

## Peningkatan Kelarutan dan Laju Disolusi Glimepirid dengan Teknik Dispersi Padat Menggunakan Polimer Pvp K-30

<sup>1</sup>Gina Nurhadijah, <sup>2</sup>Fitrianti Darusman, <sup>3</sup>Sani Ega Priani  
<sup>1,2,3</sup>Prodi Farmasi, Fakultas MIPA, Unisba, Jl. Tamansari No. 1 Bandung 40116  
e-mail: <sup>1</sup>[Ginanurhadijah@gmail.com](mailto:Ginanurhadijah@gmail.com), <sup>2</sup>[efit\\_bien@yahoo.com](mailto:efit_bien@yahoo.com), <sup>3</sup>[egapriani@gmail.com](mailto:egapriani@gmail.com)

**Abstrak.** Glimepirid (GMP) adalah senyawa golongan sulfonilurea generasi ketiga yang digunakan untuk pengobatan diabetes melitus tipe II yang termasuk dalam *Biopharmaceutical System Classification* kelas II. Pada penelitian ini telah dilakukan pembuatan dispersi padat GMP menggunakan polimer PVP K-30 dengan metode penguapan pelarut (*Solvent Evaporation*) yang bertujuan untuk meningkatkan kelarutan dan laju disolusi GMP. Dispersi padat GMP-PVP K-30 dikarakterisasi dengan metode analisis termal (*Differential Scanning Kalorimetri*), difraktometri sinar-X serbuk (*Powder X-Ray Diffraction*), dan mikrofoto (*Scanning Electron Microscope*). Uji performa dispersi padat GMP-PVP K-30 yaitu dengan uji kelarutan dan uji laju disolusi menggunakan media dapar fosfat pH 7,4. Hasil penelitian ini menunjukkan dispersi padat GMP-PVP K-30 memiliki kelarutan dan laju disolusi yang lebih baik dibandingkan dalam bentuk senyawa tunggalnya. Pembuatan dispersi padat dapat meningkatkan kelarutan GMP dari 0,0073 mg/ml menjadi 0,0536 mg/ml dan laju disolusi GMP pada menit ke-60 dari 19,47% menjadi 52,28%.

**Kata kunci:** Glimepirid, PVP K-30, Dispersi padat, Kelarutan dan laju disolusi

### A. 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. (Deshpande, 1996:531-539).

Diantara semua teknik perubahan sifat fisik zat aktif, teknik dispersi padat memiliki potensi yang besar dalam meningkatkan kelarutan dan disolusi dimana suatu sistem dispersi terdapat 2 komponen yang berbeda yaitu matriks hidrofilik dan obat hidrofobik (Dhirenda. K *et al.*, 2009).

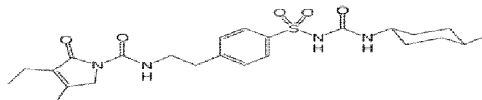
Teknik dispersi padat dapat digunakan untuk meningkatkan solubilitas, laju disolusi dan absorpsi beberapa obat yang kurang larut (Gupta *et al.*, 2011). Salah satu obat yang termasuk kedalam *Biopharmaceutical Clasification System* (BCS) kelas II yaitu kelarutan rendah dan permeabilitas tinggi adalah Glimepirid (GMP). GMP merupakan obat anti diabetika oral golongan sulfonilurea generasi ketiga yang pada dosis rendah dapat memberikan onset cepat, durasi kerja yang lama dan efek samping hipoglikemia yang kecil (Ammar, 2006).

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mempelajari upaya yang dapat dilakukan untuk meningkatkan kelarutan dan disolusi dari Glimepirid (GMP), mencari polimer yang dapat berinteraksi dengan baik.

## B. Landasan Teori

### Glimepirid (GMP)

GMP merupakan generasi ketiga sulfonilurea yang digunakan dalam pengobatan diabetes melitus tipe II.



Gambar 1. Struktur Kimia GMP (USP 30<sup>th</sup> Ed., 2007)

GMP berupa serbuk kristalin putih, tidak berbau, titik lebur 207°C, bersifat asam lemah (pKa 6,2). GMP praktis tidak larut dalam air, sukar larut dalam methanol, etanol, etil asetat, dan aseton, agak sukar larut dalam diklorometan, larut dalam dimetilformaldehid (Sweetman, 2007). GMP termasuk kedalam obat kelas II dalam *Biopharmaceutical Clasification System* (BCS), dimana obat ini memiliki kelarutan rendah dan permeabilitas tinggi (Biswal dkk., 2009).

