



**OPTIMASI KOMPOSISI XANTHAN GUM DAN NATRIUM
KARBOKSI METILSELULOSA SEBAGAI SISTEM KOMBINASI
LEKAT MUKOSA DAN MENGAPEUNG DALAM TABLET
TEOFILIN**

SKRIPSI

Oleh :

Reny Aprilia Eka Hartanti

NIM 082210101086

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER**

2013



**OPTIMASI KOMPOSISI XANTHAN GUM DAN NATRIUM
KARBOKSI METILSELULOSA SEBAGAI SISTEM KOMBINASI
LEKAT MUKOSA DAN MENGAPUNG DALAM 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 :

Reny Aprilia Eka Hartanti

NIM 082210101086

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER
2013**

PERSEMBAHAN

Skripsi ini saya persembahkan untuk:

1. Ibunda Suhartini dan Ayahanda Moh.soeharto tercinta, yang telah mendoakan dan memberikan kasih sayang serta pengorbanan selama ini.
2. Adikku tercinta Dyah dwi damayanti, Rosi dwi kurniawan, yang telah memberikan semangat, doa, serta bantuannya.
3. Pahlawan tanpa tanda jasa Guru-guruku SDN Sempolan 1, SMP Negeri 1 Silo, SMF Jember dan para pengajar Fakultas Farmasi Universitas Jember, yang telah memberikan ilmu dan membimbing dengan penuh kesabaran.
4. Almamater tercinta Fakultas Farmasi Universitas Jember.

MOTTO

Barangsiapa bersungguh-sungguh, sesungguhnya kesungguhannya itu adalah untuk dirinya sendiri (terjemahan QS Al-Ankabut [29]: 6)

Sesungguhnya orang yang paling mulia di sisi Allah adalah orang yang paling taqwa di antara kalian (terjemahan QS. Al-Hujurat : 13)

PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Reny Aprilia Eka Hartanti

NIM : 082210101086

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa skripsi yang berjudul “*optimasi komposisi xanthan gum dan natrium karboksi metil selulosa sebagai sistem kombinasi lekat mukosa dan mengapung dalam tablet teofilin*” adalah benar-benar hasil karya sendiri, kecuali 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 ada tekanan dan paksaan dari pihak manapun serta bersedia mendapat sanksi akademik jika ternyata di kemudian hari ini tidak benar.

Jember, Juni 2013

Yang menyatakan,

Reny Aprilia E H.

NIM. 082210101086

SKRIPSI

**OPTIMASI KOMPOSISI XANTHAN GUM DAN NATRIUM
KARBOKSI METILSELULOSA SEBAGAI SISTEM KOMBINASI
LEKAT MUKOSA DAN MENGAUPUNG DALAM TABLET
TEOFILIN**

Oleh

Reny Aprilia Eka Hartanti

NIM 082210101086

Pembimbing

Dosen Pembimbing Utama : Lusia 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 xanthan gum dan natrium karboksi metilselulosa sebagai sistem kombinasi lekat mukosa dan mengapung dalam tablet teofilin” telah di uji dan disahkan pada:

Hari : Jumat

tanggal : 14 juni 2013

tempat : Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Tim Penguji

Ketua,

Sekretaris,

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

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

Anggota I,

Anggota II,

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

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

Mengesahkan

Dekan,

Lestyo Wulandari, S.Si., Apt., M.Farm
NIP. 197604142002122001

Optimasi Komposisi Xanthan Gum Dan Natrium Karboksi Metilselulosa Sebagai Sistem Kombinasi Lekat Mukosa Dan Mengapung Dalam Tablet Teofilin
(*Composition Optimization of Xanthan gum and Sodium Carboxymethylcellulose on Floating and Mucoadhesive System of Theophylline Tablet*)

Reny Aprilia Eka Hartanti
Faculty of Pharmacy, Jember University
ABSTRACT

Theophylline has a relatively short half-life with a narrow therapeutic window (10 – 15 µg/mL). Sustained-release formulation can produce more uniform serum concentrations with less fluctuation in peak trough levels. Methode as can use is floating, mucoadhesive and swelling. The aim of this study was A combination floating and mucoadhesive drug delivery system Theophylline tablet. Combination floating and mucoadhesive tablet theophylline were prepared by mixing with two variations of polymers Xanthan gum and sodium carboxymethylcellulose. The tablet were prepared by direct compression technique. Optimization was carried out using factorial design. The optimized formulation showed by 50.00-62.43 mg of Xanthan gum , 134.5-150 mg of sodium carboxymethylcellulose and 43.5%-55,5% drug was released in 10 hours are obtained based on the superimposed countour plot.

