

**OPTIMASI FORMULA TABLET *SUSTAINED RELEASE* TEOFILIN DENGAN
MATRIKS NATRIUM KARBOKSIMETIL SELULOSA (CMC Na) DAN
HIDROKSIPROPIL METILSELULOSA (HPMC) DENGAN
METODE *SIMPLEX LATTICE DESIGN***



Oleh:

**Pujianti
15113354A**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2014**

**OPTIMASI FORMULA TABLET *SUSTAINED RELEASE* TEOFILIN DENGAN
MATRIKS NATRIUM KARBOKSIMETIL SELULOSA (CMC Na) DAN
HIDROKSIPROPIL METILSELULOSA (HPMC) DENGAN
METODE *SIMPLEX LATTICE DESIGN***

SKRIPSI



Universitas Setia Budi

Oleh :

**Pujianti
15113354 A**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA**

2014

PENGESAHAN SKRIPSI
berjudul

**OPTIMASI FORMULA TABLET *SUSTAINED RELEASE* TEOFILIN DENGAN
MATRIKS NATRIUM KARBOKSIMETIL SELULOSA (CMC Na) DAN
HIDROKSIPROPIL METILSELULOSA (HPMC) DENGAN
METODE *SIMPLEX LATTICE DESIGN***

Oleh :

Pujianti
15113354 A

Dipertahankan dihadapan Panitia Penguji Skripsi
Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi
Pada Tanggal : 21 Agustus 2014

Mengetahui,

Fakultas Farmasi

Universitas Setia Budi

Dekan,

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



Pembimbing Utama,

Dr. Mimiek Murrukmihadi, SU., Apt

Pembimbing Pendamping,

Dewi Ekowati, M. Sc., Apt

Penguji :

1. Dra. Suhartinah, M.Sc., Apt
2. Drs. Mardiyono, M.Si
3. Dewi Ekowati, M.Sc., Apt
4. Dr. Mimiek Murrukmihadi, SU., Apt

1.
2.
3.
4.

PERSEMBAHAN

*“Doaku hari ini: Tuhan, maafkan aku jika sering mengeluh.
Bimbinglah aku untuk selalu bisa bersyukur atas
rahmatMu.”*

“Tugas kita bukanlah untuk berhasil

*Tugas kita adalah untuk mencoba , karena didalam mencoba
itulah kita menemukan dan belajar membangun kesempatan
untuk berhasil”*

Dengan segala kerendahan hati hati dan penuh rasa kebanggaan, penulis mempersembahkan karya ini kepada :

- *Alloh SWT atas segala limpahan anugerahNYA kepada penulis*
- *Bapak dan ibu yang sangat membanggakan, yang selalu mendoakanku disetiap sujudnya, mendukungku dengan seluruh usahanya serta kasih sayang yang tiada tara*
- *Seluruh keluarga yang telah memberi dukungan, semangat dan motivasi*

HALAMAN PERNYATAAN

Saya menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu 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/skripsi orang lain, maka saya siap menerima sanksi, baik secara akademis maupun hukum.

Surakarta, Agustus 2014



Pujianti

KATA PENGANTAR

Assalamua'alaikum Wr. Wb

Segala puji syukur kehadirat Alloh SWT atas segala rahmat dan ridhoNya, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi guna memenuhi persyaratan untuk mencapai derajat Sarjana Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta. Skripsi yang berjudul **“OPTIMASI FORMULA TABLET *SUSTAINED RELEASE* TEOFILIN DENGAN MATRIKS NATRIUM KARBOKSIMETIL SELULOSA (CMC Na) DAN HIDROKSIPROPIL METILSELULOSA (HPMC) DENGAN METODE *SIMPLEX LATIC DESIGN*”**

1. Bapak Winarso Soerjolegowo, SH., M.Pd, selaku Rektor Universitas Setia Budi, Surakarta.
2. Prof. Dr. R.A. Oetari, SU., MM., M.Sc., Apt, selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi, Surakarta.
3. Dr. Mimiek Murrukmihadi, SU., Apt, selaku yang telah memberi nasehat dan pengarahan kepada penulis dalam pelaksanaan penelitian ini.
4. Dewi Ekowati M.Sc., Apt, selaku Dosen Pembimbing Pendamping yang memberikan dukungan, nasehat, petunjuk dan pengarahan sehingga penyusunan skripsi ini dapat terselesaikan.
5. Dra. Suhartinah, M.Sc., Apt., selaku penguji skripsi yang telah meluangkan waktu dan memberi masukan-masukan demi kesempurnaan skripsi ini.
6. Drs. Mardiyono, M.Si, selaku penguji sikripsi yang telah meluangkan waktu dan memberikan masukan-masukan demi kesempurnaan skripsi ini.

