

**REVIEW : VIRTUAL SCREENING DAN KOKRISTALISASI GLIBENKLAMID DALAM
MENINGKATKAN SIFAT KELARUTAN DAN LAJU DISOLUSI**

Putri Raraswati, Iyan Sopyan*
Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran
Jalan Raya Jatinanagor Km.21 Sumedang Jawa Barat
e-mail: raraswatiputri@gmail.com

Diserahkan 13/08/2019, diterima 30/08/2019

Abstrak

Glibenklamid adalah senyawa antidiabetik oral yang tergolong kedalam *Biopharmaceutical Classification System* (BCS) kelas II yakni memiliki sifat permeabilitas tinggi dengan kelarutan rendah sehingga perlu dilakukan suatu modifikasi terhadap sifat kelarutannya. Sifat kelarutan dan laju disolusi suatu senyawa dapat ditingkatkan dengan berbagai macam metode diantaranya yang paling sederhana adalah metode kokristalisasi. Metodologi *review* jurnal ini dilakukan dengan cara penelusuran studi pustaka berupa jurnal penelitian kurang dari 10 tahun yang berhubungan dengan kokristal, metode kokristalisasi, uji kelarutan dan uji disolusi pada kokristal glibenklamid. Sehingga dalam *review* jurnal ini akan dibahas tentang tahapan desain kokristal, teknik pembuatan kokristal dengan berbagai metode serta evaluasi kelarutan dan disolusi kokristal glibenklamid yang dibandingkan dengan glibenklamid murni tanpa kokristalisasi.

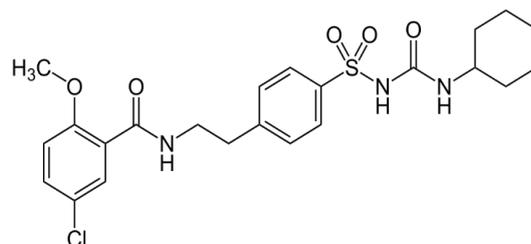
Kata Kunci : Glibenklamid, Kokristalisasi, Kelarutan, Disolusi.

PENDAHULUAN

Glibenklamid merupakan agen antihiperqlikemik golongan sulfonilurea yang bekerja dengan cara merangsang sekresi insulin yang disebabkan akibat penurunan fungsi sel β pankreas (PERKENI, 2015).

Glibenklamid berbentuk hablur, hampir tidak berbau atau tidak berbau, dan berwarna putih atau hampir putih, larut

pada pelarut organik seperti acetonitrile dan metanol serta praktis tidak larut dalam air (Depkes RI, 1995). Struktur Glibenklamid dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Struktur glibenklamid

Berdasarkan BCS/*Biopharmaceutical Classification System*, glibenklamid tergolong kedalam BCS kelas 2 yakni memiliki permeabilitas yang tinggi namun kelarutannya rendah (Hussain, 2002). Oleh karena itu, hanya sekitar 45% glibenklamid dari dosis oral yang bisa diserap melalui saluran gastrointestinal (Patel et al., 2008). sehingga perlu dilakukan suatu modifikasi pada sifat kelarutannya.

Terdapat beberapa metode dalam meningkatkan kelarutan glibenklamid, diantaranya teknik yang paling sederhana yaitu metode kokristalisasi. Metode kokristalisasi dilakukan dengan cara menambahkan koformer kedalam zat aktif farmasi sehingga akan terjadi perubahan dalam kristal yakni terjadi perubahan susunan molekul seperti modifikasi bentuk kristal dengan hasil akhir yang diharapkan adalah terbentuknya ikatan hidrogen, ikatan ionik dan interaksi van-der Waals dalam kisi kristal yang dapat meningkatkan kelarutan dari bahan aktif farmasi (He, 2008).

Produk hasil kokristalisasi disebut dengan kokristal, kokristal merupakan

kristalin kompleks yang mengandung dua atau lebih molekul yang bersifat netral dengan perbandingan stoikiometri tertentu (Qiao et al., 2011).

