

BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

A. HASIL

1. Formulasi Granul Mengapung Teofilin

Berdasarkan hasil percobaan pendahuluan, ditentukan lima formula untuk dibandingkan karakteristiknya, seperti terlihat pada Tabel 2. Semua formula dibuat dengan metode granulasi basah.

2. Evaluasi Granul Mengapung Teofilin

a. Pembuatan spektrum serapan

Pembuatan spektrum serapan teofilin dalam HCl 0,1 N menunjukkan panjang gelombang maksimum pada 270 nm.

b. Pembuatan kurva kalibrasi

Persamaan kurva kalibrasi teofilin dalam HCl 0,1 N adalah sebagai berikut: $Y = -8,4771 \cdot 10^{-3} + 0,0535X$ dan $r = 0,99997$

Data kurva kalibrasi dapat dilihat pada Tabel 3, serta gambar spektrum serapan pada Gambar 3 dan kurva kalibrasi pada Gambar 4.

c. Evaluasi sediaan

1) Distribusi ukuran partikel

Keenam formula granul mengapung teofilin terdistribusi pada ukuran partikel 710-1180 μm . Hasil evaluasi terhadap distribusi ukuran partikel dapat dilihat pada Tabel 4 dan Gambar 6.

2) Laju alir

Keenam formula menunjukkan laju alir yang baik, yaitu antara 2-3 gram/detik. Hasil evaluasi terhadap laju alir dapat dilihat pada Tabel 5 dan pada Gambar 7.

3) Kandungan obat

Semua formula memenuhi syarat kandungan obat USP XXVIII. Hasil evaluasi terhadap kandungan obat dapat dilihat pada Tabel 6.

4) Uji keterapungan

Waktu keterapungan kelima formula tidak berbeda secara signifikan, yaitu antara 40-50 jam. Hasil evaluasi terhadap uji keterapungan dapat dilihat pada Tabel 7.

5) Uji daya mengembang

Daya mengembang formula granul mengapung antara 200-400%. Hasil evaluasi terhadap daya mengembang dapat dilihat pada Tabel 8 dan Gambar 8.

6) Uji disolusi

Hasil uji disolusi kelima formula menunjukkan profil pelepasan obat yang tidak berbeda secara signifikan. Formula granul mengapung teofilin dapat terdisolusi 20-50% selama delapan jam. Hasil uji disolusi kelima formula dilihat pada Tabel 9 dan Gambar 9.

B. PEMBAHASAN

1. Formulasi Granul Mengapung Teofilin

Proses pembuatan granul mengapung teofilin dilakukan dengan metode granulasi basah. Dengan metode ini, natrium bikarbonat akan terjerap dalam matriks polimer sehingga tidak segera lepas dari granul dan bereaksi saat kontak dengan HCl 0,1 N. Gas karbondioksida yang terbentuk akan terperangkap oleh lapisan gel hidrokoloid dari polimer yang digunakan sehingga menyebabkan granul dapat mengapung dan bertahan lebih lama dalam HCl 0,1 N.

Penelitian pendahuluan dilakukan untuk mengetahui komposisi formula yang terbaik. Percobaan pertama dilakukan untuk menentukan formulasi granul mengapung dengan sistem *effervescent* atau *noneffervescent* (Tabel 10). Dari hasil percobaan ini diketahui bahwa formulasi tidak dapat dilakukan dengan sistem *noneffervescent* karena granul tidak dapat mengapung dalam HCl 0,1 N. Jadi, formulasi harus dilakukan dengan sistem *effervescent*.

Percobaan kedua dilakukan untuk menentukan eksipien pembentuk gas yang digunakan dan polimer pembanding yang digunakan (Tabel 10). Pemilihan karakteristik polimer yang digunakan sebagai pembanding adalah polimer yang bersifat hidrofilik dan dapat mengembang ketika kontak dengan medium asam. Dari hasil percobaan ini diketahui bahwa formula yang terbaik berdasarkan uji keterapungannya adalah formula dengan pembentuk gas hanya natrium bikarbonat saja dan dengan polimer pembanding hidroksipropil metilselulosa (HPMC). Penggunaan natrium bikarbonat saja sebagai pembentuk gas, tanpa adanya asam sitrat dan asam tartrat, tidak menunjukkan perbedaan waktu keterapungan yang signifikan; sedangkan HPMC terpilih sebagai polimer pembanding karena HPMC merupakan polimer yang bersifat hidrofilik, yang memiliki struktur ikatan anhidroglukosa yang hampir sama dengan PPSP (25). Unit anhidroglukosa PPSP berikatan pada α -D-(1→4) ikatan glikosida, sedangkan unit anhidroglukosa HPMC berikatan pada β -D-(1→4) ikatan glikosida (24).

