

Karakterisasi Berbagai Kristal Glimepirid sebagai Upaya Peningkatan Kelarutan dan Disolusi

¹Mega Al Fajri, ²Fitriyanti Darusman, ³Arlina Prima Putri

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

Email: ¹alfajriega@gmail.com, ²efit_bien@yahoo.com, ³arlinaprimaputri@gmail.com

Abstrak. Glimepirid merupakan antidiabetika oral yang memiliki kelarutan praktis tidak larut dalam air. Telah diketahui glimepirid memiliki 2 bentuk polimorf yaitu bentuk I dan II dimana bentuk II memiliki kelarutan dalam air yang lebih baik. Pada penelitian ini dilakukan eksplorasi dan karakterisasi glimepirid untuk meningkatkan kelarutan dan disolusinya. Glimepirid diberikan perlakuan *neat grinding*, *solvent drop grinding* dan *solvent evaporation* lalu dilakukan karakterisasi fisik menggunakan *scanning electron microscope*, *powder x-ray diffraction* dan *differential scanning calorimetry*. Dievaluasi kinerjanya dengan uji kelarutan dan uji disolusi dalam media larutan dapar fosfat pH 7,4. Hasil karakterisasi dan evaluasi kinerja menunjukkan metode *solvent evaporation* dapat meningkatkan kelarutan glimepirid sebanyak 0,0046 mg/mL serta meningkatkan persentase disolusi pada menit ke-60 sebesar 31,47 % akibat adanya proses amorfisasi.

Kata kunci: glimepirid, amorfisasi, kelarutan, disolusi

A. Pendahuluan

Rute pemberian obat dibedakan menjadi 2 yaitu intra-vaskular dan ekstra-vaskular. Obat yang diberikan secara intra-vaskular tidak melalui proses biofarmasi sehingga obat dapat langsung memasuki sistem peredaran darah dan mempunyai respon terapi atau onset yang cepat. Berbeda halnya dengan obat yang diberikan secara ekstra-vaskular dimana obat harus melalui proses biofarmasi sebelum obat tersebut dapat diabsorpsi yaitu liberasi, disolusi, difusi dan transfer (Shargel, 2005:1-3).

Sebagian besar obat yang diberikan secara ekstra-vaskular yaitu melalui oral. Zat aktif harus terlepas dari pembawanya terlebih dahulu agar dapat terlarut lalu berdifusi dan ditransfer antar membran yang akhirnya diabsorpsi untuk memberikan respon terapi. Obat yang memiliki kelarutan yang rendah di dalam air seringkali memiliki profil disolusi yang rendah sehingga berpengaruh terhadap bioavailabilitas sediaan oral dan juga absorpsinya. Bioavailabilitas produk obat dapat menentukan efikasi, intensitas dan durasi respon terapeutik obat (Amidon et al., 1995:413-420 dan Martin, 1990:425-426).

Glimepirid (GMP) merupakan antidiabetika oral dari golongan sulfonilurea generasi III untuk penderita diabetes mellitus tipe 2. GMP termasuk ke dalam *Biopharmaceutical Classification System (BCS) class II*, dimana memiliki kelarutan yang rendah sedangkan permeabilitasnya tinggi. Oleh karenanya, menurut klasifikasi tersebut sebenarnya GMP mempunyai bioavailabilitas yang baik namun laju absorpsinya buruk. Diperlukan modifikasi untuk memperbaiki laju absorpsinya, diantaranya adalah dengan memodifikasi sifat fisikokimia baik itu sifat permukaan, kelarutan, ukuran partikel, polimorfisme, ukuran molekul / atom / ion maupun stabilitasnya (Inukai et al., 2005 dan Martin, 1990:438).

