Jurnal Sains dan Teknologi Farmasi, Vol. 8, No. 1, 2003, 1 – 6
Akreditasi Dikti Depdiknas RI No. 69/DIKTI/Kep/2000

ISSN : 1410-0177

Studi Sistem Dispersi Padat Glibenklamida Dalam Polivinil Pirolidon K-30

Erizal[1*], Goeswin Agoes[2], Sasanti T. D.[2]
[1] *Jurusan Farmasi FMIPA Universitas Andalas*
[2] *Departemen Farmasi Institut Teknologi Bandung*

Diterima : 15 Januari 2003, Disetujui : 25 Maret 2003

Abstract

A Solid dispersion of Glibenclamide were prepared by solvent evaporation method using polyvinyl pyrrolidone K-30 as dispersion carrier. The solid dispersion was characterized by powder X-ray diffraction analysis, differential scanning calorimetry (DSC), Fourier-transform infrared spectroscopy and dissolution rate test. The X-ray diffraction pattern indicated that the dispersion had an amorphous nature as compared to the crystalline drug. The melting endothermic peak of glibenclamide was eliminated in the DSC thermogram of dispersions. The solid dispersions prepared in this study were found to have higher dissolution rates compared to intact glibenclamide.

Keywords : Sistem dispersi padat, glibenklamida, polivinil pirolidon K-30

Pendahuluan

Kelarutan merupakan salah satu sifat fisikokimia 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 yang rendah dan kecepatan disolusi merupakan tahap penentu (*rate-limiting step*) pada proses absorpsi obat (Rácz, 1989; Shargel & Yu, 1999; Leuner & Dressman 2000).

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

Corresponding author : Telp. 62-751-71682, Fax. 62-751-73118
E-mail : eri_fana@yahoo.com

Peningkatan laju disolusi sistem dispersi padat disebabkan terjadinya pengurangan ukuran partikel obat, pengaruh solubilisasi pembawa, peningkatan daya keterbasahan dan pembentukan sistem dispersi yang metastabil (Chiou & Riegelman 1971).

Glibenklamida merupakan obat hipoglikemi oral golongan sulfonilurea yang praktis tidak larut dalam air. Dari studi terdahulu telah dilakukan penelitian untuk meningkatkan laju disolusi glibenklamida dengan pembentukan kompleks inklusi dengan β-siklodekstrin dan pembentukan dispersi padat dalam PEG 4000 dan 6000 (Sanghavi *et al*, 1994; Betageri *et al*, 1996). Oleh karena itu dalam studi ini dicoba untuk membuat dispersi padat dengan menggunakan PVP sebagai pembawa dengan memvariasikan berat PVP dan melakukan karakterisasi sistem dengan analisis pola difraksi sinar-X, analisis thermal DSC, analisis spektroskopi inframerah dan uji kecepatan disolusi serbuk.

Metode Penelitian

Alat dan Bahan

Alat-alat yang digunakan adalah Timbangan analitik (AG204), timbangan mikrogram (Sartorius), pengaduk magnetik, oven vakum, spektrofotometer UV/Vis (Beckman DU 7500i), alat uji disolusi (Erweka DT 6), alat kromatografi cair kinerja tinggi (Hewlett Packard 1100), kolom kromatografi (Hypersil 5 um ODS C-18), ultrasonikator (Sonorex RK 1050), pH meter (Beckman

Φ^{TM}50), spektrofotometer inframerah (FTIR-Shimadzu 8501), difraktometer (Diano tipe 2100 E), *Differential Scanning Calorimetry* (Perkin Elmer) dan alat-alat gelas yang biasa digunakan di laboratorium.

Bahan-bahan yang digunakan glibenklamida (Kimia Farma), glibenklamida BPFI (PPOM), Plasdone K-30 (ISP. Inc), etanol p.a, aqua bidestilata, ammonium dihidrogenfosfat, metanol dan acetonitrile pro kromatografi.

Pembuatan Sistem Dispersi Padat

Sistem dispersi padat dibuat dengan metoda pelarutan dengan memvariasikan jumlah PVP K-30 dengan perbandingan 1:1, 1:5, 1:10, 1:15. 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 µm) dan disimpan dalam desikator.