7. Kepala Perpustakaan beserta staf karyawan yang telah menyediakan buku-buku dan literatur yang membantu terselesaikannya skripsi ini.
8. Segenap Dosen dan civitas akademik Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi yang telah membimbing penulis selama masa kuliah.
9. Ibu bapakku serta keluargaku tercinta yang luar biasa, terimakasih atas doanya sehingga saya dapat menyelesaikan skripsi ini dengan lancar.
10. Berbagai pihak yang telah banyak membantu penulis dalam menyelesaikan skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari sempurna, oleh karena itu kritik dan saran yang membangun bagi kesempurnaan skripsi ini sangat penulis harapkan. Akhir kata, semoga hasil skripsi ini dapat menambah khasanah ilmu pengetahuan pada umumnya dan bagi ilmu farmasi khususnya. Amin.

Surakarta, Agustus 2014

Penulis

DAFTAR ISI

| | Halaman |
|---|----------------|
| HALAMAN JUDUL..... | i |
| HALAMAN PENGESAHAN..... | ii |
| HALAMAN PERSEMBAHAN | iii |
| HALAMAN PERNYATAAN | iv |
| KATA PENGANTAR | v |
| DAFTAR ISI..... | vii |
| DAFTAR GAMBAR | x |
| DAFTAR TABEL..... | xi |
| INTISARI..... | xiii |
| <i>ABSTRACT</i> | xiv |
| | |
| BAB I PENDAHULUAN | 1 |
| A. Latar Belakang Masalah | 1 |
| B. Perumusan Masalah | 3 |
| C. Tujuan Penelitian | 3 |
| D. Manfaat Penelitian | 4 |
| | |
| BAB II TINJAUAN PUSTAKA | 5 |
| A. <i>Sustained Release</i> | 5 |
| B. Metode Formulasi Sediaan lepas lambat..... | 9 |
| 1. Sistem matriks | 9 |
| 2. Penyalutan | 9 |

| | | |
|--------------------------------|--|----|
| 3. | Pompa osmosis..... | 9 |
| C. | Matrik | 10 |
| 1. | Matrik tidak larut, inert | 10 |
| 2. | Matrik tidak larut, terkikis | 10 |
| 3. | Matrik hidrofilik..... | 10 |
| D. | Bahan tambahan tablet | 11 |
| 1. | Bahan pengisi (<i>filter</i>) | 11 |
| 2. | Bahan pengikat (<i>binder</i>)..... | 11 |
| 3. | Bahan penghancur (<i>disintegran</i>)..... | 11 |
| 4. | Bahan pelicin (<i>glidant</i>)..... | 12 |
| 5. | Bahan pelumasan | 12 |
| E. | Metode pembuatan tablet | 12 |
| 1. | Metode granulasi basah..... | 13 |
| 2. | Metode granulasi kering..... | 13 |
| 3. | Metode kempa langsung | 14 |
| F. | Evaluasi sifat fisik tablet <i>sustained release</i> | 15 |
| 1. | Pemeriksaan sifat fisik granul | 15 |
| 1.1 | Sifat alir..... | 15 |
| 1.2 | Sudut diam | 16 |
| 2. | Pemeriksaan kualitas tablet..... | 16 |
| 2.1 | keseragaman bobot..... | 16 |
| 2.2 | kekerasan tablet..... | 16 |
| 2.3 | kerapuhan tablet | 17 |
| G. | Disolusi | 17 |
| 1. | Jenis uji disolusi | 18 |
| 2. | Metode pengungkapan hasil uji disolusi..... | 19 |
| H. | Optimasi Model <i>Simplex Lattice Design</i> | 20 |
| I. | Pemerian zat aktif dan matrik | 21 |
| 1. | Teofilin | 21 |
| 2. | Magnesium stearat | 22 |
| 3. | Natrium Karboksimetilselulosa (Na-CMC)..... | 22 |
| 4. | Hidroksipropil metilselulosa (HPMC)..... | 23 |
| 5. | Avicel PH 101 | 23 |
| 6. | Polivinil Piroolidon..... | 23 |
| 7. | Talk | 24 |
| J. | Landasan teori | 24 |
| K. | Hipotesis..... | 26 |
| BAB III METODE PENELITIAN..... | | 27 |
| A. | Populasi dan Sampel | 27 |
| B. | Variabel Penelitian | 27 |
| 1. | Identifikasi variabel utama..... | 27 |
| 2. | Klasifikasi variabel utama..... | 27 |
| C. | Alat dan bahan..... | 28 |

