



**UNIVERSITAS INDONESIA**

**PENGARUH KOMBINASI HIDROKSIPROPIL  
METILSELULOSA DAN XANTHAN GUM SEBAGAI  
MATRIKS TERHADAP SIFAT FISIK DAN PROFIL  
PELEPASAN TABLET TEOFILIN LEPAS TERKENDALI**

**SKRIPSI**

**DIAN HAYATI  
0806364492**

**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM  
PROGRAM STUDI FARMASI  
DEPOK  
DESEMBER 2010**



**UNIVERSITAS INDONESIA**

**PENGARUH KOMBINASI HIDROKSIPROPIL  
METILSELULOSA DAN XANTHAN GUM SEBAGAI  
MATRIKS TERHADAP SIFAT FISIK DAN PROFIL  
PELEPASAN TABLET TEOFILIN LEPAS TERKENDALI**

**SKRIPSI**

**Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana  
Farmasi**

**DIAN HAYATI  
0806364492**

**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM  
PROGRAM STUDI FARMASI  
DEPOK  
DESEMBER 2010**

## HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

**Skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri,  
dan semua sumber baik yang dikutip maupun dirujuk  
telah saya nyatakan benar.**

**Nama : DIAN HAYATI**

**NPM : 0806364492**

**Tanda Tangan :**

**Tanggal : 29 Desember 2010**

## HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh :  
Nama : Dian Hayati  
NPM : 0806364492  
Program Studi : Farmasi  
Judul Skripsi : Pengaruh Kombinasi Hidroksipropil Metilselulosa dan Xanthan Gum sebagai Matriks Terhadap Sifat Fisik dan Profil Pelepasan Tablet Teofilin Lepas Terkendali

Telah berhasil dipertahankan di hadapan Dewan Penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi pada Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Indonesia.

## DEWAN PENGUJI

Pembimbing I : Dr. Iskandarsyah, M.S., Apt (.....)  
Pembimbing II : Sutriyo, S.Si., M.Si., Apt. (.....)  
Penguji I : Dra. Azizahwati, M.S., Apt (.....)  
Penguji II : Prof. Dr. Effionora Anwar, M.S. (.....)  
Penguji III : Drs. Jahja Atmadja (.....)

Ditetapkan di : Depok  
Tanggal : 29 Desember 2010

## KATA PENGANTAR

Alhamdulillah rabbil'alamin, segala puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat, nikmat, dan karuniaNya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini sebagai syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi.

Pada kesempatan ini penulis ingin mengucapkan rasa terima kasih kepada pihak – pihak yang dengan penuh ketulusan hati memberikan bimbingan, arahan, dan dukungan kepada penulis selama menjalankan penelitian dan penyusunan skripsi ini. Ucapan terima kasih penulis sampaikan kepada:

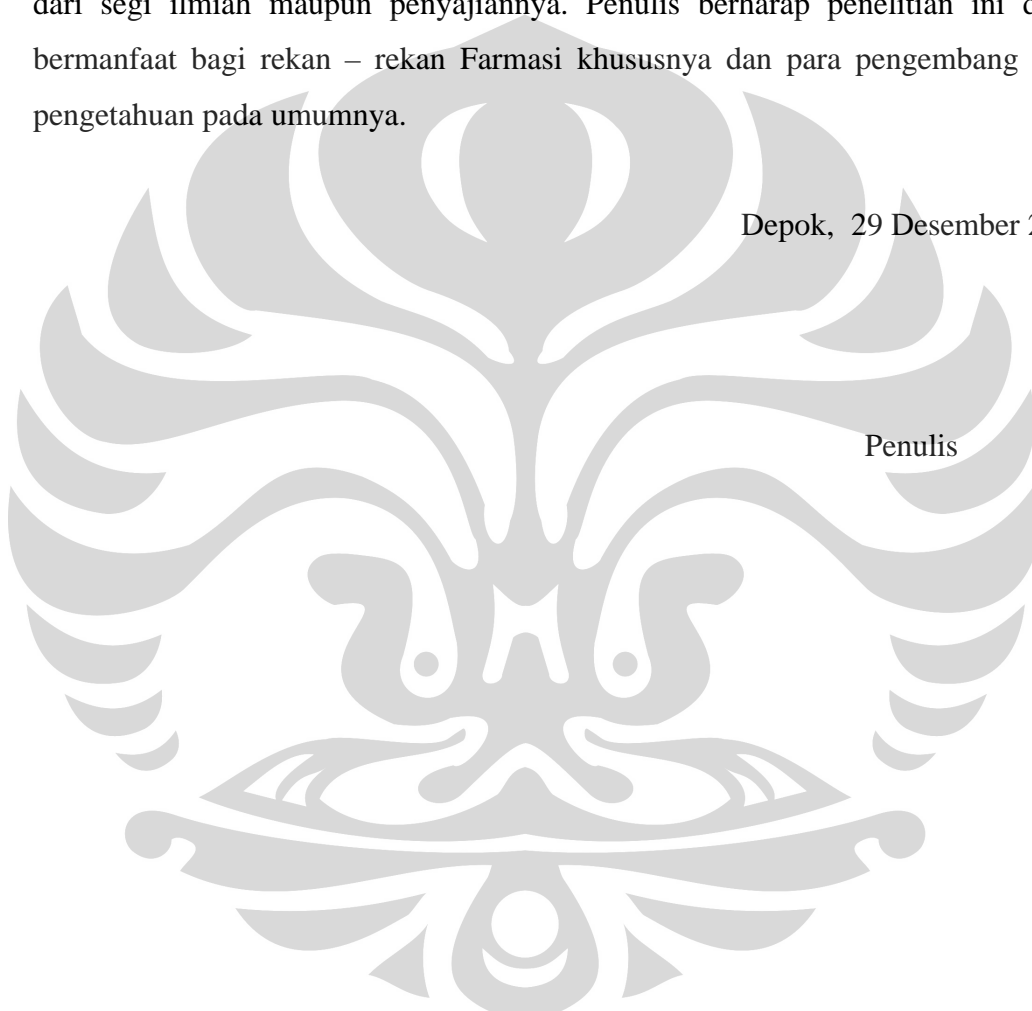
- 1) Ibu Dr. Yahdiana Harahap, MSi, Apt selaku Ketua Departemen Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Indonesia yang telah memberikan kesempatan penulis melakukan penelitian.
- 2) Bapak Dr. Abdul Mun'im, MS selaku Ketua Program Ekstensi Departemen Farmasi FMIPA UI.
- 3) Bapak Dr. Iskandarsyah, M.S., Apt selaku pembimbing I dan Bapak Sutriyo S.Si., M.Si., Apt selaku pembimbing II yang telah bersedia memberikan bimbingan dan pengarahan selama penelitian dan penyusunan skripsi ini.
- 4) Ibu Dra. Retnosari Andrajati M.S., Ph.D., Apt., selaku pembimbing akademik yang telah memberikan nasehat dan bimbingan.
- 5) Seluruh dosen Departemen Farmasi FMIPA UI atas segala curahan ilmu pengetahuan, didikan, dan nasehat yang telah diberikan selama ini kepada penyusun.
- 6) Seluruh Laboran dan karyawan Departemen Farmasi FMIPA UI.
- 7) Orang tua, kakak, dan adik atas kasih sayang, perhatian, kesabaran, ketulusan, kekuatan, dukungan, semangat, serta doa yang senantiasa membuat penyusun pantang menyerah dalam menghadapi masa perkuliahan dan penelitian selama ini.

- 8) Seluruh teman – teman seangkatan Farmasi yang tidak dapat disebutkan satu per satu dan teman – teman KBI Teknologi Farmasetika atas persaudaraan yang tak ternilai selama ini.
- 9) Berbagai pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih banyak kekurangannya, baik dari segi ilmiah maupun penyajiannya. Penulis berharap penelitian ini dapat bermanfaat bagi rekan – rekan Farmasi khususnya dan para pengembang ilmu pengetahuan pada umumnya.

Depok, 29 Desember 2010

Penulis



**HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI  
TUGAS AKHIR UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS**

---

Sebagai sivitas akademik Universitas Indonesia, saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Dian Hayati  
NPM : 0806364492  
Program Studi : Sarjana Ekstensi Farmasi  
Departemen : Farmasi  
Fakultas : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam  
Jenis Karya : Skripsi

demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Indonesia **Hak Bebas Royalti Noneksklusif (*Non-exclusive Royalty-Free Right*)** atas karya ilmiah saya yang berjudul :

Pengaruh Kombinasi Hidroksipropil Metilselulosa dan Xanthan Gum Sebagai Matriks Terhadap Sifat Fisik dan Profil Pelepasan Tablet Teofilin Lepas Terkendali

beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini Universitas Indonesia berhak menyimpan, mengalihmedia/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat, dan mempublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian surat pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Depok

Pada tanggal : 29 Desember 2010

Yang menyatakan

(Dian Hayati)

## ABSTRAK

Nama : Dian Hayati  
Program Studi : Sarjana Farmasi FMIPA UI  
Judul : Pengaruh Kombinasi Hidroksipropil Metilselulosa dan Xanthan Gum Sebagai Matriks Terhadap Sifat Fisik dan Profil Pelepasan Tablet Teofilin Lepas Terkendali

Teofilin merupakan bronkodilator yang digunakan untuk mengatasi gangguan asma dan gangguan pernafasan lainnya. Teofilin memiliki indeks terapi sempit ( $10 - 20 \mu\text{g} / \text{ml}$ ) dan waktu paruh eliminasi relatif singkat ( $6,19 \pm 0,031$  jam). Laju eliminasi yang cepat menyebabkan teofilin perlu diberikan secara berkala untuk mempertahankan kadar obat dalam darah agar efek terapi yang diinginkan dapat tercapai. Sediaan teofilin lepas terkendali diharapkan dapat menghasilkan konsentrasi teofilin dalam darah yang lebih seragam dan kadar puncak yang tidak fluktuatif. Sifat fisik tablet dan pelepasan obat dari sistem matriks dipengaruhi oleh komponen penyusun matriks. Pada penelitian ini tablet teofilin lepas terkendali dibuat dengan kombinasi HPMC dan xanthan gum sebagai komponen penyusun matriks. Kombinasi HPMC dan xanthan gum diharapkan dapat menghasilkan tablet dengan sifat fisik yang memenuhi persyaratan serta memiliki kemampuan untuk memperlambat kecepatan pelepasan teofilin dari matriks tablet. Perbandingan HPMC – xanthan gum yang digunakan dalam formulasi ini yaitu 1:4, 1:1, dan 4:1. Berdasarkan evaluasi sifat fisik yang dilakukan terhadap massa tablet dan sediaan tablet, diketahui bahwa ketiga formula memenuhi persyaratan massa dan sifat fisik tablet yang ideal. Peningkatan konsentrasi xanthan gum dalam komposisi formula akan berbanding lurus dengan peningkatan sifat alir massa dan kekerasan tablet teofilin. Metode untuk evaluasi profil pelepasan obat dari sistem matriks dilakukan secara *in vitro* melalui uji disolusi. Berdasarkan hasil uji disolusi diketahui bahwa seluruh kombinasi memiliki profil pelepasan obat yang berbeda – beda. Peningkatan konsentrasi HPMC akan memperpanjang waktu pelepasan teofilin. Perbedaan jumlah pelepasan obat pada sediaan Retaphyl SR<sup>®</sup> dengan tablet formula 1, 2, dan 3 dikarenakan perbedaan bahan baku penyusun matriks.

Kata kunci : evaluasi massa tablet, evaluasi tablet, hidroksipropil metilselulosa, tablet lepas terkendali, teofilin, uji disolusi, dan xanthan gum.

xv + 72 halaman : 41 gambar, 9 lampiran, 13 tabel

Bibliografi : 30 (1979 – 2010)



## ABSTRACT

Name : Dian Hayati  
Study Program : Bachelor of Pharmacy FMIPA UI  
Title : The Influence of Hidroxypropyl Methylcellulose dan Xanthan Gum as Matrix on The Physical Properties and Release Profile of Theophylline Controlled Released Tablet

Theophylline is a bronchodilator used for the treatment of bronchial asthma and other respiratory diseases. Theophylline has a narrow therapeutic index (10 – 20 µg / ml) and relatively short elimination half – life ( $6,19 \pm 0,031$  hours). Causes rapid elimination rate of theophylline should be given periodically to maintain drug levels in blood for the desired therapeutic effect can be achieved. The preparation of theophylline controlled release is expected to produce blood concentrations of theophylline in a more uniform and peak levels are not fluctuating. The physical properties of tablets and drug release from matrix systems is influenced by the nature of the composition of the matrix. This research, theophylline controlled release tablets were made by combination of xanthan gum and HPMC as matrix composition. The increasing of xanthan gum concentration in the formula will be proportional with the improvement of mass flowability and tablet hardness. Combination of HPMC and xanthan gum was supposed to produce tablets with the required physical properties and ability to extend the releasing period of theophylline from matrix system. HPMC – xanthan gum compositions used in formulation were 1:4, 1:1, and 4:1. Based on the evaluation of the physical properties carried out on the tablet mass and tablet preparation, it is found out that the three formulas fit the requirements determined for ideal tablet mass and tablet preparation. The increasing of xanthan gum concentration in the formula will be proportional with the improvement of mass flowability and tablet hardness. The method used to determine the releasing profile of theophylline from matrix system had been conducted in vitro by dissolution test. Based on the test, it is found out that all combinations have variation in releasing profile. The increasing of HPMC concentration in formula will extend the releasing time of theophylline. The difference in releasing profile Retaphyl SR<sup>®</sup> with formula 1, 2, and 3 because of differences in raw materials that form the matrix.

Key words : tablet mass evaluation, tablet evaluation, hydroxypropyl methylcellulose, controlled released tablet, theophylline, dissolution testing, and xanthan gum.

xv + 72 pages : 41 pictures, 9 appendixes, 13 tables

Bibliography : 30 (1979 – 2010)

## DAFTAR ISI

HALAMAN SAMBUNG	i
HALAMAN JUDUL	ii
LEMBAR PERNYATAAN ORISINALITAS	iii
LEMBAR PENGESAHAN	iv
KATA PENGANTAR	v
LEMBAR PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH	vii
ABSTRAK	viii
DAFTAR ISI	x
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR LAMPIRAN	xv
<b>1. PENDAHULUAN</b>	<b>1</b>
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Tujuan Penelitian	3
<b>2. TINJAUAN PUSTAKA</b>	<b>4</b>
a. Sediaan Lepas Terkendali	4
b. Matriks	5
c. Uji Disolusi	9
d. Kinetika Pelepasan Obat	11
e. Teofilin	14
f. Hidroksipropil Metilselulosa	15
g. Xanthan Gum	17
h. Evaluasi Massa Tablet	18
2.8.1 Laju Alir	18
2.8.2 Sudut Reposa	18
2.8.3 Indeks Kompresibilitas dan Rasio <i>Hausner</i>	19
i. Evaluasi Tablet	20
2.9.1 Penampilan Fisik	20
2.9.2 Keseragaman Bobot	21
2.9.3 Keseragaman Ukuran	22
2.9.4 Kekerasan Tablet	22
2.9.5 Keregasan Tablet	22
2.9.6 Uji Kandungan Obat	23
<b>3. METODOLOGI PENELITIAN</b>	<b>24</b>
a. Lokasi dan Waktu Penelitian	24
b. Alat	24
c. Bahan	24
d. Cara Kerja	25
3.4.1 Pembuatan Massa Tablet	25
3.4.2 Evaluasi Massa Tablet	26
3.4.2.1 Laju Alir	26

3.4.2.2	Sudut Reposa .....	26
3.4.2.3	Indeks Kompresibilitas dan Rasio <i>Hausner</i> .....	26
3.4.2.4	Kadar Air .....	26
3.4.3	Evaluasi Tablet .....	26
3.4.3.1	Penampilan Fisik .....	26
3.4.3.2	Keseragaman Bobot .....	27
3.4.3.3	Keseragaman Ukuran .....	27
3.4.3.4	Kekerasan Tablet .....	27
3.4.3.5	Keregasan Tablet .....	27
3.4.4	Pembuatan Reagen .....	28
3.4.4.1	Pembuatan Larutan Dapar Klorida pH 1,2 .....	28
3.4.4.2	Pembuatan Larutan Dapar Fosfat pH 7,2 .....	28
3.4.5	Pembuatan Spektrum Serapan dan Penentuan Panjang Gelombang Maksimum .....	28
3.4.6	Pembuatan Kurva Kalibrasi .....	28
3.4.7	Uji Kandungan Obat .....	29
3.4.8	Uji Pelepasan Obat .....	29
<b>4.</b>	<b>PEMBAHASAN .....</b>	<b>30</b>
a.	Evaluasi Massa Tablet .....	30
b.	Evaluasi Tablet .....	31
c.	Kurva Kalibrasi .....	32
d.	Uji Pelepasan Obat .....	32
<b>5.</b>	<b>KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>36</b>
B.	Kesimpulan .....	36
C.	Saran .....	36
	<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>37</b>

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Sistem Matriks dari Bahan Matriks Larut Dalam Air .....	7
Gambar 2.2	Sistem Matriks dari Bahan Matriks Tidak Larut Dalam Air .....	7
Gambar 2.3	Sistem Matriks dengan kombinasi bahan matriks larut dalam air dan tidak larut dalam air .....	8
Gambar 2.4	Struktur Kimia Teofilin .....	14
Gambar 2.5	Struktur Kimia Hidroksipropil metilselulosa .....	15
Gambar 2.6	Struktur Kimia Xanthan Gum .....	17
Gambar 4.1	Evaluasi Sudut Reposa .....	41
Gambar 4.2	Evaluasi Rasio <i>Hausner</i> .....	41
Gambar 4.3	Evaluasi Indeks Kompresibilitas .....	42
Gambar 4.4	Evaluasi Laju Alir .....	42
Gambar 4.5	Evaluasi Kadar Air .....	43
Gambar 4.6	Tablet Teofilin Formula 1, 2, dan 3 .....	44
Gambar 4.7	Evaluasi Bobot Rata – rata Tablet Formula 1, 2, dan 3 .....	45
Gambar 4.8	Penyimpangan Bobot Tiap Tablet terhadap Bobot Rata – rata pada Formula 1 .....	45
Gambar 4.9	Penyimpangan Bobot Tiap Tablet terhadap Bobot Rata – rata pada Formula 2 .....	46
Gambar 4.10	Penyimpangan Bobot Tiap Tablet terhadap Bobot Rata – rata pada Formula 3 .....	46
Gambar 4.11	Evaluasi Keceragaman Ukuran Tablet .....	47
Gambar 4.12	Evaluasi Kekerasan Tablet .....	47
Gambar 4.13	Evaluasi Keregasan Tablet .....	48
Gambar 4.14	Spektrum Serapan Teofilin 10,14 ppm dalam Medium Dapar Klorida pH 1,2 pada Panjang Gelombang 270,40 nm dengan Spektrofotometer Uv – visibel .....	49
Gambar 4.15	Spektrum Serapan Teofilin 10,02 ppm dalam Medium Dapar Fosfat pH 7,2 pada Panjang Gelombang 271,60 nm dengan Spektrofotometer Uv – visibel .....	49
Gambar 4.16	Kurva Kalibrasi Teofilin dalam Medium Dapar Klorida pH 1,2 .....	50
Gambar 4.17	Kurva Kalibrasi Teofilin dalam Medium Dapar Fosfat pH 7,2 .....	50
Gambar 4.18	Profil Pelepasan Tablet Teofilin .....	51
Gambar 4.19	Jumlah Teofilin Terdisolusi .....	51
Gambar 4.20	Kinetika Pelepasan Teofilin Model Orde Nol dari Formula 1 .....	52
Gambar 4.21	Kinetika Pelepasan Teofilin Model Orde Nol dari Formula 2 .....	52
Gambar 4.22	Kinetika Pelepasan Teofilin Model Orde Nol dari Formula 3 .....	53
Gambar 4.23	Kinetika Pelepasan Teofilin Model Orde Nol dari Retaphyl SR <sup>®</sup> .....	53

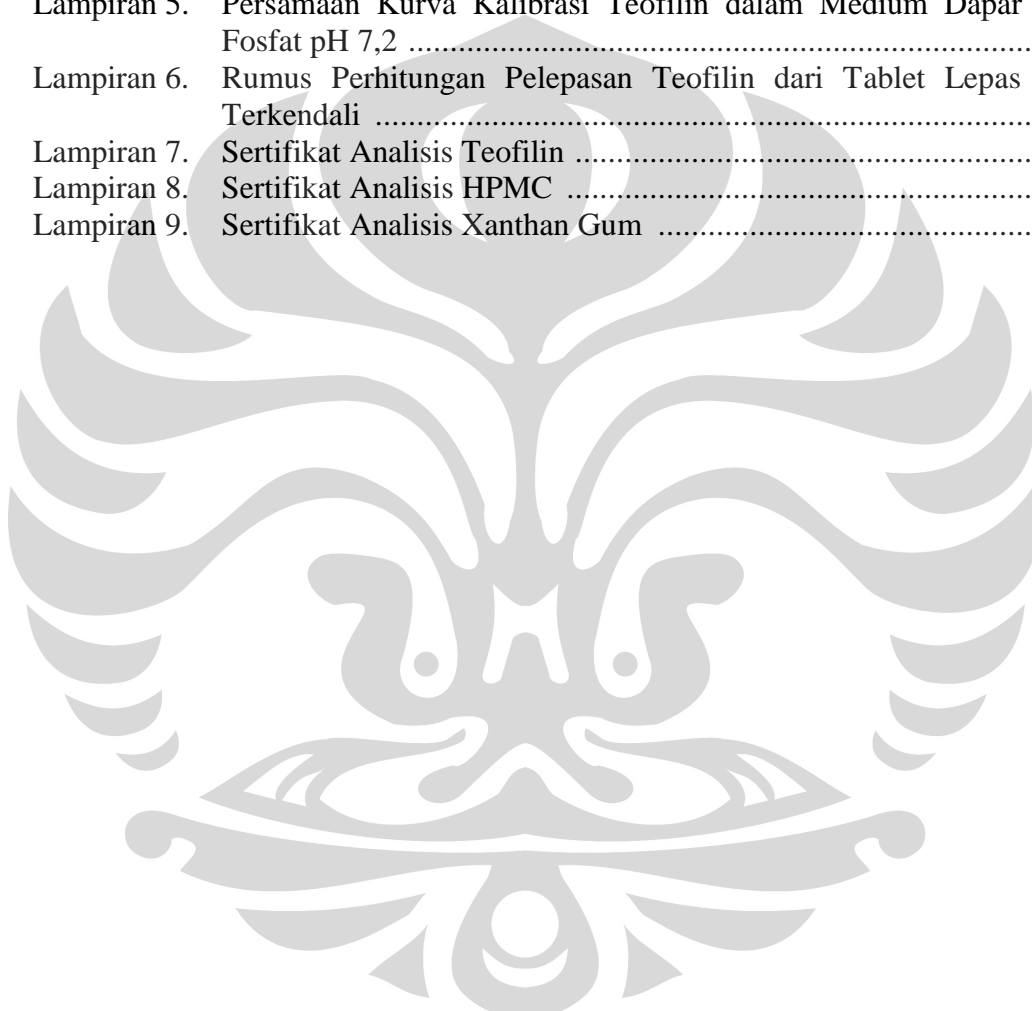
Gambar 4.24	Kinetika Pelepasan Teofilin Model Orde Satu dari Formula 1.....	54
Gambar 4.25	Kinetika Pelepasan Teofilin Model Orde Satu dari Formula 2.....	54
Gambar 4.26	Kinetika Pelepasan Teofilin Model Orde Satu dari Formula 3.....	55
Gambar 4.27	Kinetika Pelepasan Teofilin Model Orde Satu dari Retaphyl SR <sup>®</sup> .....	55
Gambar 4.28	Kinetika Pelepasan Teofilin Model Higuchi dari Formula 1.....	56
Gambar 4.29	Kinetika Pelepasan Teofilin Model Higuchi dari Formula 2.....	56
Gambar 4.30	Kinetika Pelepasan Teofilin Model Higuchi dari Formula 3.....	57
Gambar 4.31	Kinetika Pelepasan Teofilin Model Higuchi dari Retaphyl SR <sup>®</sup> .....	57
Gambar 4.32	Kinetika Pelepasan Teofilin Model Korsmeyer – Peppas dari Formula 1 .....	58
Gambar 4.33	Kinetika Pelepasan Teofilin Model Korsmeyer – Peppas dari Formula 2 .....	58
Gambar 4.34	Kinetika Pelepasan Teofilin Model Korsmeyer – Peppas dari Formula 3 .....	59
Gambar 4.35	Kinetika Pelepasan Teofilin Model Korsmeyer – Peppas dari Retaphyl SR <sup>®</sup> .....	59

## DAFTAR TABEL

Tabel 2.1	Model Kinetika Pelepasan Obat .....	12
Tabel 2.2	Hubungan Eksponen Pelepasan $n$ dengan Mekanisme Pelepasan Obat pada Model Persamaan Korsmeyer – Peppas .....	13
Tabel 2.3	Hubungan Interval Pemberian Obat dengan Jumlah Obat yang Terdisolusi Selama Waktu Tertentu .....	14
Tabel 2.4	Tipe – tipe HPMC Berdasarkan Substitusi Gugus Metil dan Gugus Hidroksipropil .....	16
Tabel 2.5	Sifat Alir dan Kesesuaiannya Dengan Sudut Reposasi .....	19
Tabel 2.6	Penggolongan Indeks Kompresibilitas dan Rasio <i>Hausner</i> .....	20
Tabel 2.7	Batas Penyimpangan Bobot Tablet .....	22
Tabel 3.1	Formulasi Tablet Teofilin .....	25
Tabel 4.1	Evaluasi Massa Granul .....	61
Tabel 4.2	Evaluasi Tablet .....	61
Tabel 4.3	Uji Pelepasan Teofilin dalam Medium Dapar Klorida pH 1,2 dan Dapar Fosfat pH 7,2 .....	62
Tabel 4.4	Kinetika Pelepasan Teofilin .....	62
Tabel 4.5	Jumlah Obat yang Terdisolusi selama 6 jam dan Interval Pemberian Obat .....	63

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1.	Evaluasi Keseragaman Bobot Tablet .....	65
Lampiran 2.	Evaluasi Keseragaman Ukuran Tablet .....	66
Lampiran 3.	Evaluasi Kekerasan Tablet .....	67
Lampiran 4.	Persamaan Kurva Kalibrasi Teofilin dalam Medium Dapar Klorida pH 1,2.....	68
Lampiran 5.	Persamaan Kurva Kalibrasi Teofilin dalam Medium Dapar Fosfat pH 7,2 .....	68
Lampiran 6.	Rumus Perhitungan Pelepasan Teofilin dari Tablet Lepas Terkendali .....	69
Lampiran 7.	Sertifikat Analisis Teofilin .....	70
Lampiran 8.	Sertifikat Analisis HPMC .....	71
Lampiran 9.	Sertifikat Analisis Xanthan Gum .....	72



# **BAB 1**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang**

Pada umumnya produk – produk obat yang beredar dipasaran merupakan obat konvensional yang dapat diabsorpsi dengan cepat dan sempurna. Namun saat ini berbagai modifikasi produk dikembangkan agar laju pelepasan obat dapat dikendalikan dengan tujuan untuk mencapai efek terapi yang diperpanjang, menghasilkan konsentrasi obat dalam darah yang lebih seragam dan kadar puncak yang tidak fluktuatif, serta memperkecil efek samping yang tidak diinginkan akibat fluktuasi obat dalam darah. Pada umumnya, obat – obat yang dibuat sediaan lepas terkendali antara lain obat asma, obat gagal jantung, dan vitamin.

