

**OPTIMASI FORMULA TABLET *FLOATING* SALBUTAMOL SULFAT  
MENGUNAKAN HPMC K15M DAN KOMPONEN *EFFERVESCENT*  
DENGAN METODE *SIMPLEX LATTICE DESIGN***



**Diajukan oleh :**

**Lyndha Christiana**

**17113322 A**

**FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS SETIA BUDI  
SURAKARTA**

**2015**

**OPTIMASI FORMULA TABLET *FLOATING* SALBUTAMOL SULFAT  
MENGUNAKAN HPMC K15M DAN KOMPONEN *EFFERVESCENT*  
DENGAN METODE *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:**

**Lyndha Christiana**

**17113322 A**

**FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS SETIA BUDI  
SURAKARTA  
2015**

**PENGESAHAN SKRIPSI**

Dengan Judul :

**OPTIMASI FORMULA TABLET *FLOATING* SALBUTAMOL SULFAT  
MENGUNAKAN HPMC K15M DAN KOMPONEN *EFFERVESCENT*  
DENGAN METODE *SIMPLEX LATTICE DESIGN***

Oleh:

**Lyndha Christiana  
17113322 A**

Dipertahankan dihadapan panitia penguji skripsi  
Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi  
Pada tanggal : 9 Januari 2015

Mengetahui,  
Fakultas Farmasi  
Universitas Setia Budi  
Dekan,



**Prof. Dr. Oetari, SU., MM., M.Sc., Apt**

Pembimbing Utama

**Siti Aisyah, M.Sc., Apt.**

Pembimbing Pendamping

**Ilhan Kuncahyo, M.Sc., Apt**

Penguji :

1. Dra. Lina Susanti, M.Si.
2. Drs. Supriyadi, M.Si.
3. Ilham Kuncahyo, M.Sc., Apt.
4. Siti Aisyah, M.Sc., Apt.

1.....  
2.....  
3.....  
4.....

## **PERNYATAAN**

Saya menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar sarjana disuatu Perguruan Tinggi manapun, 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/karya ilmiah orang lain, maka saya siap menerima sanksi, baik secara akademis maupun hukum.

Surakarta, Januari 2014



(Lyndha Christiana)

## **MOTTO**

Bersukacitalah dalam pengharapan,

sabarlah dalam kesesakan,

dan bertekunlah dalam doa!

Roma 12:12

## KATA PENGANTAR

Puji syukur kehadiran Tuhan yang Maha Esa yang telah melimpahkan rahmat-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul ” **OPTIMASI FORMULA TABLET *FLOATING* SALBUTAMOL SULFAT MENGGUNAKAN HPMC K15M DAN KOMPONEN *EFFERVESCENT* DENGAN METODE *SIMPLEX LATTICE DESIGN*”**. Skripsi ini disusun sebagai salah satu syarat untuk mencapai derajat Sarjana Farmasi di Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta.

Penulis menyadari dalam penulisan skripsi ini tidak lepas dari bantuan berbagai pihak, untuk itu penulis menyampaikan terimakasih kepada :

1. Kementerian Pendidikan dan Kebudayaan Biro Perencanaan dan Kerjasama Luar Negeri yang telah memberikan Beasiswa Unggulan kepada penulis.
2. Winarso Suryolegowo, SH., M.Pd., selaku rektor Universitas Setia Budi.
3. Prof. Dr. R. A. Oetari, SU., MM., M.Sc., Apt. selaku dekan Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi, yang telah memberikan kesempatan dan fasilitas kepada penulis dalam pelaksanaan dari penulis skripsi ini.
4. Ibu Siti Aisiyah, M.Sc., Apt. dan Bapak Ilham Kunchahyo, M.Sc., Apt. selaku pembimbing yang senantiasa memberikan bimbingan, pengarahan, petunjuk, motivasi dan nasihat dalam proses pembuatan skripsi ini.
5. Ibu Dra. Lina Susanti, M.Si. dan Bapak Drs. Supriyadi, M.Si. selaku dosen penguji yang telah meluangkan waktu dan menyempurnakan skripsi penulis.

6. Segenap dosen, asisten dan staf Laboratorium Universitas Setia Budi yang telah memberikan bantuan selama praktek skripsi.
7. Kedua orang tuaku yang selalu memberikan dukungan, motivasi, dan semangat yang luar biasa sehingga penulis bisa menyelesaikan skripsi ini.
8. Syaiful Choiri, Heru Saputro, dan Nining Kurniasih yang telah memberikan bantuan selama penelitian.
9. Teman-teman FSTOA, FKK 1-3 2011, dan teman – teman Beasiswa Unggulan atas kerjasama, dukungan, dan doanya.
10. Semua pihak yang tidak disebutkan satu persatu yang selalu memberikan bantuan dalam menyelesaikan skripsi ini.