Penetapan Pola Difraksi Sinar X

Penetapan pola difraksi sinar X serbuk dispersi padat glibenklamida dilakukan dengan menggunakan difraktometer (Diano tipe 2100 E). Kondisi pengukuran sebagai berikut, sumber Cu Kα, voltase 45 kV, arus 25 mA dan kecepatan scanning 0,05°/ detik.

Analisis Thermal "Differential Scanning Calorimetry"

Analisis dilakukan menggunakan alat differential scanning calorimeter. Suhu pemanasan dimulai dari 50 sampai 250°C, dengan kecepatan pemanasan 10°C per menit.

Analisis Spektroskopi Inframerah Dispersi Padat

Pembuatan spektrum inframerah serbuk dispersi padat glibenklamida dalam PVP K-30 dilakukan dengan mendispersikan sampel pada pelet KBr yang dikempa dengan tekanan tinggi. Kemudian diukur persen transmitan dari bilangan gelombang 400 – 4000 cm^{-1}.

Penetapan Disolusi Glibenklamida dari Dispersi Padat

Penetapan disolusi serbuk dispersi padat menggunakan alat disolusi tipe I, medium air bebas karbondioksida 900 ml dan kecepatan putaran keranjang 100 rpm serta suhu medium pada 37 ± 0,5 °C. Sampel diambil setelah 5, 10, 20, 30, 45, 60 menit. Kadar yang terdisolusi ditetapkan dengan metoda kromatografi cair kinerja tinggi.

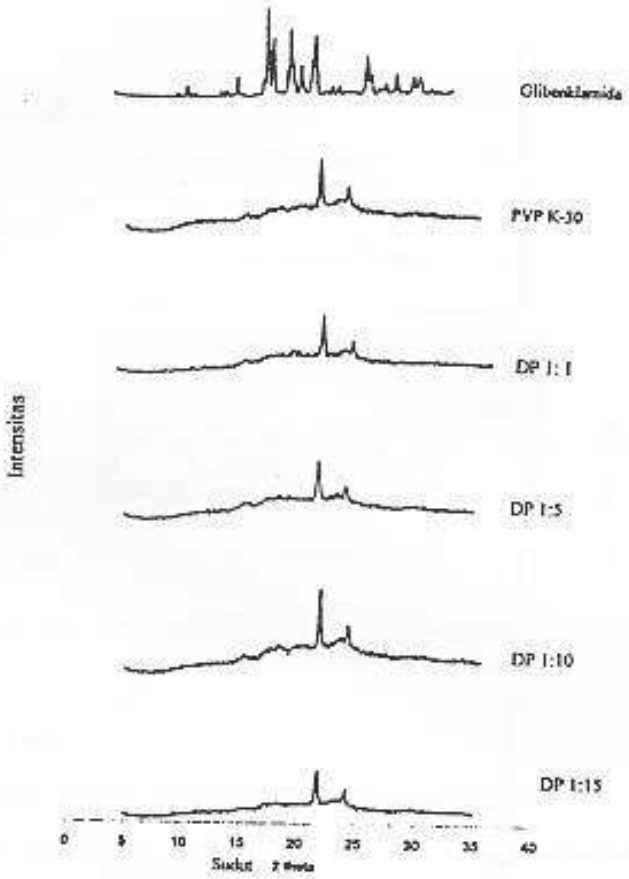
Kondisi Penetapan kadar glibenklamida dalam air secara kromatografi cair kinerja tinggi menggunakan fase diam kolom Hypersil (RP-18) dan fase gerak asetonitril-ammonium dihidrogen fosfat 0,05 M perbandingan 60 : 40 serta kecepatan aliran 1 ml/menit. Kadar diukur pada panjang gelombang 228 nm (Adam & Krueger, 1979).

