

## PENINGKATAN LAJU DISOLUSI DAN KELARUTAN GLIKLAZID MENGGUNAKAN TEKNIK NANO-CONFINED COAMORPHOUS (NCCA) DARI KOKRISTAL KE KEADAAN KOAMORF

DOLIH GOZALI \*, TAOFIK RUSDINANA DAN ARIS PURWANTO

Departemen Farmasetika dan Teknologi Farmasi , Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran  
Jl. Raya Bandung-Sumedang Km.21 Jatinangor 45363, Sumedang, Jawa Barat

\*email : dolih.gozali@unpad.ac.id

**Abstrak.** Gliklazid merupakan salah satu obat hipoglikemik generasi kedua golongan sulfonilurea yang digunakan untuk pengobatan diabetes mellitus tipe 2, yang memiliki kelarutan dalam air yang sangat rendah. Salah satu cara untuk meningkatkannya menggunakan metode kokristal dan menggunakan mikrosfer silika mesopori (MSM) yang memiliki luas permukaan besar untuk membentuk obat gliklazid amorf dan koamorf, meningkatkan profil disolusi suatu senyawa dengan meningkatkan luas permukaan kontak antara gliklazid dan media disolusi yang digunakan. Pemilihan koformer dilakukan dengan cara *in silico*, energy yang menunjukkan ikatan paling kecil dipilih sebagai koformernya, selanjutnya kokristal dibuat dengan cara solvent evaporator pada rasio (1:1, 2:1, 1:2). Pembuatan MSM digunakan natrium silika ( $\text{Na}_2\text{SiO}_3$ ) yang berubah menjadi silika ( $\text{SiO}_2$ ) dengan metode high pressure homogenize, digunakan tween 80 dan span 80 sebagai surfaktan untuk pembentuk emulsi. Pemilihan koformer dengan cara *in silico*, menunjukkan interaksi gliklazide-nicotinamide yang menghasilkan energi ikatan paling kecil ( $E = -2,38 \text{ kkal/mol}$ ). Material mesopori diperoleh volume pori  $0,332 \text{ cm}^3/\text{g}$ , diameter pori  $8,9 \text{ nm}$ , luas permukaan  $155,478 \text{ m}^2/\text{g}$  dan ukuran partikel  $0,993 \mu\text{m}$ . Hasil kelarutan dan disolusi kokristal, gliklazid amorf dan sistem NCA terjadi peningkatan yang signifikan. Pemilihan koformer dengan carain silicoyang paling bagus adalah nicotinamide. Kokristal, amorf dan sistem NCA dengan metode yang digunakan dapat meningkatkan kelarutan dan profil disolusi. Kenaikan kelarutan sistem NCA media aquades naik 2,3 kali, media HCl pH 1,2 naik 2,7 kali dan media dapar fosfat pH 6,8 naik 1,6 kali dari gliklazid murni.

**Kata kunci:** Gliklazid, *In silico*, kokristal, amorf, sistem NCA

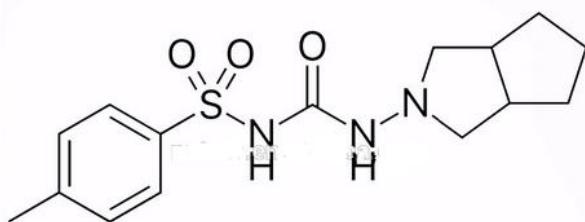
**Abstract.** Gliclazide is one of the second generation hypoglycemic drugs of sulfonylureas used for the treatment of type 2 diabetes mellitus, including a Biopharmaceutics Classification System (BCS) second class having a very low water solubility, about  $0.19 \text{ mg/ml}$ . One way to improve it is using the cocrystal method and using mesoporous silica microspheres (MSM) that have large surface area to form amorphous and coamorphous gliclazide, so it can be used as an adsorbent to increase the dissolution rate of a compound by increasing the contact surface area between the gliclazide and the dissolution medium used. The choice of coformer is done by *in silico*, the energy indicating the smallest bond is chosen as its coformer, further the cocrystal are prepared by means of the method of the evaporator with ratio (1:1, 2:1, 1:2). Preparation of MSM was used sodium silica ( $\text{Na}_2\text{SiO}_3$ ) transformed into silica ( $\text{SiO}_2$ ) by high pressure homogenizer method, used tween 80 and span 80 as surfactant for emulsion forming. The  $0.8 \text{ g}$  MSM method was added to gliclazide ( $2 \text{ mmol}$ ) and nicotinamide ( $2 \text{ mmol}$ ) in ratios (1:1) to the NCA system as well as amorphous gliclazide, then dissolved into  $100 \text{ ml}$  of methanol for evaporated, solubility and dissolution absorbed in surface MSM. The selection of coformer by way of *in silico*, showing gliclazide-nicotinamide interactions that produce the smallest bonding energy ( $E = -2.38 \text{ kkal/mol}$ ) and the best cocrystal at

