

ARTIKEL PENELITIAN
DANA SPP/DPP UNAND TAHUN 2003
Kontrak No. 09/LP-UA/SPP-DPP/K/V/2003

PENGEMBANGAN SEDIAAN BIOADHESIF SALUR CERNA
GLIBENKLAMIDA

OLEH

ERIZAL, S.Si., M.Si., Apt

FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM



DEPARTEMEN PENDIDIKAN NASIONAL
LEMBAGA PENELITIAN UNIV. ANDALAS
PADANG, 2003

ABSTRAK

Telah diteliti sediaan lepas lambat glibenklamida dengan sistem mukoadhesif yang mengandung dispersi padat glibenklamida dalam PVP K-30 dan kombinasi polimer Carbopol 934P dengan Metolose 90 SH 100.000. Uji bioadhesif *in vitro* menunjukkan granul yang mengandung beberapa kombinasi polimer Carbopol 934P dengan Metolose 90 SH 100.000 melekat kuat pada mukosa lambung dan usus kelinci. Hasil uji disolusi granul mukoadhesif tersebut relatif memperlambat pelepasan glibenklamida dibandingkan terhadap granul kontrol.

ABSTRACT

The extended release dosage form of glibenclamide by mucoadhesive system of solid dispersion of glibenclamide in PVP K-30 and combination of polymer Carbopol 934P with Metolose 90 SH 100.000 had been studied. *In vitro* bioadhesive test showed that granule containing several combination of polymer Carbopol 934P with Metolose 90 SH 100.000 strongly adhered to rabbit stomach and intestine mucose. Dissolution test of the mucoadhesive granule relatively sustained the release of glibenclamide compared to that of control.

PENDAHULUAN

Suatu sistem penghantaran obat yang ideal adalah dapat diberikan cukup satu kali untuk keseluruhan periode pengobatan, menghasilkan kadar efektif yang konstan (tanpa fluktuasi yang berarti) dan dapat menghantarkan obat langsung ke sasaran. Sampai saat ini sistem yang ideal tersebut belum bisa dicapai, terutama yang diberikan melalui rute oral, sehingga obat harus tetap diberikan dalam dosis ganda. Meskipun demikian, penelitian terus dilakukan untuk mendapatkan sistem penghantaran obat yang ideal tersebut, khususnya dalam mengurangi frekwensi pemberian serta mempertahankan kadar efektif obat yang konstan, sehingga dikembangkan suatu sistem penghantaran obat dengan kerja diperlama atau lepas lambat ("extended release drug delivery system")^(5,9).

Ada beberapa hambatan pada rute pemberian oral untuk merancang sistem penghantaran obat yang diperlama, yaitu (i) saluran cerna terdiri dari beberapa segmen yang memiliki sifat-sifat yang berbeda satu sama lain (pH, viskositas, gerakan, luas permukaan absorpsi, aliran darah dll), (ii) absorpsi yang cukup baik hanya dapat terjadi pada beberapa segmen saja (Seperti lambung dan usus halus), (iii) dalam keadaan normal waktu tinggal obat dalam setiap segmen terbatas. Hambatan-hambatan ini membatasi lama pelepasan obat yang diberikan serta menyulitkan dihasilkan kecepatan absorpsi obat yang konstan^(9,17).

Untuk mengatasi hambatan tersebut, saat ini telah dikembangkan suatu sistem penghantaran obat melalui rute oral dengan memperpanjang waktu tinggal dalam saluran cerna terutama waktu tinggal dalam lambung ("gastric residence time"). Dengan sistem ini dimungkinkan untuk memberikan periode pelepasan dan absorpsi yang lebih lama (lebih dari 12 jam) dan konstan (mendekati kinetika orde nol). Keuntungan lain adalah dapat meningkatkan ketersediaan hayati senyawa obat yang memiliki lokasi absorpsi spesifik⁽¹⁶⁾.

Salah satu upaya untuk memperlama waktu tinggal obat dalam saluran cerna adalah dengan sistem penghantaran mukoadhesif. Sistem ini memanfaatkan sifat-sifat bioadhesif dari berbagai polimer larut air, yang menunjukkan sifat melekat pada segmen saluran cerna yang dilapisi oleh mukus. Dengan demikian waktu tinggal sediaan obat dapat diperpanjang dalam saluran cerna, yang memungkinkan obat diabsorpsi dalam jangka waktu lama dan konstan^(2,16).

