

BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

A. HASIL

1. Pembuatan Tablet Mengapung Verapamil HCl

Berdasarkan hasil uji formula pendahuluan (Lampiran 9), maka dipilih lima formula untuk dibandingkan kualitasnya, seperti terlihat pada Tabel 1. Semua tablet dibuat dengan menggunakan metode granulasi basah dengan bobot masing-masing sekitar 700 mg.

2. Kurva Kalibrasi Verapamil HCl

a. Pembuatan Kurva Serapan Verapamil HCl

Pembuatan kurva serapan verapamil HCl di dalam medium aquades dan HCl 0,1 N menunjukkan panjang gelombang maksimum pada 278 nm. Kurva serapan verapamil HCl di dalam medium air dan HCl 0,1 N dapat dilihat pada Gambar 5 dan 6.

b. Pembuatan Kurva Kalibrasi Verapamil HCl dalam Medium Air

Persamaan kurva kalibrasi verapamil HCl yang didapatkan berdasarkan pengamatan adalah sebagai berikut:

- Dalam medium air : $y = 0.01168 x - 0.0123$ dan $r = 0,9997$

Hasil lengkap dapat dilihat pada Tabel 6 serta Gambar 7.

c. Pembuatan Kurva Kalibrasi Verapamil HCl dalam Medium HCl 0,1 N

Persamaan kurva kalibrasi verapamil HCl yang didapatkan berdasarkan pengamatan adalah sebagai berikut:

- Dalam medium HCl 0,1 N : $y = 0.01176 x + 0.00717$ dan $r = 0,9998$

Hasil lengkap dapat dilihat pada Tabel 7 serta Gambar 8.

3. Evaluasi Massa Tablet (granul)

a. Indeks Kompresibilitas

Hasil data indeks kompresibilitas dapat dilihat pada Tabel 8 dan Gambar 9.

b. Laju Alir dan Sudut Reposa

Hasil data laju alir dan sudut reposa dapat dilihat pada Tabel 8 dan Gambar 9.

4. Evaluasi Sediaan Tablet

a. Penampilan Fisik

Setelah massa granul dicetak menjadi tablet, diperoleh tablet dengan bentuk silinder pipih dan memiliki permukaan yang agak kasar. Dari lima formula tablet yang dihasilkan memiliki warna yang berbeda-beda mulai dari putih sampai putih dengan bercak kecoklatan. Gambar tablet dari kelima formula tersebut dapat dilihat pada Gambar 10.

b. Uji Kandungan Obat

Hasil uji kandungan obat dapat dilihat pada Tabel 9.

c. Keseragaman Ukuran

Tablet-tablet dari kelima formula tersebut memiliki diameter yang seragam yaitu 13,3 mm dengan ketebalan berkisar antara 4,5 – 5,4 mm. Hasil keseragaman ukuran dapat dilihat pada Tabel 10 dan 11 serta Gambar 11.

d. Keseragaman Bobot

Seluruh formula tablet yang dihasilkan memiliki bobot yang relatif seragam yaitu berkisar antara 695 – 718 mg. Hasil lebih lengkap dapat dilihat pada Tabel 12.

e. Kekerasan Tablet

Tablet yang dihasilkan memiliki kekerasan sekitar 4,17 – 8,46 kP. Hasil yang lebih lengkap dari kekerasan tablet dari kelima formula dapat dilihat pada Tabel 13 dan Gambar 12.

f. Keregasan tablet

Tablet dari kelima formula yang dihasilkan memiliki keregasan sekitar 0,07 – 0,69%. Hasil yang lebih lengkap dapat dilihat pada Gambar 9.

f. Uji Keterapungan (*Buoyancy Test*)

Waktu mengapung (*floating lag time*) dari kelima formula tersebut adalah 1 detik untuk formula II dan formula V, $2,5 \pm 1,06$ detik untuk formula I, formula IV $3,5 \pm 0,35$ detik, dan $10,5 \pm 1,76$ detik untuk formula III. Dari kelima formula tersebut masing-masing memiliki kemampuan mengapung lebih dari 24 jam. Hasil yang lebih lengkap dapat dilihat pada Tabel 15 dan Gambar 14.

g. Uji Daya Mengembang (*swelling test*)

Daya mengembang dari masing-masing formula setelah 8 jam berbeda-beda. Kemampuan mengembang yang paling kecil yaitu pada tablet formula V dan kemampuan mengembang paling besar adalah formula IV. Kurva indeks kemampuan mengembang dapat dilihat pada Tabel 16 dan perbandingan tablet sebelum dan sesudah mengembang dapat dilihat pada Gambar 15.

h. Uji Disolusi

Hasil data uji disolusi dari kelima formula dapat dilihat pada Tabel 14, Gambar 17 dan 18.

