

ARTIKEL TINJAUAN : METODE PEMBUATAN DISPERSI PADAT GLIBENKLAMID

Denia Septy Riyandi, Febrina Amelia Saputri

Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran,
Jl. Raya Bandung Sumedang KM 21, Jatinangor

Denia.septy@gmail.com

ABSTRAK

Glibenklamid merupakan obat yang termasuk ke dalam kelas II dalam *Biopharmaceutics Classification System*, obat ini memiliki kelarutan yang rendah dalam air sehingga laju disolusinya kurang baik. Hal ini dapat berpengaruh terhadap bioavailabilitasnya. Pembuatan sistem dispersi padat merupakan metode umum yang dapat digunakan untuk meningkatkan kelarutan glibenklamid dalam air, dengan proses peningkatan kelarutan ini diharapkan laju disolusi glibenklamid menjadi lebih tinggi. Dalam review artikel ini akan dibahas beberapa metode pembuatan dispersi padat beserta jenis pembawa yang digunakan dan karakteristik dispersi padat yang dihasilkan.

Kata kunci : Peningkatan kelarutan, Laju disolusi, Dispersi padat, Glibenklamid.

ABSTRACT

Glibenclamide classified to class two on Biopharmaceutical Classification System, this drug has low solubility in water so its affected the dissolution rate and bioavailability . The preparation of solid dispersion system was a common method which used to increase the solubility of glibenclamide in water therefore the dissolution rate and bioavailability could be higher. This article review will discuss some methods for preparation of solid dispersion , the type of carrier used and the characteristics of the resulting solid dispersion.

Keyword : Solubility enhancement, Dissolution rate, Solid dispersion , Glibenclamide.

PENDAHULUAN

Bioavailabilitas merupakan salah satu faktor yang menentukan efek terapeutik dari suatu obat. Untuk mencapai sirkulasi sistemik, obat harus dapat melarut ke dalam cairan tubuh agar dapat diserap dan masuk ke dalam peredaran darah. Untuk sediaan obat oral, kelarutan dan disolusi dari suatu obat akan mempengaruhi bioavailabilitasnya. Menurut sistem klasifikasi BCS, obat terbagi menjadi 4 kelas yaitu: kelas 1 (kelarutan tinggi, permeabilitas tinggi); kelas 2 (kelarutan rendah, permeabilitas

tinggi), kelas 3 : kelarutan tinggi, permeabilitas rendah; (kelas 4 : kelarutan rendah, permeabilitas rendah) (Amidon, et al., 1995).

Sistem klasifikasi biofarmasetik memberikan informasi mengenai *rate-limiting step* dari suatu obat. *Rate-limiting step* merupakan tahap yang menjadi penentu laju untuk keseluruhan reaksi. Pada obat yang termasuk ke dalam kelas I dan III yang memiliki kelarutan tinggi cenderung tidak bermasalah dalam proses formulasi, sebaliknya pada kelas II atau IV

dengan kelarutan rendah, maka perlu dilakukan upaya untuk meningkatkan kelarutannya sehingga bioavailabilitasnya dapat ditingkatkan (Sulaiman, 2007).

Salah satu obat yang termasuk ke dalam kelas II pada sistem BCS adalah glibenklamid, dimana obat ini memiliki kelarutan yang rendah dalam air namun memiliki sifat permeabilitas yang tinggi. Kelarutan glibenklamid yang rendah dalam air menyebabkan rendahnya kemampuan glibenklamid untuk mencapai sirkulasi sistemik yang berakibat pada bioavailabilitas obat yang buruk. Terdapat beberapa metode yang dapat digunakan untuk meningkatkan kelarutan glibenklamid diantaranya adalah: pembentukan ko-kristal, mikronisasi, teknologi *liquisolid* dan teknik *co-grinding*, nano partikel, *self emulsifying drug delivery system (SEDDS)* dan dispersi padat (Singh *et al*, 2011).

Salah satu metode yang paling umum digunakan untuk meningkatkan kelarutan dan laju disolusi glibenklamid adalah metode dispersi padat. Metode dispersi padat merupakan metode pembuatan sistem dispersi dimana obat yang memiliki kelarutan yang rendah dalam air akan didispersikan ke dalam pembawa yang larut air sehingga dapat meningkatkan kelarutan dan disolusi obat tersebut.

