

Peningkatan Kelarutan dan Laju Disolusi Glimepirid Menggunakan Metode Dispersi Padat dengan Matriks Polietilen Glikol 4000 (Peg-4000)

¹Evi Novitasari, ²Fitrianti Darusman, ³Gita Cahya Eka Darma

^{1,2,3}Prodi Farmasi, Fakultas MIPA, Unisba, Jl. Tamansari No. 1 Bandung 4011

e-mail : ¹evinovitasari1993@yahoo.co.id, ²efit_bien@yahoo.com,

³g.c.ekadarma@gmail.com

Abstrak. Kelarutan mempengaruhi ketersediaan hayati obat. Sistem dispersi padat dilakukan untuk meningkatkan kelarutan dan laju disolusi dari glimepirid. Metode yang dilakukan yaitu dengan pelarutan, peleburan dan pelarutan-peleburan dengan menggunakan matriks yang mudah larut air seperti PEG-4000. Campuran fisik dibuat dengan perbandingan 1:1 dan 2:1. Dalam pembuatan sistem dispersi padat dilakukan pada perbandingan 1:1 berdasarkan pada hasil kelarutan yang terbaik. Serbuk dispersi padat yang terbentuk dikarakterisasi meliputi analisis termal dengan DSC, analisis kristalografi dengan XRD, dan analisis gugus fungsi dengan FT-IR serta dilakukan uji performa yaitu uji kelarutan dan uji disolusi. Hasil penelitian menunjukkan bahwa sistem dispersi padat pada metode peleburan memperlihatkan penurunan titik leleh dari 205,8°C menjadi 59°C pada analisis DSC, penurunan tingkat kristalinitas pada XRD serta tidak adanya pembentukan gugus fungsi baru pada FT-IR. Pada uji kelarutan dan uji disolusi menunjukkan bahwa adanya peningkatan kelarutan dari 0,00792 mg/mL menjadi 0,05678 mg/mL dan profil disolusi tertinggi pada serbuk sistem dispersi padat dengan metode peleburan dari 25,34% menjadi 62,81%.

Kata kunci: Glimepirid, PEG-4000, dispersi padat, kelarutan dan disolusi

A. Pendahuluan

Kelarutan merupakan faktor yang mempengaruhi ketersediaan hayati obat. Kelarutan obat yang kecil dan permeabilitas akan membatasi proses absorpsi pada obat yang sukar larut air, sehingga mempengaruhi ketersediaan farmasetiknya. Ketersediaan farmasetika berhubungan dengan *Biopharmaceutics Classification System* (BCS). Kebanyakan obat termasuk kedalam BCS kelas II yaitu memiliki permeabilitas tinggi namun kelarutannya rendah (Sinko, 2006: 438). Salah satu obat yang termasuk ke dalam BCS II adalah glimepirid (GMP). GMP memiliki kelarutan yang rendah namun permeabilitasnya tinggi. GMP merupakan antidiabetika oral yang termasuk kedalam kelompok sulfonilurea generasi ketiga. GMP mempunyai keuntungan diantaranya dengan dosis rendah dapat memberikan efek terapi, onset yang cepat, durasi kerja yang lama dan terjadinya efek samping hipoglikemia yang kecil (Ammar, 2006: 129).

Metode yang paling banyak digunakan untuk meningkatkan kelarutan salah satunya adalah dengan metode dispersi padat. Dispersi padat yaitu proses dispersi dari satu atau lebih bahan aktif dalam eksipien inert atau matriks dimana bahan aktif akan menjadi kristalin, terlarut dan amorf. Dispersi padat banyak dikembangkan untuk mengatasi masalah disolusi serta bioavailabilitas pada obat yang sukar larut air. Peningkatan laju disolusi dengan menggunakan metode dispersi padat terjadi karena adanya pengurangan ukuran partikel obat, pengaruh solubilisasi pembawa, dan peningkatan daya keterbasahan. Dalam metode dispersi padat GMP ini digunakan matriks polimer yaitu polietilen glikol 4000 (PEG-4000) (Chiou dan Riegelman, 1971: 1283). Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan di atas, maka identifikasi masalahnya adalah membuat dispersi padat GMP dengan matriks polimer PEG-4000 dalam upaya meningkatkan kelarutan dan laju disolusi GMP. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui kinerja dari PEG-4000 dalam meningkatkan kelarutan dan laju disolusi GMP. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat dalam

meningkatkan ketersediaan farmasi obat yang sukar larut dalam air serta dapat dijadikan sebagai rekomendasi dan informasi ilmiah dalam menangani kelarutan dan laju disolusi dari GMP.

