

**OPTIMASI FORMULASI SEDIAAN LEPAS LAMBAT TABLET
TEOFILIN DENGAN MATRIKS ETIL SELULOSA (EC) DAN
HIDROKSIPROPIL METIL SELULOSA (HPMC) DENGAN
METODE *SIMPLEX LATTICE DESIGN***

SKRIPSI



Oleh :

SANASHTRIA PRATIWI
K 100 030 006

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SURAKARTA
SURAKARTA
2007**

**OPTIMASI FORMULASI SEDIAAN LEPAS LAMBAT TABLET
TEOFILIN DENGAN MATRIKS ETIL SELULOSA (EC) DAN
HIDROKSIPROPIL METIL SELULOSA (HPMC) DENGAN
METODE *SIMPLEX LATTICE DESIGN***

SKRIPSI

**Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai
Derajat Sarjana Farmasi (S.Farm) pada Fakultas Farmasi
Universitas Muhammadiyah Surakarta
di Surakarta**

Oleh:

**SANASHTRIA PRATIWI
K 100 030 006**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SURAKARTA
SURAKARTA
2007**

PENGESAHAN SKRIPSI

Berjudul:

**OPTIMASI FORMULASI SEDIAAN LEPAS LAMBAT TABLET
TEOFILIN DENGAN MATRIKS ETIL SELULOSA (EC) DAN
HIDROKSIPROPIL METIL SELULOSA (HPMC) DENGAN
METODE *SIMPLEX LATTICE DESIGN***

Oleh:

SANASHTRIA PRATIWI

K 100 030 006

Dipertahankan dihadapan Panitia Penguji Skripsi
Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta
Pada tanggal: Juli 2007

Mengetahui,
Fakultas Farmasi
Universitas Muhammadiyah Surakarta
Dekan,

Dra. Nurul Mutmainah, M.Si., Apt.

Pembimbing Utama

Pembimbing Pendamping

T.N. Saifullah S., M.Si., Apt.

Suprpto, S.Si., Apt.

Penguji:

- | | | |
|-----------------------------------|---------|---------|
| 1. Drs. Mufrod, M.Sc., Apt. | 1 _____ | |
| 2. Erindyah Retno W, M.Si., Apt. | | 2 _____ |
| 3. T.N. Saifullah S., M.Si., Apt. | 3 _____ | |
| 4. Suprpto, S.Si., Apt. | | 4 _____ |

MOTTO DAN PERSEMBAHAN

Karena sesungguhnya bersama kesulitan itu ada kemudahan maka apabila kamu telah selesai (dari suatu urusan) kerjakanlah dengan sungguh-sungguh (urusan itu) dan kepada Tuhanmulah hendaknya kamu berharap.

(QS. Alam Nasrah: 6-8)

Jangan jadikan kesulitan sebagai beban, hadapilah dengan kesabaran dan ketabahan.

(Penulis)

In times of difficulty Never ever say : "God I have a big problems" But instead : " Hey Problems, I have a big God....! "And Everything will be Ok....

Sebuah persembahan terindah untuk :

Sebagai ungkapan rasa hormat dan baktiku

Ayah dan Bunda tercinta yang selalu kurengkuh doa dan cintanya

Sebagai ungkapan rasa sayangku

Kakak dan adik-adikku

Sebagai ungkapan rasa cintaku

Sahabat, teman-temanku.....

dan almamater

DEKLARASI

Dengan ini saya menyatakan bahwa dalam skripsi ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kersajanaan 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 disebutkan dalam daftar pustaka.

Surakarta, Juli 2007

Peneliti

(Sanashtria Pratiwi)

KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum Wr.Wb.

Segala puji bagi Allah SWT, karena atas limpahan karunia-Nya penulis memiliki kesempatan untuk menyelesaikan penyusunan skripsi ini.

Skripsi yang berjudul **'OPTIMASI FORMULASI SEDIAAN LEPAS LAMBAT TABLET TEOFILIN DENGAN MATRIKS ETIL SELULOSA (EC) DAN HIDROKSIPROPIL METIL SELULOSA (HPMC) DENGAN METODE *SIMPLEX LATTICE DESIGN*'** disusun untuk memenuhi salah satu syarat untuk memperoleh gelar sarjana strata 1 (S1) Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta.

