



**OPTIMASI KOMPOSISI HIDROKSI PROPIL METIL SELULOSA DAN
KITOSAN SEBAGAI SISTEM *FLOATING* – *MUCOADHESIVE*
TABLET TEOFILIN**

SKRIPSI

Oleh

**Vincen Haryo Wibowo
NIM 062210101059**

**BAGIAN FARMASETIKA
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER
2013**



**OPTIMASI KOMPOSISI HIDROKSI PROPIL METIL SELULOSA DAN
KITOSAN SEBAGAI SISTEM *FLOATING* – *MUCOADHESIVE*
TABLET TEOFILIN**

SKRIPSI

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

oleh

**Vincen Haryo Wibowo
NIM 062210101059**

**BAGIAN FARMASETIKA
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER
2013**

PERSEMBAHAN

Skripsi ini saya persembahkan untuk:

1. Papa dan Mama tercinta;
2. Bapak dan Ibu Guruku sejak taman kanak-kanak sampai perguruan tinggi;
3. Almamater Fakultas Farmasi Universitas Jember.

MOTTO

” Bukan kesulitan yang membuat kita takut, tapi ketakutanlah yang membuat kita sulit. Karena itu, jangan pernah menyerah untuk mencoba dan jangan pernah mencoba untuk menyerah ”

(Anonim)

PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

nama : Vincen Haryo Wibowo

NIM : 062210101059

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa skripsi yang berjudul "Optimasi Komposisi Hidroksi Propil Metil Selulosa dan Kitosan sebagai Sistem *Floating-Mucoadhesive* Tablet Teofilin" adalah benar-benar hasil karya sendiri, kecuali kutipan yang sudah saya sebutkan sumbernya, belum pernah diajukan pada institusi mana pun, dan 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 adanya tekanan dan paksaan dari pihak mana pun serta bersedia mendapat sanksi akademik jika ternyata di kemudian hari pernyataan ini tidak benar.

Jember, 20 Juni 2013

Yang menyatakan,

Vincen Haryo Wibowo

NIM. 062210101059

SKRIPSI

OPTIMASI KOMPOSISI HIDROKSI PROPIL METIL SELULOSA DAN KITOSAN SEBAGAI SISTEM *FLOATING* – *MUCOADHESIVE* TABLET TEOFILIN

oleh

Vincen Haryo Wibowo

NIM. 062210101059

Pembimbing:

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

Dosen Pembimbing Anggota : Lusia Oktora RKS., S.F., M.Sc., Apt.

PENGESAHAN

Skripsi berjudul "Optimasi Komposisi Hidroksi Propil Metil Selulosa dan Kitosan sebagai Sistem *Floating-Mucoadhesive* Tablet Teofilin" telah diuji dan disahkan pada:

hari, tanggal : Kamis, 20 Juni 2013

tempat : Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Tim Penguji:

Ketua,

Sekretaris,

Eka Deddy Irawan, S.Si., M.Sc., Apt.

Lusia Oktora RKS., S.F., M.Sc., Apt.

NIP. 197503092001121001

NIP. 197910032003122001

Penguji I,

Penguji II,

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

Lidya Ameliana., S.Si., Apt., M.Farm.

NIP. 197607242001121006

NIP. 198004052005012005

Mengesahkan

Dekan Fakultas Farmasi,

Lestyo Wulandari, S.Si., Apt., M.Farm.

NIP. 197604142002122001

RINGKASAN

Optimasi Komposisi Hidroksi Propil Metil Selulosa dan Kitosan sebagai Sistem *Floating-Mucoadhesive* Tablet Teofilin; Vincen Haryo Wibowo, 062210101059; 2013; 58 halaman; Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Salah satu pengobatan penyakit asma adalah dengan terapi obat menggunakan bahan aktif teofilin. Teofilin yang bekerja dengan mekanisme bronkodilatasi, memiliki waktu paro yang pendek dan jendela terapi yang sempit. Pembuatan teofilin dalam bentuk sediaan tablet lepas lambat akan menghasilkan konsentrasi obat dalam darah yang lebih seragam dan kadar puncak yang tidak fluktuatif, serta akan meningkatkan kepatuhan pasien karena frekuensi pemberian yang lebih sedikit.

Gastroretentive drug delivery system merupakan salah satu metode yang digunakan dalam pembuatan tablet lepas lambat. Sistem ini meliputi *bioadhesive/mucoadhesive*, *floating* dan *swelling* yang dapat meningkatkan waktu tinggal sediaan di lambung. Pengombinasian sistem *floating* dan *mucoadhesive* dengan menggunakan polimer hidrofilik seperti hidroksi propil metil selulosa (HPMC) dan kitosan diharapkan dapat menggabungkan keuntungan dari kedua sistem tersebut. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh aras dari HPMC dan kitosan terhadap kemampuan mengapung, kekuatan *mucoadhesive*, dan profil pelepasan bahan aktif tablet teofilin lepas lambat dengan sistem kombinasi *floating-mucoadhesive* serta mengetahui komposisi optimum keduanya.