Key word : *Floating-mucoadhesive, Theophylline, Xanthan gum and Sodium Carboxymethylcellulose*

RINGKASAN

Optimasi Komposisi Xanthan Gum Dan Natrium Karboksi Metilselulosa Sebagai Sistem Kombinasi Lekat Mukosa Dan Mengapung Dalam Tablet Teofilin : Reny Aprilia Eka Hartanti, 082210101086; 2013; 102 halaman; Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Asma merupakan penyakit yang masih banyak dijumpai di masyarakat. Salah satu contoh obatnya untuk mengobati asma adalah teofilin. Teofilin memiliki indeks terapeutik sempit artinya dosis efektifnya berdekatan dengan dosis toksisnya. Efek optimal teofilin dicapai ketika kadar obat dalam darah sebesar 10-15 µg/ml (Tjay *et al.*, 2007). Formulasi teofilin dalam sediaan tablet lepas lambat diharapkan dapat menghasilkan konsentrasi teofilin dalam darah yang lebih seragam dan kadar puncak yang tidak fluktuatif.

metode yang dapat digunakan untuk membuat sediaan lepas lambat salah satunya adalah *gastroretentive drug delivery system* (GRDDS). GRDDS ini dapat dicapai melalui beberapa cara diantaranya dengan sistem *floating* (mengapung), *mucoadhesive*, dan *swelling* (mengembang).

Pengembangan sistem *floating-mucoadhesive* dalam penelitian ini dilakukan pada obat teofilin dan variasi dua polimer. Tablet *floating-mucoadhesive* teofilin dibuat secara cetak langsung menggunakan *Xanthan gum* dan natrium karboksimetilselulosa. Alasan dari pemilihan CMC Na adalah CMC Na merupakan polimer hidofilik yang dapat memperlama pelepasan zat aktinya sehingga cocok untuk sediaan lepas lambat (Chowdary *et al.*, 2001). CMC Na bila berinteraksi dengan cairan lambung akan berubah menjadi hidrat membentuk gel dan diikuti oleh erosi dari bentuk gel sehingga obat mulai dilepaskan melalui lapisan gel secara perlahan (Ansel, 2005). Alasan pemilihan *Xanthan gum* adalah karena bersifat inert, *biokompatible*, *free flowing* dan sangat efektif untuk sediaan lepas lambat. (Bhardwaj *et al.*, 2000).

Komposisi optimum harus memenuhi rentang kriteria respon yang diharapkan adalah *floating lag time* 20-600 detik, *floating duration time* 12 jam, DE 43,5-55,5% dan kekuatan *mucoadhesive* 20-40 gram. Hasil penelitian menunjukkan bahwa semua formula memiliki kemampuan *floating lag time* diantara 20-600 detik tetapi formula 1, 2, 3 dan formula 1, 2, 3 dan 4 memiliki *floating duration time* 12 jam. Kemampuan *mucoadhesive* formula 2 dan 3 sebesar 20,8333 g, 26,667 g.

Formula tersebut juga diuji kinetika pelepasannya dan hasilnya menunjukkan mengikuti orde nol dan model Higuchi yang pelepasannya dikontrol secara erosi dan difusi matrik (Chowdary *et al*, 2003).

Kata kunci: *Floating-mucoadhesive*, Teofilin, Xanthan gum, CMC Na, desain faktorial

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 Natrium Karboksi Metilselulosa Sebagai Sistem Kombinasi Lekat Mukosa Dan Mengapung Dalam Tablet Teofilin*. 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. Lestyo Wulandari, S.Si., Apt., M.Farm selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember;
2. Lusia Oktora RKS, S.F., M.Sc., Apt. selaku dosen pembimbing utama dan Eka Deddy Irawan, S.Si., M.Sc., Apt. selaku dosen pembimbing anggota atas waktu, pikiran, perhatiannya dalam membimbing dan memberi petunjuk sehingga terselesaikannya penulisan skripsi ini;
3. Lidya Ameliana, S.Si., Apt., M.Farm. dan Budipratiwi W, S.Farm., Apt sebagai dosen penguji yang banyak memberikan kritik, saran dan masukan yang membangun dalam penulisan skripsi ini;
4. PT Dexa Medica, terima kasih atas bantuan bahan yang telah diberikan.
5. Siti muslichah S.Si., Apt., M.Farm selaku Dosen Pembimbing Akademik yang telah membimbing selama menjadi Mahasiswa;
6. Seluruh Dosen Fakultas Farmasi Universitas Jember yang telah memberikan ilmu, bimbingan, saran dan kritik kepada penulis.
7. Bu Itus dan Mbak Titin selaku teknisi Laboratorium Farmasetika serta Bu Wayan dan Mbak Hani selaku teknisi Laboratorium Kimia Farmasi, atas saran-saran dan bantuannya selama penulis mengerjakan penelitian;