Penulis menyadari bantuan dari pihak–pihak terkait untuk menyelesaikan skripsi ini. Penulis juga menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kata sempurna, oleh karena itu penulis sangat mengharapkan kritik dan saran. Penulis berharap semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi masyarakat dan perkembangan ilmu pengetahuan khususnya di bidang Farmasi.

Surakarta, Januari 2015

Penulis

## DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL .....	i
HALAMAN PENGESAHAN .....	ii
HALAMAN PERNYATAAN .....	iii
HALAMAN MOTTO .....	iv
KATA PENGANTAR .....	v
DAFTAR ISI.....	vii
DAFTAR GAMBAR .....	x
DAFTAR TABEL.....	xi
DAFTAR LAMPIRAN .....	xii
INTISARI .....	xiii
<i>ABSTRACT</i> .....	xiv
BAB I PENDAHULUAN.....	1
A. Latar Belakang Masalah.....	1
B. Perumusan Masalah .....	3
C. Tujuan Penelitian .....	4
D. Kegunaan Penelitian .....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA .....	5
A. <i>Gastro Retentive Drug Delivery System</i> .....	5
1. Sistem mengembang ( <i>sweeling</i> ) .....	5
2. Sistem bioadhesif/mukoadhesif .....	6
3. Sistem mengapung ( <i>floating</i> ).....	6
B. <i>Floating System</i> .....	7
1. Sistem <i>effervescent</i> .....	7
2. Sistem non <i>effervescent</i> .....	8
C. Disolusi .....	9
D. Kinetika Pelepasan Obat .....	11
1. Kinetika orde nol.....	11
2. Kinetika orde satu .....	12
3. Model Higuchi .....	13
E. <i>Simplex Lattice Design</i> .....	13



F. Monografi Bahan .....	15
1. Salbutamol sulfat .....	15
2. HPMC (Methocel® K15M) .....	16
3. Natrium bikarbonat .....	17
4. Asam sitrat .....	17
5. Na-CMC.....	18
6. Polivinilpovidon (PVP) .....	19
7. Avicel pH 101 .....	19
8. Talkum .....	20
9. Magnesium stearat .....	20
G. Landasan Teori.....	21
H. Hipotesis .....	24
BAB III METODE PENELITIAN .....	25
A. Populasi dan Sampel.....	25
B. Variabel Penelitian.....	25
1. Identifikasi variabel utama.....	25
2. Klasifikasi variable utama.....	25
3. Definisi operasional variabel utama .....	26
C. Bahan dan Alat.....	27
1. Bahan .....	27
2. Alat.....	27
D. Jalannya Penelitian.....	27
1. Formula tablet .....	27
2. Pembuatan tablet dengan metode granulasi basah .....	28
3. Uji Mutu Fisik Granul .....	29
3.1 Uji kelembaban .....	29
3.2 Waktu alir .....	29
3.3 Sudut diam .....	29
4. Uji mutu fisik tablet .....	29
4.1 Penetapan kadar .....	29
4.2 Keseragaman bobot .....	30
4.3 Keseragaman sediaan .....	30
4.4 Kekerasan tablet .....	31
4.5 Kerapuhan tablet .....	31
5. <i>Floating time</i> dan <i>floating lag time</i> .....	31
6. Pengujian disolusi tablet .....	32
6.1 Pembuatan larutan HCl 0,1N .....	32
6.2 Pembuatan larutan NaOH 0,2 N .....	32
6.3 Pembuatan larutan induk salbutamol sulfat .....	32
6.4 Penentuan panjang gelombang maksimum .....	32
6.5 Penentuan <i>operating time</i> .....	32
6.6 Pembuatan kurva baku .....	33
6.7 Pembuatan larutan adisi salbutamol sulfat.....	33
6.8 Uji disolusi .....	33

E. Analisis Hasil .....	34
1. Data uji disolusi .....	34
2. Optimasi menggunakan <i>simplex lattice design</i> .....	34
F. Skema Penelitian .....	36
 BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN .....	 38
A. Hasil Pemeriksaan Sifat Fisik Granul .....	38
1. Waktu alir.....	38
2. Sudut diam .....	39
3. Kelembaban .....	39
B. Hasil Pemeriksaan Sifat Fisik Tablet .....	39
1. Keseragaman sediaan.....	40
2. Kekerasan.....	40
3. Kerapuhan .....	41
4. <i>Floating lag time</i> .....	41
C. Pembuatan Kurva Kalibrasi dan Validasi Metode Analisis.....	43
1. Pembuatan kurva kalibrasi .....	43
1.1 Penentuan panjang gelombang maksimum.....	43
1.2 Penentuan <i>operating time</i> .....	44
1.3 Kurva kalibrasi.....	44
2. Validasi metode analisis .....	45
D. Disolusi .....	46
E. Analisis Kinetika dan Mekanisme Pelepasan Obat.....	53
F. Penentuan Formula Optimum .....	56
G. Verifikasi Persamaan .....	57
 BAB V PENUTUP .....	 58
A. Kesimpulan.....	58
B. Saran .....	58
 DAFTAR PUSTAKA .....	 59
 LAMPIRAN.....	 62

