

**OPTIMASI FORMULA TABLET *SUSTAINED RELEASE* TEOFILIN DENGAN
MATRIKS XANTHAN GUM DAN KALSIUM SULFAT SECARA
*SIMPLEX LATICE DESIGN***



Oleh:

**Yeni Dian Purwati
15113362A**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2014**

**OPTIMASI FORMULASI TABLET *SUSTAINED RELEASE* TEOFILIN
DENGNA MATRIKS XANTHAN GUM DAN KALSIUM SULFAT
SECARA *SIMPLEX LATTICE DESIGN***

SKRIPSI



Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai

Derajat Sarjana Farmasi (S.Farm)

Program Studi Ilmu Farmasi pada Fakultas Farmasi

UniversitasSetia Budi

Oleh :

**Yeni Dian Purwati
15113362 A**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA**

2014

PENGESAHAN SKRIPSI

Dengan Judul :

OPTIMASI FORMULA TABLET *SUSTAINED RELEASE* TEOFILIN DENGAN MATRIKS XANTHAN GUM DAN KALSIMUM SULFAT SECARA *SIMPLEX LATTICE DESIGN*

Oleh :

Yeni Dian Purwati
15113362 A

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

Mengetahui,

Fakultas Farmasi

Universitas Setia Budi

Dekan,

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 Aisiyah, M.Sc., Apt

2. Drs. Supriyadi, M.Si

3. Dewi Ekowati, M.Sc., Apt

4. Dr. Mimiek Murrukmihadi, SU., Apt

1.....
2.....
3.....
4.....

HALAMAN PERNYATAAN

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, Agustus 2014



Yeni Dian Purwati

PERSEMBAHAN

Terkadang berhenti dan menyerah, kelihatan sebagai pilihan yang terbaik. Tapi aku tidak diciptakan untuk kalah. Aku harus bangkit lagi. Bukan jatuhku yang penting tapi bangkitku saat aku jatuh. (Mario Teguh)

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

- *Alloh SWT atas segala limpahan anugerahNYA kepada penulis,*
- *Bapak dan Ibu yang telah merawat, mendidik, membesarkan dan memberikan kasih sayangnya kepada penulis,*
- *Adikku tersayang yang telah memberikan kasih sayang,*
 - *Seluruh keluarga yang telah memberiku dukungan, semangat dan motivasi,*

KATA PENGANTAR

Alhamdulillahirobbil'allamin. Segala puji dan syukur kehadiran Allah SWT, atas berkat dan rahmat-Nya penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan judul **“OPTIMASI FORMULA TABLET *SUSTAINED RELEASE* TEOFILIN DENGAN MATRIKS XANTHAN GUM DAN KALSIMUM SULFAT SECARA *SIMPLEX LATTICE DESIGN*”**. 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. Yth. Bapak Winarso Soerjolegowo, SH., M.Pd selaku rektor Universitas Setia Budi.
2. Yth. Prof. Dr. R.A. Oetari, SU., MM., M.Sc., Apt., selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi.
3. Yth Ibu Dr. Mimiek Murrukmihadi SU., Apt., selaku Dosen Pembimbing yang sangat arif dan bijaksana yang telah memberikan pengarahan, petunjuk, nasihat, bimbingan dengan meluangkan waktunya hingga skripsi ini tersusun.
4. Yth. Ibu Dewi Ekowati, M.Sc., Apt., selaku Dosen Pendamping yang telah memberikan bantuan berupa bimbingan serta saran dalam menyelesaikan skripsi ini.

5. Yth. Ibu Siti Aisyah, M.Sc., Apt, selaku Dosen Penguji yang telah bersedia meluangkan waktunya untuk menguji dan memberikan masukan dalam menyempurnakan skripsi ini.
6. Yth. Bapak Drs. Supriyadi, M.,Si selaku penguji yang juga bersedia meluangkan waktunya untuk menguji dan memberi masukan dalam menyempurnakan naskah ini
7. Segenap dosen Universitas Setia Budi yang telah banyak memberikan ilmu pengetahuan khususnya dibidang farmasi.
8. Seluruh Staff dan Karyawan Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta yang telah bekerja dengan baik.
9. Ayah dan Ibu yang telah memberi doa, semangat dan dukungna moril dan materil.
10. Seluruh keluarga yang selalu memberi semangat dan dorongan yang tidak bisa di sebutkan satu-satu.
11. Sahabat seperjuangan kelompok skripsi pujianti yang selalu bersama-sama senang dan susah, memberi semangat dan dorongan.
12. Semua pihak yang telah memberikan bantuan dan dukungan kepada penulis sehingga dapat menyelesaikan skripsi ini.