Salah satu yang menarik bagi peneliti untuk meningkatkan kelarutan GMP adalah memodifikasi polimorfisme dengan berbagai perlakuan. GMP memiliki dua bentuk polimorf yaitu bentuk I dan II dimana bentuk II memiliki kelarutan yang lebih

tinggi dalam air. Pada penelitian sebelumnya telah dibuat polimorfik GMP bentuk II dari bentuk I dengan metode rekristalisasi sistem etanol/air (Bonfilio et al., 2011 dan Endo et al., 2003).

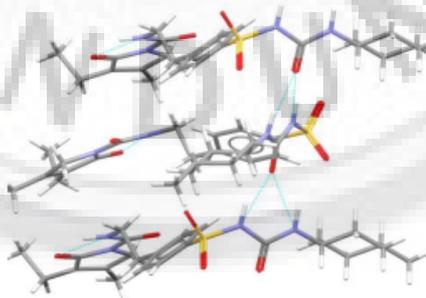
Polimorfisme adalah kemampuan entitas kimia tunggal untuk membentuk dua atau lebih fase kristal. Ada dua macam bentuk polimorfik yaitu bentuk stabil dan metastabil. Dalam bentuk metastabil, kelarutan obat bertambah besar, akibatnya akan menghasilkan konsentrasi yang lebih tinggi selama proses disolusi dan kemudian turun pada tingkat kelarutan normal bentuk stabil. Suatu zat menunjukkan peristiwa polimorfisme apabila zat tersebut dapat dikristalkan dalam beberapa sistem kristal yang berbeda-beda karena pengaruh temperatur, tekanan dan kondisi penyimpanan (Fadholi, 2013:60-61).

Pada penelitian ini, akan dilakukan transformasi polimorfik GMP untuk meningkatkan kelarutan dan disolusinya. Rumusan masalah yang akan dilakukan yaitu apakah dapat dilakukan transformasi polimorfik GMP dengan berbagai perlakuan yaitu *neat grinding* (NG), *solvent drop grinding* (SDG) dan *solvent evaporation* (SE). Kemudian bagaimana kinerja polimorf GMP yang dihasilkan dengan uji kelarutan dan disolusi.

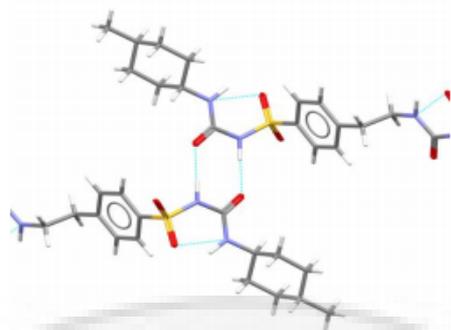
Penelitian ini bertujuan untuk melihat kinerja hasil transformasi polimorfik GMP dan membandingkan teknik terbaik yang menghasilkan kelarutan dan disolusi paling tinggi sehingga dapat menjadi solusi untuk permasalahan bahan aktif farmasi yang termasuk dalam BCS *class II*.

B. Landasan Teori

Glimepirid (GMP) dengan nama kimia 1H-Pyrrole-1-carboxamide, 3-ethyl-2,5-dihidro-4-methyl-N-[2-[4-[[[(methylcyclohexyl)amino]carbonyl]amino]sulfonyl]phenyl] ethyl]-2-oxo, trans-1-[[p-[2(-ethyl-4-methyl-2-oxo-3-pyrolline-1-carboxamido)ethyl] phenyl] sulfonyl] -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 alkohol (USP 30th Ed., 2007:2226-2227 dan Sweetman, 2009:441).



GMP mempunyai dua bentuk polimorf yaitu I dan II dimana bentuk II memiliki kelarutan yang lebih tinggi di dalam air (Bonfilio et al., 2011).



