

**OPTIMASI TABLET LEPAS LAMBAT IBUPROFEN DENGAN
KOMBINASI MATRIKS HPMC K4M DAN Na CMC SECARA
*SIMPLEX LATTICE DESIGN***



oleh :

**Cintia Novita Sari
14103036 A**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2013**

**OPTIMASI TABLET LEPAS LAMBAT IBUPROFEN DENGAN
KOMBINASI MATRIKS HPMC K4M DAN Na CMC SECARA
*SIMPLEX LATTICE DESIGN***

SKRIPSI

*Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai
derajat Sarjana Farmasi (S.Farm)
Program Studi Ilmu Farmasi pada Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi*

Oleh:

**Cintia Novita Sari
14103036 A**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2013**

PENGESAHAN SKRIPSI

Berjudul

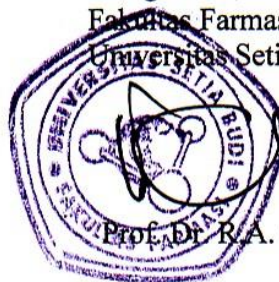
**OPTIMASI TABLET LEPAS LAMBAT IBUPROFEN DENGAN
KOMBINASI MATRIKS HPMC K4M DAN Na CMC SECARA
SIMPLEX LATTICE DESIGN**

Oleh

Cintia Novita Sari
14103036 A

Dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi
Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi
Pada tanggal : 22 jan 2013

Mengetahui,
Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi
Dekan,



Prof. Dr. R.A. Oetari, SU., MM, Apt.

Pembimbing,

Dien Riyani, M.Si., Apt.

Pembimbing Pendamping,

Endang Sri Rejeki, M.Si., Apt.

Penguji :

1. Ilham Kuncahyo, M.Sc., Apt.
2. Dra. Lina Susanti, M.Si.
3. Endang Sri Rejeki, M.Si., Apt.
4. Dien Riyani, M.Si., Apt.

1.

2.

3.

4.

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi dan sepanjang pengetahuan saya tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila skripsi ini merupakan jiplakan dari penelitian atau karya ilmiah atau skripsi orang lain, maka saya siap menerima sanksi baik secara akademis maupun hukum.

Surakarta, 22 Januari 2013

Cintia Novita Sari

KATA PENGANTAR

Syukur kepada Allah SWT atas berkat dan rahmat yang melimpah sehingga penulis dapat melaksanakan penelitian dan menyelesaikan skripsi yang berjudul OPTIMASI TABLET LEPAS LAMBAT IBUPROFEN DENGAN KOMBINASI MATRIKS HPMC K4M DAN Na CMC SECARA *SIMPLEX LATTICE DESIGN*.

Skripsi ini ditulis untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar Sarjana Farmasi (S.Farm) pada Fakultas Farmasi di Universitas Setia Budi.

Skripsi ini disusun dengan harapan dapat bermanfaat bagi pembaca dan dapat memberikan sumbangan pengetahuan di bidang farmasi.

Penulis menyadari skripsi ini jauh dari sempurna, sehingga banyak kekurangan-kekurangannya, hal ini mengingat terbatasnya pengetahuan dan kemampuan penulis. Pada kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya atas segala bantuan dan bimbingan yang diberikan mulai dari penelitian sampai dengan penyusunan skripsi ini, dengan kerendahan hati penulis mengucapkan banyak terima kasih kepada:

1. Ibu Prof. Dr. R.A. Oetari, SU., MM., Apt., selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi.
2. Ibu Dien Riyani, M.Si., Apt. selaku Dosen Pembimbing utama yang telah memberikan bantuan berupa bimbingan serta saran dalam menyelesaikan skripsi ini.

3. Ibu Endang Sri Rejeki, M.Si., Apt., selaku Dosen Pembimbing pendamping yang telah memberikan pengarahan, bimbingan serta petunjuk kepada penulis demi terselesainya penyusunan skripsi ini.
4. Bapak Ilham Kuncahyo, M.Sc., Apt., dan Dra. Ibu Lina Susanti, M.Si., yang telah banyak menyediakan waktu untuk menguji dan memberikan saran dan kritik demi kesempurnaan skripsi ini.
5. Bapak dan Ibu laboran Universitas Setia Budi, Mas Ari dan Mbak Yeni , pak asik dan semua kru Laboratorium 13 yang senantiasa menemani kami dalam praktikum.
6. Pihak PT. Konimex Pharm. Lab. yang telah memberikan bantuan bahan untuk skripsi ini.
7. Ibuku tercinta dan adikku yang luar biasa, terima kasih atas doanya sehingga saya dapat menyelesaikan skripsi ini dengan lancar
8. Suamiku tercinta yang selalu mendukung dan membantuku dengan sabar
9. Teman-teman seperjuanganyang serba tidak jelas di angkatan transfer tahun 2010.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari sempurna, karena itu penulis mengharap kritik dan saran. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi semua pihak, penulis, dan rekan-rekan mahasiswa Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta.

