

LAPORAN AKHIR PENELITIAN DOSEN MUDA



SISTEM PENGHANTARAN OBAT GLIMEPIRID SEBAGAI ANTIDIABETIKA ORAL DENGAN PELEPASAN DIMODIFIKASI MELALUI PEMBENTUKAN MIKROGRANUL MUKOADHESIF UNTUK PENGOBATAN DIABETES MELLITUS TIPE II

TIM PENGUSUL

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

Arlina Prima Putri, S.Si., M.Si. (NIDN. 0425048301)

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

Rizzqi Septiprajaamalia R. (NPM.10060312069)

Mia Audina (NPM.10060312066)

**LEMBAGA PENELITIAN DAN PENGABDIAN PADA MASYARAKAT
UNIVERSITAS ISLAM BANDUNG
AGUSTUS 2016**

HALAMAN PENGESAHAN

Judul Penelitian :

Sistem Penghantaran Obat Glimepirid Sebagai Antidiabetika Oral Dengan Pelepasan Dimodifikasi Melalui Pembentukan Mikrogranul Mukoadhesif Untuk Pengobatan Diabetes Mellitus Tipe II

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	Arlina Prima Putri, M.Si.	0425048301	MIPA/Farmasi
2	Dra. Livia Syafnir, M.Si.	0007056504	MIPA/Farmasi
3	Rizzqi Septiprajaamalia R.	10060312069	MIPA/Farmasi
4	Mia Audina	10060312066	MIPA/Farmasi

Bandung, 01 Juni 2016

Mengetahui,
Dekan Fakultas MIPA
Universitas Islam Bandung

Ketua Peneliti

Dr. Suwanda, M.S.

NIK. D.86.0.045

(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

Bioavailabilitas obat merupakan salah satu parameter yang dapat digunakan untuk menilai efektifitas suatu sediaan farmasi. Kecepatan disolusi dan waktu tinggal obat dalam saluran cerna merupakan faktor yang dapat mempengaruhi bioavailabilitas. Semakin tinggi kecepatan disolusi suatu obat yang berbanding lurus dengan banyaknya konsentrasi obat yang terlarut dalam saluran cerna maka akan semakin banyak pula obat yang diabsorpsi sehingga meningkatkan bioavailabilitas. Begitu juga dengan waktu tinggal obat, apabila obat ditahan untuk waktu yang lebih lama dalam saluran pencernaan, diharapkan proses absorpsinya menjadi lebih optimal dan dapat meningkatkan bioavailabilitas.

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.

Telah dilakukan upaya modifikasi sifat kelarutan GMP dengan sistem dispersi padat menggunakan matriks polimer poloxamer 407 dan laktosa terbukti dapat meningkatkan kecepatan disolusi GMP pada menit ke-60 dari 31,39% menjadi 104,05% (Darusman, dkk. 2015).

Pada penelitian ini mengembangkan bentuk sediaan yang mengandung GMP dengan pelepasan dimodifikasi melalui pembentukan mikrogranul mukoadhesif menggunakan polimer karbopol 934 P untuk mengatasi keterbatasan waktu tinggal obat di lambung/usus sehingga proses absorpsi menjadi lebih optimal.

Sistem dispersi padat GMP-PL terbukti dapat mengubah sifat fisika GMP yang terlihat dari termogram DSC, difraktogram PXRD dan mikrofoto SEM, sekaligus berdampak pada peningkatan disolusi GMP. Penggunaan polimer karbopol 934P dapat meningkatkan pelekatan mikrogranul pada mukosa lambung kelinci, sehingga diharapkan dapat meningkatkan waktu tinggal obat (*residence time*) dalam saluran pencernaan. Selain itu dengan pembentukan mikrogranul mukoadhesif dapat memperlambat pelepasan GMP dari mikrogranul, sehingga dapat digunakan sebagai sistem penghantaran obat dengan pelepasan dimodifikasi.

PRAKATA

Alhamdulillah, puji dan syukur dipanjatkan ke hadirat Allah SWT yang telah memberikan kesempatan dan segala kemudahan untuk melakukan penelitian dengan judul “Sistem Penghantaran Obat Glimepirid Sebagai Antidiabetika Oral Dengan Pelepasan Dimodifikasi Melalui Pembentukan Mikrogranul Mukoadhesif Untuk Pengobatan Diabetes Mellitus Tipe II” 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. Proses penelitian yang masih berjalan ini semoga senantiasa dimudahkan dan diberkahi Allah SWT dan diberikan hasil yang sesuai dengan harapan. Hasil penelitian ini juga semoga dapat bermanfaat bagi masyarakat dan perkembangan ilmu pengetahuan.

Bandung, Agustus 2016

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. Tinjauan Matriks Polimer.....	4
2.3. Dispersi Padat.....	5
2.4. Mikrogranul.....	6
2.5. Mukoadhesif.....	6
2.6. Metode Karakterisasi.....	7
2.7. Kecepatan Disolusi.....	9
BAB 3. TUJUAN DAN MANFAAT PENELITIAN.....	11
BAB 4. METODE PENELITIAN.....	12
BAB 5. HASIL YANG DICAPAI.....	16
BAB 6. KESIMPULAN DAN SARAN.....	26
DAFTAR PUSTAKA.....	27
LAMPIRAN.....	29

DAFTAR TABEL

Tabel 3.1 Formula Mikrogranul Mukoadhesif.....	13
Tabel 3.2 Urutan Penelitian.....	15

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Struktur Kimia Glimpeirid (GMP).....	3
Gambar 2.2 Struktur Kimia Poloxamer.....	4
Gambar 2.3 Struktur Kimia Laktosa.....	5
Gambar 2.4 Struktur Kimia Karbopol.....	5
Gambar 2.5 Skema Tahapan Proses Mukoadhesif.....	7
Gambar 2.6 Skema Sederhana Instrumen PXR.....	8
Gambar 2.7 Diagram Komponen Utama Instrumen SEM.....	9
Gambar 4.1 Bagan Alir penelitian.....	15
Gambar 5.1 Termogram DSC.....	17
Gambar 5.2 Difraktogram Sinar-X.....	18
Gambar 5.3 Mikrofoto SEM.....	22
Gambar 5.4 Diagram batang persentase mikrogranul mukoadhesif.....	24
Gambar 5.5 Kurva profil disolusi.....	25

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Instrumen penelitian.....	29
Lampiran 2 Log book kegiatan penelitian.....	30
Lampiran 3 Bagan alir penelitian.....	31
Lampiran 4 Sertifikat analisis bahan baku glimepirid.....	32
Lampiran 5 Produk Penelitian.....	33
Lampiran 6 Artikel Ilmiah.....	35

BAB 1. PENDAHULUAN

Perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi yang pesat diberbagai bidang, khususnya farmasi telah menghasilkan perubahan yang signifikan dalam teknologi sediaan farmasi, khususnya obat-obatan. Berbagai bentuk dan sistem penghantaran obat telah banyak dikembangkan untuk menggantikan bentuk dan sistem penghantaran obat yang konvensional. Sistem penghantaran obat dikatakan ideal jika dapat diberikan dengan satu kali pemberian untuk seluruh periode pengobatan, menghasilkan kadar obat dalam darah yang relatif konstan selama periode waktu tertentu untuk mendapatkan efek obat yang optimal dan menghantarkan obat langsung ke sasaran. Sistem penghantaran obat dengan pelepasan yang dimodifikasi (*modified release drug delivery system*) merupakan sistem penghantaran obat yang mendekati ideal.

Namun, obat yang diberikan secara oral, memiliki keterbatasan dalam hal waktu tinggal (*residence time*) obat berada dalam saluran pencernaan, khususnya pada daerah-daerah terjadinya absorpsi. Sistem penghantaran obat mukoadhesif yang menghasilkan bentuk sediaan berinteraksi lebih lama dengan mukosa yang terdapat dalam lambung dan usus, merupakan salah satu upaya yang dapat digunakan untuk mengatasi keterbatasan waktu tinggal obat dalam lambung. Dengan sistem ini, obat akan ditahan untuk waktu yang lebih lama dalam saluran pencernaan, sehingga diharapkan proses absorpsinya menjadi lebih optimal. Selain itu dengan adanya lokalisasi obat pada suatu daerah absorpsi, akan menyebabkan proses absorpsi obat menjadi lebih efektif. Selain waktu tinggal obat dalam saluran pencernaan, sifat kelarutan dan permeabilitas obat juga merupakan faktor yang mempengaruhi proses absorpsi.

