

**FORMULA TABLET LEPAS LAMBAT TEOFILIN
MENGUNAKAN KOMBINASI HPMC K4M DAN
AMILUM KULIT PISANG AGUNG SEBAGAI
MATRIKS TABLET**



NANY AUREA

2443015029

PROGRAM STUDI S1

FAKULTAS FARMASI

UNIVERSITAS KATOLIK WIDYA MANDALA SURABAYA

2020

**FORMULA TABLET LEPAS LAMBAT TEOFILIN
MENGUNAKAN KOMBINASI HPMC K4M DAN AMILUM
KULIT PISANG AGUNG SEBAGAI MATRIKS TABLET**

SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi persyaratan memperoleh gelar
Sarjana Farmasi Program Studi Strata 1 di Fakultas Farmasi Universitas
Katolik Widya Mandala Surabaya

OLEH :

NANY AUREA

2443015029

Telah disetujui pada tanggal 19 Agustus 2020 dan dinyatakan LULUS

Pembimbing I,



Dr. Lanne Hadisoewignyo, M.Si., Apt.
NIK. 241.01.0501

Pembimbing II,



Henry Kurnia S., Si., M. Si., Apt.
NIK. 241.97.0283

Mengetahui,

Ketua Penguji



(Dr. R.M. Wuryanto Hadinugroho, M.Sc., Apt.)
NIK. 241.10.0750

LEMBAR PERSETUJUAN

PUBLIKASI KARYA ILMIAH

Demi perkembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui skripsi/karya ilmiah saya, dengan judul: **Formula Tablet Lepas Lambat Teofilin menggunakan Kombinasi HPMC K4M dan Amilum Kulit Pisang Agung sebagai Matriks Tablet** untuk dipublikasikan atau ditampilkan di internet atau media lain yaitu *Digital Library* Perpustakaan Unika Widya Mandala Surabaya untuk kepentingan akademik sebatas sesuai dengan Undang-Undang Hak Cipta.

Demikian pernyataan persetujuan publikasi karya ilmiah ini saya buat dengan sebenarnya.

Surabaya, 19 Agustus 2020



Nany Aurea
2443015029

LEMBAR PERNYATAAN KARYA ILMIAH NON-PLAGIARISME

Saya menyatakan dengan sesungguhnya bahwa hasil tugas akhir ini
adalah benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri.
Apabila dikemudian hari diketahui bahwa skripsi ini
merupakan hasil plagiarisme, maka saya bersedia
menerima sanksi berupa pembatalan
kelulusan dan atau pencabutan
gelar yang saya peroleh.

Surabaya, 19 Agustus 2020



Nany Aurea
2443015029

ABSTRAK

FORMULA TABLET LEPAS LAMBAT TEOFILIN MENGUNAKAN KOMBINASI HPMC K4M DAN AMILUM KULIT PISANG AGUNG SEBAGAI MATRIKS TABLET

NANY AUREA
2443015029

Penelitian tentang “Formula Tablet Lepas Lambat Teofilin menggunakan Kombinasi HPMC K4M dan Amilum Kulit Pisang Agung sebagai Matriks Tablet” telah dilakukan. HPMC banyak digunakan sebagai polimer pada sediaan lepas lambat karena HPMC tidak hanya menarik lebih banyak partikel air untuk meningkatkan kelarutan suatu zat aktif, tetapi juga berfungsi sebagai *gelling agent* untuk mengontrol pelepasan suatu zat aktif. Amilum kulit pisang agung mempunyai sifat serbuk berwarna putih agak coklat, tidak berasa, tidak berbau. Amilum kulit pisang agung cocok digunakan sebagai agen kontrol pelepasan suatu zat aktif karena mengandung $60,43 \pm 1,65\%$ amilopektin (yang tidak larut air) dan $39,57 \pm 1,65\%$ amilosa (yang larut dalam air). Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh dari konsentrasi HPMC K4M dan konsentrasi amilum kulit pisang agung pada pelepasan teofilin, maka dari itu percobaan dilakukan dengan 4 macam formula sesuai dengan metode desain faktorial, dimana formula menggunakan 2 faktor pada agen pengontrol pelepasan yaitu HPMC K4M dengan level terendahnya (-1) adalah 5% dan level tertinggi (+1) adalah 10%, sedangkan amilum kulit pisang agung level terendahnya (-1) adalah 5% dan level tertinggi (+1) adalah 10%. Formula yang terpilih untuk rancangan optimum menggunakan konsentrasi HPMC K4M sebanyak 8,58% dan konsentrasi amilum kulit pisang agung sebanyak 7,65%. Formula tersebut akan memberikan prediksi respon sebagai berikut: kekerasan sebesar 10,07 Kp; kerapuhan sebesar 0,27%; dan konstanta laju disolusi sebesar 0,0760% per menit.