Pada penelitian ini digunakan glibenklamida sebagai model zat aktif yang berkhasiat antidiabetes. Zat aktif glibenklamida yang tidak larut air terlebih dulu dibuat sistem dispersi padat dengan PVP K-30 untuk meningkatkan kecepatan pelarutannya, kemudian sediaan mukoadhesif dibuat dalam bentuk granul menggunakan kombinasi polimer Carbopol 934P dan Metolose 90 SH 100.000.

METODE PENELITIAN

Alat dan Bahan

Glibenklamida (Kimia Farma), Glibenklamida BPFI (PPOM), Metolose 90 SH 100.000, PVP K-30, Carbopol 934P, Avicel PH 101, lem sianokrilat, kertas parafilm, asam klorida, natrium klorida, natrium hidroksida, kalium dihidrogen fosfat, etanol,

Aqua bidestilata, ammonium dihidrogenfosfat, metanol dan acetonitrile pro kromatografi.

Timbangan analitik (AG204), timbangan mikrogram (Sartorius), pengaduk magnetik, oven vakum, pompa peristaltik, alat uji kecepatan alir (Erweka tipe GDT), alat penetapan kadar air (Mettler LJ16), *analytical sieve shaker* (Retsch), alat uji bioadhesif *in vitro*, spektrofotometer UV/Vis (Beckman DU7500i), alat uji disolusi (Erweka DT 6), alat kromatografi cair kinerja tinggi (Hewlett Packard 1100), kolom kromatografi (Hypersil 5 um BDS C-18), ultrasonikator (Sonorex RK 1050), pH meter (Beckman $\Phi^{TM}50$), alat-alat gelas yang biasa digunakan dilaboratorium.

Pemeriksaan Mutu Bahan Aktif dan Bahan Eksipient

Pemeriksaan bahan aktif glibenklamida dilakukan sesuai dengan persyaratan didalam Farmakope Indonesia IV. Pemeriksaan PVP K-30, carbopol 934P dan metolose 90SH 100.000 dilakukan menurut *Handbook of Pharmaceutical Excipient* edisi kedua.

Preparasi Sistem Dispersi Padat Glibenklamida dengan PVP K-30.

Sistem dispersi padat dibuat dengan metoda pelarutan dengan perbandingan jumlah zat aktif dan PVP K-30 (1:5). Serbuk glibenklamida dan PVP K-30 dengan perbandingan tertentu dilarutkan dalam etanol absolut pada suhu 40-50°C sampai terbentuk larutan jernih. Larutan yang dihasilkan diuapkan pada oven vakum pada suhu lebih kurang 50°C selama 24 jam. Padatan yang dihasilkan dikerok dan digerus, kemudian dilewatkan pada ayakan mesh 100 (kurang dari 250 um) dan disimpan dalam desikator.⁽²¹⁾

Pembuatan Granul Mukoadhesif Glibenklamida

Granul mukoadhesif dibuat menggunakan dispersi padat glibenklamida dalam PVP K-30 (1:5) dan kombinasi polimer Carbopol 934P – Metolose 90SH 100.000 serta Avicel PH 101 secara granulasi basah dengan cairan penggranul air. Bahan-bahan dicampur dan digerus dalam mortir. Massa granul dilewatkan pada ayakan mesh 18, granul dikeringkan pada suhu 50°C selama 5 jam. Granul kering diayak kembali dengan ayakan mesh 20.

