

LAPORAN AKHIR PENELITIAN DOSEN MUDA



PRA-PERLAKUAN BAHAN BAKU OBAT GLIMPIRID DENGAN TEKNIK DISPERSI PADAT, MODIFIKASI POLIMORF DAN KOKRISTALISASI UNTUK MENINGKATKAN KELARUTAN DAN LAJU DISOLUSI

TIM PENGUSUL

Fitrianti Darusman, M.Si., Apt. (NIDN. 0408088109)

Sani Ega Priani, M.Si., Apt. (NIDN. 0421128301)

Dra. Livia Syafnir, M.Si. (NIDN. 0007056504)

Mega Al Fajri (NPM.10060311117)

Gina Nurhadijah (NPM.10060311169)

**LEMBAGA PENELITIAN DAN PENGABDIAN PADA MASYARAKAT
UNIVERSITAS ISLAM BANDUNG
SEPTEMBER 2015**

LEMBAR PENGESAHAN

Judul Penelitian Pra-Perlakuan Bahan Baku Obat Glimpirid dengan Teknik Dispersi Padat, Modifikasi Polimorf dan Kokristalisasi Untuk Meningkatkan Kelarutan dan Laju Disolusi

Ketua Peneliti :

- a. Nama lengkap : Fitrianti Darusman, M.Si., Apt.
- b. NIK : D.08.0.476
- c. NIDN : 0408088109
- d. Jabatan Fungsional : -
- e. Fakultas/Program Studi : MIPA/Farmasi
- f. Nomor HP : 08.182.182.84
- g. Alamat email : efit_bien@yahoo.com

Anggota Peneliti :

no	Nama Lengkap	NIDN/NPM	Fakultas/Program Studi
1	Sani Ega Priani, M.Si., Apt.	0421128301	MIPA/Farmasi
2	Dra. Livia Syafnir, M.Si.	0007056504	MIPA/Farmasi
3	Mega Al Fajri	10060311117	MIPA/Farmasi
4	Gina Nurhadijah	10060311169	MIPA/Farmasi

Bandung, 14 September 2015

Mengetahui,
Dekan Fakultas MIPA
Universitas Islam Bandung

Ketua Peneliti

Drs. H.M.Fajar Yusuf, M.Si
NIP.19561026198621001

Fitrianti Darusman, M.Si., Apt.
NIK. D.08.0.476

Mengetahui,
Ketua LPPM Universitas Islam Bandung

Prof.Dr.H.Edi Setiadi, SH., MH.
NIP. 195911101987031002

RINGKASAN

Glimepirid (GMP) adalah obat antidiabetik oral dari golongan sulfonilurea generasi ketiga yang mampu menurunkan kadar glukosa darah. GMP memiliki keunggulan penting dibandingkan dengan golongan sulfonilurea lainnya, yaitu dosisnya rendah, onset yang cepat, durasi kerja yang lama dan efek samping hipoglikemia yang kecil (Ammar, 2006). Namun GMP ini termasuk obat dalam BCS kelas II yang menunjukkan kecepatan absorpsi gastrointestinal yang lambat. 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 telah banyak dilaporkan diantaranya dengan pembuatan dispersi padat, modifikasi bentuk polimorf dan kokristalisasi.

Pada GMP, penelitian dalam upaya peningkatan kelarutan melalui metode dispersi padat telah dilakukan menggunakan matriks polimer polietilenglikol 20000 dan *gelucire* yang menunjukkan peningkatan profil disolusi dari GMP (Liu, 2000, dan Rana R.M, et.al., 2013). Modifikasi bentuk polimorf GMP, juga telah dilakukan pada penelitian sebelumnya dengan merubah GMP bentuk I menjadi bentuk II dengan metode rekristalisasi pada sistem etanol/air, dimana bentuk II terbukti memiliki kelarutan yang lebih tinggi dalam air (Bonfilio, dkk., 2011 dan Endo, dkk., 2003). Teknik kokristalisasi menggunakan koformer isonikotinamida juga terbukti dapat meningkatkan kelarutan GMP (Darusman, 2014).

Pada penelitian ini dilakukan pra-perlakuan bahan baku obat GMP yang diperoleh dari PT. Kimia Farma, Tbk. dengan teknik dispersi padat, modifikasi bentuk polimorf dan kokristalisasi menggunakan metode dan matriks yang berbeda dari penelitian sebelumnya. Pada teknik dispersi padat menggunakan metode penguapan pelarut (SE), peleburan (HM) dan pelarutan-peleburan (SM) dengan matriks polimer poloxamer 407 dan laktosa. Teknik modifikasi bentuk polimorf GMP dilakukan menggunakan metoda penggilingan kering (NG), penggilingan dengan tetesan pelarut (SDG) dan penguapan pelarut (SE) dengan pelarut aseton. Sedangkan teknik kokristalisasi menggunakan koformer dari golongan asam yaitu asam oksalat (OXA) dengan dilakukan menggunakan metoda penggilingan kering (NG), penggilingan dengan tetesan pelarut (SDG) dan penguapan pelarut (SE).

Karakterisasi fisika menggunakan instrumen DSC, PXRD dan SEM menunjukkan pola-pola berbeda antara GMP murni (sebelum perlakuan) dengan GMP hasil perlakuan tiap tekniknya. Hal ini mengindikasikan bahwa GMP hasil pra-perlakuan mengalami perubahan baik secara profil termal yakni perubahan suhu lebur, derajat kristalinitas yang lebih amorfus serta morfologi dengan habit kristal dan ukuran partikel yang berubah. Perubahan ini akan mempengaruhi sifat kelarutan dan disolusi dari GMP yang terbukti pada uji performa/kinerja hasil pra-perlakuan GMP.

Uji performa/kinerja hasil pra-perlakuan menunjukkan semua teknik terbukti meningkatkan kelarutan dan disolusi bahan baku obat GMP. Namun yang paling menunjukkan performa kelarutan dan disolusi terbaik adalah metode dispersi padat menggunakan polimer poloxamer 407 dan laktosa, dengan nilai kelarutan GMP dari 0,0174% naik menjadi 0,0726% (sekitar 4 kali) dan persentase disolusi pada menit ke-60 dari 31,39% naik menjadi 104,05%.

PRAKATA

Alhamdulillah, puji dan syukur dipanjatkan ke hadirat Allah SWT yang telah memberikan kesempatan dan segala kemudahan untuk melakukan penelitian dengan judul “Pra-Perlakuan Bahan Baku Obat Glimpirid dengan Teknik Dispersi Padat, Modifikasi Polimorf dan Kokristalisasi Untuk Meningkatkan Kelarutan dan Laju Disolusi” ini.

Ucapan terimakasih diucapkan kepada LPPM UNISBA yang telah membiayai penelitian, juga kepada semua pihak yang telah membantu terlaksananya penelitian ini.

Segala bentuk kritik dan saran yang konstruktif mengenai laporan kemajuan ini sangat diharapkan. Hasil penelitian ini juga semoga dapat bermanfaat bagi masyarakat dan perkembangan ilmu pengetahuan.

Bandung, September 2015

Tim Peneliti

DAFTAR ISI

LEMBAR PENGESAHAN.....	i
RINGKASAN.....	ii
PRAKATA.....	iii
DAFTAR ISI.....	iv
DAFTAR TABEL.....	v
DAFTAR GAMBAR.....	vi
DAFTAR LAMPIRAN.....	vii
BAB 1. PENDAHULUAN.....	1
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA.....	3
2.1. Tinjauan Bahan Baku Glimepirid (GMP)	3
2.2. Matriks Polimer dan Koformer.....	4
2.3. Dispersi Padat.....	6
2.4. Polimorfisme.....	6
2.5. Kokristalisasi.....	7
2.6. Metode Karakterisasi.....	7
2.7. Kelarutan dan Laju Disolusi.....	10
BAB 3. TUJUAN DAN MANFAAT PENELITIAN.....	12
BAB 4. METODE PENELITIAN.....	13
BAB 5. HASIL YANG DICAPAI.....	17
BAB 6. KESIMPULAN DAN SARAN.....	36
DAFTAR PUSTAKA.....	37
LAMPIRAN.....	39

DAFTAR TABEL

Tabel 5.1 Data persen kristalinitas dan amorfus GMP-OXA.....	29
Tabel 5.2 Data hasil uji kelarutan GMP teknik dispersi padat.....	32
Tabel 5.3 Data hasil uji kelarutan GMP teknik modifikasi polimorf.....	33
Tabel 5.4 Data hasil uji kelarutan GMP teknik kokristalisasi.....	34

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Struktur Kimia Glimpeirid (GMP)	3
Gambar 2.2 GMP bentuk I (kiri) dan II (kanan)	4
Gambar 2.3 Struktur Kimia Poloxamer 407 (P-407)	4
Gambar 2.4 Struktur Kimia Laktosa (L).....	5
Gambar 2.5 Struktur Kimia Asam Oksalat (OXA).....	5
Gambar 2.6 Skema Sederhana Instrumen PXR.....	9
Gambar 2.7 Diagram Komponen Utama Instrumen SEM.....	10
Gambar 4.1 Bagan Alir penelitian.....	16
Gambar 5.1 Termogram DSC Teknik Dispersi Padat GMP-PL.....	20
Gambar 5.2 Difraktogram PXR Teknik Dispersi Padat GMP-PL.....	21
Gambar 5.3 Mikrofoto SEM Teknik Dispersi Padat GMP-PL.....	23
Gambar 5.4 Mikrofoto SEM Modifikasi Polimorf GMP.....	24
Gambar 5.5 Difraktogram GMP Bentuk I dan II.....	25
Gambar 5.6 Difraktogram PXR Modifikasi Polimorf GMP.....	26
Gambar 5.7 Termogram DSC Modifikasi Polimorf GMP.....	27
Gambar 5.8 Termogram DSC Teknik Kokristalisasi GMP-OXA.....	28
Gambar 5.9 Difraktogram PXR Teknik Kokristalisasi GMP-OXA.....	29
Gambar 5.10 Mikrofoto SEM Teknik Kokristalisasi GMP-OXA.....	31
Gambar 5.11 Profil laju disolusi GMP teknik dispersi padat.....	32
Gambar 5.12 Profil laju disolusi GMP teknik modifikasi polimorf.....	34
Gambar 5.13 Profil laju disolusi GMP teknik kokristalisasi.....	35

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran A Hasil Pemeriksaan Bahan Baku GMP.....	36
Lampiran B Sertifikat analisis Bahan Baku GMP.....	37

BAB 1. PENDAHULUAN

Glimepirid (GMP) adalah obat antidiabetik oral dari golongan sulfonilurea generasi ketiga yang mampu menurunkan kadar glukosa darah. GMP memiliki keunggulan penting dibandingkan dengan golongan sulfonilurea lainnya, yaitu dosisnya rendah, onset yang cepat, durasi kerja yang lama dan efek samping hipoglikemia yang kecil (Ammar, 2006). Namun GMP ini termasuk obat dalam BCS kelas II yang menunjukkan kecepatan absorpsi gastrointestinal yang lambat. Hal ini disebabkan oleh kelarutan GMP yang praktis tidak larut dalam air dan sangat hidrofobik, yang berpengaruh pada laju disolusi dan bioavailabilitasnya. Kelarutan GMP sangat dipengaruhi oleh pH. Pada media air, GMP menunjukkan kelarutan yang sangat kecil yaitu $<0,00384$ mg/mL pada suhu 37°C . Sedangkan pada media dasar $\text{pH}>7$, kelarutan GMP sedikit meningkat hingga $0,02$ mg/mL (Frick A, et al. 1998; Chawdhary, 2004).

Berbagai teknik untuk meningkatkan kelarutan dan laju disolusi obat telah banyak dilaporkan diantaranya dengan pembuatan dispersi padat, modifikasi bentuk polimorf dan kokristalisasi.

Dispersi padat merupakan suatu campuran dari satu atau lebih bahan obat dalam suatu bahan pembawa/matriks padat yang inert yang mudah larut dalam air dengan cara mendispersikannya pada keadaan padat. Mekanisme peningkatan kelarutan dan disolusi obat yang sukar larut melalui teknik ini adalah dengan pengecilan ukuran partikel, efek solubilisasi dan hidrotropik dari matriks (Chiou dan Riegelman, 1971).

Polimorfisme adalah sifat/kemampuan dimana suatu senyawa obat memiliki lebih dari satu bentuk kristal. Polimorf mempunyai kandungan kimia yang sama, tetapi bentuk kristal yang berbeda. Perbedaan bentuk kristal ini menyebabkan sifat fisika yang berbeda seperti bobot jenis, suhu lebur, stabilitas, kelarutan dan laju disolusi. Dengan memodifikasi bentuk polimorf dapat memperbaiki atau meningkatkan kelarutan dan disolusi suatu obat yang sukar larut dalam air (Soewandhi, 2006).

Kokristalisasi merupakan teknik ini dapat meningkatkan kelarutan dan laju disolusi obat yang sukar larut, dalam bentuk padat, dengan menggabungkan dua

atau lebih komponen, dimana salah satunya bertindak sebagai *host* (tuan rumah) dan komponen lainnya bertindak sebagai *guest* (tamu) atau disebut juga *cocrystal former* (koformer), yang membentuk satu kristal secara bersama-sama melalui ikatan non kovalen. Teknik kokristalisasi ini dapat membentuk campuran eutektik sederhana, larutan padat (campuran kristal atau *solid solution*) dan senyawa molekular (fase kokristalin baru atau padatan kokristal).

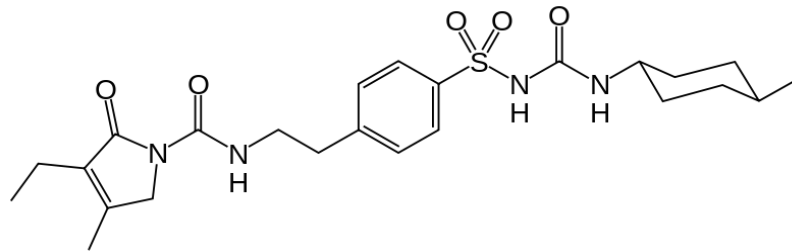
Pada GMP, penelitian dalam upaya peningkatan kelarutan melalui metode dispersi padat telah dilakukan menggunakan matriks polimer polietilenglikol 6000 dan *gelucire* yang menunjukkan peningkatan profil disolusi dari GMP (Liu, 2000, dan Rana R.M, et.al., 2013). Modifikasi bentuk polimorf GMP, juga telah dilakukan pada penelitian sebelumnya dengan merubah GMP bentuk I menjadi bentuk II dengan metode rekristalisasi pada sistem etanol/air, dimana bentuk II terbukti memiliki kelarutan yang lebih tinggi dalam air (Bonfilio, dkk., 2011 dan Endo, dkk., 2003). Teknik kokristalisasi menggunakan koformer isonikotinamida juga terbukti dapat meningkatkan kelarutan GMP (Darusman, 2014).

