempengaruhi ketersediaan farmasetika. Sebagian besar obat tergolong dalam obat BCS (*Biopharmaceutical Classification System*) kelas II yaitu obat yang kelarutan rendah dan permeabilitas tinggi (Sari, 2004: 16).

Glimepirid (GMP) termasuk dalam obat BCS kelas II. GMP merupakan antidiabetika oral yang termasuk dalam kelompok sulfonilurea generasi ketiga. GMP mempunyai keuntungan diantaranya dengan dosis rendah dapat memberikan efek terapi, onset yang cepat, durasi kerja lama dan terjadinya efek samping hipoglikemia kecil (Ammar, 2006).

Telah banyak dilakukan penelitian tentang teknik dispersi padat dalam upaya meningkatkan kelarutan dan disolusi GMP dengan 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 dibandingkan GMP tunggal (Priyanka, et.al., 2014).

Sampai saat ini teknik dispersi padat GMP dengan menggunakan kombinasi matriks polimer poloxamer 407 (P407) dan laktosa (L) belum dilakukan penelitiannya.

Pada penelitian ini akan digunakan kombinasi dari poloxamer 407 dan laktosa sebagai matriks polimer pada dispersi padat. Poloxamer 407 merupakan matriks polimer yang banyak digunakan dalam sistem dispersi padat. Laktosa dapat membantu kerja poloxamer 407 dalam meningkatkan kelarutan dan uji disolusi.

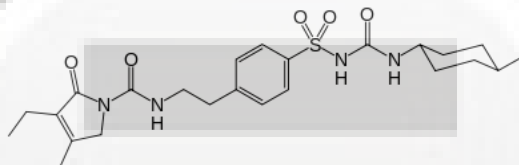
Berdasarkan latar belakang diatas, dalam penelitian ini dirumuskan masalah apakah kombinasi matriks polimer dari poloxamer 407 dan laktosa untuk meningkatkan kelarutan dan laju disolusi GMP.

Penelitian ini bertujuan untuk meningkatkan kelarutan dan laju disolusi dari GMP menggunakan teknik dispersi padat dengan kombinasi poloxamer 407 dan laktosa. Diharapkan penelitian ini dapat memberi manfaat dalam bidang teknologi farmasi dalam hal memformulasikan obat-obat yang sukar larut dalam air untuk dapat ditingkatkan kelarutan dan disolusinya dengan teknik dispersi padat.

B. Landasan Teori

Glimepirid

GMP mempunyai nama kimia 1H pyrrole-1-carboxamide, 3-ethyl-2,5-dihydro-4-methyl-N-[2[4[[[(4-methylcyclohexyl) amino] carbonyl] amino] sulfonyl] phenyl] ethyl]-2-oxo, trans-1-[[p-[2(3-ethyl-4-methyl-2-oxo-3-pyrroline-1-carboxamido) ethyl] phenyl] sulfonyl]-3-(trans-methylcyclohexyl) urea. Memiliki bobot molekul 490,617 dengan rumus molekul $C_{24}H_{34}N_4O_5S$ dan struktur kimia sebagai berikut (The United State Pharmacopeial Convention 30th Ed., 2007) :

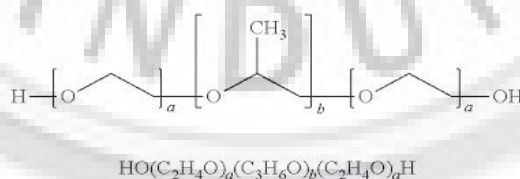


Gambar Struktur kimia GMP (The United State Pharmacopeial Convention 30th Ed., 2007)

Senyawa ini berupa serbuk kristalin putih, tidak berbau, titik lebur 207°C , bersifat asam lemah (pK_a 6,2). GMP praktis tidak larut dalam air, sukar larut dalam metanol, etanol, etil asetat, dan aseton, agak sukar larut dalam diklorometan, larut dalam dimetilformamida (Sweetman, 2007).

Poloxamer 407

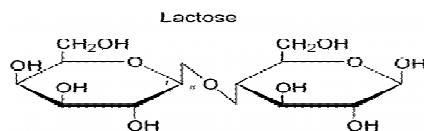
Serbuk putih atau hampir putih, bubuk lilin, serpihan. sangat larut dalam air dan dalam alkohol, praktis tidak larut dalam minyak bumi ringan (50°C - 70°C). Poloxamer 407 memiliki rumus kimia $\text{HO}(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_{101}(\text{C}_3\text{H}_6\text{O})_{56}(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_{101}\text{H}$, memiliki bobot molekul 12.154 g/mol, titik didih 53°C - 57°C (The United State Pharmacopeial Convention 31th Ed.,2008).



