

BAB V

HASIL DAN PEMBAHASAN

5.1. Pemeriksaan bahan baku

Pemeriksaan dilakukan untuk mengidentifikasi bahan baku GMP (eks PT Kimia Farma,tbk) yang meliputi pemeriaan. Prosedur dilakukan berdasarkan yang tertera pada *United States pharmacopeia 32*. Hasil pemeriksaan sesuai dengan yang tertera pada monografi GMP. Hasil pemeriksaan dilihat pada gambar di **Lampiran 1**.

5.2. Pembuatan tablet GMP bahan baku (BB) dan tablet GMP modifikasi polimorf (MP)

Dibuat tablet GMP bahan baku (BB) dan tablet GMP modifikasi polimorf (MP) 5 mg dengan bobot per tablet 200 mg.

Tabel 5. 1. Formulasi Tablet GMP BB

No	Zat	Formula
1	GMP	5 mg
2	Amprotab	10%
3	Avicel pH 102	Qs
4	Mg Stearat	2%
5	Talk	1%

Tabel 5. 2. Formulasi Tablet GMP MP

No	Zat	Formula
1	GMP	5 mg
2	Amprotab	10%
3	Avicel pH 102	Qs
4	Mg Stearat	2%
5	Talk	1%

GMP adalah obat antidiabetik oral baru dari kelas sulfonilurea, yang secara luas digunakan dalam pengobatan diabetes tipe 2 (*Eropa Farmakope*, 6th 2008). GMP mencapai kontrol metabolik dengan dosis terendah (1-8 mg sehari) dari semua sulphonylureas (Draeger, KE; *Res.* **1996**, 28, 419) penelitian ini digunakan dosis GMP

sebanyak 5 mg karena pada dosis kecil dapat menimbulkan onset kerja yang cepat, durasi kerja yang lama dan efek samping hipoglikemik yang kecil atau hampir tidak ada dan juga agar dapat terdeteksi pada spektrofotometri UV-VIS.

Metode yang dipilih dalam penelitian ini yaitu metode kempa langsung. Pemilihan metode ini dengan pertimbangan zat aktif yang memiliki kelarutan dan absorpsi yang buruk. Selain itu keuntungan dari metode kempa langsung dibandingkan dengan metode lain adalah membutuhkan waktu yang lebih cepat tidak melalui proses granulasi dan pengeringan, peralatan yang digunakan lebih sedikit. Sebelum dilakukan pencetakan tablet sebelumnya dilakukan evaluasi untuk memastikan massa kempa yang diperoleh memiliki karakteristik yang baik dan memenuhi persyaratan. Evaluasi yang dilakukan meliputi kelembaban serbuk, kecepatan alir dan sudut baring dan bobot jenis (kerapatan).

Pemeriksaan kecepatan alir dan sudut baring dilakukan untuk mengetahui sifat alir serbuk apakah memiliki aliran yang baik atau tidak. Dari hasil terlihat bahwa serbuk yang dihasilkan dari kedua formula ada yang tidak memenuhi persyaratan kecepatan alir. Serbuk pada formula tablet GMP MP memiliki kecepatan alir 8,28 g/detik pada GMP BB memiliki kecepatan alir sebesar 14,7 g/detik sehingga tidak memenuhi persyaratan kecepatan alir yang baik yaitu kurang dari 10 g/detik. Hasil kecepatan alir dapat dilihat pada **Lampiran 3**.

Sementara itu, dari hasil evaluasi sudut baring, serbuk yang dihasilkan seluruh formula sangat mudah mengalir walaupun sudut yang terbentuk tidak berada dalam rentang penafsiran hasil karena sudut yang terbentuk lebih kecil dari 25°. Hal ini

disebabkan karena ukuran partikel dari serbuk yang dihasilkan didominasi oleh partikel-partikel kecil. Sehingga sudut kemiringan yang terbentuk akan semakin kecil. Hasil sudut baring dapat dilihat pada **Lampiran 4**. Dengan demikian serbuk yang memenuhi persyaratan sifat alir yang baik adalah serbuk yang dihasilkan pada formula GMP MP.

