

## Interaksi Fisika antara Glimepirid dan Metformin HCl dalam Upaya Peningkatan Kelarutan dan Laju Disolusi Glimepirid

Interaction of Physics between Glimepiride and Metformin HCl in Improving The Solubility and Dissolution Rate of Glimepiride

<sup>1</sup>Gina Fuji Nurfarida, <sup>2</sup>Fitrianti Darusman, <sup>3</sup>Diar Herawati Effendi

<sup>1,2,3</sup>Prodi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Bandung, Jl. Tamansari No.1 Bandung 40116

email: <sup>1</sup>gfuji79@gmail.com, <sup>2</sup>efit\_bien@yahoo.com, <sup>3</sup>diarmunawar@gmail.com

**Abstract.** In Type 2 diabetes mellitus is needed in handling the drug combination, the combination used is glimepiride with metformin HCl, which provide complementary and synergistic effect with the twin goals, namely improvement of insulin secretion and the insulin action in tissues. Glimepiride (GMP) into the BCS class II low solubility and high permeability so low bioavailability in the gastrointestinal tract. Based on this, the efforts to increase the solubility and dissolution Cocrystallization techniques using metformin HCl as cofomer. Cocrystal GMP manufacture is done by milling techniques (neat grinding), grinding techniques with a little methanol (solvent-drop grinding), and dissolution techniques (solvent evaporation). Results cocrystal GMP characterized by thermal analysis method (Differential Scanning Calorimetry), as well as test reactivity with sticking techniques using test using software In-Silico Arguslab®. The identification and characterization shows the interaction kokristal GMP-MET (1: 1) at a temperature of 228 ° C, the solubility cocrystal GMP using a solvent evaporation technique provides increased solubility of more than 1.5x compared to the solubility of pure GMP, as well as increasing the dissolution rate of glimepiride of 32, 07% to 46.90% with a neat grinding treatment at the time of 45 minutes, and the test results show the attachment formed hydrogen bonds and produces the Gibbs free energy (  $G$ ) of -3.7419 kcal / mol.

**Keywords:** glimepiride, Kokristalisasi, solubility and dissolution, In-Silico.

**Abstrak.** Pada Diabetes mellitus tipe 2 diperlukan kombinasi obat dalam penangannya, kombinasi yang digunakan yaitu glimepirid dengan metformin HCl, dimana memberikan efek komplementer dan sinergis dengan sasaran ganda yaitu perbaikan terhadap sekresi insulin serta terhadap aksi insulin di jaringan. Glimepirid (GMP) masuk ke dalam BCS kelas II yang kelarutannya rendah dan permeabilitasnya tinggi sehingga bioavailabilitasnya dalam saluran cerna rendah. Berdasarkan hal ini maka dilakukan upaya untuk meningkatkan kelarutan dan disolusi dengan teknik kokristalisasi menggunakan metformin HCl sebagai koformer. Pembuatan kokristal GMP dilakukan dengan teknik penggilingan (*neat grinding*), teknik penggilingan dengan tambahan sedikit pelarut metanol (*solvent drop grinding*), dan teknik pelarutan (*solvent evaporation*). Hasil kokristal GMP dikarakterisasi dengan metode analisis termal (*Differential Scanning Calorimetry*), serta dilakukan uji reaktifitas dengan teknik pelekatan menggunakan uji *In-Silico* menggunakan software *Arguslab*®. Hasil identifikasi dan karakterisasi menunjukkan interaksi kokristal GMP-MET (1:1) pada temperatur 228°C, kelarutan kokristal GMP menggunakan teknik *solvent evaporation* memberikan peningkatan kelarutan sebesar lebih dari 1,5x dibandingkan kelarutan GMP murni, serta meningkatkan laju disolusi glimepirid dari 32,07% ke 46,90% dengan perlakuan *neat grinding* pada waktu 45 menit, serta hasil uji pelekatan yang menunjukkan terbentuk ikatan hidrogen dan menghasilkan energi bebas Gibbs (  $G$ ) sebesar -3,7419 kkal/mol.