Gambar Struktur kimia poloxamer 407 (The United State Pharmacopeial Convention 31th Ed.,2008)

Laktosa

Serbuk atau masa hablur, keras, putih atau putih krem, tidak berbau dan rasa agak manis. Mudah (dan pelan – pelan) larut dalam air, dan lebih mudah larut dalam air mendidih, sangat sukar larut dalam etanol (95%) *P*, tidak larut dalam *klorofrom p* dan dalam *eter p*. Laktosa memiliki rumus kimia $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_{11}$ dengan bobot molekul 360,31 dan titik leleh 202°C (Dirjen POM, 1995: 488).



Gambar Struktur kimia laktosa (Dirjen POM, 1995)

Dispersi Padat

Dispersi padat adalah suatu sistem dispersi yang terdiri atas satu atau beberapa zat aktif yang terdispersi dalam keadaan padat dalam suatu zat pembawa (*matriks inert*) (Fadholi, 2013: 65).

Metode pembuatan sistem dispersi padat

1. Metode pelarutan

Campuran zat aktif dan zat pembawa dilarutkan ke dalam pelarut organik, kemudian diuapkan. Padatan yang diperoleh dari hasil penguapan ini lalu digerus dan diayak (Fadholi, 2013: 70).

2. Metode peleburan

Caranya adalah dengan melelehkan zat aktif dan zat pembawa bersama-sama, kemudian didinginkan secara cepat sambil diaduk kuat dalam suasana temperatur rendah (dalam es), padatan yang didapat lalu digerus dan diayak (Fadholi, 2013: 70).

3. Metode pelarutan-peleburan

Merupakan kombinasi metode antara kedua metode di atas, pembuatannya dilakukan dengan cara melarutkan zat aktif dalam pelarut organik yang sesuai, lalu ditambah zat pembawa yang telah dilelehkan lebih dahulu, kemudian pelarut diuapkan. Padatan yang diperoleh digerus dan diayak (Fadholi, 2013: 71).

Metode Karakterisasi

Differential Scanning Calorimetry (DSC)

Metode analisis termal *differential scanning calorimetry* (DSC) digunakan untuk mempelajari perubahan termodinamika dari suatu material saat dipanaskan. DSC dapat mengidentifikasi terjadinya transisi polimorfik, pelelehan, dan desolvasi atau dehidrasi yang ditunjukkan dengan puncak endotermik dan eksotermik pada termogram (Giron, 1995).

Difraksi Sinar-X

Sinar-X adalah salah satu bentuk radiasi elektromagnetik yang mempunyai panjang gelombang sama dengan kira – kira jarak antar atom (sekitar 1,54 angstrom pada sebagian besar peralatan laboratorium yang menggunakan radiasi $\text{Cu K}\alpha$; ikatan C-C sekitar 1,5 angstrom). Sinar X didifraksikan oleh elektron-elektron yang mengelilingi atom-atom tunggal dalam molekul-molekul kristal (Martin, 1990: 47).

Fenomena difraksi ini terjadi jika memenuhi Hukum *Bragg's*, yaitu :

$$2d \sin \theta = n \lambda$$

Keterangan :

d = Jarak bidang Bragg

θ = Sudut difraksi

λ = Panjang gelombang

(Dirjen POM, 1995: 998).

Scanning Electron Microscope (SEM)

Scanning Electron Microscope (SEM) mampu menghasilkan karakteristik topografis suatu sampel seperti kekasaran permukaan, patahan atau kerusakan, dan

bentuk kristal. Elektron dan sinar-X yang diemisikan akan diterima oleh detektor dan dikonversikan menjadi gambar setelah memindai keseluruhan sampel.

Kelarutan

Suatu obat harus mempunyai kelarutan dalam air agar memberikan efek terapi (Ansel, 1989).

Kelarutan didefinisikan dalam bentuk kuantitatif sebagai konsentrasi zat terlarut dalam suatu larutan jenuh pada temperatur tertentu; secara kualitatif, kelarutan didefinisikan sebagai interaksi spontan dari dua atau lebih zat untuk membentuk dispersi molekular homogen (Martin, 1990: 293).

