

STUDI FORMULASI TABLET GASTRORETENTIF DARI EKSTRAK ETANOL DAUN PETAI (*Parkia speciosa* Hassk.) DENGAN HPMC-K4M DAN CARBOPOL 934P

Alinda Tania^{1*}, Fitriya², Najma Annuria Fithri²

¹ Program Studi Farmasi, Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Siti Khadijah, Jalan Demang Lebar Daun, Palembang, Sumatera Selatan 30137

² Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, Jalan Raya Palembang – Prabumulih Km. 32, Ogan Ilir, Sumatera Selatan 30862

*Korespondensi: alindatania14@gmail.com

Received: 25 May 2023, Revision: 15 June 2023, Accepted: 20 July 2023

Abstrak

Tukak peptik adalah luka yang dapat terjadi pada lambung dan usus halus bagian atas dengan prevalensi 6 – 15% terutama pada usia 20 – 50 tahun. Obat-obatan sintesis masih menjadi pilihan utama dalam pengobatan, namun ada banyak tanaman yang diketahui berkhasiat sebagai obat antitukak. Salah satu tanaman yang berkhasiat sebagai antitukak adalah petai (*Parkia speciosa*). Daun petai dapat diformulasi menjadi *tablet floating-mucoadhesive* dengan polimer HPMC-K4M dan Carbopol®934P, sehingga pelepasan obat tertarget di saluran pencernaan atas. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh komposisi polimer terhadap *floating lag time*, *floating time*, *swelling index* dan *mucoadhesion time*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa kombinasi HPMC-K4M dan Carbopol®934P menurunkan *floating lag time*, dan *mucoadhesion time*, namun meningkatkan *floating time*, dan *swelling index* tablet.

Kata kunci: ekstrak etanol daun petai, *Parkia speciosa*, HPMC-K4M, Carbopol 934P, waktu apung, waktu mukoadhesi

Abstract

Peptic ulcers are sores in the lining of stomach and upper parts of small intestine with prevalence of 6 –15%, especially in 20 – 50 years old group. Pharmaceutical drug is the first-line therapy, but there are many plants known as antiulcer remedies, such as *Parkia speciosa* Hassk. The leaves can be formulated into floating-mucoadhesive tablet with HPMC-K4M and Carbopol® 934P, so controlled drug release in upper gastrointestinal tract can be achieved. This research aims to determine the influence of polymer composition to floating lag time, floating time, swelling index, and mucoadhesion time of tablet. The results show that combination of HPMC-K4M and Carbopol® 934P decrease floating lag time, and mucoadhesion time, but increase floating time, and swelling index of tablet.

Keywords: petai leaves ethanolic extract, *Parkia speciosa*, HPMC-K4M, Carbopol 934P, floating time, mucoadhesion time

PENDAHULUAN

Prevalensi tukak peptik di Indonesia adalah 6 – 15% terutama pada usia 20 – 50 tahun (Febrianti & Wahyuningsih, 2013). Dua penyebab utama tukak peptik adalah infeksi oleh *Helicobacter pylori* dan kerusakan sel akibat penggunaan *non steroidal anti-*

inflammatory drug (NSAID) (Tjay & Rahardja, 2007). Prevalensi terjadinya infeksi *H. pylori* di Indonesia adalah 22,1%, terutama pada usia 50 – 59 tahun (Syam et al., 2015). Dalam survey terhadap persebaran NSAID oleh para dokter di enam negara, termasuk Indonesia, diketahui bahwa NSAID non

selektif diresepkan pada lebih dari 5 pasien tiap minggunya (Arakawa et al., 2009). Salah satu tanaman yang berkhasiat sebagai obat antitukak yang disebabkan oleh penggunaan NSAID dan alkohol adalah petai (*Parkia speciosa*), khususnya pada bagian daun (Al Batran et al., 2013). Daun petai mengandung senyawa fenolik dan flavonoid yang diketahui memiliki aktivitas antioksidan dan antitukak dengan meningkatkan pertahanan mukosa dan menghambat sintesis leukotrien. Ekstrak daun petai (EEDP) terbukti dapat melindungi jaringan lambung dengan meningkatkan jumlah protein HSP70 (heat-shock protein), yang berperan penting dalam mempertahankan struktur protein normal dan memperbaiki struktur protein yang rusak (Al Batran et al., 2013).

EEDP menunjukkan persen hambatan tukak lambung yang besar seiring peningkatan konsentrasi. EEDP pada konsentrasi 100 mg/kgBB mampu memberikan persen hambatan tukak lambung sebesar 75% pada tikus, hampir sama dengan omeprazole 50 mg/kgBB yang menghambat tukak lambung

sebesar 76%. Pada konsentrasi yang lebih besar, yaitu 400 mg/kgBB, EEDP dapat memberikan persen hambatan tukak lambung hingga 99% (Al Batran et al., 2013). Hal ini menunjukkan bahwa daun petai memiliki potensi yang besar sebagai salah satu tanaman obat antitukak lambung.

Formulasi daun petai menjadi bentuk sediaan farmasi tertentu, misalnya sediaan padat yang paling nyaman dan umum dalam penggunaan diharapkan dapat meningkatkan daya simpan dan nilai jual (Ansel, 2011). Daun petai sebagai obat antitukak dapat diformulasi menjadi tablet floating-mucoadhesive yang waktu tinggal di lambungnya panjang, sehingga pelepasan obat tertarget di saluran pencernaan atas dan dapat dimanfaatkan untuk efek obat lokal (Nayak et al., 2010).

Tablet yang bersifat mengapung (*floating*) diharapkan dapat tetap mengapung pada cairan lambung saat lambung dalam kondisi penuh setelah makan. Saat terjadi pengosongan lambung dan kemampuan apung tablet menurun, diperlukan sifat mukoadhesif dari tablet, sehingga tablet menempel di

mukosa lambung dan tidak akan terbawa melewati pilorus menuju usus (Kshirsagar et al., 2011).

