

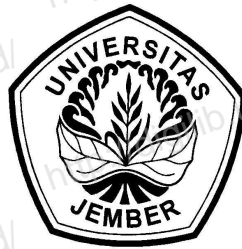
**OPTIMASI KOMPOSISI XANTHAN GUM DAN
HIDROKSIPROPIL METILSELULOSA SEBAGAI
SISTEM *FLOATING* DAN *MUCOADHESIVE*
TABLET TEOFILIN**

SKRIPSI

Oleh

**Endah Sulistiawati
NIM 082210101088**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER
2012**



**OPTIMASI KOMPOSISI XANTHAN GUM DAN
HIDROKSIPROPIL METILSELULOSA SEBAGAI
SISTEM *FLOATING* DAN *MUCOADHESIVE*
TABLET TEOFILIN**

SKRIPSI

diajukan guna melengkapi tugas akhir dan memenuhi salah satu syarat
untuk menyelesaikan Program Studi Farmasi (S1)
dan mencapai gelar Sarjana Farmasi

Oleh

**Endah Sulistiawati
NIM 082210101088**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER
2012**

PERSEMBAHAN

Skripsi ini saya persembahkan untuk:

1. Allah SWT yang telah memberikan rahmat, ridho, kasih sayang, kekuatan hidup, dan segala yang terbaik untukku serta Nabi Muhammad SAW yang menjadi panutan dalam setiap jejak langkahku;
2. Bapakku Susilo dan Ibuku Mujiati tercinta yang senantiasa menjadi semangat dan inspirasiku untuk tetap berjuang, bersabar, dan memberikan semua yang terbaik;
3. Adik-adikku, Indra Fajar Suswanto, Vanie Deviana Alkhalifi, dan Khalila Nadifa Akmalia;
4. Mokhamad Fatmir Riza, yang telah memberikan semangat, doa, motivasi, dan kesabarannya untukku;
5. Bapak dan Ibu Guru di TK PGRI II Suwayuwo, SDN Karang Jati II, SMPN 1 Pandaan, SMAN 1 Pandaan dan Universitas Jember yang telah memberikan ilmu dan membimbing dengan penuh kesabaran;
6. Almamater tercinta Fakultas Farmasi Universitas Jember, semoga skripsi ini menambah manfaat dan dapat menambah referensi ilmu pengetahuan khususnya di bidang teknologi farmasi.

MOTTO

Orang yang bahagia adalah orang yang dijauhkan dari fitnah-fitnah dan orang yang bila terkena ujian dan cobaan dia bersabar

(HR. Ahmad dan Abu Dawud)

Barangsiapa merintis jalan mencari ilmu maka Allah SWT akan memudahkan baginya jalan ke surga

(HR. Muslim)

Saling berlakulah jujur dalam ilmu dan jangan saling merahasiakannya. Sesungguhnya berkhianat dalam ilmu pengetahuan lebih berat hukumannya daripada berkhianat dalam harta

(HR. Abu Na'im)

Jangan pernah kecewa dan putus asa meskipun hasil yang kita dapatkan tidak sesuai dengan apa yang kita harapkan. Yang terpenting adalah kita telah berusaha sebaik mungkin karena usaha adalah setengah dari keberhasilan

(Mokhamad Fatmir Riza)

PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan dibawah ini :

nama : Endah Sulistiawati

NIM : 082210101088

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa skripsi yang berjudul: *Optimasi Komposisi Xanthan Gum dan Hidroksipropil Metilselulosa Sebagai Sistem Floating dan Mucoadhesive Tablet Teofilin* 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, November 2012

Yang menyatakan,

Endah Sulistiawati

NIM : 082210101088

SKRIPSI

**OPTIMASI KOMPOSISI XANTHAN GUM DAN
HIDROKSIPROPIL METILSELULOZA SEBAGAI
SISTEM *FLOATING* DAN *MUCOADHESIVE*
TABLET TEOFILIN**

Oleh

Endah Sulistiawati

NIM 082210101088

Pembimbing :

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

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

PENGESAHAN

Skripsi berjudul “*Optimasi Komposisi Xanthan Gum dan Hidroksipropil Metilselulosa Sebagai Sistem Floating dan Mucoadhesive Tablet Teofilin*” telah diuji dan disahkan oleh Fakultas Farmasi Universitas Jember pada :

