

**OPTIMASI FORMULA SEDIAAN TABLET LEPAS LAMBAT TEOFILIN
DENGAN BAHAN MATRIKS HPMC K4M DAN XANTHAN GUM
DENGAN METODE *SIMPLEX LATTICE DESIGN (SLD)***

SKRIPSI



Oleh:

**Fajar Kurnia Sari
15113340A**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2014**

PERNYATAAN

Saya menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar sarjana disuatu Perguruan Tinggi, dan sepanjang pengetahuan saya tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila skripsi ini merupakan jiplakan dari penelitian/karya ilmiah orang lain, maka saya siap menerima sanksi, baik secara akademis maupun hukum.

Surakarta, 2014

Fajar Kurnia Sari

PENGESAHAN SKRIPSI

Berjudul

**OPTIMASI FORMULA SEDIAAN TABLET LEPAS LAMBAT TEOFILIN
DENGAN BAHAN MATRIKS HPMC K4M DAN XANTHAN GUM
DENGAN METODE *SIMPLEX LATTICE DESIGN (SLD)***

Oleh :

Fajar Kurnia Sari
15113340A

Dipertahankan dihadapan panitia peguji skripsi
Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi
Pada tanggal : 21 Agustus 2014



Mengetahui,
Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi
Dean.

Prof. Dr. R.A. Oetari, SU.,MM.,M.Sc.,Apt

Pembimbing.

Dr. Mimiek Murrukmihadi SU., Apt
Pembimbing pendamping,

Dewi Ekowati M.Sc., Apt.

Penguji

1. Siti Aisyah, M.Sc, Apt. 1.....

2. Drs. Supriyadi M.Si 2.....

3. Dewi Ekowati M.Sc., Apt. 3.....

4. Dr. Mimiek murrukmihadi SU., Apt 4.....

KATA PENGANTAR

Alhamdulillahirobbil'allamin. Segala puji dipanjatkan kehadirat Allah SWT, yang telah memberikan kita kemuliaan, menghidupkan kita dan membentuk kepribadian kita dengan kepribadian Islam dan atas ridha-Nya pula penulis dapat menyelesaikan Proposal dengan judul **“OPTIMASI FORMULA SEDIAAN TABLET LEPAS LAMBAT TEOFILIN DENGAN BAHAN MATRIKS HPMC K4M DAN XANTHAN GUM DENGAN METODE SIMPLEX LATTICE DESIGN (SLD)”**. Merupakan salah satu syarat untuk memperoleh derajat sarjana pada Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta.

Penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bantuan, bimbingan dan dorongan dari berbagai pihak, dalam kesempatan ini pula dengan segala kerendahan hati dan rasa hormat, penulis ingin mengucapkan terimakasih baik kepada pihak-pihak yang terlibat langsung maupun tidak, khususnya kepada:

1. Allah SWT yang selalu melindungi dan memberi petunjuk dalam setiap langkah hidupku.
2. Winarso Suryolegowo, SH., M.Pd selaku rektor Universitas Setia Budi.
3. Prof. Dr. R.A. Oetari, SU., Apt., selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi.
4. DR. Mimiek Murukmihadi SU.,Apt., selaku Dosen Pembimbing yang aik yang telah memberikan pengarahan, petunjuk, nasihat, bimbingan dengan meluangkan waktunya hingga proposal ini tersusun.
5. Dewi Ekowati, M.Sc., Apt., selaku Dosen Pendamping yang telah memberikan bantuan berupa bimbingan serta saran dalam menyelesaikan skripsi ini.
6. Siti Aisyah, M.Sc, Apt., selaku penguji pertama yang rela memberkan waktunya untuk menguji sampai skripsi ini selesai
7. Drs.Supriyadi M.si., selaku penguji kedua yang telah memberikan waktu untuk membatu pengujian skripsi ini selesai

8. Segenap dosen Universitas Setia Budi yang telah banyak memberikan ilmu pengetahuan khususnya dibidang farmasi.
9. Seluruh Staff dan Karyawan Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta yang telah bekerja dengan baik.

Dengan segala keterbatasan dan kekurangan, penulis yakin bahwa karya ini jauh dari kata sempurna, oleh karena itu penulis sangat mengharapkan kritik dan saran yang membangun sebagai langkah untuk meningkatkan kualitas penulis. Sebagai akhir, penulis mengucapkan permohonan maaf atas segala kekurangan, kekhilafan dan keterbatasan yang ada.

Wassalammu'alaikum Wr. Wb.