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorium. Pembuatan tablet lepas lambat teofilin dilakukan dengan metode cetak langsung, karena memiliki sifat alir serbuk yang buruk. Pengujian kemampuan mengapung tablet teofilin dilakukan dengan memasukkan tablet ke dalam gelas beker yang berisi larutan dapar HCl pH 1,2 yang diletakkan di atas pemanas untuk menjaga suhu kurang lebih 37°C. Dilakukan pengamatan pada waktu awal mengapung (*floating lag time*) dan durasi mengapung tablet (*floating duration time*). Pengujian *mucoadhesive* dilakukan

dengan menempelkan tablet pada lambung kelinci lokal yang diikuti dengan penambahan beban satu gram tiap detik. Beban yang dapat ditahan tablet menunjukkan kekuatan lekat mukosanya. Pengujian pelepasan teofilin dari tablet dilakukan dengan menggunakan alat *dissolution tester* dan diamati serapannya dengan spektrofotometer UV-Vis. Dari keempat respon yang dianalisis dapat ditentukan formula optimum dengan metode desain faktorial.

Hasil penelitian menunjukkan semua formula memenuhi persyaratan *floating lag time* 25-600 detik yaitu berurutan dari F1-F4: 273,5 detik, 59,33 detik, 228,83 detik dan 29,33 detik. *Floating duration time* keempat formula juga memenuhi syarat yaitu dapat mengapung selama lebih dari 12 jam dalam cairan lambung. Hasil pengujian *mucoadhesive* menunjukkan F1, F3 dan F4 memenuhi rentang persyaratan 20-30 g. Pengujian disolusi diperoleh hasil efisiensi disolusi (DE_{480}) untuk F1-F4: 58,83%, 73,64%, 37,51% dan 39,47%. Kinetika pelepasan obat model Higuchi lebih dominan pada penelitian ini, dilihat dari nilai koefisien korelasi dari masing-masing formula.

Kesimpulan yang dapat diambil dari penelitian ini adalah jumlah polimer HPMC dan kitosan berpengaruh pada respon kemampuan mengapung (*floating*), kekuatan *mucoadhesive* dan DE_{480} tablet teofilin. Hasil analisis dengan *software Design Expert 8.0.6*, diperoleh komposisi optimum untuk tablet teofilin, yaitu jumlah HPMC 60-66,38 mg pada penggunaan kitosan aras rendah dan jumlah kitosan 40-74,56 mg pada penggunaan HPMC aras rendah dan 59,81-87,44 mg pada penggunaan HPMC aras tinggi.

PRAKATA

Puji syukur kepada Tuhan Yang Maha Kasih atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul "Optimasi Komposisi Hidroksi Propil Metil Selulosa dan Kitosan sebagai Sistem *Floating-Mucoadhesive* Tablet Teofilin". Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat menyelesaikan pendidikan strata satu (S1) pada Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bantuan berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis menyampaikan terima kasih kepada:

1. Eka Deddy Irawan, S.Si., M.Sc., Apt., selaku Dosen Pembimbing Utama dan Lusia Oktora RKS., S.F., M.Sc., Apt., selaku Dosen Pembimbing Anggota yang telah meluangkan waktu, pikiran dan perhatian dalam penulisan skripsi ini;
2. Yudi Wicaksono, S.Si., Apt., M.Si. dan Lidya Ameliana, S.Si., Apt., M.Farm., selaku dosen penguji yang telah memberikan masukan dan saran yang konstruktif dalam penulisan skripsi ini;
3. Lina Winarti, S.Farm., M.Sc., Apt dan Indah Purnama Sary, S.Si., Apt., selaku Dosen Pembimbing Akademik yang telah membimbing penulis selama menempuh studi sebagai mahasiswa;
4. Solihatus Salama, Amd. (Bu Itus) dan Titin Nur Farida, S.Farm. selaku teknisi Laboratorium Teknologi Farmasi yang telah membantu dalam penyediaan peralatan dan bahan-bahan untuk penelitian skripsi ini;
5. Papa dan Mama, atas segala kasih sayang dan pengorbanan yang telah diberikan dengan cuma-cuma sejak masih dalam kandungan sampai sekarang;
6. semua teman-teman Farmasi angkatan 2006, teman-teman BEM, LPMF Lingkar, UKSM Essensi, UKMO Fassenden, UKM Kerohanian Kristen Katolik dan Ismafarsi Komisariat Universitas Jember yang telah memberi banyak pengalaman berorganisasi baik internal maupun eksternal di kampus Farmasi;

