

INCREASED SOLUBILITY AND DISSOLUTION RATE OF GLICLAZIDE WITH POLYMER SILICA MICROSPHERES (SM)

Aris Purwanto*, Mustika Muthaharah, Andika

Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Banjarmasin, Jl. Gubernur Sarkawi, Semangat Dalam, Alalak, Kabupaten Barito Kuala, Kalimantan Selatan, 70581, Indonesia

*Corresponding author: Aris Purwanto (arispurwanto@umbjm.ac.id)

ARTICLE HISTORY

Received: 12 September 2023

Revised: 3 January 2024

Accepted: 16 January 2024

Abstract

The drug Gliclazide is classified as a class II biopharmaceutical which has low solubility in water. Efforts to increase the solubility of drugs in water include solid dispersion techniques. The aim of this research was to increase the solubility and dissolution rate of the drug gliclazide into cocrystalline, amorphous and co-amorphous forms by adding the synthesized polymer Silica Microspheres (SM). Method for making cocrystals using a solvent evaporator with a ratio of gliclazide (4 mmol) coformer (4 mmol). To obtain a co-amorphous preparation, gliclazide and coformer were prepared by adding 800 mg of SM polymer. Polymer and sample characterization tests include nitrogen adsorption-desorption isotherm analysis, SEM, X-ray, FTIR, determination of Entrapment Efficiency (EE), solubility test using the Higuchi and Connor technique and dissolution test. Results based on the N₂ adsorption-desorption isotherm curve using the BJH method for SM polymer showed that the pore volume was 0.332 cm³/g, the pore diameter was 8.9 nm, and the surface area was 155.478 m²/g, which has great potential for SM as a drug carrier. X-ray results show that amorphous gliclazide has a different peak compared to pure gliclazide, the intensity is at: 2 θ : 20.97° and 2 θ : 22.09° and the diffractogram of the co-amorphous results shows the peak height at: 2 θ : 20.82° and 2 θ : 22.09°. FTIR characterization of amorphous gliclazide showed two peaks at 3367 cm⁻¹ and 3275 cm⁻¹, readings for co-amorphous showed a new group appearing (O-H) at the peak of 3000-3500 cm⁻¹ and a group (C=C) at the peak of 1620 cm⁻¹. The EE calculation results from the recovery of the active substance amorphous gliclazide of 70.21% and co-amorphous of 69.82%. Solubility results using pH phosphate buffer media. 6.8, the co-crystal yield was 392 ppm, amorphous gliclazide 238.45 and co-amorphous 304.88 ppm. The dissolution test data obtained results in minutes (15) that 33.28% pure gliclazide was dispersed, 60.34% in the cocrystal form, different from amorphous and co-amorphous gliclazide which had reached 85.71% and 96.47%. Based on this research, it can be concluded that modification of the cocrystalline, amorphous and co-amorphous forms can increase the solubility and dissolution rate by using the right nicotinamide coformer and the appropriate silica microsphere polymer.

Keywords: gliclazide, solubility, dissolution rate, Silica Microspheres (SM)

PENINGKATAN KELARUTAN DAN LAJU DISOLUSI GLIKLAZID DENGAN POLIMER SILIKA MIKROSFER (SM)

Abstrak

Obat Gliklazid tergolong kedalam biofarmasetik kelas II yang memiliki kelarutan rendah di dalam air. Upaya peningkatan kelarutan obat didalam air salah satunya dengan teknik dispersi padat. Tujuan dilakukan penelitian ini untuk meningkatkan kelarutan dan laju disolusi obat gliklazid kedalam bentuk kokristal, amorf dan co-amorf dengan menambahkan hasil sintesis polimer *Silika Mikrosfer* (SM). Metode pembuatan kokristal dengan solven evaporator dengan perbandingan gliklazid (4 mmol) koformer (4 mmol). Untuk memperoleh sediaan co-amorf disiapkan gliklazid dan koformer dengan menambahkan polimer SM sebanyak 800 mg. Karakterisasi uji polimer dan sampel meliputi analisis nitrogen *adsorption - desorption isotherm*, SEM, X-ray, FTIR, penentuan *Entrapment Efficiency* (EE), uji kelarutan dengan teknik *Higuchi and Connor* dan uji disolusi. Hasil berdasarkan kurva N₂ adsorpsi desorpsi isotherm dengan metode BJH polimer SM diperoleh volume pori 0,332 cm³/g diameter pori-pori 8,9 nm dan luas permukaan 155,478 m²/g yang sangat berpotensi SM sebagai pembawa obat. Hasil X-ray memperlihatkan gliklazid amorf memiliki puncak yang berbeda dibanding dengan gliklazid murni, intensitas tersebut terdapat pada: 2 θ :20,97° dan 2 θ :22,09° dan Difaktogram hasil co-amorf memperlihatkan ketinggian puncak pada: 2 θ :20,82° dan 2 θ :22,09°. Karakterisasi FTIR gliklazid amorf terlihat dua puncak pada 3367 cm⁻¹ dan 3275 cm⁻¹, pembacaan untuk co-amorf terlihat gugus baru yang muncul (O-H) pada puncak 3000-3500 cm⁻¹ dan gugus (C=C) pada puncak 1620 cm⁻¹. Perhitungan EE hasil perolehan kembali zat aktif gliklazid amorf sebesar 70,21% dan co-amorf sebesar 69,82%. Hasil kelarutan menggunakan media dapar fosfat pH. 6,8 diperoleh hasil kokristal 392 ppm, gliklazid amorf 238,45 dan co-amorf 304,88 ppm. Data uji disolusi diperoleh hasil pada menit (15) gliklazid murni terdispersi 33,28%, bentuk kokristal 60,34%, berbeda pada gliklazid amorf dan co-amorf yang sudah mencapai 85,71% dan 96,47%. berdasarkan penelitian ini dapat disimpulkan modifikasi bentuk baru kokristal, amorf dan co-amorf bisa menaikkan kelarutan dan laju disolusi dengan menggunakan koformer nikotinamid yang tepat dan polimer silika mikrosfer yang sesuai.