Hasil dan Diskusi

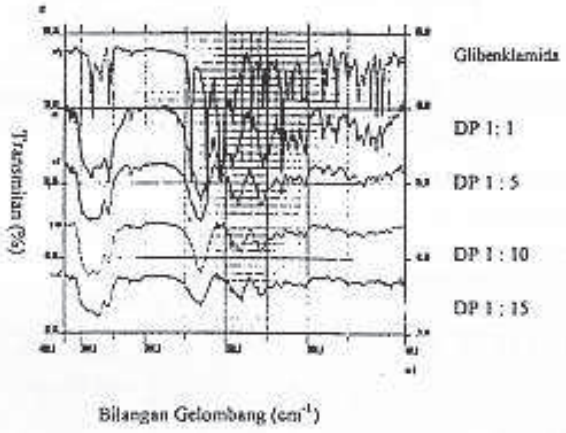
Pembuatan sistem dispersi padat ini bertujuan untuk memodifikasi kelarutan glibenklamida. Pada pemberian oral dosis tunggal hanya sekitar 45% yang diserap dan ketersediaan hayati glibenklamida sangat tergantung pada ukuran partikel (Florey, 1977). Peningkatan kelarutan dalam sistem dispersi padat terjadi karena pengurangan ukuran partikel zat aktif sampai pada tingkat molekular, efek solubilisasi dari pembawa larut air serta terbentuknya struktur amorf zat aktif dalam pembawa. Dispersi padat dibuat dengan metoda pelarutan dengan pelarut etanol absolut, karena etanol dapat melarutkan/mendispersikan pembawa dan obat, selain itu etanol mudah menguap dan relatif tidak toksik dibandingkan pelarut organik lainnya (Leuner & Dressman, 2000).

Gambar.1 menunjukkan difraktogram sinar-X serbuk glibenklamida, polivinil pirolidon K-30 (PVP K-30) dan sistem dispersi padat pada berbagai rasio berat PVP K-30. Pola difraksi sinar-X glibenklamida memperlihatkan derjat kristalinitas yang tinggi karena adanya sejumlah puncak-puncak yang khas pada difraktogram. Sedangkan pada pola difraksi sinar-X PVP K-30 terlihat dua puncak pada daerah 22^0 dan 24^0 yang menunjukkan bahwa PVP K-30 bersifat semi kristalin karena ada bagian yang teratur dan tidak teratur dalam rantai polimer tersebut. Pada difraktogram sinar-X sistem dispersi padat terlihat tidak adanya puncak-puncak kristal dari glibenklamida. Dari data ini diduga terbentuk larutan padat amorf glibenklamida dalam pembawa PVP, dimana molekul glibenklamida terdispersi secara molekular dan tidak beraturan diantara susunan molekul-molekul pembawa PVP K-30. Hasil ini juga diperkuat oleh data spektrum inframerah serbuk dispersi padat (Gambar.2) yang menunjukkan intensitas puncak-puncak transmitan makin lemah dengan bertambahnya jumlah PVP K-30 (mendekati bentuk halo amorf), berbeda dengan spektrum serbuk glibenklamida yang menunjukkan puncak-puncak tajam (Halim *et al*, 1997; Leuner & Dressman, 2000).

