

## Formulasi dan Evaluasi Tablet Alprazolam 1 mg

Yuti Mutiawati<sup>2</sup>, Taofik Rusdiana<sup>1</sup>, Fitrileni<sup>2</sup>, Anis Khoirunisa<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Sumedang, Jawa Barat, Indonesia

<sup>2</sup>Unit Riset dan Pengembangan PT. Kimia Farma, Bandung, Jawa Barat, Indonesia

### Abstrak

Alprazolam merupakan obat golongan benzodiazepine yang digunakan untuk menangani gangguan anxietas jangka pendek, pengobatan gangguan kepanikan, dengan atau tanpa agoraphobia. Beberapa faktor dapat berpengaruh dalam kecepatan melarut obat dari sediaan tablet, yang berdampak pada ketersediaan hayatinya, antara lain ukuran kristal zat aktif, mekanisme dan kecepatan hancurnya tablet, metode granulasi, jenis dan jumlah penggranul, jenis, jumlah dan metode inkorporasi zat penghancur dan pelincir, proses dan formulasinya. Tujuan dari penelitian adalah menyiapkan dan mengevaluasi tablet alprazolam 1 mg, dengan metode granulasi basah, bahan pembantu yang digunakan adalah amilum maydis dan laktosa sebagai pengisi, Natrium lauril sulfat sebagai pengikat kelarutan, *sodium starch glycolat* sebagai penghancur, eritrosin CI 45430 sebagai pewarna, polivinil pirolidon K 30 sebagai pengikat dengan variasi konsentrasi, etanol 95% sebagai pembasah, talkum, silikon dioksida koloidal, dan magnesium stearat sebagai pelincir dan antilengket, pemeriksaan yang dilakukan terhadap massa granul: kadar air, waktu alir, sudut istirahat, kompresibilitas, distribusi ukuran partikel, dan dilakukan pemeriksaan sediaan tablet dan terhadap formula yang dipilih dilakukan uji disolusi terbanding dan uji bioekivalensi dibandingkan terhadap tablet innovator alprazolam 1 mg, dengan hasil memenuhi persyaratan.

**Kata kunci:** Alprazolam, uji bioekivalensi, uji disolusi terbanding

## Formulation and Evaluation of 1 mg Alprazolam Tablet

### Abstract

Alprazolam is benzodiazepines drug which used to manage short-term anxiety disorder, also used for the treatment of panic disorder, with or without agoraphobia. Many factors can affect drug dissolution rates from tablets, hence possibly drug bioavailability- including the crystal size of the drug, tablet disintegration mechanisms and rates, the method of granulation, type and amount of granulating agent employed, type, amount and method of incorporation of disintegrants and lubricants and other formulation and processing factors. The aim of the study was to prepare and evaluate alprazolam tablets with dosage strengths 1 mg, with wet granulation method, as an adjuvant used: corn starch and lactosa sebagai filler, sodium lauril sulfat as solubilizer, sodium starch glycolat as desintegrant, *Erytrocin CI 45430* as coloring, polivinyl pirolidon K 30 as binder with variatrimon concentration, ethanol 95% as wetting agent, talc, silicon dioksida coloidal and magnesium stearat as glidant and antiadherent, test for the granule are particle distribution, water content, angle of repose, bulk density, taped density, apparent density (compressibility), and test for the tablet dosage are description of tablet, wight uniformity, hardness, desintegration time, content uniformity, disolution, for the selected formula tested the comparison of disolution and bioequivalence to 1 mg Alprazolam tablet *innovator*, the results obtained, that the tablet alprazolam 1 mg, are meet the requirements.

