

## Coprocessed manitol-kalsium karbonat dengan teknik *spray drying* sebagai zat tambahan pada sediaan tablet

Wulan Anggraeni<sup>1,2</sup>, Saleh Wikarsa<sup>2</sup>, Rachmat Mauludin<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Jenderal Achmad Yani, Cimahi

<sup>2</sup>Sekolah Farmasi, Institut Teknologi Bandung

Corresponding author email : wulananggraeni14@gmail.com

### Abstrak

*Coprocessed* excipien merupakan teknik untuk meningkatkan fungsi excipien seperti kompaktilitas dan daya alir serbuk. Kalsium karbonat digunakan sebagai diluen yang bersifat basa yang mempunyai sifat kompaktilitas jelek, sedangkan Manitol merupakan material bersifat plastis dan telah dilaporkan dapat meningkatkan kekuatan dan kompaktilitas tablet. Tujuan penelitian ini adalah meningkatkan fungsionalitas kalsium karbonat melalui pencampuran dengan manitol secara *spray drying*. *Coprocessed* manitol-kalsium karbonat dibuat secara *spray drying* (SD-MC) dengan perbandingan 80:20; 60:40; 40:60; dan 20:80. Penetapan parameter proses *spray drying* dengan menggunakan konsentrasi larutan manitol 4%, 8% dan 12% pada suhu inlet 90°C sampai 110°C dan untuk *feed rate*, tekanan *air pump gauge*, *blower flow meter* dengan nilai berturut-turut 6 gram/menit, 1 kg/cm<sup>2</sup> dan 0,45 Nm<sup>3</sup>/menit. Serbuk SD-MC yang dihasilkan kemudian dievaluasi kompaktilitas serbuk, uji difraksi sinar-X, FTIR dan SEM. Proses yang menghasilkan rendemen paling tinggi diberikan pada konsentrasi larutan manitol 4% dan suhu inlet 110 °C. Nilai *tensile strength* SD-MC pada daya kompresi 9,81 kN paling besar diperoleh pada perbandingan 60:40 yaitu sebesar 1,93 MPa. Sementara itu, hasil uji analisis difraksi sinar X memberikan puncak-puncak yang sama dengan setiap puncak komponen penyusunnya (manitol dan kalsium karbonat) dan uji FTIR dari serbuk *coprocessed* tidak terjadi interaksi, serta morfologi yang ditunjukkan oleh SEM menunjukkan serbuk *spray dried* menghasilkan partikel sferis. Hasil penelitian ini dapat disimpulkan, SD-MC dengan perbandingan 60:40 memiliki kompaktilitas serbuk yang paling baik.

**Kata kunci:** kalsium karbonat, manitol, *coprocessed*, *spray drying*, kompaktilitas

### **Coprocessed manitol-calcium carbonate with spray drying technique as a excipient on dosage form of tablet**

### Abstract

*Coprocessed excipients are a technique for improving excipient functions such as compactability and flowability powder. Calcium carbonate is used as an alkaline diluent having a bad compactibility, while Mannitol is a plastic material and has been reported to increase the strength and compactability of the tablet. The purpose of this study was to improve the functionality of calcium carbonate by mixing mannitol with spray drying. Coprocessed mannitol-calcium carbonate is made spray drying (SD-MC) with a ratio of 80:20; 60:40; 40:60; and 20:80. Determination of spray drying process parameters using manitol solution concentration 4%, 8% and 12% at inlet temperature 90°C to 110°C and for feed rate, pump gauge water pressure, blower flow meter with respectively value 6 gram/min, 1 kg/cm<sup>2</sup> and 0,45 Nm<sup>3</sup>/min. The resulting SD-MC powder was then evaluated to include compactibility, X-ray diffraction, FTIR and SEM. The process that yields the highest yield is given at a solution manitol concentration of 4% and an inlet temperature of 110 ° C. The*

