

**PENGGUNAAN HIDROTALSIT SEBAGAI MATRIKS DALAM SEDIAAN
TABLET LEPAS LAMBAT TEOFILIN**

TUGAS AKHIR

**Diajukan untuk memenuhi salah satu persyaratan
memperoleh gelar Ahli Madya D3 Farmasi**



Santi Nur Ermawati

M 3511054

**PROGRAM STUDI DIPLOMA 3 FARMASI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN
UNIVERSITAS SEBELAS MARET**

SURAKARTA

2014

commit to user

HALAMAN PENGESAHAN

TUGAS AKHIR

**PENGUNAAN HIDROTALISIT SEBAGAI MATRIKS DALAM SEDIAAN
TABLET LEPAS LAMBAT TEOFILIN**

Oleh:

SANTI NUR ERMAWATI

M3511054

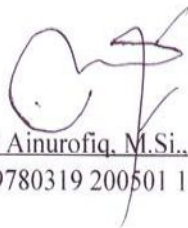
Telah dipertahankan di depan Tim Penguji

pada tanggal 12 Mei 2014

dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Surakarta, Mei 2014

Pembimbing



Ahmad Ainurofiq, M.Si., Apt
NIP. 19780319 200501 1 003

Penguji I



Anang Kuncoro R.S., S.Si., Apt
NIP. 19760909 200312 1 002

Penguji II



Sholichah Rohmani, M.Sc., Apt
NIP.

Mengesahkan

Dekan FMIPA UNS



Prof. Ir. Ari Handono Ramelan, M.Sc.(Hons), Ph.D
NIP. 19610223 198601 1 001

Ketua Program Studi D3 Farmasi



Nestri Handayani, M.Si., Apt
NIP 19701112 200501 2 001

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa tugas akhir saya yang berjudul “PENGUNAAN HIDROTALSIT SEBAGAI MATRIKS DALAM SEDIAAN TABLET LEPAS LAMBAT TEOFILIN” adalah hasil penelitian saya sendiri dan tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar apapun di suatu perguruan tinggi, serta tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka. Apabila di kemudian hari dapat ditemukan adanya unsur penjiplakan maka gelar yang telah diperoleh dapat ditinjau dan/ dicabut.

Surakarta, Mei 2014

Santi Nur Ermawati
M3511054

PENGGUNAAN HIDROTALSIT SEBAGAI MATRIKS DALAM SEDIAAN TABLET LEPAS LAMBAT TEOFILIN

Santi Nur Ermawati

Diploma 3 Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Universitas Sebelas Maret

INTISARI

Teofilin merupakan obat yang digunakan dalam terapi asma. Karena teofilin memiliki waktu paruh yang relatif pendek (8,1 jam) dan indeks terapeutik sempit (5-15 μ g/ml), kadarnya dalam darah perlu dipertahankan dalam jangka waktu tertentu. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui sifat fisis massa tablet, sifat fisis tablet dan profil pelepasan teofilin dari tablet lepas lambat dengan menggunakan matriks hidrotalsit.

Pembuatan tablet dilakukan dengan metode granulasi basah menggunakan tiga formula dengan variasi kandungan hidrotalsit yaitu 20%, 30% dan 40% serta formula tablet tanpa matriks sebagai kontrol negatif. Karakterisasi sifat fisis granul, meliputi: fluiditas dan kompaktilitas. Kekerasan tablet yang dihasilkan dibuat sama. Pengujian sifat fisis tablet, meliputi: keseragaman bobot, dan uji disolusi. Pelepasan obat secara *in vitro* diamati selama 6 jam dalam media dapar fosfat pH 4,5. Kinetika pelepasan obat ditentukan dengan orde nol, orde satu dan Higuchi. Mekanisme pelepasan ditentukan dengan *Korsmeyer-Peppas*. Data yang diperoleh dianalisa dengan menggunakan ANOVA satu jalan dengan taraf kepercayaan 95%. Jika terdapat perbedaan yang signifikan (<0,05) dilanjutkan dengan uji t-LSD.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa hidrotalsit dapat digunakan sebagai matriks dalam sediaan lepas lambat teofilin. Variasi konsentrasi hidrotalsit memberikan perbedaan bermakna terhadap fluiditas dan kompaktilitas granul. Formula dengan kadar hidrotalsit 20% menghasilkan tablet dengan sifat fisik yang paling baik dan dapat melepaskan obat yang paling lambat pada rentang terapeutik.