Pada penelitian ini dilakukan pra-perlakuan bahan baku obat GMP dengan teknik dispersi padat, modifikasi bentuk polimorf dan kokristalisasi menggunakan metode dan matriks yang berbeda dari penelitian sebelumnya. Pada teknik dispersi padat menggunakan metode penguapan pelarut (SE), peleburan (HM) dan pelarutan-peleburan (SM) dengan matriks polimer poloxamer 407 dan laktosa. Teknik modifikasi bentuk polimorf GMP dilakukan menggunakan metoda penggilingan kering (NG), penggilingan dengan tetesan pelarut (SDG) dan penguapan pelarut (SE) dengan pelarut aseton. Sedangkan teknik kokristalisasi menggunakan koformer dari golongan asam yaitu asam oksalat (OXA) dengan dilakukan menggunakan metoda penggilingan kering (NG), penggilingan dengan tetesan pelarut (SDG) dan penguapan pelarut (SE).

BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Tinjauan Bahan Baku Glimepirid (GMP)

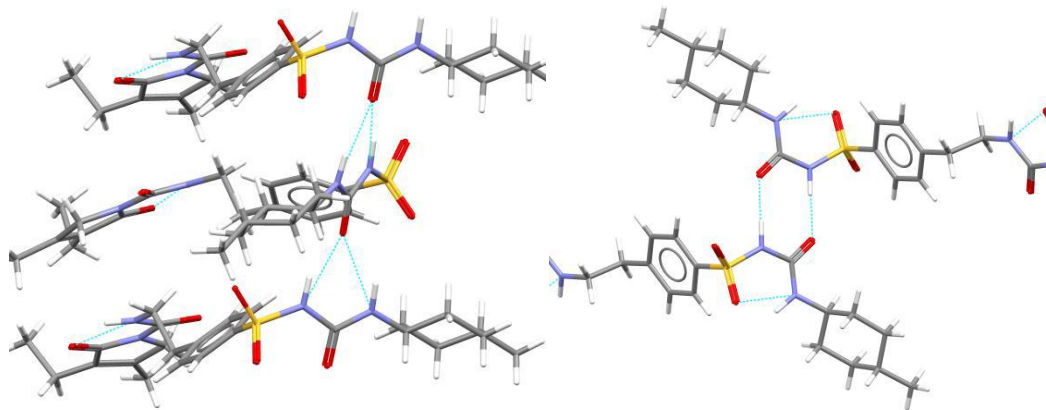
GMP merupakan generasi ketiga sulfonilurea yang digunakan dalam pengobatan diabetes melitus tipe II. Senyawa ini memiliki bobot molekul 490,617 dengan rumus molekul $C_{24}H_{34}N_4O_5S$. GMP mempunyai nama kimia 1H-Pyrrole - 1 - carboxamide, 3 - ethyl - 2,5 - dihydro - 4 - methyl - N - [2[4[[[(4methylcyclohexyl) 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 struktur kimia sebagai berikut (USP 30th Ed., 2007 ; Sweetman, 2007 ; Massimo, 2003) :



Gambar 2.1

Struktur Kimia GMP (USP 30th Ed., 2007)

Senyawa ini berupa serbuk kristalin putih, tidak berbau, titik lebur 207°C , bersifat asam lemah (pK_a 6,2). GMP termasuk ke dalam obat kelas II dalam *Biopharmaceutical Classification System* (BCS), dimana obat ini memiliki kelarutan rendah dan permeabilitas tinggi (Biswal dkk., 2009). GMP praktis tidak larut dalam air, sukar larut dalam metanol, etanol, etil asetat, dan aseton, agak sukar larut dalam diklormetan, larut dalam dimetilformamida (Sweetman, 2007). GMP memiliki dua bentuk polimorfisme, yaitu GMP bentuk I dan II (ESI, 2013). Paket kristal GMP bentuk I terdiri dari 3 molekul GMP dengan sistem kristal ortorombik, sedangkan GMP bentuk II terdiri dari 2 molekul GMP dengan sistem kristal monoklin (Iwata, dkk., 1997).



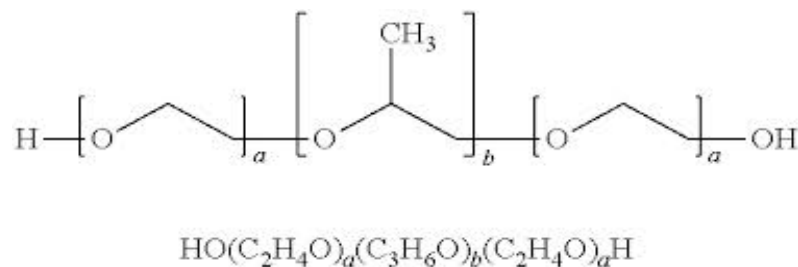
Gambar 2.2

GMP bentuk I (kiri) dan II (kanan)

2.2. Tinjauan Matriks dan Koformer

2.2.1 Poloxamer 407 (P-407)

Serbuk putih atau hampir putih, bubuk lilin, serpihan. sangat larut dalam air dan dalam alkohol, praktis tidak larut dalam minyak bumi ringan (50°C-70°C). P-407 memiliki rumus kimia $\text{HO}(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_{101}(\text{C}_3\text{H}_6\text{O})_{56}(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_{101}\text{H}$, memiliki bobot molekul 12.154 g/mol, titik didih 53°C-57°C (The United State Pharmacopeial Convention 31th Ed.,2008).



Gambar 2.3

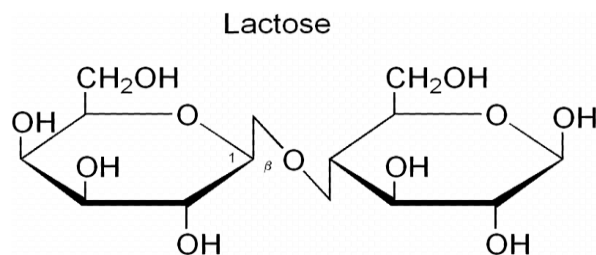
Struktur Kimia Poloxamer 407 (P-407)

(The United State Pharmacopeial Convention 31th Ed.,2008)

P-407 dilaporkan mampu berperan sebagai matriks pada dispersi padat. P-407 membentuk misel monomolekular. Kenaikan konsentrasi menyebabkan misel bergabung menjadi agregat dengan ukuran yang bervariasi, sehingga dapat meningkatkan kelarutan dalam air dan laju disolusinya akan semakin cepat (Wagh, et.al., 2012).

2.2.2 Laktosa (L)

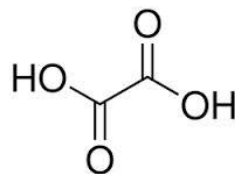
Serbuk atau masa hablur, keras, putih atau putih krem, tidak berbau dan rasa agak manis. Mudah (dan pelan – pelan) larut dalam air, dan lebih mudah larut dalam air mendidih, sangat sukar larut dalam etanol (95%) *P*, tidak larut dalam *klorofrom p* dan dalam *eter p*. Laktosa memiliki rumus kimia $C_{12}H_{22}O_{11}$ dengan bobot molekul 360,31 dan titik leleh $202^{\circ}C$ (Dirjen POM, 1995: 488).



Gambar 2.4
Struktur kimia laktosa (Dirjen POM, 1995)

2.2.3 Asam Oksalat (OXA)

OXA mempunyai rumus molekul $C_2H_2O_4$, berat molekul 90,03 g/mol dengan struktur kimia sebagai berikut :



Gambar 2.5
Struktur Kimia Asam Oksalat (OXA)

OXA berbentuk serbuk kristal berwarna putih atau tidak berwarna, tidak berbau. Memiliki titik leleh 182-191°C. Kelarutan dalam air 90 g/L pada 20°C, etanol 23,7 g/100 mL pada 15°C, dietil eter 1,4 g/100 mL pada 15°C, dengan pKa 1,25 atau 4,14. OXA memiliki dua bentuk kristal yaitu alfa dan beta (Wouters, et.al., 2012).

OXA dilaporkan mampu berperan sebagai bahan pembentuk kokristal (koformer) dengan kafein melalui pembentukan ikatan hidrogen yang kuat (Sekhon, 2009). OXA juga membentuk kokristal dengan parasetamol pada komposisi 1:1 dengan metode *liquid assisted grinding* (LAG) dan *slow evaporation* (SE) (Karki dkk., 2009; Bag dkk., 2011).

2.3 Dispersi Padat

Dispersi padat merupakan suatu campuran dari satu atau lebih bahan obat dalam suatu bahan pembawa yang inert atau matriks padat yang dilakukan dengan metode peleburan, metode pelarutan dan metode peleburan. Teknik ini dapat digunakan untuk memperoleh distribusi yang homogen obat dengan jumlah yang kecil, untuk menstabilkan obat, mendispersikan senyawa cair dan atau gas, dan formulasi obat lepas lambat (Chiou dan Riegelman, 1971).

Salah satu keunggulan sistem dispersi padat yang sering dimanfaatkan adalah kemampuannya dalam meningkatkan kecepatan disolusi obat yang sukar larut dalam air dengan cara mendispersikannya dalam pembawa yang mudah larut dalam air pada keadaan padat (Chiou dan Riegelman, 1971).

Peningkatan kecepatan disolusi sistem dispersi padat terjadi melalui berbagai cara, yaitu campuran eutektik sederhana, larutan padat, larutan gelas dan suspensi gelas, pengendapan amorf dalam pembawa kristal, dan pembentukan senyawa baru atau kompleks obat dengan pembawa (Chiou dan Riegelman, 1971).

2.4. Polimorfisme

Polimorfisme merupakan suatu zat kimia tunggal yang bisa ada dalam satu atau lebih bentuk kristal, dimana terdiri dari bentuk stabil dan metastabil. Pada obat, hanya ada satu bentuk zat aktif murni yang stabil pada tekanan dan suhu

tertentu sedangkan bentuk lainnya adalah metastabil. Penggunaan bentuk metastabil pada umumnya menghasilkan kelarutan dan laju disolusi yang lebih tinggi dibandingkan bentuk stabil untuk zat aktif yang sama (Ansel, 1989). Faktor yang mempengaruhi perubahan polimorfisme diantaranya suhu dan tekanan.

Penelitian mengenai perubahan polimorfisme dengan model obat karbamazepin, dilakukan dengan merubah bentuk III yang cenderung stabil menjadi bentuk I metastabil dengan pemanasan pada suhu 185°C selama 10 menit. Kemudian dibandingkan kelarutan bentuk I dan III tersebut dengan metode *supercritical* CO₂ yang diberikan perlakuan pada berbagai suhu dan tekanan. Hasilnya adalah terjadi peningkatan kelarutan yaitu bentuk I menjadi 2,8 x 10⁻⁵ mol/mol sedangkan bentuk III hanya 1,3 x 10⁻⁵ mol/mol pada suhu 55°C dan tekanan 350 bar, dimana peningkatan kelarutan sangat signifikan (Bettini et al, 2001).

2.5. Kokristalisasi

Kokristalisasi terjadi karena adanya interaksi fisika sistem biner antara dua atau lebih konstituen molekul yang terikat bersama-sama dalam kisi kristal melalui interaksi nonkovalen terutama ikatan hidrogen. Pembentukan kokristal melibatkan penggabungan zat aktif obat dengan molekul lain yang dapat diterima secara farmasi dalam sebuah kisi kristal. Agen kokristalisasi atau disebut juga dengan koformer untuk kokristalisasi dalam upaya peningkatan laju kelarutan harus memiliki sifat sebagai berikut, tidak toksik dan inert secara farmakologi, dapat mudah larut dalam air, mampu berikatan secara nonkovalen contohnya ikatan hidrogen dengan obat, mampu meningkatkan kelarutan obat dalam air, kompatibel secara kimia dengan obat dan tidak membentuk ikatan yang kompleks dengan obat.

Berdasarkan pada perilaku termalnya sejauh ini interaksi fisika sistem biner digolongkan ke dalam : campuran eutektik, larutan padat (kristal campuran) dan senyawa molekular (kokristal) (Davis dkk., 2004; Sjuib & Soewandhi, 1987).

2.6 Metode Karakterisasi

Metode yang umumnya digunakan dalam karakterisasi campuran biner atau kristal yaitu analisis termal dengan DSC (*Differential Scanning Calorimetry*)

difraktometri sinar-X serbuk dengan PXRD (*Powder X-Ray Powder Diffraction*), analisis gugus fungsi dengan FT-IR (*Fourier Transform-Infra Red*) dan mikroskopik dengan SEM (*Scanning Electron Microscope*).

2.6.1 Differential Scanning Calorimetry (DSC)

Metode analisis termal *Differential Scanning Calorimetry* (DSC) merupakan metode termal utama yang digunakan untuk mengkarakterisasi profil termal material padat dengan mengidentifikasi terjadinya transisi polimorfik, pelelehan, dan desolvasi atau dehidratasi yang ditunjukkan dengan puncak endotermik dan eksotermik pada termogram (Giron, 1995). DSC umum digunakan untuk mengkarakterisasi polimorf dan hidrat.

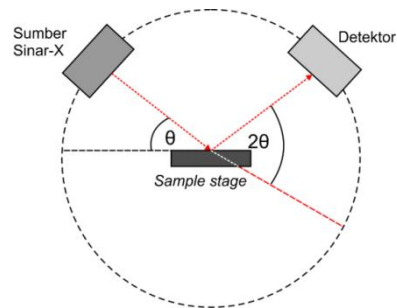
Instrumen DSC (*Differential Scanning Calorimetry*) memiliki dua *furnace* dan dua pinggan identik masing-masing untuk sampel dan pembanding. Kedua pinggan dipanaskan dengan laju pemanasan tertentu. Untuk menjaga laju pemanasan atau temperatur kedua sistem sama, pada saat terjadi proses endotermik seperti pelelehan dan dehidratasi, dibutuhkan aliran energi termal yang lebih tinggi pada sampel dibandingkan dengan pembanding. Sedangkan pada proses eksotermik seperti rekristalisasi, dibutuhkan aliran energi termal yang lebih rendah. Perbedaan antara aliran energi termal pada sampel dengan pembanding inilah yang dibuat plot sebagai fungsi temperatur atau waktu menjadi termogram DSC (Saunders dan Gabbott, 2011).

