

**OPTIMASI FORMULA SEDIAAN TABLET TEOFILIN
DENGAN STARCH 1500 SEBAGAI BAHAN PENGHANCUR
DAN GELATIN SEBAGAI BAHAN PENGIKAT DENGAN
MODEL *SIMPLEX LATTICE DESIGN***

SKRIPSI



Oleh :

IFNA ANGGAR KUSUMA
K100040029

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SURAKARTA
SURAKARTA
2008**

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Pada proses pembuatan tablet sering digunakan bahan-bahan tambahan atau eksipien. Bahan tambahan yang digunakan dalam pembuatan tablet ini antara lain bahan penghancur dan bahan pengikat. Bahan penghancur ditambahkan untuk memudahkan pecah atau hancurnya tablet ketika kontak dengan cairan pada saluran pencernaan (Alderborn, 2002). Bahan penghancur yang digunakan dalam pembuatan tablet ini yaitu starch 1500. Mekanisme aksi starch 1500 sebagai bahan penghancur adalah dengan cara pengembangan (*swelling*) yaitu apabila terkena air, tablet akan mengembang sehingga menjadikan tablet mudah pecah dan hancur. Konsentrasi Starch 1500 sebagai bahan penghancur adalah 2% -10% (Anonim, 2007). Penggunaan Starch 1500 yang terlalu banyak menjadikan tablet semakin rapuh dan waktu hancurnya semakin cepat, hal ini berkaitan dengan sifat starch 1500 sebagai *superdisintegrant*.

Bahan pengikat ditambahkan untuk membentuk granul atau untuk menaikkan kekompakan kohesi bagi tablet yang dicetak langsung (Banker dan Anderson, 1986). Bahan pengikat yang digunakan dalam penelitian ini adalah gelatin. Kemampuan gelatin sebagai bahan pengikat adalah bertanggung jawab untuk kekompakan dan daya tahan dari tablet, di mana gelatin dapat ditambahkan dalam bentuk mucilago maupun kering. Konsentrasi gelatin sebagai bahan

pengikat dalam bentuk kering adalah 1% - 5% (Bandellin, 1989). Penggunaan bahan pengikat yang semakin banyak menjadikan tablet semakin keras dan waktu hancurnya semakin lama.

Berdasarkan uraian tersebut maka perlu dilakukan optimasi formulasi sediaan tablet teofilin dengan metode *simplex lattice design*, untuk mengetahui pengaruh dari penggunaan starch 1500 sebagai bahan penghancur dan gelatin sebagai bahan pengikat. Dengan metode ini akan didapatkan persamaan matematis yang kemudian dari persamaan tersebut akan didapatkan perbandingan starch 1500 dan gelatin sehingga didapat formula tablet yang optimum.

B. Rumusan Masalah

1. Bagaimana pengaruh perbandingan starch 1500 sebagai bahan penghancur dengan gelatin sebagai bahan pengikat terhadap sifat fisik tablet ?
2. Pada perbandingan berapa starch 1500 sebagai bahan penghancur dengan gelatin sebagai bahan pengikat dapat membentuk sifat fisik tablet yang optimum ?

C. Tujuan Penelitian

1. Mengetahui pengaruh perbandingan starch 1500 sebagai bahan penghancur dengan gelatin sebagai bahan pengikat terhadap sifat fisik tablet.
2. Memperoleh formula tablet yang optimum dengan menggunakan starch 1500 sebagai bahan penghancur dengan gelatin sebagai bahan pengikat.

