



**OPTIMASI KOMPOSISI HIDROKSIPROPIL METILSELULOSA  
DAN CARBOPOL PADA TABLET TEOFILIN SISTEM  
MENGAPUNG MENGGUNAKAN METODE  
DESAIN FAKTORIAL**

**SKRIPSI**

Diajukan guna melengkapi tugas akhir dan memenuhi salah satu syarat untuk menyelesaikan pendidikan di Fakultas Farmasi (S1) dan mencapai gelar Sarjana Farmasi

Oleh

**Rugayah  
NIM 062210101001**

**FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS JEMBER**

**2010**

**PERSEMBAHAN**

Skripsi ini saya persembahkan untuk:

1. Ibunda Salma Bahrain Al-Hamid dan Ayahanda Abdullah Ahmad Al-Muhdar tercinta, yang telah mendoakan dan memberi kasih sayang serta pengorbanan dan perjuangan yang tiada henti.
2. Adikku Muhammad Alwi, Aminah dan Fatimah beserta keluarga yang telah memberikan semangat, doa serta dukungannya.
3. Pahlawan tanpa tanda jasaku guru-guru sejak taman kanak-kanak sampai perguruan tinggi atas kesabarannya dalam membimbing dan menyalurkan ilmunya.
4. Teman-teman seperjuangan dan almamater Fakultas Farmasi Universitas Jember.

## **MOTTO**

Bacalah dengan menyebut nama Tuhanmu yang menciptakan.

(QS. Al 'Alaq : 1)

Percayalah pada kekuatan luar biasa yang dianugerahkan Tuhan untuk kita, agar kita tidak lagi berharap pada yang lain, kecuali pada usaha keras kita dan ridhoNya.

(Penulis)

## PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Rugayah

NIM : 062210101001

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa skripsi yang berjudul : *Optimasi Komposisi Hidroksipropil Metilselulosa dan Carbopol pada Tablet Teofilin Sistem Mengapung Menggunakan Metode Desain Faktorial* adalah benar-benar hasil karya sendiri, kecuali jika dalam pengutipan substansi disebutkan sumbernya, dan belum pernah diajukan pada instansi manapun, serta bukan karya jiplakan. Saya bertanggung jawab atas keabsahan dan kebenaran isinya sesuai dengan sikap ilmiah yang harus dijunjung tinggi.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya, tanpa ada tekanan dan paksaan dari pihak manapun serta bersedia mendapat sanksi akademik jika ternyata dikemudian hari pernyataan ini tidak benar.

Jember, 15 Oktober 2010

Yang menyatakan,

Rugayah

NIM : 062210101001

**SKRIPSI**

**OPTIMASI KOMPOSISI HIDROKSIPROPIL METILSELULOSA  
DAN CARBOPOL PADA TABLET TEOFILIN SISTEM  
MENGAPUNG MENGGUNAKAN METODE  
DESAIN FAKTORIAL**

Oleh

Rugayah

NIM 062210101001

Pembimbing :

Dosen Pembimbing Utama : Lusiana Oktora R.K.S, S.F., M.Sc., Apt.

Dosen Pembimbing Anggota : Eka Deddy Irawan, S.Si., M.Sc., Apt.

## PENGESAHAN

Skripsi berjudul *Optimasi Komposisi Hidroksipropil Metilselulosa dan Carbopol pada Tablet Teofilin Sistem Mengapung Menggunakan Metode Desain Faktorial* telah diuji dan disahkan oleh Fakultas Farmasi Universitas Jember pada:

hari : Jumat  
tanggal : 15 Oktober 2010  
tempat : Fakultas Farmasi

### Tim Penguji

Ketua,

Sekretaris,

Lusia Oktora R K S., S.F., M.Sc., Apt.  
NIP. 197910032003122001

Eka Deddy I, S.Si., M.Sc., Apt.  
NIP. 197503092001121001

Anggota I,

Anggota II,

Yudi Wicaksono, S.Si., Apt., M.Si.  
NIP. 197607242001121006

Nia Kristiningrum, S.Farm., Apt.  
NIP. 198204062006042001

### Mengesahkan

Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember

Prof. Drs. Bambang Kuswandi, M.Sc., Ph.D  
NIP. 196902011994031002

**Optimasi Komposisi Hidroksipropil Metilselulosa dan Carbopol pada Tablet Teofilin Sistem Mengapung Menggunakan Metode Desain Faktorial (*The Optimization of Hydroxypropil Methylcellulose and Carbopol Composition as Floating System of Theophylline Tablet by Design Factorial Method*)**