Kata Kunci: Tablet lepas lambat, HPMC K4M, amilum kulit pisang agung, agen kontrol pelepasan, formula.

ABSTRACT

FORMULATION OF MODIFIED RELEASE THEOPHYLLINE TABLET USING COMBINATION OF HPMC K4M AND AGUNG BANANA PEEL STARCH AS TABLET MATRIX

**NANY AUREA
2443015029**

Research on "Formulation of Modified Release Theophylline Tablet using Combination of HPMC K4M and Agung Banana Peel Starch as Tablet Matrix" has been done. HPMC is widely used as a polymer in modified release preparations because HPMC can't only attracts more water particles to increase the solubility of an active substance, but also have function as a gelling agent to control the release of an active substance. Agung banana peel starch has white brownish, tasteless, odorless. Agung banana peel starch is suitable for controlling the release of an active substance because it contains $60.43 \pm 1.65\%$ amylopectin (water insoluble) and $39.57 \pm 1.65\%$ amylose (water soluble). This study's aim to determine the effect of the HPMC K4M concentration and agung banana peel starch concentration on theophylline release, therefore the experiment was conducted with 4 different formulas according to the factorial design method, where the formula uses 2 factors in the controlled release agent namely HPMC K4M with level the lowest level (-1) is 5% and the highest level (+1) is 10%, while the starch of agung the banana peel is the lowest level (-1) is 5% and the highest level (+1) is 10%. The chosen formula from the optimum design used HPMC K4M concentration as much as 8.58% and agung banana peel starch concentration as much as 7.65%. The formula will provide the following response predictions: hardness 10.07 Kp; fragility 0.27%; and constant dissolution rate 0.0760% per minute.

Keywords: Modified release, HPMC K4M, agung banana peel starch, controlled release agent, formula.

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa yang telah memberikan rahmat dan karunianya, sehingga skripsi dengan judul Formula Tablet Lepas Lambat Teofilin menggunakan Kombinasi HPMC K4M dan Amilum Kulit Pisang Agung sebagai Matriks Tablet dapat terselesaikan. Penyusunan skripsi ini dimaksudkan untuk memenuhi persyaratan untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.

Penulis mengucapkan terima kasih kepada pihak-pihak yang telah membantu selama proses pembuatan naskah skripsi ini:

1. Tuhan Yang Maha Esa atas berkat dan bimbingan kepada penulis sehingga naskah skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik.
2. Dr. Lannie Hadisoewigno, S.Si., M.Si., Apt. selaku Dosen Pembimbing I dan Henry Kurnia S., S.Si., M.Si., Apt. selaku Dosen Pembimbing II yang telah meluangkan banyak waktu dan tenaga dalam memberikan bimbingan, baik berupa saran, dukungan moral, dan petunjuk yang sangat berguna dari awal hingga terselesaikannya penyusunan skripsi ini.
3. Dr. R.M. Wuryanto Hadinugroho, M. Sc., Apt. dan Senny Y.E., S.Si., M.Si., Apt. selaku Dosen Penguji yang telah meluangkan banyak waktu untuk memberikan masukan dan saran demi perbaikan penyusunan naskah skripsi ini dari awal hingga akhir.
4. Drs. Kuncoro Foe, G. Dip. Sc., Ph. D., Apt., selaku Rektor Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya, atas kesempatan yang telah diberikan untuk menempuh pendidikan di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.
5. Sumi Wijaya, S.Si., Ph.D., Apt. selaku dekan dan Dr. F .V. Lanny Hartanti, S. Si., M. Si. selaku Ketua Program Studi Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya, yang telah menyediakan sarana dan prasarana yang dibutuhkan selama pengerjaan skripsi ini.
6. Pak Syamsul dan Pak Anggi selaku laboran Formulasi dan Teknologi Sediaan Solida dan Bu Evi selaku laboran Analisis Sediaan Farmasi yang telah bersedia meluangkan banyak waktu untuk membantu di laboratorium selama proses penelitian berlangsung.
7. Mama yang selalu mendukung secara penuh untuk memberikan motivasi kepada penulis hingga penulis mampu menyelesaikan skripsi ini.

