

## PENGEMBANGAN SISTEM PENGHANTARAN OBAT SOLID SELF- EMULSIFYING MIKROPARTIKEL GLIKLAZID UNTUK MENINGKATKAN DISOLUSI

### ABSTRACT

*Gliclazide is a Hypoglycemic drug, second-generation sulfonylurea used in the treatment of non insulin dependent diabetes mellitus. Gliclazide exhibit poor aqueous solubility, so that their low bioavailability. Objectives this study is to develop solid self-emulsifying (SE) microparticles of poorly soluble gliclazide to dissolution enhancement. These microparticles were prepared by spray drying method, using three surfactant (acripol, tween 80 and sodium lauryl sulphate) with various concentration. SE microparticles characterized in terms of morphology (SEM), particle size distribution (PSA), x-ray diffraction (XRD), thermal analysis (DSC), functional group analysis (FTIR), solubility test, and dissolution test. The all gliclazide SE microparticles exhibited particle size smaller than pure gliclazide. The dissolution rate of gliclazide SE microparticles at one hour was increased about 2 to 3 times than gliclazide.*

**Keywords:** *dissolution, gliclazide, microparticle, solid self-emulsifying*

### ABSTRAK

*Gliklazid merupakan obat hipoglikemik generasi kedua golongan sulfonilurea yang digunakan untuk mengobati diabetes melitus tipe 2. Gliklazid menunjukkan kelarutan dalam air yang buruk sehingga ketersediaan hayatinya rendah. Penelitian ini bertujuan untuk mengembangkan mikropartikel gliklazid self-emulsifying (SE) untuk meningkatkan laju disolusi. Mikropartikel gliklazid SE dibuat dengan metode semprot kering menggunakan tiga surfaktan (acripol, tween 80 dan sodium lauryl sulfat) dengan berbagai konsentrasi. Mikropartikel SE dikarakterisasi meliputi morfologi (SEM), distribusi ukuran partikel (PSA), difraksi sinar-X (XRD), analisis termal (DSC), analisis gugus fungsi (FTIR), uji kelarutan, dan uji disolusi. Semua mikropartikel gliklazid self-emulsifying menunjukkan ukuran partikel yang lebih kecil daripada gliklazid murni. Laju disolusi mikropartikel gliklazid self-emulsifying selama 1 jam mengalami peningkatan 2-3 kali daripada gliklazid murni.*

**Kata Kunci:** *disolusi, gliklazid, mikropartikel, solid self-emulsifying*

## PENDAHULUAN

Kelarutan obat merupakan faktor penting yang mempengaruhi jumlah obat yang diabsorpsi, khususnya pada obat kelas II dalam system BCS (biopharmaceutics classification system). Peningkatan laju disolusi dapat meningkatkan konsentrasi obat dalam darah dan meningkatkan terapi. Banyak obat memiliki kelarutan dalam air yang kecil, sehingga memiliki bioavailabilitas yang rendah. Gliklazid merupakan obat hipoglikemik generasi kedua golongan sulfonilurea yang digunakan untuk mengobati diabetes melitus tipe 2 (Biswal, Pasa, Sahoo dan Murthy PN, 2009). Gliklazid praktis tidak larut dalam air dan menunjukkan laju disolusi intrinsik dan bioavailabilitas yang rendah (Hiremath, 2008). Beberapa strategi formulasi telah dilakukan untuk mengatasi permasalahan kelarutan obat seperti penggunaan pengecilan ukuran partikel, pembentukan kompleks inklusi dengan siklodekstrin, pembentukan dispersi padat dan penambahan surfaktan (Nekkanti, Karatgi, Prabhu, Pillai, 2010) serta pembentukan self-emulsifying (Singh, 2008).