**Keywords:** Alprazolam, bioequivalence test, dissolution comparison test

## Pendahuluan

Tablet merupakan bentuk sediaan yang paling banyak digunakan karena memiliki beberapa keuntungan, yaitu mudah dalam penggunaannya meskipun pasien orang tua dan anak-anak mengalami kesulitan dalam menelannya, bentuknya yang kompak dan mudah dalam proses produksinya.<sup>1</sup>

Kualitas sediaan farmasi tergantung pada beberapa faktor, meliputi kualitas dari bahan aktif dan juga bahan pembantu yang digunakan serta berkaitan dengan formula sediaan, teknologi proses produksi, kontrol kualitas, dan pengemasan sebagai jaminan efikasi, keamanan dan khasiat bagi suatu produk.<sup>2,3</sup>

Pemilihan bahan pembantu yang tepat dalam merancang formula dari tablet alprazolam 1 mg sangat diperlukan dengan menilai faktor manfaat dan ekonomis dari beberapa bahan pembantu yang digunakan, pada penelitian sebelumnya digunakan perbandingan bahan penghancur tablet alprazolam, seperti *cross carmelose*, *cross povidon*, dan natrium *starch glycolat*, dan hasilnya memenuhi syarat untuk ketiga zat penghancur,<sup>4</sup> pada penelitian ini sebagai zat penghancur dipilih *sodium starch glycolat*<sup>5</sup>, dan tiga variasi konsentrasi kollidon K 30.

Alprazolam mudah diabsorpsi di dalam saluran pencernaan. Konsentrasi plasma maksimum akan tercapai dalam waktu antara satu sampai dengan dua jam. Plasma

level adalah tingkat proporsional dengan dosis yang diberikan, dosis antara 0,3 mg sampai 3,0 mg, kadar puncak yang teramati antara 8,0 ng/mL hingga 37 ng/mL. Waktu paruh dari alprazolam adalah 11,2 jam (sekitar 6,3 jam hingga 26,9 jam) pada orang dewasa yang sehat. Alprazolam akan terikat pada protein serum sebanyak 80%, terutama pada serum albumin secara *in vitro*.<sup>6</sup>

## Metode

Bahan yang digunakan pada penelitian ini meliputi alprazolam (Centaur Chemical Private Limited, India), laktosa (Meggle, Germany), talkum (Osmanthus), eritrosin CI 45430 (Sensient Food Colors), aerosil (Cabot, USA), alkohol 95% (PT. Sumber Kita Indah), magnesium stearat (Faci Caraso, Italy), amilum maydis (Cerestar), *sodium starch glycolate* (Avebe, Holand), natrium lauril sulfat (Cognis), FDC Blue No. 1 (Sensient Food Colors), dan polivinil pirolidon K 30 (ISP Tch Inc).

Metode granulasi yang digunakan di dalam pembuatan tablet pada penelitian ini adalah metode granulasi basah. Metode tersebut dilakukan terhadap ketiga formula. Formula tablet alprazolam (F1, F2, dan F3) dapat dilihat pada Tabel 1. Formula yang terpilih selanjutnya dilakukan produksi skala pilot, evaluasi massa cetak, evaluasi sediaan tablet, uji disolusi terbanding, pengujian bioekivalensi.<sup>7</sup>

**Tabel 1** Formula Tablet Alprazolam 1 mg

Komponen	Formula per tablet			Skala pilot (kg)
	F1 (mg)	F2 (mg)	F3 (mg)	
Alprazolam	1,00	1,00	1,00	0,10
Laktosa	59,74	58,74	57,74	5,974
Amilum maydis	33,00	33,00	30,00	3,30
Natrium lauril sulfat	0,25	0,25	0,25	0,025
<i>Sodium starch glycolat</i>	2,00	2,00	2,00	0,20
Erythrocin CI 45430	0,005	0,005	0,005	0,50 g
<i>FDC blue No. 1</i>	0,005	0,005	0,005	0,50 g
Kollidon K 30	3,00	4,00	5,00	0,30
Alkohol 95%	0,03	0,03	0,03	3,00 L
<i>Sodium starch glycolat</i>	2,00	2,00	2,00	0,20
Aerosil	1,00	1,00	1,00	0,10
Talkum	0,50	0,50	0,50	0,05
Mg stearat	0,50	0,50	0,50	0,05

**Tabel 2** Distribusi Ukuran Partikel (Kumulatif)

Ukuran ayakan (mesh)	% Kumulatif		
	F1	F2	F3
18	1,60	1,65	1,72
30	39,50	40,00	41,00
45	17,80	17,50	17,00
60	15,50	15,52	15,72
80	10,50	10,45	9,71
100	5,30	5,20	5,00
120	1,30	1,20	1,25
170	1,90	1,85	1,91
Alas	6,50	6,63	6,69
Total	100,00	100,00	100,00

### Hasil

Ketiga formula tersebut dievaluasi massa cetak dan bentuk sediaan tablet. Pemeriksaan granul massa cetak meliputi, distribusi ukuran partikel, kadar air granul, dan sudut istirahat.