### PVP K-30

Nama IUPAC yaitu 1-ethenylpyrrolidin-2-one, rumus kimia yaitu C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>NO. Povidon jenis ini memiliki nilai-K sebesar 30. Povidon ini memiliki berat molekul sekitar ± 50.000. Kegunaan sebagai zat pengikat dalam proses pembuatan tablet, pembantu pelarutan untuk injeksi, dan juga dapat digunakan dalam meningkatkan laju disolusi dan kelarutan dari suatu zat aktif (Rowe *et al.*, 2003).

### 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).

Pembentukan dispersi padat terjadi melalui campuran eutektik. Campuran eutektik adalah suatu campuran padat yang didapat dari solidifikasi cepat dari bentuk lelehan dua atau tiga campuran, dan menghasilkan suatu campuran dengan titik lebur yang umumnya lebih rendah dari titik lebur masing-masing zat. Apabila campuran kontak dengan air atau medium gastrik, zat aktif akan terlepas dalam keadaan kristal yang kecil-kecil (Fadholi, 2013: 66).

## C. Metode Karakterisasi Hasil Dispersi Padat

### X-Ray Powder Diffraction (XRD)

Sinar-X merupakan spectrum gelombang elektromagnetik dengan panjang gelombang 1000-0,1 Å. Pada metode PXRD, radiasi sinar-X monokromatik yang ditembakkan menuju serbuk sampel akan dihamburkan oleh sebagian serbuk yang memenuhi Hukum Bragg's. sampel serbuk merupakan sampel tiga dimensi sehingga akan terbentuk pola difraksi atau refleksi bidang hkl. Dengan melakukan analisis secara horizontal, akan dihasilkan pola difraksi satu dimensi (Darusman, 2014).

### Differential Scanning Calorimetry (DSC)

Metode analisis termal *Differential Scanning Calorimetry* (DSC) merupakan metode termal utama yang digunakan untuk mengkarakterisasi profil termal material padat, baik kristalin maupun amorf. DSC umum digunakan untuk mengkarakterisasi polimorf dan hidrat (Darusman, 2014).

### Scanning Electron Microscope (SEM)

*Scanning Electron Microscope* (SEM) mampu menghasilkan karakteristik topografis suatu sampel seperti kekasaran permukaan, patahan atau kerusakan, dan bentuk Kristal. Elektron yang dipercepat oleh tegangan tinggi (0,1-30 kV) dan difokuskan oleh *condenser* dan lensa objektif akan berinteraksi dengan sampel dan mengemisikan elektron dan sinar-X. Elektron dan sinar-X yang diemisikan akan diterima oleh detector dan dikonversikan menjadi gambar setelah memindai keseluruhan sampel (Darusman, 2014).

## D. Hasil Penelitian

### Pemeriksaan Karakterisasi Fisika

Hasil pengamatan analisis termal menggunakan DSC menunjukkan bahwa peak maksimum GMP murni yaitu 205,8 °C, titik lebur hasil DSC mendekati dengan litelatur *United State Pharmacopea* edisi 30, analisis kristalografi GMP dengan XRD menunjukkan hasil difaktrogram berupa puncak-puncak interferensi khas GMP, Hasil SEM menunjukkan permukaan GMP berupa sangat kecil membentuk aglomerat hal ini yang menyebabkan GMP bersifat hidrofobik yang praktis tidak larut dalam air (Darusman, 2014).

### Pembuatan Campuran Fisik

Campuran fisik GMP-PVP K-30 dibuat dengan perbandingan 1:1 dan 2:1. Berbagai perbandingan tersebut dibuat dengan tujuan untuk mengetahui pengaruh dari perbedaan jumlah glimepirid dalam sistem campuran fisik, pemilihan campuran terbaik dilakukan dengan uji kelarutan pada kedua perbandingan, berikut data hasil uji kelarutan dari kedua perbandingan (Tabel 1)

**Tabel 1.** Data hasil kelarutan campuran fisik

Sampel/Perlakuan	Kelarutan (mg/ml)
Campuran Fisika GMP-PVP K30 (1:1)	0,0196
Campuran Fisika GMP-PVP K30 (2:1)	0,0154

Berdasarkan hasil data kelarutan menunjukkan perbandingan 1:1 memiliki kelarutan lebih baik dibandingkan dengan perbandingan 2:1, sehingga perbandingan 1:1 dinyatakan perbandingan terbaik.