*value of tensile strength of SD-MC at compression power of 9,81 kN highest is obtained in comparison at 60:40 ratio that is 1,93 MPa. Meanwhile, the results of X-ray diffraction analysis test gave equal peaks with each peak component (mannitol and calcium carbonate) and FTIR test of coprocessed powder no interaction, and morphology shown by SEM showed spray dried powder to produce spherical particles. The results of this study can be concluded, SD-MC with 60:40 ratio has the best powder compactibility.*

**Keywords:** *calcium carbonate, mannitol, coprocessed, spray drying, compactibility*

## **Pendahuluan**

*Coprocessed* eksipien merupakan teknik yang bertujuan meningkatkan fungsi eksipien sehingga dihasilkan eksipien dengan karakteristik lebih baik dibandingkan fungsi awalnya dan telah banyak digunakan untuk tablet kempa langsung. Pada umumnya *coprocessed* eksipien berupa campuran eksipien yang bersifat *plastic-brittle* maupun *plastic-plastic*. Hal ini dapat mencegah *recovery* elastik yang terlalu lama selama kompresi, sehingga relaksasi stress dapat terjadi secara minimal (Katdare dan Chaubal, 2006). Sementara itu, metode pembuatan *coprocessed* eksipien telah banyak dilaporkan, salah satunya dengan teknik *spray drying*. Metode ini dipilih karena memberikan kontrol lebih presisi dan kemudahan dalam proses *scale-up*. Selain itu, penggunaan suhu tinggi pada metode *spray drying* dihasilkan partikel lebih porous, sferis serta terjadi peningkatan luas permukaan droplet yang mendukung terhadap peningkatan karakteristik partikel serbuk yang dihasilkan (Saha dan Shahiwala, 2009).

Kalsium karbonat digunakan sebagai pengisi dan *alkalizing agent* sediaan tablet dan kapsul (Rowe dkk, 2009). Dengan efeknya sebagai *alkalizing agent*, kalsium karbonat dapat meningkatkan kelarutan, disolusi serta bioavailabilitas dari beberapa obat diantaranya atorvastatin kalsium (Ahjel dan Lupuleasa, 2009; Alani dkk, 2005), aspirin (Javaid dan Cadwallader, 1972) dan naproxen (Paroha dkk, 2014). Namun sifat kompaktilitasnya yang jelek dapat mempengaruhi sifat tablet yang dihasilkan.

Manitol merupakan gula alkohol yang banyak digunakan sebagai *filler/binder* tablet (10-90%), sifat higroskopisnya rendah, serta

memberikan rasa manis dan sensasi dingin dalam mulut (Saha dan Shahiwala, 2009; Rowe dkk, 2009; Ohrem, 2013). Manitol merupakan eksipien bersifat plastis yang ditunjukkan dengan pengujian stres kompresi dan sifat morfologi permukaan (sifat kekasaran permukaan) yang telah dikemukakan oleh Narayan dan Hancock. Hasil penelitiannya, manitol memiliki nilai rasio stress kompresi sebesar 1,38 yang nilainya hampir sama dengan avicel pH 102 (1,31) yang merupakan eksipien bersifat plastis (Narayan dan Hancock, 2003). Dengan sifatnya tersebut, penelitian Okada, dkk., menggunakan manitol untuk meningkatkan kekerasan dari sediaan ODT (*orally disintegrating tablets*). Selain itu, Y. Gonnissen, dkk. telah mencoba melakukan *coprocessed* manitol dengan asetaminofen yang memiliki kompaktilitas yang jelek. Hasil penelitiannya dilaporkan *coprocessed* manitol dengan parasetamol dengan teknik *spray drying* menghasilkan *tensile strength* dan daya alir yang baik serta memiliki higroskopisitas yang rendah jika dibandingkan dengan hasil *coprocessed* asetaminofen dengan erythritol, laktosa, maltodekstrin (Gonnissen, Y., dkk, 2007).

Penelitian ini dilakukan pembentukan *coprocessed* manitol-kalsium karbonat dengan tujuan dapat meningkatkan kompaktilitas kalsium karbonat.