Self-emulsifying adalah campuran minyak dan surfaktan, yang dapat beremulsi secara spontan untuk menghasilkan partikel emulsi minyak dalam air saat kontak dengan fase air dibawah pengaruh pengadukan (Patil, Praveen, Ranidan Paradkar, 2005.). Perubahan bentuk cair self-emulsifying menjadi bentuk padat (solid self-emulsifying, SSE) dapat memberikan pilihan yang lebih luas dalam formulasi sediaan padat seperti tablet, granul dan pellet self-emulsifying (Wong,

Kellaway dan Murdan, 2006) Bentuk padat dari self-emulsifying dapat meningkatkan kelarutan, bioavailabilitas, stabilitas dan reproduisibilitas serta penerimaan pasien (Tang B, Cheng G, Gu JC dan Xu CH, 2008).

## METODE

### Bahan

Gliklazid diperoleh dari PT Pyridam Farma, Indonesia, Natrium Lauril Sulfat, Tween 80, Acrypol diperoleh dari Corel Pharma Chem, metanol, etanol, NaOH HCl.

### Alat

Buchi Mini Spray Dryer 190, Spektrofotometer UV VIS Shimadzu UV 1800, Particle Size Analyzer Delsa TM Nano C, Differential Scanning Calorimeter Perkin Elmer DSC 6 (USA), X-Ray Diffractometer Philips APD 3520, FTIR (Shimadzu), Scanning Electron Microscope LEO 420i, magnetic stirrer, Neraca analitik Shimadzu EB-330, dissolution Tester Electrolab TDT-08L

### Cara Kerja

Pembuatan Mikropartikel Self Emulsifying (SE) Gliklazid

Mikropartikel Gliklazid SE dibuat dengan menggunakan tiga jenis emulsifying agent dengan berbagai perbandingan gliklazid : emulsifying agent yaitu acrypol (1:4); tween 80 (1:2 dan 1:4); natrium lauril sulfat (1: 0,25; 1:0,5; 1:2 dan 1:4).

**Tabel 1.** Komposisi formula sediaan mikropartikel SE gliklazid

Bahan	Formula Mikropartikel SE gliklazid						
	GL-Acr	GL-T80 1:2	GL-T80 1:4	GL-SLS1:0,25	GL-SLS 1:0,5	GL-SLS 1:2	GL-SLS 1:4
Gliklazid (g)	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Acrypol (g)	2	-	-	-	-	-	-
Tween 80 (g)		1	2	-	-	-	-
NaLauril Sulfat (g)	-	-	-	0,125	0,25	1	2

GL-Acr : Gliklazid-acrypol; GL-T80 : Gliklazid-Tween 80; GL-SLS : Gliklazid-Na Lauril Sulfat

Gliklazid dilarutkan dalam 70 mL campuran etanol dan NaOH 0,1 N (1:1), emulsifying agent dilarutkan dalam 30 mL aquadest dan masukkan masing-masing larutan emulsifying agent ke dalam larutan gliklazid, kemudian diaduk hingga homogen. Campuran larutan gliklazid dan emulsifying agent dikeringkan menggunakan spray dryer.

Bentuk dan morfologi sampel dilakukan menggunakan scanning electron microscopy (SEM).

#### Particle Size Analyzer

Ukuran dan distribusi ukuran gliklazid standard dan mikropartikel SE gliklazid diukur dengan particle size analyzer, Beckman Coulter, Delsa™ Nano).

#### Difraksi Sinar-X

Gliklazid standard dan mikropartikel SE gliklazid dikarakterisasi menggunakan difraktometer sinar-X Philips APD 3520, dengan Cu sebagai anoda dan grafit monokromator, dioperasikan pada tegangan 40 kV; arus 20 mA. Sampel dianalisis pada  $2\theta$ , rentang sudut  $5^\circ$ - $70^\circ$ .

#### Differential Scanning Calorimetry (DSC)

Differential Scanning Calorimetry (DSC) digunakan untuk analisis termal terhadap sampel gliklazid standar dan mikropartikel SE gliklazid. Sebanyak 5 mg sampel diletakkan pada silinder aluminium berdiameter 5 mm. Pengukuran dilakukan pada rentang suhu  $30^\circ\text{C}$  -  $350^\circ\text{C}$  dengan kenaikan suhu  $10^\circ\text{C}/\text{menit}$ .