Disolusi

Disolusi adalah jumlah atau persen zat aktif suatu sediaan padat yang larut dalam waktu tertentu pada kondisi baku, misalnya temperatur, pengadukan, dan komposisi medium tertentu (Martin, 1990: 424).

Secara teoritis proses disolusi dapat dijelaskan dengan persamaan Noyes dan Whitney sebagai berikut :

$$\frac{dc}{dt} = k \frac{DS}{vh} (C_s - C_t)$$

Dimana dc/dt adalah kecepatan disolusi, k adalah konstanta kecepatan disolusi, D adalah koefisien difusi, S adalah luas permukaan, h adalah ketebalan film difusi, C_s adalah konsentrasi zat pada lapisan h , C_t adalah konsentrasi zat di luar lapisan difusi dan v adalah volume medium disolusi (Martin, 1990: 427).

Persamaan ini menunjukkan bahwa peningkatan disolusi akan terjadi secara bermakna bila parameter diubah, yaitu luas permukaan s dan kelarutan C_s , karena kedua faktor tersebut dapat dikendalikan, sedangkan perubahan parameter lain, yaitu koefisien difusi D dan ketebalan film h tidak praktis jika ditinjau dari ketersediaan hayatinya. Ketebalan film h dapat diturunkan dengan peningkatan kecepatan pengadukan. Koefisien difusi D adalah fungsi dari suhu, berbanding terbalik dengan jari – jari molekul dan viskositas medium, semuanya adalah tetap pada kondisi in vivo (Martin, 1990: 427).

C. Metodologi Penelitian

Penelitian dilakukan dalam beberapa tahap yaitu pemeriksaan bahan baku obat, karakterisasi fisika zat tunggal GMP, poloxamer 407, laktosa dengan metode DSC, XRD dan SEM. Pembuatan campuran fisik GMP-PL 1:1 dan 2:1, pembuatan dispersi padat, karakterisasi dispersi padat, evaluasi kinerja dispersi padat.

Penelitian dimulai dengan melakukan pemeriksaan GMP sesuai dengan monografi bahan (*The United State Pharmacopeial Convention 30th Ed.*, 2007) dan dibandingkan dengan sertifikat analisisnya. Karakterisasi fisika senyawa tunggal GMP, poloxamer 407 (P407) dan laktosa dilakukan dengan analisis termal menggunakan DSC, analisis kristalografi menggunakan XRD dan analisis morfologi menggunakan SEM.

Campuran GMP-PL disiapkan dengan melakukan pencampuran fisika pada perbandingan 1:1 dan 2:1. Sifat fisik campuran ini dikarakterisasi dengan analisis termal DSC, analisis kristalografi dengan XRD dan analisis morfologi dengan SEM. Kemudian dilakukan uji kelarutan untuk melihat hasil perbandingan campuran fisik yang terbaik.

Dispersi padat GMP–PL dengan perbandingan terbaik dibuat dengan metode pelarutan/*solvent evaporation* (SE), peleburan/*Hot melting* (HM) dan campuran pelarutan–peleburan/*solvent-Melting* (SM).

Sampel hasil dispersi padat dikarakterisasi dengan DSC, XRD dan SEM, kemudian dilakukan evaluasi kinerja dispersi padat dengan pengujian kelarutan dan laju disolusi.

D. Hasil Penelitian dan Pembahasan

Pemeriksaan Bahan Baku

GMP diperiksa pemerian, titik lebur dan identifikasinya sesuai dengan yang tertera pada monografi bahan di USP (*The United State Pharmacopeial Convention 30th Ed., 2007*). Hasil pemeriksaan dibandingkan dengan sertifikat analisisnya.

Pemilihan Perbandingan Campuran Fisik

Berdasarkan data kelarutan yang diperoleh dari campuran fisik pada perbandingan 1:1 dan 2:1 adalah, pada perbandingan 1:1 0,0305 mg/mL dan 2:1 adalah 0,0304 mg/mL, data kelarutan pada perbandingan 1:1 lebih bagus dibandingkan dengan data kelarutan pada perbandingan 2:1. Sehingga digunakan perbandingan 1:1 untuk perlakuan dispersi padat.