Hasil pengukuran distribusi ukuran partikel disajikan pada Tabel 2 dan 3. Rata-rata ukuran partikel dari ketiga formula adalah 312,6265–316,3099  $\mu$ .

Hasil ketiga formula untuk kadar air yang diperiksa dari beberapa titik (atas, tengah, dan bawah) adalah pada rentang 2–4%.

Parameter yang berpengaruh terhadap kompresibilitas adalah *bulk density*, *tapped density*, *compressibility*, dan *hausner ratio*.

Bentuk sediaan merupakan tablet *flat beveled edge*, berwarna ungu, dengan diameter 6,4–6,6 mm, dari ketiga formula diperoleh hasil yang paling cepat hancur adalah F1. Berdasarkan hal tersebut, pada formula F1 dilakukan pemeriksaan lengkap

**Tabel 3** Distribusi Ukuran Partikel (Ukuran Berat)

Ukuran ayakan (mesh)	Ukuran berat	Ukuran berat		
		F1	F2	F3
30/45 (470 $\mu$ )	19364	19575,5	20078,4	
45/60 (300 $\mu$ )	5340	5250	5100	
60/80 (213 $\mu$ )	3301,5	3305,76	3348,36	
80/100 (163 $\mu$ )	1711,5	1703,35	1582,73	
100/140 (127 $\mu$ )	673,1	660,4	635	
140/200 (90 $\mu$ )	873	871,2	886,5	
Total	31262,65	31365,21	31630,99	
d rata-rata ( $\mu$ )	312,6265	313,6521	316,3099	

(Tabel 4).

### Pembahasan

Salah satu evaluasi dari granul adalah kompresibilitas. Kompresibilitas yang baik dapat ditunjang oleh kadar air yang memenuhi persyaratan dari setiap formula, kandungan air akan berpengaruh terhadap aktivitas pengikat dalam formula, di mana nilai optimum kadar air akan memberikan kompresibilitas yang baik, bila terlalu kering, akan memberikan kerapuhan, *caping*, dan *laminating* dari tablet, dan bila granul masih lembab, dapat memberikan aliran yang buruk dan akan terjadi penempelan massa pada *punch* dan *dies*.<sup>8</sup>

Evaluasi selanjutnya adalah nilai sudut istirahat yang berkaitan dengan sifat alir granul, yang akan berpengaruh terhadap kualitas tablet, nilai yang baik untuk sudut istirahat adalah 25°–40°.<sup>9</sup> Hasil yang diperoleh sudah baik, yaitu 25°.

Tablet alprazolam 1 mg dan tablet

**Tabel 4** Spesifikasi Tablet Alprazolam 1 mg

No	Jenis pengujian	Persyaratan	Hasil
1	Pemerian tablet	Memenuhi	Memenuhi
2	Keseragaman Bobot	100,00 $\pm$ 10,00 mg	X20= 100,21, sd=1,97
3	Tebal	2,74–2,76 mm	X20= 2,75, sd= 0,03
4	Kekerasan	40–60 N	X5= 50,26, sd= 2,74
5	Kerapuhan	Maksimum 0,8%	0,09%
6	Waktu hancur	Maksimum 15 menit	2 menit 27 detik
7	Kadar Alprazolam	90,00–110,00 %	100,94%
8	Keseragaman kadar	85,00–115,00 %	X10= 100,94, sd= 2,34
9	Disolusi, 30 menit	Q $\geq$ 80%	99,98 %

**Tabel 5** Hasil Uji Disolusi Terbanding Tablet Alprazolam terhadap Tablet *Innovator*

Kondisi	F1	F2	Keterangan
	< 10%	(50–100)%	
Dapar pH 1,2	5,84	59,88	Memenuhi
Dapar pH 4,5	3,84	67,04	Memenuhi
Dapar pH 6,8	3,97	67,66	Memenuhi
Kesimpulan	Uji disolusi terbanding: similar		