#### Uji Kelarutan Gliklazid.

Ditimbang 20 mg sampel gliklazid standard dan mikropartikel gliklazid SE setara dengan 20 mg gliklazid, lalu masukkan ke dalam 250 ml aquadest dalam beaker glass, kemudian dilakukan pengadukan dengan menggunakan pengaduk magnetik kecepatan 150 rpm pada suhu kamar. Pengambilan sampel dilakukan pada 15; 30; 45 menit, 1; 2; 3 dan 4 jam, sebanyak 5 ml dan disaring dengan membran filter. Setiap kali pengambilan sampel ditambahkan 5 ml larutan medium dengan suhu yang sama. Serapan diukur meng-

gunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 225 nm.

### Uji disolusi

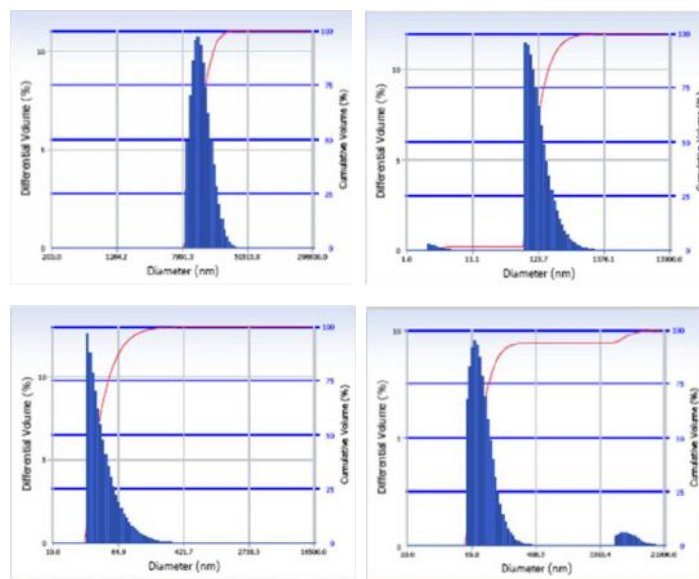
Uji disolusi dilakukan menurut metode Hiremath, et.al. Ditimbang gliklazid standard sejumlah + 20 mg dan mikropartikel gliklazid SE setara dengan + 20 mg gliklazid murni. Uji disolusi menggunakan alat tipe 2 pada suhu 37°C + 0,5°C dalam medium 900 ml HCl 0,1 N, kecepatan 50 rpm. Pengambilan sampel dilakukan pada 15, 30, 45, dan 60 menit sebanyak 10 ml. Setiap pengambilan sampel ditambahkan medium sebanyak 10 ml dengan suhu yang sama. Sampel diukur serapannya dengan menggunakan alat spektrofotometer UV VIS pada panjang gelombang 228,6 nm.

### HASIL DAN PEMBAHASAN

Dari ketiga jenis surfaktan yang diguna-

kan, hanya larutan GL-SLS yang menghasilkan bentuk serbuk pada proses semprot kering. Pada larutan GL-Acrypol menghasilkan padatan yang bergumpal, sedangkan larutan GL-Tween tidak dapat menghasilkan serbuk padat. Jumlah prosentase mikropartikel GL-SLS 0,25; GL-SLS 0,5; GL-SLS 2 dan GL-SLS 4 berturut-turut adalah 90,08%; 84,13%; 59,93% dan 63,84% dihitung terhadap serbuk awal yang digunakan.

Hasil analisis ukuran partikel menggunakan PSA menunjukkan bahwa gliklazid std memiliki diameter rata-rata 14,1 µm, sedangkan mikropartikel gliklazid SE-SLS, 13,97 µm. SE-SLS 1 550 nm µm. SE-SLS 2 140 nm. SE-SLS 3 46,4 nm. Hasil tersebut menunjukkan bahwa pembentukan mikropartikel gliklazid SE dapat menurunkan ukuran partikel gliklazid. Grafik distribusi ukuran partikel pada gambar 1 juga menunjukkan bahwa mikropartikel GL-SLS memiliki rentang ukuran partikel yang sempit.

