

**LAPORAN PENELITIAN  
DOSEN MUDA**



**FORMULASI SEDIAAN TABLET Matrik *SUSTAINED RELEASE* TEofilin:  
STUDI OPTIMASI PENGARUH TEKANAN KOMPRESI DAN Matrik  
ETILSELULOSA DAN HPMC DENGAN  
MODEL *FACTORIAL DESIGN***

Oleh:  
**Suprpto, S.Si., Apt.**  
**Gunawan Setiyadi, S.Si., Apt.**

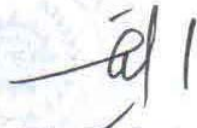
**DIBIYAI OLEH KOORDINASI PERGURUAN TINGGI SWASTA  
WILAYAH VI SEMARANG SESUAI DENGAN SURAT PERJANJIAN  
PELAKSANAAN DOSEN MUDA DAN KAJIAN WANITA  
NOMOR: 019/O06.2/PP/KT/2009, TERTANGGAL 16 MARET 2009**

**FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SURAKARTA  
OKTOBER 2009**


**HALAMAN PENGESAHAN  
LAPORAN HASIL PENELITIAN DOSEN MUDA**

1. Judul Penelitian : Formulasi Sediaan Tablet Matrik *Sustained Release* Teofilin: Studi Optimasi Pengaruh Tekanan Kompresi dan Matrik Etilselulosa dan HPMC dengan Model *Factorial Design*
2. Bidang Ilmu penelitian : MIPA/ Kesehatan
3. Ketua peneliti :
  - Nama lengkap : Suprpto
  - Jenis kelamin : L/P
  - NIK : 869
  - Pangkat/Golongan : III a
  - Jabatan : Asisten ahli
  - Fakultas/ Jurusan : Farmasi
4. Jumlah Tim Peneliti : 1
5. Lokasi Penelitian : Fakultas Farmasi UMS
6. Bila penelitian ini merupakan kerjasama kelembagaan
  - Nama instansi : -
  - Alamat : -
7. Waktu penelitian : 8 (delapan) bulan
8. Biaya : Rp. 8.500.000,00 (delapan juta lima ratus rupiah)

Mengetahui,  
Dekan Fakultas Farmasi UMS

  
Dra. Nurul Muthmainah, M.Si, Apt.  
NIK. 831

Surakarta, 16 Oktober 2009  
Ketua Peneliti

  
Suprpto, S.Si, Apt  
NIK. 869

Menyetujui  
Ketua Lembaga Penelitian dan Pengabdian pada Masyarakat

  
Dr. Harun Joko Prayitno, M.Hum  
NIP. 132 049 998

## INTISARI

Teofilin memiliki waktu paruh yang relatif pendek sekitar 6-12 jam dan indeks terapeutik yang sempit yaitu 10-12 µg/ml. Formulasi teofilin dalam sediaan tablet lepas lambat diharapkan dapat menghasilkan konsentrasi teofilin dalam darah yang lebih seragam dan kadar puncak yang tidak fluktuatif. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh tekanan kompresi dan kombinasi matrik HPMC, dan EC terhadap sifat fisik tablet teofilin dan profil pelepasan teofilin serta mendapatkan formula yang optimum dengan optimasi factorial design.

Pembuatan formulasi tablet lepas lambat teofilin dilakukan dengan metode granulasi basah yaitu dengan desain optimasi dengan tekanan kompresi, HPMC dan EC level bawah berturut-turut 5 kg, 20 mg dan 20 mg dan level atas berturut-turut 15 kg, 180 mg dan 180 mg. Granul diuji sifat fisik meliputi: distribusi ukuran partikel, waktu alir dan sudut diam. Sedangkan tablet diuji sifat-sifatnya meliputi: keseragaman bobot, kekerasan, kerapuhan, waktu hancur, keseragaman kandungan, dan disolusi. Data-data hasil penelitian diolah dan dianalisis dengan optimasi factorial design.