Dalam sistem klasifikasi biofarmasetika (BCS), obat dikelompokkan menjadi empat kelompok yaitu obat yang memiliki kelarutan dan permeabilitas yang tinggi, obat yang memiliki kelarutan rendah tetapi permeabilitasnya tinggi, obat yang memiliki kelarutan yang tinggi tetapi permeabilitasnya rendah dan obat yang memiliki kelarutan dan permeabilitas yang rendah. Obat yang memiliki kelarutan yang rendah tetapi permeabilitasnya tinggi, proses absorpsinya

ditentukan oleh tahap disolusi (*rate limiting step*). Untuk meningkatkan proses absorpsinya, kecepatan disolusi obat perlu ditingkatkan. Glimepirid (GMP) merupakan salah satu obat yang memiliki sifat praktis tidak larut dalam air. Salah satu teknik yang dapat digunakan untuk meningkatkan kecepatan disolusi adalah sistem dispersi padat.

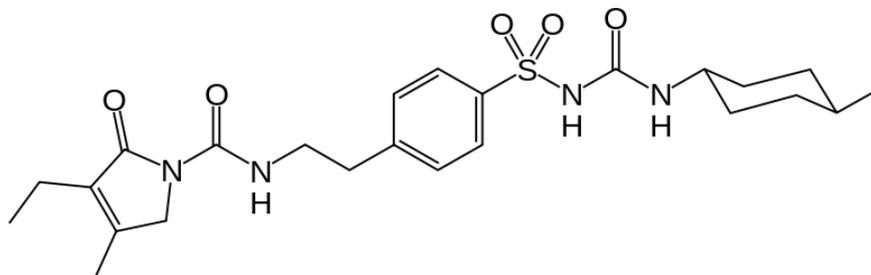
Telah dilakukan upaya modifikasi sifat kelarutan GMP dengan sistem dispersi padat menggunakan kombinasi matriks polimer poloxamer 407 dan laktosa terbukti dapat meningkatkan kecepatan disolusi GMP pada menit ke-60 dari 31,39% menjadi 104,05% (Darusman, dkk. 2015).

Pada penelitian ini mengembangkan sistem penghantaran obat GMP dengan pelepasan yang dimodifikasi melalui pembentukan mikrogranul mukoadhesif dengan polimer karbopol 934 P, dimana sebelumnya GMP dibentuk menjadi dispersi padat menggunakan kombinasi matriks polimer poloxamer 407 dan laktosa.

BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Tinjauan Bahan Aktif Farmasi 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 (pKa 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).

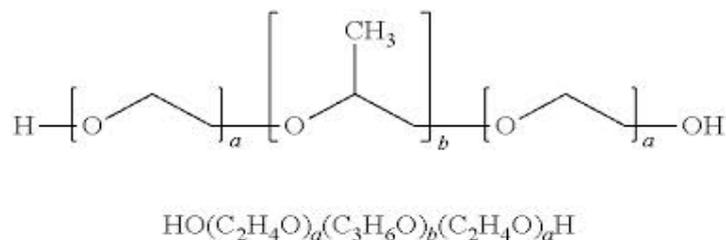
GMP peroral diabsorpsi dengan sempurna (100%) pada sistem pencernaan. Konsentrasi serum puncak (C_{max}) dicapai setelah 2,5 jam. Makanan tidak signifikan mempengaruhi laju maupun keadaan absorpsi dari GMP. Setelah penggunaan dosis intravena pada subyek normal, volume distribusinya 8,8 Liter (113 mL/kg) dan klirens totalnya 48 mL/menit . Ikatan protein lebih dari 99%. Studi dosis ganda pada penderita diabetes menunjukkan hubungan kurva

konsentrasi-waktu yang mirip dengan studi dosis tunggal yang menunjukkan bahwa tidak adanya akumulasi obat ini di jaringan. Waktu paruh eliminasi GMP pada keadaan tunak sekitar 5 sampai 8 jam setelah penggunaan oral. Obat ini dimetabolisme menjadi dua metabolit utama yaitu derivat hidroksi dan derivat karboksi (Sweetman, 2007).

2.2. Tinjauan Matriks Polimer

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 (USP. 31th Ed.,2008).



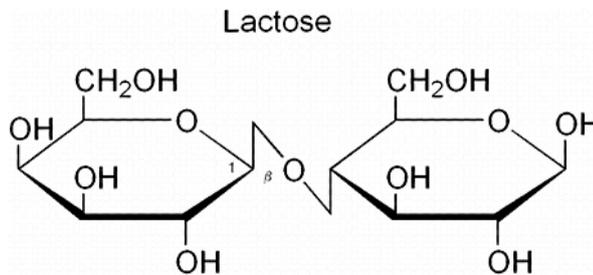
Gambar 2.2
Struktur Kimia Poloxamer (USP.31th Ed., 2008)

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 (perlahan) larut dalam air, dan lebih mudah larut dalam

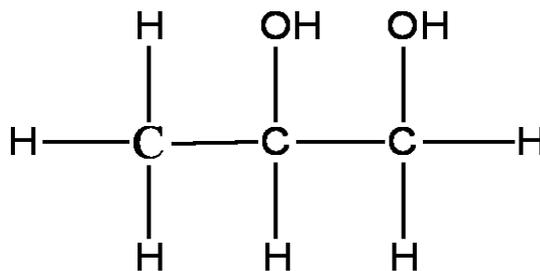
air mendidih, sangat sukar larut dalam etanol (95%) *P*, tidak larut dalam kloroform *p* dan dalam eter *p*. Laktosa memiliki rumus kimia $C_{12}H_{22}O_{11}$ dengan bobot molekul 360,31 dan titik leleh $202^{\circ}C$ (Dirjen POM, 1995: 488).



Gambar 2.3
Struktur Kimia Laktosa (Dirjen POM, 1995)

2.2.3 Karbopol/Karbomer

Karbomer merupakan polimer sintetik dengan berat molekul tinggi dari asam akrilat yang disambung silang dengan alilsukrosa atau alil eter dari pentaeritriol. Contoh grade farmasetika dari karbomer adalah *Carbopol 945®*, *Carbopol 934P®*, dll.



Gambar 2.4
Struktur Kimia Karbopol (USP 30th Ed., 2007)

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 Mikrogranul

Granul merupakan sediaan multiunit berbentuk aglomerat dari partikel kecil serbuk. Granul merupakan hasil proses granulasi yang bertujuan untuk meningkatkan aliran serbuk dengan jalan membentuknya menjadi bulatan-bulatan atau agregat-agregat dalam bentuk yang beraturan. Proses granulasi dapat dilakukan dengan metode granulasi kering dan granulasi basah.

Ukuran diameter partikel dapat diukur dengan cara mikroskopik, pengayakan, sedimentasi (pengendapan), *Elutriation* (kebalikan sedimentasi), dan metode sentrifugasi.

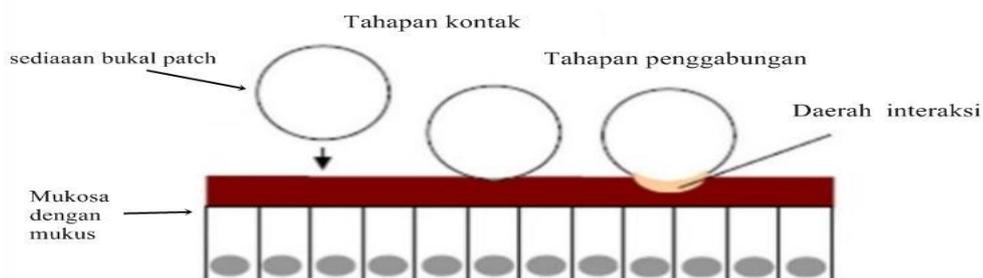
Dalam beberapa hal digunakan juga istilah umum untuk menyatakan derajat serbuk yang disesuaikan dengan nomor pengayak yaitu, serbuk sangat kasar adalah serbuk (5/8), serbuk kasar adalah serbuk (10/40), Serbuk agak kasar adalah serbuk (22/60), serbuk agak halus adalah serbuk (44/85), serbuk halus adalah serbuk (85), serbuk sangat halus adalah serbuk (120), serbuk sangat halus sekali adalah serbuk (200/300), (Ditjen POM, 1979).