Penulis banyak mendapatkan bimbingan, dukungan dan bantuan dari berbagai pihak sehingga penyusunan skripsi ini dapat terselesaikan tepat waktu. Untuk itu penulis menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Dra. Nurul Mutmainah, M.Si., Apt. selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta.
2. Dirjen DIKTI melalui Program Hibah Kompetensi A-2 Batch III 2006, yang telah mendanai penelitian ini.
3. Teuku Nanda Saifullah Sulaiman, M.Si., Apt. selaku dosen pembimbing utama yang telah bersedia meluangkan waktu, tenaga dan pikiran untuk memberikan bimbingan dan pengarahan dalam penyusunan skripsi ini.
4. Suprpto, S.Si., Apt. selaku dosen pembimbing pendamping yang telah bersedia meluangkan waktu, tenaga dan pikiran untuk memberikan bimbingan dan pengarahan dalam penyusunan skripsi ini.

5. Drs. Mufrod, M.Sc., Apt. selaku penguji I yang telah bersedia meluangkan waktu, tenaga dan pikiran untuk menguji skripsi ini.
6. Erindyah Retno W, M.Si., Apt. selaku penguji II yang telah bersedia meluangkan waktu, tenaga dan pikiran untuk menguji skripsi ini.
7. Tri Yulianti, S.F., Apt. selaku dosen pembimbing akademik yang telah memberikan bimbingan dan pengarahan.
8. Staf laboran dari bagian Farmasetika Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta, yang telah bersedia membantu selama pelaksanaan skripsi ini.
9. Para dosen dan staf pengajar di lingkungan Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta yang telah membekali berbagai pengetahuan sehingga penulis mampu untuk menyelesaikan penyusunan skripsi ini.
10. Berbagai pihak yang secara tidak langsung telah membantu baik moral maupun material dalam penyusunan skripsi ini.

Akhir kata penulis berharap semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi pembaca pada umumnya dan khususnya dapat bermanfaat bagi penulis sendiri.

Wassalamu'alaikum Wr.Wb.

Surakarta, Juli 2007

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
HALAMAN MOTTO DAN PERSEMBAHAN	iv
DEKLARASI	v
KATA PENGANTAR.....	vi
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
DAFTAR SINGKATAN.....	xv
INTISARI.....	xvi
BAB I. PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang Masalah	1
B. Perumusan Masalah.....	2
C. Tujuan Penelitian.....	3
D. Tinjauan Pustaka	3
1. Sediaan lepas lambat	3
2. Formulasi sediaan lepas lambat.....	7
3. Matriks.....	8
4. Disolusi.....	9
5. Optimasi model <i>simplex lattice design</i>	13

6. Pemerian zat aktif dan matriks	15
a. Teofilin	15
b. Etil selulosa	16
c. Hidroksipropil metil selulosa	17
E. Hipotesis	18
BAB II. METODE PENELITIAN	19
A. Kategori Penelitian dan Rancangan Penelitian.....	19
B. Bahan	19
C. Alat	19
D. Jalan Penelitian	20
1. Skema penelitian	20
2. Formula tablet.....	21
3. Pembuatan granul dengan metode granulasi basah	21
4. Pemeriksaan sifat alir granul	21
5. Pengempaan tablet.....	22
6. Pemeriksaan sifat fisik tablet.....	22
a. Keseragaman bobot tablet	22
b. Kekerasan tablet	22
c. Kerapuhan tablet	22
7. Uji Disolusi Tablet	23
a. Pembuatan larutan dapar fosfat pH 7,4	23
b. Penentuan panjang gelombang serapan maksimum.....	23
c. Pembuatan kurva baku	23
d. Uji disolusi	24