B. PEMBAHASAN

1. Pembuatan tablet mengapung verapamil HCl

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui kemampuan pragelatinisasi pati singkong suksinat (PPSS), yang merupakan hasil modifikasi pati

singkong secara fisika dan kimia sebagai matriks dalam sediaan tablet mengapung. Dalam pembuatan tablet mengapung tersebut, dilakukan beberapa uji formula pendahuluan untuk mendapatkan konsentrasi PPSS yang tepat sehingga mampu menghasilkan sediaan tablet yang memiliki *floating lag time* yang paling cepat. Pada uji pendahuluan, juga dilakukan pembuatan tablet mengapung yang hanya memanfaatkan eksipien PPSS sebagai pembentuk matriks dengan atau tanpa pembentuk gas. Dari evaluasi hasil uji pendahuluan ini, tablet mengapung yang hanya memanfaatkan PPSS saja sebagai matriks dengan atau tanpa pembentuk gas tidak mampu mengapung di dalam medium HCl 0,1 N, hanya mampu mengembang kemudian tererosi sedikit demi sedikit dan akhirnya hancur.

Penggunaan PPSS sebagai matriks tunggal dalam tablet dengan metode granulasi basah, yang menggunakan pengikat larutan PVP 3% sangatlah susah dilakukan. Hal itu dikarenakan PPSS tidak dapat digranulasi dengan menggunakan pengikat tersebut, sehingga tidak dapat membentuk suatu granul. Akan tetapi penggunaan PPSS yang dikombinasi dengan HPMC atau natrium alginat dalam pembuatan tablet mengapung ternyata dapat menggunakan larutan PVP 3% sebagai pengikat.

Pada pembuatan tablet mengapung ini digunakan sistem *effervescent* natrium bikarbonat. Hal itu dikarenakan baik PPSS, natrium alginat, maupun HPMC yang digunakan sebagai matriks tidak mampu mengapung saat kontak dengan HCl 0,1 N. Penambahan natrium bikarbonat dalam formula dimaksudkan agar natrium bikarbonat ini bereaksi dengan asam lambung

(HCl) sehingga menghasilkan gas CO_2 yang akan terperangkap dalam matriks tablet, kemudian tablet akan mengembang dan densitasnya menurun. Akhirnya tablet mampu mengapung.

Pada uji pendahuluan berikutnya dilakukan kombinasi antara PPSS dengan HPMC maupun PPSS dengan natrium alginat. Penggunaan kombinasi ini bertujuan untuk mendapatkan sediaan tablet yang mampu mengapung dengan segera ketika kontak dengan HCl 0,1 N dan mampu bertahan sampai waktu yang diinginkan.

Kombinasi yang dipilih adalah HPMC dengan viskositas 4000 cps dan natrium alginat, karena selain diharapkan tablet mampu mengapung, juga mampu mengendalikan laju pelepasan obat di dalam lambung. HPMC dan natrium alginat juga biasa digunakan dalam sediaan obat dengan sistem pelepasan yang terkendali. Sediaan mengapung dengan memanfaatkan natrium alginat telah diperkenalkan sejak tahun 1980an (16). Natrium alginat memiliki beberapa keuntungan dalam penggunaannya, diantaranya adalah merupakan sumber kekayaan laut yang sangat melimpah terdapat di perairan Indonesia, bersifat biokompatibel, serta degradasinya menghasilkan buangan yang tidak berbahaya (16).

2. Evaluasi Tablet Mengapung Verapamil HCl

a. Evaluasi granul

Berdasarkan tabel kategori indeks kompresibilitas (Tabel 2), granul pada formula IV dan V mempunyai sifat aliran yang baik. Sedangkan pada

formula I, II, dan III mempunyai sifat aliran yang sedang (Tabel 8 dan Gambar 9). Hal itu kemungkinan dikarenakan granul pada formula IV dan V memiliki kelembaban yang lebih rendah bila dibandingkan dengan formula I, II, dan III.