2.5 Mukoadhesif

Mukoadhesif terjadi karena adanya interaksi non kovalen antara suatu zat (polimer) dengan musin, yaitu suatu senyawa mukopolisakarida alami yang melapisi permukaan mukosa. Mukoadhesif dapat terjadi pada rute pemberian

melalui oral (rongga mulut, mukosa lambung dan usus), rektal (mukosa rektum), nasal (rongga hidung), optalmik (membran konjungtiva).

Mekanisme dari mukoadhesi secara umum dibagi menjadi 2 langkah, yaitu tahapan kontak dan tahapan penggabungan. Tahapan pertama, terjadi kontak antara polimer mukoadhesif dengan membran mukus. Pada tahapan ini terjadi proses perluasan dan pengembangan dari mikrogranul mukoadhesif sehingga dapat kontak dengan lapisan mukus. Pada tahapan selanjutnya, terjadi penggabungan polimer mukoadhesif dengan mukus yang diaktifkan oleh adanya kelembaban. Kelembaban memungkinkan molekul mukoadhesif pecah dan keluar sehingga membentuk ikatan Van Der Waals atau ikatan hidrogen dengan mukus.



Gambar 2.5
Skema Tahapan Proses Mukoadhesif (Roy *et al.*, 2010)

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

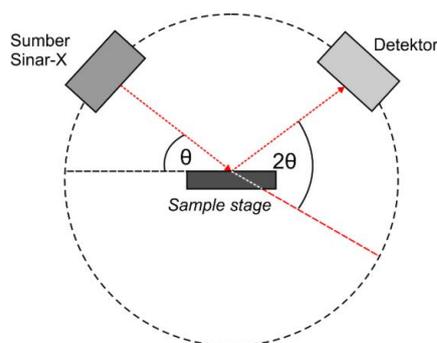
endotermik dan eksotermik pada termogram (Giron, 1995). DSC umum digunakan untuk mengkarakterisasi polimorf dan hidrat.

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.

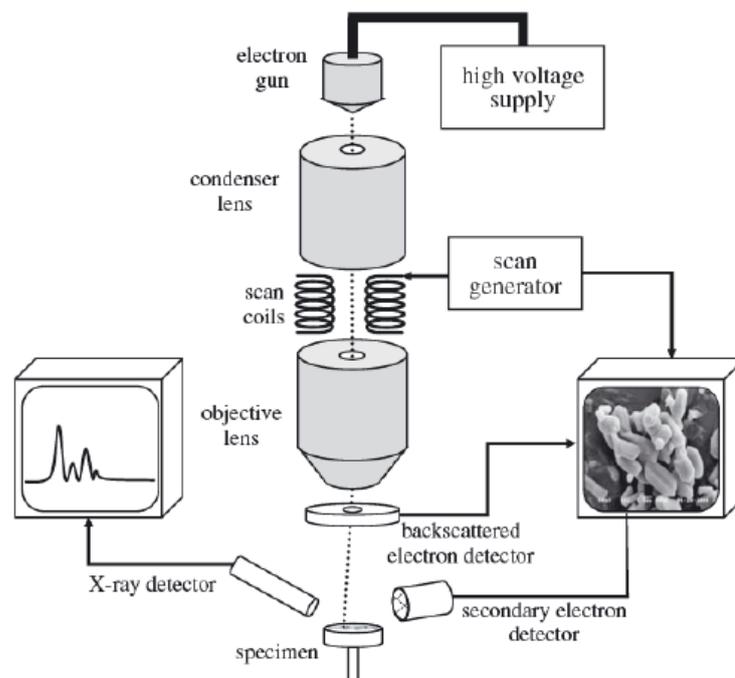
Instrumen PXRD terdiri atas sumber sinar-X, *sample stage*, detektor, dan sistem untuk mengubah sudut θ . Sampel ditembak dengan sinar-X dengan sudut θ dan berkas sinar yang dihamburkan akan dideteksi oleh detektor pada jarak 2θ . Pengukuran dilakukan dengan meningkatkan nilai sudut θ dimana nilai sudut detektor tetap sebesar 2θ (Gambar 2.6).



Gambar 2.6
Skema Sederhana Instrumen PXRD

2.6.3 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 Kecepatan Disolusi

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 :

$$\frac{dc}{dt} = k \frac{DS}{vh} (c_s - c_t)$$

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. Membuat sediaan obat dengan sistem pelepasan dimodifikasi melalui pembentukan mikrogranul mukoadhesif yang mengandung glimepirid yang sebelumnya dibentuk menjadi dispersi padat.
2. Melihat pengaruh penggunaan karbopol 934P sebagai agen mukoadhesif yang dapat memperlama waktu tinggal obat secara *in vitro*
3. Membandingkan kecepatan disolusi dan waktu tinggal obat di saluran cerna pada sediaan mikrogranul mukoadhesif yang mengandung glimepirid yang sebelumnya dibentuk menjadi dispersi padat.

3.2. Manfaat Penelitian

Penelitian ini dapat memberikan gambaran mengenai sistem dispersi padat dan sistem penghantaran obat dalam bentuk mikrogranul mukoadhesif yang dapat mengatasi permasalahan kecepatan disolusi dan waktu tinggal obat di saluran pencernaan.

BAB 4. METODE PENELITIAN

Penelitian ini dilakukan secara eksperimental yang dibagi menjadi beberapa bagian utama, yaitu pemeriksaan karakteristik fisika GMP, poloxamer 407 dan laktosa dengan DSC, PXRD dan SEM. Pembuatan dispersi padat GMP dengan kombinasi matriks polimer poloxamer 407 dan laktosa melalui metode peleburan, yang dilanjutkan dengan karakterisasi fisika hasil dispersi padat dengan DSC, PXRD dan SEM. Pembuatan mikrogranul mukoadhesif menggunakan polimer karbopol 934P dengan metode granulasi basah, yang dilanjutkan dengan pengujian disolusi mikrogranul mukoadhesif yang dibandingkan terhadap hasil dispersi padat dan senyawa GMP tunggal serta kontrol. Tahapan akhir dilakukan karakterisasi mikrogranul mukoadhesif meliputi organoleptik, kecepatan alir massa, kandungan lembab, kandungan GMP dan analisis morfologi dengan SEM serta dilanjutkan dengan pengujian “wash off” pada mukosa lambung kelinci secara in vitro.

4.1 Pembuatan Dispersi Padat

Dispersi padat GMP dan poloxamer-laktosa (1:1) dibuat dengan menimbang bahan berdasarkan fraksi mol keduanya yakni 490,617 : 12.154 : 1.000 dalam satuan milligram, melalui metode peleburan menggunakan *hot plate* hingga suhu sekitar 200°C sampai melebur sempurna sambil terus diaduk. Kemudian leburan didinginkan dan dibiarkan memadat pada suhu kamar. Setelah memadat, padatan dikumpulkan dan diayak menggunakan ayakan 180 mesh. Sampel hasil dispersi padat ditentukan karakteristik fisiknya dengan analisis termal menggunakan DSC, analisis kristalografi dengan PXRD, dan analisis morfologi dengan SEM.

4.2 Karakterisasi Fisika

4.2.1 Sampel yang Dikarakterisasi Fisika

Masing-masing senyawa dalam bentuk tunggal/murni, yakni GMP, poloxamer 407, laktosa, campuran fisika dan hasil dispersi padat GMP-PL

ditentukan karakteristik fisiknya dengan analisis termal menggunakan DSC, analisis kristalografi dengan PXRD dan analisis morfologi dengan SEM.

