BAB 6

PEMBAHASAN

6.1 Pembahasan Hasil Penelitian

Proses pembuatan kapsul dilakukan dengan metode granulasi basah. Metode granulasi basah dipilih karena dapat mengaktivasi pengikat, membantu kerja matriks dalam mempertahankan pelepasan obat menjadi lebih terkontrol, mencegah pemisahan komponen campuran selama proses pembuatan, dan membuat distribusi kandungan serta komponen di dalamnya menjadi seragam (Wikarsa dan Valentina, 2011). Pengawasan dalam proses produksi atau *in process control* adalah pengujian yang dilakukan selama proses pembuatan untuk menjamin agar kapsul FDDS *effervescent* ranitidin yang dihasilkan memenuhi persyaratan dan sesuai dengan spesifikasi. *In process control* yang dilakukan meliputi persentase *fines*, uji sifat alir, dan uji homogenitas granul.

Uji persentase *fines* berkaitan dengan distribusi ukuran partikel granul, semakin sedikit jumlah *fines* maka semakin bagus granul yang dihasilkan. Menurut Ngwuluka *et al*. (2010) distribusi ukuran partikel dapat mempengaruhi sifat alir, keseragaman bobot dan kandungan, disolusi, serta pelepasan obat. Pengaruh persentase *fines* terhadap pelepasan obat dan disolusi berkaitan dengan luas permukaan, semakin sedikit jumlah *fines* maka luas permukaan partikel semakin kecil sehingga akan menghambat proses pelepasan obat dan disolusi. Berdasarkan American Pharmaceutical

Assosciation (2007) persyaratan granul yang baik adalah mengandung *fines* ≤5%, data kedua formula menunjukkan bahwa jumlah *fines* yang terdapat dalam granul telah memenuhi persyaratan.

Homogenitas zat aktif dalam campuran granul dapat mempengaruhi dosis kapsul yang akan dihasilkan. Apabila zat aktif dalam campuran granul tidak homogen maka dosis dalam tiap kapsul bisa menjadi tidak sama rata yang dapat mengakibatkan efek terapi tidak seragam. Berdasarkan hasil uji homogenitas baik formula 1 dan 2 menunjukkan bahwa kadar zat aktif dalam granul sudah homogen.

Sifat alir campuran granul mempengaruhi proses pengisian ke dalam wadah kapsul. Campuran granul dengan sifat alir yang bagus akan menghasilkan kapsul dengan kandungan bahan aktif yang seragam sehingga memiliki efek terapi yang sama. Uji sifat alir campuran granul dilakukan dengan pengujian sudut diam. Sudut diam yang baik menyatakan bahwa campuran granul dapat mengalir dengan bebas. Kedua formula menunjukkan sudut diam yang sesuai dengan masuk dalam rentang kategori sangat baik karena sama-sama memiliki nilai sudut diam $<30^{o}$.

Evaluasi sediaan kapsul FDDS *effervescent* ranitidin meliputi uji organoleptis, penetapan kadar, keseragaman bobot, sifat apung, dan uji pelepasan obat. Berdasarkan uji organoleptis yang dilakukan pengamatan secara visual kapsul FDDS *effervescent* ranitidin yang dihasilkan bewarna biru putih, dengan tekstur halus, tidak berbau, serta tidak berasa untuk bagain luarnya dan untuk bagian dalam atau isi kapsul berasa pahit sesuai dengan spesifikasi.

Merujuk pada tablet ranitidin menurut American Pharmaceutical Association (2007) dalam USP30-NF25, sediaan ranitidin dikatakan memiliki kandungan yang sesuai apabila di dalamnya terdapat kadar bahan aktif antara 90%-110% dari kadar yang inginkan. Dalam satu kapsul FDDS *effervescent* kadar yang diinginkan adalah sebesar 336 mg, sehingga toleransi kadar yang dapat diterima adalah masuk dalam rentang 302,4-369,6 mg. Baik formula 1 maupun 2 keduanya memenuhi persyaratan dengan hasil penetapan kadar masing-masing secara berurutan sebesar 332,702 ± 15,752 mg dan 309,051 ± 7,676 mg. Hasil penetapan kadar ini digunakan sebagai rujukan untuk menentukan keseragaman bobot.