Apabila dilihat dari laju alirnya (Tabel 8 dan Gambar 9), maka dapat dikatakan bahwa semua granul yang dihasilkan baik formula I, II, III, IV, dan V memiliki laju aliran yang buruk. Hal itu kemungkinan dikarenakan oleh ukuran granul yang kurang homogen setelah adanya penambahan Mg stearat, talk, dan natirum bikarbonat yang berupa serbuk halus (*finer*). Laju alirnya berkisar antara 3,1 - 6,1 gram/detik. Laju alir suatu granul atau massa tablet dikatakan baik apabila 100 gram granul mampu mengalir dalam waktu tidak lebih dari 10 detik (13).

Kelembaban yang masih diperbolehkan dari suatu granul massa tablet adalah tidak boleh lebih dari 5%. Hal itu dikarenakan kelembaban yang tinggi dapat mengakibatkan granul sukar mengalir sehingga ukuran tablet yang dihasilkan tidak seragam baik bobot, ketebalan maupun diameternya. Selain itu, semakin tinggi kelembaban suatu granul massa tablet juga dapat menyebabkan terjadinya penempelan di dalam *punch* atau *die* dari cetakan tablet.

Dari kelima formula dalam penelitian ini, diketahui bahwa kelembaban granul yang paling rendah adalah massa granul formula V (3,47%) sehingga mampu menghasilkan ketebalan dan diameter tablet yang seragam yaitu 5,0 mm dan 13,3 mm (Tabel 10). Sedangkan kelembaban yang tertinggi adalah pada formula I yaitu 4,28% sehingga ukuran tebal tablet yang dihasilkan pun

kurang seragam meskipun memiliki ukuran diameter yang seragam (13,3 mm).

b. Evaluasi Umum Tablet

Semua tablet yang dihasilkan dari kelima formula memiliki bentuk silinder pipih dengan permukaan yang agak kasar serta berdiameter 13,3 mm (Tabel 11). Warna tablet dari kelima formula berbeda-beda, tergantung dari kombinasi yang digunakan dan tergantung konsentrasi PPSS yang digunakan. Tablet yang menggunakan matriks PPSS : natrium alginat (50:50) memiliki warna lebih putih, karena warnanya lebih didominasi oleh warna natrium alginat yang berwarna putih meskipun dengan perbandingan konsentrasi yang sama.

Tablet pada formula V yaitu PPSS : HPMC (50 : 50) memiliki warna yang cenderung sama dengan formula I, karena warna tablet lebih didominasi oleh HPMC meskipun perbandingan konsentrasi PPSS dengan HPMC nya sama. Untuk formula-formula lain, seperti pada formula II, III, IV warnanya cenderung lebih didominasi oleh PPSS, karena konsentrasi PPSS yang digunakan juga semakin besar. Warna yang dihasilkan yaitu cenderung berwarna krem kecoklatan dan warnanya tidak merata. Warna-warna yang tidak merata itu, bisa disebabkan oleh banyaknya *fines* yang cukup besar yang berasal dari pembentuk gas natrium bikarbonat, Mg stearat dan talk yang ditambahkan.

Dilihat dari keseragaman bentuk dan ukuran, tablet semua formula memenuhi persyaratan keseragaman ukuran, yaitu diameter tablet tidak kurang dari $1\frac{1}{3}$ dan tidak lebih dari 3 kali tebal tablet. Semua tablet dari kelima formula tersebut juga memenuhi keseragaman bobot, yaitu tidak ada satu tablet pun yang bobotnya menyimpang lebih dari 5% dari bobot rata-rata tablet (Tabel 12).

