

BAB 6

PEMBAHASAN

6.1 Pembahasan Hasil Penelitian

Hasil dari pengujian sampel menunjukkan bahwa derajat substitusi polimer adalah $1,023 \pm 0,265^0$ sehingga telah memenuhi spesifikasi yang dikehendaki yaitu $\geq 0,6$. Hal ini menunjukkan bahwa semakin tinggi derajat substitusi polimer, maka akan semakin tinggi pula gugus samping polimer yang tersubstitusi oleh suksinat. Menurut Seeli dan Prabakaran (2015), gugus samping guar gum yang termodifikasi adalah ion H^+ dari gugus hidroksilnya. Ion H^+ ini akan tergantikan oleh gugus $-O-C-CH_2-CH_2-COO-Na$ membentuk gugus samping baru yaitu $O-O-C-CH_2-CH_2-COO-Na$ yang merupakan gugus karboksil.

Hasil persen kandungan ibuprofen dalam mikropartikel adalah $98,913 \pm 0,312\%$ dan efisiensi penjeratannya adalah $99,982 \pm 0,009\%$ sehingga telah sesuai dengan spesifikasi yaitu $\geq 90\%$. Hasil ini menunjukkan bahwa 7 gram mikropartikel mampu menjerat 98% bahan aktif ibuprofen dan efisiensi prosesnya baik sehingga diharapkan dapat meningkatkan jumlah obat yang dibawa oleh mikropartikel polimer.

Penelitian dilanjutkan dengan analisis morfologi mikropartikel yang telah terbentuk dengan SEM (*Scanning Electron Microscope*). Hasil analisis SEM menunjukkan hasil mikropartikel yang berbentuk tidak beraturan. Bentuk mikropartikel tidak sesuai dengan spesifikasi yang dikehendaki, hal ini disebabkan oleh karena partikel yang membentuk agregat dan tidak dilakukan pengayakan terlebih dahulu karena keterbatasan jumlah sampel

sehingga saat dilakukan analisis terlihat morfologi partikel yang tidak sferis. Bentuk partikel yang sferis penting dalam proses formulasi sediaan tablet. Saat ukuran partikel yang dihasilkan tidak beraturan maka partikel akan memiliki kecenderungan untuk membentuk agregat dan saling menempel satu sama lain. Partikel yang berukuran besar dan kecil masing-masing akan saling mengumpul satu sama lain. Hal ini akan mempengaruhi terjadinya segregasi campuran serbuk saat akan dibuat menjadi sediaan tablet sehingga partikel yang besar akan berada pada bagian bawah dan partikel yang lebih kecil akan berada di atas campuran sehingga mempengaruhi keseragaman kandungan obat dalam setiap satuan sediaan.

Hasil pengujian daya kembang polimer guar gum, guar gum suksinat, dan mikropartikel guar gum suksinat pada jam ke-1 dan ke-2 dalam medium HCl 0,1 N menunjukkan bahwa polimer guar gum memiliki potensi mengembang lebih tinggi daripada guar gum suksinat, dan mikropartikel. Guar gum suksinat memiliki potensi mengembang lebih rendah jika dibandingkan dengan guar gum akan tetapi lebih tinggi jika dibandingkan dengan mikropartikel. Mikropartikel guar gum suksinat memiliki potensi mengembang yang paling kecil jika dibandingkan dengan guar gum dan guar gum suksinat. Polimer guar gum memiliki daya kembang yang lebih tinggi daripada guar gum suksinat dan mikropartikel guar gum suksinat yang disebabkan oleh karena adanya substitusi gugus samping pada polimer guar gum suksinat dan mikropartikel guar gum suksinat yaitu COO^- yang bersifat asam yang tidak terion pada medium asam tetapi dapat akan terion pada medium basa. Semakin tinggi daya kembang polimer maka akan semakin tinggi pula potensi obat untuk lepas saat polimer yang diformulasikan

menjadi sediaan tablet mengembang. Dengan tingginya daya kembang pada tahap asam maka akan menyebabkan obat terlepas lebih awal yaitu pada lambung sebelum mencapai kolon sehingga bahan aktif obat ibuprofen yang ditujukan untuk lepas pada kolon akan berkurang konsentrasinya saat setelah mencapai kolon. Saat konsentrasi obat yang mencapai kolon berkurang, maka terapi IBD akan menjadi kurang maksimal dalam mengatasi inflamasi lokal pada kolon.