Hari : Senin

Tanggal : 5 November 2012

Tempat : Fakultas Farmasi Universitas Jember

Dosen Pembimbing Utama

Dosen Pembimbing Anggota

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

Lusia Oktora RKS., S.F., M.Sc., Apt
NIP. 197910032003122001

Dosen Penguji I

Dosen Penguji II

Budipratiwi W., S.Farm., M.Sc., Apt
NIP. 198112272006042003

Lidya Ameliana, S.Si., Apt., M.Farm
NIP. 198004052005012005

Mengesahkan

Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember,

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

RINGKASAN

Optimasi Komposisi *Xanthan Gum* dan Hidroksipropil Metilselulosa Sebagai Sistem *Floating* dan *Mucoadhesive* Tablet Teofilin; Endah Sulistiawati, 082210101088; 2012; 67 halaman; Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Teofilin merupakan salah satu derivat xantin yang digunakan pada pengobatan asma kronik, serangan asma akut, dan penyakit paru obstruktif kronik. Frekuensi pengobatan yang terlalu sering, masalah toksisitas, dan terjadinya perbedaan pada respon klinik oleh karena fluktuasi konsentrasi teofilin dalam serum menyebabkan sediaan tablet teofilin banyak direkomendasikan dalam bentuk sediaan lepas lambat. Salah satu bentuk sediaan lepas lambat tersebut yaitu sistem GRDDS (*Gastroretentive Drug Delivery System*) yang mempertahankan sediaan dalam saluran pencernaan. Sebagai contoh dari sistem GRDDS ini yaitu kombinasi sistem *floating* (sistem mengapung) dan sistem *mucoadhesive* (sistem lekat mukosa).

Formulasi sediaan lepas lambat dengan sistem *floating* atau *mucoadhesive*, membutuhkan polimer agar dapat mengontrol pelepasan obat dari sediaan. Polimer ini juga menentukan kemampuan sediaan untuk dapat mengapung dan melekat pada mukosa lambung. Pada penelitian ini digunakan hidroksipropil metilselulosa (HPMC) sebagai polimer *floating* dan *xanthan gum* sebagai polimer *mucoadhesive*. Kedua polimer yang digunakan ini selanjutnya dioptimasi dengan tujuan untuk mengetahui komposisi optimum dari kedua polimer serta interaksi keduanya terhadap respon yang telah ditentukan. Metode optimasi yang digunakan yaitu desain faktorial.

Tahapan penelitian yang dilakukan adalah pembuatan campuran serbuk, evaluasi campuran serbuk yang meliputi sifat alir, kecepatan alir, dan uji homogenitas serbuk, kompresi campuran serbuk menjadi tablet, pengujian sifat fisik tablet, pengujian kemampuan mengapung, pengujian kemampuan mengembang, pengujian kekuatan lekat mukosa (*mucoadhesive*) serta pengujian

pelepasan teofilin dari tablet. Formula optimum ditentukan menggunakan *software design expert* 8.0.2 berdasarkan respon kemampuan mengapung, kekuatan *mucoadhesive*, dan pelepasan teofilin dengan parameter nilai DE_{600} .

Hasil penelitian menunjukkan bahwa keempat formula memiliki sifat alir yang jelek dilihat dari kecepatan alir dan sudut diamnya, tetapi campuran serbuk pada keempat formula tersebut bercampur secara homogen yang ditunjukkan dengan nilai persentase koefisien variasi pada uji homogenitas teofilin kurang dari 5%. Tablet yang telah dikompresi menunjukkan sifat fisik yang baik dengan bobot tablet yang seragam dan nilai kerapuhan tablet kurang dari 1%. Pada pengujian kemampuan mengapung dihasilkan bahwa *floating lag time* $F1 < F2 < F3 < F4$ dengan durasi mengapung (*floating duration time*) semua formula lebih dari 12 jam. Pengujian kemampuan mengembang tablet (*swelling index*) dan pengujian kekuatan *mucoadhesive* juga menunjukkan hasil yang sama yaitu $F1 < F2 < F3 < F4$ sedangkan pada uji pelepasan teofilin menggunakan konsep DE_{600} , nilai DE_{600} dari yang terbesar hingga yang terkecil yaitu $F1 > F2 > F3 > F4$.

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa penggunaan HPMC dan *Xanthan Gum* dapat meningkatkan *floating lag time*, mempertahankan *floating duration time* hingga 12 jam dan meningkatkan kekuatan *mucoadhesive* tablet. Selanjutnya dilakukan pengujian menggunakan *software design expert* 8.0.2 dan dihasilkan bahwa komposisi optimum untuk tablet teofilin sistem *floating* dan *mucoadhesive* yang memenuhi kriteria *floating lag time* antara 20-600 detik, *floating duration time* selama 12 jam, kekuatan *mucoadhesive* 20-40 gram, dan nilai DE_{600} antara 40-55% yaitu dengan jumlah HPMC pada rentang 80,00 mg hingga 160,00 mg serta *Xanthan gum* pada rentang 50,00 mg hingga 97,06 mg.