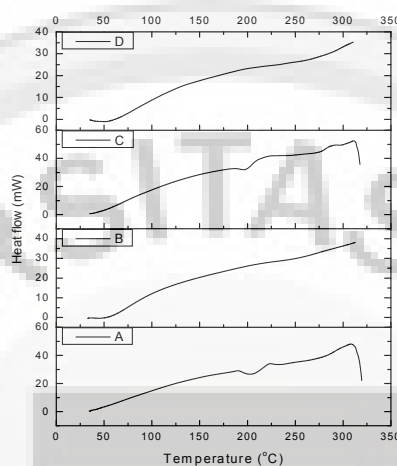
### Pembuatan Dispersi Padat

Dispersi padat dibuat dengan cara metode pelarutan dibuat dengan melarutkan GMP-PVP K-30 perbandingan 1:1 dalam pelarut etanol : air perbandingan 105,6 : 4,4 ml, seluruh campuran diaduk selama 30 menit sampai terbentuk larutan jernih. Larutan jernih ini menandakan bahwa GMP-PVP K-30 terlarut sempurna. Pelarut yang digunakan adalah etanol : air, karena etanol : air dapat melarutkan/mendispersikan GMP dan PVP K-30 secara molekular, selain itu etanol mudah menguap dan relatif tidak toksik dibandingkan pelarut organik lainnya (Leuner & Dressman, 2000) dan merupakan pelarut yang mampu melarutkan polimer secara sempurna. Pelarut bertindak sebagai katalis yang dapat mempercepat pendispersian GMP dalam polimernya yaitu PVP K-30. Proses rekristalisasi dilakukan secara perlahan pada suhu kamar, bertujuan untuk menata ulang kembali kristal GMP-PVP K-30 hasil dispersi padat.

## Karakterisasi Sistem Dispersi Padat GMP-PVP K-30

### 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. Berikut merupakan termogram DSC GMP, PVP K-30, Campuran fisik dan dispersi padat 1:1 ditampilkan pada Gambar 1.



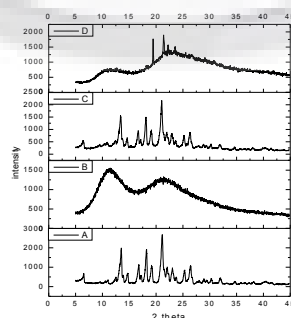
**Gambar 1 Termogram DSC**

Gambar 1 Termogram DSC serbuk, (A) GMP (205,8°C), (B) PVP K-30 (55,2°C), (C) campuran fisika (64,9°C; 201,8°C; 310,8°C), (D) Dispersi padat GMP-PVP K-30 (1:1) (68,5°C dan 208,9°C)

Dari hasil termogram DSC GMP-PVP K-30 terlihat terjadi perubahan titik puncak endotermik pada hasil dispersi padat GMP-PVP K-30 puncak endotermis GMP murni tidak terlihat lagi, hanya terlihat puncak endotermis yang melebar (Gambar 1 D). Hal ini disebabkan karena adanya polimer PVP sehingga energi yang dibutuhkan untuk melebur pada dispersi padat menjadi lebih kecil dan puncak bergeser pada temperature yang lebih rendah yaitu sekitar 68,5 °C dibandingkan GMP murni. Puncak endotermis yang melebar dan bergeser ke temperatur yang lebih rendah menunjukkan keadaan amorf.

### Analisis Pola Difraksi Sinar-X (XRD)

Difraksi sinar-X merupakan metoda yang biasa digunakan untuk karakterisasi interaksi padatan antara dua komponen padat (*solid state interaction*), apakah terbentuk fase amorf atau tidak. Pengujian ini dapat menunjukkan perubahan kristalinitas ketika obat dicampur dengan polimer ditampilkan pada Gambar 2.