Penelitian mengenai pembuatan dispersi padat pada obat glibenklamid

dengan berbagai macam metode telah dilakukan, dan diperoleh variasi karakteristik dari dispersi padat yang dihasilkan. Oleh karena itu, di dalam *review* ini akan dikumpulkan data yang bersumber dari jurnal-jurnal penelitian mengenai pembuatan dispersi padat glibenklamid beserta hasilnya yang telah diterbitkan sebelumnya sehingga dapat digunakan sebagai bahan pertimbangan dalam proses formulasi sediaan obat glibenklamid agar dapat dihasilkan peningkatan bioavailabilitas glibenklamid pada *pharmaceutical dosage form* dan efek terapeutiknya.

METODE

Pencarian dan strategi pencarian

Metode pencarian data yang dijadikan acuan dalam penulisan *review article* ini adalah dengan cara penelusuran pustaka berupa jurnal (baik nasional maupun internasional), artikel dan buku melalui mesin pencari yang tersedia secara *online*. Beberapa situs utama pencarian pustaka yang digunakan adalah google scholar, science direct, ncbi, google scholar dan beberapa situs penyedia jurnal lain.

Kriteria inklusi dan eksklusi

Penentuan kriteria inklusi didasarkan pada beberapa hal diantaranya adalah artikel/jurnal atau *text book* yang berisi hasil penelitian atau teori mengenai dispersi

padat glibenklamid menggunakan jenis metode *fusion*, teori mengenai dispersi padat glibenklamid menggunakan jenis metode *solvent evaporation* dengan berbagai metode penguapan pelarut, dan teori dispersi padat secara umum, dan jurnal yang diterbitkan diatas tahun 2008 (10 tahun terakhir). Sedangkan kriteria eksklusi meliputi jurnal yang diterbitkan atau dipublikasi dibawah tahun 2008.

HASIL

Dari hasil studi literatur, diperoleh data mengenai beberapa jenis pembawa yang umumnya digunakan dalam proses

pembuatan dispersi padat yaitu: *Polivinyl Pirolidon* (PVP), *Polietilenglikol* (PEG), *Poloxamer* (Manimaran *et al*, 2010, Mor *et al*, 2016, Elsayed, 2013 dan Kurniawan *et al*, 2016), Vitamin E TPGS (Devireddy dan Prabhakar, 2013), *Hidroksipropil Metil Selulosa* (HPMC) (Dhillon *et al*, 2014) dan Vitamin E TPGS (d- α Tocopheryl polyethylene glycol 1000 siksinat) (Devireddy dan Prabhakar, 2013). Selain itu, telah dikumpulkan beberapa data penelitian dispersi padat glibenklamid menggunakan berbagai metode, dan diperoleh hasil berikut:

No	Metode	Pembawa	Hasil
1.	<i>Fusion</i>	PEG 20000 dan Vitamin E TPGS	Peningkatan kelarutan dan disolusi tertinggi diperoleh pada dispersi padat dengan pembawa Vitamin E TPGS 1:0,3 b/b dengan peningkatan kelarutan sebesar 4,5 kali glibenklamid murni (Devireddy dan Prabhakar, 2013).
2.	<i>Solvent evaporation</i>	PEG, PVP, Poloksamer	Peningkatan laju disolusi terbaik ditunjukkan oleh dispersi padat dengan pembawa PVP (perbandingan 10:90) dengan % terdisolusi sebesar 90% dicapai pada waktu 40 menit dan 100% dicapai dalam waktu 120 menit (Manimaran <i>et al</i> , 2010).
3.	<i>Melt granulation</i>	PEG, Poloksamer	Peningkatan laju disolusi tertinggi diperoleh pada dispersi padat dengan pembawa poloksamer (perbandingan 1:2) dengan presentase terdisolusi sebesar 85,11% dibandingkan dengan <i>marketed formulation</i> 75,33% dalam waktu 60 menit (Mor <i>et al</i> , 2016).