| | | |
|--|--|----|
| 1. | Alat | 28 |
| 2. | Bahan | 28 |
| D. | Jalannya Penelitian | 29 |
| 1. | Formulasi tablet lepas lambat teofilin | 29 |
| 2. | Pembuatan granul..... | 29 |
| 3. | Uji sifat fisik granul | 29 |
| 3.1 | Sifat alir | 29 |
| 3.2 | Sudut diam | 30 |
| 4. | Pembuatan tablet..... | 30 |
| 5. | Uji mutu fisik tablet | 30 |
| 5.1. | Keseragaman bobot..... | 30 |
| 5.2 | Kekerasan tablet..... | 31 |
| 5.3 | Kerapuhan tablet | 31 |
| 6. | Penetapan kandungan teofilin | 31 |
| 6.1 | Penentuan panjang gelombang serapan maksimum teofilin..... | 31 |
| 6.2 | Penentuan operating time | 32 |
| 6.3 | Pembuatan kurva kalibrasi teofilin | 32 |
| 7. | Disolusi tablet | 32 |
| 8. | Optimasi formula dengan metode simplex lattice design | 33 |
| 9. | Penentuan formula optimum..... | 34 |
| E. | Analisis Hasil | 35 |
| F. | Skema Jalannya Penelitian..... | 36 |
| BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN | | 37 |
| A. | Hasil Pemeriksaan Sifat Fisik Granul | 37 |
| 1. | Uji Sifat Alir Granul Teofilin..... | 37 |
| 2. | Uji Sudut Diam Granul Teofilin..... | 38 |
| B. | Hasil Pemeriksaan Sifat Fisik Tablet | 38 |
| 1. | Keseragaman Bobot Tablet Teofilin | 39 |
| 2. | Kerapuhan Tablet Teofilin | 39 |
| 3. | Kekerasan Tablet Teofilin..... | 40 |
| 4. | Keseragaman kandungan Tablet Teofilin..... | 41 |
| C. | Disolusi Tablet | 41 |
| 1. | Penentuan panjang gelombang serapan maksimum teofilin | 41 |
| 2. | Penentuan kurva baku teofilin..... | 42 |
| 3. | Uji disolusi | 42 |
| 4. | Analisis Kinetika Pelepasan Teofilin | 44 |
| 4.1 | Kinetika pelepasan orde nol. | 44 |
| 4.2 | Kinetika pelepasan orde satu..... | 45 |
| 4.3 | Kinetika pelepasan model higuchi. | 46 |

| | |
|---|--------|
| 4.4 Analisis mekanisme low peppas..... | 46 |
| 5. Profil sifat fisik granul dan tablet | 49 |
| 5.1 Waktu alir..... | 50 |
| 5.2 Kekerasan. | 50 |
| 5.3 Disolusi..... | 51 |
| 6. Penentuan formula optimum | 52 |
| BAB V KESIMPULAN DAN SARAN..... | 54 |
| A. Kesimpulan | 54 |
| B. Saran..... | 54 |
| DAFTAR PUSTAKA | 55 |
| LAMPIRAN..... | 57 |