Sebelum dilakukannya kokristalisasi perlu dilakukan desain kokristal terlebih dahulu salah satunya dengan metode *virtual screening* atau studi *in silico* yang bertujuan untuk mengetahui ikatan apa saja yang akan terbentuk ketika bahan aktif farmasi tersebut digabungkan dengan struktur dari koformer yang dipilih (Qiao et al., 2011).

Pemilihan koformer didasarkan pada kemampuan koformer untuk membentuk interaksi reversibel atau non-kovalen dengan bahan aktif farmasi. Selain itu baik bahan aktif farmasi maupun koformer harus mengandung donor dan akseptor ikatan hidrogen (Vinesha, 2013).

Review jurnal ini akan membahas tentang desain kokristal, macam-macam metode kokristalisasi serta evaluasi kelarutan dan laju disolusi kokristal glibenklamid.

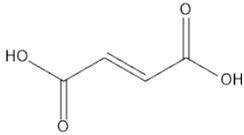
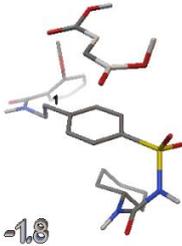
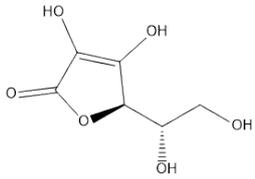
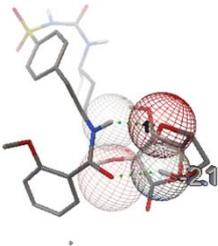
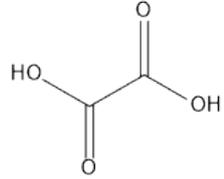
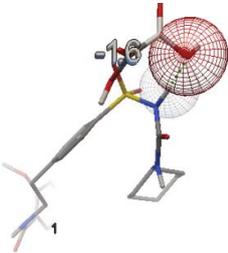
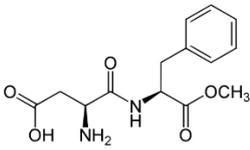
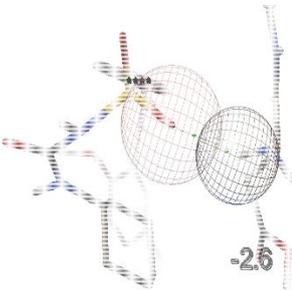
METODE

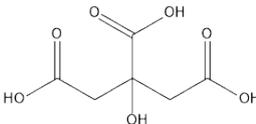
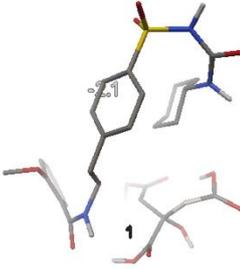
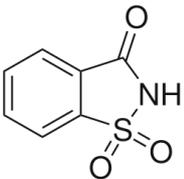
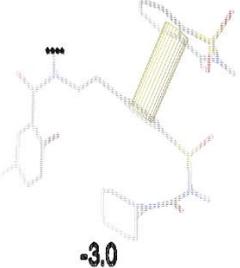
Metode yang digunakan dalam *review* jurnal ini adalah berdasarkan penelusuran pustaka melalui web jurnal secara online. Dari penelusuran pustaka yang telah dilakukan diperoleh 3 jurnal penelitian yang berkaitan dengan *virtual screening* glibenklamid, 8 jurnal penelitian yang berkaitan dengan parameter *virtual screening* dalam menentukan koformer yang cocok, sebanyak 5 jurnal penelitian yang berkaitan dengan metode kokristalisasi dan 4 jurnal penelitian mengenai hasil evaluasi kelarutan dan hasil

evaluasi disolusi glibenklamid. Kriteria inklusi adalah jurnal penelitian mengenai desain kokristal dengan metode *virtual screening*, parameter *virtual screening*, metode kokristalisasi, uji kelarutan kokristal serta uji disolusi kokristal dengan sumber jurnal penelitian yang diambil minimal 10 tahun terakhir sedangkan kriteria eklusi adalah jurnal penelitian lebih dari 10 tahun yang lalu karena perlu dipertimbangkan kembali pengambilan metode penelitiannya

HASIL

Tabel 1. Hasil *Virtual Screening* Glibenklamid dengan Berbagai Macam Koformer (Budiman *et al.*, 2018).

