Jurnal Sains dan Teknologi Farmasi, Vol. 8, No. 1, 2003, 35 - 42
Akreditasi Dikti Depdiknas RI No. 69/DIKTI/Kep/2000

ISSN : 1410-0177

Sediaan Tablet Lepas Lambat dari Granul Klorfeniramine Maleat yang Disalut Menggunakan Pharmacoat 606 dan Eudragit L_{100}

Auzal Halim, Firmansyah, Andi Prazos.
Jurusan Farmasi Fakultas MIPA Universitas Andalas Padang

Diterima : 15 Februari 2003, Disetujui : 25 Maret 2003

Abstract

A Study on formulation of a sustained release tablet using chlorpheniramine maleat as a model compound with pharmacoat 606 and eudragit L_{100} as coating agent has been carried out. The tablet was formulated by using granule coating method and was subjected to in vitro evaluations . The water uptake capacity of the coated tablet and the uncoated were determined ; the uncoated granule and the uncoated tablet showed higher water uptake-capacity .
The dissolution testing showed that the granules coated with 10% w/w pharmacoat 606 and Eudragit L_{100} (1:5) can be considered for a sustained release delivery system

Keyword : Tablet lepas lambat, klorfeniraminie maleat, pharmacoat 606, eudragit L_{100}

Pendahuluan

Dalam pengobatan, bentuk sediaan obat yang diinginkan adalah sediaan yang dapat memberikan efek farmakologi cepat, waktu kerja relatif panjang serta adanya efisiensi dalam pemberian. Sayangnya sediaan obat yang beredar umumnya mempunyai efek relatif cepat dan waktu kerja pendek, sehingga memerlukan frekwensi pemberian guna menghasilkan efek farmakologi yang diinginkan, karenanya efisiensi pemakaian berkurang (Parrot, 1970; Rusmin, 1989). Untuk mengatasi hal ini dikembangkanlah suatu sediaan lepas lambat, dimana obat dilepaskan secara kontinu, dengan demikian diharapkan absorbsi akan setara dengan laju eliminasi obat dalam tubuh dalam periode tertentu (Ballard, 1976; Madan (c), 1985; Longer, Robinson, 1985; Anief, 1984). Untuk mendapatkan bentuk sediaan lepas lambat, perlu dirancang suatu formula sediaan yang dapat melepaskan secara cepat suatu dosis awal (*initial dose*) obat yang kemudian diikuti oleh dosis pemeliharaan (*maintenance dose*) guna menjaga agar dosis terapi dapat dipertahankan dalam waktu yang lebih lama tanpa melewati konsentrasi toksis (Ballard, 1976; Agoes, 1988; Lachman, Lieberman, Kanig, 1986).

Penyalutan tablet enterik berguna untuk melindungi pelepasan obat dalam lambung, apakah ditujukan untuk mengurangi resiko efek samping dari gastrointestinal atau untuk menjaga stabilitas obat terhadap degradasi oleh asam lambung (Otzurk, *et al.*, 1988). Senyawa yang sering digunakan seperti cellulosa acetat phthalate (CAP), polyvinylacetat phtalate dan asam methacrylic (Eudragit). Polimer ini bersifat asam lemah, mengandung gugus karboksil dalam proporsi yang banyak, dari unit monomernya, karenanya disolusi yang cepat dari polimer ini membutuhkan harga pH yang lebih tinggi dari pH normal lambung.

Bahan berkhasiat yang biasa digunakan untuk sediaan lepas lambat adalah zat-zat dengan dosis terapi kecil, seperti; teofilin, zat besi, antihistamin, penambah nafsu makan, antinausea dan lain sebagainya (Ballard, 1976; Lachman, Lieberman, Kanig, 1989; Madan (a), 1985; Madan (b), 1985). Teknologi pembuatan sediaan lepas lambat bukanlah tanpa resiko, karena jika pelepasan zat aktif tidak menurut yang direncanakan maka efek terapi tidak akan tercapai atau bahkan akan terjadi keracunan. Untuk mendapatkan bentuk sediaan lepas lambat yang ideal sangatlah sulit. Karenanya masing-masing industri farmasi mempunyai batasan tersendiri untuk produk yang dihasilkannya. Berdasarkan hal ini dicoba untuk memformula suatu sediaan lepas lambat, dengan metoda penyalutan granul menggunakan larutan eudragit L_{100} (penyalut enterik) dan kombinasi eudragit L_{100} dengan pharmacoat 606 (penyalut non enterik). Sebagai model bahan aktif digunakan khlorfeniramina malet.