ratio (1:1). Mesoporous material obtained by pore volume 0,332 cm<sup>3</sup>/g, pore diameter 8,9 nm, surface area 155,478 m<sup>2</sup>/g and particle size 0,993 µm. The results of solubility and dissolution of cocrystal, amorphous gliclazide and NCA system have increased significantly. The best coformer choice *insilico* is nicotinamide. The cocrystal, amorphous and nano-confined coamorphous (NCA) techniques with the method used can improve solubility and dissolution profiles. Increased solubility of the NCA aquades increased 2.3 times, HCl pH 1.2 increased 2.7 times and phosphate buffer media pH 6.8 increased 1.6 times of from pure gliclazide. The NCA profile dissolution HCl media pH 1,2 Qt (15) dissolved system as much as 88.96% and phosphate buffer phosphate pH 6.8 Qt (15) dissolved as much as 96.47% which is practically dissolved perfectly.

**Keywords:** Gliclazide, *in silico*, cocrystal, amorphous, NCA system

## 1. Pendahuluan

Gliklazid merupakan obat hipoglikemik generasi kedua dari golongan sulfonilurea yang digunakan untuk pengobatan diabetes mellitus (Biswal, Pasa., 2009). Bentuk kokristal merupakan struktur dari bahan aktif farmasi dengan koformer yang memiliki molekul kecil yang digabungkan kedalam kristal dengan nilai stoikiometrik sama, sedangkan koformer akan meningkatkan kelarutan bahan obat tetapi tidak membentuk ikatan yang kompleks (Aakeroy, et al., 2009). Strategi koamorf juga dapat digunakan untuk menstabilkan obat amorf, salah satu contoh sistem koamorf biasanya didefinisikan sebagai sistem interaksi amorf pada obat dengan obat atau obat dengan koformer yang ukurannya kecil dengan pembawa polimer tertentu. Koformer sering digunakan bahan yang sukar larut dalam air dan obat yang sukar larut dalam air yang kemudian dimasukkan secara sinkronke dalam (MSM), hasil yang diperoleh disebut sebagai nano-confined coamorphous(NCA). Struktur kimia dari gliklazid tampak pada Gambar 1. Gliklazid digunakan untuk menstabilkan obat amorf, salah satu contoh sistem koamorf biasanya didefinisikan sebagai sistem interaksi amorf pada obat dengan obat atau obat dengan koformer yang ukurannya kecil dengan pembawa polimer tertentu. Koformer sering digunakan bahan yang sukar larut dalam air dan obat yang sukar larut dalam air yang kemudian dimasukkan secara sinkronke dalam (MSM), hasil yang diperoleh disebut sebagai *nano-confined coamorphous*(NCA).