Surakarta, Agustus 2014

Penulis

DAFTAR ISI

PENGESAHAN SKRIPSI.....	ii
PERNYATAAN	iii
KATA PENGANTAR	iv
DAFTAR ISI.....	vi
INTISARI	xi
ABSTRACT	xii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
A. Latar Belakang Masalah	1
B. Rumusan Masalah	3
C. Tujuan Penelitian	4
D. Manfaat Penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
A. Tablet.....	5
1. Pengertian	5
2. Sifat fisis granul	7
3. Syarat-syarat tablet	8
B. Sustained Release	11
C. Matriks	12
D. Pemerian	13
E. Landasan Teori.....	16
F. Hipotesa	17
BAB III METODE PENELITIAN	18
A. Populasi dan Sampel	18
B. Variabel Penelitian	18
C. Alat dan Bahan	19
D. Jalannya Penelitian	20
E. Analisis Hasil.....	23
F. Skema rencana penelitian	24
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN.....	25
A. Hasil Uji Sifat Fisik Granul	25
1. Waktu Alir	25
2. Kadar Air.....	26
B. Hasil Uji Sifat Fisik Tablet Lepas Lambat Teofilin	27
1. Keseragaman Bobot tablet lepas lambat teofilin	27
2. Kekerasan Tablet lepas lambat teofilin	28
3. Kerapuhan	28
4. Keseragaman kandungan	29

5. Uji disolusi	32
6. Penentuan formula optimum	37
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	41
A. Kesimpulan	41
B. Saran	41

DAFTAR PUSTAKA

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Grafik disolusi efisiensi	10
Gambar 2. Rumus bangun teofilin	14
Gambar 3. Skema rencana penelitian	24
Gambar 4. Panjang gelombang maksimum teofilin dalam medium dapar phospat	30
Gambar 5. Hasil uji disolusi	32
Gambar 6. Hasil disolusi efisiensi	33
Gambar 7. Grafik hasil pelepasan kinetika orde nol	35
Gambar 8. Grafik hasil pelepasan kinetika orde satu	36
Gambar 9. Grafik kinetika pelepasan model higuci	36
Gambar 10. Model grafik waktu alir	38
Gambar 11. Model grafik kekerasan tablet	38
Gambar 12. Model grafik disolusi efisiensi	39
Gambar 13. Gambar formula optimum	39
Gambar 14. Gambar formula optimum	40

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Perhitungan keseragaman bobot tablet	8
Tabel 2. Modifikasi formulasi untuk HPMC K4M dan Xanthan gum	20
Tabel 3. Hasil uji sifat fisik granul	25
Tabel 4. Hasil uji sifat fisik tablet lepas lambat teofilin	27
Tabel 5. Absorbansi medium dapar fospat teofilin	31
Tabel 6. Hasil pemeriksaan keseragaman kandungan	31
Tabel 7. Hasil disolusi efisiensi	33
Tabel 8. Hasil kinetika pelepasan orde nol	34
Tabel 9. Hasil kinetika pelepasan orde satu	35
Tabel 10. Hasil analisis model pelepasan teofilin dari tablet lepas lambat	37

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Kecepatan Alir Granul	44
Lampiran 2. Kadar air	45
Lampiran 3. Kekerasan	46
Lampiran 4. kerapuhan.....	47
Lampiran 5. Keseragaman bobot	48
Lampiran 6. Penentuan panjang gelombang maksimum dan pembuatan kurva baku teofilin.....	59
Lampiran 7. Hasil disolusi.	51
Lampiran 8. Keseragaman kandungan.....	58
Lampiran 9. Persamaan <i>simplex lattice design</i>	59
Lampiran 10. Hasil penetapan panjang gelombang maksimum teofilin dalam medium dapar phospat.....	64
Lampiran 11. Penentuan kurva larutan baku teofilin dalam medium dapar phospat	65

INTISARI

KURNIA SARI, F., 2014 OPTIMASI FORMULA SEDIAAN TABLET LEPAS LAMBAT TEOFILIN DENGAN BAHAN MATRIKS HPMC K4M DAN XANTHAN GUM SECARA SIMPLEX LATTICE DESIGN (SLD), SKRIPSI, UNIVERSITAS SETIA BUDI, SURAKARTA

Teofilin mempunyai waktu paro eliminasi yang relative pendek (8,1) jam dan mempunyai indeks terapeutik yang sempit yaitu 10-20 $\mu\text{g/mL}$. Formulasi sediaan lepas lambat diharapkan dapat menghasilkan kosentrasi obat dalam darah yang lebih seragam kadar puncak tidak fluktuatif. Sifat fisik tablet dan pelepasan obat dari sisitem matrik hidrofil dipengaruhi oleh komponen penyusun matriks yaitu: HPMC (*gelling agent*) dan *Xanthan gum (free flowing)*.