B. Landasan Teori

Glimepirid (GMP) merupakan generasi ketiga sulfonilurea yang digunakan dalam pengobatan diabetes mellitus tipe II. Senyawa ini mempunyai nama kimia 1H-Pyrrole-1-carboxamide,3-ethyl-2,5-dihydro-4-methyl-N[2[4[[[(4methylcyclohexyl) amino] carbonyl] amino] sulfonyl] phenyl] ethyl]-2-oxo, trans-1 [[p-[2(3-ethyl-4-methyl-2-oxo-3-pyrolline-1-carboxamido) ethyl] phenyl] sulfonyl]-3-(trans-4-methylcyclohexyl) urea. Rumus molekul dari senyawa GMP yaitu $C_{24}H_{34}N_4O_5S$ dengan berat molekul 490,62 kerapatan dari GMP $1,29 \text{ g/cm}^3$ dan titik lebur 207°C . GMP praktis tidak larut dalam air, sukar larut dalam methanol, etanol, etil asetat dan aseton, dan agak sukar larut dalam diklorometan, larut dalam dimetil formamida (The United State Pharmacopeial Convention 30th Ed., 2007: 1247; Sweetman, 2007: 441).

GMP ini berupa serbuk kristalin putih, tidak berbau, dan bersifat asam lemah. GMP bekerja dengan menurunkan kadar glukosa darah dengan perangsangan sekresi insulin dari sel beta pankreas yang masih berfungsi. Efek samping dari GMP yaitu gangguan pada saluran cerna, reaksi alergi, gangguan metabolisme, perubahan pada akomodasi atau kaburnya penglihatan, dan reaksi hematologik (Sweetman, 2007: 441).

Polietilen glikol (PEG) disebut juga makrogol, yang termasuk kedalam polimer sintetik dari oksietilen dengan rumus struktur yaitu $H(OCH_2CH_2)_nOH$, dimana n adalah jumlah rata-rata gugus oksilen. PEG dengan bobot molekul 1500-20000 biasanya digunakan dalam pembuatan dispersi padat terutama PEG-4000 dan PEG-6000 (Leuner and Dressman, 2000: 52). PEG-4000 merupakan serpihan wax berbentuk padat, berwarna putih dan serbuk yang mudah mengalir. Suhu lebur dari PEG-4000 antara 50°C - 58°C dengan bobot molekul rata-rata yaitu 3000-4800 (Rowe, et. al., 2009: 518). PEG termasuk ke dalam golongan polimer yang mudah larut air dan berbagai pelarut, titik leleh dan toksisitasnya rendah, berada dalam bentuk semi kristalin (Craig, 1990: 2507).

Chiou dan Riegelman mendefinisikan dispersi padat sebagai dispersi dari satu atau lebih bahan aktif dalam eksipien inert atau matriks dimana bahan aktif akan menjadi kristalin, terlarut dan amorf. Dispersi padat dapat diartikan sebagai produk padat yang terdiri paling sedikit dua komponen yang berbeda, umumnya matriks hidrofilik dan obat bersifat hidrofobik. Cara ini dapat mengubah obat menjadi bentuk amorf yang dapat meningkatkan kecepatan disolusi (Chiou dan Riegelman, 1971: 1283). Metode dispersi padat terbagi menjadi tiga, yaitu pelarutan, peleburan dan pelarutan-peleburan.

Differential Scanning Calorimetry (DSC) merupakan salah satu alat dari *Thermal Analyzer* yang dapat digunakan untuk menentukan kapasitas panas dan entalpi dari suatu bahan. Termogram hasil analisis DSC dari suatu bahan polimer akan memberikan informasi titik transisi kaca yaitu suhu pada saat polimer berubah dari bersifat kaca menjadi seperti karet, titik kristalisasi yaitu pada saat polimer berbentuk kristal, titik leleh yaitu saat polimer berwujud cairan, dan titik dekomposisi yaitu saat polimer mulai rusak (Chiou dan Riegelman, 1971: 1294).

