

# FORMULASI DAN EVALUASI TABLET LEPAS LAMBAT TEOFILIN YANG DIBUAT DENGAN SISTEM MENGAPUNG MENGEMBANG

JULIANRI SARI LEBANG  
N111 05 034



PROGRAM STUDI FARMASI	
Tgl. Terbit	10 - 11 - 09
Asal	farmasi
Daerah	1.11.11
Marga	Lebang
No. Pendaftaran	36
No. Ujian	SKR - F09

LEB  
F

PROGRAM STUDI FARMASI  
FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2009

**FORMULASI DAN EVALUASI TABLET LEPAS LAMBAT TEOFILIN YANG  
DIBUAT DENGAN SISTEM MENGAPUNG MENGEMBANG**

**SKRIPSI**

**Untuk melengkapi tugas-tugas dan memenuhi  
syarat-syarat untuk mencapai gelar sarjana**

**JULIANRI SARI LEBANG  
N111 05 034**

**PROGRAM STUDI FARMASI  
FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2009**

**FORMULASI DAN EVALUASI TABLET LEPAS LAMBAT TEOFILIN YANG  
DIBUAT DENGAN SISTEM MENGAPUNG MENGEMBANG**

**JULIANRI SARI LEBANG**

**N111 05 034**

**Disetujui oleh :**

**Pembimbing Utama**



**Dra. Aliyah, M.S., Apt.**  
**NIP. 19570704 198603 2 001**

**Pembimbing Pertama**



**Dr. Latifah Rahman, DESS, Apt**  
**NIP. 19570615 198403 2 002**

**Pembimbing Kedua**



**Dra. Christiana Lethe, M.Si., Apt**  
**NIP. 19481002 198203 2 001**

**Pada Tanggal 2 November 2009**

## UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur kepada Tuhan yang Maha Kuasa, karena atas berkat dan kasihNya penulis mampu menyelesaikan skripsi ini sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar sarjana pada Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin.

Rasa bangga, hormat, dan terima kasih dengan tulus penulis haturkan kepada Ibu Dra. Aliyah, M.S, Apt. selaku pembimbing utama, Ibu Dr. Latifah Rahman, DESS, Apt. selaku pembimbing pertama, dan Ibu Dra. Christiana Lethe, M.Si, Apt. selaku pembimbing kedua yang dengan penuh kesabaran dan pengertian memberikan petunjuk, bimbingan dan bantuan selama penelitian dan penyusunan skripsi ini.

Terima kasih yang tak terhingga penulis haturkan kepada Dekan Fakultas Farmasi, Bapak dan Ibu Dosen Farmasi, seluruh staf dan karyawan Fakultas Farmasi, Ibu Prof. Dr. Elly Wahyudin, DEA selaku penasehat akademik atas segala perhatian dan nasehatnya selama perkuliahan. Juga kepada Ketua Jurusan Farmasi POLTEKKES Makassar beserta staf atas bantuan fasilitas dalam penelitian ini.

Penulis juga mengucapkan terima kasih kepada laboran: Ibu Adriana Pidun, Ibu Sumiati, dan Ibu Ani, dan Pak Rahman yang dengan setia membantu selama penelitian ini.

Dengan sepenuh cinta, hormat, dan rasa bangga, penulis menghaturkan terima kasih kepada :

Ayahanda Parinto Lebang dan Ibunda Johana Sabunga, yang telah menghadirkanku ke dunia ini, mencurahkan kasih sayang dan tidak berhenti berdoa untuk keberhasilan penulis. Juga buat kakakku Olivia Desty Sabunga yang telah membantu dan menjadi tempat berbagi.

Sahabat-sahabat terbaikku: Indah teman seperjuanganku, Lukman, Indra, Fandi, Jeane, Lina, Dessy, Dwi WB, Cikka, Serly, Dina, Alwa, Eka Gusnawati, Eka Riani, Melli, Poo, dan Sitha. Terima kasih buat persahabatan, dukungan, doa, nasehat, bantuan dan pengalaman hidup selama kita bersama-sama. Buat Marina, Gege, Kak Donald, Kak Rahma, Rio, Andre, Kak Fira, Kak Yuli dan Kak Bagus untuk segala doa, dukungan dan bantuannya selama ini.

Teman-teman angkatanku Galenica 05 yang telah mendukung selama proses perkuliahan. Buat seniorku Kak Juna yang telah memberikan saran dan jalan keluar untuk masalah-masalahku dan juga adik Ipul (07) yang telah membantu selama penelitian ini.

Penulis menyadari bahwa penyusunan skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan. Oleh karena itu, tanggapan, saran, maupun kritik sangat diharapkan dalam penyempurnaan skripsi ini. Semoga karya kecil ini dapat bermanfaat. Amien.

Makassar, 2009

Penulis

## ABSTRAK

Telah dilakukan penelitian tentang pengaruh variasi konsentrasi hidroksipropilmetilselulosa pada tablet lepas lambat teofilin yang diformulasi dengan sistem mengapung mengembang. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh konsentrasi hidroksipropilmetilselulosa terhadap kecepatan disolusi teofilin dari sediaan. Pada penelitian ini dibuat empat formula tablet yang mengandung zat aktif teofilin 300 mg dan hidroksipropilmetilselulosa sebagai matriks masing-masing 240 mg/tablet (F1), 215 mg/tablet (F2), 198 mg/tablet (F3), 152 mg/tablet (F4). F1 dan F2 merupakan tipe noneffervescent sedangkan F3 dan F4 merupakan tipe effervescent. Tablet yang dihasilkan dievaluasi meliputi keseragaman ukuran, keseragaman bobot, kekerasan, kerapuhan, sifat pengapungan dan pengembangan dan disolusi. Uji disolusi dilakukan dengan pengaduk keranjang dalam 900 ml medium cairan lambung buatan tanpa enzim selama 4 jam dan medium dapar fosfat pH 6,0 selama 8 jam pada suhu  $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$  dengan kecepatan pengadukan 50 putaran per menit. Hasil penelitian menunjukkan bahwa hidroksipropilmetilselulosa dapat memperlambat laju disolusi teofilin dari sediaan dan hanya formula tipe noneffervescent yang dapat mengapung. Analisis statistika menggunakan rancangan acak lengkap menunjukkan perbedaan nyata antara formula 1 dan formula 2 dengan pembanding. Formulasi tablet tipe noneffervescent (F1 dan F2) memberikan pelepasan teofilin yang lebih lambat dalam kedua medium disolusi dibandingkan teofilin pembanding.

## ABSTRACT

A research of influence concentration hydroxypropylmethylcellulose in theophylline sustained release tablet that formulated with floating system have been done. The research was aimed to know influence of hydroxypropylmethylcellulose to dissolution rate of theophylline from dosage form. This research made four formulas which contains active agents theophylline 300 mg and hydroxypropylmethylcellulose as tablet matriks in concentration 240 mg/tablet (F1), 215 mg/tablet (F2), 198 mg/tablet (F3) and 152 mg/tablet (F4) respectively. F1 and F2 are noneffervescent type whereas F3 and F4 are effervescent type. Tablets were evaluated such as size evaluation, weight evaluation, hardness test, friability test, floating test, and dissolution test. In dissolution testing used rotating basket apparatus in 900 ml simulated gastric fluid without enzym during 4 hours and pH 6,0 phosphate buffer during 8 hours at  $37\pm 0.5^{\circ}\text{C}$  with rotating speed 50 rpm. The result of research show that hydroxypropylmethylcellulose can retard theophylline release from dosage form and only effervescent type can float. Statistics analysis using completely randomized design show significant effect between formula 1 and formula 2 with theophylline standard. Formulas that formulated in noneffervescent type give retarded release in both of dissolution medium compared with theophylline standard.



## DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL .....	i
LEMBAR PENGESAHAN .....	iii
UCAPAN TERIMA KASIH .....	iv
ABSTRAK .....	vi
ABSTRACT .....	vii
DAFTAR ISI .....	viii
DAFTAR TABEL.....	xi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiii
DAFTAR GAMBAR.....	xiv
BAB I PENDAHULUAN .....	1
BAB II TINJAUAN PUSTAKA .....	3
II.1 Uraian Tentang Sediaan Lepas Lambat .....	3
II.1.1 Keuntungan dan Kerugian Sediaan Pelepasan Terkendali .....	4
II.1.2 Jenis-jenis Sediaan Pelepasan Terkendali .....	5
II.2 Metode Formulasi Sediaan yang Memperpanjang Waktu Tinggal Obat di Lambung.....	9
II.2.1 Uraian Umum Tentang Sistem <i>Floating</i> .....	10
II.2.2 Klasifikasi Bentuk Sediaan Sistem <i>Floating</i> .....	11
II.2.3 Keuntungan dan Kerugian Sistem <i>Floating</i> .....	12
II.3 Uraian Umum Tentang Disolusi.....	14
II.3.1 Metode Disolusi.....	15



II.3.2 Konsep Teori Pelepasan Obat dari Sediaan.....	17
II.3.3 Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Kecepatan Disolusi.....	17
II.4 Uraian Bahan.....	19
II.4.1 Teofilin.....	19
II.4.2 Hidroksipropilmetilselulosa.....	20
II.4.3 Natrium Bikarbonat dan Asam Sitrat.....	21
II.4.4 Talkum.....	21
II.4.5 Magnesium Sterat.....	22
<b>BAB III PELAKSANAAN PENELITIAN</b> .....	<b>23</b>
III.1 Alat dan Bahan yang Digunakan.....	23
III.2 Formula Tablet Mengapung Mengembang.....	23
III.3 Pembuatan Tablet Mengapung Mengembang.....	24
III.4 Evaluasi Granul.....	25
III.5 Evaluasi Tablet.....	27
III.6 Pembuatan Medium Disolusi.....	29
III.7 Uji Disolusi.....	30
III.8 Pengumpulan dan Analisis Data.....	32
III.9 Pembahasan.....	32
III.9 Kesimpulan.....	32
<b>BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN</b> .....	<b>33</b>
IV.1 Hasil Penelitian.....	33
IV.1.1 Hasil Evaluasi Granul.....	33
IV.1.2 Hasil Evaluasi Tablet.....	35

IV.2 Pembahasan .....	37
BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN .....	46
V.1 Kesimpulan.....	46
V.2 Saran.....	46
DAFTAR PUSTAKA.....	47

## DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Rancangan Formula Tablet .....	24
2. Persyaratan Terdisolusi tiap Satuan Waktu .....	32
3. Hasil Evaluasi Kandungan Lembab Dan Susut Pengeringan Granul .....	49
4. Hasil Evaluasi Sudut Diam Granul .....	49
5. Hasil Evaluasi Kecepatan Alir Granul .....	50
6. Hasil Evaluasi BJ Sejati Granul .....	50
7. Hasil Evaluasi BJ Nyata Granul .....	51
8. Hasil Evaluasi BJ Mampat dan Porositas Granul .....	51
9. Hasil Rata-Rata Evaluasi Granul .....	52
10. Hasil Uji Keseragaman Ukuran Tablet.....	53
11. Hasil Uji Keseragaman Bobot Tablet.....	54
12. Hasil Uji Kekerasan Tablet .....	55
13. Hasil Uji Kerapuhan Tablet.....	56
14. Bobot Tablet Sebelum dan Sesudah Uji Kerapuhan .....	56
15. Hasil Uji Waktu Laten Pengapungan Tablet Dalam Medium Cairan Lambung Buatan Tanpa Enzim .....	57
16. Hasil Uji Waktu Hancur Dalam Medium Cairan Lambung Buatan Tanpa Enzim .....	57
17. Hasil Uji Waktu Hancur Tablet Dalam Medium Dapar Fosfat pH 6,0 .....	57