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.

Surakarta, Agustus 2014

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
HALAMAN PERNYATAAN	iii
KATA PENGANTAR	v
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR TABEL.....	xiii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiv
INTISARI	xv
<i>ABSTRACT</i>	xvi
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang Masalah	1
B. Perumusan Masalah	3
C. Tujuan Penelitian	4
D. Kegunaan Penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
A. <i>Sustained Release</i>	5
1. Macam-macam Sediaan Lepas Lambat	6
1.1 Sediaan lepas lambat jenis pelet.....	6
1.2 Tablet <i>prolonged action</i>	7
1.3 Sediaan <i>ion exchange</i>	7
1.4 Tablet matriks	7
1.5 Mikroenkapsulasi.....	8
1.6 Pompa osmotik	8
2. Metode Formulasi Sediaan lepas lambat.....	8
2.1 Mikroenkapsulasi.....	8
2.2 Pengisian obat ke matriks yang terkikis perlahan-lahan	9
2.3 Pembentukan kompleks	9
2.4 Pembentukan damar penukar ion.....	9

3.	Faktor dalam pembuatan sediaan lepas lambat	10
3.1	Faktor biologis	10
3.1.1	Waktu paruh biologis	10
3.1.2	Absorpsi	10
3.1.3	Metabolisme	10
3.1.4	Distribusi	10
3.2	Faktor fisika kimia	11
3.3.2	Ukuran dosis	11
3.3.3	Kelarutan dalam air	11
3.3.4	Korosi partisi	11
3.3.5	Stabilitas	11
3.3.6	Ikatan protein	11
B.	Matriks	11
C.	Bahan tambahan tablet	13
1.	Bahan pengisi	13
2.	Bahan pengikat	13
3.	Bahan pelicin	13
4.	Bahan penghancur	13
D.	Metode pembuatan tablet	14
1.	Metode granulasi	14
1.1	Granulasi basah	14
1.2	Granulasi kering	14
2.	Kempa langsung	15
E.	Sifat fisis granul	16
1.	Sifat alir	16
2.	Sudut diam	16
F.	Sifat fisik tablet	17
1.	Keseragaman bobot	17
2.	Kekerasan tablet	18
3.	Kerapuhan tablet	18
G.	Optimasi Formula Tablet secara <i>Simplex Lattice Design</i>	18
H.	Disolusi	19
1.	Jenis uji disolusi	20
I.	Kinetika Pelepasan obat	21
J.	Metode Pengungkapan Hasil Uji Disolusi	22
1.	Metode klasik	22
2.	Metode Khan	22
K.	Tinjauan Bahan	23
1.	Teofilin	23
2.	Xanthan gum	24
3.	Kalsium sulfat	25
4.	Avicel PH 101	25
5.	PVP	26
6.	Magnesium stearat	26
7.	Talc	27
L.	Landasan teori	27

	M. Hipotesis	28
BAB III	METODE PENELITIAN.....	29
	A. Populasi dan Sampel	29
	B. Variabel Penelitian	29
	1. Identifikasi variabel utama.....	29
	2. Klasifikasi variabel utama.....	29
	C. Bahan dan Alat.....	30
	1. Alat	30
	2. Bahan	30
	D. Jalannya Penelitian	31
	1. Modifikasi formulasi xanthan gum dan kalsium sulfat..	31
	2. Pembuatan granul.....	31
	3. Uji sifat fisik granul	32
	3.1 Kecepatan alir	32
	3.2 Sudut diam	32
	4. Pengempaan tablet	32
	5. Uji mutu fisik tablet	32
	5.1. Keseragaman bobot.....	32
	5.2 Kekerasan tablet.....	33
	5.3 Kerapuhan tablet	33
	5.4 Penentuan λ maximum.....	33
	5.5 Penentuan operating time.....	33
	5.6 Pembuatan kurva kalibrasi.....	34
	6. Uji disolusi.	34
	7. Optimasi formula dengan SLD	35
	8. Penentuan Formula Optimum	35
	E. Analisis Hasil	36
	F. Skema Rencana Penelitian	37
BAB IV	HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	38
	A. Sifat Fisik Granul Dan Tablet	38
	1. Waktu alir granul	38
	2. Sudut diam granul	38
	3. Keseragaman bobot.tablet.....	39
	4. Kekerasan tablet.....	39
	5. Kerapuhan tablet	40
	6. Keseragaman kandungan	41
	7. Disolusi	41
	B. Analisis Kinetika Pelepasan Teofilin.....	43
	1. Kinetika pelepasan orde nol	43
	2. Kinetika pelepasan orde satu.....	44
	3. Kinetika pelepasan model Higuchi	45
	4. Analisis pelepasan power law	45