Kata kunci: asma, *sustained-release*, teofilin, hidrotalsit.

APPLICATION OF HYDROTALCITE AS A MATRIX IN THEOPHYLLINE SUSTAINED-RELEASE TABLET

Santi Nur Ermawati

Departement of Pharmacy, Faculty of Mathematic and Science
Sebelas Maret University

ABSTRACT

Theophylline is a drug has been used in asthma treatment. Because theophylline has a relatively short half-life (8.1 hours) and a narrow therapeutic index (5-15 $\mu\text{g/ml}$), the levels in the blood should be maintained within a certain period. The aim of this research was to determine the physical properties of the mass of the tablet, the tablet's physical properties and release profiles of theophylline sustained release tablet with hydrotalcite as a matrix.

Tablet was made by wet granulation method. Three formulas with variations hydrotalcite content, there were 20%, 30% and 40% and also a formula without hydrotalcite as a negative control. Physical characteristic of granule were fluidity and compactibility. The hardness of the tablets were made same. The tablets were tested for their weight uniformity and dissolution. In vitro drug release was observed during 6 hours in media of phosphate buffer pH 4.5. The data were analyzed by one way ANOVA with confidence level at 95%. And then followed by t-LSD, if there was a significant difference (<0.05). The drug release pattern was simulated in different kinetic orders such as Zero Order, First Order, Higuchi. The mechanism of release was determined by Korsmeyer–Peppas.

The results showed that hydrotalcite could be used as a matrix in a sustained-release tablet. Variation of concentration hydrotalcite provide significant difference to the fluidity and compactibility of granules. Tablets compounded of hydrotalcite 20% showed the best physical properties and slowest drug-release in the therapeutic range.

Keyword : Asthma, theophylline, sustained-release, hydrotalcite

MOTTO

Dan bahwasanya kepada Tuhanmulah kesudahan (segala sesuatu)

(QS. An Najm : 42).

Karena Sesungguhnya sesudah kesulitan itu ada kemudahan. Sesungguhnya
sesudah kesulitan itu ada kemudahan.

(Q.S. Al Insyirah : 5-6)

Sesuatu yang belum dikerjakan, seringkali tampak mustahil; kita baru yakin kalau
kita telah berhasil melakukannya dengan baik.

(Evelyn Underhill)

PERSEMBAHAN



Tugas Akhir ini Kupersembahkan untuk :

Bapak dan Ibu tercinta serta adik tersayang
yang telah membimbing dan mendukungku

Sahabat seperjuangan

DBAP (Partner sekaligus Motivator)

Almamater UNS

commit to user

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan laporan Tugas Akhir dengan judul “PENGUNAAN HIDROTALISIT SEBAGAI MATRIKS DALAM SEDIAAN TABLET LEPAS LAMBAT TEOFILIN” dengan baik.

Penyusunan laporan Tugas Akhir merupakan salah satu syarat untuk dapat memperoleh gelar Ahli Madya Farmasi pada jurusan D3 Farmasi di Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sebelas Maret Surakarta. Dalam penulisan laporan Tugas Akhir ini penulis telah berusaha semaksimal mungkin untuk memberikan hasil yang terbaik. Dan tak mungkin terwujud tanpa adanya dorongan, bimbingan, semangat, motivasi serta bantuan baik moril maupun materiil, dan do'a dari berbagai pihak. Karena itu penulis pada kesempatan ini mengucapkan terima kasih kepada:

1. Prof. Ir. Ari Handono Ramelan, M.Sc.(Hons), Ph.D, selaku Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sebelas Maret Surakarta.
2. Nestri Handayani, M.Si., Apt, selaku ketua program studi D3 Farmasi Universitas Sebelas Maret Surakarta.
3. Ahmad Ainurofiq, M.Si., Apt, selaku pembimbing tugas akhir atas segala ketulusan, kesabaran dan keikhlasannya dalam memberikan arahan, pengertian, dan saran.
4. Segenap dosen pengajar dan staff jurusan D3 Farmasi yang telah banyak memberikan ilmu dan pelajaran berharga.