18.	Hasil Uji Sifat Pengembangan Tablet Dalam Medium Cairan Lambung Buatan Tanpa Enzim .....	58
19.	Hasil Uji Sifat Pengembangan Tablet Dalam Medium Dapar Fosfat pH 6,0.....	59
20.	Nilai Serapan Teofilin Baku Dalam Medium Cairan Lambung Buatan Tanpa Enzim .....	60
21.	Nilai Serapan Teofilin Baku Dalam Medium Dapar Fosfat pH 6,0 .....	60
22.	Nilai Serapan Hasil Disolusi Tablet Dalam Medium Cairan Lambung Buatan Tanpa Enzim .....	61
23.	Nilai Serapan Hasil Disolusi Tablet Dalam Medium Dapar Fosfat pH 6,0 .....	62
24.	Hasil Perhitungan Kadar (mg) Terdisolusi Dalam Medium Cairan Lambung Buatan Tanpa Enzim .....	63
25.	Hasil Perhitungan Kadar (mg) Terdisolusi Dalam Medium Dapar Fosfat pH 6,0.....	64
26.	Hasil Perhitungan Persentase Terdisolusi Dalam Medium Cairan Lambung Buatan Tanpa Enzim .....	65
27.	Hasil Perhitungan Persentase Terdisolusi Dalam Medium Dapar Fosfat pH 6,0.....	66
28.	Hasil Perhitungan Tetapan Disolusi (k) Dalam Medium Cairan Lambung Buatan Tanpa Enzim .....	67
29.	Hasil Perhitungan Tetapan Disolusi (k) Dalam Medium Dapar Fosfat pH 6,0.....	67

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
I. Skema Kerja Pembuatan Tablet .....	68
II. Contoh Perhitungan Jumlah Teofilin yang Terdisolusi .....	69
III. Contoh Perhitungan Tetapan Laju Disolusi.....	71
IV. Analisis Statistika Tetapan Kecepatan Disolusi (k) Menggunakan Metode Rancangan Acak Lengkap (RAL) .....	72



## DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Mekanisme sistem <i>floating</i> .....	11
2. Skema proses disolusi sediaan padat .....	17
3. Rumus bangun teofilin.....	19
4. Panjang gelombang maksimum teofilin dalam medium cairan lambung buatan tanpa enzim.....	76
5. Panjang gelombang maksimum teofilin dalam medium Dapar fosfat pH 6,0 .....	76
6. Kurva baku teofilin dalam medium cairan lambung buatan tanpa enzim .....	77
7. Kurva baku teofilin dalam medium dapar fosfat pH 6,0 .....	77
8. Diagram batang hubungan %teofilin yang terdisolusi dengan waktu disolusi dalam medium cairan lambung buatan tanpa enzim .....	78
9. Diagram batang hubungan % teofilin yang terdisolusi dengan waktu disolusi dalam medium dapar fosfat pH 6,0.....	78
10. Kurva hubungan % rata-rata teofilin yang terdisolusi dengan waktu disolusi dalam medium cairan lambung buatan tanpa enzim .....	79
11. Kurva hubungan % rata-rata teofilin yang terdisolusi dengan waktu disolusi dalam medium dapar fosfat pH 6,0.....	79
12. Tablet lepas lambat teofilin formula 1 .....	80
13. Tablet lepas lambat teofilin formula 2 .....	80
14. Tablet lepas lambat teofilin formula 3 .....	80
15. Tablet lepas lambat teofilin formula 4 .....	80

16. Pengujian sifat pengapungan tablet formula 1.....	81
17. Pengujian sifat pengapungan tablet formula 2.....	81
18. Pengujian waktu hancur tablet formula 3.....	81
19. Pengujian waktu hancur tablet formula 4.....	81

# BAB I

## PENDAHULUAN

Bentuk sediaan *sustained-release* (lepas lambat) dirancang agar penggunaan satu unit dosis tunggal memberikan pelepasan sejumlah obat dengan cepat dan menghasilkan respon terapeutik yang diinginkan. Bentuk sediaan ini secara berangsur-angsur dan berkelanjutan melepaskan sejumlah obat untuk mempertahankan tingkat pengaruhnya selama periode waktu yang diperpanjang, biasanya 8-12 jam. Keunggulan tipe bentuk sediaan ini menghasilkan kadar obat dalam darah yang merata tanpa perlu mengulangi pemberian unit dosis (1).

Teofilin merupakan derivat xantin digunakan untuk merelaksasikan otot polos saluran pernapasan dan mengurangi bronkospasme (2). Indeks terapeutik teofilin sempit, untuk memberikan efek optimal diperlukan kadar dalam darah 10-15  $\mu\text{g/ml}$ , sedangkan pada kadar 20  $\mu\text{g/ml}$  sudah terjadi efek toksis. Oleh karena itu, sebaiknya digunakan sebagai sediaan *sustained release* yang memberikan resorpsi konstan dan kadar dalam darah yang lebih teratur (3).

Sediaan lepas lambat dapat dibuat menggunakan beberapa metode yaitu melalui mekanisme mukoadesif, pengapungan, pengembangan atau dengan pemakaian obat secara bersamaan (4,5).

Sistem pengapungan (*floating system*) merupakan sistem dengan densitas rendah, yang memiliki kemampuan mengapung dan tinggal di lambung untuk beberapa lama. Bentuk sediaan dengan sistem mengapung



banyak diformulasi menggunakan matriks-matriks hidrofilik dan dikenal dengan sebutan *hydrodynamically balance system* (HBS) (6). Pada saat matriks hidrofilik terhidrasi dan menjadi gel, maka terbentuk barrier gel yang kental. Obat yang terdapat di dalamnya akan terlepas secara perlahan (7).

Matriks hidrofilik yang biasa digunakan untuk membuat sediaan bentuk *floating* antara lain natrium karboksimetilselulosa dan hidroksipropilmetilselulosa (HPMC) (7). HPMC terhidrasi dengan cepat jika kontak dengan air dan menghasilkan lapisan barrier di sekitar tablet (8).

Beberapa jenis obat telah dibuat dalam bentuk sediaan lepas lambat menggunakan sistem *floating*, misalnya tablet lepas lambat Propanolol HCl dengan sistem *floating* telah dibuat dengan menggunakan matriks Methocel K15M (6), selain itu tablet mengapung Asiklovir juga telah dibuat dengan menggunakan beberapa macam tipe hidroksipropilmetilselulosa dalam bentuk tunggal atau campuran (10).

Berdasarkan uraian di atas, timbul permasalahan apakah teofilin dapat dibuat sediaan lepas lambat dalam bentuk tablet mengapung-mengembang. Untuk itu, telah dibuat tablet mengapung-mengembang teofilin dengan menggunakan hidroksipropilmetilselulosa sebagai bahan pengembang, natrium bikarbonat dan asam sitrat untuk memberikan sifat mengapung pada tablet dengan konsentrasi yang divariasikan.

Penelitian ini dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui pengaruh konsentrasi hidroksipropilmetilselulosa terhadap kecepatan disolusi tablet lepas lambat teofilin.

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### II.1. Uraian Tentang Sediaan Lepas Lambat

Beberapa bentuk sediaan padat dirancang untuk melepaskan obatnya ke dalam tubuh agar diserap secara cepat seluruhnya sebaliknya, produk lain dirancang untuk melepaskan obatnya secara perlahan-lahan supaya pelepasannya lebih lama dan memperpanjang kerja obat (1). Sistem pelepasan diperlambat dapat digolongkan menjadi 4 kategori yaitu:

##### 1. *Controlled Release*

Istilah *controlled-release* (pelepasan terkendali) menunjukkan bahwa pelepasan obat dari bentuk sediaan jadi sesuai dengan yang direncanakan, dapat diramalkan serta lebih lambat dari sediaan konvensional. Bentuk sediaan *controlled-release* melepaskan obat ke dalam tubuh pada laju yang terkendali dan direncanakan (9).

Tujuan dari teknik pelepasan terkendali untuk membuat bentuk sediaan yang menyenangkan, dapat diberikan sendiri yang menghasilkan pemasukan obat yang stabil (9).

##### 2. *Delayed Release*

Sistem *delayed release* merupakan sediaan yang digunakan secara berulang, yaitu pemberian secara berkala sejumlah dosis obat dari satu atau lebih sediaan tunggal. Contoh dari sistem ini meliputi tablet dan kapsul kerja berulang, dan tablet salut enterik di mana waktu pelepasannya diatur oleh barrier penyalut (9).



### 3. *Extended Release*

Sistem *extended release* termasuk berbagai bentuk sediaan yang mengatur tingkat terapeutik obat dalam jaringan dan darah selama periode waktu yang diperpanjang (9).

### 4. *Site-Specific* dan *Receptor Targeting*

*Site-specific* dan *receptor targeting* mengacu pada obat yang ditargetkan secara langsung menuju pada lokasi biologis tertentu. Dalam kasus pelepasan *site-specific*, target adalah organ atau jaringan yang terkena penyakit; untuk *receptor release*, target adalah reseptor obat tertentu dalam sebuah jaringan atau organ (9).

## II.1.1 Keuntungan dan Kerugian Sediaan Pelepasan Terkendali

Keuntungan dari sediaan pelepasan terkendali adalah (9):

1. Mencegah masalah ketidaknyamanan pasien
2. Membantu mengurangi total obat, seperti:
  - a. Mengurangi atau menghilangkan efek samping lokal dan sistemik.
  - b. Mengurangi potensiasi atau mengurangi aktivitas obat yang dapat menyebabkan efek samping kronik.
  - c. Mengurangi akumulasi obat yang memberikan efek kronik.
3. Memperbaiki efisiensi dalam perawatan
  - a. Perawatan atau pengontrolan kondisi lebih cepat
  - b. Mengurangi fluktuasi kadar obat
  - c. Memperbaiki bioavailabilitas dari beberapa obat.

- d. Dapat digunakan untuk efek khusus (misalnya: *Aspirin sustained release* untuk meringankan efek arthritis pada pagi hari dengan memberikan obat sebelum tidur)

#### 4. Lebih ekonomis

Sedangkan kerugiannya adalah dibutuhkan waktu yang lebih lama untuk mencapai kadar terapeutik obat dalam darah, kemungkinan bertambahnya variasi bioavailabilitas obat setelah penggunaan oral, meningkatkan bersihan lintas pertama, konsentrasi yang berkesinambungan dapat menimbulkan overdosis, kurangnya fleksibilitas dosis dan sediaan ini kadang-kadang harganya lebih mahal (7).

### II.1.2 Jenis-Jenis Sediaan Pelepasan Terkendali

#### 1. Sediaan Lepas Lambat Jenis Pellet

Sediaan lepas lambat jenis pellet sering merupakan sediaan yang berbentuk "butir-butir". Pada umumnya, butir-butir dibuat dengan menyalut serbuk obat ke permukaan inti awal yang telah dipersiapkan yang disebut "nonpareil seeds". "Nonpareil seeds" dibuat dari campuran pati, sukrosa, dan laktosa. Granul inti yang kasar dibulatkan selama beberapa jam pada suatu panci penyalut dan dikelompokkan menurut ukurannya. Butir-butir obat tersalut biasanya merupakan suatu pembawa untuk pelepasan obat secara cepat tergantung pada penyalut (12).

## 2. Tablet *prolonged action*

Salah satu cara yang umum untuk memperpanjang aksi suatu obat adalah dengan menurunkan kelarutan obat agar melarut secara lambat selama jangka waktu beberapa jam (12).