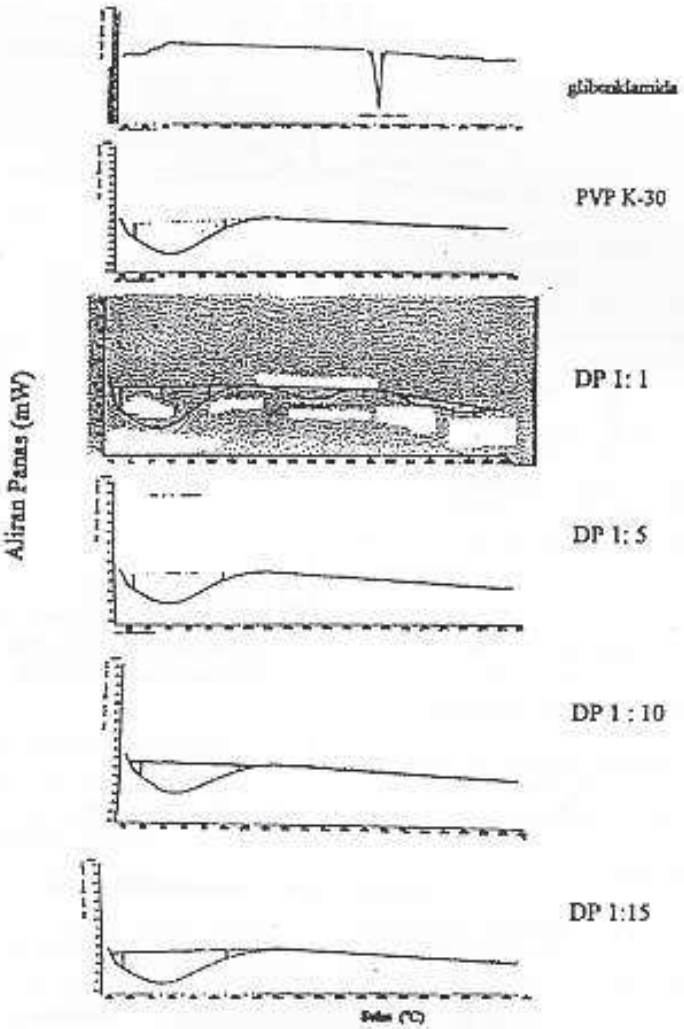
Hasil analisis thermal differential scanning calorimetry (Gambar.3) menunjukkan glibenklamida mempunyai puncak endotermis pada 175 °C (titik leleh). Pada dispersi padat glibenklamida dalam PVP K-30 (1:1) puncak endotermis agak lebar dan bergeser ke temperatur rendah sekitar 150°C, sedangkan pada perbandingan PVP K-30 yang lebih besar puncak endotermis glibenklamida tidak teramati lagi. Data analisis thermal differential scanning calorimetry ini memperkuat hasil difraksi sinar X bahwa terbentuk susunan amorf glibenklamida dalam pembawa PVP K-30.



Gambar 1. Difraktogram sinar X sistem dispersi padat



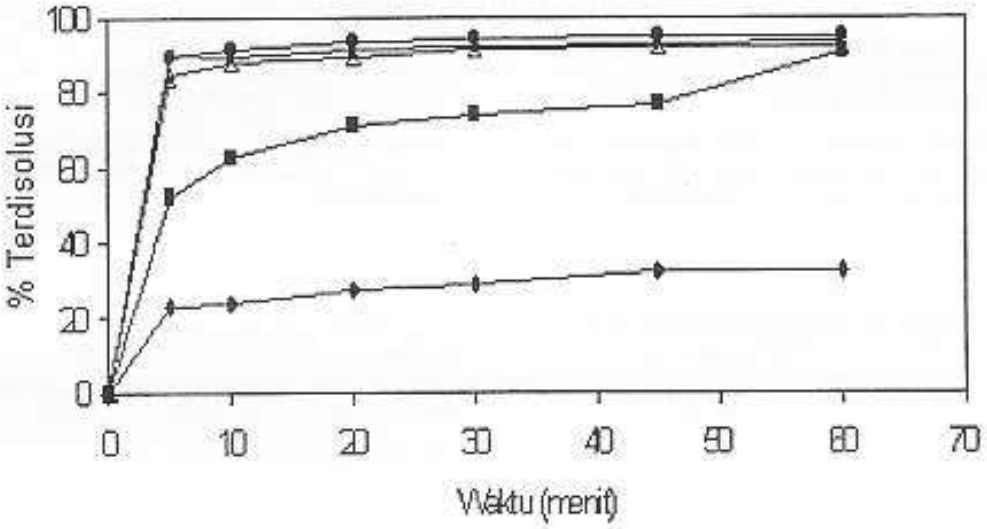
Gambar 2 : Spektrum inframerah dispersi padat glibenklamida dalam PVP K-30



Gambar. 3 Kurva "differential scanning calorimetry" dispersi padat glibenklamida dalam PVP K-30.