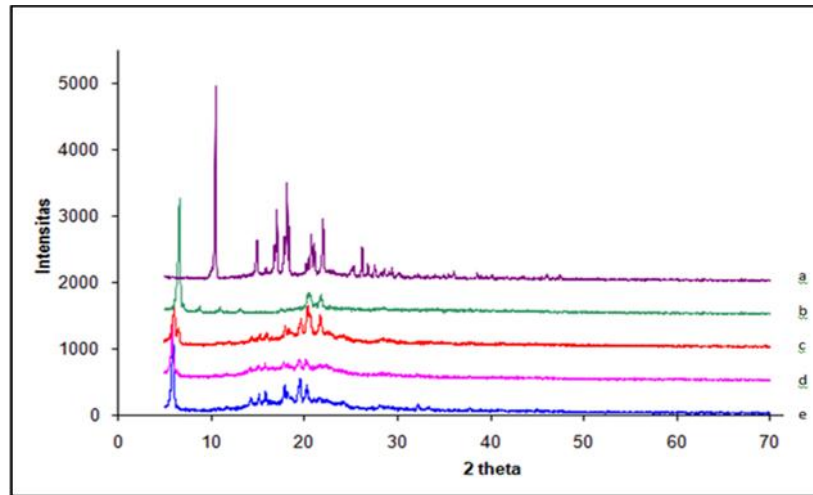


**Gambar 1.** PSA (a) gliklazid standard dan (b) mikropartikel GL-SLS 0,25, (c) GL-SLS 0,5 dan (d) GL-SLS 2

Analisis difraksi sinar X seperti terlihat dalam gambar 2, menunjukkan pola difraksi sinar X mikropartikel gliklazid SE mirip dengan gliklazid standard, tetapi puncak-puncak difraksi pada sampel mikropartikel GL SE lebih kecil/rendah dibanding GL std. Penurunan intensitas puncak pada mikropartikel SE GL merupakan hasil pengurangan kisi atau bidang

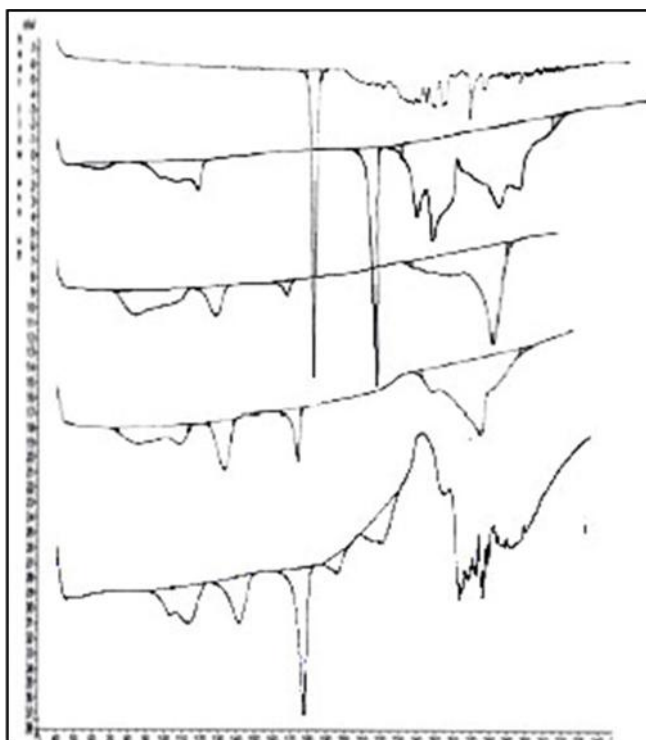
dari kristal gliklazid setelah mengalami proses solid self-emulsifying dengan cara semprot kering. Tinggi puncak dipengaruhi oleh ukuran kristal dan kristalinitas (M Gibson, 2001). Hasil pengujian XRD ini, menunjukkan bahwa kristalinitas mikropartikel SE GL lebih rendah dibandingkan GL std, dan memiliki sistem kristal yang sama.

