

Pengaruh metode granulasi peleburan terhadap sifat fisikokimia propranolol hidroklorida

The impact of hot melt granulation method on propranolol hydrochloride physicochemical properties

Ilma Nugrahani¹⁾, Hasan Rahmat²⁾ dan Joshita Djajadisastra²⁾

1) Fakultas Farmasi Universitas Pancasila

2) Jurusan Farmasi FMIPA Universitas Indonesia

Abstrak

Granulasi peleburan adalah metode pembuatan granul menggunakan pemanasan untuk meleburkan bahan pengikat yang berbentuk padat pada suhu kamar dan melebur pada suhu di atas suhu kamar. Dengan pemilihan bahan pengikat tak larut air, metode ini merupakan cara untuk membentuk granul untuk modifikasi pelepasan, misalnya pembentukan matriks dengan bahan pengikat lemak/wax digunakan dengan tujuan menahan pelepasan bahan aktif larut air. Masalah kritis dari metode ini adalah bahwa peleburan dapat mengganggu kestabilan bahan aktif. Telah dilakukan penelitian untuk menganalisis pengaruh pembuatan tablet dengan granulasi peleburan terhadap sifat fisikokimia bahan aktif propranolol hidroklorida. Untuk mengamati kestabilan sifat fisikokimia propranolol hidroklorida dan bahan tambahan akibat metode tersebut dilakukan penentuan kadar air Karl Fischer, spektrofotometri inframerah *fourier transform infra red* (FTIR), dan *differential scanning calorimetry* (DSC). Data penelitian menunjukkan bahwa pembuatan tablet dengan granulasi peleburan tidak berpengaruh terhadap sifat fisikokimia propranolol hidroklorida tetapi diperkirakan mengubah bentuk laktosa β anhidrat menjadi laktosa α anhidrat.

Kata kunci : carnauba wax; granulasi peleburan; propranolol hidroklorida; sifat fisikokimia.

Abstract

Hot melt granulation is based on agglomeration by use of thermoplastic binder material that is solid at room temperature and softens and melts at higher temperature. By selecting a binder that is insoluble in water, melt granulation is a way of producing modified release granules, i.e. lipids/waxes to exchange the release of soluble drugs. The critical problem of this method is drugs instability because of heating. It has been studied the impact of hot melt granulation method on propranolol hydrochloride physicochemical properties. Physicochemical properties were evaluated including : water content titration – Karl Fischer, chemical structure analysis by Fourier Transforms Infrared Spectrophotometry (FTIR), and thermodynamic analysis by Differential Scanning Calorimetry (DSC). The results showed that hot melt granulation did not change the propranolol hydrochloride physicochemical structure but it changed anhydrate β lactose to anhydrate α lactose.

Key words : carnauba wax ; hot melt granulation; propranolol hydrochloride; physicochemical properties.

Pendahuluan

Granulasi peleburan adalah salah satu metode pembuatan granul dengan cara melebur

komponen granul sedikit di atas suhu lebur bahan pengikat yang berbentuk padat pada suhu kamar dan meleleh pada temperatur di

atas suhu kamar. Metode granulasi peleburan relatif praktis karena jumlah pengikat dapat ditentukan dengan tepat sejak awal dengan proses yang ringkas (Parikh, 1997; Tiwari, *et.al.*, 2003).

Permasalahan yang dapat timbul pada proses granulasi peleburan adalah resiko terjadinya degradasi kimia dan perubahan sifat fisikokimia akibat proses pemanasan dan penggilingan yang pada akhirnya dapat menyebabkan perubahan kinerja dan aktivitas farmakologis obat. Perubahan kritis sifat fisikokimia akibat pemanasan dan penggilingan yang mungkin terjadi adalah penurunan kandungan air dan perubahan karakteristik kristal yang dapat mengakibatkan perubahan ketersediaan hayati akibat berubahnya kecepatan disolusi (Parikh, 1997; Swarbrick & Boylan, 1995).

Perubahan karakteristik kristal yang dapat terjadi akibat proses pemanasan dan penggilingan adalah : *amorfisasi*, *polimorfisasi*, *pseudo-polimorfisasi*. Karakteristik kristal dan perubahannya dapat dianalisis dengan metode spektrofotometri, analisis termodinamika, dan difraktometri sinar X (Krummen, 1993).