Teofilin merupakan bronkodilator yang digunakan untuk mengatasi gangguan asma dan gangguan pernafasan lainnya. Teofilin memiliki indeks terapi sempit, yaitu 10 – 20 µg / ml. Pada pemberian oral, teofilin diabsorpsi dengan cepat dan sempurna sepanjang saluran cerna dengan waktu paruh absorpsi  $0,27 \pm 0,07$  jam dan waktu paruh eliminasi  $6,19 \pm 0,031$  jam. Namun, laju eliminasi menjadi lebih pendek pada anak – anak (3,7 jam) dan pada orang dewasa perokok. Berdasarkan laju eliminasi yang cepat, maka pemberian teofilin perlu dikonsumsi secara berulang atau berkala untuk mempertahankan kadar obat dalam darah agar efek terapi yang diinginkan dapat tercapai (Das, 1991). Penggunaan obat secara berulang dapat mengurangi kenyamanan dan kepatuhan pasien dalam mengkonsumsi obat sehingga pengobatan menjadi kurang efektif. Oleh karena itu, penggunaan teofilin lepas terkendali dapat dijadikan pilihan yang tepat. Sediaan teofilin lepas terkendali diindikasikan untuk penderita asma kronik karena gejala asma ini dapat muncul setiap hari atau hampir setiap hari. Saluran pernafasan pada penderita asma kronik sangat hiperaktif sehingga memerlukan stabilisasi sepanjang waktu. Dengan pemberian sediaan teofilin lepas terkendali diharapkan kadar teofilin dalam darah tetap terjaga sepanjang waktu.

Sediaan lepas terkendali merupakan sediaan dengan pelepasan obat relatif lambat dan terkontrol sehingga dapat menjaga kadar obat dalam darah



konstan dalam jangka waktu yang lama (Krowczynski, 1987). Untuk memperlambat kecepatan pelepasan obat dapat dilakukan dengan menggunakan suatu metode yang dapat mengendalikan pelepasan obat, seperti matriks dan penyalutan. Pada umumnya metode matriks lebih banyak digunakan karena lebih mudah dan sederhana dalam proses pembuatan dibandingkan dengan penyalutan, yaitu dengan mencampur bahan obat dan bahan matriks secara homogen. Matriks memberikan perlindungan obat terhadap air dan obat dalam sistem matriks akan berdifusi melewati matriks secara perlahan – lahan.

Faktor penting yang menentukan mekanisme pelepasan obat dalam matriks adalah pemilihan polimer matriks. Polimer yang dipilih harus mampu membentuk gel dengan cepat untuk mencegah disintegrasi, pelepasan obat lebih awal, dan dapat mengontrol erosi matriks secara konsisten sepanjang saluran pencernaan. Hidroksipropil metilselulosa (HPMC) merupakan polimer hidrofilik nonionik yang dapat berinteraksi dengan air membentuk lapisan gel. Pembentukan gel tersebut dapat menghalangi pelepasan obat dari sediaan. HPMC memiliki kelebihan dalam hal mengendalikan pelepasan obat, yaitu HPMC dapat membentuk lapisan gel bila kontak dengan cairan sehingga matriks sulit mengalami erosi dan obat berdifusi keluar dari matriks dengan sangat lambat (Tiwari, 2009; Anroop, 2010). Namun HPMC memiliki kekurangan, yaitu sifat alirnya buruk karena tidak membentuk gumpalan (*agglomerate*). Dalam penelitian ini, HPMC dikombinasikan dengan xanthan gum untuk memperbaiki sifat alir dari HPMC. Xanthan gum merupakan matriks hidrofilik yang mudah terhidrasi karena bersifat mudah larut dalam air, sehingga setelah kontak dengan medium akan mengembang dan mengalami erosi (Agus Siswanto, 2006). Kombinasi HPMC dan xanthan gum ini diharapkan dapat memberikan sifat – sifat sediaan tablet lepas lambat teofilin yang ideal, yaitu memenuhi persyaratan sifat – sifat fisik tablet dan mampu mempertahankan pelepasan obat yang seragam selama waktu tertentu. Sebagai pembanding, tablet teofilin dengan kombinasi HPMC dan xanthan gum sebagai matriks akan dibandingkan dengan sediaan teofilin lepas terkendali yang telah beredar dipasaran. Tablet teofilin yang beredar dipasaran saat ini adalah Rethaphyl SR<sup>®</sup> (Kimia Farma) dan Quibron SR<sup>®</sup> (Bristol – Myers Squibb).

## **1.2 Tujuan Penelitian**

- 1.2.1 Mengetahui pengaruh kombinasi HPMC dan xanthan gum sebagai matriks terhadap sifat fisik dan profil pelepasan teofilin dalam sediaan tablet lepas terkendali.
- 1.2.2 Membandingkan profil pelepasan sediaan teofilin yang beredar dipasaran dengan tablet yang menggunakan kombinasi HPMC dan xanthan gum sebagai matriks.



## BAB 2

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Sediaan Lepas Terkendali

Sediaan lepas terkendali adalah sediaan yang dirancang khusus agar pelepasan obat dari sediaan relatif lambat dan terkontrol, sehingga dapat menjaga kadar obat dalam plasma konstan dalam jangka waktu yang lama (Krowczynski, 1987).

Keuntungan bentuk sediaan lepas terkendali dibandingkan bentuk sediaan konvensional adalah sebagai berikut (Shargel, 1988):

- a. Mempertahankan kadar obat terapeutik dalam darah, sehingga dapat memberikan respon klinik yang diperpanjang dan konsisten.
- b. Mengurangi fluktuasi kadar obat dalam darah.
- c. Mengurangi frekuensi pemberian, sehingga dapat meningkatkan kepatuhan pasien.
- d. Meningkatkan kepuasan dan kenyamanan pasien.
- e. Mengurangi efek samping yang merugikan.
- f. Mengurangi biaya pengobatan pasien.

Selain memiliki keuntungan, sediaan lepas terkendali juga memiliki kelemahan antara lain (Shargel, 1988):

- a. Jika penderita mendapat reaksi samping obat atau secara tiba – tiba mengalami keracunan, maka untuk menghentikan obat dari sistem tubuh akan lebih sulit dibanding sediaan konvensional.
- b. Adanya kemungkinan terjadinya kegagalan sistem lepas lambat, sehingga kandungan bahan aktif yang relatif tinggi dilepas sekaligus (*dose dumping*).
- c. Efektifitas pelepasan obat dipengaruhi dan dibatasi oleh lama tinggal di saluran cerna.
- d. Harga obat biasanya lebih mahal dibanding sediaan konvensional karena biaya pengembangan dan produksi yang relatif lebih tinggi.

Tidak semua obat dapat dibuat sediaan lepas terkendali. Oleh karena itu, hal yang perlu diperhatikan dalam formulasi sediaan lepas terkendali adalah jenis obat dan dosis obat. Obat yang dapat diformulasikan menjadi sediaan lepas terkendali adalah obat – obat yang memiliki laju absorpsi tinggi dan waktu paruh eliminasi yang cepat, serta obat dengan dosis kurang dari 500 mg. Obat dengan dosis lebih dari 500 mg tidak dapat dibuat sediaan lepas terkendali karena pada umumnya produk lepas terkendali mengandung dua hingga tiga kali lebih besar dari dosis yang diberikan (sediaan konvensional) sehingga ukuran sediaan akan menjadi lebih besar dan dapat mengurangi kenyamanan pasien (Ansel, 1999).

## 2.2 Matriks

Matriks merupakan suatu pembawa padat inert yang di dalamnya mengandung obat yang tercampur secara merata. Suatu matriks dapat dibentuk secara sederhana dengan mencampur bahan obat dan bahan matriks secara homogen. Obat yang berada di dalam matriks dalam jumlah yang lebih kecil agar matriks memberikan perlindungan yang lebih besar terhadap air dan obat dapat berdifusi keluar secara lambat.

Sediaan dengan sistem matriks memiliki kelebihan sebagai berikut (Siregar, 1997; Grass, 1990).

- a. Dapat digunakan untuk melepaskan senyawa dengan berat molekul besar.
- b. Kemungkinan terjadinya dosis *dumping* kecil karena obat terdispersi dalam sistem matriks
- c. Rancangan sediaan dengan kecepatan pelepasan yang diinginkan lebih mudah dilakukan karena jenis polimer yang dapat digunakan telah banyak tersedia dalam perdagangan.

Sediaan lepas terkendali dengan sistem matriks juga memiliki kekurangan, yaitu (Siregar, 1997; Grass, 1990):

- a. Sisa dari matriks *non – biodegradable* perlu dikeluarkan, terutama untuk sistem implantasi.

- b. Matriks *non – biodegradable* biasanya hanya melepaskan obat sekitar 85 – 90% karena kecepatan pelepasan akan turun setelah matriks menipis atau kosong.
- c. Kinetika pelepasan dari matriks yang sebagian telah mengalami erosi, sulit untuk dikendalikan karena proses pelepasan yang rumit.
- d. Adanya kemungkinan sifat toksik dari hasil degradasi polimer matriks.

Matriks digolongkan menjadi tiga karakter, yaitu (Lachman, Lieberman, and Kanig, 1986):

a. Matriks Hidrofilik

Sistem ini mampu mengembang dan diikuti oleh erosi dari bentuk gel sehingga obat dapat terdisolusi dalam media air. Polimer matriks hidrofilik diantaranya adalah metil selulosa, hidroksietil selulosa, hidroksipropil metil selulosa, natrium karboksimetil selulosa, natrium alginat, xanthan gum, polivinilpirolidon, gelatin, dan carbopol. Bila bahan – bahan tersebut kontak dengan air, maka akan terbentuk lapisan matriks terhidrasi. Lapisan ini bagian luarnya akan mengalami erosi sehingga menjadi terlarut.

b. Matriks tidak larut

Polimer inert yang tidak larut seperti polietilen, polivinil klorida, dan etil selulosa telah digunakan sebagai dasar untuk banyak formulasi dipasaran. Tablet yang dibuat dari bahan – bahan ini didesain untuk dimakan dan tidak pecah dalam saluran cerna.

c. Matriks tidak larut yang dapat terkikis

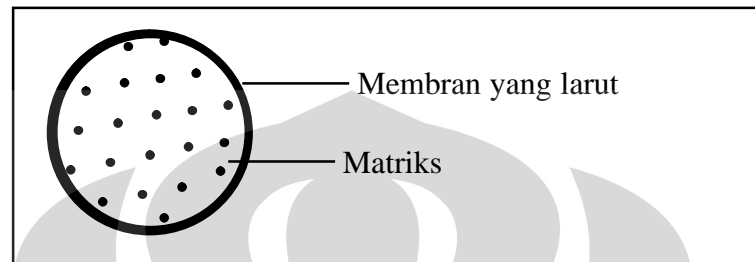
Matriks jenis ini mengontrol pelepasan obat melalui difusi pori dan erosi. Bahan – bahan yang termasuk dalam golongan ini adalah asam stearat, stearyl alkohol, malam carnauba, dan polietilen glikol monostearat.

Berdasarkan sifat bahan matriks yang digunakan, terdapat tiga jenis modifikasi matriks, yaitu (Shargel, 1988):

a. Matriks yang dibentuk oleh polimer yang larut dalam air

Laju pelarutan obat dari sistem matriks dengan polimer ini berdasarkan pada pengaturan bahan matriks. Jika matriks berpori – pori, maka air akan terpenetrasi

dengan cepat dan obat akan berdifusi keluar secara cepat. Suatu matriks dengan pori – pori yang kecil dapat memberikan waktu pelepasan obat lebih panjang. Matriks dengan tipe ini dapat digambarkan sebagai berikut.

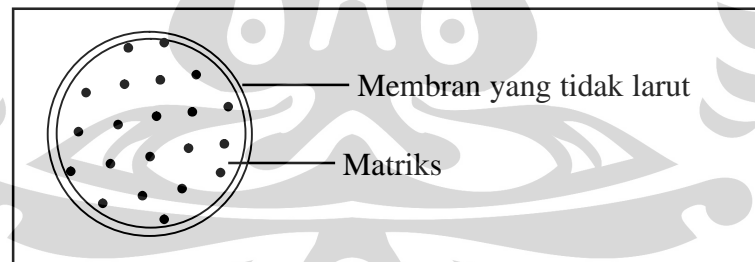


Gambar 2.1 Sistem Matriks dari Bahan Matriks Larut dalam Air

[Sumber: Shargel, 1988]

b. Matriks yang dibentuk oleh polimer yang tidak larut air

Pelepasan obat diatur oleh permeabilitas membran. Tipe matriks ini dapat digambarkan sebagai berikut.

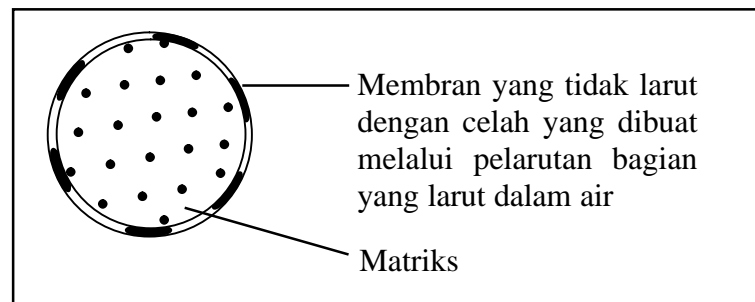


Gambar 2.2 Sistem Matriks dari Bahan Matriks Tidak Larut dalam Air

[Sumber: Shargel, 1988]

c. Matriks yang dibentuk dari kombinasi matriks yang larut dalam air dan matriks yang tidak larut dalam air

Matriks jenis ini, obat lepas melalui pori – pori matriks, dimana pori – pori terbentuk setelah terjadinya pelarutan dari bahan matriks yang larut. Matriks jenis ini dapat digambarkan sebagai berikut.



Gambar 2.3 Sistem Matriks dengan Kombinasi Bahan Matriks Larut dalam Air dan Tidak Larut dalam Air

[Sumber: Shargel, 1988]

Matriks hidrofilik di dalam air akan membentuk lapisan gel yang mengelilingi obat. Ketebalan lapisan gel yang mengelilingi obat mula – mula meningkat akibat proses *swelling* (pengembangan), kemudian konstan pada saat terjadi keselarasan pengembangan dan pada akhirnya berkurang setelah terjadi dominasi proses disolusi. Pelepasan obat yang tidak larut dalam air dikendalikan oleh proses erosi. Sedangkan pelepasan obat yang larut dalam air dikendalikan oleh difusi obat melalui matriks yang mengembang atau dengan kombinasi erosi lapisan gel. Difusi merupakan proses perpindahan molekul dari konsentrasi tinggi (obat) ke dalam konsentrasi rendah (cairan dalam saluran pencernaan). Cairan dalam saluran pencernaan akan terpenetrasi ke dalam matriks, sehingga obat akan berdifusi keluar dari matriks dan selanjutnya akan diabsorpsi oleh saluran pencernaan (Aniton, 1988).

Besarnya pengendalian difusi atau erosi dipengaruhi oleh beberapa faktor, antara lain sebagai berikut (Reynolds, 1998; Hanson, 1991).

a. Jenis polimer

Jenis polimer yang tidak cukup akan cepat terhidrasi yang dapat menyebabkan difusi obat lebih awal, terutama obat dan bahan tambahan yang larut dalam air. Oleh karena itu, bahan pembentuk matriks dengan polimer yang cepat terhidrasi merupakan pilihan terbaik untuk digunakan dalam suatu formulasi sediaan matriks hidrofilik.

b. Konsentrasi polimer

Penggunaan polimer dalam jumlah besar akan meningkatkan viskositas gel

sehingga dapat memperlambat disintegrasi dan menurunkan laju disolusi.

c. Ukuran partikel

Ukuran partikel polimer yang kecil akan mempercepat hidrasi dan pembentukan gel pada permukaan obat. Polimer dengan ukuran partikel kecil dapat dibuat tablet dengan cara cetak langsung sehingga dapat mempermudah pembuatan tablet yang keras dan meningkatkan karakteristik daya ikat matriks.

d. Viskositas larutan polimer

Setelah polimer mengembang cepat dalam air, maka akan terjadi perubahan konsistensi gel (viskositas) yang dapat mempengaruhi kecepatan difusi. Dengan demikian, viskositas merupakan salah satu faktor yang mengendalikan kecepatan pelepasan obat. Pada umumnya, pelepasan obat lebih lambat untuk polimer dengan viskositas tinggi. Viskositas gel yang terbentuk dan kecepatan hidrasi pada umumnya tidak dipengaruhi oleh pH lingkungan, tetapi ada juga beberapa bahan yang dipengaruhi, contohnya natrium karboksimetol selulosa, hidroksipropil metilselulosa, dan gelatin.

e. Kelarutan zat aktif

Obat dan bahan tambahan yang mudah larut dalam air memerlukan polimer yang cepat terhidrasi. Jika kelarutan obat bervariasi cukup besar pada rentang pH normal, maka kecepatan pelepasan obat dapat dipengaruhi oleh pH lingkungan.

### 2.3 Uji Disolusi

Uji disolusi merupakan uji yang bertujuan untuk mengetahui kelarutan zat aktif dari sediaan padat obat di dalam suatu pelarut dan ketersediaan hayati secara *in vitro* (DiPiro, 2005).

Uji disolusi pada sediaan padat secara *in vitro*, dilakukan berdasarkan alasan sebagai berikut (Ansel, 1989):

- a. Sebagai panduan dari formulasi dan pengembangan proses produksi ke arah optimasi produk.
- b. Kinerja proses produksi dapat dimonitor dengan uji disolusi, sebagai komponen dari keseluruhan program jaminan kualitas.
- c. Hasil uji disolusi *in vitro* yang konsisten menjamin bioequivalensi dari satu *batch* ke *batch* yang lain



Adapun hal – hal yang perlu diperhatikan pada uji disolusi, yaitu (Hanson, 1991):

a. Intensitas pengadukan

Pengadukan akan mempengaruhi penyebaran partikel – partikel, sehingga akan memperluas permukaan kontak antar partikel dengan pelarut. Wuster dan Taylor (1965) merumuskan hubungan antara intensitas pengadukan dengan laju pelarutan sebagai berikut.

$$K = a \times N^b \quad (2.1)$$

Dimana : K = Laju pelarutan  
 N = Intensitas pengadukan  
 a dan b = Tetapan

Bila reaksi yang terjadi melibatkan kontrol difusi, maka nilai b adalah satu atau mendekati satu. Bila reaksi melibatkan kontrol dari laju reaksi interfacial, maka tidak ada pengaruh dari intensitas pengadukan terhadap laju disolusi dan nilai b adalah nol. Dari persamaan tersebut, terlihat bahwa semakin cepat pengadukan, maka laju pelarutan obat akan meningkat.

b. Suhu percobaan

Kelarutan obat tergantung pada suhu. Oleh karena itu penting dalam mengatur suhu selama proses disolusi. Peningkatan suhu dapat meningkatkan kelarutan zat karena meningkatnya energi kinetik antar molekul. Pada umumnya suhu yang digunakan selama proses disolusi sediaan oral adalah  $37^{\circ} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ .

c. Medium yang digunakan

Medium yang paling sederhana, praktis, dan murah adalah air. Namun untuk lebih mendekati kondisi fisiologis tubuh dapat digunakan larutan HCl pH lambung. Adakalanya menggunakan komposisi medium lain, yaitu larutan dapar, campuran garam-garam, enzim atau surfaktan, bahkan pelarut organik. Kondisi pH yang berlainan dalam lambung dan usus berkaitan dengan kelarutan obat

dalam asam lemah dan basa lemah. Dengan demikian, laju disolusi obat akan berubah sesuai lokasi obat disepanjang saluran pencernaan.

Metode uji disolusi ada tujuh macam, yaitu metode keranjang, metode dayung, metode modifikasi alat waktu hancur, metode untuk zat yang sukar larut, metode dayung diatas cakram, metode silinder, dan metode cakram turun naik. Dari ketujuh jenis metode uji disolusi tersebut, metode keranjang dan dayung merupakan metode uji disolusi yang paling banyak digunakan karena alat yang digunakan dalam metode tersebut sederhana dan telah didukung oleh pengalaman eksperimental jauh lebih banyak dibandingkan dengan jenis alat uji disolusi lainnya (Dressman, 2005).

Berdasarkan Farmakope Indonesia IV, spesifikasi alat pada metode keranjang dan dayung, yaitu sebagai berikut.

a. Metode keranjang

Alat terdiri dari sebuah wadah bertutup yang terbuat dari kaca atau bahan transparan lain yang inert, suatu motor, suatu batang, logam yang digerakkan oleh motor, dan keranjang berbentuk silinder. Jarak antara bagian dalam wadah dan keranjang selama pengujian berlangsung adalah  $25 \text{ mm} \pm 2 \text{ mm}$ .

b. Metode basket

Sama seperti pada alat metode keranjang, yang berbeda pada alat yang digunakan dayung yang terdiri dari daun dan batang sebagai pengaduk. Jarak antara bagian dalam wadah dan keranjang selama pengujian berlangsung adalah  $25 \text{ mm} \pm 2 \text{ mm}$ .

## 2.4 Kinetika Pelepasan Obat

Profil dan kinetika pelepasan obat sangat penting karena keduanya menghubungkan reaksi obat secara *in vivo* dan *in vitro*, dengan cara membandingkan hasil profil farmakokinetika dengan pola profil disolusi (Mathew, 2007). Beberapa model matematika dapat digunakan untuk menggambarkan kinetika proses pelepasan obat dari suatu sediaan.

Beberapa model matematika yang telah diusulkan oleh para ilmuwan diantaranya adalah (Prabakaran, 2003).

a. Kinetika pelepasan orde nol

Kinetika ini menggambarkan suatu sistem dimana pelepasan zat aktif yang konstan dari waktu ke waktu dan tidak bergantung pada konsentrasinya.

b. Kinetika pelepasan orde satu

Kinetika ini menggambarkan suatu sistem dimana pelepasan zat aktif bergantung dari konsentrasinya.

c. Model Higuchi

Menurut model ini, pelepasan obat dari suatu matriks yang tidak larut berbanding langsung dengan akar waktu dan berdasarkan difusi Fickian, yaitu pelepasan zat aktif dipengaruhi oleh waktu. Semakin lama, pelepasan zat aktif semakin rendah.

d. Persamaan Korsmeyer – Peppas

Pada persamaan Korsmeyer – Peppas, menggunakan nilai  $n$  (eksponen pelepasan) untuk menggambarkan sifat mekanisme pelepasan obat.

Model kinetika pelepasan obat yang telah diusulkan oleh para ilmuwan tersebut, dapat dilihat pada tabel sebagai berikut.

Tabel 2.1 Model Kinetika Pelepasan Obat

Model	Persamaan
Orde nol	$Q_t / Q_0 = k_0.t$
Orde satu	$\ln Q_t / Q_0 = k_1.t$
Higuchi	$Q_t / Q_0 = k_H.t^{1/2}$
Korsmeyer-Peppas	$Q_t / Q_0 = k.t^n$

[Sumber: Prabakaran, 2003]

Keterangan:

$Q_t / Q_0$  = Fraksi obat yang dilepaskan pada waktu  $t$  (%)

$k_0, k_1, k_H, k$  = Konstanta pelepasan obat.

$n$  = Eksponen difusi obat

Pelepasan obat yang mengikuti kinetika orde nol akan menunjukkan hubungan yang linear antara jumlah obat yang dilepaskan matriks terhadap waktu,

sedangkan pelepasan obat yang mengikuti kinetika orde satu akan menunjukkan hubungan linear antara logaritma persentase kumulatif obat dengan waktu. Pelepasan orde nol adalah pelepasan yang diharapkan dalam sediaan lepas terkendali, sementara pelepasan orde satu banyak ditemukan pada sediaan konvensional dan beberapa sediaan dengan pelepasan yang dimodifikasi. Ketika suatu obat terlarut di dalam suatu matriks, maka proses pelepasannya dikendalikan oleh difusi seperti yang ditunjukkan oleh persamaan Higuchi. Pelepasan dengan model ini jumlahnya linear terhadap akar waktu (Banakar, 1992).

Pelepasan berdasarkan Korsmeyer – Peppas menjelaskan mengenai mekanisme pelepasan obat yang diwakili oleh nilai eksponen pelepasannya ( $n$ ). Untuk sediaan dengan geometri sferis, pada nilai  $n > 0,89$ , kecepatan pelepasan obat tidak bergantung terhadap waktu yang mengindikasikan kinetika pelepasan berjalan melalui orde nol dan mekanismenya dinamakan sebagai *Case – II transport*. Jika nilai  $n$  berada pada rentang  $0,45 < n < 0,89$  maka pelepasannya berjalan melalui dua fenomena yaitu difusi dan relaksasi atau erosi dari polimer yang mekanismenya dinamakan sebagai *Anomalous transport* / difusi Non – Fickian. Namun, jika nilai  $n < 0,45$  maka mengindikasikan pelepasan obat berjalan melalui difusi terkendali dan dinamakan sebagai difusi Fickian. (Siepmann, 2001).

Tabel 2.2 Hubungan Eksponen Pelepasan  $n$  dengan Mekanisme Pelepasan Obat pada Model Persamaan Korsmeyer – Peppas

$n$ (eksponen pelepasan)	Mekanisme pelepasan obat
0,45	Fickian <i>diffusion</i>
$0,45 < n < 0,89$	<i>Anomalous transport</i> (non – fickian)
0,89	<i>Case – II transport</i>

[Sumber: Siepmann, 2001]

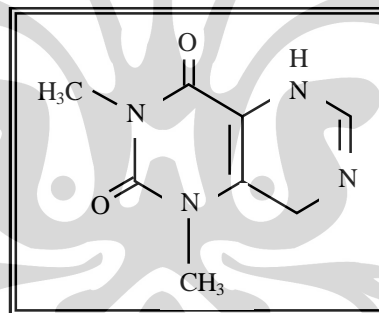
Adapun aturan – aturan untuk menyatakan penggunaan suatu sediaan obat lepas terkendali berdasarkan jumlah obat terlarut pada waktu tertentu, yaitu sebagai berikut (Banakar, 1992).

Tabel 2.3 Hubungan Interval Pemberian Obat dengan Jumlah Obat yang Terdisolusi Selama Waktu Tertentu

Q	Obat terlarut (%)
Q <sub>0,25</sub>	20 – 45
Q <sub>0,5</sub>	45 – 75%
Q <sub>1,0</sub>	> 75%

[Sumber: Banakar, 1992]

## 2.5 Teofilin



Gambar 2.4 Struktur Kimia Teofilin

[Sumber: *United States Pharmacopoeia* 30<sup>th</sup>, 2007]

Teofilin (1,3 – dimetilxantin) berbentuk serbuk hablur putih, tidak berbau dan rasanya pahit. Bersifat sukar larut dalam air (1:120), tetapi lebih mudah larut dalam air panas. Teofilin agak sukar larut dalam etanol (1:80), kloroform (1: 200). Namun mudah larut dalam larutan alkali hidroksida dan larutan ammonia dan dalam asam mineral (*The Pharmaceutical Codex* 12<sup>th</sup>, 1984).