Corresponding author : Telp. 62-751-71682, Fax: 62-751-73118
E-mail : farmasi-unand@telkom.net

Metoda Penelitian

Alat dan Bahan

Alat-alat yang digunakan; pengukur kekerasan tablet (Monsanto – Stokes), pengukur waktu hancur (Shinho), Pengukur kecepatan disolusi (Shinho), Spektrofotometer inframerah (Perkin - Elmer 753 B), Spektrofotometer Ultraviolet (Perkin - Elmer), Viskometer Stormer (Arthur Thomas & Co, Philadelphia, USA serial # 79025).

Bahan yang digunakan adalah; Klorfeniramina maleat (Kalbe Farma Jakarta-Venkatarama Chemical ltd), Pharmacoat 606 (Kalbe Farma Jakarta – Shin Etsu), Eudragit L_{100} (Kalbe Farma Jakarta – Rhom Pharma), Amylum manihot , Avicel PH 101 (Kimia Farma Jakarta) dan pelarut dengan kualitas pro analisa.

Pelaksanaan Penelitian

Penentuan Serapan maksimum dan kurva kalibrasi. Ditentukan serapan maksimum klorfeniramina maleat dalam medium disolusi I dan II, seperti pada tabel I. Selanjutnya dibuat kurva kalibrasi obat ini dalam masing-masing medium.

Pembuatan Granul

Formula tablet dapat dilihat pada tabel 2. Klorfeniramina maleat, Avicel PH 101, laktosa dan amylum manihot sebagai penghancur dalam dicampur homogen, tambahkan mucilago amili 10% b/b sampai bisa dikepal, diayak dengan ayakan mesh 12, hasil ayakan dikeringkan. Kemudian diayak dengan ayakan mesh 14.

Pembuatan Larutan penyalut

Dibuat larutan penyalut dengan komposisi seperti terlihat pada tabel 3.

Tabel 1. Formula Medium disolusi

Medium	Bahan	Jumlah	pH
I	NaCL HCL p Air Suling	2 gr 7 ml ad 1000 ml	1,2
II	KH_2PO_4 0,2 M NaOH 0,2 N Air suling	250 ml 112 ml ad 1000 ml	6,8

Penyalutan Granul

Granul dimasukan kedalam panci penyalut yang telah dibersihkan. Panci diputar dan biarkan granul bergulir didalam panci. Granul disemprot dengan larutan penyalut seperti terlihat pada tabel 3, sampai tidak begitu basah dan dikeringkan. Proses diatas dilakukan berulang-ulang sampai dihasilkan penyalutan yang diinginkan. Kemudian panci didiamkan dan granul dibiarkan dalam panci sambil dikeringkan.

Pencetakan Tablet.

Granul yang telah jadi dicetak dengan mesin cetak tunggal (TSC), dengan terlebih dulu menimbang masa granul yang akan dicetak satu persatu. Dengan demikian diharapkan tidak terjadi perbedaan masa tablet yang akanmenyebabkan nantinya perbedaan tekanan cetak.

Tabel 2. Formula Tablet

Bahan	Formula (mg)									
	P	A_1	A_2	A_3	B_1	B_2	B_3	C_1	C_2	C_3
Fase dalam :										
Klorfeniramina maleat	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
Pati manihot	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30
Laktosa	163,5	163,5	163,5	163,5	163,5	163,5	163,5	163,5	163,5	163,5
Mucilago amili 10%	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45
Avicel PH 101	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30
Fase Luar:										
Pati Manihot	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
Mg Stearat	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
Talkum	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Penyalut	-	6%	8%	10%	6%	8%	10%	6%	8%	10%