Kata kunci: gliklazid, kelarutan; laju disolusi; Silika Mikrosfer (SM)

Pendahuluan

Obat gliklazid digolongkan kedalam BCS (*Biopharmaceutical Classification System*) kelas II, obat memiliki bioavailabilitas rendah dikarenakan partikel obat mengalami kelarutan yang rendah di dalam air, menyebabkan ketersediaan hayati dan efektivitas terapeutik yang tidak kurang bagus.¹ Teknik yang dapat digunakan untuk mengatasi rendahnya kelarutan obat kedalam air telah banyak dilakukan seperti penambahan kosolven, pembuatan liposom, disperse padat, mikroemulsi, nanopartikel, misel, kokristal, amorf dan co-amorf. Dispersi padat dianggap sebagai salah satu metode paling bagus dalam meningkatkan profil disolusi obat, namun metode ini memiliki keterbatasan dalam proses penyimpanan, masalah yang akan terjadi terbentuknya rekristalisasi obat dari keadaan amorf yang menyebabkan penurunan bioavailabilitas obat.²

Keadaan padat amorf memberikan kelarutan dan laju disolusi yang lebih baik karena tidak memerlukan energi yang besar untuk memecahkan struktur kristal pada proses disolusi. Dispersi padat amorf berbasis polimer sudah banyak digunakan untuk menstabilkan dan meningkatkan ketersediaan hayati bahan amorf. Stabilitas obat yang berbentuk amorf dapat ditingkatkan dengan merubah menjadi bentuk co-amorf.³ Teknik

co-amorf dibuat dengan mendispersikan Silika Mikrosfer (SM) dan koformer kedalam zat aktif obat.

Silika Mikrosfer (SM) memiliki sifat yang unik, seperti ukuran pori yang bisa dimodifikasi antara 2-50 nm yang dapat menghambat pertumbuhan kristal selama penyimpanan, luas permukaan yang tinggi sampai 1500 m²/g yang mempunyai potensi tinggi untuk dapat mengabsorpsi obat dan volume pori yang besar hingga 1,5 cm³/g yang diharapkan dapat meningkatkan kelarutan obat, selain itu menunjukkan toksisitas dan reaktivitas yang rendah.⁴

Nikotinamid merupakan salah satu koformer yang baik dari penelitian sebelumnya, karena nikotinamid dapat membentuk ikatan hidrogen H-N dengan obat gliklazid. Ikatan hidrogen dibentuk dari satu atom yang memiliki keelektronegatifan yang berbeda. Atom oksigen pada gugus karbonil nikotinamid bertindak sebagai akseptor sedangkan ikatan hidrogen pada gugus amina gliklazid bertindak sebagai donor ikatan hidrogen.⁵

Strategi co-amorf juga dapat digunakan untuk menstabilkan obat amorf, sebagai contoh co-amorf digunakan sebagai interaksi amorf antara obat dengan obat atau obat dengan koformer yang memiliki ukuran kecil dengan pembawa polimer tertentu. Karena sejak adanya sistem skala nano dengan silika mikrosfer sangat berperan penting dalam proses sediaan baru bentuk amorf, tetapi dibatasi pada sistem biner kokristal antara bahan aktif obat dan koformer di dalam skala nano untuk menghasilkan sistem co-amorf.⁴ Tujuan dilakukan penelitian ini untuk meningkatkan kelarutan dan laju disolusi obat gliklazid menjadi bentuk kokristal, amorf dan co-amorf dengan menambahkan polimer hasil dari sintesis yang disebut Silika Mikrosfer.

Metode

Alat

Alat yang digunakan berupa *homogenizer heidolph* DIAX 900, *hotplate magnetic stirrer* C-MAG HS 7 IKA, *isotherm type* (NOVA instruments ©1994-2010, Quantachrome version 11.0), spektrofotometer UV-Visible 1700 (Shimadzu), spektrofotometri infra merah merk Shimadzu type irprestige 21, X-ray *diffraction* (Phillips PW 1835), *shaker type* IKA HS-501, disolusi tipe dayung merk Erweka.

Bahan

Bahan yang digunakan: Natrium silika, span-80 (Bratako), *tween-80* (Merck), nikotinamid (pro analis), gliklazid (PT. Pyridam Farma), sukrosa (Merck), NH₄HCO₃ (pro analis), kloroform (pro analis), kalium dihidrogen fosfat (Bratako), natrium hidroksida (Bratako), KBr (Merck), HCL pekat (Merck), sodium Lauril Su (Merck), metanol (Merck), PEG 400 (Merck), Etanol 96%, air suling, air bebas karbon dioksida.