2.6.2 Powder X-Ray Powder Diffraction (PXRD)

Difraktometri sinar-X termasuk PXRD merupakan metode utama yang digunakan pada studi suatu polimorf atau solvatomorf. Difraktometri sinar-X umum digunakan untuk menentukan struktur kristal, evaluasi struktur polimorf atau solvatomorf, penentuan kristalinitas, dan studi transisi fasa. Pola difraksi atau difraktogram terdiri dari intensitas puncak pada sudut hamburan tertentu.

Instrumen PXRD terdiri atas sumber sinar-X, *sample stage*, detektor, dan sistem untuk mengubah sudut θ . Sampel ditembak dengan sinar-X dengan sudut θ dan berkas sinar yang dihamburkan akan dideteksi oleh detektor pada jarak 2θ .

Pengukuran dilakukan dengan meningkatkan nilai sudut θ dimana nilai sudut detektor tetap sebesar 2θ (Gambar 2.6).



Gambar 2.6 Skema sederhana instrumen PXRD

2.6.3. Fourier Transform-Infra Red (FT-IR)

Dua molekul senyawa yang berbeda struktur kimianya akan berbeda pada spektrum infra merahnya. Hal ini karena jenis ikatan yang berbeda akan menyebabkan perbedaan frekuensi vibrasinya. Walaupun jenis ikatannya sama tetapi berada dalam dua senyawa yang berbeda, maka frekuensi vibrasinya pun akan berbeda (karena kedua ikatan yang sama tersebut berada dalam lingkungan yang berbeda) (Harmita, 2006).

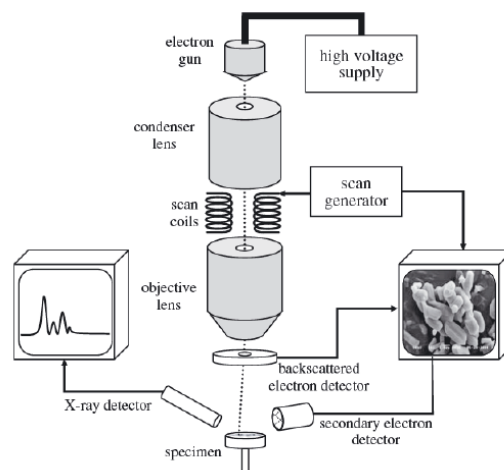
Biasanya dalam spektrum infra merah terdapat banyak puncak, artinya puncak yang ada jauh lebih banyak daripada puncak yang diharapkan dari vibrasi pokok, sehingga perlu diperhatikan letaknya (frekuensinya), bentuk (melebar atau tajam) dan intensitas (kuat atau lemah). Dengan demikian dapat dibedakan bentuk spektrum serapan dari zat yang satu dengan yang lainnya (Harmita, 2006).

FT-IR sering digunakan untuk karakterisasi interaksi obat-koformer di dalam kokristal. Interaksi dari radiasi elektromagnetik dengan resonansi vibrasi atau rotasi dalam struktur molekul merupakan mekanisme kerja alat ini. Data FT-IR dapat menghasilkan spektrum dari kokristal. Adanya perubahan bentuk spektrum serapan dapat dilihat dengan membandingkan spektrum serapan masing-masing obat dan koformer dengan kokristal yang dihasilkan. Hal yang dapat menyebabkan perubahan spektrum serapan adalah munculnya ikatan hidrogen pada kokristal, terutama untuk mengetahui konformasi dari kokristal yang dihasilkan dimana ikatan hidrogen pada gugus karbonil akan memperpanjang

ikatan C=O. Akibatnya kekuatan ikatan C=O berkurang, sehingga pita vibrasinya muncul pada frekuensi yang lebih rendah (Harmita, 2006).

2.6.4 Scanning Electron Microscope (SEM)

Scanning Electron Microscope (SEM) mampu menghasilkan karakteristik topografis suatu sampel seperti kekasaran permukaan, patahan atau kerusakan, dan bentuk kristal. SEM memungkinkan perbesaran hingga 250.000x yang dilakukan dengan mengubah tuas daerah yang dipindai. Skema komponen utama instrumen SEM ditunjukkan oleh Gambar 2.7 (Nichols dkk., 2011).



Gambar 2.7 Diagram komponen utama instrumen SEM (Nichols dkk., 2011).

2.7 Kelarutan dan Laju Disolusi

Kelarutan merupakan suatu sifat fisika-kimia yang penting dari suatu zat, terutama kelarutan dalam air. Suatu obat harus mempunyai kelarutan dalam air agar memberikan efek terapi. Agar suatu obat masuk ke sistem sirkulasi dan menghasilkan suatu efek terapeutik, pertama-tama obat harus berada dalam bentuk terlarut. Senyawa-senyawa yang relatif tidak larut seringkali menunjukkan absorpsi yang tidak sempurna. Jika kelarutan obat kurang dari yang diinginkan, maka harus dilakukan upaya untuk memperbaiki sifat kelarutannya. Metode untuk memperbaiki/membantu kelarutan tergantung pada sifat fisikokimia dari zat aktif obat dan tipe produk obat (Ansel, 1989).

Kelarutan didefinisikan dalam besaran kuantitatif sebagai konsentrasi zat terlarut dalam larutan jenuh pada temperatur tertentu, dan secara kualitatif didefinisikan sebagai interaksi spontan dari dua atau lebih zat untuk membentuk dispersi molekuler yang homogen (Martin, 1990).

Laju disolusi adalah jumlah obat yang terlarut per satuan luas per waktu (Shargel, 2005). Bila suatu obat dalam bentuk padat secara oral harus melarut dari bentuk padatnya menjadi bentuk terlarut dalam cairan saluran cerna.

Efektivitas dari suatu tablet dalam melepas zat aktif obat untuk absorpsi sistemik tergantung pada kecepatan disolusinya. Kecepatan disolusi dari obat padat merupakan tahapan penentu bioavailabilitas obat, karena tahapan ini seringkali merupakan tahapan yang paling lambat dari berbagai tahapan yang ada dalam pelepasan obat dari bentuk sediaannya dan perjalanannya ke dalam sirkulasi sistemik (Martin, 1990).

Laju disolusi obat dapat dijelaskan dengan persamaan Noyes-Whitney sebagai berikut :

$$\frac{dc}{dt} = k \frac{DS}{vh} (cs - ct)$$

Dimana dc/dt adalah laju disolusi, k adalah konstanta laju disolusi, D adalah koefisien difusi, S adalah luas permukaan, h adalah tebal lapisan difusi, C_s adalah kelarutan, C_t adalah konsentrasi zat terlarut, v adalah volume medium disolusi. Pada evaluasi peranan tiap parameter pada persamaan tersebut, dua parameter yang dapat diukur secara efektif untuk meningkatkan laju disolusi obat secara signifikan adalah luas permukaan (S) dan kelarutan (C_s). Kedua parameter tersebut dapat dikendalikan, mudah diukur dan telah diteliti secara luas. Modifikasi pada ketebalan lapisan difusi (h) atau koefisien difusi (D) tidak praktis dan kurang berguna dari sudut pandang bioavailabilitas obat. Ketebalan lapisan difusi hanya dapat dikurangi dengan meningkatkan secara dramatis laju pengadukan, kondisi tersebut tidak relevan dan aplikatif pada lingkungan *in vivo*. Demikian juga dengan koefisien difusi yang merupakan fungsi temperatur, diameter molekul dan viskositas medium. Semua parameter tersebut konstan dibawah kondisi *in vivo*. Oleh karena itu metode yang direkomendasikan untuk meningkatkan laju disolusi adalah peningkatan kelarutan atau luas permukaan efektif (Abdou, 1989).

BAB 3. TUJUAN DAN MANFAAT PENELITIAN

3.1. Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk:

1. Melihat kinerja/performa hasil dispersi padat GMP-PL, polimorf hasil modifikasi dan kokristal GMP-OXA dalam meningkatkan kelarutan dan disolusi GMP.
2. Menentukan teknik yang paling signifikan dapat meningkatkan kelarutan dan disolusi GMP.

3.2. Manfaat Penelitian

Penelitian ini dapat memberikan gambaran mengenai signifikansi berbagai teknik peningkatan kelarutan dan disolusi pada tahapan pra-perlakuan bahan aktif farmasi yang 70% tergolong dalam BCS kelas II, yaitu kelarutan rendah sedangkan permeabilitas tinggi. Dimana hal ini menjadi permasalahan utama bagi sebagian besar industri farmasi khususnya di Indonesia dalam proses manufakturing suatu sediaan obat.

BAB 4. METODE PENELITIAN

Penelitian ini dibagi menjadi beberapa bagian utama yaitu pemeriksaan bahan baku obat GMP, pemeriksaan karakteristik fisika GMP, PL dan OXA dengan DSC, FT-IR, PXRD dan SEM, pra-perlakuan GMP dengan pembuatan dispersi padat GMP-PL, modifikasi bentuk polimorf GMP, kokristalisasi GMP-OXA, karakterisasi fisika hasil pra-perlakuan dengan DSC, PXRD dan SEM, dan evaluasi kinerja/performa hasil pra-perlakuan dispersi padat, polimorf dan kokristal dengan uji kelarutan jenuh dan laju disolusi.

3.1 Pemeriksaan Bahan

GMP diperiksa pemerian, titik lebur dan identifikasinya sesuai dengan yang tertera pada monografi bahan di Farmakope Amerika edisi 32. Hasil pemeriksaan dibandingkan dengan sertifikat analisis.

3.2 Pemeriksaan Karakteristik Fisik

GMP, PL dan OXA sebelum dilakukan pra-perlakuan ditentukan karakteristik fisiknya dengan analisis termal menggunakan DSC, analisis kristalografi dengan PXRD dan morfologi dengan SEM.

3.3 Pra-perlakuan GMP dengan berbagai teknik

Campuran biner GMP-PL (1:1) dibuat dengan menimbang bahan berdasarkan fraksi mol keduanya. Campuran fisika GMP-PL (1:1) dihomogenkan dengan *vortex mixer* selama 5 menit. Pembuatan dispersi padat GMP-PL pada perbandingan 1:1 dilakukan dengan cara penguapan pelarut (*solvent evaporation* atau SE), peleburan (*hot melted* atau HM) dan pelarutan-peleburan (*solvent-melted* atau SM).

3.3.2 Modifikasi bentuk polimorf GMP

Pembentukan polimorf GMP dilakukan dengan cara penggilingan kering (*neat grinding* atau NG), penggilingan dengan tetesan pelarut (*solvent drop*

grinding atau SDG) dan penguapan pelarut (*solvent evaporation* atau SE) menggunakan pelarut aseton terhadap sejumlah tertentu serbuk GMP tunggal.

3.3.3 Kokristalisasi GMP-OXA

Campuran biner GMP-OXA (3:7) dibuat dengan menimbang bahan berdasarkan fraksi mol keduanya. Campuran fisika GMP-OXA (3:7) dihomogenkan dengan *vortex mixer* selama 5 menit. Pembentukan kokristalisasi GMP-OXA pada perbandingan 3:7 dilakukan dengan cara penggilingan kering (*neat grinding* atau NG), penggilingan dengan tetesan pelarut (*solvent drop grinding* atau SDG) dan penguapan pelarut (*solvent evaporation* atau SE) menggunakan pelarut aseton.

3.4 Karakterisasi hasil pra-perlakuan

3.4.1 Differential Scanning Calorimetry (DSC)

Sebanyak 20 mg sampel diletakkan pada *crucible* alumina instrumen DSC. Analisis termal dilakukan pada rentang temperatur 30-300°C dengan laju pemanasan 10°C per menit.

3.4.2 Powder X-Ray Diffraction (PXRD)

Sebanyak 20 mg sampel pada *sample holder* diletakkan di ruang sampel difraktometer sinar-X. Analisis dilakukan pada rentang sudut difraksi 2 θ 5-65° menggunakan radiasi CuK α (K α 1 = 1,54060 nm; K α 2 = 1,54439 nm) pada 40kV dan 35mA.

3.4.3 Scanning Electron Microscope (SEM)

Sedikit sampel diletakkan di atas *sample holder* dan dilapisi *gold-palladium* dengan *auto fine coater*. Sampel yang telah terlapisi *gold-palladium* kemudian diletakkan pada *specimen chamber* instrumen SEM dan diamati pada komputer untuk difoto pada perbesaran yang sesuai.

3.5 Evaluasi kinerja/performa hasil pra-perlakuan

3.5.1 Pembuatan Larutan Induk GMP

GMP ditimbang secara seksama sejumlah 10 mg, dimasukkan dalam labu takar 100 mL, ditambahkan metanol 10 mL, diaduk dengan *vortex mixer* selama 15

menit hingga larut sempurna, baru ditambahkan larutan dapar fosfat pH 7,4 hingga tanda batas.

3.5.2 Penentuan Panjang Gelombang Maksimum GMP

Larutan induk GMP diencerkan secara tepat sehingga diperoleh konsentrasi larutan GMP 10 µg/mL, kemudian diukur serapannya dengan spektrofotometri UV pada rentang panjang gelombang 200-300 nm. Panjang gelombang maksimum GMP dicatat.