Kombinasi tekanan kompresi dengan matrik HPMC dan EC dapat mempengaruhi sifat fisik tablet dan pola pelepasan teofilin. Kombinasi ketiganya memberikan interaksi pada masing-masing respon uji. Formula optimum sediaan tablet matrik *sustained release* teofilin berupa area wilayah yang cukup luas, sebagai contoh pada tekanan kompresi 10 kg, EC 100 mg dan HPMC 100 mg menghasilkan prediksi respon fluiditas, sudut diam, keseragaman bobot (CV), kekerasan, kerapuhan, keseragaman kandungan, kecepatan pelepasan dan harga DE berturut-turut 8,23 dt; 34,25°; 1,15%; 10,43 kg; 0,60 %; 272,39 mg; 33,10 mg/dt dan 32,12 %. Formula 5 merupakan formula yang memenuhi semua persyaratan sifat fisik tablet dan yang menghasilkan kecepatan pelepasan mendekati teori dan pola pelepasan teofilin yang mendekati orde nol.

Kata kunci : Teofilin, hidroksipropil metil selulosa, etil selulosa, tekanan kompresi, factorial design

## ABSTRACT

Teophylline has short half-life and narrow therapeutic index, i.e. 6-12 hour and 10-12  $\mu\text{g/ml}$  respectively. Formulation of teophyllin into sustained-release dosage form is expected to render constant, non-fluctuating concentration of teophyllin in the blood. This study was aimed to find out the influence of compression pressure and matrix combination of HPMC and EC to the physical properties and dissolution profile of teophyllin tablet and to obtain the optimum formula by using factorial design.

The sustained release tablets of teophyllin were made by wet granulation method. Optimization of the formula was carried out by factorial design, in which the low level of compression pressure and the amount of HPMC and EC at 5 kg, 20 mg, and 20 mg respectively, and their high level at 15 kg, 180 mg, and 180 mg. The granules were tested for their size distribution, flow time, and angle of repose, while the tablets were tested for their weight uniformity, hardness, friability, disintegration time, content uniformity and dissolution. The data were analyzed factorial design.

The combination between the compression pressure with the HPMC and EC matrix can influence the physical properties of the tablet and the release profile of teophylline. The combination of the three factors showed interaction on all of the responses. The optimum formula of sustained-release tablet matrix of teophyllin was a broad area. One example of combination included in this area was 10 kg compression, 100 mg EC and 100 mg HPMC, which prediction responses of granule fluidity and angle of repose, tablet weight uniformity (CV), hardness, friability, content uniformity, release rate and dissolution efficiency ( $DE_{360}$ ) of 8,23 second;  $34,25^\circ$ ; 1,15%; 10,43 kg; 0,60 %; 272,39 mg; 33,10 mg/sec and 32,12 % respectively. Formula 5 was the one fulfilling all tablet physical properties requirements and rendering release rate close to the theory as well as teophylline release which follow zero order kinetics.

Key words : Teophylline, hydroxypropyl methyl cellulose, ethyl cellulose, compression, factorial design

## KATA PENGANTAR

Puji syukur dipanjatkan kepada Allah SWT sehingga dengan berkat dan rahmat dari-Nya laporan penelitian ini dapat diselesaikan.

Penelitian dan tesis dengan judul ” Formulasi Sediaan Tablet Matrik *Sustained Release* Teofilin: Studi Optimasi Pengaruh Tekanan Kompresi dan Matrik Etilselulosa, HPMC Dan Xanthan Gum Dengan Model *Factorial Design*” ini dilakukan untuk mengetahui pengaruh tekanan kompresi dan jenis matrik yang digunakan (EC dan HPMC) serta interaksinya terhadap sifat fisik tablet matrik *sustained release* teofilin dan pola pelepasannya. Juga, untuk mendapatkan formula sediaan tablet matrik *sustained release* teofilin yang optimum pada tekanan kompresi serta perbandingan EC dan HPMC tertentu yang menghasilkan pola pelepasan teofilin yang mendekati orde nol dengan pendekatan model optimasi desain faktorial.