PPSP yang digunakan dalam formula adalah PPSP yang dapat melalui pengayak mesh 45, yang memiliki ukuran 250-355 μm . PPSP dengan ukuran partikel ini dipilih karena berdasarkan penelitian yang terdahulu, PPSP dengan ukuran partikel 250-355 μm memiliki laju alir yang paling baik (4). Dengan menggunakan PPSP ukuran ini diharapkan dapat diperoleh PPSP dengan luas permukaan serbuk yang cukup luas sehingga dapat membentuk matriks yang lebih baik.

2. Evaluasi sediaan

a. Evaluasi Umum Granul

Pengukuran partikel dilakukan dengan metode ayakan untuk mengetahui distribusi ukuran sediaan granul mengapung. Granul dapat melalui ayakan karena adanya getaran dari ayakan. Setelah granul dipisahkan berdasarkan ukurannya, selanjutnya ditentukan ukuran granul yang terbaik yang akan digunakan sebagai sediaan. Ukuran granul yang terbaik dilihat dari kemampuan granul untuk mengapung dalam medium HCl 0,1 N.

Adanya variasi pada distribusi disebabkan oleh ukuran granul dan bentuk granul yang dianalisis (39). Tabel 4 menunjukkan distribusi ukuran granul pada ukuran partikel $> 1180 \mu\text{m}$, $711-1180 \mu\text{m}$, $511-710 \mu\text{m}$, dan $\leq 510 \mu\text{m}$. Granul paling banyak terdistribusi pada ukuran partikel $\leq 510 \mu\text{m}$. Hal itu disebabkan karena pada ukuran ini fines juga terdistribusi.

Setelah granul dipisahkan berdasarkan ukurannya, kemudian granul dilihat kemampuan mengapungnya dalam medium HCl 0,1 N. Dari hasil percobaan tersebut diketahui bahwa ukuran granul 710-1180 μm menunjukkan kemampuan mengapung yang terbaik karena matriks yang terbentuk mampu mempertahankan bentuk granul ketika terjadi reaksi antara natrium bikarbonat dan HCl.

Evaluasi umum lainnya yang diperlukan untuk sediaan granul adalah laju alir. Karakteristik ini perlu diketahui terutama apabila granul akan digunakan dengan dimasukkan ke dalam kapsul. Ukuran granul yang digunakan untuk evaluasi laju alir adalah granul dengan ukuran 711-1180 μm . Berdasarkan data yang ditunjukkan pada tabel 5, keenam formula memiliki laju alir yang tidak berbeda secara signifikan, yaitu laju alir antara 2-3 g/det. Hal tersebut disebabkan karena keenam formula memiliki ukuran granul yang sama. Dari keenam formula diketahui bahwa formula A memiliki laju alir yang terbaik, yaitu 3,23 g/det.

Apabila dibandingkan dengan keenam formula yang ada, formula E memiliki laju alir yang terburuk, yaitu 2,27 g/det. Hal itu dapat terjadi karena adanya pengaruh ukuran partikel polimer yang digunakan. Formula A, B, C, D merupakan formula yang mengandung kombinasi PPSP dan HPMC, sedangkan formula E hanya mengandung polimer HPMC saja. PPSP yang digunakan adalah PPSP dengan ukuran partikel 250-355 μm yang memiliki laju alir lebih baik dibandingkan HPMC dengan ukuran partikel $\leq 150 \mu\text{m}$. Hal itu dapat terjadi karena semakin kecil ukuran partikel akan menyebabkan

semakin besar luas permukaan partikel, sehingga menimbulkan friksi atau ikatan antar partikel yang semakin kuat yang dapat menyebabkan laju alir menjadi kurang baik (9). PPSP yang memiliki ukuran $\geq 150 \mu\text{m}$ memiliki ikatan antar partikel yang lebih rendah dan ikatan van der Waals yang lebih dominan, sehingga menyebabkan PPSP memiliki laju alir yang lebih baik.