8. Persamaan dan profil sifat fisik terpilih berdasarkan <i>Simplex Lattice Design</i>	25
E. Metode Analisis	26
BAB III. HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	27
A. Pembuatan Granul	27
B. Hasil Pemeriksaan Sifat Fisik Granul.....	28
C. Hasil Pemeriksaan Sifat Fisik Tablet.....	30
1. Keseragaman bobot tablet	31
2. Kekerasan tablet	33
3. Kerapuhan tablet.....	35
D. Disolusi Tablet.....	36
1. Linieritas disolusi	37
2. Kecepatan disolusi teofilin	39
E. Penentuan Formula Optimum dengan Metode <i>Simplex Lattice Design</i>	41
F. Verifikasi Persamaan <i>Simplex Lattice Design</i>	44
1. Kecepatan alir.....	44
2. Kerapuhan.....	45
3. Linieritas disolusi	46
4. Kecepatan Disolusi.....	47
BAB IV. KESIMPULAN DAN SARAN.....	49
A. Kesimpulan	49
B. Saran	49
DAFTAR PUSTAKA.....	50
LAMPIRAN	52

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Formula Tablet dengan Bahan Pengikat <i>Solutio</i> Gelatin 10%	21
Tabel 2. Hasil Pemeriksaan Sifat Fisik Granul	29
Tabel 3. Hasil Pemeriksaan Sifat Fisik Tablet Lepas Lambat Teofilin.....	31
Tabel 4. Hasil Uji Disolusi Tablet Lepas Lambat Teofilin	37
Tabel 5. Hasil Perhitungan R total Tablet Lepas Lambat Teofilin	43
Tabel 6. Hasil Uji Prediksi dan Verifikasi Formula Pembanding.....	44
Tabel 7. Hasil Analisis <i>Paired Sample t-test</i> Kecepatan Alir	44
Tabel 8. Hasil Analisis <i>Paired Sample t-test</i> Kerapuhan	46
Tabel 9. Hasil Analisis <i>Paired Sample t-test</i> Linieritas Disolusi.....	47
Tabel 10. Hasil Analisis <i>Paired Sample t-test</i> Kecepatan Disolusi	48

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Profil Hubungan Kadar Obat Dalam Darah Terhadap Waktu untuk Bentuk Sediaan Padat Konvensional dan Produk Aksi Berulang	4
Gambar 2. Profil Umum Kadar bahan aktif di Dalam Darah Setelah Penggunaan Obat Oral	4
Gambar 3. Disolusi Obat dari Suatu Padatan Matriks	9
Gambar 4. <i>Simplex Lattice Design</i> Model Linier	13
Gambar 5. Struktur Molekul Teofilin	15
Gambar 6. Struktur Molekul Etil Selulosa.....	16
Gambar 7. Struktur Molekul HPMC.....	17
Gambar 8. Skema Pembuatan Tablet Lepas Lambat Teofilin dan Pemilihan Formula Optimum dengan Pendekatan <i>Simplex Lattice Design</i>	20
Gambar 9. Profil Kecepatan Alir Granul Berdasarkan Pendekatan <i>Simplex Lattice Design</i>	30
Gambar 10. Profil Keseragaman Bobot Tablet Berdasarkan Pendekatan <i>Simplex Lattice Design</i>	32
Gambar 11. Profil Kekerasan Tablet Berdasarkan Pendekatan <i>Simplex Lattice Design</i>	34
Gambar 12. Profil Kerapuhan Tablet Berdasarkan Pendekatan <i>Simplex Lattice Design</i>	36

Gambar 13. Profil Hubungan Antara Banyaknya Teofilin Terdisolusi (%) Sebagai Fungsi Waktu	37
Gambar 14. Profil Linieritas Disolusi Berdasarkan Pendekatan <i>Simplex Lattice Design</i>	38
Gambar 15. Profil Kecepatan Disolusi Berdasarkan Pendekatan <i>Simplex Lattice Design</i>	40
Gambar 16. Profil Kecepatan Alir Berdasarkan Prediksi dengan Pendekatan <i>Simplex Lattice Design</i> dan Hasil Verifikasi.....	44
Gambar 17. Profil Kerapuhan Berdasarkan Prediksi dengan Pendekatan <i>Simplex Lattice Design</i> dan Hasil Verifikasi	45
Gambar 18. Profil Linieritas Disolusi Berdasarkan Prediksi dengan Pendekatan <i>Simplex Lattice Design</i> dan Hasil Verifikasi.....	46
Gambar 19. Profil Kecepatan Disolusi Berdasarkan Prediksi dengan Pendekatan <i>Simplex Lattice Design</i> dan Hasil Verifikasi.....	47