Spektroskopi difraksi sinar-X (*X-ray diffraction/XRD*) merupakan salah satu metoda karakterisasi material yang paling tua dan paling sering digunakan hingga sekarang. Teknik ini digunakan untuk mengidentifikasi fasa kristalin dalam material

dengan cara menentukan parameter struktur kisi serta untuk mendapatkan ukuran partikel. Spektrofotometri FTIR merupakan metode yang digunakan untuk menentukan gugus fungsi, khususnya senyawa organik. Jika menggambar persen absorpsi atau persen transmittansi terhadap frekuensi maka akan dihasilkan spektrum inframerah. Prinsip kerja spektrofotometri FTIR adalah sama dengan spektrofotometer yang lainnya yakni interaksi energi dengan suatu materi.

C. Metodologi Penelitian

Penelitian dimulai dengan melakukan pemeriksaan bahan baku GMP sesuai dengan monografi bahan (*The United State Pharmacopeial Convention 30th Ed.*, 2007) dan dibandingkan dengan sertifikat analisisnya. Kemudian dilakukan karakterisasi fisika dari senyawa tunggal GMP dan PEG-4000 yang dilakukan dengan pengamatan melalui analisis termal menggunakan DSC, analisis kristalografi menggunakan XRD, dan analisis gugus fungsi dengan menggunakan FT-IR.

Campuran biner GMP-PEG4000 disiapkan dengan membuat campuran fisika pada perbandingan 1:1 dan 2:1. Sifat fisik campuran ini dikarakterisasi dengan analisis termal menggunakan DSC, analisis kristalografi menggunakan XRD, dan analisis gugus fungsi dengan menggunakan FT-IR. Kemudian dilakukan uji kelarutan untuk melihat hasil perbandingan yang terbaik dari campuran fisik.

Dispersi padat GMP-PEG4000 hasil perbandingan terbaik dibuat dengan menggunakan metode pelarutan (SE), peleburan (HM), dan pelarutan-peleburan (SM). Kemudian sampel hasil dispersi padat dilakukan karakterisasi dengan menggunakan DSC, XRD, dan FT-IR selanjutnya dilakukan evaluasi kinerja hasil 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 (*The United State Pharmacopeial Convention 30th Ed.*, 2007) . Hasil pemeriksaan bahan dibandingkan dengan sertifikat analisis.

Pemilihan Perbandingan Campuran GMP-PEG4000

Data kelarutan dari campuran fisik GMP-PEG4000 1:1 adalah 0,00792 mg/mL sedangkan pada GMP-PEG4000 2:1 adalah 0,00747 mg/mL. Berdasarkan hasil data kelarutan tersebut maka GMP-PEG4000 1:1 yang dipilih sebagai perbandingan campuran yang akan dilanjutkan pada tahapan penelitian selanjutnya.

Pembuatan Sistem Dispersi Padat

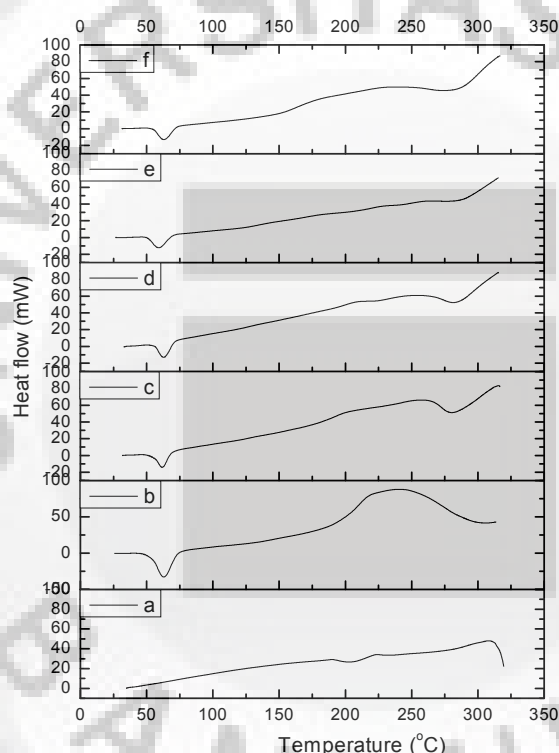
Pembuatan sistem dispersi padat dilakukan untuk memodifikasi sifat kelarutan dan laju disolusi dari GMP yang merupakan obat yang praktis tidak larut dalam air. Pembuatan sistem dispersi padat ini dilakukan antara obat dengan polimer yang mudah larut air sehingga dipilih PEG-4000 yang merupakan polimer larut air (Erizal, 2007). Sistem dispersi padat dengan PEG akan menghasilkan perubahan obat dari bentuk kristal menjadi sebagian amorf atau sebagian kristal dengan membentuk eutektik atau monotektik (Craig, 2002). Sistem dispersi padat dilakukan dengan 3 metode yaitu metode pelarutan (SE), peleburan (HM), dan pelarutan-peleburan (SM).