3.5.3 Pembuatan Kurva Kalibrasi GMP

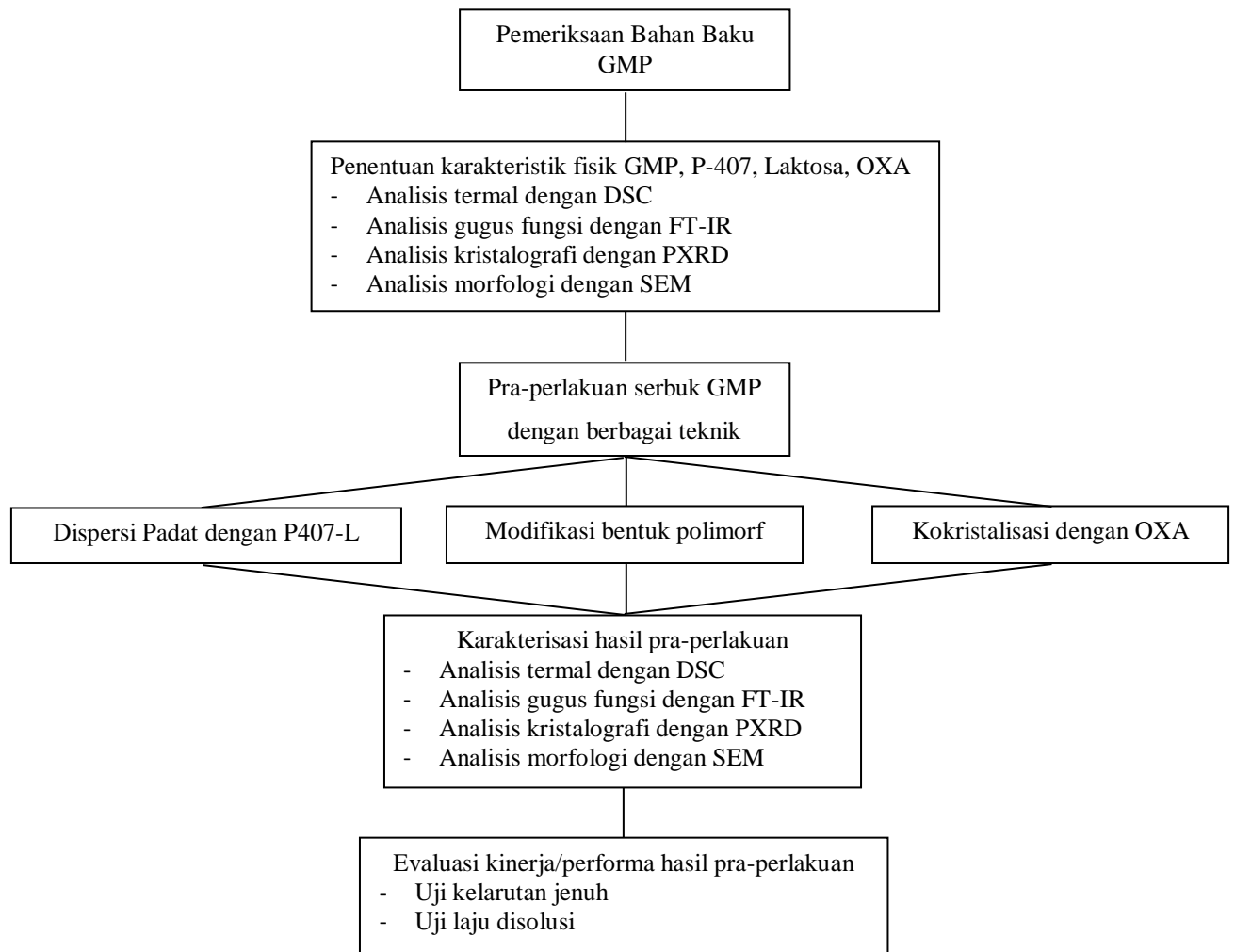
Kurva kalibrasi GMP dibuat dari satu seri konsentrasi 2, 4, 6, 8, dan 10 µg/mL dalam pelarut dapar fosfat pH 7,4. Masing-masing konsentrasi diukur pada panjang gelombang 228 nm.

3.5.4 Uji Kelarutan

Sejumlah serbuk GMP murni dan hasil pra-perlakuan ditimbang berlebih masing-masing (5 mg dan 16,6667 mg), kemudian dimasukkan dalam vial kaca yang berisi dapar fosfat pH 7,4 sebanyak 10 mL. Sampel diaduk dalam pengaduk orbital dengan temperatur konstan $37\pm 0,5^{\circ}\text{C}$ pada kecepatan 200 putaran per menit. Pengadukan dilakukan selama 24 jam hingga tercapai kesetimbangan. Sampel larutan disaring dengan kertas saring Whatman, kemudian diukur serapannya dengan spektrofotometri UV pada panjang gelombang 228 nm (Biswal S, J.Sahoo, P.N.Murthy, 2009).

3.5.5 Uji Laju Disolusi

Penentuan profil disolusi GMP murni dan hasil pra-perlakuan dilakukan dengan menimbang serbuk setara 10 mg, ditetapkan dengan metode II USP (tipe alat dayung), kecepatan pengadukan 50 putaran per menit, medium disolusi larutan dapar fosfat pH 7,4 sebanyak 900 mL dengan temperatur $37\pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Larutan sampel diambil pada interval waktu 2, 5, 8, 10, 15, 20, 30, 40, 50 dan 60 menit sebanyak 10 mL, kemudian segera diganti dengan medium disolusi sebanyak 10 mL dengan temperatur yang sama. Larutan sampel disaring menggunakan kertas saring Whatman, kemudian diukur serapannya pada spektrofotometri UV panjang gelombang 228 nm (Biswal S, J.Sahoo, P.N.Murthy, 2009).



Gambar 4.1
Bagan Alir Penelitian

BAB 5. HASIL YANG DICAPAI

5.1. Pemeriksaan Bahan Baku GMP

Pada tahap awal penelitian, dilakukan pemeriksaan bahan GMP. Hasil pemeriksaan sesuai dengan persyaratan pada monografi yang tertera pada Farmakope Amerika edisi 32. Hasil pemeriksaan bahan dan sertifikat hasil analisis dapat dilihat pada Lampiran A.

5.2. Pra-perlakuan GMP Dengan Teknik Dispersi Padat

Pembuatan sistem dispersi padat ini bertujuan untuk memodifikasi kelarutan GMP. Peningkatan kelarutan dalam sistem dispersi padat terjadi karena pengecilan ukuran partikel zat aktif sampai pada tingkat molekular, efek solubilisasi dari pembawa larut air serta terbentuknya struktur amorf zat aktif dalam pembawa (Erizal, 2003).

GMP praktis tidak larut dalam air (0,00384 mg/ml) sehingga dibuat sistem dispersi padat untuk meningkatkan kelarutan dan laju disolusi. Polimer yang digunakan dalam sistem dispersi padat adalah poloxamer 407 (P407) dan laktosa. Mekanisme kerja dari P407 ini adalah membentuk misel monomolekular. Kenaikan konsentrasi menyebabkan misel bergabung menjadi agregat dengan ukuran yang bervariasi, sehingga dapat meningkatkan kelarutan dalam air dan laju disolusinya akan semakin cepat (Wagh, et.al., 2012). Laktosa adalah suatu gula reduksi yang memiliki banyak gugus OH sehingga dapat menimbulkan suasana hidrofili disekitar zat aktif dan dapat menurunkan kristalinitas obat, sehingga dapat meningkatkan kelarutan obat dalam air dan laju disolusinya akan semakin cepat (Hirasawa et al, 1990).

Dispersi padat ini dibuat dengan 3 cara yaitu penguapan pelarut (SE), peleburan (HM) dan pelarutan-peleburan (SM).

Metode pelarutan dibuat dengan melarutkan GMP-PL (1:1) dalam etanol sampai terbentuk larutan jernih, larutan jernih ini menandakan bahwa GMP-PL terlarut sempurna. Pelarut yang digunakan adalah etanol karena etanol dapat melarutkan/mendispersikan GMP dan P407-Laktosa secara molekular, selain itu etanol mudah menguap dan relatif tidak toksik dibandingkan pelarut organik

lainnya (Leuner & Dressman, 2000). Pelarut bertindak sebagai katalis yang dapat mempercepat pendispersian GMP dalam polimernya yaitu P407 dan laktosa. Proses rekristalisasi dilakukan secara perlahan pada suhu kamar, bertujuan untuk menata ulang kembali kristal GMP-PL hasil dispersi padat (Darusman, 2014).

Metode peleburan ini dibuat dengan cara meleburkan semua bahan secara bersamaan pada suhu 200°C. Suhu yang digunakan adalah suhu GMP, dimana suhu GMP ini merupakan suhu tertinggi dibandingkan dengan polimernya. Pada metode peleburan ini proses pergerakan molekul pembawa obat cukup tinggi sehingga proses pendispersian GMP dalam P407-laktosa relatif baik.

Metode pelarutan-peleburan ini merupakan gabungan dari kedua metode diatas. Metode ini dilakukan dengan cara melarutkan GMP dalam aseton. Kemudian PL dilebur secara bersamaan pada suhu 150°C, suhu 150°C ini adalah suhu tertinggi pada polimernya.

5.3. Pra-perlakuan GMP Dengan Teknik Modifikasi Polimorf

Perubahan polimorfisme dapat dipengaruhi oleh suhu dengan tekanan. Beberapa metode yang digunakan adalah penggilingan kering (NG), penggilingan dengan tetesan kecil pelarut (SDG) dan penguapan pelarut (SE).

Pada metode NG, sampel yang telah ditimbang digerus secara manual dengan mortar dan alu selama 30 menit. Proses transformasi polimorf pada metode ini diharapkan terjadi ketika GMP diberikan tekanan untuk merubah struktur internalnya. Penggerusan juga penting dalam pembuatan sediaan obat terutama untuk mengecilkan ukuran partikel (Colombo, dkk, 2009).

Pada metode SDG, sampel yang telah ditimbang digerus secara manual dengan mortar dan alu selama 30 menit dan ditambahkan sejumlah kecil pelarut dalam bentuk tetesan. Pelarut yang digunakan adalah aseton. Proses transformasi polimorf pada metode ini diharapkan terjadi ketika GMP tidak hanya diberikan tekanan, tapi juga pelarut dalam jumlah yang sedikit sehingga berfungsi untuk membantu proses amorfisasi.

Pada metode SE, terlebih dahulu dilakukan orientasi pelarut dengan cara melarutkan sejumlah kecil sampel dalam 1 mL pelarut dan dihomogenkan. Pemilihan pelarut didasarkan dari data kelarutan sampel yang baik menurut

literatur. Skrining pelarut menggunakan pada metanol, aseton dan etanol. Hasil orientasi menunjukkan kelarutan yang cukup baik pada aseton. Hal ini disebabkan pada aseton, kelarutan GMP lebih baik (1:30-100) dibandingkan pada metanol dan etanol (1:100-1000). Kemudian GMP dilarutkan dalam aseton dan diuapkan pada suhu kamar. Proses transformasi polimorf pada metode ini diharapkan terjadi ketika molekul GMP terlarut dalam kondisi molekularnya dan kemudian mengalami penataan kembali struktur internal molekulnya.

5.4. Pra-perlakuan GMP Dengan Teknik Kokristalisasi

Pembentukan fasa kokristal antara dua atau lebih padatan senyawa obat telah dilaporkan dengan beberapa teknik, diantaranya dengan kokristalisasi dari pelarut (*solvent evaporation*), penggilingan padat/kering (*neat/dry grinding*), penggilingan padat dengan penambahan sejumlah kecil pelarut (*solvent drop grinding*), pemanasan, dispersi dalam pelarut air (*slurry*), sublimasi dan rekristalisasi dari leburan (Hornedo dkk., 2006; Jayasankar dkk, 2006; Trask & John, 2005; Shan dkk., 2002 dan Vishweshwar, dkk., 2006).

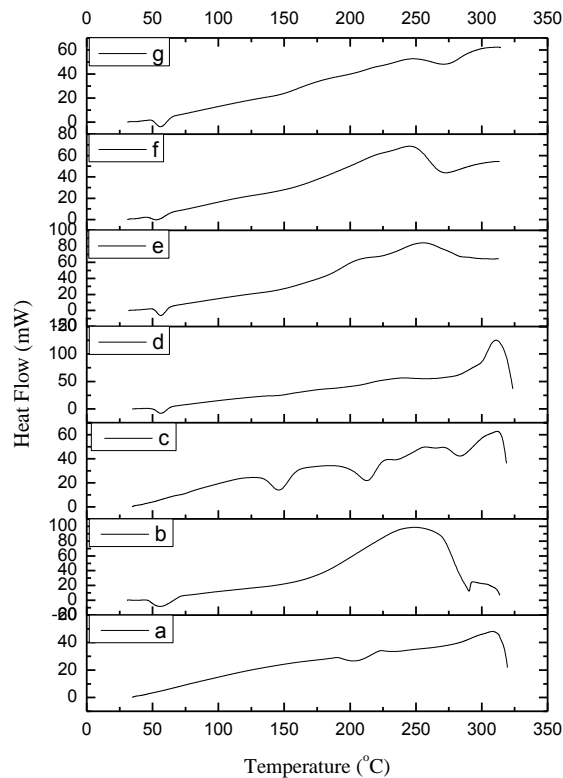
Pada pembentukan kokristalisasi GMP-AXO (3:7) dilakukan dengan cara penggilingan padat/kering (NG), penggilingan padat dengan penambahan sejumlah kecil pelarut (SDG) dan penguapan pelarut (SE).

Pada metode NG, dilakukan penggilingan kering dengan mortir dan alu, tujuannya untuk memperkecil ukuran partikel bahan baku dan koformer. Sedangkan SDG atau disebut juga *liquid assisted grinding* (LAG) menggunakan sejumlah kecil pelarut (dalam bentuk tetesan) yang dapat meningkatkan laju pembentukan kokristalisasi (Shan, dkk. 2002). Pemilihan pelarut yang digunakan dalam SDG sangat penting, yaitu pelarut harus mampu melarutkan setidaknya sebagian kecil dari komponen pembentuknya. Pelarut bertindak sebagai katalis yang dapat mempercepat pembentukan kokristalisasi. Dalam perlakuan SDG maupun SE, sama-sama menggunakan pelarut aseton, dimana GMP dapat sedikit larut dalam aseton. Pada metode SE, GMP dan OXA sama-sama melarut pada tingkat molekularnya sehingga diharapkan pada saat rekristalisasi terjadi interaksi molekular diantara keduanya yang ditandai dengan terbentuknya ikatan hidrogen.