**Kata Kunci:** Glimepirid, Kokristalisasi, Kelarutan dan Disolusi, *In-Silico*.

## A. Pendahuluan

Pada diabetes mellitus tipe 2, diperlukan kombinasi obat dalam penanganannya, kombinasi yang sering digunakan yaitu golongan sulfonilurea generasi ketiga contohnya glibeprid dengan golongan biguanida contohnya metformin HCl, dimana memberikan efek komplementer dan sinergis dengan sasaran ganda yaitu perbaikan terhadap sekresi insulin serta terhadap aksi insulin di jaringan. Glibeprid mempunyai keuntungan yaitu dengan dosis rendah dapat memberikan efek terapi, onset cepat, durasi kerja lama dan efek samping hipoglikemia kecil, namun glibeprid termasuk obat dalam BCS kelas II yaitu kelarutan rendah namun permeabilitasnya tinggi dengan data kelarutan praktis tidak larut dalam air, sehingga akan berdampak pada bioavailabilitas obat yang kecil. Sebaliknya, metformin HCl tergolong pada BCS kelas III dimana memiliki kelarutan yang tinggi dalam air, namun permeabilitasnya rendah yaitu diabsorpsi sekitar 50-60% pada saluran pencernaan yang diberikan secara oral (Ammar, 2006; Jun, et al., 2007). Kombinasi glibeprid dan metformin HCl telah diproduksi oleh PT. Sanofi Aventis dalam bentuk sediaan tablet fixed dose combination (Amaryl M) (Manaf, 2009) yang memberikan efek komplementer dan sinergis dalam pengobatan DM tipe 2, namun kombinasi ini perlu dikembangkan lebih lanjut untuk memodifikasi sifat fisiknya yaitu meningkatkan kelarutan dengan teknik kokristalisasi.

## B. Landasan Teori

Glibeprid dengan nama kimia 1H - Pyrrole - 1- carboxamide, 3 - ethyl - 2,5 - dihydro - 4 - methyl - N - [2 - [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 (4 - methylcyclohexyl) urea, dengan rumus kimia  $C_{24}H_{34}N_4O_5S$ , memiliki bobot molekul 490,62 dengan titik lebur 204-207°C, pemerian berupa serbuk hablur berwarna kekuningan sampai putih hampir tidak berbau, serta bersifat asam lemah, dengan kelarutan praktis tidak larut dalam air, agak sukar larut dalam diklorometan, larut dalam dimetilformamida dan sangat sukar larut dalam metil alkohol (USP 30th Ed, 2007; Sweetman, 2009).

Metformin HCl dengan nama kimia 1,1-Dimethylbiguanide HCl, dengan rumus kimia  $C_4H_{11}N_5HCl$ , memiliki bobot molekul 165,63 dengan titik lebur 222°C-226°C, pemerian berupa serbuk hablur putih, tidak berbau atau hampir tidak berbau, sedikit higroskopis, dengan kelarutan sangat mudah larut dalam air (1:2), larut dalam alkohol (1:100), praktis tidak larut dalam kloroform dan eter, serta memiliki  $pK_a=11,5$  (Depkes RI, 1995; Sweetman, 2009).

Kokristal merupakan material yang terdiri dari dua atau lebih molekul berbeda yang dapat membentuk satu fase kristalin baru Dalam terminologi ilmu farmasetika dikenal sebagai senyawa molekular atau kompleks antarmolekular Syarat dalam mendesain antaraksi fisika antarmolekular salah satunya adalah terdapat ikatan hidrogen yang terbentuk (ikatan non kovalen) (Nurono, 2014).

*Differential Scanning Calorimetry* (DSC) merupakan metode termal yang digunakan untuk mengkarakterisasi profil termal material padat, baik kristalin maupun amorf (Giron, 1995).

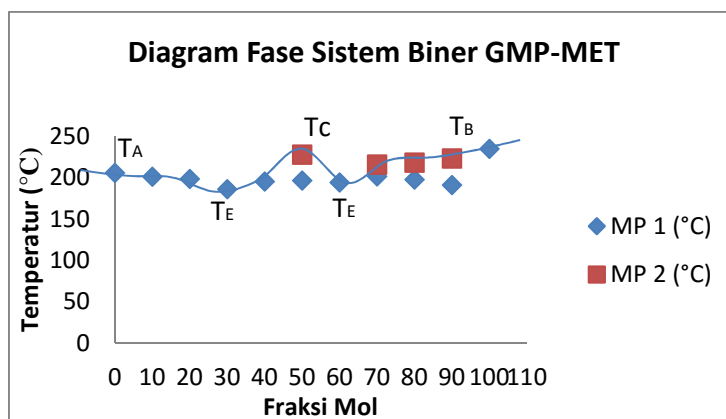
Kimia Komputasi (Uji In-Silico) merupakan teori hasil kimia ditanamkan ke dalam program komputer untuk menghitung sifat-sifat molekul dan perubahannya (Grant dan Richards, 1998).

