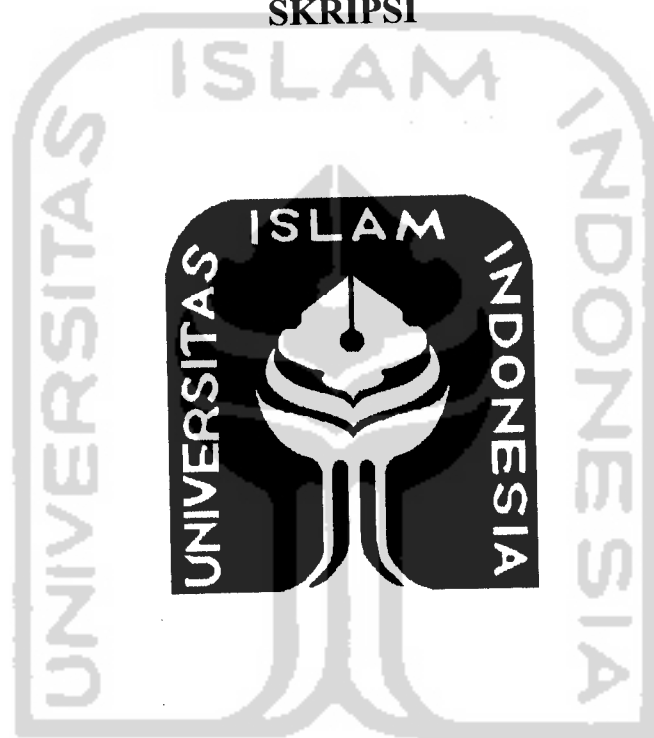


**PELEPASAN TEOFILIN DARI TABLET LEPAS LAMBAT
DENGAN PENAMBAHAN *CARBOXYMETHYLCELLULOSUM*
(CMC) SEBAGAI MATRIKS EKSTRAGRANULAR**

SKRIPSI



Oleh:

ENUNG NURHASANAH

00613175

**JURUSAN FARMASI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA**

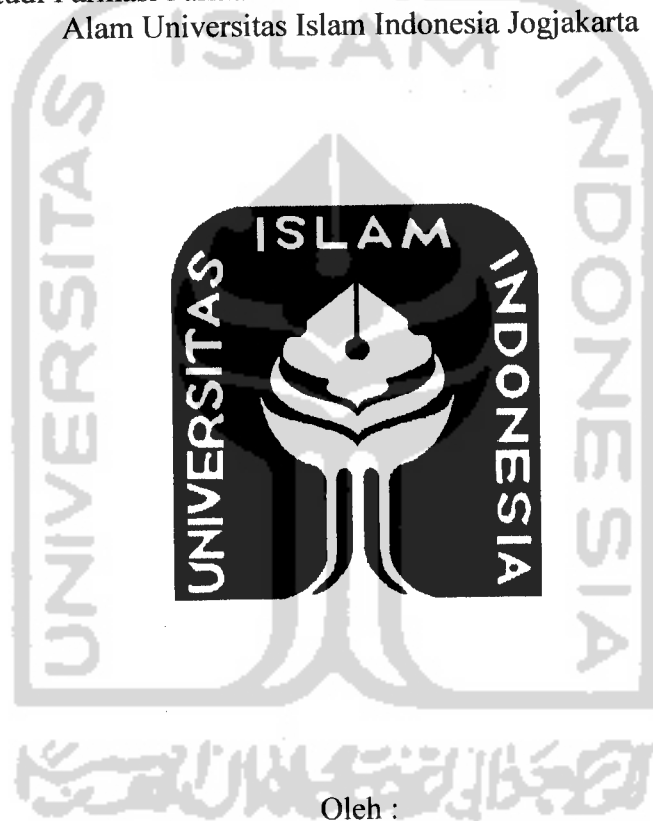
JOGJAKARTA

MEI 2004

**PELEPASAN TEOFILIN DARI TABLET LEPAS LAMBAT
DENGAN PENAMBAHAN *CARBOXYMETHYLCELLULOSUM*
(CMC) SEBAGAI MATRIKS EKSTRAGRANULAR**

SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai gelar Sarjana Sains (S.Si)
Program Studi Farmasi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan
Alam Universitas Islam Indonesia Jogjakarta



Oleh :

ENUNG NURHASANAH

00613175

JURUSAN FARMASI

FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM

UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA

JOGJAKARTA

MEI 2004

SKRIPSI

**PELEPASAN TEOFILIN DARI TABLET LEPAS LAMBAT
DENGAN PENAMBAHAN *CARBOXYMETHYLCELLULOSUM*
(CMC) SEBAGAI MATRIKS EKSTRAGRANULAR**



Pembimbing Utama,

Pembimbing Pendamping,

Dra. Mimiék Murrukmiyadi, S.U., Apt

Maryanto, S.Si., Apt



SKRIPSI

**PELEPASAN TEOFILIN DARI TABLET LEPAS LAMBAT
DENGAN PENAMBAHAN *CARBOXYMETHYLCELLULOSUM*
(CMC) SEBAGAI MATRIKS EKSTRAGRANULAR**

Oleh:

ENUNG NURHASANAH
00613175

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi
Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Universitas Islam Indonesia

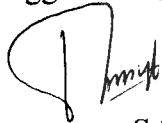
Tanggal: 5 Mei 2004

Ketua Penguji,



Dra. Mimiek Murrukmihadi, S.U., Apt

Anggota Penguji,



Maryanto, S.Si., Apt

Anggota Penguji,



Yandi Syukri, M.Si., Apt

Mengetahui
Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Universitas Islam Indonesia



Jaka Nugraha, M.Si

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa dalam skripsi ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi dan sepanjang pengetahuan saya, juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan diterbitkan dalam daftar pustaka.



Jogjakarta, 30 April 2004
Penulis

Enung Nurhasanah

HALAMAN PERSEMBAHAN

*Ketika kumohon kepada Allah kekuatan
Allah memberiku kesulitan agar aku kuat
Ketika kumohon kepada Allah kebijaksanaan
Allah memberiku masalah untuk kupecahkan
Ketika kumohon kepada Allah kesejahteraan
Allah memberi akal untuk berfikir
Ketika kumohon kepada Allah keberanian
Allah memberi kondisi bahaya untuk kuatasi
Ketika kumohon kepada Allah sebuah cinta
Allah memberiku orang-orang bermasalah untuk kutolong
Ketika kumohon kepada Allah bantuan
Allah memberiku kesempatan
Allah tak pernah memberi apa yang kuminta
Tapi aku terima apa yang kubutuhkan
Doaku terjawab sudah.....*

Kupersembahkan karya ini untuk :

Mamah dan bapak, sebagai wujud bakti dan sayangku,
Adek-adekku Eneng, aa, cici yang senantiasa memberiku kebersamaan,
Doa dan cinta. Adadan terima kasih atas motivasinya
Seluruh keluarga dan teman-teman sejati, terima kasih atas
Doa dan kebersaannya, serta almamaterku sebagai wujud pengabdianku.

KATA PENGANTAR

Bismillahirrohmanirrohim

Alhamdulillah, puji dan syukur penulis panjatkan kehadiran Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat dan hidayah-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “ Pelepasan Teofilin dari Tablet Lepas Lambat dengan Penambahan *Carboxymethylcellulosum* (CMC) sebagai Matriks Ekstragranular “. Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu persyaratan untuk mendapatkan gelar Sarjana Sains (S.Si) Program Studi Farmasi pada Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Islam Indonesia.

Dalam penyusunan skripsi ini penulis tidak lepas dari dorongan dan bantuan berbagai pihak. Untuk itu dalam kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih sebesar-besarnya kepada:

1. Ibu Dra. Mimiek Murrukmihadi, S.U, Apt., selaku dosen pembimbing utama yang telah memberikan pengarahan, bimbingan serta saran selama penelitian sampai penyusunan skripsi ini.
2. Bapak Maryanto, S.Si, Apt., selaku dosen pembimbing pendamping yang telah memberikan pengarahan, bimbingan serta saran selama penelitian sampai penyusunan skripsi ini.
3. Bapak Yandi Syukri M.Si., Apt., selaku dosen penguji yang telah memberikan pengarahan, bimbingan serta saran selama penelitian sampai penyusunan skripsi ini.

4. Bapak Jaka Nugraha, M.Si., selaku Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Indonesia.
5. Seluruh staf laboratorium Farmasi UII, atas bantuan dan kerjasamanya serta fasilitas yang diberikan selama penelitian.
6. Eka dan Mas Rossy teman terbaikku yang selalu sabar membantu dalam menyelesaikan skripsi ini.
7. Adadan, Rida, Rani dan teman-teman Farmasi angkatan '00 tidak dapat penulis sebutkan satu-persatu.

Penulis menyadari sepenuhnya bahwa di dalam penyusunan skripsi ini masih jauh dari sempurna. Oleh karena itu, kritik dan saran yang bersifat membangun sangat diharapkan demi kemajuan dan kesempurnaan penulisan dimasa yang akan datang.

Akhir kata penulis mohon maaf dengan segala ketulusan hati, seandainya dalam penulisan skripsi ini terdapat kekhilafan, semoga Allah SWT selalu melimpahkan rahmat dan hidayah-Nya. Amin.

Penulis berharap semoga skripsi ini ada manfaatnya untuk masyarakat banyak pada umumnya dan perkembangan Ilmu pengetahuan kefarmasian pada khususnya.

Jogjakarta, 18 April 2004

Penulis



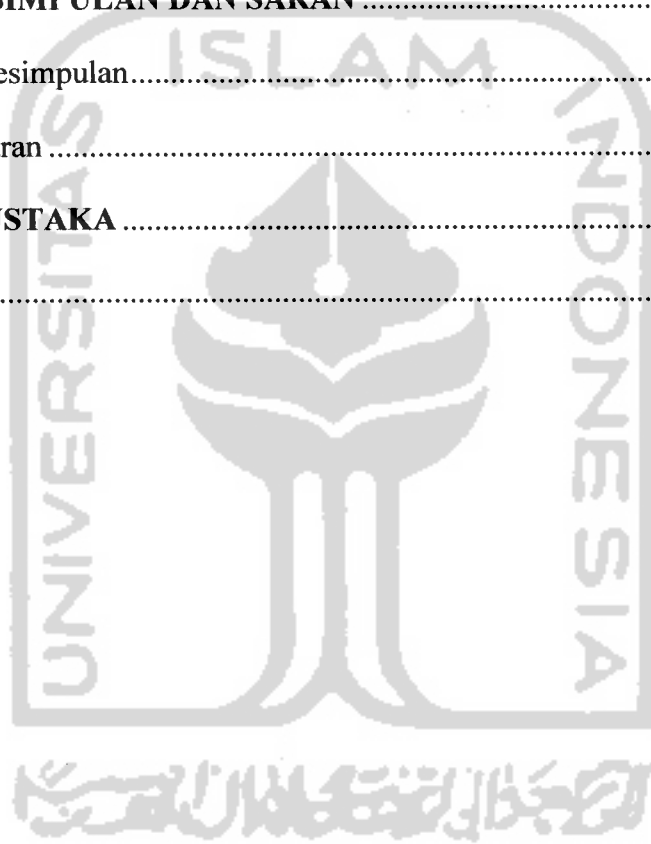
DAFTAR ISI

| | Halaman |
|----------------------------------------------------------------------------|---------|
| KATA PENGANTAR | i |
| DAFTAR ISI | iii |
| DAFTAR GAMBAR | vii |
| DAFTAR TABEL | ix |
| DAFTAR LAMPIRAN | x |
| INTISARI | xi |
| ABSTRAK | xii |
| BAB I PENDAHULUAN | 1 |
| A. Latar Belakang Masalah..... | 1 |
| B. Perumusan Masalah..... | 2 |
| C. Tujuan Penelitian..... | 3 |
| BAB II STUDI PUSTAKA | 4 |
| A. Tinjauan Pustaka..... | 4 |
| 1. Definisi tablet..... | 4 |
| 2. Bahan tambahan dalam tablet..... | 4 |
| 3. Metode pembuatan tablet..... | 6 |
| 4. Sediaan lepas lambat..... | 8 |
| 5. Faktor-faktor yang penting dalam merancang sediaan lepas lambat..... | 13 |
| 6. Metode formulasi sediaan lepas lambat..... | 15 |

| | |
|------------------------------------------------------|-----------|
| 7. Matriks dan Pelepasan Matriks..... | 18 |
| 8. Pemeriksaan sifat fisik granul..... | 20 |
| 9. Pemeriksaan sifat fisik tablet | 22 |
| 10. Disolusi | 23 |
| 11. Pengungkapan Hasil Uji Disolusi..... | 29 |
| 11. Pemerian Bahan..... | 31 |
| a. Teofilina..... | 31 |
| b. <i>Carboxymethylcellulosum</i> (CMC)..... | 32 |
| c. Amprotab | 33 |
| d. Laktosa | 33 |
| e. Magnesium Stearat | 33 |
| f. Talk | 34 |
| g. <i>Mucillago amili</i> 10%..... | 34 |
| B. Landasan Teori | 34 |
| C. Hipotesa | 35 |
| BAB III METODE PENELITIAN | 36 |
| A. Bahan dan Alat yang Digunakan | 36 |
| 1. Bahan | 36 |
| 2. Alat | 36 |
| B. Jalannya Penelitian..... | 37 |
| 1. Pembuatan larutan asam klorida pH 3.0..... | 38 |
| 2. Penentuan panjang gelombang serapan maksimum..... | 38 |
| 3. Pembuatan kurva baku teofilina..... | 38 |

| | |
|--------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 4. Pembuatan sediaan tablet lepas lambat | 39 |
| 5. Uji sifat fisik granul..... | 40 |
| a. Uji waktu alir granul | 40 |
| b. Densitas massa..... | 40 |
| 6. Uji sifat fisik tablet | 40 |
| a. Uji keseragaman bobot tablet | 40 |
| b. Uji kekerasan tablet..... | 41 |
| c. Uji kerapuhan tablet | 41 |
| 7. Uji keseragaman kandungan teofilin dalam tablet..... | 41 |
| 8. Uji disolusi tablet teofilin | 42 |
| C. Analisa Hasil..... | 43 |
| BAB IV PEMBAHASAN..... | 44 |
| A. Pembuatan Granul Tablet Lepas Lambat. | 44 |
| B. Uji Sifat Fisik Granul Tablet Lepas Lambat Teofilin..... | 45 |
| 1. Uji waktu alir granul..... | 45 |
| 2. Densitas massa (<i>Bulk density</i>) | 46 |
| C. Uji Sifat Fisik Tablet Lepas Lambat Teofilin..... | 46 |
| 1. Uji keseragaman bobot tablet..... | 47 |
| 2. Uji kekerasan tablet..... | 48 |
| 3. Uji kerapuhan tablet | 48 |
| D. Uji Keseragaman Kadar Zat Aktif Tablet Lepas Lambat Teofilin | 49 |
| E. Penentuan Panjang Gelombang Serapan Maksimum Teofilin | |

| | |
|---------------------------------------------------|-----------|
| dalam Larutan HCl pH 3,0 | 50 |
| F. Pembuatan Kurva Baku Teofilin..... | 51 |
| G. Uji Disolusi Tablet Lepas Lambat Teofilin..... | 53 |
| 1. Kecepatan disolusi..... | 53 |
| 2. DE (<i>Dissolution Efficiency</i>)..... | 63 |
| BAB V KESIMPULAN DAN SARAN | 67 |
| A. Kesimpulan..... | 67 |
| B. Saran | 67 |
| DAFTAR PUSTAKA | 68 |
| LAMPIRAN | 71 |



DAFTAR GAMBAR

Halaman

| | | |
|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Gambar 1. | Kurva hubungan antara kadar obat dalam plasma dan waktu ... | 9 |
| Gambar 2. | Kurva hubungan antara kadar dalam darah/ aktifitas obat terhadap waktu dari sediaan A: <i>Singgle dose</i> , B: <i>Sustained release</i> , C: <i>Prolonged action</i> | 10 |
| Gambar 3. | Kurva kadar obat dalam plasma darah terhadap waktu untuk bentuk sediaan biasa dan produk <i>repeat action</i> | 11 |
| Gambar 4. | Sistem pompa osmotik..... | 18 |
| Gambar 5. | Disolusi obat dari suatu padatan matriks | 25 |
| Gambar 6. | Struktur teofilin..... | 31 |
| Gambar 7. | Struktur kimia CMC | 32 |
| Gambar 8. | Skema jalannya penelitian | 37 |
| Gambar 9. | Grafik penentuan panjang gelombang serapan maksimum teofilin dalam larutan HCl pH 3.0 | 51 |
| Gambar 10. | Kurva baku teofilin dalam larutan HCl pH 3.0 pada panjang gelombang 269 nm..... | 52 |
| Gambar 11. | Kurva hubungan jumlah teofilin yang terdisolusi sebagai fungsi waktu dalam larutan pH 3.0 selama 3.5 jam pertama dan pH 7.4 sampai 5 jam pada panjang gelombang 269 nm ... | 54 |

| | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Gambar 12. Kurva hubungan prosentase jumlah teofilin yang terdisolusi sebagai fungsi waktu dalam larutan pH 3.0 selama 3.5 jam pertama dan pH 7.4 sampai 5 jam pada panjang gelombang 269 nm | 55 |
| Gambar 13. Kurva hubungan jumlah teofilin yang terdisolusi sebagai fungsi akar waktu dalam larutan pH 3.0 selama 3.5 jam pertama dan pH 7.4 sampai 5 jam pada panjang gelombang 269 nm | 56 |
| Gambar 14. Kurva hubungan prosentase jumlah teofilin yang terdisolusi sebagai fungsi akar waktu dalam larutan pH 3.0 selama 3.5 jam pertama dan pH 7.4 sampai 5 jam pada panjang gelombang 269 nm..... | 57 |
| Gambar 15. Histogram $DE_{300}(\%)$ tablet lepas lambat teofilin dalam medium disolusi HCl pH 3.0 selama 3.5 jam pertama dan pH 7.4 sampai 5 jam | 64 |

DAFTAR TABEL

Halaman

| | | |
|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabel I. | Formula-formula yang digunakan dalam pembuatan tablet lepas lambat teofilin dengan CMC sebagai matriks ektraganular (berat tiap tablet 500 mg)..... | 39 |
| Tabel II. | Data uji sifat fisik granul pada tablet lepas lambat teofilin dengan berbagai kadar CMC..... | 45 |
| Tabel III. | Data uji sifat fisik tablet lepas lambat teofilin dengan berbagai kadar CMC | 47 |
| Tabel IV. | Data uji keseragaman kandungan teofilin..... | 49 |
| Tabel V. | Data pembuatan kurva baku teofilin dalam larutan HCl pH 3.0 pada panjang gelombang 269 nm..... | 52 |
| Tabel VI. | Data persamaan linier jumlah penambahan CMC dengan kecepatan pelepasan obat | 61 |
| Tabel VII. | Jumlah teofilin terdisolusi (%) dibandingkan persyaratan USP XXIII..... | 62 |
| Tabel VIII. | Data uji Tamhane dari kecepatan pelepasan jumlah teofilin terdisolui sebagai fungsi waktu dengan taraf kepercayaan 95 %..... | 63 |
| Tabel IX. | Harga DE ₃₀₀ (%) tablet lepas lambat teofilin | 64 |
| Tabel X. | Data uji Tamhane dari harga DE ₃₀₀ (%) tablet lepas lambat teofilin dengan taraf kepercayaan 95 % | 65 |

DAFTAR LAMPIRAN

| | Halaman |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| Lampiran 1. Data uji sifat fisik granul tablet lepas lambat teofilin | 71 |
| Lampiran 2. Data uji sifat fisik tablet lepas lambat teofilin..... | 72 |
| Lampiran 3. Data uji keseragaman kandungan tablet lepas lambat teofilin | 74 |
| Lampiran 4. Contoh perhitungan jumlah teofilin dalam tablet lepas lambat formula I replikasi ke-1 | 76 |
| Lampiran 5. Data uji disolusi..... | 77 |
| Lampiran 6. Contoh perhitungan jumlah teofilin terlepas..... | 80 |
| Lampiran 7. Jumlah teofilin terlepas (mg)..... | 81 |
| Lampiran 8. Jumlah teofilin terlepas (%) | 82 |
| Lampiran 9. Harga k (konstanta pelepasan) dan DE ₃₀₀ (%) dari masing-masing formula..... | 83 |
| Lampiran 10. Perhitungan harga k kurva disolusi teofilin (mg) sebagai fungsi waktu (menit) | 84 |
| Lampiran 11. Contoh perhitungan harga DE ₃₀₀ (%)..... | 85 |
| Lampiran 12. Perhitungan analisis varian satu jalan dan uji Tamhane dengan taraf kepercayaan 95 % untuk k (konstanta pelepasan) dan DE ₃₀₀ (%)..... | 86 |

PELEPASAN TEOFILIN DARI TABLET LEPAS LAMBAT DENGAN PENAMBAHAN *CARBOXYMETHYLCELLULOSUM* (CMC) SEBAGAI MATRIKS EKSTRAGRANULAR

INTISARI

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui profil pelepasan teofilin dari tablet lepas lambat dengan penambahan CMC sebagai matriks ekstragranular dan mencari kadar CMC yang optimal. Dalam penelitian ini digunakan teofilin sebagai bahan obat karena teofilin merupakan obat yang memiliki indeks terapeutik sempit sehingga kadarnya dalam darah harus dipertahankan dalam jangka waktu tertentu.

Pembuatan tablet dilakukan dengan metode granulasi basah menggunakan 4 formula dengan kandungan CMC yang bervariasi yaitu masing-masing 5%, 10%, 15% dan 20%. Granul yang didapat diuji sifat fisik granul. Setelah dibuat tablet diuji sifat fisik tablet, uji keseragaman kandungan zat aktif dan uji disolusi. Prosentase jumlah teofilin yang terdisolusi juga dibandingkan dengan persyaratan USP XXIII. Dari uji disolusi juga dicari kecepatan disolusi dan harga $DE_{300}(\%)$. Kemudian dari data kecepatan disolusi dan harga $DE_{300}(\%)$ tersebut dianalisis dengan Anava satu jalan dan dilanjutkan uji Tamhane dengan taraf kepercayaan 95%.