Rugayah

School of Pharmacy, Jember University

*Abstract*

*The aim of this research was to develop an optimized gastric floating drug delivery system (GFDDS) of theophylline. Floating tablet of theophylline were developed to prolong gastric residence time and increase its bioavailability. The tablet were prepared by direct compression technique, using polymer HPMC and carbopol as floating system. The produced tablets were tested for physical properties, such as uniformity of weight, tablet hardness, floating test and in vitro dissolution test. The effect of HPMC and carbopol on drug release profile and floating properties were investigated. The results indicate that HPMC and carbopol affected floating lag time, floating duration time and released properties of theophylline. Addition concentration of HPMC increase floating lag time, but addition of carbopol decrease floating lag time. The effect of polymer toward floating duration time is unknown because the results is uniform. Dissolution efficiency is decrease by addition of polymers. Factorial design method was employed to create the optimum composition of HPMC and carbopol and used to determinate the effect of HPMC and carbopol and their interaction on floating properties and dissolution efficiency. The optimum formula which obtain several criteria was investigated with overlay plot. The linear regression analysis and model fitting showed that formula 2 dan 4 followed zero order, and formula 1 and 3 followed Higuchi model which had highest value of correlation coefficient (r). Optimum composition based on overlay plot for each tablet is 119,06 mg – 120,00 mg of HPMC at 20 - 30 mg of carbopol.*

*Keyword: floating system, theophylline, HPMC, carbopol, factorial design*

## RINGKASAN

**Optimasi Komposisi Hidroksipropil Metilselulosa dan *Carbopol* pada Tablet Teofilin Sistem Mengapung Menggunakan Metode Desain Faktorial:** Rugayah, 062210101001; 2010; 80 halaman; Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Teofilin jika diformulasi menjadi sediaan tablet konvensional, memiliki banyak kekurangan, khususnya pada fluktuasi teofilin yang banyak menyebabkan efek samping yang tidak baik. Teofilin perlu diformulasi menjadi sediaan lepas lambat sistem *Gastroretentive* untuk memperbaiki pola absorpsi teofilin. Salah satu sistem *Gastroretentive* yang dikembangkan sekarang ini adalah sistem mengapung. Sistem mengapung merupakan suatu sistem yang menyebabkan tablet dapat mengapung pada cairan lambung sehingga sediaan dapat tinggal dalam lambung lebih lama sambil melepaskan obat dengan perlahan dengan kecepatan yang dapat ditentukan. Penelitian ini menggunakan teofilin sebagai bahan aktif, HPMC dan *carbopol* sebagai polimer mengapung. Teofilin cocok diformulasi dalam bentuk sediaan lepas lambat sistem mengapung karena teofilin merupakan obat yang berbentuk molekul dan sulit diabsorpsi pada bagian usus besar, tetapi mudah diabsorpsi pada bagian atas *GI Tract* sehingga sangat menguntungkan untuk diformulasi menjadi bentuk sediaan lepas lambat sistem mengapung. HPMC digunakan sebagai polimer mengapung karena HPMC memiliki densitas yang lebih rendah dari cairan lambung sehingga mampu mengapung dalam cairan lambung, selain itu HPMC mampu menghambat laju pelepasan obat dengan pembentukan hidrogel. *Carbopol* juga digunakan sebagai polimer mengapung yang dikombinasikan dengan HPMC, untuk memperbaiki profil laju pelepasan obat.