Prosedur

Sintesis Silika Mikrosfer (SM)

Pembuatan SM dengan menimbang 40 g natrium silika yang dilarutkan kedalam 60 g larutan sukrosa selulosa (50%, b/b). Selanjutnya 200 ml petroleum eter dan span-80 (5% b/v) yang sudah tercampur dimasukkan ke dalam bagian pertama dengan pengadukan selama 2 menit. Selanjutnya campuran dilakukan proses emulsi dengan alat homogenizer selama 6 menit pada kecepatan 24.000 rpm untuk mendapatkan emulsi (W/O). Hasil emulsi dituangkan ke dalam 1.000 ml larutan yg mengandung NH₄HCO₃ (15,8%, b/v) dan *tween-80* (1%, b/v) dengan pengadukan selama 5-6 jam menggunakan magnetik stirer, hasil berupa semi padatan berwarna putih yang kental kemudian dicuci dengan aquades dan etanol secara bergantian sampai diperoleh pH 7.0 sampel dikeringkan pada suhu 60°C, hasil disimpan pada desikator.⁶

Pembuatan kokristal

Dibuat dengan metode *solvent evaporation* disiapkan gliklazid dan nikotinamid sebagai koformer dengan rasio molar (1:1) dilarutkan ke dalam 10 ml metanol pada suhu 27 °C selama 48 jam dihasilkan bentuk kristal gliklazid.⁷

Pembuatan Amorf dan Co-amorf

Menggunakan Teknik dispersi padat, dengan menyiapkan gliklazid dan koformer menggunakan perbandingan rasio (1:1) selanjutnya ditambahkan 800 mg SM pada alat *hotplate stirrer*, sampai diperoleh endapan kental berwarna putih. Endapan selanjutnya dikeringkan pada lemari oven pada suhu 65-70 °C untuk memperoleh gliklazid co-amorf selanjutnya sampel disimpan dalam desikator, dengan cara yang sama tambahkan SM 800 mg ke dalam gliklazid murni tanpa koformer untuk memperoleh bentuk gliklazid amorf.⁸

Analisis nitrogen adsorption-desorption isotherm

Penggunaan alat Isoterm dengan menyiapkan sampel SM untuk dilakukan proses vakum pada suhu 300°C. Luas area permukaan spesifik (S_{BET}) ditentukan menggunakan persamaan *Brunauer-Emmett-Teller* (BET) dan distribusi ukuran pori (*Pore Size Distribution/PSD*) ditentukan berdasarkan desorpsi nitrogen dengan model *Barrett-Joyner-Halenda* (BJH). Analisa dilakukan untuk melihat kesuksesan pembuatan polimer SM.⁹

Analisis Scanning Electron Microscopy (SEM)

Pengujian ini dilakukan untuk mengetahui morfologi sampel dan sebaran aktif sediaan setelah dianalisis dengan campuran koformer dan polimer MS. Uji ini menggunakan metode *Scanning Electron Microscopy* (SEM).⁵

Analisis difraksi sinar X-ray

Teknik Powder X-ray Diffraction dilakukan terhadap gliklazid murni, kokristal, amorf dan co-amorf. Dibaca menggunakan difraktometer sinar-X radiasi dengan Cu sebagai bahan anoda dan monokromator grafit, dioperasikan pada tegangan 40 kV dengan arus 30mA.⁵

Analisis Fourier Transform Infrared Spektra (FTIR)

Analisa spektrofotometri infra merah, sampel dicampur dengan KBr, selanjutnya dikompres menjadi irisan tipis dibawah vakum, irisan tipis di scan pada alat FTIR pada bilangan gelombang 400-4000 cm^{-1} dengan resolusi 1 cm^{-1} .^{10,11}

Penentuan Panjang gelombang dan pembuatan kurva baku

Baku standar dibuat dengan melarutkan 50 mg gliklazid kedalam labu ukur 10 ml dengan pelarut metanol selanjutnya dilakukan pengenceran. penentuan panjang gelombang maksimum dilakukan dengan cara *scanning* standar baku pada panjang gelombang 200-4000 nm yang ditunjukkan dari hasil absorbansi yang terbesar. Kurva baku dibuat dengan penentuan absorbansi standar baku pada konsentrasi 4; 6; 8; 10; 12; 14 dan 16 ppm pada panjang gelombang maksimal.¹⁰

Evaluasi Penentuan Entrapment Efficiency (EE)

Pertimbangan yang penting dalam menentukan penghantaran obat yaitu *Entrapment Efficiency*, Nilai ini digunakan untuk menunjukkan seberapa besar jumlah obat yang terjepit di dalam polimer *Silika Mikrosfer*, sampel dipisahkan dengan penambahan metanol menggunakan alat sentrifugasi pada kecepatan 3.000 rpm selama

15 menit, hasil supernatan diukur pada spektrofotometer UV-Visible, hasil dapat dihitung menggunakan rumus di bawah ini.¹²

$$EE = \frac{\text{Jumlah zat aktif total} - \text{jumlah zat aktif bebas}}{\text{Jumlah zat aktif total}} 100\%$$

Evaluasi Kelarutan

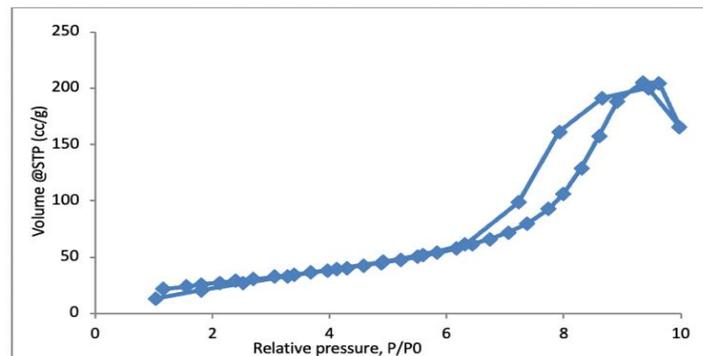
Uji kelarutan dilakukan dengan menimbang 50 mg sampel ke dalam media dapar fosfat pH 6,8 pengujian dilakukan sampai diperoleh keadaan jenuh, proses ini dilakukan dengan menggunakan pengadukan agitator orbital shaker selama 48 jam dengan kecepatan 120 rpm pada suhu konstan 27°C, hasil disaring menggunakan kertas *membrane millipore 25 μm*, hasil uji kelarutan dibaca pada spektrofotometer UV-Visible.¹³