Metode pelarutan (SE) dilakukan dengan cara melarutkan GMP dan PEG-4000 (1:1) dalam pelarut diklorometan hingga larutan menjadi jernih. Penggunaan pelarut

diklorometan karena diklorometan dapat melarutkan GMP dan PEG-4000 secara molekular dan memiliki titik didih yang rendah sehingga lebih cepat menguap. Metode peleburan (HM) dibuat dengan mencampurkan GMP dan PEG-4000 (1:1) kemudian dilebur secara bersamaan pada suhu 200°C. Suhu yang digunakan adalah suhu tertinggi antara obat dan polimer, sehingga dipilih suhu 200°C karena ini merupakan suhu tertinggi GMP dibandingkan dengan polimernya yaitu PEG-4000. Metode pelarutan-peleburan (SM) merupakan metode gabungan. Pada metode ini dilakukan terlebih dahulu pelarutan GMP dengan menggunakan pelarut diklorometan. Kemudian PEG-4000 dilebur pada suhu 50°C, suhu ini dipilih karena merupakan suhu titik leleh dari polimernya.

Karakterisasi Sistem Dispersi Padat GMP-PEG4000

a. Analisis Termal dengan DSC (*Differential Scanning Calorimetry*)

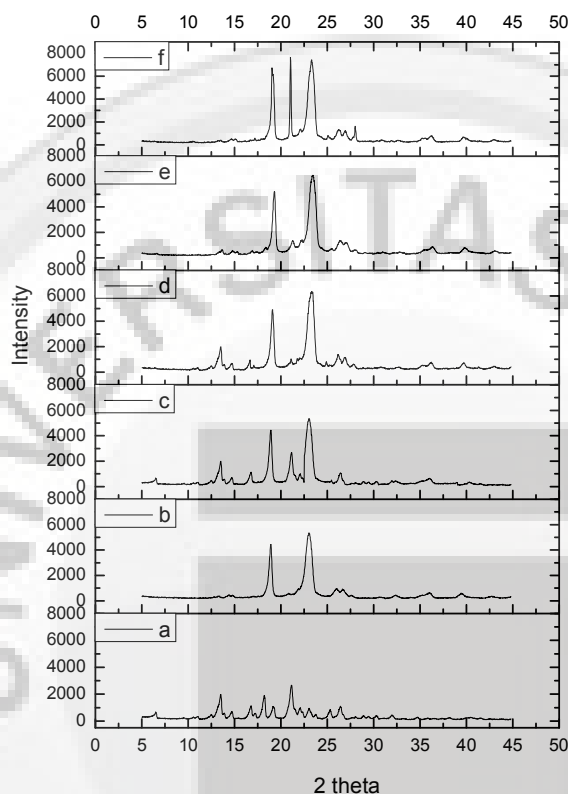


Gambar Termogram DSC serbuk, (a) GMP, (b) PEG-4000, (c) campuran fisik, (d) dispersi padat GMP-PEG4000 (1:1) hasil perlakuan SE, (e) dispersi padat GMP-PEG4000 (1:1) hasil perlakuan HM, (f) dispersi padat GMP-PEG4000 (1:1) hasil perlakuan SM.

Berdasarkan hasil termogram DSC terlihat bahwa ada perubahan puncak peleburan GMP dari hasil dispersi padat GMP-PEG4000 dengan GMP murni. Puncak endotermis GMP murni terjadi pada suhu 205,8°C sedangkan puncak endotermis dari PEG-4000 ada pada suhu 62,9°C. Puncak GMP diperluas atau diperlebar sehingga terjadi pergeseran ke titik yang lebih rendah (Shah, 2009). Hasil dari dispersi padat GMP-PEG4000 dari hasil perlakuan SE, HM, dan SM terlihat penurunan titik leleh yang tidak memperlihatkan titik endotermis dari GMP murni lagi. Penurunan titik leleh hasil dispersi ini menunjukkan bahwa energi yang dibutuhkan untuk meleburkan GMP dan PEG-4000 jauh lebih kecil dibandingkan dengan proses peleburan GMP dan PEG-

4000 secara sendiri. Pada campuran fisika GMP-PEG4000 dan hasil perlakuan terlihat puncak endotermik GMP diperluas atau diperlebar sehingga tidak terdeteksi lagi pada titik leleh senyawa tunggalnya yaitu pada 59°-63°C. Penurunan titik leleh ini menunjukkan bahwa komponen obat berada dalam keadaan amorf (Newa, 2008).

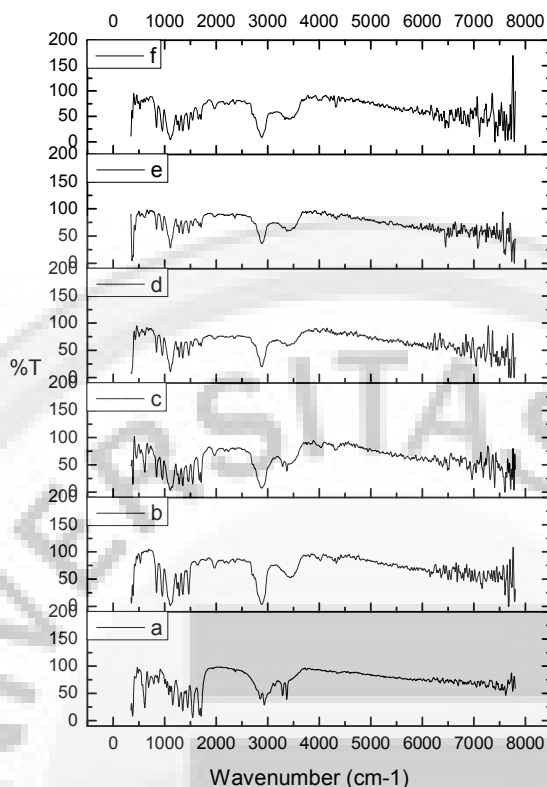
b. Analisis Kristalografi dengan XRD (*X-Ray Diffraction*)



Gambar Difraktogram sinar-x serbuk, (a) GMP, (b) PEG-4000, (c) campuran fisik, (d) dispersi padat GMP-PEG4000 (1:1) hasil perlakuan SE, (e) dispersi padat GMP-PEG4000 (1:1) hasil perlakuan HM, (f) dispersi padat GMP-PEG4000 (1:1) hasil perlakuan SM.

Hasil uji difraksi sinar-x di atas merupakan difraktogram dari GMP, PEG-4000, campuran fisik, dan hasil dari dispersi padat dari perlakuan SE, HM, dan SM. Dari hasil difraktogram GMP terlihat bahwa derajat kristalinitas yang tinggi dengan adanya puncak-puncak interferensi yang tajam pada difraksi 2θ. Pada difraktogram PEG-4000 terlihat adanya puncak-puncak yang landai meskipun ada puncak interferensi yang tajam yang menandakan bahwa PEG-4000 merupakan senyawa semi kristalin (Newa, 2008). Pada pola campuran fisik merupakan gabungan dari komponen GMP dan PEG-4000. Sedangkan pada pola dispersi padat semua perlakuan memperlihatkan penurunan intensitas interferensi yang menunjukkan bahwa dengan hasil dispersi padat menjadi lebih amorf dibandingkan GMP tunggalnya. Namun dari semua perlakuan dispersi padat hanya perlakuan HM yang menunjukkan penurunan intensitas yang lebih baik yang mengakibatkan terjadinya penurunan ukuran kristal (Biswal, 2008).

c. Analisis Gugus Fungsi dengan FT-IR (*Fourier Transform-Infra Red*)



Gambar Spektrum FT-IR dengan pelet KBr, (a) GMP, (b) PEG-4000, (c) campuran fisik, (d) dispersi padat GMP-PEG4000 (1:1) hasil perlakuan SE, (e) dispersi padat GMP-PEG4000 (1:1) hasil perlakuan HM, (f) dispersi padat GMP-PEG4000 (1:1) hasil perlakuan SM.