D. Tinjauan Pustaka

1. Zat tambahan (*eksipien*)

Proses pembuatan tablet selalu digunakan bahan-bahan pembantu atau bahan tambahan yang berfungsi meningkatkan sifat aliran (Voigt, 1984). Selain itu karena tidak ada satupun zat aktif yang dapat langsung dikempa menjadi tablet tanpa membutuhkan *eksipien* (Sulaiman, 2007). Zat tambahan yang digunakan dapat berfungsi sebagai zat pengisi, zat penghancur, zat pengikat dan zat pelicin.

a. Bahan pengisi (*diluent*)

Zat pengisi (*diluent*) digunakan untuk memperbesar volume tablet (Alderborn, 2002). Bahan pengisi yang dapat digunakan untuk kempa langsung disebut *filler-binder*, yang memiliki kemampuan meningkatkan daya alir dan kompaktilitas massa tablet (Sulaiman, 2007).

b. Bahan penghancur (*disintegrant*)

Bahan penghancur ditambahkan untuk memudahkan pecah atau hancurnya tablet ketika kontak dengan cairan pada saluran pencernaan, dapat juga berfungsi menarik air ke dalam tablet, sehingga tablet akan mengembang dan menyebabkan tablet pecah menjadi bagian-bagian penyusunnya sehingga dapat melepaskan obatnya dan menimbulkan efek (Alderborn, 2002).

Mekanisme aksi bahan penghancur dalam proses penghancuran tablet ada beberapa cara yaitu:

1) Pengembangan (*swelling*)

Air merembes ke dalam tablet melalui celah antar partikel yang dibentuk bahan penghancur, dengan adanya air maka bahan penghancur akan mengembang dimulai dari bagian lokal lalu meluas ke seluruh bagian tablet akhirnya pengembangan bahan penghancur menjadikan tablet pecah dan hancur.

2) Perubahan bentuk (*deformation*)

Pada saat pengempaan tablet, beberapa partikel ada yang mengalami deformasi plastik, masuknya air ke dalam tablet akan memacu partikel kembali ke bentuk semula, akhirnya tablet akan hancur.

3) Aksi kapiler (*wicking*)

Begitu tablet kontak dengan air, maka air akan segera masuk ke dalam tablet melalui saluran pori yang terbentuk selama proses penabletan, karena sifat hidrofilisitas bahan penghancur, maka perembesan air lewat pori akan lebih cepat dan efektif sehingga akan memisahkan partikel granul dan menghancurkan tablet.

4) Peregangan (*repulsion*)

Air yang masuk ke dalam pori tablet, dapat menetralsisir muatan listrik antar partikel yang terbentuk pada saat pengempaan. Muatan listrik berubah sehingga akan saling tolak menolak. Gaya penolakan ini yang akan menyebabkan hancurnya tablet (Rudnic dan Kotke, 1996).

Bahan penghancur yang biasa digunakan adalah amylum manihot kering, gelatinum, agar-agar, Na alginat (Anief, 1987).

c. Bahan pengikat (*binder*)

Bahan pengikat berfungsi untuk membentuk granul atau untuk menaikkan kekompakan kohesi bagi tablet yang dicetak langsung (Banker dan Anderson, 1986).

Pada pembuatan tablet dengan metode granulasi kering dan kempa langsung, bahan pengikat yang ditambahkan dalam bentuk kering. Bahan pengikat dalam bentuk kering berfungsi untuk memudahkan dalam proses pengempaan, sehingga tidak dibutuhkan tekanan yang tinggi untuk menghasilkan

tablet yang cukup keras. Pemilihan bahan pengikat pada kempa langsung sangat kritis (Sulaiman, 2007).

Kekompakan tablet berlawanan dengan kerapuhan tablet. Idealnya penggunaan bahan pengikat sesedikit mungkin. Bahan pengikat sangat membantu dalam pembuatan granul. Bahan pengikat yang umum digunakan adalah starch, gelatin, sukrosa, polivinilpirolidon dan derivat selulosa (misalnya mikrokristalin selulosa) (Alderborn, 2002).

Penggunaan bahan pengikat yang terlalu banyak atau berlebihan akan menghasilkan massa yang terlalu basah dan granul yang terlalu keras, sehingga tablet yang dihasilkan mempunyai waktu hancur yang lama. Sebaliknya, kekurangan bahan pengikat akan menghasilkan daya rekat yang lemah sehingga tablet akan rapuh dan terjadi *capping* (Parrott, 1971).