4.2.2 Metode Karakteristik Fisika

4.2.2.1 Differential Scanning Calorimetry (DSC)

Sebanyak 5-20 mg sampel diletakkan pada *crucible* alumina instrumen DSC. Analisis termal dilakukan pada rentang temperatur 30-300°C dengan laju pemanasan 10°C per menit.

4.2.2.2 Powder X-Ray Diffraction (PXRD)

Sebanyak 100-200 mg sampel pada *sample holder* diletakkan di ruang sampel difraktometer sinar-X. Analisis dilakukan pada rentang sudut difraksi 2θ 5-65° menggunakan radiasi $\text{CuK}\alpha$ ($\text{K}\alpha_1 = 1,54060 \text{ nm}$; $\text{K}\alpha_2 = 1,54439 \text{ nm}$) pada 40kV dan 35mA.

4.2.2.3 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.

4.3 Mikrogranul Mukoadhesif

4.3.1 Pembuatan

Mikrogranul mukoadhesif GMP dibuat dalam empat formula, dengan metode granulasi basah.

Tabel 3.1 Formula mikrogranul mukoadhesif

Komposisi	Formula (%)			
	I	II	III	K
DP GMP-PL (1:1)*	20	20	20	20
Karbopol 934 P	5	7,5	10	0
Avicell PH 102	75	72,5	70	80

Keterangan :

* Dispersi Padat GMP-Poloxamer laktosa

K : Formula kontrol/pembanding

4.3.2 Karakterisasi

Karakterisasi mikrogranul mukoadhesif meliputi organoleptik, kecepatan alir massa, kandungan lembab, kandungan obat dan analisis morfologi menggunakan SEM.

4.3.3 Uji “Wash Off”

Pengujian “Wash Off” dilakukan secara in vitro menggunakan alat uji disintegrasi tablet. Potongan jaringan mukosa lambung kelinci segar ditempelkan di atas kaca objek. Sebanyak 1 gram mikrogranul ditempatkan secara merata pada mukosa lambung menggunakan pinset. Kaca objek ditempatkan pada alat uji disintegrasi dan digerakkan dengan kecepatan 30 kali per menit dalam medium cairan lambung buatan tanpa enzim pada suhu 37⁰C. Setelah waktu tertentu ditimbang sejumlah mikrogranul yang masih melekat pada mukosa lambung.

4.4 Pengujian Kecepatan Disolusi

Sampel yang dilakukan pengujian disolusi meliputi bahan GMP baku murni, hasil dispersi padat GMP-PL, mikrogranul mukoadhesif pada formula I, II dan III serta formula kontrol, dengan tahapan sbb :

4.4.1 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.

4.4.2 Uji Laju Disolusi

Penentuan profil disolusi dilakukan dengan menimbang masing-masing serbuk setara dengan 10 mg, ditetapkan dengan metode II USP (tipe alat dayung), kecepatan pengadukan 100 putaran per menit, medium disolusi larutan dapar fosfat pH 7,4 sebanyak 900 mL dengan temperatur 37±0,5°C. Larutan sampel diambil pada interval waktu 0,25; 0,5; 0,75; 1; 2; 4; 6 dan 8 jam 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).

Tabel 3.2 Urutan Penelitian

No	Tahapan Kegiatan Penelitian	Output/Indikator Capaian
1	Penentuan karakteristik fisik bahan awal (GMP, Poloxamer 407, Laktosa) dengan DSC, PXRD dan SEM	Stacking data termogram DSC, dikfraktogram PXRD dan mikrofoto SEM (analisis dan perbandingan)
2	Pembuatan dispersi padat GMP-PL (1:1) dengan metode peleburan	Serbuk dispersi padat GMP-PL (1:1)
3	Karakterisasi hasil dispersi padat	Stacking data termogram DSC, dikfraktogram PXRD dan mikrofoto SEM yang (analisis dan perbandingan)
4	Pembuatan mikrogranul mukoadhesif	Agregat mikrogranul mukoadhesif
5	Karakterisasi mikrogranul mukoadhesif	Analisis dan perbandingan data karakterisasi yang dibuat dalam tabel dan diagram
6	Pengujian kecepatan disolusi terhadap : <ul style="list-style-type: none"> - GMP awal - Dispersi padat - Formula mikrogranul mukoadhesif - Formula kontrol 	Analisis dan perbandingan data uji kecepatan disolusi yang dibuat dalam tabel dan kurva

BAB 5. HASIL YANG DICAPAI

5.1 Pembuatan Dispersi Padat GMP-PL (1:1)

Tahap awal penelitian dilakukan pembuatan dispersi padat yang bertujuan untuk memodifikasi kelarutan GMP yang praktis tidak larut dalam air (0,00384 mg/ml) dengan menggunakan kombinasi polimer poloxamer 407 dan laktosa pada perbandingan molar 1:1 melalui metode peleburan.

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).

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).

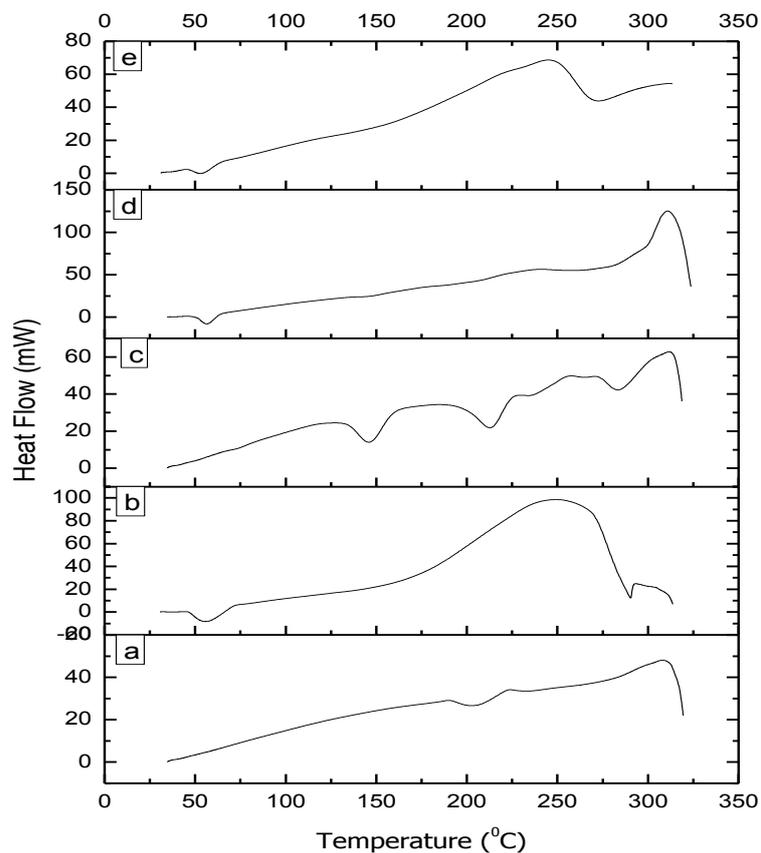
Metode peleburan ini dibuat dengan cara meleburkan semua bahan secara bersamaan hingga suhu sekitar 200°C, dimana merupakan suhu tertinggi dari komponen zat dalam campuran yaitu GMP. Pada metode peleburan ini proses pergerakan molekul pembawa obat cukup tinggi sehingga proses pendispersian GMP dalam P407-laktosa relatif baik.

5.2 Karakterisasi Fisika Senyawa Tunggal dan Hasil Dispersi Padat

Tahap lanjut penelitian, dilakukan pemeriksaan karakterisasi fisika masing-masing bahan baku murni meliputi GMP, poloxamer 407 dan laktosa, campuran fisika serta hasil dispersi padat GMP-PL menggunakan instrumen DSC untuk analisis termal, PXRD untuk analisis kristalografi dan SEM untuk analisis morfologi.

5.2.1 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. Berikut merupakan termogram DSC GMP, P407, laktosa, campuran fisika dan dispersi padat GMP-PL.