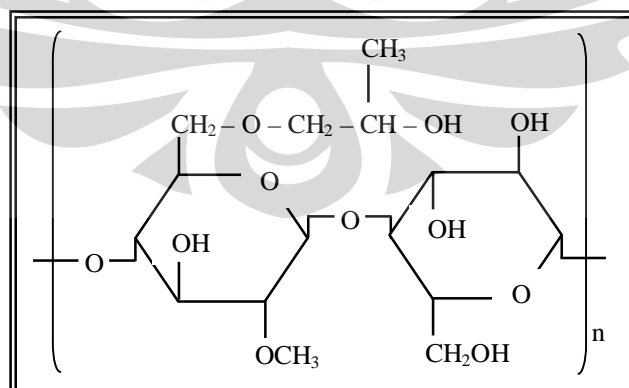
Teofilin merupakan salah satu derivat xantin. Teofilin menyebabkan relaksasi otot polos, terutama otot polos bronkus, merangsang SSP, otot jantung dan meningkatkan diuresis. Teofilin sangat bermanfaat dalam pengobatan asma

bronkial. Dosis teofilin adalah 4 mg / kg berat badan hingga 400 mg. Teofilin memiliki indeks terapi yang sempit, yaitu 10 – 20 µg / ml. Kadar obat dalam darah lebih dari 20 µg / ml dapat menyebabkan toksik. Efek samping dari penggunaan teofilin berupa iritasi saluran cerna dan stimulasi susunan saraf pusat (Reynolds, 1982).

Teofilin digunakan sebagai model obat produk lepas terkendali karena pada pemberian oral teofilin diabsorpsi cepat dan sempurna sepanjang saluran cerna. Berdasarkan laju eliminasi (ekskresi dan metabolisme) cepat, maka harus diberikan secara berkala untuk mempertahankan kadar obat dalam darah agar mencapai efek terapi yang diinginkan. Produk teofilin lepas terkendali diindikasikan untuk penderita asma kronis karena pada penderita ini gejala asma muncul hampir setiap hari disebabkan kerja saluran nafas yang sangat hiperaktif sehingga memerlukan stabilitas sepanjang waktu.

Teofilin dapat dianalisis secara kuantitatif dengan menggunakan metode spektrofotometri UV – visibel, teofilin memberikan serapan pada panjang gelombang 270 nm dalam medium asam dan 271 nm dalam medium basa (Moffat, 1986).

## 2.6 Hidroksipropil Metilselulosa (HPMC)



Gambar 2.5 Struktur Kimia HPMC

[Raymond, Sheskey, and Quinn, 2009]

HPMC merupakan suatu polimer glukosa yang mengandung gugus metil

28 – 30% dan gugus hidroksipropil 7 – 12%, dimana gugusan tersebut terikat pada cincin anhidroglukose suatu selulosa melalui ikatan eter. Polimer ini dibuat dengan mereaksikan selulosa yang diberi basa dengan metil klorida dan selanjutnya direaksikan dengan propilen oksida (Reynolds, 1982).

HPMC larut dalam air dingin, membentuk larutan koloidal kental, praktis tidak larut dalam kloroform; etanol 95%; dan eter, tetapi larut dalam campuran etanol dan diklormetan, serta campuran dari metanol dan diklormetan (Reynolds, 1982).

Berdasarkan substitusi gugus metil dan gugus hidroksipropil, terdapat beberapa tipe HPMC. Tipe – tipe HPMC tersebut terdiri dari 4 digit angka, dimana dua angka pertama menunjukkan persentase substitusi gugus metil dan dua angka berikutnya menunjukkan persentase substitusi gugus hidroksipropil pada molekul HPMC (Reynolds, 1982). Tipe – tipe HPMC dapat dilihat pada tabel di bawah ini.

Tabel 2.4 Tipe – tipe HPMC Berdasarkan Substitusi Gugus Metil dan Gugus Hidroksipropil

No.	HPMC	Metil (%)	Hidroksipropil (%)
1	Tipe 1828	16,5 – 20,0	23,0 – 32,0
2	Tipe 2208	19,0 – 24,0	4,0 – 12,0
3	Tipe 2906	27,0 – 30,0	4,0 – 7,5
4	Tipe 2910	28,0 – 30,0	7,0 – 12,0

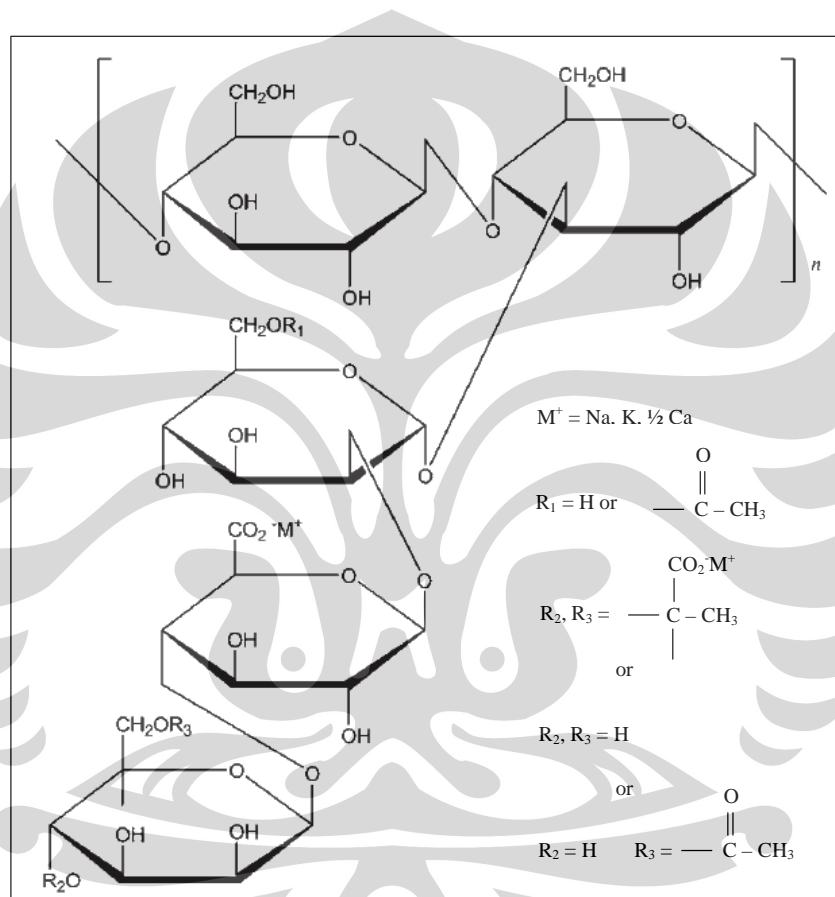
[Sumber: Raymond, Sheskey, and Quinn, 2009]

Dalam penelitian ini, HPMC yang digunakan adalah HPMC tipe 1828 (gugus metil 18,6% dan gugus hidroksipropil 24,9%) dengan nilai viskositas sebesar 12548 cps (larutan 2% yang diukur pada suhu 20°C).

Kemampuan HPMC dalam menghambat pelepasan obat dari sediaan tergantung pada berat molekul dan konsentrasi yang digunakan. Semakin banyak jumlah HPMC yang digunakan dalam formulasi, maka viskositas gel yang terbentuk semakin besar sehingga kemampuan menghambat pelepasan obat dari

sediaan juga semakin besar. HPMC dengan berat molekul yang lebih kecil akan lebih mudah terkikis daripada HPMC dengan berat molekul lebih besar (Lawsim, 1991).

## 2.7 Xanthan Gum



Gambar 2.6 Struktur Kimia Xanthan Gum

[Sumber: Raymond, Sheskey, and Quinn, 2009]

Xanthan gum merupakan gum yang dihasilkan melalui fermentasi karbohidrat dengan *Xanthomonas compestris*. Mengandung garam natrium, kalium dan kalsium dengan suatu polisakarida BM tinggi yang terdiri dari Dglukosa, D – mannososa, dan D-asam glukoronat, serta tidak kurang dari 1,5% asam piruvat. Serbuk berwarna putih atau putih kekuningan, *free flowing*, larut dalam air panas dan dingin, praktis tidak larut dalam pelarut organik. Xanthan



gum digunakan sebagai *stabilizing agent*, *suspending agent*, dan *viscosity – increasing agent* (Rowe, 2001).

Xanthan gum tidak hanya memperlambat pelepasan obat dan memberikan kinetika pelepasan yang tergantung waktu tetapi juga bekerja efektif secara *in vivo* dan dapat mempertahankan kadar obat dalam plasma. Xanthan gum memberikan beberapa keuntungan ekonomis dan farmasetik dibandingkan HPMC diantaranya adalah tidak memberikan *initial burst release*, mampu melepaskan obat lebih lambat, dan lebih reproduibel. Pelepasan obat yang larut (*soluble drug*) utamanya melalui difusi, sedangkan untuk obat yang kurang larut atau tidak larut melalui erosi. Pelepasan obat dari matriks xanthan gum lebih cepat dalam media asam karena permukaan erosi awal lebih cepat terbentuk (Rowe, 2001).

Xanthan gum sangat baik digunakan dalam formula sediaan oral, topikal, kosmetik dan produk makanan, karena mempunyai sifat hidrofilik dan daya rekat yang sangat tinggi. Xanthan gum memiliki sifat non – toxic dan non – irritant sehingga dapat digunakan sebagai bahan pembantu atau bahan tambahan dalam formula sediaan farmasi (Rowe, 2001).

## **2.8 Evaluasi Massa Tablet** (*United States Pharmacopoeia 30<sup>th</sup>*, 2007)

Sediaan tablet yang memenuhi kriteria yang baik dipengaruhi oleh kualitas granul. Granul yang akan dibuat menjadi tablet harus memiliki dua karakteristik, yaitu mampu mengalir dan dapat dicetak. Oleh karena itu, diperlukan evaluasi granul meliputi uji laju alir, sudut reposa, dan indeks kompresibilitas.

### **2.8.1 Laju Alir**

Laju alir granul ditentukan dengan menggunakan alat *flowmeter*. Semakin cepat granul mengalir, maka semakin baik sifat alirnya.

### **2.8.2 Sudut Reposa**

Sudut reposa merupakan salah satu metode yang digunakan untuk menentukan sifat alir granul. Sudut reposa ditentukan dengan mengukur sudut kecuraman tumpukan granul yang telah dialirkan melalui corong *Hopper* yang dihitung dengan menggunakan rumus sebagai berikut.

$$\bullet = \frac{\text{Tinggi}}{\text{Jari - jari}}$$

(2.2)

Hubungan antara sudut reposit dengan sifat alir ditunjukkan pada tabel di bawah ini.

Tabel 2.5 Sifat Alir dan Kesesuaiannya dengan Sudut Reposi

Sudut Reposi	Kategori
25° – 30°	Istimewa
31° – 35°	Baik
36° – 40°	Cukup baik
41° – 45°	Agak baik
46° – 55°	Buruk
56° – 65°	Sangat buruk
> 66°	Sangat buruk sekali

[Sumber: *United States Pharmacopoeia* 30<sup>th</sup>, 2007]

### 2.8.3 Indeks Kompresibilitas dan Rasio *Hausner*

Indeks kompresibilitas dan rasio *Hausner* merupakan metode yang cepat dan sederhana untuk memperkirakan sifat alir serbuk atau granul. Indeks kompresibilitas digunakan sebagai metode untuk pengukuran secara tidak langsung berat jenis bulk, ukuran dan bentuk, luas permukaan, dan kohesifitas suatu bahan karena parameter – parameter tersebut dapat mempengaruhi indeks kompresibilitas yang diamati. Indeks kompresibilitas dan rasio *Hausner* ditentukan dengan mengukur berat jenis *tapped* ( $\bullet$  *tapped*) dan berat jenis *bulk* ( $\bullet$  *bulk*). Pengukuran berat jenis bulk dilakukan dengan alat *bulk – density tester*.

$$\text{Indeks Kompresibilitas (\%)} = \frac{(\text{BJ mampat} - \text{BJ bulk})}{\text{BJ mampat}} \times 100\% \quad (2.3)$$

$$\text{Rasio Hausner} = \frac{\text{Berat jenis mampat}}{\text{Berat jenis bulk}} = \frac{m / V_2}{m / V_1} \quad (2.4)$$

Hubungan antara nilai indeks kompresibilitas dan rasio *Hausner* dengan sifat alir granul ditunjukkan pada tabel berikut ini.

Tabel 2.6 Penggolongan Indeks Kompresibilitas dan Rasio *Hausner*

Indeks Kompresibilitas (%)	Rasio <i>Hausner</i>	Kategori
≤ 10	1,00 – 1,11	Istimewa
11 – 15	1,12 – 1,18	Baik
16 – 20	1,19 – 1,25	Cukup baik
21 – 25	1,26 – 1,34	Agak baik
26 – 31	1,35 – 1,45	Buruk
32 – 37	1,46 – 1,59	Sangat buruk
> 38	> 1,60	Sangat buruk sekali

[Sumber: *United States Pharmacopoeia* 30<sup>th</sup>, 2007]

## 2.9 Evaluasi Tablet

Evaluasi massa tablet meliputi uji penampilan umum, keseragaman bobot, keseragaman ukuran, kekerasan, dan keregasan.

### 2.9.1 Penampilan fisik

Evaluasi penampilan umum ini meliputi ukuran, warna, ada tidaknya bau, rasa, bentuk permukaan, konsisten, serta cacat fisik. Derajat kecacatan suatu tablet seperti keretakan, kontaminasi oleh benda padat (seperti tetesan minyak dan

kotoran), tekstur permukaan (halus atau kasar), serta penampilan (mengkilap atau kusam) merupakan spesifikasi tablet.

### 2.9.2 Keseragaman Bobot (Farmakope Indonesia edisi III, 1979)

Tablet yang dibuat harus memenuhi syarat keseragaman bobot yang ditetapkan oleh Farmakope Indonesia. Keseragaman bobot penting untuk menjamin keseragaman jumlah obat dalam tiap tablet sehingga tablet akan memberikan efek terapi seperti yang diharapkan.

Keseragaman bobot tablet dilakukan terhadap dua puluh tablet. Dua puluh tablet tersebut ditimbang lalu dihitung bobot rata – ratanya. Bobot tablet satu persatu juga ditimbang untuk menghitung penyimpangan bobotnya. Penyimpangan bobot dari masing – masing tablet dapat dihitung dengan rumus sebagai berikut.

$$\text{Penyimpangan bobot tablet (\%)} = \frac{\text{Bobot satu tablet} - \text{bobot rata-rata}}{\text{Bobot rata-rata}} \times 100 \% \quad (2.5)$$

Tablet dianggap memenuhi syarat jika tidak ada dua tablet yang menyimpang dari kolom A dan tidak ada satu tablet pun yang menyimpang dari kolom B. Jika tidak mencukupi dua puluh tablet, dapat digunakan sepuluh tablet. Tidak ada dua tablet yang bobotnya menyimpang lebih besar dari bobot rata – rata yang ditetapkan kolom A dan tidak satu tablet pun yang bobotnya menyimpang lebih besar dari bobot rata – rata yang ditetapkan pada kolom B. Persyaratan penyimpangan bobot tablet dapat dilihat pada tabel berikut ini.

Tabel 2.7 Batas Penyimpangan Bobot Tablet

Bobot rata-rata	% Penyimpangan	
	A	B
< 25 mg	15	30
26 – 150 mg	10	20
151 – 300 mg	7,5	15
> 300 mg	5	10

[Sumber: Farmakope Indonesia edisi III, 1979]

### 2.9.3 Keseragaman Ukuran (Farmakope Indonesia edisi III, 1979)

Keseragaman ukuran tablet ditentukan dengan mengukur diameter dan tebal masing – masing tablet menggunakan jangka sorong. Keseragaman ukuran tablet dipengaruhi sifat alir, keseragaman densitas dan stabilitas *punch* pada alat cetak tablet. Menurut Farmakope Indonesia III, kecuali dinyatakan lain, diameter tablet tidak lebih dari tiga kali dan tidak kurang dari 1 1/3 kali tebal tablet.

### 2.9.4 Kekerasan Tablet (Farmakope Indonesia edisi III, 1979)

Tablet harus mempunyai kekuatan atau kekerasan tertentu agar dapat bertahan terhadap berbagai guncangan mekanik pada saat pembuatan, pengepakan, dan pendistribusian. Kekerasan tablet ditentukan dengan alat *hardness tester* Erweka. Dua puluh tablet diambil dari masing – masing *batch*. Kemudian sampel dari tablet diletakkan diantara plat penguji mesin kekerasan. Satuan kekerasan yang digunakan adalah kP. Kekerasan tablet akan mempengaruhi profil disolusi dan waktu hancur dari tablet yang telah dibuat.

### 2.9.5 Keregasan Tablet (Farmakope Indonesia edisi III, 1979)

Keregasan atau kerapuhan tablet merupakan parameter lain dalam menentukan kekuatan tablet. Kerapuhan tablet dinyatakan sebagai selisih bobot sebelum dan setelah pengujian dibagi bobot mula – mula dikalikan 100%. Tablet dikatakan memenuhi syarat keregasan bila keregasan hasil uji tidak lebih dari 1,0%.

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

(2.6)

Keterangan:  $W_1$  = Bobot tablet awal

$W_2$  = Bobot tablet akhir

#### 2.9.6 Uji Kandungan Obat (Farmakope Indonesia IV, 1995)

Uji kandungan obat dilakukan untuk menentukan kandungan obat dalam sediaan tablet yang dibuat, menjamin jumlah obat dalam sediaan sesuai dengan yang tertera pada etiket sehingga akan memberikan efek terapi sesuai dengan yang diharapkan. Penetapan kandungan obat dalam tablet dilakukan dengan menghancurkan tablet menjadi serbuk, kemudian melarutkannya dalam medium yang sesuai dan ditetapkan kadar obatnya dengan menggunakan spektrofotometer UV – visibel.

## BAB 3

### METODA PENELITIAN

#### 3.1 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Formulasi Tablet Departemen Farmasi FMIPA UI. Waktu pelaksanaannya adalah dari bulan Oktober 2010 hingga November 2010.

#### 3.2 Alat

Timbangan analitik (Shimadzu EB – 330, Jepang), *bulk – tapped density tester* (pharmeq 245 – 2E, Indonesia), *flowmeter* (Erweka GDT), mesin pencetak tablet (Erweka AR400, Jerman), pH meter (Eutech Instrument pH 510), *hardness tester* (Erweka TBH 28, Jerman), *friability tester* (Erweka TAR), jangka sorong (Vernier Caliper, China), *dissolution tester* (Electrolab TDT – 08L Merck, Jerman), spektrofotometer UV – visibel 1800 (Shimadzu, Jepang), oven, termometer, dan alat-alat gelas yang umum digunakan dalam laboratorium.

#### 3.3 Bahan

Teofilin (Cina), HPMC (Dow Chemical Pacific Ltd., Jerman), xanthan gum (CP Kelco, USA), laktosa monohidrat, magnesium stearat, larutan HCl 37% pro analisis (Mallinckrodt, USA), kalium klorida (Merck, Jerman), kalium hidroksida (Merck, Jerman), kalium dihidrogen fosfat pro analisis (Merck, Jerman), dan aquadest bebas CO<sub>2</sub>.

### 3.4 Cara Kerja

#### 3.4.1 Pembuatan Massa Granul

Tablet teofilin dengan kombinasi HPMC dan xanthan gum sebagai matriks akan dibuat dengan berbagai perbandingan konsentrasi. Formulasi tablet teofilin tersebut dapat dilihat pada tabel di bawah ini.

Tabel 3.1 Formulasi Tablet Teofilin

Komposisi	Jumlah (mg)		
	Formula 1	Formula 2	Formula 3
	HPMC:Xanthan Gum (1:4)	HPMC:Xanthan Gum (1:1)	HPMC:Xanthan Gum (4:1)
Teofilin	200	200	200
HPMC	30	75	120
Xanthan gum	120	75	30
Laktosa	46	46	46
Mg stearat	4	4	4
Total	400	400	400

Tablet dibuat dengan cara mencampurkan teofilin dan bahan matriks (HPMC dan xanthan gum), serta laktosa dicampur sampai homogen. Ditambahkan aquadest ke dalam campuran bahan sehingga diperoleh massa yang dapat digenggam. Massa granul basah diayak dengan ayakan 8 mesh dan dikeringkan dalam oven pada suhu 60°C selama 5 jam. Massa granul kering diayak kembali dengan ayakan 16 mesh. Kemudian tambahkan magnesium stearat dan aduk hingga homogen. Massa granul dievaluasi sebelum dicetak menjadi tablet dengan ukuran 400 mg, kemudian dilakukan evaluasi tablet.



### 3.4.2 Evaluasi Massa Tablet

#### 3.4.2.1 Laju alir

Sejumlah bahan ditimbang lalu masukkan ke dalam corong *flowmeter*, ratakan bagian atasnya. Jalankan alat, ukur waktu yang dibutuhkan oleh seluruh bahan untuk mengalir melalui corong. Laju alir dinyatakan dalam gram / detik.

#### 3.4.2.2 Sudut reposita (*United States Pharmacopoeia* 30<sup>th</sup>, 2007)

Kertas berskala diletakkan di bawah corong. Granul dimasukkan ke dalam corong hingga seluruh bagian corong dan bagian atas diratakan. Kemudian ujung corong dibuka perlahan – lahan hingga semua granul mengalir bebas, ukur dan 1/2 lebar granul yang berada di atas kertas. Hitung nilai sudut istirahat diperoleh dari hasil uji.

#### 3.4.2.3 Rasio Hausner dan Indeks kompresibilitas (*United States Pharmacopoeia* 30<sup>th</sup>, 2007)

Massa tablet (m) ditimbang, dimasukkan ke dalam gelas ukur dan dibaca volume yang terlihat ( $V_1$ ). Gelas ukur diketuk – ketukkan sebanyak 300 kali sampai volumenya tetap ( $V_2$ ), kemudian hasil yang diperoleh dimasukkan ke dalam rumus perhitungan rasio Hausner dan indeks kompresibilitas.

#### 3.4.2.4 Kadar air

Alat *moisture balance* dipanaskan terlebih dahulu selama  $\pm 10$  menit. Sejumlah  $\pm 2$  gram sampel diletakkan di atas wadah aluminium secara merata, kemudian alat dijalankan. Nilai yang terbaca pada alat kemudian dicatat.

### 3.4.3 Evaluasi Tablet

#### 3.4.3.1 Penampilan Fisik (Lachman, Lieberman, and Kanig, 1986)

Evaluasi penampilan fisik dilakukan secara visual untuk mengamati bentuk, ukuran, warna, aroma bau, rasa, bentuk permukaan, konsistensi, dan cacat fisik.

#### 3.4.3.2 Keseragaman Bobot (Farmakope Indonesia edisi III, 1979)

Keseragaman bobot tablet dilakukan terhadap dua puluh tablet. Dua puluh tablet tersebut ditimbang lalu dihitung bobot rata – ratanya. Bobot tablet satu persatu juga ditimbang untuk menghitung penyimpangan bobotnya. Penyimpangan bobot dari masing – masing tablet dapat dihitung dengan rumus penyimpangan.

#### 3.4.3.3 Keseragaman Ukuran (Farmakope Indonesia edisi III, 1979)

Keseragaman ukuran tablet dilakukan dengan mengukur diameter masing – masing tablet menggunakan jangka sorong. Keseragaman ukuran tablet dipengaruhi sifat alir, keseragaman densitas, dan stabilitas *punch* pada alat cetak tablet. Menurut Farmakope Indonesia III, kecuali dinyatakan lain, diameter tablet tidak lebih dari tiga kali dan tidak kurang dari  $1 \frac{1}{3}$  kali tebal tablet.

#### 3.4.3.4 Kekerasan Tablet (Lachman, Lieberman, and Kanig, 1986)

Alat penguji kekerasan tablet yang digunakan adalah *Hardness tester* Erweka. Caranya adalah satu buah tablet diletakkan tegak lurus pada alat, kemudian dilihat pada tekanan berapa tablet tersebut pecah.

#### 3.4.3.5 Keregasan Tablet (Farmakope Indonesia III, 1979)

Keregasan atau kerapuhan tablet merupakan parameter kekuatan mekanis tablet. Keregasan tablet ditentukan dengan menggunakan alat *friability tester* tipe Roche. Sebelumnya dua puluh tablet dibersihkan dari debu dan ditimbang lalu masukkan dua puluh tablet tersebut ke dalam alat. Lalu alat dijalankan dengan kecepatan 25 rpm selama 4 menit (100 kali putaran), obat dibersihkan dari debu kemudian ditimbang kembali. Selisih berat sebelum dan sesudah perlakuan dihitung. Tablet tersebut dinyatakan memenuhi persyaratan jika kehilangan berat tidak lebih dari 1%.

#### 3.4.4 Pembuatan Reagen

##### 3.4.4.1 Pembuatan Larutan Dapar Klorida pH 1,2

Larutan dapar klorida pH 1,2 dibuat dengan cara mencampurkan 50,0 ml kalium klorida 0,2 M dengan 85,0 asam hidroklorida 0,2 N. Kemudian ditambahkan aquaest bebas CO<sub>2</sub> hingga 200 ml. Kemudian dicampur hingga homogen dan pH diatur hingga 1,2.

##### 3.4.4.2 Pembuatan Larutan Dapar Fosfat pH 7,2

Larutan dapar fosfat pH 7,2 dibuat dengan cara mencampurkan 50,0 mL kalium dihidrogenfosfat 0,2 M dengan 34,70 ml kalium hidroksida 0,2 M dan diencerkan dengan aquadest bebas CO<sub>2</sub> hingga 200 ml. Kemudian dicampur hingga homogen dan pH diatur hingga 7,2.

#### 3.4.5 Pembuatan Spektrum Serapan dan Penentuan Panjang Gelombang Maksimum

Penentuan panjang gelombang maksimum teofilin baku dilakukan dalam larutan dapar klorida pH 1,2 dan dalam larutan dapar fosfat pH 7,2. Dibuat larutan teofilin dalam larutan dapar klorida pH 1,2 dan dalam larutan dapar fosfat pH 7,2 dengan konsentrasi masing – masing 10 ppm. Serapan larutan teofilin 10 ppm dalam masing-masing medium diukur menggunakan spektrofotometer UV – visibel pada panjang gelombang 200 – 400 nm.

#### 3.4.6 Pembuatan Kurva Kalibrasi

Pembuatan kurva kalibrasi teofilin dalam larutan dapar fosfat pH 7,2 dan larutan dapar klorida pH 1,2 masing-masing dilakukan dengan cara membuat larutan teofilin dengan rentang konsentrasi 4; 6; 8; 10; 12; 14 ppm. Larutan tersebut diukur pada panjang gelombang maksimum teofilin yang diperoleh dari kurva serapan pada masing-masing larutan. Setelah itu dibuat kurva kalibrasi hubungan antara konsentrasi dan serapan sehingga didapatkan persamaan garis linier  $y = a + bx$ .

#### 3.4.7 Uji Kandungan Obat (Moffat, 1986)

Sejumlah dua puluh tablet dihancurkan hingga menjadi serbuk. Kemudian ditimbang sejumlah serbuk yang setara dengan 200 mg teofilin dan dimasukkan ke dalam labu ukur 100,0 ml, lalu dilarutkan dalam larutan dapar klorida pH 1,2. Larutan dicukupkan volumenya dengan larutan dapar klorida pH 1,2, kemudian disaring. Filtrat diencerkan bertingkat hingga diperoleh kadar teofilin sekitar 10 ppm. Ukur serapan larutan ini pada panjang gelombang maksimum (270nm). Pengukuran dilakukan triplo.

#### 3.4.8 Uji Pelepasan Obat

Uji dilakukan menggunakan alat uji disolusi aparatus 1 (tipe keranjang) pada suhu  $37^{\circ} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$  dengan kecepatan 100 rpm selama 8 jam. Uji disolusi dilakukan pada media 900 ml larutan dapar klorida pH 1,2 selama 2 jam pertama dan kemudian dilanjutkan pada medium 900 ml larutan dapar fosfat pH 7,2 selama 6 jam berikutnya. Cairan sampel diambil sebanyak 10 ml pada menit ke-15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 240, 360, dan 480. Sampel diukur serapannya dengan menggunakan alat Spektrofotometer pada panjang gelombang maksimum teofilin. Kemudian persentase obat yang terlepas dihitung dan dibuat profil pelepasannya. Profil pelepasan diperoleh dengan memplot presentase obat yang dilepaskan terhadap waktu.

## **BAB 4**

### **HASIL DAN PEMBAHASAN**

#### **4.1 Evaluasi Granul**

Sudut reposita dipengaruhi oleh bentuk dan ukuran partikel. Semakin besar ukuran partikel suatu massa, maka massa tersebut akan mudah mengalir dan membentuk sudut dengan kemiringan yang rendah. Semakin datar sudut yang dihasilkan menandakan bahwa sudut yang dihasilkan semakin kecil. Suatu massa memiliki sifat alir yang baik jika sudut istirahat yang dihasilkan  $31^{\circ} - 35^{\circ}$  dan sifat alir yang tergolong istimewa jika sudut istirahat yang dihasilkan  $25^{\circ} - 30^{\circ}$  (USP 30, 2007). Seluruh massa granul, baik pada formula 1, 2, dan 3, memiliki sudut reposita yang bersifat istimewa, yaitu masing – masing sebesar  $28,0^{\circ}$ ;  $30,96^{\circ}$ ; dan  $28,81^{\circ}$ .

Indeks kompresibilitas granul dilakukan dengan tujuan menentukan sifat massa granul yang stabil dan kompak bila diberi tekanan. Nilai indeks kompresibilitas massa granul dari tiap formula menunjukkan hasil yang baik. Indeks kompresibilitas formula 1, 2, dan 3 berkisar antara 5,0 – 10,0 % yang termasuk ke dalam kategori istimewa dan laju alirnya berkisar antara 3,21 – 4,20 gram / detik. Hal ini dapat dilihat pada Tabel 4.1.

Karakteristik granul sangat mempengaruhi karakteristik tablet yang dihasilkan. Granul dengan sifat alir yang baik akan mudah mengalir saat proses pencetakan berlangsung sehingga diperoleh bobot dan ukuran tablet yang seragam. Pada Tabel 4.1 dan Gambar 4.5 menunjukkan bahwa semakin banyak jumlah xanthan gum menyebabkan laju alir granul semakin baik. Hal tersebut terlihat pada formula 1, dimana jumlah xanthan gum lebih banyak dibandingkan formula lain, memiliki standar deviasi terkecil pada keseragaman bobot dan ukuran dibandingkan dengan formula 2 dan formula 3. Besarnya nilai standar deviasi keseragaman bobot dan keseragaman ukuran tiap formula dapat dilihat pada Lampiran 1 dan 2.

Berdasarkan hasil yang ditunjukkan pada Gambar 4.4, terlihat bahwa semua granul yang dihasilkan memenuhi persyaratan kadar air siap cetak, yaitu 3 – 5 %. Kadar air tertinggi pada granul terdapat pada formula 3 yaitu 4,99% dan terendah pada formula 1 yaitu 3,5%.

#### **4.2 Evaluasi Tablet**

Tablet yang diperoleh berbentuk bulat pipih dengan kedua permukaan yang rata dan tekstur permukaannya halus. Warna tablet pada tiap formula sama, yaitu berwarna putih, dapat dilihat pada Gambar 4.4.

Uji keseragaman bobot memperlihatkan bahwa tablet dari semua formula memenuhi persyaratan Farmakope Indonesia, yaitu tidak ada dua tablet yang bobotnya menyimpang lebih dari 5% dari bobot rata – rata tablet dan satu tablet pun yang bobotnya menyimpang lebih dari 10%, dapat dilihat pada Gambar 4.6 sampai dengan Gambar 4.8. Hasil evaluasi keseragaman bobot tablet pada tiap formula dapat dilihat pada Lampiran 1.

Evaluasi keseragaman ukuran tablet menunjukkan hasil akhir yang baik untuk seluruh formula. Tablet dari seluruh formula memiliki diameter yang hampir sama, yaitu sekitar 1,082 cm dengan ketebalan berkisar antara 0,390 – 0,398 cm. Tablet pada semua formula memenuhi keseragaman ukuran yang telah disyaratkan dalam Farmakope Indonesia, yaitu diameter tablet tidak kurang dari  $1 \frac{1}{3}$  dan tidak lebih dari 3 kali tebal tablet, dapat dilihat pada Gambar 4.8. Hasil evaluasi keseragaman ukuran tablet pada tiap formula dapat dilihat pada Lampiran 2.

Nilai keregasan tablet semua formula memenuhi persyaratan, dimana kehilangan bobot dua puluh tablet yang diujikan tidak lebih dari 1%, dapat dilihat pada Gambar 4.10. Keregasan tablet umumnya berhubungan dengan kekerasan tablet. Formula yang memiliki nilai kekerasan paling rendah dan paling regas adalah formula 3. Sebaliknya, formula yang memiliki nilai kekerasan paling tinggi dan paling tidak regas adalah formula 1 yang mengandung xanthan gum lebih banyak dibandingkan HPMC. Hal ini dikarenakan xanthan gum memiliki daya rekat yang sangat tinggi sehingga tablet yang dihasilkan semakin keras.

### 4.3 Kurva Kalibrasi

Pembuatan kurva kalibrasi teofilin dilakukan dalam dua medium yang berbeda menggunakan spektrofotometer UV – visibel pada panjang gelombang 270 nm untuk medium dapar klorida pH 1,2 dan panjang gelombang 271 nm untuk medium dapar fosfat pH 7,2. Dari serapan yang diperoleh tersebut, kemudian dilakukan pengukuran dan diplot dengan konsentrasi yang digunakan sehingga menghasilkan persamaan garis sebagai berikut.

- Medium dapar klorida pH 1,2  
 $y = 0,0015 + 0,0552.x \quad r = 0,999951$
- Medium dapar fosfat pH 7,2  
 $y = 0,0005 + 0,0563.x \quad r = 0,999952$

Data kurva kalibrasi tablet teofilin terdapat pada Gambar 4.13 dan Gambar 4.14.

### 4.4 Uji Pelepasan Obat

Uji pelepasan obat tidak hanya dilakukan pada formula tablet teofilin dengan kombinasi HPMC dan xanthan gum sebagai matriks, tetapi juga pada sediaan teofilin yang sedang beredar dipasaran, yaitu Retaphyl SR<sup>®</sup>. Hal ini dilakukan untuk membandingkan profil pelepasan obat dari sediaan Retaphyl SR<sup>®</sup> dan tablet teofilin dengan kombinasi HPMC dan xanthan gum. Uji pelepasan obat menggunakan dua medium, yaitu dapar klorida pH 1,2 selama 2 jam yang dimaksudkan untuk mewakili cairan lambung dan medium kedua adalah dapar fosfat pH 7,2 selama 6 jam untuk mewakili cairan usus.

Hasil uji pelepasan obat yang dilakukan pada tiap formula dengan menggunakan 3 tablet sebagai sampel triplo. Perhitungan laju pelepasan obat menggunakan persamaan pada kurva kalibrasi, yaitu:

$y = 0,0015 + 0,0552.x$  pada medium dapar klorida pH 1,2 dan persamaan

$y = 0,0005 + 0,0563.x$  pada medium dapar fosfat pH 7,2.

Pelepasan obat tercepat terjadi pada sediaan Retaphyl<sup>®</sup>, yaitu sebesar 94,72% teofilin telah dilepaskan selama 6 jam. Namun pelepasan obat terlama sebesar 36,93% teofilin dalam waktu 6 jam dimiliki oleh formula 3, yaitu tablet dengan matriks HPMC dan xanthan gum (4:1). Hasil profil pelepasan teofilin

dapat dilihat pada Gambar 4.15 dan Tabel 4.3.

Berdasarkan data yang ditunjukkan pada Tabel 4.3 formula 1 memiliki profil pelepasan obat terbesar dibandingkan dengan formula 2 dan formula 3, yaitu 56,21% dalam waktu 6 jam. Formula 1 merupakan formula dengan kandungan HPMC lebih sedikit daripada xanthan gum (1:4). Xanthan gum merupakan matriks hidrofilik yang mudah terhidrasi karena bersifat larut dalam air sehingga setelah kontak dengan medium akan mengembang dan mengalami erosi hebat. Mekanisme pelepasan teofilin dari matriks yang bersifat hidrofilik ditentukan oleh erosi lapisan gel. Sedangkan formula 3 dengan kandungan HPMC lebih banyak daripada xanthan gum (4:1) memiliki pelepasan obat lebih sedikit dibandingkan dengan formula 1, yaitu sebesar 36,93%. Hal ini disebabkan HPMC merupakan bahan matriks yang memiliki viskositas tinggi sehingga lapisan gel yang terbentuk relatif sulit terkikis oleh pelarut (matriks sulit mengalami erosi), sehingga difusi teofilin keluar dari matriks berjalan sangat lambat.

Berdasarkan hasil uji pelepasan obat, dapat diketahui mekanisme pelepasan obat dari sediaan. Data pelepasan obat yang diperoleh dimasukkan ke dalam persamaan orde nol, orde satu, Higuchi, dan Korsmeyer – Peppas. Pelepasan obat yang mengikuti kinetika orde nol memiliki kecepatan pelepasan obat yang tidak tergantung pada konsentrasi obat dalam sediaan. Sedangkan pelepasan obat yang mengikuti kinetika orde satu menunjukkan kecepatan pelepasan obat bergantung pada konsentrasi obat dalam sediaan. Model Higuchi menggambarkan pelepasan obat dari matriks bergantung pada akar waktu didasarkan difusi fickian (Matthew dan Devi, 2007; Prabakaran, 2003).

Berdasarkan nilai koefisien korelasi tertinggi pada Tabel 4.4, terlihat bahwa tablet pada formula 1, 2, dan sediaan Retaphyl SR<sup>®</sup> mengikuti kinetika persamaan Higuchi. Sedangkan pada formula 3 mengikuti kinetika persamaan orde nol, dimana pelepasan obat dari sediaan tidak bergantung pada konsentrasi obat dan selalu konstan dari waktu ke waktu.

Untuk mengetahui mekanisme pelepasan obat, data hasil pelepasan obat dimasukkan ke dalam persamaan Korsmeyer – Peppas. Hal yang perlu diperhatikan dalam persamaan ini adalah nilai  $n$  (eksponen pelepasan) yang



menggambarkan mekanisme pelepasan obat. Untuk tablet dengan matriks silindris, jika nilai  $n < 0,45$  maka pelepasan zat aktif terjadi berdasarkan mekanisme difusi Fickian, dan jika nilai  $0,45 < n < 0,89$  berarti mekanisme pelepasan zat aktif terjadi berdasarkan difusi non-Fickian. Mekanisme non-Fickian menggambarkan pelepasan obat yang dikendalikan melalui gabungan mekanisme difusi dan erosi. Nilai  $n > 0,89$  menandakan kecepatan pelepasan obat tidak tergantung waktu yang mengindikasikan kinetika pelepasan berjalan melalui orde nol dan mekanismenya dinamakan sebagai *Case – II transport*. Kinetika orde nol menggambarkan pelepasan obat akibat erosi polimer matriks. (Merchant, 2006; Siepmann and Peppas, 2001). Berdasarkan hasil yang ditampilkan pada Tabel 4.4, diketahui mekanisme pelepasan obat pada formula 1 memiliki nilai  $n < 0,45$  yang menunjukkan bahwa pelepasan obat mengikuti mekanisme difusi Fickian. Sedangkan pada formula 2 dan 3 dengan nilai  $n$  berada pada rentang  $0,45 < n < 0,89$  yang berarti pelepasan obatnya mengikuti mekanisme difusi non – Fickian yang menggambarkan pelepasan obat dikendalikan melalui gabungan mekanisme difusi dan erosi.

Berdasarkan jumlah obat yang dilepaskan selama 6 jam, dapat diperkirakan interval pemberian obat. Interval pemberian obat tiap formula dapat dilihat pada Tabel 4.5. Formula 2 dan 3 mampu melepaskan teofilin lebih lama (24 jam) dibandingkan dengan formula 1 dan Retaphyl SR<sup>®</sup>. Namun, pada formula 3 memiliki nilai standar deviasi yang cukup besar, dapat dilihat pada Tabel 4.3 dan Gambar 4.6. Oleh karena itu, formula 3 belum dapat dikatakan sebagai formula terbaik meskipun pelepasannya mengikuti persamaan orde nol.

Pada Tabel 4.3 memperlihatkan adanya perbedaan jumlah pelepasan obat selama 6 jam antara sediaan Retaphyl SR<sup>®</sup> dengan tablet formula 1, 2, dan 3 yang cukup signifikan. Perbedaan jumlah pelepasan obat ini dikarenakan perbedaan bahan baku penyusun matriks. Ditinjau dari segi harga bahan baku, HPMC dan xanthan gum relatif mahal. Harga bahan baku dapat mempengaruhi kualitas matriks menahan pelepasan obat dari sediaan.

Dengan memperhatikan evaluasi terhadap ketiga formula tablet, dapat disimpulkan bahwa xanthan gum merupakan faktor yang berpengaruh sangat dominan dalam meningkatkan sifat alir massa tablet teofilin dan dapat

meningkatkan kekerasan tablet teofilin. Berdasarkan hasil uji pelepasan tablet teofilin, kombinasi HPMC dan xanthan gum dapat memperlambat kecepatan pelepasan teofilin dari matriks sehingga dapat digunakan dalam formulasi sediaan lepas terkendali. Peningkatan konsentrasi HPMC yang digunakan mengakibatkan teofilin yang dilepaskan semakin lama. Perbedaan jumlah pelepasan obat pada sediaan Retaphyl SR<sup>®</sup> dengan tablet formula 1, 2, dan 3 dikarenakan perbedaan bahan baku penyusun matriks.



## **BAB 5**

### **KESIMPULAN DAN SARAN**

#### **5.1 Kesimpulan**

- 5.1.1 Peningkatan konsentrasi xanthan gum dapat meningkatkan sifat alir massa tablet teofilin dan meningkatkan kekerasan tablet teofilin.
- 5.1.2 Kombinasi HPMC dan xanthan gum dapat memperlambat kecepatan pelepasan teofilin dari matriks sehingga dapat digunakan dalam formulasi sediaan lepas terkendali.
- 5.1.3 Peningkatan konsentrasi HPMC yang digunakan mengakibatkan teofilin yang dilepaskan semakin lama.
- 5.1.4 Perbedaan jumlah pelepasan obat pada sediaan Retaphyl SR<sup>®</sup> dengan tablet formula 1, 2, dan 3 dikarenakan perbedaan bahan baku penyusun matriks.

#### **5.2 Saran**

- 5.2.1 Perlu dilakukan optimasi formula tablet teofilin lepas terkendali yang lebih sesuai dengan menggunakan kombinasi HPMC dan xanthan gum sebagai matriks tablet.
- 5.2.2 Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai kombinasi HPMC dengan bahan matriks lain agar diperoleh tablet teofilin lepas terkendali yang lebih ekonomis.

## DAFTAR PUSTAKA

- Aniton, Pharmaceutics. (1988). *The science of dosage form design*. Churchill livingstone, Edinburgh London Melbourne and New York.
- Anonim. (1984). *The pharmaceutical codex* 12<sup>th</sup> edition. London: The Pharmaceutical Press. pp, 1067 – 1073
- Ansel, H.C., Loyd V. A., & J.N.G. Popovich. (1999). *Pharmaceutical dosage forms and drug delivery system*. 7<sup>th</sup> edition. New York: Lippincott William and Wilkins.
- Banakar, U.V. (1992). *Pharmaceutical dissolution testing*. New York: Marcel Dekker, 320 – 322.
- Das S.K. *In vitro dissolution profile of theophylline loaded ethyl cellulose microspheres prepared by emulsification solvent evaporation drug development and industrial pharmacy volume 17 No. 8, 2521 – 2528.*
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. (1979). *Farmakope Indonesia edisi III*. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. (1995). *Farmakope Indonesia edisi IV*. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 1022 – 1029.
- DiPiro, J.T, Talbert, Robert L, Gary Yees, Barbara G Wells, Gary R. Matzke, Posey, Michael L. (2005). *Pharmacotherapy a pathophysiologi approach 6<sup>th</sup> edition Chapter 26*. New York: The McGraw-Hill Companies, Inc, 503 – 535.
- Dressman, Jennifer and Kramer, Johannes. (2005). *Pharmaceutical dissolution testing*. New York: Taylor and Francis Group, 15 – 16.
- Grass EM, Robinson JR. (1990). *Controlled – release drug delivery system*. Dalam: Banker GS, Rhodes T, eds. *Modern Pharmaceutics*. 2<sup>nd</sup> edition. New York: Marcel Dekker Inc, 639-658.
- Hanson. (1991). *Handbook of dissolution testing 2<sup>nd</sup> edition*. Oregon: Aster-publishing Co.
- Krowczynski, L.(1987). *Extended release dosage forms*. Boca Raton: CRC Press, 39
- Lachman L, Lieberman HA, Kanig JL. (1986). *The theory and practice of industrial pharmacy, 3<sup>rd</sup> edition*. Philadelphia: Lea and Febiger.

- Lawsim, Zecha. (1991). *Sustained release agent of matrix system*. Jakarta, 1 – 11.
- Louisa, M. dan Dewoto, R. Hedi. (2008). Perangsang Susunan Saraf Pusat. Dalam Gunawan, G. S., *Farmakologi dan terapi* (edisi 5). Jakarta: Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, 247 – 258.
- Mathew, S.T. and Devi, S.G. (2007). *Formulation and evaluation of ketorolac tromethamine – loaded albumin microspheres for potential intramuscular administration*. *AAPS PharmSciTech*. 8(1): Artikel 14.
- Merchant, H. A., Haris M. S., Jaweia T., and Rabia I. Y. (2006). *Once – daily tablet formulation and in vitro release evaluation of cefpodoxime using hydroxypropil methylcellulose: A Technical Note*. *AAPS PharmSciTech*; 7(3) Artikel 78. 3 – 5.
- Moffat, A.C (editor). (1986). *Clarke's isolation and identification of drugs 2<sup>nd</sup> edition*. London: The Pharmaceutical Press, 1011.
- Nair, Anroop B., Vyas H., and Kumar, Ashok. (2010). *Controlled release matrix uncoated tablet of enalapril maleat using HPMC alone volume 1*. *Journal of Basic and Clinical Pharmacy*, 71 – 75.
- Prabakaran, D., Singh, P., Kanaujia, P. and Vyas, S.P. (2003). *Effect of hydrophilic polymer on the release of diltiazem hydrochloride from elementary osmotic pumps*. *International Journal. Pharmaceutics*, 173 – 179.
- Raymond, R. C., Sheskey, P. J., Quinn, M. E. (2009). *Handbook of pharmaceutical excipients 6<sup>th</sup> edition*. USA: Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association, 326 – 329 dan 782 – 785.
- Reynolds, James E.F. (1982). *Martindale the ekstra pharmacopoeia 28<sup>th</sup> edition*. London: The Pharmaceutical Press.
- Reynold, Gehrke S.H, Hussain A.S, Shenouda L.S. (1998). *Polymer erosion and drug release charaterization of hydroxypropyl methylcellulose matrices*. *Journal Pharm, Science* volume 87 No. 9, 1115 – 1122.
- Rowe, C. Ray, Heskey, Paul J. and Weller, P.J. (2001). *Handbook of pharmaceutical excipients*. London. The Pharmaceutical Press.
- Shargel, L. and Andrew, BCY. (1988). *Biofarmasetika dan farmakokinetika terapan Edisi 2*. Terjemahan Fasich dan Siti Sjamsiah. Surabaya: Airlangga University Press, 100, 454 – 455, 102 – 103, 446 – 479.
- Siepmann, J. and Peppas, N.A. (2001). *Modelling of drug release from delivery systems based hydroxypropil methylcellulose – HPMC*. *Advanced Drug Delivery Reviews* 48, 146
- Siregar, Charles JP. (1997). *Pendekatan desain formulasi tablet lepas lambat*

*dengan sistem matriks*. Bandung: Institut Teknologi Bandung. 36 – 39, 49 – 69.

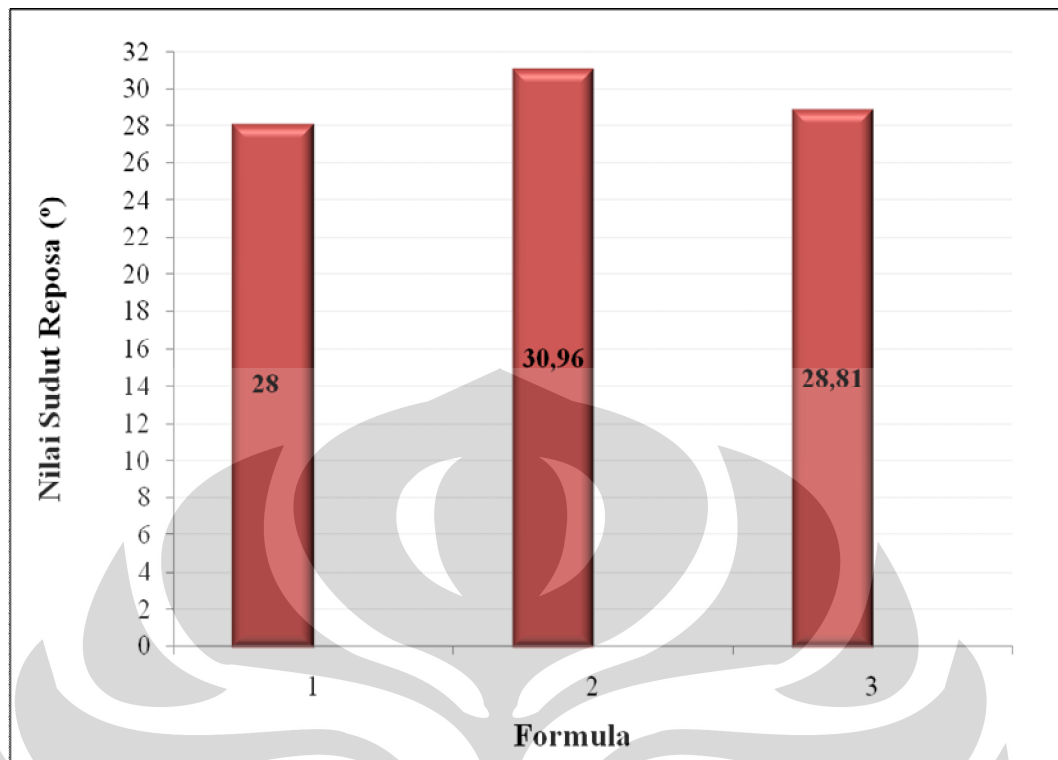
Siswanto, Agus, dan Sri Sulihtyowati. (2006). *Optimasi formula sediaan tablet lepas lambat teofilin dengan bahan matriks HPMC, Na CMC, dan xanthan gum*. *Majalah Farmasi Indonesia*, 143 – 148.

The USP Convention Inc. The National Formulary Volume 30. (2007). *The United States Pharmacopoeia XXX*. Rockville.

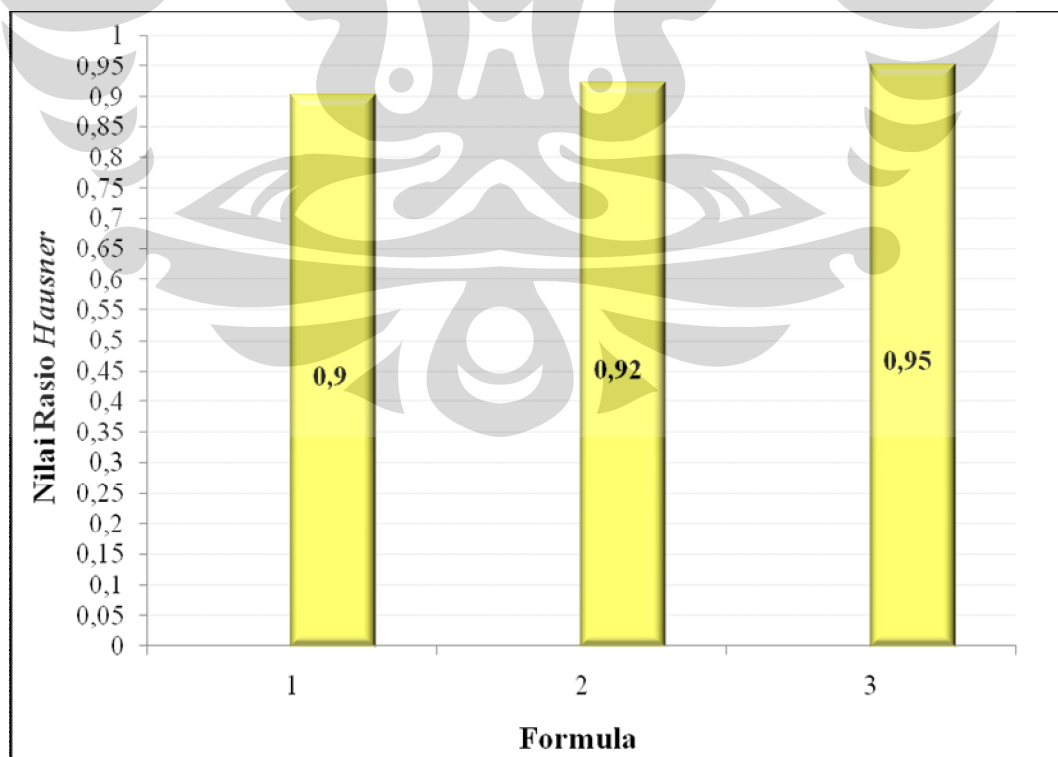
Tiwari, Sandip B., Rajabi-Siahboomi, Ali R. (2009). *Applications of complementary polymers in HPMC hydrophilic extended release matrices drug delivery technology July/August 2009 Volume 9 No 7*, 20 – 27.





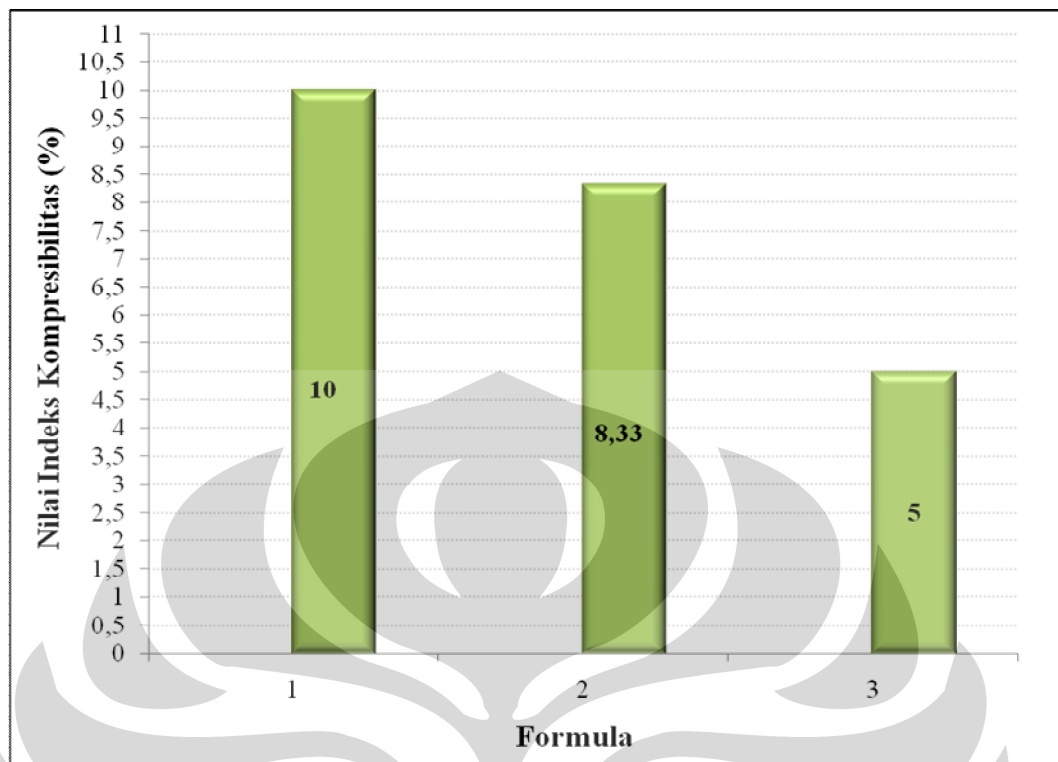


Gambar 4.1 Evaluasi Sudut Reposa

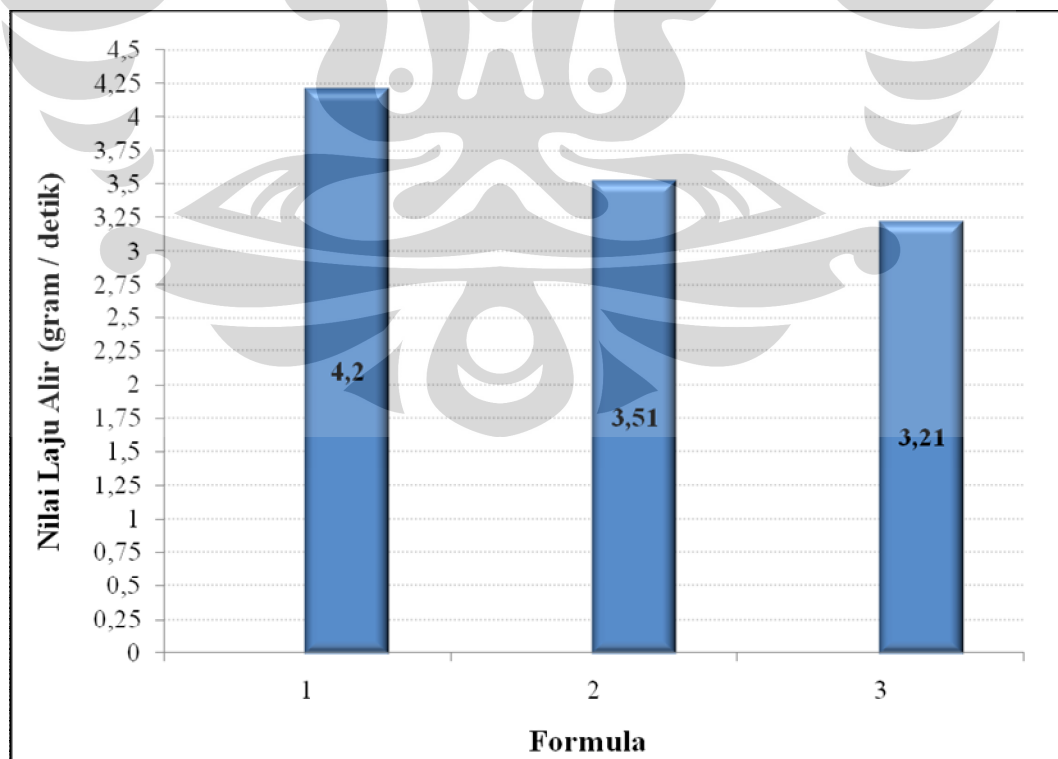


Gambar 4.2 Evaluasi Rasio Hausner

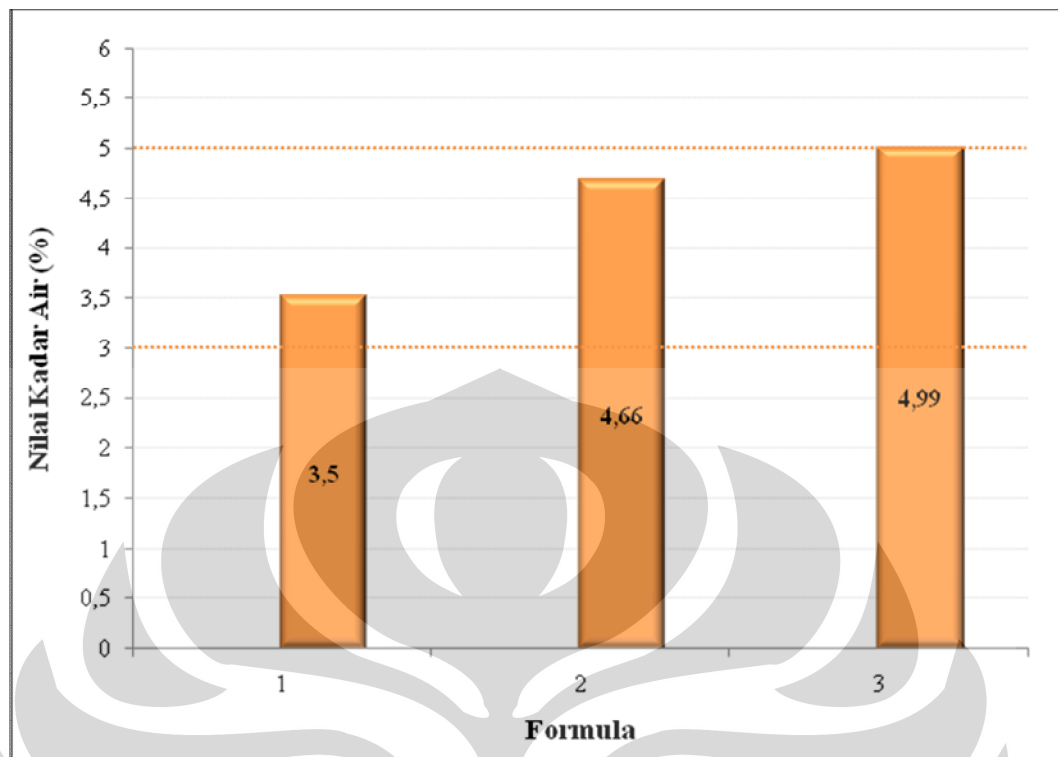




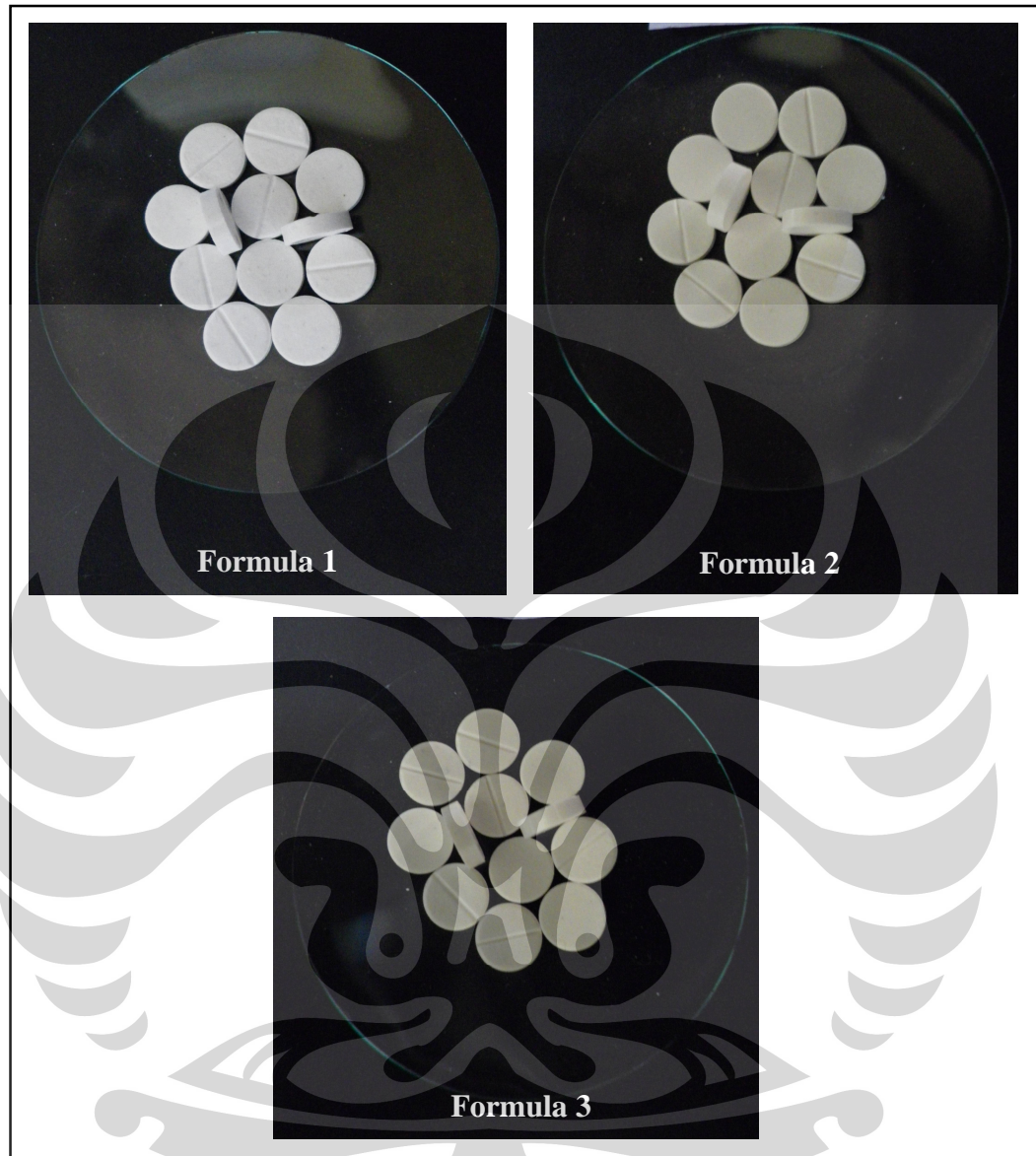
Gambar 4.3 Evaluasi Indeks Kompresibilitas



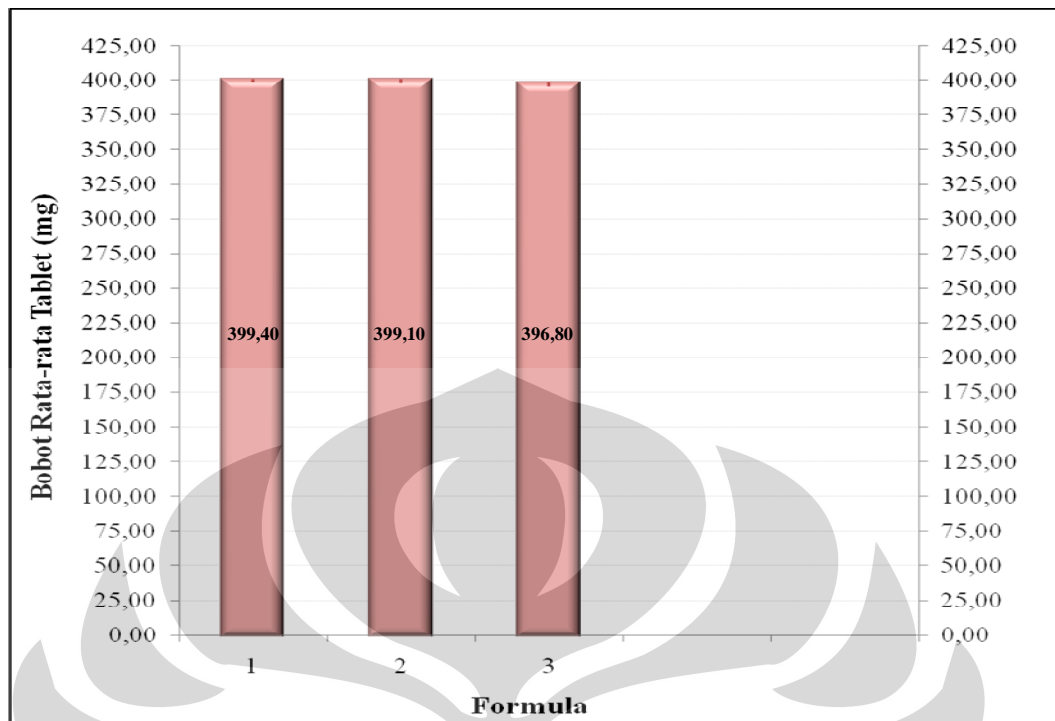
Gambar 4.4 Evaluasi Laju Alir



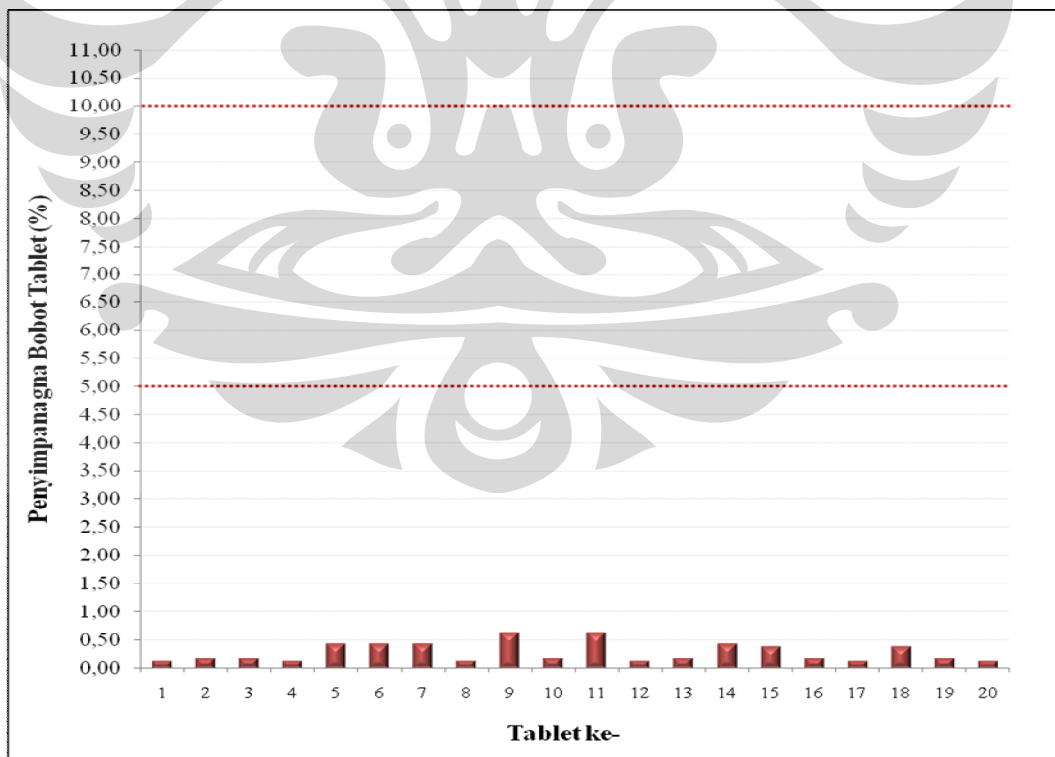
Gambar 4.5 Evaluasi Kadar Air



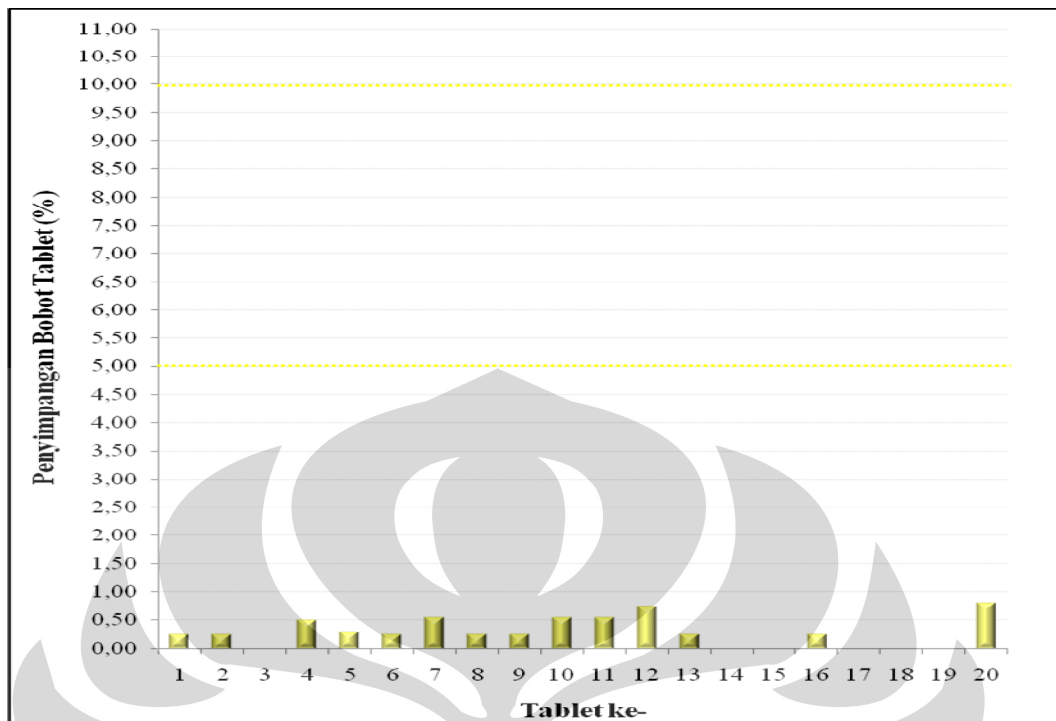
Gambar 4.6 Tablet Teofilin Formula 1, 2, dan 3



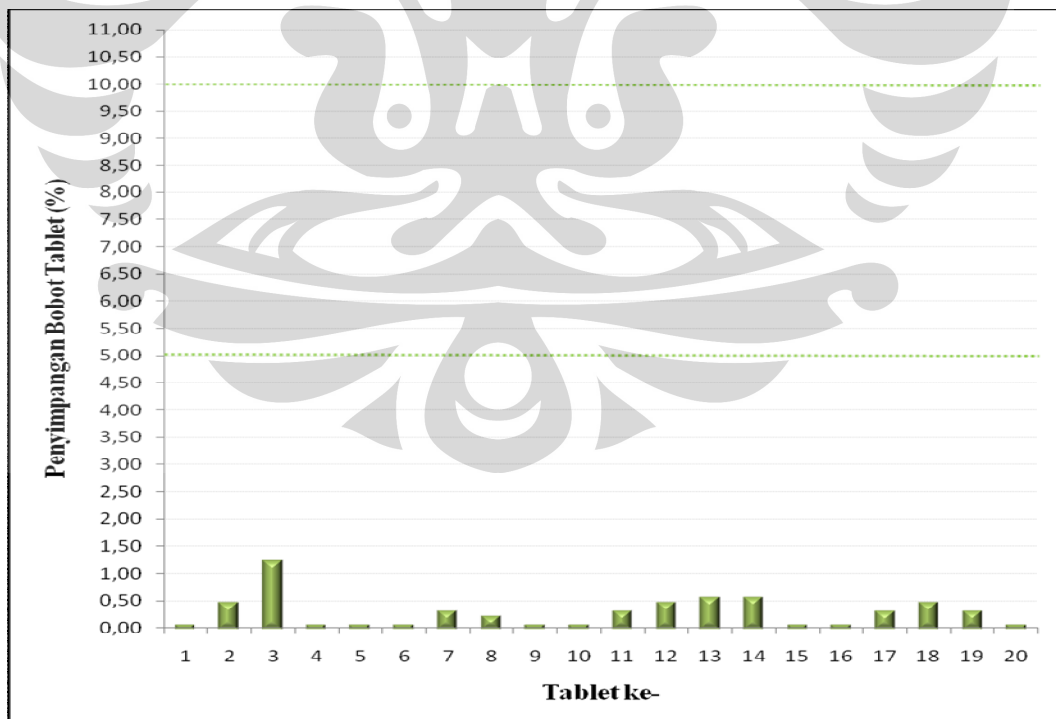
Gambar 4.7 Evaluasi Bobot Rata – rata Tablet Formula 1, 2, dan 3



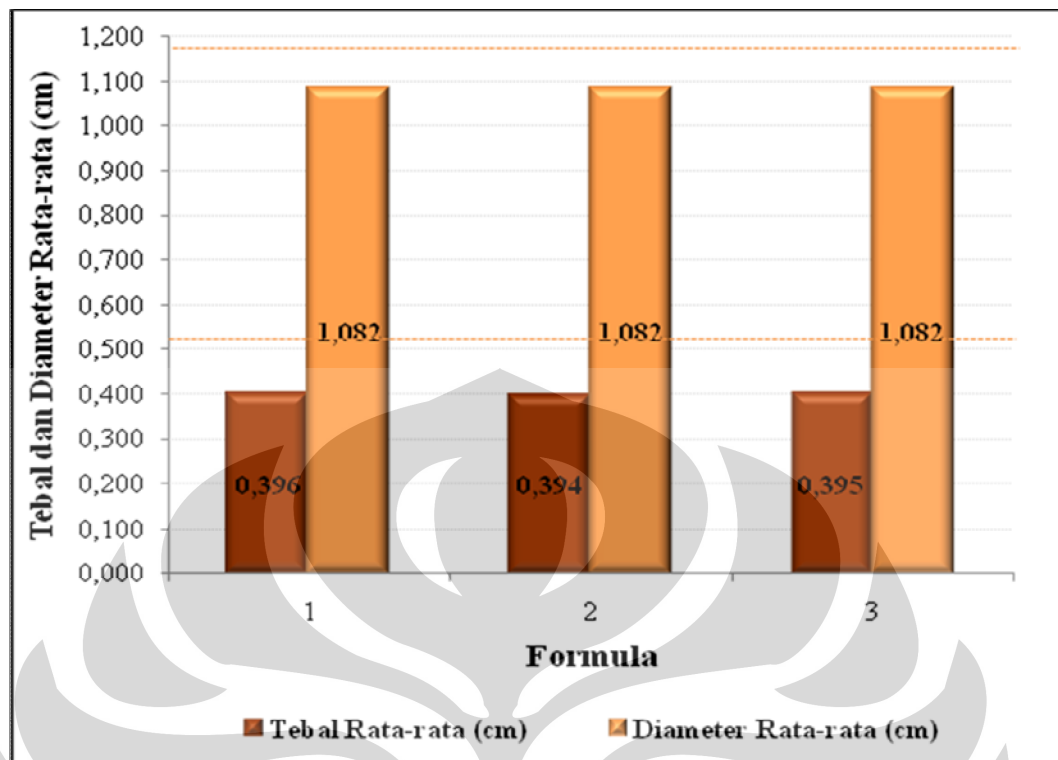
Gambar 4.8 Penyimpangan Bobot Tiap Tablet terhadap Bobot Rata – rata pada Formula 1



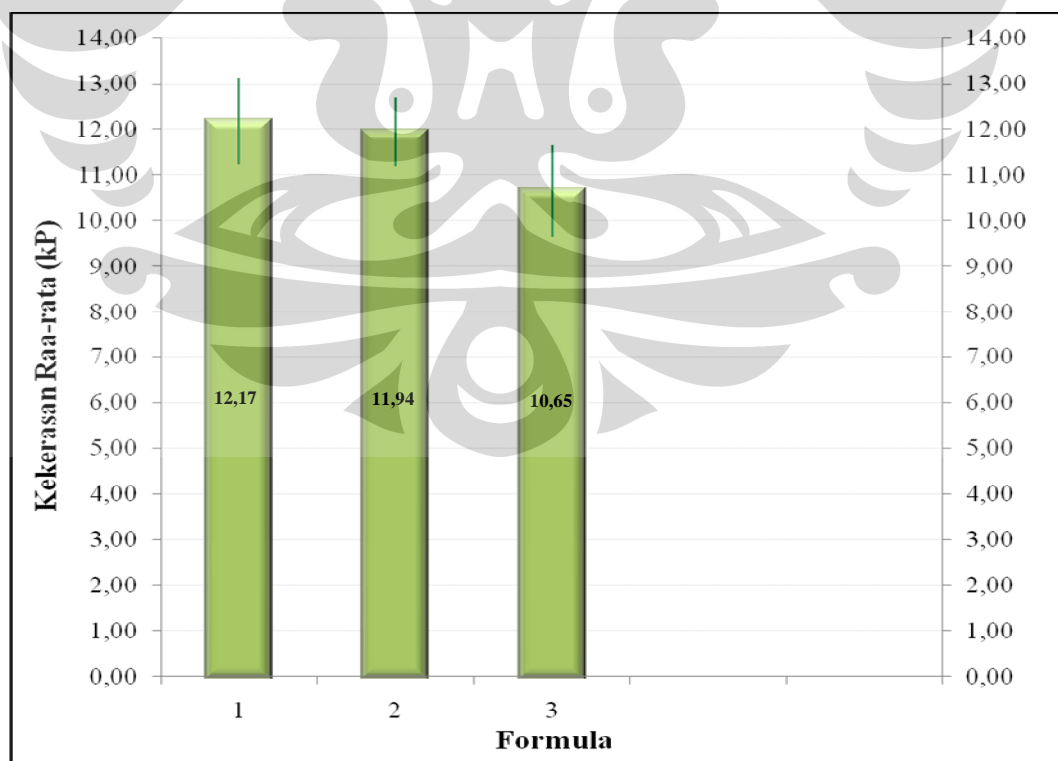
Gambar 4.9 Penyimpangan Bobot Tiap Tablet terhadap Bobot Rata – rata pada Formula 2