Ket. : Formula P = tanpa penyalutan
Formula A (1 , 2 , 3) = Digunakan larutan penyalut A
Formula B (1 , 2 , 3) = Digunakan larutan penyalut B
Formula C (1 , 2 , 3) = Digunakan larutan penyalut C (tabel 2)

Tabel 3. Formula larutan penyalut

Bahan	Formula		
	A	B	C
Pharmacoat 606	3 % b/v	1,5 % b/v	1 % b/v
Eudragit L_{100}	3 % b/v	4,5 % b/v	5 % b/v
Dietilftalat	1,2 % b/v	1,2 % b/v	1,2 % b/v
Etanol 96% ad	250 ml	250 ml	250 ml

Evaluasi

Evaluasi Granul

- Adsorpsi isotherm, dilakukan menurut metoda desikator menggunakan 1 gr substan kering. Disimpan pada berbagai kelembaban sampai terjadi keseimbangan (Halim, Ilyas, 1990)
- Kandungan air dilakukan dengan mengeringkan substan pada suhu 105 °C, sampai berat konstan , kandungan air dihitung menggunakan rumus :

$$\text{Kandungan air} = \frac{W_1 - W_2}{W_1} \times 100\ \%.$$

- Bobot jenis nyata dan bobot jenis mampat diukur menggunakan tap volumeter, sedangkan bobot jenis benar diukur menggunakan metoda piknometer cairan, sebagai cairan pendispersi digunakan petroleum eter (Halim, 1991).
- Porositas granul dihitung menggunakan rumus berikut :

$$\varepsilon = 1 - \frac{\text{Bj nyata}}{\text{Bj benar}} \times 100\ \%$$

- Daya penyerapan air diukur menggunakan alat Enslin yang dimodifikasi (Halim, 1991). Granul ditimbang saksama seberat 1 gram.
- Kecepatan alir dan sudut longsor, diukur menggunakan metoda corong, dengan menimbang granul seberat 30 gr.

Evaluasi tablet

- Keseragaman bobot dilakukan menurut metoda Ft. Ed. IV
- Kekerasan tablet diukur menggunakan alat Monsanto – Stokes. Diukur sebanyak 5 tablet dan diambil nilai rata-ratanya.
- Kerenyahan tablet diukur menggunakan Roche – Friabilator, dengan kecepatan putar 100 rpm selama 4 menit. Ditimbang sebanyak 20 tablet.
- Diameter tablet diukur menggunakan mikrometer dengan ketelitian 0,01 mm. Diukur 10 buah tablet dan diambil rata-ratanya.
- Adsorbsi isotherem tablet dilakukan sama seperti pengukuran adsorbsi isotherm granul.
- Penetapan kadar. Digerus sebanyak 20 tablet. Kemudian ditimbang serbuk setara dengan 12 mg klorfeniramina maleat. Larutkan dalam medium I untuk tablet pembanding dan dalam medium II untuk tablet lepas lambat. Disaring, diukur serapannya pada panjang gelombang 264 nm. Pengukuran dilakukan sebanyak lima kali.
- Waktu hancur tablet dilakukan menurut metoda Ft. Ed. IV, menggunakan lima tablet dan air sebagai medium. Suhu air dipertahankan pada jarak 36 – 38° C.
- Dissolusi tablet dilakukan dengan menggunakan metoda keranjang USP XXI. Untuk tablet pembanding digunakan medium disolusi I (pH 1,2), seperti terlihat pada tabel 3. Keranjang diputar dengan kecepatan putar 100 rpm. Larutan dalam labu disolusi dipipet sebanyak 5 ml pada tiap menit ker 5, 10, 15, 20, 25, 30, 45, 60 dan 120. Setiap pengambilan diganti kembali dengan medium yang sama sebanyak 5 ml, sehingga volume tetap 500 ml. Ukur serapan pada panjang gelombang 264 nm. Untuk tablet lepas lambat setelah 2 jam larutan diganti dengan dapar fosfat (mediun II) pH 6,8 dan lanjutkan pengukuran disolusi selama 6 jam.