Surakarta, 22 Januari 2013

(Cintia Novita Sari)

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
HALAMAN PERNYATAAN	iii
KATA PENGANTAR	iv
DAFTAR ISI	vi
DAFTAR GAMBAR	ix
DAFTAR TABEL.....	x
DAFTAR LAMPIRAN	xi
INTISARI	xii
ABSTRACT	xiii
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Perumusan Masalah	3
C. Tujuan Penelitian	3
D. Kegunaan Penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
A. Tablet	5
1. Pengertian tablet.....	5
2. Sediaan lepas lambat.....	6
3. Metode formulasi sediaan lepas lambat.....	10
3. 1. Sistem matriks	10
3. 2. Penyalutan	10
3. 3. Pompa osmotik	11
3. 4. Sistem terkontrol membran/ <i>resevoir</i>	11
4. Bahan tambahan dalam tablet	11
4. 1. Bahan pengisi (<i>filler</i>).....	11

4. 2.	Bahan pengikat (<i>binder</i>)	12
4. 3.	Bahan penghancur (<i>disintegrant</i>)	12
4. 4.	Bahan pelicin (<i>lubricant</i>).....	12
5.	Matriks	13
5. 1.	Matriks tidak larut,inert	13
5. 2.	Matriks hidrofilik	13
5. 3.	Matriks tidak larut tetapi dapat terkikis.....	14
B.	Pemeriksaan tablet	14
1.	Pemeriksaan sifat fisik granul	14
1. 1.	Waktu alir	14
1. 2.	Sudut diam.....	14
1. 3.	Susut pengeringan.....	15
2.	Pemeriksaan kualitas tablet.....	15
2. 1.	Keseragaman bobot	15
2. 2.	Kekerasan tablet	16
2. 3.	Kerapuhan tablet.....	16
2. 4.	Waktu hancur	16
2. 5.	Dissolusi tablet	17
C.	Optimasi model <i>Simplex Lattice Design</i>	17
D.	Pemerian bahan dalam pembuatan tablet.....	18
1.	Ibuprofen	18
2.	Magnesium stearat	19
3.	HPMC K4M.....	19
4.	Natrium karboksimetilselulosa.....	20
5.	Talk	20
6.	Laktosa	21
E.	Landasan teori	21
F.	Hipotesis.....	22
BAB III	METODE PENELITIAN	23
A.	Populasi dan Sampel	23
B.	Variabel Penelitian	24
1.	Identifikasi variabel utama.....	23
2.	Klasifikasi variabel utama.....	23
C.	Bahan dan alat	24
1.	Bahan.....	24
2.	Alat.....	24
D.	Jalannya Penelitian	25
1.	Rancangan formula tablet lepas lambat ibuprofen berdasarkan metode <i>simplex lattice design</i>	25
2.	Pembuatan granul	26
3.	Uji sifat fisik granul.....	26
3.1	Uji waktu alir.....	26
4.	Pengempaan tablet	26
5.	Pemeriksaan sifat fisik tablet.....	26