Evaluasi laju Disolusi

Sampel gliklazid sebanyak 40 mg, sampel lainnya dihitung secara ekuivalen dengan menimbang kokristal sebanyak 55,1 mg, gliklazid amorf sebanyak 90 mg dan 104 mg sistem co-amorf. Pengujian menggunakan disolusi tipe dayung dengan kecepatan 100 rpm pada suhu 37±0,5°C replikasi tiga kali, media berupa dapar fosfat pH 6,8 dengan volume 900 ml. Cuplikan sampel diambil dengan kertas *membrane millipore 25 μm* sebanyak 5 ml dengan media pengganti, pembacaan sampel dilakukan pada menit ke; 15, 30, 45, 60, 90 dan 120.¹⁰

Hasil

Langkah pertama dalam penelitian ini yaitu melakukan sintesis SM yang digunakan sebagai media silika campuran biner dan terner untuk meningkatkan kecepatan disolusi obat gliklazid.



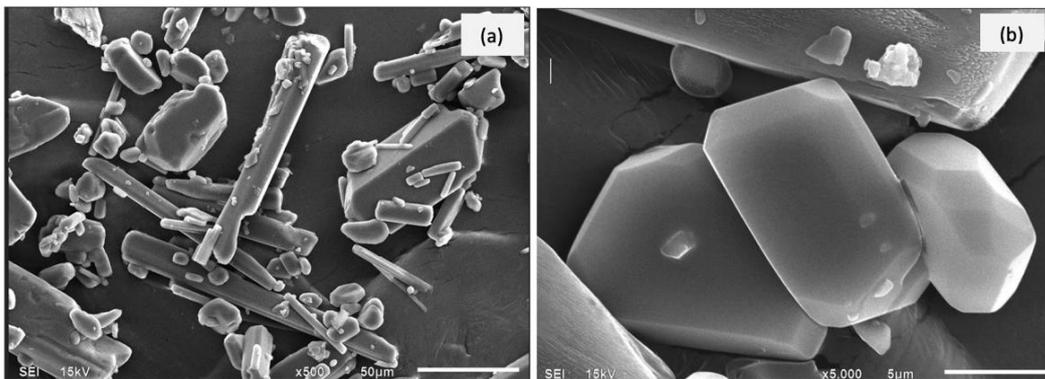
Gambar 1. Kurva isotermik adsorpsi-desorpsi N2 dari SM

Berdasarkan kurva N2 adsorpsi desorpsi isoterm yang dihitung dengan metode BJH (Tabel 1) hasil karakter pori yang sudah disintesis diperoleh volume pori 0,332 cc/g diameter pori-pori 8,9 nm (89,454 Å) dan luas permukaan 155,478 m²/g yang sangat berpotensi SM sebagai pembawa obat dengan molekul ukuran kecil.

Tabel 1. Karakter Pori SM dari Hasil Sintesis

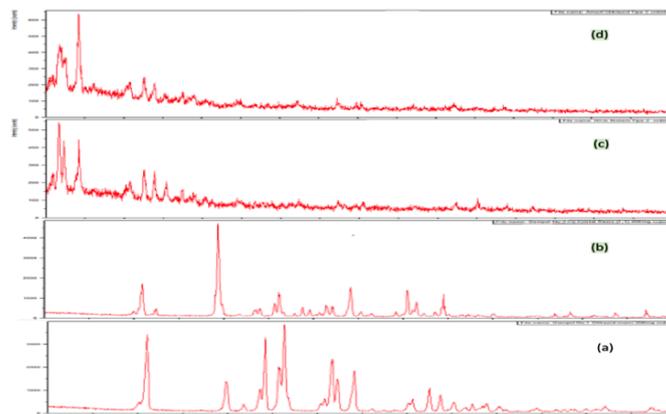
BJH Pore Size Distribution Desorption Data						
Diameter [Å]	Pore Volume [cc/g]	Pore Surf Area [m ² /g]	dV(d) [cc/Å/g]	dS(d) [m ² /Å/g]	dV(logd) [cc/g]	dS(logd) [cc/g]
36.3595	3.7494e-03	4.1248e+00	5.7722e-04	6.3501e-01	4.8196e-02	5.3022e+01
43.2060	8.5571e-03	8.5757e+00	6.6797e-04	6.1841e-01	6.6300e-02	6.1380e+01
51.9236	1.9762e-02	1.7208e+01	1.0945e-03	8.4314e-01	1.3043e-01	1.0048e+02
66.8193	1.0306e-01	6.7071e+01	4.2599e-03	2.5501e+00	6.5070e-01	3.8953e+02
89.4541	2.5019e-01	1.3286e+02	5.7215e-03	2.5584e+00	1.1703e+00	5.2332e+02
129.7236	3.1550e-01	1.5300e+02	1.1912e-03	3.6730e-01	3.5045e-01	1.0806e+02
262.5744	3.3177e-01	1.5548e+02	7.7139e-05	1.1751e-02	4.4013e-02	6.7049e+00
4639.4154	3.3177e-01	1.5548e+02	0.0000e+00	0.0000e+00	0.0000e+00	0.0000e+00