Diperkirakan 33% molekul padat menunjukkan fenomena polimorfisme. Polimorfisme berkaitan erat dengan sifat fisikokimia dan farmakologis suatu bahan aktif. Sebagai contoh, furosemda bentuk I, II, dan III akan berubah menjadi bentuk IV setelah dipanaskan pada suhu 180°C. Antibiotika sefalosporin menunjukkan pola difraksi sinar X yang mengindikasikan bentuk transisi kristal baru akibat proses pengeringan dan pengurangan kadar air. Sefaleksin menunjukkan perubahan kristal setelah penggilingan, demikian juga kloramfenikol palmitat yang akan berubah dari bentuk A menjadi B setelah penggerusan. Masing-masing bentuk kristal menunjukkan laju disolusi yang berbeda secara berarti (Swarbrick & Boylan, 1995). Rowe *et.al.* (1999) melaporkan bahwa penggilingan propranolol hidroklorida menyebabkan peningkatan energi permukaan. Menggunakan simulasi komputer diprediksikan bahwa bidang planar dari kristal akan retak atau terbelah karena energi yang digunakan di dalam penggilingan (Rowe, 1999).

Penelitian ini dilakukan untuk mempelajari pengaruh granulasi peleburan pada beberapa formula tablet lepas terkendali propranolol hidroklorida yang diformulasi dengan carnauba wax sebagai bahan pengikat dan laktosa sebagai bahan pengisi dalam beberapa komposisi. Formula tersebut merupakan formula tablet matriks untuk tujuan pelepasan terkendali, sehingga hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi bagi pengembangan tablet matriks propranolol hidroklorida dengan metode granulasi peleburan. Untuk itu dilakukan pengamatan sifat fisikokimia dari bahan aktif dan bahan tambahan secara kualitatif dengan metode : (a) penetapan kadar air secara titrasi Karl Fischer, (b) pengukuran spektrum inframerah dengan *fourier transform infra red spectrometry* (FTIR), (c) pengukuran perubahan sifat termodinamika dengan *differential scanning calorimetry* (DSC).

Metodologi

Bahan

Propranolol hidroklorida (Indofarma, Jakarta), carnauba wax (kualitas farmasi), laktosa (kualitas farmasi, Brataco, Bogor), magnesium stearat (kualitas farmasi, PT Waris, Jakarta), talk (kualitas farmasi, Takehara Kagaku, Japan), bahan kimia untuk titrasi Karl Fischer : metanol anhidrat (proanalisis), piridin anhidrat (proanalisis), yodium (proanalisis), sulfurdioksida (pro-analisis), air murni, kristal KBr (proanalisis) untuk FTIR.

Alat

Timbangan digital analitik (Sartorius), cawan penguap, penangas air, mortir berdiameter 15 cm, alu, pengayak granul mesh 16, mesin kempa tablet 8 lubang (Rimek Mini Press II, India), FTIR (Shimadzu 8400-S), DSC (Perkin Elmer, USA), titrator Karl Fischer (Mitsubishi CA-06), timbangan *microbalance* (Mettler MT 5), peralatan gelas untuk analisis.

Jalan Penelitian

1. Pemeriksaan Sifat Fisikokimia

Bahan Baku

Dilakukan analisis terhadap bahan baku propranolol hidroklorida, carnauba wax, dan laktosa meliputi : titrasi Karl Fischer untuk pemeriksaan kadar air, spektrofotometri FTIR, pengukuran energi termal dengan DSC.

2. Pemeriksaan Sifat Fisikokimia Bahan Baku setelah Pemanasan pada Suhu 95°C selama 30 Menit Propranolol hidroklorida, laktosa, dan carnauba wax, dipanaskan di atas tangas air

pada suhu 95°C selama 30 menit kemudian didinginkan dan diperiksa dengan : titrasi Karl Fischer untuk pemeriksaan kadar air, spektrofotometri FTIR.

3. Pengamatan Pola Pelepasan Air pada Campuran Bahan Baku Formula I dan II akibat Pemanasan

Campuran bahan baku Formula I dan II dengan komposisi yang tertera pada Tabel I dipanaskan pada suhu 95°C dan setiap 5 menit diperiksa kadar airnya dengan titrasi Karl Fischer.

4. Pemeriksaan Sifat Fisikokimia setelah Proses Pembuatan Tablet

Campuran untuk pembuatan granul dengan komposisi sesuai Formula pada Tabel I, dihomogenkan dibantu dengan penggerusan pada suhu 90°C selanjutnya didinginkan pada suhu kamar. Granul diayak, dengan pengayak mesh 16 kemudian dilubrikasi dengan magnesium stearat 2% dan talk 1% dan dikempa menjadi tablet. Selanjutnya, tablet dihancurkan untuk pemeriksaan FTIR, Karl Fischer, dan DSC.

Tabel I. Formula tablet propranolol hidroklorida dengan matriks carna

Komposisi	Formula (mg)	
	I	II
<u>Granul :</u>		
Propranolol HCl	60	60
Carnauba Wax	34	170
Laktosa	246	110
<u>Pelicin / pelincir</u>		
Mg Stearat	3,5	3,5
Talk	7,0	7,0

Hasil Dan Pembahasan

Carnauba wax digunakan sebagai bahan penahan pelepasan bahan aktif pada kadar 10-50% sehingga dilakukan pengamatan proses granulasi peleburan terhadap sifat fisikokimia propranolol hidroklorida dengan carnauba wax pada kadar 10% dan 50% (Kibbe, 2000). Dari keseluruhan proses, secara fisikokimia ada tiga tahap yang rawan terhadap perubahan sifat kimia dan fisikokimia bahan aktif, yaitu proses pemanasan, pengecilan granul dengan penggilingan, dan pengempaan tablet dengan mesin tablet.

Profil penurunan kadar air akibat pemanasan pada Formula I dan II dengan akibat pemanasan pada suhu 95°C selama 30 menit diharapkan menjadi representasi dari proses pelepasan air selama proses granulasi

peleburan. Hasilnya menunjukkan bahwa semakin tinggi kadar laktosa pelepasan air semakin rendah dan kecepatannya lambat. Dengan demikian, semakin tinggi kadar laktosa, lamanya proses pemanasan semakin tidak berpengaruh terhadap kadar air. Hasilnya ditunjukkan pada Gambar 1 untuk Formula I dan Gambar 2 untuk Formula II.

Tabel II. Penurunan kadar air pada pemanasan suhu 95°C

waktu (menit)	Kadar air (%) Formula I	Kadar air (%) Formula II
0	3.72	2.34
5	3.70	2.03
10	3.68	1.72
15	3.67	1.40
20	3.66	1.17
25	3.66	1.05
30	3.65	0.97

Kedua kurva tersebut menunjukkan suatu pola pelepasan air yang hampir sama antara Formula I dan Formula II dengan kecepatan yang relatif lebih besar pada Formula II. Air yang terjebak pada bahan terdiri atas : air permukaan, air kapiler, dan air kristal. Air permukaan adalah air yang berada di permukaan dan rongga antar granul, paling mudah dibebaskan. Air kapiler adalah air yang terikat pada kapiler yang sempit dan lebih sukar dibebaskan, sedangkan air kristal adalah air yang terselip pada kisi-kisi kristal dan tidak terbebaskan saat pengeringan. Kandungan air yang tertitrasi oleh metode Karl Fischer mencakup keseluruhan jenis air tersebut.

Kandungan air akan berpengaruh terhadap sifat pembasahan, pengikatan, densitas, serta sifat kristal yang dapat diamati dengan perubahan pola DSC dan pola difraksi sinar-X (Swarbrick & Boylan, 1995). Keberadaan air permukaan dan kapiler dapat menggeser dan melebarkan puncak endotermik pada termogram DSC dan dapat mengubah spektrum FTIR. Keberadaan air kristal dapat menunjukkan perilaku *pseudo-polimorfisme* dengan memunculkan puncak endotermik pada termogram DSC dan menunjukkan puncak pada spektrum transmitans inframerah. Oleh karena itu, penetapan kadar air penting

Tabel III . Data hasil pengukuran DSC bahan baku

Formula	Bahan	Bahan baku		Tablet	
		Rentang puncak (°C)	Puncak (°C)	Rentang puncak (°C)	Puncak (°C)
I	Carnauba wax	71,5 – 86,9	84,3	71,9 – 86,2	83,2
	laktosa α monohidrat	125,7 - 152,6	(i) -	tidak jelas	(i) 135,6*
			(ii) 145,9	113,6 – 148,4	(ii) 142,5
	propranolol hidroklorida	160,2 – 168,0	163,8	154,7 - 164,1	161,0
	laktosa α anhidrat laktosa β anhidrat	200,4 – 222,1 226,8 – 266,7	217,5 240,2	175,1 - 220,2 tidak ada	197,3
II	Carnauba wax	71,5 – 86,9	84,3	69,7 – 87,1	84,1 142,9
	laktosa α monohidrat	125,7 - 152,6	145,9	139,9 – 151,7	160,6
	propranolol hidroklorida	160,2 – 168,0	163,8	tak teramati	193,7
	laktosa α anhidrat	200,4 – 222,1	217,5	172,6 – 220,4	
	laktosa β anhidrat	226,8 – 266,7	240,2	tidak ada	

Keterangan : * : puncak baru

dilakukan sebagai informasi awal karakteristik fisikokimia bahan dan sediaan (Parikh,1987, Krummen, 1993).

Analisis kualitatif struktur kimia dengan spektrofotometer FTIR dilakukan untuk mengamati kemungkinan terjadinya degradasi kimia (Parikh, 1997; Swarbrick & Boylan,1995; Watson, 2001). Tablet I dan II digerus halus menjadi serbuk halus agar dapat diperiksa secara FTIR dan dibandingkan dengan pemeriksaan FTIR campuran bahan baku sebelum diproses menjadi tablet. Pada spektrum serbuk tersebut tidak teramati penambahan puncak baru, sementara perubahan intensitas beberapa puncak menggambarkan perubahan komposisi dari campuran bahan sesuai komposisi dari campuran bahan penyusun tablet. Hasil ini menunjukkan bahwa proses pembuatan tablet secara granulasi peleburan tidak menyebabkan kerusakan struktur kimia bahan aktif dan tidak menunjukkan interaksi antar-eksipien.

Spektrum FTIR masing-masing bahan baku ditunjukkan pada Gambar 3 sedangkan spektrum FTIR campuran bahan baku tanpa proses ditunjukkan pada Gambar 4 dan campuran bahan baku yang dipanaskan tanpa proses granulasi dan pencetakan ditunjukkan pada gambar 5. Spektrum FTIR serbuk tablet formula I dan II yang telah dihancurkan ditunjukkan pada Gambar 6 dan 7.

Analisis termodinamika dengan *Differential Scanning Calorimetry* bertujuan untuk mendapatkan informasi tentang karakteristik kristal padatan dan kemungkinan terjadinya perubahan sifat fisika kristal. Pelebaran puncak DSC menunjukkan suatu ketidakteraturan kisi, sedangkan timbulnya puncak endotermik mengindikasikan terjadinya transisi bentuk kristal baru (*polimorfisme*) atau penambahan molekul air/solvat (*pseudo-polimorfisme*). Hasil pengukuran DSC terhadap bahan baku menunjukkan bahwa propranolol hidroklorida

memiliki 1 puncak endotermik yaitu pada 163,8°C; carnauba wax 1 puncak pada 84,3°C; dan laktosa 3 puncak pada 145,9; 217,5 ; dan 240,2°C. Literatur mencantumkan bahwa ada 3 bentuk laktosa, yaitu laktosa- α monohidrat, laktosa- α anhidrat, dan laktosa- β anhidrat (Kibbe, 2000). Laktosa- α monohidrat akan melepaskan air kristal pada suhu sekitar 120°C menjadi bentuk anhidrat dan kemudian melebur pada suhu sekitar 201 – 202°C dengan menunjukkan puncak endotermik pada suhu sekitar 150°C. Sedangkan bentuk α anhidrat akan melebur pada suhu sekitar 223°C dan bentuk β anhidrat melebur pada suhu \pm 252,2 (Kibbe, 2000). Berarti laktosa yang digunakan di dalam percobaan ini merupakan campuran laktosa bentuk α monohidrat, α anhidrat, dan β anhidrat.

Termogram hasil pengukuran DSC bahan baku tersebut dilampirkan pada Gambar 8. Hasil analisis DSC sediaan tablet Formula I dan II menghasilkan termogram seperti yang dicantumkan pada Gambar 9 dan 10. Pembacaan termogram pada Tabel III.

Dibandingkan termogram bahan baku, puncak endotermik dari termogram dari tablet I dan II yang dihancurkan tidak bergeser secara berarti sehingga tidak mengindikasikan suatu perubahan struktur fisik dan kimia kedua bahan tersebut (Krummen, 1993). Pergeseran puncak dan ketidak-tajaman puncak propranolol hidroklorida dan carnauba wax tersebut kemungkinan disebabkan oleh : (i) pengurangan kandungan air dari bahan-bahan akibat proses pemanasan, (ii) regangan akibat pencampuran dan (iii) terjadinya ketidakteraturan kisi. Ketiga kemungkinan tersebut tidak menyebabkan perubahan sifat fisikokimia yang berarti.