No	Metode	Pembawa	Hasil
4.	<i>Fusion dan solvent evaporation</i>	PEG 6000, PVP	Peningkatan kelarutan sebesar 3x pada dispersi padat dengan pembawa PVP dengan perbandingan (1:3) dibandingkan dengan pembawa lain, dan presentase terdisolusi sebesar 84% dibandingkan dengan <i>marketed tablet</i> (Euglucon®) sebesar 63,75% dalam waktu 45 menit (Elsayed, 2013).
5.	<i>Solvent evaporation (dropping dan kneading)</i>	HPMC	Peningkatan kelarutan tertinggi sebesar 91,86µg/ml pada metode <i>kneading</i> dengan perbandingan obat dan pembawa (1:2) dan presentase kumulatif pelepasan obat sebesar 81,71% (Dhillon <i>et al</i> , 2014).
6.	<i>Surface solid dispersion</i>	Avicel Ph 102 (dengan variasi tambahan polisorbat 80,PVP K-25, PVP K-90, PEG 4000, PEG 6000, PEG 10000)	Presentase disolusi glibenklamid avicel dengan penambahan Brij 35 (1:1) diperoleh sebesar 92,5% dibandingkan dengan glibenklamid murni sebesar 14,13% (Elbary <i>et al</i> , 2011).
7.	<i>Solvent evaporation</i>	PVP K-30, PEG 6000	Diperoleh persen terdisolusi tertinggi pada formula campuran PEG 6000 dan PVP K-30 (10:7) sebesar 97,90% (Kurniawan <i>et al</i> , 2016).

PEMBAHASAN

Peningkatan kelarutan dan laju disolusi melalui teknik dispersi padat memiliki mekanisme sebagai berikut: ketika suatu obat dibuat dalam sistem dispersi padat, maka obat tersebut akan terdispersi secara molekular dalam matriksnya, ketika hasil dispersi padat tersebut dilarutkan dalam media, maka pembawa akan terlarut dan obat akan

dilepaskan sebagai partikel koloidal halus. Hasilnya, luas permukaan dari obat akan meningkat dan terjadi peningkatan laju disolusi serta bioavailabilitas dari obat tersebut.

Teknik dispersi padat pertama kali diperkenalkan oleh Sekeguchi dan Obi, dimana diketahui terdapat peningkatan absorpsi dari obat yang memiliki kelarutan

yang rendah dalam air seperti sulfatiazol dengan cara pembuatan campuran eutektik dengan pembawa yang bersifat larut air seperti urea (Singh *et al*i, 2011). Terdapat

beberapa klasifikasi dalam sistem dispersi padat berdasarkan susunan molekular hasil dispersi padat:

Tipe		Matriks	Obat	Keterangan	Jumlah fase
I	Campuran eutektik	Kristal	Kristal	Jenis dispersi padat yang pertama kali dibuat memanfaatkan fenomena titik leleh	2
II	Pengendapan amorf pada matriks kristal	Kristal	Amorf	Jenis dispersi padat ini jarang digunakan	2
III	<i>Solid solution</i>				
	<i>Continuous Solid solution</i>	Kristal	Terdispersi secara molekular	Larut dalam berbagai komposisi, jarang digunakan	1
	<i>Discontinuous Solid solution</i>	Kristal	Terdispersi secara molekular	Larut sebagian, membentuk dua fase	2
	<i>Substitutional Solid solution</i>	Kristal	Terdispersi secara molekular	Diameter molekular obat berbeda dengan pembawa (perbedaan kurang dari 15%) sehingga obat dan matriks bersifat substitusional	1 atau 2
	<i>Interstitial Solid solution</i>	Kristal	Terdispersi secara molekular	Diameter obat kurang dari 59% dari diameter matrik. Biasanya ketercampuran terbatas, diskontinu.	2
IV	<i>Glass suspension</i>	Amorf	Kristal	Ukuran partikel fase terdispersi bergantung pada laju pendinginan atau evaporasi. Diperoleh setelah kristalisasi obat pada matriks matriks amorf ²	
V	<i>Glass suspension</i>	Amorf	Amorf	Ukuran partikel fase terdispersi bergantung pada laju pendinginan atau evaporasi.	2
VI	<i>Glass solution</i>	Amorf	Terdispersi secara	Memerlukan ketercampuran, dan pembentukan kompleks pada saat	1

			molekular	proses pendinginan atau evaporasi pelarut.	
--	--	--	-----------	--	--

(Singh *et al*, 2011).

Berdasarkan metode pembuatannya, dispersi padat secara terbagi menjadi 9 yakni : metode *fusion*, metode pelarut, metode *melting solvent*, metode *melt extrusion*, metode liofilisasi, proses *melt agglomeration*, penggunaan surfaktan, *electrospinning*, *super critical fluid technology*.