Dalam keadaan dimana sulit untuk menyiapkan suatu bentuk obat yang kurang larut, maka obat dapat digranulasi dengan suatu bahan tambahan untuk memperlambat pelarutan obat. Bahan-bahan lipofilik yang bersifat lemak atau lilin sering digunakan dalam formulasi. Asam stearat, "castorwax", polietilen glikol berat molekul tinggi (Carbowax), gliseril monostearat, lilin putih dan minyak spermaseti merupakan bahan-bahan yang berguna dalam pemberian lapisan yang berminyak untuk memperlambat penetrasi air dan pelarutan tablet. (12).

## 3. Sediaan "Ion Exchange" (Resin Penukar Ion)

Sediaan "ion exchange" umumnya melibatkan suatu resin yang tidak larut yang mampu bereaksi dengan suatu obat kationik atau anionik. Suatu resin kationik umumnya bermuatan negatif agar membentuk suatu kompleks obat damar yang tidak larut dan tidak dapat diabsorpsi secara bebas. Larutan obat kationik disalurkan melalui kolom yang berisi damar penukar ion, dimana akan dibuat kompleks dengan penggantian atom-atom hidrogen. Kemudian kompleks obat dan damar dicuci dan dapat dibuat tablet, kapsul, atau suspensi dalam pembawa berair (12).

#### 4. Tablet berinti

Semua tablet berinti secara konsep adalah tablet dalam tablet. Inti biasanya untuk pelepasan obat secara lambat. Sedangkan kulit luar mengandung suatu dosis obat pelepasan cepat. Formulasi dari tablet berinti memerlukan dua granulasi. Granulasi inti biasanya dikempa ringan untuk membentuk suatu inti yang tidak mampat dan kemudian dipindah ke suatu tempat pengempaan kedua dimana granulasi kedua yang mengandung bahan tambahan lebih lanjut dikempa untuk membentuk tablet akhir (12).

Bahan inti dapat dikelilingi oleh bahan-bahan hidrofobik sehingga obat berpenetrasi ke luar dalam jangka waktu yang panjang. Jenis sediaan ini kadang-kadang disebut tablet berinti erosi lambat (*slow erosion core tablet*) karena inti biasanya tidak mengandung bahan penghancur ataupun bahan penghancur tidak mencukupi untuk memecah tablet (12).

#### 5. Tablet Matriks Jenis Gom

Beberapa bahan tambahan dengan adanya air mempunyai kemampuan yang luar biasa untuk mengembang dan membentuk konsistensi menyerupai gel. Bila hal ini terjadi, maka gel memberi suatu barrier alami untuk terjadinya difusi obat dari tablet. Karena bahan menyerupai gel cukup kental dan tidak dapat menyebar selama beberapa jam, maka hal ini membantu mempertahankan obat selama beberapa jam sampai semua obat terlarut dan berdifusi ke luar ke cairan



usus. Bahan tambahan obat seperti metil selulosa, gom, tragakan, veegum dan asam alginat akan membentuk suatu massa yang kental dan menghasilkan matriks yang berguna untuk mengendalikan pelarutan obat (12).

#### 6. Mikroenkapsulasi

Mikroenkapsulasi adalah suatu proses dimana bahan-bahan padat, cairan bahkan gas dapat dijadikan kapsul dengan ukuran partikel mikroskopik, dengan membentuk salutan tipis (dinding) sekitar bahan yang akan dijadikan kapsul. Dengan membedakan ketebalan dinding partikel obat mikrokapsul, laju larutnya dapat diubah sesuai dengan lepas lambat yang dihasilkan (12).

#### 7. Tablet Bermatriks Polimer

Karakteristik terpenting sediaan ini adalah dapat berakhir setelah beberapa hari atau beberapa minggu dibandingkan dengan sediaan dengan lama kerja yang lebih pendek (seperti teknik yang lain). Matriks plastik memberi suatu permukaan geometrik yang kaku untuk difusi obat sehingga didapat laju pelepasan obat yang relatif konstan. Dalam hal ini sediaan matriks mengurangi timbulnya iritasi obat terhadap jaringan mukosa saluran cerna. (12).

#### 8. Pompa Osmotik

Sistem OROS dikembangkan oleh Alza, merupakan suatu pompa osmotik melalui lubang, yang terdiri dari inti tablet dan salutan yang semipermeabel dengan lubang berdiameter 0,4 mm untuk keluarnya

obat. Lubang ini dibuat dengan sinar laser dan produknya bekerja berdasarkan prinsip tekanan osmotik. Selaput semipermeabel memungkinkan air masuk dari lambung pasien ke dalam inti tablet untuk melarutkan obat. Tekanan yang dibuat mendorong atau memompa larutan obat ke luar dari lubang saluran (1).

#### 9. Sistem Hidrokoloid

*Hydrodynamically Balanced Drug Delivery System (HBS)* terdiri dari suatu matriks yang dirancang sedemikian rupa sehingga bobot kontak dengan cairan cerna sediaan menunjukkan kelompok dengan bobot jenis kurang dari satu dan tetap ringan serta mengambang (1).

Jika bahan hidrokoloid pada permukaan tablet terhidrasi, barrier gel yang viskos akan terbentuk. Obat dalam bentuk tergelatin akan terlepas dengan laju yang lambat. Laju disolusi dari obat tergantung pada persentasi dan jumlah gum yang digunakan. Bahan yang biasa digunakan adalah Natrium karboksimetilselulosa dan hidroksipropilmetilselulosa (7).

### **II.2 Metode Formulasi Sediaan yang Memperpanjang Waktu Tinggal Obat di Lambung (*Gastroretensive System*)**

Modifikasi sistem pelepasan obat yang memperpanjang waktu tinggal obat dalam lambung utamanya untuk obat-obat yang: (a) bekerja secara lokal di lambung, (b) memiliki tempat absorpsi di lambung atau bagian atas usus halus, (c) tidak stabil pada lingkungan pH usus halus meningkatkan dan usus besar, (d) mempunyai kelarutan yang rendah pada pH yang tinggi (4).



Sistem Gastroretensif dapat berada dalam daerah lambung selama beberapa jam dan oleh karena itu secara signifikan memperpanjang waktu tinggal obat di lambung. Perpanjangan waktu tinggal di lambung meningkatkan bioavailabilitas, mengurangi terbuangnya obat dan meningkatkan kelarutan untuk obat-obat yang kurang larut dalam pH lingkungan yang tinggi. Sistem ini telah digunakan juga sebagai pembawa obat lokal di lambung dan bagian proksimal usus kecil (13).

Beberapa pendekatan yang dilakukan untuk meningkatkan waktu tinggal dalam lambung meliputi: (a) sistem pembawa bioadhesiv yang melekat pada permukaan mukosa, (b) sistem yang dapat meningkatkan ukuran sehingga mencegah pergerakan obat melalui pilorus, (c) sistem yang mengontrol densitas, termasuk mengapung dalam cairan lambung (4).

### **II.2.1 Uraian Umum Tentang Sistem *Floating***

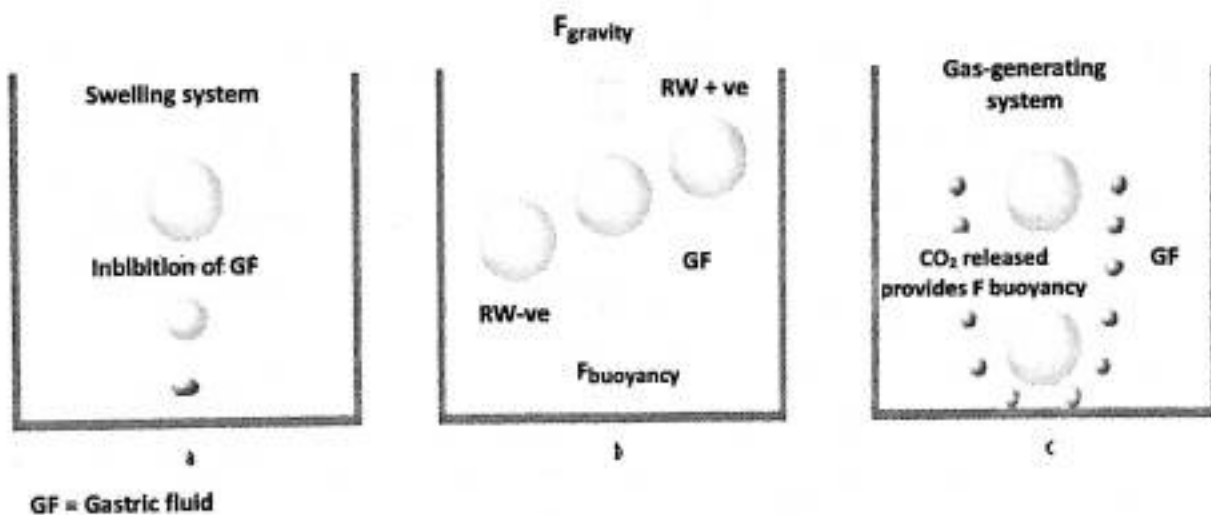
*Floating system* atau *hydrodynamically controlled system* merupakan sistem dengan densitas rendah yang mempunyai kemampuan mengapung dalam cairan lambung dan tetap mengapung dalam lambung tanpa mempengaruhi laju pengosongan lambung untuk beberapa lama. Ketika sistem mengapung dalam lambung, obat dilepaskan secara perlahan dengan laju yang diinginkan dari sistem. Setelah pelepasan obat, residu dari sistem dikeluarkan dari lambung. Ini menghasilkan peningkatan GRT (*Gastric Retention Time*) dan pengontrolan yang baik fluktuasi konsentrasi obat dalam plasma (13).

## II.2.2 Klasifikasi Bentuk Sediaan Sistem *Floating*

Pengantaran obat dengan menggunakan sistem *Floating* dapat diklasifikasikan berdasarkan penggunaan dua variabel formulasi: sistem effervescent dan non-effervescent (13).

### 1. Bentuk Sediaan *Floating* Tipe Effervescent

Ada beberapa tipe matriks dari sistem ini yang dibuat dengan bantuan polimer yang dapat mengembang seperti metilselulosa dan citosan dan berbagai bahan efervescent, misalnya natrium bikarbonat, asam tartrat, dan asam sitrat. Bahan-bahan ini diformulasi dengan jalan ini agar jika kontak dengan cairan lambung yang asam,  $\text{CO}_2$  dapat dilepaskan dan gas terperangkap dalam hidrokoloid yang mengembang yang memberikan sifat pengapungan pada bentuk sediaan.



Gambar 1. Mekanisme sistem *Floating* (13)

### 2. Bentuk Sediaan *Floating* Tipe Non-effervescent

Bentuk sediaan *Floating* non-effervescent menggunakan bahan pembentuk gel atau selulosa yang mengembang tipe hidrokoloid,

polisakarida dan polimer pembentuk matriks seperti polikarbonat, poliakrilat, polimetakrilat, dan polistirene. Metode formulasi termasuk pendekatan yang sederhana melalui pencampuran bahan obat dan hidrokoloid pembentuk gel. Setelah pemberian oral bentuk sediaan ini akan mengembang jika kontak dengan cairan lambung dan mencapai kerapatan bulk  $<1$ . Udara yang terperangkap di dalam matriks yang mengembang memberikan sifat pengapungan terhadap sediaan. Struktur seperti gel yang mengembang bekerja sebagai reservoir dan menyebabkan pelepasan bertahap obat melalui massa gelatin (13).