**Gambar 2.** Diffractogram sinar X mikropartikel (a) gliklazid, (b) Na lauril Sulfat (SLS), (c) mikropartikel GL-SLS 0,25, (d) GL-SLS 0,5 dan (e) GL-SLS 2



Hasil analisis termal menggunakan DSC menunjukkan terjadinya penurunan suhu lebur gliklazid dalam mikropartikel SE. Dari gambar 4 terlihat bahwa suhu lebur gliklazid murni 170,4°C dengan entalpi leburan 119 J/g. sedangkan suhu lebur gliklazid dalam mikropartikel GL-SLS 0,25; GL-SLS 0,5 dan GL-SLS 2 berturut-turut 129,9°C; 131,3°C, dan 137,1°C. Gambar 3 juga menunjukkan terjadinya penurunan entalpi leburan gliklazid dari Hasil termogram juga men-

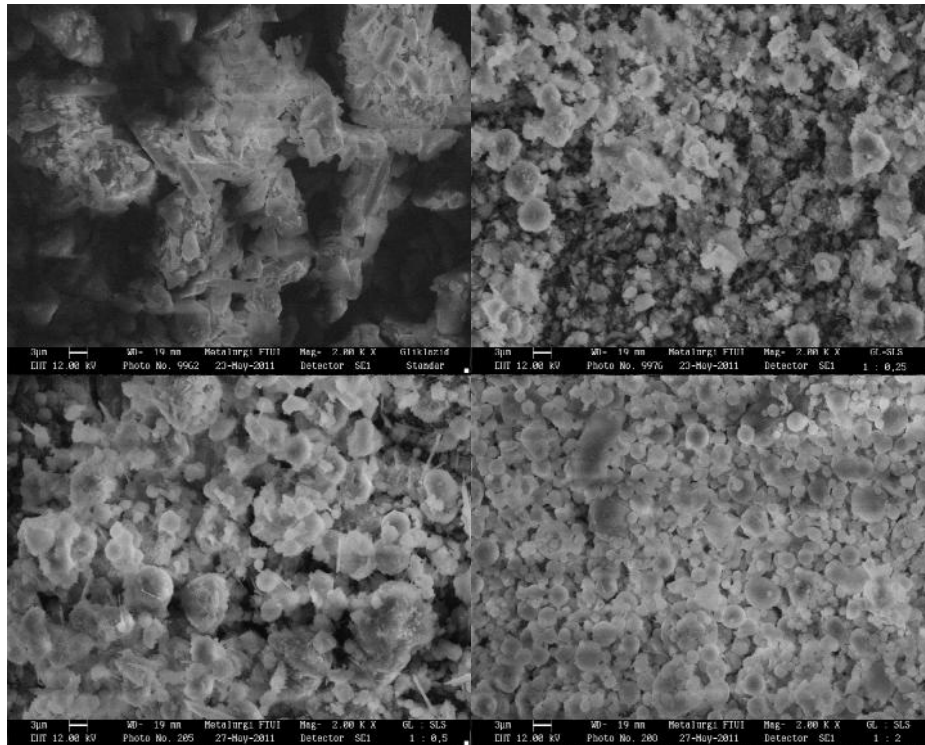
unjukkan terjadinya penurunan yang signifikan terhadap perubahan entalpi solid self-emulsifying dibandingkan dengan gliklazid murni. Entalpi leburan gliklazid untuk gliklazid-SLS 14,9 J/g, 24,1 J/g, 14,1 J/g. Energi yang dibutuhkan untuk meleburkan ketiga sampel serbuk gliklazid hasil solid self-emulsifying lebih kecil dibandingkan dengan energi yang dibutuhkan untuk meleburkan gliklazid murni.