Gambar 1 Bentuk I (atas) dan Bentuk II (bawah) dari GMP (Goud et al., 2013)

Polimorfisme

Polimorfisme merupakan suatu zat kimia tunggal yang bisa ada dalam satu atau lebih bentuk kristal, dimana terdiri dari bentuk stabil dan metastabil. Pada obat, hanya ada satu bentuk zat aktif murni yang stabil pada tekanan dan suhu tertentu sedangkan bentuk lainnya adalah metastabil. Penggunaan bentuk metastabil pada umumnya menghasilkan kelarutan dan laju disolusi yang lebih tinggi dibandingkan bentuk stabil untuk zat aktif yang sama (Ansel, 1989:121-122).

Metode Karakterisasi Polimorfik

Teknik yang umumnya digunakan dalam karakterisasi kristal yaitu kristalografi, spektroskopi, mikroskopik dan termal. Teknik-teknik tersebut digunakan untuk menguji perbedaan aspek struktur, dinamika dan energetik dalam fase padat. *Scanning Electron Microscope* (SEM) untuk membedakan polimorf kristal melalui sifat optik dan sifat morfologinya. *Powder X-Ray Diffraction* (PXRD) digunakan untuk memperoleh informasi struktur kristal sedangkan *Differential Scanning Calorimetry* (DSC) yaitu teknik termal yang membedakan polimorf melalui sifat-sifat termodinamik dan menginformasikan tentang stabilisasi hubungan antar polimorf.

Kelarutan dan disolusi

Kelarutan adalah sifat fisikokimia yang penting dari suatu obat, terutama kelarutannya dalam air. Obat harus dalam keadaan terlarut agar dapat memasuki sistem sirkulasi dan menghasilkan efek terapi. Senyawa-senyawa yang relatif tidak larut seringkali menunjukkan profil absorpsi yang buruk dan diperlukan modifikasi untuk memperbaikinya (Ansel, 1989:153).

Disolusi adalah proses suatu zat solid memasuki pelarut untuk menghasilkan suatu larutan. Pada saat obat mengalami disolusi, molekul-molekul obat pada permukaan awalnya akan membentuk suatu lapisan jenuh obat yang membungkus permukaan partikel padat. Larutan ini dikenal sebagai lapisan difusi. Dari lapisan difusi ini, molekul-molekul obat keluar dan melewati membran biologis untuk dapat diabsorpsi. Proses disolusi bergantung pada kemampuan partikel untuk dapat melalui membran. Akibatnya laju disolusi dapat mempengaruhi onset, intensitas dan lama respon serta kontrol bioavailabilitas obat tersebut keseluruhan dari bentuk sediaannya (Ansel, 1989:118-120).

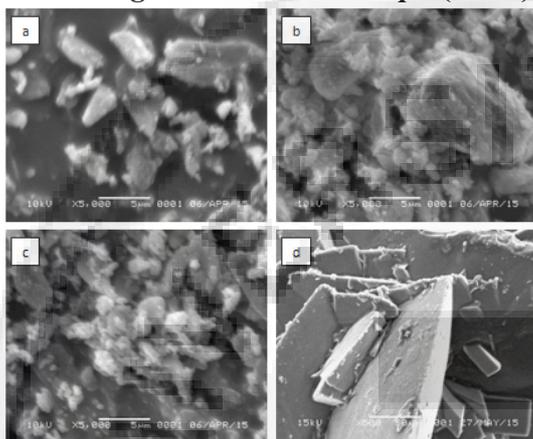
C. Metodologi Penelitian

GMP dikarakterisasi fisik dengan SEM, PXRD dan DSC. GMP diberikan perlakuan *Neat Grinding* (NG), *Solvent Drop Grinding* (SDG) dan *Solvent Evaporation* (SE). Kemudian dikarakterisasi fisik kembang. Hasil karakterisasi diuji kinerjanya dengan uji kelarutan dan uji disolusi.