**Gambar 1.** Struktur kimia gliklazid (British Comission Secretariat, 2007)

Salah satu cara untuk meningkatkannya menggunakan metode kokristal dan menggunakan mikrosfer silika mesopori (MSM) yang memiliki luas permukaan besar untuk membentuk obat gliklazid amorf dan koamorf, sehingga dapat digunakan sebagai adsorben untuk meningkatkan profil disolusi suatu senyawa dengan meningkatkan luas permukaan kontak antara gliklazid dan media disolusi yang digunakan. Pada penelitian ini, gliklazid di buat dengan menambahkan mikrosfer silika mesopori akan memiliki kelarutan dan disolusi yang lebih baik di banding kokristal.

## 2. Metode Penelitian

### Penentuan Koformer dengan Metode In Silico

Metode *in silico* yang digunakan untuk menentukan ikatan hidrogen dan *van der Waals* antara gliklazid dengan koformer yang digunakan. Koformer yang akan digunakan untuk dilakukan uji *in silico* antara lain asam benzoate, sakarin, asam sitrat, metal paraben, nikotinamida, asam oksalat dari beberapa koformer ini akan diambil 3 macam koformer yang memiliki ikatan hidrogen yang terbentuk dengan menggunakan metode *ligand – ligand docking*.

### Preparasi Mikrosfer Silika Mesopori (MSM)

Persiapan MSM untuk satu formula dengan mempersiapkan 20 g natrium silika yang kemudian dilarutkan kedalam 30 g larutan sukrosa selulosa (50%, b/b). Kemudian 100 ml petroleum eter dan span-80 (5% b/v) yang sudah tercampur ditambahkan ke dalam bagian pertama dengan diaduk selama 1 menit. Selanjutnya campuran dilakukan proses emulsi dengan bantuan alat homogenizer Heidolph DIAX 900 selama 3 menit dengan kecepatan 24000 rpm untuk mendapatkan emulsi (W/O).

### Analisis Particle Size Analyzer (PSA)

Dilakukan dengan *particle size analyzer* (PSA) digunakan untuk mengetahui ukuran partikel MSM dengan melihat hasil grafik *Differential Volume*. Dengan alat ini dilihat hasil distribusi (sebaran) ukuran partikel dengan rentang panjang 0,05 – 1000  $\mu\text{m}$ . Analisa dilakukan untuk polimer silika mikrosfer (MSM). (Rachmaniar, *et al.*, 2017).

### Pembuatan Kokristal dari Gliklazid-Koformer

Dibuat dengan metode solven evaporator dengan mempersiapkan gliklazid (2 mmol) dan koformer (2 mmol) dengan berbagai rasio molar (1:1, 2:1 dan 1:2) dilarutkan ke dalam 5 ml metanol pada suhu ruang selama 24 jam.

### Karakterisasi Bentuk Gliklazid

Karakterisasi Bentuk Gliklazid meliputi : analisis difraksi Sinar X, dan SEM, analisis *Fourier Transform Infrared Spektra* (FT-IR), analisis termal *Differential Scanning Calorimetry* (DSC), uji kelarutan gliklazid, uji laju disolusi gliklazid.

## 3. Hasil dan Pembahasan

### Pemilihan Koformer Dengan Metode In Silico

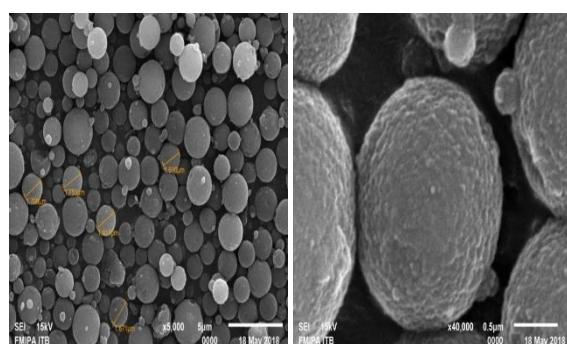
Koformer yang dipilih untuk pembuatan kokristal dan sistem NCA gliklazid yang mempunyai gugus aseptor atau pendor hidrogen dalam pembentukan ikatan hidrogen. Gliklazid dan nikotinamid dapat membentuk ikatan hidrogen, ikatan hidrogen dibentuk oleh salah satu atom yang memiliki kelistrikan negatif yang berbeda. Atom oksigen pada gugus karbonil nikotinamid bertindak sebagai aseptor ikatan hidrogen, sedangkan ikatan hidrogen pada gugus amina gliklazid bertindak sebagai donor ikatan hidrogen. Dari hasil *in silico* terlihat bahwa energi yang dibutuhkan untuk membentuk ikatan hidrogen adalah yang paling kecil yaitu pada koformer nikotinamid ( $E = -2,38 \text{ kkal/mol}$ ) yang berikatan dengan sepihant untuk membentuk ikatan hidrogen.