Pengujian daya kembang polimer dilanjutkan pada medium yang selanjutnya yaitu dapar fosfat pH 6,8. Hasil pengujian daya kembang polimer dalam medium dapar fosfat pH 6,8 menunjukkan bahwa pada jam ke 1,2, dan 3, polimer guar gum memiliki daya kembang lebih tinggi daripada GGS maupun mikropartikel GGS. Polimer guar gum suksinat menunjukkan hasil daya kembang yang lebih rendah jika dibandingkan dengan guar gum dan lebih tinggi jika dibandingkan dengan mikropartikel. Mikropartikel menunjukkan potensi kembang yang paling rendah jika dibandingkan dengan kedua polimer lain. Jika dibandingkan dengan medium sebelumnya, daya kembang polimer pada medium ini lebih tinggi jika dibandingkan medium asam. Dapar fosfat pH 6,8 ini merupakan medium asam lemah yang menggambarkan kondisi polimer pada saat berada pada usus halus. Dengan semakin tingginya daya kembang polimer pada medium ini, maka akan dapat mempercepat pelepasan obat pada usus halus sehingga hal ini juga akan menyebabkan pelepasan obat lebih dini sebelum mencapai kolon.

Hasil pengujian daya kembang pada medium basa dapar fosfat pH 7,4 menunjukkan bahwa daya kembang polimer guar gum pada medium ini lebih tinggi daripada guar gum suksinat dan mikropartikel GGS. Hasil

pengujian dalam medium dapar fosfat pH 7,4 ini merupakan medium simulasi cairan yang ada pada kolon. Makin daya kembang polimer pada medium ini maka polimer akan semakin baik untuk melepaskan obat pada kolon. Hasil menunjukkan bahwa daya kembang polimer guar gum lebih tinggi daripada guar gum suksinat dan mikropartikel guar gum suksinat. Jika dibandingkan dengan medium sebelumnya, daya kembang polimer GGS dan mikropartikel GGS pada medium ini lebih tinggi jika dibandingkan medium asam maupun medium dapar fosfat sehingga kedua polimer ini akan semakin baik untuk melepaskan obat saat berada pada medium simulasi kolon, akan tetapi polimer guar gum tetap menunjukkan hasil yang lebih tinggi pada seluruh medium sehingga akan lebih mudah melepaskan bahan obat.

Guar gum yang memiliki daya kembang tinggi pada seluruh medium disebabkan oleh karena kemampuan guar gum yang sangat mudah membentuk padatan tiksotropik saat bertemu dengan air dingin maupun air panas, sehingga mudah sekali mengembang pada berbagai medium uji (Rowe *et al.*, 2006). Guar gum suksinat dan mikropartikel guar gum suksinat menunjukkan potensi mengembangnya pada medium dapar fosfat pH 7,4, hal ini disebabkan oleh karena gugus COO^- dari polimer guar gum suksinat dan mikropartikel guar gum suksinat yang memiliki sifat asam dan terion pada medium basa. Dengan terionnya gugus COO^- akan timbul gaya tolak menolak antara muatan sejenis bermuatan negatif dalam polimer sehingga akan menyebabkan pemanjangan jarak intermolekul polimer dan dapat meningkatkan kecepatan kembang dan degradasi polimer dalam medium basa (Seeli dan Prabaharan, 2015).

Penelitian dilanjutkan untuk mengetahui diameter rata-rata polimer dengan metode pengayakan untuk mengetahui hasil ukuran mikropartikel yang terbentuk setelah proses pembuatan dan membandingkan dengan polimer yang tidak dibuat mikropartikel. Hasil menunjukkan bahwa ukuran mikropartikel lebih kecil dari pada guar gum dan guar gum suksinat, hal ini menunjukkan bahwa proses pembuatan mikropartikel polimer telah berhasil untuk mengecilkan ukuran partikel dari polimer yang diharapkan menurunkan daya kembang polimer.