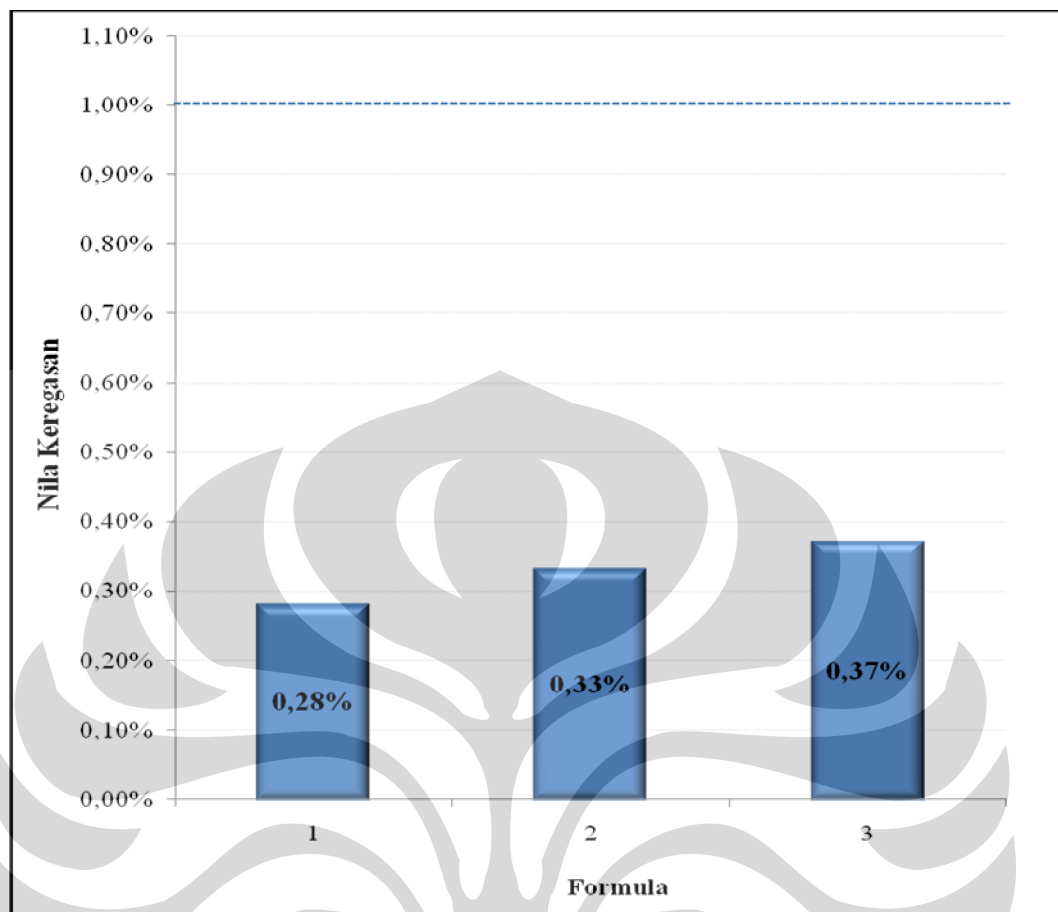
Gambar 4.10 Penyimpangan Bobot Tiap Tablet terhadap Bobot Rata – rata pada Formula 3



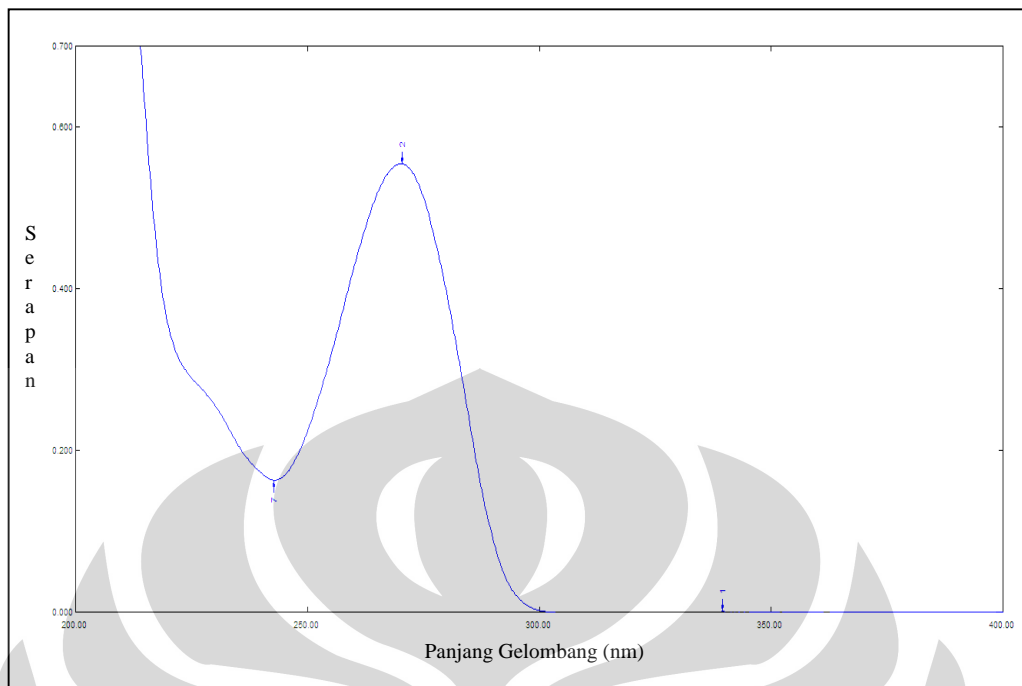
Gambar 4.11 Evaluasi Keseragaman Ukuran Tablet



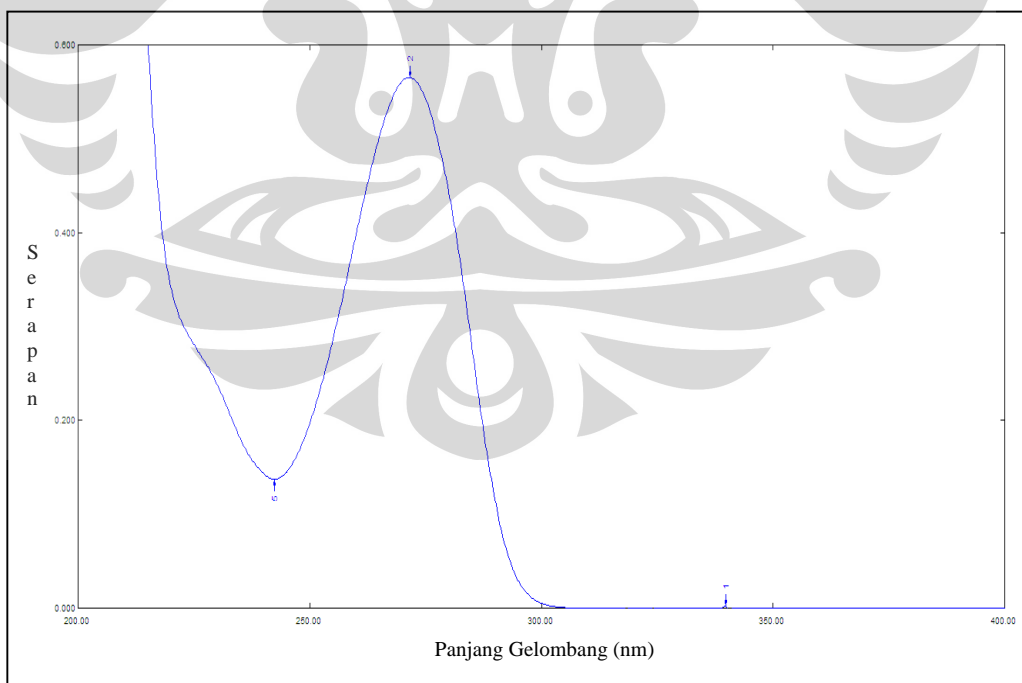
Gambar 4.12 Evaluasi Kekerasan Tablet



Gambar 4.13 Evaluasi Keregasan Tablet

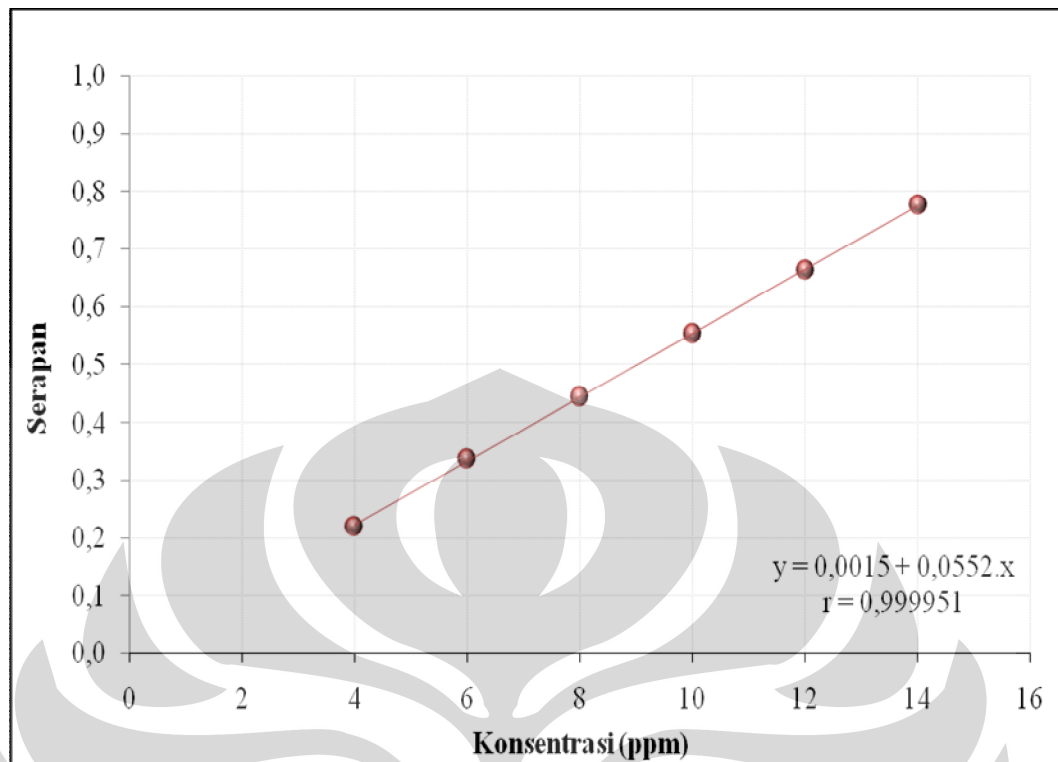


Gambar 4.14 Spektrum Serapan Teofilin 10,14 ppm dalam Medium Dapar Klorida pH 1,2 pada Panjang Gelombang 270,40 nm dengan Spektrofotometer Uv – visibel

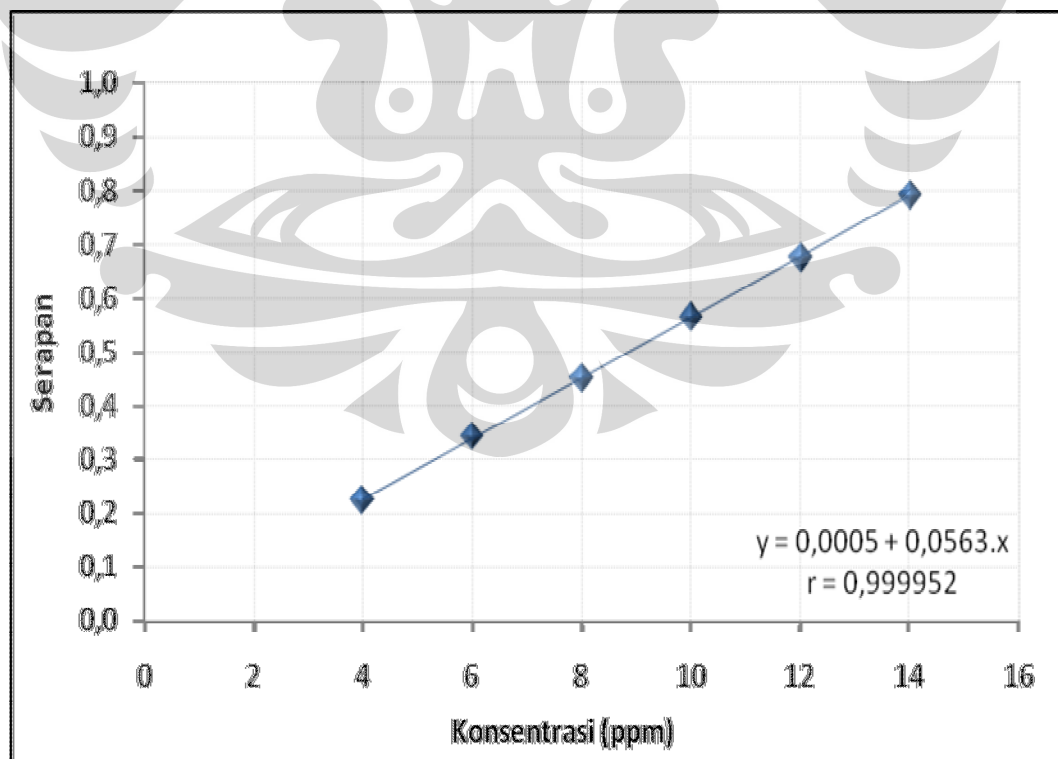


Gambar 4.15 Spektrum Serapan Teofilin 10,02 ppm dalam Medium Dapar Fosfat pH 7,2 pada Panjang Gelombang 271,60 nm dengan Spektrofotometer Uv-visibel

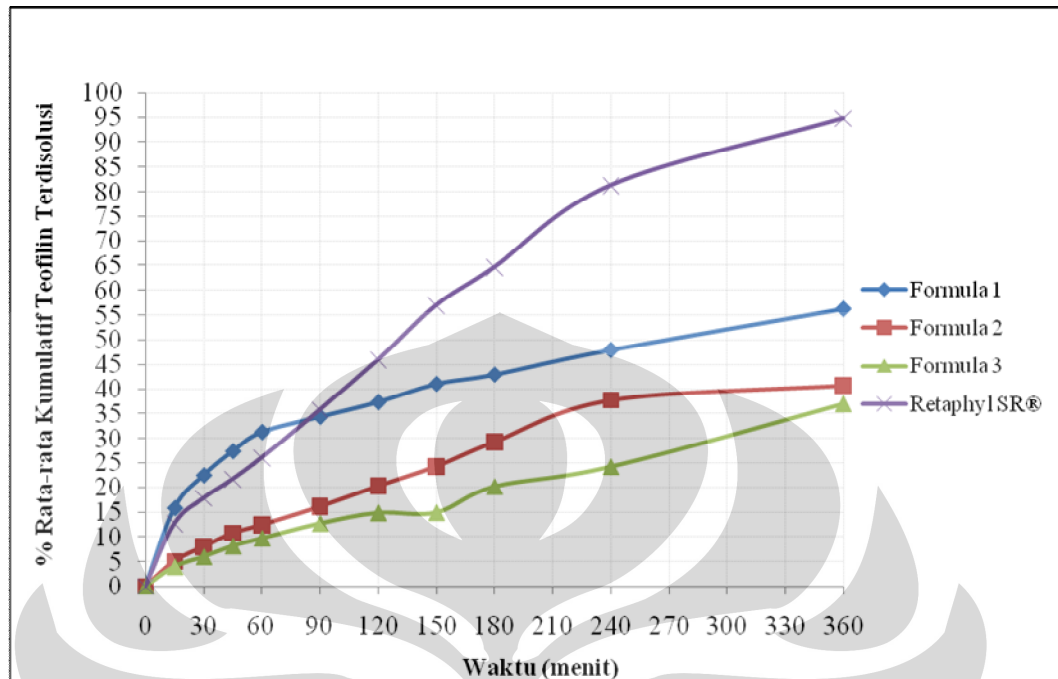




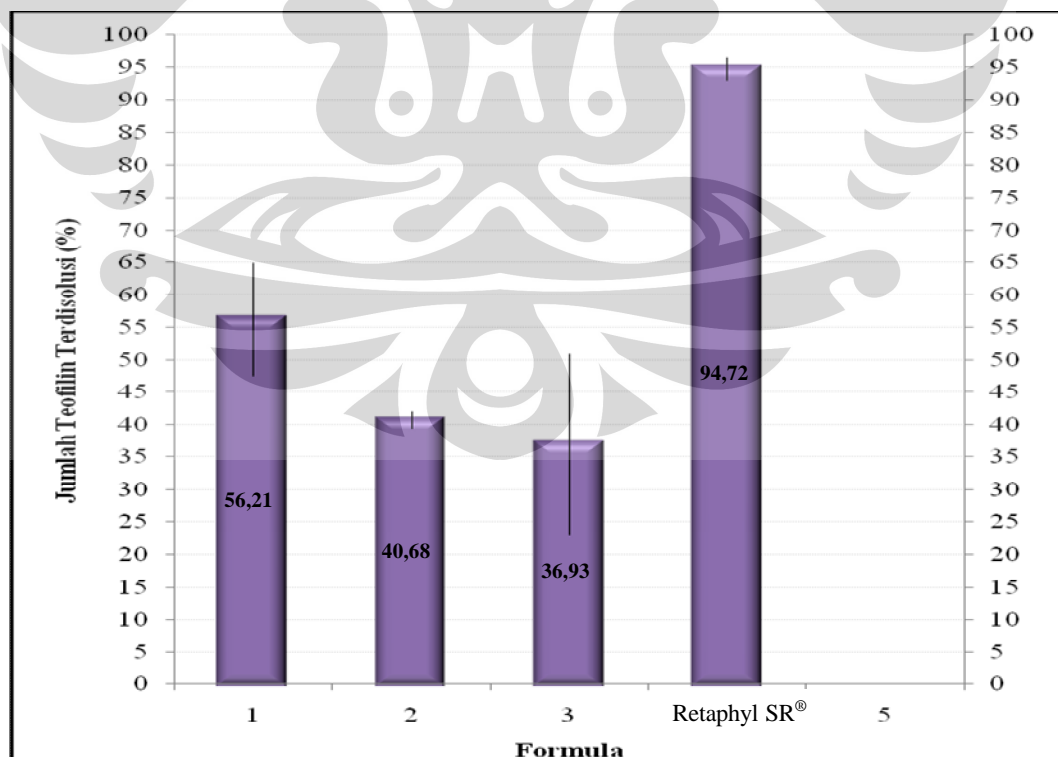
Gambar 4.16 Kurva Kalibrasi Teofilin dalam Medium Dapar Klorida pH 1,2



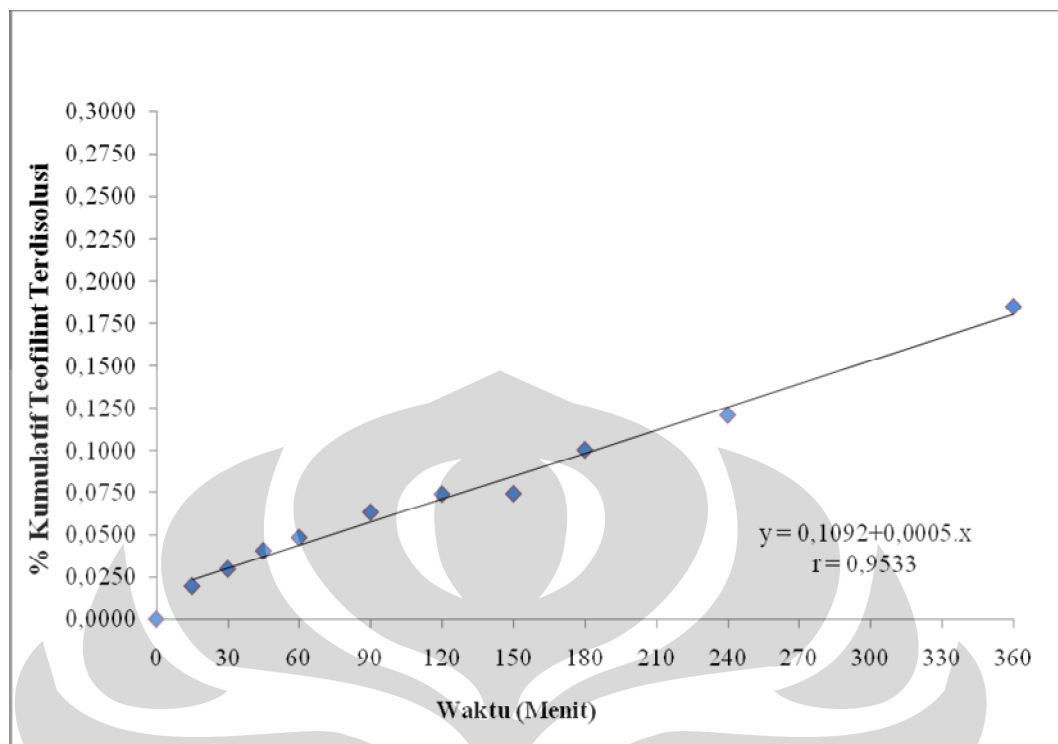
Gambar 4.17 Kurva Kalibrasi Teofilin dalam Medium Dapar Fosfat pH 7,2



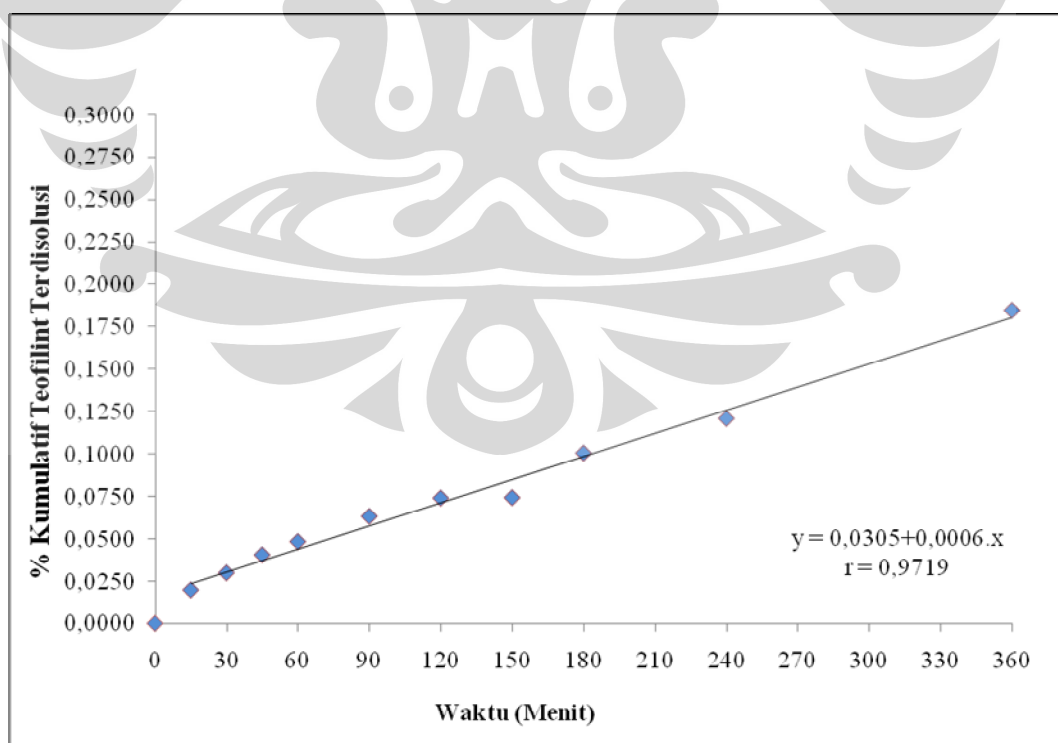
Gambar 4.18 Profil Pelepasan Tablet Teofilin



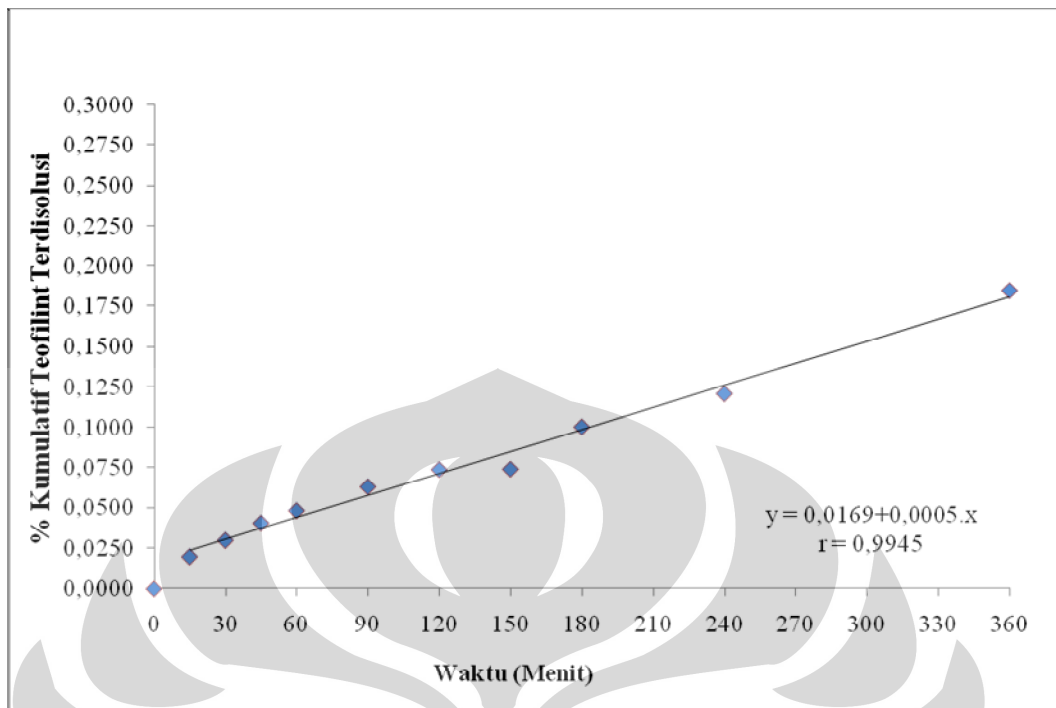
Gambar 4.19 Jumlah Teofilin Terdisolusi



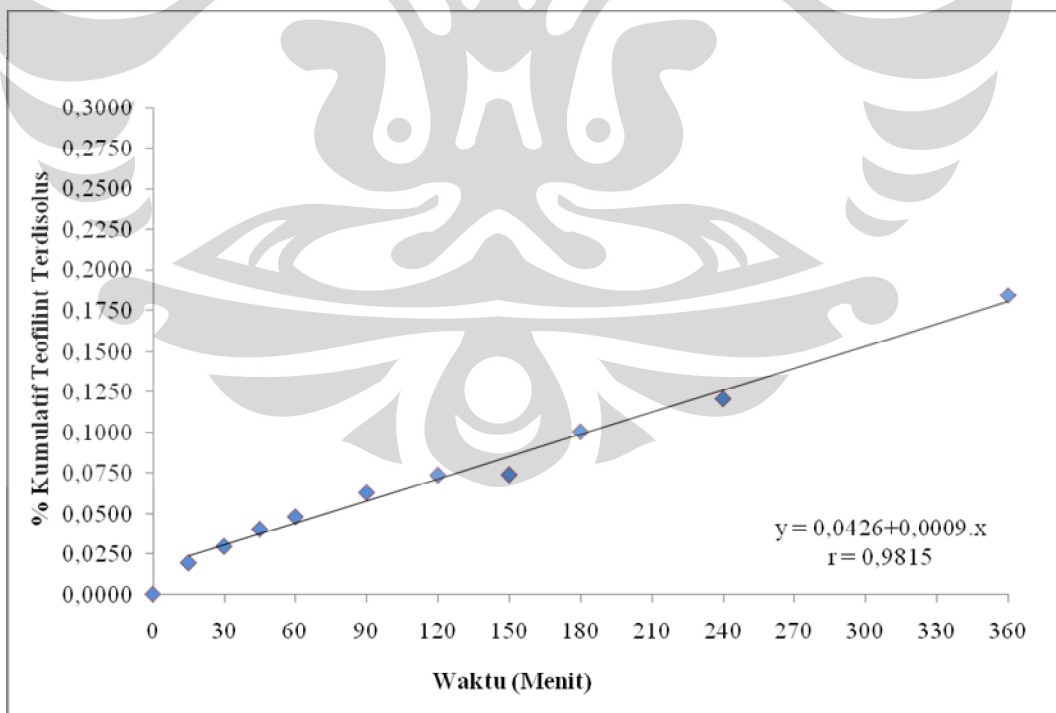
Gambar 4.20 Kinetika Pelepasan Teofilin Model Orde Nol dari Formula 1