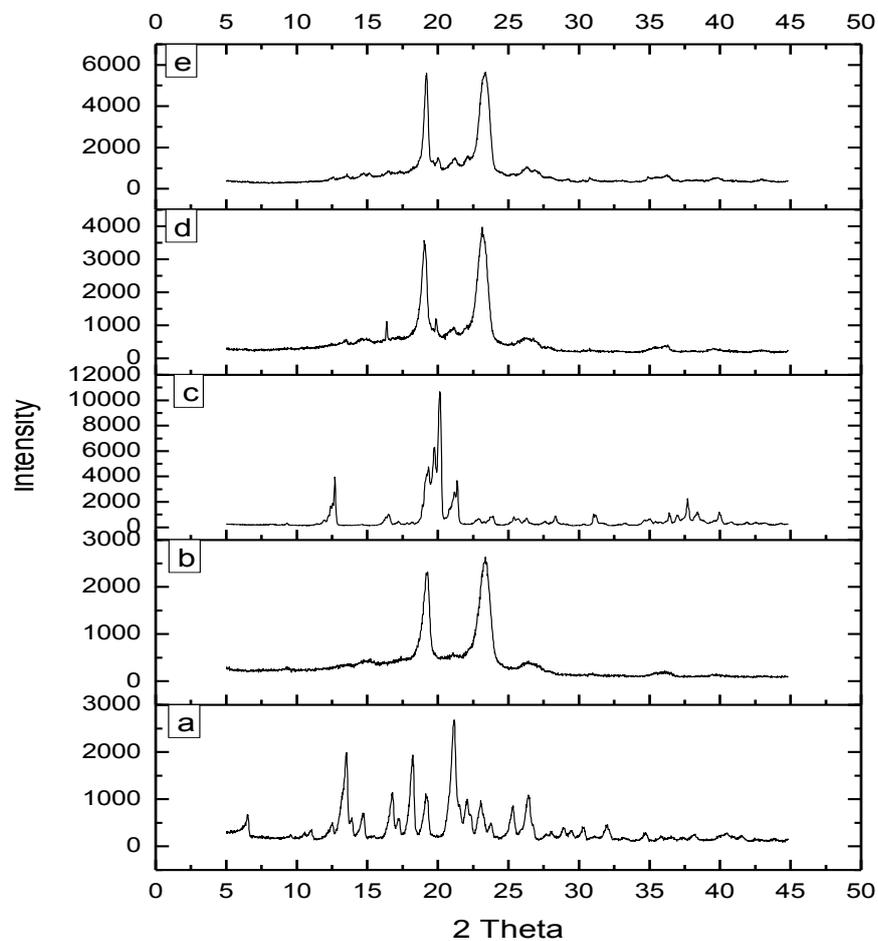
Gambar 5.1 Termogram DSC serbuk, (a) GMP, (b) P407, (c) Laktosa, (d) Campuran fisika, (e) Dispersi padat GMP-PL.

Dari termogram DSC dapat diamati adanya puncak endotermik yang merupakan peristiwa peleburan, dimana terjadi perubahan puncak endotermik (peleburan) dari GMP pada dispersi padat GMP-PL jika dibandingkan dengan GMP bahan baku murni. Puncak endotermik pada masing-masing bahan baku

murni yakni GMP pada suhu 205,8°C, P407 pada suhu 56,6°C dan laktosa pada suhu 146,3°C. Pada campuran fisika, puncak endotermik GMP tidak terlihat lagi, hanya terlihat puncak endotermik yang melebar dari P407 (Gambar 5.1.d). 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 puncak endotermik agak lebar dan bergeser ke temperatur yang lebih rendah yaitu sekitar 53,9°C (Gambar 5.1.e). Puncak endotermis yang melebar dan bergeser ke temperatur yang lebih rendah menunjukkan keadaan amorf (Newa, 2008).

5.2.2. Analisis Pola Difraksi Sinar-X (PXRD)



Gambar 5.2 Difraktogram sinar-X serbuk, (a) GMP, (b) P407, (c) Laktosa, (d) Campuran fisika, (e) Dispersi padat GMP-PL.

Hasil uji difraksi sinar-X menunjukkan difraktogram serbuk GMP, P407, laktosa, campuran fisik dan hasil dispersi padat GMP-PL. 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 masih tampak puncak-puncak dari GMP dengan intensitas yang menurun. Sedangkan pada dispersi padat GMP-PL 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 dapat terdispersi secara homogen dalam keadaan amorf (Newa, 2008).

5.3 Mikrogranul Mukoadhesif

5.3.1 Pembuatan

Mikrogranul mukoadhesif GMP dibuat dengan metode granulasi basah untuk menghasilkan granul dengan bentuk dan ukuran yang seragam serta untuk meningkatkan sifat aliran massa granul yang nantinya berguna pada saat teknologi pembuatan sediaan obat jika akan dibuat dalam bentuk tablet atau kapsul.

Formula mikrogranul mukoadhesif terdiri dari komponen bahan aktif yaitu GMP yang sebelumnya telah dibentuk menjadi dispersi padat dengan matriks poloxamer 407 dan laktosa, bahan pengikat sekaligus agen mukoadhesif yang dapat berikatan dengan mukus pada permukaan membran lambung sehingga dapat meningkatkan waktu tinggal obat di saluran cerna yaitu karbopol 934P dan bahan pengisi untuk mengisi/menutupi mikrogranul agar menghasilkan berat/volume yang diinginkan serta meningkatkan kecepatan aliran mikrogranul agar mudah mengalir pada proses teknologi pembuatan sediaan obat yaitu avicell PH 102.

Formula Mikrogranul mukoadhesif didesain dalam empat formula, yang terdiri dari tiga formula yang mengandung karbopol 934P dalam tiga variasi konsentrasi yaitu 5%, 7,5% dan 10% dan satu formula yang tidak mengandung

karbopol 934P sebagai kontrol/pembanding. Variasi konsentrasi yang digunakan ini berdasarkan pada kemampuan karbopol 934P sebagai bahan pengikat dan agen mukoadhesif, dimana semakin banyak konsentrasi karbopol 934P yang digunakan maka massa semakin lengket dan sulit diayak untuk dibentuk menjadi granul. Hal ini disebabkan karena karbopol 934P mempunyai sifat adhesif, ringan dan higroskopis sehingga pada konsentrasi yang kecil pun sudah mampu mengikat dan bersifat mukoadhesif.

5.3.2 Karakterisasi

Karakterisasi mikrogranul mukoadhesif GMP dipilih berdasarkan pertimbangan faktor teknologi formulasi sediaan obat jika nantinya kan dibuat dalam bentuk sediaan tablet atau kapsul, yakni meliputi uji organoleptik, kecepatan aliran massa, kandungan lembab, kandungan GMP dalam mikrogranul dan morfologi mikrogranul.

5.3.2.1 Organoleptik

Mikrogranul mukoadhesif yang diperoleh berwarna putih, tidak berbau, berasa pahit, berbentuk bulat kecil cenderung tidak beraturan dengan ukuran yang tidak seragam sehingga tidak dapat ditentukan menggunakan alat ukur.

Terdapat perbedaan yang jelas diantara keempat formula, yaitu semakin tinggi konsentrasi karbopol 934P, mikrogranul mukoadhesif semakin ringan dan higroskopis.

5.3.2.2 Kecepatan Aliran Massa

Kecepatan aliran massa granul dilakukan untuk menetapkan jumlah granul yang mengalir melalui alat selama waktu tertentu. Aliran granul yang baik jika waktu yang diperlukan untuk mengalirkan 100 gram granul ≤ 10 detik.

Dari hasil pengujian yang menunjukkan kecepatan aliran tertinggi adalah formula III dengan konsentrasi karbopol 934P 10% sedangkan kecepatan aliran terendah adalah formula I dengan konsentrasi karbopol 934P 5%. Sedangkan formula kontrol yang tidak mengandung karbopol 934P memenuhi persyaratan kecepatan aliran yang baik yaitu kurang dari 10 detik.

Hal ini membuktikan bahwa semakin tinggi konsentrasi karbopol 934P maka kecepatan aliran mikrogranul mukoadhesif semakin rendah sehingga cenderung lengket, ringan dan sulit mengalir.