8. Teman-teman seperjuangan (Monica, Mayo, Mark dan Andi) yang tidak henti-hentinya memberikan semangat, doa, dan bantuan dalam penyusunan skripsi ini.
9. Pihak-pihak lain yang telah membantu baik secara langsung maupun tidak langsung dalam pengerjaan skripsi ini yang tidak dapat penulis sebutkan satu per satu.

Dengan keterbatasan pengalaman, pengetahuan maupun pustaka yang ditinjau penulis menyadari kekurangan dalam penulisan naskah skripsi ini. Akhir kata penulis sangat mengharapkan kritik dan saran agar naskah skripsi ini dapat lebih disempurnakan

Surabaya, 19 Agustus 2020

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
ABSTRAK.....	i
<i>ABSTRACT</i>	ii
KATA PENGANTAR	iii
DAFTAR ISI	v
DAFTAR TABEL	ix
DAFTAR GAMBAR.....	xi
DAFTAR LAMPIRAN	xii
BAB I : PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.4 Hipotesis.....	4
1.5 Manfaat Penelitian.....	5
BAB II : TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 Tinjauan tentang Teofilin	6
2.2 Tinjauan tentang Metode Granulasi Basah.....	9
2.3 Tinjauan tentang Mutu Massa Tablet	10
2.3.1 Kelembapan Massa Tablet.....	10
2.3.2 Kecepatan Alir.....	10
2.3.3 Densitas	12
2.4 Tinjauan tentang Mutu Fisik Tablet Lepas Lambat	13
2.4.1 Kekerasan Tablet	13
2.4.2 Kerapuhan Tablet	13
2.4.3 Keseragaman Sediaan.....	14
2.5 Tinjauan tentang Disolusi.....	15

	Halaman
2.6	Tinjauan tentang Bahan Tambahan 20
2.6.1	Laktosa Monohidrat..... 20
2.6.2	HPMC K4M 21
2.6.3	Amilum Kulit Pisang Agung 22
2.6.4	PVP K-30 24
2.6.5	Magnesium Stearat 25
2.6.6	Talk..... 26
2.7	Tinjauan tentang Metode Validasi dan Penetapan Kadar Teofilin dalam Tablet Lepas Lambat..... 26
2.7.1	Akurasi 26
2.7.2	Presisi 27
2.7.3	Linieritas..... 27
2.7.4	Selektivitas 28
2.7.5	Range..... 28
2.8	Tinjauan tentang Desain Faktorial..... 28
BAB III : METODOLOGI PENELITIAN 30	
3.1	Alat dan Bahan Penelitian 30
3.2	Metode Penelitian..... 30
3.2.1	Rancangan Penelitian 30
3.2.2	Perhitungan Dosis..... 31
3.2.3	Rancangan Formula Tablet Lepas Lambat Teofilin ... 33
3.3	Tahapan Penelitian 33
3.3.1	Pembuatan Tablet Lepas Lambat Teofilin..... 33
3.3.2	Uji Mutu Fisik Granul 34
3.3.3	Uji Mutu Fisik Tablet 35
3.3.4	Validasi Metode Penetapan Kadar..... 39