Koformer	Struktur 2D	Interaksi	Ei (kcal/mol)
Asam fumarat			-1.8 Tidak ada interaksi
Asam askorbat			-2.1 2 Ikatan hidrogen
Asam oksalat			-1.6 1 Ikatan hidrogen
Aspartam			-2.6 1 Ikatan hidrogen

Koformer	Struktur 2D	Interaksi	Ei (kcal/mol)
Asam sitrat			-2.1 Tidak ada interaksi
Sakarín			-3,0 1 Interaksi π - π

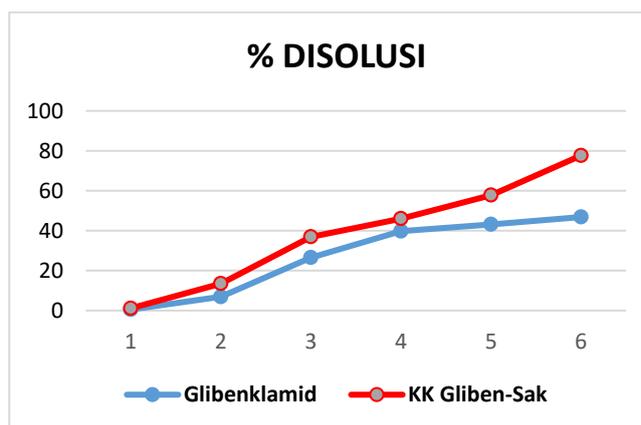
Tabel 2. Hasil Evaluasi Kelarutan Glibenklamid dan Kokristal Glibenklamid (Budiman *et al.*, 2018).

Komposisi	Kelarutan dalam air (mcg/ml)
Glibenklamid	3.73
Kokristal Glibenklamid-asam askorbat	18.66
Kokristal Glibenklamid-asam oksalat	8.23
Kokristal Glibenklamid-aspartam	61,84
Kokristal Glibenklamid-sakarín	90.73

Tabel 3. Hasil Evaluasi Disolusi Glibenklamid dan Kokristal Glibenklamid-Sakarín (Budiman *et al.*, 2018).

Waktu (menit)	Glibenklamid (%)	Kokristal Glibenklamid-Sakarín (%)
0	0	0
5	0.503	1.12
10	6.868	13.465
15	26.508	36.925

Waktu (menit)	Glibenklamid (%)	Kokristal Glibenklamid-Sakarín (%)
30	39.736	46.01
45	43.138	57.785
60	46.838	77.655



Gambar 2. Hasil % Disolusi

PEMBAHASAN

Kokristal merupakan senyawa yang mengandung dua atau lebih zat berupa bahan aktif farmasi yang akan diperbaiki sifat fisikokimianya dan koformer (pembentuk kokristal), umumnya keduanya berada pada posisi netral yang berinteraksi dengan ikatan hidrogen (Qiao *et al.*, 2011).

Molekul pembentuk kristal atau koformer yang akan digunakan dalam kokristalisasi harus memiliki syarat seperti tidak toksik, memiliki kepolaran yang lebih baik dibandingkan dengan zat aktifnya, berupa eksipien farmasi atau obat lain dan

dapat berikatan non kovalen dengan zat aktifnya (Mirza *et al.*, 2008).

Pada tahap desain kokristal dengan metode *Virtual Screening* dapat digunakan program aplikasi *molecular modelling* dan *molecular docking* untuk memprediksikan jenis interaksi dan kekuatan interaksi antara bahan aktif farmasi dengan koformer, sehingga dari hasil *virtual screening* inilah pemilihan koformer ditentukan (Musumeci *et al.*, 2011).