Dalam penelitian ini kekerasan tablet masing-masing formula dikontrol sama yaitu sekitar 7 kP agar kekerasan tidak mempengaruhi disolusi obat dari tablet, namun harga kekerasan yang dihasilkan tidak persis sama (Tabel 13). Hal itu kemungkinan disebabkan oleh perbedaan konsentrasi PPSS dan kombinasi polimer yang digunakan. PPSS yang dikombinasi dengan natrium alginat cenderung menunjukkan harga kekerasan yang lebih seragam bila dilihat dari harga standar deviasinya. Berarti granul yang dihasilkan dari formula yang menggunakan kombinasi PPSS dan natrium alginat (FI, FII, FIII, FIV) lebih kompak/ memiliki sedikit rongga sehingga saat dikempa dengan kekerasan yang sama akan menghasilkan kekerasan yang seragam. Sedangkan PPSS yang dikombinasi dengan HPMC (FV) bila dilihat dari harga standar deviasinya menunjukkan harga kekerasan yang kurang seragam. Hal itu kemungkinan disebabkan oleh granul dari FV lebih banyak terdapat rongga sehingga saat dikempa kekerasannya lebih bervariasi.

Evaluasi tablet yang lain adalah keregasan. Umumnya keregasan pada tablet ini dipengaruhi oleh kekerasan. Semakin keras suatu tablet umumnya akan memberikan keregasan yang semakin rendah. Semua

formula tablet yang dihasilkan memenuhi kriteria keregasan yaitu tidak lebih dari 1% (Gambar 13). Harga keregasan yang kurang dari 1% ini menunjukkan bahwa kombinasi polimer yang digunakan, baik PPSS dengan natrium alginat maupun PPSS dengan HPMC mampu terikat kuat membentuk suatu matriks dengan larutan PVP 3% sebagai pengikat.

Untuk mengetahui apakah dosis dari suatu sediaan sudah sesuai dengan yang diharapkan atau belum, maka perlu dilakukan uji kandungan obat. Uji kandungan obat yang dilakukan memiliki kisaran nilai 93,95 – 102,46%. Hal itu berarti kandungan obat dari tablet mengapung verapamil HCl memenuhi syarat yang ditetapkan oleh USP (memiliki kadar antara 90,0 – 110,0%). Dari hasil uji kandungan obat ini, dapat diketahui apakah tablet yang telah dibuat memiliki komposisi yang homogen atau tidak. Apabila hasil uji kandungan obat memberikan hasil yang sesuai dengan persyaratan, maka komposisi tablet dianggap homogen.

c. Evaluasi khusus tablet mengapung

Beberapa evaluasi lain perlu dilakukan, karena sediaan di dalam penelitian ini bukanlah merupakan tablet konvensional. Untuk sediaan tablet mengapung yang diharapkan mampu melepaskan obat secara terkendali, ada evaluasi selain yang telah disebutkan di atas, yaitu uji keterapungan, uji daya mengembang, dan uji disolusi untuk mengetahui profil pelepasan obat di dalam matriksnya.

Uji keterapungan merupakan salah satu uji yang paling penting di dalam pembuatan sediaan tablet mengapung. Pada uji keterapungan diamati *floating lag time*, yaitu periode waktu antara masuknya tablet ke dalam medium sampai mengapungnya tablet (16). Selain itu diamati pula lamanya tablet mengapung di dalam medium. Pada formula II dan formula V *floating lag timenya* adalah 1 detik sedangkan pada formula I $2,5 \pm 1,06$ detik, formula IV $3,5 \pm 0,35$ detik. Formula III memiliki *floating lag time* yang paling lama yaitu $10,5 \pm 1,76$ detik. Cepat atau lambatnya tablet untuk segera mengapung kemungkinan dipengaruhi oleh kekerasan masing-masing tablet. Semakin keras tablet, maka pembentukkan gel ketika tablet kontak dengan HCl akan semakin terhambat. Sehingga gas CO₂ yang diharapkan terjepit di dalam gel tidak segera terbentuk, akibatnya tablet tidak segera terangkat ke permukaan media. Tablet yang tidak terlalu keras, maka ketika tablet tersebut kontak dengan HCl akan segera membentuk gel dan gas CO₂ yang terbentuk akan segera terjepit di dalam gel tersebut. Sehingga tablet segera terangkat ke permukaan media.

Tablet mengapung dalam penelitian ini dibuat dengan menggunakan sistem *effervescent*. Mekanisme keterapungan tablet di dalam HCl disebabkan karena terjadinya reaksi pembentukan gas CO₂ yang berasal dari natrium bikarbonat dan HCl. Saat tablet masuk ke dalam lambung, cairan lambung akan menembus pori-pori polimer gel dan berkontak dengan komponen basa (natrium bikarbonat) sehingga menghasilkan gas CO₂. Gas tersebut tidak langsung keluar dari matriks tablet, tetapi terperangkap di

dalam matriks tablet sehingga tablet mampu mengapung dan bertahan dalam waktu yang cukup lama di dalam lambung (15).