Tabel. 1 Hasil Uji Disolusi Dispersi Padat Glibenklamida dalam PVP K-30

Waktu (menit)	% Glibenklamida yang Terdisolusi				
	Glibenklamida	DP 1:1	DP 1:5	DP 1:10	DP 1:15
0	00,00 ± 0,00	00,00 ± 0,00	00,00 ± 0,00	00,00 ± 0,00	00,00 ± 0,00
5	23,23 ± 1,84	52,27 ± 0,57	89,34 ± 2,96	84,12 ± 0,55	89,96 ±2,16
10	23,98 ± 0,55	62,68 ± 3,67	91,42 ± 1,24	87,73 ± 3,04	89,65 ±1,32
20	27,13 ± 3,24	71,22 ± 1,23	93,30 ± 1,09	89,75 ± 1,86	91,82 ± 1,75
30	28,76 ± 1,44	73,97 ± 1,55	94,64 ± 1,34	91,66 ± 1,73	92,21 ± 2,44
45	32,26 ± 0,52	76,58 ± 2,61	95,13 ± 1,64	92,07 ± 0,19	92,99 ± 2,18
60	32,18 ± 0,88	90,83 ± 1,11	95,20 ± 0,26	92,27 ± 1,22	93,39 ± 2,40



Gambar. 4 Profil disolusi dispersi padat glibenklamida dalam PVP K-30

Keterangan :
♦ = Glibenklamida
■ = DP 1:1
● = DP 1:5
▲ = DP 1:10
* = DP 1:15

Hasil uji disolusi serbuk glibenklamida dan sistem dispersi padat (Tabel I dan Gambar 4.) menunjukkan bahwa semua perbandingan dispersi padat glibenklamida dalam PVP K-30 memberikan laju disolusi yang lebih tinggi dibandingkan dengan serbuk glibenklamida. Peningkatan laju disolusi yang optimal pada perbandingan 1:5, penambahan jumlah PVP lebih lanjut tidak meningkatkan kecepatan disolusi secara bermakna. Hal ini diduga PVP meningkatkan viskositas dan ketebalan lapisan difusi. Dispersi padat glibenklamida dalam PVP 1:1 terdisolusi lebih lambat daripada dispersi padat dengan perbandingan yang lebih besar, hal ini disebabkan serbuk kristal glibenklamida tidak seluruhnya terlarut dalam pembawa PVP K-30 setelah sistem diuapkan.

Kesimpulan

Sistem Sistem dispersi padat glibenklamida dalam PVP K-30 dapat meningkatkan laju disolusi glibenklamida. Peningkatan laju disolusi paling besar diperoleh pada dispersi padat dengan pebandingan glibenklamida dalam PVP K-30 (1:5).

Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan terima kasih yang tulus kepada Dr. Melia Laniwati dari Departemen Teknik Kimia ITB atas bantuannya membuatkan difraktogram sinar-X .

Daftar Pustaka

Adams. J. W and Krueger. S, 1979, Specific and Sensitive High Performance Liquid Chromatograhic Determination of Glyburide, *J. Pharm. Scl*, 68 (9), 1138-1140.

Abdou, H. M., 1989, *Dissolution, Bioavailibility & Bioequivalence*, Mack Publ. Co., Easton.

Betageri, G. V., and Makarla, K. R., 1996, Characterization of Glyburide-Polyethylene Glycol Solid Dispersions, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 22(7), , 731-734.

Chiou., W.L and Riegelman., S., 1971, Pharmaceutical Applications of Solid Dispersion Systems, *J. Pharm. Sci*, 60 (9), , 1281-1302

Florey, K. (Ed.), 1977, *Analytical Profile of Drug Substances*, Vol X, Academic Press Inc., New York, 338-355.

Halim, A., Salman, dan Erizal, 1997, Profil Ketersediaan Hayati Sistem Dispersi Padat Furosemida-PVP, *J. Sains Tek. Far.*, 2 (2), 36-48.

Leuner., C and Dressman., J., 2000, Improving Drug Solubility for Oral Delivery Using Solid Dispersions., *Eur. J. Pharm. Biopharm*, 50, , 47-60.

Rácz, I., 1989, *Drug Formulation*, John Wiley and Sons New York, 323-335.

Sanghavi, N. M., Venkatesh, H., and Tandel, V., 1994, Solubilization of Glibenclamide with ß-Cyclodextrin and Its Derivatives, *Drug Dev. Ind. Pharm*, 20 (7), 1275-1283.

Shargel, L., and Yu, A., 1999, *Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics*, 4th Ed. Appleton & Lange, 130-131.