

## I. PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Glibenklamid merupakan obat antidiabetik oral golongan sulfonilurea yang bekerja merangsang sekresi insulin di pankreas. Glibenklamid ini praktis tidak larut dalam air, sehingga absorpsinya pada saluran pencernaan hanya sekitar 50% (Handoko, 1995). Glibenklamid termasuk ke dalam BCS (*Biopharmaceutical Classification System*) kelas dua dengan tingkat kelarutan rendah dan daya tembus membran yang tinggi (Rajesh, *et al.*, 2013). Untuk itu diusahakan meningkatkan kelarutannya dengan mendispersikan pada suatu pembawa yang bersifat hidrofil sehingga konsentrasi zat yang larut dalam medium saluran cerna dapat ditingkatkan (Anonim, 1982).

Ketersediaan hayati suatu obat yang diberikan per oral tergantung pada beberapa faktor diantaranya laju disolusi, kelarutan dan laju absorpsi obat dalam saluran cerna. Obat yang diberikan per oral, akan dilarutkan dalam media berair di saluran cerna sebelum diabsorpsi. Perbaikan kelarutan dan kecepatan disolusi untuk obat yang sukar larut merupakan langkah pertama untuk meningkatkan ketersediaan hayati obat (Neha, 2012; Shargel, 2005). Sifat fisikokimia seperti kelarutan dan permeabilitas dari suatu zat aktif memainkan peranan penting dalam disolusi, absorpsi dan bioavailabilitas (Jagadeesan & Radhakrisnan, 2013).

Berbagai strategi dapat dilakukan untuk meningkatkan laju disolusi obat seperti triturasi, *grinding*, *ball milling*, mikronisasi energi fluida, pembentukan garam dan

presipitasi (Chivate *et al.*, 2013). Terdapat beberapa metode yang digunakan dalam meningkatkan kelarutan dan laju disolusi obat, antara lain pembuatan dispersi padat, teknologi nanosuspensi, adanya pengaruh solubilisasi dengan surfaktan, modifikasi senyawa bentuk garam dan solvate (Sareen, *et al.*, 2014).

*Co-grinding* adalah salah satu metode yang banyak digunakan untuk memperkecil ukuran partikel obat yang sukar larut air dengan tujuan untuk meningkatkan laju disolusi dan ketersediaan hayati (Vogt, Kunath & Dressman, 2008). *Co-grinding* senyawa obat yang sukar larut air dengan berbagai polimer akan meningkatkan efek solubilisasi dan ketersediaan hayati, oleh karena modifikasi sifat padatan senyawa obat. Pada saat penggilingan padatan kristalin akan mengalami transformasi menjadi fase amorf dalam rantai-rantai polimer (Friedrich, *et al.*, 2005). Teknik *Co-grinding* ini sederhana dan ramah lingkungan karena tidak memerlukan pelarut organik dibandingkan dengan teknik lainnya pada peningkatan kelarutan (Zaini, *et al.*, 2014).

Penggilingan bersama obat yang sukar larut air dengan polimer hidrofilik akan menyebabkan modifikasi sifat padatan senyawa obat sehingga kelarutan dan bioavaibilitas dapat meningkat. Penggunaan polimer hidrofilik pada *co-grinding* berguna untuk mencegah perubahan kembali yang cepat bentuk amorf ke bentuk kristal akibat penggilingan (Bazegar, Validezeh & Adibkia, 2007).

Banyak Zat tambahan yang digunakan dalam meningkatkan kelarutan dan laju disolusi. Zat tambahan yang mudah larut dalam air (hidrofilik) akan mempercepat pelepasan obat dari matriks (Chiou & Riegelman, 1971). Salah satu polimer yang bersifat hidrofilik adalah Polivinilpirolidon K30 (PVP K30). Polimer tersebut

merupakan suatu polimer sintesis dan merupakan pembawa stabil yang larut dalam air dan telah banyak digunakan sebagai pembawa dispersi padat (Chiou & Riegelman, 1971 ; Shefter *et. al.*, 1980). PVP K30 bekerja dengan menghambat pertumbuhan kristal pada fase transformasi. Penghambatan pertumbuhan kristal ini disebabkan karena dihalanginya proses agregasi atau aglomerasi diantara kristal obat yang sukar larut tersebut (Akbuga *et. al.*, 1988).

Beberapa penelitian telah dilakukan dalam meningkatkan kelarutan dan laju disolusi glibenklamid. Mudgal & Pancholi, 2012 menyatakan bahwa dispersi padat glibenklamid dengan pembawa PEG 6000 menunjukkan pelepasan terbaik yaitu dua kali lebih tinggi dibandingkan dengan serbuk glibenklamid. Penelitian yang dilakukan oleh Zaini *et al.*, 2003 tentang dispersi padat dengan PVP K30 memberikan laju disolusi lebih tinggi dibandingkan serbuk glibenklamid. Klein *et. al.*, 2009 juga menyatakan bahwa pembentukan kompleks inklusi glibenklamid dengan siklodekstrin dapat meningkatkan kelarutan dan laju disolusi. Sampai saat ini belum ada data tentang pembuatan dan evaluasi terutama peningkatan laju disolusi dari glibenklamid-PVP K30 dalam teknik *co-grinding*.

Berdasarkan hal tersebut dilakukan penelitian tentang peningkatan laju disolusi glibenklamid menggunakan PVP K30 sebagai polimer dengan metode *co-grinding*. Kemudian akan di karakterisasi dengan analisis *Differential Scanning Calorimetry* (DSC), analisis *Scanning Electron Microscopy* (SEM), analisis X-ray, analisis *Fourier Transform Infrared Spectroscopy* (FTIR), penetapan perolehan kembali, ujikelarutan dan laju disolusi

## 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian dari latar belakang diatas, maka dapat dirumuskan permasalahan penelitian sebagai berikut:

1. Apakah teknik *co-grinding* dapat meningkatkan laju disolusi glibenklamid dengan menggunakan polimer PVP K30?
2. Formula manakah yang dapat memperbaiki sifat fisikokimia dan meningkatkan laju disolusi?

## 1.3 Tujuan Penelitian

Adapun tujuan dari penelitian ini adalah :

1. Untuk mengetahui pembuatan dengan teknik *co-grinding* dapat meningkatkan laju disolusi glibenklamid dengan menggunakan polimer PVP K30.
2. Untuk mengetahui formula terbaik yang dapat memperbaiki sifat fisikokimia ketoprofen tersebut dan meningkatkan laju disolusinya.

## 1.4 Hipotesa Penelitian

H<sub>1</sub> : *Co-grinding* glibenklamid-PVP K30 dapat memperbaiki sifat fisikokimia dan meningkatkan laju disolusi glibenklamid.

H<sub>0</sub>: *Co-grinding* glibenklamid-PVP K30 tidak dapat memperbaiki sifat fisikokimia dan meningkatkan laju disolusi glibenklamid.

## 1.5 Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat membantu mengatasi permasalahan glibenklamid yang praktis tidak larut sehingga memudahkan dalam pengembangan bentuk sediaan.