### Karakterisasi Mikrosfer Silika Mesopori (MSM)

Jenis prekursor akan digunakan sebagai media untuk meningkatkan kelarutan dan disolusi gliklazid adalah natrium silika ( $\text{Na}_2\text{SiO}_3$ ) sebagai prekursor yang akan berubah menjadi silika ( $\text{SiO}_2$ ) dengan metode *high pressure homogenizer*, digunakan. tween 80 dan span 80 sebagai surfaktan untuk pembentuk emulsi.

### Analisa Scanning Electron Microscopy (SEM)

Hasil mikrofoto SEM (Gambar 2) telah sangat jelas dengan morfologi bulat-bulat yang padat dan tidak mengalami aglomerasi dengan partikel lain dan menunjukkan terbentuknya mesopori dalam jumlah yang hampir tidak ada rongga yang kosong. Pengujian juga dilakukan dengan menggunakan perbesaran 40.000 kali.



**Gambar 2.** Mikrofoto SEM dari MSM dengan perbesaran 5.000x dan 40.000x

### Analisa Particle Size Analyzer (PSA)

Pengukuran dengan PSA diperoleh hasil distribusi ukuran partikeldenganmean; 1,654  $\mu\text{m}$ , median; 1,666  $\mu\text{m}$  dan ratio; 0,993  $\mu\text{m}$  pada volume 100%.

### Hasil Kokristal Gliklazid-Nikotinamid

Kokristal dibentuk dari gliklazid (2 mmol) dan koformer nikotinamid (2 mmol) secara ekimolar, rasio yang digunakan (1:1, 2:1, 1:2) dengan metode *solvent evaporator*. Pada metode ini diperlukan pelarut metanol sebagai katalis untuk memungkinkan pembuatan kokristal dan molekul pelarut metanol tidak akan terkandung dalam produk akhir.

### Karakterisasi Bentuk Gliklazid

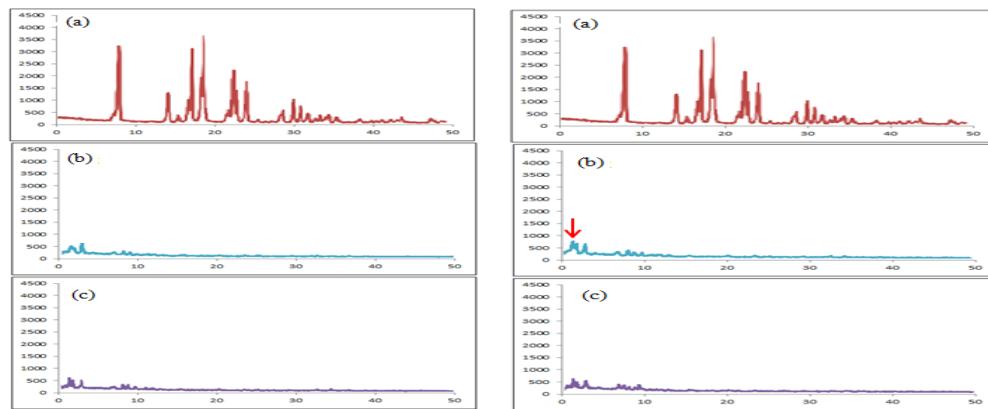
#### Difraksi Sinar X-Ray dan SEM Hasil Kokristal

Kokristal dari rasio (1:1) menunjukkan puncak karakteristik yang berbeda dari obat dan campuran fisik, selain itu bisa dilihat dari hasil puncak yang lebih kecil dan stabil di banding kokristal dari rasio lainnya. Rasio (1:1) (d), kokristal rasio (2:1) (e), kokristal rasio (1:2). Bentuk gliklazid murni memiliki bentuk tak teratur yang dinamakan *ianhedral*, meskipun bentuknya tidak beraturan namun susunan atom-atomnya beraturan hal tersebut biasanya dibuktikan dari hasil sinar X.