BJH desorption summary	
Surface Area =	155.478 m ² /g
Pore Volume =	0.332 cc/g
Pore Diameter Dv(d) =	89.454 Å

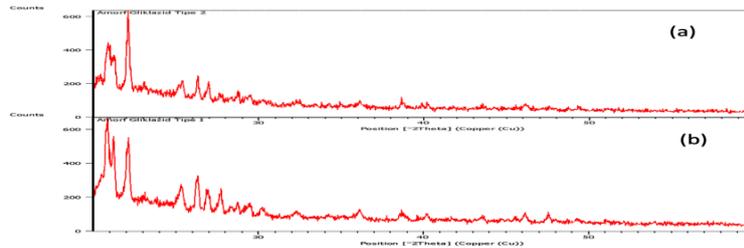


Gambar 2. SEM: co-amorf (a) perbesaran 500 x (b) perbesaran 5.000 x

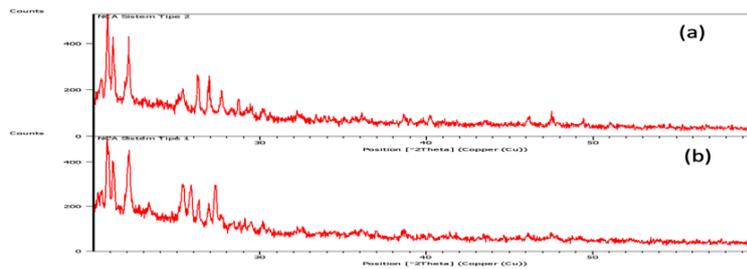
Perubahan polimorfik pada obat penting karena dapat mempengaruhi ketersediaan hayati oleh karena itu untuk melihat perubahan polimorfik pada gliklazid harus dilakukannya uji difraktogram.



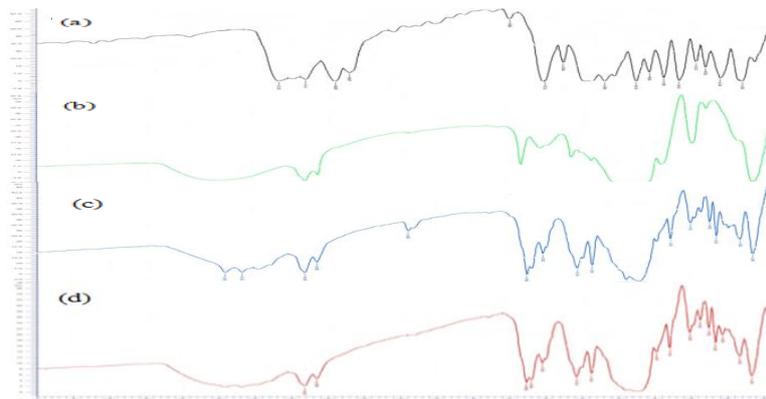
Gambar 3. Difraksi sinar X-ray: (a) gliklazid, (b) kokristal (c) amorf (c) co-amorf



Gambar 4. Difraksi sinar X-ray: gliklazid amorf: (a) tanpa penyimpanan (b) penyimpanan 35 hari

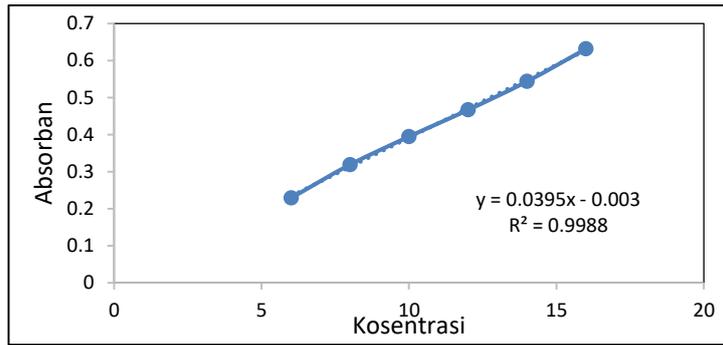


Gambar 5. Difraksi sinar X-ray: gliklazid co-amorf: (a) tanpa penyimpanan (b) penyimpanan 35 hari



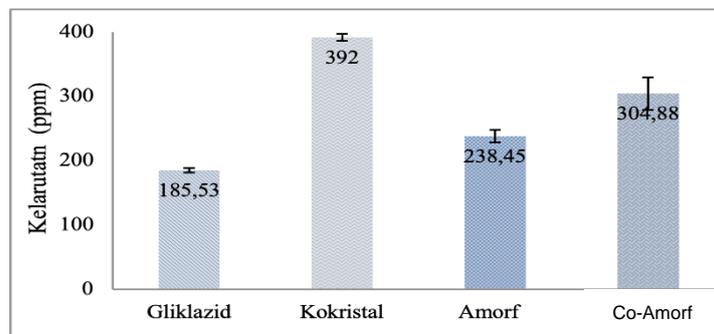
Gambar 6. FTIR dari (a). gliklazid, b) SM, (c) gliklazid amorf, (d) gliklazid co-amorf

Panjang gelombang gliklazid menggunakan spektrofotometri UV-Visibel yang diukur pada gelombang 200-400 nm, dihasilkan panjang gelombang maksimum 225 nm. Selanjutnya dilakukan uji linieritas diperoleh persamaan regresi $y = 0,0395x - 0,003$ dan nilai koefisien korelasi $r = 0,9988$.