Uji keseragaman bobot dilakukan sebagai evaluasi keseragaman sediaan karena jumlah bahan aktif yang ada dalam satu kapsul lebih dari 50 mg. Persyaratan keseragaman bobot untuk kapsul adalah memiliki nilai RSD ≤6% dan kadar tiap kapsulnya semua masuk dalam rentang 90%-110% dari kadar yang inginkan (302,4 mg-369,6 mg). Hasil uji keseragaman bobot menunjukkan bahwa kadar semua kapsul pada pengujian formula 1 dan formula 2 masuk dalam rentang dengan nilai RSD masing-masing untuk formula 1 dan formula 2 adalah sebesar 0,550 dan 0,157.

Hasil uji sifat apung menunjukkan bahwa pada pengujian dengan metode Rosa *et al.* (1994) maupun pada pengujian dengan alat disolusi terdapat beberapa kapsul dari formula 1 dan 2 yang tenggelam terlebih dahulu sebelum pada akhirnya terapung. Kapsul seharusnya langsung dapat terapung karena memiliki densitas yang lebih ringan daripada air akibat adanya udara yang terperangkap di dalam cangkang gelatin (Macleod, 2003). Tenggelamnya beberapa kapsul tersebut dapat dikarenakan

kelembaban granul. Granul yang lembab memiliki densitas yang besar akibat adanya kandungan air yang cukup besar di dalamnya. Kandungan air yang cukup besar juga dapat mengakibatkan fungsi gas *generating agent* natrium bikarbonat menurun karena telah terlebih dahulu bereaksi dengan air sehingga jumlah gas CO_2 bebas yang keluar lebih sedikit dan kurang mampu untuk bekerja secara maksimal dalam mengapungkan kapsul.

Perbedaan hasil yang tampak antara kedua metode uji sifat apung adalah pada *lag time* yang diperlukan oleh beberapa kapsul yang terlebih dahulu tenggelam dan pada waktu total terapung. Pada pengujian dengan metode Rosa *et al.,* (1994) *lag time* yang dibutuhkan dan total waktu terapung hasilkan jauh lebih panjang jika dibandingkan dengan pengujian menggunakan alat disolusi. Kedua perbedaan tersebut dapat dikarenakan ada tidaknya proses pengadukan dan pengaruh suhu, dengan tidak adanya proses pengadukan dan suhu yang lebih rendah mengakibatkan *lag time* yang dibutuhkan dan total waktu terapung yang dihasilkan semakin lebih panjang. Jadi diprediksikan jika di dalam lambung nantinya kapsul kedua formula ini juga tidak dapat mencapai target untuk dapat tetap terapung hingga 12 jam seperti yang diharapkan karena kondisi lambung yang lebih menyerupai alat uji disolusi.

Uji pelepasan obat dilakukan untuk mengetahui profil pelepasan obat kapsul FDDS *effervescent* ranitidin formula 1 dan 2 yang telah dihasilkan. Hasil uji pelepasan obat menunjukkan bahwa kapsul formula 1 dan 2 pada saat jam pertama tidak menunjukkan perbedaan pelepasan yang signifikan. Perbedaan pelepasan yang signifikan antara keduanya tampak pada saat jam ke 2, 3, dan 4. Pada jam ke 4 pelepasan obat untuk formula 1 telah

mencapai 100% sedangkan formula 2 masih mencapai 85%. Perbedaan tersebut membuktikan bahwa jumlah pektin yang ditambahkan berpengaruh terhadap profil pelepasan obat kapsul FDDS *effervescent* ranitidin. Semakin besar konsentrasi pektin yang ditambahkan menyebabkan pelepasan ranitidin semakin tertunda secara signifikan.

Target dari sistem penghantaran yang dibuat ini adalah dapat mengontrol waktu pelepasan hingga mencapai 12 jam dengan target pelepasan tiap jam memenuhi spesifikasi berdasarkan perhitungan pelepasan terkontrol ranitidin Dave *et al.* (2004). Baik formula 1 maupun formula 2 tidak ada yang memenuhi spesifikasi persyaratan pelepasan, keduanya telah habis dalam waktu kurang dari 12 jam. Hal ini dapat dikarenakan konsentrasi pektin yang digunakan masih belum mampu untuk membuat pelepasan obat terkontrol dengan lebih maksimal, diperlukan optimasi konsentrasi pektin agar kapsul FDDS *effervescent* ranitidin dapat mencapai target pelepasan. Konsentrasi pektin yang dibutuhkan sebagai polimer dalam FDDS termasuk dalam konsentrasi yang besar sehingga untuk sediaan dengan dosis bahan aktif yang besar seperti ranitidin penggunaan pektin kurang efektif.