## **Metode**

**Bahan.** Kalsium karbonat (Brataco), mannitol (Brataco), air suling dan bahan lain yang digunakan dalam analisa.

**Alat.** *Spray dryer* (EYELA<sup>®</sup> *Spray Dryer* SD-1), Difraksi sinar X (Philips PW1710 BASED), Spektrometer inframerah (Shimadzu<sup>®</sup> IRAffinity-1), SEM (JEOL

JSM-6360LA), alat pencetak tablet hidrolik (Perkin Elmer), pengayak otomatis (Retsch\_AS 200), alat uji kekerasan tablet (Pharma test PTB 111), timbangan analitik (Mettler Toledo AG245), alat uji kelembapan (Mettler Toledo HB43-S), desikator, serta alat-alat gelas yang digunakan di laboratorium analitik.

**Penetapan Parameter Proses Spray Dryer.** Larutan manitol dalam air suling dengan konsentrasi 4%, 8%, 12%, dikeringkan pada suhu inlet 90°C atau 110°C dan parameter konstan untuk kecepatan alir umpan, tekanan *air pump gauge*, *blower flow meter* berturut-turut adalah 6 g/menit, 1 kg/cm<sup>2</sup>, 0,45 Nm<sup>3</sup>/menit. Sampel hasil *spray dried* dihitung rendemen dan kadar airnya.

**Pembuatan Coprocessed Manitol-Kalsium Karbonat.** Suspensi kalsium karbonat dan manitol dalam air suling dengan konsentrasi total padatan 4% dibuat dengan perbandingan seperti pada Tabel 1. Suspensi diaduk terlebih dahulu dengan *magnetic stirrer* selama 30 menit kemudian dikeringkan pada suhu inlet 110°C, *feed rate* 6 gram/menit, kecepatan pengadukan sampel 300 rpm, tekanan *air pump gauge* 1 kg/cm<sup>2</sup> dan *blower flow meter* 0,45 Nm<sup>3</sup>/menit. Serbuk kering hasil *spray dried* dikumpulkan dan disimpan dalam desikator untuk selanjutnya dilakukan karakterisasi dan evaluasi serbuk.

Tabel 1. Perbandingan *coprocessed* manitol-kalsium karbonat

Eksipien	Konsentrasi <i>Coprocessed</i> (% b/b) SD-MC			
	80	60	40	20
Manitol	80	60	40	20
Kalsium Karbonat	20	40	60	80

**Uji Pengempaan Eksipien.** Manitol, kalsium karbonat, campuran fisik, dan serbuk *coprocessed* manitol-kalsium karbonat dengan berbagai perbandingan berat dikempa menjadi tablet dengan bobot 500 mg per tablet. Tekanan kompresi pada saat pencetakan diatur dalam rentang 9,81 – 39,24 kN. Tablet yang dihasilkan disimpan dalam desikator selama 24 jam. Tablet selanjutnya diukur diameter, tebal dan

kekerasannya untuk menentukan nilai *tensile strength*.

**Uji Difraksi Sinar X.** Penentuan spektrum difraksi sinar-X terhadap kalsium karbonat, manitol, campuran fisik dan hasil *coprocessed* dengan menggunakan difraktometer (Philips PW1710 BASED).

**Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FTIR).** Dilakukan untuk mengetahui adakah perubahan gugus fungsi pada serbuk *coprocessed*. Sejumlah sampel digerus dengan KBr hingga homogen dan dimasukkan dalam wadah berbentuk cakram untuk membentuk pelet. Pemeriksaan dilakukan pada bilangan gelombang 4000-400 cm<sup>-1</sup>

**Scanning Electron Microscope (SEM).** Sampel ditempelkan pada *plate* dengan *carbon tape* lalu dimasukkan dalam chamber dan di vakum. Setelah kondisi vakum tercapai, elektron ditembakkan pada sampel dan dilakukan pengamatan sampel pada beberapa pembesaran.