5. Seseorang yang telah mendampingi dan memberikan dukungan, motivasi, kesabaran, perhatian, dan kasih sayangnya selama ini.
6. Syaiful Choiri yang telah membimbing dan banyak memberikan ilmu dalam pelaksanaan penelitian ini.
7. Sahabat tercinta yang telah memberikan warna selama masa-masa kuliah.
8. Teman-teman seperjuangan D3 Farmasi, atas kerjasamanya selama masa-masa kuliah.
9. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu, yang telah membantu dalam Tugas Akhir ini.

Penulis menyadari masih banyak kekurangan dalam penulisan laporan Tugas Akhir ini. Untuk itu penulis mengharapkan adanya kritik dan saran yang membangun dari semua pihak untuk perbaikan sehingga akan menjadi bahan pertimbangan dan masukan untuk penyusunan tugas-tugas selanjutnya. Penulis berharap semoga laporan Tugas Akhir ini dapat bermanfaat bagi pembaca pada umumnya dan dapat menjadi bekal bagi penulis dalam pengabdian Ahli Madya Farmasi di masyarakat pada khususnya.

Surakarta, Maret 2014

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
PERNYATAAN	iii
INTISARI	iv
ABSTRACT	v
MOTTO	vi
HALAMAN PERSEMBAHAN	vii
KATA PENGANTAR	viii
DAFTAR ISI	x
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR LAMPIRAN	xv
DAFTAR SINGKATAN	xvii
BAB I. PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang Masalah	1
B. Perumusan Masalah	3
C. Tujuan Penelitian	3
D. Manfaat Penelitian	3
BAB II. LANDASAN TEORI	5
A. Tinjauan Pustaka	5
1. Sediaan lepas lambat	5
2. Formulasi sediaan lepas lambat	9
3. Sistem matriks	9
4. Pemeriksaan sifat fisik granul	12

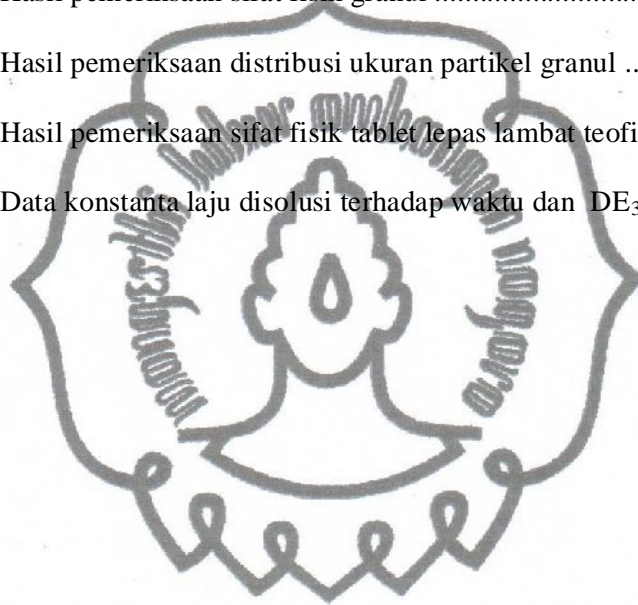
5. Pemeriksaan sifat fisik massa tablet	14
6. Pemeriksaan sifat fisik tablet	16
7. Uji disolusi	18
8. Kinetika dan mekanisme pelepasan obat	21
9. Tinjauan bahan	24
B. Kerangka Pemikiran	28
C. Hipotesis	29
BAB III. METODOLOGI PENELITIAN	31
A. Variabel Penelitian	31
B. Tempat dan Waktu Penelitian	32
C. Alat dan Bahan	32
D. Prosedur Penelitian	33
1. Formula tablet	33
2. Pembuatan granul	33
3. Uji sifat fisik granul	34
4. Uji sifat fisik massa tablet	35
5. Pengempaan tablet	36
6. Uji sifat fisik tablet	36
7. Uji disolusi tablet	37
E. Analisa Hasil	39
BABA IV.HASIL DAN PEMBAHASAN	41
A. Pembuatan Granul	41
B. Pemeriksaan Sifat fisik Granul	42
1. Berat jenis ruah dan berat jenis mampat	43
2. Kandungan lembab (<i>moisture content</i>)	44
3. Distribusi ukuran partikel	45
4. Waktu alir	48
5. Sudut diam	50
6. Kompaktibilitas	51
7. Pengetapan	53
C. Penabletan	55
D. Hasil Pemeriksaan Sifat Fisik Tablet	55
1. Keseragaman sediaan	56
2. Kekerasan tablet	57
E. Uji Disolusi Tablet	59
1. Penentuan panjang gelombang serapan maksimum	59
2. Penentuan kurva baku teofilin	60

3. Profil disolusi	60
BAB V. PENUTUP.....	65
DAFTAR PUSTAKA	66



DAFTAR TABEL

Tabel I.	Kategori karakteristik laju alir serbuk	16
Tabel II.	Mekanisme transport obat dalam hidrogel	24
Tabel III.	Formula	33
Tabel IV.	Hasil pemeriksaan sifat fisik granul	42
Tabel V.	Hasil pemeriksaan distribusi ukuran partikel granul	42
Tabel VI.	Hasil pemeriksaan sifat fisik tablet lepas lambat teofilin	55
Tabel VII.	Data konstanta laju disolusi terhadap waktu dan DE_{360}	62



DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Profil waktu terhadap kadar obat yang menunjukkan bentuk sediaan konvensional dan sediaan <i>sustained release</i> secara <i>in vivo</i>	7
Gambar 2. Sistem matriks hidrofilik dan hidrofobik dan proses pelepasan obat yang sesuai	12
Gambar 3. Alat disolusi	19
Gambar 4. Disolusi obat dari suatu padatan matriks	19
Gambar 5. Struktur molekul teofilin	25
Gambar 6. Struktur hidrotalsit dengan anion antar lapisan	27
Gambar 7. Diagram perbandingan berat jenis ruah dan berat jenis mampat granul tiap formula tablet lepas lambat teofilin	43
Gambar 8. Diagram kandungan lembab (%) granul tiap formula tablet lepas lambat teofilin	44
Gambar 9. Kurva distribusi ukuran partikel (%)	46
Gambar 10. Diagram jumlah <i>fines</i> terhadap total granul (%)	47
Gambar 11. Diagram waktu alir granul tiap formula tablet lepas lambat teofilin ..	48
Gambar 12. Diagram perbandingan sudut diam granul tiap formula tablet lepas lambat teofilin	51
Gambar 13. Diagram perbandingan kompartibilitas granul pada tablet lepas lambat teofilin	52
Gambar 14. Diagram perbandingan <i>Carr's Index</i> granul tiap formula tablet lepas lambat teofilin	54
Gambar 15. Diagram simpangan baku relatif (%) untuk keseragaman tablet teofilin	57
Gambar 16. Diagram perbandingan kekerasan tablet lepas lambat teofilin.....	58

commit to user

Gambar 17. Kurva baku tablet tofilin 60

Gambar 18. Profil disolusi tablet lepas lambat teofilin dengan matriks hidrotalsit 62



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Gambar granul teofilin	71
Lampiran 2. Gambar tablet teofilin	72



DAFTAR SINGKATAN

cm	= centimeter
F1	= Formula 1
F2	= Formula 2
F3	= Formula 3
F4	= Formula 4
g	= gram
Mg Stearat	= Magnesium Stearat
mg	= miligram
ml	= mililiter
μ g	= mikrogram
μ m	= mikrometer
kg	= kilogram
nm	= nanometer
ppm	= <i>part per million</i>
ANOVA	= <i>Analysis of Variance</i>
LSD	= <i>Least Significant Difference</i>
MTC	= <i>Maximum Toxic Concentration</i>
MEC	= <i>Minimum Effect Concentration</i>
CV	= <i>Coefficient of Variation</i> (Koefisien variasi)
AUC	= <i>Area Under Curve</i>
SD	= <i>Standart Deviation</i> (Simpangan baku)
UV-Vis	= <i>Ultraviolet-Visible</i>
p.a	= <i>Pro Analisa</i>
p.g	= <i>Pharmaceutical Grade</i>
USP	= <i>United Stated Pharmacopeia</i>
λ_{max}	= panjang gelombang maksimum
Sig	= signifikansi
$T_{1/2}$	= waktu paruh
N	= normalitas
Rpm	= rotasi per menit