FT-IR digunakan untuk menganalisis gugus fungsi yang terbentuk akibat terjadinya kompleks antara dua senyawa. Dari hasil spektrum FT-IR terlihat adanya pita-pita yang melebar dan terlihat juga bahwa spektrum campuran fisik sama dengan spektrum hasil dispersi padat. Hal ini menunjukkan bahwa tidak terjadi interaksi kimia pada saat proses dispersi padat.

Uji Kelarutan

Uji kelarutan dilakukan terhadap GMP murni, campuran fisik GMP-PEG4000, dispersi padat dari perlakuan SE, HM, dan SM (1:1). Penetapan kadar GMP yang terlarut dilakukan dengan menggunakan spektrofotometri UV pada panjang gelombang 228 nm. Hasil uji kelarutan GMP-PEG4000 dapat dilihat pada tabel berikut :

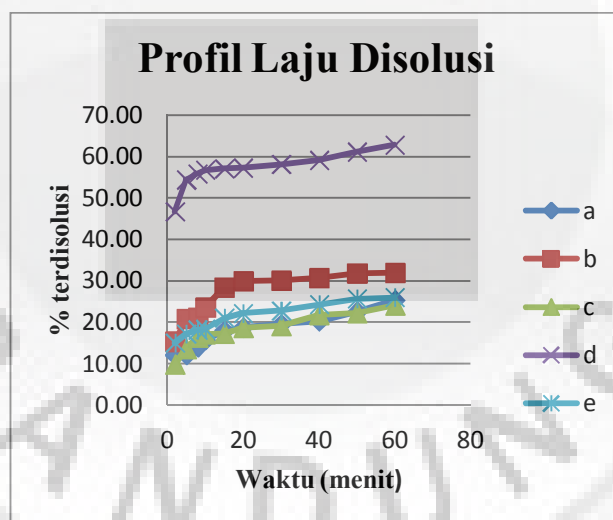
Tabel Hasil uji kelarutan GMP-PEG4000 (1:1)

Sampel/Perlakuan	Kelarutan (mg/mL)
GMP Murni	0,00792
Campuran Fisika GMP-PEG (1:1)	0,00982
Dispersi Padat GMP-PEG (1:1) dari perlakuan SE	0,01467
Dispersi Padat GMP-PEG (1:1) dari perlakuan HM	0,05678
Dispersi Padat GMP-PEG (1:1) dari perlakuan SM	0,02078

Dari data uji kelarutan diatas, dispersi padat dari perlakuan HM menunjukkan kelarutan yang paling tinggi dibandingkan dengan GMP murni, campuran fisik, perlakuan SE dan SM. Hal ini menunjukkan bahwa dispersi padat dengan perlakuan HM lebih baik daripada perlakuan SE dan SM. Karena hasil perlakuan HM lebih amorf dibandingkan perlakuan SE dan SM. Hal ini dapat dilihat dari hasil difraksi sinar-x yang menunjukkan penurunan kristalinitas.

Uji Disolusi

Uji disolusi hasil dispersi dapat GMP-PEG4000 (1:1) dilakukan dalam media dapar fosfat pH 7,4 dengan kecepatan 50 rpm dan suhu 37°C. Pengukuran kadar GMP dilakukan dengan menggunakan spektrofotometri UV pada panjang gelombang 228 nm. Hasil dari uji disolusi dispersi padat GMP-PEG4000 (1:1) ini dapat dilihat dari grafik dibawah :



Gambar Profil laju disolusi serbuk: (a) GMP murni, (b) campuran fisik, (c) dispersi padat GMP-PEG4000 (1:1) dari perlakuan SE, (d) dispersi padat GMP-PEG4000 (1:1) dari perlakuan HM, (e) dispersi padat GMP-PEG4000 (1:1) dari perlakuan SM.