Setelah dilakukan evaluasi polimer, maka selanjutnya polimer dicampur bersama dengan komponen bahan lain dalam formula untuk dibuat menjadi sediaan tablet dengan metode granulasi kering. Pembuatan tablet dengan metode granulasi kering ini dilakukan karena ibuprofen dan guar gum memiliki sifat alir yang buruk sehingga dengan pembuatan granul diharapkan akan mampu memperbaiki sifat alir dari campuran massa serbuk.

Campuran massa serbuk sebelum dikempa menjadi sediaan tablet, dilakukan evaluasi *in process control* (IPC) terlebih dahulu. Evaluasi IPC terdiri atas sifat alir dan kompresibilitas. Hasil evaluasi sifat alir yaitu sudut diam yang diperoleh dari formula A, B, dan C sesuai dengan persyaratan *American Pharmaceutical Association* (2007). Sudut diam formula A dan C tergolong baik, sedangkan formula B tergolong sangat baik. Hal ini menunjukkan bahwa campuran massa serbuk akan mudah untuk mengalir dan mengisi ruang pengisian massa cetak tablet yang akan berpengaruh pada keseragaman bobot sediaan akhir tablet serta mempengaruhi efektivitas terapi dari bahan aktif obat dalam sediaan.

Evaluasi IPC yang kedua adalah kompresibilitas campuran massa serbuk. Hasil evaluasi kompresibilitas campuran massa serbuk formula A, B, dan C menunjukkan bahwa dari seluruh formula campuran massa serbuk memiliki kompresibilitas yang sangat baik sesuai dengan persyaratan yaitu $\leq 10\%$. Kompresibilitas yang baik akan berpengaruh pada kemampuan campuran massa serbuk untuk berkurang volumenya dibawah pengaruh tekanan, dengan semakin baik kompresibilitas campuran serbuk maka semakin baik kemampuan campuran serbuk untuk memadat pada saat dikompresi menjadi sediaan tablet.

Evaluasi tablet yang pertama adalah organoleptik. Pengujian organoleptik bertujuan untuk mengetahui karakteristik fisik sediaan tablet yang meliputi tekstur permukaan, bentuk, dan warna. Pengujian organoleptik ini penting untuk dilakukan karena karakteristik fisik tablet akan mempengaruhi dari segi estetika dan akseptabilitas konsumen untuk mengonsumsi obat. Hasil yang diperoleh antara lain yaitu sediaan tablet yang berbentuk bulat, berwarna putih bersih dan bebas dari bintik maupun kotoran sehingga secara organoleptik sediaan tablet sudah memenuhi spesifikasi yang dikehendaki.

Evaluasi yang dilakukan selanjutnya adalah evaluasi keseragaman bobot. Keseragaman bobot menggambarkan keseragaman bahan aktif tablet yang terkandung dalam setiap butirnya. Saat bobot sediaan tablet seragam maka dapat dikatakan setiap butir sediaan tablet mengandung dosis yang sama sehingga diharapkan efektivitas terapi yang diberikan akan sama. Hasil evaluasi keseragaman bobot sediaan tablet ibuprofen yang diperoleh

menunjukkan bahwa ketiga formula memenuhi spesifikasi yang dikehendaki sehingga bobot sediaan tablet ibuprofen dapat dikatakan seragam.

Penelitian dilanjutkan untuk melakukan uji keseragaman sediaan. Tujuan pengujian ini adalah untuk menjamin bahwa bahan aktif obat yang terkandung dalam setiap sediaan sama sehingga akan memberi efek terapi yang sama. Hasil menunjukkan bahwa formula A, memenuhi hasil uji keragaman bobot dengan 10 tablet, sedangkan formula B dan C tidak memenuhi persyaratan keragaman bobot sehingga dilanjutkan dengan penambahan sampel uji menjadi 30 tablet dengan persyaratan 85-115%, $RSD \leq 6\%$. Hasil menunjukkan formula B dan C memiliki keragaman bobot yang baik sehingga dapat disimpulkan ketiga formula memiliki keragaman bobot yang baik.