5.1. Uji keseragaman bobot.....	26
5.2. Uji kekerasan.....	26
5.3. Uji kerapuhan.....	26
5.4. Uji waktu hancur.....	27
6. Disolusi Tablet.....	27
6.1. Pembuatan dapar fosfat pH 7.2.....	27
6.2. Uji disolusi tablet.....	27
7. Optimasi formula dengan <i>simplex lattice design</i>	28
8. Penentuan formula optimum.....	28
E. Analisa Hasil.....	29
F. Skema Penelitian.....	30
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN.....	31
A. Granul dan Tablet.....	31
1. Pembuatan granul.....	31
2. Hasil pemeriksaan sifat fisik granul.....	31
3. Hasil pemeriksaan sifat fisik tablet.....	32
3.1. Keseragaman bobot.....	32
3.2. Kekerasan tablet.....	33
3.3. Kerapuhan tablet.....	33
3.4. Waktu hancur.....	34
B. Disolusi tablet.....	35
1. Penentuan panjang gelombang maksimum.....	35
2. Penentuan kurva baku ibuprofen.....	35
3. Kecepatan disolusi dan kinetika tablet lepas lambat ibuprofen.....	36
3.1. Disolusi.....	36
3.2. Kinetika pelepasan.....	38
3.2.1. Kinetika pelepasan orde nol.....	38
3.2.2. Kinetika pelepasan orde satu.....	39
3.2.3. Kinetika pelepasan model Higuchi.....	39
4. Profil sifat fisik granul dan tablet.....	40
4.1. Kecepatan alir.....	41
4.2. Kekerasan.....	42
4.3. Disolusi.....	42
5. Penentuan formula optimum.....	43
6. Uji mutu fisik granul dan tablet formula optimum.....	44
7. Analisis kinetika pelepasan ibuprofen formula optimum ..	46
8. Analisis uji t.....	46
8.1. Kecepatan alir.....	46
8.2. Kekerasan.....	47

8.3. Disolusi	47
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	48
A. Kesimpulan	48
B. Saran	48
DAFTAR PUSTAKA	49
LAMPIRAN	52

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
1. Kurva hubungan antara kadar obat dalam darah / aktivitas obat terhadap waktu dari sediaan	7
2. Struktur kimia Ibuprofen	18
3. Struktur <i>Natrium Karboksimetilselulosa</i>	20
4. Skema Optimasi Formula ..	30
5. Grafik % pelepasan ibuprofen (mg) terhadap waktu ..	37
6. Kinetika pelepasan orde nol ..	38
7. Kinetika pelepasan orde satu ..	39
8. Kinetika pelepasan model Higuchi ..	39
9. Profil kecepatan alir ..	41
10. Profil kompaktibilitas ..	42
11. Profil disolusi ..	43

DAFTAR TABEL

	Halaman
1. Persyaratan penyimpangan bobot tablet.....	16
2. Formula tablet lepas lambat ibuprofen.....	25
3. Daftar jumlah NaOH untuk pembuatan dapar fosfat pH 7,2	27
4. Kecepatan alir granul	31
5. Keseragaman bobot	32
6. Kekerasan	33
7. Kerapuhan	34
8. Waktu hancur	34
9. Hasil penentuan kurva baku ibuprofen	36
10. Disolusi tablet ibuprofen	36
11. Persamaan regresi linier % terdisolusi tablet lepas lambat ibuprofen terhadap fungsi waktu	37
12. Analisis model pelepasan	40
13. Parameter titik kritis	40
14. Uji sifat fisik granul dan tablet formula optimum	44
15. Model pelepasan formula optimum	46
16. Kecepatan alir formula optimum	46
17. Kekerasan formula optimum	47
18. Disolusi formula optimum	47

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
1. Surat keterangan bantuan bahan	52
2. Sertifikat analisa ibuprofen	53
3. Sertifikat analisa ibuprofen	54
4. Perhitungan dosis ibuprofen dalam tablet lepas lambat	55
5. Pembuatan dapar fosfat pH 7,2	56
6. Penentuan panjang gelombang serapan maksimum dan kurva baku ibuprofen	57
7. Hasil pemeriksaan kecepatan alir	59
8. Hasil pemeriksaan keseragaman bobot dan perhitungan menurut persyaratan FI III	60
9. Hasil pemeriksaan kekerasan tablet	62
10. Hasil pemeriksaan kerapuhan tablet	63
11. Perhitungan kadar ibuprofen	64
12. Analisis pola pelepasan ibuprofen	81
13. Penentuan formula optimum	84
14. Uji sifat fisik granul dan tablet formula optimum	91
15. Analisis kinetika formula optimum	97
16. Analisis Statistik	100

INTISARI

SARI, C. N., 2013, OPTIMASI TABLET LEPAS LAMBAT IBUPROFEN DENGAN MATRIKS HPMC K4M DAN Na CMC SECARA *SIMPLEX LATTICE DESIGN*, SKRIPSI, FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS SETIA BUDI, SURAKARTA