*innovator* dibandingkan. Pengujian disolusi terbanding dilakukan dengan metode *basket* pada 100 rpm atau metode *paddle* pada 50 rpm dalam media pH 1,2 (larutan HCl), larutan pH 4,5 (dapar sitrat) dan pH 6,8 (dapar fosfat), waktu pengambilan sampel untuk produk obat lepas cepat yaitu 10, 15, 30, 45, dan 60 menit. Produk obat yang digunakan minimal 12 unit dosis, profil disolusi dibandingkan dengan menggunakan faktor kemiripan f2, yang dihitung dengan persamaan berikut:

$$f_2 = 50 \log \left( \frac{100}{\sqrt{1 + \frac{\sum_{t=1}^{t=n} [Rt - Tt]^2}{n}}}} \right)$$

Di mana  $R_t$  adalah presentasi kumulatif obat yang larut pada setiap waktu sampling dari produk pembandingan ( $R = \text{reference}$ ), dan  $T_t$  adalah presentasi kumulatif obat yang larut pada setiap waktu sampling dari produk uji ( $T = \text{test}$ ).

Nilai faktor kemiripan atau f2 (50–100) menunjukkan kesamaan atau ekuivalensi kedua kurva, yang berarti kemiripan profil disolusi dari kedua produk tersebut.

Karena produk “*copy*” dan juga produk pembandingan memiliki disolusi yang sangat

**Tabel 6** Farmakokinetika Tablet Alprazolam

Parameter farmakokinetika	90 CI (90%)	Mean (%)
Log $C_{\max}$	96,06–105,84	100,83
LogAUC <sub>0-t</sub>	97,30–108,52	102,76
LogAUC <sub>0-inf</sub>	96,98–120,09	107,92

cepat (>85% melarut dalam waktu kurang dari 15 menit dalam ketiga medium dengan metode uji disolusi yang dianjurkan), oleh karena itu perbandingan profil disolusi tidak diperlukan.<sup>10</sup>

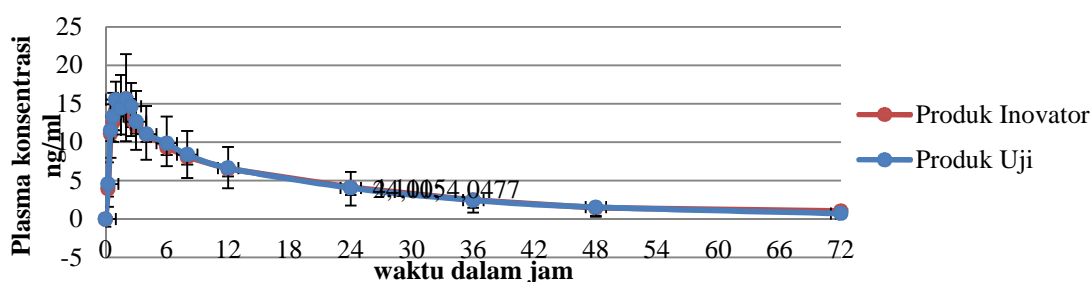
Ketersediaan hayati adalah persentasi dan kecepatan zat aktif dari suatu produk obat yang mencapai atau tersedia dalam sirkulasi sistemik dalam bentuk utuh atau aktif setelah pemberian produk obat tersebut, diukur dari kadarnya dalam darah terhadap waktu atau dari eksresinya dalam urine.<sup>10</sup>

Parameter farmakokinetika yang dinilai dalam studi adalah luas area di bawah kurva kadar terhadap waktu selama 72 jam (AUC<sub>0-t</sub>), luas area di bawah kurva kadar terhadap waktu sampai waktu tak terhingga (AUC<sub>0-inf</sub>), kadar puncak ( $C_{\max}$ ) dan waktu untuk mencapai kadar puncak ( $t_{\max}$ ) menggunakan rancangan menyilang, acak, tersamar tunggal, yang mengikutsertakan 13 subjek dewasa sehat, berumur antara 18–55 tahun, dan diberikan penjelasan mengenai metode penelitian.