Evaluasi bobot jenis dilakukan untuk menentukan BJ nyata, BJ mampat, BJ sejati, angka Haussner, kadar pemampatan dan persen kompresibilitas. Hasil evaluasi bobot jenis dapat dilihat pada tabel di **Lampiran 8**. Angka Haussner dapat ditentukan dengan membandingkan BJ mampat dengan BJ nyata. Angka Haussner ini akan mempengaruhi daya alir serbuk. Dari hasil yang didapat, GMP BB memiliki angka Haussner yang paling rendah yaitu sebesar 1,28 sedangkan yang paling tinggi sebesar 1,41 pada GMP MP. Hasil angka Haussner dapat dilihat pada tabel di **Lampiran 10**.

Uji evaluasi kadar pemampatan dilakukan dengan mengamati pengurangan volume yang dihasilkan akibat getaran mekanis dari serbuk. Dari hasil yang diperoleh seluruh formula tidak memenuhi persyaratan kadar pemampatan karena seluruh formula memiliki kadar pemampatan lebih besar dari 20%. Semakin kecil kadar pemampatan semakin baik sifat fisik serbuk. Dari kedua formula, serbuk yang memiliki sifat fisik yang baik adalah serbuk yang dihasilkan pada GMP MP kadar pemampatan sebesar 22,73%. Hasil kadar pemampatan dapat dilihat pada **Lampiran 9**.

Kompresibilitas serbuk dipengaruhi oleh nilai bobot jenis mampat dan bobot jenis nyata. Kompresibilitas diperoleh dari hasil perbandingan selisih antara bobot jenis mampat dan bobot jenis nyata dengan bobot jenis mampat. Dari hasil yang diperoleh kedua formula memiliki aliran yang baik, kecuali pada formula GMP BB yang

memiliki aliran serbuk yang buruk karena memiliki % kompresibilitas yang lebih besar dari 26% yaitu sebesar 29,02%. Hasil kompresibilitas dapat dilihat pada **Lampiran 11**.

Evaluasi kelembaban dilakukan untuk melihat banyaknya kadar air pada serbuk yang telah dibuat. Kandungan air dalam serbuk akan mempengaruhi proses pencetakan tablet. Jika serbuk yang dihasilkan terlalu kering dapat menghilangkan daya ikat serbuk dan tablet yang dihasilkan cenderung membentuk *capping* dan laminasi. Sedangkan serbuk yang terlalu basah dapat menyebabkan melekatnya bahan tablet pada *punch* dan dinding *die* pada saat proses pencetakan. Dari hasil evaluasi, dari kedua formula memenuhi persyaratan kelembaban yang baik karena kadar kelembabannya tidak melebihi 2% dan tidak kurang dari 1%. Hasil dapat dilihat pada **Lampiran 12**.

Pada proses pencetakan tablet dilakukan orientasi alat terlebih dahulu dengan mengatur tekanan *punch* pada mesin tablet untuk seluruh formula. Hal ini dilakukan agar alat yang digunakan dianggap tidak mempengaruhi karakteristik tablet yang dihasilkan dan juga dapat menghasilkan ukuran tablet yang sesuai. Tablet yang didapat kemudian dievaluasi. Evaluasi tablet meliputi, organoleptik, keseragaman ukuran, kekerasan, friabilitas dan friksibilitas, keseragaman bobot, uji waktu hancur, dan uji disolusi untuk mengetahui perbandingan antara tablet GMP bahan baku (BB) dan tablet GMP modifikasi polimorf (MP) .

Pemilihan Amprotab sebagai bahan penghancur mampu meningkatkan kapilaritas, mengabsorpsi kelembapan, mengembang dan meninggikan daya pembasahan tablet atau hidrofiliisasi (Voigt, Rudolf, 1995). Walaupun pengisi pada umumnya dianggap bahan yang inert, secara signifikan dapat berpengaruh pada

ketersediaan hayati, sifat fisika dan kimia dari tablet jadi. Amprotab memiliki sifat kompresibilitas yang kecil, waktu hancur granul lama, sehingga menyebabkan waktu hancur tablet menjadi lama.