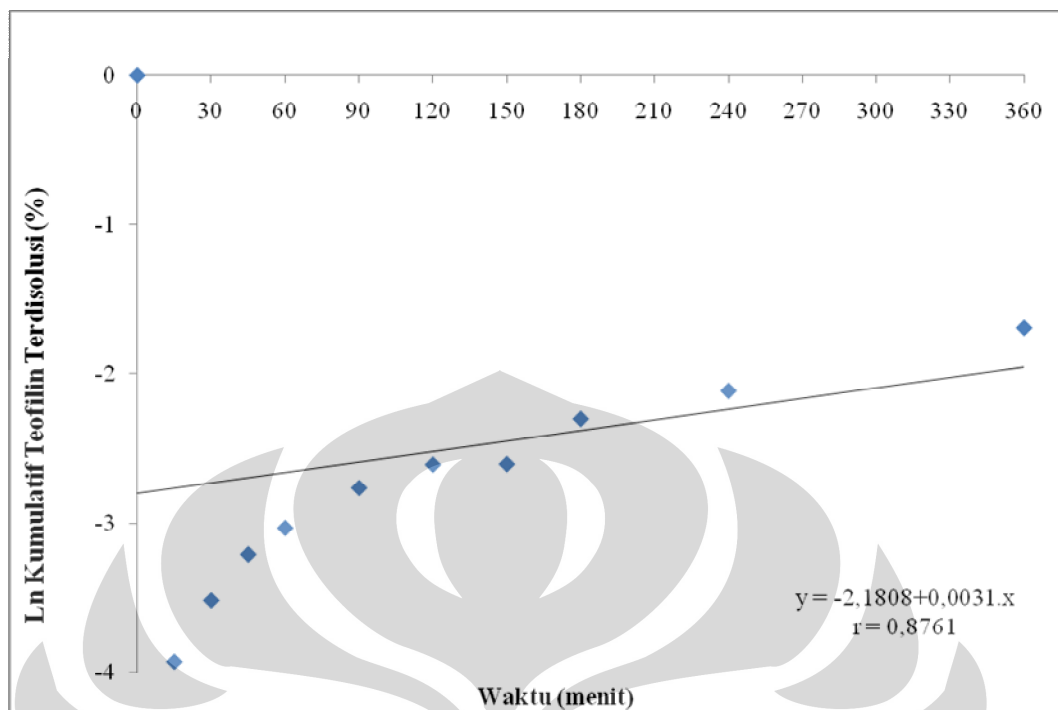
Gambar 4.21 Kinetika Pelepasan Teofilin Model Orde Nol dari Formula 2



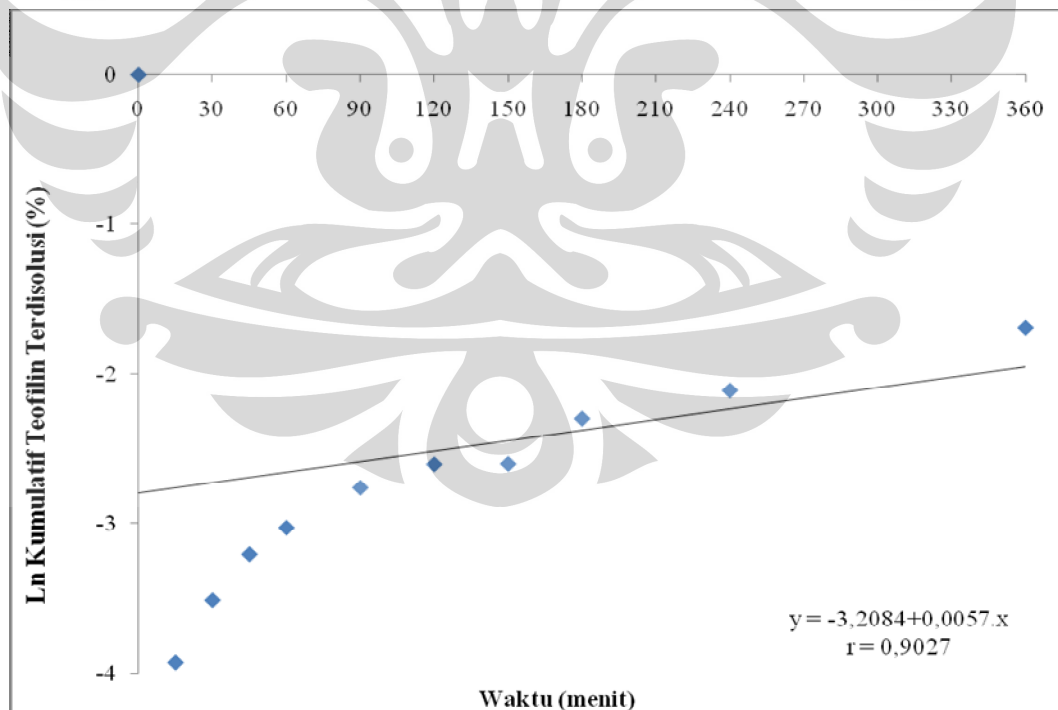
Gambar 4.22 Kinetika Pelepasan Teofilin Model Orde Nol dari Formula 3



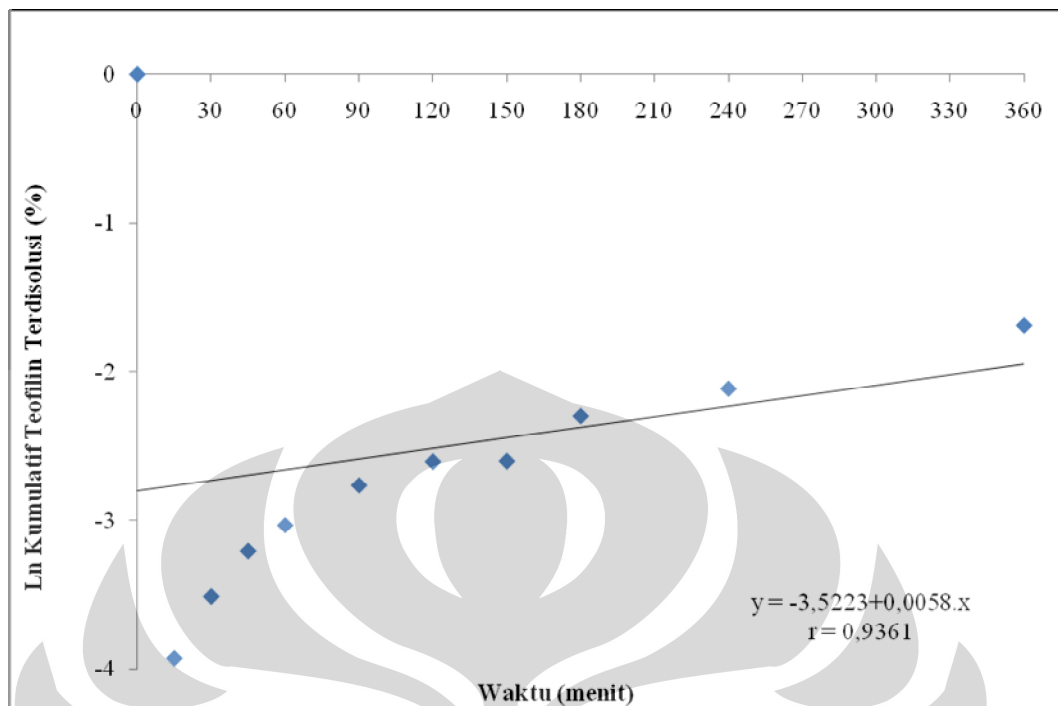
Gambar 4.23 Kinetika Pelepasan Teofilin Model Orde Nol dari Retaphyl SR<sup>®</sup>



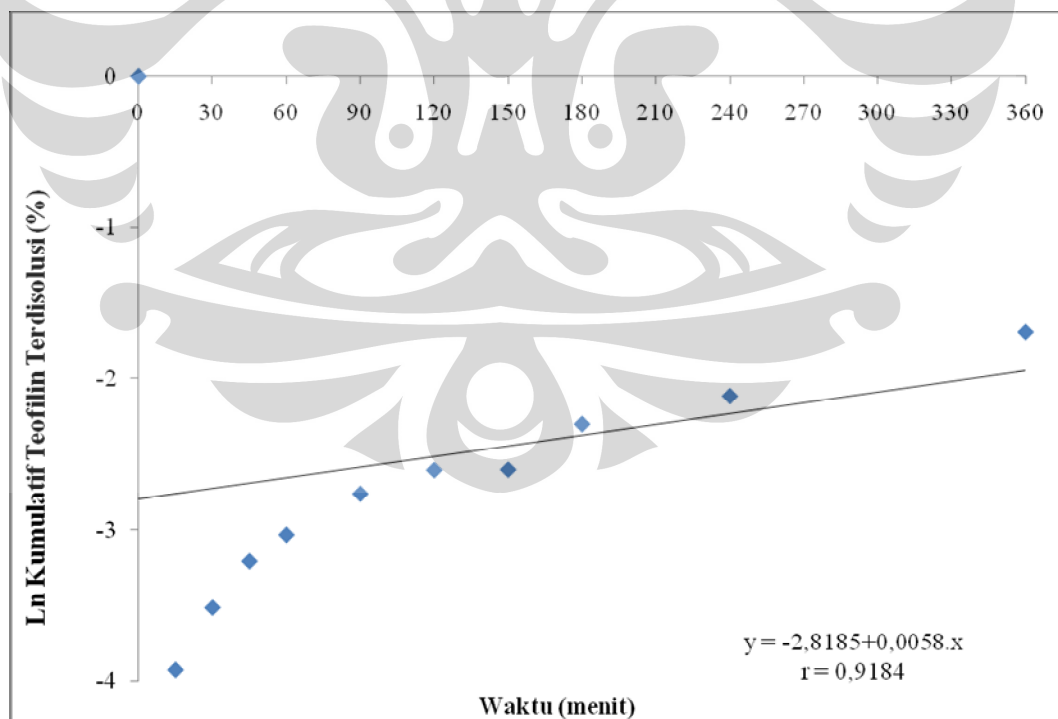
Gambar 4.24 Kinetika Pelepasan Teofilin Model Orde Satu dari Formula 1



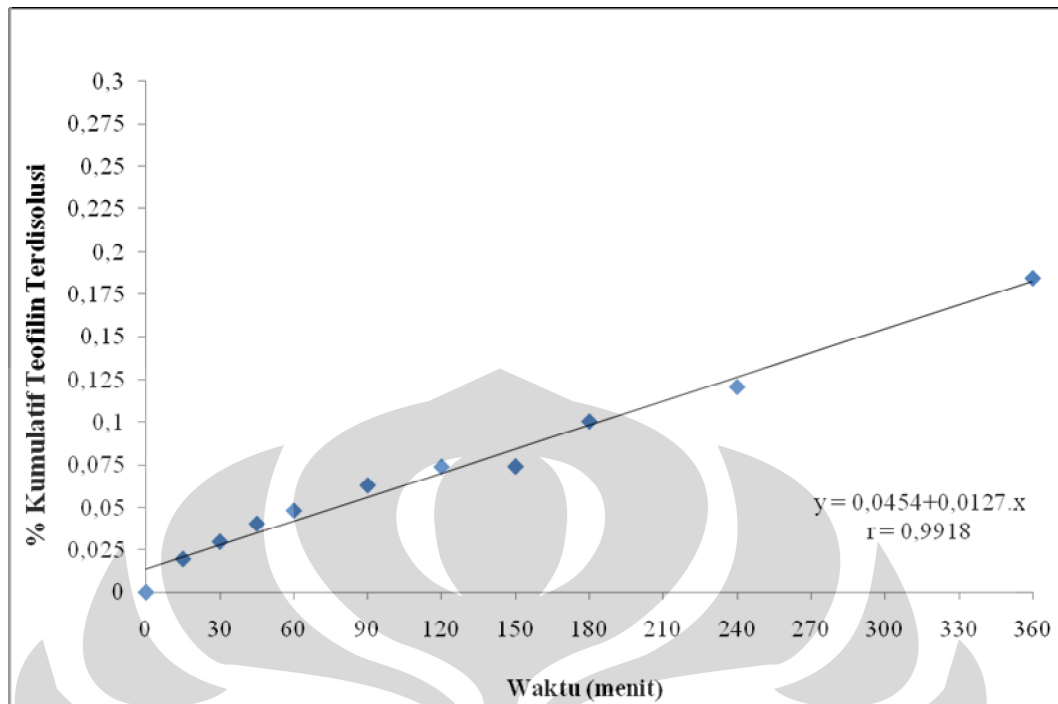
Gambar 4.25 Kinetika Pelepasan Teofilin Model Orde Satu dari Formula 2



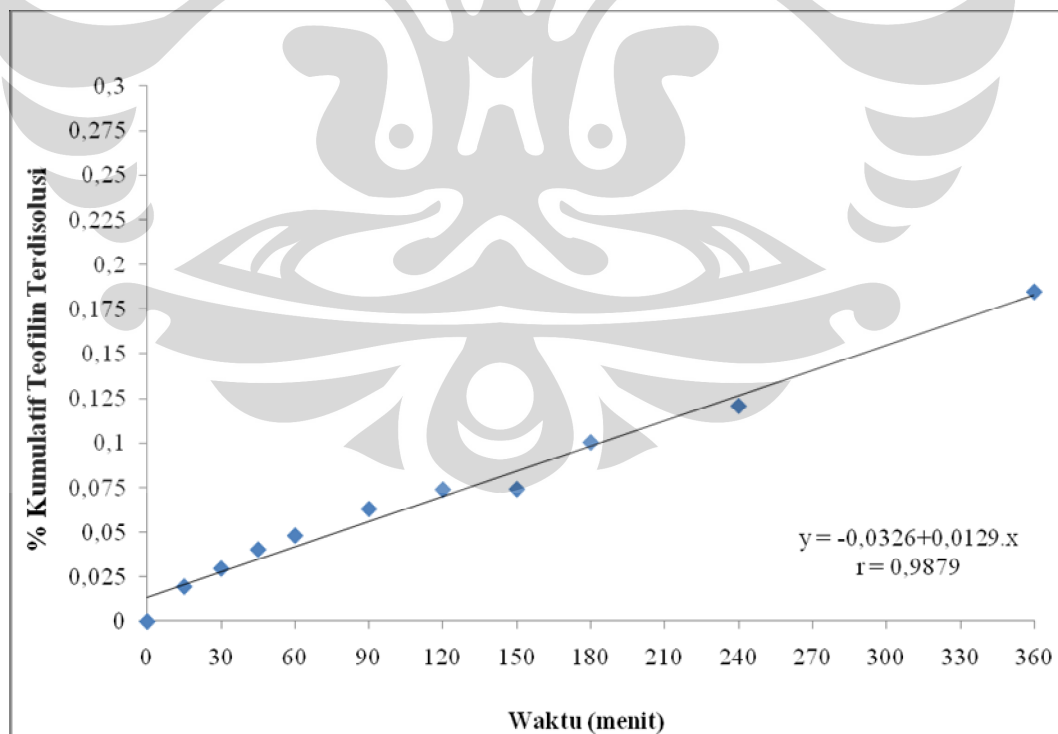
Gambar 4.26 Kinetika Pelepasan Teofilin Model Orde Satu dari Formula 3



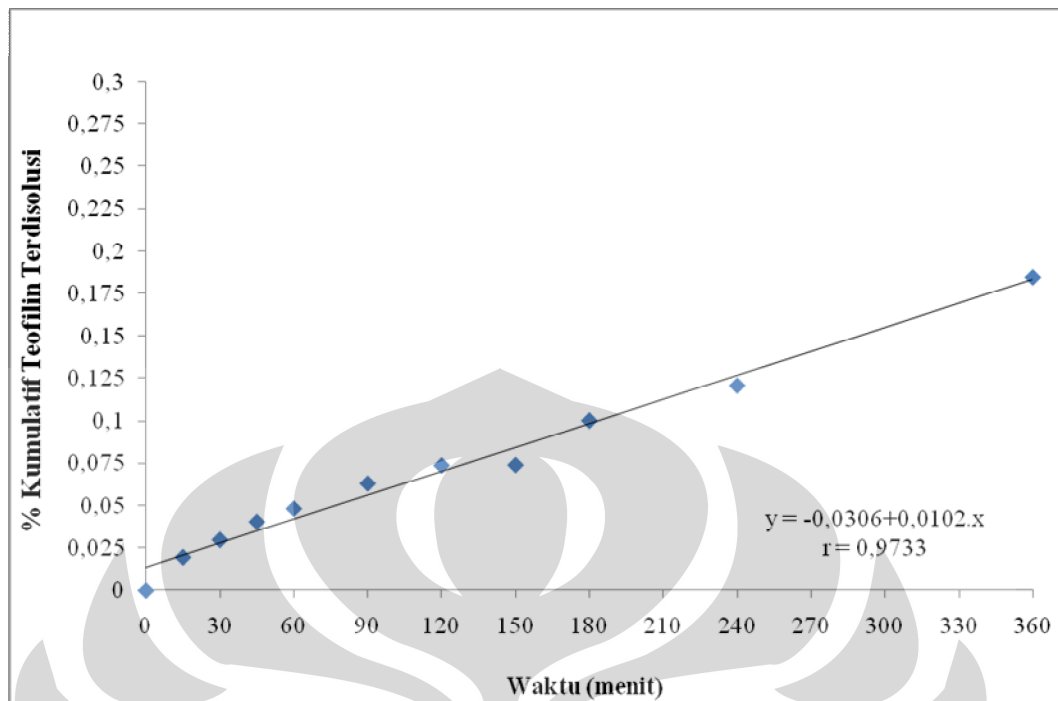
Gambar 4.27 Kinetika Pelepasan Teofilin Model Orde Satu dari Retaphyl SR<sup>®</sup>



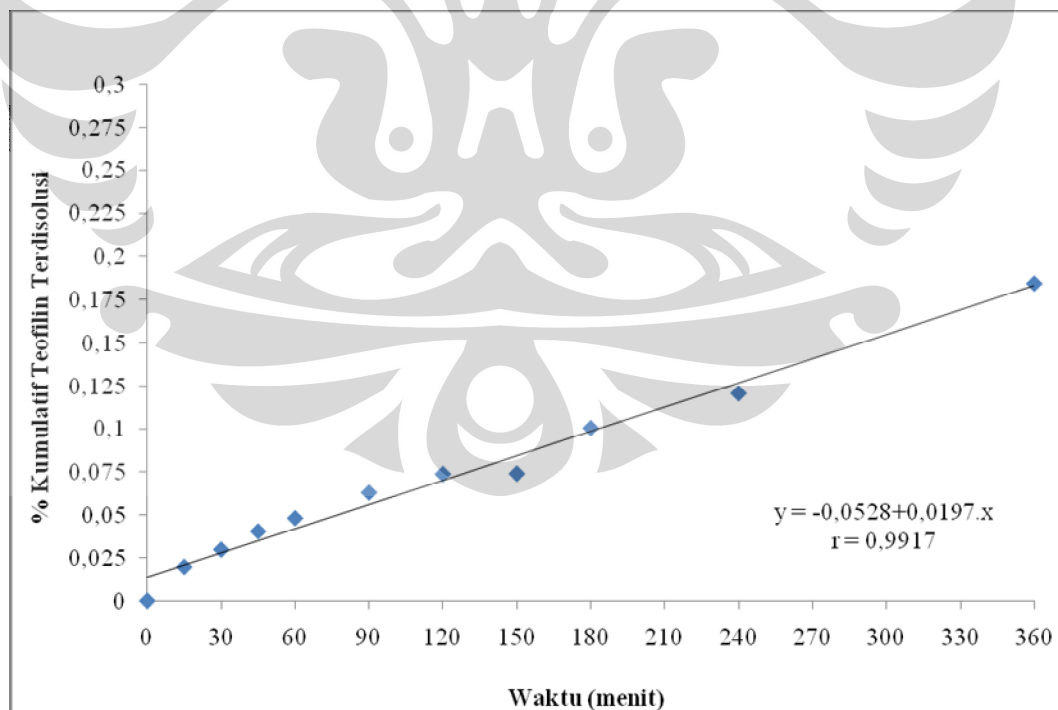
Gambar 4.28 Kinetika Pelepasan Teofilin Model Higuchi dari Formula 1



Gambar 4.29 Kinetika Pelepasan Teofilin Model Higuchi dari Formula 2

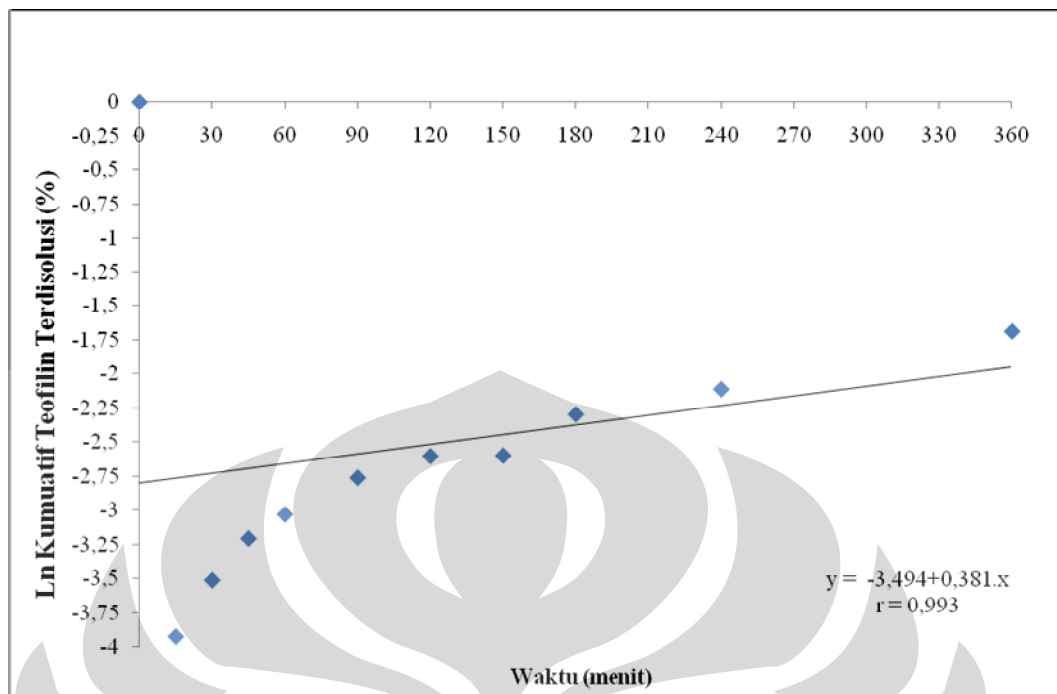


Gambar 4.30 Kinetika Pelepasan Teofilin Model Higuchi dari Formula 3

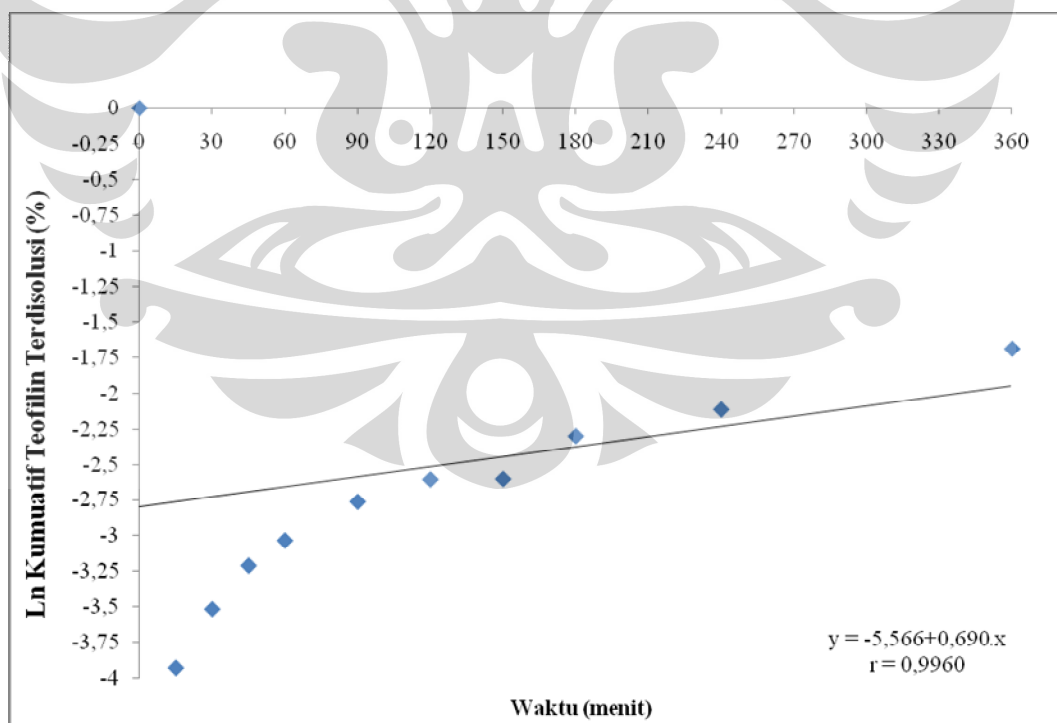


Gambar 4.31 Kinetika Pelepasan Teofilin Model Higuchi dari Retaphyl SR<sup>®</sup>