## DAFTAR GAMBAR

	Halaman
1. Disolusi obat dari suatu matriks .....	9
2. <i>Simplex lattice design</i> model linier .....	14
3. Struktur salbutamol sulfat .....	16
4. Struktur asam sitrat .....	18
5. Struktur polivinilpovidon .....	19
6. Struktur avicel pH 101 .....	20
7. Skema penentuan formula optimum .....	36
8. Skema pembuatan formula optimum .....	37
9. Profil <i>floating lag time</i> secara <i>simplex lattice design</i> .....	42
10. Hasil pemeriksaan panjang gelombang maksimum larutan salbutamol sulfat dalam suasana asam dan basa .....	44
11. Hasil pemeriksaan <i>operating time</i> salbutamol sulfat .....	44
12. Grafik kurva kalibrasi salbutamol sulfat .....	45
13. Profil disolusi tablet <i>floating</i> salbutamol sulfat .....	47
14. Pendekatan jumlah obat yang dilepaskan pada menit ke 60 dan 360 secara <i>simplex lattice design</i> .....	50
15. Pendekatan dissolution efficiency pada menit ke 60 dan 360 secara <i>simplex lattice design</i> .....	52
16. <i>Fitting model</i> pelepasan obat dari tablet <i>floating</i> salbutamol sulfat dengan model orde nol, orde satu, Higuchi, dan Korsmayer Peppas .....	55
17. Grafik formula optimum dengan pendekatan <i>simplex lattice design</i> .....	56

## DAFTAR TABEL

	Halaman
1. Rancangan formula .....	28
2. Formula tablet <i>floating</i> salbutamol sulfat .....	28
3. Persyaratan penyimpangan bobot tablet .....	30
4. Hasil pemeriksaan sifat fisik granul .....	38
5. Hasil pemeriksaan sifat fisik tablet .....	40
6. Parameter validasi metode analisis kurva kalibrasi salbutamol sulfat .....	46
7. Persentase jumlah obat yang terlepas pada tablet <i>floating</i> salbutamol sulfat ..	48
8. Model dan kinetika pelepasan obat dari tablet <i>floating</i> salbutamol sulfat .....	53
9. Parameter kritis optimasi tablet <i>floating</i> salbutamol sulfat .....	56
10. Hasil pemeriksaan formula optimum tablet <i>floating</i> salbutamol sulfat .....	57

## DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
1. Sertifikat analisis salbutamol sulfat .....	63
2. Sertifikat analisis HPMC K15M.....	64
3. Data pengujian sifat fisik granul.....	65
4. Data pengujian sifat fisik tablet.....	66
5. Pembuatan kurva baku.....	72
6. Hasil disolusi.....	76
7. Hasil analisis kinetika pelepasan obat.....	85
8. Perhitungan farmakokinetik salbutamol sulfat.....	86
9. Hasil pemeriksaan formula optimum.....	87
10. Hasil uji statistik.....	90

## ABSTRAK

**CHRISTIANA, L., 2015. OPTIMASI TABLET *FLOATING* SALBUTAMOL SULFAT MENGGUNAKAN HPMC K15M DAN KOMPONEN *EFFERVESCENT* DENGAN METODE *SIMPLEX LATTICE DESIGN*, SKRIPSI, FAKULTAS FARMASI, UNIVERSITAS SETIA BUDI, SURAKARTA.**

Salbutamol sulfat merupakan obat yang biasa digunakan untuk terapi asma, bronkitis kronis, dan *emphysema* yang memiliki waktu paruh yang pendek sekitar 2-4 jam, bioavailabilitas yang rendah. Salbutamol sulfat stabil pada kondisi asam dan mengalami degradasi pada usus, sehingga salbutamol dapat dikembangkan untuk sediaan *sustained release* yang tertahan di lambung. Penelitian ini bertujuan untuk mengoptimasi dan mengevaluasi HPMC K15M dan komponen *effervescent* terhadap kemampuan mengapung dan pelepasan obat pada tablet *gastroretentive* pada salbutamol sulfat dengan sistem mengapung.

Penelitian ini dilakukan dengan variasi tiga formula dengan perbandingan HPMC K15M dan komponen *effervescent* yang berbeda yaitu F1 (60%:10%), F2 (55%:15%), F3 (50%:20%). Uji pelepasan obat dilakukan dengan model *apparatus* II USP model *paddle*, dengan kecepatan pengadukan 50 rpm pada suhu  $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$  menggunakan medium HCl 0,1N selama 6 jam. