

PREFORMULASI SEDIAAN LEPAS LAMBAT NATRIUM DIKLOFENAK DENGAN RESIN PENUKAR ION

(PREFORMULATION OF DICLOFENAC SODIUM SUSTAINED RELEASE BY ION EXCHANGER RESINE)

A.Karim Zulkarnain, Tedjo Yuwono, Sumarno
Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada Yogyakarta

ABSTRAK

Tujuan penelitian ini adalah untuk membuat preformulasi dari sediaan granul yang memiliki pelepasan obat lambat dengan bahan resin penukar ion.

Sediaan dibuat dalam bentuk kompleks obat-resin yaitu, bentuk kompleks penukar ion. Kompleks ini dibuat dengan mencampur larutan natrium diklofenak dalam air dengan dowex selama selama 12 jam. Setelah pencampuran kompleks obat-resin, dikeringkan pada suhu 40 °C selama 3 hari dalam oven, lalu dilakukan uji disolusi.

Uji disolusi dilakukan dengan menggunakan model uji disolusi USP XX yang dimodifikasi, sebagai medium disolusi digunakan dapar fosfat dengan pH 5,8; 6,8 dan pH 7,6 pada suhu 37 °C.

Jumlah obat yang lepas dalam medium disolusi ditentukan secara spektrofotometri. Jumlah obat yang terdisolusi dinyatakan dengan efisiensi disolusi selama 8 jam (DE_8 , %).

Hasil penelitian menunjukkan bahwa jumlah natrium diklofenak yang terdisolusi dari granul kompleks obat resin sangat lambat dan koefisien korelasi regresi linier antara obat yang lepas terhadap waktu dari kompleks obat-resin mempunyai harga yang tinggi mendekati satu. Makin tinggi pH medium maka makin tinggi pula jumlah obat yang dilepaskan dari sediaan granul.

Hasil penelitian ini disimpulkan bahwa kecepatan kompleks diklofenak-resin (1:5) terkontrol dengan baik, berdasarkan pada harga DE_8 (%) yang rendah serta profil disolusinya mengikuti orde nol, sehingga memiliki prioritas pertama untuk pembuatan sediaan lepas lambat.

Kata Kunci : lepas lambat, natrium diklofenak, resin penukar ion, granul

.ABSTRACT

The aim of the study was to find out a formula of granules giving a constant release of drug and also to search for the influence of pH on the drug release from the formula. One type of drug-resin complexes was used in this study ion exchanger the complex of diclofenac sodium and dowex.

After 12 hours mixing the drug-resin complex was dried at 40 °C in an oven for 3 days. Afterwards, they were granulated and sieved. The particle size used were 20-40 mesh. The granules were tested for the dissolution of diclofenac sodium from the granules. The dissolution experiments were performed in a modified model of USP XX and the dissolution media used were phosphate buffer with the pHs of 5,8; 6,8 and 7.6 and the temperature was maintained at 37 °C.

The amount of drug released in to the medium was assayed spectrophotometrically. The extent of dissolution was expressed as dissolution efficiency in 8 hours (DE_8 , %).

The results showed that the extent of dissolution of diclofenac sodium from the granules complexed with the resin were low. The correlation between the amount of drug release from the complex and time was linier with the highest coefficient correlation having the ratio of 1:5. The higher the pH values of the media, the higher the drug release from granules was.

The drug release from drug-resin complex was well controlled which may be used for making a sustained release dosage form.

Key Word : sustained release, diclofenac sodium, ion exchanger resin, granules

Kompleks obat tak larut yang berbentuk ikatan resin–obat, berdisosiasi dalam saluran pencernaan, adanya ion berlawanan yang sesuai, obat dilepas melarut dalam cairan pencernaan dan diabsorpsi secara cepat (Shargel dan Yu, 1985).

Ada beberapa sediaan komersial beredar di pasaran yang di buat lepas lambat dengan resin penukar ion berupa kompleks obat-resin (Borodkin dan Yunker, 1970).

Rancangan suatu sediaan obat, tidak lepas dari berbagai macam uji. Salah satu uji yang dilakukan untuk bentuk sediaan padat adalah uji disolusi *in vitro*. Uji disolusi *in vitro* ini mengukur laju dan jumlah pelarutan obat dalam suatu medium berair dengan adanya satu atau lebih bahan tambahan yang terkandung dalam produk obat (Shargel dan Yu, 1985).