Polimer yang digunakan dalam formulasi tablet adalah HPMC-K4M dan Carbopol® 934P. Kombinasi kedua polimer ini dalam sistem gastroretentif telah teruji dapat meningkatkan kemampuan floating dan mukoadhesif suatu sediaan farmasi (Li et al., 2003). Tablet gastroretentif yang diformulasi dengan HPMC-K4M menunjukkan karakteristik pelepasan obat dan kemampuan apung yang lebih baik dibandingkan HPMC-K15M dan HPMC-K100M (Rao et al., 2013). Polimer lain yang digunakan dalam formulasi adalah Carbopol® 934P yang mengandung gugus karboksil sebanyak 56 – 68% (United States Pharmacopoeial Convention (USP), 2016). Gugus karboksil dalam Carbopol® 934P akan membentuk ikatan hidrogen dengan mukus. Semakin banyak ikatan hidrogen antara polimer dan mukus, maka akan semakin kuat ikatan mukoadhesi yang terbentuk (Indrawati et al., 2004).

Dalam penelitian ini, dilakukan optimasi formula untuk mengetahui pengaruh

HPMC-K4M dan Carbopol® 934P pada berbagai konsentrasi terhadap *swelling index*, *floating lag time*, *floating time*, dan *mucoadhesion time*. Melalui penelitian ini, diharapkan dapat diketahui pengaruh HPMC-K4M dan Carbopol® 934P terhadap sifat tablet yang dihasilkan.

METODE

Bahan dan Alat

Bahan dalam penelitian ini adalah daun petai segar (*Parkia speciosa*), HPMC-K4M (ILE), Carbopol® 934P (Shree Chemicals), natrium bikarbonat (SAVAN Group), Avicel® PH 101 (Aicma), magnesium stearat (FACI), talk (Takehara), etanol 96% (Dira Sonita), larutan dapar pH 1,2 (Dira Sonita), mukosa lambung kambing bagian abomasum yang diperoleh dari Salam Aqiqah Palembang, aquadest (Dira Sonita), dan lem sianokrilat (Alteco).

Alat dalam penelitian ini adalah kain flanel, rotary evaporator (Buchi®), neraca analitik (Electronic Balance®), ayakan mesh No. 12 (1,7 mm) dan 14 (1,4 mm) (Retsch®), lumpang, alu, wadah granulasi, oven (Autonics® TC4S), flowmeter, stopwatch,

penggaris, mesin cetak tablet *single punch* (DTR 4), jangka sorong (Krisbow Digital), friabilator (CS-1 Friability Tester), digital hardness tester (YD-1), magnetic stirrer (IKA® C-MAG HS 4), spinbar (Scienceware®), pH meter (Lutron), dan alat-alat gelas (Pyrex®).

Metode Penelitian

Pengambilan dan Determinasi Sampel

Sampel berupa daun petai segar diperoleh dari Desa Suka Jaya, Kecamatan Buay Madang, OKU Timur Selatan. Sampel selanjutnya dibuat herbarium dan dideterminasi di Herbarium ANDA, Jurusan Biologi, Fakultas MIPA, Universitas Andalas.

Ekstraksi

Sampel disortasi basah, dikeringkan di bawah sinar matahari menggunakan kain hitam, diserbukkan, lalu ditimbang sebanyak 4 kg. Serbuk daun petai kemudian dimaserasi dengan 20 L etanol 96% selama 3x24 jam. Maserat diuapkan dengan *rotary evaporator* hingga didapatkan ekstrak kental yang bobotnya konstan. Ekstrak kental inilah yang akan digunakan dalam formulasi tablet.

Pembuatan Tablet Floating-Mucoadhesive

Tablet diformulasi dengan metode granulasi basah. Semua bahan ditimbang secara akurat, sesuai jumlah yang dibutuhkan. EEDP, HPMC-K4M, Carbopol® 934P, natrium bikarbonat, dan Avicel® digerus dalam lumpang, kemudian digranulasi dengan larutan PVP-K30 dalam alkohol hingga menjadi massa yang bisa dikepal. Granul kemudian dilewatkan melalui ayakan mesh No. 12 dan dikeringkan di oven pada suhu 40 – 60°C sampai bobot konstan. Granul kering diayak lagi dengan pengayak mesh No. 14 lalu ditimbang bobot keringnya dan ditambahkan fase luar berupa talk dan magnesium stearat (Alam et al., 2014). Granul selanjutnya dianalisis dan dikempa menjadi tablet dengan bobot 1000 mg per tablet. Granul dikumpulkan menjadi satu, lalu dimasukkan ke dalam hopper dan dikempa menjadi tablet dengan mesin cetak tablet *single punch* (Pratiwi & Hadisoewignyo, 2010). Komposisi formula tiap tablet tertera pada Tabel 1.

Tabel 1. Formula tablet *floating-mucoadhesive* EEDP

Bahan	Fungsi	Jumlah (mg)			
		1	2	3	4
EEDP	Zat aktif	480	480	480	480
HPMC-K4M	Agen <i>floating-mucoadhesive</i>	160	200	160	200
Carbopol® 934P	Agen mucoadhesif	60	60	100	100
Natrium bikarbonat	Agen alkali	100	100	100	100
PVP-K30	Pengikat	40	40	40	40
Magnesium stearate	Lubrikan	15	15	15	15
Talk	Glidan dan antiadheren	10	10	10	10
Avicel®	Pengisi	ad 1000	ad 1000	ad 1000	ad 1000

Analisis Kualitas Granul

Kadar Air

Timbang granul dalam keadaan basah, catat bobot granul, lalu granul dikeringkan dalam oven pada suhu 50°C, kemudian ditimbang kembali dan bobot konstanannya saat ditimbang dicatat sebagai Wt (Faradiba et al., 2013).