5. Profil sifat fisik granul dan tablet.....	47
5.1. Waktu alir.....	47
5.2. Kekerasan.....	48
5.3. Disolusi.....	49
6. Penentuan Formula optimum.....	50
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	52
A. Kesimpulan.....	52
B. Saran.....	52
DAFTAR PUSTAKA	53
LAMPIRAN.....	55

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Tahap-Tahap Pelepasan Obat	20
Gambar 2. Luas Daerah Dibawah Kurva Dalam Pelepasan.....	23
Gambar 3. Rumus Bangun Teofilin	24
Gambar 4. Skema rencana penelitian	37
Gambar 5. Profil disolusi tablet teofilin	42
Gambar 6. Kinetika pelepasan orde nol	44
Gambar 7. Kinetika pelepasan orde satu	44
Gambar 8. Kinetika pelepasan model higuchi.....	45
Gambar 9. Kinetika pelepasan power law.....	45
Gambar 10. Profil waktu alir.....	47
Gambar 11. Profil Kekerasan	48
Gambar 12. Profil disolusi.....	49
Gambar 13. Grafik formula optimum.....	50

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Perhitungan Penyimpangan Keseragaman Bobot	17
Tabel 2. Formula tablet lepas lambat teofilin.....	31
Tabel 3. Waktu alir granul	38
Tabel 4 . Sudut diam granul	39
Tabel 5. Keseragaman bobot tablet.....	39
Tabel 6. Kekerasan tablet.....	40
Tabel 7. Kerapuhan tablet	40
Tabel 8. Keseragaman kandungan	41
Tabel 9. Disolusi tablet teofilin.....	42
Tabel 10. Dissolution Eficiency	43
Tabel 11. Kriteria mekanisme pelepasan.....	46
Tabel 12. Analisis model pelepasan.....	46
Tabel 13. Parameter titik kritis.....	47
Tabel 14. Kriteria uji lepas lambat teofilin	50

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Penentuan Panjang gelombang maksimum	55
Lampiran 2. Waktu alir granul	56
Lampiran 3. Sudut diam granul.....	57
Lampiran 4. Kekerasan tablet	58
Lampiran 5. Kerapuhan tablet.....	59
Lampiran 6. Keseragaman bobot	60
Lampiran 7. Hasil Perhitungan kadar disolusi teofilin.....	61
Lampiran 8. Keseragaman Kandungan	68
Lampiran 9. Data perhitungan <i>Dissolution Efficiency</i>	69
Lampiran 10. Analisis pola pelepasan teofilin.....	72
Lampiran 11. Analisis Statistik	75
Lampiran 12. Gambar panjang gelombang.....	81
Lampiran 13. Gambar hasil optimasi	82

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Penyakit asma merupakan salah satu penyakit yang masih banyak di jumpai di masyarakat baik ringan maupun kronis (menahun). Sediaan obat asma dibuat, baik yang berbentuk sediaan padat (tablet), cair (injeksi), dan aerosol (Sunaryo 1995). Salah satu bronkodilator ialah teofilin yang memiliki waktu paruh yang pendek dan luas terapeutik yang sempit. Efek optimal diperlukan kadar dalam darah dari 10-15 $\mu\text{g/mL}$ sedangkan pada 20 $\mu\text{g/mL}$ sudah terjadi efek toksik (Tjay & Kirana 2007). Zat aktif yang memiliki indeks terapi sempit, konsentrasi zat aktif wajib dikendalikan secara seksama sehingga teofilin baik untuk dijadikan sediaan lepas lambat dengan demikian sediaan lepas lambat, konsentrasi zat aktif dalam plasma dipertahankan selalu konstan dengan fluktuasi minimal (Siregar & Wikarsa 2010).