Dari hasil penelitian uji sifat fisik dan keseragaman kandungan zat aktif setelah dibandingkan dengan persyaratan yang ada memenuhi syarat. Hasil uji disolusi pola pelepasan teofilin dari sediaan tablet lepas lambat dengan matriks CMC mengikuti orde nol ditunjukkan dengan banyaknya teofilin yang dilepaskan linier terhadap waktu maupun akar waktu. Dari keempat formula yang memenuhi persyaratan USP XXIII adalah formula II dengan penambahan CMC 10 %. Penambahan kadar CMC yang berbeda-beda menyebabkan kecepatan disolusi dan $DE_{300}(\%)$ yang berbeda bermakna.

Kata kunci: teofilin, karboksimetilselulosa, tablet lepas lambat, disolusi

**THEOPHYLLINE RELEASE FROM SUSTAINED RELEASE TABLETS
WITH THE ADDITION OF CARBOXYMETHYLCELLULOSUM (CMC)
AS THE EKSTRAGRANULAR MATRIX**

ABSTRACT

This study was aimed to find out the profile of theophylline release from the sustained release tablets with the addition of CMC as the matrix of ekstragranular and to find out the optimal CMC content. In this study, it was used theophylline as the medicine material because theophylline was the medicine having narrow therapeutic index so that its content in the blood had to be kept for certain term of time.

The making of tablet was carried out using wet granulation method using 4 formulas with various CMC contents, 5%, 10%, 15% and 20%. The obtained granules were tested about their physical character. After the tablet was made, it was tested physical character, uniformity test of the active substance content and dissolution test. The percentage of the dilute theophylline amount was also compared with the requirement of USP XXIII. From the dissolution test, it was sought the dissolution velocity and value of $DE_{300}(\%)$. Then, from the dissolution velocity data and the value of $DE_{300}(\%)$, it was analyzed using one way anova and continued with Tukey test with 95% confidence level.

From the result of the physical characteristic and the uniformity of active substance content after compared with the existing requirements, it met the requirements. The result of dissolution pattern of theophylline release from the form sustained release tablets with CMC matrix following orde null, shown with the number of theophylline elapsed linear to the time or time root. From the four formulas meeting the requirements of USP XXIII, it was formula II with 10 % CMC addition. The addition of different CMC content causing significant difference of dissolution velocity and $DE_{300}(\%)$.

Key words: theophylline, carboxymethylcellulosum, sustained release tablet, dissolutio

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Tujuan penggunaan obat secara umum adalah untuk mencapai konsentrasi terapeutik obat di dalam darah sehingga obat dapat memberikan efek yang dikehendaki. Konsentrasi obat dalam darah harus tetap dipertahankan dalam konsentrasi terapeutik agar obat dapat berefek dalam jangka waktu tertentu. Penggunaan obat secara berulang dalam interval waktu yang pendek biasanya kurang menyenangkan bagi pasien dan memungkinkan terjadinya kegagalan/kurangnya keefektifan dalam pengobatan karena kelalaian pasien dalam pemakaian obat (Lachman, dkk, 1995).

Dilain pihak, pemakaian obat dalam dosis besar dikhawatirkan justru akan membahayakan pasien karena obat dapat mencapai konsentrasi toksik. Para ahli telah merancang dan mengembangkan bentuk sediaan obat yang dapat melepaskan obatnya secara perlahan-lahan supaya pelepasannya lebih lama dan dapat memperpanjang kerja obat. Bentuk sediaan ini kemudian dikenal sebagai bentuk sediaan lepas lambat (*Sustained Release Tablet*) (Ansel, 1989).

Carboxymethylcellulosum (CMC) merupakan bahan matriks hidrofil yang dapat mengendalikan pelepasan teofilin dari tablet dengan metode kombinasi difusi dan erosi kedalam suatu medium pelarut. CMC dapat membentuk lapisan hidrogen yang kental (viskositas yang tinggi). Gel ini merupakan penghalang fisik lepasnya obat dari matriks secara cepat (Suwaldi, 1995).

Bahan obat yang digunakan pada penelitian ini adalah teofilin yang merupakan turunan alkaloid xantin yang termetilasi, dengan kelarutan 1:180 bagian dalam air. Teofilin digunakan untuk mengatasi serangan asma, sehingga kadarnya dalam darah harus terjaga pada rentang terapeutik pada jangka waktu yang lama. Teofilin mempunyai rentang terapeutik yang sempit, oleh karena itu diperlukan sistem yang mampu mengontrol agar dapat tetap berefek farmakologi tanpa menimbulkan efek toksik. Penelitian mengenai preformulasi sediaan lepas lambat teofilin bermatriks CMC hasilnya diharapkan akan memberi informasi mengenai kemampuan CMC dalam melepaskan teofilin yang ditambahkan secara ekstragranular (Martodiharjo, 1995).

Penelitian yang pernah dilakukan sebelumnya antara lain: Pelepasan teofilin dari tablet lepas lambat dengan penambahan methocel K15M sebagai matriks intragranular, profil pelepasan teofilin dari tablet lepas lambat dengan menggunakan HPMC K15M sebagai matriks ekstragranular.

B. Perumusan Masalah

Bagaimana pelepasan teofilin dari tablet lepas lambat dengan penambahan CMC dan berapa kadar CMC yang optimal apabila ditambahkan secara ekstragranular ?

C. Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan mengetahui profil pelepasan teofilin dari sediaan tablet lepas lambat dan mencari kadar CMC yang optimal yang ditambahkan secara ekstragranular.



BAB II

STUDI PUSTAKA

A. Tinjauan Pustaka

1. Definisi tablet

Tablet adalah sediaan padat mengandung bahan obat dengan atau tanpa bahan pengisi (Anonim, 1995). Tablet merupakan sediaan obat padat tunggal. Sediaan ini dicetak dari serbuk kering, kristal atau granulat, umumnya dengan menambahkan bahan pembantu pada mesin yang sesuai dengan menggunakan tekanan tinggi. Tablet dapat memiliki bentuk silinder, kubus, batang dan cakram, serta bentuk telur atau peluru (Voigt, 1984).

Bentuk sediaan tablet terbukti sangat menguntungkan, karena masanya dapat dibuat secara masinel dan harganya murah. Tablet takarannya tepat, dikemas secara baik, praktis transportasi dan penyimpanan (stabilitas obatnya terjaga dalam sediaanannya) serta mudah ditelan (Voigt, 1984).

2. Bahan tambahan dalam tablet

Tablet biasanya terdiri dari beberapa bahan yang ditambahkan pada bahan obatnya. Pada dasarnya bahan tambahan tablet harus bersifat netral, tidak berbau, tidak berasa dan sedapat mungkin tidak berwarna (Voigt, 1984). Bahan tambahan yang biasa digunakan dalam pembuatan tablet antara lain :

a. Bahan pengisi (*diluents / filler*)

Pada peracikan obat dalam jumlah yang sangat kecil diperlukan bahan pengisi, hal ini bertujuan untuk memungkinkan suatu pencetakan. Bahan pengisi

ini menjamin tablet memiliki ukuran atau masa yang dibutuhkan (Voigt, 1984).

b. Bahan pengikat (*binder*)

Bahan pengikat memberikan daya adhesi pada masa serbuk sewaktu granulasi dan pada tablet kempa serta menambah daya kohesi yang telah ada pada bahan pengisi. Bahan pengikat dapat ditambahkan dalam bentuk kering, tetapi lebih efektif jika ditambahkan dalam larutan (Anonim, 1995). Penggunaan larutan bahan pengikat yang berlebihan akan menghasilkan masa yang terlalu basah dan granul yang terlalu keras sehingga tablet yang dihasilkan mempunyai waktu hancur yang lama. Sedangkan penggunaan yang terlalu sedikit akan menyebabkan pelekatan yang lemah sehingga tablet yang dihasilkan akan rapuh (Parrott, 1971).

c. Bahan pelicin

Bahan pelicin dalam pembuatan tablet berfungsi sebagai :

- 1) *Lubricant* untuk mengurangi gesekan antara dinding *die* dengan tepi tablet selama penabletan berlangsung .
- 2) *Glidant* untuk memperbaiki sifat alir granul.
- 3) *Antiadherent* untuk mencegah melekatnya bahan yang dikempa pada dinding *die* dan permukaan *punch* (Gunsel & Kanig, 1976).

d. Bahan penghancur

Bahan penghancur adalah bahan tambahan yang digunakan untuk menghancurkan tablet apabila berada dalam medium berair. Fungsi bahan penghancur berlawanan dengan fungsi bahan pengikat dan tekanan kompresi, makin kuat daya ikat dari bahan pengikat yang digunakan maka kekuatan bahan

penghancur yang digunakan harus lebih besar agar tablet hancur dan dapat melepaskan obatnya.

Metode granulasi basah dikenal tiga cara penambahan bahan penghancur, yaitu:

1) Intragranuler

Bahan penghancur ditambahkan seluruhnya pada proses granulasi tujuannya agar tablet hancur menjadi granul dan menjadi partikel-partikel penyusunnya.

2) Ekstragranuler

Bahan penghancur ditambahkan seluruhnya pada granul sebelum dilakukan pengempaan atau bahan penghancur ditambahkan bersama bahan pelicin pada granul kering yang sudah diayak sebelum penabletan. Tujuannya agar tablet hancur menjadi granul setelah kontak dengan medium air.

3) Kombinasi Intragranuler-Ekstragranuler

Bahan penghancur ditambahkan sebagian pada proses granulasi dan sebagian lagi ditambahkan pada granul kering sebelum penabletan. Tujuannya agar tablet hancur menjadi granul dan selanjutnya hancur menjadi partikel-partikel penyusunnya (Kanig & Rudnic, 1984).

3. Metoda pembuatan tablet

Metoda pembuatan tablet secara garis besar dibagi menjadi dua metode yaitu metoda granulasi dan metoda kempa langsung.

a. Metode Granulasi

Granulasi adalah proses mengubah bahan bentuk serbuk menjadi bentuk granul yang mempunyai sifat mudah mengalir dan mudah dikempa (Parott, 1971).

Pada proses ini dikenal dua cara, yaitu :

1) Metode granulasi kering (*dry granulation*)

Metode ini berguna untuk bahan - bahan yang akan digranul peka terhadap air, panas atau diantara keduanya. Caranya semua bahan dicampur sehingga homogen, kemudian dilakukan pengempaan dengan tekanan besar menjadi tablet besar (*slug*) atau lembaran-lembaran. *Slug* atau lembaran yang dihasilkan kemudian dihancurkan, diayak lagi untuk didapatkan granul yang dikehendaki (Gunsel & Kanig, 1976). Granul yang didapatkan setelah dicampur dengan fase eksternal kemudian dikempa menjadi tablet.

2) Metode granulasi basah (*wet granulation*)

Metode ini merupakan proses untuk merubah serbuk menjadi bentuk granul dengan jalan penambahan larutan atau mucilago pengikat yang sesuai. Dalam metode ini, bahan obat dan bahan tambahan dibuat granul dengan bantuan larutan pengikat. Granul yang dihasilkan setelah dikeringkan dan diayak, ditambah bahan pelicin dan bahan penghancur yang tidak ikut digranul untuk selanjutnya dikempa menjadi tablet (Gunsel & Kanig, 1976).

b. Metode Kempa langsung (*Direct Compression*)

Metode kempa langsung dapat diartikan sebagai pembuatan tablet dari bahan-bahan yang berbentuk kristal atau serbuk tanpa mengubah karakter fisiknya, setelah dicampur langsung ditablet dengan ukuran tertentu. Metode

dilaksanakan pada bahan-bahan (baik bahan obat maupun bahan tambahan) yang bersifat mudah mengalir dan memiliki sifat kohesivitas yang memungkinkan untuk langsung dikompresi dalam mesin tablet tanpa proses granulasi (Rudnic dan Schwarz, 1995).

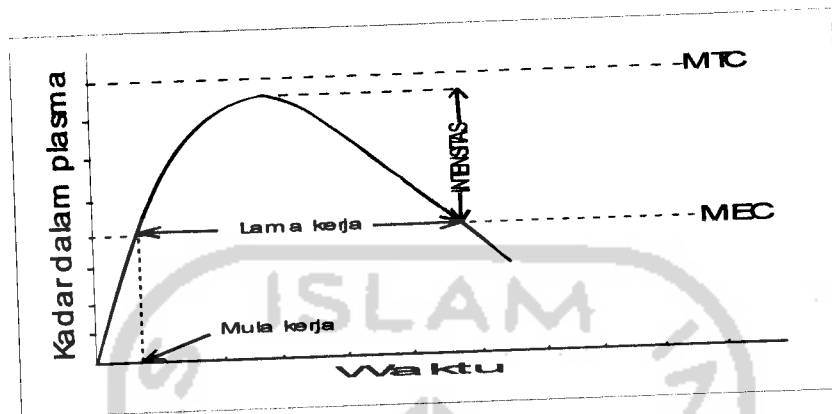
4. Sediaan lepas lambat

Sediaan lepas lambat merupakan bentuk sediaan yang dirancang untuk melepaskan obatnya ke dalam tubuh secara perlahan-lahan atau bertahap supaya pelepasannya lebih lama dan memperpanjang aksi obat (Ansel, 1989). Tujuan utama dari suatu produk obat pelepasan terkendali adalah untuk mencapai suatu efek terapeutik yang diperpanjang di samping memperkecil efek samping yang tidak diinginkan yang disebabkan oleh fluktuasi kadar obat dalam plasma (Shargel dan Yu, 1985)

Obat digunakan secara oral diharapkan memberikan efek sistemik setelah terjadi absorpsi sepanjang saluran pencernaan (Ansel, 1989). Secara ideal, konsentrasi obat dalam darah pasien dijaga agar berada pada konsentrasi antara *Minimum Effect Concentration* (MEC) dan *Minimum Toxic Concentration* (MTC) untuk jangka waktu tertentu sehingga obat dapat berefek (Ansel, 1989).



Kurva hubungan antara kadar obat dalam plasma dan waktu disajikan pada gambar 1.



Gambar 1. Kurva hubungan antara kadar obat dalam plasma dan waktu (Shargel dan Yu, 1985).

Sediaan lepas lambat sering disebut dengan istilah *controlled-release*, *delayed-release*, *sustained-release*, *prolonged-release*, *extended-action*, *long-acting*, *drug delivery system*, *repeat-action*, *programmed drug delivery* (Notari, 1980; Ansel, 1989; Robinson, 1979; Shargel dan Yu, 1985).

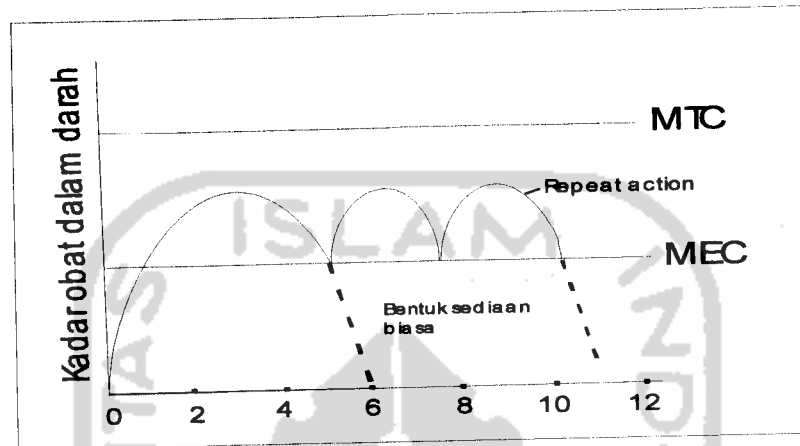
a. Tipe sediaan lepas lambat

Martin dkk, pada tahun 1983 menyatakan bahwa bentuk sediaan dengan pola pelepasan yang diperlambat (terkendali) dapat diklasifikasikan menjadi 3 tipe yaitu :

1) *Sustained release*.

Bentuk sediaan ini dirancang untuk melepaskan suatu dosis terapeutik awal obat (*loading dose*) yang diikuti oleh suatu pelepasan obat yang lebih lambat dan konstan. Konsentrasi obat dalam plasma yang konstan dapat dipertahankan dengan fluktuasi yang minimal (Shargel dan Yu, 1985). Konsentrasi obat dalam bentuk sediaan ini setelah pelepasan dosis awal, pelepasan obat selanjutnya

berurutan ini diatur oleh suatu “*time barrier*” atau *enteric coating* (Ballard, 1978; Suwaldi, 1988). Pola kurva konsentrasi obat dalam hal ini dari sediaan *repeat action* bila dibandingkan dengan sediaan biasa dapat dilihat pada gambar 3.



Gambar 3. Kurva kadar obat dalam plasma darah terhadap waktu untuk bentuk sediaan biasa dan produk *repeat action* (Ansel, 1989).

Gambar 3 menunjukkan bahwa konsentrasi obat dalam darah mempunyai puncak dan lembah. Hal inilah yang membedakan sediaan *repeat action* dan *sustained release* (Ansel, 1989).

b. Keuntungan sediaan lepas lambat

Sediaan lepas lambat mempunyai beberapa keuntungan dibanding sediaan konvensional antara lain:

- 1) Mempertahankan efek terapeutik untuk waktu yang lama.
- 2) Kesederhanaan pengaturan dosis dan pengurangan frekuensi pemakaian obat sehingga meningkatkan kepatuhan pasien.
- 3) Menghindari pemakaian obat pada malam hari.
- 4) Menghindari puncak dan lembah kadar obat dalam darah yang dapat menggagalkan terapi.

- 5) Efek obat lebih seragam (uniform).
- 6) Mengurangi efek samping obat.
- 7) Mencegah iritasi saluran pencernaan karena obat yang mengiritasi pada konsentrasi tinggi.
- 8) Secara keseluruhan, memungkinkan peningkatan kepercayaan terapi (Welling dan Dobriska, 1987; Robinson, 1978; Shargel dan Yu, 1985; Moldenhover dan Nairn, 1990).

c. Kerugian sediaan lepas lambat

Selain keuntungan-keuntungan tersebut diatas sediaan lepas lambat juga memiliki berbagai kerugian antara lain:

- 1) Biaya produksi yang lebih mahal dibanding sediaan konvensional.
- 2) Adanya *dose dumping* yaitu sejumlah besar obat dapat lepas secara cepat.
- 3) Sering mempunyai korelasi *in vitro-in vivo* yang jelek.
- 4) Mengurangi fleksibilitas pemberian dosis.
- 5) Efektifitas pelepasan obat dipengaruhi dan dibatasi oleh lama tinggal di saluran pencernaan.
- 6) Jika penderita mendapat reaksi samping obat atau secara tiba-tiba mengalami keracunan, maka untuk menghilangkan obat dari dalam tubuh akan lebih sulit dibanding sediaan konvensional.
- 7) Tidak dapat digunakan untuk obat yang memiliki dosis besar (lebih besar dari 500 mg) (Ballard, 1978; Welling dan Dobriska, 1987; Shargel dan Yu, 1985).

Dalam merancang bentuk sediaan lepas lambat, selain harus memperhitungkan keuntungan dan kerugiannya banyak faktor yang harus dipertimbangkan diantaranya: rute pemberian obat yang dipakai, tipe sistem penghantaran, penyakit yang akan disembuhkan, keadaan pasien, lamanya waktu yang diperlukan untuk terapi, serta sifat fisikokimia dari bahan obat itu sendiri (Longer dan Robinson, 1990).

5. Faktor-faktor yang penting dalam merancang sediaan lepas lambat

a. Sifat fisika kimia

Beberapa sifat fisikokimia yang mempengaruhi dalam pembuatan sediaan lepas lambat (Conrad dan Robinson, 1987):

1) Dosis.

Produk oral yang mempunyai dosis lebih besar dari 500 mg sangat sulit untuk dibuat sediaan lepas lambat karena dengan dosis yang lebih besar akan dihasilkan volume sediaan yang besar yang tidak dapat diterima sebagai produk oral.

2) Kelarutan.

Obat dengan kelarutan dalam air yang rendah atau tinggi, tidak cocok untuk sediaan lepas lambat. Batas terendah untuk kelarutan pada sediaan lepas lambat ini adalah 0,1 mg/ml. Obat yang kelarutannya tergantung pH fisiologis, akan menimbulkan masalah yang lain karena variasi pH dalam saluran cerna (GIT) yang dapat mempengaruhi kecepatan disolusi.

3) Koefisien partisi.

Obat yang mudah larut dalam air kemungkinan tidak mampu menembus membran biologis sehingga obat tidak sampai ke tempat aksi. Sebaliknya, untuk obat yang sangat lipofil akan terikat pada jaringan lemak, sehingga obat tidak mencapai sel target. Kedua kasus diatas tidak diinginkan untuk sediaan lepas lambat.

4) Stabilitas obat.

Sediaan lepas lambat dirancang untuk dilepaskan dalam saluran cerna (GIT), sehingga obat yang tidak stabil dalam lingkungan isi cairan usus kemungkinan sulit untuk diformulasikan dalam sediaan lepas lambat.

5) Ukuran molekul.

Molekul obat yang besar menunjukkan koefisien difusi yang kecil dan kemungkinan sulit dibuat sediaan lepas lambat.

b. Sifat biologis yang mempengaruhi sediaan lepas lambat

Beberapa sifat biologis yang perlu diperhatikan dalam pembuatan sediaan lepas lambat (Conrad dan Robinson, 1987).

1) Absorpsi.

Obat yang lambat diabsorpsi atau memiliki kecepatan absorpsi yang bervariasi, sulit untuk dibuat sediaan lepas lambat.

2) Volume distribusi.

Obat dengan volume distribusi yang tinggi dapat mempengaruhi kecepatan eliminasinya sehingga obat tersebut tidak cocok untuk sediaan lepas lambat.

3) Durasi.

Obat dengan waktu paro yang pendek dan dosis besar tidak cocok untuk sediaan lepas lambat. Sedangkan obat dengan waktu paro yang panjang dengan sendirinya akan dapat mempertahankan kadar obat pada indeks terapeutik sehingga tidak perlu dibuat sediaan lepas lambat.

4) Indeks terapeutik.

Obat dengan indeks terapeutik yang sempit memerlukan kontrol yang teliti terhadap kadar obat yang dilepaskan dalam darah, oleh karena itu sediaan lepas lambat dapat berperan dalam mengontrol pelepasan obat agar tetap dalam indeks terapeutiknya.

