

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Gliklazid merupakan obat antidiabetes golongan sulfonilurea generasi kedua. Gliklazid menurunkan kadar glukosa darah pada pasien diabetes mellitus tipe II yang tidak tergantung insulin (NIDDM) dengan memperbaiki defek sekresi insulin dan resistensi insulin perifer. Kelemahan utama dalam terapi gliklazid sebagai bentuk sediaan oral adalah kelarutan dalam air yang sangat rendah disebabkan karena sifat hidrofobiknya (1). Gliklazid praktis tidak larut di dalam air (55 mg/L pada suhu 37°C) (2). Karena kelarutannya yang buruk, gliklazid menunjukkan laju absorpsi yang lambat sehingga menimbulkan permasalahan bioavailabilitas di dalam darah. Gliklazid diabsorpsi melalui saluran pencernaan dengan konsentrasi maksimum gliklazid di dalam plasma sangat kecil yaitu 2,2-8,0 µg/mL dicapai 2-8 jam setelah pemberian oral (3).

Gliklazid menunjukkan sifat farmakologis yang menguntungkan seperti, tolerabilitas yang baik, tingkat kegagalan sekunder yang rendah, serta perkembangan retinopati diabetik yang rendah (4). Efek yang tidak diinginkan seperti kejadian hipoglikemia serta kenaikan berat badan diketahui lebih rendah pada penggunaan gliklazid dibandingkan golongan sulfonilurea lainnya (3). Sebuah penelitian menunjukkan bahwa gliklazid dapat melindungi sel beta pankreas dari spesi oksigen reaktif (5). Oleh karena itu, gliklazid merupakan obat penting dalam terapi diabetes.

Sejumlah teknik telah dilakukan untuk mengatasi kelarutan gliklazid yang buruk di dalam air, di antaranya: pembentukan kompleks inklusi dengan siklodekstrin, pembentukan dispersi padat, pembentukan kokristal dan mikronisasi (6-8). Kompleksasi dengan siklodekstrin menunjukkan kelarutan yang lebih baik dan profil disolusi yang lebih cepat (1), tetapi penggunaan siklodekstrin dikaitkan dengan

risiko nefrotoksisitas (9). Pembentukan dispersi padat gliklazid dengan polimer PVP K90 juga dapat meningkatkan kelarutan dan disolusi dari gliklazid (4), namun fase amorf diketahui tidak stabil secara termodinamik, dan cenderung menyusun ulang menjadi fase kristalin (6). Mikronisasi dapat meningkatkan laju disolusi obat melalui peningkatan luas permukaan, namun interaksi *Van der Waals* dan tarikan elektrostatik antara partikel-partikel mikro dapat mengurangi luas permukaan efektif untuk disolusi sehingga peningkatan bioavailabilitas terbatas (10). Pembentukan kokristal dalam mempercepat laju disolusi gliklazid juga telah banyak dilakukan dengan berbagai koformer seperti 4-aminopiridin (6), asam suksinat (7), dan trometamin (8).

Salah satu teknik yang paling mudah untuk meningkatkan sifat, kelarutan dan stabilitas suatu senyawa obat adalah dengan memodifikasinya dalam bentuk multikomponen kristal. Multikomponen kristal didefinisikan sebagai kristal dengan dua atau lebih molekul berbeda, yang berada dalam kisi kristal. Multikomponen kristal diklasifikasikan menjadi: solvat, hidrat, garam, dan kokristal. Multikomponen kristal dapat mengubah sifat fisikokimia kristal tanpa mengubah sifat kimia dari molekul (11).

Pembentukan multikomponen kristal melibatkan penggabungan dua molekul yaitu zat aktif obat dan eksipien pembentuk kristal. Pada penelitian ini digunakan *N-Methyl-D-glucamine* untuk membentuk multikomponen kristal dari gliklazid. *N-Methyl-D-glucamine* merupakan basa organik yang biasa digunakan sebagai agen pengatur pH dan peningkat kelarutan suatu zat. *N-Methyl-D-glucamine* memiliki sifat sangat mudah larut di dalam air (1 g/mL), dan tergolong tidak toksik sebagai eksipien (12). *N-Methyl-D-glucamine* memiliki enam donor dan akseptor ikatan hidrogen sehingga dapat dijadikan sebagai *bonding site* untuk membentuk ikatan non kovalen dengan gliklazid. Sifat fisikokimia multikomponen kristal yang terbentuk dikarakterisasi dengan analisis difraksi sinar-x, analisis termal, dan spektroskopi FT-IR, serta dilakukan uji kelarutan dan laju disolusi.

1.2 Rumusan Masalah

- 1.2.1 Apakah piperine, arginine, dan *N-Methyl-D-glucamine* dapat dijadikan sebagai koformer pembentuk multikomponen kristal gliklazid?
- 1.2.2 Apakah dapat terbentuk multikomponen kristal antara gliklazid dengan *N-Methyl-D-glucamine*?
- 1.2.3 Apakah multikomponen kristal ini dapat meningkatkan kelarutan dan laju disolusi dari gliklazid?

1.3 Tujuan Penelitian

- 1.3.1 Untuk memilih koformer yang dapat membentuk multikomponen kristal dengan gliklazid.
- 1.3.2 Untuk mengamati apakah terbentuk multikomponen kristal antara gliklazid dengan *N-Methyl-D-glucamine*.
- 1.3.3 Untuk mengamati pengaruh multikomponen kristal terhadap kelarutan dan laju disolusi.

1.4 Manfaat Penelitian

Membantu dalam pengembangan modifikasi sediaan gliklazid yang lebih baik serta memberikan informasi mengenai cara peningkatkan kelarutan dan laju disolusi dari gliklazid melalui teknik rekayasa kristal.