D. Hasil Penelitian dan Pembahasan

Karakterisasi Fisik

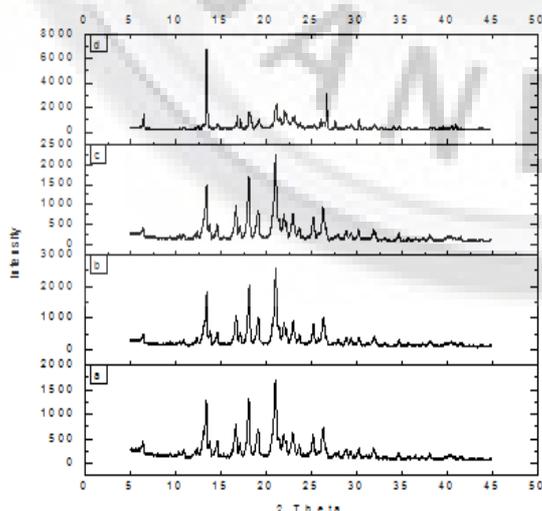
a. *Scanning Electron Microscope* (SEM)



Gambar 2 Mikrofoto SEM serbuk: (a) GMP sebelum perlakuan, (b) GMP perlakuan NG, (c) GMP perlakuan SDG dan (d) GMP perlakuan SE

Dilihat dari hasil pengamatan tersebut dapat terlihat proses pemberian tekanan (gerusan) dan kristalisasi dapat menyebabkan terjadinya perubahan habit kristal dari suatu senyawa. Hal ini juga memungkinkan terjadinya perubahan sistem kristal atau disebut polimorfisme. Untuk mengetahuinya dilakukan pengamatan kristal dengan menggunakan PXRD dan analisa termal dengan DSC.

b. *Powder X-Ray Diffraction* (PXRD)

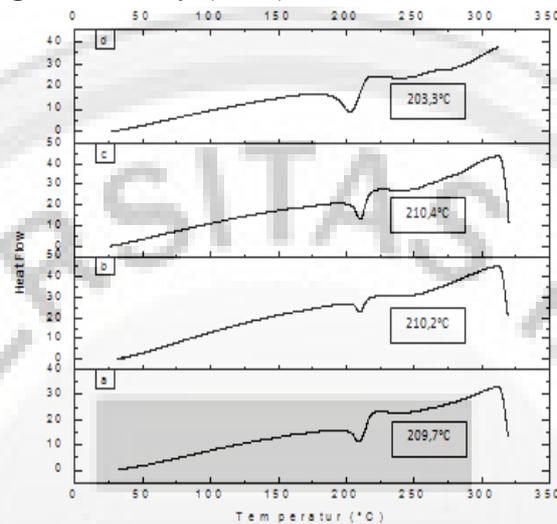


Gambar 3 Difraktogram PXRD serbuk: (a) GMP sebelum perlakuan, (b) GMP perlakuan NG, (c) GMP perlakuan SDG dan (d) GMP

perlakuan SE

Pada Gambar 3 dapat dilihat difraktogram dari empat sampel memiliki pola difraksi yang relatif sama. Pola difraksi dari keempat kristal memperlihatkan tiga puncak terkuat pada 2 Theta yaitu GMP (18.06°, 20.98°, 21.02°), NG (18.12°, 20.98°, 21.06°), SDG (18.08°, 20.98°, 21.02°) dan pada SE (18.06°, 19.24°, 21.14°), sehingga tidak terjadi perubahan sistem kristal atau polimorfisme. Adapun penurunan intensitas puncak pada SE disebut proses amorfisasi.

c. Differential Scanning Calorimetry (DSC)



Gambar 4 Termogram DSC serbuk: (a) GMP sebelum perlakuan, (b) GMP perlakuan NG, (c) GMP perlakuan SDG dan (d) GMP perlakuan SE.

Pada Gambar 4 termogram bahan baku GMP menunjukkan transisi endoterm dengan adanya peristiwa pelelehan pada puncak 209,7°C dan mendekati suhu literatur yaitu 207°C. Sedangkan pada kristal perlakuan NG dan SDG terjadi peningkatan titik lebur menjadi 210,2°C dan 210,4°C. Pada perlakuan SE, terjadi penurunan titik lebur dengan ditunjukkan puncak endoterm pada 203,3°C.