### II.2.3 Keuntungan dan Kerugian Sistem *Floating/Hydrodynamically Balance System* (HBS)

#### A. Keuntungan Sistem *Floating* (13)

1. Sistem *gastroretensif* menguntungkan untuk obat-obat yang diabsorpsi di lambung. Misalnya garam-garam besi dan antasida.
2. Bahan-bahan asam seperti Aspirin yang menyebabkan iritasi pada dinding lambung ketika kontak dengan lambung. Oleh sebab itu formulasi HBS dapat bermanfaat untuk pemberian Aspirin dan obat sejenisnya.
3. Pemberiaan bentuk sediaan *floating* pelepasan diperlama. Tablet atau kapsul, akan menghasilkan disolusi obat dalam cairan lambung. Sediaan yang larut dalam cairan lambung akan tersedia untuk absorpsi di usus halus setelah pengosongan isi lambung. Oleh karena itu diharapkan bahwa obat akan diabsorpsi penuh dari bentuk sediaan

*floating* jika tersedia dalam bentuk larutan meskipun dalam pH alkali usus.

4. Sistem gastroretensif berguna untuk obat dengan aksi lokal di lambung misalnya antasida.
5. Jika terjadi pergerakan usus yang hebat dan waktu transit pendek yang dapat terjadi pada tipe diare tertentu, absorpsi obat yang buruk dapat terjadi. Dalam keadaan seperti ini menguntungkan jika menjaga obat dalam kondisi mengapung di lambung untuk mendapatkan respon relatif yang lebih baik.

#### B. Kerugian Sistem *Floating* (13)

1. Sistem *Floating* tidak memungkinkan untuk obat-obat yang mempunyai masalah kelarutan dan stabilitas dalam saluran pencernaan.
2. Sistem ini membutuhkan jumlah cairan yang banyak dalam lambung sebagai pembawa obat untuk mengapung dan bekerja secara efisien.
3. Hanya obat yang diabsorpsi secara signifikan melalui saluran pencernaan, yang mengalami metabolisme lintas pertama yang signifikan yang menjadi kandidat yang baik untuk sistem ini.
4. Beberapa obat dalam bentuk sistem *floating* menyebabkan iritasi mukosa lambung

### II.3 Uraian Umum Tentang Disolusi

Disolusi adalah suatu proses di mana bahan padat yang memiliki karakteristik kelarutan yang cukup masuk ke dalam larutan (21). Dua sasaran dalam mengembangkan uji disolusi *in vitro* yaitu untuk menunjukkan (1) penglepasan obat dari tablet kalau mendekati 100% dan (2) laju penglepasan obat seragam pada setiap *batch* dan harus sama dengan dengan pelepasan dari *batch* yang telah dibuktikan berbioavailabilitas dan efektif secara klinis (14).

Pada tahun 1987, Noyes dan Whitney mempelajari laju disolusi dari asam benzoat dan logam-logam klorida, dua di antaranya merupakan bahan yang praktis tidak larut, dengan cara memutar sebuah silinder yang berisi tiap bahan dalam air dengan kecepatan konstan dan menyampling larutan untuk analisis selama interval waktu yang spesifik. Untuk tujuan memeriksa data disolusi secara kuantitatif, Noyes dan Whitney membuat sebuah rumus berdasarkan hukum kedua Fick's, untuk menggambarkan fenomena disolusi (21).

$$\frac{dc}{dt} = KS (C_s - C)$$

Di mana  $dc/dt$  adalah laju disolusi obat,  $K$  adalah konstanta laju disolusi,  $c_s$  adalah konsentrasi jenuh (kelarutan maksimum),  $c_t$  adalah konsentrasi pada waktu  $t$  dan  $c_s - c_t$  adalah gradient konsentrasi (21).

Laju disolusi diatur oleh oleh laju difusi molekul-molekul zat terlarut melewati lapisan difusi ke dalam badan dari larutan tersebut. Persamaan

mengutarakan bahwa laju disolusi dari suatu obat dapat ditingkatkan dengan meningkatkan luas permukaan (mengurangi ukuran partikel) dari obat tersebut, dengan meningkatkan kelarutan obat dalam lapisan difusi, dan dengan faktor-faktor yang diwujudkan dalam konstanta laju disolusi,  $K$ , termasuk intensitas pengadukan pelarut dan koefisien difusi dari obat yang melarut (1).

### II.3.1 Metode Disolusi

#### 1) Wadah

Terdiri atas sistem kompartemen tertutup yang memiliki mekanisme pencampuran, di mana sejumlah volume medium disolusi (200 sampai 2000 ml) terdapat dalam beker atau wadah gelas (21).

#### 2) Pengaduk

**Alat 1.** Tangkai pengaduk terbuat dari logam dengan diameter 6 – 10,5 mm. Keranjang terdiri dari dua bagian, bagian atasnya melekat pada pengaduk. Komponen keranjang dan pengaduk berupa stainless steel, biasanya tipe 316. Jika tidak disebutkan dalam monografi, lubang keranjang yang digunakan memiliki ukuran 40 mesh. Jarak antara pengaduk dan bagian dasar wadah disolusi diatur  $2,5 \pm 0,2$  cm selama proses disolusi (21).

**Alat 2.** Alat ini sama dengan alat 1, hanya keranjangnya diganti dengan pedal yang dibentuk dari pisau dan tongkat sebagai elemen pengaduk. Pengaduknya memiliki diameter  $10 \pm 0,5$  mm. Jarak antara pengaduk dan bagian dasar wadah disolusi diatur  $2,5 \pm 0,2$  cm selama



proses disolusi (21). Sediaan obat dibiarkan tenggelam ke dasar labu sebelum diaduk. Sediaan obat dapat saja diberi "sekeping kecil benda nonreaktif, misalnya tidak lebih dari beberapa putaran kawat helix" yang diletakkan untuk mencegah pengapungan (14).

### 3) Media

Pemilihan cairan yang cocok untuk disolusi tergantung pada besarnya kelarutan obat. Usaha yang besar perlu dilakukan untuk membuat keadaan seperti kondisi *in vivo*, khususnya pH, tegangan permukaan, viskositas dan kondisi *sink* (21).

### 4) Suhu

Karena kelarutan obat bergantung pada suhu, pengontrolan secara hati-hati selama proses disolusi sangat penting. Umumnya, suhu 37°C diatur selama proses disolusi. Efek suhu medium disolusi bergantung pada kurva suhu/kelarutan obat dan bahan tambahan pada formula. Untuk molekul terlarut, koefisien difusi,  $D$ , bergantung pada suhu  $T$  berdasarkan hukum Stokes

$$D = kT/(6\pi\eta r)$$

$K$  adalah tetapan Boltzmann dan  $6\pi\eta r$  adalah gaya Stokes untuk molekul sferis ( $\eta$  adalah kekentalan dalam cgs atau satuan poise dan  $r$  adalah jari-jari molekul (21).

### II.3.2 Konsep Teori Pelepasan Obat dari Sediaan

Untuk menentukan laju disolusi obat dari sediaan padat pada kondisi terstandarisasi, salah satunya yang harus dipertimbangkan adalah proses fisikokimia, termasuk sifat mudah terbasahi dari sediaan padat, kemampuan penetrasi dari medium disolusi ke dalam sediaan, proses pengembangan, disintegrasi dan deagregasi. Wagner mengemukakan skema proses yang terlibat pada proses disolusi sediaan padat (21).



Gambar 2. Skema proses disolusi sediaan padat

### II.3.3 Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Kecepatan Disolusi

Faktor-faktor yang mempengaruhi laju disolusi bentuk sediaan dari suatu obat dapat diklasifikasikan berdasarkan kategori yaitu:

#### A. Faktor yang Berhubungan Dengan Sifat Fisika Kimia Obat

##### 1. Luas Permukaan

Bila ukuran suatu obat dikurangi sampai menjadi partikel-partikel yang lebih kecil dalam jumlah besar, maka luas permukaan obat tersebut ditingkatkan. Untuk obat yang sukar larut atau dengan larut



perlahan, peningkatan luas permukaan umumnya mengakibatkan peningkatan dalam *laju* disolusi (1).

## 2. Bentuk Obat Kristal atau Amorf

Karakteristik fase padat dari obat, seperti amorf, kristal, keadaan hidrasi dan struktur polimorfisme, menunjukkan pengaruh yang signifikan terhadap laju disolusi. Bentuk amorf mempunyai kelarutan yang lebih besar dan laju disolusi yang lebih besar dibandingkan bentuk kristal (21).

## 3. Bentuk Garam

Laju disolusi bentuk garam dari suatu obat umumnya berbeda sekali dari senyawa induknya. Garam-garam natrium dan kalium dari asam organik lemah dan garam-garam hidroklorida dari basa organik lemah larut jauh lebih cepat dibandingkan dengan asam bebas atau basa bebasnya (1).

## B. Faktor yang Berhubungan Dengan Bentuk Sediaan Padat

Efek dari berbagai formulasi dan faktor proses produksi terhadap laju disolusi dan bioavailabilitas bahan obat dari tablet dan kapsul telah dipelajari oleh berbagai peneliti sejak awal tahun 1960 (21).

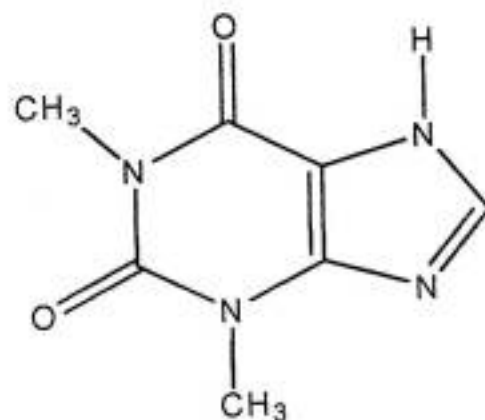
Telah ditunjukkan bahwa laju disolusi dari bahan murni dapat berubah secara signifikan ketika dicampur dengan berbagai bahan penambah selama proses produksi sediaan. Bahan-bahan ini ditambahkan untuk memenuhi fungsi farmaseutikal tertentu misalnya sebagai pengisi, pewarna, pengikat, penghancur dan lubrikan. Umumnya

produk tablet dan kapsul dengan bahan aktif yang sama, diproduksi oleh perusahaan yang berbeda, menunjukkan perbedaan yang signifikan dalam laju disolusi bahan aktifnya. Dalam kasus tertentu, beberapa penelitian menunjukkan bahwa formula tablet atau kapsul yang buruk menyebabkan penurunan bioavailabilitas dan mempengaruhi respon klinisnya (21).

## II.4 Uraian Bahan

### II.4.1 Teofilin

Teofilin dan garam-garamnya serta derivatnya digunakan sebagai bronkodilator dalam perawatan gejala asma bronkial ringan dan bronkospasme reversibel, yang mungkin terjadi dalam hubungan dengan penyakit bronkhitis kronik, *emphysema*, dan penyakit obstruksi paru lainnya (9). Konsentrasi plasma teofilin sekitar 10-20  $\mu\text{g/mL}$  dibutuhkan untuk menghasilkan respon bronkodilator yang optimum (2).



Gambar 3. Struktur kimia teofilin (2)

Teofilin berbentuk kristal berwarna putih, tidak berbau, rasa pahit; stabil di udara. Memiliki bobot molekul 198,18; melebur pada suhu 270°C dan 274°C. Satu gram larut dalam 120 ml air, dalam 80 ml alkohol; lebih larut dalam air panas; agak sukar larut dalam kloroform dan eter; mudah larut dalam larutan alkali hidroksida atau ammonia (9).