5.3.2.3 Kandungan Lembab

Karakteristik kandungan lembab dilakukan untuk menentukan kadar lembab pada mikrogranul mukoadhesif. Hal ini mengacu pada kandungan lembab pada massa cetak tablet yakni berkisar 1-3%, artinya jika terlalu kering tablet yang dihasilkan akan mudah pecah atau rapuh, sebaliknya jika terlalu lembab tablet akan mudah ditumbuhi oleh mikroorganisme.

Dari hasil pengukuran menunjukkan bahwa semakin tinggi konsentrasi karbopol 934P pada formula maka memiliki kandungan lembab yang tinggi pula. Hal ini dikarenakan karbopol 934P mempunyai sifat higroskopis atau menarik air.

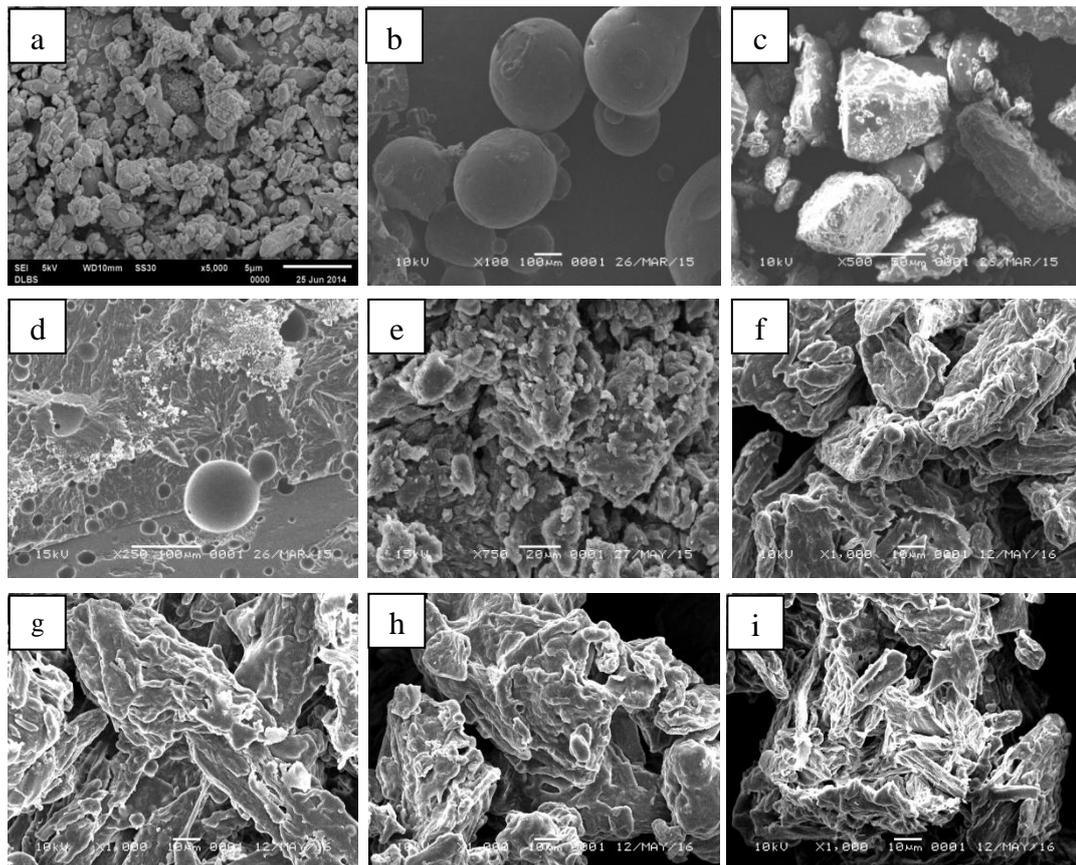
5.3.2.4 Kandungan GMP

Karakteristik penentuan kandungan GMP dilakukan untuk memastikan ketersediaan bahan obat GMP dalam mikrogranul mukoadhesif. Hal ini akan berdampak pada takaran jumlah obat per satuan dosis sehingga harus dapat dipastikan berapa persen GMP yang terkandung dalam setiap takaran berat mikrogranulnya.

Dari hasil pengukuran menunjukkan bahwa semakin tinggi konsentrasi karbopol 934P pada formula mikrogranul maka kandungan GMP nya semakin rendah. Hal ini diduga karena karbopol 934P di dalam air membentuk gel yang pekat sehingga molekul GMP terjat di dalamnya dan sulit untuk melarut.

5.3.2.5 Analisis Morfologi Dengan SEM

Analisis morfologi mikroskopik SEM mikrogranul mukoadhesif ketiga formula, formula kontrol dan dispersi padat GMP-PL ditampilkan sebagai berikut dibandingkan dengan campuran fisik dan ketiga bentuk tunggal GMP, Poloxamer 407 dan laktosa.



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, (e) Dispersi Padat GMP-PL (7,5-20 μm), (f) Mikrogranul Mukoadhesif Formula Kontrol, (g) Mikrogranul Mukoadhesif Formula 1, (h) Mikrogranul Mukoadhesif Formula 2, (i) Mikrogranul Mukoadhesif Formula 3

Pada mikrofoto SEM, walaupun partikel GMP murni 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 terkandung partikel GMP murni yang tersebar dan teradsorpsi pada permukaan P407 dan laktosa.

Pada dispersi padat GMP-PL terlihat morfologi yang homogen yang menunjukkan bahwa GMP terdispersi secara sempurna dalam PL dengan ukuran partikel yang kecil. Hal ini relevan dengan data difraktogram dimana intensitas

puncak kristal GMP tidak terlihat lagi yang menunjukkan bahwa hasil dispersi padat GMP-PL bersifat amorf (Howlader, 2012).

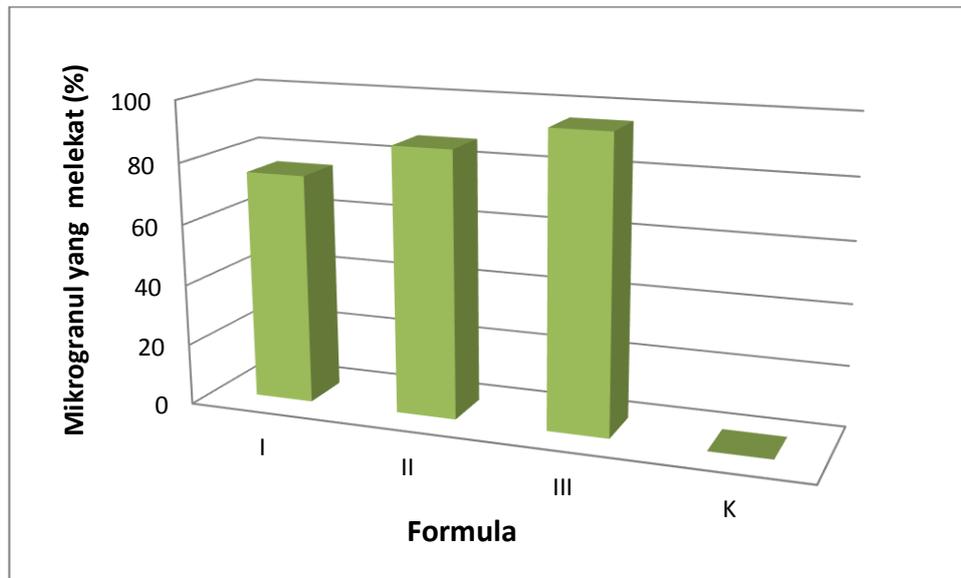
Pada ketiga formula mikrogranul mukoadhesif terlihat morfologi bulatan-bulatan granul yang tidak beraturan dengan ukuran yang tidak seragam. Hal ini kemungkinan disebabkan karena proses granulasi yang menggunakan ayakan mesh dengan nomor yang kecil yaitu 14, sehingga granul yang dihasilkan sangat halus sementara massa yang di ayak bersifat sangat ringan dan bergumpal, akibatnya sesaat setelah di ayak massa kembali menyatu dan sukar membentuk bulatan-bulatan granul secara terpisah. Dari hasil analisis morfologi dengan SEM diperoleh ukuran granul rata-rata ketiga formula mikrogranul mukoadhesif berkisar antara 5-10 μm .