## C. Hasil Penelitian dan Pembahasan

### Pemeriksaan Bahan

Pemeriksaan bahan GMP dan MET, hasil pemeriksaan disesuaikan dengan monografi yang tertera pada Farmakope Amerika edisi 30 untuk GMP dan Farmakope Indonesia Edisi IV untuk MET.

### Pembuatan Campuran Biner GMP-MET



**Gambar 1.** Diagram fase biner

Hasil analisis dari diagram fase sistem biner terlihat bahwa sistem biner GMP-MET menunjukkan pembentukan kokristal (senyawa molekular) yang terjadi pada zona campuran membentuk fase padat dengan sifat-sifat yang berbeda dari komponen penyusunnya, fenomena ini ditunjukkan dari campuran fisik GMP-MET pada perbandingan 1:1 yang terjadi pada suhu 228°C.

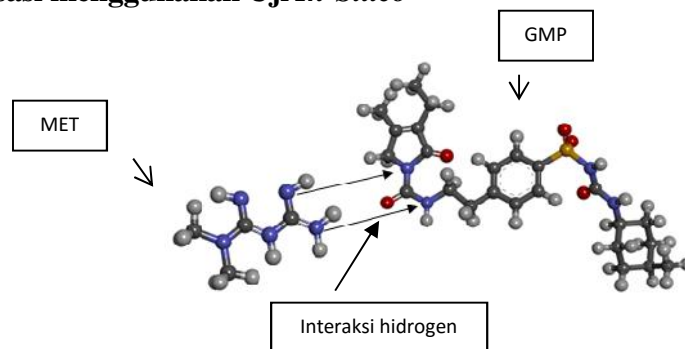
### Skrining Pembentukan Kokristalisasi dengan Berbagai Teknik

Pembentukan kokristalisasi GMP-MET dengan teknik *Neat Grinding* (NG) (1:1) dilakukan penggerusan untuk memperkecil ukuran partikel bahan baku serta melihat bagaimana pengaruh energi mekanik berupa penggilingan dan tekanan terhadap bahan baku GMP dan MET yang berperan sebagai koformer.

Pada teknik *Solvent Drop Grinding* (SDG) dilakukan penggerusan bahan GMP-MET (1:1) selama 30 menit sambil ditetesi sejumlah kecil pelarut (metanol), pelarut yang digunakan yaitu yang mampu melarutkan setidaknya sebagian kecil dari komponen pembentuknya, sejumlah kecil pelarut metanol berperan sebagai katalis untuk memungkinkan pembentukan kokristal yang tidak bisa didapatkan dengan cara penggilingan. Penggilingan yang dilakukan sama halnya seperti teknik NG diharapkan terbentuknya banyak ikatan hidrogen dan Van Der Waals karena terjadinya pemisahan antara komponen (Zhang, 2010; Aulton, 2001).

Pada teknik *Solvent Evaporation* (SE) campuran GMP-MET (1:1) ditambahkan pelarut yang dapat melarutkan kedua komponen secara molekular yaitu metanol, sehingga pada saat terjadi rekristalisasi pada saat penguapan pelarut kedua komponen berinteraksi secara molekular, proses rekristalisasi ini bertujuan untuk menata ulang kembali kristal GMP-MET hasil kokristalisasi.

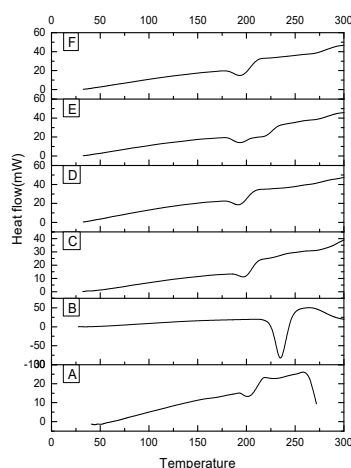
### Karakterisasi menggunakan Uji *In-Silico*



**Gambar 2.** Hasil uji perlekatan dengan software *Arguslab*<sup>®</sup>

Terbentuknya ikatan hidrogen serta terdapat ikatan *Van Der Waals* dengan total energi  $-0,00096$  angstrom, diperoleh energi Gibbs (G) sebesar  $-3,7419$  kkal/mol. energi Gibbs ini menunjukkan suatu ikatan antara senyawa GMP dan MET dimana apabila energi Gibbs kecil maka mempunyai peluang lebih besar untuk membentuk ikatan.