6. Metode formulasi sediaan lepas lambat

Pengurangan kecepatan pelepasan dapat dilakukan dengan menambah penghalang fisik (*physical barrier*). Ada beberapa metode yang berfungsi sebagai penghalang fisik untuk sediaan lepas lambat, antara lain:

a. Butir atau granul salut atau obat yang dikapsulasi mikro (*Mikroenkapsulasi*).

Mikroenkapsulasi adalah suatu proses dimana bahan-bahan padat, cairan bahkan gas pun dapat dijadikan kapsul (*encapsulated*) dengan ukuran partikel mikroskopik, dengan membentuk salutan tipis wall (*dinding*) sekitar bahan yang akan dijadikan kapsul (Ansel, 1989). Ketebalan dinding pembatas diatur dengan banyaknya penyalutan yang dipakai untuk memperoleh karakteristik pelepasan yang dikehendaki (Lachman dkk., 1994).

b. Pengisian obat ke matriks yang terkikis perlahan-lahan

Dengan proses ini bagian obat yang akan dibuat kerjanya diperlambat, digabungkan dengan bahan lemak atau bahan selulosa diproses menjadi granul yang dapat dimasukkan ke dalam kapsul atau dijadikan tablet. Granul-granul yang diolah perlahan-lahan terkikis oleh cairan tubuh (Ansel, 1989).

c. Obat dimasukkan dalam bahan plastik yang inert

Obat dijadikan granul dengan menggunakan bahan plastik yang inert yaitu semacam polietilen, polivinilasetat atau polimetakrilat dan granul-granul ini dikompresi menjadi tablet. Obat dilepaskan perlahan-lahan dari bahan plastik yang inert tadi, kemudian kontak dengan cairan tubuh (Ansel, 1989).

d. Pembentukan kompleks

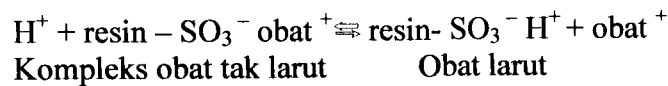
Bahan obat dikombinasi dengan zat kimia tertentu membentuk senyawa kompleks kimiawi, yang mungkin hanya larut secara perlahan-lahan dalam cairan tubuh, hal ini tergantung pada pH sekitarnya (Ansel, 1989).

e. Damar (resin) penukar ion (Sediaan *Ion exchange*)

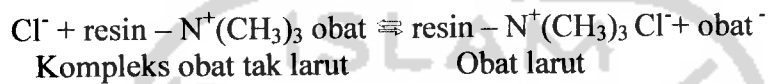
Sediaan *Ion exchange* umumnya melibatkan suatu resin yang tidak larut yang mampu bereaksi dengan suatu obat anionik atau kationik (Shargel dan Yu, 1985). Larutan obat kationik disalurkan melalui kolom yang berisi damar penukar ion, dimana akan dibuat kompleks dengan penggantian atom-atom hidrogen. Kemudian kompleks obat dan damar dicuci dan dapat dibuat tablet, dibuat kapsul, atau suspensi dalam pembawa berair. Pelepasan obat tergantung pH dan konsentrasi elektrolit dalam saluran cerna (Ansel, 1989).

Mekanisme umum untuk formulasi obat anionik atau kationik (Shargel dan Yu, 1985):

Obat-obat kationik :



Obat-obat anionik :



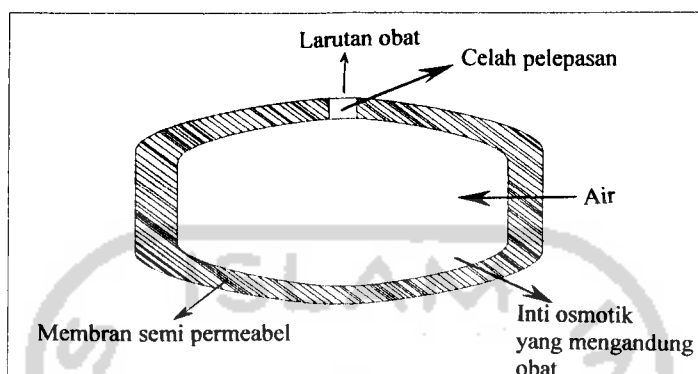
f. Sistem hidrokoloid

Lapisan batas luar dari hidrokoloid lambat laun terkikis bersamaan dengan pembentukan lapisan batas “luar” lain yang berikutnya. Proses ini terjadi terus-menerus yang menyebabkan masa seperti gelatin secara teratur terkikis, sambil bahan obat lambat laun dilepas melalui suatu lapisan ketika perlahan-lahan menyusup ke dalam matriks (Ansel, 1989).

g. Pompa osmotik

Pelepasan obat dikendalikan secara tepat dengan menggunakan suatu alat yang dikontrol secara osmotik yang memompa sejumlah air yang konstan melalui sistem, melarutkan dan melepaskan jumlah obat yang konstan per satuan waktu (Shargel dan Yu, 1985).

Gambaran sistem pompa osmotik dapat dilihat pada gambar 4 di bawah ini (Ansel, 1989) :



Gambar 4. Sistem pompa osmotik.

7. Matriks dan Pelepasan Matriks

Matriks obat dapat didefinisikan sebagai dispersi seragam obat dalam padatan yang kurang larut dalam cairan depot dibanding obatnya. Adanya fase eksternal akan merintangi jalannya obat dari matriks ke cairan badan. Formulasi matriks dapat dikembangkan untuk mengontrol secara efektif kecepatan ketersediaan obat (Lachman, dkk., 1994).

Dikenal ada 3 macam bentuk matriks penghalang yang dapat digunakan untuk memformulasikan tablet matriks:

- a. Golongan matriks penghalang dari bahan yang tidak larut (skeleton matriks).

Polimer-polimer netral yang tidak larut seperti polietilen, polivinil klorida, etil selulosa, dan kopolimer aksilat, banyak digunakan sebagai bahan dasar dalam pembuatan matriks untuk tablet. Tablet yang dibuat dari bahan ini dirancang untuk tetap utuh dan tidak pecah di dalam saluran pencernaan.

- b. Golongan matriks dari bahan yang tidak larut dalam air tetapi terkikis oleh medium elusi.

Golongan berupa lilin, lemak, dan bahan sejenisnya dapat digunakan untuk mengendalikan pelepasan obat melalui proses difusi dan erosi. Profil pelepasannya lebih cepat dibanding polimer yang tidak larut. Sediaan jenis ini tidak mungkin dilepaskan dari matriks secara keseluruhan, karena terdapat sebagian bentuk sediaan ini dapat dikendalikan secara efektif dengan penambahan surfaktan.

- c. Golongan pembentuk matriks yang tidak dapat dicerna dan dapat membentuk gel di dalam saluran pencernaan.

Contoh bahan ini adalah natrium alginate, metil selulosa, galaktomenosa dan lain-lain. Pelepasan obat dikendalikan melalui penetrasi air, melalui lapisan yang terbentuk karena hidrasi polimer dan difusi obat melalui polimer yang terhidrasi (Ansel, 1989).

Mekanisme pelepasan obat dari suatu sediaan lepas lambat dapat melalui difusi obat dengan matriks atau disolusi matriks (Conrad dan Robinson, 1987). Higuchi mengusulkan suatu persamaan untuk menggambarkan kecepatan pelepasan obat yang terdispersi dalam suatu matriks yang padat dan inert (Longer dan Robinson, 1987).

$$M = \{ [Ds \cdot Ca (\epsilon / \tau)] [2 \cdot Co - \epsilon \cdot Ca]_t \}^{1/2} \dots\dots\dots(1)$$

Keterangan :

- M : jumlah obat yang dilepaskan oleh matriks
 ϵ : porositas matriks
 τ : tortuositas matriks
Ca : kelarutan obat dalam medium pelarut
Ds : koefisien difusi dalam medium pelepasan
Co : jumlah total persen obat perunit volume dalam matriks

Persamaan di atas dapat ditulis lebih sederhana sebagai persamaan :

$$M = k \cdot t^{1/2} \dots\dots\dots(2)$$

Persamaan 2 di atas menunjukkan bahwa jumlah obat (M) yang dilepaskan sebanding dengan akar waktu ($t^{1/2}$), dengan k sebagai konstanta. Hubungan linier akan diperoleh bila pelepasan obat dari matriks dikontrol oleh difusi dan mengikuti orde nol.

8. Pemeriksaan sifat fisik granul.

a. Waktu alir

Waktu alir adalah waktu yang digunakan untuk mengalir sejumlah serbuk atau granul pada alat yang dipakai. Mudah tidaknya mengalir dipengaruhi oleh bentuk, sifat permukaan, ukuran, densitas dan kelembaban granul.

Ketidakteraturan dan semakin kecilnya ukuran granul akan memperbesar daya kohesinya sehingga granul akan menggumpal dan tidak mudah mengalir (Fassihi & Kanfer, 1986). Bentuk granul yang tidak teratur, permukaan yang kasar dan kandungan air yang tinggi akan memperlambat waktu alirnya.

Uji sifat alir granul dapat dilakukan secara langsung dan tidak langsung.

Uji sifat alir granul secara langsung yaitu dengan penetapan waktu alir 100 gram

granul dengan corong, sedangkan penentuan sifat alir granul secara tidak langsung dilakukan dengan metode pengamatan sudut diam dan uji pengetapan.

Uji waktu alir granul menentukan waktu yang dibutuhkan untuk mengalirkan 100 gram sampel granul. Waktu alir granul menentukan keseragaman bobot tablet yang terbentuk. Semakin sedikit waktu alir (semakin cepat aliran granul) maka akan semakin seragam bobot tablet. Keseragaman bobot ini akan mempengaruhi keseragaman kandungan teofilin pertabletnya. Menurut Guyot untuk 100 gram granul atau serbuk dengan waktu alir lebih dari 10 detik akan mengalami kesulitan dalam penabletan (Fudholi, 1983).

b. Densitas massa

Merupakan perbandingan antara bobot granul dengan volume granul. Densitas granul akan berpengaruh pada sifat alir dan ketebalan tablet. Semakin besar densitas granul maka akan semakin baik pula sifat alir granul.

Densitas massa tergantung pada bentuk granul, granul berbentuk bulat akan meningkat massanya. Disamping itu ukuran granul juga berpengaruh pada densitas massanya, densitas massa menurun bila ukuran granul bertambah besar. Densitas massa akan mempengaruhi rasio kompresi yang berefek pada ketebalan tablet dan juga berpengaruh pada sifat alir. Granul bentuk bulat (sferis), mempunyai densitas massa yang lebih tinggi dari bentuk non sferis. Granul lebih kecil dapat membentuk massa yang lebih kompak dari granul berukuran besar (Banker dan Anderson, 1986).

9. Pemeriksaan sifat fisik tablet

a. Keseragaman bobot tablet

Keseragaman bobot tablet ditentukan berdasarkan banyaknya penyimpangan bobot dari bobot rata-rata sejumlah tablet yang masih diperbolehkan menurut syarat yang telah ditentukan. Menurut Farmakope Indonesia edisi III (1979) untuk tablet yang tidak bersalut dengan bobot rata-rata lebih dari 300 mg, penyimpangan bobot rata-ratanya tidak boleh lebih dari 2 tablet yang mempunyai penyimpangan bobot 5 % dan tidak ada satu tablet pun yang mempunyai penyimpangan bobot 10 %.

b. Kekerasan tablet

Kekerasan merupakan parameter yang menggambarkan ketahanan tablet dalam melawan tekanan mekanik seperti guncangan, pengikisan dan terjadinya keretakan tablet selama pembungkusan, pengangkutan dan pendistribusian sampai pada konsumen. Kekerasan tablet yang baik adalah 4 - 8 kg (Parott, 1971). Kekerasan tablet dipengaruhi oleh tekanan kompresi, porositas, sifat dari bahan yang dikempa, banyaknya bahan pengikat dan metode pembuatan tablet.

c. Kerapuhan tablet

Kerapuhan merupakan ketahanan tablet dalam melawan tekanan mekanik terutama guncangan dan pengikisan. Kerapuhan dinyatakan dalam prosentase bobot yang hilang selama uji kerapuhan. Tablet yang baik mempunyai kerapuhan tidak lebih dari 1 % dari bobot mula-mula (Fonner dkk, 1981).

d. Keseragaman kandungan

Persyaratan keseragaman dosis dipenuhi, jika jumlah zat aktif dalam masing-masing dari 10 satuan sediaan dalam keseragaman kandungan terletak antara 85,0 % hingga 115,0 % dari yang tertera pada etiket dan simpangan baku relatif kurang dari atau sama dengan 6,0 % (Anonim, 1995).

Jika 1 satuan terletak di luar rentang 85,0 % hingga 115,0 % seperti yang tertera pada etiket dan tidak ada satuan terletak antara rentang 75,0 % hingga 125,0 % dari yang tertera pada etiket, atau jika simpangan baku relatif lebih besar dari 6,0 % atau jika kedua kondisi tidak dipenuhi, lakukan uji 20 satuan tambahan. Persyaratan dipenuhi jika tidak lebih dari 1 satuan dari 30 terletak di luar rentang 85,0 % hingga 115,0 % dari yang tertera pada etiket dan tidak ada satuan yang terletak di luar rentang 75,0 % hingga 125,0 % dari yang tertera pada etiket dan simpangan baku relatif dari 30 satuan sediaan tidak lebih dari 7,8 % (Anonim, 1995).

10. Disolusi

Disolusi didefinisikan sebagai proses melarutnya suatu zat kimia atau senyawa obat dari sediaan padat dalam suatu medium tertentu. Sedangkan kecepatan disolusi adalah kecepatan melarutnya suatu zat kimia atau senyawa obat dalam medium tertentu dari suatu padatan (Martin dkk, 1993).

Studi kecepatan disolusi intrinsik sudah diawali oleh Noyes dan Whitney (Martin dkk, 1993) dengan persamaannya:



$$dw/dt = K S (C_s - C) \dots\dots\dots (3)$$

keterangan :

- dw/dt : kecepatan disolusi bahan obat
 K : tetapan kecepatan disolusi
 C_s : kelarutan bahan obat jenuh
 C : kadar bahan obat yang terlarut dalam medium.
 S : luas permukaan bahan obat yang terdisolusi

Untuk obat yang sukar larut dalam medium air dan C_s jauh besar dari pada C (Kondisi *sink*), maka persamaan diatas dapat disederhanakan menjadi:

$$\frac{dw}{dt} = K.S . C_s \dots\dots\dots(4)$$

Dari persamaan di atas terlihat ada 2 parameter yang penting yaitu kecepatan pelarutan obat dalam medium dan luas permukaan yang terbasahi oleh cairan medium. Kecepatan pelarutan suatu obat tanpa memperhatikan mekanismenya selalu berbanding lurus dengan luas permukaan kontak, dengan demikian salah satu usaha untuk mempertimbangkan kecepatan pelarutan dapat dilakukan dengan memperkecil ukuran partikel obat untuk memperluas permukaan.

Laju disolusi dipengaruhi oleh difusi molekul-molekul zat terlarut melewati lapisan difusi ke dalam bahan dari larutan tersebut. Persamaan di atas mengemukakan bahwa laju disolusi dari suatu obat bisa ditingkatkan dengan memperbesar luas permukaan dengan meningkatkan kelarutan obat dalam lapisan dan dengan faktor-faktor yang diwujudkan dalam konstanta laju disolusi k , termasuk intensitas pengadukan pelarut dan koefisien difusi dari obat yang melarut (Higuchi, 1963). Berdasarkan hukum Fick I tentang difusi, Burner dan

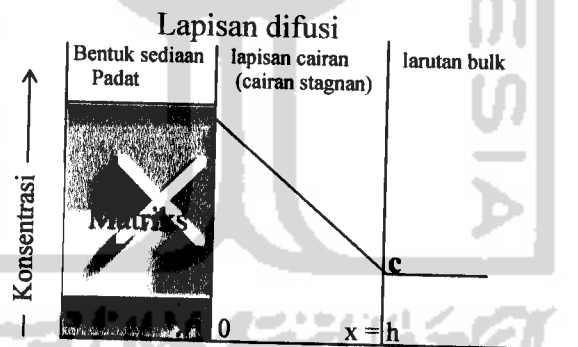
Nernst menghubungkan kecepatan pelarutan dengan koefisien difusi dalam persamaan :

$$dw/dt = D S / h (C_s - C) \dots\dots\dots (5)$$

keterangan :

- dw/dt : kecepatan pelarutan
 D : koefisien difusi
 S : luas permukaan
 h : tebal membran
 C_s : kelarutan jenuh
 C : kelarutan dalam media pada waktu t

Proses disolusi padatan terjadi jika molekul obat lepas dari permukaan padatan ke dalam pelarut. Higuchi mengemukakan model fisika yang menggambarkan proses disolusi yang dikenal dengan teori film seperti terlihat pada gambar 5 (Swarbrick, 1970).



Gambar 5. Disolusi obat dari suatu padatan matriks (Swarbrick, 1970).

Pada model lapisan difusi atau teori film dianggap bahwa pada permukaan partikel zat padat terdapat lapisan yang statik setebal h , pada jarak $x = h$ dianggap proses pencampuran dari partikel zat terlarut dengan berlangsung cepat, oleh karena itu pada daerah ini kemungkinan tidak ada gradien konsentrasi. Pada $x = 0$ dianggap bahwa antara zat padat dan cairan terjadi keseimbangan dari senyawa

obat. Dengan demikian kecepatan pelepasan ditentukan oleh transfer difusi molekul sepanjang lapisan cairan itu (Swarbrick, 1970).

Secara *in vitro* kecepatan pelarutan obat ditentukan oleh beberapa faktor antara lain:

a. Sifat fisika kimia obat

Sifat fisika kimia partikel obat padat mempunyai pengaruh sangat besar pada kinetika pelarutan, luas permukaan efektif obat dapat diperbesar dengan memperkecil ukuran partikel karena pelarutan pada permukaan solut maka laju pelarutan akan semakin besar dengan luas permukaan yang semakin besar. Bentuk geometri partikel juga mempengaruhi luas permukaan selama pelarutan permukaan berubah secara konstan (Shargel dan Yu, 1985).

Kelarutan obat dalam air juga mempengaruhi laju pelarutan. Umumnya obat dalam bentuk garam yang terionisasi lebih larut dalam air daripada dalam asam atau basa bebas. Polimorfi yang mempunyai struktur kimia identik tetapi menunjukkan kinetika pelarutan yang berbeda, umumnya mempunyai struktur kristal lebih kasar, kaku dan secara termodinamik lebih stabil daripada obat dalam bentuk amorf. Jadi obat dalam bentuk amorf menunjukkan laju pelarutan yang lebih cepat daripada bentuk kristal (Shargel dan Yu, 1985).

b. Faktor Teknologi dan Formulasi Sediaan

Adanya perbedaan metode pada pabrik seperti cara granulasi tekanan atau kompresi akan menyebabkan kelarutan obat berbeda-beda. Selain itu bahan tambahan dalam produk obat juga mempengaruhi kinetika obat dengan mengubah media tempat obat melarut akan bereaksi dengan obat itu sendiri. Contoh bahan-

d. Temperatur

Temperatur semakin tinggi umumnya akan semakin banyak zat aktif yang dilepaskan atau terdisolusi dari bentuk sediaan. Kenaikan kelarutan akan memberikan kenaikan gradien konsentrasi sehingga menghasilkan kenaikan kecepatan disolusi (Parrot, 1970). Oleh karena itu suhu media harus dipertahankan pada suhu tetap. Dalam praktek umumnya suhu yang digunakan 37°C sesuai suhu tubuh manusia. Adanya kenaikan suhu selain dapat meningkatkan gradien konsentrasi juga meningkatkan energi kinetik molekul dan terapan difusi D , sehingga akan menaikkan kecepatan disolusi (Parrot, 1970).

e. Medium pelarutan

Uji disolusi obat biasanya digunakan volume media yang lebih besar dari pada jumlah pelarut yang diperlukan untuk melarutkan obat secara sempurna. Media yang sesuai merupakan persoalan penting dalam penelitian. Beberapa peneliti telah menggunakan cairan lambung yang diencerkan, HCl 0.1 N, dapar fosfat, cairan lambung tiruan, dan cairan usus tiruan tergantung dari sifat produk obat dan lokasi cairan dalam saluran pencernaan, dari perkiraan obat yang akan larut (Shargel dan Yu, 1985).

f. Alat Disolusi yang digunakan

Macam dan tipe alat yang digunakan, ukuran dan bentuk wadah dapat mempengaruhi laju dan tingkat pelarutan. Sebagai contoh wadah dapat mempunyai rentang ukuran dari beberapa mililiter sampai beberapa liter. Bentuk wadah dapat mempunyai alas bulat atau datar dalam percobaan yang berbeda pada posisi tabletnya. Untuk mengamati kemaknaan pelarutan dari obat yang sangat

tidak larut dalam air mungkin perlu wadah yang berkapasitas besar (Shargel dan Yu, 1985).

Macam dan tipe alat bersama faktor yang disebutkan di atas mempunyai pengaruh pada hasil uji kecepatan disolusi. Tidak ada alat ataupun uji yang dapat digunakan untuk semua produk obat. Tipe produk obat harus diuji secara individual dengan uji pelarutan yang memberikan korelasi yang baik dengan bioavailabilitas in vivo (Shargel dan Yu, 1985).

g. Faktor-faktor lain

Selain faktor-faktor tersebut di atas faktor lain yang berpengaruh adalah sediaan, lama penyimpanan dan kondisi penyimpanan.