Bahan pengikat terbagi menjadi 2 kelas Yaitu :

- 1) Polimer alami, diantaranya adalah kanji atau gom yang termasuk didalamnya adalah tragakan, akasia dan gelatin.
- 2) Polimer sintetik, diantaranya adalah polivinilpirolidon, metil dan etil selulosa dan hidroksi propil selulosa (Bandellin, 1989).

Mekanisme pengikatan partikel:

Untuk membentuk granul, serbuk antar partikel harus terikat kuat, hal ini untuk mencegah pemecahan granul menjadi partikel. Ada 5 mekanisme pengikatan utama antar partikel

- 1) Kekuatan adhesi dan kohesi dalam pergerakan cairan film antar serbuk partikel secara individual.
- 2) Kekuatan penghubung dalam pergerakan cairan film dalam granul

Selama granulasi basah, cairan ditambahkan kedalam campuran serbuk dan akan didistribusikan sebagai film disekitar partikel. Cairan tersebut ditambahkan secukupnya untuk membentuk lapisan dan untuk menghasilkan pergerakan film.

3) Pembentukan jembatan yang kuat setelah pengeringan

Hal ini bisa dibentuk oleh adanya pelarutan parsial, ikatan yang mengeras, kristalisasi substansi yang larut.

4) Kekuatan ikatan antar partikel padat

Dengan tidak adanya jembatan cair dan padat yang dibentuk oleh agen pengikatan, terdapat dua jenis kekuatan ikatan yang bisa beroperasi antar partikel dalam sistem farmasi. Yaitu antara lain :

a.) Kekuatan elektrostatik

Kekuatan elektrostatik penting dalam melibatkan kohesi serbuk dan formasi aglomerasi awal. Secara umum, mereka tidak memberikan kontribusi secara signifikan terhadap kekuatan akhir granul.

b.) Kekuatan van der waals

Kekuatan ini 4 kali lebih besar dari pada kekuatan elektrostatik, karena memberikan kontribusi secara signifikan terhadap kekuatan granul yang dihasilkan oleh granulasi kering. Besarnya kekuatan ini meningkat ketika jarak antar permukaan menurun dan dalam granulasi kering ini dicapai dengan menggunakan tekanan untuk mendorong partikel secara bersama-sama (Summers, 2002).

d. Bahan pelicin

Bahan pelicin dapat memenuhi berbagai fungsi yang berbeda, sehingga akan menjadi lebih bermanfaat jika diklasifikasikan lebih lanjut menjadi bahan

pengatur aliran, bahan pelincir dan bahan pemisah hasil cetakan. Sebagai bahan pelincir yang paling menonjol adalah talk, Mg stearat (0,2% -0,3%), polietilenglikol (BM 4000-7000) dan lain-lain (Voigt, 1984).

2. Metode Pembuatan Tablet

a. Metode Granulasi Basah

Metode ini digunakan untuk obat-obatan yang tahan terhadap pemanasan dan yang tidak mudah terurai oleh air. Keuntungan dari metode ini antara lain menaikkan kohefisitas dan kompresibilitas serbuk sehingga tablet akan dibuat dengan mengempa sejumlah granul pada tekanan kompresi tertentu. Sehingga diperoleh massa yang kompak dalam arti bentuk tablet bagus, keras dan tidak rapuh (Bandelin, 1989).

b. Metode Granulasi Kering

Pada metode granulasi kering, granul dibentuk oleh pelembapan atau penambahan bahan pengikat ke dalam campuran serbuk obat tetapi dengan cara memadatkan massa yang jumlahnya besar dari campuran serbuk dan setelah itu memecahkannya dan menjadikan pecahan-pecahan ke dalam granul yang lebih kecil. Dengan metode ini, baik bahan aktif maupun pengisi harus memiliki sifat kohesif supaya massa yang jumlahnya besar dapat dibentuk. Metode ini khususnya untuk bahan-bahan yang tidak bisa diolah dengan granulasi basah, karena kepekaannya terhadap uap air atau karena untuk mengeringkannya diperlukan temperatur yang dinaikkan (Ansel, 1999).