Uji untuk sediaan tablet mengapung yang lainnya yaitu uji daya mengembang (indeks swelling). Uji ini dilakukan untuk mengetahui kemampuan mengembang dari matriks yang digunakan. PPSS, HPMC, dan natrium alginat dapat disebut sebagai suatu matriks hidrogel, karena ketiga eksipien ini di dalam medium air mampu mengembang dan menyerap air membentuk suatu sistem gel.

Dari Tabel 16 dan Gambar 19 terlihat bahwa nilai indeks swelling semakin naik mulai dari menit ke-30 sampai menit ke-480. Dari kurva indeks swelling terlihat bahwa nilai indeks swelling semakin tinggi berturut-turut adalah formula I, V, II, III, dan IV. Formula I dan formula V memiliki indeks swelling yang hampir sama. Hal ini kemungkinan disebabkan oleh jumlah konsentrasi PPSS yang digunakan dari kedua formula ini adalah sama. Sedangkan untuk formula II, III, dan IV nilai indeks swellingnya semakin naik. Hal ini dikarenakan jumlah konsentrasi PPSS yang digunakan semakin tinggi. Formula IV mengandung PPSS yang paling tinggi sehingga memiliki nilai indeks swelling yang paling tinggi. Hasil dari indeks swelling ini juga dapat dipahami sesuai dengan laporan Jyothi et al, yaitu telah berhasil membuat pati singkong suksinat dengan kemampuan mengembang yang lebih tinggi dibandingkan dengan pati singkong alami (9).

Parameter evaluasi yang lain dari sediaan tablet mengapung adalah profil disolusi, yaitu untuk mengetahui profil pelepasan obat secara *in vitro*.

Disolusi adalah proses di mana substansi padat menjadi terlarut, proses ini dikontrol oleh afinitas antara padatan dengan medium yang digunakan (20). Uji disolusi ini dilakukan dengan menggunakan alat disolusi tipe 1 (tipe keranjang) dengan kecepatan 50 rpm. Sebenarnya, prosedur disolusi untuk sediaan tablet *extended release* verapamil HCl menurut USP 28 adalah menggunakan alat disolusi tipe 2 (tipe dayung). Tetapi apabila menggunakan alat disolusi tipe dayung maka akan mengalami kesulitan, yaitu tablet yang mengapung di atas medium. Hal itu akan berakibat kurangnya homogen konsentrasi verapamil HCl yang terlepas dari tablet di dalam medium disolusi. Untuk mengatasi hal itu, digunakan alat disolusi tipe 1 (tipe keranjang).

Uji disolusi pada penelitian ini menggunakan medium cairan simulasi asam lambung tanpa enzim, yaitu HCl 0,1 N (pH 1,2) dengan volume 900 ml dan temperatur dijaga konstan $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$.

Profil disolusi verapamil HCl dari tablet lepas terkendali dengan sistem *floating* seperti terlihat pada Gambar 17 serta Tabel 14. Dari kurva jumlah verapamil HCl yang terdisolusi versus waktu terlihat bahwa profil disolusi kelima formula serupa, yang membedakan adalah jumlah yang terlarut per satuan waktu. Hasil uji disolusi dimasukkan ke dalam beberapa persamaan pelepasan obat seperti orde nol, orde satu, Higuchi dan Korsmeyer-Peppas sehingga dapat diketahui mekanisme pelepasan obat tersebut.

Pelepasan obat yang mengikuti persamaan orde nol memiliki kecepatan pelepasan yang konstan dari waktu ke waktu tanpa terpengaruhi oleh konsentrasi obat dalam sediaan. Sedangkan sediaan yang mengikuti

pelepasan obat kinetika orde satu menandakan bahwa pelepasan obat dari dalam sediaan tergantung dari konsentrasi obat di dalamnya (21).