11. Pengungkapan Hasil Uji Disolusi

Ada beberapa cara untuk mengungkapkan hasil uji kecepatan pelarutan diantaranya adalah:

a. Metode klasik

Suatu metode yang paling sederhana untuk mengungkapkan hasil uji kecepatan pelarutan, yaitu dengan menentukan jumlah zat terlarut pada saat tertentu. Misal: C_{20} artinya dalam waktu 20 menit, jumlah zat yang terlarut dalam medium sebesar X mg/ml atau dengan menentukan waktu yang diperlukan oleh sejumlah tertentu zat aktif yang terlarut, misal: t_{20} artinya waktu yang diperlukan agar 20 % zat aktif melarut dalam media.

b. Konstanta kecepatan pelarutan

Dengan menggunakan persamaan 7 dapat dibuat grafik hubungan $\log (W^\infty - W)$ dengan t . Harga k (konstanta kecepatan pelarutan) ditunjukkan sebagai slope.

$$\log (W^\infty - W) = \log W - \frac{k}{2.303} t \dots\dots\dots(7)$$

Keterangan :

- $W^\infty - W$: jumlah zat aktif yang tidak larut pada saat t
 W^∞ : jumlah zat aktif yang terlarut pada media pada waktu tak terhingga
 W : jumlah zat aktif yang larut pada saat t
 k : tetapan kecepatan disolusi
 t : waktu

C. Metode *dissolution efficiency* (DE)

Metode DE adalah metode perbandingan luas daerah di bawah kurva pelarutan pada saat t dengan luas empat persegi panjang yang menunjukkan 100% zat aktif terlarut pada saat t (Khan, 1975).

Secara skematis DE dapat dirumuskan sebagai berikut:

$$DE \text{ pada saat } t = \frac{\int_0^t Y \cdot dt}{Y_{100} \cdot t} \times 100 \% \dots\dots\dots(8)$$

Keterangan :

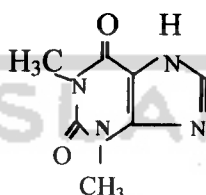
- $\int_0^t Y \cdot dt$: luas ABC yaitu luas daerah di bawah kurva pada saat t
 $Y_{100} \cdot t$: luas segi empat ABCD yaitu pada saat 100 % zat terlarut

Keuntungan penggunaan metode DE yaitu dapat menggambarkan semua titik pada kurva pelarutan, dan metode ini identik dengan pengungkapan data secara *in vivo*.

12. Pemerian Bahan

a. Teofilina

Merupakan obat asam yang sering digunakan baik secara sendiri maupun kombinasi. Teofilin merupakan alkaloid xantin yang termetilasi dengan struktur molekul sebagai berikut:



Gambar 6. Struktur teofilin (Anonim, 1995).

Teofilin merupakan serbuk hablur, putih, tidak berbau, pahit, mantap di udara, larut dalam kurang lebih 180 bagian air, lebih mudah larut dalam air panas, larut dalam kurang lebih 120 bagian etanol (95%) P, mudah larut dalam larutan alkali dihidroksida dan dalam amino encer P. Penyimpanan dalam wadah tertutup baik. Khasiat dan penggunaan teofilin adalah sebagai spasmolitikum bronkial, dengan dosis maksimal sekali 500 mg dan sehari 1 gram (Anonim, 1979).

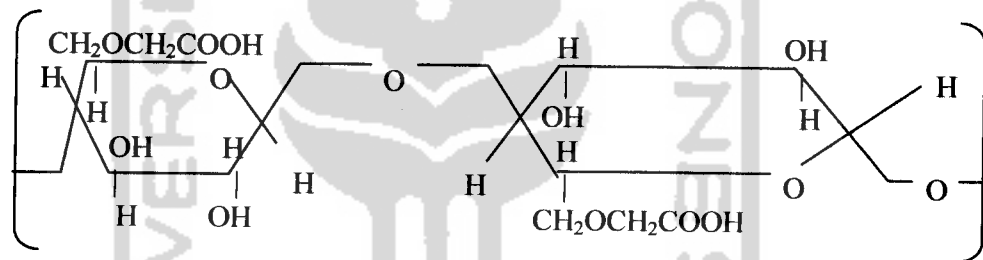
Sediaan teofilin dalam bentuk palet dapat mengurangi iritasi lambung karena obat dilepaskan lambat dalam selang waktu, oleh karena itu mencegah konsentrasi yang tinggi dalam lambung. Efek samping yang timbul pada pasien antara lain rasa mual, sakit kepala, diare, gastritis, vertigo, dan kegugupan (Shargel dan Yu, 1985). Kematian dapat terjadi pada orang dengan kadar teofilin dalam darah $54\mu\text{g/ml}$. Tapi tidak ada efek samping yang dilaporkan pada pasien dengan kadar teofilin rata-rata kurang dari $20\mu\text{g/ml}$. Rentang konsentrasi plasma yang efektif untuk teofilin agak sempit walaupun perbaikan fungsi pernafasan

sudah terjadi pada kadar darah 5, 10 dan 20 $\mu\text{g/ml}$, tapi secara umum telah disepakati bahwa rentang yang baik adalah 10-20 $\mu\text{g/ml}$ (Notary, 1980).

Teofilin diabsorpsi cepat dan hampir sempurna ($> 90\%$) dari larutan dan tablet lepas cepat. Konsentrasi plasma puncak dicapai dalam 1-2 jam dan absorbansi secara umum dapat diprediksi (Notary, 1980).

b. *Carboxymethylcellulosum* (CMC)

Karboksimetilselulosa merupakan derivat selulosa. Gambar 7 menunjukkan struktur molekul selulosa sebagai polimer yang dibentuk oleh pengulangan ikatan *cellebiose*. Terbentuk dari dua unit anhidroglukosa dengan ikatan 1,4 glikosidik. Tiap anhidroglukosa berisi tiga kelompok hidroksida.



Gambar 7. Struktur kimia CMC (Wallace, 1990).

CMC sebagai polimer semi sintetik derivat selulosa digunakan sebagai matriks dalam sediaan lepas lambat. CMC larut dalam air dingin dan panas. CMC digolongkan dalam matriks hidrofilik. Kemampuan larut dipengaruhi gugus panjang polimer, jenis ikatan dan substitusi molekuler menaikkan viskositasnya (Wallace, 1990).

Senyawa hidrofilik dengan air akan mengembang membentuk masa gel. Gel mempunyai viskositas yang tinggi atau kental sehingga tidak dapat menyebar selama beberapa waktu. Hal ini akan mempertahankan obat selama beberapa

waktu sampai semua obat berdifusi keluar dalam cairan usus (Martodiharjo, 1995).

c. Amprotab

Amprotab adalah nama dagang amilum manihot yang sering digunakan dalam pembuatan tablet. Amprotab diperoleh dari umbi jalar *Manihot utilissima* Pohl. Amprotab tidak larut dalam air dingin dan dalam etanol (Anonim, 1979).

d. Laktosa

Laktosa adalah gula yang diperoleh dari susu. Dalam bentuk anhidrat ataupun mengandung satu molekul air hidrat, merupakan serbuk atau massa hablur, keras, putih atau putih krem. Tidak berbau dan rasa sedikit manis. Stabil diudara, tetapi mudah menyerap bau. Laktosa mudah (dan pelan-pelan) larut dalam air dan lebih mudah larut dalam air mendidih, sangat sukar larut dalam etanol, tidak larut dalam kloroform dan dalam eter (Anonim, 1995). Laktosa dapat berfungsi sebagai bahan pengisi (Anonim, 1979).

d. Magnesium stearat

Magnesium stearat merupakan senyawa magnesium dengan campuran asam-asam organik padat yang diperoleh dari lemak, terutama terdiri dari magnesium stearat dan magnesium palmitat dalam berbagai perbandingan. Mengandung setara dengan tidak kurang dari 6,8 % dan tidak lebih dari 8,3 % MgO. Merupakan serbuk halus, putih dan voluminous, bau lemah khas, mudah melekat dikulit, bebas dari butiran. Kelarutannya, tidak larut dalam air, dalam etanol dan dalam eter (Anonim, 1995).

e. Talk

Talk adalah magnesium silikat hidrat alam, kadang-kadang mengandung sedikit aluminium silikat. Merupakan serbuk hablur sangat halus, putih atau putih kelabu, berkilat, mudah melekat pada kulit dan bebas dari butiran (Anonim, 1995).

f. Mucillago amili 10 %

Merupakan campuran dari pati gandum dengan air yang direbus dengan cara diaduk-aduk sampai diperoleh cairan yang rata. Mucillago amilli tidak boleh ada dalam persediaan, harus dibuat r.p. (*recenter paratus*) atau dibuat baru (Anonim, 1929).

B. Landasan Teori

Beberapa bentuk sediaan padat dirancang untuk melepaskan obatnya ke dalam tubuh agar diserap secara cepat seluruhnya, sebaliknya sediaan lepas lambat dirancang untuk melepaskan obatnya secara perlahan-lahan supaya pelepasannya lebih lama dan memperpanjang kerja obat. Teknologi sediaan lepas lambat sangat penting untuk menambah efektifitas obat, oleh karena itu pelepasan dari tablet teofilin dengan matriks carboxymethylcellulosum (CMC) yang semakin besar konsentrasinya dapat memperlambat pelepasan obat, sehingga dapat dihasilkan efek yang lama.

Dalam penelitian ini zat aktif yang digunakan untuk pembuatan tablet lepas lambat adalah teofilin, agar pelepasan obat dapat dikontrol dengan baik maka perlu ditambahkan suatu matriks pada teofilin secara ekstragranular. Matriks yang dipakai dalam penelitian ini adalah Carboxymethylcellulosum (CMC), yang mana matriks tersebut berfungsi untuk mengontrol pelepasan obat

dari tablet menjadi lebih lambat dari sediaan konvensional dan durasi efek yang dihasilkan menjadi lebih lama.

C. Hipotesa

Semakin besar konsentrasi CMC yang ditambahkan maka semakin lambat pelepasan teofilin dan pada penambahan CMC dengan kadar tertentu akan didapatkan pelepasan teofilin yang optimal.



BAB III

METODE PENELITIAN

A. Bahan dan Alat Penelitian

1. Bahan

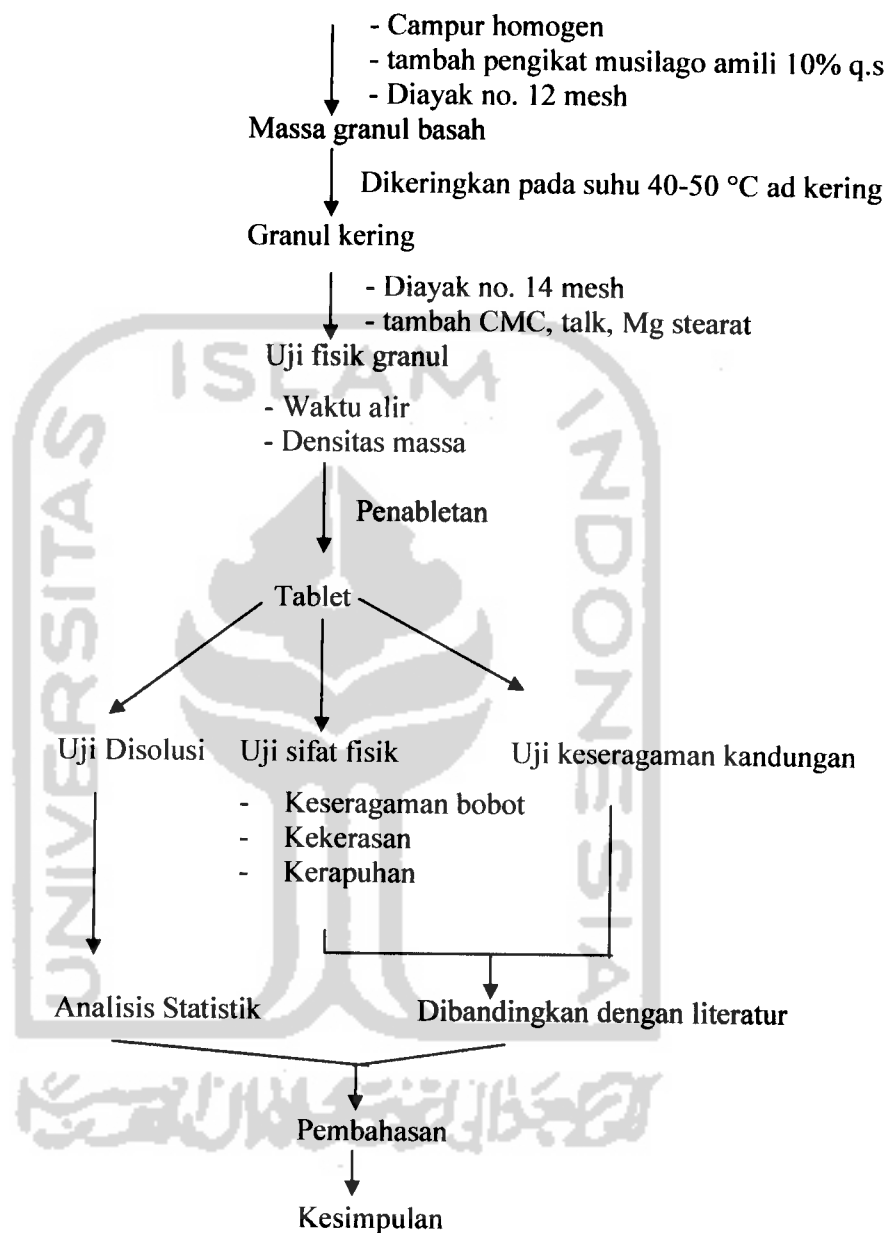
Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah teofilina (Brataco, kualitas farmasetika), CMC (Brataco, kualitas farmasi), laktosa (Brataco, kualitas farmasi), amilum pro tablet (Brataco, kualitas farmasi), asam klorida (Brataco, kualitas pro analisis), talk (Brataco, kualitas farmasi), magnesium stearat (Brataco, kualitas farmasi), NaOH (Brataco, kualitas pro analisis) dan aquadest.

2. Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini, spektrofotometer UV (Genesis 10), alat disolusi tipe dayung (Erweka DT-700), mesin tablet *single punch* (Korsch Maschinen Fabrik), *sanikator* ultrasons, timbangan analitik (Sartorius), timbangan *gram balance Ex-200*, *vacum cleaner*, mesin pengering granul, *abrasive tester* (Erweka), *hardness tester stoke* skala 0-15 kg, alat uji sifat alir metode corong diameter 10 cm, pH pen, montir, *stopwatch*, ayakan nomor 12, 14 mesh dan alat-alat gelas.

B. Jalannya Penelitian

Teofiliin, Laktosa, Amprotab



Gambar 8. Skema jalannya penelitian.

1. Pembuatan Larutan Asam klorida pH 3.0

Dibuat dengan mencampurkan 1.0 ml larutan asam klorida 37% (derajat farmasi) diencerkan dengan aquadest hingga volume 1000 ml diaduk dan dicek pH-nya. Jika pH kurang dari 3.0 maka ditambah aquadest sampai pH 3.0. Jika pH lebih dari 3.0 ditambah larutan asam klorida bertetes-tetes hingga pH 3.0.

2. Penentuan Panjang Gelombang Serapan Maksimum

Ditimbang seksama kurang lebih 50.0 mg teofilin dilarutkan dalam larutan HCl pH 3.0 sampai 100.0 ml dengan menggunakan labu takar 100 ml kemudian panjang gelombang maksimum ditentukan dengan cara scanning pada panjang gelombang 200-300 nm, maka dapat diketahui panjang gelombang yang memberikan serapan maksimum adalah 269 nm.

3. Pembuatan Kurva Baku Teofilin

Dibuat larutan stok teofilin dalam medium larutan HCl pada pH 3.0 dengan cara ditimbang seksama kurang lebih 50.0 mg teofilin dilarutkan dalam larutan HCl sampai 100.0 ml dengan labu takar 100.0 ml, dari larutan tersebut diambil 1.0 ml diencerkan lagi dengan larutan HCl sampai 50.0 ml dalam labu takar 50 ml.

Kemudian dari larutan stok dibuat seri kadar dengan mengambil 5.0 ml, 6.0 ml, 7.0 ml, 8.0 ml dan 9.0 ml. Seri kadar diencerkan dengan larutan HCl dalam labu takar 10 ml sampai volumenya tepat. Selanjutnya larutan dengan berbagai kadar tersebut diukur serapannya pada panjang gelombang 269 nm.

Hubungan antara kadar dan serapan dibuat kurva dan persamaan regresi linier, persamaan kurva baku digunakan untuk menentukan kadar teofilin hasil disolusi.

4. Pembuatan tablet lepas lambat teofilin

Tablet lepas lambat teofilin dibuat dengan cara granulasi basah. Pembentukan granul dengan mencampurkan teofilin, laktosa, amprotab, kemudian ditambahkan mucilago amili 10 % sampai terbentuk masa yang elastis.

Tabel I. Formula tablet lepas lambat teofilin dengan berbagai kadar CMC sebagai matriks ekstragranular (berat tiap tablet 500 mg)

| Bahan | Formula | | | |
|--------------------|----------|----------|----------|----------|
| | I | II | III | IV |
| Teofilin | 300.0 mg | 300.0 mg | 300.0 mg | 300.0 mg |
| CMC | 25.0 mg | 50.0 mg | 75.0 mg | 100.0 mg |
| Amprotab | 50.0 mg | 50.0 mg | 50.0 mg | 50.0 mg |
| Laktosa | 115.0 mg | 90.0 mg | 65.0 mg | 40.0 mg |
| Talk | 9.0 mg | 9.0 mg | 9.0 mg | 9.0 mg |
| Mg Stearat | 1.0 mg | 1.0 mg | 1.0 mg | 1.0 mg |
| Mucilago amili 10% | 20 mg | 19 mg | 17 mg | 16 mg |

Granul yang terbentuk diayak dengan ayakan 12 mesh, lalu dikeringkan dalam almari pengering pada suhu 40°C - 50° C sampai kering. Granul kering diayak dengan ayakan ukuran 14 mesh, selanjutnya ditambah CMC, talk dan magnesium stearat.

5. Uji sifat fisik granul.

a) Waktu alir

Ditimbang 100 g campuran granul, dimasukkan kedalam corong *stainless steel* yang ujung tangkainya tertutup. Stopwatch disiapkan dan ditekan pada posisi hidup bersamaan dengan dibukanya penutup tangkai corong. Campuran granul dibiarkan mengalir dan dimatikan pada saat campuran granul habis. Waktu alir dicatat yaitu dari saat corong dibuka sampai campuran granul habis mengalir.

b) Densitas massa

Gelas ukur 100 ml ditimbang, granul dimasukan kedalam gelas ukur hingga volumenya mencapai 100 ml lewat tepi gelas ukur tanpa dilakukan penghentakan. Gelas ukur yang sudah diisi granul tersebut kemudian ditimbang.

Densitas granul tersebut dihitung dengan rumus:

$$P = \frac{(\text{bobot gelas ukur} + \text{granul}) - \text{bobot gelas ukur}}{\text{Volume gelas ukur}} \dots\dots\dots(9)$$

6. Uji sifat fisik tablet

a. Keseragaman bobot tablet

Ditimbang 20 tablet satu persatu pada neraca analitik, dihitung bobot rata-ratanya/harga purata (X).

$$CV (\%) = \frac{SD}{X} \times 100 \% \dots\dots\dots(10)$$

keterangan :

CV : Koefisien variasi
SD : Simpangan baku
X : Harga purata

Tidak boleh lebih dari 2 tablet yang bobotnya menyimpang dari bobot rata-ratanya lebih besar dari 5 % dan tidak satu tablet pun yang bobotnya menyimpang lebih dari 10 %.

b. Kekerasan tablet

Sebuah tablet diuji kekerasannya dengan alat *hardness tester*. Sebuah tablet diletakkan pada ujung alat dengan posisi vertikal. Putar sekrup pada ujung alat, sehingga tablet tertekan. Pemutaran dihentikan sampai tablet pecah. Kekerasan tablet dibaca pada skala dengan satuan kg. Lakukan percobaan sebanyak lima kali.

c. Kerapuhan tablet

Sejumlah 20 tablet dibebasdebukan dengan *aspirator*, ditimbang (M1) dalam neraca analitik, kemudian dimasukkan kedalam *friabilator* dan *abrasive tester*, diputar selama 4 menit dengan kecepatan 25 putaran per menit. Keluarkan tablet dari alat, dibebasdebukan dan ditimbang kembali (M2). Dihitung prosentase kehilangan bobotnya.

$$\% \text{ Kerapuhan} = \frac{M1 - M2}{M1} \times 100 \dots\dots\dots(11)$$

keterangan :

M1 : Bobot mula-mula

M2 : Bobot setelah perlakuan

7. Uji Keseragaman kandungan

Satu buah tablet teofilin digerus dalam mortir sampai halus, kemudian ditimbang 100.0 mg serbuk dengan seksama. Serbuk kemudian dimasukkan ke

dalam labu ukur 100 ml, dilarutkan dengan medium pH 3.0, kemudian dibaca serapannya pada panjang gelombang 269 nm. Dilakukan replikasi 5 kali.

8. Uji disolusi tablet teofilin

Uji disolusi teofilina dari tablet matriks hidrofilik ditetapkan dengan menggunakan alat disolusi menurut USP XXIII tipe 2 dengan pengaduk dayung selama 5 jam, yaitu 3.5 jam pertama dilakukan pada pH 3.0 yang menggambarkan pH lambung, dan 1.5 berikutnya dilakukan pada pH 7.4 yang menggambarkan pH usus. Perubahan pH dilakukan dengan menambahkan NaOH 5.3 M sebanyak 40 tetes, jumlah penambahan ini berdasarkan hasil orientasi sebelumnya. Kecepatan putar dayung 50 rpm per menit yang menggambarkan kemampuan lambung dan usus dalam mengaduk cairan, dengan medium disolusi 900 ml. Uji disolusi ini dilakukan sesuai dengan USP XXIII (Anonim, 1995).

Tablet lepas lambat ditimbang, dimasukkan, dan dibiarkan tenggelam. Uji disolusi dilakukan selama 3.5 jam pertama dalam medium disolusi pH 3.0 dan ditambahkan 40 tetes NaOH 5.3 M sehingga diperoleh pH 7.4 sampai 5 jam, dengan pengambilan sampel pada menit ke-5, 10, 20, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240, 270 dan 300. Volume sampel yang diambil adalah 5.0 ml setiap kali pengambilan dan volume medium diganti dengan larutan dapar yang sama, jumlah yang sama, dan pada suhu yang sama setiap kali dilakukan pengambilan sampel. Masing-masing cuplikan yang diperoleh ditentukan absorbansinya dengan spektrofotometer UV pada panjang gelombang 269 nm. Hasil absorbansi yang diperoleh dimasukkan dalam persamaan kurva baku sehingga diperoleh kadar teofilin. Kadar masing-masing cuplikan dikoreksi karena terjadi pengenceran pada

waktu mengganti pengambilan sampel sehingga yang diperoleh adalah kadar kumulatif.