- a. Metode *fusion* (peleburan) merupakan pembuatan dispersi padat dengan pencampuran obat dengan pembawa yang bersifat *water soluble* dan dipanaskan secara langsung hingga meleleh. Lelehan tersebut selanjutnya disolidifikasi dengan cepat (menggunakan pengadukan yang kontinu). Masa padat yang terbentuk kemudian dihancurkan dan dipulverisasi kemudian diayak (Goldberg *et al*, 1996).
- b. Metode pelarut (*Solvent method*) dimana campuran fisik obat dan pembawa dilarutkan dalam pelarut yang sesuai dan dicampur kemudian pelarut dievaporasi hingga tersisa film tipis. Kelebihan dari metode ini adalah penguraian akibat suhu tinggi dapat dihindari, namun beberapa kekurangan dari metode ini adalah biaya yang cukup tinggi, kesulitan dalam menghilangkan pelarut secara sempurna, pemilihan pelarut yang sesuai, dan lain lain (Serajuddin, A., 1999).
- c. Metode *melting solvent*, proses pembuatan dengan metode ini , melibatkan pelarutan obat dalam pembawa yang sesuai kemudian dileburkan bersama pembawa yang telah berada dalam wadah peleburan, pelarut yang tersisa kemudian dievaporasi hingga tersisa film tipis (Goldberg *et al*, 1996).
- d. Metode *melt extrusion* pada metode ini, obat dan pembawa dilelehkan kemudian dilakukan proses ekstrusi dan dibentuk tablet, granul, pelet, lembaran atau serbuk. Hasilnya dapat langsung diproses menjadi bentuk tablet konvensional (Narang dan Shrivastava, 2002).
- e. Metode liofilisasi melibatkan transfer panas dan masa, pada teknik ini obat dan pembawa dilarutkan dalam pembawa yang sesuai seperti pada metode *solvent evaporation*, selanjutnya dibekukan dan disublimasi agar diperoleh dispersi molekular terliofilisasi (Perissutti *et al*, 2002).

- f. Proses *melt agglomeration*, teknik ini menggunakan *binder* (pengikat) sebagai pembawa dalam sistem dispersi padat. Proses pembuatannya adalah dengan memanaskan biner, obat dan eksipien pada suhu diatas melting point dari binder tersebut atau dengan proses *spraying* obat pada lelehan binder dengan menggunakan *high shear mixer* (Tsinontides *et al*, 2004).
- g. Penggunaan surfaktan, pada metode ini digunakan surfaktan sebagai pembawa dalam sistem dispersi padat, hal ini berpengaruh pada proses solubilisasi, surfaktan dapat memodifikasi hidrofobisitas atau muatan permukaan dan faktor lain yang dapat mempengaruhi proses interfasial dari dispersi padat yang dihasilkan (Ghebremeskel *et al*, 2007).
- h. Elektrosinning, merupakan proses dimana dibentuk *solid fiber* dari aliran larutan polimerik atau lelehan yang dilewatkan melalui nozzle berukuran milimeter (Zhang *et al*, 2007).
- i. *Super critical fluid* merupakan teknik yang menggunakan karbondioksida pada umumnya (berfungsi sebagai antisolvent bagi pelarut). Prosesnya meliputi *spraying* larutan yang berisi solut dan pelarut organik ke dalam fase superkritik kontinu yang mengalir (Taki *et al*, 2001).

Berdasarkan data yang diperoleh dari hasil penelusuran pustaka, beberapa metode yang umum digunakan adalah *fusion*, *solvent method*, *melt extrusion* dan penggunaan surfaktan. Hal ini disebabkan karena keempat metode ini merupakan metode yang sederhana dan tidak memerlukan biaya yang cukup banyak. Sebaliknya, metode lain seperti liofilisasi, *super critical fluid*, *electrospinning* merupakan metode pembuatan dispersi padat yang memerlukan alat/ bahan khusus dalam prosesnya sehingga jarang digunakan, pada dasarnya pemilihan metode ini bergantung pada jenis dan sifat fisikokimia zat aktif yang digunakan. Selain faktor metode, pembawa yang digunakan juga memberikan pengaruh pada dispersi padat yang dihasilkan. Pada penelitian yang dilakukan oleh (Elsayed, 2013), (Manimaran *et al*, 2010) dan (Kurniawan *et al*, 2016) diperoleh hasil bahwa penggunaan PVP sebagai pembawa biner pada dispersi padat glibenklamid menunjukkan hasil peningkatan disolusi dan kelarutan yang terbesar diantara pembawa yang lain.

SIMPULAN

Metode dispersi padat dapat digunakan untuk meningkatkan kelarutan dan laju disolusi glibenklamid yang memiliki kelarutan yang rendah dalam air, dengan mempertimbangkan metode preparasi dan

pembawa yang sesuai serta tipe dispersi padat yang dihasilkan.

