

FORMULASI GLIBENKLAMID DENGAN METODE SELF EMULSIFYING DRUG DELIVERY SYSTEM (SEDDS) DAN UJI *IN-VITRO* DISOLUSI

Michrun Nisa¹⁾, Abdul Halim Umar¹⁾, Aisyah Fatmawati²⁾

¹⁾Akademi Farmasi Kebangsaan Makassar

¹⁾Fakultas Farmasi Universitas Hasanudin Makassar

ABSTRACT

Glibenclamide formulation has been research by the method of Self Emulsifying Drug Delivery Systems (SEDDS) and studies in- vitro dissolution . This study aims to improve the dissolution rate of glibenclamide with solid self- emulsifying system (SSE). Solid self - emulsifying process using the method of adsorption into the solid carrier . Glibenklamid solid self emulsifying (SSE) using a variation phase lipid of oleic acid and oleum cocos , surfactant (Tween 80) , and a variation of solid carrier (Avicel pH 101 , Lactose and Aerosil). Characterization results of glibenclamide solid self-emulsifying in- vitro dissolution test using the medium of pH 7.4 phosphate buffer containing 8.5 % alcohol 96 % and 0.24 % tween 80 , sampling was conducted at 20, 40 , 60 , 80 , 100 and 120 minutes, were measured using a UV spectrophotometer at a wavelength 224 nm . The results showed that the formula 4 (oleic acid - lactose) release rate 62,628 % at minute 120 , formula 5 (oleic acid -aerosil) release rate 37,938 % , formula 2 (oleum cocos - lactose) release rate 24,093 % , formula 3 (oleum cocos-avicel pH 101) release rate 23,689% , and the formula 1 (oleic acid - lactose) release rate 21,977% .

Key Words : *Glibenclamide, SEDDS, Solid Carier, Dissolution.*

ABSTRAK

Penelitian formulasi glibenklamid dengan metode *Self Emulsifying Drug Delivery Systems* (SEDDS) dan studi *in-vitro* Disolusi bertujuan untuk meningkatkan laju disolusi glibenklamid dengan menggunakan sistem *solid self emulsifying* (SSE). Proses *solid self-emulsifying* dilakukan dengan metode adsorpsi ke dalam pembawa padatan (*solid carrier*). Formulasi Glibenklamid *solid self emulsifying* (SSE) menggunakan variasi minyak asam oleat dan oleum cocos, surfaktan (Tween 80), serta variasi solid carrier (Avicel pH 101, Laktosa dan Aerosil). Karakterisasi hasil glibenklamid *solid self-emulsifying* meliputi uji *in-vitro* disolusi menggunakan medium dapar posfat pH 7,4 mengandung 8,5 % alkohol 96% dan 0,24% tween 80, pengambilan sampel dilakukan pada menit ke- 20, 40, 60, 80, 100 dan 120 , kadarnya diukur menggunakan spektrofotometer UV pada panjang gelombang 224 nm. Dari hasil penelitian diketahui bahwa formula 4 (asam oleat-laktosa) terdisolusi hingga 62,628% pada menit ke 120, formula 5 (asam oleat-aerosil) terdisolusi 37,938%, formula 2 (oleum cocos-laktosa) terdisolusi 24,093%, formula 3 (asam oleat-avicel pH 101) terdisolusi 23,689%, dan formula 1 (oleum cocos-avicel pH 101) terdisolusi 21,977%.

Kata kunci : Glibenklamid, Sistem *Solid Self Emulsifying* (SSE), *Solid carrier*, Disolusi

PENDAHULUAN

Glibenklamid merupakan senyawa obat golongan sulfonilurea yang digunakan sebagai antidiabetik oral dan merupakan pilihan pengobatan awal untuk diabetes melitus tipe 2 pada pasien dengan hiperglikemia. Berdasarkan *Biopharmaceutical Classification System* (BCS) Glibenklamid termasuk dalam BCS Kelas II yang memiliki permeabilitas baik namun kelarutan yang rendah. Untuk golongan obat tipe ini, peningkatan kecepatan disolusi penting untuk mencapai bioavailabilitas yang diinginkan (Neal, 2006; Kumar dkk., 2010).