C. Analisis Hasil

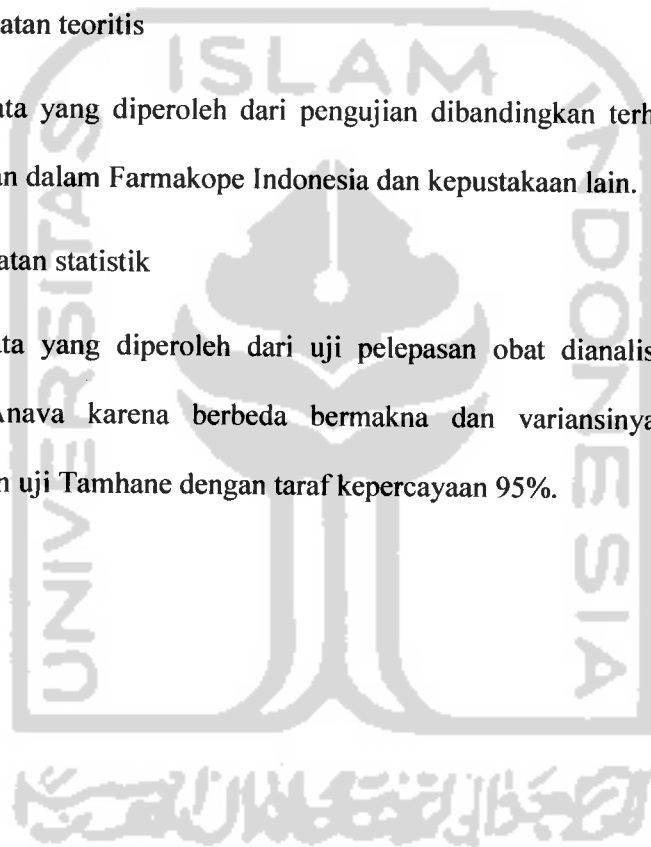
Hasil pengujian berbagai parameter di atas dianalisis dengan menggunakan dua cara, yaitu :

1. Pendekatan teoritis

Data yang diperoleh dari pengujian dibandingkan terhadap persyaratan-persyaratan dalam Farmakope Indonesia dan kepustakaan lain.

2. Pendekatan statistik

Data yang diperoleh dari uji pelepasan obat dianalisis secara statistik dengan Anava karena berbeda bermakna dan variansinya tidak homogen dilanjutkan uji Tamhane dengan taraf kepercayaan 95%.



BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Pembuatan Granul Tablet Lepas Lambat

Granulasi merupakan proses farmasetika yang mengubah campuran bubuk dengan daya kohesinya yang lemah, menjadi agregat yang dapat dipadatkan. Dengan granulasi diharapkan diperoleh butiran, dimana partikel-partikel serbuknya memiliki daya lekat dan juga daya alirnya menjadi lebih baik. Sehingga pengisian ruang cetak dapat berlangsung kontinyu dan homogen. Keseragaman bentuk granulat akan menyebabkan keseragaman bentuk tablet sehingga dapat dihasilkan massa tablet yang tetap dengan ketepatan takaran yang tinggi.

Pembuatan granul dilakukan dengan granulasi basah karena komponen yang akan digranul (laktosa, amprotab, CMC dan teofilin) merupakan partikel halus sehingga memiliki sifat alir yang jelek yang akan berpengaruh pada keseragaman bobot pada waktu penabletan. Komponen tablet yang berupa partikel halus juga akan berakibat tablet yang terbentuk tidak keras, karena partikel-partikel tersebut tidak kompresibel apabila dikempa secara langsung. Untuk itu perlu dilakukan granulasi untuk menaikkan sifat alir dan kompresibilitasnya. Alasan lain dipilih granulasi basah karena bahan-bahan yang akan digranul seluruhnya tahan terhadap panas pengeringan dan kelembaban pada saat granulasi.

B. Uji Sifat Fisik Granul

Sifat fisik granul mempengaruhi keseragaman bobot tablet dan pada akhirnya akan mempengaruhi keseragaman zat aktif pada tiap tablet.

Tabel II. Data uji sifat fisik granul pada tablet lepas lambat teofilin dengan berbagai kadar CMC

| Uji granul | Formula | | | |
|-----------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| | I | II | III | IV |
| Waktu alir (detik) | 3.55 ± 0.27 | 4.08 ± 0.07 | 4.36 ± 0.09 | 4.39 ± 0.06 |
| Densitas massa (g/ml) | 0.60 ± 0.01 | 0.59 ± 0.01 | 0.59 ± 0.00 | 0.59 ± 0.00 |

Keterangan :

Formula I : penambahan CMC 5 %

Formula II : penambahan CMC 10 %

Formula III : penambahan CMC 15 %

Formula IV : penambahan CMC 20 %

1. Uji waktu alir granul

Dari percobaan didapatkan bahwa semakin besar kadar CMC (dari formula I-IV) dalam tablet akan semakin besar waktu alirnya. Hal ini disebabkan oleh semakin banyaknya serbuk CMC yang ditambahkan sebagai matriks ekstragranular. Kecilnya ukuran partikel serbuk CMC mengakibatkan kontak antar partikel menjadi lebih luas dan kemungkinan adanya gaya elektrostatis dan gaya gesekan yang besar menyebabkan granul sukar mengalir. Granul dikatakan memiliki waktu yang baik jika untuk 100 gram granul dapat mengalir kurang dari 10 detik. Berdasarkan syarat tersebut maka semua granul dari formula I-IV memenuhi persyaratan.

2. Densitas massa (*Bulk density*)

Merupakan perbandingan antara bobot granul dengan volume granul. Densitas granul akan berpengaruh pada sifat alir dan ketebalan tablet. Semakin besar densitas granul maka akan semakin baik pula sifat alir granul.

Densitas massa tergantung pada bentuk granul. Granul berbentuk bulat akan meningkat densitas massanya. Disamping itu ukuran granul juga berpengaruh pada densitas massanya, densitas massa menurun bila ukuran granul bertambah besar. Dari tabel II, data densitas masa formula I, II, III dan IV berturut-turut menunjukkan hasil yang hampir sama yaitu 0.60; 0.59; 0.59 dan 0.59 g/ml. Hal ini disebabkan karena bentuk dan ukuran granul untuk semua formula hampir sama.

Densitas massa akan mempengaruhi rasio kompresi yang berefek pada ketebalan tablet dan juga berpengaruh pada sifat alir. Granul bentuk bulat (sferis), mempunyai densitas massa yang lebih tinggi dari bentuk non sferis. Granul lebih kecil dapat membentuk massa yang lebih kompak dari granul berukuran besar.

C. Uji Sifat Fisik Tablet Lepas Lambat Teofilin

Hasil uji sifat fisik tablet dapat dilihat pada tabel III, yaitu meliputi uji keseragaman bobot tablet, kekerasan tablet dan uji kerapuhan tablet. Dari uji sifat fisik tablet diperoleh hasil sebagai berikut:

Tabel III. Data uji sifat fisik tablet lepas lambat teofilin dengan berbagai kadar CMC

| No | Uji tablet | Formula | | | |
|----|------------------------|---------|-------|-------|--------|
| | | I | II | III | IV |
| 1 | Keseragaman bobot (mg) | 501.05 | 506.6 | 501.6 | 506.15 |
| | SD | 2.98 | 7.93 | 3.98 | 3.22 |
| | CV(%) | 0.60 | 1.53 | 0.79 | 0.64 |
| 2 | Kekerasan (kg) | 6.66 | 7.04 | 6.56 | 6.22 |
| | SD | 0.44 | 0.31 | 0.24 | 0.13 |
| 3 | Kerapuhan (%) | 0.07 | 0.06 | 0.13 | 0.10 |
| | SD | 0.03 | 0.02 | 0.02 | 0.01 |

Keterangan :

Formula I : penambahan CMC 5 %

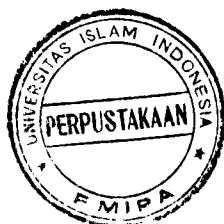
Formula II : penambahan CMC 10 %

Formula III : penambahan CMC 15 %

Formula IV : penambahan CMC 20 %

1. Uji keseragaman bobot tablet

Hasil uji keseragaman bobot dari 20 tablet yang ditimbang satu persatu ternyata telah memenuhi persyaratan Farmakope Indonesia IV (Anonim, 1995) yaitu tidak lebih dari dua tablet yang bobotnya menyimpang dari bobot rata-ratanya lebih besar dari 5% dan tidak satupun yang bobotnya menyimpang dari bobot rata-rata lebih dari 10% untuk bobot tablet yang lebih besar dari 300 mg. Sedangkan tablet yang dibuat dalam penelitian bobotnya 500 mg, dengan harga CV kurang dari 5%, ini telah memenuhi syarat keseragaman bobot tablet (Lachman, dkk, 1989).



2. Uji kekerasan tablet

Kekerasan tablet dari formula I sampai formula IV dibuat seragam, walaupun tidak mungkin untuk memperoleh kekerasan yang benar-benar sama. Tujuan pengontrolan terhadap kekerasan adalah untuk memudahkan evaluasi fungsi CMC sebagai matriks penghalang. Hal ini akan mempengaruhi masuknya air dalam tablet serta mempengaruhi struktur kapiler di dalam tablet. Tablet yang dibuat dengan tekanan keras menghasilkan porositas yang rendah, hal ini akan menurunkan kemampuan cairan masuk sehingga proses hancurnya tablet akan semakin lambat (Fudholi, dkk, 2000).

Tablet yang dihasilkan akan memiliki sifat tablet yang baik jika memiliki harga kekerasan 4-8 kg (Lachman dkk, 1994). Dari data kekerasan tablet pada tabel III, dapat dilihat bahwa kekerasan tablet yang dihasilkan telah memenuhi persyaratan yaitu antara 4-8 kg. harga kekerasan yang seragam dapat diperoleh dengan pengontrolan kekerasan selama proses pencetakan tablet.

3. Uji kerapuhan tablet

Pada uji kekerasan tablet yang berperan adalah kekuatan bagian dalam tablet sedang pada uji kerapuhan yang berperan adalah kekuatan bagian tepi tablet. Pada umumnya semakin tinggi kekerasan tablet maka kerapuhannya semakin rendah. syarat tablet yang dapat diterima adalah memiliki kerapuhan lebih kecil dari 1 %. Hal ini menunjukkan ketahanan terutama saat proses fabrikasi. Pemeriksaan kerapuhan pada keempat formula menunjukkan harga kurang dari 1%, hal ini menunjukkan tablet memenuhi persyaratan (Gunsel dan Kanig, 1976).

C. Uji Keseragaman Kadar Zat Aktif Tablet Lepas Lambat Teofilin

Uji keseragaman kadar dilakukan untuk mengetahui homogenitas zat aktifnya, hal ini perlu dilakukan karena berkaitan dengan keseragaman dosis zat aktif yang nantinya berpengaruh terhadap efektifitas terapetikanya. Hasil uji keseragaman kadar dari formula 1 sampai formula 4 dapat dilihat pada tabel IV berikut:

Tabel IV. Data uji keseragaman kandungan teofilin

| Uji keseragaman kadar zat aktif | Formula | | | |
|---------------------------------|---------|--------|--------|--------|
| | I | II | III | IV |
| Kadar teofilin (mg) | 301.02 | 300.69 | 301.11 | 300.55 |
| CV (%) | 0.36 | 0.53 | 0.56 | 0.36 |

Keterangan :

Formula I : penambahan CMC 5 %

Formula II : penambahan CMC 10 %

Formula III : penambahan CMC 15 %

Formula IV : penambahan CMC 20 %

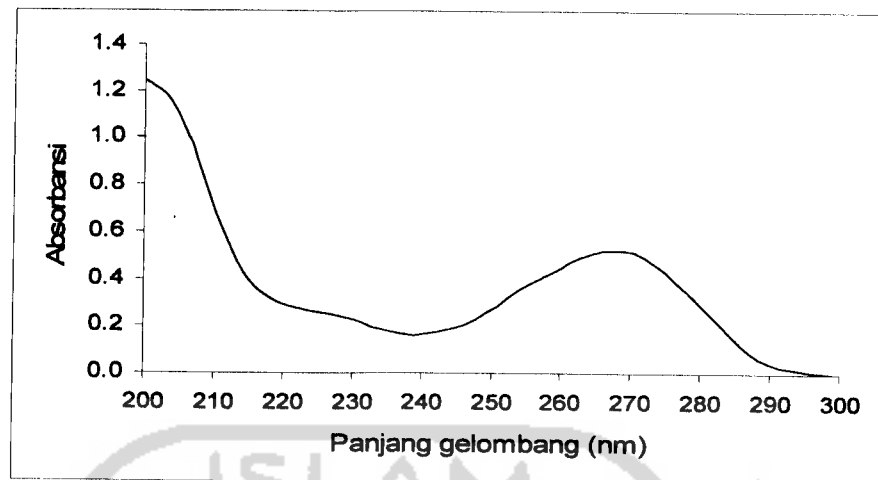
Dari 5 replikasi diperoleh hasil uji keseragaman kadar pada masing-masing formula telah memenuhi keseragaman kadar zat aktifnya menurut USP XXIII (Anonim, 1995) yaitu kadar yang diperoleh tidak kurang dari 90.0 % dan tidak lebih dari 110.0 % dari dosis yang tertera pada label dengan harga simpangan baku variasi kurang dari 5 %.

E. Penentuan Panjang Gelombang Serapan Maksimum Teofilin dalam Larutan HCl pH 3.0

Pengukuran kadar teofilin yang terlepas dalam uji disolusi dilakukan dengan spektrofotometer UV. Hal ini disebabkan karena teofilin mempunyai gugus kromofor yang dapat menyerap sinar UV pada panjang gelombang antara 200-300 nm. Pengukuran dilakukan pada panjang gelombang serapan maksimum, dimaksudkan agar serapan yang diperoleh merupakan serapan yang paling baik dengan memperkecil kemungkinan gangguan serapan dari senyawa-senyawa yang tidak dikehendaki.

Pada panjang gelombang maksimum kepekaan juga maksimum karena pada panjang gelombang tersebut perubahan serapan untuk tiap satuan konsentrasi adalah yang paling besar, disekitar panjang gelombang maksimum bentuk kurva serapan datar dan pada kondisi tersebut hukum Lambert-Beer akan terpenuhi, jika dilakukan pengukuran ulang maka kesalahan yang disebabkan oleh pemasangan ulang panjang gelombang akan kecil sekali.

Dari hasil scan dengan spektrofotometer UV didapatkan hasil serapan maksimum teofilin dalam larutan HCL pH 3,0 pada panjang gelombang 269 nm seperti terlihat pada gambar 9 di bawah ini:



Gambar 9. Grafik penentuan panjang gelombang serapan maksimum teofilin dalam larutan HCl pH 3.0.

Panjang gelombang 269 nm tersebut kemudian dapat dipergunakan untuk membuat kurva baku teofilin dan pengukuran kadar senyawa teofilin dalam medium yang sama.

F. Pembuatan Kurva Baku

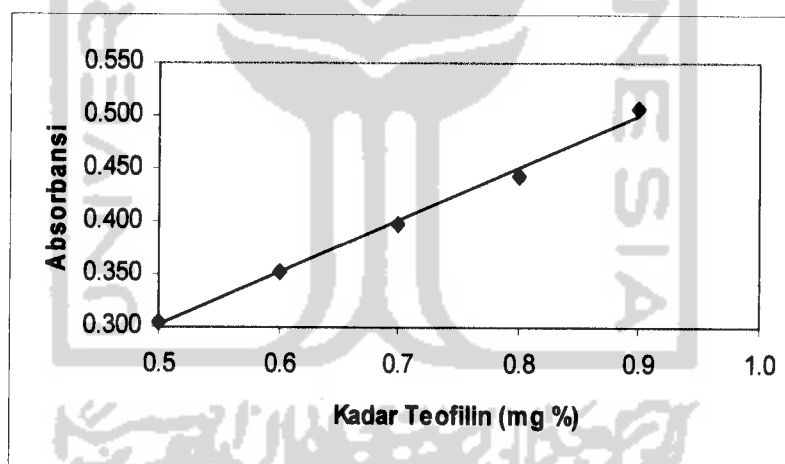
Kurva baku diperlukan untuk menentukan kandungan zat aktif teofilin dalam tablet dan pelepasannya dalam medium disolusi. Kurva baku ini dibuat dari senyawa murni yang dilarutkan dalam larutan HCl pH 3.0 dan dibuat seri kadar tertentu kemudian diukur absorbansinya pada panjang gelombang serapan maksimum. Hasil yang diperoleh dari pembuatan kurva baku adalah sebagai berikut:

Tabel V. Data pembuatan kurva baku teofilin dalam larutan HCl pH 3.0 pada panjang gelombang 269 nm

| Kadar (mg %) | Absorbansi |
|--------------|------------|
| 0.50 | 0.305 |
| 0.60 | 0.353 |
| 0.70 | 0.398 |
| 0.80 | 0.444 |
| 0.90 | 0.506 |

Dari data tersebut dibuat suatu persamaan kurva baku yang bisa mencerminkan hubungan antara kadar dan absorbansi, sehingga dapat digunakan untuk menentukan kandungan zat aktif teofilin dalam tablet.

Kurva hubungan antara kadar dan absorbansi yang diperoleh, dapat dilihat pada gambar 10 di bawah ini:



Gambar 10. Kurva baku teofilin dalam larutan HCl pH 3.0 pada panjang gelombang 269 nm.

Persamaan kurva baku: $Y = 0.493X + 0.056$ (12)

$$r = 0.998$$

Persamaan kurva tersebut memiliki nilai koefisien korelasi yang lebih besar dibanding r tabel yaitu 0.532 untuk $N: 14$ dengan taraf kepercayaan 95 % (Rohlf dan Sokal, 1996). Dengan demikian persamaan kurva baku yang didapat merupakan persamaan yang linier dan telah memenuhi hukum Lambert-Beer, sehingga persamaan tersebut dapat digunakan untuk menetapkan kadar senyawa sejenis dari suatu sampel dalam medium sama.

G. Uji Disolusi Tablet Lepas Lambat

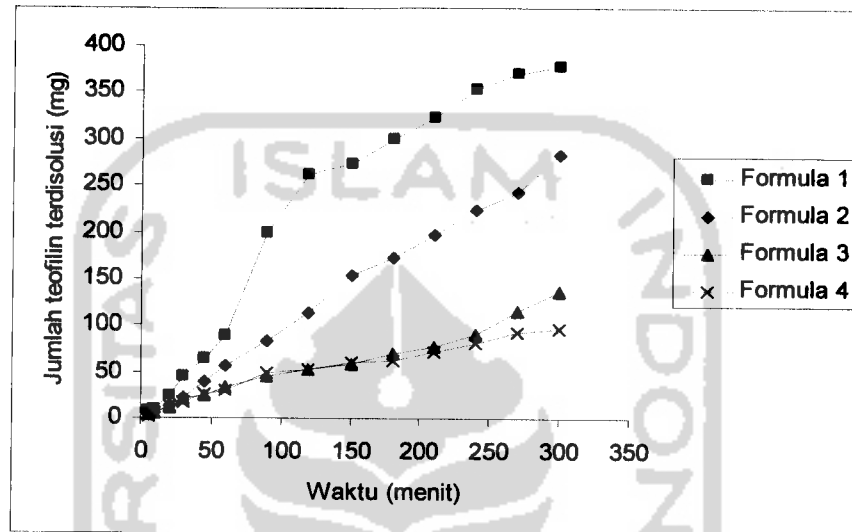
Uji disolusi dilakukan untuk mengetahui profil pelepasan zat aktif teofilin dari tablet dengan adanya CMC sebagai matriks ekstragranular. Pengujian dilakukan selama 5 jam, yaitu 3.5 jam pertama dilakukan pada pH 3,0 yang menggambarkan pH lambung, dan 1.5 berikutnya dilakukan pada pH 7,4 yang menggambarkan pH usus. Perubahan pH dilakukan dengan menambahkan NaOH 5.3 M sebanyak 40 tetes, jumlah penambahan ini berdasarkan hasil orientasi sebelumnya. Kecepatan putar dayung 50 rpm yang menggambarkan kemampuan lambung dan usus dalam mengaduk cairan, dengan medium disolusi 900 ml. Uji disolusi ini dilakukan sesuai dengan USP XXIII (Anonim, 1995).

1. Kecepatan disolusi

Berdasarkan pada persamaan Higuchi untuk obat yang terdispersi dalam matriks yang tidak larut dalam medium disolusi, maka dari data hasil disolusi dapat dibuat plot hubungan antara jumlah teofilin terdisolusi (mg) terhadap waktu dan akar waktu. Harga koefisien korelasi yang didapat dari plot tersebut

dibandingkan dengan harga koefisien korelasi dari tabel, dan digunakan untuk menentukan kinetika orde pelepasan teofilin dari matriks CMC.

Hasil plot hubungan antara jumlah teofilin terdissolusi (mg) terhadap waktu dan akar waktu tersebut dapat dilihat pada gambar berikut :



Gambar 11. Kurva hubungan jumlah teofilin yang terdissolusi sebagai fungsi waktu dalam larutan pH 3.0 pada 3.5 jam pertama dan pada pH 7.4 sampai 5 jam pada panjang gelombang 269 nm.