Ibuprofen merupakan obat antiinflamasi nonsteroid yang sering digunakan untuk menghilangkan rasa nyeri. Ibuprofen mempunyai waktu paro yang pendek yaitu sekitar 2 jam jadi pasien harus sering mengkonsumsinya sehingga bisa menyebabkan resiko lupa meminum obat. Efek samping dari ibuprofen adalah menyebabkan gangguan saluran cerna, apabila digunakan secara berulang-ulang dapat meningkatkan resiko efek samping tersebut. Oleh karena itu, ibuprofen cocok dibuat dalam sediaan lepas lambat. Berdasarkan hal tersebut, dilakukan penelitian tentang pembuatan tablet lepas lambat ibuprofen menggunakan matriks HPMC K4M dan Na CMC.

Penelitian ini dibuat berdasarkan metode *simplex lattice design* (SLD) dengan dua komponen matriks yaitu HPMC K4M dan Na CMC. Penelitian ini dibuat dalam tiga formula antara lain: FI (100% HPMC K4M), FII (50% HPMC K4M : 50% Na CMC), FIII (100% Na CMC). Tablet dibuat secara granulasi basah. Granul dan tablet yang terbentuk lalu diuji mutu fisik. Parameter yang digunakan untuk persamaan SLD adalah kecepatan alir, kekerasan, disolusi. Kemudian dihitung respon dari masing-masing persamaan sehingga diperoleh respon total untuk menentukan formula optimum. Hasil teoritis dan percobaan formula optimum dianalisis menggunakan uji t.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa ibuprofen dapat dibuat sediaan lepas lambat, dan kombinasi matriks HPMC K4M dan Na CMC. Formula optimum yang dihasilkan dalam penelitian ini adalah 60% HPMC K4M : 40% Na CMC.

Kata kunci : Ibuprofen, lepas lambat, HPMC K4M, Na CMC

ABSTRACT

SARI, C. N., 2013, OPTIMIZATION OF SUSTAINED RELEASE IBUPROFEN TABLET USING HPMC K4M AND Na CMC MATRIX BY SIMPLEX LATTICE DESIGN, THESIS, FACULTY OF PHARMACY, SETIA BUDI UNIVERSITY, SURAKARTA

Ibuprofen is a nonsteroidal anti-inflammatory drugs which often used to relieve pain. Ibuprofen has a short half-life time about 2 hours so patients must often consume, so that it can lead to the risk of forgetting to take medicine. Side effect of ibuprofen is causing gastrointestinal disorders, so that when used repeatedly, it can increase the risk of side effects. Therefore, ibuprofen is a match made in a sustained-release preparation. Based on this, a study was conducted on the manufacture of sustained release ibuprofen tablet using HPMC K4M and Na CMC matrix.

This study was based on the simplex lattice design (SLD) method with two matrix components, namely HPMC K4M and Na CMC. The study was made in three formulas i.e. : FI (100% HPMC K4M), FII (50% HPMC K4M : 50% Na CMC), FIII (100% Na CMC). The tablets were made by wet granulation. The formed granules and tablets were tested their physical qualities. The parameters used for SLD equations were flow rate, hardness, dissolution. Then calculated the response of each equation so that the total response was obtained to determine the optimum formula. The results of theoretical and experimental, optimum formula were analyzed using t-test.

The results showed that ibuprofen could be made sustained release preparations, and the combination of HPMC K4M and Na CMC matrix. Optimum formula yielded in this study was 60% HPMC K4M : 40% Na CMC.

Keywords : Ibuprofen, sustained release, HPMC K4M, Na CMC

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Ibuprofen merupakan obat antiinflamasi non steroid (AINS) derivat asam propionat yang memiliki aksi farmakologi sebagai analgesik, antipiretik, dan antiinflamasi. Dosis ibuprofen yang digunakan untuk mengatasi reumatik adalah 0,4-1,8 g/hari. Absorpsi ibuprofen melalui lambung berlangsung cepat dan kadar maksimum dalam plasma dicapai setelah 1-2 jam. Waktu paruh ibuprofen dalam plasma sekitar 2 jam (Sumargo dan Hadisoewignyo 2011). Melihat waktu paruh ibuprofen yang pendek, maka ibuprofen perlu dikonsumsi 3-4 kali sehari agar kadarnya di dalam tubuh dapat dipertahankan. Bagi pasien dengan tingkat kesibukan yang tinggi atau pasien dengan usia lanjut, hal ini sering menyebabkan terjadinya faktor lupa meminum obat. Oleh karena itu, ibuprofen dapat diformulasikan dalam bentuk tablet lepas lambat, untuk mengurangi frekuensi penggunaan obat dan meningkatkan kepatuhan pasien sehingga efektivitas pengobatan dapat lebih tercapai (Sumargo dan Hadisoewignyo 2011).