METODOLOGI

Bahan

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah : natrium diklofenak derajat Farmasi, dowex I derajat analisis (E.Merck), NaOH derajat analisis (E.Merck), NaH₂PO₄ derajat analisis (E.Merck), Na₂HPO₄ derajat analisis (E. Merck), NaCl derajat analisis (E. Merck). Aquades (lab.FMIPA UGM), Aquabides derajat analisis (Kimia Farma).

Alat

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah : timbangan listrik (Inaba Seisa Kusho Ltd), oven (Memmert, GmbH-10-KG West Germany), alat disolusi (Erweka app) spektrofotometer UV-Vis (Shimadzu Type 210 A), *Waterbath* (ALB 1000 ED), alat-alat gelas, *magnetic stirrer* (Cold plate-COP-120 W,Ogawa Seiki Co.Ltd), pH meter (Hanna Instruments HI 8314).

Cara kerja

Dowex dikembangkan dengan cara merendam dalam aquabides sebanyak 10x jumlah resin selama 24 jam. Obat yang telah dilarutkan dalam aquabides dimasukkan dalam rendaman resin pada perbandingan obat –resin 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, dan 1:7 Campuran diaduk dengan alat pengaduk magnet pada suhu 27 °C, tiap jam kadar obat dalam larutan ditentukan sampai diperoleh kadar obat yang konstan (selama + 12 jam).

Campuran tersebut disaring dan fase resin dicuci dengan aquabides, dikeringkan dengan alat pengering oven suhu 40 °C selama 3 hari. Hasil pengeringan ini dilakukan uji disolusi pada pH 5,8; 6,8; dan 7,6

Sediaan granul kompleks obat-doweks dilakukan uji disolusi dengan alat disolusi menurut USP XX yang dimodifikasi dan digunakan pengaduk basket, dengan medium HCl pH 1,2 dan dapar fosfat pH 5,8; 6,8; dan 7,6 Kecepatan pengadukan 100 rpm pada suhu 37 °C ± 0,5 °C. Pengambilan sampel dilakukan pada jam ke 0,167; 0,333; 0,5; 1; 2; 3; 4; 5; 6; 7; dan ke-8, Selanjutnya kadar sampel ditentukan dengan spektrofotometer. Cairan yang diambil diganti dengan cairan medium yang sama volumenya sehingga volume medium tetap.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Proses pengikatan obat oleh doweks dapat dilihat pada gambar 1. Sediaan dibuat dengan mereaksikan doweks dengan natrium diklofenak. Proses reaksinya berlangsung sangat lambat. Hal ini disebabkan oleh sifat doweks yang tidak larut, walaupun resin ini merupakan resin anionic kuat. Keseimbangan terjadinya kompleks tercapai setelah 7-8 jam. Lambatnya reaksi doweks terutama dipengaruhi luas permukaan reaktan.

Karena doweks tidak larut, maka yang menjadi langkah penentu adalah kecepatan difusi molekul diklofenak untuk mencapai gugus fungsional dari doweks. Selain itu kecepatan pengadukan, konsentrasi reaktan, dan suhu berpengaruh pula.

Pengikatan oleh doweks untuk jumlah doweks yang lebih besar yaitu perbandingan obat :doweks 1:6 dan 1:7 lebih cepat dan sisa obat tidak terdeteksi dengan alat analisis yang digunakan . Karena jumlah obat tidak proposional (seimbang) secara kimia dengan jumlah dowex, maka dowex masih ada sisanya yang belum mengikat obat.

Lambat

Campuran obat dowex dengan perbandingan obat:dowex 1:3 dan 1:4, proses reaksinya sangat lambat. Bahkan selama proses 12 jam masih banyak obat yang belum berikatan dengan dowex. Hal ini terjadi karena jumlah obat berlebihan sehingga semua dowex sudah jenuh berikatan dengan obat dan obat masih banyak yang bebas dalam larutan.