Kelarutan merupakan salah satu sifat fisikokimia senyawa obat yang penting dalam meramalkan derajat absorpsi obat dalam saluran cerna. Obat-obat yang mempunyai kelarutan kecil dalam air (*poorly soluble drugs*) seringkali menunjukkan ketersediaan hayati rendah dan kecepatan disolusi merupakan tahap penentu (*rate limiting step*) dari proses absorpsi. Glibenklamid memiliki kelarutan yang praktis tidak larut air, dimana hanya sekitar 45% dari dosis oral yang dapat diserap melalui saluran gastrointestinal (Patel dkk., 2008).

Kemajuan teknologi dibidang farmasi menjadikan kelarutan suatu bahan obat tidak lagi menjadi kendala utama, beberapa metode dapat digunakan untuk meningkatkan kelarutan obat salah satunya dengan metode *Self Emulsifying*

Drug Delivery System (SEDDS) (Craig dkk., 2000).

Self Emulsifying Drug Delivery Systems (SEDDS) merupakan sistem penghantaran bentuk emulsi yang terdiri dari campuran obat, fase lipid, surfaktan, atau terkadang dicampurkan *co-solvent*, digunakan dalam merancang suatu formula untuk meningkatkan absorpsi secara oral dari obat-obat yang sangat lipofilik. Beberapa kelemahan dari *self-emulsifying* yaitu rendahnya stabilitas dan inkompabilitas obat, rendahnya kandungan obat, pilihan bentuk sediaan yang sedikit, presipitasi *ekspisien* juga dapat menimbulkan masalah. Oleh karena itu, pengubahan cairan *self-emulsifying* menjadi bentuk *solid self-emulsifying* sangat diharapkan dan beberapa sediaan padat mulai dikembangkan (Kumar dkk., 2012).

Solid Self Emulsifying Drug Delivery System (S-SEDDS) merupakan sediaan padat dengan sifat sama seperti *self-emulsifying*. S-SEDDS fokus pada pengubahan bahan cair menjadi serbuk dengan teknik pemadatan yang hasilnya dapat digunakan untuk membuat berbagai sediaan padat. Salah satu teknik yang digunakan dalam penelitian ini adalah metode adsorpsi ke dalam suatu pembawa padatan (*solid carrier*) (Kumar dkk., 2012).

Beberapa hasil penelitian telah dilaporkan beberapa teknik untuk meningkatkan kelarutan glibenklamid melalui pembentukan mikroemulsi menggunakan asam oleat sebagai basis lipid dan formulasi spironolactone

metode SEDDS menggunakan variasi solid carier yang kemudian dilakukan pengujian studi in-vitro disolusi (Kumar dkk, 2012).

Tujuan dari Penelitian ini adalah mengetahui proporsi fase lipid dan solid carier yang dapat membentuk serbuk *self emulsifying* dan profil disolusinya. Penelitian ini dalam pengembangan keilmuan farmasi diharapkan dapat memberikan informasi mengenai potensi glibenklamid untuk diformulasi secara SEDDS dan menjadi titik awal untuk mengembangkan Glibenklamid menjadi sebuah formulasi sediaan tablet yang memiliki disolusi dan bioavailabilitas yang baik.

METODE PENELITIAN

Alat Dan Bahan Penelitian

Alat yang digunakan yaitu seperangkat Alat Uji Disolusi Tipe II Metode Dayung (Dissolution Test

Apparatus Labindia DS 8000), Waterbath, Spektrofotometer UV-Vis (Agilent 8453 UV-Vis), Timbangan Analitik, Desikator, Mikropipet, pH Meter, Membran Filter 0,45 mm.

Bahan yang digunakan yaitu Glibenklamid (Industrial Estate Anklesh War- Gujarat, India, diperoleh dari PT Indofarma Tbk), Asam Oleat, Oleum cocos, Tween 80, Avicel pH 101, Laktosa, Aerosil, NaOH, Alkohol 96% p.a, KH₂PO₄ p.a, air suling.

Formulasi Glibenklamid S-SEDDS

Formulasi Glibenklamid *Self Emulsifying Drug Delivery System* (SEDDS) ke bentuk *Solid Self Emulsifying Drug Delivery System* (S-SEDDS) dibuat dengan teknik adsorben (Solid Carrier). Formulasi Glibenklamid metode S-SEDDS menggunakan Fase Lipid, Surfaktan serta variasi *solid carrier*.