Pembuatan Dispersi Padat

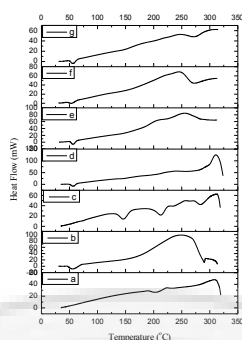
Pembuatan sistem dispersi padat ini bertujuan untuk memodifikasi kelarutan GMP. Peningkatan kelarutan dalam sistem dispersi padat terjadi karena pengecilan ukuran partikel zat aktif sampai pada tingkat molekular, efek solubilisasi dari pembawa larut air serta terbentuknya struktur amorf zat aktif dalam 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 sistem dispersi padat adalah poloxamer 407 (P407) dan laktosa. Mekanisme kerja dari 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, *et.al.*, 2012). Dan laktosa adalah suatu gula reduksi yang memiliki banyak gugus OH sehingga dapat menimbulkan suasana hidrofil disekitar zat aktif dan dapat menurunkan kristalinitas obat, sehingga dapat meningkatkan kelarutan obat dalam air dan laju disolusinya akan semakin cepat (Hirasawa *et al*, 1990).

Karakterisasi Sistem Dispersi Padat GMP-PL

Analisis Termal (DSC)

Analisis termal DSC merupakan instrumen analitik yang sangat bermanfaat dalam karakterisasi interaksi padatan (*solid state interaction*) antara dua atau lebih bahan material obat. Analisis DSC digunakan untuk mengevaluasi perubahan-perubahan sifat termodinamik yang terjadi pada saat materi diberikan energi panas, yang ditunjukkan oleh puncak endotermik berupa peleburan dan transformasi fase padat atau puncak eksotermik berupa rekristalisasi dan desolvasi pada termogram DSC (Darusman, 2014). Berikut merupakan termogram DSC GMP, P407, laktosa, campuran fisika dan dispersi padat pada perlakuan SE, HM dan SM.



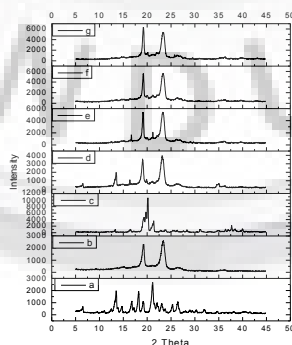
Gambar termogram DSC serbuk, (a) GMP, (b) P407, (c) Laktosa, (d) campuran fisika, (e) dispersi padat GMP-PL (1:1) dari perlakuan SE, (f) dispersi padat GMP-PL (1:1) dari perlakuan HM, (g) dispersi padat GMP-PL (1:1) dari perlakuan SM.

Dari puncak termogram DSC terlihat terjadi perubahan puncak peleburan dari GMP pada dispersi padat GMP-PL dibandingkan dengan GMP murni. Pada GMP murni puncak pelelehan terjadi pada titik $205,8^{\circ}\text{C}$ dan pada P407 terlihat puncak endotermis pada titik $56,6^{\circ}\text{C}$ dan puncak endotermis laktosa pada $146,3^{\circ}\text{C}$. Pada dispersi padat GMP-PL (1:1) dari perlakuan SE, HM dan SM, puncak endotermis GMP tidak terlihat lagi, hanya terlihat puncak endotermis yang melebar dari P407 (Gambar V.1). Hal ini disebabkan karena terjadinya pengecilan ukuran partikel dari GMP, sehingga energi yang dibutuhkan untuk melebur pada dispersi padat menjadi lebih kecil (Retnowati, 2010).

Pada dispersi padat GMP-PL dari perlakuan SE, HM dan SM puncak endotermis agak lebar dan bergeser ke temperatur yang lebih rendah yaitu sekitar $53\text{--}56^{\circ}\text{C}$. Puncak endotermis yang melebar dan bergeser ke temperatur yang lebih rendah menunjukkan keadaan amorf (Newa, 2008).