#### II.4.2 Hidroksipropilmetilselulosa

Hidroksipropilmetilselulosa dengan nama dagang methocel merupakan polimer yang memiliki bobot molekul 10.000–150.000. Hidroksipropilmetilselulosa berupa granul berwarna putih atau putih krim. Tidak berbau dan tidak berasa. Larutan 1% memiliki pH 5,5–8,0. Larut dalam air dingin membentuk larutan koloidal yang kental, praktis tidak larut dalam kloroform, etanol (95%) dan eter, tetapi larut dalam campuran etanol dan diklorometan, campuran metanol dan diklorometan, dan campuran air dan alkohol (10).

Bahan ini terhidrasi dengan cepat ketika kontak dengan air dan membentuk barrier gel di sekeliling tablet yang terbasahi. Pelepasan obat terjadi melalui proses difusi zat aktif pada barrier gel atau melalui erosi perlahan-lahan dari gel (8). Hidroksipropilmetilselulosa dengan viskositas tinggi digunakan sebanyak 10–80%b/b untuk memperlambat pelepasan obat dari matriks pada sediaan tablet atau kapsul (10).

### II.4.3 Natrium Bikarbonat dan Asam Sitrat

Natrium bikarbonat dengan rumus kimia  $\text{NaHCO}_3$  dan berat molekul 84,01, merupakan kristal, tidak berbau dengan sedikit rasa alkali. Struktur kristalnya yaitu prisma monosiklik. Natrium bikarbonat umumnya digunakan sebagai sumber karbondioksida dalam tablet dan granul effervescent. Juga digunakan secara luas untuk mengatur pH basa dalam sediaan (10).

Asam sitrat dengan rumus kimia  $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7 \cdot \text{H}_2\text{O}$  dan berat molekul 210,14, berupa kristal tidak berwarna atau transparan, atau kristal putih. Tidak berbau dan memiliki rasa asam yang kuat. Satu bagian asam sitrat larut dalam 1,5 bagian etanol (95%), dalam 1 bagian air; agak sukar larut dalam eter (10).

Dalam tablet dan granul effervescent, natrium bikarbonat biasanya diformulasi dengan asam sitrat dan/atau tartrat; kombinasi asam sitrat dan asam tartrat kadang lebih dipilih dalam formulasi karena asam sitrat sendiri menghasilkan campuran yang lengket yang susah untuk digranulasi. Ketika tablet atau granul kontak dengan air, reaksi kimia terjadi, karbon dioksida dilepaskan dan menyebabkan penghancuran atau disintegrasi (10).

### II.4.3 Talkum

Talkum adalah magnesium silikat hidrat alam, dengan rumus kimia  $\text{Mg}(\text{Si}_2\text{O}_3)_4(\text{OH})_4$  kadang-kadang mengandung sedikit aluminium silikat. Talkum berupa serbuk hablur, sangat halus, licin, mudah melekat pada kulit, bebas dari butiran, warna putih atau putih kelabu. Tidak larut dalam hampir semua pelarut (10).



Talkum digunakan secara luas dalam sediaan padat sebagai lubrikan dan pengisi, meskipun sekarang sudah jarang digunakan. Sebagai glidant dan lubrikan tablet digunakan 1-10% (10).

#### **II.4.4 Magnesium Stearat**

Magnesium stearat dengan rumus kimia  $C_{36}H_{70}MgO_4$  merupakan bahan pembantu tablet yang berfungsi sebagai lubrikan. Magnesium stearat berupa serbuk halus, putih, licin, dan mudah melekat pada kulit, bau khas lemah. Praktis tidak larut dalam air, dalam etanol (95%) P dan dalam eter P. Sebagai lubrikan digunakan dalam konsentrasi 0,25%-5% (10).

## BAB III PELAKSANAAN PENELITIAN

### III.1 Alat dan Bahan yang Digunakan

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah alat disolusi tipe keranjang (Erweka), alat kempa tablet *single punch*, alat uji kerapuhan (Erweka), alat uji kekerasan tablet (Monsanto), alat gelas, ayakan nomor 14 dan 16, corong aluminium, jangka sorong, kamera digital, lemari pengering granul, mortir dan stamper, pH meter, "stopwatch", spektrofotometer UV-Visibel (LabMed), timbangan analitik (Sartorius).

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah air suling, asam klorida pekat, dapar fosfat pH 6,0, hidroksipropilmetilselulosa, natrium klorida, magnesium stearat, teofilin, asam sitrat, natrium bikarbonat.

### III.2 Formula Tablet Mengapung Mengembang

Dibuat empat formula tablet mengapung mengembang yang mengandung 300 mg teofilin sebagai zat aktif, hidroksipropilmetilselulosa sebagai bahan pengembang, natrium bikarbonat dan asam sitrat sebagai bahan pengapung dengan konsentrasi yang divariasikan serta magnesium stearat dan talk sebagai lubrikan. Formula yang lengkap dapat dilihat pada tabel 1:

Tabel 1. Rancangan Formula Tablet Mengapung Mengembang Teofilin

No	Bahan	Formula 1	Formula 2	Formula 3	Formula 4
1	Teofilin (mg)	300	300	300	300
2	Hidroksipropilmetilselulosa (mg)	240	215	198	152
3	Natrium Bikarbonat (mg)	50	75	50	75
4	Asam sitrat (mg)	-	-	42	63
5	Talk (mg)	12	12	12	12
6	Magnesium stearat (mg)	6	6	6	6

### III.3 Pembuatan Tablet Mengapung Mengembang Teofilin (6)

#### 1. Tipe Noneffervescent (Formula 1 dan Formula 2)

Tablet mengapung mengembang teofilin dibuat dengan metode granulasi basah yaitu ditimbang bahan-bahan yang akan digunakan, kemudian dicampurkan teofilin dan hidroksipropilmetilselulosa dalam wadah, lalu ditambahkan dengan alkohol 96% sedikit demi sedikit sampai terbentuk massa yang dapat dikepal. Massa yang terbentuk digranulasi dengan menggunakan ayakan no. 14 dan granul basah yang diperoleh ditimbang. Selanjutnya granul dikeringkan dalam lemari pengering granul sampai diperoleh kandungan air yang sangat rendah. Granul kering yang diperoleh diayak dengan ayakan no. 16, lalu dievaluasi sifat-sifat granulnya. Selanjutnya ditambahkan natrium bikarbonat, magnesium stearat dan talk, diaduk hingga homogen. Campuran tersebut kemudian dicetak menjadi tablet. Tablet yang sudah jadi kemudian dievaluasi.



## 2. Tipe Effervescent (Formula 3 dan Formula 4)

Pembuatan granul sama seperti pada tipe noneffervescent selanjutnya pada granul kering yang telah dievaluasi ditambahkan natrium bikarbonat, asam sitrat, talk dan magnesium stearat, diaduk hingga homogen kemudian dicetak.

### III.4 Evaluasi Granul

#### 1. Uji kandungan lembab (14)

Kandungan lembab ditentukan dengan cara ditimbang granul basah dan granul yang dikeringkan sampai bobot tetap. Kandungan lembab dinyatakan sebagai "Moisture Content" (MC) yang dihitung dengan rumus

$$\% \text{ MC} = \frac{\text{Bobot granul basah} - \text{bobot granul kering}}{\text{Bobot granul kering}} \times 100\%$$

#### 2. Uji susut pengeringan (14)

Susut pada saat pengeringan dinyatakan sebagai "Loss on Drying" (LOD), yaitu suatu pernyataan kadar kelembaban berdasarkan bobot basah, yang dihitung dengan rumus :

$$\% \text{ LOD} = \frac{\text{Bobot granul basah} - \text{bobot granul kering}}{\text{Bobot granul basah}} \times 100\%$$

#### 3. Uji sudut istirahat (14)

Granul yang telah dikeringkan ditimbang sebanyak 20 gram, dimasukkan ke dalam corong yang lubang bawahnya ditutup, kemudian diratakan permukaannya. Pada bagian bawah corong diberi alas. Tutup bawah corong dibuka sehingga granul dapat mengalir ke atas meja yang



telah dilapisi kertas grafik. Diukur tinggi dan jari-jari dasar timbunan granul yang terbentuk. Sudut istirahat dihitung dengan rumus :

$$\tan \alpha = \frac{2h}{d}$$

dimana  $\alpha$  = sudut istirahat

$h$  = tinggi timbunan granul

$d$  = diameter timbunan granul

#### 4. Uji kecepatan alir (14)

Pengujian dilakukan seperti pada pengujian sudut istirahat. waktu alir ditentukan dengan menggunakan "stopwatch", dihitung pada saat granul mulai mengalir hingga granul berhenti mengalir. Kecepatan alir dihitung dengan rumus :

$$\text{Kecepatan alir} = \frac{\text{Bobot granul}}{\text{waktu alir}}$$

#### 5. Penetapan bobot jenis (Bj) sejati (15)

Pengujian Bobot jenis (Bj) sejati dilakukan dengan cara ditimbang piknometer 50 ml yang kosong (a), kemudian piknometer diisi dengan parafin cair dan ditimbang kembali (b).

$$Bj \text{ parafin} = \frac{b - a}{50}$$

Granul sebanyak 1 gram diisikan ke dalam piknometer kosong kemudian ditimbang (c), lalu parafin cair dimasukkan ke dalamnya hingga penuh, kemudian ditimbang kembali (d). Bobot jenis sejati dapat dihitung dengan rumus sebagai berikut :

$$B_j \text{ sejati} = \frac{(c - a) \times B_j \text{ parafin cair}}{(c + b) - (a + d)}$$

#### 6. Uji Bobot jenis ( $B_j$ ) nyata, $B_j$ mampat, dan porositas (14)

Sebanyak 10 gram granul dimasukkan ke dalam gelas ukur 50 ml dan dicatat volumenya. Kemudian dilakukan pengetukan dengan alat dan dicatat volume ketukan ke 10, ke 50, dan ke 500, lalu dilakukan perhitungan sebagai berikut :

$$B_j \text{ nyata} = \frac{\text{Bobot granul}}{\text{Volume awal}}$$

$$B_j \text{ mampat} = \frac{\text{Bobot granul}}{\text{Volume mampat}}$$

$$\text{Porositas} = \left[ 1 - \frac{B_j \text{ mampat}}{B_j \text{ sejati}} \right] \times 100\%$$

### III.5 Evaluasi Tablet

#### 1. Uji keseragaman ukuran (16)

Tablet dibersihkan dari debu kemudian diambil secara acak 20 tablet dan diukur diameter serta tebal masing-masing tablet dengan menggunakan jangka sorong. Kecuali dinyatakan lain, diameter tablet tidak lebih dari 3 kali dan tidak kurang dari  $1 \frac{1}{3}$  kali tebal tablet.

#### 2. Uji keseragaman bobot (16)

Tablet dibersihkan dari debu, kemudian diambil 20 tablet, lalu ditimbang satu persatu dan dihitung bobot rata-ratanya. Jika ditimbang satu persatu, tidak boleh lebih dari dua tablet yang masing-masing bobotnya menyimpang lebih dari 5% dari bobot rata-ratanya dan tidak

satu tablet pun yang bobotnya menyimpang lebih dari 10% dari bobot rata-ratanya.

### 3. Uji kekerasan (17)

Pengujian dilakukan dengan menggunakan alat Monsanto Hardness Tester. Tablet diletakkan antara anvil dengan plat datar yang diam lalu dijepit dengan memutar alat penekan dimana angka yang ditunjukkan oleh jarum penunjuk pada skala dinyatakan sebagai titik nol. Selanjutnya, alat penekan diputar sampai tablet retak atau pecah. Syarat kekerasan tablet 4 – 8 kg/cm<sup>2</sup>.