Untuk sediaan obat:dowex 1:5 hasil reaksi selama 12 jam ternyata merupakan batas, semua obat dapat terikat oleh dowex. Berarti jumlah obat secara kimia setara dengan jumlah dowex. Reaksi pembentukan kompleks ini berlangsung selama 7 jam, karenanya sediaan obat:dowex 1:5 ini yang dipilih untuk percobaan disolusi lebih lanjut.

Gambar 1. Kecepatan interaksi obat-dowex pada medium air suhu 27 °C selama 12 jam di atas *cold plate* dan diaduk dengan *magnetic stirrer* pada 100 rpm dari A (obat dowex 1:3), B (Obat:dowex 1:4), C (Obat:Dowex 1:5), D (Obat:dowex1:6), dan E (Obat:dowex 1:7).

Hasil uji disolusi sediaan granul kompleks natrium diklofenak-dowex 1:5 dapat dilihat pada tabel I. Uji disolusi dengan medium uji pH 5,8; 6,8; dan 7,6 menunjukkan bahwa naiknya pH dapat meningkatkan jumlah disolusi natrium diklofenak. Naiknya pH dapat meningkatkan ion OH dan jumlah ion diklofenak makin besar sehingga lebih mudah larut dalam air. Naiknya kelarutan ini akan menyebabkan peningkatan disolusi diklofenak.

Tetapi peningkatan kecepatan disolusi atau pelepasan obat dari dowex tidak sebesar dengan naiknya kelarutan oleh naiknya 1,0 dan 1,8 unit pH dari 5,8 ke 6,8 dan dari 5,8 ke 7,6.

Hasil percobaan disolusi dalam pH lambung (pH 1,2) memperlihatkan bahwa obat sulit dideteksi dengan spektrofotometer UV, karena kadar obat yang terlarut kecil, sehingga kadar obat tidak terdeteksi dengan alat yang digunakan, maka penelitian dengan medium pH 1,2 ini tidak dilanjutkan. Diklofenak adalah asam sehingga dalam suasana asam tidak akan larut.

Kurva hubungan antara waktu dengan jumlah natrium diklofenak yang terdisolusi (Gambar 2).

Peningkatan nilai pH menunjukkan peningkatan disolusi natrium diklofenak dalam sediaan granul. Kejadian ini dapat disebabkan oleh disolusi obat yang dipengaruhi oleh faktor kelarutan obat, tipe sediaan, sifat kimia fisika obat dan pH medium disolusi yang digunakan.

Tabel I. Jumlah diklofenak yang terdisolusi pada waktu-waktu tertentu darisediaan granul kompleks obat-dowex yang mengandung 50 mg natrium diklofenak/sediaan.

t (jam)	Diklofenak yang terdisolusi (mg/sediaan)			
	pH 1,2	pH 5,8	pH 6,8	pH 7,6
0,167	-	0,32 ± 0,07	0,69 ± 0,06	0,83 ± 0,08
0,333	-	0,80 ± 0,06	1,05 ± 0,05	1,09 ± 0,07
0,5	-	1,54 ± 0,07	1,74 ± 0,06	2,03 ± 0,04
1	-	2,87 ± 0,03	2,99 ± 0,07	4,41 ± 0,11
2	-	3,84 ± 0,07	4,37 ± 0,10	5,92 ± 0,10
3	-	7,04 ± 0,08	7,94 ± 0,06	8,91 ± 0,12
4	-	10,38 ± 0,05	10,78 ± 0,05	11,83 ± 0,10
5	-	11,95 ± 0,06	11,71 ± 0,08	13,32 ± 0,05
6	-	13,54 ± 0,08	12,96 ± 0,09	14,70 ± 0,09
7	-	14,73 ± 0,11	14,28 ± 0,10	16,25 ± 0,20
8	-	15,79 ± 0,13	15,95 ± 0,10	17,69 ± 0,08

Harga dalam kurung merupakan simpangan bakunya

Gambar 2. Kurva hubungan antara waktu dan jumlah natrium diklofenak yang terdisolusi (5) dari sediaan granul hasil interaksi antara obat: dowex 1:5 dalam medium pH 5,6; 6,8 dan 7,6