Hasil dan Pembahasan

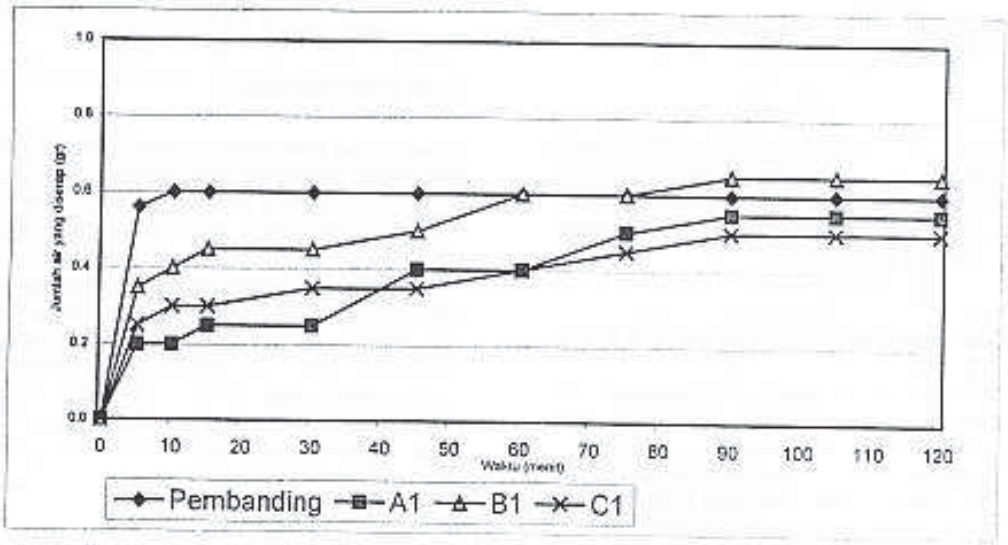
Pada evaluasi granul terlihat bahwa porositas granul yang telah disalut lebih kecil dari granul pembanding, seperti terlihat pada tabel 4. Sedangkan parameter lainnya tidak begitu berbeda Makin besar konsentrasi Eudragit L_{100} (formula C) yang digunakan makin kecil porositas granul (formula A). Hal ini mungkin disebabkan karena granul yang telah disalut mempunyai permukaan yang lebih licin dan telah dilapisi dengan penyalut, karenanya cairan pendispersi tidak bisa leluasa masuk kedalam pori-pori dalam granul yang tersalut, sehingga volume yang terdeteksi lebih besar (Halim, 1991), dengan demikian harga Bj benar juga menjadi lebih kecil untuk granul yang telah disalut ini.

Tabel 4. Hasil Pengukuran beberapa parameter granul

Parameter	Formula									
	P	A_1	A_2	A_3	B_1	B_2	B_3	C_1	C_2	C_3
Sudut Longsor (°)	34,64	34,5	5,85	36,90	33,69	37,19	34,66	34,59	34,50	34,66
Kandungan air (%)	2,61	2,52	2,62	2,43	2,34	2,61	2,61	2,72	2,33	2,43
Kec. Alir (Gr/det)	5,64	5,90	5,60	5,98	6,00	5,55	5,67	5,61	6,00	5,66
Porositas (%)	62,77	62,39	60,71	60,64	62,00	60,99	60,43	59,85	58,89	58,00
BJ. Benar	1,48	1,46	1,40	1,39	1,45	1,41	1,39	1,37	1,36	1,30
BJ. Nyata	0,489	0,488	0,488	0,485	0,488	0,488	0,485	0,489	0,487	0,483
Bj. Mampat	0,551	0,549	0,550	0,547	0,551	0,550	0,550	0,550	0,559	0,546
Kadar (mg)	11,70	11,10	10,94	10,71	11,08	10,88	10,68	11,09	10,84	10,75

Tabel 5. Hasil pengukuran beberapa parameter Tablet.