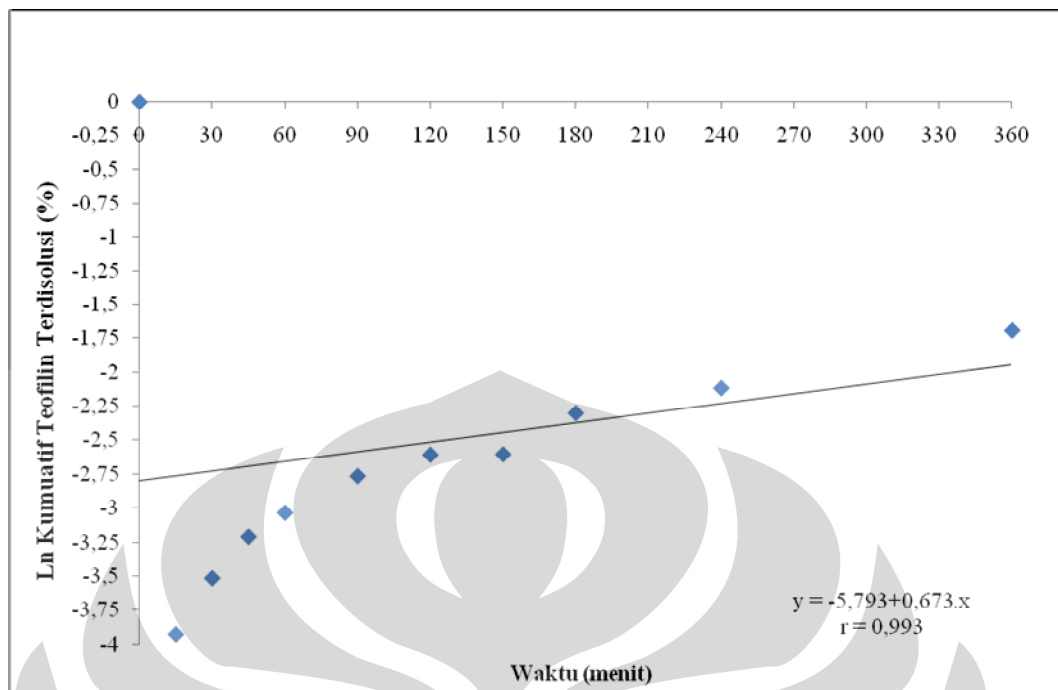




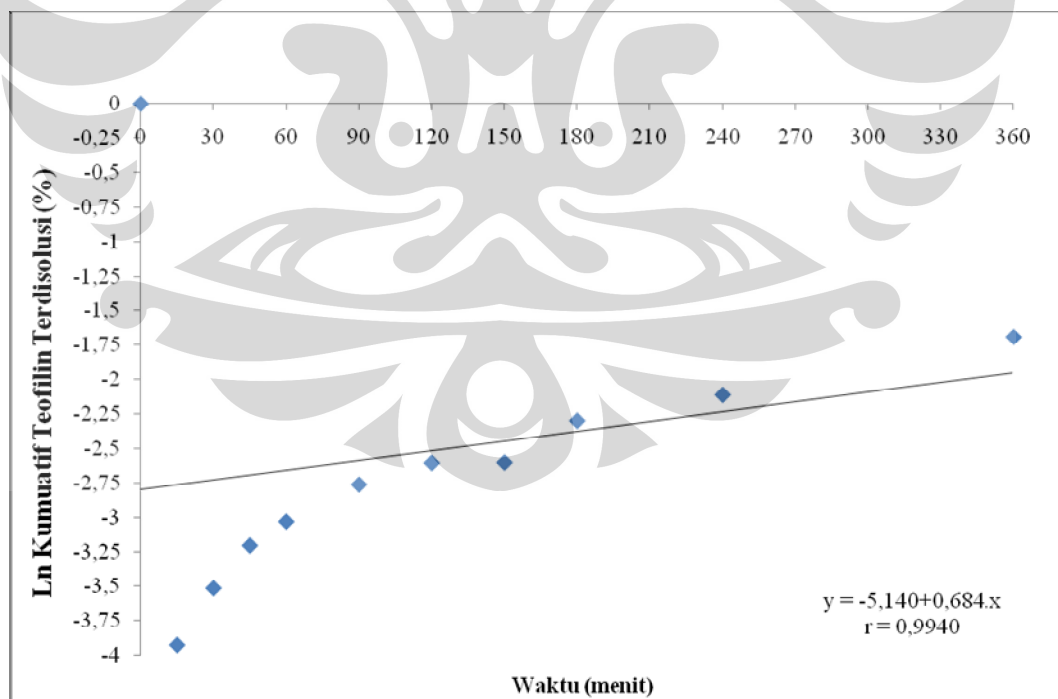
Gambar 4.32 Kinetika Pelepasan Teofilin Model Korsmeyer – Peppas dari Formula 1



Gambar 4.33 Kinetika Pelepasan Teofilin Model Korsmeyer – Peppas dari Formula 2



Gambar 4.34 Kinetika Pelepasan Teofilin Model Korsmeier – Peppas dari Formula 3



Gambar 4.35 Kinetika Pelepasan Teofilin Model Korsmeier – Peppas dari Retaphyl SR<sup>®</sup>



**Universitas Indonesia**

Tabel 4.1 Evaluasi Massa Granul

Parameter	Formula 1	Formula 2	Formula 3
Sudut Reposa (°)	28,0	30,96	28,81
Rasio <i>Hausner</i>	0,90	0,92	0,95
Indeks Kompresibilitas (%)	10,0	8,33	5,0
Laju Alir (gram/detik)	4,20	3,51	3,21
Kadar Air (%)	3,50	4,66	4,99

Tabel 4.2 Evaluasi Tablet

No.	Parameter uji	Hasil		
		Formula 1	Formula 2	Formula 3
1	Penampilan:			
	Bentuk	bulat datar	bulat datar	bulat datar
	Warna	putih	putih	putih
	Permukaan	Licin	licin	licin
2	Keseragaman Bobot	399,40 ± 1,23	399,10 ± 1,48	396,80 ± 1,61
3	Keseragaman Ukuran			
	Diameter (cm)	1,082	1,082	1,082
	Tebal (cm)	0,396 ± 0,001	0,394 ± 0,002	0,395 ± 0,002
4	Kekerasan (kP)	12,17 ± 0,95	11,94 ± 0,75	10,65 ± 1,01
5	Keregasan (%)	0,28	0,33	0,37

Tabel 4.3 Uji Pelepasan Teofilin dalam Medium Dapar Klorida pH 1,2 dan Dapar Fosfat pH 7,2

Medium	Waktu (menit)	Jumlah Teofilin Terdisolusi (%)			
		Formula 1	Formula 2	Formula 3	Retaphyl®
Dapar Klorida pH 1,2	0	0	0	0	0
	15	15,73 ± 3,41	5,06 ± 0,31	3,95 ± 0,23	12,64 ± 2,21
	30	22,39 ± 5,50	7,98 ± 0,29	5,96 ± 0,24	17,73 ± 2,23
	45	27,33 ± 6,03	10,70 ± 0,22	8,10 ± 0,68	21,61 ± 2,57
	60	31,22 ± 4,38	12,38 ± 1,33	9,65 ± 0,41	26,01 ± 2,66
	90	34,32 ± 6,26	16,04 ± 0,23	12,63 ± 0,46	35,70 ± 1,57
	120	37,26 ± 8,66	20,23 ± 0,70	14,80 ± 1,87	45,90 ± 3,46
Dapar Fosfat pH 7,2	150	40,95 ± 9,05	24,26 ± 0,77	14,85 ± 8,24	56,94 ± 3,34
	180	42,86 ± 9,14	29,25 ± 1,70	20,10 ± 9,57	64,58 ± 3,33
	240	47,92 ± 9,45	37,69 ± 1,28	24,17 ± 10,58	81,27 ± 6,83
	360	56,21 ± 8,64	40,68 ± 1,24	36,93 ± 14,03	94,72 ± 1,76

Tabel 4.4 Kinetika Pelepasan Teofilin

Formula	Parameter	Kinetika pelepasan obat				
		Orde Nol	Orde Satu	Higuchi	Korsmeyer – Peppas	
1	r	0,9533	0,8761	0,9918	0,9930	Difusi (n < 0,45)
	k	0,0005	0,0031	0,0127	0,0300	
	n	-	-	-	0,3810	
2	r	0,9719	0,9027	0,9879	0,9960	Difusi dan Erosi (0,45 < n < 0,89)
	k	0,0006	0,0057	0,0129	0,0040	
	n	-	-	-	0,6900	
3	r	0,9945	0,9361	0,9733	0,9930	Difusi dan Erosi (0,45 < n < 0,89)
	k	0,0005	0,0058	0,0102	0,0030	
	n	-	-	-	0,6730	
Retaphyl®	r	0,9815	0,9184	0,9917	0,9940	Difusi dan Erosi (0,45 < n < 0,89)
	k	0,0009	0,0058	0,0197	0,0060	
	n	-	-	-	0,6840	

Keterangan:

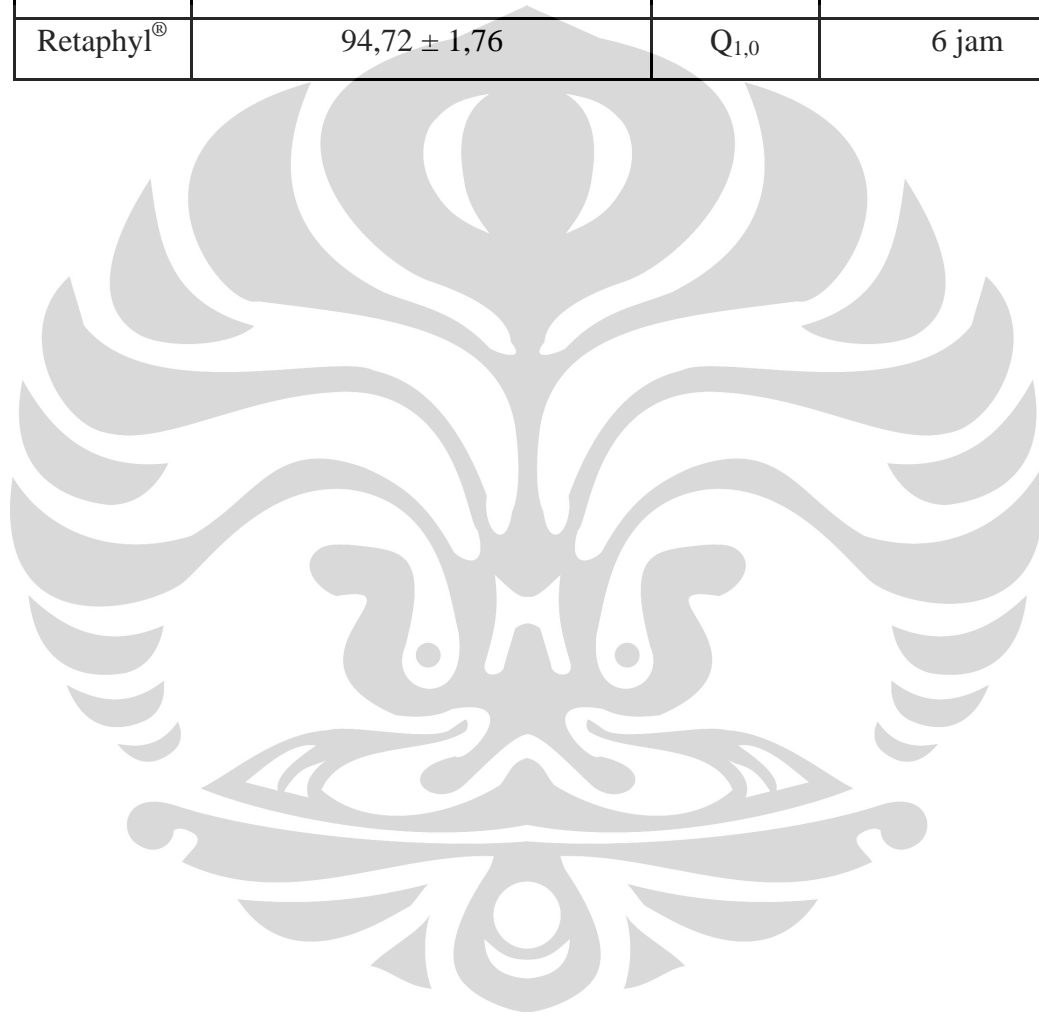
r = Regresi linier

k = Konstanta pelepasan obat

n = Nilai eksponen

Tabel 4.5 Jumlah Obat yang Terdisolusi selama 6 jam dan Interval Pemberian Obat

Formula	Jumlah obat terdisolusi selama 6 jam (%)	Nilai Q	Interval Pemberian Obat
1	56,21 ± 8,64	Q <sub>0,5</sub>	12 jam
2	40,68 ± 1,24	Q <sub>0,25</sub>	24 jam
3	36,93 ± 14,03	Q <sub>0,25</sub>	24 jam
Retaphyl <sup>®</sup>	94,72 ± 1,76	Q <sub>1,0</sub>	6 jam





Lampiran 1.  
Evaluasi Keseragaman Bobot Tablet

Tablet	Bobot Tablet (mg)		
	Formula 1	Formula 2	Formula 3
1	399	400	397
2	400	400	395
3	400	399	392
4	399	401	397
5	401	398	397
6	401	400	397
7	401	397	398
8	399	400	396
9	397	400	397
10	400	397	397
11	397	397	398
12	399	402	395
13	400	400	399
14	401	399	399
15	398	399	397
16	400	400	397
17	399	399	398
18	398	399	395
19	400	399	398
20	399	396	397
Total	7.988	7.982	7.936
Rata-rata	399,40	399,10	396,80
SD	1,23	1,48	1,61
KV (%)	0,31	0,37	0,41



Lampiran 2.  
Evaluasi Keseragaman Ukuran Tablet

Tablet	Ketebalan Tablet (cm)		
	Formula 1	Formula 2	Formula 3
1	0,396	0,392	0,396
2	0,398	0,396	0,398
3	0,394	0,398	0,394
4	0,396	0,394	0,396
5	0,394	0,396	0,394
6	0,396	0,396	0,396
7	0,396	0,392	0,392
8	0,394	0,392	0,394
9	0,396	0,392	0,398
10	0,394	0,390	0,394
11	0,396	0,396	0,396
12	0,394	0,390	0,394
13	0,396	0,392	0,392
14	0,398	0,396	0,398
15	0,396	0,394	0,396
16	0,394	0,392	0,394
17	0,398	0,396	0,398
18	0,396	0,394	0,396
19	0,396	0,398	0,396
20	0,394	0,392	0,394
Total	7,912	7,878	7,906
Rata-rata	0,396	0,394	0,395
SD	0,001	0,002	0,002
KV (%)	0,352	0,627	0,472
Diameter Tablet (cm)	1,082	1,082	1,082

Lampiran 3.  
Evaluasi Kekerasan Tablet

Tablet	Kekerasan Tablet (kP)		
	Formula 1	Formula 2	Formula 3
1	11,37	12,53	10,60
2	12,13	11,31	11,11
3	11,62	12,15	10,80
4	12,94	12,64	7,74
5	12,53	12,74	11,31
6	13,25	10,60	11,21
7	11,60	11,21	10,90
8	12,53	11,41	9,78
9	11,92	12,02	10,39
10	11,92	11,92	10,09
11	13,55	12,53	11,62
12	10,68	11,00	11,00
13	13,76	11,00	11,90
14	11,00	12,25	9,88
15	13,86	13,25	9,48
16	12,23	11,62	11,41
17	11,31	11,82	11,51
18	11,31	11,21	11,92
19	12,74	12,64	9,58
20	11,11	13,04	10,70
Total	243	239	213
Rata-rata	12,17	11,94	10,65
SD	0,95	0,75	1,01
KV (%)	7,82	6,32	9,47

## Lampiran 4.

Persamaan Kurva Kalibrasi Teofilin dalam Medium Dapar Klorida pH 1,2

Konsentrasi (ppm)	Serapan
4	0,220
6	0,336
8	0,443
10	0,554
12	0,662
14	0,775
$y = 0,0015 + 0,0552 \cdot x$ $r = 0,999951$	

## Lampiran 5.

Persamaan Kurva Kalibrasi Teofilin dalam Medium Dapar Fosfat pH 7,2

Konsentrasi (ppm)	Serapan
4	0,224
6	0,342
8	0,450
10	0,565
12	0,675
14	0,790
$y = 0,0005 + 0,0563 \cdot x$ $r = 0,999952$	

## Lampiran 6.

## Rumus Perhitungan Pelepasan Teofilin dari Tablet Lepas Terkendali

Jumlah pelepasan teofilin dari lepas terkendali (mg):

$$\text{menit ke } -15 = \frac{(Y_{15} - a) \times fp \times M}{b \times 1000}$$

$$\text{menit ke } -30 = \frac{(Y_{30} - a) \times fp \times M}{b \times 1000} + \frac{(Y_{15} - a) \times fp \times S}{b \times 1000}$$

$$\text{menit ke } -45 = \frac{(Y_{45} - a) \times fp \times M}{b \times 1000} + \frac{(Y_{30} - a) \times fp \times S}{b \times 1000} + \frac{(Y_{15} - a) \times fp \times S}{b \times 1000}$$

$$\text{menit ke } -480 = \frac{(Y_{480} - a) \times fp \times M}{b \times 1000} + \dots + \frac{(Y_{15} - a) \times fp \times S}{b \times 1000}$$

Keterangan:

Y = Serapan teofilin

Yz = Serapan teofilin pada jam ke-

fp = Faktor pengenceran

M = Volume medium yang digunakan


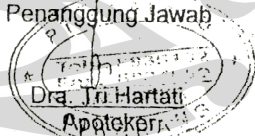
S = Volume pengambilan sampel

a = Intersep


b = Slope

## Lampiran 7.

## Sertifikat Analisis Teofilin

HASIL PEMERIKSAAN		PT.BRATACO
Nama Bahan	: Theophyllin	
Batch	: J 0744/10 (201002028)	
Ex	: Jilin Shulan	
E.D	: 01-2014	
Grade	: farma	
=====		
<i>Annis pemeriksaan</i>	<i>Persyaratan FI IV</i>	<i>Hasil</i>
Pemerian	Serbuk hablur putih, tidak berbau, rasa pahit, stabil di udara	sesuai
Kelarutan	Sukar larut dalam air, mudah larut dalam air panas, mudah larut dalam larutan alkali hidroksida dan dalam ammonium hidroksida, agak sukar larut dalam etanol, kloroform dan eter	sesuai
Identifikasi	Menurut cara identifikasi pada F.I ed. III	sesuai
Keasaman mL	Larutkan 250 mg dalam 75 ml air, tambahkan 11ts <i>merah metil LP, diperlukan tidak lebih dari 1,0 ml natrium hidroksida 0,02 N untuk mengubah warna merah menjadi kuning</i>	0.06
Jarak lebur	270-274 <sup>0</sup> C	272.0
Susut pengeringan	Hidrat antara 7,5% dan 9,5% Anhidrat tidak lebih 0,5%	0.4%
Kadar	97,0% - 102,0%	99.33%
=====		
Kesimpulan : <i>Memenuhi syarat</i>		
Pemeriksa	Cikarang, 14 - 09 - 2010	
	Penanggung Jawab	
Taiyang Suhartono		
Analisis	Dra. Iri Hartati	
	Apoteker	
	SIK 3836/B	
<p>HEMATI SERVICE BRATACO SERVICE</p> <p>Jl. Galena Barat No. 70, Bekasi Pusat 40150 Telp. (021) 8427733 (domestik) Fax. (021) 8527234 E-mail: brataco@hemati.com</p> <p>Jl. Gunung Besar Utara 5, Jakarta 11180 Telp. (021) 6200333 (domestik) Fax. (021) 6292430</p> <p>Jl. Bendungan Dua Blok 1/2/26-5, Jakarta Barat 10710 Telp. (021) 4582692/451 Fax. (021) 4532615</p> <p>Jl. Kebonkuning No. 3, Bandung 40132 Telp. (022) 6033900 Fax. (022) 6033920</p> <p>Jl. Jendral Sudirman 707, Bandung Telp. (022) 2591227/2203000/305 Fax. (022) 2203010</p> <p>Jl. Bagan Kencana No. 29 Telp. (021) 8145572/8145599 Fax. (021) 8145590</p> <p>Jl. Pajajaran No. 45, Bogor Telp. (0261) 8111111/8111111 Fax. (0261) 8111110</p> <p>Jl. Jati No. 80, Surabaya Telp. (031) 8111111/8111111 Fax. (031) 8111110</p> <p>Jl. Hander 83/8399, Jember Telp. (031) 8111111/8111111 Fax. (031) 8111110</p> <p>TABERANVAJ, Jember (031) 8111111/8111111 Fax. (031) 8111110</p> <p>Dip. Hantaran/pt. Brataco, di. dan. Ings. dan. Ings. dan. Ings.</p>		

Lampiran 8.  
Sertifikat Analisis HPMC

 **Certificate of Analysis**  
The Dow Chemical Company

COPY ARCHIVE  
DOW CHEMICAL PACIFIC LIMITED  
PORT OF JAKARTA TANJUNG PRIOK  
JAKARTA

JR SSS0S15091      INDONESIA

Cust P.O : 040/05/40150729      Divy Note: 24429740 10  
Material : METHOCEL<sup>+</sup> J12M 5      Spec : 0053976-S  
            Hydroxypropyl Methylcellulose  
Cust Mtl :  
Ship from : DOW EUROPE GMBH      STADE      03 GERMANY

It is hereby certified, that the material indicated above has been inspected and tested in accordance with the testing parameters set forth in the product specification and, unless agreed otherwise, conform in all respects to the specification relevant there to.


Feature	Units	Results	Limits	
		WH261907C1	Minimum	Maximum
Methoxyl DOWM 100755	%	18,6	16,5	20,0
Hydroxypropoxyl DOWM 101662	%	24,9	23,0	32,0
Viscosity, 2% in water DOWM 101662	cPs	12,548	10,000	16,500
Moisture as packaged DOWM 100667	%	3,6	---	7,0
Sodium Chloride DOWM 100187	%	6,6	---	9,0
Particle Size, thru 40 U.S. Std Sieve DOWM 100669	%	99	---	99

Julie Wright  
Quality Systems Specialist, METHOCEL<sup>+</sup>, ETHOCEL<sup>+</sup> AND FORTEFIBER<sup>+</sup>

For inquiries please contact Customer Service or local sales.  
English : 800-232-2436      French : 800-565-1255

• Trademark of The Dow Chemical Company

Lampiran 9.  
Sertifikat Analisis Xanthan Gum

 <p>CP Kelco U.S., Inc. 1000 Parkwood Circle, Suite 1000 Atlanta, GA, USA 30339 1-800-535-2687</p>																																																					
<b>CERTIFICATE OF ANALYSIS</b>																																																					
<b>Ship to:</b> 	<b>Date:</b> February 08, 2010 <b>Order Number:</b> 787114 <b>Shipped From:</b> CP KELCO US, SAN DIEGO, CA <b>Customer Order:</b> 460000088-1st <b>Customer Code:</b> <b>Delivery:</b> 80792508 <b>Date Shipped:</b> January 28, 2010 <b>Bill Of Lading:</b> PC*EMCU3663928 SEAL UL-1584638 <b>Packaging:</b> <b>Pluk Quantity:</b> 4.025.00 Kilogram																																																				
<b>Sold to:(If different from Ship to)</b>																																																					
<b>Product Name:</b> KELTROL ✓ <b>Product Description:</b> XANTHAN GUM <b>Material Number:</b> 10040281	<b>Manufacturing Date:</b> Jan 04, 2010 <b>Re-evaluation Date:</b> Jan 02, 2013 <b>Lot:</b> 0A0040H ✓																																																				
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Characteristic</th> <th>Test Result</th> <th>Specification</th> <th>Test Method</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Particle Size, % thru 60 mesh (250 µm)</td> <td>100</td> <td>Not less than 100</td> <td>KTM004</td> </tr> <tr> <td>Particle Size, % thru 80 mesh (180 µm)</td> <td>100</td> <td>Not less than 95</td> <td>KTM004</td> </tr> <tr> <td>Loss on Drying, %</td> <td>11</td> <td>6 - 14</td> <td>KTM003</td> </tr> <tr> <td>Powder Color, %</td> <td>82</td> <td>Not less than 77</td> <td>KTM006</td> </tr> <tr> <td>Viscosity (1% KCl solution), cP</td> <td>1355</td> <td>1200 - 1600</td> <td>KTM017</td> </tr> <tr> <td>pH (1% Solution)</td> <td>7,2</td> <td>For Information Only</td> <td>KTM005</td> </tr> <tr> <td>pH (0.25% solution, STW)</td> <td>7,2</td> <td>For Information Only</td> <td>KTM005</td> </tr> <tr> <td>Isopropyl Alcohol, ppm (NMT 500 for EC)</td> <td>263</td> <td>Not more than 750</td> <td>KTM320</td> </tr> <tr> <td>Bacteria (Viable Mesophilic), cfu/g</td> <td>&lt; 100</td> <td>Not more than 2000</td> <td>KTM800</td> </tr> <tr> <td>Yeast, cfu/g</td> <td>&lt; 50</td> <td>Not more than 100</td> <td>KTM803</td> </tr> <tr> <td>Mold, cfu/g</td> <td>&lt; 50</td> <td>Not more than 100</td> <td>KTM803</td> </tr> <tr> <td>Coliform</td> <td>Negative</td> <td>Negative by MPN</td> <td>KTM801</td> </tr> </tbody> </table>	Characteristic	Test Result	Specification	Test Method	Particle Size, % thru 60 mesh (250 µm)	100	Not less than 100	KTM004	Particle Size, % thru 80 mesh (180 µm)	100	Not less than 95	KTM004	Loss on Drying, %	11	6 - 14	KTM003	Powder Color, %	82	Not less than 77	KTM006	Viscosity (1% KCl solution), cP	1355	1200 - 1600	KTM017	pH (1% Solution)	7,2	For Information Only	KTM005	pH (0.25% solution, STW)	7,2	For Information Only	KTM005	Isopropyl Alcohol, ppm (NMT 500 for EC)	263	Not more than 750	KTM320	Bacteria (Viable Mesophilic), cfu/g	< 100	Not more than 2000	KTM800	Yeast, cfu/g	< 50	Not more than 100	KTM803	Mold, cfu/g	< 50	Not more than 100	KTM803	Coliform	Negative	Negative by MPN	KTM801	
Characteristic	Test Result	Specification	Test Method																																																		
Particle Size, % thru 60 mesh (250 µm)	100	Not less than 100	KTM004																																																		
Particle Size, % thru 80 mesh (180 µm)	100	Not less than 95	KTM004																																																		
Loss on Drying, %	11	6 - 14	KTM003																																																		
Powder Color, %	82	Not less than 77	KTM006																																																		
Viscosity (1% KCl solution), cP	1355	1200 - 1600	KTM017																																																		
pH (1% Solution)	7,2	For Information Only	KTM005																																																		
pH (0.25% solution, STW)	7,2	For Information Only	KTM005																																																		
Isopropyl Alcohol, ppm (NMT 500 for EC)	263	Not more than 750	KTM320																																																		
Bacteria (Viable Mesophilic), cfu/g	< 100	Not more than 2000	KTM800																																																		
Yeast, cfu/g	< 50	Not more than 100	KTM803																																																		
Mold, cfu/g	< 50	Not more than 100	KTM803																																																		
Coliform	Negative	Negative by MPN	KTM801																																																		
<p>The Company guarantees that, at the time of shipment, the lot of product meets specification # 100-X and conforms to the requirement of the current edition of the Food Chemical Codex (FCC) and defined in the current EC Directives. Where a guaranteed parameter has been tested on this lot, the result is shown below.</p>																																																					
<b>E. coli</b> <b>Salmonella spp.</b>	<b>Absent</b> <b>Absent</b>	<b>Absent in 25g</b> <b>Absent in 25g</b>	<b>KTM802</b> <b>KTM804</b>																																																		
<b>Signature:</b> DEANNA ROBERTS - QA MANAGER		<b>Material was produced in:</b> HAMMOND, INDIANA UNITED STATES																																																			