Dari kurva gambar 11 didapatkan persamaan regresi linier sebagai berikut:

Formula I : $Y = 1.379X + 22.030$ r: 0.967

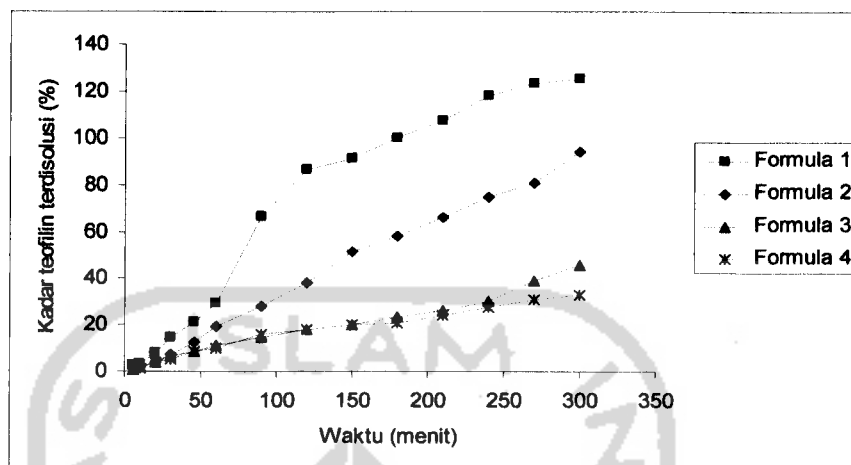
Formula II : $Y = 0.945 X - 1.663$ r: 0.998

Formula III : $Y = 0.398 X + 4.330$ r: 0.988

Formula IV : $Y = 0.311 X + 8.747$ r: 0.985

Harga kecepatan pelepasan obat ditunjukkan dengan harga kemiringan (*slope*) kurva untuk masing-masing formula. Makin besar slope, berarti kecepatan disolusi teofilin semakin besar. Harga kecepatan pelepasan formula I: 1.379

mg/menit, formula II: 0.945 mg/menit, formula III: 0.398 mg/menit dan formula IV: 0.311 mg/menit.



Gambar 12. Kurva hubungan prosentase jumlah teofilin yang terdissolusi sebagai fungsi waktu dalam larutan pH 3.0 pada 3.5 jam pertama dan pada pH 7.4 sampai 5 jam pada panjang gelombang 269 nm.

Dari gambar 12 didapatkan persamaan regresi linier sebagai berikut :

$$\text{Formula I} : Y = 0.460X + 7.343 \quad r: 0.967$$

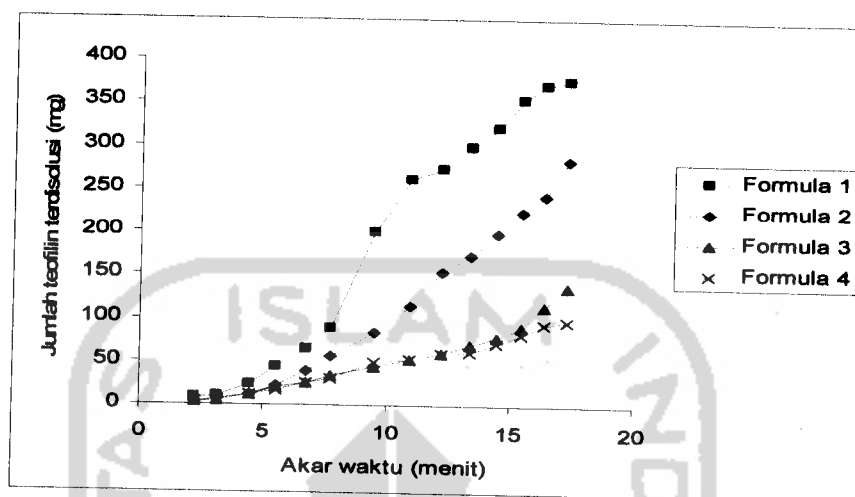
$$\text{Formula II} : Y = 0.315X - 0.583 \quad r: 0.998$$

$$\text{Formula III} : Y = 0.133X + 1.433 \quad r: 0.988$$

$$\text{Formula IV} : Y = 0.103 X + 2.930 \quad r: 0.985$$

Dari gambar dapat dilihat prosentase jumlah teofilin yang terdissolusi pada tiap waktu untuk masing-masing formula. Data kadar teofilin yang terdissolusi diperoleh dari data jumlah teofilin yang terdissolusi diubah dalam bentuk prosentase teofilin tiap tablet yang terlarut dalam medium. Harga pelarutan obat untuk masing-masing formula dapat diketahui dengan mengetahui harga kemiringan kurva yang ditunjukkan dengan harga k. Formula I mempunyai harga k

0.460 %/menit; formula II 0.315 %/menit; formula III 0.133 %/menit dan formula IV 0.103 %/menit.

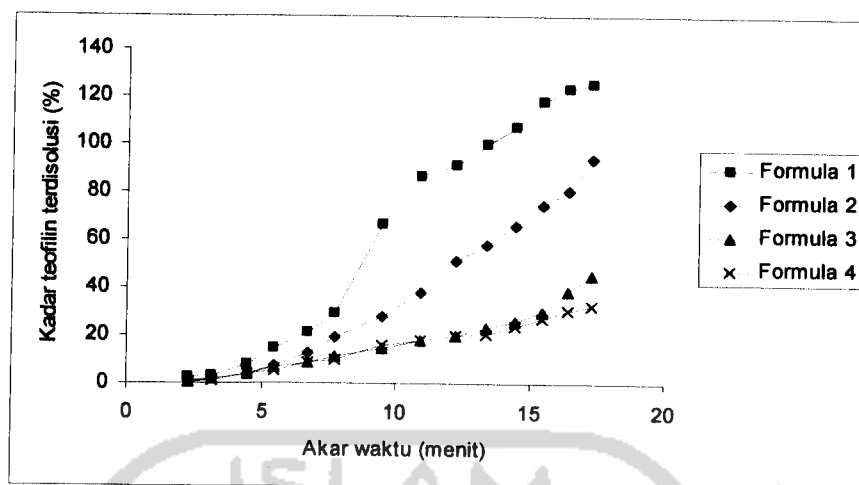


Gambar 13. Kurva hubungan jumlah teofilin yang terdissolusi sebagai fungsi akar waktu dalam larutan pH 3.0 pada 3.5 jam pertama dan pada pH 7.4 sampai 5 jam pada panjang gelombang 269 nm.

Dari kurva gambar 13 didapatkan persamaan regresi linier sebagai berikut:

| | | |
|-------------|---------------------------|----------|
| Formula I | : $Y = 28.172 X - 88.558$ | r: 0.986 |
| Formula II | : $Y = 18.659 X - 70.983$ | r: 0.984 |
| Formula III | : $Y = 7.805 X - 24.348$ | r: 0.967 |
| Formula IV | : $Y = 6.281 X - 15.505$ | r: 0.994 |

Kurva gambar 13 di atas menggambarkan jumlah teofilin yang terdissolusi dengan akar waktu untuk masing-masing formula dari kurva tersebut diperoleh kecepatan pelarutan obat sebesar 28.172 mg/menit^½ untuk formula I, 18.659 mg/menit^½ untuk formula II, 7.805 mg/menit^½ untuk formula III dan 6.281 mg/menit^½ untuk formula IV.



Gambar 14. Kurva hubungan prosentase jumlah teofilin yang terdissolusi sebagai fungsi akar waktu dalam larutan pH 3.0 pada 3.5 jam pertama dan pada pH 7.4 sampai 5 jam pada panjang gelombang 269 nm.

Dari kurva gambar 14 didapatkan persamaan regresi linier sebagai berikut:

$$\text{Formula I : } Y = 9.391 X - 29.520 \quad r: 0.986$$

$$\text{Formula II : } Y = 6.222 X - 23.696 \quad r: 0.984$$

$$\text{Formula III : } Y = 2.601 X - 8.116 \quad r: 0.967$$

$$\text{Formula IV : } Y = 2.018 X - 4.689 \quad r: 0.994$$

Dari kurva hubungan akar waktu dengan kadar teofilin yang terdissolusi diperoleh harga kecepatan pelepasan obat untuk formula I sebesar $9.391 \text{ mg/mnt}^{1/2}$; untuk formula II $6.222 \text{ mg/mnt}^{1/2}$; untuk formula III $2.601 \text{ mg/mnt}^{1/2}$ dan $6.281 \text{ mg/mnt}^{1/2}$ untuk formula IV.

Harga koefisien korelasi dari persamaan garis bila dibandingkan dengan r tabel untuk N: 14 dengan taraf kepercayaan 95 %, mempunyai harga 0.532 maka semua harga r hitung adalah lebih besar dibandingkan dengan r tabel. Hal ini akan menunjukkan penambahan jumlah obat yang lepas masuk ke dalam medium,

linier terhadap waktu sehingga kinetika pelepasan teofilin mengikuti kinetika orde nol. Pola pelepasan teofilin dari matriks CMC mengikuti persamaan Higuchi, artinya kecepatan pelepasan obatnya konstan. Secara ideal produk lepas lambat hendaknya melepaskan obat pada kecepatan yang konstan, sehingga dapat diperkirakan jumlah obat yang dilepaskan pada waktu tertentu.

Lipidus dan Lordi (1969) mengatakan bahwa hubungan antara banyaknya obat yang lepas dan waktu linier maka pelepasan obat dikontrol oleh erosi matriks, sedangkan jika hubungan antara banyaknya obat yang lepas dan akar waktu linier maka pelepasan obat dikontrol oleh difusi obat melewati matriks. Pada penelitian ini kurva yang terlihat linier terhadap fungsi waktu maupun fungsi akar waktu. Pada gambar 11 dan 13 memperlihatkan bahwa kedua mekanisme seperti yang diutarakan Lipidus dan Lordi di atas berlaku untuk pelepasan teofilin dari matriks CMC pada formula I sampai IV. Hal ini dikarenakan penambahan CMC sebagai matriks ekstragranular sehingga ikatan dengan komponen lainnya menjadi kurang kuat dan menyebabkan mudah terkikis oleh medium disolusi.

Mekanisme difusi dapat diterangkan dengan persamaan Stoke-Einstein:

$$D = \frac{RT}{6\pi\eta rN} \dots\dots\dots (13)$$

Dengan keterangan sebagai berikut, D adalah koefisien difusi, R merupakan tetapan gas molar, T adalah suhu mutlak (K°), η menunjukkan kekentalan media, r merupakan jari-jari partikel dan N adalah bilangan Avogadro (Moechtar, 1989). Semakin banyak jumlah CMC yang digunakan maka lapisan

hidrogel yang terbentuk semakin kental sehingga viskositas semakin besar. Dari rumus koefisien difusi (persamaan 13) terlihat semakin besar viskositas media maka koefisien difusi semakin kecil. Berdasarkan persamaan Higuchi (persamaan 1), dengan semakin kecil koefisien difusi maka harga slope semakin kecil. Sedangkan mekanisme erosi disebabkan adanya sebagian matriks yang terlarut dalam media sehingga obat dapat terdisolusi.

Matriks CMC dapat mengontrol pelepasan obat difusi dan erosi dengan cara sebagai berikut. CMC merupakan polimer derivat selulosa yang mempunyai kemampuan untuk mengembang dan membentuk gel bila kontak dengan air. Suatu gel adalah suatu bentuk semisolid yang terdiri dari 2 fase kontinyu yang mengalami interpenetrasi, yaitu fase padat yang tersusun atas partikel asimetrik dengan luas area yang besar. Fase cair berpenetrasi menembus celah-celah fase padat kemudian mengisi ruang kosong diantaranya. Rantai panjang polimer cenderung saling terkait sehingga air yang terpenetrasi seolah-olah terjebak di dalamnya (Martin,dkk, 1983). Hal ini menyebabkan matriks mengembang membentuk suatu konsistensi yang kental yaitu gel ketika tablet dengan matriks CMC kontak dengan air. Gel terbentuk pada permukaan tablet, kemudian air berpenetrasi masuk ke dalam matriks sehingga gel semakin terbentuk ke arah dalam yang mengakibatkan tablet mengembang menjadi suatu volume besar yang bersifat semisolid kental.

Adanya selubung gel di sekeliling matriks yang bersifat kental dan tidak dapat menyebar selama beberapa jam merupakan rintangan alami bagi obat untuk dapat dilepaskan sehingga membantu untuk mempertahankan obat dalam bentuk

sediaannya sampai semua obat berdifusi keluar, maka pelepasan obat dapat dikontrol. Semakin tebal gel yang menyelubungi matriks, semakin lama obat kontak dengan air yang mengakibatkan jarak tempuh obat untuk berdifusi keluar semakin panjang sehingga obat memerlukan waktu yang lama untuk dapat dilepaskan semua dari bentuk sediaannya.

Bentuk gel tersebut akan dipertahankan selama beberapa jam sehingga menunda pelepasan obat dalam waktu yang relatif lama. Hal ini dapat terjadi karena adanya ikatan hidrogen antara molekul CMC dengan molekul air. Ikatan hidrogen dapat terjadi bila atom hidrogen bertindak memegang dua atom lain bersama-sama. Atom yang mampu membentuk ikatan hidrogen adalah atom elektronegatif yang paling sedikit mempunyai pasangan elektron bebas membentuk suatu oktet yaitu atom hidrogen, oksigen dan fluor. Struktur CMC dan molekul air sama-sama mengandung gugus hidroksi sehingga ikatan hidrogen dapat terjadi intermolekuler maupun intramolekuler.

Adanya aliran air di sekeliling permukaan tablet yang disebabkan perputaran pengaduk oleh motor menyebabkan lipatan antara struktur panjang polimer dapat terbuka dan ikatan hidrogen antar molekul dapat terputus. Hal ini dapat menyebabkan lapisan hidrogel pada permukaan dapat terkikis perlahan-lahan dan dikatakan gel mengalami erosi. Partikel obat yang berada di bagian dalam lapisan gel dapat terlepas. Putusnya ikatan hidrogen terjadi karena kekuatan ikatan ini relatif lemah dibandingkan dengan ikatan kovalen atau ikatan ionik.

Pada kurva hubungan waktu dan jumlah teofilin yang terdisolusi formula I, II, III dan IV memberikan kecepatan pelepasan teofilin berturut-turut yaitu 1.379; 0.945; 0.398 dan 0.311 mg/menit. Persamaan garis linier akan diperoleh bila kecepatan pelepasan teofilin dikorelasikan dengan banyaknya CMC seperti pada tabel VI.

Tabel VI. Data persamaan linier jumlah penambahan CMC dengan kecepatan pelepasan obat

| X (jumlah penambahan CMC dalam mg per 500 mg tablet) | Y (kecepatan pelepasan obat dalam mg/menit) |
|------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| 25 | 1.379 |
| 50 | 0.945 |
| 75 | 0.398 |
| 100 | 0.311 |

Dari data di atas dapat diperoleh persamaan $Y = -0.015 X + 1.696$ dengan harga $r: -0.969$

Persamaan garis linier di atas mengindikasikan bahwa suatu korelasi linier terjadi antara banyaknya teofilin terlepas dari matriks dan banyaknya CMC dalam matriks. Angka arah persamaan garis itu menyatakan bahwa dengan penambahan 1 mg CMC dalam matriks menurunkan kecepatan pelepasan teofilin sebesar 0.015 mg/menit. Jadi, kandungan CMC yang semakin banyak dalam matriks menyebabkan pelepasan teofilin semakin kecil.

Evaluasi terhadap jumlah teofilin terdisolusi (%) bila dibandingkan dengan persyaratan menurut USP XXIII dapat dilihat pada tabel VII di bawah ini.

Tabel VII. Jumlah teofilin terdisolusi (%) dibandingkan persyaratan USP XXIII

| Waktu (menit) | Jumlah teofilin terdisolusi (%) | | | | Syarat |
|------------------|---------------------------------|-------|-------|-------|----------|
| | FI | FII | FIII | FIV | |
| 5 | 2.59 | 1.15 | 1.00 | 0.90 | |
| 10 | 3.43 | 2.08 | 1.80 | 1.60 | |
| 20 | 8.02 | 4.18 | 4.04 | 4.22 | |
| 30 | 14.87 | 7.46 | 6.88 | 5.48 | |
| 45 | 21.55 | 12.88 | 8.38 | 8.59 | |
| 60 | 29.59 | 19.08 | 11.42 | 10.18 | 13 – 38 |
| 90 | 66.43 | 27.92 | 14.89 | 16.24 | |
| 120 | 86.95 | 38.08 | 17.76 | 17.75 | 25 – 50 |
| 150 | 91.12 | 51.13 | 19.81 | 20.09 | |
| 180 | 99.81 | 57.77 | 23.55 | 20.57 | |
| 210 | 107.15 | 65.84 | 25.99 | 23.81 | 37 – 65 |
| 240 | 117.70 | 74.57 | 30.23 | 27.15 | |
| 270 | 123.43 | 80.72 | 38.41 | 30.94 | |
| 300 | 125.54 | 94.31 | 45.54 | 32.40 | 85 – 115 |

Keterangan :

Formula I : penambahan CMC 5 %

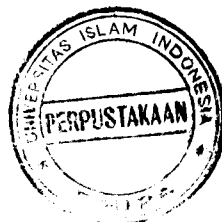
Formula II : penambahan CMC 10 %

Formula III : penambahan CMC 15 %

Formula IV : penambahan CMC 20 %

Dari tabel di atas menunjukkan, pada formula II jumlah teofilin terdisolusi (%) untuk menit 60, 120, 210 dan 300 memenuhi persyaratan sedangkan untuk formula I yang memenuhi persyaratan hanya pada menit ke-60, formula III dan IV tidak memenuhi persyaratan. Jadi jumlah teofilin terdisolusi dapat memenuhi persyaratan USP XXIII bila menggunakan konsentrasi CMC 10 % .

Kecepatan pelepasan jumlah teofilin terdisolusi sebagai fungsi waktu kemudian dianalisis secara statistik dengan metode Anava satu jalan dilanjutkan uji Tamhane dengan taraf kepercayaan 95 % untuk mengetahui pengaruh



perbedaan antar formula terhadap kecepatan disolusi obat. Analisis dengan uji Tamhane menghasilkan *output* sebagai berikut:

Tabel VIII. Data uji Tamhane dari kecepatan pelepasan jumlah teofilin terdisolusi sebagai fungsi waktu dengan taraf kepercayaan 95 %

| Perlakuan | Signifikansi | Makna |
|--------------------------|--------------|------------|
| Formula I – Formula II | 0.000 | Signifikan |
| – Formula III | 0.000 | Signifikan |
| – Formula IV | 0.000 | Signifikan |
| Formula II – Formula III | 0.000 | Signifikan |
| – Formula IV | 0.000 | Signifikan |
| Formula III – Formula IV | 0.000 | Signifikan |

Keterangan :
 Formula I : penambahan CMC 5 %
 Formula II : penambahan CMC 10 %
 Formula III : penambahan CMC 15 %
 Formula IV : penambahan CMC 20 %

Dari uji Tamhane menunjukkan perbedaan yang bermakna untuk kecepatan pelepasan obat antara formula I, II, III dan IV. Ini berarti perbedaan kadar matriks CMC dalam setiap formula sangat berpengaruh terhadap kemampuan obat untuk lepas dari tablet.

2. *Dissolution efficiency*

Dari data disolusi dapat dihitung harga $DE_{300}(\%)$ yang menggambarkan kemampuan pelepasan obat dari masing-masing formula selama 300 menit (5 jam). Hasil perhitungan harga $DE_{300}(\%)$ disajikan dalam bentuk hubungan antara harga DE terhadap waktu sehingga dapat dilihat profil pelepasan dan kemampuan pelepasan obat dari masing-masing formula. Harga kumulatif DE dapat dilihat pada tabel IX.

Tabel IX. Harga $DE_{300}(\%)$ tablet lepas lambat teofilin

| Formula | $DE_{300}(\%)$ |
|---------|------------------|
| I | 79.05 ± 1.58 |
| II | 47.00 ± 0.24 |
| III | 21.10 ± 0.08 |
| IV | 18.91 ± 0.05 |

Keterangan :

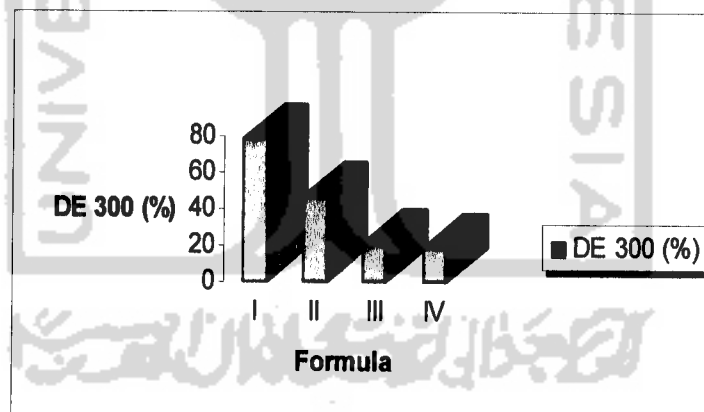
Formula I : penambahan CMC 5 %

Formula II : penambahan CMC 10 %

Formula III : penambahan CMC 15 %

Formula IV : penambahan CMC 20 %

Dari tabel IX diatas terlihat bahwa, semakin besar kadar CMC yang digunakan maka harga $DE_{300}(\%)$ semakin kecil. Untuk membandingkan pelepasan kumulatif obat antar formula secara lebih jelas maka harga $DE_{300}(\%)$ disajikan dalam bentuk histogram yang dapat dilihat pada gambar berikut ini:



Gambar 15. Histogram $DE_{300}(\%)$ tablet lepas lambat teofilin dalam medium disolusi HCl pH 3.0 pada 3.5 jam pertama dan pH 7.4 sampai 5 jam.

Keterangan :

Formula I : penambahan CMC 5 %

Formula II : penambahan CMC 10 %

Formula III : penambahan CMC 15 %

Formula IV : penambahan CMC 20 %

Grafik nilai $DE_{300}(\%)$ pada gambar 15 memperlihatkan bahwa formula I, II, III, dan IV masing-masing memiliki harga 79.05; 47.00; 21.10 dan 18.91 dengan demikian harga $DE_{300}(\%)$ formula I > II > III > IV. Ini menunjukkan bahwa harga $DE_{300}(\%)$ semakin menurun dengan bertambahnya kadar matriks CMC dalam tablet. Bila dilihat dari harga slopenya, slope formula I > II > III > IV. Ini menunjukkan bahwa harga kecepatan disolusi obat dan kemampuan sediaan melepaskan obat memiliki hubungan yang proporsional. Kecepatan disolusi obat dapat menggambarkan jumlah kumulatif obat yang terdisolusi.