Uji kandungan obat dilakukan untuk mengetahui kadar obat dalam sediaan agar sesuai dengan dosis yang diinginkan. Berdasarkan persyaratan dari USP 28, kadar teofilin yang terdapat pada tablet teofilin adalah 94-106 % (40). Keenam formula menunjukkan kandungan obat antara 102-106 %. Kandungan obat formula A adalah 105,38 %, formula B adalah 105,98 %, formula C adalah 105,82 %, formula D adalah 106,67 %, dan formula E adalah 102,68 %. Jadi, keenam formula memenuhi persyaratan kandungan obat teofilin.

b. Evaluasi Khusus Granul

Uji keterapungan merupakan evaluasi yang utama pada sediaan granul mengapung. Uji keterapungan dilakukan pada pH 1,2 sebagai pengganti medium asam lambung, dan diharapkan granul dapat mengapung karena adanya pengaruh dari sistem *effervescent*. Dengan sistem *effervescent*, natrium bikarbonat yang terdispersi dalam matriks hidrogel akan bereaksi dengan asam ketika terjadi kontak, dan menghasilkan gas karbondioksida yang akan terperangkap oleh matriks hidrogel. Karena

terperangkapnya gas karbondioksida oleh matriks hidrogel, maka granul dapat mengapung dalam periode waktu tertentu (3).

Hal yang perlu diperhatikan saat uji keterapungan ini adalah *floating lag time* dan *floating time*. *Floating lag time* adalah waktu yang dibutuhkan oleh sediaan sejak kontak dengan medium asam lambung hingga sediaan tersebut dapat mengapung; sedangkan *floating time* adalah lamanya sediaan granul dapat mengapung dalam medium. Berdasarkan data yang ditunjukkan pada tabel 7, granul langsung mengapung ketika terjadi kontak dengan medium asam. Jadi, hampir tidak ada jeda waktu sejak granul kontak dengan asam dan sediaan mulai mengapung. Waktu sediaan mengapung dalam asam pun tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan (Tabel 7). Formula A dapat mengapung selama 48 jam, formula B mengapung selama 40 jam, formula C mengapung selama 50 jam, formula D mengapung selama 44 jam, dan formula E mengapung selama 45 jam. Waktu terapung lebih dari 12 jam merupakan indikasi pembentukan lapisan gel yang stabil (41). Pembentukan lapisan gel yang stabil pada sediaan lepas terkendali merupakan indikasi sediaan kemungkinan mampu menghambat laju pelepasan obat. Jika dibandingkan dengan formula dengan PPSP tunggal sebagai polimer, waktu terapung sediaan hanya mencapai 12 jam saja. Jadi, dengan adanya kombinasi polimer antara PPSP dan HPMC dapat meningkatkan waktu terapung sediaan dan pembentukan lapisan gel yang lebih stabil. Akan tetapi, adanya perbedaan konsentrasi antara PPSP dan HPMC tidak mempengaruhi waktu keterapungan sediaan.

Waktu keterapungan sediaan dapat dipengaruhi oleh kemampuan mengembang dan porositas dari polimer yang digunakan dalam formula (3). Polimer yang bersifat hidrofilik, seperti PPSP dan HPMC, memiliki gugus hidroksil yang akan menarik air sehingga medium akan penetrasi melalui ruang kosong diantara rantai makromolekuler polimer dan terbentuk ikatan hidrogen dengan cairan medium (42). Hal tersebut menyebabkan molekul polimer mengembang karena adanya relaksasi struktur tiga dimensi polimer yang disebabkan oleh penetrasi medium, dan diikuti dengan terbentuknya gel (30). Jadi, polimer yang memiliki daya mengembang yang besar dapat segera menyerap cairan di sekitarnya. Karena daya mengembang yang besar dan sifat natrium bikarbonat yang akan segera bereaksi ketika kontak dengan asam menghasilkan gas karbondioksida, maka menyebabkan sediaan dapat segera mengapung ketika kontak dengan asam.