Pembuatan tablet teofilin sistem mengapung pada penelitian ini menggunakan metode cetak langsung. Semua bahan aktif dan bahan tambahan lainnya dicampur kemudian diuji karakteristik campuran serbuknya dan dicetak dengan menggunakan mesin pencetak tablet *single punch*. Tablet yang dihasilkan diuji sifat fisiknya,



kemudian dilanjutkan dengan pengujian kemampuan mengapung dan efisiensi disolusi t600 menit untuk menentukan formula optimumnya dengan metode desain faktorial.

Berdasarkan hasil pengujian kemampuan mengapung semua formula diperoleh *floating lag time* untuk formula I, II, III, dan IV masing-masing sebesar 10,547; 25,297; 9,127 dan 25,400. Hasil pengukuran efisiensi disolusi pada t 600 menit diperoleh DE<sub>600</sub> untuk formula I, II, III dan IV masing-masing sebesar 72,852 %, 57,533 %, 68,495 % dan 53,050 %. Formula II dan IV menunjukkan kinetika pelepasan orde nol, dan formula I dan III menunjukkan kinetika pelepasan model Higuchi.

Dari masing-masing hasil respon uji kemampuan mengapung dan DE<sub>600</sub> ditentukan formula optimum untuk tablet teofilin dengan menggunakan metode desain faktorial berdasarkan kriteria respon yang telah ditentukan. Kriteria respon untuk *floating lag time* adalah 25-600 detik, *floating duration time* lebih dari 12 jam dan kriteria respon DE<sub>600</sub> adalah sebesar 44,75%-61,625%. Berdasar analisis penentuan formula optimum dengan menggunakan *software design expert* 8.0.2 diperoleh daerah formula optimum tablet teofilin adalah jumlah HPMC pada rentang 119,06 mg hingga 120 mg pada konsentrasi *carbopol* sebesar 20 mg-30 mg.

## PRAKATA

Puji syukur ke hadirat Allah SWT atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini yang berjudul “Optimasi Komposisi HPMC dan *Carbopol* pada Tablet Teofilin Sistem Mengapung Menggunakan Metode Desain Faktorial”. Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat untuk menyelesaikan pendidikan strata satu (S1) pada Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bantuan berbagai pihak, oleh karena itu penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih kepada :

1. Prof. Drs. Bambang Kuswandi, M. Sc., Ph. D selaku Dekan Farmasi yang telah membimbing selama menjadi Mahasiswa;
2. Lusia Oktora Ruma Kumala Sari S.F, M.Sc., Apt. selaku dosen pembimbing utama dan Eka Deddy Irawan, S.Si., M.Sc., Apt. selaku dosen pembimbing anggota yang dengan penuh kesabaran memberikan pengarahan, bimbingan, dan saran dalam penulisan skripsi ini;
3. Yudi Wicaksono, S.Si., Apt, M.Si. sebagai dosen penguji I, serta Nia Kristiningrum, S.Farm., Apt. sebagai dosen penguji II dan dosen pembimbing akademik yang banyak memberikan kritik, saran dan masukan yang membangun dalam penulisan skripsi ini;
4. Bu Itus sebagai teknisi Lab. Farmasetika dan Mbak Wayan sebagai teknisi Lab. Kimia Farmasi terima kasih atas bantuan dan dukungannya;
5. Mama dan Waledku, atas kasih sayang, perhatian serta ketulusan doa yang terus mengalir serta segala pengorbanan selama ini;
6. Adik-adikku, Alwi, Nina dan Amira; Hal-hal, ‘ammi-‘ammi, Amma Lin Al-Muhdar dan tante-tanteku, serta sepupu-sepupuku yang senantiasa memberi semangat selama ini, terima kasih atas doa, semangat dan telah menjadi saudara sekaligus sahabat bagiku;
7. Muhammad Ja’far Al-haddar atas semua yang telah di persembahkan untukku sejak mengenalku;