Gambar 7. Kurva regresi linier gliklazid pada panjang gelombang 225 nm

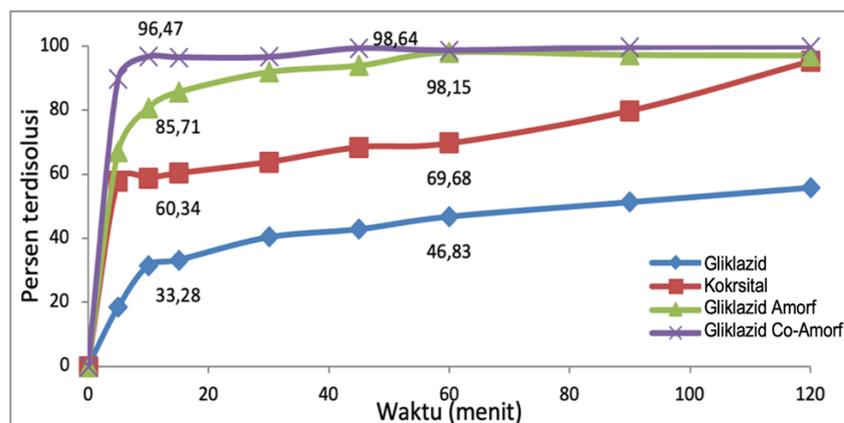
Pengujian kelarutan dilakukan dengan menggunakan media dapar fosfat pada pH 6,8 memperlihatkan bentuk kokristal memiliki kelarutan sebesar 392 ppm, bentuk amorf memiliki kelarutan 238,45 ppm dan koamor 304,88 ppm, semua modifikasi disolusi padat mengalami kenaikan dibanding gliklazid murni.



n = 3 kali pengulangan

Gambar 8. Kelarutan pada media dapar fosfat pH 6,8

Dari hasil uji disolusi menggunakan dapar fosfat pH 6,8 diperoleh data pada menit awal ke-15 hanya mampu terlarut 33,28%±2,75, berbeda pada bentuk kokristal pada menit ke-15 sudah mencapai 60,34%±0,1,24, gliklazid amorf pada menit ke-15 mencapai 85,71%±0,4,44, untuk bentuk co-amorf pada menit awal ke-15 mampu terlarut sampai 96,47%±0,2,02 dengan kelarutan yang sempurna.



n = 3 kali pengulangan

Gambar 9. Grafik disolusi pada media dapar fosfat pH 6,8

Pembahasan

Silika SM berbentuk padatan yang tersusun tidak teratur hal ini disebabkan karena sukrosa yang hilang, massa jenis SM juga berkurang dengan adanya pengenceran dari natrium silika ($\text{Na}_2\text{O}_2\text{S}_1$) yang ditunjukkan dari peningkatan porositas SM, selain itu adanya natrium silika tidak hanya mempengaruhi morfologinya saja tetapi juga porositas dari SM. Penggunaan sukrosa menjadi pilihan dalam pembentukan SM karena sukrosa bisa digunakan dalam konsentrasi tinggi tanpa mengurangi fluiditasnya

Histeresis yang terbentuk pada kurva isotermik (Gambar 1) adalah akibat perbedaan mekanisme adsorpsi dan desorpsi gas N_2 pada mesopori. Proses adsorpsi terjadi dengan melapisi seluruh permukaan selapis demi selapis hingga suatu saat tidak ada lagi gas N_2 yang diadsorpsi karena pori sudah terisi penuh (ditandai dengan P/Po tertinggi kurva), setelah itu proses desorpsi terjadi dengan menurunkan tekanan. Lapisan multilayer N_2 ini akan terurai dengan mekanisme meniskus, dimana lapisan akan terkikis dari luar pori sedikit demi sedikit dan meninggalkan permukaan yang cekung. Proses ini mengakibatkan tidak semua N_2 dapat terlepas dengan sempurna, dan memberikan histeresis atau *gap* antara grafik adsorpsi dan desorpsi. Jika analisis ini dilakukan pada materi dengan pori <2 nm (mikropori), maka tidak akan terbentuk histeresis.¹⁴

Hal BJH (Tabel 1) dapat dibuktikan dengan kurva isotermik yang terbentuk adalah tipe V yang dihasilkan dari interaksi yang rendah antara adsorben dengan adsorbat, yang mana polanya khas untuk materi mesopore. Pada suhu yang dibuat tetap dalam pengujian, jumlah N_2 yang teradsorpsi akan tergantung pada tekanan yang diberikan. Profil dari jumlah adsorbat yang teradsorpsi dalam fungsi tekanan memberikan kurva adsorpsi isoterm.¹⁴

Hasil mikrofoto SEM dengan perbesaran 500x dan 5.000x (Gambar 2) memperlihatkan dengan sangat jelas morfologi yang terbentuk dari co-amorf berbentuk batang yang sudah menempel antara gliklazid dengan nikotinamid dan MS yang menyatu. Pada bentuk co-amorf akan menunjukkan sifat fisikokimia yang berbeda dengan kristal gliklazid, yaitu kelarutannya akan lebih tinggi daripada bentuk kristal.

Data difraktogram (Gambar 3) gliklazid murni memberikan puncak dengan intensitas tinggi pada: 2θ $14,91^\circ$, $10,50^\circ$, $17,10^\circ$, $18,20^\circ$. Dapat diketahui bahwa gliklazid amorf memiliki puncak yang berbeda dibanding dengan gliklazid murni, intensitas tersebut terdapat pada: 2θ : $20,97^\circ$ dan 2θ : $22,09^\circ$ hasil ini terjadi karena adanya silika mesopori, dengan perubahan pola difraksi dan pembentukan puncak-puncak intens baru pada difraktogram karena adanya amorfisasi dari obat itu sendiri yang nantinya akan mempengaruhi perubahan hasil disolusi.