c. Metode Kempa Langsung

Keuntungan yang utama dari metode kempa langsung adalah bahan obat yang peka lembab dan panas, yang stabilitasnya terganggu akibat operasi granulasi,

dapat dibuat menjadi tablet. Metode kempa langsung membangkitkan gaya ikatan antar partikel yang rendah sehingga tablet tidak memiliki kekompakan yang cukup serta mensyaratkan sifat aliran timbunan serbuk yang baik. Oleh karena itu kondisi yang lebih baik untuk metode kempa langsung dapat dihasilkan dengan jalan merubah sifat butiran, melalui penambahan bahan pembantu (bahan pengikat, bahan pengatur aliran, bahan anti lekat) dan melalui alat-alat masinel (tekanan cetak lebih tinggi, peralatan yang memudahkan pengisian ruang cetak misalnya sayap pengaduk). Dengan merubah sifat butiran, sering kali dapat dicapai dengan kondisi pencetakan tanpa granulasi. Ukuran partikel antara 0,5-1 mm dinilai paling optimal (Voigt, 1984).

Kerugian metode kempa langsung antara lain :

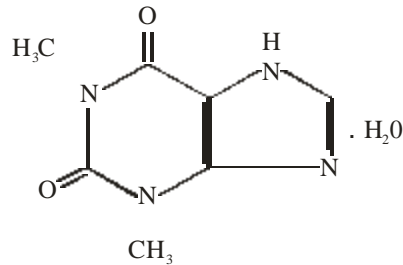
- 1) Perbedaan ukuran partikel dan kerapatan bulk antara zat aktif dengan pengisi dapat menimbulkan stratifikasi diantara granul yang selanjutnya dapat menyebabkan kurang seragamnya kandungan zat aktif di dalam tablet.
- 2) Zat aktif dosis yang besar tidak mudah untuk dikempa langsung karena itu biasanya digunakan 30% dari formula agar memudahkan proses pengempaan sehingga pengisi yang dibutuhkanpun makin banyak dan mahal.
- 3) Sulit dalam pemilihan eksipien karena eksipien yang digunakan harus bersifat mudah mengalir, kompresibilitas yang baik, kohesifitas dan adhesifitas yang baik (Banker dan Anderson, 1986).

3. Monografi Bahan

a. Teofilin

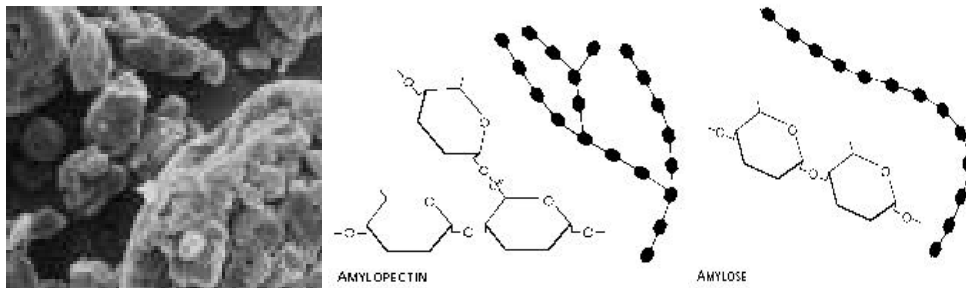
Teofilin mengandung tidak kurang 98,5 % dan tidak lebih dari $C_7H_8N_4O_2$, dihitung terhadap zat yang telah di keringkan. Pemerian serbuk hablur, putih, tidak berbau, putih mantap di udara. Kelarutan, larut dalam lebih kurang 180

bagian air, lebih mudah larut dalam air panas, larut dalam lebih kurang 120 bagian etanol (95%)*P*, mudah larut dalam Alkali Hidroksida dan *amonia encer P*. Penyimpanan dalam wadah tertutup baik. Khasiat penggunaan sebagai Spasmolitikum bronkial (Anonim, 1979).