Namun demikian jika dibandingkan dengan formula kontrol, morfologi ketiga formula mikrogranul mukoadhesif jauh lebih baik dari segi ukuran dan bentuk.

5.3.3 Uji “Wash Off”

Kemampuan adhesif mikrogranul pada mukosa lambung sebanding dengan jumlah atau konsentrasi 934P yang digunakan. Gambar 5.4 menunjukkan persentase jumlah mikrogranul yang masih melekat pada mukosa lambung kelinci setelah uji *wash off* semakin tinggi sebanding dengan bertambahnya jumlah atau konsentrasi karbopol 934P yang digunakan.

Disamping itu, semakin tinggi penggunaan jumlah atau konsentrasi avicell PH 102 dapat menurunkan kemampuan adhesif mikrogranul dan kemampuan penghambatan pelepasan GMP.



Gambar 5.4 Diagram batang persentase mikrogranul mukoadhesif formula I, II, III dan Kontrol yang masih melekat pada permukaan mukosa lambung kelinci setelah uji *wash off*

5.4 Pengujian Kecepatan Disolusi

GMP merupakan salah satu bahan aktif farmasi yang memiliki sifat kelarutan praktis tidak larut dalam air. Dalam klasifikasi biofarmasetika (*BCS*), obat yang memiliki sifat kelarutan yang sangat kecil, proses disolusi menjadi tahap penentu (*rate limiting step*) absorpsi obat.

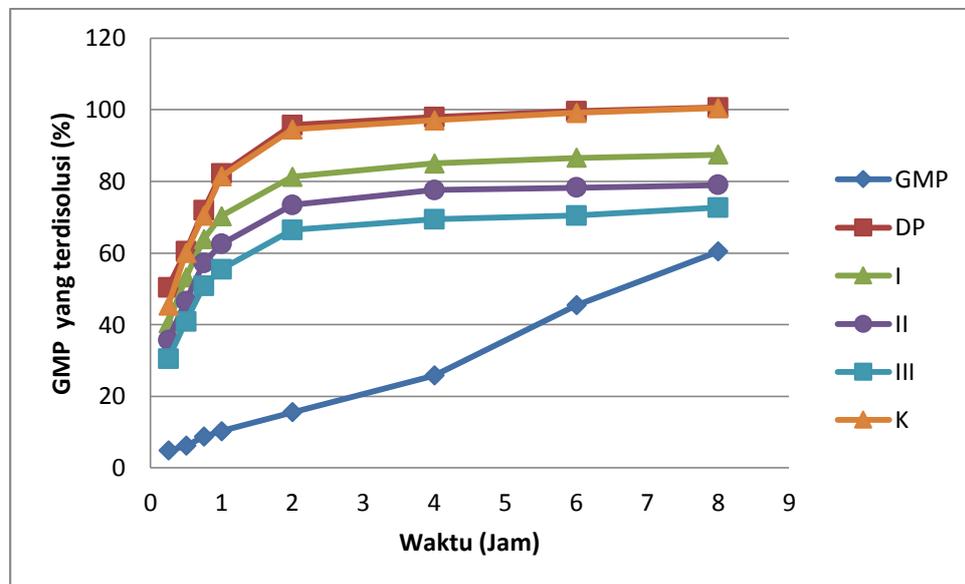
Untuk meningkatkan kecepatan disolusi suatu obat, dapat dilakukan berbagai cara, salah satunya dengan membentuk dispersi padat dengan suatu bahan amorf yaitu poloxamer 407 yang dikombinasi dengan laktosa. Berdasarkan penelitian mengenai pengaruh poloxamer 407 dan laktosa terhadap upaya peningkatan kelarutan dan disolusi GMP, perbandingan GMP-PL 1:1 memberikan hasil peningkatan disolusi GMP secara signifikan (Darusman dkk, 2015).

Data tabel pada Lampiran C menunjukkan terjadinya peningkatan kecepatan disolusi GMP dari system dispersi padat dibandingkan GMP murni. Peningkatan kecepatan disolusi ini disebabkan akibat terjadinya perubahan bentuk kristal dari GMP yang semula kristalin menjadi lebih amorfus seperti terlihat pada hasil difraksi sinar X (Gambar 5.2). Puncak-puncak interferensi yang

menunjukkan bentuk Kristal GMP murni (Gambar 5.2.a), tidak terlihat lagi pada dispersi padat GMP-PL (Gambar 5.2.e).

Gambar 5.5 menunjukkan bahwa kecepatan disolusi GMP dalam dispersi padat meningkat dibanding dengan GMP murni. Penghambatan pelepasan GMP dalam mikrogranul mukoadhesif semakin besar dengan peningkatan jumlah atau konsentrasi karbopol 934P dalam mikrogranul.

Secara fisik terlihat bahwa semakin besar karbopol 934P, maka semakin tinggi viskositas lapisan yang terbentuk di sekeliling granul. Terbentuknya lapisan ini menjadi *barier* pelepasan obat. Sebaliknya pada formula kontrol terlihat kecepatan disolusi GMP yang hampir sama dengan sistem dispersi padat yaitu tidak terjadinya penghambatan pelepasan obat yang disebabkan karena tidak adanya karbopol 934P sebagai agen mukoadhesif.



Gambar 5.5 Kurva profil disolusi GMP, dispersi padat GMP-PL, mikrogranul mukoadhesif formula I, II, III dan Kontrol.

BAB 6. KESIMPULAN DAN SARAN

6.1 Kesimpulan

Dari hasil penelitian diatas, dapat disimpulkan bahwa :

- Sistem dispersi padat GMP-PL terbukti dapat mengubah sifat fisika GMP yang terlihat dari termogram DSC, difraktogram PXRD dan mikrofoto SEM, sekaligus berdampak pada peningkatan disolusi GMP.
- Penggunaan polimer karbopol 934P dapat meningkatkan pelekatan mikrogranul pada mukosa lambung kelinci, sehingga diharapkan dapat meningkatkan waktu tinggal obat (*residence time*) dalam saluran pencernaan.
- Selain itu dengan pembentukan mikrogranul mukoadhesif dapat memperlambat pelepasan GMP dari mikrogranul, sehingga dapat digunakan sebagai sistem penghantaran obat dengan pelepasan dimodifikasi.

6.2 Saran

Beberapa hal yang perlu disarankan setelah melakukan penelitian ini adalah :

- Melakukan optimalisasi secara teknis penelitian dalam pembuatan granul sehingga dapat diperoleh bentuk dan ukuran granul yang lebih baik serta sifat aliran dan kandungan lembab granul yang memenuhi persyaratan.
- Melengkapi pengujian *wash off* menggunakan mukosa usus yang dilakukan secara *in vitro*.

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.

Darusman, Fitrianti. 2014. Peningkatan Kelarutan dan Disolusi Glimepid dengan Metode Kokristalisasi [thesis], Sekolah Farmasi, Institut Teknologi Bandung, Bandung.

Darusman, Fitrianti, dkk.2015. Pra-Perlakuan Bahan Baku Obat Glimepirid Dengan Teknik Dispersi Padat, Modifikasi Polimorf Dan Kokristalisasi Untuk Peningkatan Kelarutan Dan Laju Disolusi, LPPM-Unisba, Bandung

Sutriyo, dkk. 2008. Pengembangan Sediaan Dengan Pelepasan Dimodifikasi Mengandung Furosemid Sebagai Model Zat Aktif Menggunakan System Mukoadhesif, **Majalah Ilmu Kefarmasian**, Vol.V, No.1, UI-Depok.