Rasio Hausner dan Indeks Kompresibilitas

Sebanyak 20 g granul dimasukkan ke dalam gelas ukur 50 mL dan dicatat volume awalnya lalu dilakukan pengetukan hingga volumenya tetap dan diamati volume akhir granul sebagai volume mampat (Faradiba et al., 2013).

Waktu Alir dan Sudut Diam

Sebanyak 100 g granul dimasukkan ke dalam corong uji waktu alir. Penutup corong dibuka sehingga granul keluar dan ditampung pada bidang datar. Waktu alir granul dicatat dengan

menghitung waktu yang diperlukan granul untuk mengalir melewati corong. Sudut diam granul dihitung dari gunungan granul berbentuk kerucut yang melewati corong (Pratiwi & Hadisoewignyo, 2010).

Analisis Kualitas Tablet

Floating Lag Time dan *Floating Time*

Tablet dari tiap formula dipilih secara acak dan dimasukkan dalam gelas beker yang mengandung 100 mL larutan dapar pH 1,2. Waktu yang diperlukan bagi tablet untuk terapung ke permukaan dan mengambang disebut *floating lag time* (Alam et al., 2014). Pengujian *floating lag time* direplikasi tiga kali. Waktu yang diperlukan bagi tablet untuk tetap mengapung di permukaan media disebut *floating time* (Alam et al., 2014). Pengujian *floating time* direplikasi tiga kali.

Swelling Index

Swelling index dari tablet ditentukan dengan menimbang bobot awal tablet terlebih dahulu, kemudian tablet dimasukkan dalam media disolusi yang mengandung larutan dapar pH 1,2 pada suhu $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Pada jam ke – 2, 4, 6 dan 8 pengujian, tablet dikeluarkan dari media disolusi dan dikeringkan dengan tisu, kemudian ditimbang bobotnya. Pengujian direplikasi tiga kali pada setiap waktu (Alam et al., 2014).

Mucoadhesion Time

Uji *mucoadhesion time* dilakukan menggunakan mukosa lambung kambing yang dilekatkan di dinding gelas beker 1000 mL menggunakan lem sianoakrilat. Salah satu sisi tablet dibasahi dengan larutan dapar pH 1,2 dan ditempelkan pada mukosa dengan cara ditekan dengan ujung jari selama 20 detik. Gelas beker kemudian diisi dengan 900 mL larutan dapar pH 1,2. Spinbar kemudian dimasukkan dalam gelas beker dan magnetic stirrer dinyalakan pada suhu 37°C dan kecepatan 100 rpm. Waktu yang diperlukan bagi tablet untuk terlepas dari mukosa lambung dihitung sebagai *mucoadhesion time*

(Shaikh, 2013). Pengujian mucoadhesion time direplikasi tiga kali.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pengambilan dan Determinasi Sampel

Tanaman yang digunakan pada penelitian ini adalah helai daun *Parkia speciosa* Hassk. Helai daun petai kering yang diperoleh telah dideterminasi di Herbarium Universitas Andalas dan telah dinyatakan benar sebagai daun *Parkia speciosa* Hassk.

Ekstraksi

Pada penelitian ini, senyawa metabolit sekunder yang akan diekstrak adalah flavonoid yang memiliki aktivitas antioksidan dan antitukak meningkatkan pertahanan mukosa dan menghambat sintesis leukotrien. Flavonoid merupakan senyawa yang bersifat polar, sehingga digunakan pelarut yang juga bersifat polar, yaitu etanol 96%.

Proses maserasi dilakukan tanpa bantuan pemanasan, sehingga ekstraksi dilakukan selama 3x24 jam, sambil sesekali diaduk agar proses ekstraksi berjalan maksimal. Semakin besar kontak antara pelarut dengan sampel, maka semakin banyak pula senyawa metabolit sekunder yang

terekstrak. Hal ini disebabkan oleh semakin meningkatnya laju difusi senyawa dalam simplisia, sehingga perpindahan senyawa dari simplisia ke dalam pelarut semakin besar.

Penguapan ekstrak dengan rotary evaporator dilakukan setelah proses maserasi. Dengan menggunakan rotary evaporator, pelarut yang digunakan dalam proses ekstraksi bisa diperoleh kembali (Senjaya & Surakusumah, 2008). Pada penelitian ini, rotary evaporator diatur pada suhu 80°C karena titik didih pelarut, yaitu etanol pada tekanan atmosfer adalah 78,32°C (Hastuti et al., 2015). Selain itu, pemanasan maserat yang mengandung senyawa polifenol, termasuk flavonoid harus dibatasi pada suhu $\leq 90^\circ\text{C}$ untuk mencegah kerusakan senyawa (Febrilani, 2015).

Hasil akhir dari proses ekstraksi ini adalah ekstrak kental sebanyak 365,5 g dengan rendemen 7,31%. Persen rendemen menyatakan jumlah ekstrak yang dihasilkan dari ekstraksi 100 g simplisia. Dengan demikian, ekstraksi 100 g serbuk daun petai dengan etanol 96% menghasilkan 7,31 g ekstrak kental.

Pembuatan Tablet Floating-Mucoadhesive

Tablet diformulasi dengan metode granulasi basah. Metode ini dipilih karena dapat memperbaiki sifat alir ekstrak, yang memiliki konsistensi padat, kental, dan tidak bebas mengalir. Pada proses granulasi basah, ditambahkan cairan pada campuran serbuk, sehingga menghasilkan granul dengan bentuk yang lebih teratur (hampir bulat). Semakin bulat bentuk granul, maka sifat alirnya akan semakin baik karena gaya gesek antar partikelnya berkurang (Siregar & Wikarsa, 2015). Dengan demikian, keragaman bobot tablet lebih kecil dan proses pengempaan akan berjalan efisien.

HPMC-K4M dinyatakan sebagai hypromellose 2208 dalam USP (Phadtare et al., 2014). HPMC-K4M mengandung gugus metoksi dalam rentang 19,0 – 24,0% dan gugus hidroksipropoksi dalam rentang 4,0 – 12,0% (United States Pharmacopoeial Convention (USP), 2016). Struktur kimia dari monomer HPMC-K4M dapat dilihat pada Gambar 1.