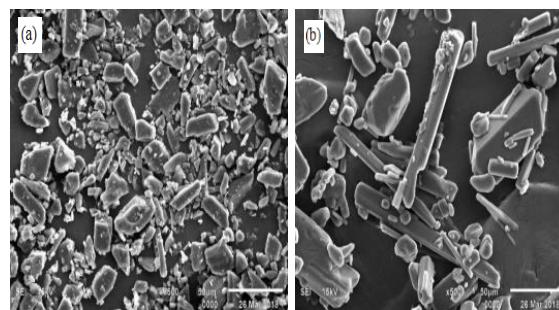
#### Difraksi sinar X-Ray gliklazid amorf dan sistem NCA.

Berdasarkan data difaktogram (Gambar 3) dapat diketahui bahwa gliklazid amorf memiliki puncak yang jauh lebih sedikit di banding dengan gliklazid murni, intensitas tersebut terdapat pada:  $2\theta$ :  $20,97^\circ$ -434 dan  $2\theta$ :  $22,09^\circ$ -539, selain itu

sebagian dari puncak yang sebelumnya pada gliklazid murni setelah terbentuk gliklazid amorf sudah berubah menjadi amorf.

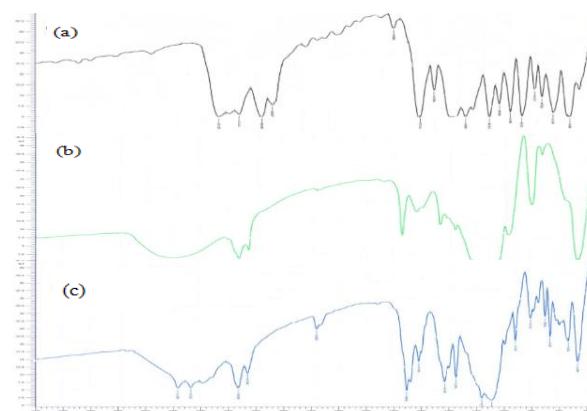


**Gambar 3.** Gambar 1;Difraksi Sinar X-Ray langsung diuji, (a) gliklazid murni,(b) gliklazid amorf,(c) gliklazid sistem NCA



**Gambar 4.** Foto SEM dengan perbesaran 500x. (a), gliklazid (b), kokristal (1:1)

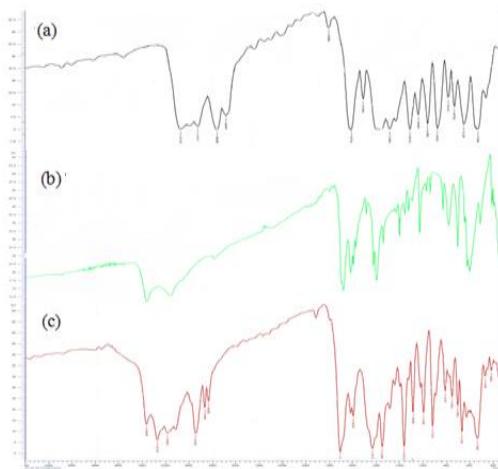
### Analisa Spektroskopi Inframerah



**Gambar 5.** Hasil FTIR dari kokristal: (a). gliklazid, (b) nikotinamid, (c) gliklazid amorf

Hasil data sistem NCA (Gambar 5 dan 6), terlihat pada 3000-3500 cm<sup>-1</sup> gugus (O-H) yang membentuk ikatan hidrogen, pada puncak 2927 cm<sup>-1</sup> dan 2882 cm<sup>-1</sup> (C-H