Hasil uji disolusi dispersi padat GMP-PEG4000 menunjukkan peningkatan profil terdisolusi GMP dibandingkan dengan GMP murni. Peningkatan kadar disolusi GMP paling tinggi ditunjukkan oleh dispersi padat hasil perlakuan HM dibandingkan dengan SE dan SM. Pada perlakuan HM serbuk yang dihasilkan lebih kecil dibandingkan dengan perlakuan SE dan SM. Ukuran serbuk yang kecil menunjukkan ukuran partikel yang kecil sehingga akan meningkatkan luas permukaan kontak yang akan meningkatkan daya keterbasahan yang menyebabkan peningkatan disolusi. Peningkatan

ini dapat terjadi karena adanya pembentukan film polietilenglikol pada sekitar partikel obat yang akan memodifikasi hidrofobisitas permukaan (Biswal, 2008).

E. Kesimpulan

Sistem dispersi padat antara GMP-PEG4000 pada perbandingan 1:1 dengan perlakuan pelarutan (SE), peleburan (HM) dan pelarutan-peleburan (SM) dapat meningkatkan kelarutan dan laju disolusi GMP. Sistem dispersi padat pada perlakuan peleburan menunjukkan data kelarutan GMP yang paling tinggi yaitu dari 0,00792 mg/mL menjadi 0,05678 mg/mL (7 kali lipatnya). Sedangkan profil disolusi pada menit ke-60 dari 25,34% menjadi 62,81%.

Daftar Pustaka

- Biswal, S., Sahoo, J., Murthy, P.N. (2008). Physicochemical Properties Of Solid Dispersions Of Gliclazide In Polivinylpyrrolidone K90, *AAPS Pharmscitech*, Vol. 9, No. 2, Hal. 563-570.
- Chiou, W.I., and Riegelman, S. (1971). Pharmaceutical Application of Solid Dispersion System, *J. Pharm Sci.*, Vol. 60, No. 9, Hal. 1281-1302.
- Ammar, H.O., H.A. Salama, M. Ghorab, A. Mahmoud. (2006). *Formulation And Biological Evaluation Of Glimepiride-Cyclodextrin-Polymer System*, International Journal Farm, 309, Hal. 129-138.
- Craig, D. Q. M. (2002). The mechanisms of drug release from solid dispersions in water-soluble polymers, *Int. J. Pharm*, 23, Hal. 131-144.
- Craig, D. Q. M. (1990). Polyethylene glycols and drug release, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 16, Hal. 2501-2526.
- Erizal, S. (2007). *Karakterisasi Fisikokimia Dan Laju Disolusi Dispersi Padat Ibuprofen Dengan Pembawa Polietilenglikol 6000*, Artikel Ilmiah Penelitian Dosen Muda, Universitas Andalas.
- Leuner., C and dressman., J. (2000). Improving Drug solubility for oral delivery using solid dispersions., *eur. J. Pharm. Biopharm*, 50, Hal. 47-60.
- Newa, Madhuri *et al.*, (2008). Enhanced Dissolution of Ibuprofen Using Solid Dispersion with Polyethylene Glycol 20000, *Arch Pharm Res*, 34, Hal. 1013-1021.
- Rowe, R. C., Sheskey, P. J., Owen, S. C. (2009). *Handbook Of Pharmaceutical Excipients 6th Ed.* The Pharmaceutical Press. London
- Shah, J., Vasanti, S., Anroop, B. (2009). Enhancement of dissolution rate of valdecoxib by solid dispersions technique with PVP K 30 & PEG 4000: preparation and in vitro evaluation, *J. Incl. Phenom Macrocycl Chem*, 63, Hal. 69-75.
- Sinko, J. (2006). *Martin Farmasi Fisik dan Ilmu Farmakokinetika* Edisi 5, EGC Kedokteran, Jakarta.
- Sweetman, S. C. (2007). *Martindale, The Complete Drug Reference*. 35th Ed. Pharmaceutical Press, London, Chicago.
- The United State Pharmacopeial Convention. (2007). *The United States Pharmacopeia (USP)*. 30th Edition. United States.