Bahan pengisi ditambahkan dengan tujuan untuk memperbesar volume dan berat tablet. Biasanya tablet yang mengandung zat aktif dengan dosis kecil memerlukan zat pengisi yang banyak. Jika dosis besar maka pengisi sedikit atau tidak sama sekali. Bahan pengisi yang umum digunakan adalah mikrokristal selulosa (Avicel pH 102). Bahan pengisi dipilih yang dapat meningkatkan fluiditas dan kompresibilitas yang baik.

Pada umumnya lubrikan bersifat hidrofobik, sehingga cenderung menurunkan kecepatan disintegrasi dan disolusi tablet. Oleh karena itu kadar lubrikan yang berlebih harus dihindari (Lachaman, Lieberman & Kanig, 1994). Fungsi utama lubrikan tablet adalah untuk mengurangi friksi yang meningkat pada antarmuka tablet dan dinding cetakan logam selama pengempaan dan penolakan/pengeluaran tablet dari cetakan. Sehingga digunakan mg stearat sebanyak 2% sebagai lubrikan.

Talk berfungsi sebagai glidant. Talk memiliki sifat lubrikan yang kurang baik. Secara umum glidant yang baik adalah memiliki sifat lubrikan yang kurang baik. Glidan dapat meningkatkan mekanisme aliran granul dari hopper ke dalam lobang lumpang. Glidan dapat meminimalkan ketidak merataan yang sering ditemukan/ditunjukkan formula kempa langsung. Glidan meminimalkan kecenderungan granul memisah akibat adanya vibrasi secara berlebihan (Goeswin, hlm 288-291).

Formula tablet GMP bahan baku (BB) menghasilkan tablet yang berpenampilan baik, berwarna putih, dan tidak berbau. Formula tablet GMP modifikasi

polimorf (MP) menghasilkan tablet yang berpenampilan baik, berwarna putih, dan tidak berbau. Hasil tablet dapat dilihat pada gambar di **Lampiran 2**.

Evaluasi tablet dilakukan dengan pengujian sebanyak satu kali pada masing - masing evaluasi dan tiga kali pada evaluasi uji disolusi. Dari pengujian dapat dilihat presisi dan akurasi data yang diperoleh dari hasil evaluasi tablet pada setiap formula. Dari hasil evaluasi dan perhitungan, tablet dari kedua formula tersebut dinilai layak karena memenuhi persyaratan keseragaman ukuran. Hal ini disebabkan karena tidak ada satu pun diameter tablet yang melebihi 3 kali tebal tablet dan tidak ada satupun tablet yang diameternya kurang dari $1 \frac{1}{3}$ tebal tablet sesuai dengan persyaratan. Hasil keseragaman ukuran dapat dilihat pada **Lampiran 14**

Tabel 5. 3 . Rata-rata Evaluasi Keseragaman Ukuran GMP BB dan GMP MP

Evaluasi	Tablet GMP BB	Tablet GMP MP
Tebal (cm)	0.45±0,076	0.495±0,022
Diameter (cm)	0.795±0,005	0.79±0,03

Hasil tersebut menunjukkan bahwa diameter tablet pada tekanan yang konstan, ketebalan tablet bervariasi dengan berubahnya pengisian *die* yang dipengaruhi oleh distribusi ukuran partikel dan kepadatan campuran partikel yang dikempa. Sedangkan pada keadaan pengisian *die* yang konstan, ketebalan bervariasi dengan berubahnya beban kompresi (Lachman, dkk.,1989:648).

Keseragaman bobot mempengaruhi keseragaman takaran dan dosis obat untuk mencapai tujuan terapi yang diinginkan (Lieberman et al., 1989). Berdasarkan hasil

evaluasi, bobot tablet dari seluruh formula memenuhi persyaratan keseragaman bobot karena tidak ada satupun tablet yang masing-masing menyimpang dari nilai yang ditetapkan pada kolom A dan tidak ada satupun tablet yang menyimpang dari nilai pada kolom B. Dari hasil keseragaman bobot pada semua formula, formula tablet GMP bahan baku(BB) memiliki rata-rata bobot tablet yang paling tinggi yaitu sebesar $0,854\pm 0,577$. Sedangkan formula tablet GMP modifikasi polimorf (MP) memiliki rata-rata bobot yang kecil yaitu sebesar $0,495\pm 0,022$. Hasil keseragaman bobot dapat dilihat pada **Lampiran 16**.