Evaluasi sediaan tablet dilanjutkan untuk mengevaluasi keseragaman ukuran dari sediaan tablet. Keseragaman ukuran penting untuk mengetahui apakah tablet ibuprofen yang dihasilkan memiliki ukuran yang sama. Keseragaman ukuran juga akan mempengaruhi akseptabilitas pengguna obat. Apabila ukuran sediaan tablet tidak seragam maka akan menurunkan akseptabilitas pasien untuk mengonsumsinya. Keseragaman ukuran yang dilakukan meliputi diameter dan tebal dari sediaan tablet. Diameter dan tebal sediaan tablet dari ketiga formula telah sesuai dengan spesifikasi yang diharapkan yaitu diameter tidak lebih dari 3 x dan tebal tidak lebih dari 4/3 tebal rata-rata.

Penelitian dilanjutkan untuk melakukan uji pelepasan obat yang bertujuan untuk mengetahui kadar obat yang terlepas secara kuantitatif pada beberapa titik waktu tertentu dari sediaan tablet. Parameter yang digunakan

untuk uji disolusi ini adalah persen terdisolusi dan efisiensi disolusi. Hasil persen terdisolusi dengan menunjukkan pada medium asam 2 jam pertama menunjukkan pelepasan ibuprofen pada $FC > FB > FA$. Pada medium dapar fosfat pH 6,8 menunjukkan hasil $FC > FB > FA$ dan pada medium dapar fosfat pH 7,4 menunjukkan hasil $FB > FC > FA$. Hal ini menunjukkan jumlah obat yang terlepas pada lambung dan usus halus FC adalah yang paling besar, sedangkan pada usus besar FB yang paling besar.

Hal ini disebabkan oleh karena masih terdapat ibuprofen bebas dari hasil penjeratan yang berada pada bagian permukaan mikropartikel yang tidak terpenetrasi sempurna ke dalam jaringan polimer sehingga memungkinkan obat lepas sebelum mencapai medium dapar fosfat pH 7,4 (Seeli dan Prabakaran, 2015). Selain itu sesuai dengan hasil uji diameter rata-rata ukuran dari mikropartikel yang adalah yang paling kecil. Mikropartikel telah mengalami proses *crosslinked* yang kedua kali dengan *crosslinker* yaitu STMP. Penggunaan STMP dalam mikropartikel akan menyebabkan timbulnya reaksi dengan gugus hidroksil dari guar gum sehingga akan menyebabkan proses hidrasi polimer guar gum akan berkurang karena gugus hidroksil tergantikan oleh gugus fosfat (Thakur dan Thakur, 2015). Gugus fosfat memiliki sifat terion pada pH basa sehingga akan menurunkan kemampuan kembang polimer pada medium simulasi lambung dan usus halus (Bejenariu *et al.*, 2008).

Saat memformulasikan mikropartikel menjadi sediaan tablet, konsentrasi penggunaan *filler-binder spray dried lactose* yang digunakan paling tinggi dari antara ketiga formula. Penggunaan guar gum bersama dengan gula akan menyebabkan kompetisi antar molekul keduanya pada

saat berada dalam medium uji disolusi yang akhirnya dapat menyebabkan penurunan viskositas dari guar gum. Viskositas guar gum akan menurun seiring dengan peningkatan konsentrasi gula sehingga guar gum akan semakin mudah untuk melarut dan melepaskan bahan obat dari sediaan (Mudgil *et al.*, 2011).

Formula B yang pelepasannya lebih tinggi dibanding formula A pada medium tahap 1 dan 2 disebabkan oleh karena kurang kompaknya sediaan tablet formula B. Hal ini disebabkan oleh karena partikel polimer guar gum suksinat yang telah mengalami proses pengeringan dan berbentuk lempeng. Lempeng ini terbentuk akibat polimer yang mengalami proses pengeringan. Polimer yang memiliki viskositas tinggi, saat kehilangan kadar airnya akan berubah menjadi keras, sehingga pada saat pengecilan ukuran partikel secara manual dan penggunaan alat penghancur polimer yang tidak terstandar akan mempengaruhi keseragaman ukurannya. Ukuran partikel yang tidak seragam akan mempengaruhi kompaktibilitas yang kurang baik saat dicetak menjadi sediaan tablet sehingga memungkinkan medium pelarut untuk masuk berdifusi masuk dan menembus rongga dalam sediaan tablet sehingga bahan aktif obat mudah melarut dan mempengaruhi hasil akhir saat pengujian profil pelepasan tablet yang kurang baik.