Formula Granul Mukoadhesif Glibenklamida

Komponen	Formula (%)				
	I	II	III	IV	Kontrol
Dispersi Padat 1:5	15,0	15,0	15,0	15,0	15,0
Carbopol 934P	12,5	10,0	7,5	5,0	-
Metolose 90SH	37,5	40,0	42,5	45,0	-
Avicel PH 101	35,0	35,0	35,0	35,0	85,0

Uji Bioadhesi secara In Vitro

Uji ini menggunakan jaringan mukosa lambung dan usus yang diisolasi dari kelinci putih. Jaringan lambung dibuka sepanjang lengkung kecil dan dicuci dalam 10 ml cairan lambung buatan. Usus halus dipotong secara lateral dan dicuci dalam 10 ml cairan usus buatan. Jaringan lambung berukuran kira-kira 2 cm² atau jaringan usus halus sepanjang 4 cm dilekatkan pada penyokong teflon kemudian ditempatkan pada sel silindris. Sejumlah 100 granul ditempatkan merata diatas mukosa lambung dan usus, granul dibiarkan berkontak dengan mukus selama 20 menit. Kemudian sel silindris diatur pada posisi kemiringan 45^o. Jaringan mukosa lambung dan usus dielusi dengan cairan lambung dan usus buatan selama 5 menit dengan kecepatan alir 22 ml/menit. Dan dihitung jumlah granul yang masih melekat pada jaringan. ⁽³⁾

Uji Wash Off (pembersihan)

Pengujian ini menggunakan alat uji disintegrasi. Jaringan lambung atau usus ditempelkan pada kaca objek dengan lem sianokrilat dan ujung jaringan dikunci dengan parafilm. Seratus granul ditempatkan merata pada mukosa lambung dan usus kelinci. Kaca digantungkan pada alat dan diatur gerakan naik turun secara lambat (30 kali per menit) dalam medium cairan lambung dan usus buatan suhu 37 °C. Pada selang waktu tertentu granul yang masih menempel pada jaringan dihitung. ⁽¹⁴⁾

Penetapan Profil Disolusi Glibenklamida dari Granul Mukoadhesif

Penentuan disolusi glibenklamida dari granul dilakukan menggunakan alat tipe 1 dalam medium air bebas karbondioksida. Suhu diatur 37 ± 0,5°C dengan kecepatan 100 putaran per menit. Sampel diambil pada jam 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8, 16, jam. Kadar glibenklamida yang terdisolusi ditetapkan secara metoda kromatografi cair kinerja tinggi. ^(5, 20)

Penetapan kadar glibenklamida secara kromatografi cair kinerja tinggi

Penetapan kadar glibenklamida dalam air secara kromatografi cair kinerja tinggi menggunakan fase diam kolom Hypersil (RP-18) dan fase gerak asetonitril-ammonium dihidrogen fosfat 0,05 M perbandingan 60 : 40 serta kecepatan aliran 1 ml/menit. Kadar diukur pada panjang gelombang 228 nm. Kurva kalibrasi dibuat dengan menyuntikkan 20 µL larutan dengan kadar 0,5; 1; 2; 3; 4; 6 µg/ml melalui injektor sehingga diperoleh luas daerah dibawah kurva puncak kromatogram. ⁽¹⁾

PEMBAHASAN

Pada tahap awal penelitian ini dilakukan pembuatan sistem dispersi padat glibenklamida dalam pembawa PVP K-30 dengan perbandingan jumlah zat aktif dan PVP K-30, yaitu 1:5 ⁽²¹⁾. Pembuatan sistem dispersi padat ini bertujuan untuk meningkatkan kecepatan melarut glibenklamida. Pada pemberian oral dosis tunggal hanya sekitar 45% yang diserap dan ketersediaan hayati sangat tergantung pada ukuran partikel. Peningkatan kelarutan dalam sistem dispersi padat terjadi karena pengurangan ukuran partikel zat aktif sampai pada tingkat minimum, efek solubilisasi dari pembawa larut air serta terbentuknya struktur amorf zat aktif dalam pembawa ^(8,12, 15).

Tahap selanjutnya yaitu pembuatan sediaan granul mukoadhesif secara granulasi basah. Pemberian sediaan mukoadhesif oral untuk saluran cerna dalam bentuk granul, pelet memberikan beberapa keuntungan, karena dapat menyebar rata pada daerah saluran cerna yang luas, sehingga menghindari pemaparan mukosa terhadap konsentrasi obat yang tinggi dengan resiko "dose dumping" lebih kecil. Partikel-partikel kecil memberikan antaraksi yang lebih baik dengan berbagai lipatan dan celah pada mukosa salur cerna⁽³⁾. Pada sediaan, disamping sifat mukoadhesif, juga diperlukan pengendalian pelepasan zat aktif dari sistem. Granul dibuat dengan kombinasi polimer Carbopol 934P dan Metolose 90SH 100.000, dimana Carbopol 934P merupakan polimer bioadhesif dan Metolose 90SH 100.000 sebagai matrik hidrofilik untuk mengontrol pelepasan zat aktif. Disamping itu kombinasi kedua polimer ini dapat mengembang dengan baik yang merupakan salah syarat untuk dapat terjadinya adhesi antara granul dengan mukosa saluran cerna.