8. Orang tuaku tercinta, Bapak Soeharto dan Ibu suhartini. Terima kasih atas limpahan kasih sayang, perhatian serta ketulusan doa yang terus mengalir serta segala pengorbanan selama ini;
9. My sisters Dyah dan Rosi yang selalu menyemangatiku dan mendukungku;
10. Kakek, Nenek dan keluarga besarku, terima kasih atas doa dan bantuannya;
11. Teman-teman seperjuangan di lab Farmasetika Yely, Riris, Denok, yuni, siska Hanif, Riko, Mas Wibi, Deni, Santi, Endah, Zubed, Anggun, Zakiyah, Ale, Manda dan Mbak Niar atas bantuan dan dukungan semangatnya.
12. Teman-teman 2008 yang tidak dapat disebutkan satu per satu terima kasih atas persaudaraan, semangat, doa, dan kenangan indah yang tak terlupakan semasa kuliah
13. Guru-guruku terhormat mulai TK, SD, SMP, SMA hingga Perguruan Tinggi;

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. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi kita semua. Amin.

Jember,

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	ii
HALAMAN PERSEMBAHAN	iii
HALAMAN MOTTO	iv
HALAMAN PERNYATAAN	v
HALAMAN PEMBIMBINGAN	vi
HALAMAN PENGESAHAN	vii
RINGKASAN	ix
PRAKATA	xi
DAFTAR ISI	xiii
DAFTAR GAMBAR	xvi
DAFTAR TABEL	xvii
DAFTAR LAMPIRAN	xviii
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 Fisiologi Lambung	4
2.2 Sistem <i>Gastroretentive</i>	5
2.3 Sistem <i>Mucoadhesive</i>	7
2.4 Sistem Mengapung	8
2.5 Tinjauan Tentang Bahan Penelitian	9
2.5.1 Teofilin	9
2.5.2 Natrium karboksimetil selulosa	10
2.5.3 <i>Xanthan Gum</i>	11
2.6 Metode cetak langsung	12

2.7 Desain Faktorial	14
BAB 3. METODOLOGI PENELITIAN	16
3.1 Rancangan Penelitian	16
3.2 Alat dan Bahan Penelitian	16
3.2.1 Bahan Penelitian.....	16
3.2.2 Alat Penelitian	16
3.3 Tempat dan Waktu Penelitian	17
3.4 Prosedur Penelitian	18
3.4.1 Penentuan Dosis	18
3.4.2 Formula	18
3.4.3 Pembuatan Campuran Serbuk	20
3.4.4 Evaluasi Serbuk.....	20
3.4.5 Pencetakan Tablet	23
3.4.6 Evaluasi Tablet.....	23
3.4.7 Penentuan Formula Optimum	28
3.4.8 Analisis Kinetika Pelepasan Teofilin	29
BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN	31
4.1. Hasil Pembuatan campuran F1, F2, F3, F4	31
4.2 Hasil Evaluasi serbuk	31
4.2.1 Hasil penentuan sifat alir dan sudut diam serbuk	31
4.2.2. Hasil uji homogenitas teofilin dalam serbuk	32
4.3 Evaluasi Tablet	34
4.3.1. Hasil Evaluasi Keseragaman Bobot Tablet	34
4.3.2. Hasil Evaluasi Kerapuhan Tablet	34
4.3.4. Hasil Evaluasi Kemampuan Mengapung	35
4.3.5. Hasil Evaluasi Kemampuan Mengembang	36
4.3.6. Hasil Evaluasi Kemampuan Lekat Mukosa (<i>mucoadhesive</i>)	39
4.3.7. Hasil Pengujian Pelepasan Teofilin	
a. Hasil Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Teofilin	

Dalam Larutan Medium Disolusi.....	39
b. Hasil Pembuatan Kurva Baku Teofilin Dalam Pelarut	
Dapar HCL 1,2.....	40
c. Hasil Uji Disolusi.....	40
4.3.8. Hasil Perhitungan DE	41
4.3.9 Hasil Analisis Kinetika Pelepasan Teofilin	42
4.3.10 Hasil Analisis Desain Faktorial Dan Penentuan Area Optimum....	44
BAB 5. PENUTUP	52
5.1 Kesimpulan	52
5.2 Saran	52
DAFTAR PUSTAKA	53
DAFTAR SINGKATAN DAN LAMBANG	56
LAMPIRAN	59

