

## Peningkatan kelarutan glibenklamid Melalui sistem Dispersi Padat Dengan Urea

---

Oleh : Erizal dan Salman

### Abstrak

Telah dilakukan penelitian pembuatan sistem dispersi padat untuk meningkatkan kelarutan dan laju disolusi glibenklamida. Dispersi padat dibuat dengan metode pelarutan menggunakan pembawa yang mudah larut yaitu urea, sedangkan pelarut organik yang digunakan etanol absolut. Dispersi padat dibuat dalam beberapa perbandingan berat antara glibenklamida dan urea yaitu 1:9, 2:8, 3:7, 4:6, 5:5, 6:4, 7:3, 8:2 dan 9:1. sebagai pembanding dibuat campuran fisika dan serbuk glibenklamida tanpa sistem dispersi padat. Serbuk dispersi Padat yang terbentuk dievaluasi meliputi : perolehan kembali zat aktif dalam sistem, distribusi ukuran partikel serbuk, jarak lebur, kelarutan dan uji disolusi. Selain itu juga dikarakterisasi sifat fisikokimia dari sistem dengan menggunakan analisa pola difraksi sinar X, analisa thermal DSC dan analisa spektroskopi.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa sistem dispersi padat dapat meningkatkan kelarutan dan laju disolusi glibenklamida dibandingkan campuran fisika dan glibenklamida murni. Hasil karakterisasi sifat fisikokimia menunjukkan bahwa glibenklamida yang terdispersi dalam pembawa mempunyai susunan amorf dan kemungkinan terjadi interaksi fisika padat-padat antara urea dan glibenklamida, yang ditunjukkan oleh termogram DSC dan penentuan jarak lebur. Dari analisa spektroskopi tidak terlihat adanya interaksi secara kimia.

## PENDAHULUAN

Kelarutan merupakan salah satu sifat fisikokimia senyawa obat yang penting dalam meramalkan derajat absorpsi obat dalam saluran cerna. Obat-obat yang mempunyai kelarutan kecil dalam air (*poorly soluble drugs*) seringkali menunjukkan ketersediaan hayati rendah dan kecepatan disolusi merupakan tahap penentu (*rate limiting step*) pada proses absorpsi obat (Racz, 1989; Shargel & Yu, 1999; Leuner & Dressman, 2000).

Berbagai metode untuk meningkatkan kelarutan dan laju disolusi obat telah dilaporkan seperti pembentukan prodrugs, kompleks inklusi obat dengan pembawa dan modifikasi senyawa menjadi bentuk garam dan solvat (Abdou, 1989). Salah satu metode sederhana yang dikembangkan oleh Sekiguchi dan Obi (1962) adalah pembentukan sistem dispersi padat dalam pembawa yang mudah larut, diantaranya yang telah luas digunakan : Polivinilpirolidon, polietilenglikol, urea. Sistem ini dapat dibuat dengan teknik pelarutan, peleburan dan gabungan antara pelarutan dan peleburan. Chiou & Riegelman (1971) mengklasifikasikan sistem dispersi yang terbentuk atas enam tipe yaitu campuran eutektik sederhana, larutan padat, larutan gelas dan suspensi gelas, pengendapan senyawa amorf dalam pembawa kristal, pembentukan kompleks antara obat dan pembawa serta kombinasi dari kelima tipe diatas.

Peningkatan laju disolusi obat yang dibuat dengan sistem dispersi padat disebabkan oleh pengurangan ukuran partikel obat ke tingkat minimum, pengaruh

solubilisasi pembawa, peningkatan daya keterbasahan dan pembentukan senyawa amorf atau polimorf metastabil dalam pembawa (Chiou dan Riegelman, 1971; Leuner & Dressman, 2000).

Dalam penelitian ini digunakan glibenklamida sebagai model obat yang praktis tidak larut air, merupakan golongan obat anti hipoglikemi oral sulfonilurea. Sedangkan urea digunakan sebagai pembawa inert yang mudah larut air (Gines *et al*, 1994). Dari penelitian terdahulu telah dilaporkan usaha-usaha untuk meningkatkan kelarutan glibenklamida melalui pembentukan kompleks inklusi dengan  $\beta$ -siklodextrin dan pembentukan dispersi padat dalam pembawa polimerik Povidon, PEG 4000, 6000 (Erizal, *et al*, 2003; Sanghavi, *et al*, 1994; Bctageri, *et al*, 1996). Oleh karena itu dalam penelitian ini dicoba membuat dispersi padat glibenklamida dengan pembawa urea dan divariasikan jumlah urea dalam sistem. Kemudian dilakukan evaluasi serbuk sistem dispersi padat yang terbentuk antara lain dengan menggunakan pola difraksi sinar-X, analisis thermal DSC, analisis spektroskopi infra merah dan penentuan profil disolusi.

## TUJUAN DAN MANFAAT PENELITIAN

Penelitian ini bertujuan untuk :

1. Mempelajari dan mengkarakterisasi sifat-sifat fisikokimia sistem dispersi padat Glibenklamida- Urea yang dibuat dengan teknik pelarutan.
2. Meningkatkan kelarutan dan laju disolusi Glibenklamida melalui sistem dispersi padat menggunakan pembawa Urea.

## METODE PENELITIAN

### 4.1 Alat dan Bahan

Alat-alat yang digunakan adalah timbangan analitik (Mettler), penangas air, spektrofotometer UV-Vis (Shimadzu 1607), spektrofotometer inframerah (FTIR-Shimadzu), difraktometer (Rigaku, Geiger Flex), alat differential scanning Calorimetry (DSC 200 Seiko SSC 5200 H), alat uji disolusi (Pharma Test, Germany), alat penentu titik lebur, mikroskop, mikrometerr dan alat alat gelas yang biasa digunakan di laboratorium.

Bahan yang digunakan Glibenklamida (P.T Kimia Farma), urea (Brataco), natrium hidroksida, dapar posfat, kertas saring Whatman, Heksana, etil asetat, etanol dan air suling.

#### 4.2 Pembuatan sistem dispersi padat dan campuran fisika

Sistem dispersi padat dibuat dengan teknik peleburan dengan memvariasikan jumlah urea dengan perbandingan seperti pada tabel.

No	Bahan	Perbandingan Bahan								
		1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	Glibenklamid	1	2	3	4	5	6	7	8	9
2	Urea	9	8	7	6	5	4	3	2	1

Glibenklamida dan urea ditimbang sesuai komposisi campuran, kedua bahan dilarutkan dalam etanol absolute pada suhu 40 – 50 °C samapai terbentuk larutan jernih. Larutan yang dihasilkan diuapkan dalam oven vakum pada suhu lebih kurang 50 °C selama 24 jam. Padatan yang diperoleh dihaluskan, kemudian dilewatkan pada ayakan mesh 100 dan disimpan dalam desikator.

Sebagai pembanding dibuat campuran fisika antara Glibenklamida-urea dengan perbandingan 1:5, masing-masing bahan dihaluskan terlebih dahulu, dicampur dan dihomogenkan selama sepuluh menit, lalu lewatkan pada ayakan mesh 100.

#### 4.3. Evaluasi dan Karakterisasi serbuk sistem dispersi padat

##### 4.3.1. Penetapan kadar Glibenklamida dalam serbuk sistem dispersi padat dan campuran fisika

10 mg serbuk dilarutkan dalam 25 ml larutan NaOH 0,1 N. Ukur serapan pada panjang gelombang serapan maksimum. Tentukan konsentrasi Glibenklamida dalam serbuk dengan menggunakan kurva kalibrasi pada panjang gelombang serapan maksimum 300 nm.

#### **4.3.2. Penentuan Distribusi Ukuran Partikel Serbuk**

Distribusi ukuran partikel ditentukan dengan metode mikroskopik yang dilengkapi mikrometer. Mikrometer sebelum digunakan dikalibrasi terlebih dahulu. Lalu sejumlah serbuk disuspensikan dalam parafin cair dan ditetaskan pada kaca objek, amati dibawah mikroskop sebanyak 1000 partikel. Partikel dikelompokkan pada ukuran ukuran tertentu, kemudian masing-masing kelompok ditentukan jumlahnya.