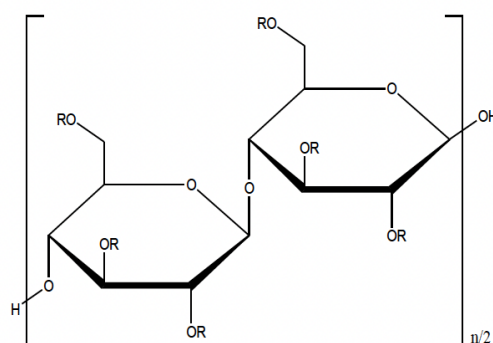
HPMC memiliki sejumlah besar gugus hidroksil yang bertanggung jawab untuk adhesi. Sifat mukoadhesifnya disebabkan oleh

pembentukan ikatan hidrogen dengan komponen mukus. Kekuatan mukoadhesif yang tinggi dari HPMC dikarenakan hidrasi HPMC yang terkontrol sehingga mencegah pembentukan mucilago licin yang mudah lepas dari permukaan mukosa (Khairunnisa, 2011). Tablet gastroretentif yang diformulasi dengan HPMC menunjukkan kemampuan mengembang dan kekerasan yang baik. Swelling index tablet akan meningkat seiring meningkatnya viskositas HPMC yang digunakan. Tablet yang diformulasi dengan HPMC-K100M memiliki swelling index yang lebih besar bila dibandingkan dengan HPMC-K4M dan K15M. Semakin kecil bobot molekul HPMC yang digunakan, akan semakin besar laju pelepasan obat. Besarnya bobot molekul ini akan berdampak pada fleksibilitas polimer dan interaksi antara polimer dan pelarut. Penggunaan HPMC-K4M akan meningkatkan

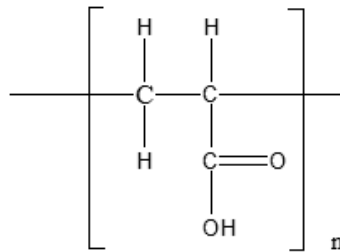
laju pelepasan obat, dibandingkan dengan HPMC-K15M dan K100M (Rao et al., 2013).

Dalam penelitian mengenai formulasi tablet sefuroksim aksetil dengan HPMC-K4M, K15M, dan K100M, diketahui bahwa tablet yang diformulasi dengan HPMC-K4M menunjukkan pelepasan obat perlahan yang optimal, yaitu lebih dari 95% sebelum 12 jam. Tablet yang mengandung HPMC-K15M dan K100M menunjukkan pelepasan obat yang tidak baik, yaitu kurang dari 90% setelah 12 jam. Hasil pengamatan menunjukkan bahwa HPMC-K4M menunjukkan karakteristik pelepasan obat dan kemampuan apung yang lebih baik (Rao et al., 2013).

Carbopol® adalah polimer yang dipolimerisasi dengan benzena secara umum (Rowe et al., 2009). Struktur kimia dari monomer Carbopol®934P dapat dilihat pada Gambar 2.



Gambar 1. Struktur kimia monomer HPMC-K4M



Gambar 2. Struktur kimia monomer Carbopol®934P

Notasi “P” pada beberapa tipe Carbopol® menunjukkan bahwa Carbopol® tersebut telah dipurifikasi, sehingga aman digunakan secara oral dan pada mukosa. Empat tipe Carbopol® yang dapat digunakan dalam formulasi sediaan oral adalah Carbopol® 71G, 971P, 974P dan 934P. Carbopol® 71G adalah bentuk granul dari Carbopol® 971P yang lebih cocok untuk formulasi tablet dengan metode kempa langsung (Lubrizol, 2021).

Struktur gel yang terbentuk oleh Carbopol® 971P lebih seragam dan lebih teratur sehingga pelepasan obat akan semakin lama. Carbopol® 974P adalah Carbopol®934P yang dipolimerisasi dengan etil asetat sehingga lebih aman digunakan (Lubrizol, 2021). Dalam penelitian yang membandingkan kekuatan bioadhesif dari beberapa polimer, antara lain Carbopol®934P dan 974P, diketahui bahwa meskipun serupa

dari segi struktur, Carbopol®934P menunjukkan daya lekat pada mukosa yang lebih baik dibandingkan Carbopol® 974P, yaitu berturut-turut 6,377 N dan 5,069 N (Shantha et al., 2010).

HPMC-K4M dan Carbopol®934P dikombinasikan pada 2 level (level rendah dan level tinggi), seperti tertera pada Tabel 1. Dalam penelitian formulasi tablet gastroretentif dengan kandungan HPMC-K4M 5,5 – 16,7% diketahui bahwa semakin banyak kandungan HPMC-K4M dalam formulasi, akan semakin baik lepas lambatnya (71 – 77% dalam 8 jam pengamatan) (Madgulkar et al., 2008). Oleh karena itu, kadar 16% dipilih sebagai level rendah HPMC-K4M. Tablet gastroretentif yang diformulasi dengan HPMC-K4M dan Carbopol®934P, masing-masing sebanyak 20 dan 7% menunjukkan laju disolusi yang baik yaitu 99,73% dalam 12 jam

pengamatan, waktu apung > 12 jam, dan daya mukoadhesi yang baik (2,5759 N) (Manohar et al., 2015). Tablet gastroretentif yang diformulasi dengan Carbopol[®]934P sebanyak 9% menunjukkan pelepasan obat yang baik, yaitu 97,83% dalam 12 jam (Ananthakumar et al., 2013).