Harga kumulatif $DE_{300}(\%)$ dari 4 kali refleksi dianalisis secara statistik Anava satu jalan dan dilanjutkan uji Tamhane dengan taraf kepercayaan 95 % untuk mengetahui pengaruh perbedaan formula terhadap kemampuan melepaskan obat. Analisis dengan uji Tamhane menghasilkan *output* sebagai berikut :

Tabel X. Data uji Tamhane dari harga $DE_{300}(\%)$ tablet lepas lambat teofilin dengan taraf kepercayaan 95 %

| Perlakuan | Signifikansi | Makna |
|--------------------------|--------------|------------|
| Formula I – Formula II | 0.000 | Signifikan |
| – Formula III | 0.000 | Signifikan |
| – Formula IV | 0.000 | Signifikan |
| Formula II – Formula III | 0.000 | Signifikan |
| – Formula IV | 0.000 | Signifikan |
| Formula III – Formula IV | 0.000 | Signifikan |

Keterangan :

Formula I : penambahan CMC 5 %

Formula II : penambahan CMC 10 %

Formula III : penambahan CMC 15 %

Formula IV : penambahan CMC 20 %

Data uji Tamhane di atas menunjukkan perbedaan yang bermakna antara harga $DE_{300}(\%)$ untuk formula I, II, III dan IV. Ini berarti perbedaan kadar matriks CMC dalam setiap formula sangat berpengaruh terhadap kemampuan obat untuk lepas dari tablet.



BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

A. Kesimpulan

1. Prosentase teofilin yang terlepas dari tablet lepas lambat dengan penambahan beberapa kadar CMC, jika dibandingkan dengan persyaratan USP XXIII yang memenuhi persyaratan adalah formula II yaitu dengan penambahan CMC 10 %.
2. Pola pelepasan teofilin dari matriks CMC mengikuti persamaan Higuchi dan kurva hubungan antara banyaknya teofilin terdisolusi sebagai fungsi waktu maupun akar waktu adalah linier.
3. Semakin banyak kandungan CMC dalam tablet mengakibatkan kemampuan dan kecepatan pelepasan obat semakin kecil.
4. Penambahan kadar CMC yang berbeda-beda menyebabkan kecepatan disolusi dan $DE_{300}(\%)$ yang berbeda bermakna.

B. Saran

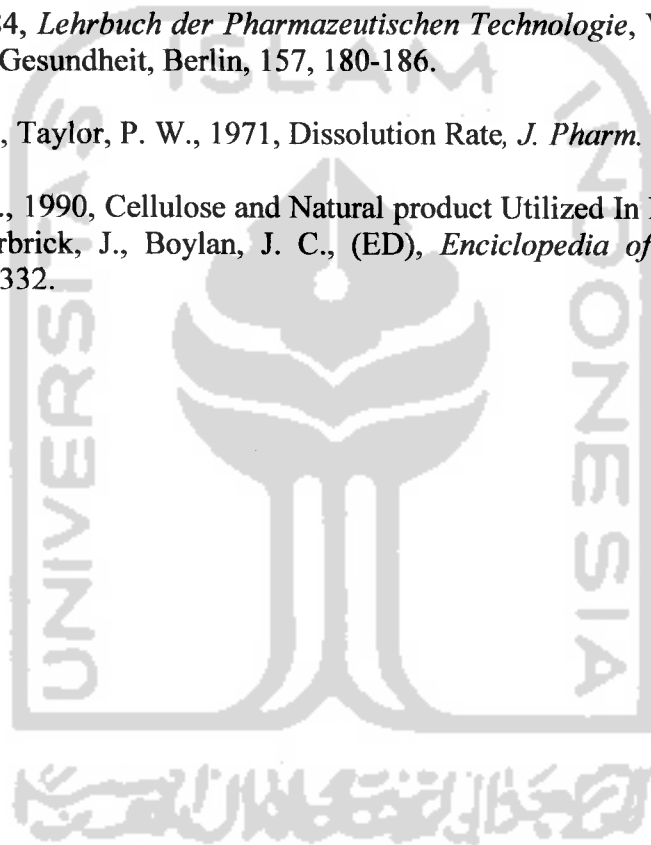
1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai sediaan lepas lambat teofilin dengan menggunakan matriks CMC pada interval kadar lebih sempit yaitu $\pm 10\%$.
2. Perlu dilakukan penelitian tentang parameter farmakokinetika tablet lepas lambat teofilin secara in vivo.

DAFTAR PUSTAKA

- Anonim, 1979, *Farmakope Indonesia*, Edisi III, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, 7, 597-598.
- Anonim¹, 1995, *Farmakope Indonesia*, Edisi IV, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, 1000, 1209-1211.
- Anonim², 1995, *The United States Pharmacopoeia*, 23rd Ed., and *The National Formulary*, 18th Ed., *The United State Pharmacopeial Convention, Inc.*, Roskville, 1522-1523.
- Ansel, H.C., Popovick, N.G., Allen, L.V., 1995, *Introduction to Pharmaceutical Dosage Form*, Lea and Febiger, Philadelphia, 274-277.
- Ballard, E.B., 1978, An Overview of Prolonged Action Drug Dosage Form, in Robinson J.R., (Ed), *Sustained and Controlled Release Drug Delivery System*, Marcel Dekker, New York, 147.
- Banker, G.S., Anderson, N.R., 1976, Tablet in Lachman, L., Lieberman, H.A., Kanig, J.L., (Ed.), *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, 2 Ed., 321, 327-329, Lea and Febiger, Philadelphia, 266-267.
- Conrad and Robinson, J.R., 1987, Sustained Release Through Coating, in Lachman L., Lieberman, H.A., (Ed), *Pharmaceutical Dosage Form*, Vol.3, Marcel Dekker, New York, 166-157.
- Fonner, D.E., Anderson, N.R., Banker, G.S., 1981, Granulation and Tablet Characteristic in Lieberman, H.A., Lachman, L., (Eds), *Pharmaceutical Dosage Form : Tablets*, Vol.2, Marcel Dekker Inc., New York, 228, 230.
- Fudholi, A., 1982, Kontrol Kecepatan Pelarutan “ in Vitro “ Permasalahan dan Alat, *Medika*, 8, 572-574.
- Gunsel, W.C., Kanig, J. L., 1976, Tablet in Lachman, L., Lieberman, H.A., Kanig, J.L., (Ed.), *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, 2 Ed., Lea and Febiger, Philadelphia, 321, 327-329.

- Higuchi, T., 1963, Mechanism of Sustained-Action Medication Theoretical Analysis of Rate of Release of Solid Drug Dispersed In Solid Matrices, *J. Pharm Sci.*, 1145-1149.
- Hoover, J.E., 1976, *Dispensing of Medication*, 8th Ed., Mack Publishing Company, Philadelphia, 71-72.
- Kanig, J. L., Rudnic, E. M., 1984, The Mechanisme of Disintegrant Action, *Pharmaceutical Technology*, April, 56-63.
- Khan, G., Hayer, B.A., 1973, Phisis Chemical Basis of Buffered Acetylsalicylic Acid Controversy, *New Engl. J.Med.*, 262,1053-1058.
- Lachman, L. Lieberman, H.A., 1980, *Farmaceutical Dosage Form-Tablets*, Volume I, Marcel Dekker, Inc., New York, 116, 125.
- Lee, V.H., Robinson, J.R., 1987, Drug Properties Influensing the Design of Sustained or Controlled Release Drug Delivery System in Robinson, J.R.(Ed.), *Sustained Controlled Drug Delivery System*, Marcel Dekker, New York, 146-153.
- Lipidus, H., Lordi, N.G., 1969, Drug Release From Compressed Hydrophylic Matrices, *J. Pharm. Sci.*, 57, 1292-1301.
- Loonger, M.A., Robinson, J.R., 1990, *Sustained Release Drug Delivery System*, in Genaro, A.R., (Ed.), Remington's Practice of Pharmacy, 18th Ed, Mack Publishing Company, Eston, Pennsylvania, 1676-1679.
- Martin, A., Swarbrick, J.A., Cammarata, A., 1993, *Physical Pharmacy*, 3rd Ed, Lea and Febiger, Philadelphia, 399-413.
- Moechtar, 1989, *Farmasi Fisika*, Bagian Larutan dan Sistem Dispesi, Gajah Mada University Press, Jogjakarta, 147-148.
- Notary, R.E., 1980, *Biopharmaceutics Clinical Pharmacokinetics*, 3rd Ed., Marcel Dekker Inc., New York, 152-159.
- Parrott, E. L., 1971, *Pharmaceutical Technology Fundamental Pharmaceutics*, 3 Ed., Burgess Publishing Co., Mineapolis. 18, 82,158, 171, 389, 390.
- Robinson, J.R., 1978, *Sustained and Controlled Release Drug Delivery System*, Marcel Dekker, New York, 146-153.
- Rohlf. F.J., Sokal, R.R., 1969, *Statistical Tablets*, W.H. Freeman and Company, San Francisco, 161.

- Shargel, L and Yu, A.B.C., 1985, Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics, 2nd., Appleton-Century-Corfts, New York, 465-477.
- Sheth, B.B., Bandelin, F.J., Shangraw, R.F., 1980, Compressed Tablets, in Lachman, L., Lieberman, H.A., (Ed.), *Pharmaceutical Dosage Form: Tablets*, Volume I, Marcel Dekker Inc., New York, 127.
- Swarbrick, J., 1970, In Vitro Models of Drugs Dissolution in: *Current Concept in The Pharmaceutical Sciences; Biopharmaceutics*, Lea and Febiger, Philadelphia, 226-270.
- Voigt, R., 1984, *Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie*, VEB Verlag Volk und Gesundheit, Berlin, 157, 180-186.
- Wagner, D. E., Taylor, P. W., 1971, Dissolution Rate, *J. Pharm. Sci*, 54, 169-174.
- Wallace, J. W., 1990, Cellulose and Natural product Utilized In Pharmaceutics, In Swarbrick, J., Boylan, J. C., (ED), *Enciclopedia of Pharmaceutical*, 329-332.



Lampiran 1. Data uji sifat fisik granul tablet lepas lambat teofilin

Uji Sifat Alir (detik)

| No | Formula | | | |
|----|---------|------|-------|------|
| | F I | F II | F III | F IV |
| 1 | 3.86 | 4.09 | 4.36 | 4.42 |
| 2 | 3.73 | 4.09 | 4.37 | 4.46 |
| 3 | 3.49 | 4.03 | 4.46 | 4.34 |
| 4 | 3.53 | 4.19 | 4.22 | 4.40 |
| 5 | 3.16 | 4.02 | 4.38 | 4.31 |
| X | 3.55 | 4.08 | 4.36 | 4.39 |
| SD | 0.27 | 0.07 | 0.09 | 0.06 |

Densitas Massa (mg)

| No | Formula | | | |
|----|---------|------|-------|------|
| | F I | F II | F III | F IV |
| 1 | 0.60 | 0.59 | 0.59 | 0.59 |
| 2 | 0.60 | 0.59 | 0.59 | 0.59 |
| 3 | 0.61 | 0.60 | 0.59 | 0.59 |
| 4 | 0.60 | 0.59 | 0.59 | 0.59 |
| 5 | 0.61 | 0.60 | 0.59 | 0.59 |
| X | 0.60 | 0.59 | 0.59 | 0.59 |
| SD | 0.01 | 0.01 | 0.00 | 0.00 |

Lampiran 2. Data uji sifat fisik tablet lepas lambat teofilin

Uji Keseragaman Bobot Tablet (mg)

| No | Formula | | | |
|-------|---------|-------|-------|--------|
| | F I | F II | F III | F IV |
| 1 | 504 | 497 | 505 | 500 |
| 2 | 504 | 518 | 511 | 501 |
| 3 | 502 | 510 | 503 | 507 |
| 4 | 502 | 506 | 504 | 504 |
| 5 | 502 | 509 | 498 | 505 |
| 6 | 502 | 490 | 498 | 504 |
| 7 | 505 | 500 | 498 | 507 |
| 8 | 496 | 506 | 498 | 509 |
| 9 | 501 | 490 | 498 | 510 |
| 10 | 501 | 505 | 499 | 507 |
| 11 | 501 | 507 | 497 | 510 |
| 12 | 498 | 509 | 497 | 501 |
| 13 | 506 | 512 | 501 | 510 |
| 14 | 501 | 506 | 503 | 508 |
| 15 | 498 | 506 | 508 | 504 |
| 16 | 497 | 509 | 505 | 504 |
| 17 | 496 | 519 | 501 | 508 |
| 18 | 498 | 519 | 504 | 507 |
| 19 | 503 | 509 | 505 | 506 |
| 20 | 504 | 505 | 499 | 511 |
| X | 501.05 | 506.6 | 501.6 | 506.15 |
| SD | 2.98 | 7.93 | 3.98 | 3.22 |
| CV(%) | 0.60 | 1.53 | 0.79 | 0.64 |

Uji Kekerasan (mg)

| No | Formula | | | |
|----|---------|------|-------|------|
| | F I | F II | F III | F IV |
| 1 | 6.80 | 6.80 | 6.40 | 6.10 |
| 2 | 6.50 | 6.80 | 6.30 | 6.10 |
| 3 | 6.80 | 6.90 | 6.70 | 6.20 |
| 4 | 6.00 | 7.20 | 6.90 | 6.40 |
| 5 | 7.20 | 7.50 | 6.50 | 6.30 |
| X | 6.66 | 7.04 | 6.56 | 6.22 |
| SD | 0.44 | 0.31 | 0.24 | 0.13 |

Lampiran 2 (Lanjutan)

Uji Kerapuhan (%)

| No | Formula | | | |
|----|---------|------|-------|------|
| | F I | F II | F III | F IV |
| 1 | 0.06 | 0.09 | 0.13 | 0.09 |
| 2 | 0.07 | 0.04 | 0.14 | 0.02 |
| 3 | 0.04 | 0.06 | 0.15 | 0.10 |
| 4 | 0.05 | 0.06 | 0.11 | 0.10 |
| 5 | 0.11 | 0.07 | 0.13 | 0.10 |
| X | 0.07 | 0.06 | 0.13 | 0.10 |
| SD | 0.03 | 0.02 | 0.02 | 0.01 |



Lampiran 3. Data uji keseragaman kandungan tablet lapis lambat teofilin

Formula I

| Sampel ke | Bobot (mg) | | Absorbansi | Teofilin/ tablet | |
|-----------|------------|--------|------------|------------------|--------|
| | Tablet | Sampel | | mg | % |
| 1 | 504 | 100.1 | 0.351 | 300.29 | 100.10 |
| 2 | 506 | 100.0 | 0.348 | 299.70 | 99.90 |
| 3 | 501 | 100.2 | 0.354 | 302.23 | 100.74 |
| 4 | 504 | 100.2 | 0.352 | 302.00 | 100.67 |
| 5 | 505 | 100.1 | 0.350 | 300.86 | 100.29 |
| X | 504 | 100.12 | 0.351 | 301.02 | 100.34 |
| SD | 1.87 | 0.08 | 0.002 | 1.09 | 0.36 |
| CV(%) | 0.37 | 0.08 | 0.637 | 0.36 | 0.36 |

Formula II

| Sampel ke | Bobot (mg) | | Absorbansi | Teofilin/ tablet | |
|-----------|------------|--------|------------|------------------|--------|
| | Tablet | Sampel | | mg | % |
| 1 | 501 | 100.2 | 0.353 | 301.22 | 100.41 |
| 2 | 498 | 100.2 | 0.356 | 302.44 | 100.81 |
| 3 | 503 | 100.1 | 0.350 | 299.66 | 99.89 |
| 4 | 504 | 100.0 | 0.348 | 298.52 | 99.51 |
| 5 | 500 | 100.2 | 0.354 | 301.63 | 100.54 |
| X | 501.2 | 100.14 | 0.352 | 300.69 | 100.23 |
| SD | 2.39 | 0.09 | 0.003 | 1.58 | 0.52 |
| CV(%) | 0.48 | 0.09 | 0.907 | 0.53 | 0.52 |

Lampiran 3 (Lanjutan)

Formula III

| Sampel ke | Bobot (mg) | | Absorbansi | Teofilin/ tablet | |
|-----------|------------|--------|------------|------------------|--------|
| | Tablet | Sampel | | mg | % |
| 1 | 505 | 100.0 | 0.348 | 299.11 | 99.70 |
| 2 | 503 | 100.1 | 0.351 | 300.68 | 100.23 |
| 3 | 504 | 100.1 | 0.350 | 300.26 | 100.09 |
| 4 | 499 | 100.2 | 0.355 | 302.04 | 100.68 |
| 5 | 498 | 100.2 | 0.357 | 303.45 | 101.15 |
| X | 501.8 | 100.12 | 0.352 | 301.11 | 100.37 |
| SD | 3.11 | 0.08 | 0.004 | 1.68 | 0.56 |
| CV(%) | 0.62 | 0.08 | 1.052 | 0.56 | 0.56 |

Formula IV

| Sampel ke | Bobot (mg) | | Absorbansi | Teofilin/ tablet | |
|-----------|------------|--------|------------|------------------|--------|
| | Tablet | Sampel | | mg | % |
| 1 | 504 | 100.1 | 0.351 | 301.28 | 100.43 |
| 2 | 506 | 100.0 | 0.347 | 298.67 | 99.56 |
| 3 | 507 | 100.0 | 0.349 | 301.32 | 100.44 |
| 4 | 500 | 100.2 | 0.353 | 300.61 | 100.21 |
| 5 | 505 | 100.1 | 0.350 | 300.86 | 100.29 |
| X | 504.4 | 100.08 | 0.350 | 300.55 | 100.19 |
| SD | 2.70 | 0.08 | 0.002 | 1.09 | 0.36 |
| CV(%) | 0.54 | 0.08 | 0.639 | 0.36 | 0.36 |

Lampiran 4. Contoh perhitungan jumlah teofilin dalam tablet lepas lambat formula I replikasi ke-1

Diketahui:

Bobot tablet : 504 mg
 Bobot sampel : 100.1 mg
 Absorbansi : 0.351 (pengenceran 100)

$$Y = 0.493X + 0.056 \text{ dimana } Y: \text{absorbansi dan } X: \text{kadar (mg\%)}$$

$$0.350 = 0.493X + 0.056$$

$$X = \frac{0.351 - 0.056}{0.493}$$

$$X = 0.5984 \text{ mg\%}$$

$$\begin{aligned} \text{Jumlah teofilin dalam tablet (mg)} &= \text{kadar (mg\%)} \times \text{pengenceran} \times \frac{\text{bobot tablet}}{\text{bobot sampel}} \\ &= 0.5984 \times 100 \times \frac{504}{100.1} \\ &= 301.29 \text{ mg} \end{aligned}$$

Sedangkan jumlah teofilin dalam tablet (%) dihitung dengan rumus :

$$\frac{\text{Jumlah teofilin dalam tablet (mg)}}{\text{Bobot teofilin teoritis dalam tablet}} \times 100\%$$

Lampiran 5. Data uji disolusi

| Waktu (menit) | Formula I | | | | | | | |
|------------------|-------------|--------|--------------|--------|---------------|--------|--------------|--------|
| | Replikasi I | | Replikasi II | | Replikasi III | | Replikasi IV | |
| | mg | % | mg | % | mg | % | mg | % |
| 5 | 7.78 | 2.59 | 7.67 | 2.56 | 7.87 | 2.62 | 7.74 | 2.58 |
| 10 | 10.28 | 3.43 | 10.23 | 3.41 | 10.35 | 3.45 | 10.25 | 3.42 |
| 20 | 24.06 | 8.02 | 23.92 | 7.97 | 24.24 | 8.08 | 24.02 | 8.01 |
| 30 | 44.68 | 14.89 | 44.32 | 14.77 | 45.05 | 15.02 | 44.41 | 14.80 |
| 45 | 64.74 | 21.58 | 64.01 | 21.34 | 65.29 | 21.76 | 64.56 | 21.52 |
| 60 | 88.83 | 29.61 | 88.27 | 29.42 | 89.38 | 29.79 | 88.65 | 29.55 |
| 90 | 199.86 | 66.62 | 197.57 | 65.86 | 201.23 | 67.08 | 198.49 | 66.16 |
| 120 | 261.20 | 87.07 | 259.81 | 86.60 | 263.04 | 87.68 | 259.38 | 86.46 |
| 150 | 273.60 | 91.20 | 271.74 | 90.58 | 275.44 | 91.81 | 272.67 | 90.89 |
| 180 | 300.20 | 100.07 | 297.88 | 99.29 | 301.60 | 100.53 | 298.81 | 99.60 |
| 210 | 323.27 | 107.76 | 319.13 | 106.38 | 323.33 | 107.78 | 320.06 | 106.69 |
| 240 | 355.60 | 118.53 | 349.16 | 116.39 | 356.58 | 118.86 | 351.01 | 117.00 |
| 270 | 372.13 | 124.04 | 367.48 | 122.49 | 373.11 | 124.37 | 368.43 | 122.81 |
| 300 | 378.69 | 126.23 | 373.11 | 124.37 | 379.69 | 126.56 | 374.98 | 124.99 |

| Waktu (menit) | Formula II | | | | | | | |
|------------------|-------------|-------|--------------|-------|---------------|-------|--------------|-------|
| | Replikasi I | | Replikasi II | | Replikasi III | | Replikasi IV | |
| | mg | % | mg | % | mg | % | mg | % |
| 5 | 3.45 | 1.15 | 3.49 | 1.16 | 3.52 | 1.17 | 3.38 | 1.13 |
| 10 | 6.23 | 2.08 | 6.28 | 2.09 | 6.25 | 2.08 | 6.19 | 2.06 |
| 20 | 12.47 | 4.16 | 12.61 | 4.20 | 12.70 | 4.23 | 12.33 | 4.11 |
| 30 | 22.49 | 7.50 | 22.54 | 7.51 | 22.68 | 7.36 | 22.39 | 7.47 |
| 45 | 38.95 | 12.38 | 39.42 | 13.14 | 39.24 | 13.08 | 38.76 | 12.92 |
| 60 | 57.15 | 19.05 | 57.35 | 19.12 | 57.53 | 19.18 | 56.86 | 18.95 |
| 90 | 83.84 | 27.95 | 83.50 | 27.83 | 84.59 | 28.20 | 83.09 | 27.70 |
| 120 | 114.25 | 38.08 | 114.45 | 38.15 | 115.00 | 38.33 | 113.31 | 37.77 |
| 150 | 152.95 | 50.98 | 152.50 | 50.83 | 153.88 | 51.29 | 154.27 | 51.42 |
| 180 | 172.95 | 57.65 | 173.88 | 57.96 | 175.26 | 58.42 | 171.10 | 57.03 |
| 210 | 197.64 | 65.88 | 200.38 | 66.79 | 195.84 | 65.28 | 196.23 | 65.41 |
| 240 | 223.82 | 74.61 | 221.56 | 73.85 | 224.29 | 74.76 | 225.14 | 75.05 |
| 270 | 241.47 | 80.49 | 243.29 | 81.10 | 243.77 | 81.26 | 240.06 | 80.02 |
| 300 | 282.03 | 94.01 | 283.86 | 94.62 | 279.32 | 93.11 | 286.54 | 95.51 |