Penelitian ini dilakukan dengan menggunakan metode/model *simplex lattice design (SLD)* dengan dua komponen yaitu HPMC K4M dan *Xanthan gum*, sehingga didapatkan 3 rancangan formula yaitu : F1 (100% A : 50% B), F2 (50% A : 50%B), F3 (50% A : 100% B). Kekerasan tablet, waktu alir, dan disolussi efisiensi (DE) digunakan sebagai parameter optimasi. Berdasarkan model SLD didapatkan persamaan untuk masing-masing parameter tersebut adalah *normal plot of residual* sehingga formula optimum dapat ditentukan.

Hasil penelitian bahwa teofilin yang dikombinasikan bahan matriks HPMC K4M dan Xanthan Gum dapat berpengaruh terhadap sifat fisik tablet, serta pelepasannya. Proporsi yang menghasilkan sifat fisik tablet dan pelepasan yang maksimum adalah formula yang mengandung 15% HPMC K4M dan 30% Xanthan gum dari bagian obat.

Kata kunci : Teofilin, HPMC K4M, Xanthan Gum, Tablet lepas lambat

ABSTRACT

KURNIA SARI, F., 2014 OPTIMIZATION OF THEOPHYLLINE SUSTAINED RELEASE TABLET FORMULA WITH HPMC K4M AND XANTHAN GUM AS MATRIX COMPONENT IN SIMPLEX LATTICE DESIGN (SLD), THESIS, SETIA BUDI UNIVERSITY, SURAKARTA

Theophylline has a relatively short half-life (8,1 jam) with a narrow therapeutic window is 10-20 µg/mL. sustained release formulation can produce more uniform serum concentrations with less fluctuation in peak trough level. The physical properties of tablet mass and the release profile of drug from hydrophilic matrices are influenced by properties of matrix components, i.e HPMC (gelling agent), Xanthan gum (free flowing).

The research was done with simplex lattice design (SLD) by using 2 component, i.e HPMC K4M (A), Xanthan gum (B). three formula were obtained that are F1 (100% A : 50 % B), F2 (50% A : 50% B) F3 (50% A : 100% B). the optimization parameters of theophylline sustained-release were flow rate of the tablet mass, the dissolution efficiency of the tablet mass, and the release rate of theophylline. Based on SLD model ; equation, normal plot of residual. By which the optimum formula was determined.

The results of the study that combined theophylline matrix material HPMCK4M and Xanthan Gum can affect the physical properties of the tablet, as well as deliverance other men. The proportion who produce the physical properties of tablets and maximum release is a formula containing 15% HPMCK4M and Xanthan gum 30% of the drug

Key word : Theophylline, HPMC K4M, Xanthan gum, Sustained-release

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Penyakit asma merupakan salah satu penyakit yang masih banyak dijumpai dimasyarakat baik tingkat ringan maupun tingkat kronis (menahun). Banyak sediaan obat asma dibuat baik yang berbentuk sediaan padat (tablet), cair (injeksi), dan aerosol. Sebagian besar sediaan berupa sediaan konvensional yakni dosis pemakaian yang berkali-kali dalam seharinya. Bentuk sediaan lepas lambat (*sustained release*) atau lepas terkontrol (*controlled-release*) lebih cocok dibandingkan bentuk sediaan konvensional (Sunaryo, 1995).

Sediaan lepas lambat dirancang supaya pemakaian satu unit dosis tunggal menyajikan pelepasan sejumlah obat segera setelah pemakaiannya, secara tepat menghasilkan efek terapeutik yang diinginkan secara berangsur-angsur dan terus menerus melepaskan sejumlah obat lainnya untuk memelihara tingkat pengaruhnya selama periode waktu yang diperpanjang, biasanya 8-12 jam. Tipe bentuk sediaan ini, rancangannya terutama harus berdasarkan pada mutu yang khusus dan masing-masing obat, terutama sebagaimana yang ditimbulkan oleh kerja biologisnya. Umumnya obat yang dijadikan sebagai sediaan lepas lambat ialah obat yang memiliki laju absorpsi dan ekskresi yang sedikit tinggi, obat yang dosisnya relatif kecil, obat yang tidak merata diabsorpsi dari saluran cerna dan obat yang digunakan untuk mengobati keadaan kronik dari pada akut (Ansel 1998).