**Gambar 3.** Thermogram differential scanning calorimetry (a) gliklazid standard dan (b) mikropartikel GL-SLS 0,25, (c) GL-SLS 0,5 dan (d) GL-SLS 2

Hasil pengujian kelarutan menunjukkan bahwa mikropartikel gliklazid memiliki kelarutan yang lebih besar dibandingkan dengan gliklazid standard. Pada 15 menit pertama prosentase jumlah gliklazid yang terlarut dari mikropartikel GL-SLS 0,25; 0,5; 2 dan 4 berturut-turut sebesar 76,35; 85,53; 86,81 dan 94,16% jauh melebihi jumlah gliklazid standar yang hanya 1,24 %. Kelarutan gliklazid paling tinggi terdapat pada larutan GL-SLS 4. Semakin banyak konsentrasi SLS yang digunakan, maka semakin besar kelarutannya. Hasil kelarutan juga didukung oleh data pengujian ukuran partikel dan difraksi sinar

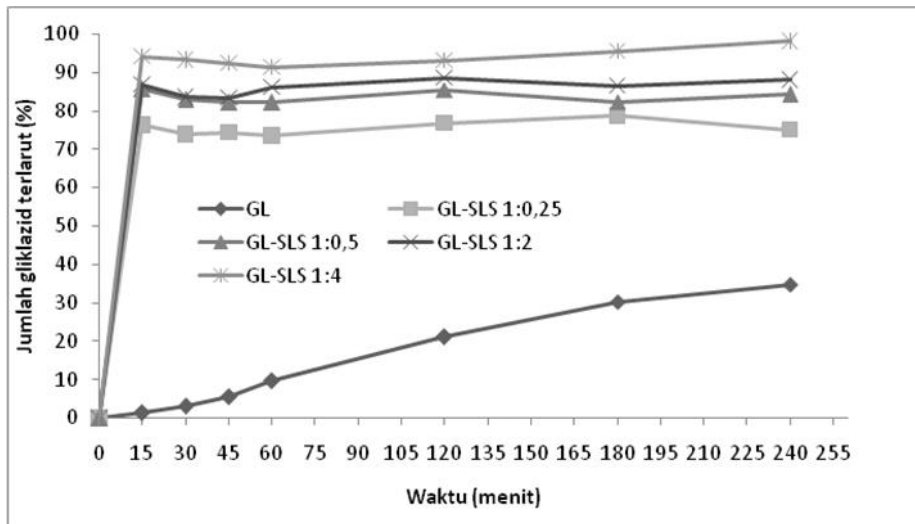
X. Seperti ditunjukkan pada gambar 4, hasil SEM dan gambar 1 hasil analisis PSA menunjukkan bahwa mikropartikel gliklazid memiliki ukuran partikel yang lebih kecil dibandingkan dengan gliklazid standard. Semakin kecil ukuran partikel akan meningkatkan luas permukaan spesifik partikel sehingga meningkatkan kelarutan zat. Hasil analisis difraksi sinar X juga menunjukkan bahwa mikropartikel gliklazid memiliki derajat kristalinitas yang lebih kecil dibandingkan gliklazid standard, sehingga memiliki kelarutan yang lebih besar.



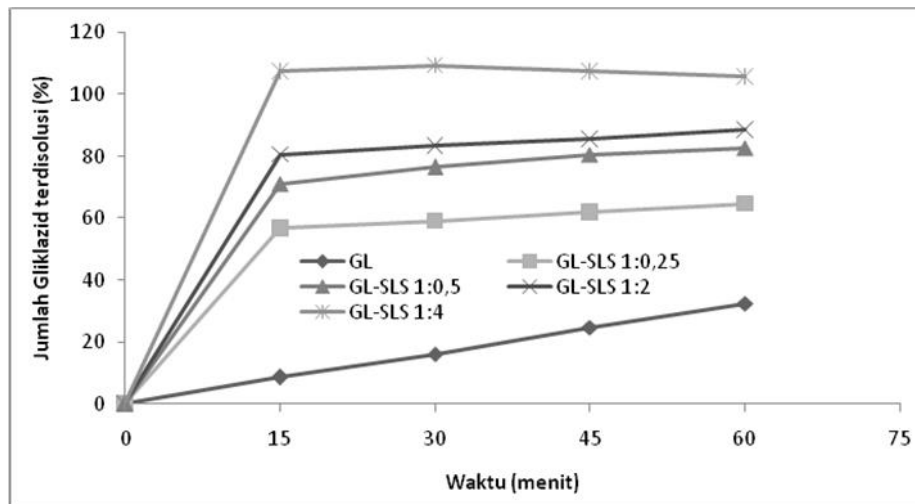
**Gambar 4.** Micrograph scanning electron microscopy (a) gliklazid standar dan (b) mikropartikel GL-SLS 0,25, (c) GL-SLS 0,5 dan (d) GL-SLS 2