**Gambar 2 Difaktrogram Sinar-X**

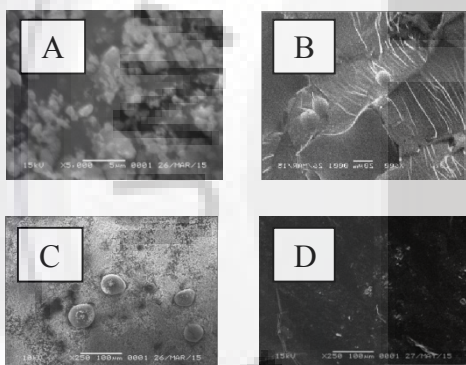
Gambar 2 Difraktogram Sinar-X serbuk, (A) GMP, (B) PVP K-30, (C) campuran fisika, (D) Dispersi padat GMP-PVP K-30 (1:1)

Hasil uji difraksi sinar-X menunjukkan difraktogram bahwa GMP murni (Gambar 2 A) memiliki derajat kristanilitas yang tinggi ditunjukkan dengan adanya sejumlah puncak-puncak interferensi yang tajam pada difraktogram. Berbeda dengan pola difraksi sinar-X PVP K-30 (Gambar 2 B) menunjukkan puncak yang landai yang menandakan sifat amorfus.

Pada campuran fisik masih tampak puncak-puncak dari GMP dengan intensitas yang menurun, Sedangkan pada dispersi padat GMP-PVP K-30 menunjukkan pola difraksi sinar-X bentuk amorf dimana intensitas puncak kristal GMP terlihat hanya sedikit. Hal ini menunjukkan bahwa sebagian besar GMP berubah dari bentuk kristal menjadi bentuk amorf, sehingga dapat disimpulkan bahwa GMP dalam sistem dispersi padat pada perlakuan metode pelarutan terdispersi dalam keadaan amorf (Valizadeh *et al.*, 2010).

### Analisis Morfologi Mikroskopik (SEM)

Analisis morfologi mikroskopik SEM dispersi padat GMP-PVP K-30 (1:1) pada perlakuan metode pelarutan ditampilkan sebagai berikut dibandingkan dengan campuran fisik dan bentuk tunggalnya ditampilkan pada Gambar 3.



Gambar 3 Mikrofoto SEM serbuk: (a) GMP, (b) PVP K-30, (c) Campuran fisik, (d) Dispersi Padat (1:1).

Hasil mikrofoto menunjukkan GMP murni (Gambar 3 A) memiliki ukuran yang sangat kecil dan berbentuk gumpalan/aglomerasi hal ini yang menyebabkan GMP bersifat hidrofobik sehingga praktis tidak larut dalam air. PVP K-30 (Gambar 3 B) memiliki ukuran partikel 20  $\mu\text{m}$  berbentuk bulatan-bulatan. Campuran fisik GMP-PVP K-30 (Gambar 3 C) menunjukkan ukuran partikel yang paling besar dibandingkan GMP murni dan PVP K-30 rata-rata memiliki ukuran 75  $\mu\text{m}$ , pada perbesaran terbaik hasil campuran fisik menunjukkan bulatan besar yang ditampilkan dominan PVP dan bagian serbuk yang berada disekitar polimer yaitu GMP yang berbentuk serbuk halus. Hasil dispersi padat (Gambar 3 D) memperlihatkan tidak adanya gumpalan besar hal ini menunjukkan bahwa GMP sebagian besar terdispersi di dalam PVP K-30 dan hanya sebagian kecil yang masih dalam bentuk kristalin, Berubahnya bentuk morfologi GMP murni yang dibandingkan dengan kondisi dalam sistem dispersi padat terjadi perbedaan yang signifikan terlihat dari sedikitnya kristal yang terdapat pada perlakuan dispersi padat (Gambar 3 A dan D) yang ditegaskan dengan pengujian menggunakan XRD (Gambar 2). Permukaan dispersi padat yang menunjukkan bentuk amorfus

(Gambar 3 D) mempertegas dari hasil XRD yang berupa landaian (Gambar 2 D) dan hasil DSC dimana suhu lebur dispersi padat berada dibawah suhu lebur GMP murni.