Berdasarkan data pada Tabel 7 dan 8 dapat disimpulkan bahwa daya mengembang berbanding lurus dengan waktu mengapung granul. Semakin besar daya mengembang sediaan, semakin cepat waktu yang dibutuhkan sediaan untuk mengapung. Sediaan granul mengapung memiliki daya mengembang antara 200-400% selama empat jam. Sediaan pada 15 menit pertama langsung mengembang sempurna karena pada pengamatan menit berikutnya 30, 60, 120 dan 240, sediaan tidak menunjukkan kenaikan mengembang yang signifikan (Tabel 8 dan Gambar 8). Pada formula kombinasi polimer, formula A memiliki daya mengembang yang terbesar, yaitu mencapai 428,86% pada jam keempat dan membentuk gel yang lebih

kental. Pada formula pembandingan, PPSP memiliki daya mengembang yang lebih besar, yaitu mencapai 461,21% pada jam keempat dengan gel yang kurang kental; sedangkan daya mengembang HPMC pada jam keempat mencapai 385,57% dengan pembentukan gel yang kental. Kemampuan mengembang granul yang besar ini menyebabkan granul dapat langsung mengapung ketika kontak dengan HCl (Tabel 8). Hal tersebut membuktikan bahwa dengan adanya kombinasi polimer dapat meningkatkan kemampuan mengembang dan pembentukan gel sediaan.

Kemampuan polimer untuk mengembang merupakan salah satu faktor yang mempengaruhi laju pelepasan obat (43). Struktur kimia PPSP dan HPMC yang memiliki gugus OH dalam jumlah banyak dapat mengikat air dengan ikatan hidrogen (44). Polimer yang mengembang dan terjadinya hidrasi pada polimer akan menyebabkan terbentuknya lapisan penghambat di sekitar matriks granul yang akan menghambat pelepasan obat. Uji disolusi merupakan evaluasi yang dilakukan untuk mengetahui laju pelepasan obat. Hasil disolusi dari kelima formula dapat dilihat pada Tabel 10 dan Gambar 7.

Berdasarkan uji disolusi dari formula A, B, C, D, dan E diketahui bahwa kelima formula telah melepaskan obat antara 30-50 % dalam 8 jam. Laju pelepasan obat yang paling lambat terjadi pada formula C, yaitu dalam 8 jam teofilin yang dilepaskan mencapai 31,69%; sedangkan laju pelepasan obat yang paling cepat terjadi pada formula B, yaitu dalam 8 jam teofilin yang dilepaskan mencapai 57,96%. Formula A merupakan formula yang pelepasan obatnya mendekati formula C, yaitu 39,63% selama 8 jam;

sedangkan formula D dan E memiliki laju pelepasan obat yang hampir sama, yaitu 44,66% dan 47,39% selama 8 jam.

Berdasarkan syarat obat terlarut sediaan termodifikasi pada USP XXIV, formula A dan C berada diantara 20-50 %, yaitu $Q_{0.25}$ (45). Hal itu berarti formula A dan C dapat memenuhi batas terapeutik selama 32 jam, dan obat dapat digunakan sehari sekali. Pada formula B, D, dan E persen obat terlarut berada diantara 45-75 %, yaitu $Q_{0.5}$ (45). Hal tersebut berarti formula B, D, dan E dapat memenuhi batas terapeutik selama 16 jam, dan obat dapat digunakan dua kali sehari.

Kandungan polimer yang digunakan pun dapat mempengaruhi kadar obat yang dilepaskan. Pada penelitian ini digunakan kombinasi polimer antara PPSP dan HPMC. Penggunaan kombinasi polimer ini dapat mempengaruhi porositas polimer dan lapisan gel yang terbentuk sehingga menyebabkan terjadinya penghambatan pada pelepasan obat (30). Formula dengan penggunaan polimer HPMC saja kadar obat yang dilepaskan selama 8 jam mencapai 47,39% dan penggunaan PPSP saja obat sudah dilepaskan 100 % selama 3 jam. Formula dengan polimer PPSP saja hanya dapat digunakan 3 jam saja, karena lapisan gel yang terbentuk kurang kental jika dibandingkan dengan formula kombinasi PPSP dan HPMC, sehingga kurang dapat menahan pelepasan obat. Pembentukan lapisan gel yang kental dapat mempengaruhi difusi obat. Berdasarkan persamaan 1 menurut Sutherland dan Einstein, kecepatan difusi obat ditentukan oleh koefisien difusi (D) (44,46).

$$D = \frac{RT}{6\pi\eta rN} \quad (1)$$

R merupakan konstanta molar gas; T merupakan temperatur absolut ($^{\circ}\text{K}$); η menunjukkan viskositas matriks; r merupakan jari-jari molekul, serta N merupakan bilangan Avogadro. Jika nilai R, r, dan N merupakan bilangan tetap, sedangkan suhu dijaga tetap maka harga D akan berbanding terbalik dengan kekentalan matriks. Semakin kental matriks, maka harga D semakin kecil sehingga kecepatan pelepasan obat semakin rendah. Hal tersebut menunjukkan bahwa adanya kombinasi polimer antara PPSP dan HPMC dapat membentuk gel yang lebih kental yang dapat menghambat laju pelepasan obat.