Analisis Pola Difraksi Sinar-X (XRD)

Difraksi sinar-X merupakan metoda yang handal untuk karakterisasi interaksi padatan antara dua komponen padat (*solid state interaction*), apakah terbentuk fase amorf atau tidak. Jika terbentuk akan teramati secara nyata dari difraktogram sinar-X serbuk yang berbeda dari campuran fisika kedua komponen tersebut



Gambar difraktogram sinar-X serbuk, (a) GMP, (b) P407, (c) Laktosa, (d) campuran fisika, (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

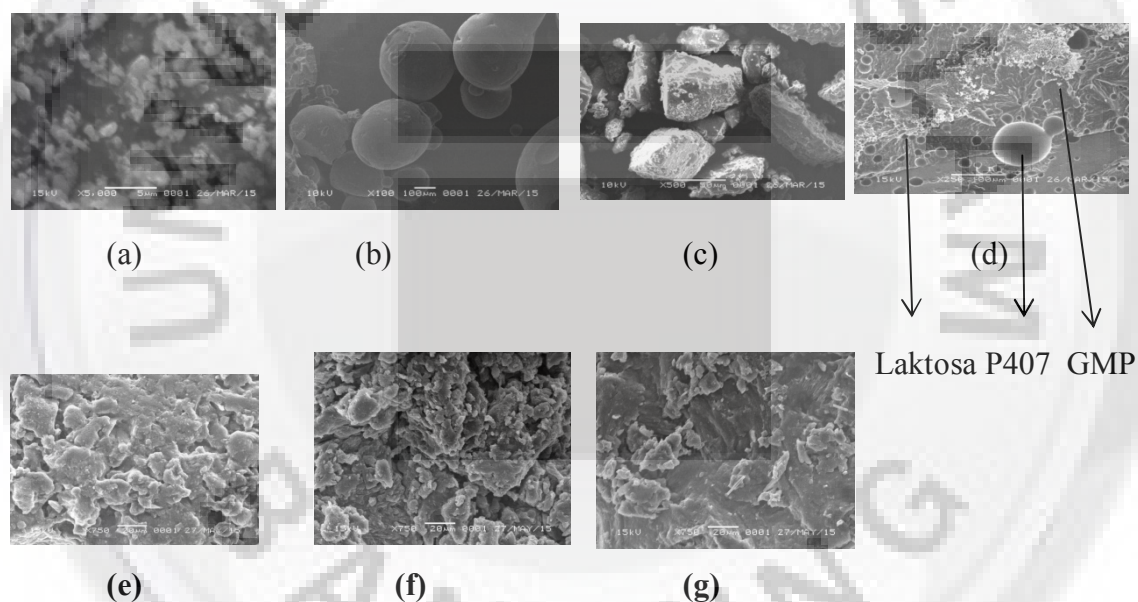
Hasil uji difraksi sinar-X menunjukkan difraktogram serbuk GMP, P407, laktosa, campuran fisik dan sistem dispersi padat dari perlakuan SE, HM dan SM. Pola

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 dispersi padat GMP-PL (1:1) perlakuan SE masih tampak puncak-puncak dari GMP dengan intensitas yang menurun. Sedangkan pada dispersi padat GMP-PL (1:1) pada perlakuan HM dan SM 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 pada perlakuan HM dan SM dapat terdispersi secara homogen dalam keadaan amorf (Newa, 2008).

Analisis Morfologi Mikroskopik (SEM)

Analisis morfologi mikroskopik SEM dispersi padat GMP-PL (1:1) pada perlakuan SE, HM dan SM ditampilkan sebagai berikut dibandingkan dengan campuran fisik dan bentuk tunggalnya



Gambar Mikrofoto SEM serbuk: (a) GMP (0,5-5 μm), (b) P407 (25-325 μm), (c) Laktosa (10-75 μm), (d) campuran fisik, (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).

Pada mikrofoto SEM, walaupun partikel GMP murni (Gambar V.3) berukuran sangat kecil yaitu sekitar 0,5-5 μm , namun terlihat adanya penggumpalan/aglomerasi. Hal inilah yang menyebabkan GMP bersifat hidrofobik sehingga praktis tidak larut dalam air (Darusman, 2014). Sedangkan P407 partikel berbentuk bulat dengan permukaan yang halus dan laktosa berbentuk bongkahan dengan permukaan kasar. Pada campuran fisik terkandung partikel GMP murni yang tersebar dan teradsorpsi pada permukaan P407 dan laktosa.

Pada dispersi padat GMP-PL (1:1) dari perlakuan SE dan HM terlihat molekul yang homogen, yang menunjukkan bahwa GMP terdispersi secara sempurna dalam PL. Sedangkan pada perlakuan SM terlihat kristal dari GMP dan molekul PL yang tidak

tercampur dan terdispersi secara sempurna. Hal ini disebabkan karena dilakukannya metode campuran, GMP dilarutkan sehingga menjadi kristal dan PL dilebur sehingga terdispersi/tercampur dengan baik. Tetapi ketika keduanya dicampurkan, hasil dispersi padat GMP-PL tidak tercampur sempurna.