DAFTAR GAMBAR

| | Halaman |
|---|---------|
| Gambar 1. Tahap-Tahap Pelepasan Obat..... | 18 |
| Gambar 2. Luas Daerah Dibawah Kurva Dalam Pelepasan Obat..... | 20 |
| Gambar 3. Rumus Bangun Teofilin | 21 |
| Gambar 4. Skema jalannya penelitian..... | 36 |
| Gambar 5. Grafik % pelepasan teofilin terhadap waktu | 43 |
| Gambar 6. kinetika pelepasan orde nol | 45 |
| Gambar 7. Kinetika pelepasan orde satu..... | 45 |
| Gambar 8. Kinetika pelepasan model Higuchi | 46 |
| Gambar 9. Analisis mekanisme low pepas | 47 |
| Gambar 10. Profil waktu alir..... | 50 |
| Gambar 11. Profil kekerasan..... | 51 |
| Gambar 12. Profil disolusi | 52 |
| Gambar 13. Penentuan formula optimum | 53 |

DAFTAR TABEL

| | Halaman |
|--|---------|
| Tabel 1. Perhitungan Penyimpanagan Keseragaman Bobot | 16 |
| Tabel 2. Formula tablet lepas lambat teofilin | 29 |
| Tabel 3. Waktu alir granul teofilin | 37 |
| Tabel 4. Sudut diam granul teofilin | 38 |
| Tabel 5. Keseragaman bobot tablet teofilin | 39 |
| Tabel 6. Kerapuhan tablet teofilin..... | 40 |
| Tabel 7. Kekerasan tablet teofilin | 41 |
| Tabel 8. Keseragaman kandungan teofilin..... | 41 |
| Tabel 9. Hasil penentuan kurva baku teofilin | 42 |
| Tabel 10. Disolusi tablet teofilin | 43 |
| Tabel 11. Dissolution Eficiency | 44 |
| Tabel 12. Analisis model pelepasan..... | 47 |
| Tabel 13. Analisis model pelepasan..... | 47 |
| Tabel 14. Mekanisme pelepasan obat | 49 |
| Tabel 15. Parameter titik kritis..... | 50 |
| Tabel 16. Kriteria tablet uji lepas lambat teofilin | 52 |

DAFTAR LAMPIRAN

| | Halaman |
|--|---------|
| Lampiran 1. Hasil pemeriksaan kecepatan alir | 57 |
| Lampiran 2. Sudut diam | 58 |
| Lampiran 3. Keseragaman bobot | 59 |
| Lampiran 4. Kerapuhan | 60 |
| Lampiran 5. Kekerasan | 61 |
| Lampiran 6. Keseragaman kandungan | 62 |
| Lampiran 7. Penentuan panjang gelombang serapan maksimum | 63 |
| Lampiran 8. Pembuatan kurva baku teofilin | 64 |
| Lampiran 9. Kadar teofilin | 66 |
| Lampiran 10. Dissolution efficiency | 72 |
| Lampiran 11. Analisis pola pelepasan | 74 |
| Lampiran 12. Analisis statistik | 76 |
| Lampiran 13. Hasil optimasi teofilin | 84 |

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Obat-obat dengan frekuensi penggunaan yang tinggi sering kali tidak menguntungkan antara lain seringnya pasien lalai dalam menggunakan obat dan tidak mengenakan pasien. Untuk mengatasinya suatu obat dapat dimodifikasi menjadi sediaan lepas lambat (*sustained-release*). Keuntungan lain bentuk sediaan lepas lambat adalah mengurangi frekuensi kadar obat dalam darah. Namun demikian tidak semua obat cocok dibuat sediaan lepas lambat (Rahmawati & Yuwono 2000).

Senyawa terapi yang memiliki waktu paruh ($t_{1/2}$) singkat merupakan calon yang baik sekali untuk sediaan lepas lambat karena dapat mengurangi frekuensi pemberian dan diharapkan dapat meningkatkan kepatuhan pasien. Akan tetapi, ada batasan untuk pendekatan ini. Zat aktif yang memiliki waktu paruh sangat singkat akan memerlukan sejumlah besar zat aktif dalam tiap unit dosis untuk mempertahankan efek yang kontinu. Zat aktif dalam jumlah besar menimbulkan situasi yang menghalangi pembuatan sediaan lepas lambat, yaitu bentuk sediaan akan terlalu besar untuk ditelan. Zat aktif yang memiliki waktu paruh kurang dari 2 jam umumnya bukan merupakan calon yang baik untuk sediaan lepas lambat. Senyawa yang memiliki waktu paruh relatif panjang (biasanya lebih besar dari 8

jam) umumnya tidak diformulasi dalam bentuk lepas lambat karena efek senyawa itu sendiri sudah lepas lambat (Siregar & Wikarsa 2010).

Teofilin suatu obat asma memenuhi kriteria dijadikan sediaan lepas lambat karena teofilin memiliki waktu paruh ($t_{1/2}$) yang relatif pendek yaitu 3-7 jam, indeks terapetik yang sempit yaitu 10-15 $\mu\text{g/ml}$ dan dosis 125 mg (Tjay & Rahardja 2007).

Dalam formulasinya, sediaan lepas lambat dibuat dengan cara tertentu sehingga pelepasan zat aktifnya lambat, namun tetap mencapai efek terapetik. Teknik-teknik farmasetis yang biasa digunakan salah satunya dengan penambahan matriks (Ansel 1989).

Jenis matriks dalam pembuatan sediaan lepas lambat salah satunya adalah matriks hidrofilik. Dalam hal ini matriks hidrofilik akan mengembang (*Swelling*) dan mengalami erosi, kedua proses ini akan mengontrol kecepatan pelepasan obat (Suprpto & Setiyadi 2010). Matriks hidrofilik yang digunakan dalam penelitian ini adalah kombinasi natrium karboksimetilselulosa (CMC Na) dan hidroksipropil metilselulosa (HPMC), keduanya dikombinasikan karena natrium karboksimetilselulosa bersifat mudah terdispersi dan mengembang dalam air membentuk larutan koloidal (Anonim 1995) sehingga menjadi faktor pembatas difusi obat keluar matriks. Hidroksipropil metilselulosa sebagai matriks yang berfungsi untuk mengontrol pelepasan obat (Siswanto & Soebagyo 2006).

Dalam pembuatan sediaan tablet lepas lambat dapat dilakukan secara *trial and error*, akan tetapi metode ini tidak praktis, serta menghabiskan banyak waktu.

Beberapa metode yang lebih praktis dan mudah dapat dipilih dalam menentukan formula optimum, salah satunya adalah *simplex lattice design*. Prosedur ini dapat digunakan untuk menentukan proporsi relatif bahan-bahan yang membuat suatu formulasi paling baik mengenai variabel atau hasil yang ditentukan.

B. Rumusan Masalah

Berdasar latar belakang tersebut diatas, maka dapat dirumuskan beberapa permasalahan sebagai berikut :

1. Bagaimanakah pengaruh kombinasi matriks natrium karboksimetilselulosa (CMC Na) dan hidroksipropil metilselulosa (HPMC) terhadap sifat fisik tablet lepas lambat teofilin dan bagaimana profil pelepasannya?
2. Berapakah perbandingan matriks natrium karboksimetilselulosa (CMC Na) dan hidroksipropil metilselulosa (HPMC) yang dibutuhkan dalam sediaan tablet lepas lambat yang dapat menghasilkan sifat fisik tablet lepas lambat teofilin yang dikehendaki?

C. Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah :

1. Mengetahui pengaruh kombinasi matriks natrium karboksimetilselulosa (CMC Na) dan hidroksipropil metilselulosa (HPMC) terhadap sifat fisik tablet lepas lambat teofilin dan profil pelepasannya

2. Mengetahui perbandingan kombinasi matriks natrium karboksimetilselulosa (CMC Na) dan hidroksipropil metilselulosa (HPMC) dalam sediaan lepas lambat yang dapat menghasilkan sifat fisik pelepasan teofilin yang optimum

D. Manfaat Penelitian

Program penelitian ini akan menambah pengetahuan dalam pengembangan ilmu pengetahuan pada umumnya dan khususnya bagi ilmu kefarmasian dari sisi teknologi dan pengembangan formula tablet obat sistem lepas lambat.