7. teman-teman UKM Kerohanian Katolik Universitas Jember yang selalu menemani, mengingatkan dan memberi semangat untuk menyelesaikan skripsi ini;
8. rekan-rekan seperjuangan di laboratorium Teknologi Farmasi yang senantiasa siap sedia membantu dan berbagi ilmu dalam mengerjakan penelitian sampai terselesaikannya skripsi ini;
9. keluarga besar Mastrip H/14 Jember atas segala motivasi, kebersamaan sebagai keluarga dan kasih sayangnya selama penulis menuntut ilmu di Jember;
10. keluarga besar Lingkungan Bernadeth, Wilayah II Paroki Santo Yusup Jember, yang telah menjadi keluarga rohani penulis selama tinggal di Jember.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini belum sempurna. Oleh karena itu, penulis juga menerima segala saran dan kritik dari semua pihak demi kesempurnaan skripsi ini. Akhirnya penulis berharap, semoga skripsi ini dapat bermanfaat. Amin.

Jember, 20 Juni 2013

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PERSEMBAHAN	ii
HALAMAN MOTO	iii
HALAMAN PERNYATAAN	iv
HALAMAN PEMBIMBINGAN	v
HALAMAN PENGESAHAN	vi
RINGKASAN	vii
PRAKATA	ix
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR LAMPIRAN	xvi
BAB 1. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.4 Manfaat Penelitian	3
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	4
2.1 Mekanisme Pencernaan dalam Lambung	4
2.2 Sediaan Lepas Lambat	5
2.3 <i>Gastro Retentive Drug Delivery System (GRDDS)</i>	7
2.4 Sistem Mengapung (<i>Floating System</i>)	8
2.5 Sistem <i>Mucoadhesive</i>	9
2.6 Teofilin	10
2.7 Hidroksi Propil Metil Selulosa (HPMC)	11
2.8 Kitosan	12

2.9	Metode Cetak Langsung	13
2.10	Desain Faktorial	14
BAB 3.	METODE PENELITIAN	16
3.1	Rancangan Penelitian	16
3.2	Alat dan Bahan Penelitian	17
3.2.1	Alat	17
3.2.2	Bahan	17
3.3	Lokasi dan Waktu Penelitian	17
3.4	Prosedur Penelitian	17
3.4.1	Penentuan dosis teofilin	17
3.4.2	Formula	18
3.4.3	Pembuatan campuran serbuk	20
3.4.4	Evaluasi campuran serbuk	20
3.4.5	Pencetakan tablet	22
3.4.6	Evaluasi tablet	22
3.4.7	Analisis data	26
BAB 4.	HASIL DAN PEMBAHASAN	29
4.1	Hasil Pembuatan Campuran Serbuk	29
4.2	Hasil Pengujian Sifat Alir Campuran Serbuk	30
4.3	Hasil Pengujian Keseragaman Kandungan Teofilin dalam Campuran Serbuk	30
4.3.1	Hasil penentuan panjang gelombang maksimum	30
4.3.2	Hasil pembuatan kurva baku teofilin	31
4.3.3	Hasil penentuan kadar teofilin	32
4.4	Hasil Pencetakan Tablet	32
4.5	Hasil Evaluasi Sifat Fisik Tablet	32
4.5.1	Hasil pengujian keseragaman bobot	32
4.5.2	Hasil pengujian kekerasan dan kerapuhan tablet	33
4.6	Hasil Pengujian Kemampuan Mengapung Tablet	34

4.7 Hasil Pengujian Kekuatan <i>Mucoadhesive</i> Tablet	39
4.8 Hasil Pengujian Pelepasan Teofilin dari Tablet	42
4.8.1 Hasil penentuan panjang gelombang maksimum teofilin dalam larutan dapar	42
4.8.2 Hasil pembuatan kurva baku teofilin dalam larutan dapar	43
4.8.3 Hasil pengujian disolusi tablet	43
4.9 Hasil Perhitungan DE₄₈₀	45
4.10 Hasil Analisis Kinetika Pelepasan Teofilin dari Tablet	48
4.11 Hasil Analisis Desain Faktorial dan Penentuan Area Optimum	50
BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN	52
5.1 Kesimpulan	52
5.2 Saran	53
DAFTAR PUSTAKA	54
LAMPIRAN	59