Pada kesempatan ini disampaikan ucapan terimakasih kepada Direktorat Jenderal Pendidikan Tinggi Departemen Pendidikan Nasional yang telah mendanai penelitian ini melalui program penelitian Dosen Muda. Ucapan terimakasih juga disampaikan kepada Ibu Dra. Nurul Muthmainah, M.Si, Apt., selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta yang telah memberikan ijin untuk melaksanakan penelitian ini, staf dan karyawan Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta atas bantuan dan kerjasamanya, serta semua pihak yang telah membantu terselesaikannya penelitian ini.

Semoga penelitian ini dapat bermanfaat dalam pengembangan ilmu pengetahuan di bidang teknologi farmasi khususnya untuk sediaan tablet lepas lambat (*sustained release*) untuk pengobatan asma.

Surakarta, Oktober 2009

Penulis

## DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN .....	ii
INTISARI.....	iii
ABSTRACT .....	iv
KATA PENGANTAR .....	v
DAFTAR ISI .....	vi
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR GAMBAR.....	xiii
DAFTAR LAMPIRAN .....	xiv
BAB I. PENDAHULUAN.....	1
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA.....	3
A. Sediaan Lepas lambat .....	3
B. Formulasi sediaan lepas lambat.....	3
C. Matrik Kolid hidrofilik .....	3
D. Disolusi .....	4
E. Opimasi model Factorial Design .....	11
F. Monografi bahan penelitian .....	12
1. Teofilin .....	12
2. Etil selulosa.....	13
3. Hidroksi profil metil selulosa .....	14
G. Hipotesis .....	14
BAB III. TUJUAN DAN MANFAAT PENELITIAN .....	15

1. Tujuan .....	15
2. Manfaat Penelitian .....	15
BAB IV. METODE PENELITIAN .....	16
A. Jenis Penelitian.....	16
B. Variable Penelitian .....	16
C. Bahan dan Alat penelitian .....	16
D. Jalan Penelitian .....	17
1. Penentuan Formula Tablet Lepas Lambat Teofilin .....	17
2. Pembuatan Granul.....	17
a. Pencampuran granul .....	17
b. Uji sifat alr granul .....	18
3. Penabletan dan Evaluasi Sifat Tablet .....	18
a. Pembuatan Tablet .....	18
b. Evaluasi sifat fisik tablet .....	19
c. Disolusi tablet .....	19
E. Cara Analisis Hasil .....	21
BAB III. HASIL DAN PEMBAHASAN .....	23
A. Hasil Pemeriksaan Sifat Fisik Granul .....	23
1. Distribusi ukuran partikel.....	23
2. Waktu alir Granul .....	26
3. Sudut Diam granul .....	27
B. Hasil Pemeriksaan Sifat Fisik Tablet Teofilin .....	29
1. Keseragaman Bobot Tablet .....	29
2. Kekerasan Tablet .....	30
3. Kerapuhan Tablet.....	32

4. Data waktu hancur tablet .....	33
C. Hasil Pembuatan kurava Baku teofilin .....	34
D. Hasil Pemeriksaan Keseragaman Kandungan Tablet .....	35
E. Hasil Disolusi Tablet Teofilin.....	36
1. Profil, mekanisme dan kinetika pelepasan teofili .....	36
2. Kecepatn pelepasan Teofilin dari matrik .....	38
3. <i>Dissolution Efficiency</i> (DE).....	40
F. Hasil Perhitungan Optimasi factorial Design .....	42
BAB IV KESIMPULAN DAN SARAN .....	44
A. Kesimpulan .....	44
B. Saran.....	44
DAFTAR PUSTAKA .....	45
<b>LAMPIRAN</b>	