Parameter	Formula									
	P	A_1	A_2	A_3	B_1	B_2	B_3	C_1	C_2	C_3
Kekerasan (kg)	7,7	5,1	4,8	5,1	5,1	5,0	4,9	4,8	4,9	4,8
W. Hancur (sec)	2,12	12,16	18,3	21,3	25,4	25,9	27,75	26,3	27,25	29,6
Bobot rata (g)	308,1	325,6	330,12	335,52	324,11	331,1	336,25	326,45	331,36	337,27
Diameter (mm)	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Tebal (mm)	3	3,2	3,25	3,4	3,15	3,3	3,47	3,25	3,3	3,5
Porositas	11,60	11,21	7,58	9,56	9,61	9,35	11,19	6,61	5,95	5,57
Kadar (mg)	12,3	12,22	12,10	12,06	12,13	12,19	12,25	12,27	12,14	12,35



Gambar 1. Daya penyerapan air granul pembanding , granul formula A1, B1 dan C1.

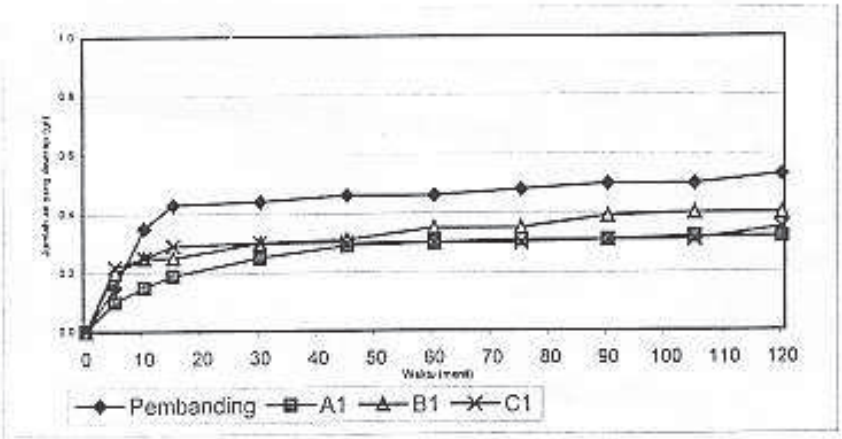
Dari tabel 5, terlihat bahwa waktu hancur tablet pembanding (Formula P) lebih singkat (2,12 menit) dibandingkan dengan waktu hancur tablet salut (rata-rata diatas 20 menit, kecuali formula A_1 dan A_2), walaupun kekerasannya lebih besar. Hal ini mungkin disebabkan karena sifat deformasi plastis dari granul yang tidak disalut lebik baik, sehingga daya ikat antar partikel granul akan lebih baik pula, walaupun demikian karena adanya avicel yang tidak tersalut akan menyebabkan waktu hancur tablet pembanding jauh lebih cepat, karena daya penyerapan air dari Avicel (mikrokristalin selulosa) adalah dengan mekanisme daya kapiler (Halim, 1995). Selain dari pada itu mungkin juga disebabkan oleh adanya lapisan penyalut yang bersifat hydrofil, yang akan mengembang dan membentuk barier dengan adanya air, sehingga air akan lebih susah masuk kedalam anyaman tablet dan tablet akan lebih sukar hancur (Bolhuis, *et al.*, 1982).

Dari hasil uji daya penyerapan air terlihat bahwa penyerapan air granul pembanding lebih tinggi dibandingkan dengan formula yang telah disalut. Hal ini mungkin terjadi karena pada granul pembanding, air langsung berkontak dengan granul yang mengandung penghancur dalam, sehingga daya penyerapan air formula pembanding lebih besar. Pada formula hasil penyalutan, air terlebih dulu akan berkontak dengan penyalut yang melapisi granul, sehingga kontak air dengan penghancur dalam dihambat oleh penyalut, sehingga daya penyerapan air akan lebih kecil. Seperti terlihat pada gambar 2, granul pembanding pada menit ke 45 telah menyerap air 0,60 g, jauh lebih tinggi dari penyerapan air granul lainnya.