DAFTAR TABEL

	Halaman
3.1 Susunan aras faktor berdasarkan desain faktorial	19
3.2 Set standar percobaan berdasarkan desain faktorial	19
3.3 Susunan formula tablet lepas lambat teofilin	19
3.4 Hubungan antara sudut diam dengan sifat alir campuran serbuk	21
3.5 Persyaratan penyimpangan bobot tablet	23
4.1 Hasil penimbangan bahan campuran serbuk	30
4.2 Hasil penentuan kadar teofilin dalam campuran serbuk	32
4.3 Hasil pengujian keseragaman bobot	33
4.4 Hasil pengujian kekerasan dan kerapuhan tablet	34
4.5 Hasil pengujian kemampuan mengapung tablet	35
4.6 Hasil pengujian kekuatan <i>mucoadhesive</i> tablet	39
4.7 Hasil perhitungan DE_{480}	45
4.8 Hasil analisis kinetika pelepasan teofilin dari tablet matriks	50

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
2.1 Struktur teofilin	10
2.2 Struktur HPMC	12
2.3 Struktur kitosan	13
3.1 Skema langkah kerja penelitian	16
4.1 Kurva absorbansi teofilin dalam akuades	31
4.2 Kurva baku teofilin dalam akuades	31
4.3 <i>Contour plot</i> dari respon <i>floating lag time</i>	36
4.4 <i>3D surface</i> dari respon <i>floating lag time</i>	37
4.5 <i>Contour plot</i> dari respon <i>floating duration time</i>	38
4.6 <i>3D surface</i> dari respon <i>floating duration time</i>	38
4.7 <i>Contour plot</i> dari respon kekuatan <i>mucoadhesive</i>	41
4.8 <i>3D surface</i> dari respon kekuatan <i>mucoadhesive</i>	41
4.9 Kurva absorbansi teofilin dalam larutan dapar HCl pH 1,2	42
4.10 Kurva baku teofilin dalam larutan dapar HCl pH 1,2	43
4.11 Profil pelepasan teofilin dari tablet matrik	44
4.12 <i>Contour plot</i> dari respon <i>dissolution efficiency</i>	46
4.13 <i>3D surface</i> dari respon <i>dissolution efficiency</i>	47
4.14 Kurva kinetika orde nol tablet teofilin	48
4.15 Kurva kinetika orde satu tablet teofilin	49
4.16 Kurva kinetika model Higuchi tablet teofilin	49
4.17 <i>Overlay plot</i> penentuan daerah optimum formula	51

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
A.1 <i>Certificate of analysis</i> teofilin	59
A.2 <i>Certificate of analysis</i> HPMC K4M	60
A.3 <i>Certificate of analysis</i> kitosan	61
B.1 Hasil pengukuran absorbansi teofilin dalam akuades	62
B.2 Tabulasi hasil pengujian keseragaman kadar teofilin dalam serbuk	62
B.3 Contoh perhitungan kadar teofilin dalam campuran serbuk	63
C.1 Tabulasi hasil pengujian keseragaman bobot tablet	64
C.2 Tabulasi hasil pengujian kekerasan tablet	65
C.3 Tabulasi hasil pengujian kerapuhan tablet	65
C.4 Tabulasi hasil pengujian <i>floating lag time</i> tablet	65
C.5 Tabulasi hasil pengujian <i>floating duration time</i> tablet	66
C.6 Tabulasi hasil pengujian kekuatan <i>mucoadhesive</i> tablet	66
C.7 Hasil pengukuran serapan larutan teofilin dalam dapar HCl pH 1,2.....	66
C.8 Tabulasi hasil serapan teofilin pada uji disolusi	67
C.9 Tabulasi hasil persen pelepasan teofilin	68
C.10 Contoh perhitungan persen pelepasan teofilin	70
C.11 Tabulasi hasil perhitungan <i>dissolution efficiency</i> (DE ₄₈₀)	71
C.12 Contoh perhitungan <i>dissolution efficiency</i> (DE ₄₈₀)	71
D.1 Hasil uji anova <i>floating lag time</i>	72
D.2 Hasil uji anova <i>floating duration time</i>	73
D.3 Hasil uji anova kekuatan <i>mucoadhesive</i>	74
D.4 Hasil uji anova <i>dissolution efficiency</i> (DE ₄₈₀)	75
D.5 Hasil <i>point of prediction</i>	77
F.1 Foto tablet matrik	79
F.2 Foto pengujian kekerasan dan kerapuhan tablet	79
F.3 Foto pengujian <i>floating lag time</i> dan <i>floating duration time</i> tablet.....	80
F.4 Foto pengujian kekuatan <i>mucoadhesive</i> tablet	81
F.5 Foto pengujian pelepasan teofilin dari tablet matrik	82