## DAFTAR TABEL

Tabel		Halaman
1	Mekanisme transport obat dalam hidrogel .....	10
2	Proporsi penelitian tiga faktor dan dua level .....	12
3	Penentuan Umum Kombinasi Dua Level Dan Tiga Faktor .....	17
4	Formula tablet matriks <i>sustained release</i> teofilin dengan matrik EC dan HPMC dengan perbedaan tekanan kompresi .....	17
5	Hasil pemeriksaan waktu hancur tablet lepas lambat teofilin .....	34
6	Data persamaan kurva kadar teofilin terdisolusi (%) dan harga linieritasnya terhadap waktu dan akar waktu.....	37
7	Data persamaan kurva kadar teofilin terdisolusi (mg) dan kecepatan pelepasan terhadap waktu .....	39
8	Hasil prediksi optimasi formula sediaan lepas lambat teofilin .....	43

## DAFTAR GAMBAR

Gambar		Halaman
1	Profil kadar obat vs waktu yang menunjukkan perbedaan antara pelepasan terkontrol orde nol ( <i>zero-order release</i> ), pelepasan lambat orde satu ( <i>sustained release</i> ) dan pelepasan dari sediaan tablet atau kapsul konvensional ( <i>immediate release</i> ) .....	4
2	Disolusi obat dari suatu padatan matriks (Martin, dkk., 1993) .....	7
3	Struktur Molekul Teofilin, Teofilin Monohidrat $C_7H_8N_4O_2 \cdot H_2O$ , BM 198,18 dan Anhidrat, BM 180,17 (Anonim, 1995) .....	12
4	Struktur molekul etilselulosa (Rowe, dkk, 2006) .....	13
5	Struktur HPMC (Rowe, dkk, 2006) .....	14
6	Histogram distribusi ukuran partikel (%) terhadap no ayakan (mesh) .....	25
7	Histogram waktu alir granul (detik) pada masing-masing formula .....	26
8	Contour plot hubungan antara HPMC dan EC terhadap waktu alir granul (dt) .....	27
9	Histogram sudut diam granul ( $\alpha$ ) pada masing-masing formula ...	28
10	Contour plot hubungan antara HPMC dan EC terhadap sudut diam (derajat) .....	28
11	Histogram keseragaman bobot tablet dalam CV (%) pada masing-masing formula .....	29
12	Contour plot pengaruh matrik HPMC dan EC pada tekanan kompresi 10 kg terhadap keseragaman bobot tablet (CV%) .....	30
13	Histogram kekerasan tablet (kg) pada masing-masing formula ....	31
14	Contour plot pengaruh matrik HPMC dan EC pada tekanan kompresi 10 kg terhadap kekerasan tablet .....	31
15	Histogram kerapuhan tablet (%) pada masing-masing formula ....	32
16	Contour plot pengaruh matrik HPMC dan EC pada tekanan kompresi 10 kg terhadap kerapuhan tablet .....	33

17	Kurva baku kadar teofilin (mg%) terhadap absorbansi .....	34
18	Contour plot pengaruh matrik HPMC dan EC pada tekanan kompresi 10 kg terhadap keseragaman kandungan tablet .....	35
19	Kurva kadar teofilin terdissolusi (%) terhadap waktu (menit) .....	36
20	Kurva kadar teofilin terdissolusi (%) terhadap akar waktu (menit)	37
21	Kurva pelepasan kadar teofilin terdissolusi (mg) terhadap akar waktu (menit) .....	38
22	Contour plot hubungan matrik HPMC dan EC pada tekanankompresi 5 kg terhadap kecepatan pelepasan teofilin .....	40
23	Histogram harga disolusi efisiensi (DE) <sub>360</sub> % teofilin pada masing-masing formula .....	41
24	Contour plot hubungan HPMC dan EC pada tekanan kompresi 10 kg terhadap kecepatan pelepasan teofilin .....	41
25	Contour plot hubungan HPMC, EC pada tekanan kompresi 5 kg terhadap prediksi nilai-nilai optimum masing-masing respon .....	42
26	Contour plot formula optimum dari berbagai kombinasi HPMC, EC pada tekanan kompresi 5 kg .....	43