Pada perlakuan SE menunjukkan ukuran partikel yang paling besar, karena tidak adanya proses pengecilan ukuran partikel. Hal ini ditegaskan pula dari difraktogram perlakuan SE yaitu masih tampak puncak-puncak dari GMP dengan intensitas yang menurun. Sedangkan dispersi padat pada perlakuan HM menunjukkan ukuran partikel yang paling kecil relevan dengan difraktogram HM dimana intensitas puncak kristal GMP tidak terlihat lagi yang menunjukkan bahwa hasil dispersi padat bersifat amorf (Howlader, 2012). Pada perlakuan SM ukuran partikel tidak begitu besar dan tidak begitu kecil, terlihat adanya kristal GMP dan hasil leburan dari PL.

Uji kelarutan

Uji kelarutan dilakukan dalam pelarut/media dapar posfat pH 7,4 untuk menjaga kondisi pengujian.

Pada uji kelarutan GMP-PL (1:1) dilakukan penetapan kadar GMP terlarut secara spektrofotometer UV pada panjang gelombang maksimum 228 nm, dimana P407 dan laktosa tidak memberikan serapan pada metode ini. Hasil kelarutan dispersi padat GMP-PL (1:1) ditampilkan pada tabel berikut:

Tabel hasil uji kelarutan GMP-PL (1:1)

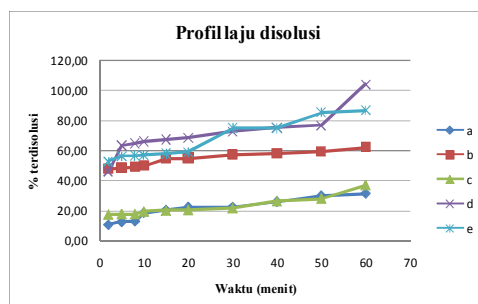
Sampel/Perlakuan	kelarutan mg/mL
GMP Murni	0,0174
Campuran Fisika GMP-PL 1:1	0,0305
Dispersi padat GMP-PL (1:1) dari perlakuan SE	0,0393
Dispersi padat GMP-PL (1:1) dari perlakuan HM	0,0726
Dispersi padat GMP-PL (1:1) dari perlakuan SM	0,0529

Dari data hasil uji kelarutan diatas, dispersi padat GMP-PL (1:1) dari perlakuan dispersi padat lebih tinggi dibandingkan dengan GMP murni dan campuran fisiknya. Dispersi padat dari perlakuan HM memiliki kelarutan yang lebih tinggi dibandingkan dengan dispersi padat dari perlakuan SE dan SM. Karena HM memiliki bentuk yang lebih amorf dibandingkan dengan dispersi padat SE dan HM, dapat dilihat dari hasil difraktogram sinar-X (Gambar V.2). Sedangkan SM memiliki kelarutan yang lebih tinggi daripada SE, hal ini juga disebabkan karena SM lebih amorf dibandingkan SE.

Uji Disolusi

Uji disolusi dispersi padat GMP-PL (1:1) dilakukan dalam media dapar pH7,4 untuk melihat pengaruh pH terhadap hasil uji disolusi, dengan kecepatan pengadukan 50 rpm pada suhu 37°C. Kemudian penetapan kadar dilakukan pada panjang gelombang maksimum 228 nm.

Hasil uji disolusi dispersi padat GMP-PL ditampilkan pada gambar berikut:



Gambar 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

Hasil uji disolusi dispersi padat GMP-PL dapat memberikan peningkatan disolusi GMP dibandingkan dengan campuran fisik dan GMP murni. Profil laju disolusi dispersi padat dari perlakuan HM dan SM lebih besar dibandingkan dengan perlakuan SE, hal ini disebabkan karena pada perlakuan HM dan SM terjadi pengecilan ukuran partikel (Gambar V.3) sehingga luas permukaan kontak bahan obat dengan medium disolusi bertambah besar, serta berkurangnya kristanilitas dari GMP yang berada dalam sistem dispersi padat (Serajuddin, 1999). Sedangkan pada dispersi padat dari perlakuan SE laju disolusinya lebih rendah, hal ini disebabkan karena ukuran partikel yang besar pada perlakuan SE (Gambar V.3) karena proses rekristalisasi pada SE tidak menyebabkan terjadinya proses pengecilan ukuran partikel (Retnowati, 2010). Disamping itu pengaruh solubilisasi dari P407 dan laktosa yang mudah larut dalam air juga membantu dalam peningkatan kelarutan dan laju disolusi.