### Uji kelarutan

Uji kelarutan dilakukan dalam pelarut/media dapar posfat pH 7,4 untuk menjaga kondisi pengujian. Pada uji kelarutan GMP-PVP K-30 (1:1) dilakukan penetapan kadar GMP terlarut secara spektrofotometer UV pada panjang gelombang maksimum 228 nm, dimana PVP K-30 tidak memberikan serapan pada metode ini. Hasil kelarutan dispersi padat GMP-PVP K-30 (1:1) ditampilkan pada tabel 2

Dari data hasil uji kelarutan diatas, dispersi padat GMP-PVP K-30 (1:1) dari perlakuan metode pelarutan lebih tinggi dibandingkan dengan GMP murni dan campuran fisik. Karena metode pelarutan memiliki bentuk yang lebih amorf dibandingkan dengan GMP murni dan campuran fisiknya, dapat dilihat dari hasil difraktogram sinar-X (Gambar V.2). Metode penguapan pelarut terbukti dapat meningkatkan kelarutan sistem dispersi padat, sistem ini dapat berjalan dengan baik dengan keberadaan PVP K-30 sebagai pembawa dan mampu meningkatkan profil kelarutan GMP (Mayur *et al*, 2012).

### Uji Disolusi

Uji disolusi dispersi padat GMP-PVP K-30 (1:1) dilakukan dalam media dapar pH 7,4 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 menunjukkan bahwa dispersi padat 1:1 memiliki laju disolusi dibandingkan dengan GMP murni. Peningkatan laju disolusi GMP pada campuran fisik dikarenakan adanya peningkatan keterbasahan bubuk obat dengan adanya media pelarut (Ford, 1986).

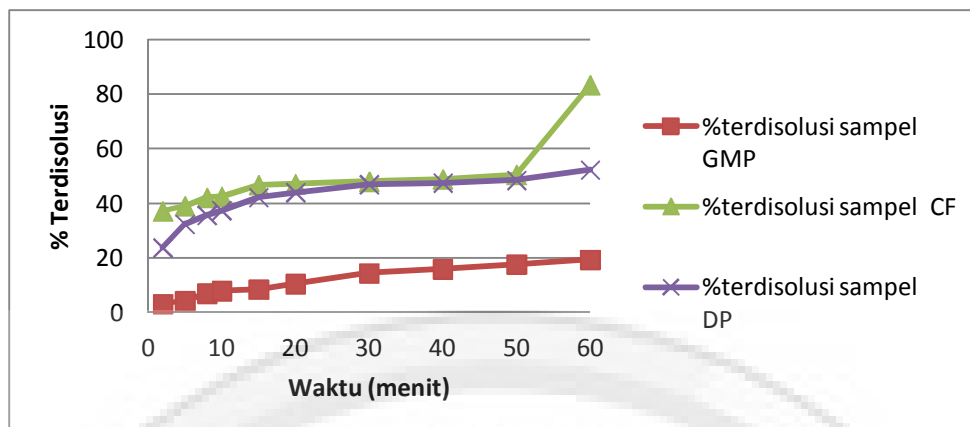
Hasil dispersi padat menunjukkan kenaikan disolusi dibandingkan GMP murni, namun jumlah GMP yang terdisolusi berada dibawah jumlah campuran fisik hal ini disebabkan tidak adanya pengecilan partikel pada hasil dispersi padat sebelum dilakukan uji laju disolusi.

Uji kelarutan dan uji disolusi menunjukkan bahwa pembuatan dispersi padat menggunakan PVP K-30 dapat meningkatkan kelarutan GMP yang termasuk ke dalam BCS kelas II (kelarutan rendah permeabilitas tinggi), hal ini menunjukkan bahwa penggunaan polimer yang bersifat hidofilik sangat membantu disolusi dari zat aktif yang bersifat hidrofobik (Dhirenda. K *et al.*, 2009).