Natrium diklofenak lebih mudah larut dalam suasana yang lebih alkalis dari pada suasana asam. Adanya peningkatan nilai pH yang berarti ion obat di dalam larutan, sehingga obat dalam granul yang ditembus media akan mudah larut, selanjutnya obat lebih mudah berdifusi ke medium uji disolusi. Hubungan antara pH dan kelarutan obat yang berupa asam lemah mengikuti persamaan:

$$\log \frac{St - So}{So} = pH - pKa \quad (3)$$

dengan St = kelarutan total dan So = kelarutan intrinsik

Lambat

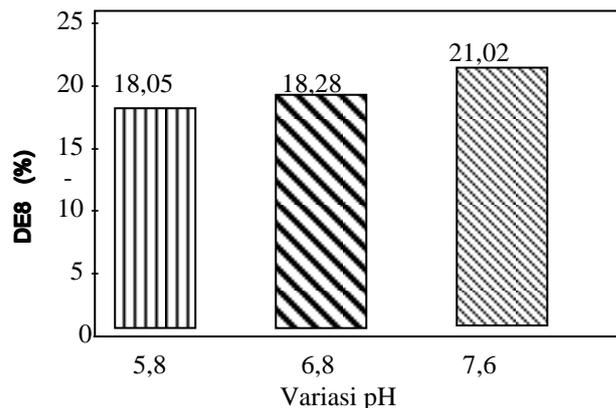
Jika pKa diklofenak 4,07 dapat dihitung kelarutan diklofenak pada berbagai pH. Pada pH 5,8; 6,8; dan 7,6 kelarutan diklofenak (S_t) berturut-turut meningkat menjadi 52,7; 536; dan 3387 kali lebih besar dari pada kelarutan intrinsiknya (S_o). Dari harga-harga ini dapat dilihat bahwa peningkatan kecepatan pelepasan obat oleh pengaruh pH pada gambar 2 tidak sebanding dengan peningkatan kelarutannya. Dengan demikian menunjukkan bahwa dowex memiliki kemampuan menghambat pelepasan diklofenak pada berbagai pH.

Tabel II. Jumlah natrium diklofenak yang terdisolusi dari sediaan obat-dowex 1:5 yang dinyatakan dalam DE_8 (%) pada masing-masing pH.

pH	DE_8	F_{hitung}	Keterangan
5,8	18,05	339,77	Beda bermakna
6,8	18,28		
7,6	21,02		

$$F_{tabel}(0,05; 2; 15) = 3,68$$

Data perhitungan efisiensi disolusi diuji disolusinya selama 8 jam (DE_8) untuk granul kompleks obat:dowex pada berbagai medium uji disolusi dapat dilihat pada gambar 3, hasil perhitungan analisis varian (anova) satu jalan terhadap data tersebut menunjukkan bahwa nilai DE_8 antara ketiga nilai pH berbeda bermakna yaitu F_{hitung} lebih besar dari F_{tabel} ($0,05; 2; 15 = 3,68$). Hasil anava jika dilanjutkan uji t dengan taraf kepercayaan 95% antar masing-masing pH menunjukkan perbedaan yang bermakna yaitu t_{hitung} lebih besar dari t_{tabel} ($0,05; 10 = 2,23$).



Gambar 3. Histogram DE_8 (%) Natrium diklofenak dari sediaan granul hasil interaksi obat-dowex yang didisolusi pada medium uji disolusi pH 5,8; 6,8; dan pH 7,6

Kenaikkan nilai pH yang berarti menambah jumlah kation dan gugus hidroksil dalam medium dapar. Penambahan jumlah kation dan gugus hidroksil dalam dapar akan membantu mempercepat reaksi balik kompleks-obat menjadi obat bebas + dowex. Kurva hubungan antara waktu dengan jumlah natrium diklofenak yang terdisolusi pada waktu-waktu tertentu seperti pada gambar 2 menunjukkan adanya hubungan linear. Lambatnya pelepasan obat/reaksi balik obat-resin sesuai dengan cara peningkatannya yang juga lambat yaitu diperlukan waktu antara 5 sampai 12 jam agar obat dapat bereaksi semua.