Gambar 1. Struktur Molekul Teofilin

b. Starch 1500



Gambar 2. Gambar Partikel Starch 1500 Dan Gambar Molekul Starch 1500 (Anonim, 2007)

Starch 1500 merupakan *partially pregelatin starch* (Kibbe, 2006). Pregelatin starch adalah amilum (Starch) yang telah diproses secara kimia untuk memecah atau memutus sebagian atau seluruhnya dari dalam granul yang mengandung air dan kemudian dikeringkan (Anonim,1995).

Starch 1500 berdasarkan atas proses pembuatannya, masih tetap membawa sifat hancur dari amilum jagung. Sifat ini membuatnya dapat digunakan sebagai bahan penghancur, baik penghancuran dalam atau penghancuran luar dari formulasi tablet (Bandelin,1989). Sebagai bahan penghancur Starch 1500 biasa digunakan dalam konsentrasi 2%-10% (Anonim, 2007).

Mekanisme aksi starch 1500 sebagai bahan penghancur adalah dengan cara pengembangan (*swelling*) yaitu apabila tablet terkena air maka bahan penghancur akan mengembang akibatnya granul atau partikel penusun tablet akan terdesak dan akhirnya hancur. Starch 1500 juga merupakan *superdisintegrant* yang efektif dan relatif inert walaupun kelembapannya tinggi (Anonim, 2007).

c. Gelatin

Gelatin adalah suatu protein alam, kadang-kadang digunakan bersama-sama dengan akasia. Gelatin lebih konsisten dari pada kedua gum alam, lebih mudah dipersiapkan dalam bentuk larutan dan tablet yang terbentuk kerasnya sama dengan bila memakai akasia atau tragakan. Kemampuan gelatin sebagai bahan pengikat adalah bertanggung jawab untuk kekompakan dan daya tahan dari tablet, dimana gelatin menjamin penyatuan bersama dari partikel serbuk dalam sebuah butiran granulat. Pemilihan gelatin sebagai bahan pengikat karena gelatin dapat ditambahkan dalam bentuk kering dan mempunyai sifat mudah mengalir (Banker dan Anderson, 1986). Kelarutannya tidak larut dalam air dingin, mengembang bila di celup dalam air, larut dalam air panas, gliserin dan air. Tidak larut dalam etanol dan kloroform, minyak lemak dan minyak menguap (Anonim, 1995).

d. Laktosa

Laktosa adalah gula yang diperoleh dari susu. Dalam bentuk anhidrat atau mengandung satu molekul air hidrat. Laktosa merupakan serbuk atau massa hablur, keras, putih atau putih krem, tidak berbau dan rasa sedikit manis, stabil di udara tetapi mudah menyerap bau.

Laktosa mudah (dan pelan-pelan) larut dalam air dan lebih mudah larut dalam air mendidih, sangat sukar larut dalam etanol, tidak larut dalam kloroform dan dalam eter (Anonim, 1995).

e. Amilum manihot

Amilum manihot atau pati singkong adalah pati yang diperoleh dari umbi akar *Manihot utilissima Pohl* atau berupa spesies manihot lain.

Pemerian serbuk halus, kadang-kadang berupa gumpalan kecil, putih, tidak berbau, tidak berasa. Kelarutan praktis tidak larut dalam air dingin dan dalam etanol. (Anonim,1979).

f. Talk

Talk adalah magnesium silikat hidrat alam, kadang-kadang mengandung sedikit aluminium silikat. Berbentuk serbuk hablur, sangat halus, licin, mudah melekat pada kulit, bebas dari butiran, warna putih dan putih kelabu. Tidak larut hampir pada semua pelarut. Penyimpanana dalam wadah tertutup. baik di gunakan sebagai zat tambahan (Anonim, 1979). Talk digunakan sebagai glidant dan di tambahkan sebelum proses penabletan untuk meningkatkan kecepatan alir serbuk dengan konsentrasi 1% -2% dari bobot tablet (Alderbon, 2002).

g. Mg Stearat

Magnesium stearat mengandung tidak kurang dari 6,5% dan tidak lebih dari 8,5% MgO di hitung terhadap zat yang di keringkan. Pemerian serbuk halus, putih, licin dan mudah melekat pada kulit, bau lemah khas. Kelarutan praktis tidak larut dalam air, dalam etanol (95%) *p* dan dalam eter *p*. Dan digunakan sebagai zat tambahan (Anonim, 1979).