### Data rekapitulasi hasil kelarutan dan hasil uji disolusi dispersi padat GMP-PVP K-30 ditampilkan pada gambar berikut:

Tabel.2 Hasil uji kelarutan

Sampel/Perlakuan	Kelarutan (mg/ml)
GMP Murni	0,0073
Campuran Fisik GMP-PVP K-30	0,0196
Dispersi Padat GMP-PVP K-30	0,0536



Gambar 4 Hasil Disolusi GMP, Campuran fisik dan Dispersi Padat

## E. Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa pembuatan dispersi padat menggunakan PVP K-30 dapat meningkatkan kelarutan dan laju disolusi zat aktif GMP. Pembuatan dispersi padat dapat meningkatkan kelarutan GMP dari 0,0073 mg/ml menjadi 0,0536 mg/ml dan laju disolusi GMP pada menit ke-60 dari 19,47% menjadi 52,28%.

## Daftar Pustaka

- Ansel, Howard. (1989). *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi*. Penerjemah Farida Ibrahim. Universitas Indonesia Press. Jakarta
- Ammar, H.O., H.A. Salam, M. Ghorab, A. Mahmoud. (2006). Formulation and Biological Evaluation of Glimepirid-Cyclodextrin-Polymer Systems. *Int. J Pharm.* 309: 129-138
- Biswal S, J. Sahoo, P.N. Murthy. (2009). Physicochemical Properties of Solid Dispersions of Glicazide in Polyvinylpyrrolidone K90, *AAPS PharmSciTech*, Vol. 10. No. 2. 329-334
- Chiou, W. L. and Riegelman, S. (1971). *Pharmaceutical application of solid Dispersionsystems*. J. Pharm.
- Darusman, F. (2014). *Peningkatan Kelarutan dan Disolusi Glimepirid Melalui Metode Kokristalisasi* [Thesis], Program Studi Farmasi, Kelompok Keahlian Farmasetika, Institut Teknologi Bandung, Bandung.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. (1995). *Farmakope Indonesia*. Edisi IV. Jakarta : Depkes
- Deshpande, AA. Rhodes, N.H. Shah, and A.W. Malick. (1996). Controlled-Release Drug Delivery Systems for Prolonged Gastric Residence: an Overview. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 22(6): 531-539
- Dhirendra K, Lewis S, Udupa, and Atin K, (2009). Solid dispersion Review. *Manipal College of Pharmaceutical Sciences* : India.
- Fadholi, Achmad. (2013). *Disolusi dan Pelepasan Obat in vitro*, Pustaka Pelajar, Yogyakarta, 65-71

- Ford J L. (1998). The Current Status of Solid Dispersions. *Pharm Acta Helv* ; 61: 69-80
- Gupta Digant, et al. (2011). Bioelectrical Impedance Phase Angel in Clinical Practice, *British Journal of Nutrition* 2011
- Karavas, E. *et al.* (2005). Miscibility Behavior and Formation Mechanism of Stabilized Felodipine-PVP Amorphous Solid Dispersion. *Drug Drug Dev. Ind. Pharm.* 31(4): 473-489
- Lachman, L & Lieberman Herbert A., (1989). *Teori dan Praktek Farmasi Industri II*. Edisi 3. UI Press, Jakarta.
- Martin, A.N, Swarbrick, J. dan Cammarata, A. (1993). *Physical Pharmacy*. Edisi III. Philadelphia
- Mayur, D. C, et al. (2012). Solubility And Dissolution Enhancement Of Poorly Water Soluble Glimpiride By Using Solid Dispersion Technique, *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Science* : India
- Rowe, Raymond C. (2009). *Handbook of pharmaceutical Excipient 6<sup>th</sup> edition*. Great Britain: Pharmaceutical Press.
- Sekiguchi K, and Obi, N. (1961). Studies on Absorption of Eutectic Mixture. 1. A. comparison of the Behavior of Eutectic Mixture of Sulphathiazole and that of Ordinary Sulphathiazole in Man. *Chem. Pharm. Bull*
- Sherwood L. (2010). *Human Physiology*. Ed 7. Canada: Nelson Education
- Sweetman, S. C., (ED). (2007). Martindale, The Complete Drug Reference, 35<sup>th</sup> Ed. Phamaceutical Press. London, Chicago: 399-400
- USP Drug Information, (2007) : Drug Information for the Healt Care Profesional. Vol 1. 27<sup>th</sup> Ed:2514-2517
- United States Phamacopoeial Convention. (2007). The United States Pharmacopoeia 30<sup>th</sup>. US Pharmacopoeial Convention Inc. Rockville: 2226-2227.