KESIMPULAN DAN SARAN

Kesimpulan

Kesetimbangan reaksi antara obat-dowex dalam antara air tercapai setelah 7 jam. Bentuk kompleks diklofenak-dowex dapat memperlambat pelepasan obat dari sediaan granul, peningkatan kecepatan pelepasan obat ternyata jauh lebih kecil dibanding peningkatan kelarutan diklofenaks oleh pengaruh pH medium,

sehingga harga DE_8 karena pengaruh variasi pH terhadap pelepasan diklofenak juga tidak sebanding dengan kelarutannya. DE_8 dalam pH 5,8; 6,8; dan 7,6 berturut-turut adalah 18,05; 18,25; dan 21,02%.

Hasil percobaan yang memiliki keteraturan pelepasan adalah kompleks obat-doweks 1:5 dan profil disolusinya mengikuti orde nol, sehingga sediaan ini memiliki prioritas pertama pada pembuatan sediaan lepas lambat.

Saran

Setelah diketahui bahwa doweks dapat memperlambat pelepasan natrium diklofenak, perlu dicari komponen tambahan dengan komposisi yang tepat agar diperoleh sediaan lepas lambat natrium diklofenak dengan efek yang optimum.

Percobaan lebih lanjut secara *in vivo* untuk memperoleh gambaran pelepasan obat yang sebenarnya sehingga dapat digambarkan korelasi *in vitro* dan *in vivo* dengan mempertimbangkan besarnya takaran muat dan takaran pemeliharaan yang didasarkan atas lama efek obat yang dikehendaki.

Penelitian lebih lanjut adalah perlu yaitu dengan bahan obat diklofenak atau obat yang berbeda dengan pendispersi yang sama untuk mengetahui pengaruh jenis bahan obat terhadap pola disolusi.

Ucapan terima kasih

Ucapan terima kasih disampaikan kepada Dekan Fakultas Farmasi UGM dan Direktur Pascasarjana yang telah membantu membiayai penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Ansel, H.C., 1989, *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi*, Ed. IV, 291-298, diterjemahkan oleh Farida Ibrahim, Universitas Indonesia Press, Jakarta.
- Borodkin, S., Yunker, M.H., 1970, Interaction of Amin & Drug with A Polycarboxylic Acid Ion-Exchange Resin, *J. Pharm. Sci.*, 59, 481-486.
- Fung, H.C. dan Kril, M.B., 1990, Influence of Hydrophobicity on The Ion Exchange Selectivity Coefficients For Aromatic Amines, *J. Pharm. Sci.*, 79, 440-443.
- Jenquin, M.R., Liebowitz, S.M., Sarabia, R.E., McGinity, J.W., 1990, Physical and Chemical Factors Influencing The Release of Drug From Acrylic Resin Films, *J. Pharm. Sci.*, 79, 881-916,
- Moldenhouer, M.G., Nairn, J.G., 1990, Formulation Parameter Affecting The Preparation and Properties of Microencapsulated Ion-Exchange Resin Containing Theophylline, *J. Pharm. Sci.*, 79, 659-666.
- Notari, R.E., 1980, *Biopharmaceutics and clinical Pharmacokinetics*, 3rd Ed., 152-159, Marcel Dekker Inc., New York
- Ragunatan, Y, Ansel, L, Hingsvark dan Bryant, W., 1981, Sustained Release Drug Delivery System I : Coated Ion-Exchange Resin System For Phenylpropanolamine and Other Drugs, *J. Pharm. Sci.*, 70, 379-384.
- Robinson, J.R., Iee, V.H., 1978, Drug Properties Influencing The Design of Sustained Or Controlled Release Drug Delivery System, in Robinson J.R.. (Ed), *Sustained Controlled Release Drug Delivery System*, 71-138, Marcel Dekker, New York
- Schlichting, D.A., 1962, Ion Exchange Resin Salts For Therapy I : Carbinoxamine, *J. Pharm. Sci.*, 51, 134.
- Shargel, L, Yu, A.B. C., 1985, *Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics*, 2nd Ed., 95-114, 465-477, Appleton-Century-Crofts, New York.
- Welling, P.G., Dobriska, M.D. 1987, *Dosing Considerations and Bioavailability Assesment of Controlled Drug Delivery system*, in control Drug Delivery, 2nd Ed., 632 -690, Marcel Dekker Inc., New York.