4. Sifat Alir Serbuk

a. Waktu alir

Pemeriksaan sifat alir campuran dilakukan dengan menguji waktu alir campuran, dimana waktu alir yaitu waktu yang diperlukan untuk mengalirkan sejumlah granul atau serbuk pada suatu alat. Kecepatan alir dipengaruhi oleh bentuk, ukuran, kondisi permukaan, kelembapan granul dan penambahan bahan pelicin. Analitik granul mempunyai sifat alir yang baik maka pengisian pada ruang kempa menjadi konstan sehingga dihasilkan tablet yang mempunyai bobot seragam (Parrott, 1971).

b. Sudut diam

Sudut diam merupakan sudut evaluasi yang di bentuk antara timbunan partikel yang terbentuk dengan bidang horizontal. Sudut diam merupakan karakteristik *fluiditas* yang berhubungan erat dengan kohesifitas antar partikel penyusun (Parrott, 1971). Sudut diam adalah sudut tetap yang terja di antara timbunan partikel yang berbentuk kerucut dengan bidang horisontal, granul atau serbuk yang mempunyai sudut diam lebih besar atau sama dengan 40° (Biasanya mempunyai sifat alir yang kurang baik). Besar kecilnya sudut diam dipengaruhi oleh bentuk ukuran dan kelembapan granul. Granul akan mudah mengalir jika mempunyai sudut diam kurang dari 30° dan tidak lebih dari 40° (Banker dan Anderson, 1986).

5. Sifat Fisik Tablet

a. Keseragaman bobot tablet

Tablet tidak bersalut harus memenuhi syarat keseragaman bobot yang di tetapkan sebagai berikut: ditimbang 20 tablet, hitung bobot rata-ratanya tiap

tablet, jika ditimbang satu persatu tidak boleh lebih dari 2 tablet yang masing-masing bobotnya menyimpang dari bobot rata-ratanya lebih besar dari harga yang ditetapkan kolom A dan tidak satu tablet pun yang bobotnya menyimpang dari lebih dari harga yang ditetapkan kolom B, jika tidak mencukupi 20 tablet, dapat digunakan 10 tablet : tidak satu tablet pun yang bobotnya menyimpang lebih besar dari bobot rata-rata yang di tetapkan kolom B.

Tabel 1. Persyaratan Penyimpangan Bobot Tablet (Anonim, 1979)

Bobot rata –rata	Penyimpanan bobot rata-rata dalam %	
	A	B
25 mg atau kurang	15 %	30 %
26 sampai dengan 150 mg	10 %	20 %
151 sampai dengan 300 mg	7,5 %	15 %
lebih dari 300 mg	5 %	10%

b. Kekerasan tablet

Kekerasan adalah parameter yang menggambarkan ketahanan tablet dalam melawan tekanan mekanik seperti guncangan, kikisan dan terjadi keretakan tablet selama pembungkusan, pengangkutan dan pemakaian. Kekerasan ini dipakai sebagai ukuran dan tekanan pengempaan. Faktor-faktor yang mempengaruhi kekerasan tablet adalah tekanan kompresi dan sifat bahan yang dikempa. Kekerasan tablet yang baik antara 4-8 kg (Parrott, 1971).

c. Kerapuhan tablet

Kerapuhan dinyatakan sebagai massa seluruh partikel yang dilepaskan dari tablet akibat adanya beban pengujian mekanik. Kerapuhan dinyatakan dalam persen yang mengacu pada massa tablet awal sebelum pengujian dilakukan. Kerapuhan sebaiknya tidak melebihi 0,8% (Voigt, 1984). Kerapuhan (*friabilitas*) dinyatakan