Hasil dari formula A pada ketiga medium uji pelepasan obat menunjukkan profil pelepasan yang paling rendah dibanding kedua formula, hal ini disebabkan karena viskositas dari guar gum akan mempengaruhi profil pelepasan obat. Pada formula A, gugus hidroksil yang berperan dalam proses hidrasi masih belum mengalami proses *crosslinked* sehingga jumlah gugus hidroksil yang terdapat dalam polimer guar gum tetap tinggi. Menurut

Khullar *et al.* (1999), semakin banyak gugus hidroksil yang berperan dalam proses hidrasi polimer maka akan semakin besar kemampuan polimer guar gum untuk membentuk padatan tiksotropik yang sangat *viscous* sehingga pelepasan obat pada medium uji pelepasan akan semakin menurun.

Gugus hidroksil polimer guar gum pada formula B dan C mengalami substitusi menjadi gugus karboksil sehingga gugus hidroksil yang berperan dalam proses hidrasi polimer akan lebih berkurang sehingga kemampuan polimer untuk membentuk padatan tiksotropik kental akan berkurang dan viskositas polimer saat bertemu dengan medium uji pelepasan akan menurun. Penurunan viskositas ini akan menyebabkan peningkatan jumlah obat yang terlepas pada medium uji pelepasan obat.

Pada medium dapar fosfat pH 7,4. Formula B dan C menunjukkan pelepasan obat yang mencapai 75% jika dibandingkan dengan formula A yang hanya mencapai 28%. Peningkatan kadar obat yang terlepas pada formula B dan C terjadi pada medium pH 7,4 ini disebabkan oleh karena polimer yang telah dimodifikasi tersebut menunjukkan sensitivitasnya pada pH 7,4 sehingga saat formula B dan C kontak dengan medium pH 7,4. Timbulnya gaya tolak menolak yang timbul akibat terionnya gugus karboksil polimer inilah yang menginisiasi peningkatan pelepasan obat formula B dan C pada medium basa pH 7,4, sedangkan formula A hanya polimer guar gum saja tanpa modifikasi dan sifat dari polimer ini hanya dapat mengembang segera saat bertemu dengan air sehingga pelepasan obatnya kurang maksimal saat tablet formula A berada pada medium pH 7,4 tanpa keberadaan mikroba.

Pada penelitian Srivastava *et al.* (2012) mengenai *Colon DDS* menunjukkan hasil dengan pelepasan kadar obat yang berkisar antara 10-30% pada medium asam, sedangkan pada penelitian Pappa *et al.* (2015) menunjukkan bahwa sebelum jam ke-5, jumlah obat yang lepas telah mencapai konsentrasi 20-40%. Hal ini menunjukkan bahwa sistem matriks dalam *Colon DDS* akan tetap memungkinkan terjadinya kontak air dari medium uji disolusi pada sediaan tablet sehingga dapat terjadi pelepasan obat sebelum mencapai kolon.

Penelitian dilanjutkan untuk pengujian penetapan kadar, hasil menunjukkan bahwa formula A telah memenuhi rentang persyaratan 90-110%, sedangkan formula B dan C melebihi rentang 110%. Hal ini disebabkan oleh karena penambahan 10% pada setiap massa penimbangan bahan dalam formula sehingga kadar bahan aktif yang terdeteksi pada sampel uji penetapan kadar berlebih pada sediaan tablet. Apabila kadar bahan aktif berlebih maka akan memberikan efek terapi yang tidak sama saat dikonsumsi oleh pasien.