Tabel 1. Formula Glibenklamid SEDDS

| Bahan-Bahan | Kegunaan | F.I | F.II | F. III | F.IV | F.V |
|---------------|--------------|-------|-------|--------|-------|-------|
| Glibenklamid | Zat Aktif | 10 mg | 10 mg | 10 mg | 10 mg | 10 mg |
| Oleum Cocos | Fase Lipid | 1 g | 1 g | - | - | - |
| Asam Oleat | Fase Lipid | - | - | 1 g | 1 g | 1g |
| Tween 80 | Surfaktan | 1 g | 1 g | 1 g | 1 g | 1 g |
| Avicel pH 101 | Solid Carier | 1,2 g | - | 1,4 g | - | - |
| Laktosa | Solid Carier | - | 3,6 g | - | 3 g | - |
| Aerosil | Solid Carier | - | - | - | - | 0,6 g |

Keterangan:

F1 (Oleum Cocos-Avicel pH 101)

F2 (Oleum Cocos-Laktosa)

F3 (Asam Oleat-Avicel pH 101)

F4 (Asam Oleat-Laktosa)

F5 (Asam Oleat-Aerosil)

Pembuatan Larutan Dapar Fosfat pH 7,4

Larutan Dapar Fosfat pH 7,4 dibuat dengan melarutkan KH_2PO_4 sebanyak 6,805 gram dalam air bebas CO_2 kemudian ditambahkan volume tertentu NaOH 0,2 M dan 8,5% w/w alkohol 96% serta 0,24% w/w Tween 80, kemudian diukur pHnya dan dicukupkan volumenya dengan air bebas CO_2 hingga 1000 mL di dalam labu ukur.

Pembuatan Kurva Kalibrasi Glibenklamid

Ditimbang dengan seksama ± 50 mg Glibenklamid baku, dimasukkan ke dalam labu ukur 50,0 mL. kemudian dimasukkan NaOH (± 10 mL) ke dalam labu ukur, dikocok hingga larut. Ditambahkan Larutan Dapar Fosfat pH 7,4 hingga garis batas labu ukur lalu dikocok hingga homogen. Dipipet 10,0 mL larutan tersebut, kemudian dimasukkan ke dalam labu ukur 100,0 mL dicukupkan dengan Larutan Dapar Fosfat pH 7,4 hingga batas labu ukur, lalu dikocok homogen. Kemudian dipipet sebanyak 5,0mL; 10,0 mL; 15,0 mL; 20,0mL, masing-masing larutan yang telah dipipet dimasukkan ke dalam labu ukur 25,0 mL, ditambahkan Larutan Dapar Fosfat pH 7,4 hingga garis batas labu ukur, dikocok homogen hingga diperoleh konsentrasi 20, 40, 60,dan 80 ppm, Serapan masing-masing diukur dengan spektrofotometer UV pada panjang gelombang 224 nm, kemudian dibuat persamaan kurva kalibrasi dalam persamaan $y= a \pm bx$

Pengujian disolusi Serbuk Glibenklamid S-SEDSS

Ditimbang dengan seksama Glibenklamid solid self-emulsifying setara dengan ± 10 mg glibenklamid standar. Uji disolusi dilakukan menggunakan aparatus 2 yaitu metode dayung

pada suhu $370C \pm 0,50C$ dalam medium 900 mL Larutan Dapar Fosfat pH 7,4 dengan kecepatan 50 rpm. Pengambilan sampel dilakukan pada menit ke 20, 40, 60, 80, 100, dan menit ke 120 sebanyak 10 mL. kemudian di saring menggunakan membran filter 0,45 mm. Setiap pengambilan sampel selalu digantikan dengan medium yang digunakan sebanyak 10 mL dengan suhu yang sama, kemudian dilakukan tiga kali replikasi pada masing-masing formula, lalu diukur serapannya.