Berbeda dengan puncak endotermik propranolol hidroklorida dan carnauba wax yang hanya sedikit bergeser, puncak endotermik dari laktosa α monohidrat menunjukkan peningkatan titik mula puncak sebanyak lebih dari 10 satuan derajat sedangkan puncak laktosa β anhidrat tidak terbaca lagi, membentuk pola gabungan dengan puncak laktosa α anhidrat. Formula I menunjukkan puncak baru pada 135,6°C. Pada termogram Formula I, puncak laktosa ke dua bergeser dari 217,5°C ke 197,3 °C dan pada Formula II bergeser ke 193,7°C.

Perubahan tersebut menunjukkan bahwa proses pembuatan tablet menyebabkan terjadinya suatu ketidakteraturan kisi laktosa α yang mengarah kepada proses transisi bentuk monohidrat ke bentuk anhidrat. Menyatunya puncak laktosa β anhidrat diperkirakan karena laktosa β anhidrat telah mengalami transisi menjadi bentuk laktosa α anhidrat selama proses pembuatan tablet. Perubahan laktosa β anhidrat menjadi laktosa α anhidrat dan proses yang mengarah kepada transisi laktosa α monohidrat ke laktosa α anhidrat dapat menyebabkan laktosa semakin higroskopis karena bentuk α anhidrat berkecenderungan untuk membentuk monohidrat yang lebih stabil (Kibbe, 2000).

Hasil keseluruhan pemeriksaan FTIR dan DSC menunjukkan bahwa proses pembuatan tablet dengan tahap granulasi peleburan pada suhu \pm 90° C tidak menyebabkan perubahan struktur kimia dan fisika dari propranolol hidroklorida dan carnauba wax namun diperkirakan mengubah polimorf laktosa dari bentuk β anhidrat menjadi α anhidrat. Perubahan bentuk laktosa tersebut secara teoritis tidak menimbulkan permasalahan yang berarti, baik dari aspek farmasetika maupun farmakologis (Kibbe, 2000).

Kesimpulan dan Saran

Pembuatan tablet melalui tahap granulasi peleburan dengan pengikat carnauba wax dan pengisi laktosa tidak mengganggu kestabilan propranolol hidroklorida serta tidak menyebabkan interaksi antar bahan yang tidak diharapkan. Terjadi perubahan bentuk polimorf β anhidrat menjadi α anhidrat yang secara farmasetika maupun farmakologis tidak menimbulkan permasalahan yang berarti. Studi praformulasi penting dilakukan untuk memastikan kestabilan bahan aktif selama proses pembuatan sediaan, khususnya pada metode menggunakan panas dan energi mekanik.

Ucapan Terima Kasih

Disampaikan terima kasih kepada : Jurusan Farmasi Universitas Indonesia, Fakultas Farmasi Universitas Pancasila, PT Tempo Scan Pacific, Sentra Teknologi Polimer, serta Badan Tenaga Atom Nasional atas bantuan laboratorium.

Daftar Pustaka

- Kibbe, A.H., PhD. 2000. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 3rd ed. The Pharmaceutical Press. London : 252-5, 587-8.
- Krummen, G. 1993. *Stability Testing in the EC, Japan, and the USA*. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH. Stuttgart : 48 –55.
- Parikh, D.M. 1997. *Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology*. Marcel Dekker Inc. New York: 48,156, 194 – 198.
- Rowe, R.C. 1999. Molecules and Microscopy, Crystals and Chromatography Pharmaceutics in Action. *Pharmaceuticals Journal* **283** (7063) : 429 – 437.
- Swarbrick, J., Boylan, J.C. 1995. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. Marcel Dekker Inc. New York : 305 –324.
- Tiwari, S.P., Murthy, T.K., Pai, M.R., Mehta, P.R., and Chowdary, P.B. 2003. Controlled Release Formulation of Tramadol Hydrochloride Using Hydrophilic and Hydrophobic Matrix System. *PharmSciTech* **4** (3).
- Watson, D.G. *Pharmaceutical Analysis*. Churchill Livingstone. New York : 97 – 117.