Efek samping yang dimiliki ibuprofen adalah gangguan saluran cerna dimana efek samping ini dapat meningkat dengan penggunaan obat yang berulang kali (Hadisoewignyo dan Fudholi 2007). Bentuk sediaan lepas lambat (*sustained release*) atau lepas terkontrol (*controlled release*) dirasa lebih cocok dibandingkan bentuk sediaan konvensional.

Kebanyakan bentuk lepas lambat (*sustained release*) dirancang supaya

pemakaian satu unit dosis tunggal menyajikan pelepasan sejumlah obat segera setelah pemakaiannya, secara tepat menghasilkan efek terapeutik yang diinginkan secara berangsur-angsur dan terus menerus melepaskan sejumlah obat lainnya selama periode waktu yang diperpanjang biasanya 8 sampai 12 jam (Ansel *et al.* 2005). Tujuan utama dari sediaan lepas lambat adalah untuk mempertahankan kadar terapeutik obat dalam darah atau jaringan selama waktu yang diperpanjang. Keunggulan bentuk sediaan ini menghasilkan kadar obat dalam darah yang merata tanpa perlu mengulangi pemberian unit dosis (Artami 2011).

Polimer hidrofilik secara luas digunakan dalam formulasi bentuk sediaan lepas lambat (*modified-release*) peroral. Berbagai macam polimer sintetik turunan selulosa diantaranya: hidroksipofil metil selulose (HPMC), xanthan gum (XG), sodium-carboxymetil selulose (Na CMC), guar gum, dan chitosan; telah banyak digunakan dalam berbagai penelitian. Matrik hidrofilik akan mengembang (*swelling*) dan mengalami erosi, kedua proses ini akan mengontrol kecepatan pelepasan obat (Lupitaningrum 2010).

Tablet lepas lambat dalam penelitian ini dibuat dengan sistem matriks, menggunakan matriks hidrofilik. Beberapa keuntungan sistem matriks hidrofilik yaitu konsep pembuatan yang sederhana, bahan tambahan pada umumnya murah dan aman, dapat digunakan untuk bahan obat dengan dosis besar, tererosi, tidak terjadi *ghost matrix*, mudah dibuat dengan menggunakan peralatan yang ada, (Sumargono dan Hadisoewignyo 2011)

Dalam penelitian ini dilakukan optimasi dengan model *Simplex Lattice Design* dengan keuntungan model optimasi yang relatif sederhana dan rancangan

formula yang terarah. Nantinya diketahui pengaruh kombinasi matrik HPMC K4M dan Na CMC terhadap sifat fisik tablet lepas lambat serta didapat proporsi yang optimum pada formula tablet lepas lambat Ibuprofen.

B. Rumusan Masalah

Berdasar latar belakang tersebut di atas, maka dapat dirumuskan beberapa permasalahan sebagai berikut:

Pertama, bagaimanakah pengaruh kombinasi matrik HPMC K4M dan Na CMC terhadap sifat fisik tablet lepas lambat ibuprofen dan bagaimana pola pelepasannya?

Kedua, berapa kombinasi HPMC K4M dan Na CMC yang menghasilkan tablet lepas lambat ibuprofen dengan pola pelepasan dan sifat fisik yang optimum?

C. Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah:

Pertama, untuk mengetahui pengaruh kombinasi matrik HPMC K4M dan Na CMC terhadap sifat fisik tablet lepas lambat ibuprofen dan pola pelepasannya.

Kedua, untuk mendapatkan perbandingan kombinasi HPMC K4M dan Na CMC yang menghasilkan sediaan tablet lepas lambat ibuprofen dengan pola pelepasan yang sesuai dan sifat fisik yang optimum.

D. Kegunaan Penelitian

Hasil penelitian yang diperoleh diharapkan dapat memberikan sumbangan bagi perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi formulasi dalam bidang farmasi serta sebagai alternatif pembuatan sediaan lepas lambat ibuprofen menggunakan kombinasi matriks HPMC K4M dan Na CMC