Hasil pengujian disolusi menunjukkan bahwa disolusi mikropartikel gliklazid SElebih tinggi dibandingkan gliklazid std. Pada 15 menit pertama prosentase jumlah gliklazid yang terlarut dari mikropartikel GL-SLS 0,25; 0,5; 2 dan 4 berturut-turut sebesar 56,9; 71,18; 80,59 dan 107,57% jauh melebihi jumlah gliklazid standar yang hanya 8,53 %.Semakin banyak kon-

sentration SLS yang digunakan, maka semakin besar kelarutannya karena SLS merupakan surfaktan yang hidrofilik.SLS dapat menurunkan sudut kontak gliklazid saat dilarutkan dalam air, sehingga pembasahan gliklazid meningkat.Oleh karena itu, laju disolusi menjadi meningkat, namun jumlah surfaktan yang tinggi dapat menyebabkan iritasi saluran pencernaan.



Gambar 5. Profil uji kelarutan serbuk gliklazid murni dan gliklazid solid self emulsifying dalam medium aquadest



Gambar 6. Profil uji disolusi serbuk gliklazid murni dan gliklazid solid self emulsifying dalam medium HCl 0,1 N



## KESIMPULAN

Pembuatan sediaan mikropartikel gliklazid self emulsifying menggunakan surfaktan acrypol dan tween 80 tidak dapat menghasilkan bentuk serbuk. Penggunaan natrium lauril sulfat pada pembuatan mikropartikel gliklazid self-emulsifying dapat menurunkan ukuran partikel, derajat kristalinitas serta meningkatkan kelarutan dan kecepatan disolusi gliklazid.

## DAFTAR ACUAN

- Biswal S, Pasa GS, Sahoo J, dan Murthy PN. 2009. *An Approach for Improvement of the Dissolution Rate of Gliclazide*. Royal College of Pharmacy and Health Science, 15-20
- Hiremath SN, Raghavendra RK, Sunil F, Danki MV, Swamy PV, dan Bhosale UV. 2008. *Dissolution Enhancement of Gliclazide by Preparation of Inclusion Complexes with  $\beta$ -cyclodextrin*. Asian J. of Pharm Sci, 73-76
- M Gibson. 2001. *Pharmaceutical Preformulation and Formulation—a Practical Guide from Candidate Drug Selection to Commercial Dosage Form*, HIS Health Group, Englewood,
- Nekkanti V, Karatgi P, Prabhu R, Pillai R. 2010. *Solid self-microemulsifying formulation for candesartan cilexetil*, AAPS Pharm SciTech, 11(1); 9-17
- Patil PR, Praveen S, Rani RHS, dan Paradkar AR. 2005. *Bioavailability Assessment of Ketoprofen Incorporated in Gelled Self-emulsifying Formulation: A Technical Note*. AAPS (1), E9-E13
- Singh AK, Chaurasiya A, Singh M, Upadhyay SC, Mukherjee R dan Khar K. 2008. *Exemestane Loaded Self-Microemulsifying Drug Delivery System (SMEDDS): Development and Optimization*. AAPS9 (2), 628-634
- Tang B, Cheng G, Gu JC dan Xu CH. 2008. *Development of Solid Self-Emulsifying Drug Delivery Systems: Preparation Techniques and Dosage Forms*. Drug Discovery Today 13, 606-612
- Wong SM, Kellaway IW, dan Murdan S. 2006. *Enhancement of the Dissolution Rate and Oral Absorption of a Poorly Water Soluble Drug by Formation of Surfactant-containing Microparticles*. International Journal of Pharmaceutics 317, 61-68