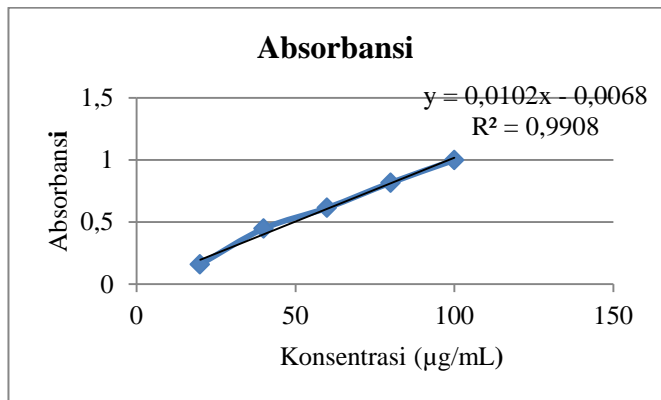
Analisis Data

Analisis data dilakukan untuk menentukan kecepatan pelepasan serbuk GlibenklamidSelf Emulsifying, maka dibuat kurva hubungan antara waktu (menit) dengan jumlah obat yang terdisolusi (mg), slope yang diperoleh dari hubungan ini merupakan nilai k (mg/menit)

HASIL DAN PEMBAHASAN

Tabel 1. Hubungan antara konsentrasi glibenklamid dalam larutan dapar fosfat pH 7,4 dan absorbansi

| No. | Konsentrasi Glibenklamid ($\mu\text{g/mL}$) | Absorbansi 224 nm |
|--------------------------|---|-----------------------|
| 1. | 20 | 0,15956 |
| 2. | 40 | 0,44745 |
| 3. | 60 | 0,61487 |
| 4. | 80 | 0,81692 |
| 5. | 100 | 0,99872 |
| R | | 0,9908 |
| Persamaan Regresi Linear | | $y= 0,0102x - 0,0068$ |



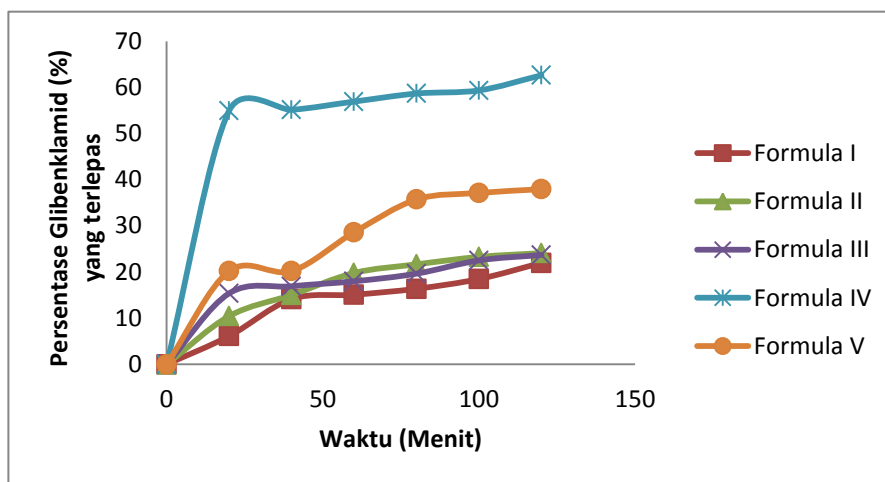
Gambar 1. Kurva Baku Glibenklamid dalam dapar fosfat pH 7,4

Tabel 2. Persentase Glibenklamid yang terdisolusi

| Waktu (menit) | Persentase Glibenklamid yang terdisolusi (%) | | | | |
|---------------|--|--------|--------|--------|--------|
| | F.1 | F.2 | F.3 | F.4 | F.5 |
| 20 | 6,113 | 10,432 | 15,371 | 54,959 | 20,182 |
| 40 | 14,138 | 15,034 | 16,907 | 55,146 | 20,185 |
| 60 | 15,064 | 19,787 | 17,987 | 56,927 | 28,595 |
| 80 | 16,366 | 21,662 | 19,638 | 58,669 | 35,715 |
| 100 | 18,475 | 23,269 | 22,511 | 59,353 | 37,128 |
| 120 | 21,977 | 24,093 | 23,689 | 62,628 | 37,938 |

Keterangan :

- F1 (Oleum cocos-Avicel pH 101)
- F2 (Oleum cocos-Laktosa)
- F3 (Asam Oleat-Avicel pH 101)
- F4 (Asam Oleat-Laktosa)
- F5 (Asam Oleat-Aerosil)



Gambar 2. Kurva hubungan antara waktu (menit) dengan persentase glibenklamid yang terdisolusi (%) pada larutan dapar fosfat pH 7,4.

