

DAFTAR ISI

	Halaman
KATA PENGANTAR	iii
DAFTAR ISI	v
DAFTAR LAMPIRAN	vii
DAFTAR GAMBAR	viii
DAFTAR TABEL	ix
ABSTRAK	i
ABSTRACT	ii
PENDAHULUAN	1
BAB	
I TINJAUAN PUSTAKA	4
1.1 Tinjauan Bahan Aktif dan Koformer	4
1.1.1 Glimepirid (GMP)	4
1.1.2 Asam Sitrat (AST)	5
1.2 Kokristal	5
1.3 Skrining Pembentukan Kokristal	7
1.3.1 Teknik pelarutan	7
1.3.2 Teknik peleburan (<i>Melting Tehnique</i>)	8
1.3.3 Teknik penggilingan (<i>Grinding Tehnique</i>)	9
1.4 Karakterisasi Kokristal	9
1.4.1 Difraksi sinar X	10
1.4.2 Analisis termal dengan <i>Differential Scanning Calorimetry (DSC)</i>	11
1.4.3 Spektroskopi infra merah	12
1.5 Kelarutan	13
1.6 Disolusi	15
II METODE PENELITIAN	17
III ALAT DAN BAHAN	19
3.1 Alat	19
3.2 Bahan	19
IV PROSEDUR KERJA	20
4.1 Pemeriksaan Bahan Baku GMP	20
4.2 Pemeriksaan Karakteristik Fisik	20
4.3 Pembuatan Diagram Fasa Sistem Biner GMP-AST	20
4.4 Skrining Bahan Pelarut	21
4.5 Skrining Pembentukan Kokristal GMP-AST dengan Berbagai Teknik	21
4.5.1 Teknik pelarutan (<i>Solvent Evaporation Tehnique/SE</i>)	21
4.5.2 Teknik penggilingan padat kering (<i>Neat/Dry Grinding Tehnique/NG</i>)	22

4.5.3	Teknik penggilingan padat dengan penambahan sejumlah kecil pelarut (<i>Solvent Drop Grinding/SDG</i>)	22
4.6	Karakterisasi Sifat Fisikokimia dan Kristalografi Kokristal GMP-AST	22
4.6.1	Difraksi sinar X	22
4.6.2	Analisis termal (<i>Differential Scanning Calorimetry</i>)	22
4.6.3	Analisis gugus fungsi (spektrofotometer FT-IR)	23
4.7	Evaluasi Kinerja Kokristalisasi	23
4.7.1	Pembuatan larutan buffer fosfat pH 7,4	23
4.7.2	Pembuatan larutan induk GMP	23
4.7.3	Penentuan panjang gelombang maksimum GMP	23
4.7.4	Pembuatan kurva kalibrasi	24
4.7.5	Uji kelarutan	24
4.7.6	Uji disolusi	24
V	HASIL DAN PEMBAHASAN	25
5.1	Pemeriksaan Bahan Baku GMP	25
5.2	Pembuatan Diagram Fasa Sistem Biner GMP-AST	25
5.3	Skrining Bahan Pelarut	27
5.4	Skrining Pembentukan Kokristal GMP-AST dengan Berbagai Teknik	28
5.5	Karakterisasi Sifat Fisikokimia dan Kristalografi Kokristal GMP-AST	29
5.5.1	Difraksi sinar X	29
5.5.2	Analisis termal (<i>Differential Scanning Calorimetry</i>)	31
5.5.3	Analisis gugus fungsi (spektrofotometer FT-IR)	33
5.6	Evaluasi Kinerja Kokristalisasi	35
5.6.1	Uji kelarutan dan disolusi GMP-AST (1:1)	35
VI	KESIMPULAN DAN SARAN	38
6.1	Kesimpulan	38
6.2	Saran	38
	DAFTAR PUSTAKA	39
	LAMPIRAN	42

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran		Halaman
1	Sertifikat hasil analisis GMP	42
2	Hasil pemeriksaan bahan baku glimepirid	43
3	Kurva kalibrasi	44
4	Uji kelarutan GMP-AST (1:1)	45
5	Data laju disolusi GMP-AST (1:1)	46
6	Profil laju disolusi	47



DAFTAR GAMBAR

Gambar		Halaman
I.1	Struktur glimepirid	4
I.2	Struktur asam sitrat	5
I.3	Ikatan hidrogen dalam kokristalisasi	7
II.1	Bagan alir penelitian	18
V.1	Diagram fasa sistem biner campuran fisik GMP dan AST ..	26
V.2	Difraktogram sinar X serbuk	30
V.3	Termogram DSC	32
V.4	Spektrum FT-IR	34
V.5	Profil laju disolusi	37
L.3.1	Kurva kalibrasi GMP	44
L.4.1	Profil uji kelarutan	45