5.5. Karakterisasi Hasil Pra-Perlakuan Teknik Dispersi Padat GMP-PL

5.5.1 Analisis Termal (DSC)

Analisis termal DSC merupakan instrumen analitik yang sangat bermanfaat dalam karakterisasi interaksi padatan (*solid state interaction*) antara dua atau lebih bahan material obat. Analisis DSC digunakan untuk mengevaluasi perubahan-perubahan sifat termodinamik yang terjadi pada saat materi diberikan energi panas, yang ditunjukkan oleh puncak endotermik berupa peleburan dan transformasi fase padat atau puncak eksotermik berupa rekristalisasi dan desolvasi pada termogram DSC (Darusman, 2014). Berikut merupakan termogram DSC GMP, P407, laktosa, campuran fisika dan dispersi padat pada perlakuan SE, HM dan SM.



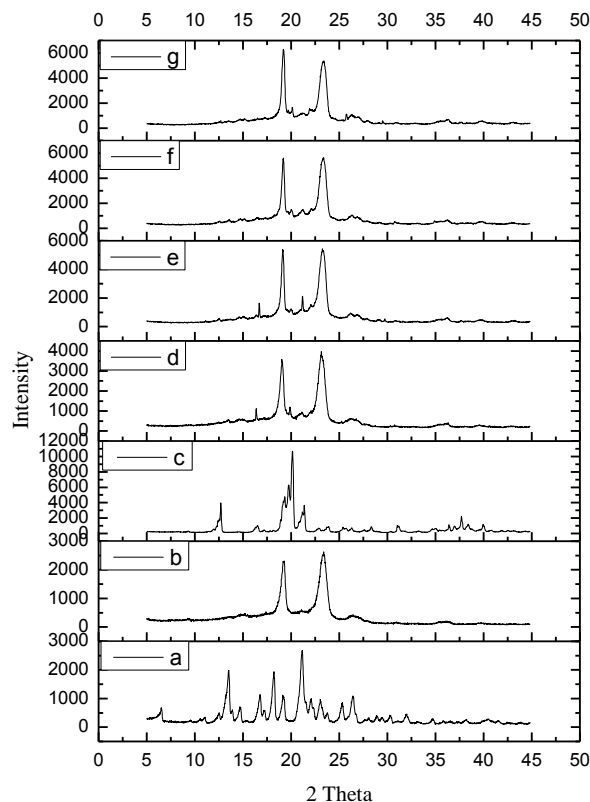
Gambar 5.1 Termogram DSC serbuk, (a) GMP, (b) P407, (c) Laktosa, (d) campuran fisika GMP-PL, (e) dispersi padat GMP-PL (1:1) dari perlakuan SE, (f) dispersi padat GMP-PL (1:1) dari perlakuan HM, (g) dispersi padat GMP-PL (1:1) dari perlakuan SM.

Dari puncak termogram DSC terlihat terjadi perubahan puncak peleburan dari GMP pada dispersi padat GMP-PL dibandingkan dengan GMP murni. Pada GMP murni puncak pelelehan terjadi pada titik 205,8°C dan pada P407 terlihat

puncak endotermis pada titik 56,6°C dan puncak endotermis laktosa pada 146,3°C. Pada campuran fisika dan dispersi padat GMP-PL (1:1) dari perlakuan SE, HM dan SM, puncak endotermis GMP tidak terlihat lagi, hanya terlihat puncak endotermis yang melebar dari P407 (Gambar 5.1). Hal ini disebabkan karena terjadinya pengecilan ukuran partikel dari GMP, sehingga energi yang dibutuhkan untuk melebur pada dispersi padat menjadi lebih kecil (Dini, 2010).

Pada dispersi padat GMP-PL dari perlakuan SE, HM dan SM puncak endotermis agak lebar dan bergeser ke temperatur yang lebih rendah yaitu sekitar 53-56°C. Puncak endotermis yang melebar dan bergeser ke temperatur yang lebih rendah menunjukkan keadaan amorf (Newa, 2008).

5.5.2. Analisis Pola Difraksi Sinar-X (PXRD)



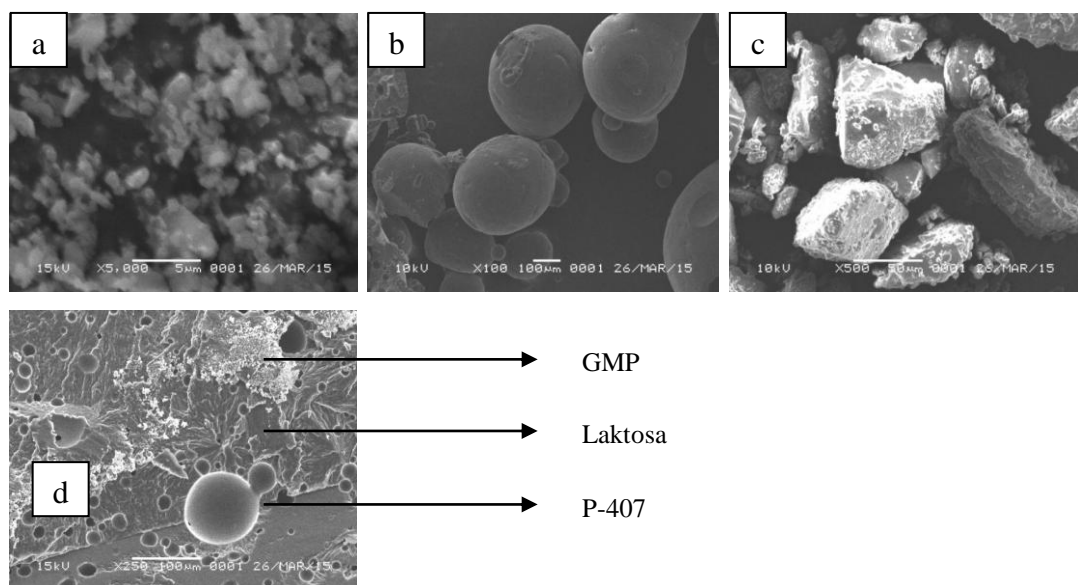
Gambar 5.2 Difraktogram sinar-X serbuk, (a) GMP, (b) P407, (c) Laktosa, (d) campuran fisika GMP-PL, (e) dispersi padat GMP-PL (1:1) dari perlakuan SE, (f) dispersi padat GMP-PL (1:1) dari perlakuan HM, (g) dispersi padat GMP-PL (1:1) dari perlakuan SM.

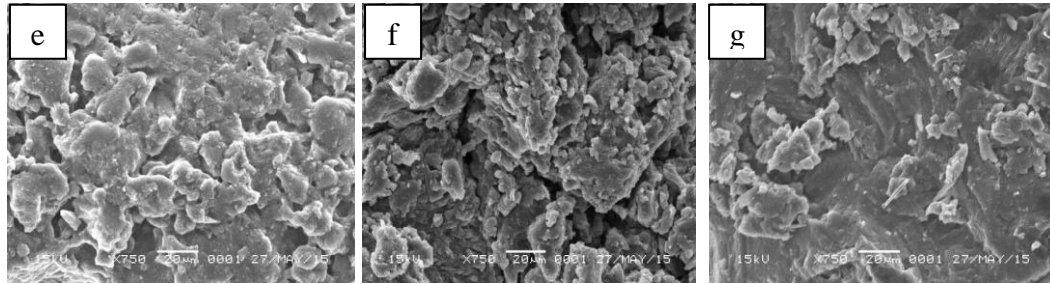
Hasil uji difraksi sinar-X menunjukkan difraktogram serbuk GMP, P407, laktosa, campuran fisik dan sistem dispersi padat dari perlakuan SE, HM dan SM. Pola difraksi sinar-X GMP memperlihatkan derajat kristanilitas yang tinggi karena adanya sejumlah puncak-puncak interferensi yang tajam pada difraktogram. Sedangkan pada pola difraksi sinar-X P407 dan laktosa bersifat semi kristalin karena ada sebagian puncak yang tajam dan ada sebagian puncak yang landai pada rantai polimer (Newa, 2008).

Pada campuran fisik dan dispersi padat GMP-PL (1:1) perlakuan SE masih tampak puncak-puncak dari GMP dengan intensitas yang menurun. Sedangkan pada dispersi padat GMP-PL (1:1) pada perlakuan HM dan SM menunjukkan pola difraksi sinar-X bentuk amorf dimana intensitas puncak kristal GMP tidak terlihat lagi. Hal ini menunjukkan penurunan kristanilitas dari GMP dalam sistem dispersi padat. Sehingga dapat disimpulkan bahwa GMP dalam sistem dispersi padat pada perlakuan HM dan SM dapat terdispersi secara homogen dalam keadaan amorf (Newa, 2008).

5.5.3. Analisis Morfologi Mikroskopik (SEM)

Analisis morfologi mikroskopik SEM dispersi padat GMP-PL (1:1) pada perlakuan SE, HM dan SM ditampilkan sebagai berikut dibandingkan dengan campuran fisik dan bentuk tunggalnya.





Gambar 5.3 Mikrofoto SEM serbuk: (a) GMP (0,5-5 μm), (b) P407 (25-325 μm), (c) Laktosa (10-75 μm), (d) campuran fisika GMP-PL, (e) dispersi padat GMP-PL (1:1) dari perlakuan SE (10-30 μm), (f) dispersi padat GMP-PL (1:1) dari perlakuan HM (7,5-20 μm), (g) dispersi padat GMP-PL (1:1) dari perlakuan SM (10-20 μm).

Pada mikrofoto SEM, walaupun partikel GMP murni (Gambar 5.3) berukuran sangat kecil yaitu sekitar 0,5-5 μm , namun terlihat adanya penggumpalan/aglomerasi. Hal inilah yang menyebabkan GMP bersifat hidrofobik sehingga praktis tidak larut dalam air (Darusman, 2014). Sedangkan P407 partikel berbentuk bulat dengan permukaan yang halus dan laktosa berbentuk bongkahan dengan permukaan kasar. Pada campuran fisik (Gambar 5.3.c) terkandung partikel GMP murni yang tersebar dan teradsorpsi pada permukaan P407 dan laktosa.

Pada dispersi padat GMP-PL (1:1) dari perlakuan SE dan HM terlihat molekul yang homogen, yang menunjukkan bahwa GMP terdispersi secara sempurna dalam PL. Sedangkan pada perlakuan SM terlihat kristal dari GMP dan molekul PL yang tidak tercampur dan terdispersi secara sempurna. Hal ini disebabkan karena dilakukannya metode campuran, GMP dilarutkan sehingga menjadi kristal dan PL dilebur sehingga terdispersi/tercampur dengan baik. Tetapi ketika keduanya dicampurkan, hasil dispersi padat GMP-PL tidak tercampur sempurna.

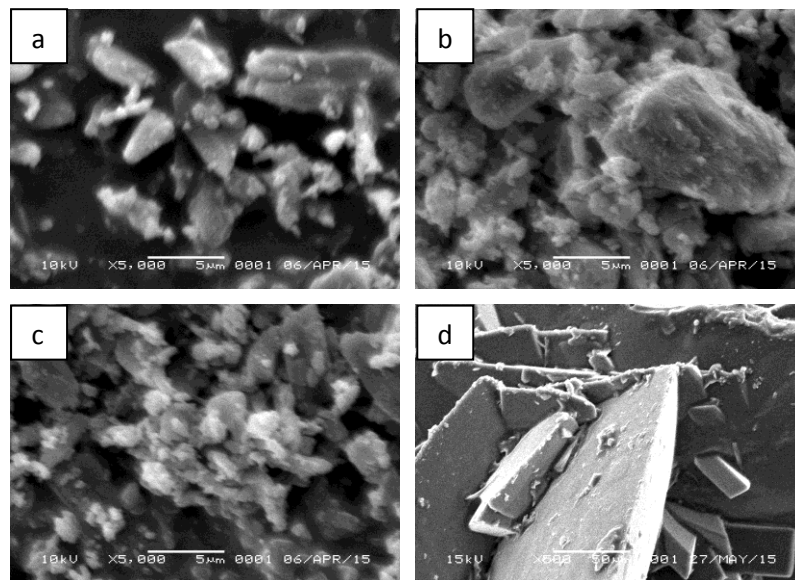
Pada perlakuan SE menunjukkan ukuran partikel yang paling besar, karena tidak adanya proses pengecilan ukuran partikel. Hal ini ditegaskan pula dari difraktogram perlakuan SE yaitu masih tampak puncak-puncak dari GMP dengan intensitas yang menurun. Sedangkan dispersi padat pada perlakuan HM menunjukkan ukuran partikel yang paling kecil relevan dengan difraktogram HM dimana intensitas puncak kristal GMP tidak terlihat lagi yang menunjukkan

bahwa hasil dispersi padat bersifat amorf (Howlader, 2012). Pada perlakuan SM ukuran partikel tidak begitu besar dan tidak begitu kecil yaitu sekitar 10-20 μm .

5.6 Karakterisasi Hasil Pra-Perlakuan Teknik Modifikasi Polimorfik

5.6.1 Pengamatan morfologi (*Scanning Electron Microscope*)

Pada penelitian ini pengamatan mikroskopik dengan menggunakan SEM yang bertujuan untuk melihat morfologi dan ukuran partikel kristal bahan baku GMP dan kristal-kristal hasil perlakuan NG, SDG dan SE.



Gambar 5.4 Mikrofoto SEM serbuk : (a) GMP sebelum perlakuan, (b) GMP dari perlakuan NG, (c) GMP dari perlakuan SDG, dan (d) GMP dari perlakuan SE.

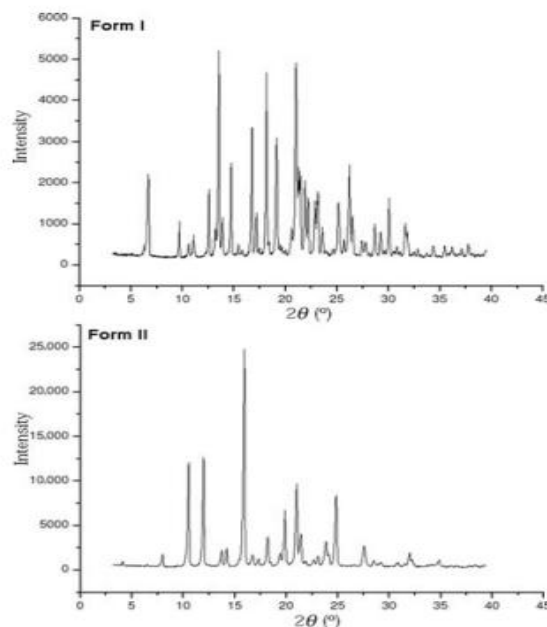
Pada Gambar 5.4 dalam pengamatan mikroskopik dengan SEM terlihat bahan baku obat GMP memiliki sifat kristal berbentuk bulat (sferis), bergumpal (aglomerat) pada pembesaran 5000x. Kristal hasil perlakuan NG tidak mengalami perubahan bentuk, namun memiliki ukuran kristal yang lebih besar dibandingkan dengan kristal GMP dan SDG pada pembesaran yang sama. Sedangkan kristal hasil perlakuan SE pada pembesaran 500x bila dikonversikan dengan pembesaran 5000x, memiliki ukuran yang sama namun berbentuk bongkahan.