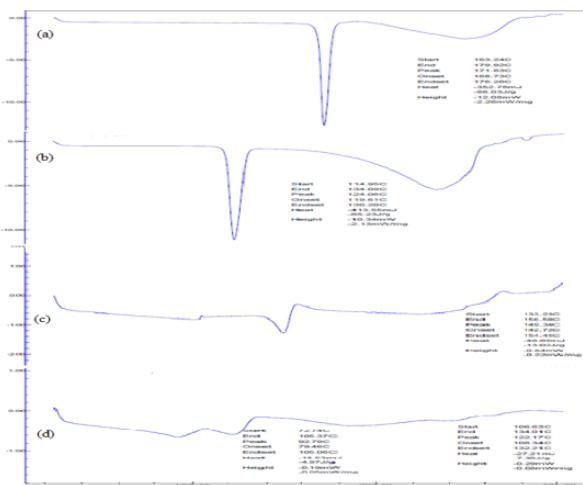
alifatis), pada puncak  $1708\text{ cm}^{-1}$  dan  $1681\text{ cm}^{-1}$ (C=O) dan pada puncak  $1620\text{ cm}^{-1}$  gugus (C=C). Terdapatnya ikatan hidrogen yang menunjukkan bagian silika mesopori sudah berikatan dengan gliklazid dan nikotinamid.



**Gambar 6.** Hasil FTIR dari gliklazid amorf: (a). gliklazid, (b) silika mesopori, (c) gliklazid kokristal

### Termogram DSC

Termogram DSC (Gambar 7) pada gliklazid murni terdeteksi 1 puncak endoterm yang tajam pada titik leleh  $171,83^\circ\text{C}$ . Pada kokristal juga terdapat 1 puncak endoterm tajam pada titik leleh  $123,89^\circ\text{C}$  sedikit terlihat adanya pelebaran yang kemungkinan dari nikotinamid, hasilterlihat jelas titik leleh yang diperlukan kokristal jauh lebih rendah dibanding gliklazid murni.

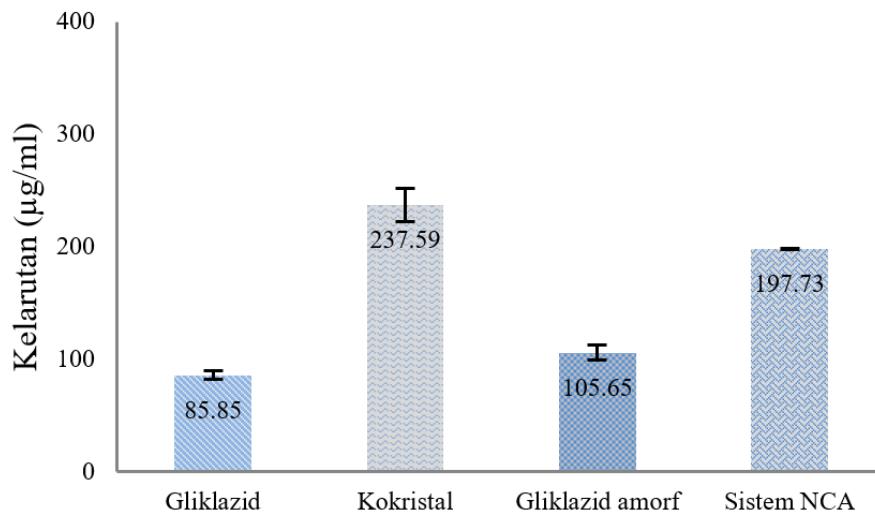


**Gambar 7.** Termogram DSC (a) Gliklazid murni, (b) kokristal rasio (1:1), (c) gliklazid amorf dan (d) sistem NCA

### Hasil Uji Kelarutan

Hasil kelarutan dengan menggunakan media aquades (Gambar 8) memperlihatkan bentuk kokristalmengalami kenaikan sebesar 2,7 kali, sedangkan bentuk gliklazid