Terjadinya penurunan titik lebur pada kristal SE ini berkaitan juga dengan penurunan intensitas puncak pada difraktogram kristal SE akibat terjadi proses amorfisasi. Semakin tinggi puncak difraktogram maka semakin tinggi juga kristalinitas sehingga dibutuhkan suhu yang semakin tinggi untuk meleburkannya. Sedangkan pada difraktogram terlihat SE mengalami proses amorfisasi sehingga suhu yang dibutuhkan untuk meleburkannya juga lebih kecil.

Evaluasi Kinerja

a. Uji kelarutan

Bahan baku GMP dan hasil perlakuan NG, SDG dan SE ditimbang seksama sebanyak 10 mg dan dimasukkan ke dalam vial dan ditambahkan larutan dapar fosfat pH 7,4 sebanyak 10 mL. Penggunaan dapar fosfat pH 7,4 selain untuk menjaga pH dari pengaruh lingkungan dan juga pada pH > 7 kelarutan GMP sedikit meningkat (Chawdhary, 2004).

Pada Tabel 1 dapat dilihat bahan baku GMP memiliki kelarutan yang sangat kecil yaitu 0,0050 mg/mL. Tetapi terjadi penurunan kelarutan pada perlakuan NG dan SDG menjadi 0,0049 mg/mL dan 0,0046 mg/mL. Hal ini sejalan dengan karakterisasi fisik sebelumnya menggunakan DSC dimana titik leburnya naik. Sedangkan pada perlakuan SE, terjadi peningkatan kelarutan menjadi 0,0098 mg/mL yang juga sejalan

dengan karakterisasi fisik sebelumnya menggunakan PXRD dan DSC. Penurunan kristalinitas (amorfisasi) dan penurunan titik lebur menjadikan perlakuan SE meningkat kelarutannya.

Tabel 1 Data uji kelarutan

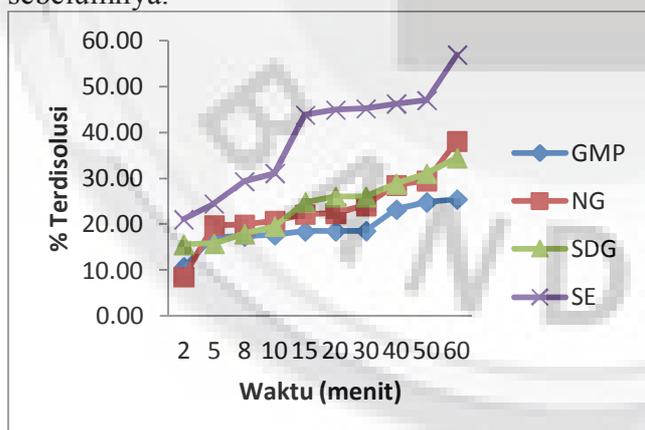
Sampel	Kelarutan (mg/mL)
GMP	0,0050
NG	0,0049
SDG	0,0046
SE	0,0096

b. Uji disolusi

Uji disolusi bertujuan untuk melihat banyaknya zat yang terlarut tiap satuan waktu. Uji disolusi yang dilakukan adalah uji disolusi intrinsik, yaitu uji yang dilakukan pada sampel yang hanya zat aktif saja pada rentang pH biologis, dimana dapar fosfat pH 7,4 yang digunakan sebagai medium merupakan pH usus halus (Ansel, 1989). Pengujian dilakukan pada bahan baku GMP dan hasil perlakuan.

Pada Gambar 5 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 saat pengujian, bahan baku GMP mengambang dan hanya sebagian kecil yang terlarut. Sedangkan pada hasil perlakuan NG dan SDG, terjadi peningkatan persentase disolusi setiap waktunya. Ini menunjukkan bahwa perlakuan yang diberikan berpengaruh terhadap disolusi sampel.