Penelitian ini disetujui oleh Komisi Etik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia dan Badan Pengawas Obat dan Makanan RI. Subjek dipuasakan semalam dan keesokan harinya diberi 1 (satu) tablet alprazolam 1 mg (test) dan 1 (satu) tablet alprazolam 1 mg *innovator*, sampel darah

**Tabel 7** Farmakokinetika Tablet Alprazolam–Tablet *Innovator*

Parameter farmakokinetika	Tablet alprazolam(n=13)(mean ±SD)	Tablet <i>innovator</i> (n=13) (mean ± SD)
$C_{\max}$ (ng/mL)	17,32±5,34	17,20±5,38
AUC <sub>0-t</sub>	271,35±125,73	265,87±125,53
AUC <sub>0-inf</sub>	311,52±128,24	299,37±145,66
$T_{\max}$ (h)	1,52±0,70	1,56±0,55
$T_{1/2}$ (h)	23,75±15,70	20,01±8,92



**Gambar 1** Profil Rata-rata Konsentrasi Plasma

diambil pada jam, 0, 15, 30, 45 menit, 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 4; 6; 8; 12; 14; 36; 48 dan 72 jam setelah pemberian obat, setelah periode *wash out* selama 1 minggu, prosedur diulang dengan menggunakan obat lainnya. Kadar obat diukur menggunakan UPLC-MSMS tertera pada Tabel 6 dan Tabel 7.

### Simpulan

Berdasarkan hasil pengujian sediaan tablet alprazolam 1 mg, secara fisika dan kimia adalah memenuhi persyaratan. Uji disolusi terbanding yang dilakukan terhadap tablet alprazolam uji dan *innovator* adalah memenuhi persyaratan. F2 (50–100) menunjukkan kemiripan antara kedua sediaan tablet tersebut, begitu pula dengan uji ketersediaan hayati komparatif terhadap *innovator* adalah bioekivalen.

### Ucapan Terima Kasih

Ucapan terima kasih kepada PT. Kimia Farma Tbk. yang telah membantu penelitian ini.

### Daftar Pustaka

1. Thakur. Design and in vitro evaluation of fast disintegrating tablets of alprazolam. *International Journal of Pharmaceutical & Research Sciences (IJPRS)*. 2013;2.
2. Bumpas J, Betsch E. Exploratory study on active pharmaceutical ingredient manufacturing for essential medicines. Washington DC: The World Bank; 2009.
3. Ambore SM, Gangale AA, Gavit MM, Patil SG. Development of pharmaceutical excipient from *Vigna mungo* husk powder. *The Pharma Innovation*. 2013;2(10):26–36.
4. Thakur RR, Narwal S. Formulation and Evaluation of orally disintegrating tablet of niacinamide. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. 2012;3(3):292–302.
5. Shakar AAM, Razzak MSMI, Hossain MM, Arif MH, Reza MS. Effect of superdisintegrants on some physical attributes and release profile of paracetamol immediate release tablets. *Bangladesh Pharmaceutical Journal*. 2012;15(1):89–94.
6. Damle B, Tarabar S, Kuruganti U, Crownover P, Labadie RR. Bioequivalence of alprazolam sublingual tablet formulation and alprazolam immediate release tablet in healthy volunteers. *J Bioequiv Availab*. 2013;5(4):149–153.
7. PT. Kimia Farma. Bioequivalence study report. Pharma Metric Labs. PT. Kimia Farma; Jakarta, Indonesia; 2012 September.
8. Crouter A, Briens L. The Effect of moisture on the flowability of pharmaceutical excipients. *AAPS PharmSciTech*. 2014;15(1):65–74.
9. Yusuf H, Radjaram A, Setyawan D. Modifikasi pati singkong pregelatin sebagai bahan pembawa cetak

langsung. J. Penelit. Med. Eksakta.  
2008;7(1):31–47.

10. BPOM RI. Pedoman uji bioekivalensi.  
Jakarta: BPOM RI; 2005.