8. Kakak-kakak angkatanku, Mbak Farhana At-Tamimi, Mas Adhi Wiratmoko, Mbak Sugesti Handayani, Mbak Maria, Mas Hengki, Mas Doni, Mbak Yulia Rahayu, Mbak Nora, Mbak Wulan, Mbak Indah Peni yang begitu perhatian, memberi inspirasi, ide dan semangat;
9. Sahabat-sahabatku, Karina Dewi Susanti, Ruman Madi, Irene Sisilia, Banin Al-Habsyie, Rhiyana Gumiyantina, Yena Oktapiani dan Keke, yang telah setia menemani dan menceriakan hari-hariku;
10. Teman-teman seperjuangan di Lab (Geng Farmaset), Maulidia Rahmani, Dewi Herawati, Ananda Sagitaria, Yulia Cahyaningtyas, Ninin Nur Aini, Khilwa Alfayna, Ruth Deborah Tarigan, Rahma Diah Pusparani, Ummu Kholifah, Iwan Permana dan Vincent yang telah membuat Lab serasa rumah sendiri;
11. Teman-teman KKT (Pondok Rejo A), Arif Budiarto, Doddy Firman, Nia Harus Tetap Semangat, Debby, Kukuh, Toto, Lidia, Vita, Mbak Tri, Vega Oktavianty atas kebersamaan dan kenangan tak terlupakan;
12. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari sempurna sehingga saran dan kritik dari semua pihak diterima dengan senang hati demi kesempurnaan penulisan skripsi ini. Akhirnya penulis berharap, semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi kita semua. Amin.

Jember, Oktober 2010

Penulis

## DAFTAR ISI

Halaman

<b>HALAMAN JUDUL</b> .....	i
<b>HALAMAN PERSEMBAHAN</b> .....	ii
<b>HALAMAN MOTTO</b> .....	iii
<b>HALAMAN PERNYATAAN</b> .....	iv
<b>HALAMAN PEMBIMBINGAN</b> .....	v
<b>HALAMAN PENGESAHAN</b> .....	vi
<b>RINGKASAN</b> .....	viii
<b>PRAKATA</b> .....	x
<b>DAFTAR ISI</b> .....	xii
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	xv
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	xvi
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b> .....	xvii
<b>BAB 1 . PENDAHULUAN</b> .....	
<b>1.1 Latar Belakang</b> .....	1
<b>1.2 Rumusan Masalah</b> .....	2
<b>1.3 Tujuan Penelitian</b> .....	3
<b>1.4 Manfaat Penelitian</b> .....	3
<b>BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA</b>	
<b>2.1 Fisiologi Lambung</b> .....	4
<b>2.2 Sistem <i>Gastroretentive</i></b> .....	5
<b>2.3 Sistem Mengapung</b> .....	8
<b>2.4 Teofilin</b> .....	9
<b>2.5 Hidroksipropil Metilselulosa (HPMC)</b> .....	10
<b>2.6 <i>Carbopol</i></b> .....	12
<b>2.7 Natrium Bikarbonat</b> .....	14
<b>2.8 Selulosa Mikrokrystal</b> .....	12
<b>2.9 Magnesium Stearat</b> .....	16
<b>2.10 Metode Kempa Langsung</b> .....	16
<b>2.11 Desain Faktorial</b> .....	17

### **BAB 3. METODE PENELITIAN**

<b>3.1 Rancangan Penelitian.....</b>	<b>20</b>
<b>3.2 Bahan Penelitian.....</b>	<b>20</b>
<b>3.3 Alat Penelitian .....</b>	<b>20</b>
<b>3.4 Lokasi Penelitian.....</b>	<b>22</b>
<b>3.5 Prosedur Penelitian.....</b>	<b>22</b>
3.5.1 Pembuatan campuran serbuk.....	24
3.5.2 Evaluasi campuran serbuk.....	24
3.5.3 Pencetakan tablet matrik.....	26
3.5.4 Evaluasi tablet matrik.....	27
<b>3.6 Analisis data.....</b>	<b>30</b>
3.6.1 Analisis kemampuan mengapung .....	30
3.6.2 Analisis kesesuaian pelepasan teofilin berdasarkan konsep <i>dissolution efficiency</i> (DE).....	30
3.6.3 Analisis kinetika pelepasan teofilin .....	31
3.6.4 Analisis desain faktorial .....	32