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Penentuan Panjang Gelombang Serapan Maksimum dan Kurva Baku Teofilin.....	52
Lampiran 2. Perhitungan Penyesuaian Formula Setelah Dilakukan Orientasi Terhadap Jumlah Bahan Pengikat yang Dibutuhkan Tiap Formula	53
Lampiran 3. Data Hasil Pemeriksaan Sifat Alir Granul	54
Lampiran 4. Data hasil pemeriksaan Sifat Fisik Tablet Lepas Lambat Teofilin	55
Lampiran 5. Persamaan Matematis Sifat Fisik Granul dan Tablet Terpilih ..	62
Lampiran 6. Data Hasil Uji Verifikasi.....	63
Lampiran 7. Hasil Analisis <i>Paired Sample t-test</i> Kecepatan Alir	64
Lampiran 8. Hasil Analisis <i>Paired Sample t-test</i> Kerapuhan	66
Lampiran 9. Hasil Analisis <i>Paired Sample t-test</i> Linieritas Disolusi	68
Lampiran 10. Hasil Analisis <i>Paired Sample t-test</i> Kecepatan Disolusi.....	70

DAFTAR SINGKATAN

CV	<i>Coefficient of Variation</i>
EC	Etil selulosa
HPMC	Hidroksipropil metil selulosa
Mg Stearat	Magnesium stearat
NaOH	Natrium hidroksida
SD	Standar deviasi
R total	Respon total

INTISARI

Obat-obat yang penggunaannya secara terus menerus seperti teofilin pada pengobatan penyakit asma, sediaan lepas lambat akan memberikan lebih banyak keuntungan bagi pasien antara lain mengurangi frekuensi pemberian. Teofilin memiliki waktu paruh yang relatif pendek sekitar 5-7 jam dan indeks terapetik yang sempit yaitu 10-20 $\mu\text{g/ml}$ sehingga formulasi teofilin dalam sediaan tablet lepas lambat diharapkan dapat menghasilkan konsentrasi teofilin dalam darah yang lebih seragam dan kadar puncak yang tidak fluktuatif. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh etil selulosa (EC) dan hidroksipropil metil selulosa (HPMC) sebagai komponen matriks terhadap sifat fisik tablet teofilin dan pola pelepasan teofilin serta untuk mengetahui formula optimum tablet lepas lambat teofilin.

Penelitian dilakukan dengan model *simplex lattice design* dengan menggunakan 3 formula yaitu dengan perbandingan matriks pada formula I (100% EC:0% HPMC), formula II (50% EC:50% HPMC) dan formula III (100% HPMC:0% EC). Ketiga formula ini digunakan untuk mendapatkan persamaan *simplex lattice design*. Kecepatan alir granul, kerapuhan tablet, linieritas dan kecepatan disolusi digunakan sebagai parameter penentuan formula optimum. Data formula tablet teofilin (optimum dan hasil verifikasi) dibandingkan secara statistik menggunakan *paired sample t-test* dengan taraf kepercayaan 95%.

Hasil penelitian diperoleh formula optimum yang mengandung 100% EC sedangkan untuk verifikasi dipilih formula 40% EC:60% HPMC dan 60% EC:40% HPMC. Hasil analisis *paired sample t-test* diperoleh persamaan linieritas disolusi *valid*, sedangkan kecepatan alir granul, kerapuhan tablet, kecepatan disolusi tidak *valid*. Adanya kombinasi antara EC dan HPMC dapat meningkatkan kecepatan alir, menurunkan kerapuhan, menurunkan linieritas, dan menurunkan kecepatan disolusi.

Kata kunci: Teofilin, etil selulosa, hidroksipropil metil selulosa, *simplex lattice design*, tablet lepas lambat.