Beberapa penyakit, bentuk sediaan obat yang ideal adalah yang mampu memberikan konsentrasi obat pada tempat aksi secara tepat dan kemudian secara konstan dipertahankan selama waktu pengobatan yang diinginkan (Collet dan Moreton 2002).

Teofilin mempunyai waktu paruh pendek dan indeks terapeutik yang sempit yaitu 10-20 µg/mL. Formulasi sediaan lepas lambat diharapkan dapat menghasilkan konsentrasi obat

dalam darah yang lebih seragam, kadar puncak yang tidak fluktuatif. Bentuk sediaan lepas lambat dapat menjamin pasien terutama jika pasien kesulitan untuk mengkonsumsi obat secara berulang selama serangan asma akut dan obat harus dikonsumsi dalam jangka panjang, sehingga perlu diformulasikan dengan bentuk tablet lepas lambat (Bayomi *etal* 2001).

Polimer hidrofilik secara luas digunakan dalam formulasi bentuk sediaan lepas lambat (*modified-release*) peroral. Berbagai macam polimer turunan selulosa seperti *etilselulosa* (EC), *hidroksi profil metilselulosa* (HPMC) dan bahan-bahan alam seperti *Xanthan Gum* (XG) telah banyak digunakan dalam berbagai penelitian. Matriks hidrofilik akan mengembang (*swelling*) dan mengalami erosi, kedua proses ini akan mengontrol kecepatan pelepasan obat. (Suprpto 2010)

Hidroksi-profil metilseulose (HPMC) merupakan bahan matriks atau bahan pembawa obat pada sediaan lepas lambat (*sustained release*) dan lepas terkontrol (*controlled-release*) untuk obat asma jenis teofilin. *Hidroksi-profil metilselulose* (HMPC) mempunyai sifat sebagai *gelling agent* yaitu sangat penting dalam mengontrol pelepasan obat. HMPC dapat membentuk lapisan hidrogel yang kental (viskositas tinggi) pada sekeliling sediaan setelah kontak dengan cairan medium pelarut. Gel ini sebagai penghalang fisis lepasnya obat dari matriks secara cepat. Bahan matrik ini merupakan faktor yang sangat dominan dalam memperlambat kecepatan disolusi teofilin dari matrik (Suwaldi 1995). Serbuk selulosa mempunyai sifat alir yang jelek karena tidak membentuk gumpalan (*angglomerate*) dan mengalami deformasi plastik, pemberian kombinasi dengan bahan matriks *Xanthan gum* sangat berpotensi digunakan sebagai pembawa obat karena bersifat *free flowing*, *inert*, dan *biocompatible* (Agus siswanto 2006)

Penelitian ini dilakukan studi optimasi dengan metode *Simplex Lattice Design* untuk mengetahui pengaruh matriks *HPMC K4M* dan *Xanthan Gum* terhadap sifat fisik tablet lepas lambat serta didapat formula tablet lepas lambat teofilin yang optimum. Metode *Simplex*

Lattice Design dapat digunakan untuk menentukan proporsi relatif bahan-bahan yang digunakan dalam suatu formula, sehingga diharapkan akan dapat dihasilkan suatu formula yang paling baik (dari campuran tersebut) sesuai kriteria yang ditentukan.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan maka dapat dirumuskan suatu permasalahan yaitu :

1. Bagaimanakah pengaruh penambahan HPMC K4M dan *Xanthan Gum* sebagai bahan matrik terhadap sifat fisik tablet teofilin dan pelepasannya
2. Berapakah perbandingan HPMC K4M dan *Xanthan Gum* dalam sediaan lepas lambat yang dapat menghasilkan sifat fisik tablet lepas lambat teofilin yang optimum

C. Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Mengetahui pengaruh penambahan HPMC K4M dan *Xanthan Gum* sebagai bahan matrik sediaan lepas lambat terhadap sifat fisik tablet teofilin dan pelepasannya.
2. Mendapatkan perbandingan HPMC K4M dan *Xanthan Gum* yang optimum dalam sediaan lepas lambat.

D. Manfaat Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh penambahan bahan matriks (HPMC K4M dan *Xanthan Gum*) serta interaksinya terhadap sifat fisik tablet *sustained release* teofilin dan pola pelepasannya serta mendapatkan formula sediaan tablet *sustained release* teofilin yang optimum dengan menggunakan metode *simplex lattice design*.