PRAKATA

Puji syukur kehadiran Allah SWT atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini yang berjudul *Optimasi Komposisi Xanthan Gum dan Hidroksipropil Metilselulosa Sebagai Sistem Floating dan Mucoadhesive Tablet Teofilin*. Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat untuk menyelesaikan pendidikan strata satu (S1) pada Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Skripsi ini tidak mungkin terwujud tanpa adanya bantuan dari berbagai pihak, oleh karena itu penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih kepada :

1. Prof. Drs. Bambang Kuswandi, MSc., PhD selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember beserta staf dan karyawan;
2. 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 memberikan pengarahan, bimbingan, dan saran dalam penulisan skripsi ini;
3. Budipratiwi Wisudyaningsih, S.Farm., M.Sc., Apt dan Lidya Ameliana, S.Si., Apt., M.Farm sebagai dosen penguji yang banyak memberikan kritik, saran dan masukan yang membangun dalam penulisan skripsi ini;
4. Ema Rachmawati, S.Farm., Apt., M.Si dan Budipratiwi Wisudyaningsih, S.Farm., M.Sc., Apt selaku Dosen Pembimbing Akademik yang telah dengan sabar mengarahkan dan memberi masukan selama aktivitas perkuliahan penulis;
5. PT. Konimex yang telah memberikan bantuan bahan aktif teofilin;
6. Bapak dan Ibu tercinta yang akan selalu menjadi semangat serta inspirasi hidupku, terima kasih atas doa, kasih sayang, pengorbanan, dan motivasi yang diberikan;
7. Adik-adikku dan seluruh keluarga besar atas doa tulus, perhatian, dan dukungan yang selalu diberikan;

8. Mokhamad Fatmir Riza atas waktu, doa, cinta, kesabaran dan semua yang telah diberikan;
9. Bu Itus dan Mbak Titin selaku teknisi Laboratorium Teknologi Farmasi serta Bu Wayan dan Mbak Hani selaku teknisi Laboratorium Kimia Farmasi atas bantuannya selama penelitian;
10. Sahabat dan keluarga di Jember, Tata, Inul, Intan, Putra, Putri, Indri, Adek Tiwi, Tika, Adek Ima, atas perhatian, bantuan, dan segala suka duka yang telah kita lewati bersama;
11. Partner kerjaku Reni, teman-teman di Lab Farmaset, Yeli, Riris, Denok, Zubed, Siska, Yuni, Santi, Arik, Manda, Anggun dan Zakiyah serta seluruh teman-teman Pharmacute 2008 atas kebersamaan, bantuan dan motivasi yang telah diberikan;
12. Teman-teman KKT Kelompok 36, desa Dukuhdempok kecamatan Wuluhan, “Zonk Community” atas persahabatan dan segala suka duka yang telah kita lewati;
13. Serta seluruh pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu per satu.

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, November 2012

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PERSEMBAHAN	ii
HALAMAN MOTTO	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	4
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Fisiologi Lambung	5
2.2 <i>Gastroretentive Drug Delivery System (GRDDS)</i>	6
2.3 Sistem Mengapung (<i>Floating System</i>)	7
2.4 Sistem Lekat Mukosa (<i>Mucoadhesive System</i>)	9
2.5 Metode Cetak Langsung	11
2.6 Tinjauan Karakteristik Bahan	12
2.6.1 Teofilin	12
2.6.2 Hidroksipropil Metilselulosa (HPMC)	14

2.6.3 Xanthan Gum	15
2.7 Desain Faktorial	16
BAB 3. METODE PENELITIAN	19
3.1 Rancangan Penelitian	19
3.2 Alat dan Bahan Penelitian	20
3.2.1 Bahan Penelitian	20
3.2.2 Alat Penelitian	20
3.3 Tempat dan Waktu Penelitian	20
3.4 Prosedur Penelitian	20
3.4.1 Penentuan Dosis	20
3.4.2 Formula	21
3.4.3 Pembuatan Campuran Serbuk	23
3.4.4 Evaluasi Serbuk	23
3.4.5 Pencetakan Tablet	26
3.4.6 Evaluasi Tablet	26
3.4.7 Penentuan Formula Optimum	30
3.4.8 Analisis Kinetika Pelepasan Teofilin	31
BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN	33
4.1 Hasil Pembuatan Campuran Serbuk F1, F2, F3, dan F4	33
4.2 Hasil Evaluasi Campuran Serbuk	34
4.2.1 Hasil Penentuan Kecepatan Alir dan Sudut Diam Campuran Serbuk	34
4.2.2 Hasil Uji Homogenitas Teofilin dalam Campuran Serbuk	35
4.3 Hasil Evaluasi Tablet	37
4.3.1 Hasil Evaluasi Keseragaman Bobot Tablet	37
4.3.2 Hasil Evaluasi Kerapuhan Tablet	38
4.3.3 Hasil Evaluasi Kemampuan Mengapung	39
4.3.4 Hasil Evaluasi Kemampuan Mengembang	41