## Hasil Dan Pembahasan

Penetapan parameter proses *spray dryer* dilakukan untuk melihat pengaruh konsentrasi manitol dan suhu inlet terhadap rendemen serbuk yang dihasilkan. Rendemen yang dihasilkan pada suhu inlet 110°C relatif lebih besar, hal ini dimungkinkan energi panas mencukupi untuk pengeringan droplet sehingga serbuk tidak banyak menempel pada dinding cyclone. Rendemen hasil penetapan parameter proses ditampilkan pada Tabel 2.

Tabel 2. Rendemen hasil penetapan parameter proses *spray dryer*

Suhu (°C)	Konsentrasi (% b/b)		
	4	8	12
90	61,78	59,78	46,17
110	63,85	61,75	60,91

Rendemen serbuk SD-MC yang dihasilkan pada perbandingan 80:20; 60:40; 40:60 dan 20:40 berturut-turut adalah 60,42%; 62,92%; 66,46%, dan 66,01% dengan nilai kadar air 0,09-0,2% (Tabel 3). Peningkatan rasio kalsium karbonat dalam campuran serbuk, menyebabkan peningkatan

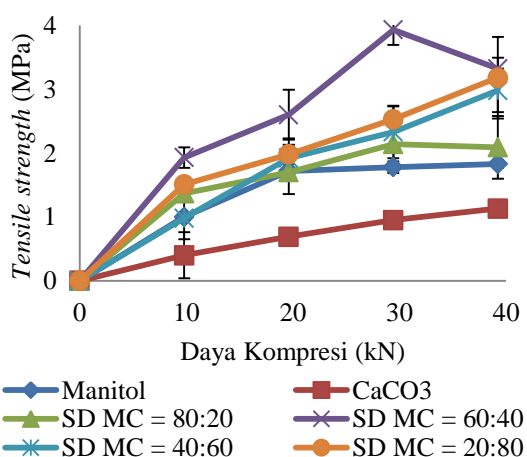
rendemen serbuk kering, hal ini dimungkinkan karena sifat adsorpsi kalsium karbonat.

Tabel 3. Hasil *spray dried* manitol-kalsium karbonat

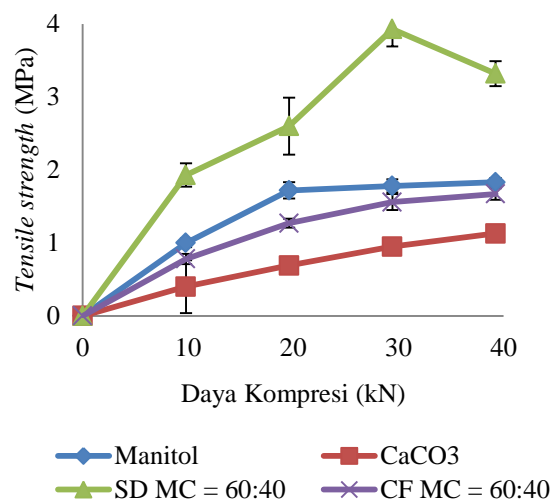
Sampel	Suhu Inlet (°C)*	R (%)	KA (%)
MC 80:20	103 – 112	60,42	0,2
MC 60:40	103 – 105	62,92	0,2
MC 40:60	105 – 110	66,46	0,18
MC 20:80	101 – 109	66,01	0,09

Keterangan : R (rendemen serbuk); KA (kadar air)

Hasil uji kompaktilitas serbuk, serbuk *spray dried* dengan pemberian daya kompresi 9,81 kN untuk masing-masing SD-MC 80:20; 60:40; 40:60 dan 20:80 berturut-turut adalah 1,37 MPa; 1,93 MPa; 0,98 MPa; dan 1,51 MPa. Nilai *tensile strength* lebih dari 1 MPa dapat membentuk tablet yang baik (Qiu dan Liu, 2009). SD-MC 60:40 memiliki *tensile strength* yang baik, dengan daya kompresi minimal, serbuk telah menjadi kompak (Gambar 1). Berbeda dengan CF-MC 60:40 nilai *tensile strength* 0,78 MPa pada daya kompresi 9,81 kN. Dari hasil uji dapat disimpulkan CF-MC 60:40 terjadi peningkatan kompaktilitas kalsium karbonat dengan rasio manitol lebih banyak (Gambar 2), sedangkan metode *spray dried* dapat meningkatkan kompaktilitas serbuk dibandingkan dengan campuran fisik.