### **BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN**

<b>4.1 Hasil Pembuatan Campuran Serbuk F1, F2, F3 dan F4.....</b>	<b>33</b>
<b>4.2 Hasil Penentuan Sifat Alir .....</b>	<b>33</b>
<b>4.3 Hasil Penentuan Kadar Teofilin dalam Campuran     Serbuk.....</b>	<b>35</b>
4.3.1 Hasil penentuan panjang gelombang maksimum.....	35
4.3.2 Hasil pembuatan kurva baku teofilin dalam aquades.....	36
4.3.3 Hasil penentuan kadar teofilin dalam campuran serbuk.....	36
<b>4.4 Evaluasi Pencetakan Tablet Matrik.....</b>	<b>37</b>
<b>4.5 Hasil Pengujian Sifat Fisik Tablet matrik.....</b>	<b>37</b>
4.5.1 Hasil evaluasi keseragaman bobot .....	37
4.5.2 Hasil evaluasi kekerasan tablet .....	38
4.5.3 Hasil evaluasi kerapuhan tablet .....	39

<b>4.6 Hasil Evaluasi Kemampuan Mengapung Tablet secara <i>in vitro</i></b>	39
<b>4.7 Hasil Pengujian Pelepasan Teofilin dari Tablet Matrik.....</b>	40
4.7.1 Hasil penentuan panjang gelombang maksimum teofilin dalam medium disolusi.....	40
4.7.2 Hasil pembuatan kurva baku teofilin dalam medium disolusi	41
4.7.3 Hasil uji pelepasan teofilin dari tablet matrik.....	42
<b>4.8 Hasil Analisis Pelepasan Teofilin Dengan Konsep <i>Dissolution Efficiency</i> (DE).....</b>	43
<b>4.9 Hasil Analisis Kinetika Pelepasan Teofilin dari Tablet Matrik F1, F2, F3 dan F4.....</b>	44
<b>4.10 Hasil Analisis Desain Faktorial Dan Penentuan Daerah Optimum.....</b>	47
<b>BAB 5. PENUTUP</b>	
<b>5.1 Kesimpulan.....</b>	55
<b>5.2 Saran.....</b>	55
<b>DAFTAR PUSTAKA.....</b>	56
<b>LAMPIRAN.....</b>	59

## DAFTAR TABEL

	Halaman
3.1 Susunan aras faktor berdasarkan desain faktorial.....	23
3.2 Rancangan percobaan umum berdasarkan desain faktorial.....	23
3.3 Susunan formula tablet lepas lambat teofilin.....	24

3.4	Hubungan antara sudut diam dan sifat alir serbuk.....	25
3.5	Persyaratan untuk sediaan tablet lepas lambat.....	31
3.6	Rentang pelepasan dan nilai DE yang diinginkan.....	31
4.1	Penimbangan bahan untuk campuran serbuk F1, F2, F3 dan F4.....	34
4.2	Hasil perhitungan kadar teofilin dalam setiap formula.....	37
4.3	Hasil uji keseragaman bobot tablet teofilin.....	38
4.4	Hasil uji kekerasan tablet.....	39
4.5	Hasil uji kerapuhan tablet.....	39
4.6	Hasil pengujian <i>floating lag time</i> dan <i>duration time</i> tablet.....	39
4.7	Hasil uji pelepasan teofilin dari tablet matrik F1,F2,F3 dan F4 .....	42
4.8	Hasil pelepasan teofilin dengan konsep DE.....	44
4.9	Hasil analisis kinetika pelepasan teofilin dari tablet F1, F2, F3 dan F4.....	46
4.10	Hasil respon yang digunakan dalam desain faktorial.....	48
4.11	Nilai efek faktor HPMC dan <i>carbopol</i> dan interaksi keduanya.....	48