### 4. Uji Kerapuhan Tablet (14)

Sebanyak 10 tablet diambil secara acak, kemudian dibersihkan dari debu dan ditimbang ( $W_1$ ), kemudian dimasukkan ke dalam alat "friabilator". Alat dijalankan selama 4 menit dengan kecepatan 25 putaran per menit. Tablet dikeluarkan, dibersihkan, dan ditimbang kembali ( $W_2$ ). Kerapuhan tablet dihitung dengan rumus sebagai berikut:

$$F = \frac{W_1 - W_2}{W_1} \times 100\%$$

dimana  $F$  = Friabilitas (kerapuhan)

$W_1$  = Bobot tablet sebelum pengujian

$W_2$  = Bobot tablet setelah pengujian

### 5. Uji Sifat Pengapungan dan Pengembangan (11)

Tablet yang telah dibuat dimasukkan ke dalam *gugling* *lambung* *100 ml* yang berisi medium cairan lambung buatan tanpa *gugling* *lambung* *waktu*

pengapungan tablet, yaitu waktu yang dibutuhkan tablet untuk mengapung setelah dimasukkan ke dalam wadah dan diukur penambahan ukuran diameter dan tebal tablet tersebut menggunakan jangka sorong pada selang waktu 30 menit, 1 jam, 2 jam dan 4 jam. Sedangkan untuk uji sifat pengembangan dalam medium dapar fosfat pH 6,0 dilakukan sama seperti pada cairan lambung buatan pada selang waktu 1, 2, 4, 6 dan 8 jam.

#### **6. Uji Waktu Hancur (Untuk Formula III dan IV)**

Tablet yang telah dibuat dimasukkan ke dalam gelas piala 100 ml yang berisi medium cairan lambung buatan tanpa enzim. Diukur waktu hancur dari tablet. Untuk uji dalam medium dapar fosfat pH 6,0 dilakukan sama seperti pada medium cairan lambung buatan.

### **III.6 Pembuatan Media Disolusi**

#### **1. Pembuatan Cairan Lambung Buatan Tanpa Enzim (18)**

Sebanyak 2 gram natrium klorida dilarutkan dalam 7 ml asam klorida P dan dicukupkan volumenya dengan air suling hingga 1000 ml. pH larutan yang diperoleh adalah 1,2.

#### **2. Pembuatan Dapar Fosfat pH 6,0 (19)**

Sebanyak 27,22 gram kalium dihidrogenfosfat dilarutkan dalam air, lalu dicukupkan volumenya dengan air suling hingga 1000 ml. Diambil larutan tersebut sebanyak 250 ml, lalu dimasukkan ke dalam labu tentukur 1000 ml dan ditambahkan 28 ml NaOH 0,2 M lalu cukupkan volumenya hingga tanda batas 1000 ml. Diukur pH larutan dapar.

### III.7 Uji Disolusi Tablet

#### 1. Penetapan Panjang Gelombang Maksimum (18)

Dibuat larutan Teofilin dengan konsentrasi 3 bpj dalam media cairan lambung buatan. Diukur serapannya pada rentang panjang gelombang 200-400 nm. Selanjutnya dibuat kurva antara serapan terhadap panjang gelombang.

Untuk penetapan panjang gelombang maksimum dalam medium dapar fosfat pH 6,0, dilakukan seperti di atas tetapi media yang digunakan adalah dapar fosfat pH 6,0.

#### 2. Pembuatan Kurva Baku (18)

##### a. Pembuatan larutan baku Teofilin 30 bpj

Ditimbang saksama Teofilin 100 mg, kemudian dimasukkan ke dalam labu tentukur 100 ml, dilarutkan dengan media cairan lambung buatan dan dicukupkan volumenya hingga batas tanda. Selanjutnya dipipet 3 ml lalu dicukupkan volumenya hingga 100 ml dengan media cairan lambung buatan tanpa enzim.

Untuk pembuatan larutan baku teofilin dalam medium dapar fosfat pH 6,0 dilakukan dengan cara yang sama seperti di atas dengan menggunakan dapar fosfat pH 6,0 sebagai pelarut.

##### b. Pembuatan kurva baku Teofilin

Dibuat satu seri larutan Teofilin dalam medium cairan lambung buatan dengan konsentrasi 6, 9, 12 dan 15 bpj dengan cara dipipet larutan baku 30 bpj masing-masing sebanyak 2 ml, 3 ml, 4 ml, dan

dan 5 ml, kemudian dimasukkan ke dalam labu tentukur 10 ml dan ditambahkan media disolusi hingga batas tanda. Selanjutnya masing-masing konsentrasi ditentukan serapannya pada panjang gelombang maksimum, kemudian dibuat kurva antara serapan terhadap konsentrasi.

Untuk pembuatan kurva baku Teofilin dalam medium dapar fosfat pH 6,0 dilakukan dengan cara yang sama seperti di atas dengan menggunakan dapar fosfat pH 6,0 sebagai pelarut.

### 3. Pelaksanaan Uji disolusi (19)

Uji disolusi dilakukan terhadap tablet jadi menggunakan pengaduk keranjang dengan cara sebagai berikut: Dimasukkan media cairan lambung buatan tanpa enzim sebanyak 900 ml ke dalam wadah, lalu dibiarkan hingga suhu media mencapai  $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ . Selanjutnya dimasukkan satu buah tablet ke dalam keranjang yang terdapat pada pengaduk, lalu pengaduk dijalankan dengan kecepatan 50 putaran per menit. Pada menit ke-30, jam ke-1, ke-2 dan ke-4 cuplikan diambil melalui *milipore* sebanyak 10 ml pada daerah pertengahan antara permukaan media disolusi dan bagian atas dari pengaduk keranjang, tidak kurang 1 cm dari dinding wadah. Pada setiap pengambilan sampel, segera ditambahkan kembali medium yang baru dengan volume dan suhu yang sama ke dalam labu disolusi. Sampel dipipet sebanyak 2 ml lalu masukkan dalam labu tentukur dan cukupkan volumenya hingga



tanda batas, lalu diukur serapannya dengan spektrofotometer UV-Visibel pada panjang gelombang maksimum.

Untuk uji disolusi pada medium dapar fosfat pH 6,0, dilakukan seperti pada uji disolusi menggunakan medium cairan lambung buatan, tetapi pengambilan sampel dilakukan setiap jam selama 8 jam.

#### 4. Penetapan Kadar Hasil Uji Disolusi (19)

Jumlah Teofilin yang terdisolusi setiap jam ditentukan dengan mengukur serapannya pada panjang gelombang maksimum dan dihitung dengan menggunakan kurva baku dan dibandingkan dengan monografi

Tabel 2 . Persyaratan Persentasi Terdisolusi Tiap Satuan Waktu

Waktu (jam)	Jumlah terlarut
1	Antara 3% dan 15%
2	Antara 20% dan 40%
4	Antara 50% dan 75%
6	Antara 65% dan 100%
8	Tidak kurang dari 80%

### III.8 Pengumpulan dan Analisis Data

Data hasil penelitian dikumpulkan, kemudian ditabulasi dan dilakukan analisis statistika menggunakan Rancangan Acak Lengkap (RAL) .

### III.9 Pembahasan

Pembahasan dilakukan berdasarkan hasil penelitian dan analisis data.

### III.10 Kesimpulan

Kesimpulan diambil berdasarkan hasil pembahasan.



## BAB IV

### HASIL DAN PEMBAHASAN

#### IV.1 Hasil Penelitian

##### IV.1.1 Hasil Evaluasi Granul

###### 1. Uji Kandungan Lembab

Hasil uji kandungan lembab (*Moisture Content*) menunjukkan bahwa formula I memiliki kandungan lembab 6,77%, formula II 8,23%, formula III 3,21% dan formula IV 4,78%. Hasil selengkapnya dapat dilihat pada Tabel 3.

###### 2. Uji Susut Pengerinan

Hasil uji susut pengerinan (*Loss On Drying*) menunjukkan bahwa formula I memiliki LOD 6,34%, formula II 7,60%, formula III 3,11%, dan formula IV 4,56%. Hasil selengkapnya dapat dilihat pada Tabel 3.

###### 3. Uji Sudut Istirahat

Hasil uji sudut istirahat menunjukkan bahwa formula I memiliki sudut istirahat 11,68°, formula II 10,30°, formula III 8,29°, formula IV 11,74°. Hasil selengkapnya dapat dilihat pada Tabel 4.

###### 4. Uji Kecepatan Alir

Hasil uji kecepatan alir menunjukkan bahwa formula I memiliki kecepatan alir 2,38 g/detik, formula II memiliki kecepatan alir 2,70 g/detik, formula III memiliki kecepatan alir 2,86 g/detik, formula IV memiliki

kecepatan alir 2,32 g/detik. Hasil selengkapnya dapat dilihat pada Tabel 5.

#### 5. Uji Bobot jenis (Bj) Sejati

Hasil uji Bj sejati menunjukkan bahwa formula I memiliki Bj sejati 2,6590 g/ml, formula II memiliki Bj sejati 3,7224 g/ml, formula III memiliki Bj sejati 1,1048 g/ml, formula IV memiliki Bj sejati 1,3894. Hasil selengkapnya dapat dilihat pada Tabel 6.

#### 6. Uji Bobot jenis (Bj) Nyata

Hasil uji Bj mampat menunjukkan bahwa formula I memiliki Bj nyata 0,400 g/ml, formula II memiliki Bj nyata 0,400 g/ml, formula III memiliki Bj nyata 0,416, formula IV memiliki Bj nyata 0,400 g/ml. Hasil selengkapnya dapat dilihat pada Tabel 7.

#### 7. Uji Bobot jenis (Bj) Mampat

Hasil uji Bj mampat menunjukkan bahwa formula I memiliki Bj mampat 0,5 g/ml, formula II memiliki Bj mampat 0,526 g/ml, formula III memiliki Bj mampat 0,555 g/ml, formula IV memiliki Bj mampat 0,555 g/ml. Hasil selengkapnya dapat dilihat pada Tabel 8.

#### 8. Uji Porositas

Hasil uji porositas menunjukkan bahwa formula I memiliki porositas 81,20%, formula II 85,87%, formula III memiliki porositas 60,24%, formula IV memiliki porositas 60,06%. Hasil selengkapnya dapat dilihat pada Tabel 9.

#### **IV.1.2 Hasil Evaluasi Tablet**

##### **1. Uji Keseragaman Ukuran**

Uji keseragaman ukuran meliputi diameter dan ketebalan tablet. Untuk diameter tablet, keempat formula memiliki diameter rata-rata yang sama yaitu 12,10 mm. Sedangkan untuk ketebalan tablet, formula I memiliki tebal rata-rata 5,81 mm, formula II 5,657 mm, formula III memiliki tebal rata-rata 5,742 mm, dan formula IV 5,235 mm. Hasil selengkapnya dapat dilihat pada Tabel 10.

##### **2. Uji Keseragaman Bobot**

Hasil uji keseragaman bobot memperlihatkan bahwa formula I memiliki bobot rata-rata 0,604 g, formula II 0,614 g, formula III 0,615 g, dan formula IV 0,537 g. Hasil selengkapnya dapat dilihat pada Tabel 11.