	Halaman
3.3.5 Penetapan Kadar Teoflin	40
3.3.6 Pembuatan Media Disolusi	41
3.3.7 Validasi Metode Disolusi	41
3.3.8 Uji Disolusi.....	43
3.4 Analisis Data	44
3.5 Hipotesis Statistik antar formula	44
BAB IV : HASIL DAN PEMBAHASAN	46
4.1 Hasil Uji Mutu Massa Tablet.....	46
4.2 Hasil Uji Mutu Fisik Tablet.....	47
4.2.1 Hasil Uji Keseragaman Sediaan Tablet Lepas Lambat Teofilin.....	47
4.2.2 Hasil Uji Kekerasan Tablet Lepas Lambat Teofilin ..	48
4.2.3 Hasil Uji Kerapuhan Tablet Lepas Lambat Teofilin...	49
4.3 Hasil Uji Validasi Penetapan Kadar Tablet Lepas Lambat Teofilin.....	50
4.3.1 Hasil Uji Selektivitas untuk Penetapan Kadar Tablet Lepas Lambat Teofilin.....	50
4.3.2 Hasil Uji Linieritas untuk Penetapan Kadar Tablet Lepas Lambat Teofilin.....	51
4.3.3 Hasil Uji Akurasi dan Presisi untuk Penetapan Kadar Tablet Lepas Lambat Teofilin.....	52
4.4 Hasil Uji Penetapan Kadar	54
4.5 Hasil Uji Validasi dengan Media Disolusi Tablet Lepas Lambat Teofilin.....	54
4.5.1 Hasil Uji Selektivitas dengan Media Disolusi Tablet Lepas Lambat Teofilin.....	54
4.5.2 Hasil Uji Linieritas dengan Media Disolusi Tablet Lepas Lambat Teofilin.....	56

	Halaman
4.5.3 Hasil Uji Akurasi dan Presisi dengan Media Disolusi Tablet Lepas Lambat Teofilin.....	57
4.6 Hasil Uji Disolusi	58
4.7 Hasil Uji Efisiensi Disolusi Tablet Lepas Lambat Teofilin.....	61
4.8 Hasil Analisis Data Optimasi	62
4.8.1 Kekerasan Tablet	62
4.8.2 Kerapuhan Tablet	63
4.8.3 Konstanta Laju Disolusi	65
4.8.4 Formula Optimum	66
BAB V : KESIMPULAN DAN SARAN	70
5.1 Kesimpulan.....	70
5.2 Saran.....	70
DAFTAR PUSTAKA	71
LAMPIRAN	75

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
2.1 Parameter untuk Mengetahui Baik atau Tidaknya Kecepatan Alir Massa Tablet.....	11
3.1 Formula Tablet Lepas Lambat Teofilin.....	33
3.2 Penggunaan Uji Keseragaman Kandungan dan Uji Keragaman Bobot untuk Sediaan.....	36
3.3 Cara Perhitungan dan Keterangan Perhitungan Nilai Penerimaan Keseragaman Sediaan.....	37
4.1 Hasil Uji Mutu Fisik Massa Tablet Lepas Lambat Teofilin	46
4.2 Hasil Uji Keseragaman Sediaan Tablet Lepas Lambat Teofilin..	48
4.3 Hasil Uji Kekerasan Tablet Lepas Lambat Teofilin	48
4.4 Hasil Uji Kerapuhan Tablet Lepas Lambat Teofilin	49
4.5 Hasil Pembacaan Serapan antara Teofilin dan Teofilin dengan Matriks Tablet.....	51
4.6 Hasil Uji Linieritas untuk Penetapan Kadar Tablet Lepas Lambat Teofilin.....	52
4.7 Hasil Uji Akurasi dan Presisi untuk Penetapan Kadar Tablet Lepas Lambat Teofilin.....	53
4.8 Hasil Uji Penetapan Kadar Teofilin dalam Tablet Lepas Lambat.....	54
4.9 Hasil Pembacaan Serapan antara Teofilin dan Teofilin dengan Matriks Tablet.....	56
4.10 Hasil Uji Linieritas Teofilin dalam Media Disolusi Dapar Fosfat 7,4.....	57
4.11 Hasil Uji Akurasi dan Presisi Teofilin dan Matriks Tablet dalam Media Disolusi Dapar Fosfat 7,4.....	58
4.12 Hasil Uji Rata-rata Persen Obat Lepas Teofilin dalam Tablet Lepas Lambat.....	59

Tabel		Halaman
4.13	Hasil Uji Konstanta Laju Disolusi Teofilin dalam Tablet Lepas Lambat.....	60
4.14	Hasil Uji Efisiensi Disolusi Tablet Lepas Lambat Teofilin.....	61
4.15	Hasil Prediksi berdasarkan <i>Superimposed Contour Plot</i> dari <i>Design Expert</i>	68