UCAPAN TERIMAKASIH

Penulis mengucapkan terimakasih kepada ibu Febrina Amelia Saputri selaku dosen pembimbing yang telah membimbing serta memberikan masukan dan perbaikan dalam proses penulisan artikel *review* ini, serta dosen mata kuliah metodologi riset dan biostatik atas ilmu dan pengetahuan mengenai penulisan artikel *review* ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Amidon, G., Lennernäs, H., Shah, V. & Crison, J., 1995. A Theoretical Basis For a Biopharmaceutics Drug Classification: The Correlation of In Vitro Drug Product Dissolution and In Vivo Bioavailability. *Journal Pharm Research*, Volume 12, pp. 413- 420.
- Devireddy, S dan Prabhakar PR. 2013. Dissolution and bioavailability enhancement of glyburide. *Journal of Toxicological & Environmental Chemistry*
- Dhillon, B *et al.* 2014. Formulation and Evaluation of Glibenclamide Solid Dispersion Using Different Methods. *Global Journal of Pharmacology* 8 (4).
- Elbary, AA *et al.* . 2011. *In vitro* and *in vivo* Evaluation of Glibenclamide using Surface Solid Dispersion (SSD) Approach. *British Journal of Pharmacology and Toxicology* 2(1)
- Elsayed, AM . 2013. Formulation and dissolution kinetics of fast-release glibenclamide tablets. *Saudi Journal for Health Sciences Vol* 2(1).
- Ghebremeskel, A.N., Vemavarapu, C., and Lodaya, M., 2007. Use of surfactants as plasticizers in preparing solid dispersions of poorly soluble API: Selection of polymer surfactant combinations using solubility parameters and testing the processability. *Int. J. Pharmaceu.*, 308: 119-129.
- Goldberg, A., Gibaldi, M., and Kanig, L., 1996. Increasing dissolution rates and gastrointestinal absorption of drugs via solid solutions and eutectic mixtures II experimental evaluation of a eutectic mixture: urea-acetaminophen system, *J. Pharmaceut. Sci.*, 55: 482-487.
- Kurniawan *et al.* 2016. Optimasi Kombinasi Polietilen Glikol dan Polivinilpirolidon sebagai Bahan Pembawa pada Dispersi Padat Glibenklamid dengan Desain Faktorial. *e-Jurnal Pustaka Kesehatan*, vol. 4 (1).
- Manimaran, V *et al.* 2010. Enhancement Of Dissolution Rate Of Glibenclamide By Solid Dispersion Technology. *International Journal of Current Pharmaceutical Research* vol 2(3).
- Mor *et al.* 2016. Enhancement of drug dissolution of glibenclamide using solid dispersion technique. *The Pharma Innovation Journal Vol* 5(7): 08-12.
- Narang, A., and Shrivastava, A., 2002. Melt extrusion solid dispersion technique. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 26(8): 111-115.
- Perissutti, B., Newton, J.M., Podezeck, F., and Rubessa, F., 2002. Preparation of extruded Carbamazepine and PEG 4000 as a potential rapid release dosage form. *Europ. J. Pharmaceut. Biopharmaceut.*, 53: 125-132.
- Serajuddin, A., 1999. Solid dispersion technique. *J. Pharmaceut. Sci.*, 88 (10): 891-900.
- Singh, *et al.* 2011. A review on solid dispersion. *International Journal Of Pharmacy & Life Sciences* vol 2(9).
- Sulaiman, T., 2007. *Teknologi & Formulasi Sediaan Tablet*. Yogyakarta: Universitas Gadjah Mada Press.
- Taki, S., Badens, E., and Charbit, G., 2001. Controlled release system formed by supercritical anti-solvent coprecipitation of a herbicide and a biodegradable polymer. *J. Supercrit. Fluids.*, 21: 61-70.

- Tsinontides, S.C., Rajniak, P., Hunke, W.A., and Placek, J., 2004. Freeze drying-principles and practice for successful scale-up to manufacturing. *Int. J. Pharmaceut.*, 280 (1): 1-16.
- Zhang, W., Yan, E., Huang, Z., Wang, C., Xin, Y., Zhao, Q., and Tong, Y., 2007. Preparation and study of PPV/ PVA nanofibers via electrospinning PPV precursor alcohol solution. *Europ. Poly.*, 43: 802-897.