Lampiran 5 (Lanjutan)

| Waktu (menit) | Formula III | | | | | | | |
|------------------|-------------|-------|--------------|-------|---------------|-------|--------------|-------|
| | Replikasi I | | Replikasi II | | Replikasi III | | Replikasi IV | |
| | mg | % | mg | % | mg | % | mg | % |
| 5 | 2.99 | 1.00 | 3.05 | 1.02 | 3.01 | 1.00 | 2.94 | 0.98 |
| 10 | 5.39 | 1.80 | 5.46 | 1.82 | 5.42 | 1.81 | 5.33 | 1.78 |
| 20 | 12.10 | 4.03 | 12.24 | 4.08 | 12.14 | 4.05 | 12.01 | 4.00 |
| 30 | 20.61 | 6.87 | 20.70 | 6.90 | 20.79 | 6.93 | 20.43 | 6.81 |
| 45 | 25.06 | 8.35 | 25.24 | 8.41 | 25.33 | 8.44 | 24.97 | 8.32 |
| 60 | 34.14 | 11.38 | 34.42 | 11.47 | 34.52 | 11.51 | 33.96 | 11.32 |
| 90 | 44.56 | 14.85 | 44.83 | 14.94 | 45.02 | 15.01 | 44.28 | 14.76 |
| 120 | 53.38 | 17.79 | 53.66 | 17.89 | 53.85 | 17.95 | 52.19 | 17.40 |
| 150 | 59.33 | 19.78 | 59.61 | 19.87 | 59.72 | 19.91 | 59.05 | 19.68 |
| 180 | 70.42 | 23.47 | 70.98 | 23.66 | 71.37 | 23.79 | 69.87 | 23.29 |
| 210 | 77.73 | 25.91 | 78.31 | 26.10 | 78.70 | 26.23 | 77.19 | 25.73 |
| 240 | 90.57 | 30.19 | 91.34 | 30.45 | 90.99 | 30.33 | 89.84 | 29.95 |
| 270 | 114.97 | 38.32 | 115.94 | 38.65 | 114.48 | 38.16 | 115.52 | 38.51 |
| 300 | 137.04 | 45.68 | 135.28 | 45.09 | 134.82 | 44.94 | 139.33 | 46.44 |

| Waktu (menit) | Formula IV | | | | | | | |
|------------------|-------------|-------|--------------|-------|---------------|-------|--------------|-------|
| | Replikasi I | | Replikasi II | | Replikasi III | | Replikasi IV | |
| | mg | % | mg | % | mg | % | mg | % |
| 5 | 2.67 | 0.89 | 2.70 | 0.90 | 2.72 | 0.91 | 2.63 | 0.88 |
| 10 | 4.77 | 1.59 | 4.80 | 1.60 | 4.82 | 1.61 | 4.73 | 1.58 |
| 20 | 12.65 | 4.22 | 12.68 | 4.23 | 12.70 | 4.23 | 12.61 | 4.20 |
| 30 | 16.55 | 5.52 | 16.37 | 5.46 | 16.46 | 5.49 | 16.28 | 5.43 |
| 45 | 25.68 | 8.56 | 25.86 | 8.62 | 26.04 | 8.68 | 25.49 | 8.50 |
| 60 | 30.47 | 10.16 | 30.75 | 10.25 | 30.56 | 10.19 | 30.29 | 10.10 |
| 90 | 48.62 | 16.21 | 48.81 | 16.27 | 48.99 | 16.33 | 48.44 | 16.15 |
| 120 | 53.18 | 17.73 | 53.37 | 17.79 | 53.46 | 17.82 | 53.00 | 17.67 |
| 150 | 60.05 | 20.02 | 60.32 | 20.11 | 60.50 | 20.17 | 60.14 | 20.05 |
| 180 | 61.65 | 20.55 | 61.84 | 20.61 | 61.93 | 20.64 | 61.47 | 20.49 |
| 210 | 71.30 | 23.77 | 71.67 | 23.89 | 72.03 | 24.01 | 70.75 | 23.58 |
| 240 | 81.55 | 27.18 | 81.00 | 27.00 | 81.92 | 27.31 | 81.35 | 27.12 |
| 270 | 93.49 | 31.16 | 92.76 | 30.92 | 92.95 | 30.98 | 94.02 | 31.34 |
| 300 | 97.29 | 32.43 | 96.91 | 32.30 | 97.83 | 32.61 | 96.72 | 32.24 |

Jumlah teofilin terlepas (mg) dan (%) pada waktu-waktu tertentu dalam tabel di atas adalah harga yang sudah dikoreksi terhadap jumlah teofilin yang hilang pada waktu pengambilan sampel.



Lampiran 6. Contoh perhitungan jumlah teofilin terlepas

Replikasi pertama dari formula I

| Waktu | Pengenceran | absorbansi | Kadar (mg/L) | Kadar (mg/900 ml) | Faktor koreksi (mg) | Terko reksi (mg) | % disolusi |
|-------|-------------|------------|--------------|-------------------|--------------------------------------------|------------------|------------|
| 5 | - | 0.482 | 8.64 | 7.77 | 0 | 7.77 | 2.59 |
| 10 | - | 0.617 | 11.40 | 10.24 | $5/900 \times 7.41 + 0$ $= 0.04$ | 10.28 | 3.43 |
| 20 | 2.5 | 0.581 | 26.62 | 23.96 | $5/900 \times 9.88 + 0.04$ $= 0.10$ | 24.06 | 8.02 |
| 30 | 5 | 0.543 | 49.39 | 43.54 | $5/900 \times 23.32 + 0.10$ $= 0.23$ | 44.68 | 14.89 |
| . | . | . | . | . | . | . | . |
| . | . | . | . | . | . | . | . |
| . | . | . | . | . | . | . | . |
| 240 | 50 | 0.434 | 383.37 | 345.03 | $5/900 \times 314.45 +$ $8.82 = 10.57$ | 355.60 | 118.53 |
| 270 | 50 | 0.450 | 399.59 | 359.64 | $5/900 \times 345.03 +$ $10.57 = 12.49$ | 372.13 | 124.04 |
| 300 | 50 | 0.455 | 404.67 | 364.20 | $5/900 \times 359.64 +$ $12.49 = 14.49$ | 378.69 | 126.23 |

Prosentase jumlah teofilin terdisolusi = $\frac{\text{mg teofilin terdisolusi}}{300 \text{ mg}} \times 100\%$

Lampiran 7. Jumlah teofilin terlepas (mg)

| Waktu (menit) | Akar waktu (menit) | Teofilin terdisolusi (mg) | | | |
|------------------|--------------------------|---------------------------|---------------|---------------|--------------|
| | | Formula I | Formula II | Formula III | Formula IV |
| 5 | 2.24 | 7.77 ± 0.08 | 3.46 ± 0.06 | 3.00 ± 0.05 | 2.68 ± 0.04 |
| 10 | 3.16 | 10.28 ± 0.05 | 6.24 ± 0.04 | 5.40 ± 0.06 | 4.78 ± 0.04 |
| 20 | 4.47 | 24.06 ± 0.13 | 12.53 ± 0.16 | 12.12 ± 0.10 | 12.66 ± 0.04 |
| 30 | 5.48 | 44.62 ± 0.33 | 22.53 ± 0.12 | 20.63 ± 0.15 | 16.42 ± 0.12 |
| 45 | 6.71 | 64.65 ± 0.53 | 39.09 ± 0.29 | 25.15 ± 0.16 | 25.77 ± 0.24 |
| 60 | 7.75 | 88.78 ± 0.46 | 57.22 ± 0.29 | 34.26 ± 0.26 | 30.52 ± 0.19 |
| 90 | 9.49 | 199.29 ± 1.60 | 83.76 ± 0.64 | 44.67 ± 0.32 | 48.72 ± 0.24 |
| 120 | 10.96 | 260.86 ± 1.65 | 114.25 ± 0.70 | 53.27 ± 0.75 | 53.25 ± 0.21 |
| 150 | 12.25 | 273.36 ± 1.58 | 153.40 ± 0.82 | 59.43 ± 0.30 | 60.25 ± 0.20 |
| 180 | 13.42 | 299.62 ± 1.63 | 173.30 ± 1.75 | 70.66 ± 0.66 | 61.72 ± 0.21 |
| 210 | 14.49 | 321.45 ± 2.17 | 197.52 ± 2.06 | 77.98 ± 0.66 | 71.44 ± 0.55 |
| 240 | 15.49 | 353.09 ± 3.57 | 223.70 ± 1.53 | 90.69 ± 0.65 | 81.46 ± 0.38 |
| 270 | 16.43 | 370.29 ± 2.75 | 242.15 ± 1.71 | 115.23 ± 0.64 | 93.31 ± 0.57 |
| 300 | 17.32 | 376.62 ± 3.09 | 282.94 ± 3.04 | 136.62 ± 2.05 | 97.19 ± 0.49 |

Lampiran 8. Jumlah teofilin terlepas (%)

| Waktu (menit) | Akar waktu (menit) | Teofilin terdisolusi (mg) | | | |
|---------------|--------------------|---------------------------|--------------|--------------|--------------|
| | | Formula I | Formula II | Formula III | Formula IV |
| 5 | 2.24 | 2.59 ± 0.03 | 1.15 ± 0.02 | 1.00 ± 0.02 | 0.90 ± 0.01 |
| 10 | 3.16 | 3.43 ± 0.02 | 2.08 ± 0.01 | 1.80 ± 0.02 | 1.60 ± 0.01 |
| 20 | 4.47 | 8.02 ± 0.05 | 4.18 ± 0.05 | 4.04 ± 0.03 | 4.22 ± 0.01 |
| 30 | 5.48 | 14.87 ± 0.11 | 7.46 ± 0.07 | 6.88 ± 0.05 | 5.48 ± 0.04 |
| 45 | 6.71 | 21.55 ± 0.17 | 12.88 ± 0.35 | 8.38 ± 0.06 | 8.59 ± 0.08 |
| 60 | 7.75 | 29.59 ± 0.15 | 19.08 ± 0.10 | 11.42 ± 0.09 | 10.18 ± 0.06 |
| 90 | 9.49 | 66.43 ± 0.53 | 27.92 ± 0.21 | 14.89 ± 0.11 | 16.24 ± 0.08 |
| 120 | 10.96 | 86.95 ± 0.55 | 38.08 ± 0.23 | 17.76 ± 0.25 | 17.75 ± 0.07 |
| 150 | 12.25 | 91.12 ± 0.53 | 51.13 ± 0.27 | 19.81 ± 0.10 | 20.09 ± 0.07 |
| 180 | 13.42 | 99.87 ± 0.54 | 57.77 ± 0.58 | 23.55 ± 0.22 | 20.57 ± 0.07 |
| 210 | 14.49 | 107.15 ± 0.72 | 65.84 ± 0.68 | 25.99 ± 0.22 | 23.81 ± 0.18 |
| 240 | 15.49 | 117.70 ± 1.19 | 74.57 ± 0.51 | 30.23 ± 0.22 | 27.15 ± 0.13 |
| 270 | 16.43 | 123.43 ± 0.92 | 80.72 ± 0.57 | 38.41 ± 0.22 | 30.94 ± 0.46 |
| 300 | 17.32 | 125.54 ± 1.03 | 94.31 ± 1.01 | 45.54 ± 0.68 | 32.40 ± 0.16 |

Lampiran 9. Harga k (konstanta pelepasan) dan DE₃₀₀ (%) dari masing-masing formula

Harga k

| Replikasi | Formula | | | |
|-----------|---------|--------|--------|--------|
| | I | II | III | IV |
| 1 | 1.3874 | 0.9435 | 0.3980 | 0.3111 |
| 2 | 1.3674 | 0.9475 | 0.3975 | 0.3095 |
| 3 | 1.3901 | 0.9419 | 0.3954 | 0.3118 |
| 4 | 1.3727 | 0.9483 | 0.4009 | 0.3109 |

Harga DE₃₀₀ (%)

| Replikasi | Formula | | | |
|-----------|---------|---------|---------|---------|
| | I | II | III | IV |
| 1 | 76.8234 | 46.8644 | 21.0694 | 18.8973 |
| 2 | 79.3100 | 46.9986 | 21.1774 | 18.8972 |
| 3 | 80.5374 | 47.3297 | 21.1549 | 18.9795 |
| 4 | 79.5157 | 46.8015 | 20.9966 | 18.8533 |

Lampiran 10. Perhitungan harga k kurva disolusi teofilin (mg) sebagai fungsi waktu (menit)

Dari hasil perhitungan jumlah teofilin terdisolusi (mg) pada lampiran 4 diplotkan dengan waktu sampling di dapatkan suatu persamaan $Y = aX + b$ dengan Y adalah jumlah teofilin terdisolusi (mg), X adalah waktu sampling (menit), dan a adalah slope yang merupakan harga kecepatan disolusi teofilin (k).

Contoh: Replikasi pertama dari formula I

| Waktu (menit) | Teofilin terdisolusi (mg) |
|---------------|---------------------------|
| 5 | 7.77 |
| 10 | 10.28 |
| 20 | 24.06 |
| 30 | 44.68 |
| 45 | 64.74 |
| 60 | 88.83 |
| 90 | 199.86 |
| 120 | 261.20 |
| 150 | 273.60 |
| 180 | 300.20 |
| 210 | 323.27 |
| 240 | 355.60 |
| 270 | 372.13 |
| 300 | 378.69 |

Persamaan garisnya adalah $Y = 1.3874 X - 6.795$ dengan r: 0.9675 dan harga k

1.3874

Lampiran 11. Contoh perhitungan harga DE₃₀₀ (%)

Replikasi pertama dari formula I

| Waktu (menit) | Terlarut terkoreksi (mg) | Perhitungan | AUC |
|------------------------------------|--------------------------|--------------------------------------------------|----------|
| 5 | 7.77 | $(7.77+0) \times 1/2(5-0) + 0$ | 19.45 |
| 10 | 10.28 | $(10.28+7.77) \times 1/2(10-5) + 19.45$ | 64.60 |
| 20 | 24.06 | $(24.06+10.28) \times 1/2(20-10) + 64.68$ | 236.30 |
| 30 | 44.68 | $(44.68+24.06) \times 1/2(30-20) + 236.30$ | 580.00 |
| . | . | . | . |
| . | . | . | . |
| . | . | . | . |
| . | . | . | . |
| 240 | 355.60 | $(55.60+323.27) \times 1/2(240-210) + 39779.73$ | 48462.78 |
| 270 | 372.13 | $(372.13+355.60) \times 1/2(270-240) + 48462.78$ | 57878.73 |
| 300 | 378.69 | $(378.69+372.13) \times 1/2(300-270) + 57878.73$ | 69141.03 |
| AUC kumulatif sampai menit ke- 300 | | | 69141.03 |

Harga DE₃₀₀ (%) dihitung dengan rumus

$$DE_{300} (\%) = \frac{\text{AUC kumulatif sampai menit ke-300} \times 100\%}{300 \times \text{jumlah zat terlarut } 100\%}$$

$$DE_{300} (\%) = \frac{69141.03}{300 \times 300} \times 100\%$$

$$= 76.8234 \%$$

Lampiran 12 (lanjutan)

ANOVA

DE

| | Sum of Squares | df | Mean Square | F | Sig. |
|----------------|----------------|----|-------------|----------|------|
| Between Groups | 9466.445 | 3 | 3155.482 | 4949.785 | .000 |
| Within Groups | 7.650 | 12 | .637 | | |
| Total | 9474.095 | 15 | | | |

Robust Tests of Equality of Means

DE

| | Statistic ^a | df1 | df2 | Sig. |
|-------|------------------------|-----|-------|------|
| Welch | 16301.799 | 3 | 5.881 | .000 |

a. Asymptotically F distributed.

Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

Dependent Variable: DE

Tamhane

| (I) Formula | (J) Formula | Mean Difference (I-J) | Std. Error | Sig. | 95% Confidence Interval | |
|-------------|-------------|-----------------------|------------|------|-------------------------|-------------|
| | | | | | Lower Bound | Upper Bound |
| Formula I | Formula II | 32.048075* | .7969223 | .000 | 27.331645 | 36.764505 |
| | Formula III | 57.947050* | .7892596 | .000 | 53.093395 | 62.800705 |
| | Formula IV | 60.139800* | .7886099 | .000 | 55.273653 | 65.005947 |
| Formula II | Formula I | -32.048075* | .7969223 | .000 | -36.764505 | -27.331645 |
| | Formula III | 25.898975* | .1248723 | .000 | 25.264899 | 26.533051 |
| | Formula IV | 28.091725* | .1206977 | .000 | 27.411411 | 28.772039 |
| Formula III | Formula I | -57.947050* | .7892596 | .000 | -62.800705 | -53.093395 |
| | Formula II | -25.898975* | .1248723 | .000 | -26.533051 | -25.264899 |
| | Formula IV | 2.192750* | .0491273 | .000 | 1.988350 | 2.397150 |
| Formula IV | Formula I | -60.139800* | .7886099 | .000 | -65.005947 | -55.273653 |
| | Formula II | -28.091725* | .1206977 | .000 | -28.772039 | -27.411411 |
| | Formula III | -2.192750* | .0491273 | .000 | -2.397150 | -1.988350 |

*. The mean difference is significant at the .05 level.

Lampiran 12 (lanjutan)

Correlations**Correlations**

| | | konstanta pelepasan | Formula |
|---------------------|---------------------|---------------------|---------|
| konstanta pelepasan | Pearson Correlation | 1 | -.968** |
| | Sig. (2-tailed) | . | .000 |
| | N | 16 | 16 |
| Formula | Pearson Correlation | -.968** | 1 |
| | Sig. (2-tailed) | .000 | . |
| | N | 16 | 16 |

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).



Lampiran 12 (lanjutan)

NPar Tests**One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test**

| | | Error |
|----------------------------------|----------------|----------|
| N | | 16 |
| Normal Parameters ^{a,b} | Mean | .000119 |
| | Std. Deviation | .0053041 |
| Most Extreme Differences | Absolute | .168 |
| | Positive | .168 |
| | Negative | -.129 |
| Kolmogorov-Smirnov Z | | .674 |
| Asymp. Sig. (2-tailed) | | .754 |

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Oneway**Descriptives**

konstanta pelepasan

| | N | Mean | Std. Deviation | Std. Error | 95% Confidence Interval for Mean | | Minimum | Maximum |
|-------------|----|----------|----------------|------------|----------------------------------|-------------|---------|---------|
| | | | | | Lower Bound | Upper Bound | | |
| Formula I | 4 | 1.379400 | .0110662 | .0055331 | 1.361791 | 1.397009 | 1.3674 | 1.3901 |
| Formula II | 4 | .945300 | .0030898 | .0015449 | .940383 | .950217 | .9419 | .9483 |
| Formula III | 4 | .397950 | .0022664 | .0011332 | .394344 | .401556 | .3954 | .4009 |
| Formula IV | 4 | .310825 | .0009639 | .0004820 | .309291 | .312359 | .3095 | .3118 |
| Total | 16 | .758369 | .4474889 | .1118722 | .519919 | .996819 | .3095 | 1.3901 |

Test of Homogeneity of Variances

konstanta pelepasan

| Levene Statistic | df1 | df2 | Sig. |
|------------------|-----|-----|------|
| 28.180 | 3 | 12 | .000 |

ANOVA

konstanta pelepasan

| | Sum of Squares | df | Mean Square | F | Sig. |
|----------------|----------------|----|-------------|-----------|------|
| Between Groups | 3.003 | 3 | 1.001 | 29001.969 | .000 |
| Within Groups | .000 | 12 | .000 | | |
| Total | 3.004 | 15 | | | |

Robust Tests of Equality of Means

konstanta pelepasan

| | Statistic ^a | df1 | df2 | Sig. |
|-------|------------------------|-----|-------|------|
| Welch | 50611.051 | 3 | 5.703 | .000 |

a. Asymptotically F distributed.

Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

Dependent Variable: konstanta pelepasan

Tamhane

| (I) Formula | (J) Formula | Mean Difference (I-J) | Std. Error | Sig. | 95% Confidence Interval | |
|-------------|-------------|-----------------------|------------|------|-------------------------|-------------|
| | | | | | Lower Bound | Upper Bound |
| Formula I | Formula II | .434100* | .0057447 | .000 | .403097 | .465103 |
| | Formula III | .981450* | .0056479 | .000 | .949179 | 1.013721 |
| | Formula IV | 1.068575* | .0055540 | .000 | 1.034752 | 1.102398 |
| Formula II | Formula I | -.434100* | .0057447 | .000 | -.465103 | -.403097 |
| | Formula III | -.547350* | .0019159 | .000 | -.539690 | -.555010 |
| | Formula IV | .634475* | .0016183 | .000 | .625975 | .642975 |
| Formula III | Formula I | -.981450* | .0056479 | .000 | -1.013721 | -.949179 |
| | Formula II | -.547350* | .0019159 | .000 | -.555010 | -.539690 |
| | Formula IV | .087125* | .0012314 | .000 | .081240 | .093010 |
| Formula IV | Formula I | -1.068575* | .0055540 | .000 | -1.102398 | -1.034752 |
| | Formula II | -.634475* | .0016183 | .000 | -.642975 | -.625975 |
| | Formula III | -.087125* | .0012314 | .000 | -.093010 | -.081240 |

*. The mean difference is significant at the .05 level.

Correlations

Correlations

| | | DE | Formula |
|---------|---------------------|---------|---------|
| DE | Pearson Correlation | 1 | -.948** |
| | Sig. (2-tailed) | . | .000 |
| | N | 16 | 16 |
| Formula | Pearson Correlation | -.948** | 1 |
| | Sig. (2-tailed) | .000 | . |
| | N | 16 | 16 |

** . Correlation is significant at the 0.01 level