Parameter pemilihan koformer yang sesuai dilihat dari hasil *molecular docking* yakni banyaknya ikatan hidrogen, ikatan π -

π atau interaksi *van der Waals* dan kecilnya E_i (*Energy of Interaction*) yang menggambarkan semakin kecil E_i maka ikatannya semakin kuat (Gozali *et al.*, 2016).

Pada Tabel 1 Hasil *virtual screening* glibenklamid dengan berbagai macam koformer, menunjukkan bahwa koformer yang dipilih diutamakan yang memiliki ikatan hidrogen, karena ikatan hidrogen memiliki atom (N, O, F) yang elektronegativitasnya besar (Melandri, 2011). Contoh ikatan hidrogen yang paling kuat adalah O/N–H···O/N (Desiraju, 2011). Ikatan hidrogen akan semakin kuat ketika semakin banyak pula atom (N, O, F) yang membentuk 2 ikatan hidrogen atau lebih (Melandri, 2011).

Selain ikatan hidrogen, ikatan π - π dan *van der Waals* juga dapat digunakan sebagai parameter pengambilan koformer namun untuk ikatan *van der Waals* ini mengandung ikatan yang lemah jika dibandingkan dengan ikatan hidrogen. Ikatan yang sama sekali tidak boleh terbentuk adalah ikatan kovalen, karena ikatan kovalen merupakan ikatan yang

sangat kuat sehingga akan berikatan kuat dengan tubuh dan menyebabkan toksik (Arunan, *et al.*, 2011).

Parameter lain yang tidak kalah penting untuk diamati adalah *Energy of Interaction* (E_i) yang dapat menunjukkan kekuatan ikatan hidrogen yang terbentuk, semakin negatif nilai E_i maka elektronegativitasnya semakin besar sehingga ikatan hidrogennya semakin kuat, bila ikatan hidrogen semakin kuat maka kepolaran dari suatu senyawa akan meningkat dan akan berpengaruh pula pada kelarutan dari suatu senyawa (Chaplin, 2007).

Setelah diketahui koformer yang baik untuk glibenklamid tahap selanjutnya adalah sintesis kokristal. Metode sintesis kokristal terdiri dari beberapa macam teknik, yaitu:

1. *Solvent Evaporation Technique*

Solvent Evaporation Technique merupakan teknik yang paling sering digunakan dalam kokristalisasi. Pada metode ini, bahan aktif farmasi dan koformer dicampurkan dengan

perbandingan stoikiometri, setelah itu dilarutkan dalam pelarut yang cocok dan hasilnya dibiarkan menguap secara perlahan (Jayasankar *et al.*, 2006).

2. *Melting Technique*

Melting Technique dilakukan dengan melelehkan bahan aktif farmasi dan koformer secara bersamaan, bila sudah meleleh secara sempurna, campuran tersebut didinginkan dan kokristal pun akan terbentuk (Qiao, 2011).

3. *Solid State Grinding*

Solid State Grinding atau sering disebut dengan *mechanical milling* adalah suatu teknik dimana koformer dan senyawa obat digerus secara bersamaan, dapat menggunakan mortar dan stamper atau menggunakan *vibrator mill* selama kurang lebih 60 menit (Zaini *et al.*, 2011).

4. *Slurrying Technique*

Slurrying Technique dilakukan dengan cara menambahkan sejumlah kecil pelarut kedalam bahan aktif farmasi dan koformer sampai terbentuk massa seperti bubuk kemudian pelarut diuapkan secara perlahan (Tieknik *et al.*, 2006).

5. *Solvent Drop Grinding/ Solvent Drop Technology*

Solvent Drop Technology dikerjakan dengan cara penggerusan sejumlah bahan aktif dan koformer secara bersama dengan ditambahkan sejumlah kecil pelarut. Pelarut yang digunakan memiliki fungsi sebagai katalitik, untuk memungkinkan terbentuknya kristal yang tidak dapat diperoleh hanya dengan penggilingan saja (Qiao *et al.*, 2001).