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
2.1 Representasi Skematik Sederhana Dari Pola Motilitas <i>Interdigestive</i>	5
2.2 Mekanisme Pengikatan Melalui Interpenetrasi Antara <i>Mucoadhesive</i> Dengan Polimer Mukus	8
2.3 Struktur Teofilin.....	10
2.4 Struktur CMC Na	11
2.5 Struktur Xanthan gum	12
3.1 Skema langkah kerja	17
4.1 Grafik Hasil Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Teofilin Dengan Pelarut Etanol 96%.....	32
4.2 Grafik Penetapan Kurva Baku Teofilin Dalam Etanol 96%.....	33
4.3 Profil Kemampuan Mengembang Sediaan.....	37
4.4 Grafik Hasil Penentuan Panjang Gelombang Maksimal Teofilin Dalam Dapar HCL pH 1,2.....	39
4.4 Kurva Baku Teofilin Dalam Pelarut Dapar HCl pH 1,2.....	40
4.5 Profil pelepasan teofilin dari tablet matrik dalam media dapar klorida pH 1,2.....	41
4.9 <i>Contour Plot Floating Lag Time</i>	47
4.10 <i>Contour Plot Floating Duration Time</i>	48
4.11 Gambar <i>Contour Plot</i> Kekuatan Lekat Mukosa	49
4.15 Gambar <i>Contour Plot</i> Dari Respon DE ₆₀₀	50
4.17 <i>Overlay Plot</i> Daerah Optimum.....	51

DAFTAR TABEL

	Halaman
3.1 Set Standar Percobaan	17
3.2 Rancangan Percobaan Berdasarkan <i>Desain Faktorial</i>	19
3.3 Susunan Formula	20
3.4 Hubungan Antara Sudut Diam Dan Sifat Alir Campuran Serbuk ...	21
3.5 Hubungan Antara Kecepatan Alir Dan Sifat Alir Serbuk	21
4.1 Hasil Pengujian Sifat Alir	31
4.2 Hasil Penetapan Teofilin Dalam Campuran Serbuk	33
4.5 Hasil Pemeriksaan Kerapuhan Tablet	34
4.6 Hasil Penetapan Keseragaman Bobot Dari Masing-Masing Formul...	34
4.7 Hasil Evaluasi Kemampuan Mengapung Dan <i>Duration Time</i> Dari Masing-masing Formula	35
4.8 Hasil Evaluasi Kemampuan Mengembang Tiap Formula	36
4.9 Hasil Evaluasi Kekuatan <i>Mucoadhesive</i>	38
4.10 Hasil Respon Dalam Analisis <i>Desain Faktorial</i>	41
4.11 Hasil Analisis Kinetika Pelepasan Teofilin	42
4.12 Hasil Analisi <i>Desain Faktorial</i> dan Penentuan Area Optimum.....	45

DAFTAR LAMPIRAN

A. Sertifikat Bahan	59
A.1. Sertifikat bahan aktif Teofilin	59
B. Hasil Evaluasi Serbuk	60
B.1. Hasil pembuatan Campuran serbuk F1, F2, F3 dan F4.....	60
B.2. Tabulasi hasil Uji Homogenitas Campuran serbuk.....	61
B.3. Contoh perhitungan kadar Teofilin dalam campuran serbuk.....	61
C. Hasil Evaluasi Tablet	62
C.1. Tabulasi hasil pengujian keseragaman bobot tablet.....	62
C.2. Tabulasi hasil evaluasi kerapuhan tablet	63
D. Hasil Evaluasi Kemampuan Mengapung (Floating)	63
D.1. Tabulasi hasil pengujian floating lag time	63
D.2. Tabulasi hasil pengujian floating duration time	64
E. Hasil Evaluasi Kemampuan Mengembang	64
E.1 Tabulasi hasil pengujian kemampuan mengembang.....	64
E.2 Tabulasi pengembangan tablet tiap jam selama 10 jam.....	64
F. Tabulasi hasil uji pelepasan teofilin dari tablet matrik	66
G. Tabulasi hasil pengujian kemampuan lekat mukosa	66
H. Tabulasi hasil pengukuran serapan larutan teofilin dalam Larutan dapar	66
I. Pelepasan teofilin	67
I.1 Tabulasi hasil persen pelepasan teofilin.....	67
I.2 Tabulasi hasil perhitungan DE_{600} tiap formula.....	67
I.3 Contoh perhitungan persen pelepasan.....	68
J. Hasil pengujian dengan <i>software Design Expert 8.0.2</i>	71
J.1 Hasil uji anova <i>floating lag time</i>	71
J.2 Hasil uji efek faktor terhadap <i>floating lag time</i>	72
J.3 Hasil uji efek faktor <i>floating duration time</i>	73

J.4 Hasil uji <i>mucoadhesive</i>	76
J.5 Hasil uji efek faktor terhadap <i>mucoadhesive</i>	77
J.6 Hasil uji efek faktor terhadap DE_{600}	78
K. Hasil point prediction	80
L. Dokumentasi	81
L.1 Foto uji kemampuan lekat mukosa.....	81
L.2 Foto serbuk dan tablet	82