## DAFTAR GAMBAR

	Halaman
2.1	Struktur teofilin ..... 9
2.2	Struktur HPMC..... 11

2.3	Struktur umum asam akrilat penyusun <i>carbopol</i> .....	10
2.4	Struktur natrium bikarbonat.....	15
2.5	Struktur avicel.....	16
3.1	Skema langkah kerja penelitian.....	21
4.1	Kurva serapan ultraviolet teofilin dalam aquades.....	35
4.2	Kurva baku teofilin dalam aquades.....	36
4.3	Spektra panjang gelombang teofilin dalam dapar HCl pH 1,2.....	41
4.4	Kurva baku teofilin dalam dapar HCl pH 1,2.....	41
4.5	Profil pelepasan teofilin dari tablet matrik F1, F2, F3 dan F4 dalam media dapar klorida pH 1,2.....	42
4.6	Kurva kinetika order nol keempat formula.....	45
4.7	Kurva kinetika order satu keempat formula.....	45
4.8	Kurva kinetika model Higuchi keempat formula.....	46
4.9	<i>Contour plot</i> dari respon <i>floating lag time</i> .....	51
4.10	<i>Overlay plot</i> dari respon <i>floating lag time</i> .....	51
4.11	<i>Contour plot</i> dan <i>overlay plot</i> dari respon <i>floating duration time</i> .....	52
4.12	<i>Contour plot</i> dari respon $DE_{600}$ .....	52
4.13	<i>Overlay plot</i> dari respon $DE_{600}$ .....	53
4.14	<i>Overlay plot</i> dari daerah optimum.....	54

## DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
A. Sertifikat bahan aktif teofilin.....	59
B. Hasil evaluasi campuran serbuk.....	60
B.1 Hasil pengukuran serapan larutan teofilin dalam aquades.....	60



B.2	Tabulasi hasil serapan dan kadar teofilin dari campuran serbuk tiap formula.....	60
B.3	Contoh perhitungan penetapan kadar teofilin dalam campuran serbuk.....	61
C.	Hasil evaluasi mutu fisik tablet.....	62
C.1	Tabulasi hasil pengujian rata-rata bobot tablet matrik .....	62
C.2	Tabulasi hasil serapan dan kadar teofilin dari penetapan kadar tablet matrik.....	63
C.3	Tabulasi hasil pengujian kekerasan tablet matrik.....	64
C.4	Tabulasi hasil pengujian kerapuhan tablet matrik.....	65
D.	Hasil evaluasi kemampuan mengapung tablet matrik.....	65
D.1	<i>Floating lag time</i> tablet teofilin.....	65
D.2	<i>Floating duration time</i> tablet teofilin.....	65
E.	Hasil pengujian pelepasan teofilin.....	66
E.1	Hasil pengukuran serapan larutan teofilin dalam larutan dapar klorida dengan dua seri pengenceran.....	66
E.2	Tabulasi hasil serapan teofilin pada uji disolusi.....	66
E.3	Tabulasi hasil persen pelepasan teofilin.....	68
E.4	Contoh perhitungan persen pelepasan.....	70
F.	Hasil pengujian dengan software <i>design expert 8.0.2</i> .....	71
F.1	Hasil uji anova <i>floating lag time</i> .....	71
F.2	Hasil uji efek faktor terhadap <i>floating lag time</i> .....	73
F.3	Hasil uji anova <i>floating duration time</i> .....	73
F.4	Hasil uji efek faktor terhadap <i>floating duration time</i> .....	75
F.5	Hasil uji anova $DE_{600}$ .....	75
F.6	Hasil uji efek faktor terhadap $DE_{600}$ .....	77
F.7	Hasil optimasi.....	77
F.8	Hasil <i>flag</i> optimasi menurut <i>overlay plot</i> .....	78
G.	Dokumentasi penelitian.....	79

G.1 Foto campuran serbuk.....	79
G.2 Foto tablet matrik.....	80
G.3 Foto uji disolusi.....	80