Hasil kokristal glibenklamid dari masing-masing koformer dilakukan evaluasi kelarutan dan evaluasi disolusi untuk membuktikan ada tidaknya peningkatan kelarutan dan peningkatan laju disolusi yang dibandingkan dengan bahan aktif farmasi awal (glibenklamid) tanpa adanya proses kokristalisasi.

Evaluasi kelarutan dilakukan dengan cara kokristal glibenklamid yang telah disintesis, ditimbang secara akurat kemudian dilarutkan dalam air dan dikocok menggunakan *mechanical agitator* selama 24 jam dengan kecepatan 120 rpm. Hasil campuran yang terbentuk disaring dan dilewatkan melalui membran *milipore*

berdiameter 25 μm dan filtrat diukur absorbansi atau *area under curve*-nya (Jouyban, 2010).

Tabel 2. Hasil evaluasi kelarutan glibenklamid dan kokristal glibenklamid menunjukkan bahwa kelarutan kokristal glibenklamid lebih besar dari kelarutan glibenklamid murni. Sehingga dari evaluasi kelarutan ini membuktikan bahwa *virtual screening* antara glibenklamid dengan koformer yang mengandung ikatan hidrogen dan ikatan π - π dapat mempengaruhi peningkatan kelarutan dari glibenklamid (Budiman *et al.*, 2017). Dari 4 macam kokristal yang dilakukan uji kelarutan, diperoleh satu kokristal glibenklamid yang memiliki kelarutan dalam air yang paling tinggi yaitu kokristal glibenklamid-sakarín yang selanjutnya dilakukan evaluasi laju disolusi.

Tahap evaluasi disolusi dilakukan pada kokristal glibenklamid-sakarín yang dibandingkan dengan glibenklamid murni. Dari hasil penentuan disolusi tersebut dapat dilihat pada Tabel 3 bahwa kokristal glibenklamid-sakarín memiliki laju disolusi yang lebih tinggi jika dibandingkan dengan

laju disolusi glibenklamid murni. Pada waktu ke 60 menit % disolusi glibenklamid murni hanya mencapai 46,838% hal ini sesuai dengan literatur bahwa glibenklamid hanya dapat terdisolusi sekitar 45% (Patel *et al.*, 2008). Sedangkan untuk kokristal glibenklamid-sakarín diwaktu ke 60 menit mencapai 77,655%.

Peningkatan kelarutan dan laju disolusi kokristal glibenklamid-sakarín disebabkan adanya interaksi π - π yang berasal dari atom H gugus amida glibenklamid yang kemudian berikatan dengan atom O gugus sulfonil yang terdapat pada struktur sakarín.

SIMPULAN

Kokristalisasi glibenklamid dengan koformer yang mengandung ikatan hidrogen dan atau ikatan π - π dapat meningkatkan kelarutan dalam air dan laju disolusi glibenklamid. Koformer yang meningkatkan kelarutan terbaik adalah sakarín.