#### **4.3.3. Penentuan Kelarutan**

Dengan melarutkan sejumlah serbuk sistem dispersi padat atau campuran fisika glibenklamid - urea setara dengan 25 mg glibenklamid dalam 10 ml larutan dapar fosfat pH 7,4, dalam suatu erlenmeyer yang digoyang pada shaker selama 24 jam untuk mendapatkan kelarutan jenuhnya. larutan disaring dengan kertas whatman no 40 dan tentukan kadarnya dengan spektrofotometer UV.

#### **4.3.4. Penentuan Jarak Lebuk**

Sejumlah zat diletakkan pada "cover glass" alat penentu titik lebur. Zat dipanaskan sampai melebur, dan diamati melalui mikroskop. Suhu dicatat pada awal pelelehan sampai zat meleleh semuanya.

#### **4.3.5. Analisis spektroskopi**

Pembuatan spektrum infra merah serbuk dispersi padat Glibenklamida dalam urea dilakukan dengan mendispersikan sampel pada pelet KBr yang dikempa dengan tekanan tinggi. Kemudian diukur persen transmittan dari bilangan gelombang 400 - 4000 cm.

#### **4.3.6. Analisis pola difraksi sinar X**

Penetapan pola difraksi sinar X serbuk dispersi padat dilakukan dengan menggunakan difraktometer. Kondisi pengukuran sebagai berikut, sumber Cu K $\alpha$ , voltase 40kV, arus 30 mA dan kecepatan scanning 5° per menit.

#### **4.3.7. Analisis thermal *Differential Scanning Calorimetry***

Analisis dilakukan menggunakan alat DSC. Suhu pemanasan dimulai dimulai 30 sampai 200 °C, dengan kecepatan pemanasan 10 °C per menit.

#### 4.4. Penetapan profil disolusi Glibenklamida dari sistem dispersi padat

Penetapan dsolusi serbuk sistem dispersi padat menggunakan alat tipe I, medium dapar fospat pH 7,4 sebanyak 900 ml, kecepatan putaran 100 rpm, serta suhu  $37 \pm 0,5$  °C. Sampel diambil setelah 5, 10, 20, 30, 45, 50 dan 60 menit. Setiap pemipetan diganti dengan sebanyak medium yang diambil pada suhu yang sama sehingga volume medium disolusi tetap. Masing-masing larutan yang dipipet diukur serapannya dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang serapan maksimumnya. Lalu hitung konsentrasi Glibenklamida terdisolusi dengan menggunakan kurva kalibrasi.



## HASIL DAN PEMBAHASAN

Pembuatan sistem dispersi padat ini bertujuan untuk memodifikasi kelarutan glibenklamida. Pada pemberian oral dosis tunggal hanya sekitar 45% yang diserap dan ketersediaan hayati glibenklamida sangat dipengaruhi oleh ukuran partikel (Florey, 1977). Peningkatan kelarutan dan laju disolusi dari sistem dispersi padat telah banyak dilaporkan yang disebabkan oleh pengurangan ukuran partikel zat aktif sampai tingkat molekular dan fine partikel, efek solubilisasi dari pembawa larut air, serta terbentuk susunan amorf zat aktif dalam pembawa (Margarit, *et al*, 2001; Betageri, *et. al*, 1996; Leuner and Dressman, 2000). Dispersi padat dibuat dengan metoda pelarutan menggunakan pelarut etanol absolut, karena etanol dapat melarutkan/ mendispersikan zat aktif maupun pembawa, selain itu etanol mudah menguap dan relatif tidak toksik dibandingkan pelarut organik lainnya.

Pada hasil evaluasi penentuan kelarutan glibenklamida yang dibuat dengan dispersi padat terlihat peningkatan kelarutan yang sangat signifikan antara 6 - 1000 kali dibandingkan dengan serbuk zat aktif tanpa dibuat dispersi padat dan campuran fisika glibenklamida dan urea (Tabel. IV). Parameter kelarutan merupakan sifat fisikokimia obat yang penting sekali dalam mendesain sediaan yang efektif, terutama untuk obat-obat yang absorpsi dibatasi oleh tahap disolusi dalam cairan saluran cerna. Hasil profil

disolusi serbuk dispersi padat dalam medium dapar posfat pH 7,4 juga menunjukkan peningkatan yang relatif bermakna dalam kecepatan pelarutan. Sistem dispersi padat pada perbandingan 2:8 memberikan hasil relatif paling baik (Gambar.1 dan 2).