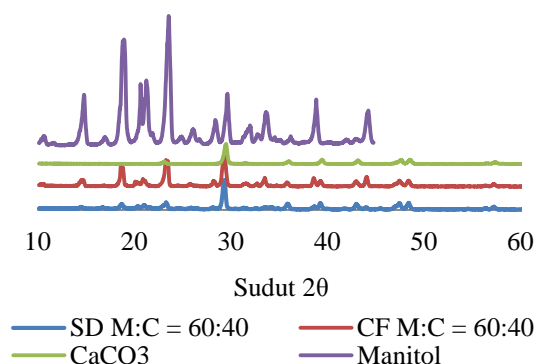


Gambar 1. Kurva hubungan *tensile strength* dengan daya kompresi serbuk *spray dried*



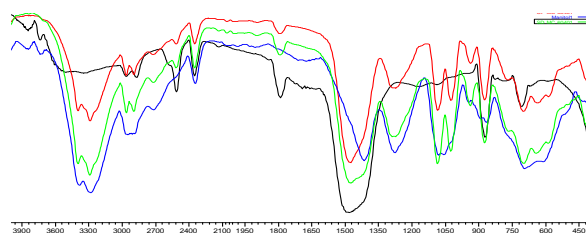
Gambar 2. Perbandingan *tensile strength* serbuk SD-MC 60:40 dengan campuran fisiknya

Pada hasil difraktogram, puncak manitol ada pada sudut 14,84°; 18,775°; 23,61°; 29,68°. Hal ini dimungkinkan bahan baku manitol bentuk β. Puncak kalsium karbonat bentuk kalsit muncul pada sudut 29,4°; 36,1°; 39,4° (Gopi dan Subramanian, 2013). Sama seperti difraktogram kalsium karbonat yang digunakan, kemunculan puncak pada sudut 29,55°; 39,485°; 48,63°. Hasil *spray dried* menunjukkan pola difraktogram yang sama dengan komponen penyusunnya, namun intensitas yang lebih rendah dibanding dengan campuran fisiknya (Gambar 3). Hal ini menunjukkan tidak terjadinya interaksi antara kedua komponen penyusun dalam *coprocessed* manitol-kalsium karbonat dengan *spray drying*.



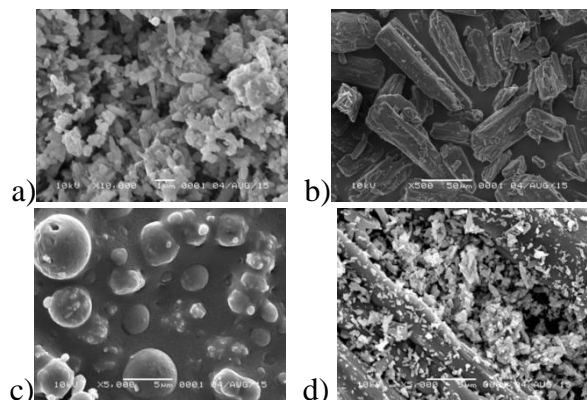
Gambar 3. Difraktogram serbuk *spray dried* dan eksipien penyusunnya

Gambar 4 menunjukkan adanya gugus-gugus spesifik pada SD-MC 60:40 yang tidak berbeda dengan campuran fisiknya. Gugus -OH dari manitol muncul pada bilangan gelombang sekitar  $3394,72\text{ cm}^{-1}$  dengan pita lebar. Gugus -C=O dari kalsium karbonat muncul pada bilangan gelombang  $1789\text{ cm}^{-1}$ . Hasil FTIR dari serbuk *spray dried* menunjukkan pola yang sama dengan bahan penyusunnya. Hal ini kemungkinan tidak terjadi interaksi antara manitol dengan kalsium karbonat.