Dari hasil pengamatan tersebut dapat terlihat proses pemberian tekanan (penggilingan) dan kristalisasi dapat menyebabkan terjadinya perubahan sifat

kristal dari suatu senyawa. Hal ini juga memungkinkan terjadinya perubahan sistem kristal atau disebut polimorfisme. Untuk mengetahuinya dilakukan pengamatan kristal dengan menggunakan PXRD dan analisa termal dengan DSC.

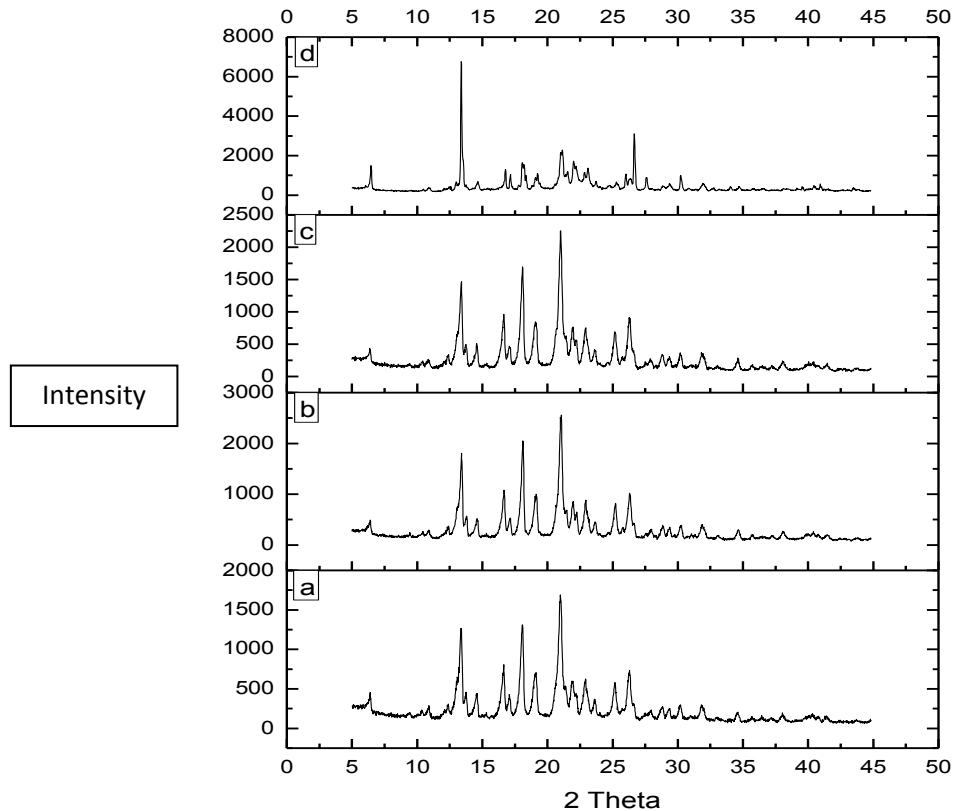
5.6.2 Uji difraksi sinar-x (*Powder X-ray Diffraction*)

PXRD yang digunakan pada penelitian ini dilakukan untuk mengetahui adanya perbedaan bentuk atau sistem kristal akibat pemberian tekanan dan pengaruh pelarut secara kristalografi (Yanuar, 2010). GMP memiliki dua bentuk polimorf, yaitu bentuk I dan II. Gambar 5.5 menunjukkan pola difraksi yang berbeda antara bentuk I dan II, dimana berdasarkan literatur tersebut bila dibandingkan dengan pola difraksi GMP (Gambar 5.6) maka GMP yang digunakan pada penelitian ini adalah bentuk I yang memiliki kelarutan yang lebih rendah dari bentuk I (Bonfilio, 2011).



Gambar 5.5 Difraktogram GMP bentuk I dan II (Bonfilio, 2011)

Pada Gambar IV.3 dapat dilihat difraktogram dari empat sampel memiliki pola difraksi yang relatif sama. Pola difraksi dari keempat kristal memperlihatkan tiga puncak terkuat pada 2 Theta yaitu GMP (18.06° , 20.98° , 21.02°), NG (18.12° , 20.98° , 21.06°), SDG (18.08° , 20.98° , 21.02°) dan pada SE (18.06° , 19.24° , 21.14°), sehingga tidak terjadi perubahan sistem kristal atau polimorfisme. Adapun penurunan intensitas puncak pada SE disebut proses amorfisasi.



Gambar 5.6 Difraktogram sinar-X serbuk, (a) GMP sebelum perlakuan, (b) GMP dari perlakuan NG, (c) GMP dari perlakuan SDG, (d) GMP dari perlakuan SE.

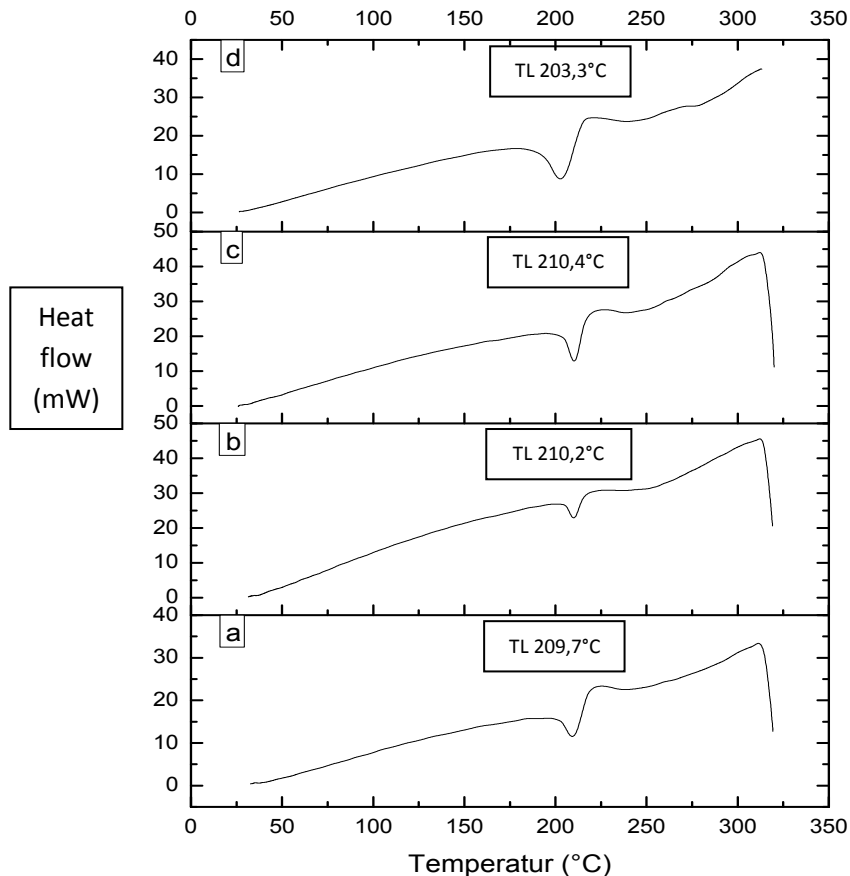
5.6.3 Uji termal (*Differential Scanning Calorimetry*)

Karakterisasi selanjutnya adalah analisis termal dengan menggunakan DSC. Alat ini dapat melihat perubahan entalpi dan suhu lebur dari suatu kristal. Analisis mulai dilakukan pada suhu 30-300°C dengan laju pemanasan 10°C per menit.

Hasil pengamatan (Gambar 5.7) termogram bahan baku GMP menunjukkan transisi endoterm dengan adanya peristiwa pelelehan pada puncak 209,7°C dan mendekati suhu literatur yaitu 207°C. Sedangkan pada kristal perlakuan NG dan SDG terjadi peningkatan titik leleh yang tidak signifikan menjadi 210,2°C dan 210,4°C. Pada perlakuan SE, terjadi penurunan titik leleh dengan ditunjukkan puncak endoterm pada 203,3°C.

Hasil analisis termal menunjukkan bahwa tidak terjadi pergeseran titik lebur yang signifikan antara kristal bahan baku dengan hasil perlakuan NG dan SDG. Namun penurunan titik lebur pada kristal SE ini berkaitan juga dengan penurunan intensitas puncak pada difraktogram kristal SE akibat terjadi proses amorfisasi.

Semakin tinggi puncak difraktogram maka semakin tinggi juga kristalinitas sehingga dibutuhkan suhu yang semakin tinggi untuk meleburkannya. Sedangkan pada difraktogram terlihat SE mengalami proses amorfisasi sehingga suhu yang dibutuhkan untuk meleburkannya juga lebih kecil.



Gambar 5.7 Termogram DSC serbuk, (a) GMP sebelum perlakuan, (b) GMP dari perlakuan NG, (c) GMP dari perlakuan SDG, (d) GMP dari perlakuan SE.

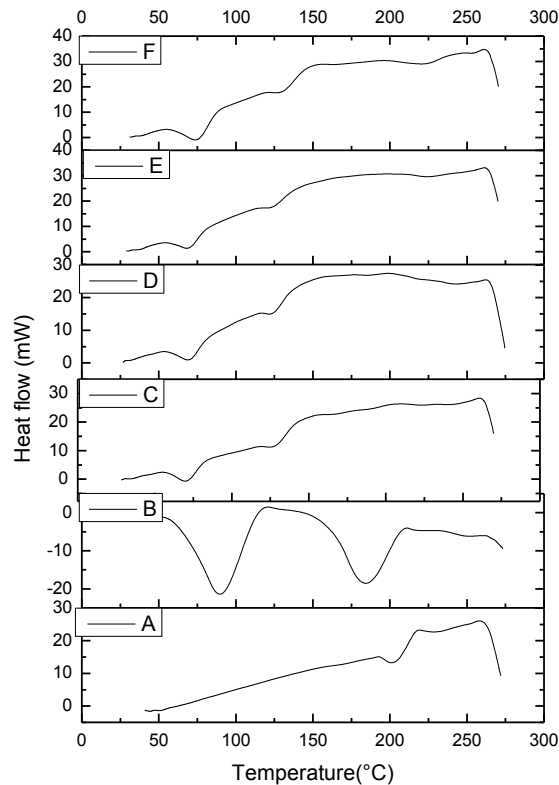
5.7 Karakterisasi Hasil Perlakuan Teknik Kokristalisasi GMP-OXA (3:7)

5.7.1 Analisis Termal (DSC)

Pada gambar 5.8 menunjukkan termogram DSC GMP-OXA (3:7) serbuk padatan hasil interaksi kedua komponen dengan perlakuan NG, SDG dan SE dibandingkan dengan komponen tunggal serta campuran fisiknya.

Pada Gambar 5.8 termogram DSC GMP dan OXA murni menunjukkan puncak endotermik pada 204,1°C dan 183,5°C, yang merupakan peristiwa leburan padatan masing-masing komponen (Gambar 5.8. A dan B). Dari termogram DSC

ini mengindikasikan penurunan titik lebur sistem biner hasil kokristalisasi yang diduga terbentuknya campuran eutektik antara GMP dan OXA pada 130,7°C.

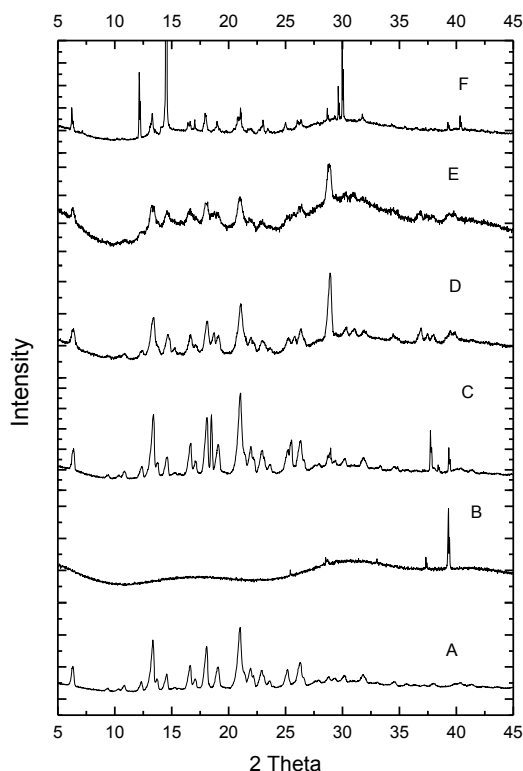


Gambar 5.8 Termogram DSC serbuk : A) GMP, B) OXA, C) campuran fisika GMP-OXA (3:7), D) kokristalisasi GMP-OXA (3:7) dari perlakuan NG, E) kokristalisasi GMP-OXA (3:7) dari perlakuan SDG, F) kokristalisasi GMP-OXA (3:7) dari perlakuan SE.

5.7.2 Analisis Pola Difraksi Sinar-X (PXRD)

Difraksi sinar-X serbuk merupakan metode yang handal untuk karakterisasi interaksi padatan antara dua komponen padat (*solid state interaction*), apakah terbentuk fase kristalin baru atau tidak. Jika terbentuk fase kristalin baru dari hasil interaksi antar kedua komponen maka akan teramati secara nyata dari difraktogram sinar-X serbuk yang berbeda dari campuran fisika kedua komponen.

Pada gambar 5.9 menunjukkan difraktogram sinar-X serbuk padatan GMP-OXA (3:7) hasil interaksi kedua komponen dengan perlakuan NG, SDG dan SE dibandingkan dengan komponen tunggal serta campuran fisik tanpa perlakuan.



Gambar 5.9 Difraktogram sinar-X serbuk :A) GMP, B) OXA, C) campuran fisika GMP-OXA (3:7), D) kokristalisasi GMP-OXA (3:7) dari perlakuan NG, E) kokristalisasi GMP-OXA (3:7) dari perlakuan SDG, F) kokristalisasi GMP-OXA (3:7) dari perlakuan SE.