Difraktogram hasil co-amorf memperlihatkan ketinggian puncak pada: 2θ : $20,82^\circ$ dan 2θ : $22,09^\circ$. Hasil ini menjelaskan bahwa gliklazid setelah dilarutkan kedalam metanol akan mengadsorpsi di permukaan material SM, sebagian gliklazid berada dalam bentuk amorf dan sebagian kecil masih membentuk kristal. Gambar dari hasil X-ray menunjukkan dimana gliklazid yang digunakan bukan merupakan kristal murni, tetapi sudah mengalami campuran kristal dan amorf.

Diperlihatkan hasil sinar X-ray (Gambar 4) sediaan amorf setelah dilakukan penyimpanan selama 35 hari pada suhu 45°C tidak nampak perubahan signifikan hal yang sama diperlihatkan pada sediaan co-amorf (Gambar 5). Kestabilan selama penyimpanan terjadi karena ketepatan dalam pemilihan koformer yang memiliki bobot molekul yang rendah. Sebagai sistem amorf dan co-amorf yang stabil, kedua campuran terlarut dan mencapai tingkat disolusi yang lebih tinggi. Pada sistem co-amorf sering diciptakan campuran molar 1:1, sistem yang paling stabil dari semua rasio molar. Hal ini dikaitkan dengan interaksi intermolekul, seperti ikatan hidrogen antara komponen.¹⁵

Hasil analisa FTIR (Gambar 6) dari analisis spektra gliklazid amorf terlihat dua puncak pada 3367 cm^{-1} dan 3275 cm^{-1} . SM yang menunjukkan adanya gugus NH_2

(amina primer) dan terdapat puncak pada 2360 cm^{-1} (C=N), 1708 cm^{-1} (C=O) dan 1620 cm^{-1} (C=C aromatik).

Pembacaan co-amorf terlihat gugus baru yang muncul (O-H) pada puncak $3000\text{--}3500\text{ cm}^{-1}$, (C-H alifatis) pada puncak 2927 cm^{-1} dan 2882 cm^{-1} , (C=O) pada puncak 1708 cm^{-1} dan 1681 cm^{-1} . Terdapat puncak baru yang muncul yaitu gugus (C=C) pada puncak 1620 cm^{-1} . Terdapatnya puncak baru terutama pada ikatan hidrogen menunjukkan bagian silika mesopori sudah berikatan dengan gliklazid.¹¹

Penetapan *Entrapment Efficiency* (EE) dari hasil perhitungan perolehan kembali zat aktif gliklazid (% EE) pada gliklazid amorf sebesar $70,21\% \pm 0,68$ dan sediaan co-amorf sebesar $69,82\% \pm 5,31$ menunjukkan perolehan kembali relatif lebih dari 50%. Dari data yang didapatkan dapat disimpulkan bahwa tidak banyak gliklazid yang hilang dalam proses adsorpsi terhadap SM yang dicampurkan.

Peningkatan kelarutan (Gambar 8) paling tinggi pada bentuk kokristal pada kondisi biner antara gliklazid-nikotinamid, karena terbentuknya eutektik antara gliklazid-nikotinamid yang dapat memperkecil ukuran partikel gliklazid. Adanya efek solubilitas dari nikotinamid yang mudah larut dalam air karena nikotinamid akan terdispersi ke dalam obat gliklazid.¹⁶ Nikotinamid dapat membentuk ikatan yang kompleks dengan adanya donor akseptor elektron π dengan obat gliklazid yang dinamakan dengan efek hidrotropi.¹⁷ Selain itu pada bentuk kokristal tidak adanya SM sehingga obat gliklazid tidak akan terjatoh ke dalam pori-pori silika, hal ini dikarenakan semakin kecil ukuran pori-pori dapat menghambat media untuk keluar sehingga akan mempengaruhi hasil dari kelarutan itu sendiri.¹⁸

Dari hasil uji disolusi (Gambar 9) obat gliklazid paling tinggi terdapat pada sediaan co-amorf karena digunakannya koformer nikotinamid yang mudah larut dalam air yang mana gliklazid akan terdispersi ke dalamnya, nikotinamid mempunyai gugus bersifat polar yang mampu membentuk ikatan hidrogen dan *Van der Waals*, faktor lainnya karena pada bentuk co-amorf terdapat SM yang merubah ukuran partikel gliklazid semakin kecil dan menyebabkan luas permukaan menjadi besar sehingga laju disolusi semakin meningkat.⁵

Penyebab lainnya karena gliklazid bersifat hidrofobik saat dilarutkan ke dalam air akan meningkatkan tegangan permukaan, gliklazid akan terkonsentrasi pada permukaan dan akan menjauh dari pelarut, untuk menurunkan tegangan permukaan bisa dilakukan agregasi molekul surfaktan hingga terbentuk misel dengan gugus hidrofobik menuju ke arah misel, sedangkan gugus hidrofilik menjauh dari misel dan akan menuju ke dalam media air, sehingga bagian yang kontak air akan berubah menjadi hidrofilik dan akan mengalami peningkatan saat terjadi pembasahan.¹¹ Peningkatan disolusi pada bentuk co-amorf dikarenakan terjadinya interaksi antara gliklazid, nikotinamid dan SM, interaksi tersebut akan menyebabkan terbentuknya mikronisasi ukuran partikel, menurunkan derajat kristalisasi dan terjadinya bentuk co-amorf.