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, Physicochemical Properties of Solid Dispersions of Gliclazide in Polivinylpyrrolidone K90, **AAPS PharmSciTech**, Vol. 10, No.2, 329-334

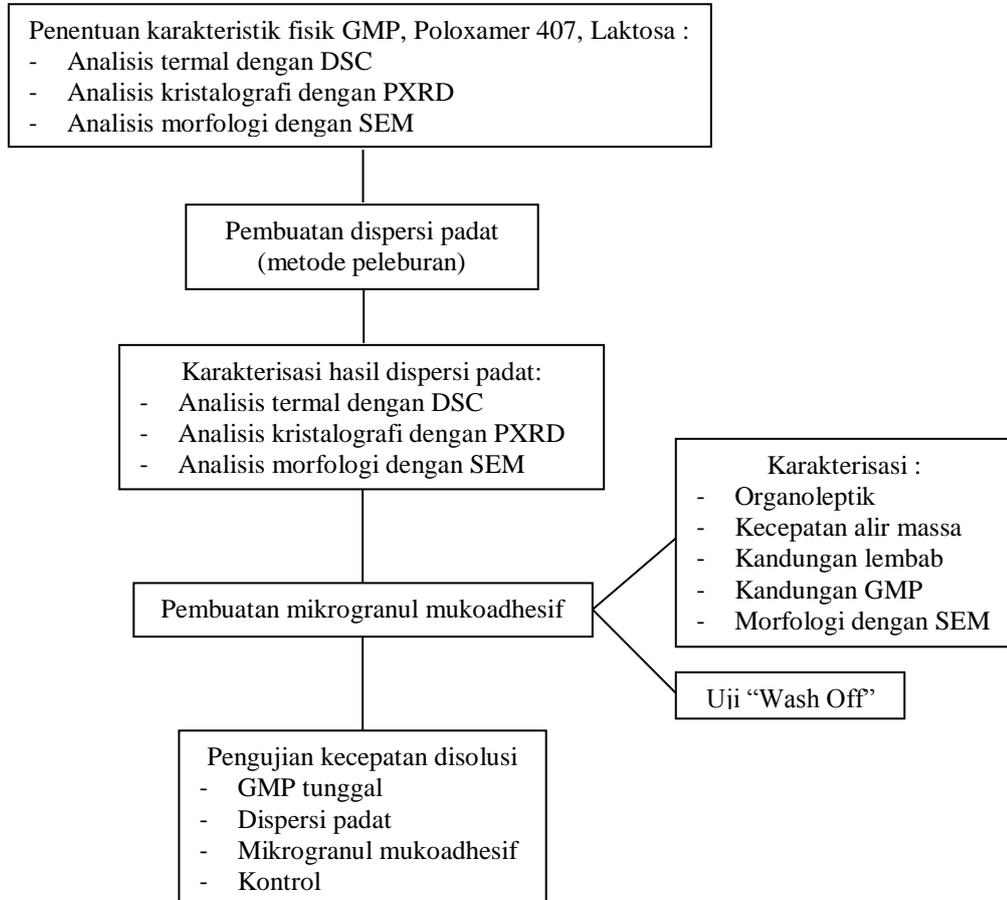
LAMPIRAN 1
INSTRUMEN PENELITIAN

Nama Instrumen	Fungsi	Pengukuran/Penentuan
Differential Scanning Calorimetry (DSC)	Analisis termal	Titik leleh
Powder X-Ray Diffraction (PXRD)	Analisis kristalografi	Sifat kristalinitas
Scanning Electron Microscope (SEM)	Analisis morfologi	bentuk dan ukuran partikel
Dissolution Tester	Pengujian kecepatan disolusi	Banyaknya obat melarut per satuan waktu
Disintegration Tester	Pengujian <i>wash off (in vitro)</i>	Banyaknya jumlah mikrogranul yang masih melekat pada mukosa lambung kelinci

LAMPIRAN 2
LOG BOOK KEGIATAN PENELITIAN

No	Tanggal	Kegiatan
1	10-30 Nov 2015	<p>Penelusuran pustaka dari berbagai sumber (Jurnal dan Buku), mengenai:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bahan baku obat glimepirid • Bahan baku carbopol 934P • Dispersi padat • Teknik/metode pembuatan mikrogranul mukoadhesif • Pengujian “wash off” mikrogranul mukoadhesif • Metode karakterisasi dan laju disolusi <p>Hasil yang diperoleh/dokumen pendukung: Jurnal-jurnal pustaka sebagai bahan penyusunan proposal penelitian</p>
2	30 Nov -21 Des 2015	Penyusunan proposal penelitian
3	Januari – Juni 2016	<p>Penelitian :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pembuatan dispersi padat - Orientasi formula mikrogranul - Pembuatan mikrogranul - Pengujian/karakterisasi
4	Juni – Juli 2016	Pengumpulan dan analisis data penelitian
5	Agustus 2016	Penyusunan laporan akhir penelitian

LAMPIRAN 3
BAGAN ALIR PENELITIAN



LAMPIRAN 3
SERTIFIKAT ANALISIS BAHAN BAKU GMP

PT. KIMIA FARMA
Plant Jakarta
KF Plant Jakarta Jl. Rawogelam 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 : 09 Juni 2013
C.A : Ada

HASIL PEMERIKSAAN BAHAN BAKU

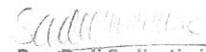
NAMA BAHAN BAKU : GLIMEPIRIDE (1000151) TGL.PEMBUATAN : 02 April 2013
MEREK / PRODUSEN : Glenmark - India DALUARSA : 02 April 2018
JUMLAH KEMASAN : 2 Drum @ 10 kg + 1 Drum @ 5 kg = 25 kg PEMASOK : PT. Prima Melindo Kimia
JUMLAH CONTOH : 3 x 10 g No.BATCH : 061301667

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


Dra. Budi Sadiastiwi

LAMPIRAN 4
PRODUK PENELITIAN

Tabel Hasil Karakteristik Mikrogranul Mukoadhesif

Karakteristik Organoleptik	Formula			
	I	II	III	K
Bentuk	Bulat kecil, sedikit menggumpal	Bulat kecil, menggumpal	Bulat kecil, sangat menggumpal	Serbuk, tidak menggumpal
Ukuran	Tidak seragam	Tidak seragam	Tidak seragam	50-100 μ m
Warna	putih	putih	putih	putih
Rasa	Hampir pahit	Hampir pahit	Hampir pahit	Hampir pahit
Bau	Tidak berbau	Tidak berbau	Tidak berbau	Tidak berbau

Karakteristik Lainnya	Formula			
	1	2	3	Kontrol
Kecepatan aliran (detik)	10,41 (baik)	15,69 (cukup)	19 (cukup)	5 (baik sekali)
Kandungan lembab (%)	4,23	4,99	5,31	2,1
Kandungan GMP (%)	98,51	94,21	90,33	99,81
GMP terdisolusi setelah 8 jam (%)	87,45	79,02	72,66	100,46
Uji wash off (%)	75,4	87,1	95,6	0

Keterangan :

Syarat aliran granul yang baik, untuk 100 gram : ≤ 10 detik.

Syarat kandungan lembab granul yang baik untuk ditabletasi : 1-3%

Syarat kandungan GMP : 98,0-102,0%

Syarat kadar GMP dalam tablet : 90,0-110,0%

Syarat GMP terdisolusi setelah 60 menit pada tablet oral konvensional : 80%

**Tabel Hasil Uji Kecepatan Disolusi
Ketiga Formula Mikrogranul Mukoadhesif Dibandingkan dengan Formula
Kontrol, Dispersi Padat GMP-PL dan Bahan Baku Murni GMP**

Waktu (Jam)	GMP (%)	DP (%)	GMP terdisolusi pada formula mikrogranul mukoadhesif (%)			
			I	II	III	K
0,25	4,78	50,36	40,33	35,68	30,41	45,33
0,5	6,15	60,40	53,09	46,54	40,87	60,05
0,75	8,68	71,88	63,81	57,11	50,76	70,41
1	10,21	82,14	70,32	62,50	55,40	81,34
2	15,55	95,70	81,26	73,40	66,42	94,55
4	25,78	97,98	85,05	77,60	69,39	97,07
6	45,40	99,56	86,56	78,22	70,47	99,11
8	60,43	100,60	87,45	79,02	72,66	100,46

Keterangan :

GMP = Glimepirid

DP = Dispersi padat GMP-PL (1:1)

I = Formula dengan karbopol 5%

II = Formula dengan karbopol 7,5%

III = Formula dengan karbopol 10%

K = Formula kontrol tidak mengandung karbopol

LAMPIRAN 5
ARTIKEL ILMIAH