Pada perlakuan SE terjadi peningkatan yang signifikan dimana persentase disolusinya meningkat hingga 2 kali lipat dari bahan baku GMP. Hal ini disebabkan adanya pengaruh pH media dan juga bentuk amorf hasil perlakuan SE. Hasil ini memang sejalan dengan semua karakterisasi fisik dengan SEM, PXRD dan DSC sebelumnya.



Keterangan:

GMP : Glimpiride

NG : Perlakuan *Neat Grinding*

SDG : Perlakuan *Solvent Drop Grinding*

SE : Perlakuan *Solvent Evaporation*

E. Kesimpulan

Dari hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa metode *Solvent Evaporation* (SE) merupakan metode terbaik untuk meningkatkan kelarutan dan disolusi GMP. Metode SE dapat meningkatkan kelarutan GMP dari 0,0050 mg/mL menjadi 0,0098 mg/mL dan meningkatkan persentase disolusi pada menit ke-60 GMP dari 25,46 % menjadi 56,93%.

Daftar Pustaka

- Agoes, Boeswin. (2006). *Pengembangan Sediaan Farmasi*, Institut Teknologi Bandung, Bandung, Hal. 8-10.
- Amidon, G. L., Lennernas, H., Shah, V. P., Crison, J. R. (1995). *A Theoretical Basis for A Biopharmaceutic Drug Classification: The Correlation of In Vitro Drug Product Dissolution and In Vivo Bioavailability*, Pharm. Res., 12, 413-420.
- Ansel, Howard C. (1989). *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi*, Edisi IV, Universitas Indonesia Press, Jakarta, Hal. 118-122, 153.
- Bettini, Rugeroro., Laura Bonassi, Vito Castoro, Alessandra Rossi, Lucia Zema, Andrea Gazzaniga, Ferdinando Giordano. (2001). *Solubility and conversion of carbamazepine polymorphs in supercritical carbon dioxide*, European Journal of Pharmaceutical Science 13: 281-286.
- Billmeyer., Fred A. (1984). *Textbook of Polymer Science 3rd ed*, John Wiley & Sons, Inc., New York.
- 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.
- Chawdhary KPR., et al. (2004). *Indian Pharmacist*, 2:7-10.
- Chieng, Norman., Thomas Rades, Jaakko Aaltonen. (2011). *An Overview of Recent Studies on The Analysis of Pharmaceutical Polymorph.*, Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis: 55: 618.
- Colombo, I., Grassi, G, M. (2009). *Drug Mechanochemical Activation*, Journal of Pharmaceutical Sciences, 98 (11): 3961-3985.
- Darusman, Fitrianti. (2014). *Peningkatan Kelarutan dan Disolusi Glimepirid dengan Metode Kokristalisasi* [thesis], Sekolah Farmasi, Institut Teknologi Bandung, Bandung.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1979. *Farmakope Indonesia*, Edisi III, Penerbit Dirjen POM, Jakarta, Hal. 755.
- Endo, T., Iwata M, Nagase H, Shiro M, Ueda H. (2003). *Polymorphism of Glimepiride: Crystalligraphic Study, Thermal Transitions Behavior and Dissolution Study*, STP Pharma Science, Vol. 13: 281-286.
- Fadholi, A. (2013). *Disolusi dan Pelepasan Obat in Vitro*, Pustaka Pelajar, Yogyakarta, Hal. 2; 60-61
- Fadholi, A. (1983). *Metodologi Farmasi dalam Kompresi Direct*, Majalah Medika, No.7 Tahun 9, Hal. 586-593.
- Frick A., et al. (1998). *Biopharmaceutical characterization of Oral Immediate Release Drug Products. In vitro/in vivo comparison of Phenoxymethylpenicillin Potassium, Glimepiride and Levofloxacin*, Eur. J. Pharm. Biopharm, 46:305-311.