Fase padat GMP (Gambar 5.9.A) menunjukkan persen kristalinitas yang tinggi dengan amorfus sebesar 50,4% dikarakterisasi oleh puncak-puncak interferensi khas pada pola difraksi sinar-X serbuk yaitu pada 2 theta 6,3; 13,3; 18,0; 20,9 dan 26,3. Fasa padat OXA (Gambar 5.9.B) menunjukkan persen kristalinitas yang rendah dengan persen amorfus yang paling tinggi, dikarakterisasi oleh puncak-puncak interferensi khas pada pola difraksi sinar-X serbuk yaitu pada 2 theta 25,4; 28,5 dan 39,3.

Tabel 5.1 Data persen kristalinitas dan amorfus GMP, OXA dan perlakuan GMP-OXA (3:7)

Sampel/Perlakuan	Kristalinitas (%)	Amorfus (%)
GMP murni	49,6	50,4
OXA murni	19,2	80,6
PM	52,6	47,4
NG	37,2	62,8
SDG	30,3	69,7
SE	40,5	59,5

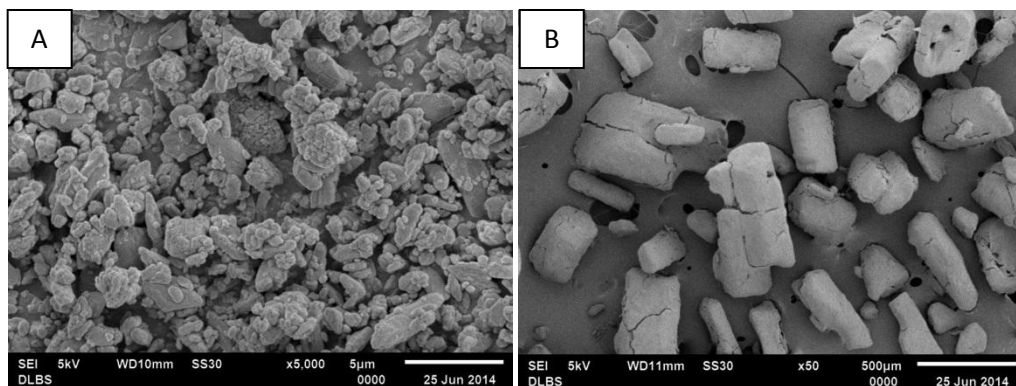
Dari difraktogram sinar-X terlihat bahwa padatan hasil interaksi antara GMP dan OXA memiliki pola difraksi yang sama dengan campuran fisiknya, hanya berbeda pada intensitas puncak interferensi yang menunjukkan perbedaan derajat kristalinitas. Hal ini mengindikasikan bahwa kokristalisasi antara GMP-OXA (3:7) tidak menghasilkan fase kristalin baru (senyawa molekular) melainkan konglomerasi kedua fasa kristal dalam keadaan padat atau disebut campuran eutektik sederhana (Davis, dkk. 2004).

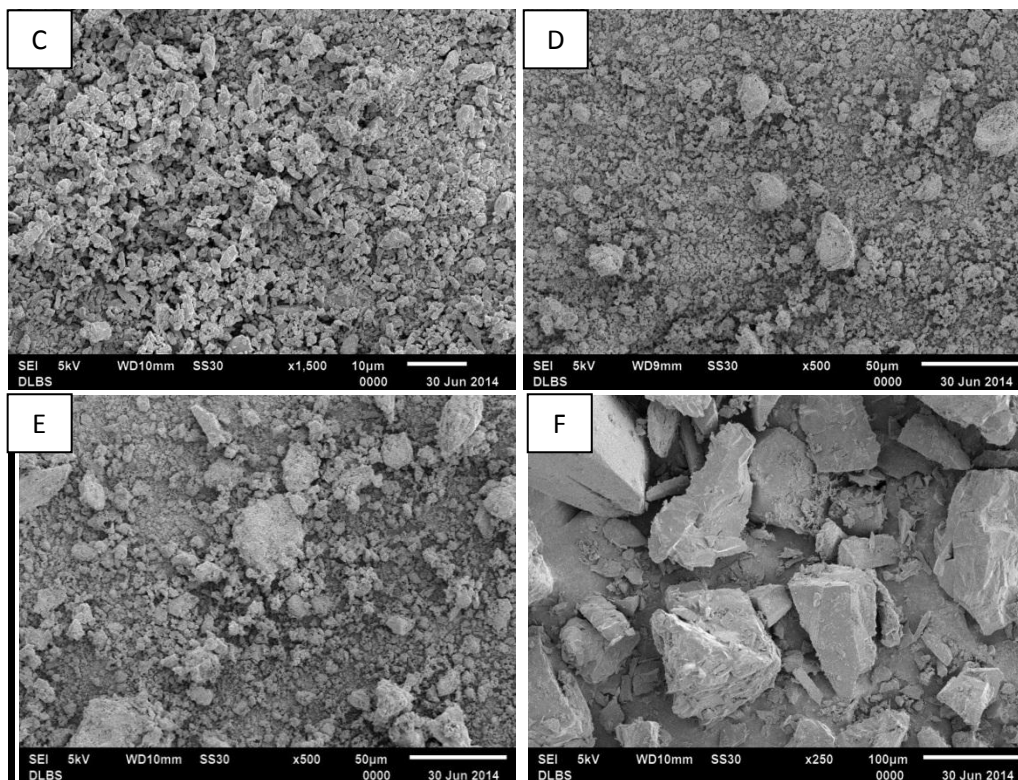
5.7.3 Analisis Morfologi Mikroskopik (SEM)

Analisis morfologi mikroskopik SEM GMP-OXA (3:7) ditampilkan pada Gambar 5.10 merupakan serbuk padatan hasil interaksi kedua komponen dengan perlakuan NG, SDG dan SE dibandingkan dengan komponen tunggal serta campuran fisiknya.

Pada mikrofoto SEM, walaupun partikel GMP murni (Gambar 5.10.A) berukuran sangat kecil yaitu sekitar 0,5-5 μm , namun terlihat adanya penggumpalan/aglomerasi. Hal inilah yang menyebabkan GMP bersifat hidrofobik sehingga praktis tidak larut dalam air.

GMP murni (Gambar 5.10.A) menunjukkan habit yang berbeda dengan OXA (Gambar 5.10.B). Namun padatan hasil perlakuan NG, SDG dan SE tidak menunjukkan habit yang berbeda bila dibandingkan dengan GMP murni dan campuran fisika GMP-OXA.





Gambar 5.10 Mikrofoto SEM serbuk : A) GMP (0-5-5 μm), B) OXA (100-500 μm , C) campuran fisika GMP-OXA (3:7) (1-10 μm), D) kokristalisasi GMP-OXA (3:7) dari perlakuan NG (1-25 μm), E) kokristalisasi GMP-OXA (3:7) dari perlakuan SDG (1-25 μm), F) kokristalisasi GMP-OXA (3:7) dari perlakuan SE (10-100 μm).

Padatan hasil perlakuan SE menunjukkan ukuran partikel yang paling besar, karena tidak adanya proses pengecilan ukuran partikel. Hal ini ditegaskan pula dari difraktogram perlakuan SE yaitu menunjukkan intensitas puncak paling tinggi, yang berarti derajat kristalinitas yang lebih tinggi pula. Sedangkan padatan perlakuan SDG menunjukkan ukuran partikel yang paling kecil, relevan dengan difraktogram SDG yang menunjukkan puncak-puncak yang landai/rendah, yang berarti derajat amorfus yang tinggi pula.

5.8. Evaluasi Kinerja/Performa Glimepirid Hasil Perlakuan

5.8.1 Teknik Dispersi Padat

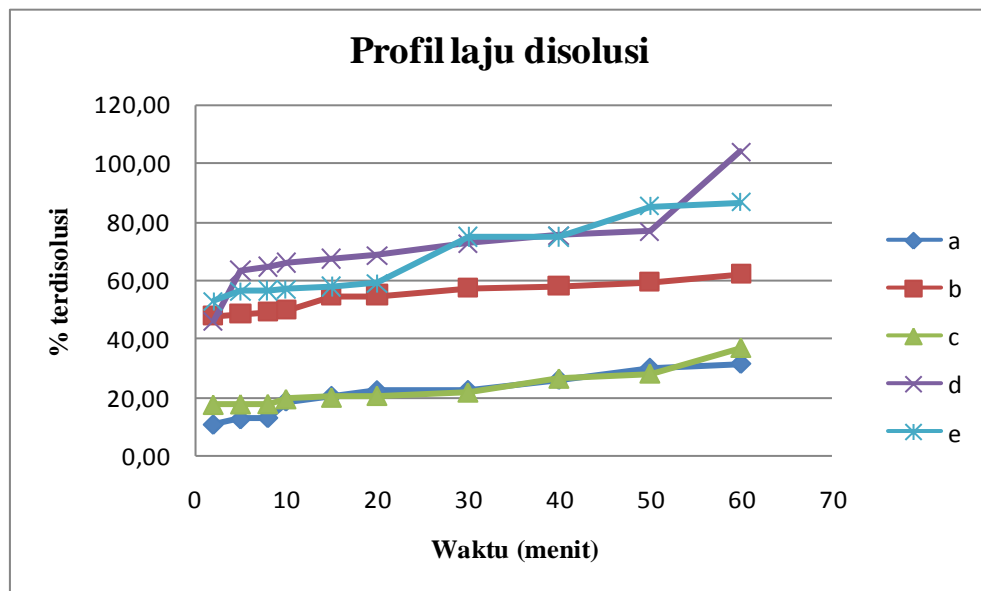
Hasil uji kelarutan dispersi padat GMP-PL (1:1) ditampilkan pada tabel berikut:

Tabel 5.2 Hasil Uji Kelarutan GMP-PL (1:1)

Sampel/Perlakuan	kelarutan mg/mL
GMP Murni	0,0174
Campuran Fisika GMP-PL 1:1	0,0529
Dispersi padat GMP-PL (1:1) dari perlakuan SE	0,0305
Dispersi padat GMP-PL (1:1) dari perlakuan HM	0,0726
Dispersi padat GMP-PL (1:1) dari perlakuan SM	0,0393

Dari data hasil uji kelarutan diatas, dispersi padat GMP-PL (1:1) dari perlakuan HM lebih tinggi dibandingkan dengan GMP murni, campuran fisik dan dispersi padat dari perlakuan SE dan SM. Hal ini karena HM memiliki bentuk yang lebih amorf dibandingkan dengan dispersi padat SE dan campuran fisiknya, dapat dilihat dari hasil difraktogram sinar-X (Gambar 5.2).

Hasil uji disolusi dispersi padat GMP-PL ditampilkan pada gambar berikut:



Gambar 5.11 Profil laju disolusi serbuk: (a) GMP murni, (b) campuran fisik, (c) dispersi padat GMP-PL (1:1) dari perlakuan SE, (d) dispersi padat GMP-PL (1:1) dari perlakuan HM, (e) dispersi padat GMP-PL (1:1) dari perlakuan SM.

Hasil uji disolusi dispersi padat GMP-PL dapat memberikan peningkatan disolusi GMP dibandingkan dengan campuran fisik dan GMP murni. Profil laju disolusi dispersi padat dari perlakuan HM dan SM lebih besar dibandingkan dengan perlakuan SE. Hal ini disebabkan karena pada perlakuan HM dan SM

terjadi pengecilan ukuran partikel, sesuai dengan mikrofoto SEM (Gambar 5.3) sehingga luas permukaan kontak bahan obat dengan medium disolusi bertambah besar, serta berkurangnya kristanilitas dari GMP yang berada dalam sistem dispersi padat (Serajuddin, 1999). Sedangkan pada dispersi padat dari perlakuan SE laju disolusinya lebih rendah, hal ini disebabkan karena ukuran partikel yang besar hasil perlakuan SE, sesuai dengan mikrofoto SEM (Gambar V.3) dan tidak dilakukan pengayakan terlebih dahulu. Disamping itu pengaruh solubilisasi dari P407 dan laktosa yang mudah larut dalam air juga membantu dalam peningkatan kelarutan dan laju disolusi.

5.8.2 Teknik Modifikasi Polimorf

Hasil uji kelarutan GMP hasil modifikasi polimorf ditampilkan pada tabel berikut:

Tabel 5.3 Data uji kelarutan GMP hasil modifikasi polimorf

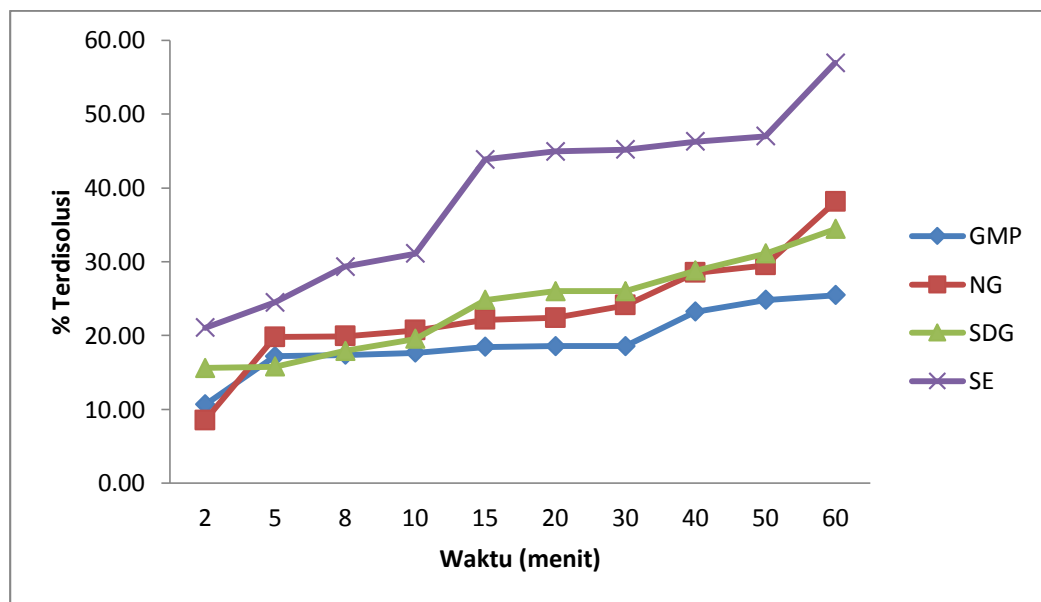
Sampel	Kelarutan (mg/mL)
GMP	0,0050
NG	0,0049
SDG	0,0046
SE	0,0096

Pada Tabel 5.3 dapat dilihat bahan baku GMP memiliki kelarutan yang sangat kecil yaitu 0,0050 mg/mL. Tetapi terjadi penurunan kelarutan pada perlakuan NG dan SDG menjadi 0,0049 mg/mL dan 0,0046 mg/mL. Hal ini sejalan dengan karakterisasi fisik sebelumnya menggunakan DSC dimana titik leburnya naik. Sedangkan pada perlakuan SE, terjadi peningkatan kelarutan menjadi 0,0096 mg/mL yang juga sejalan dengan karakterisasi fisik sebelumnya menggunakan PXRD dan DSC. Penurunan kristalinitas (amorfisasi) dan penurunan titik lebur menjadikan perlakuan SE meningkat kelarutannya.