Untuk mengetahui dan karakterisasi sistem dispersi padat sangat handal dengan menggunakan analisa sinar-X, analisa thermal dan spektroskopi. Hasil analisa pola difraksi sinar-X sistem dispersi glibenklamida-urea, campuran fisika dan glibenklamida murni, memperlihatkan terjadi penurunan derajat kristalinitas dari glibenklamida dalam sistem. Pada pola difraksi sinar X serbuk glibenklamida dapat diamati puncak-puncak interferensi yang khas dan tajam (Gambar. 3a) menunjukkan bahwa glibenklamida merupakan padatan kristalin. Urea juga merupakan padatan kristalin karena pola difraktogram yang khas. Setelah dibuat sistem dispersi padat puncak-puncak interferensi yang khas dan tajam dari glibenklamida melemah dan malah tidak muncul lagi pada perbandingan 2:8, sedangkan yang dominan muncul adalah puncak interferensi urea (Gambar. 3.d, dan 4 e, f).

Hasil analisa termal dengan differential scanning calorimetry (Gambar.5) memperlihatkan serbuk glibenklamida mempunyai puncak endotermik peleburan tunggal pada  $175,4^{\circ}\text{C}$ . Pada campuran fisika puncak endotermik glibenklamida masih teramati pada suhu  $172,3^{\circ}\text{C}$ , tapi pada sistem dispersi padat tidak teramati lagi puncak endotermik glibenklamida, bisa diperkirakan terjadi interaksi antara glibenklamida dan urea secara fisika yang berupa campuran eutektik, campuran molekular (mixed crystal) atau peritektik. Hal ini diperkuat oleh data penentuan

jarak lebur dengan alat hotstage mikroskop bahwa terjadi perubahan jarak lebur pada berbagai perbandingan sistem dispersi padat. Hasil analisa spektroskopi infra merah menunjukkan tidak terjadi interaksi kimia antara dua komponen karena spektrum yang dihasilkan masih menunjukkan pola yang sama antara dispersi padat dan campuran fisika (Gambar. 6.).

Peningkatan kelarutan dan laju disolusi glibenklamida dari sistem dispersi padat dengan urea disebabkan oleh pengaruh solubilisasi dari urea karena secara teoritis partikel/ molekul glibenklamida dikelilingi oleh pembawa yang mudah larut sehingga membuat daya keterbasahan partikel lebih baik saat berkontak dengan air/ medium disolusi, gejala yang sama juga telah dilaporkan pada triamtere, ibuprofen dan diazepam (Gines, *et al.*, 1994). Selain itu fenomena yang ikut berkontribusi pada peningkatan pelarutan glibenklamida dalam sistem dispersi padat adalah terjadi amorfisasi glibenklamida dalam pembawa, molekul zat aktif amorf memiliki energi tinggi yang menunjukkan keunggulan antara lain meningkatkan laju disolusi dan ketersediaan hayati. Pembawa yang telah banyak dipergunakan dalam sisitem dispersi padat antara lain , PEG, Povidone, Urea, Polivinil alkohol dan polimer turunan selulosa. Meskipun zat aktif amorf lebih mudah larut dibandingkan bentuk kristalin, tapi tidak stabil secara fisika dan selama penyimpanan dapat terjadi kristalisasi kembali tanpa diprediksi (Sundani, 2005; Vasanthavada, *et al.*, 2005).

## KESIMPULAN DAN SARAN

### 6.1. Kesimpulan

Hasil penelitian dapat diambil kesimpulan bahwa metode sistem dispersi padat yang dibuat dengan teknik pelarutan antara glibenklamida-urea dapat meningkatkan kelarutan dan laju disolusi glibenklamida yang disebabkan oleh peningkatan daya keterbasahan serbuk dan terjadi susunan amorf dalam pembawa.

### 6.2. Saran

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan, disarankan untuk mengamati interaksi fisika yang terjadi antara interaksi fisik yang terjadi antara pembawa dan zat aktif dan mengevaluasi pengaruh lingkungan seperti suhu dan lembab terhadap pertumbuhan kristal glibenklamida dalam pembawa, karena senyawa amorf cenderung tidak stabil dan mudah mengalami transformasi menjadi bentuk kristal.