##### **3. Uji Kekerasan**

Hasil uji kekerasan tablet menunjukkan bahwa formula I memiliki kekerasan rata-rata 6,9 kg, formula II memiliki kekerasan rata-rata 7,0 kg, formula III memiliki kekerasan rata-rata 4,2 kg, dan formula IV memiliki kekerasan rata-rata 2,4 kg. Hasil selengkapnya dapat dilihat pada Tabel 12.

##### **4. Uji Kerapuhan**

Hasil uji kerapuhan tablet menunjukkan bahwa formula I memiliki nilai kerapuhan 0,38%, formula II 0,55%, formula III 1,65%, formula IV 1,58%. Hasil selengkapnya dapat dilihat pada Tabel 13.

## 5. Uji Sifat Pengapungan dan Pengembangan

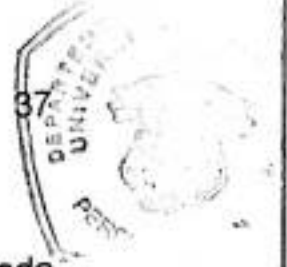
Hasil uji sifat pengapungan dan pengembangan tablet menunjukkan bahwa formula I memiliki waktu pengapungan dalam medium cairan lambung buatan rata-rata 2 menit 33 detik, formula II memiliki waktu laten pengapungan 1 menit 53 detik. Sedangkan untuk sifat pengembangannya, formula I dan formula II mengalami pengembangan secara bertahap. Hasil selengkapnya dapat dilihat pada Tabel 15, 18 dan 19.

## 6. Uji Waktu Hancur (Untuk formula III dan IV)

Hasil uji waktu hancur tablet menunjukkan bahwa dalam medium cairan lambung buatan tanpa enzim formula III memiliki waktu hancur 12 menit 14 detik, formula IV memiliki waktu hancur 5 menit 7 detik. Dalam medium dapar fosfat pH 6,0 formula III memiliki waktu hancur 2 menit 49 detik sedangkan formula IV memiliki waktu hancur 1 menit 20 detik. Hasil selengkapnya dapat dilihat pada Tabel 16 dan 17.

## 7. Uji Disolusi

Hasil uji disolusi dalam medium cairan lambung buatan tanpa enzim menunjukkan bahwa pada menit ke-30, formula I terdisolusi sebanyak 10,64%, formula II sebanyak 13,48%, formula III sebanyak 60,36%, dan formula IV sebanyak 49,25%. Pada jam ke-1, formula I terdisolusi sebanyak 13,89%, formula II sebanyak 16,67%, formula III sebanyak 72,34%, dan formula IV sebanyak 54,71%. Pada jam ke-2, formula I terdisolusi sebanyak 19,69%, formula II sebanyak 21,50%,



formula III sebanyak 84,55%, dan formula IV sebanyak 59,70%. Pada jam ke-4, formula I terdisolusi sebanyak 24,33%, formula II sebanyak 23,38%, formula III sebanyak 89,56%, dan formula IV sebanyak 67,53%. Hasil selengkapnya dapat dilihat pada Tabel 26.

Hasil uji disolusi dalam medium dapar fosfat pH 6,0 menunjukkan bahwa pada jam ke-1, formula I terdisolusi sebanyak 19,99%, formula II sebanyak 21,02%, formula III sebanyak 56,23%, dan formula IV sebanyak 55,65%. Pada jam ke-2, formula I terdisolusi sebanyak 25,18%, formula II sebanyak 26,76%, formula III sebanyak 57,12%, dan formula IV sebanyak 59,62%. Pada jam ke-4, formula I terdisolusi sebanyak 31,640%, formula II sebanyak 36,293%, formula III sebanyak 60,39%, dan formula IV sebanyak 58,69%. Pada jam ke-6, formula I terdisolusi sebanyak 41,22%, formula II sebanyak 45,22%, formula III sebanyak 62,78%, dan formula IV sebanyak 61,76%. Pada jam ke-8, formula I terdisolusi sebanyak 48,26%, formula II sebanyak 52,07%, formula III sebanyak 61,64%, dan formula IV sebanyak 67,11%. Hasil selengkapnya dapat dilihat pada Tabel 27.

## IV.2 Pembahasan

Pada penelitian ini dibuat tablet lepas lambat teofilin menggunakan sistem mengapung mengembang dengan tujuan untuk menghasilkan tablet yang dapat melepaskan sejumlah teofilin secara perlahan-lahan sehingga pelepasannya lebih lama dan memperpanjang kerja obat. Hal ini dapat mengurangi frekuensi pemberian obat kepada terhadap pasien.

Banyak cara dapat dilakukan untuk membuat sediaan lepas lambat, salah satunya adalah dengan sistem mengapung mengembang. Pelepasan obat dari tablet dengan sistem mengapung mengembang berdasarkan pada kemampuan mengapungnya yang menyebabkan tablet lebih lama tinggal di lambung serta kemampuan mengembang dari derivat selulosa yang digunakan, membentuk koloid reservoir dan menyebabkan pelepasan bertahap dari obat. Dalam penelitian dibuat empat macam formula dengan variasi konsentrasi hidroksipropilmetilselulosa sebagai bahan pengembang dan natrium bikarbonat yang dikombinasikan dengan asam sitrat untuk memberikan sifat pengapungan tablet. Formula I dan II mengandung natrium bikarbonat sedangkan formula III dan IV mengandung kombinasi natrium bikarbonat dan asam sitrat. Tablet lepas lambat teofilin ini dibuat dengan metode granulasi basah.

Hasil evaluasi kandungan lembab (MC) dari masing-masing formula menunjukkan nilai antara 3,21-8,23%. Dalam proses pengeringan granul dilakukan kontrol terhadap waktu pengeringan dengan tujuan untuk memperoleh nilai MC yang rendah. Kandungan lembab granul tinggi dapat mempengaruhi bahan-bahan effervescent yang terdapat dalam formula yaitu natrium bikarbonat dan asam sitrat dan juga dapat mempengaruhi sifat aliran granul.

Hasil evaluasi susut pengeringan (*Loss on Drying*) menunjukkan nilai antara 4,56% - 7,60%. Hasil ini memenuhi persyaratan LOD yang baik yaitu 0% - 100% (14).



Granul tablet teofilin ini memiliki kecepatan alir berkisar antara 2,32 g/detik – 2,86 g/detik. Sedangkan dari evaluasi sudut istirahat diperoleh hasil nilai sudut  $\alpha$  berkisar antara  $8,29^\circ$  –  $11,74^\circ$ . Nilai sudut istirahat ini menunjukkan bahwa granul tiap formula sangat mudah mengalir. Persyaratan nilai sudut diam yaitu jika  $\leq 30^\circ$  mengindikasikan granul mudah mengalir, sedangkan jika  $\geq 40^\circ$  mengindikasikan aliran granul kurang baik (14).

Uji kecepatan alir digunakan untuk mengetahui jumlah granul yang mengalir tiap satuan waktu. Hasil evaluasi kecepatan alir menunjukkan nilai antara 2,32 – 2,86 g/detik. Nilai ini menunjukkan granul sangat mudah mengalir. Aliran granul yang baik akan mempengaruhi proses pengempaan dan dapat menghasilkan tablet yang bobotnya seragam.

Uji bobot jenis (Bj) meliputi bobot jenis sejati, bobot jenis nyata, dan bobot jenis mampat. Bobot jenis sejati adalah bobot sampel dibagi dengan volume sampel tanpa ruang antar partikel dan ruang intra partikel. Pada pengujian bobot jenis ruang antar partikel dihilangkan menggunakan suatu senyawa cair yang tidak melarutkan ataupun bereaksi dengan senyawa yang diuji, di sini digunakan parafin cair. Granul teofilin memiliki bobot jenis nyata berkisar antara 1,1048 g/ml - 3,7224 g/ml. Hasil uji bobot jenis sejati menunjukkan bahwa keempat formula tenggelam dalam air karena Bj sejati granul lebih besar dari 1.

Bobot jenis nyata merupakan bobot sampel dibagi dengan volume sampel, termasuk di dalamnya ruang antar partikel dan ruang intra partikel.



Bj nyata untuk semua formula mempunyai nilai yang relatif sama, yaitu formula I 0,400; formula II 0,400; formula III 0,416; dan formula IV 0,400.

Bobot jenis mampat merupakan bobot sampel dibagi dengan volume sampel, termasuk di dalamnya ruang intra partikel tetapi tanpa ruang antar partikel. Ruang antar partikel dikurangi bahkan dihilangkan dengan pengetukan sehingga diperoleh bobot mampat yang konstan. Evaluasi Bj mampat memperlihatkan hasil yang relatif sama, yaitu formula I 0,500; formula II 0,526; formula III 0,555; dan formula IV 0,555.

Hasil uji porositas granul menunjukkan bahwa 81,20%; 85,87%; 50,24%; 60,06%. Persyaratan untuk uji porositas yaitu 90-10%(17). Granul dari seluruh formula memenuhi persyaratan persentasi porositas. Porositas yang tinggi menunjukkan banyaknya ruang kosong yang dapat terisi oleh serbuk halus dalam tablet. Berdasarkan pustaka, penggunaan hidroksipropilmetilselulosa dalam formulasi tablet akan menghasilkan granul dengan banyak *finer* (serbuk halus) (6).

Hasil uji keseragaman ukuran (Tabel 9) diperoleh diameter rata-rata tablet yang relatif sama yaitu 12,10 mm, sedangkan untuk ketebalan tablet diperoleh nilai yang berbeda. Diameter tablet dari tiap formula relatif sama karena *punch* dan *dies* yang digunakan sama, sedangkan untuk ketebalan tablet berbeda tergantung jumlah granul yang masuk ke dalam *dies* selama proses pengempaan. Secara umum, ukuran tablet memenuhi persyaratan yang ditetapkan yaitu diameter tablet tidak lebih dari 3 kali dan tidak kurang dari  $1\frac{1}{3}$  tebal tablet (16).

Pada hasil pengujian keseragaman bobot tablet (Tabel 10), tidak terdapat 2 tablet yang menyimpang dari bobot rata-ratanya dari harga 5% dan tidak terdapat tablet yang bobotnya menyimpang dari 10% (16). Pada formula IV, bobot tablet memenuhi persyaratan pengujian keseragaman bobot tetapi tidak memenuhi persyaratan kandungan zat aktif karena bobot rata-rata tablet yang diperoleh adalah 537 mg, tidak sesuai dengan bobot tablet dalam rancangan formula yaitu 600 mg. Hal ini dipengaruhi oleh adanya bahan-bahan effervescent dalam formula yaitu kombinasi natrium bikarbonat dan asam sitrat yang bersifat higroskopis sehingga menyebabkan granul menjadi lembab dan menyulitkan proses pengempaan.

Hasil evaluasi kekerasan tablet menunjukkan bahwa formula I memiliki kekerasan rata-rata 6,9 kg, formula II memiliki kekerasan rata-rata 7,0 kg, formula III memiliki kekerasan rata-rata 4,2 kg dan formula IV memiliki kekerasan rata-rata 2,4 kg. Hasil uji kekerasan tablet menunjukkan bahwa formula I, II dan III memenuhi persyaratan kekerasan tablet yaitu 4-8 kg, sedangkan formula IV tidak memenuhi persyaratan. Hal ini disebabkan karena formula IV mengandung kombinasi bahan effervescent natrium bikarbonat dan asam sitrat yang lebih banyak dibandingkan formula III serta formula I dan II yang hanya mengandung natrium bikarbonat. Selain itu untuk menjadi tablet yang baik, granul-granul effervescent harus dikempa menggunakan mesin kempa yang khusus tablet effervescent, bukan menggunakan mesin kempa tablet biasa seperti yang digunakan pada penelitian ini.