Pada Gambar 5.12 dapat dilihat bahan baku GMP memiliki persentase disolusi yang paling kecil. Hal ini membuktikan bahan baku GMP memiliki sifat yang sulit terbasahi karena ukuran partikelnya yang sangat halus. Pada saat

pengujian, bahan baku GMP mengambang dan hanya sebagian kecil yang terlarut. Sedangkan pada hasil perlakuan NG dan SDG, terjadi peningkatan persentase disolusi setiap waktunya. Ini menunjukkan bahwa perlakuan yang diberikan berpengaruh terhadap disolusi sampel.

Pada perlakuan SE terjadi peningkatan yang signifikan dimana persentase disolusinya meningkat hingga 2 kali lipat dari bahan baku GMP. Hal ini dipengaruhi proses rekristalisasi oleh aseton. Hasil perlakuan SE ini memang sejalan dengan semua karakterisasi baik fisik dengan SEM, PXRD dan DSC sebelumnya.



Gambar 5.12 Profil laju disolusi serbuk : GMP (Glimepiride), NG (Perlakuan *Neat Grinding*), SDG (Perlakuan *Solvent Drop Grinding*), SE (Perlakuan *Solvent Evaporation*)

5.8.3 Teknik Kokristalisasi

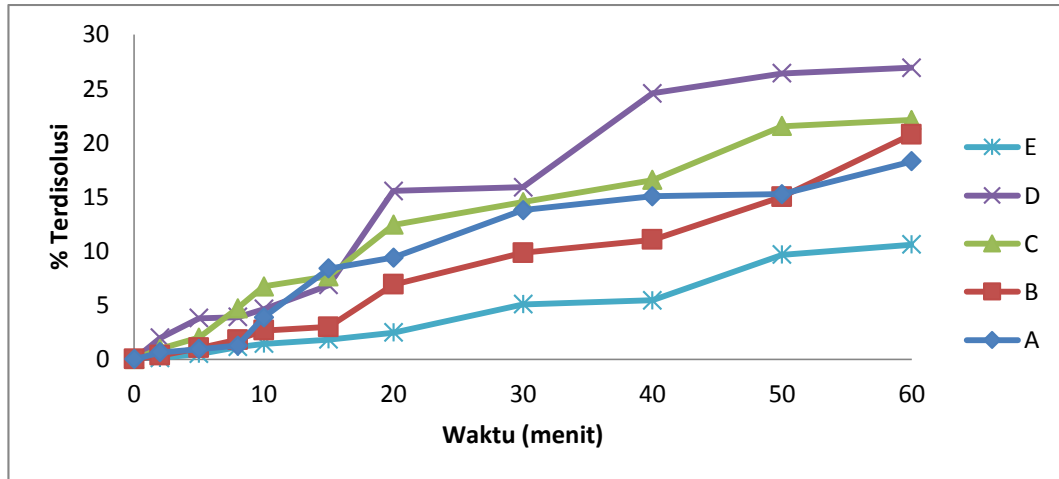
Kelarutan GMP dan kokristalisasi GMP-OXA (3:7) ditampilkan pada tabel berikut :

Tabel 5.4. Hasil uji kelarutan GMP-OXA (3:7)

Sampel/Perlakuan	Kelarutan (mg/mL)
GMP	0,010384 ± 0,0005
campuran fisika GMP-OXA (3:7)	0,012869 ± 0,0008
Kokristalisasi GMP-OXA (3:7) dari perlakuan NG	0,013411 ± 0,0002
Kokristalisasi GMP-OXA (3:7) dari perlakuan SDG	0,013702 ± 0,0006
kokristalisasi GMP-OXA (3:7) dari perlakuan SE	0,038123 ± 0,0004

Hasil pengujian menunjukkan kelarutan sampel perlakuan NG, SDG dan SE pada kristalisasi GMP-OXA (3:7) lebih tinggi dibandingkan campuran fisika dan GMP murni. Sampel SE mencapai kelarutan paling tinggi.

Hasil uji disolusi serbuk GMP dan kokristalisasi GMP-OXA (3:7) dan ditampilkan pada gambar berikut :



Gambar 5.13 Profil laju disolusi serbuk : A. GMP murni, B. Campuran fisik GMP-OXA (3:7), C. kokristalisasi GMP-OXA (3:7) dari perlakuan NG, D. kokristalisasi GMP-OXA (3:7) dari perlakuan SDG, E. kokristalisasi GMP-OXA (3:7) dari perlakuan SE.

Peningkatan kelarutan dan laju disolusi GMP dengan kokristalisasi menggunakan OXA terjadi karena interaksi eutektik antara GMP-OXA dengan mekanisme pengurangan ukuran partikel akibat perlakuan penggilingan/*grinding* (SDG) sehingga menjadi lebih amorf. Namun dari profil laju disolusi perlakuan SE menunjukkan profil disolusi yang paling rendah daripada perlakuan SDG. Hal ini disebabkan karena ukuran partikel yang besar dan tidak dilakukan proses pengayakan terlebih dahulu. Ukuran partikel sangat mempengaruhi laju disolusi, dimana semakin kecil ukuran partikel atau semakin besar luas permukaan kontak, maka laju disolusi akan semakin cepat. Disamping itu pengaruh solubilisasi dari OXA yang mudah larut air juga ikut berkontribusi terhadap peningkatan kelarutan dan laju disolusi GMP, karena GMP terdispersi dalam OXA.

BAB 6. KESIMPULAN DAN SARAN

6.1 Kesimpulan

Dari hasil penelitian di atas, dapat disimpulkan bahwa semua teknik terbukti dapat meningkatkan kelarutan dan disolusi bahan baku obat GMP. Namun yang paling menunjukkan performa kelarutan dan disolusi terbaik adalah metode dispersi padat menggunakan polimer poloxamer 407 dan laktosa, dengan nilai kelarutan GMP dari 0,0174% naik menjadi 0,0726% (sekitar 4 kali) dan persentase disolusi pada menit ke-60 dari 31,39% naik menjadi 104,05%.

6.2 Saran

Beberapa hal yang perlu disarankan setelah melakukan penelitian ini adalah :

- Melakukan optimalisasi secara teknis penelitian seperti pemilihan bahan pelarut, melakukan pengecilan ukuran partikel, dll.
- Hendaknya dilanjutkan pada tahapan aplikasi sistem penghantaran obat GMP seperti pembuatan tablet, mikrogranul, dll.

DAFTAR PUSTAKA

- Ammar, H.O., H.A. Salama, M. Ghorab, A. Mahmoud, 2006, Formulation and Biological Evaluation of Glimepiride-Cyclodextrin-Polymer Systems, **Int. J. Pharm.** 309, 129-138.
- Frick A, et al. Biopharmaceutical characterization of oral immediate release drug products. In vitro/in vivo comparison of phenoxymethylpenicillin potassium, glimepiride and levofloxacin, **Eur. J. Pharm.Biopharm.** 46: 305-311 (1998).
- Chawdhary KPR, et al. **Indian Pharmacist**, 2004; 2:7-10.
- Chiou, W. L. and Riegelman, S. 1971. Pharmaceutical application of solidDispersion systems. **J. Pharm. Sci.** 60:1281-1302.
- Liu, R., 2000, **Water Insoluble Drug Formulation**, Taylor and Francis Group, Boca raton, London, New York, 493-517
- Rana R.M, Randa L, Ehab A.H, Omaima N., 2013, Optimization for Glimepiride Dissolution Enhancement Utilizing Different Carriers and Techniques, **Journal of Pharmaceutical Investigation**, Springer.
- Bonfilio, R., Pires S. A., Ferreira L. M., de Almeida A. E., Doriguetto A.C., de Araújo M. B., Salgado H. R. 2011. A Discriminating Dissolution Method for Glimepiride Polymorphs [abstract], US National Library of Medicine National Institute of Health. **J. Pharm Sci**, 101 (2): 794-804.
- Endo, T., Iwata M, Nagase H, Shiro M, Ueda H. 2003. Polymorphism of Glimepiride: Crystalligraphic Study, Thermal Transitions Behavior and Dissolution Study [abstract], **STP Pharma Science**, Vol. 13: 281-286.
- United States Pharmacopoeial Convention, 2007, **The United States Pharmacopoeia 30th**, US Pharmacopoeial Convention Inc., Rockville, 2226-2227
- Sweetman, S. C., (Ed), 2007, **Martindale, The Complete Drug Reference**, 35th Ed., Pharmaceutical Press, London, Chicago, 399-400
- Massimo, M. B., 2003, Glimepiride in Type 2 Diabetes Mellitus: Review of the Worldwide Therapeutic Experience, **Clin. Ther.** 25, 799-816.
- Biswal S, J.Sahoo, P.N.Murthy, 2009, Phsycochemical Properties of Glimepiride in Solid Dispersions with Polyethylene Glycol 20000, **Int.J.of Pharm. Sci and Nanotechnology**, Vol. 2, issue 2, 537-543.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 1979. Farmakope Indonesia. Edisi III. Jakarta: Direktorat Jendral Pengawasan Obat dan Makanan.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1995. Farmakope Indonesia. Edisi IV. Jakarta : Direktorat Jendral Pengawasan Obat dan Makanan.

Wouters, et.al., 2012, *Pharmaceutical Salts and Co-Crystals*, RSC Publishing, Cambridge, UK.

Ansel, Howard C. 1989. *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi*, Edisi IV, Universitas Indonesia Press, Jakarta. Hal. 59-60, 110-134, 120-121, 155-162.

Bettini, Rugerri., Laura Bonassi, Vito Castoro, Alessandra Rossi, Lucia Zema, Andrea Gazzaniga, Ferdinando Giordano. 2001. Solubility and conversion of carbamazepine polymorphs in supercritical carbon dioxide, **European Journal of Pharmaceutical Science** 13: 281-286.

Giron, 1995, *Thermal Analysis and Calorimetric Methods in Characterization of Polymorphs and Solvates*, **Thermochimica Acta**, 248, 1-59.

Harmita, 2006, *Buku Ajar Analisis Fisikokimia*, Departemen Farmasi FMIPA Universitas Indonesia, Depok, 40-59

Nichols, Dick, 2011, *Microscopy*, In : **Solid State Characterization of Pharmaceuticals**, R.A., Storey., I.Ymen, John Wiley & Sons Ltd., United Kingdom, 287-346

Martin, A., J. Swarbrick, & A. Cammarata. 1990. *Farmasi Fisika dan Ilmu Farmasetika*, Edisi V, terjemahan Joshita Djajadisastra dan Amalia H. Hadinata, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta. Hal. 42, 43-46, 56.

Abdou, H. M., 1989, *Dissolution, Bioavailability and Bioequivalence*, Mack Publ. Co., Pennsylvania, 266-282.

Biswal S, J.Sahoo, P.N.Murthy, 2009, *Phsycochemical Properties of Solid Dispersions of Gliclazide in Polivinylypyrrolidone K90*, **AAPS PharmSciTech**, Vol. 10, No.2, 329-334

LAMPIRAN A
HASIL PEMERIKSAAN BAHAN BAKU GMP

Pemeriksaan	Pustaka (USP,2007)	Hasil
Bentuk	Serbuk hablur	Serbuk hablur
Warna	Putih atau hampir putih	Putih
Bau	Praktis tidak berbau	Tidak berbau
Titik lebur	204-207°C	204,1 °C

LAMPIRAN B

SERTIFIKAT ANALISIS BAHAN BAKU GMP

PT. KIMIA FARMA

Plant Jakarta

KF Plant Jakarta Jl. Rawagelam V No.1 Kawasan Industri Pulogadung Jakarta Timur

Phone : 021-4609354 Fax : 021-4603143

10 JUN 2013

No.Pemeriksaan : GRA1 130000616

Tgl.Permohonan : 20 Mei 2013

Tgl.Pemeriksaan : 08 Juni 2013

C.A : Ada

HASIL PEMERIKSAAN BAHAN BAKU

NAMA BAHAN BAKU : **GLIMEPIRIDE (1000151)**

TGL.PEMBUATAN : 02 April 2013

DALUARSA : 02 April 2018

MEREK / PRODUSEN : Glenmark - India

PEMASOK : PT. Prima Malindo Kimia

JUMLAH KEMASAN : 2 Drum @ 10 kg + 1 Drum @ 5 kg = 25 kg

JUMLAH CONTOH : 3 x 10 g

No.BATCH : 061301667

Pemeriksaan	Hasil	Syarat	Metode
Pemerian	1-3 = Serbuk berwarna putih	Serbuk berwarna putih hingga hampir putih	USP 34
Identifikasi	1-3 = Memenuhi pengujian	Memenuhi Pengujian	USP 34
Kelarutan	Memenuhi pengujian	Memenuhi Pengujian	USP 34
Kadar Air	0,19%	Max. 0,5 %	USP 34 (MPF0017)
Sisa Pemijaran	0,03%	Max.0,2 %	USP 34 (MPK0006)
Logam Berat	Negatif	Max. 0,005 %	USP 34 (MPK0003)
Kadar	98,74%	-	USP 34
Kadar terhadap zat kering	98,77%	98 - 102 %	USP 34

Kesimpulan : **DILULUSKAN/DITOLAK**

Catatan :

Diperiksa ulang

Tgl.

Dimas

Jakarta, 9 Juni 2013
Asman Pengawasan Mutu

Sadi Sadiastiw
Dra. Budi Sadiastiw