4.3.5 Hasil Evaluasi Kemampuan Lekat Mukosa (<i>Mucoadhesive</i>)	44
4.3.6 Hasil Pengujian Pelepasan Teofilin dari Tablet.....	46
4.4 Hasil Analisis Pelepasan Teofilin dengan Konsep Efisiensi Disolusi (DE)	49
4.5 Hasil Analisis Kinetika Pelepasan Teofilin dari Tablet	50
4.6 Hasil Analisis Desain Faktorial dan Penentuan Daerah Optimum	53
BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN	62
5.1 Kesimpulan	62
5.2 Saran	62
DAFTAR PUSTAKA	63
LAMPIRAN.....	68

DAFTAR TABEL

	Halaman
3.1 Susunan aras faktor berdasarkan desain faktorial.....	22
3.2 Rancangan percobaan umum berdasarkan desain faktorial.....	22
3.3 Susunan formula tablet lepas lambat teofilin.....	23
3.4 Hubungan antara sudut diam dengan sifat alir.....	24
4.1 Komposisi pembuatan campuran serbuk tiap formula.....	33
4.2 Hasil evaluasi kecepatan alir dan sudut diam campuran serbuk.....	34
4.3 Hasil pengujian homogenitas teofilin dalam campuran serbuk.....	37
4.4 Hasil pengujian keseragaman bobot tablet.....	38
4.5 Hasil evaluasi kerapuhan tiap formula.....	38
4.6 Hasil evaluasi kemampuan mengapung tiap formula.....	39
4.7 Hasil evaluasi kemampuan mengembang tiap formula.....	41
4.8 Hasil evaluasi kemampuan <i>mucoadhesive</i> tiap formula.....	45
4.9 Hasil uji pelepasan teofilin dari tablet F1, F2, F3, dan F4.....	48
4.10 Hasil pelepasan teofilin dengan konsep DE.....	49
4.11 Hasil analisis kinetika pelepasan teofilin dari tablet F1, F2, F3, dan F4....	51
4.12 Hasil respon yang digunakan dalam desain faktorial.....	54
4.13 Nilai efek faktor HPMC dan <i>Xanthan gum</i> serta interaksi keduanya.....	54

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
2.1 Mekanisme pelepasan obat sistem <i>floating effervescent</i>	8
2.2 Mekanisme pengikatan melalui interpenetrasi rantai polimer sediaan <i>mucoadhesive</i> dengan mukus	10
2.3 Struktur teofilin	13
2.4 Struktur HPMC	15
2.5 Struktur <i>xanthan gum</i>	16
3.1 Skema tahap penelitian	19
4.1 Grafik hasil penentuan panjang gelombang maksimum teofilin	35
4.2 Grafik penetapan kurva baku teofilin dalam etanol 95%.....	36
4.3 Kondisi tablet dalam medium dapar HCl pH 1,2.....	40
4.4 Profil kemampuan mengembang sediaan	43
4.5 Grafik hasil penentuan panjang gelombang maksimum teofilin dalam dapar HCl pH1,2	46
4.6 Kurva baku teofilin dalam larutan dapar HCl pH 1,2.....	47
4.7 Profil pelepasan teofilin dari tablet F1, F2, F3, dan F4 dalam media dapar HCl pH 1,2.....	48
4.8 Kurva kinetika orde nol keempat formula	51
4.9 Kurva kinetika orde satu keempat formula.....	52
4.10 Kurva kinetika model Higuchi keempat formula.....	52
4.11 Gambar <i>contour plot</i> respon <i>floating lag time</i>	56
4.12 Gambar <i>contour plot</i> respon <i>floating duration time</i>	57
4.13 Gambar <i>contour plot</i> respon kekuatan <i>mucoadhesive</i>	58
4.14 Gambar <i>contour plot</i> respon DE ₆₀₀	60
4.15 <i>Overlay plot</i> formula optimum	60

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
A. Sertifikat Bahan	68
B. Hasil Evaluasi Campuran Serbuk.....	69
C. Hasil Evaluasi Tablet.....	72
D. Hasil Evaluasi Kemampuan Mengapung (<i>Floating</i>)	76
E. Hasil Evaluasi Kemampuan Lekat Mukosa (<i>Mucoadhesive</i>).....	76
F. Hasil Evaluasi Kemampuan Mengembang (<i>Swelling</i>).....	77
G. Hasil Pengujian Pelepasan Teofilin dari Tablet.....	79
H. Hasil Pengujian dengan <i>Software Design Expert 8.0.2</i>.....	87
I. Dokumentasi Penelitian.....	97