Uji kerapuhan/friabilitas dilakukan untuk mengetahui sejauh mana ketahanan tablet untuk tidak pecah selama pengemasan maupun pendistribusiannya. Hasil uji kerapuhan menunjukkan formula I dan formula II memiliki kerapuhan 0,38% dan 0,55%. Nilai ini memenuhi persyaratan nilai kerapuhan yaitu kurang dari 1% (14). Sedangkan formula III dan formula IV memiliki kerapuhan 1,65% dan 1,58%. Nilai ini tidak memenuhi persyaratan. Hal ini disebabkan karena formula III dan IV diformulasi dalam bentuk effervescent (mengandung natrium bikarbonat dan asam sitrat) sehingga mempengaruhi proses pengempaan, di mana pengempaan tablet teofilin ini menggunakan mesin kempa biasa. Selama proses pengempaan garam-garam effervescent yang higroskopis menyebabkan granul menjadi lembab sehingga sulit dikempa dan menghasilkan tablet yang rapuh seperti juga terlihat pada hasil uji kekerasan.

Uji sifat pengapungan dan pengembangan, dilakukan untuk mengetahui waktu pengapungan dan pertambahan ukuran tablet. Waktu pengapungan adalah waktu yang dibutuhkan oleh tablet mulai saat dimasukkan ke dalam medium sampai mengapung. Uji sifat pengapungan dan pengembangan hanya dilakukan untuk formula I dan formula II karena formula III dan formula IV tidak mengapung tetapi hancur pada saat dimasukkan dalam medium disolusi. Hal ini diakibatkan karena formula III dan IV mengandung kombinasi natrium bikarbonat dan asam sitrat yang jika kontak dengan cairan akan bereaksi melepaskan  $\text{CO}_2$  dalam jumlah banyak dan menyebabkan disintegrasi tablet. Formula I dan formula II hanya

mengandung natrium bikarbonat masing-masing 50 mg dan 75 mg. Natrium bikarbonat yang terdapat dalam tablet akan menghasilkan gas  $\text{CO}_2$  jika dimasukkan ke dalam medium cairan lambung buatan yang bersifat asam. Gas ini akan terperangkap di dalam matriks tablet sehingga memberikan sifat pengapungan terhadap tablet dan tidak menyebabkan disintegrasi tablet. Dari hasil waktu laten pengapungan diperoleh waktu laten formula I yaitu 2 menit 33 detik sedangkan formula II yaitu 1 menit 53 detik. Ini menunjukkan bahwa formula II lebih cepat mengapung dibandingkan formula I. Untuk medium dapar fosfat pH 6,0 tidak dilakukan uji sifat pengapungan karena dalam medium ini tablet tidak mengapung disebabkan karena natrium bikarbonat dalam tablet tidak bereaksi dengan asam lambung (HCl) seperti dalam medium cairan lambung buatan, sehingga tidak dihasilkan  $\text{CO}_2$  yang dapat memberikan sifat pengapungan.

Hasil uji sifat pengembangan dalam medium cairan lambung buatan menunjukkan bahwa formula I mengalami pengembangan, dari diameter dari 12,1 cm mengembang menjadi 14,79 cm setelah 4 jam, sedangkan tebalnya dari 5,8 cm menjadi 8,9 cm. Untuk formula II, diameter awalnya 12,1 cm bertambah menjadi 14,9 cm setelah 8 jam, untuk tebalnya dari 5,78 cm sampai 8,88 cm. Hasil dari kedua formula di atas menunjukkan bahwa tablet mengalami pengembangan adanya hidroksipropilmetilselulosa yang bersifat koloid yang dapat menyebabkan tablet tererosi sedikit demi sedikit sehingga dapat mengontrol laju pelepasan teofilin dari tablet.

Uji disolusi merupakan parameter untuk menunjukkan kecepatan pelarutan obat dari sediaan tablet. Uji disolusi untuk tablet lepas lambat Teofilin menggunakan dua macam medium yang disebutkan dalam monografi yaitu cairan lambung buatan tanpa enzim dan dapar fosfat pH 6,0, masing-masing selama 4 jam dan 8 jam.

Data hasil uji disolusi dianalisis secara statistik menggunakan metode Rancangan Acak Lengkap (RAL) terhadap nilai tetapan kecepatan disolusi (k) teofilin, memperlihatkan adanya perbedaan yang sangat signifikan antara formula I, II, dan III dengan pembanding dan tidak signifikan antara formula IV dengan pembanding dengan membandingkan F hitung dengan F tabel dan hasil uji lanjutan menggunakan uji beda nyata Duncan (BNJD). Ini menunjukkan bahwa ada pengaruh penambahan hidroksipropilmetilselulosa garam-garam effervescent terhadap kecepatan pelepasan obat.

Dari hasil perhitungan persentasi terdisolusi, formula yang terdiri atas hidroksipropilmetilselulosa masing-masing 240 mg dan 215 mg serta natrium bikarbonat sebagai pemberi sifat pengapungan masing-masing 50 mg dan 75 mg dapat memberikan pelepasan lebih lambat dibandingkan teofilin pembanding. Kedua formula di atas juga memiliki persentasi disolusi yang paling mendekati persyaratan dalam USP pada jam ke-1 dan ke-2 dalam kedua medium disolusi. Sedangkan formula yang mengandung hidroksi-propilmetilselulosa masing-masing 198 mg (F3) dan 152 mg (F4) serta garam effervescent (natrium bikarbonat dan asam sitrat) sebagai pemberi sifat pengapungan dengan perbandingan 50:42 dan 75:63 tidak memberikan

pelepasan perlahan dalam medium cairan lambung buatan tanpa enzim dibandingkan dengan teofilin pembanding dan hasil disolusi dalam medium dapar fosfat pH 6,0 (lihat Gambar 10 dan Gambar 11). Hal ini disebabkan kemungkinan cairan lambung buatan bersifat asam yang jika bereaksi dengan asam sitrat dalam tablet membentuk gas  $\text{CO}_2$  yang lebih banyak yang mempercepat disintegrasi tablet sehingga mempercepat laju disolusinya dibandingkan dalam medium dapar fosfat pH 6,0 yang bersifat basa menghasilkan pelepasan teofilin dari tablet lebih lambat dibandingkan dengan teofilin pembanding.



## BAB V

### KESIMPULAN DAN SARAN

#### V.1 Kesimpulan

1. Penggunaan hidroksipropilmetilselulosa pada formulasi tablet teofilin dapat memperlambat laju disolusi dari tablet teofilin.
2. Formula tipe noneffervescent (Formula 1 dan Formula 2) dapat mengapung sedangkan tipe effervescent (Formula 3 dan Formula 4) tidak dapat mengapung.
3. Formula I dan II yang mengandung hidroksipropilmetilselulosa sebanyak 240 mg dan 215 mg memberikan pelepasan teofilin yang lebih lambat baik dalam medium cairan lambung buatan maupun medium dapar fosfat pH 6,0 dibandingkan dengan pelepasan teofilin pembanding.

#### V.2 Saran

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut tentang tablet lepas lambat dengan sistem mengapung mengembang menggunakan derivat selulosa yang lain.



## DAFTAR PUSTAKA

1. Ansel HC. *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi*. Terjemahan oleh Farida Ibrahim. Universitas Indonesia Press. Jakarta. 1989. hal. 120-121, 123, 291.
2. McEvoy GK. *et al.* (Editors). *American Hospital Formulary Service Drug Information*. American Society of Health System Pharmacist. Bethesda. 1998. hal. 2986-2987.
3. Tan HTj. dan Rahardja K. *Obat-Obat Penting Khasiat Penggunaan dan Efek-Efek Samping*. PT. Elex Media Komputindo Kelompok Gramedia. Jakarta. 2003. hal. 613.
4. Gohel MC, Mehta PR, Dave RK, dan Bariya NH. *A More Relevant Dissolution Method for Evaluation of Floating Drug Delivery System*. [serial on the internet] 2004 [dikutip 13 Februari 2009]. Available from: <http://www.dissolutiontech.com/200411Article/A03.pdf>.
5. Arora S, Ali J, Ahuja A, Khar RK, Baboota S. *Floating Drug Delivery System*. [serial on the internet] 2005 [dikutip 7 November 2008]. Available from : <http://www.springerlink.com/fulltext.pdf>.
6. Saifullah TN, Syukri Y, dan Utami R. *Profil Pelepasan Propanolol Hidroklorida dari tablet Lepas Lambat dengan Sistem Floating Menggunakan Matriks Methocel K15M*. [serial on the internet] 2007 [dikutip 12 Februari 2009] Available from: <http://mfi.farmasi.ugm.ac.id/files/news/818-1-2007 TN Saifullah.pdf>.
7. Ranade VV dan Hollinger MA. *Drug Delivery System Second Edition*. CRC Press. Washington DC. 1994. hal.158,179. Available as PDF file.
8. Levina M. *Application of A Modelling System In The Formulation of Extended Release Hydrofilik Matrices*. [serial on the internet] 2006 [dikutip 13 februari 2009]. Available from : <http://www.ptemag.com/pharmtecheurope/articleDetail.html>.
9. Beringer P, Marderosian AR. *et al.* (Editor). *Remington. The Science and Practice of Pharmacy*. Lippincott Williams and Wilkins. Philadelphia. 2005. hal. 490-491, 1373.
10. Wade A. dan Weller PJ. *et al.* (Editors). *The Handbook of Pharmaceutical Excipient*. Second Edition. Pharmaceutical Press and the American Pharmacists Association. New York. 2004. hal.123, 299, 436, 519. Available as PDF file.

11. Marwati. Formulasi dan Evaluasi In Vitro Tablet Mengapung Asiklovir. *Tesis Farmasetika*. Institut Teknologi Bandung. Bandung. 2007.
12. Shargel L, Yu AB. *Biofarmasetika Dan Farmakoterapi Terapan*. Edisi Kedua. Penerbit Universitas Airlangga. Surabaya. 1988. hal. 467- 473.
13. Surati A. *Floating Drug Delivery Systems To Increase Gastric Retention Of Drugs: A Review* [serial on the Internet]. 2008 [dikutip 10 Februari 2009] Vol.1. Available from : [http://rjptonline.org/RJPTVol1\(4\)/8.pdf](http://rjptonline.org/RJPTVol1(4)/8.pdf).
14. Lachman L, Lieberman HA and Kanig JL. *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*. Third Edition. Lea and Febiger. Philadelphia. 1986. hal. 52,299, 302,317.
15. Martin,A. *Physical Pharmacy*. Fourth Edition. Philadelphia Lea & Febiger. London. 1993. hal. 516.
16. Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan. *Farmakope Indonesia*. Edisi Ketiga. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta. 1979. hal. 6-7.
17. Parrott EL. *Pharmaceutical Technology*. Fundamental Pharmaceutics. Burgess Publishing Company. Minneapolis. 1970. hal. 82.
18. Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan. *Farmakope Indonesia*. Edisi Keempat. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta. 1995. hal. 1143.
19. The United States Pharmacopeial Convention. *The United States Pharmacopeia*. 26<sup>th</sup> Edition. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. New York. 2003. hal. 1802-1804, 2524-2525.
20. Radhia R. Studi Kemampuan Pati Bonggol Pisang Sebagai Pengikat Tablet. *Skripsi Farmasetika*. Universitas Hasanuddin. Makassar. 2008.
21. Gennaro AR. *et al.* (Editor). *Remington's Pharmaceutical Sciences*. Eighteen Edition. Mack Publishing Company. Easton. Pennsylvania. 1990. hal. 589, 592, 595, 599