Tabel 3. Mekanisme Pelepasan disolusi glibenklamid sampai menit ke-120 dari berbagai formula dalam dapar fosfat pH 7,4

| Formula | Orde nol | | Orde satu | Higuchi | Kinetika pelepasan | Mekanisme pelepasan |
|---------|----------|------------|------------|---------|--------------------|---------------------|
| | Slope | r | r | r | | |
| I | 2,1268 | 0,960 9 | 0,752 9 | 0,8449 | Orde nol | Difusi |
| II | 2,1708 | 0,982 9 | 0,729 7 | 0,9088 | Orde nol | Difusi |
| III | 1,3108 | 0,990 0 | 0,606 3 | 0,9317 | Orde nol | Difusi |
| IV | 1,1353 | 0,969 5 | 0,842 2 | 0,8585 | Orde nol | Erosi |
| V | 3,2714 | 0,952 2 | 0,921 7 | 0,9267 | Orde nol | Erosi |

PEMBAHASAN

Uji Disolusi

Pada Uji disolusi serbuk glibenklamid self emulsifying, digunakan medium larutan dapar fosfat 0,1 M dengan pH 7,4 pada suhu $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ sebanyak 900 mL. Metode disolusi serbuk glibenklamid self emulsifying menggunakan alat disolusi tipe

2 (dayung) dengan kecepatan pengadukan sebesar 50 rpm. Lama uji adalah 2 jam dengan waktu pengambilan sampel pada menit ke-20, 40, 60, 80, 100 dan 120. Volume setiap pengambilan sampel sebanyak 10 mL dan digantikan kembali dengan medium yang sama untuk menjaga volume tetap konstan. Hasil uji disolusi serbuk, memperlihatkan Formula 4 dengan

menggunakan fase minyak asam oleat dan *solid carrier* laktosa, hingga menit ke 120 terdisolusi 62,628%, sedangkan tablet glibenklamid terdisolusi sebanyak 60% pada menit ke 120. (20). Hal ini dipengaruhi oleh penambahan asam oleat sebagai fase lipid dalam formulasi. Lipid merupakan komponen penting dalam formulasi SEDDS, dan membantu memfasilitasi terbentuknya *self emulsifying*. Asam Oleat merupakan asam lemak tak jenuh tersusun dari 18 atom C (rantai panjang) dengan satu ikatan rangkap di antara atom C ke-9 dan ke-10 sehingga lebih mudah untuk mengemulsi dan melarutkan obat yang lipofilik, dibandingkan dengan fase lipid seperti oleum cocos yang memiliki lebih dari 18 atom carbon (Baghwat dan D'Souza.,2012).

Penggunaan laktosa sebagai solid carrier menunjukkan laju disolusi yang baik dibandingkan dengan avicel pH 101 dan aerosil. Penambahan laktosa cenderung meningkatkan hidrofilisitas zat aktif pada permukaan serbuk dan memperbaiki karakteristik disolusinya. Avicel pH 101 dengan konsentrasi yang lebih terbukti dapat memperlambat laju disolusi zat aktif yang kelarutannya kecil. Partikel-partikel kecil secara fisik terperangkap di antara partikel avicel menyebabkan pembasahan dan disolusi menjadi tertunda. Aerosil memiliki ukuran partikel yang lebih kecil dan luas permukaan spesifik lebih besar dari pada laktosa dan avicel pH 101. Ukuran granul pada dasarnya dapat mempengaruhi laju disolusi zat aktif, peningkatan ukuran granul akan menyebabkan penurunan laju disolusi. Penambahan surfaktan (tween 80) pada zat aktif yang hidrofobik dapat

meningkatkan laju disolusi zat aktif yang sukar larut. Hal ini disebabkan oleh penurunan tegangan antarpermukaan sehingga meningkatkan luas permukaan, yang selanjutnya memberikan laju disolusi yang lebih cepat. Surfaktan membantu dengan segera terbentuknya tetesan-tetesan minyak/air serta mempercepat penyebaran formulasi di dalam media air. Surfaktan memiliki kemampuan amfipilik secara alami dan dapat melarutkan komponen-komponen obat hidrofobik dengan jumlah yang relatif tinggi. Surfaktan juga dapat mencegah terjadinya pengendapan obat di dalam lumen gastrointestinal dan memperpanjang eksistensi molekul obat. (Baghwat dan D'Souza.,2012)