Bentuk lepas lambat (*sustained release*) tersebut 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 sampai 12 jam (Ansel 1989) sehingga sediaan ini dapat menjamin kepuasan pasien terutama jika pasien kesulitan untuk mengkonsumsi obat secara berulang selama serangan asma akut (Suprpto & Setiyadi 2010).

Tablet lepas lambat ini dibuat dengan sistem matriks, menggunakan matriks hidrofilik yang secara luas digunakan dalam formulasi bentuk sediaan *sustained release (modified-release)* peroral dan sebagai cara mengendalikan pelepasan zat aktif. Matriks ini mempunyai keuntungan antara lain tablet matriks mudah dibuat dan memiliki keseragaman yang sangat baik. Matriks hidrofilik segera membentuk lapisan gel disekeliling tablet apabila dicelupkan dalam air. Pelepasan zat aktif dikendalikan oleh difusi melalui sawar gel yang terbentuk dan/atau oleh erosi tablet (Siregar & Wikarsa 2010) salah satunya adalah xanthan gum.

Xanthan gum merupakan suatu polimer yang bersifat larut dalam air dan digunakan sebagai *stabilizing agent, suspending agent, dan viscosity-increasing agent* (Rowe *et al* 2009). Xanthan gum sangat potensial digunakan sebagai bahan pembawa obat karena bersifat *free flowing, inert* dan *biocompatible* (Siswanto & Soebagyo 2006) dan mudah terhidrat dalam sistem yang mengandung air karena dapat larut dalam air dingin maupun air panas (Hardisoewignyo & Fudholi 2007).

Xanthan gum tidak hanya memperlambat pelepasan obat dan memberikan kinetika pelepasan yang tergantung waktu tetapi juga bekerja efektif secara *in vivo* dan dapat menurunkan kadar obat dalam plasma (Rowe *et al* 2009).

Xanthan gum tidak dapat membentuk gel jika berdiri sendiri, tetapi jika dikombinasikan dengan suatu *ionizable agent* seperti kalsium sulfat akan membentuk *crosslinking* dengan xanthan gum sehingga akan terbentuk gel jika berada dalam lingkungan cair (Hadisoewignyo & Fudholi 2007).

Pada kombinasi xanthan gum dan kalsium sulfat akan terjadi netralisasi muatan negatif gugus karboksil pada xanthan gum oleh ion kalsium (Ca^{2+}) yang dapat menyebabkan terbentuknya agregat pada rantai samping dari xanthan gum dan membentuk ikatan-ikatan sekunder yang dapat mengkrosling rantai-rantai polimer (Hardisoewignyo & Fudholi 2007).

Penelitian ini dilakukan studi optimasi dengan metode *Simplex Lattice Design*. Metode ini dipilih karena memiliki keuntungan antara lain metode optimasi yang sederhana dan terarah, sehingga nantinya dapat diketahui pengaruh campuran matriks xanthan gum dan kalsium serta didapat proporsi yang dapat menghasilkan sifat fisik tablet lepas lambat yang optimum.

B. Perumusan Masalah

Berdasarkan dengan latar belakang diatas, maka dirumuskan suatu permasalahan yaitu :

1. Bagaimanakah pengaruh xanthan gum dan kalsium sulfat dalam sediaan lepas lambat terhadap sifat fisik tablet teofilin dan profil pelepasannya?
2. Berapakah perbandingan xanthan gum dan kalsium sulfat dalam sediaan lepas lambat yang dapat menghasilkan sifat fisik tablet lepas lambat teofilin yang optimum ?

C. Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian ini adalah :

1. Mengetahui pengaruh xanthan gum dan kalsium sulfat dalam sediaan lepas lambat terhadap sifat fisik tablet teofilin dan profil pelepasannya.
2. Mendapatkan perbandingan xanthan gum dan kalsium sulfat dalam sediaan lepas lambat yang dapat menghasilkan sifat fisik pelepasan yang optimum.

D. Manfaat Penelitian

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.