HPMC-K4M dan Carbopol[®] 934P digunakan dalam formulasi sebagai polimer *floating-mucoadhesive*. Tablet dapat mengapung pada permukaan cairan lambung dengan bantuan gas karbondioksida, yang dihasilkan dari reaksi antara basa, misalnya senyawa bikarbonat dengan asam, baik asam lambung alami atau asam eksternal dari asam tartrat dan asam sitrat (Bardonnet et al., 2006).

Oleh karena itu, digunakan natrium bikarbonat sebagai agen alkali dalam formulasi. Bahan lain yang digunakan dalam formulasi adalah Avicel[®] sebagai pengisi. Avicel[®] dipilih karena dapat sekaligus bersifat sebagai adsorben, sehingga mengurangi kelembapan massa pada proses granulasi. Penambahan Avicel[®] dalam formulasi tablet juga dapat mengurangi capping pada proses pengempaan, menurunkan indeks kerapuhan

tablet, dan menghasilkan tablet yang keras (Siregar & Wikarsa, 2015).

Pengikat yang dipilih dalam formulasi ini adalah PVP-K30, sehingga bahan-bahan yang berupa serbuk dapat menjadi granul. Pengikat ini dipilih karena dapat larut baik dalam alkohol, sehingga granul cepat kering. Selain itu, PVP juga efektif digunakan dalam formulasi tablet sistem effervescent karena tidak menyebabkan reaksi asam basa dalam proses granulasi (Siregar & Wikarsa, 2015).

Pengayakan massa lembap dilakukan dengan ayakan mesh No. 12 dan 14. Ayakan mesh No. 12 digunakan untuk mengubah bentuk massa lembap menjadi granul, sedangkan ayakan mesh No. 14 digunakan untuk mengekstruksi granul menjadi granul-granul yang lebih kecil. Partikel dengan berbagai ukuran, mulai dari granul yang kasar hingga granul halus, yaitu fines akan dihasilkan setelah proses ekstruksi dilakukan (Achmad & Widjaja, 2005). Partikel dengan berbagai ukuran ini kemudian akan memenuhi ruang saat proses pengempaan, sehingga tablet yang dihasilkan akan bersifat kompak.

Fase luar yang ditambahkan dalam granul adalah talk dan magnesium stearat. Kedua zat ini ditambahkan dalam bentuk serbuk saat semua komponen lain telah tercampur homogen. Fase luar tidak ditambahkan dalam proses granulasi karena dapat terdistribusi merata di dalam granul, bukan di permukaan granul, sehingga fungsinya sebagai pelumasan untuk mengurangi gesekan antara tablet dengan dinding die, glidant untuk meningkatkan sifat alir granul, dan antiadherent untuk mempermudah pengeluaran tablet dari die akan menurun. Kombinasi talk dan magnesium dipilih karena kedua bahan tersebut dapat melengkapi kekurangan satu sama lain. Talk adalah bahan yang memiliki sifat pelincir (glidant) dan antilekat (antiadherent) yang baik, namun tidak memiliki sifat pelumas (lubrikan) yang baik (Syofyan *et al.*, 2015). Penambahan eksipien lain, yang memiliki sifat pelumas yang baik, seperti garam stearat, termasuk magnesium stearat dapat menutupi kekurangan talk dari segi pelumasan.

Analisis Kualitas Granul

Parameter yang diujikan pada analisis kualitas granul adalah kadar air, rasio Hausner, indeks kompresibilitas, waktu alir, dan sudut diam. Hasil dari analisis kualitas granul tercantum pada Gambar 3.

Kadar Air

Granul formula 1, 2, dan 4 memiliki kadar air > 1%, memenuhi rentang yang diharapkan yaitu 1 – 5 %. Berbeda dengan granul formula 1, 2, dan 4, granul formula 3 memiliki kandungan air < 1%. Kecilnya kadar air dalam granul-granul ini disebabkan karena tidak digunakannya air untuk melarutkan pengikat selama granulasi, melainkan etanol distilat yang mudah menguap, termasuk pada suhu ruang (Marzuki *et al.*, 2010).

Rasio Hausner dan Indeks Kompresibilitas

Setelah diuji, granul setiap formula memenuhi persyaratan rasio Hausner, yaitu berada dalam rentang < 1,18 dan indeks kompresibilitas, yaitu < 15. Setelah dilakukan pengujian, diketahui p-value rasio Hausner dan indeks kompresibilitas berturut-turut sebesar 0,083 dan 0,050 ($p \leq 0,05$). Dengan demikian, disimpulkan bahwa penambahan fase luar tidak berpengaruh signifikan terhadap rasio

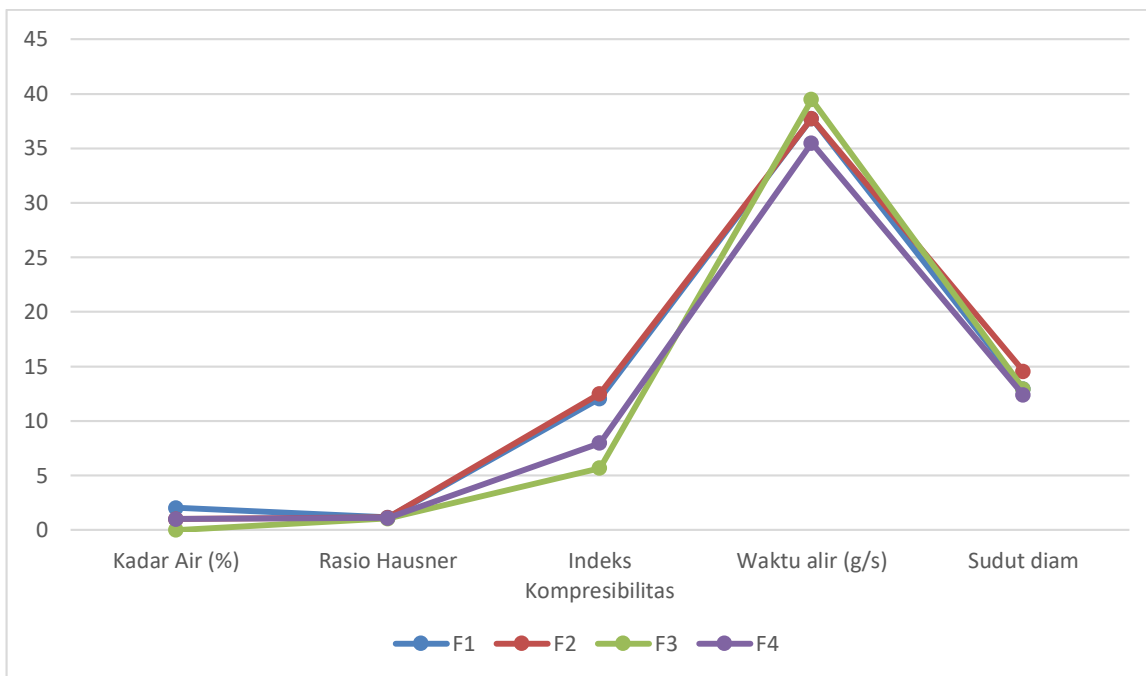
Hausner, namun berpengaruh signifikan terhadap indeks kompresibilitas granul. Talk, yang ditambahkan sebagai fase luar dapat mengurangi gesekan antar granul, sehingga granul akan memiliki sifat alir yang baik. Semakin baik sifat alir granul, semakin kecil perbedaan nilai bobot jenis bulk dan mampat granul, akan semakin baik nilai rasio Hausner dan indeks kompresibilitas granul.