UCAPAN TERIMAKASIH

Terima kasih kepada semua pihak yang telah membantu, terutama Bapak

Dr.Iyan Sopyan, M.Si., Apt selaku dosen pembimbing yang telah membantu dan mengarahkan penulis dalam penyusunan *review* jurnal ini dan Ibu Dr. Ida Musfiroh, M.Si., Apt selaku Kepala Program Studi Profesi Apoteker Universitas Padjadjaran yang telah memberikan kesempatan terhadap penulis untuk penyusunan *review* jurnal ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Arunan, E., Desiraju G.R., Klein, R.A., Sadlej, J., Scheiner, S., Alkorta, I., Clary, D.C., Crabtree, R.H., Dannenberg, J.J., Hobza, P., Kjaergaard, H.G, Legon, A.C., Mennucci, B., Nesbitt, D. J. 2011. *Definition of the hydrogen bond IUPAC Recommendations. Pure Appl Chem* 83:1637.
- Budiman, A., Megantara, S., Apriliani, A. 2019. *Solid Dosage Form Development of Glibenclamide Aspartame Cocrystal using The Solvent Evaporation Method to Increase The Solubility of Glibenclamide.* International Journal of Applied Pharmaceutics: Vol 11, Issue 3, 150-154.
- Budiman, A., Megantara, S., Apriliani, A. 2018. *Virtual screening of cofomers and solubility test for glibenclamide cocrystallization.* National Journal of Physiology, Pharmacy and Pharmacology: Volume 8 Issue 1 : 124-129.
- Budiman, A., Megantara, S., Raraswati, P., Qoriyah, T. 2018. *Solid Dosage Form Development of Glibenclamide with Increasing The Solubility and Dissolution Rate using Cocrystallization.* International Journal of Applied Pharmaceutics: Vol 10, Issue 6, 181-186.
- Chaplin, M.2007. *Water's Hydrogen Bond Strength.* Journal of the American Chemical Society 121:16011602.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1995. *Farmakope Indonesia Edisi IV.* Jakarta : Dirjen POM.

- Desiraju, G. R. 2011. *A Bond by Any Other Name*. *Angew Chem Int*, 50-52.
- Gozali, D., Megantara, S., Levita, J., Bahti, H.H., Soewandhi, S.N., Abdassah, M. 2016. *Virtual Screening Of Coformers For Atorvastatin Co-Crystallization And The Characterizations Of The Co-Crystals*. *International Journal Pharmaceutical Sciences and Research*; Vol. 7(4): 1450-1455.
- He, G.W., Jacob, C., Guo, L.F., Chow, P.S., Tan, R.B.H. 2008. *Screening For Co-Crystallization Tendency: The Role Of Intermolecular Interactions*. *J Phys Chem B*; 112: 9890-9895.
- Hussain, A. 2002. *Biopharmaceutics Classification System (BCS): A Regulatory Risk Management Tool*. US: FDA.
- Jayasankar, A., Somwangthanaroj, A *et al.* 2006. *Cocrystal formation during cogrinding and storage is mediated by amorphous phase*. *Pharmaceutical Research*;23:2381-2392.
- Jouyban A. 2010. *Handbook of Solubility Data of Pharmaceutical*. US ; CRC Press.
- Melandri, S. 2011. *Union is strength : How Weak Hydrogen Bonds Become Stronger*. *Phys Chem Chem Phys* 13:13901.
- Mirza, S.I., Miroshnyk, J., Heinamaki and J, Yliruusi. 2008. *Co-crystal: an emerging approach for enhancing properties of pharmaceutical solids*. *Dosis*. 24(2): 90-96.
- Musumeci, D., Hunter, C. A., Prohens, R., Scuderi, S., Mc.Cabe, J. F. 2011. *Virtual Cocrystal Screening*. *Chem. Sci* 883–890.
- P.A, Patel., G.M, Chaulang., et al. 2008. *Self Emulsifying Drug Delivery Systems A Review*. Department of Pharmaceutics, India. *Research J.Pharm. And Tech*. 1(4)
- Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (PERKENI). 2015. *Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Di Indonesia*. Jakarta : PB PERKENI.

- Qiao, N. 2011. *Pharmaceutical cocrystals: An overview*. International Journal of Pharmaceutics 419: 1– 11.
- Tieknik, E.R.T. 2006. *Crystal Engineering of Pharmaceutical Cocrystal*. Frontiers in Crystal Engineering, Jhon Willey and Sons, Ltd Hal.1 25-50.
- Vinesha, V., Sevukarajan, M., Rajalakshmi, R., Chowdari, G.T., *et al.* 2015. *Enhancement of Solubility of Taladafil by Cocrystal*. Journal Of Pharmacy & Life Sciences 0976-7126.
- Zaini, E., A. Halim., S.N. Soewandhi dan D. Setyawan. 2011. *Peningkatan Laju Pelarutan Trimetoprim Melalui Metode Kokristal Dengan Nikotinamid*. Jurnal Farmasi Indonesia. 5 (4) : 205-212.