### Karakterisasi Termal dengan *Differential Scanning Calorimetry* (DSC)



**Gambar 3.** Termogram DSC serbuk : A.GMP, B.MET, C. Campuran fisika GMP-MET 1:1, D. Kokristalisasi GMP-MET (1:1) perlakuan NG, E. Kokristalisasi GMP-MET (1:1) perlakuan SDG, F. Kokristalisasi GMP-MET (1:1) perlakuan SE

Termogram GMP menunjukkan puncak endotermik pada  $205,8^{\circ}\text{C}$  yang merupakan titik leleh dari GMP, Termogram MET menunjukkan puncak endotermik pada  $235,1^{\circ}\text{C}$  yang merupakan titik leleh dari MET. Pada termogram campuran fisika GMP-MET 1:1 penurunan titik leleh GMP dan MET yaitu  $196,6^{\circ}\text{C}$  dan  $228^{\circ}\text{C}$  serta pada perlakuan NG menunjukkan titik leleh  $191,3^{\circ}\text{C}$ , pada perlakuan SDG menunjukkan titik leleh  $193,3^{\circ}\text{C}$ , dan pada perlakuan SE menunjukkan titik leleh  $190,8^{\circ}\text{C}$ , karena terbentuknya senyawa molekular ditunjukkan oleh penurunan titik leleh yang berada diantara atau lebih rendah dibandingkan dengan titik lebur zat aktif dan koformer.

## Evaluasi Kinerja Hasil Kokristalisasi GMP-MET (1:1)

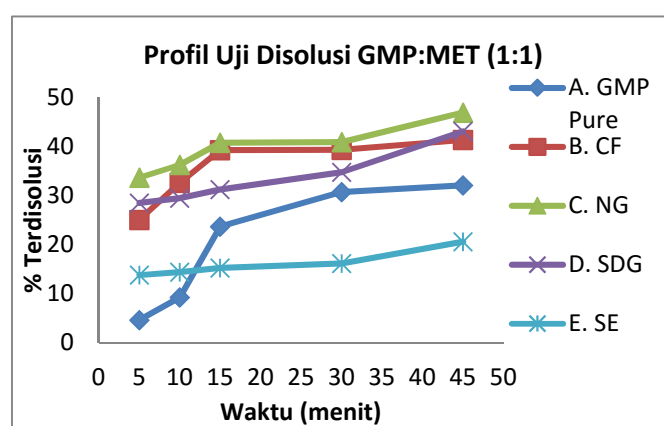
1. Persiapan Sistem KCKT (Kromatografi Cair Kinerja Tinggi)  
 Pada penelitian ini digunakan metode KCKT karena memiliki kelebihan dibandingkan dengan metode Spektrofotometri UV-Vis yaitu pada hasil analisis KCKT dari kromatogram merupakan analisis senyawa murni sehingga lebih akurat. fase gerak yang terpilih adalah asetonitril: dapar posfat pH 7,4 0,2 M (40:60) serta menggunakan fase diam yang non polar yaitu kolom C18, pemisahan ini dipantau menggunakan detektor UV pada panjang gelombang maksimum glimepirid yaitu 228 nm. Pembuatan kurva baku untuk menghitung kadar glimepirid dalam sampel dengan konsentrasi 0,5, 2, 4, 6, 8, dan 10 µg/mL dalam pelarut dapar posfat pH 7,4, dan didapat persamaan garis  $y = 349089,76 + 812417,52x$  dengan koefisien korelasi ( $r^2$ ) = 0,9990.
2. Uji Kelarutan

**Tabel 1.** Hasil profil uji kelarutan GMP-MET

Sampel/ Perlakuan	Kelarutan(µg/mL)
GMP Pure	0,0339
CF	0,0294
NG	0,0313
SDG	0,0517
SE	0,0573

Uji kelarutan dilakukan selama 24 menggunakan media dapar posfat pH 7,4 pada suhu  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$  pada kecepatan 50 rpm, hasil uji kelarutan adanya peningkatan kelarutan sebanyak lebih dari 1,5x nya dari 0,0339 µg/mL (GMP murni) menjadi 0,0573 µg/mL dari hasil perlakuan *solvent evaporation* (SE). Kokristal GMP-MET (1:1) terbukti dapat meningkatkan kelarutan GMP karena adanya pembentukan ikatan hidrogen.