Waktu Alir dan Sudut Diam

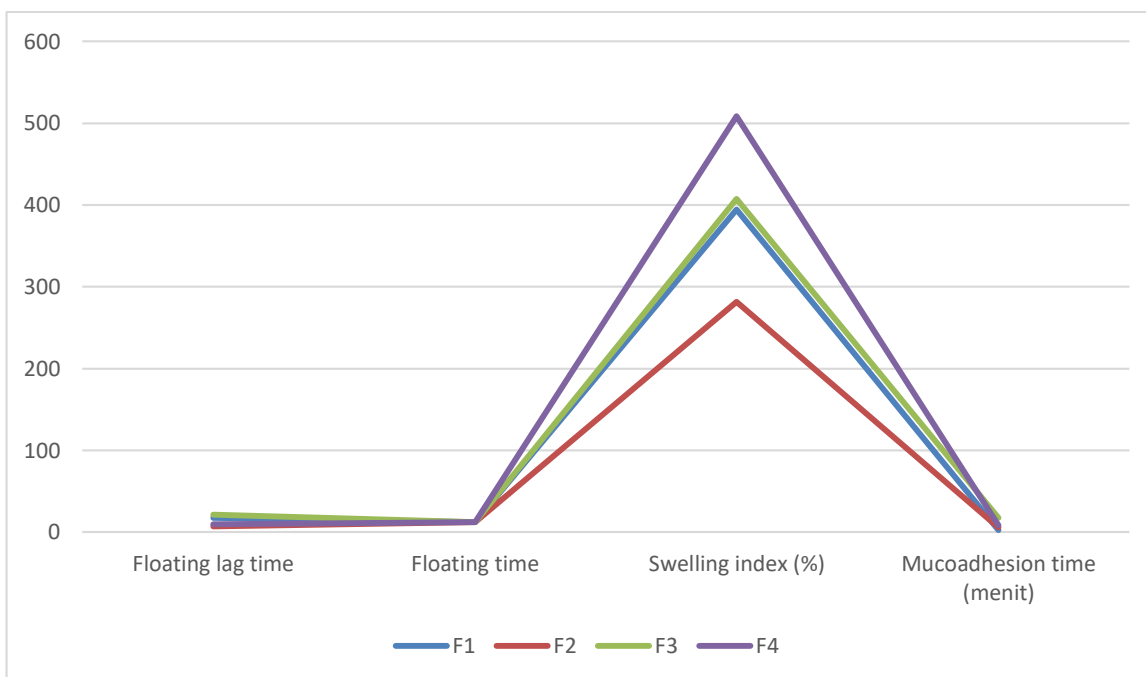
Granul dari tiap formula memiliki sifat alir yang baik, karena > 10 g granul dapat mengalir dalam tiap detik. Penambahan fase luar pada granul diketahui tidak meningkatkan waktu alir granul. Meskipun demikian, granul dari tiap formula tetap memiliki sifat alir yang baik. Setelah ditetapkan sudut diamnya,

diketahui bahwa granul dari tiap formula juga memiliki sudut diam sangat baik, yaitu < 25°.

Setelah dilakukan pengujian paired t-test, diketahui p-value waktu alir dan sudut diam berturut-turut sebesar 0,066 dan 0,004 ($p \leq 0,05$). Dengan demikian, disimpulkan bahwa penambahan fase luar tidak berpengaruh signifikan terhadap waktu alir, namun berpengaruh signifikan terhadap sudut diam granul. Talk yang ditambahkan sebagai glidan pada formulasi diketahui dapat mengurangi adhesivitas sehingga menurunkan gesekan antar partikel dari sistem secara menyeluruh. Sama seperti mekanisme glidan, talk sebagai lubrikan juga mengurangi gesekan antara partikel dengan corong uji, sehingga granul lebih mudah mengalir dan semakin kecil sudut diamnya (Siregar & Wikarsa, 2015).



Gambar 3. Hasil analisis kualitas granul



Gambar 4. Hasil analisis kualitas tablet

Analisis Kualitas Tablet

Pengujian yang dilakukan terhadap tablet adalah *floating lag time*, *floating time*, *swelling index*, dan *mucoadhesion time*. Hasil

dari analisis kualitas tablet tertera pada Gambar 4.