Hasil uji bioadhesif secara *in vitro*, lebih dari 90% granul tetap melekat pada jaringan mukosa lambung dan mukosa usus kelinci setelah dielusi dengan cairan lambung dan cairan usus. Sedangkan pada granul kontrol jumlah yang melekat relatif kecil dibandingkan granul bioadhesif yaitu sekitar 59% dalam jaringan mukosa lambung dan 44% dalam jaringan mukosa usus. (Pada Tabel II. dan III.)

Evaluasi bioadhesif selanjutnya yaitu uji "wash off" yang juga menggunakan jaringan mukosa lambung dan mukosa usus kelinci memberikan hasil granul mukoadhesif melekat lebih kuat dibandingkan dengan granul kontrol, atau dengan kata lain dapat dinyatakan secara tak langsung daya tahan granul mukoadhesif lebih baik dibandingkan granul kontrol dalam hal melekat pada mukosa saluran cerna. Pengujian ini hanya dilakukan sampai 2 jam karena lebih dari 2 jam keutuhan jaringan mukosa tak layak lagi untuk pengujian selanjutnya. (Hasil pada Tabel IV dan V).

Dari evaluasi bioadhesif dapat dijelaskan bahwa mekanisme pelekatan granul mukoadhesif disebabkan cepatnya pengembangan dari granul dan terjadinya penetrasi polimer bioadhesif ke dalam celah permukaan jaringan serta interpenetrasi rantai bioadhesif dengan mukus. Polimer mukoadhesif Carbopol 934P dapat berinteraksi dengan glikoprotein mukus (mucin) melalui pembelitan rantai secara fisika yang diikuti pembentukan ikatan hidrogen dengan residu karbohidrat (seperti asam sialat, gugus sulfat) pada rantai oligosakarida yang menghasilkan pembentukan jaringan gel yang kuat. Dengan demikian granul dapat bertahan dalam saluran cerna untuk periode waktu yang lama^(10, 14, 13, 18).

Hasil uji disolusi granul dalam medium air bebas CO₂ selama 16 jam menunjukkan terjadinya penurunan pelepasan zat aktif dibandingkan dengan granul kontrol. Hal ini membuktikan bahwa selain bersifat mukoadhesif, kombinasi polimer yang digunakan juga dapat mengendalikan pelepasan zat aktif. Kombinasi polimer Carbopol 934P dan Metolose 90SH 100.000 setelah berkontak dengan medium akan mengalami pengembangan dan membentuk lapisan difusi gel yang menjadi sawar untuk pelepasan zat aktif. Hal ini disebabkan oleh sifat Metolose 90SH 100.000 sebagai matriks hidrofilik yang mengendalikan mekanisme pelepasan glibenklamida melalui proses difusi.

KESIMPULAN

Granul mukoadhesif dapat melekat kuat pada mukosa lambung dan usus kelinci secara *in vitro* dibandingkan dengan granul kontrol. Kombinasi polimer Carbopol 934P dan Metolose 90 SH 100.000 dapat memperlambat pelepasan glibenklamida dari granul.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kami tujukan kepada Lembaga Penelitian Universitas Andalas yang telah membiayai penelitian ini melalui Dana SPP/DPP Universitas Andalas Tahun anggaran 2003.