Higuchi telah mengembangkan model teori pelepasan suatu obat dengan kelarutan dalam air yang tinggi dan rendah dalam sediaan semisolid maupun matriks solid. Kinetika Higuchi menjelaskan profil pelepasan obat secara difusi yang tergantung oleh akar waktu berdasarkan hukum Fick ($Q_t/Q_0 = k_H t^{1/2}$). Dimana Q_t/Q_0 adalah jumlah obat yang dilepaskan pada saat t , k_H adalah laju konstanta Higuchi. Jika plot jumlah obat yang terdisolusi terhadap akar waktu menghasilkan grafik yang linear dengan *slope* satu atau lebih maka mekanisme pelepasan obat mengikuti kinetika Higuchi (22).

Persamaan Korsmeyer-Peppas menandakan pelepasan obat dari sediaan yang berdasarkan mekanisme difusi Fickian. Peppas menggunakan nilai n untuk membedakan mekanisme pelepasan obat. Nilai n (eksponen difusi Peppas) yang lebih kecil atau sama dengan 0,5 menandakan pelepasan obat yang berdasarkan mekanisme difusi Fickian, sedangkan jika $0,5 < n < 1$ menandakan mekanisme non-Fickian (22). Nilai n yang mendekati 1 juga menandakan bahwa profil pelepasan obat pada sediaan tersebut mendekati kinetika orde nol ($Q_t/Q_0 = k_0 t$) sedangkan nilai n yang mendekati 0,5 menandakan profil pelepasan yang mengikuti kinetika Higuchi pada sediaan tersebut ($Q_t/Q_0 = k_H t^{1/2}$) (22).

Setelah profil disolusi dari kelima formula dimasukkan ke dalam persamaan kinetika pelepasan obat orde nol, orde satu, Higuchi, dan Korsmeyer-Peppas didapatkan bahwa pada FII cenderung mengikuti kinetika

orde nol sedangkan pada FI, FIII, FIV, dan FV cenderung mengikuti kinetika Higuchi. Hal itu dilihat dari nilai r yang paling mendekati 1 (Tabel 17).

Mekanisme pelepasan obat pada formula yang mengikuti kinetika Higuchi adalah secara difusi berdasarkan hukum Fick. Artinya pelepasan obat terjadi karena medium disolusi memasuki matriks polimer kemudian melarutkan dan mengangkut obat yang terlarut tersebut keluar dari dalam matriks melalui pori-pori matriks. Karena mengikuti kinetika Higuchi maka pelepasan obat dari dalam sediaan tidak konstan pada setiap waktu, melainkan lebih lambat. Hal itu terjadi karena jarak difusi obat dari dalam pori-pori sediaan makin besar, sehingga membutuhkan waktu yang lebih lama untuk membawa obat tersebut keluar dari dalam sediaan.

Menurut Banakar (1992), terdapat aturan untuk menaksirkan penggunaan suatu sediaan obat berdasarkan jumlah obat yang terdisolusi pada waktu tertentu. Aturan tersebut adalah sebagai berikut:

- a. Pada waktu yang sama dengan $0,25 D$: 20 – 50% terdisolusi ($Q_{0,25}$).
- b. Pada waktu yang sama dengan $0,5 D$: 45 – 75% terdisolusi ($Q_{0,5}$).
- c. Pada setiap waktu sampai $1,0 D$: tidak kurang dari 75% terdisolusi ($Q_{1,0}$)
di mana D adalah frekuensi pemberian obat atau interval.

Dari Tabel 14 terlihat bahwa jumlah verapamil HCl yang terdisolusi setelah 8 jam pada FI, FII, FIII adalah pada kisaran 33,67 – 47,43%. Kisaran ini berada pada harga $Q_{0,25}$ (20 – 50%) sehingga dengan menggunakan aturan di atas dapat diketahui bahwa tablet mengapung verapamil HCl pada FI, FII, dan FIII mampu digunakan selama 32 jam untuk sekali pemakaian.

Untuk FIV, jumlah verapamil HCl yang terdisolusi setelah 8 jam adalah 55,76%. Harga ini masuk ke dalam kisaran $Q_{0,5}$ (45 – 75%) sehingga tablet mengapung verapamil HCl FIV dapat digunakan selama 16 jam untuk sekali pemakaian. Sedangkan pada tablet mengapung verapamil HCl FV hanya dapat digunakan selama 8 jam untuk sekali pemakaian.