Kecepatan Pelepasan Glibenklamid

Dari kurva jumlah glibenklamid yang terdisolusi versus waktu terlihat bahwa profil disolusi kelima formula serupa, yang membedakan adalah jumlah yang terlarut persatuan waktu. Hasil uji disolusi dimasukkan ke dalam beberapa persamaan pelepasan obat seperti orde nol, orde satu dan Higuchi sehingga dapat diketahui mekanisme pelepasan obat tersebut.

Pelepasan obat yang mengikuti orde nol memiliki kecepatan pelepasan yang konstan dari waktu ke waktu tanpa terpengaruhi oleh konsentrasi obat dalam sediaan. Sedangkan sediaan yang mengikuti obat kinetika orde satu menandakan bahwa pelepasan obat dalam sediaan tergantung dari dalam air yang tinggi dan rendah dalam sediaan solid. Kinetika Higuchi menjelaskan profil pelepasan obat secara difusi yang tergantung

oleh akar waktu, konsentrasi obat di dalamnya.

Higuchi telah mengembangkan model teori pelepasan suatu obat dengan kelarutan jika plot jumlah obat yang terdisolusi terhadap akar waktu menghasilkan grafik yang linear dengan slope satu atau lebih maka mekanisme pelepasan obat mengikuti kinetika higuchi. Setelah profil disolusi dari kelima formula dimasukkan ke dalam persamaan kinetika pelepasan obat orde nol, orde satu dan higuchi. Didapatkan bahwa semua formula serbuk glibenklamid self-emulsifying cenderung mengikuti kinetika pelepasan orde nol. Hal ini dilihat dari nilai r yang paling mendekati 1. Orde nol menunjukkan pelepasan obat yang konstan pada setiap waktu.

Mekanisme pelepasan obat pada formula I, II, III mengikuti kinetika orde nol secara difusi. Pelepasan obat secara difusi pada prinsipnya ialah terjadinya perpindahan obat melalui bahan penghalang atau adsorben, sedangkan mekanisme pelepasan obat pada formula IV dan V mengikuti kinetika orde nol secara erosi. Pada mekanisme erosi, sediaan terkikis sehingga obat terlepas ketika bersentuhan dengan medium.

KESIMPULAN

Peningkatan terbesar laju disolusi formulasi serbuk glibenklamid self emulsifying terlihat pada formula 4 (asam oleat-laktosa), pada menit ke-120 terdisolusi hingga 62,628%. Kinetika pelepasan glibenklamid self emulsifying mengikuti kinetika pelepasan orde nol yang

menunjukkan pelepasan obat konstan tiap waktu.

DAFTAR PUSTAKA

- Baghwat, D dan D'Souza .2012. Formulation and evaluation of Solid self micro emulsifying drug delivery system using aerosil 200 as solid carrier. *International Current Pharmaceutical Journal*, India, 1(12): 414-419.
- Elbary, Abd, et al. 2010. In vitro and in vivo Evaluation of Glibenclamide using Surface Solid Dispersion (SSD) Approach. *British Journal of Pharmacology and Toxicology*., Egypt. 2(1): 51-62.
- Kumar, et al. 2012. Approaches to development of solid-self micron emulsifying drug delivery system: formulation techniques and dosage forms-a review. *Asian Journal of Pharmacy and Life Science*, Vol.2(2), ISSN 2231-4423. India.
- Neal, M. 2006. Medical Pharmacology at a Glance Fifth Edition. Editor Translation Juwita Surapsari. Jakarta: Penerbit Erlangga.
- PA Patel, GM Chaulang, et al. 2008. Self Emulsifying Drug Delivery Systems A Review. Department of Pharmaceutics, India. *Research J. Pharm. And Tech.* 1(4): Oct-Dec.2008.