E. Kesimpulan

Sistem dispersi padat antara Glimepirid-Poloxamer 407 dan Laktosa pada perbandingan 1:1 dengan perlakuan pelarutan, peleburan dan pelarutan-peleburan dapat meningkatkan kelarutan Glimepirid dari 0,0174 mg/mL menjadi 0,0393 mg/mL; 0,0726 mg/mL dan 0,0529 mg/mL. Serta laju disolusi GMP dari 31,39% menjadi 36,83%; 104,05% dan 86,50% pada menit ke-60.

Daftar Pustaka

- Ansel, Howard, C. (1989). *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi Edisi 4*, UI Press, Depok, 153.
- Ammar, H.O., H.A. Salama, M. Ghorab, A. Mahmoud. (2006). *Formulation And Biological Evaluation Of Glimepiride-Cyclodextrin-Polymer System*, International Journal Farm. 309, 129-138.
- Darusman, F. (2014). *Peningkatan Kelarutan dan Disolusi Glimepirid Melalui Metode Kokristal* [Thesis], Program Studi Farmasi, Kelompok Keahlian Farmasetika, Institut Teknologi Bandung, Bandung
- Dirjen POM. (1995). *Farmakope Indonesia, Edisi IV*, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, 488.
- Erizal, Agoes dan Sasanti. (2003). *Studi Sistem Dispersi Padat Glibenklamida Dalam Polivinil Piroolidon K-30*, Jurnal Sains dan Teknologi, Vol. 8, No.1, 1-6.
- Fadholi, Achmad. (2013). *Disolusi dan Pelepasan Obat in vitro*, Pustaka Pelajar, Yogyakarta, 65–71.

- Giron. (1995). Thermal Analysis And Calorimetric Methods In Characterization Of Polymorphs and Solvates, *Thermochimica Acta*, 248, 1–59.
- Hirasawa, et.al, (1999). Lactose as a Low Molecular Weight Carrier of Solid Dispersions for Carbamazepine and Ethenzamide, *Chem Pharm Bull.* Vol 47 No 3, Japan. 417-420.
- Howlader, et.al, (2012). Enhancing dissolution profile of diazepam using hydrophilic polymers by solid dispersion technique, *international Current Pharmaceutical journal* 1(12): 423-430.
- Martin, A. J. Swarbrick, and A. Cammarata. (1990). *Physical pharmacy 1st and 2nd ed*, Philadelphia, Lea & Febiger, 47, 559–637, 846.
- Newa Madhuri *et al*, (2008). Enhanced Dissolution of Ibuprofen Using Solid Dispersion with Poloxamer 407. *College of Pharmacy, Yeungnam University, Gyongsan* 712-749, Korea. *Arch Pharm Res* Vol 31, No 11, 1497-1507.
- Nichols, Dick. (2011). Microscopy. In: Solid State Characterization of pharmaceuticals. R.A., Storey., I.Ymen, *Jhon Wiley & Sons Ltd., United kingdom*, 287-346.
- Priyanka, et.al, (2014). Dissolution Enhancement of Glimepiride by Solid Dispersion Technique, *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. RJPBCS 5(5): 977-990.
- Retnowati Dini, Setyawan Dwi, (2010). *Peningkatan Disolusi Ibuprofen dengan Sistem Dispersi Padat Ibuprofen-PVP K90*. Surabaya. *Majalah farmasi airlangga*, vol 8 no 1.
- Sari, Retno, (2004). *Peningkatan Laju Disolusi Piroksikam dengan Sistem Dispersi Padat Piroksikam-HPMC*. *Majalah Farmasi Airlangga* 4(1): 16-19.
- Sweetman, S. C. (2007). *Martindale, The Complete Drug Reference*. 35th Ed. Pharmaceutical Press, London, Chicago. 399-400.
- The United State Pharmacopeial Convention. (2007). *The United States Pharmacopeia (USP)*. 30th Edition. United States.
- Waght, et.al. (2012). Formulation and Evaluation of Glimepiride Solid Dispersion Tablets For Their Solubilty Enhancement, *Journal of Advanced Scientific Research* 3(4): 36-41.