Untuk mengetahui mekanisme pelepasan dari setiap formula maka selanjutnya dilakukan perhitungan kinetika pelepasan obat. Hasil menunjukkan bahwa ketiga formula masuk dalam kinetika model *Korsmeyer-Peppas*. Formula A dan C dari hasil nilai n mengikuti ke dalam non-fickian model dimana terjadi mekanisme mengikuti difusi anomali. Difusi anomali yang terjadi pada *korsmeyer-peppas* merupakan kombinasi mekanisme difusi dan erosi, sedangkan difusi pada orde satu terjadi pelepasan obat secara tiba-tiba dalam konsentrasi tinggi saat telah mencapai titik waktu tertentu yang diikuti oleh penurunan kadar obat secara bertahap. Mekanisme

formula B berdasarkan nilai n menunjukkan tergolong ke dalam *super case II transport* dimana pelepasan obat dikontrol oleh erosi dari rantai polimer (Srujana *et al.*, 2011). Perbedaan erosi yang terjadi pada orde nol dan kormsmeier-peppas adalah jumlah dari obat yang dilepaskan setiap satuan waktunya. Pada orde nol jumlah obat yang dilepaskan adalah sama untuk setiap satuan waktunya karena tercapainya kondisi *steady state*, sedangkan pada kormsmeier-peppas tidak (Holowka dan Sujata, 2014).

Menurut Singh *et al.* (2011), guar gum mengikuti kinetika pelepasan orde satu sedangkan pada FA yang juga menggunakan polimer guar gum mengikuti model kinetika pelepasan kormsmeier-peppas. Hal ini disebabkan karena perbedaan kualitas bahan yang diproduksi berbeda-beda dari setiap supplier bahan eksipien sehingga karena proses produksinya berbeda maka mekanisme pelepasan yang diberikan juga akan berbeda.

Data hasil efisiensi disolusi dan persen terdisolusi dilakukan analisis statistik dengan pengujian normalitas data dengan *Shapiro-Wilk* untuk sampel < 30 . Selain dilakukan uji normalitas, juga dilakukan uji homogenitas dengan *Levene's Test* untuk melihat apakah data terdistribusi normal dengan. Jika data tidak normal atau tidak homogen atau keduanya maka dilakukan transformasi data dan setelah dilakukan transformasi data apabila nilai $p < 0,05$, maka dilakukan uji non parametrik *Kruskal Wallis* dan apabila $p > 0,05$ maka dapat dilanjutkan ke uji *One Way Anova*. Untuk uji *post hoc* untuk melihat perbedaan bermakna antar kelompok, apabila menggunakan uji *One Way Anova* maka uji *post hoc* dengan menggunakan *Tukey's Multiple Range Test*. Jika menggunakan uji non parametrik *Kruskal Wallis*

maka uji *post hoc* dengan menggunakan *Mann Whitney-U*. Hasil pengujian analisis statistik merujuk pada sub bab 5.1.3.5 dan 5.1.3.6.

Hasil DE dan persen terdisolusi pada 2 jam dan 5 jam, bermakna antara ketiga formula. Hal ini menunjukkan bahwa modifikasi *crosslinked* dan mikropartikel berpengaruh terhadap pelepasan obat pada medium simulasi cairan lambung. Pada DE 9 jam dan persen terdisolusi 9 jam, hasil menunjukkan formula A dengan B dan formula A dengan C memiliki perbedaan yang bermakna, sedangkan formula B dengan C tidak memiliki perbedaan yang bermakna. Hal ini menunjukkan modifikasi *crosslinked* berpengaruh terhadap pelepasan obat pada medium simulasi cairan kolon pH 7,4 sedangkan modifikasi mikropartikel jika dibandingkan tanpa pembuatan mikropartikel tidak memberikan pengaruh terhadap pelepasan obat dalam medium simulasi cairan kolon.

6.2 Implikasi di Bidang Farmasi

Penggunaan polimer guar gum suksinat sebagai polimer yang sensitif terhadap pH basa di bidang kefarmasian dapat digunakan sebagai polimer untuk sistem penghantaran obat tertarget kolon sehingga bisa menurunkan jumlah obat yang lepas sebelum sampai ke kolon.

6.3 Keterbatasan Penelitian

Penelitian ini memiliki keterbatasan yaitu tidak dilakukannya uji FTIR untuk menjamin keberhasilan *crosslinked* gugus polimer guar gum karena satu metode analisis saja yaitu titrasi asam-basa saja kurang mampu menjamin keberhasilan substitusi polimer guar gum suksinat. Jumlah sampel

bahan yang sedikit tidak memungkinkan untuk melakukan seluruh evaluasi tablet seperti uji kekerasan. Polimer guar gum yang digunakan tidak diketahui *viscosity grade* sehingga mempengaruhi hasil uji pelepasan obat.