Floating Lag Time dan Floating Time

Tablet formula 2 dan 4 yang mengandung HPMC-K4M dalam level tinggi diketahui memiliki floating lag time yang lebih cepat dibanding tablet formula 1 dan 3 yang mengandung HPMC-K4M dalam level rendah. Tablet akan semakin lama mengapung bila jumlah HPMC-K4M yang digunakan sedikit dan Carbopol® 934P banyak. Hal ini sesuai dengan pernyataan bahwa Carbopol® 934P memiliki kemampuan menyerap air (*water uptake*) yang lebih besar dibandingkan dengan HPMC-K4M (Li et al., 2003). Kemampuan menyerap air yang lebih besar ini berdampak pada bobot jenis tablet. Tablet akan semakin berat karena mengandung banyak air yang terperangkap di dalamnya, sehingga semakin lama tablet terapung.

Semua tablet diketahui dapat mengapung dalam waktu yang lama, hingga > 12 jam. Tablet dapat mengapung dalam waktu yang lama di permukaan cairan lambung karena terdapat matriks gel yang elastis, tidak mudah hancur di sekeliling tablet. Matriks ini memiliki bobot jenis yang lebih kecil dari cairan lambung, sehingga dapat menyebabkan tablet terapung.

Swelling Index

Secara umum semua tablet dapat mengembang hingga > 3x ukuran normal. Tablet dengan kombinasi HPMC-K4M dan Carbopol® 934P pada level tinggi, yaitu formula 4 bahkan dapat mengembang hingga 5x ukuran awal, melampaui diameter sfingter pilorikum yaitu 12 ± 7 mm. Tablet yang dapat mengembang melampaui ukuran sfingter akan tertahan di lambung karena tidak bisa melewati sfingter pilorikum menuju usus. Carbopol® 934P memiliki kemampuan menyerap air (*water uptake*) yang lebih besar dibandingkan dengan HPMC-K4M (Li et al., 2003).

Mucoadhesion Time

Berdasarkan pengujian yang telah dilakukan, diketahui bahwa tablet formula 3 yang mengandung HPMC-K4M dalam level rendah dan Carbopol® 934P dalam level tinggi dapat melekat dalam waktu yang lebih lama dibandingkan tablet formula 1, 2, dan 4. HPMC-K4M memiliki kemampuan hidrasi yang lebih kecil dibandingkan Carbopol® 934P, sehingga lebih lama berpenetrasi ke dalam musin. Berbeda dengan HPMC-K4M,

Carbopol® 934P lebih cepat terhidrasi, sehingga lebih cepat kontak dengan mukosa dan membentuk ikatan dengan musin. Ketika dikombinasikan, dapat terjadi hidrasi yang berlebihan sehingga terbentuk musilago licin yang membuat tablet mudah lepas dari permukaan mukosa lambung (Khairunnisa, 2011).

KESIMPULAN

Kombinasi penggunaan HPMC-K4M dan Carbopol® 934P menurunkan *floating lag time*, seperti pada formula 2 dan 4 dimana *floating lag time* yang dihasilkan adalah 6,65 menit dan 9,793 menit. Kombinasi penggunaan HPMC-K4M dan Carbopol® 934P menurunkan *mucoadhesion time*, seperti pada formula 4 dimana tablet diketahui melekat selama 8,333 menit. Di sisi lain, kombinasi penggunaan HPMC-K4M dan Carbopol® 934P meningkatkan *floating time* semua formula tablet, yaitu lebih dari 12 jam. Kombinasi penggunaan HPMC-K4M dan Carbopol® 934P meningkatkan swelling index dari tablet, seperti terlihat pada formula 4, dimana tablet mengembang hingga 508,951% dari ukuran awal.

DAFTAR PUSTAKA

- Achmad, G. N. V., & Widjaja, B. (2005). Pengaruh Prosentase Fines terhadap Kualitas Tablet Parasetamol. *Majalah Farmasi Airlangga*, 5(2).
- Al Batran, R., Al-Bayat, F., Jamil Al-Obaidi, M. M., Abdulkader, A. M., Hadi, H. A., Ali, H. M., & Abdulla, M. A. (2013). In Vivo Antioxidant and Antiulcer Activity of *Parkia speciosa* Ethanolic Leaf Extract against Ethanol-Induced Gastric Ulcer in Rats. *PLoS ONE*, 8(5), e64751. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0064751>
- Alam, P., Anwer, Md. K., Ma, G., & Bin, S. (2014). Development and evaluation of gastroretentive floating tablets of ginger extract: antiulcer activity. *International Journal of Biology, Pharmacy and Allied Sciences*, 3, 2455–2465.
- Ananthakumar, R., Raja, N., Mohan, P., & Ruckmani, K. (2013). Design and evaluation of intragastric buoyant tablets of metformin hydrochloride. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 5(3), 479–484.
- Ansel, H. C. (2011). *Pengantar bentuk sediaan farmasi*. UI Press.
- Arakawa, T., Fujiwara, Y., Sollano, J. D., Zhu, Q., Kachintorn, U., Rani, A. A., Hahm, K.-B., Takahashi, S., Joh, T., Kinoshita, Y., Matsumoto, T., Naito, Y., Takeuchi, K., Yamagami, H., Agustanti, N., Xiong, H., Chen, X., Jang, E. J., Furuta, K., & Terano, A. (2009). A Questionnaire-Based Survey on the Prescription of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs by Physicians in East Asian Countries in 2007. *Digestion*, 79(3), 177–185. <https://doi.org/10.1159/000211713>
- Bardonnet, P. L., Faivre, V., Pugh, W. J., Piffaretti, J. C., & Falson, F. (2006). Gastroretentive dosage forms: Overview