Kesimpulan

Campuran biner dan terner dengan teknik dispersi padat dapat merubah gliklazid ke dalam bentuk kokristal, amorf dan co-amorf, dengan menggunakan koformer nikotinamid. Penambahan SM menjadi polimer yang tepat untuk mengubah kokristal sistem biner menjadi sistem co-amorf.

Pengujian *Entrapment Efficiency* diperoleh gliklazid amorf sebesar 70,21% dan sistem NCA sebesar 69,82%. Hasil uji kelarutan diperlihatkan kokristal memiliki hasil yang paling baik, selanjutnya bentuk co-amorf dan bentuk amorf gliklazid yang memiliki kelarutan baik dibanding gliklazid murni. Laju disolusi memperlihatkan pada menit (60) bentuk kokristal 69,69%, bentuk gliklazid amorf mencapai 98,15% dan co-amorf mencapai 98,64% yang memperlihatkan perubahan yang signifikan.

Ucapan Terima Kasih

Terimakasih kepada Tuhan Yang Maha Esa, dosen pembimbing dan apresiasi yang sebesar-besarnya kepada civitas akademik Universitas Muhammadiyah Banjarmasin serta semua pihak yang terkait.

Daftar Pustaka

1. Bezerra KC, Pinto EC, Cabral LD. Development of Dissolution Method for Gliclazide Modified-Release Tablets Using USP Apparatus 3 with in Vitro–in Vivo Correlation; 2018. 701–707p
2. Prawiro W.S.; Asyarieb S.; Wikars S. Preparation And Characterization Of Gliclazide Solid Dispersion In Binary And Ternary System; 2016. 363-368p
3. Bi Y, Xiao D, Ren S, Bi S, Wang J, Li F. The Binary System of Ibuprofen-Nicotinamide Under Nanoscale Confinement: From Cocrystal to Coamorphous State. *J Pharm Sci*; 2017. 106(10):3150–5.
4. Saberi p, Kouhjani M, Yari D. Development, recent advances, and updates in binary, ternary co-amorphous systems, and ternary solid dispersions; 2023. 1-26p
5. Purwanto, A, Dolih. Pembuatan Kokristal Gliklazid Metode Solvent Evaporator Dengan Pemilihan Koformer Secara In Silico. Riau. In: Prosiding Kongres XX & Pertemuan Ilmiah Tahunan Ikatan Apoteker Indonesia; 2018. 182–189p.
6. Laitinen R, Löbmann K, Strachan CJ, Grohgan H, Rades T. Emerging trends in the stabilization of amorphous drugs. *Int J Pharm*; 2013. 65–79p.
7. Bi Y, Wu C, Xin M, Bi S, Yan C, Hao J, et al. Facile large-scale preparation of mesoporous silica microspheres with the assistance of sucrose and their drug loading and releasing properties. *Int J Pharm*; 2016. 77–84p.
8. Jensen KT, Blaabjerg L. Preparation and characterization of spray-dried co-amorphous drug– amino acid salts; *Journal of Pharmacy and Pharmacology*; 2016. 615-624p.
9. Sopyan I, Fudholi A, Muchtaridi M, Puspitasari I. A novel of cocrystalization to improve solubility and dissolution rate of simvastatin. *Int J PharmTech Research*; 2016. 483-491p.
10. Sopyan I, Fudholi A, Muchtaridi M, Sari IP. Simvastatin-nicotinamide co-crystal Design, preparation and preliminary characterization. *Trop J Pharm Res*; 2017. 297–303p.
11. Shen SC, Ng WK, Chia L, Hu J, Tan RBH. Physical state and dissolution of ibuprofen formulated by co-spray drying with mesoporous silica: Effect of pore and particle size. *Int J Pharm*; 2011. 188–195p.
12. Tofani RP, Sumirtapura YC, Darijanto ST. Formulation, characterisation, and in vitro skin diffusion of nanostructured lipid carriers for deoxyarbutin compared to a nanoemulsion and conventional cream. *Sci Pharm*; 2016. 634–645p.
13. Thakral, S. & Thakral, N. 2013. Prediction of drug-polymer miscibility through the use of solubility parameter based flory-huggins interaction parameter and the experimental validation: PEG as model polymer. *J Pharm Sci*; 2013. 2254-2263p
14. Allanas E, Rahman A, Prasetyanto A; Study Surface Area and Pore Size Distribution on Synthetic Zeolite X using BET, BJH and DFT Methods; *Journal of Physics*; 2021
15. Dengale SJ, Hussen SS, Krishna BSM, Musmade PB, Gautham Shenoy G, Bhat K. Fabrication, solid state characterization and bioavailability assessment of stable binary amorphous phases of Ritonavir with Quercetin. *Eur J Pharm Biopharm*; 2015. 29–38p.
16. Zaini E, Halim A, Soewandhi SN, Dwi Setyawan. Peningkatan laju pelarutan trimetoprim melalui metode Ko-Kristalisasi dengan nikotinamida. *J Farm Indones*. 2011;5(July):205–212p.

17. Roberti A, Fernandez AF, Fraga MF; Nicotinamide N-methyltransferase: At the crossroads between cellular metabolism and epigenetic regulation; *Molecular Metabolism* 45 (2021) 101165
18. Rachmaniar R, Panatarani C, Joni IM, Abdasah M, Rusdiana T. Enhancement of solubility and dissolution of ibuprofen microparticle prepared by ultrasonic spray drying. *Marmara Pharm J*; 2017. 783–792p.