- Goud, Rajesh N., Ashwini Nangia. (2013). *Synthon Polymorphs of Sulfacetamide-Acetamide Based on N-H...O=S and N-H...O=C Hydrogen Bonding*, Electronic Supplementary Material (ESI) for CrystEngComm.
- Harahap, Yahdiana., Umar Mansur, Theresia Sinandang. (2006). *Analisis Glimepirida dalam Plasma Tikus*, Majalah Ilmu Kefarmasian, Vol. 3, No. 1: 22-37.
- Hickey, M. B., Peterson, M. L., Scoppettuolo, L. A., Morrisette, S. L., Vetter, A., Guzman, H., Remenar, J. F., Zhong Zhang, Tawa, M. D., Haley, S., Zaworotko, M. J., and Almarsson, Orn. (2007). *Performance Comparison of a Co-Crystal of Carbamazepin with Marketed Product*, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics: 67: 112-119
- Inukai, K., Watanabe M, Nakashima Y, Takata N, Isoyama A, Sawa T, Kurihara S, Awata T, Katayama S. (2005). *Glimepiride Enhances Intrinsic Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-Gama activity in 3T3-L1 Adipocytes*, Biochem Biophys Res Commun: 11;328(2):484-90.
- Jones, William., W.D Samuel Motherwell and Andrew V. Trask. (2006). *Pharmaceutical Cocrystals: An Emerging Approach to Physical Property Enhancement*, MRS Buletin, Vol. 31: 877-878.
- Lachman, Leon, Herbert A. Lieberman, Joseph L. Kanig. (1970). *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy 2nd Ed*, Lea & Febiger, Philadelphia, Hal. 118.
- 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.
- Schultheiss, N., Ann Newman. (2009). *Pharmaceutical Co-Crystals and Their Physicochemical Properties*, Crystal Growth & Design, Vol. 9, No.6: 2951-2965.
- Sinuhaji P., dan Marlianto E. (2012). *Teknologi Film Tipis*, Universitas Sumatera Utara Press, Medan.
- Siregar, Charles J.P. dan Wikarsa, S. (2010). *Teknologi Farmasi Sediaan Tablet Dasar-Dasar Praktis*, Cetakan II, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta, Hal. 416- 418.
- Shargel, Leon., Susanna Wu-Pong, Andrew B. C. Yu. (2005). *Biofarmasetika dan Farmakokinetika Terapan*, Edisi V, terjemahan Fasich dan Budi Suprapti, Airlangga University Press, Surabaya, Hal. 1-3.
- Sweetman, Sean C. (2009). *Martindale The Complete Drug Reference 36th Ed*, Pharmaceutical Press, USA, Hal. 532.
- United States Pharmacopeial. (2007). *The United States Pharmacopeia 30th Ed*, US Pharmacopeial Convention Inc., Rockville, Hal. 2226-2227
- Vishweshwar, P., Weyna, D. R., Shattock, T dan Zaworotko, M. J. (2009). *Synthesis and Structural Characterization of Cocrystal and Pharmaceutical Cocrystal : Mechanochemistry vs Slow Evaporation from Solution*, Crystal Growth & Design, Vol. 9, No. 2, 1106-1123.
- Wells, J.T. (1988). *Pharmaceutical Preformulation : The Phycochemical Properties of Substance*, Ellis Howard, Ltd., Chester, Hal. 209-211.
- Yanuar, Arry., Nuranti dan Effionora Anwar. (2010). *Eksplorasi dan Karakterisasi Berbagai Kristal Ibuprofen*, Majalah Ilmu Kefarmasian, Vol. VII, No. 2: 43-51
- Zaini, Erizal., Auzal Halim, Sundani N. Soewandhi dan Dwi Setyawan. (2011). *Peningkatan Laju Pelarutan Trimetropim Melalui Metode Ko-Kristalisasi dengan Nikotinamida*, Jurnal Farmasi Indonesia, Vol. 5, No. 4: 205-212