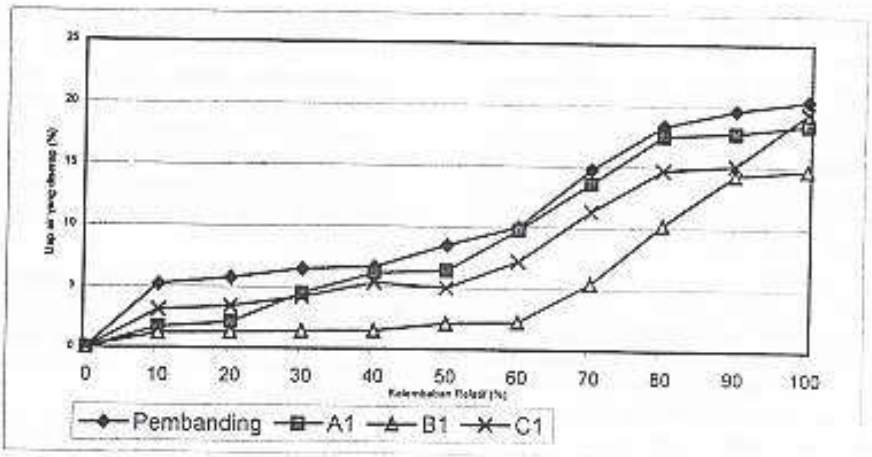
Hal ini mungkin disebabkan karena pada proses penyalutan juga telah terjadi ikatan antara pertikel yang telah disalut dan partikel-partikel itu sendiri telah diselubungi oleh penyalut yang mempunyai daya pengembangan tertentu, sehingga akan terbentuk barier disekitar partikel yang akan menghalangi proses penyerapan air selanjutnya. Kecendrungan yang sama juga terlihat pada gambar 2, dimana tablet pembanding mempunyai daya penyerapan air lebih tinggi, walaupun jumlahnya lebih kecil dibandingkan dengan penyerapan air granul.

Dari uji adsorbsi isotherm seperti terlihat pada gambar 3, granul pembanding mempunyai daya penyerapan uap air yang lebih tinggi, seperti juga kecendrungan yang diperlihatkan pada proses penyerapan air, baik dari granul maupun dari tablet.

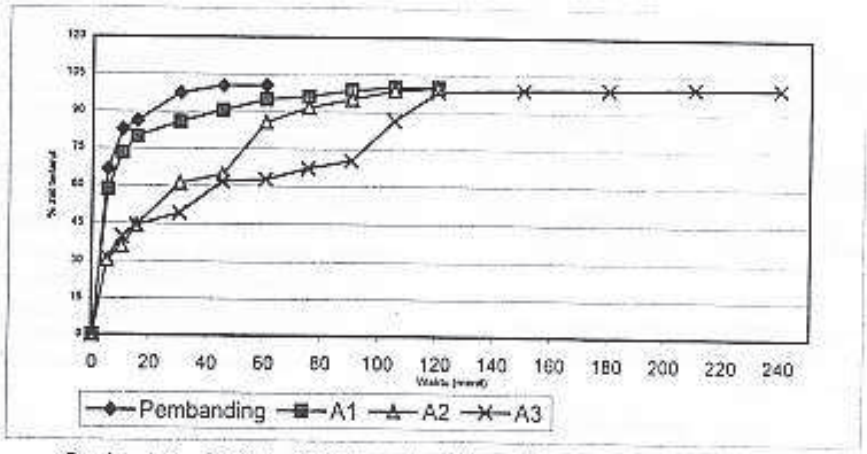
Dari hasil disolusi, seperti terlihat pada gambar 4, 5 dan 6, terlihat bahwa masing-masing formula mempunyai pola disolusi tersendiri. Disini terlihat bahwa makin banyak larutan penyalut yang digunakan makin lama pula proses pelepasan zat aktif. Hal yang sama juga terjadi pada komposisi formula penyalut, dimana makin banyak Eudragit L_{100} yang digunakan, maka makin lama pula pelepasan zat aktif. Pada gambar 5, ditampilkan profil disolusi tablet pembanding (tanpa penyalutan) dan tablet formula A (dengan penyalut), dimana konsentrasi eudragit L_{100} mencapai 50%, proses disolusi telah mencapai 90% pada menit ke 120. Pada gambar 6 terlihat proses disolusi pada tablet B (konsentrasi Eudragit L_{100} 75%) telah mencapai 90% baru pada menit ke 210.Suatu hal yang lebih ekstrem lagi terlihat pada gambar 7, dengan formula C (konsentrasi Eudragi L_{100} lebih kurang 83%, proses disolusi 90% baru tercapai pada menit ke 390.