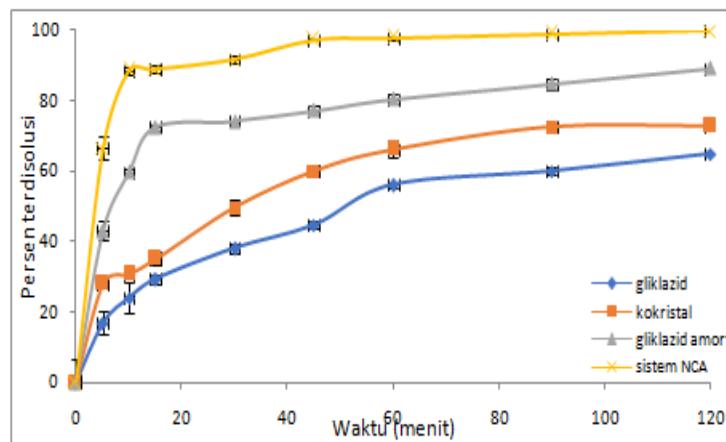
amorf mengalami kenaikan yang sedikit sebanyak 1,2 kali, untuk bentuk sistem NCA mengalami kenaikan kelarutan sebesar 2,3 kalinya dari gliklazid murni.



**Gambar 8.** Kelarutan dalam media aquades

Hasil kelarutan memperlihatkan gliklazid amorf menunjukkan kelarutan yang tinggi pada media air yang digunakan dibanding dengan gliklazid murni, gliklazid amorf tidak bisa mencapai nilai kelarutan seperti kokristal dan sistem NCA karena tidak adanya nikotinamid di dalamnya, sehingga dengan adanya koformer nikotinamid sangat mempengaruhi kelarutan gliklazid.

#### Hasil Profil Disolusi Pada Media HCL 0,1 N pH 1,2



**Gambar 9.** Profil disolusi media HCL 0,1 N pada pH 1,2

Dari keempat bentuk gliklazid yang berbeda terlihat jelas perbedaan gliklazid dalam bentuk kokristal, amorf dan sistem NCA p lebih tinggi dibanding dengan gliklazid murni, hal ini disebabkan oleh keberadaan gliklazid masih dalam bentuk kristal murni, karena kelarutan zat aktif yang sama dalam bentuk kokristal, amorf dan sistem NCA lebih baik dibandingkan dengan bentuk kristal murni, sehingga

dengan demikian adanya bentuk kokristal, amorf dan sistem NCA akan meningkatkan profil disolusi gliklazid.

#### **4. Kesimpulan**

- Koformer hasil prediksi secara *in silico* untuk obat gliklazid adalah nikotinamid
- Kokristal dapat dibuat dengan metode evaporator dan rasio yang paling bagus adalah (1:1), bentuk amorf dan koamorf dapat dibuat dengan metode sistem nano-confined coamorphous (NCA).
- Kokristal, amorf dan koamorf dari sistem NCA dengan metode yang digunakan dapat meningkatkan kelarutan dan profil disolusi. Kenaikan kelarutan dari sistem NCA media aquades naik 2,3 kali, media HCL pH 1,2 naik 2,7 kali dan media dapar fosfat pH 6,8 naik 1,6 kali dari gliklazid murni. Profil disolusi bentuk koamorf media HCL pH 1,2Qt (15) terlarut sebanyak 88,96 % dan media dapar fosfat pH 6,8 Qt (15) terlarut sebanyak 96,47 % yang berati terlarut sempurna

#### **Ucapan Terima Kasih**

Kepada Prof. Dr. Eng.I Made Joni, M.Sc, selaku Kepala Laboratorium Pusat Riset Institusi Nanoteknologi dan Graphene, Universitas Padjadjaran, Jatinangor yang telah membantu dalam penelitian ini.