DAFTAR TABEL

Tabel		Halaman
I.1	Istilah kelarutan	13
IV.1	Komposisi campuran biner GMP dan AST	20
V.1	Data rekapitulasi puncak endotermik campuran biner GMP-AST dengan analisis menggunakan DSC	26
V.2	Hasil uji kelarutan GMP-AST (1:1)	35
L.2	Hasil pemeriksaan bahan baku	43
L.3.1	Data serapan GMP pada berbagai konsentrasi pada λ 228 nm.	44
L.5	Data laju disolusi GMP-AST (1:1)	46



PENDAHULUAN

Kelarutan dan disolusi obat merupakan salah satu faktor yang mempengaruhi ketersediaan hayati obat. Ketersediaan hayati obat yang diberikan secara oral sangat bergantung terutama pada kelarutannya dalam saluran cerna dan permeabilitas obat melewati membran sel saluran cerna. Molekul obat harus berada dalam bentuk terlarut agar dapat ditransportasikan melewati membran biologi. Oleh karena itu, kelarutan dalam air yang rendah (kecil) dapat menunda atau membatasi absorpsi obat (Agoes, 2012). Peningkatan kelarutan dan disolusi saat ini semakin penting melihat kenyataan bahwa mayoritas obat tergolong dalam BCS kelas II, yaitu karbamazepin, trimetropin, dan lain-lain. Salah satu obat yang memiliki kelarutan yang rendah adalah glimepirid.

Glimepirid (GMP) merupakan salah satu obat antidiabetika oral golongan sulfonilurea generasi ketiga yang memiliki mekanisme kerja utama menurunkan glukosa darah dengan cara meningkatkan pelepasan insulin dari sel β pankreas. Akhir-akhir ini, penggunaan glimepirid semakin meningkat karena kelebihanannya, yaitu dosis terapi yang rendah dan resiko timbulnya efek hipoglikemia yang lebih rendah dibandingkan dengan golongan sulfonilurea lainnya (Harahap *et al*, 2006). Hal ini disebabkan oleh kelarutan GMP yang praktis tidak larut dalam air dan sangat hidrofobik, yang berpengaruh pada laju disolusi dan bioavailabilitasnya.

Berbagai teknik untuk meningkatkan kelarutan dan laju disolusi obat yang banyak dilakukan adalah dengan pembuatan dispersi padat, pembentukan prodrug, kompleks inklusi obat dengan pembawa siklodekstrin, modifikasi senyawa

menjadi bentuk garam dan solvat, polimorfisme dan lain sebagainya. Salah satu cara yang menarik dan sederhana untuk meningkatkan kelarutan dan laju disolusi glimepirid adalah dengan metode kokristalisasi. Kokristalisasi merupakan metode yang didasarkan pada kombinasi bahan aktif farmasi (BAF) dengan zat pembentuk kokristal (koformer) yang saling berinteraksi melalui ikatan hidrogen dalam satu kisi kristal yang sama. Pembentukan kokristal dapat memperbaiki kelarutan, laju disolusi, bioavailabilitas dan stabilitas fisik obat.

Oleh karena itu, dalam penelitian ini akan dilakukan upaya peningkatan kelarutan dan laju disolusi GMP dengan metode kokristalisasi menggunakan asam sitrat (AST) sebagai koformer. Koformer yang digunakan harus inert secara farmakologi dan tidak toksik, dapat mudah larut dalam air, mampu berikatan secara non kovalen contohnya berinteraksi melalui ikatan hidrogen dengan obat, mampu meningkatkan kelarutan obat dalam air dan kompatibel secara kimia dengan obat. Pemilihan koformer didasarkan pada sifat kelarutannya dalam air, nilai pKa dan di lihat adanya peluang terbentuknya kisi kristal untuk membentuk ikatan hidrogen. Kokristal yang terbentuk diharapkan memiliki kelarutan yang lebih baik sehingga dapat meningkatkan laju disolusi dan ketersediaan hayati glimepirid yang diberikan secara oral.

Berdasarkan latar belakang diatas, maka dapat dibuat rumusan masalah sebagai berikut: 1. Bagaimana interaksi antara GMP dan AST?; 2. Bagaimana performa atau kinerja kokristalisasi GMP-AST terhadap kelarutan dan laju disolusi?

Adapun tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui interaksi yang terjadi antara GMP dan AST serta dapat mengetahui performa atau kinerja kokristalisasi GMP-AST terhadap kelarutan dan laju disolusi. Penelitian ini diharapkan dapat menambah pengetahuan mengenai upaya peningkatan kelarutan dan laju disolusi BAF melalui metode kokristalisasi khususnya GMP.