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2.1 Rumus Struktur Teofilin.....	6
2.2 Rumus Struktur Laktosa Monohidrat	21
2.3 Rumus Struktur HPMC	22
2.4 Rumus Struktur Amilosa	23
2.5 Rumus Struktur Amilopektin.....	23
2.6 Rumus Struktur Povidone.....	25
4.1 Spektrum Larutan Teofilin Murni dalam NaOH 0,1 N.....	50
4.2 Spektrum Larutan Teofilin dengan Matriks Tablet dalam NaOH 0,1 N	51
4.3 Spektrum Larutan Teofilin Murni dalam Dapar Fosfat pH 7,4 ...	55
4.4 Spektrum Larutan Teofilin dengan Matriks Tablet dalam Dapar Fosfat pH 7,4	55
4.5 <i>Contour Plot</i> Kekerasan Tablet Lepas Lambat Teofilin.....	63
4.6 <i>Contour Plot</i> Kerapuhan Tablet Lepas Lambat Teofilin	64
4.7 <i>Contour Plot</i> Konstanta Laju Disolusi Tablet Lepas Lambat Teofilin	66
4.8 <i>Superimposed Contour Plot</i> Tablet Lepas Lambat Teofilin	67

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
A Sertifikat Analisis Bahan Aktif (Teofilin)	74
B Sertifikat Analisis HPMC K4M	75
C Hasil Uji Mutu Fisik Granul.....	76
D Hasil Uji Keseragaman Sediaan Tablet Lepas Lambat Teofilin..	77
E Hasil Uji Kekerasan Tablet Lepas Lambat Teofilin	81
F Hasil Uji Kerapuhan Tablet Lepas Lambat Teofilin	82
G Hasil Uji Validasi Selektivitas Penetapan Kadar Tablet Lepas Lambat Teofilin	83
H Hasil Uji Validasi Akurasi-Presisi 80% Penetapan Kadar Tablet Lepas Lambat Teofilin	84
I Hasil Uji Validasi Akurasi-Presisi 100% Penetapan Kadar Tablet Lepas Lambat Teofilin	85
J Hasil Uji Validasi Akurasi-Presisi 120% Penetapan Kadar Tablet Lepas Lambat Teofilin	86
K Hasil Uji Penetapan Kadar Tablet Lepas Lambat Teofilin	87
L Hasil Uji Validasi Selektivitas Media Disolusi Tablet Lepas Lambat Teofilin	88
M Hasil Uji Validasi Akurasi-Presisi 3 % Media Disolusi Tablet Lepas Lambat Teofilin	89
N Hasil Uji Validasi Akurasi-Presisi 25 % Media Disolusi Tablet Lepas Lambat Teofilin	90
O Hasil Uji Validasi Akurasi-Presisi 45 % Media Disolusi Tablet Lepas Lambat Teofilin	91
P Hasil Uji Disolusi Tablet Lepas Lambat Teofilin.....	92
Q Hasil Uji Konstanta Laju Disolusi Tablet Lepas Lambat Teofilin.....	96
R Contoh Perhitungan.....	97
S Hasil Uji Statistik ANAVA SPSS Respon Kelembapan Granul .	101

Lampiran	Halaman
T	Hasil Uji Statistik ANAVA SPSS Respon <i>Hausner Ratio</i> 102
U	Hasil Uji Statistik ANAVA SPSS Respon <i>Carr's Index</i> 103
V	Hasil Uji Statistik ANAVA SPSS Respon Kekerasan Tablet 104
W	Hasil Uji Statistik ANAVA SPSS Respon Kerapuhan Tablet 105
X	Hasil Uji Statistik ANAVA SPSS Respon Keragaman Bobot 106
Y	Hasil Uji Statistik ANAVA SPSS Respon Penetapan Kadar Teofilin dalam Tablet Lepas Lambat..... 107
Z	Hasil Uji Statistik ANAVA SPSS Respon Konstanta Laju Disolusi..... 108
AA	Hasil Uji Statistik ANAVA SPSS Respon Efisiensi Disolusi 109
AB	Tabel T 110
AC	Tabel r 111
AD	Tabel F..... 112
AE	Hasil Uji Statistik ANAVA <i>Design Expert</i> Respon Kekerasan Tablet Lepas Lambat Teofilin 113
AF	Hasil Uji Statistik ANAVA <i>Design Expert</i> Respon Kerapuhan Tablet Lepas Lambat Teofilin 115
AG	Hasil Uji Statistik ANAVA <i>Design Expert</i> Respon Konstanta Laju Disolusi 117