Tabel 5. 4 . Rata-rata Evaluasi Keseragaman Bobot GMP BB dan GMP MP

Evaluasi	Tablet GMP BB	Tablet GMP MP
Bobot	$0,854\pm 0,577$	$0,495\pm 0,022$

Uji kekerasan dilakukan untuk mengetahui gambaran kekompakkan dan ketahanan tablet ketika diberi tekanan mekanik. Kekerasan tablet juga akan mempengaruhi uji waktu hancur, friabilitas dan friksibilitas. Hasil uji kekerasan yang diperoleh pada formula dari tablet GMP BB yaitu $2,35 \text{ kg/cm}^2$. Sementara itu kekerasan rata-rata pada formula dari tablet GMP MP yaitu 4.25 kg/cm^2 . Hasil tersebut memenuhi persyaratan karena syarat tablet untuk tablet kecil yaitu $4-6 \text{ kg/cm}^2$. Hasil uji kekerasan dapat dilihat pada **Lampiran 21**.

Uji friabilitas dilakukan untuk menguji kerapuhan tablet pada saat menerima jatuhan. Sedangkan friksibilitas untuk mengetahui kerapuhan tablet saat menerima gesekan antar tablet. Hasil uji friabilitas dan friksibilitas pada formula tablet GMP BB yaitu $0,992\%$, $0,404\%$ dan hasil uji friabilitas dan friksibilitas pada formula tablet GMP

MP yaitu 0,980%, 0,606%. Hasil tersebut memenuhi persyaratan, karena friabilitas dan friksibilitas memenuhi persyaratan bila $<1\%$ (Parrot, 1971). Friabilitas dapat dipengaruhi oleh kurangnya daya ikat serbuk, massa cetak yang terlalu kering, ataupun penggunaan bahan yang kurang tepat. Hampir sama dengan uji kekerasan tablet, uji friabilitas ini dilakukan untuk mengetahui seberapa kuatnya tablet tersebut menahan guncangan saat proses produksi maupun distribusi obat. Semakin kecil persennya maka semakin sedikit tablet tersebut rusak ataupun rapuh. Hasil uji kekerasan dapat dilihat pada **Lampiran 18**.

Waktu hancur tablet merupakan waktu yang dibutuhkan oleh tablet tersebut untuk hancur menjadi granul-granul yang tersebar sebagai langkah awal sebelum tablet tersebut melarut sempurna dan kemudian diabsorpsi. Hasil uji waktu hancur pada formula gmp bb yaitu $5,14 \pm 0,04$ menit, sedangkan hasil uji waktu hancur pada formula GMP MP yaitu $5,14 \pm 0,03$ menit. Syarat yang ditentukan untuk waktu hancur tablet yang tidak bersalut yaitu tidak lebih dari 15 menit. Pada pengujian waktu hancur tablet, perbedaan konsentrasi pengikat dapat mempengaruhi waktu hancur suatu tablet. Berdasarkan hasil-hasil data tersebut dapat disimpulkan bahwa semakin tinggi konsentrasi bahan pengikat semakin lama waktu hancur suatu tablet. Hasil uji waktu hancur dapat dilihat pada **Lampiran 22**.

5.3. Penentuan panjang gelombang serapan maksimum GMP

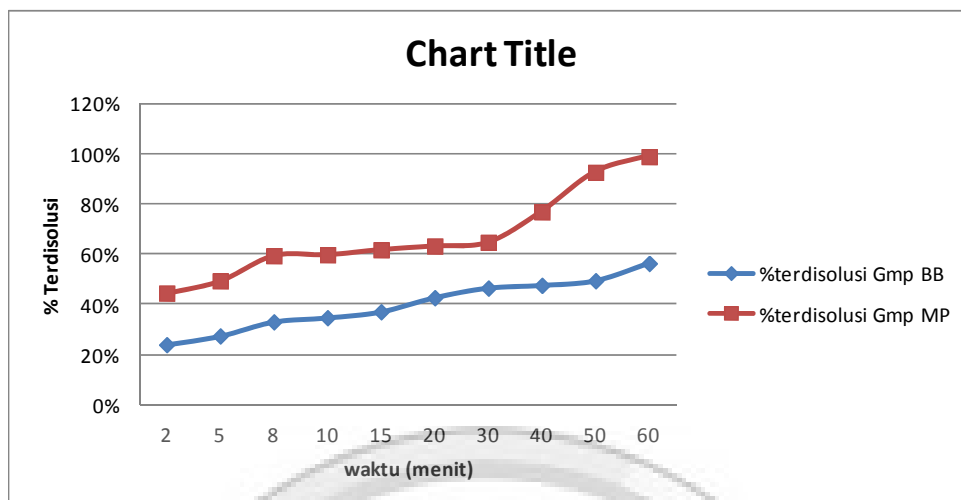
Panjang gelombang maksimum ditentukan dengan cara mengukur serapan larutan GMP $10 \mu\text{g/ml}$ dalam larutan dapar 7,4. Panjang gelombang maksimum yang didapat yaitu 228nm.