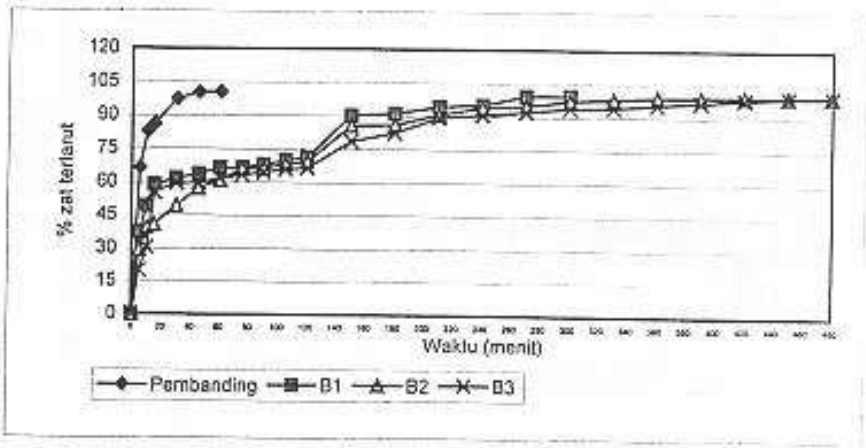
Gambar 2. Daya penyerapan air tablet pembanding , tablet formula A1 , B1 dan C1.



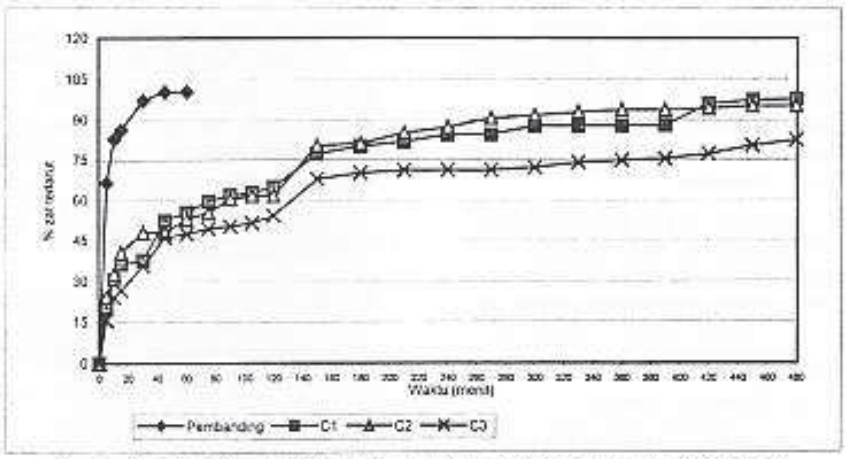
Gambar 3. Adsorbsi Isotherm granul pembanding , granul Formula A1, B1 dan C1.



Gambar 4. Profil disolusi Tablet pembanding , tablet formula A1 , A2 dan A3.



Gambar 5. Profil disolusi tablet pembanding , tablet formula B1 , B2 dan B3.



Gambar 6. Profil disolusi Tablet Pembanding , tablet formula C1 , C2 dan C3.

Dari gambaran ini terlihat bahwa makin besar konsentrasi Eudragit L_{100} dalam formula penyalut, makin sukar pula zat aktif dilepaskan. Hal ini disebabkan karena Eudragit L_{100} sukar larut dalam suasana asam dengan sendirinya akan sukar pula larut dalam asam lambung.