Gambar 4. Spektrum FTIR  $\text{CaCO}_3$  (—), Manitol (—), CF-MC (—), SD-MC (—)

Fotomikrograf SEM (Gambar 5) menunjukkan manitol mempunyai habit kristal jarum panjang sedangkan kalsium karbonat dengan bentuk iregular. Serbuk hasil *spray dried* menunjukkan morfologi yang berbeda dengan campuran fisiknya, berupa partikel sferis terdistribusi dalam manitol. Keseragaman ukuran partikel hasil *spray dried* lebih tinggi dibandingkan dengan campuran fisiknya. Bentuk dan ukuran partikel serbuk *spray dried* dapat menggambarkan mengapa SD-MC 60:40 memiliki kompartibilitas yang baik.



Gambar 5. Fotomikrograf SEM (a)  $\text{CaCO}_3$ ; (b) Manitol; (c) SD-MC; (d). CF-MC

## Kesimpulan

Serbuk *spray dried* yang dihasilkan memiliki kompartibilitas yang baik dengan morfologi yang sferis. Sementara itu proses *spray drying* tidak menyebabkan perubahan bentuk kristal dan tidak terjadi interaksi antara manitol-kalsium karbonat.

## Ucapan Terimakasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Lembaga Penelitian dan Pengabdian Masyarakat (LPPM) Universitas Jenderal Achmad Yani (UNJANI) yang telah mendukung penelitian ini melalui Hibah Penelitian Kompetisi.

## Daftar Pustaka

- Ahjel, S. W., & Lupuleasa, D., Enhancement of Solubility and Dissolution Rate of Different Forms of Atorvastatin Calcium in Direct Compression Tablet Formulas. *Farmacia*, 57 (3), (2009), 290 - 300.
- Alani, L., Khan, S., MacNeil, T., & Muhammad, N., Paten No. US 2005/0107446 A1. United States, 2005.
- Gonnissen, Y., J.P. Remon, & C. Vervaet., Development of Directly Compressible Powders via Co-spray Drying. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, (2007), 220 - 226.
- Gopi, S., & Subramanian, V., Anomalous transformation of calcite to vaterite: Significance of HEDTA on crystallization behavior and polymorphism at elevated temperatures. *Indian Journal of Chemistry*, 52A, (2013), 342 - 349
- Javaid, K. A., & Cadwallader, D., Dissolution of Aspirin from Tablets Containing Various Buffering Agent. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, (1972), 1370 - 1373.
- Katdare, A., & Chaubal, M., Excipient Development For Pharmaceutical Biotechnology, and Drug Delivery Systems. Dalam S. K. Piyush Gupta, Improved Excipient Functionality by Coprocessing. New York: Informa Healthcare, (2006), 109-123.
- Narayan, P., & Hancock, B., The Relationship Between the Particle

- Properties, Mechanical Behavior, and Surface Roughness of Some Pharmaceutical Excipient Compacts. *Materials Science and Engineering*, (2003), 24 - 36.
- Ohrem, H., Eva, S., Adela, K., & Roberto, O., Why is mannitol becoming more and more popular as a pharmaceutical excipient in solid dosage forms? *Pharmaceutical Development and Technology*, (2013), 1-6.
- Paroha, S., Dubey, R. D., & Mallick, S., Interaction of Naproxen with Calcium Carbonate : Physicochemical Characterization and In Vitro Drug Release Studies. *Quim, Nova*, 37 (1), (2014), 81 - 84.
- Qiu, Y., & Liu, L., Developing Solid Oral Dosage Forms - Pharmaceutical Theory and Practice. Dalam P. J. Gregory E. Amidon, Particle, Powder, and Compact Characterization, (2009), 163-183. United States of America: Academic Press is.
- Rowe, R. C., Sheskey, P., & Quinn, M.,: Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th ed. UK, USA: Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association, 2009.
- Saha, S., & Shahiwala, A., Multifunctional Coprocessed Excipients for Improved Tableting Performance. *Expert Opinion Drug Delivery-Informa Healthcare*, (2009), 197 - 208