

## PENGARUH KONSENTRASI BETASIKLODEKSTRIN TERHADAP KELARUTAN GLIMEPIRID

<sup>1</sup>Fitrianti Darusman, <sup>2</sup>Ulfa Siti

<sup>1,2</sup>Program Studi Farmasi, Fakultas MIPA, Universitas Islam Bandung, Jawa Barat, Indonesia  
email: <sup>1</sup>efit.bien@gmail.com

### ABSTRAK

Glimepirid (GMP) merupakan obat antidiabetika oral golongan sulfonilurea generasi ketiga yang mampu menurunkan kadar glukosa darah dengan efek samping hipoglikemia yang kecil. Namun GMP termasuk ke dalam *Biopharmaceutical Classification System* (BCS) kelas II yang memiliki kelarutan praktis tidak larut dalam air sehingga berpengaruh pada laju disolusi dan bioavailabilitasnya. Salah satu upaya untuk meningkatkan kelarutan GMP yaitu dengan pembentukan kompleks inklusi menggunakan betasiklodekstrin (BCD). Penentuan terbentuknya kompleks inklusi GMP-BCD menggunakan beberapa konsentrasi larutan BCD yang semakin meningkat dalam dapar asetat 0,01 M pH 6,2 dan dapar fosfat 0,01 M pH 7,4 yang diteliti dengan metode kelarutan dan ditentukan secara spektrofotometri ultraviolet pada panjang gelombang serapan maksimum 228 nm. Hasil penelitian menunjukkan bahwa kelarutan GMP meningkat dengan semakin meningkatnya konsentrasi BCD dengan harga tetapan stabilitas kompleks pada pH 7,4 lebih sebesar  $0,650 \text{ M}^{-1}$  lebih besar dari pada pH 6,2 yaitu sebesar  $0,237 \text{ M}^{-1}$ .

**Kata kunci** : glimepirid, betasiklodekstrin, kompleks inklusi, kelarutan.

### ABSTRACT

Glimepiride (GMP) is a third-generation oral antidiabetic drug of sulfonylurea group capable of lowering blood glucose levels with small hypoglycemia side effects. GMP, however, belongs to a class II Biopharmaceutical Classification System (BCS) which has a solubility practically insoluble in water that affects its dissolution rate and bioavailability. One effort to improve GMP solubility is by forming inclusion complexes using betacyclodextrin (BCD). Determination of GMP-BCD inclusion complexes using several concentrations of an increasing BCD solution in 0.01 M acetate buffer pH 6.2 and 0.01 M phosphate buffer pH 7.4 which was investigated by solubility method and determined by ultraviolet spectrophotometry at wavelength maximum absorption of 228 nm. The results showed that the solubility of GMP increased with increasing of BCD concentration with the price of complex stability constant at pH 7,4 over  $0,650 \text{ M}^{-1}$  bigger than pH 6,2 that is equal to  $0,237 \text{ M}^{-1}$ .

**Keywords** : *glimepiride, betacyclodextrin, inclusion complexes, solubility*

### 1. PENDAHULUAN

Glimepirid (GMP) merupakan obat antidiabetika oral golongan sulfonilurea generasi ketiga yang mampu menurunkan kadar glukosa darah dengan efek samping

hipoglikemia yang kecil. Namun GMP termasuk ke dalam *Biopharmaceutical Classification System* (BCS) kelas II yang memiliki kelarutan praktis tidak larut dalam air

sehingga berpengaruh pada laju disolusi dan bioavailabilitasnya.

Salah satu upaya untuk meningkatkan kelarutan GMP yaitu dengan pembentukan kompleks inklusi menggunakan senyawa turunan siklodekstrin yaitu betasiklodekstrin (BCD) yang memiliki bentuk berongga toroidal) dengan bagian luar rongganya bersifat hidrofilik sehingga mudah larut dalam air dan bagian dalamnya bersifat hidrofobik (Bekers dkk., 1991).

BCD membentuk kompleks inklusi dengan cara “menangkap” molekul obat sebagai *guest* ke dalam rongganya (Frank, 1975) sehingga merubah sifat fisikokimia dari molekul obat tersebut terutama sifat kelarutan (Bekers dkk., 1991). Persyaratan minimal yang harus dipenuhi oleh molekul obat agar terbentuk kompleks inklusi adalah ukuran dan bentuk molekul obat tepat masuk atau sebagian masuk ke dalam rongga BCD (Rajewski dan Stella, 1996) dan kompleks inklusi yang terbentuk distabilkan oleh gaya-gaya antar molekul, seperti gaya van der Waals, ikatan hidrogen, interaksi hidrofob dan pelepasan air energi tinggi (Bekers dkk., 1991).