- and special case of *Helicobacter pylori*. *Journal of Controlled Release*, 111(1–2), 1–18.
<https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2005.10.031>
- Faradiba, Hasyim, N., & Zahriati. (2013). Formulasi granul effervescent ekstrak etanol daun jambu biji (*Psidium guajava* Linn). *Majalah Farmasi Dan Farmakologi*, 17, 47–50.
- Febrianti, R. V., & Wahyuningsih, I. (2013). Efek ulcerogenic dispersi padat ibuprofen-polivinilpirolidon (PVP) pada tikus putih jantan. *Pharmaciana*, 3(2).
<https://doi.org/10.12928/pharmaciana.v3i2.428>
- Febrilani, R. D. (2015). *Kajian berat daun salak kering dan suhu awal air penyeduh terhadap aktivitas antioksidan air seduhan teh herbal daun salak bongkok (Salacca edulis Reinw)*. Universitas Pasundan.
- Hastuti, E. D., Prihastanti, E., & Haryanti, S. (2015). Efektifitas Penambahan Ragi Dan Pupuk Terhadap Kadar Alkohol Bioetanol Dengan Bahan Baku Jambu Citra. *Anatomi Fisiologi*, 23(1), 92–99.
- Indrawati, T., Agoes, G., Yulinah, E., & Cahyati, Y. (2004). Pengaruh kombinasi Carbopol 934P dan 940P dengan Metolose 90SH-4000, 90SH-15.000 dan 90SH-100.000 terhadap daya lekat granul mukoadhesif di lambung dan usus. *Majalah Farmasi Indonesia*, 15, 104–109.
- Khairunnisya. (2011). *Formulasi sediaan granul mukoadhesif kombinasi ekstrak kulit batang mimba (Azadirachta indica A.Juss) dan kunyit (Curcuma domestica Val.)*. Universitas Indonesia.
- Kshirsagar, S., Wadekar, S., Bhalekar, M., Ughade, B., & Madgulkar, A. (2011). Gastroretentive drug delivery system of hydrochlorothiazide: Formulation, optimization and in vivo evaluation. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 6.
- Li, S., Lin, S., Daggy, B. P., Mirchandani, H. L., & Chien, Y. W. (2003). Effect of HPMC and Carbopol on the release and floating properties of Gastric Floating Drug Delivery System using factorial design. *International Journal of Pharmaceutics*, 253(1–2), 13–22.
[https://doi.org/10.1016/S0378-5173\(02\)00642-7](https://doi.org/10.1016/S0378-5173(02)00642-7)
- Lubrizol. (2021, October 25). Polymers for pharmaceutical applications. *Lubrizol*, 1–9.
- Madgulkar, A., Kadam, S., & Pokharkar, V. (2008). Studies on formulation development of mucoadhesive sustained release itraconazole tablet using response surface methodology. *AAPS PharmSciTech*, 9(3), 998–1005.
- Manohar, S. D., Sanjay, A. N., & Bhanudas, S. R. (2015). Formulation, optimization and evaluation of gastroretentive drug delivery system of cefuroxime axetil. *World Journal of Pharmaceutical Research*, 4(7), 1042–1060.
- Marzuki, I., Amirullah, S. S., & Fitriana, N. (2010). *Kimia dalam Keperawatan*. Pustaka As Salam.
- Nayak, A. K., Maji, R., & Das, B. (2010). Gastroretentive drug delivery systems: a review. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 3, 2–10.
- Phadtare, D., Phadtare, G., Nilesh, B., & Asawat, M. (2014). Hypromellose: a choice of polymer in extended release tablet formulation. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 3(9), 551–566.
- Pratiwi, M., & Hadisoewignyo, L. (2010). Optimasi formula tablet lepas lambat

- kaptopril menggunakan metode desain faktorial. *Majalah Farmasi Indonesia*, 21(4), 285–295.
- Rao, G. K., Mandapalli, P. K., Manthri, R., & Reddy, V. P. (2013). Development and in vivo evaluation of gastroretentive delivery systems for cefuroxime axetil. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 21(1), 53–59. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2012.01.003>
- Rowe, R. C., Sheskey, P. J., & Quinn, M. E. (2009). *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (6th ed.). Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association.
- Senjaya, Y. A., & Surakusumah, W. (2008). Potensi ekstrak daun pinus (*Pinus merkusii* Jungh. et de Vriese) sebagai bioherbisida penghambat perkecambah Echinochloa colonum L. dan Amaranthus viridis. *Jurnal Perennial*, 4(1), 1–5.
- Shaikh, D. (2013). *Formulation Development and Evaluation of Gastro Retentive Mucoadhesive Tablets Using Synthetic Polymers*.
- Shantha, K. G. S., Shivakumar, H. G., Pramod, K. T. M., Yogananda, R., & Narayana, C. R. (2010). Effect of polymers on mucoadhesive strength for buccoadhesive compacts of salbutamol sulphate. *International Journal of Pharmacy and Technology*, 2(4), 1280–1290.
- Siregar, C. J. P., & Wikarsa, S. (2015). *Teknologi farmasi sediaan tablet: dasar-dasar praktis*. Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Syam, A. F., Miftahussurur, M., Makmun, D., Nusi, I. A., Zain, L. H., Zulkhairi, Akil, F., Uswan, W. B., Simanjuntak, D., Uchida, T., Adi, P., Utari, A. P., Rezkitha, Y. A. A., Subsomwong, P., Nasronudin, Suzuki, R., & Yamaoka, Y. (2015). Risk Factors and Prevalence of Helicobacter pylori in Five Largest Islands of Indonesia: A Preliminary Study. *PLOS ONE*, 10(11), e0140186. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0140186>
- Syofyan, S., Yanuarto, T., & Octavia, M. D. (2015). Pengaruh Kombinasi Magnesium Stearat dan Talkum sebagai Lubrikan terhadap Profil Disolusi Tablet Ibuprofen. *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, 1(2), 195. <https://doi.org/10.29208/jsfk.2015.1.2.35>
- Tjay, T. H., & Rahardja, K. (2007). *Obat-obat penting: khasiat, penggunaan dan efek-efek sampingnya* (6th ed.). Elex Media Komputindo.
- United States Pharmacopoeial Convention (USP). (2016). *The United States Pharmacopeia* (39th ed.). United States Pharmacopoeial Convention.