Kemungkinan lainnya adalah karena sediaan kapsul kurang kompak. Kurang kompaknya massa sediaan dapat mengakibatkan penjeratan pektin untuk menghambat pelepasan ranitidin menjadi kurang maksimal karena luas permukaan sediaan yang besar sehingga lebih cepat kontak dangan cairan simulasi lambung dan pada akhirnya lebih cepat terlarut atau terlepas. Jika sediaan tetap ingin dibuat dalam sediaan kapsul maka isi kapsul lebih baik dibuat dalam bentuk granul bersalut atau *bead* baru dimasukkan ke

dalam cangkang kapsul untuk menunda kontaknya bahan aktif dengan simulasi cairan lambung.

Jika dilihat pada hasil uji pelepasan obat kadar pelepasan obat pada jam ke 6 untuk formula 1 maupun 2 menunjukkan pelepasan yang mencapai hingga lebih dari 100% padahal jika dilihat dalam hasil penetapan kadar, kadar yang dihasilkan tidak mencapai 100% dari kadar yang diharapkan namun masuk dalam rentang spesifikasi, hal ini dapat dikarenakan penggunaan kertas saring yang kurang sesuai. Kertas saring yang digunakan memiliki diameter lebih besar dari 0,45 µm sehingga memungkinkan partikel lain untuk lolos melewati saringan dan ikut terbaca dalam pengukuran absorbansi. Selain itu dapat karena faktor *blanko*, seharusnya *blanko* yaang digunakan dalam pengukuran merupakan sampel medium disolusi yang berisi kapsul plasebo dengan semua eksipien tanpa bahan aktif ranitidin sehingga pembacaan absorbansi menjadi lebih akurat.

Kecenderungan model kinetika pelepasan antara formula 1 dan 2 adalah model Higuchi. Model ini menjelaskan tentang pelepasan obat dengan tingkat kelarutan tinggi yang diformulasikan dengan matriks padat (Mouzam *et al*., 2011). Hal ini sesuai dengan formulasi kapsul FDDS yang telah dibuat yaitu memformulasikan ranitidin HCl yang memiliki tingkat kelarutan tinggi dengan matriks padat berupa pektin.

Berdasarkan nilai eksponen pelepasan n pada persamaan Korsmeyer-Peppas, formula 1 memiliki mekanisme pelepasan obat difusi Non-Fick. Mekanisme difusi Non-Fick menjelaskan bahwa pelepasan obat dipengaruhi oleh mekanisme berpasangan antara difusi sesuai hukum Fick akibat adanya gerakan dari molekul partikel secara acak dan juga dipengaruhi oleh

difusi akibat adanya relaksasi matriks, oleh karena itu biasa dinamakan dengan difusi anomali dan diindikasikan bahwa pelepasan obat dikrontrol oleh lebih dari satu proses (Apu *et al.*, 2009). Secara singkat mekanisme difusi non-Fick ini melibatkan proses difusi dan juga erosi (Jain *et al*., 2010). Sedangkan forrmula 2 memiliki mekanisme pelepasan obat trasport *super case* II. Pada pelepasan dengan mekanisme transport *super case* II ini pelepasan obat lebih didominasi akibat relaksasi gel yang mengembang, hal ini menandakan bahwa pelepasan obat dikontrol oleh erosi dari polimer (Singh *et al.*, 2012; Das, 2007).

6.2 Keterbatasan Penelitian

Keterbatasan dalam penelitian ini meliputi tidak adanya alat uji *moisture content* (MC), alat pencetak tablet, dan mesin penyalut. Tidak adanya alat uji MC membuat kelembaban granul tidak dapat terukur dengan pasti, padahal kelembaban dalam metode granulasi basah merupakan salah satu parameter yang penting. Kelembaban granul dapat mempengaruhi berbagai aspek dalam pembuatan sediaan termasuk mengakibatkan tenggelamnya beberapa kapsul sebelum pada akhirnya terapung, padahal seharusnya sediaan kapsul langsung dapat terapung tanpa adanya *lag time*. Sedangkan tidak adanya alat pencetak tablet menjadi salah satu faktor sediaan tidak dapat dibuat menjadi bentuk sediaan yang memiliki kekompakan besar. Kurang kompaknya sediaan mempengaruhi profil pelepasan obat menjadi kurang optimal seperti yang diharapkan. Tidak adanya mesin penyalut mengakibatkan kontak antara bahan aktif dengan medium disolusi menjadi tidak dapat terhambat dengan lebih maksimal.