5.4. Pembuatan kurva kalibrasi

Kurva kalibrasi GMP dibuat dari satu seri konsentrasi 2, 4, 6, 8, 10, 12 µg/ml dalam pelarut dapar fosfat pH 7,4. Masing-masing konsentrasi diukur pada panjang gelombang 228 nm. Persamaan kurva kalibrasi yang didapat yaitu $y = 0,0522x + 0,129$ $r = 0,9983$. Hasil kurva dapat dilihat pada **Lampiran 8**.

5.5. Uji disolusi

Pengujian yang terakhir yaitu disolusi, pengujian ini dilakukan untuk pada tablet GMP bahan baku dan GMP hasil modifikasi polimorf. Media yang digunakan dapar fosfat pH 7,4 dimana pada pH yang digunakan pada medium merupakan pH usus halus (Ansel, 1989). GMP tidak larut dalam air, asam, basa, borat atau dapar fosfat. Hal ini sebagian larut dalam metanol, etanol, aseton dan etilasetat dan benar-benar larut dalam dimetilformamida. Namun, GMP adalah obat dengan kelarutan pH-tergantung dan, media pada pH lebih besar dari 7, kelarutan zat tersebut sedikit meningkat (Frick, A *Biopharm.* **1.998**, 46, 305) suhu yang digunakan $\pm 37^{\circ}\text{C}$. Lama uji adalah 1 jam pada interval waktu 2, 5, 8, 10, 15, 20, 30, 40, 50 dan 60 menit. Volume setiap pengambilan sampel sebanyak 10 ml dan diganti kembali dengan medium yang sama untuk menjaga volume yang konstan.



Gambar 5.5. Profil Laju Disolusi

Hasil uji disolusi pada GMP MP menunjukkan peningkatan presentase disolusi yang signifikan setiap waktunya. GMP adalah generasi ketiga sulfonilurea obat anti diabetes. GMP mempunyai dua bentuk polimorf yaitu I dan II dimana bentuk II memiliki kelarutan yang lebih tinggi di dalam air (Bonfilio et al., 2011). Kelarutan yang rendah pada obat dapat menyebabkan disolusi yang rendah dan tidak diprediksi bioavailabilitasnya. Karena laju disolusi obat dapat bergantung pada bentuk kristal, maka kebutuhan untuk mengembangkan metode disolusi yang sensitif terhadap perubahan bentuk polimorfik. Pada penelitian ini ini, metode disolusi untuk 5 mg tablet GMP.

Hal ini menunjukkan bahwa perlakuan yang diberikan berpengaruh terhadap disolusi sampel. Sebuah pengaruh yang signifikan dari polimorfisme pada sifat disolusi dari GMP MP. Bahan baku yang digunakan untuk memproduksi tablet GMP harus dikontrol secara ketat karena dapat menghasilkan efek yang tidak diinginkan dan tak terduga (Bonfilio et al., 2012).

Pada **Gambar 5.4** dapat dilihat bahan baku GMP memiliki persentase disolusi yang paling kecil. Hal ini membuktikan bahan baku GMP memiliki sifat yang sulit terbasahi karena ukuran partikelnya yang sangat halus. Pada penelitian ini mengikuti persyaratan pengujian yang ditetapkan USP karena, dalam waktu 45 menit atau dalam 30 menit harus larut $> 80\%$.