Penelitian ini bertujuan untuk melihat pengaruh senyawa BCD pada berbagai konsentrasi yang semakin meningkat terhadap kelarutan GMP sebagai awal penentuan terbentuknya kompleks inklusi GMP-BCD.

## 2. METODE PENELITIAN

### 2.1 Alat

Timbangan analitik (Mettler Toledo AG204), *vortex mixer* (Thermo Scientific), pengaduk orbital (GFL 1092), pH-meter, *magnetic stirrer-hot plate* (merk Thermo scientific), dan spektrofotometer UV (Shimadzu UVmini-1240).

### 2.2 Bahan

Glimepirid (Eks PT. Kimia Farma), betasiklodekstrin (Eks PT. Sanbe Farma), dinatrium hidrogen fosfat ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ ) p.a dan kalium dihidrogen fosfat ( $\text{KH}_2\text{PO}_4$ ) p.a, asam asetat glasial ( $\text{CH}_3\text{COOH}$ ) p.a, natrium asetat ( $\text{CH}_3\text{COONa}$ ) p.a dan metanol p.a dan aquadest.

### 2.3 Prosedur

Ke dalam vial 10 ml dimasukan 5,0 ml larutan BCD dengan kadar  $0$ ;  $2,5 \cdot 10^{-3}$ ;  $5 \cdot 10^{-3}$ ;  $7,5 \cdot 10^{-3}$ ;  $10 \cdot 10^{-3}$  M yang dibuat masing-masing dalam larutan dapar asetat  $0,01$  M pH  $6,2$  dan larutan dapar fosfat  $0,01$  M pH  $7,4$  dengan kekuatan ionik  $0,1$ . Larutan diletakan ke dalam *shaker waterbath* dan diatur sampai tercapai suhu  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ . Kemudian ke dalam masing-masing vial dimasukan serbuk GMP sebanyak  $50$  mg dan dikocok dengan kecepatan  $50$  putaran/menit selama  $3$  jam. Setelah  $3$  jam, larutan diambil kemudian disaring dengan menggunakan kertas *Whatman* dan ditentukan kadarnya dengan spektrofotometer ultraviolet

pada panjang gelombang serapan maksimum 228 nm. Percobaan dilakukan pada dua kali replikasi (duplo) (Higuchi, dkk., 1965).

### 3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Pada penentuan terbentuknya kompleks inklusi GMP-BCD dengan metode kelarutan digunakan beberapa konsentrasi BCD yang semakin meningkat dengan tujuan untuk melihat pengaruh peningkatan konsentrasi BCD terhadap peningkatan kelarutan dari GMP. Pengujian ini dilakukan dalam larutan dapar asetat pH 6,2 dan dapar fosfat pH 7,4. Pemilihan kondisi pH 6,2 didasarkan pada nilai pKa dari GMP yang berdasarkan perhitungan *Handerson-Hasselbach* pada pH 6,2 jumlah GMP berada dalam bentuk terionkan sebesar 50%. Pemilihan pH 7,4 didasarkan pada

kondisi pH netral yang merupakan pH optimum pelarutan GMP.

Perbandingan jumlah bentuk terion dan tak-terion dari molekul *guest* akan mempengaruhi interaksi masuknya molekul *guest* (GMP) yang bersifat hidrofob kedalam molekul *host* (BCD). Semakin banyak jumlah tak-terion dari molekul *guest* akan semakin meningkatkan kemungkinan terbentuknya kompleks inklusi *guest-host* yang dalam hal ini adalah GMP-BCD.

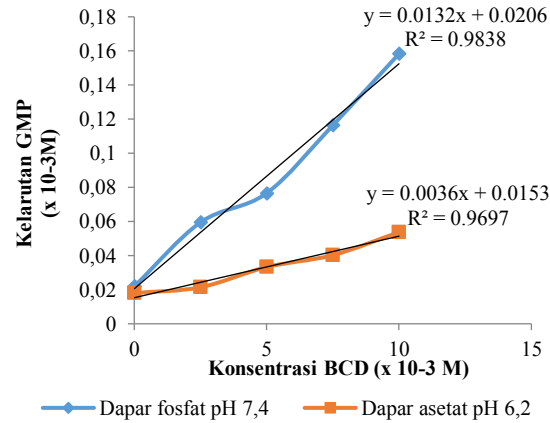
Hasil penentuan terbentuknya kompleks inklusi GMP-BCD yang diteliti dengan uji kelarutan GMP dalam beberapa konsentrasi BCD yang semakin meningkat, dapat dilihat pada tabel dibawah ini :