Kepada PT. Pyridam Farma yang telah menyediakan sampel dan baku sekunder obat Gliklazid dalam penelitian ini

#### **Daftar Pustaka**

1. S. Biswal, Sahoo J & Murthy P: Physicochemical Properties of Solid Dispersions of Gliclazide In Polyvinylpyrrolidone K90. AAPS Pharm SciTech. Vol.102009, No 2,329-334
2. R. Davis, Lorimer E, Wikowski K & Rivers J: Studies of Phase Relationships in Cocrystal Systems. Aca Transactions 2004, 39, 41–61.
3. S.J. Dengale, Grohganz H, Rades T, Löbmann K: Recent Advances In Coamorphous Drug Formulations. Adv Drug Deliv Rev 2016, 100, 116-125
4. E. Demirturk and Oner L: Solubility and Dissolution Properties of Gliklazide. FABAD J. Pharm. Sci.2004, 21-2.
5. L. Ferreira, DosSantos R, Oliva G, Andricopulo A: Molecular Docking and Structure-Based Drug Design Strategies. Molecules.20(2) 2015, 13384–13421.
6. S. Forli et al: Computational Protein – Ligand Docking and Virtual Drug Screening with the AutoDock Suite. Nature Protocols.11(5), 2016, 905–919
7. D. Gozali, Megantara, Levita, Bahti, Soewandhiand Abdassah M:Virtual Screening Of Coformers for Atorvastatin Co-Crystallization And The Characterizations Of The Co-Crystals,International journal pharmaceutical sciences and research, 2016.
8. Harmita: Petunjuk pelaksanaan validasi metode dan cara perhitungannya. Majalah Ilmu Kefarmasian. 1(3) 2004,117-135.
9. Ymen., Eds, Solid State Characterization of Pharmaceuticals, First edition, Blackwell Publishing, Chichester, 2011, 247-249.

10. Hire and Darle: Microsphere as Drug Carrier: A Review. Int J. Adv. Res. 2. (3) 2014, 901-913
11. P. Iyamah, Famuti A, Idu M: GC-MS and Molecular Docking Studies for Identification of Anti-malarial Compounds in Agbo-Iba PMII-a Polyherbal Formulation. Chemistry Research Journal.2(1) 2017, 46–56.
12. A. Jayasankar, Good D.J and Rodríguez-Hornedon: Jayasankar A, GoodD.J and Rodríguez-Hornedon: Mechanisms by Which Moisture Generates Co-Crystals. Molecular Pharmacology, 4.2006,360-372
13. E.M Johansson E. :Controlling the Pore Size and Morphology of Mesoporous Silica, Linkoping University, Linkoping, Sweden, 2010.
14. Kharisma R.M, Sopyan I: Dissolution Rate Repairing of Simvastatin as A New Approach in Cocrystallization, 2017.
15. Krishnaiah Y.S: Pharmaceutical Technologies for Enhancing Oral Bioavailabilityof Poorly Soluble Drugs, Journal of Bioequivalence and Bioavailability, 2(2). 2010, 28-36.
16. Laitinen R, Lobmann K, Strachan C.J,Grohganz H, Rades T: Emerging Trends in the Stabilization of Amorphous Drugs, International Journal of Pharmaceutics.2013, 65-79.
17. Leelananda S and Lindert S: Computational Methods in Drug Discovery. " Beilstein Journal of Organic Chemistry.12(1) 2016: 2694–2718.
18. Martin A. N: Martin's Physical Pharmacy and Pharmaceutical Sciences Physical Chemical and Biopharmaceutical Principle in the Pharmaceutical Sciences, 6th ed., 300-317, 2011. Lippincott
19. Mudit D, Keshavarao K. P, Selvam P: Novel Technique to Enhanching Solubility and Dissolution of Ketoprofen Using Freeze Drying. IJRP 2 (12), 2011: 249-252.
20. Rangaraju A and Rao A: Review on Molecular Docking- Novel Tool in Drug Design and Analysis. Journal of Hormonal Reserach in Pharmacy.2(1), 2013, 215–221.