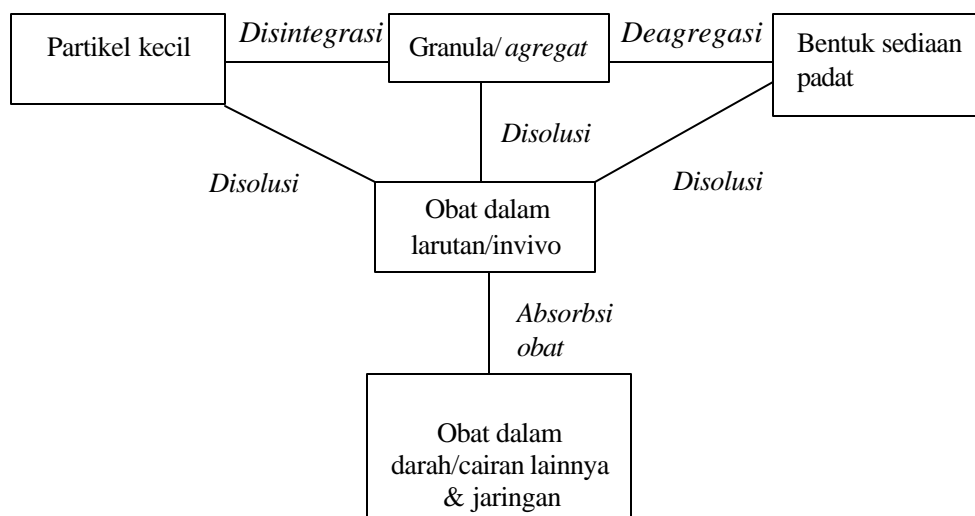
sebagai massa partikel yang dilepaskan dari tablet akibat beban pengisi mekanis. Kerapuhan dinyatakan dalam persen yang mengacu pada massa tablet awal sebagai pengujian (Parrott, 1971).

d. Waktu hancur tablet

Waktu hancur adalah waktu yang dibutuhkan untuk menghancurkan tablet dalam medium yang sesuai, sehingga tidak ada bagian tablet yang tertinggal diatas kasa alat penguji. Waktu hancur dipengaruhi oleh sifat fisika kima granul dan kekerasan (Parrott, 1971). Waktu yang diperlukan untuk hancurnya tablet dalam medium yang sesuai, kecuali dinyatakan lain tidak lebih dari 15 menit (Anonim, 1979).

6. Uji disolusi

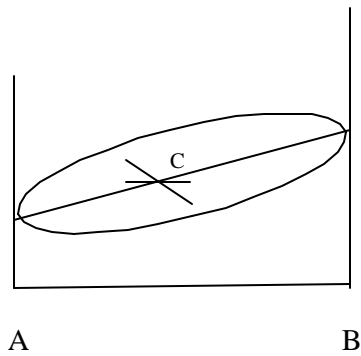
Uji disolusi dan ketentuan uji di kembangkan hampir seluruh produk tablet karena uji ini memberikan jaminan bahwa partikel obat akan melepaskan bahan obat dalam larutan dengan kecepatan yang seharusnya (Banker dan Anderson, 1986).



Gambar 3. Skema Hubungan Antara Disintegrasi Dan Disolusi Bahan Padat (Martin dkk, 1993)

7. Optimasi Model *Simplex Lattice Design*

Suatu formula merupakan campuran yang terdiri dari beberapa komponen. Setiap perubahan fraksi dari salah satu komponen dari campuran akan merubah sedikitnya satu variable atau bahkan lebih fraksi komponen. Jika x_i adalah fraksi dari komponen i dalam campuran fraksi dan q adalah jumlah komponen maka :



Gambar 4. *Simplex Lattice Design Model Garis* (Amstrong dkk, 1996)

Campuran akan mengandung sedikitnya 1 komponen dalam jumlah fraksi semua komponen adalah tetap, ini berarti :

$$X_1 + X_2 + X_q = 1 \dots\dots\dots(1)$$

Area yang dinyatakan semua kemungkinan kombinasi dari komponen-komponen dapat dinyatakan oleh suatu garis lurus dan $q-1$ dimensi. Jika ada 2 komponen ($q = 2$) maka akan dinyatakan sebagai garis lurus seperti yang terlihat pada gambar 2. panjang dari garis lurus menggambarkan ukuran 2 komponen sebagai suatu fraksi dari keseluruhan komponen.