Pada sediaan lepas lambat profil pelepasan obat dapat diketahui melalui uji disolusi. Hasil dari uji disolusi kemudian dimasukkan ke dalam model kinetika pelepasan obat, seperti Higuchi, orde nol, orde satu, Korsmeyer-Peppas, sehingga dapat diketahui mekanisme pelepasan obat tersebut. Kinetika pelepasan obat melalui persamaan orde nol memiliki kecepatan pelepasan obat yang konstan dari waktu ke waktu tanpa dipengaruhi oleh konsentrasi obat dalam sediaan; sedangkan profil pelepasan obat yang mengikuti kinetika orde satu memiliki kecepatan pelepasan obat yang bergantung dari konsentrasi obat di dalamnya (31,29). Kinetika Higuchi menjelaskan profil pelepasan obat yang tergantung waktu;

sedangkan persamaan Korsmeyer-Peppas menjelaskan pelepasan obat berdasarkan mekanisme difusi Fickian (30). Nilai n (eksponen) merupakan kinetik konstan yang tergantung dari karakteristik mekanisme transpor obat. Nilai n kurang dari 0,45 menandakan bahwa mekanisme pelepasan berdasarkan difusi Fickian; sedangkan nilai n antara 0,45 dan 0,89 menandakan mekanisme pelepasan obat berdasarkan non-Fickian atau *anomalous diffusion* (31). Nilai $n \geq 0,89$ menandakan pelepasan obat mendekati kinetika orde nol (31). Pelepasan obat dengan mekanisme non-Fickian menunjukkan terjadinya pelepasan obat melalui gabungan antara difusi dan erosi, yang merupakan indikasi pelepasan obat dengan mekanisme lebih dari satu (31).

Kinetika pelepasan obat kelima formula ditentukan melalui koefisien regresi (r^2) (Tabel 12). Pada formula A, B, C, D, dan E kinetika pelepasan obat kelima formula menunjukkan linearitas yang tinggi dengan persamaan Higuchi, yaitu $r^2 = 0,9971$; sedangkan untuk orde nol dan orde satu mempunyai nilai masing-masing $r^2 = 0,9819$ dan $r^2 = 0,8843$. Kinetika Higuchi menunjukkan pelepasan obat yang tidak konstan pada setiap waktu. Hal itu dapat terjadi karena jarak difusi obat dari dalam pori-pori sediaan semakin besar, sehingga membutuhkan waktu yang lebih lama untuk membawa obat keluar dari sediaan. Kinetika pelepasan kelima formula juga mendekati kinetika orde nol, yang merupakan indikasi pelepasan obat tidak dipengaruhi oleh konsentrasi obat.

Berdasarkan nilai n yang diperoleh, kelima formula memiliki nilai n antara 0,45 dan 0,89, yang menandakan bahwa pelepasan obat mengikuti mekanisme pelepasan non-Fickian atau *anomalous diffusion* (31). Hal itu berarti mekanisme pelepasan obat terjadi melalui kombinasi antara proses difusi dan erosi. Jadi, pelepasan obat terjadi karena adanya difusi obat dari matriks hidrogel yang disertai dengan erosi pada matriks. .

Dari hasil perhitungan statistik menggunakan uji ANOVA satu arah ($\alpha < 0,05$), kelima formula memiliki profil pelepasan obat yang tidak berbeda secara bermakna. Hal tersebut menunjukkan bahwa perbedaan konsentrasi pada kombinasi PPSP dan HPMC tidak memberikan hasil yang berbeda secara bermakna pada laju pelepasan obat ($P < 0,05$).

Dengan memperhatikan seluruh evaluasi yang dilakukan terhadap granul mengapung teofilin, formula A (PPSP : HPMC = 1:1) dianggap sebagai formula terbaik. Berdasarkan laju alirnya, formula A merupakan formula terbaik. Berdasarkan kemampuan mengembangnya, formula A memiliki kemampuan mengembang yang paling besar dibandingkan dengan ketiga formula kombinasi lainnya; sedangkan berdasarkan profil pelepasan obatnya formula A merupakan formula yang paling mendekati formula C yang paling lambat laju pelepasan obatnya.