DAFTAR PUSTAKA

1. Adams, J. W., and Krueger, S., Specific and Sensitive High Performance Liquid Chromatographic Determination of Glyburide, **J. Pharm. Sci.**, 68(9), 1979, 1138-1140.
2. Ahuya, A., Khar, R. K., and Ali, J., Mucoadhesive Drug Delivery System, **Drug. Dev. Ind. Pharm.**, 23(5), 1997, 489-515.
3. Akiyama, Y., Naoki, N., Toshio, K., Shinichiro, H., and Hajime, T., *In vitro* and *in Vivo* Evaluation of Mucoadhesive Microspheres Prepared for the Gastrointestinal Tract Using Polyglycerol Ester of Fatty Acids and a Poly(acrylic acid) Derivative, **Pharm. Res.**, 12(3), 1995, 1037-1070.
4. American Society of Hospital Pharmacists, **American Hospital Formulary Drug Information**, American Society of Hospital Pharmacists Inc., Bethesda, 1999, 2741-2747.
5. Baker, R., **Controlled Release of Biologically Active Agents**, John Wiley and Sons Inc., New York, 1987, 4-12.
6. Banakar, U. V., **Pharmaceutical Dissolution Testing**, Marcel Dekker Inc., New York, 1992, 299-345.
7. Chien, Y. W., **Novel Drug Delivery System**, 2nd ed., Marcel Dekker Inc., New York, 1992, 139-177.
8. Chiou, W. L., and Riegelman, S., Pharmaceutical Applications of Solid Dispersion Systems, **J. Pharm. Sci.**, 60(9), 1971, 1281-1302.
9. Desphande, A. A., Rhodes, C. T., Shah, N. H., and Malick, A. W., Controlled Release Drug Delivery Systems for Prolonged Gastric Residence: An Overview, **Drug. Dev. Ind. Pharm.**, 22(6), 1996 531-539.
10. Duchêne, D., Touchard, F., and Peppas, N. A., Pharmaceutical and Medical Aspects of Bioadhesive Systems for Drug Administration, **Drug. Dev. Ind. Pharm.**, 14(2 & 3), 1988, 283-318.

11. Ditjen POM, Depkes R. I., **Farmakope Indonesia**, ed. 4, Departemen Kesehatan R. I., Jakarta, 1995.
12. Florey, K. (Ed.), **Analytical Profile of Drug Substances**, Vol. X, Academic Press Inc., New York, 1977
13. Kamath, K. R., and Park, K., **Mucosal Adhesive Preparations**, In: Swarbrick, J., and Boylan J. C., (Eds.), **Encyclopedia of Pharmaceutical Technology**, Vol. X, Marcel Dekker, New York, 1992.
14. Lenaerts, V., and Gurny, R., (Eds.), **Bioadhesive Drug Delivery System**, CRC Press., Boca Raton, 1990, 1-29.
15. Leuner, C., and Dressman, J., Improving Drug Solubility for Oral Delivery Using Solid Dispersions, **Eur. J. Pharm. Biopharm.**, 50, 2000, 47-60.
16. Longer, M. A., Ch'ng, H. S., and Robinson, J. R., Bioadhesive Polymers as Platforms for Oral Controlled Drug Delivery III: Oral Delivery of Chlorothiazide Using a Bioadhesive Polymers, **J. Pharm. Sci.**, 74(4), 1985, 406-411.
17. Robinson, J. R., and Lee, V. H. L., (Eds.), **Controlled Drug Delivery – Fundamental and Application**, 2nd ed., Marcel Dekker Inc., New York, 1987, 373-420.
18. Singla, A. K., Chawla, M., Singh, A., Potential Applications of Carbomer in Oral Mucoadhesive Controlled Drug Delivery System: A Review, **Drug. Dev. Ind. Pharm.**, 26(9), 2000, 913-924.
19. United States Pharmacopeial Convention, **The United States of Pharmacopeia**, 25th ed., and **The National Formulary**, 20th ed., The United States Pharmacopeial Convention Inc., Rockville, 2002, 2186-2188.
20. Wade, A., and Paul, J. W., (Eds.), **Handbook of Pharmaceutical Excipient**, 2nd ed., American Pharmaceutical Association Inc., Washington, 1994, 71-75, 229-232, 392-399.
21. Erizal, Agoes, G., Sasanti T.D., Studi Sistem Dispersi Padat Glibenklamida dalam Polivinil Prolidon K-30, **J. Sains dan Teknologi Farmasi**, 8 (1), 2003.