3. Uji Disolusi



**Gambar 4.** Hasil profil uji disolusi serbuk : A.GMP, B.campuran fisika GMP-MET 1:1, C.kokristalisasi GMP:MET (1:1) perlakuan NG, D.kokristalisasi GMP-MET (1:1) perlakuan SDG, E.kokristalisasi GMP-MET (1:1) perlakuan SE

Adanya peningkatan laju disolusi perlakuan GMP dengan teknik *neat grinding*

(NG), dikarenakan adanya mekanisme pengecilan ukuran partikel akibat perlakuan penggerusan sehingga partikel GMP menjadi lebih amorf, tetapi hasil dari uji disolusi dengan perlakuan SE menunjukkan profil disolusi yang paling rendah dikarenakan ukuran partikel yang besar dan tidak dilakukan proses pengayakan terlebih dahulu, dimana ukuran partikel ini mempengaruhi laju disolusi, jika ukuran partikel semakin kecil maka luas permukaan kontak menjadi lebih besar dan laju disolusi akan menjadi semakin cepat.

#### D. Kesimpulan

Teknik kokristalisasi antara glimepirid-metformin HCl pada perbandingan molar 1:1 membentuk senyawa molekular (kokristal), dengan titik kokristal pada temperatur 228°C. Pembentukan kokristal ini terbukti dapat meningkatkan kelarutan glimepirid 0,0339 µg/mL menjadi 0,0573 µg/mL dari perlakuan solvent evaporation (SE), serta dapat meningkatkan laju disolusi glimepirid dari 32,07% ke 46,9% dengan perlakuan neat grinding (NG) pada waktu 45 menit.

#### E. Saran

Untuk penelitian selanjutnya dapat dilakukan upaya peningkatan kelarutan dan laju disolusi glimepirid dengan pembentukan kokristal menggunakan koformer dan teknik kokristalisasi lainnya, serta dilakukan pengujian statistika dan dilakukannya karakterisasi FTIR (*Fourier Transform Infra Red*) untuk menganalisis gugus fungsi yang terbentuk.

#### Daftar Pustaka

- 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
- Aulton, M.E. 2001. *Pharmaceutics The Science of Dosage Form Design.* 2<sup>nd</sup> edition: 181-305
- 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 :534
- Giron, 1995. *Thermal Analysis and Calorimetric Methode in Characterization of Polymorph and Solvates.* *Thermocimia Acta.* 248 :1-59
- Grant, G., H., dan Richards, W.,G. 1998. *Kimia Komputasi.* Terjemahan Martoprawiro dan Muhammad, A. ITB. Bandung.
- Jun Li, Yong Jin, Ting-Yu Wang, Xiong-Wen LV, Yuan-Hal Li. 2007. 'Relative bioavailability and bioequivalence of metformin hydrochloride extended released and immediatereleased tablets in healthy Chinese volunteers'. *European journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics.* 32 (1): 21-28
- Manaf., A. 2009. *The FDC of Glimepiride and Metformin : Its Cardioprotective properties and evidence based data.* Laporan Penelitian. Fakultas Kedokteran Universitas Andalas. Padang
- Nurono, Sundani. 2014. *Pengembangan Inovasi Kesehatan dan Teknologi Menuju Masyarakat Madanis.* Prosiding Seminar Nasional Hasil - Hasil Penelitian dan Pengabdian LPPM UMP 2014. ITB. Bandung

- Sweetman, Sean, C. 2009. *Martindale The Complete Drug Reference 36th Ed*, Pharmaceutical Press, USA: 441, 532
- United States Pharmacopeial. 2007. *The United States Pharmacopeia 30<sup>th</sup> Ed*, US Pharmacopeial Convention Inc., Rockvile: 2226-2227
- Zhang, S. 2010. *Physical Properties and Crystallization of Theophylline Cocrystal* [Thesis], Sweden: KTH Chemical Science and Engineering, Department of Chemical Engineering and Technology, Division of Transport Phenomena, Stockholm.