Sampai saat ini belum ada literatur yang menjelaskan persyaratan umum disolusi tablet lepas lambat. Untuk tablet biasa persyaratan tersebut adalah, bahwa sampai menit ke 45, telah terdisolusi tidak kurang dari 75%. Pada pembuatan tablet lepas lambat ini, diambil dosis tiga kali dari dosis umum, yaitu 12 mg. Berdasarkan perhitungan dosis umum, maka pada menit ke 45, telah terdisolusi tidak kurang dari 3 mg. Jika hal ini dibandingkan pada sediaan yang dibuat, maka pada menit ke 45 sediaan harus terdisolusi tidak kurang dari 25%. Gambar 5 dan 6 memperlihatkan bahwa untuk formula A dan B, pada menit ke 45 telah terdisolusi lebih dari 25%, demikian juga untuk formula C_1, C_2 dan C_3 (gambar 7). Dari gambar 7 ini terlihat bahwa tablet formula C_3 pada menit ke 390 persentase zat terdisolusi baru mencapai 75%, karenanya dapat dipertimbangkan sebagai tablet lepas lambat.

Kesimpulan dan saran

Dari hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa. :

- Daya penyerapan air granul atau tablet yang disalut lebih kecil dibandingkan dengan tablet pembanding (yang tidak disalut).
- Pelepasan zat aktif dari tablet pembanding berlangsung lebih cepat, dibandingkan dengan tablet yang disalut, makin besar konsentrasi Eudragit L_{100} makin sukar zat aktif dilepaskan dari matrik.
- Formula tablet C_3, yang disalut dengan larutan penyalut konsentrasi Eudragit L_{100} 83%, dapat dipertimbangkan sebagai bentuk sediaan lepas lambat.

Daftar Pustaka

Agoes, G., 1988, Sediaan Oral Lepas Lambat, *Dexa Media* 3 (1), 20 – 21.

Anief, M, 1984, Ilmu Farmasi, Ghalia Indonesia, Jakarta.

Anonim, The United Statess Pharmacopeia, Fifteenth Edition, 1980, United States Pharmacopeial Convention, Inc. Twinbrook Parkway, Rockville, Md.

Anonim, Farmakope Indonesia, Ed. IV, 1995, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta.

Ballard, B.E., 1976, An Overview of Prolonged Action Drug Dosage Forms, in Joseph R.R., (ed), Sustained and Controlled Release Drug Delivery System, Marcel Dekker Inc., New York, Hal. 1 – 50.

Bolhuis, G.K., *et al.*, 1982, On the Mechanism of Action of Modern Disintegrant, *Acta Pham. Techn.*, 28 (2).

Halim, A., A. Ilyas, 1990, Pengaruh Klima Terhadap beberapa bahan pembantu Sediaan Obat, Pusat Penelitian Universitas Andalas Padang.

Halim, A., 1991, Teknologi Partikel, MIPA Universitas Andalas, Padang.

Halim A., 1995, Mikrokristalin selulosa sebagai bahyan pembantu pembuatan tablet, 2 nd , *Symposium of Vivacel,* Jakarta.

Lachman, L.A., H.A., Lieberman, J.L., Kanig, 1986, The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, 3rd Ed., Lea and Febiger, Philadelphia.

Longer M.A, J.R., Robinson, 1985, Sustained-Release Drug Delivery Systems, in A.R. Gennaro, (ed), Remingtons Pharmaceutical Sciences 17 th ed, Mack Publishing Company Easton, Pensylvania, hal. 1644 – 1661.

Madan, P.L (a), 1985, Sustained-Release Drug Delivery System: Part I, An Overview, *Pharm. Manufac.*, 2 (1).

Madan, P.L (b)., 1985, Sustained-Release Drug Delivery System: Part II, Preformulation Considerations, *Pharm. Manufac.*, 2 (3).

Madan, P.L. (c), 1985, Sustained Release Drug Delivery System: Part III, Technology. *Pharm. Manufac.*, 2 (4).

Otzurk, S. S., *et al.*, 1988, Kinetics of release from Enteric-coated Tablets, Pharm. Res., 5, (9).

Parrot , L.E., 1970, Pharmaceutical Technology, Fundamental pharmaceutics. Burgess Publishing Company. Minenpolis.

Rustini, 1989, Usaha Pembuatan tablet KCL lepas lambat dengan menggunakan malam karnauba sebagai pembentuk matriks, Tesis sarjana Farmasi, FMIPA Universitas Andalas Padang.