**Tabel 1.** Kelarutan Glimepirid dalam Dapar Asetat pH 6,2 dan 7,4 dengan Beragam Varian Konsentrasi

Konsentrasi BCD M ( $\times 10^{-3}$ )	Kelarutan Glimepirid	
	dalam dapar asetat pH 6,2	dalam dapar fosfat pH 7,4
0	0,018	0,0219
2,5	0,0214	0,0595
5	0,0333	0,0766
7,5	0,0403	0,1164
10	0,0537	0.1583

Dari tabel diatas dibuat grafik hubungan antara kelarutan GMP dengan konsentrasi BCD, seperti dibawah ini :

## Pengaruh Konsentrasi Betasiklodekstrin..



**Gambar 1.** Grafik hubungan antara kelarutan GMP terhadap konsentrasi BCD

Dari kedua data tersebut terlihat bahwa semakin tinggi konsentrasi BCD yang digunakan maka semakin meningkat kemampuan GMP untuk melarut. Disamping itu nilai slope pada pH 6,2 yaitu 0,0036 lebih kecil dibandingkan nilai slope pH 7,4 yaitu 0.0132. Nilai slope ini menggambarkan kemampuan GMP membentuk kompleks dengan BCD. Hal ini menunjukkan bahwa kelarutan GMP dalam pH 7,4 lebih besar karena pada pH 7,4 GMP berada pada bentuk terionkan lebih banyak. Stabilitas kompleks yang didapat dari hasil perhitungan pada pH 6,2 yaitu 0,2371 dan pada pH 7,4 yaitu 0,65012. Dapat dilihat dari hasil tersebut semakin tinggi pH maka stabilitas kompleks yang dihasilkan semakin meningkat (Isadiartuti, 2000).

Dari grafik diatas dapat pula dilihat bahwa kurva kelarutan GMP dalam larutan BCD baik pada pH 6,2 maupun pH 7,4 membentuk kurva kelarutan tipe A<sub>L</sub> yaitu terbentuk kompleks yang larut dan tidak terjadi

pengendapan dengan semakin meningkatnya konsentrasi BCD sehingga dapat dipandang tipe kompleks inklusi yang terbentuk antara GMP dengan BCD terjadi pada perbandingan dengan jumlah molekul BCD yang semakin tinggi daripada jumlah molekul GMP, misalnya pada perbandingan 1:2 (Isadiartuti, 2000).

#### 4. KESIMPULAN

Dari penelitian dapat disimpulkan bahwa Betasiklodekstrin mampu meningkatkan kelarutan glimepirid. Dengan semakin meningkatnya konsentrasi betasiklodekstrin semakin meningkat pula kelarutan glimepirid. Harga tetapan stabilitas kompleks pada pH 7,4 lebih besar yaitu 0,65012 daripada harga tetapan stabilitas kompleks pada pH 6,2 yaitu 0,2371. Kelarutan glimepirid dalam betasiklodekstrin membentuk kurva tipe A<sub>L</sub>.

#### DAFTAR PUSTAKA

Anonim, 2014. *Farmakope Indonesia*, Edisi V, Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta

- Bekers, O., Uijtendaal, E. V., Beijnen, J. H., Bult, A., & Udenberg, W. J.M., 1991. Cyclodextrin in Pharmaceutical Field, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 17(11): 1503-1549.
- Frank, S.G., 1975. Inclusion Compounds, *J.Pharm.Sci.*, 64(10):1567.
- Higuchi, T., and Connors, K.A., 1965. *Advances in Analytical Chemistry and Instrumentation*, 4(117) Interscience, New York.
- Isadiartuti, Dewi., Suwaldi., 2000. Pengaruh senyawa hidroksipropil- $\beta$ -siklodekstrin terhadap kelarutan Fenobarbital. *Majalah Farmasi Indonesia*. 11(4): 205-208.
- Rajewski, R.A., and Stella, V.J., 1996. Pharmaceutical Application of Cyclodextrine.2.In Vivo Drug Delivery, *J.Pharm.Sci.*, 85(11): 1142-1169.