Tiap ujung dari garis tersebut menyatakan komponen murni, oleh karena itu fraksi komponennya adalah 1. Titik A menyatakan suatu formula yang hanya

mengandung komponen B tidak ada garis AB yang menyatakan suatu formula yang hanya mengandung komponen B, komponen A tidak ada. Titik C merupakan campuran 0,5 komponen A dan 0,5 komponen B (Amstrong dkk, 1996).

Hubungan fungsional antara respon dengan komposisi dinyatakan dengan persamaan

$$Y = \hat{a}_1(A) + \hat{a}_2(B) + \hat{a}_{12}(A)(B) \dots\dots\dots(2)$$

Keterangan :

- Y = respon
- A,B = fraksi dari tiap komponen
- $\hat{a}_1 \hat{a}_2$ = koefisien regresi dari AB
- \hat{a}_{12} = koefisien regresi dari interaksi A-B

Setelah harga koefisien A diketahui, maka dapat dicari harga koefisien B. Setelah semua nilai didapatkan dimasukkan kedalam garis maka akan didapatkan counter plot yang diinginkan (Amstrong dkk,1996).

E. Landasan Teori

Dalam pembuatan tablet selalu menggunakan bahan tambahan atau *eksipien*. Bahan tambahan yang digunakan dalam pembuatan tablet ini antara lain bahan penghancur dan bahan pengikat. Bahan penghancur ditambahkan untuk memudahkan pecah atau hancurnya tablet ketika kontak dengan cairan pada saluran pencernaan, sedangkan bahan pengikat ditambahkan untuk membentuk granul atau untuk menaikkan kekompakan kohesi bagi tablet yang dicetak langsung.

Bahan penghancur yang digunakan adalah starch 1500. Starch 1500 merupakan suatu amilum yang telah dimodifikasi sehingga mempunyai sifat alir yang lebih baik dari pada amilum biasa. Starch 1500 dalam konsentrasi 2% -10% mempunyai aktifitas yang sama seperti halnya *superdisintegrant*. Jika kontak dengan air, Starch 1500 akan mengembang dan menyebabkan tablet pecah, sehingga obat dapat dilepaskan.

Bahan pengikat dalam pembuatan tablet ini adalah gelatin. Gelatin digunakan sebagai bahan pengikat yang bertanggung jawab untuk kekompakan dan daya tahan dari tablet. Pemilihan gelatin sebagai bahan pengikat karena gelatin dapat ditambahkan dalam bentuk kering dan mempunyai sifat mudah mengalir (*free flowing*), jadi memenuhi syarat untuk pembuatan tablet secara kempa langsung. Gelatin digunakan sebagai bahan pengikat secara kempa langsung dengan konsentrasi 1% - 5%.

Penggunaan bahan penghancur dan bahan pengikat dalam jumlah tertentu akan mempengaruhi kualitas dari tablet. Umumnya prinsip kerja dari bahan penghancur adalah melawan gaya ikat dari bahan pengikat. Penggunaan kombinasi keduanya pada formulasi tablet akan memberikan pengaruh terhadap sifat fisik tablet, untuk menentukan sifat fisik tablet yang optimum perlu dilakukan optimasi formulasi tablet teofilin.

F. Hipotesis

1. Kombinasi starch 1500 sebagai bahan penghancur dan gelatin sebagai bahan pengikat mempunyai pengaruh terhadap sifat fisik tablet teofilin. Semakin banyak starch 1500 semakin kecil kekerasan tablet, semakin tinggi kerapuhan tablet dan semakin cepat waktu hancur tablet.
2. Starch 1500 sebagai bahan penghancur dan gelatin sebagai bahan pengikat jika dikombinasikan pada perbandingan yang sesuai dapat membentuk tablet teofilin dengan sifat fisik tablet yang optimum.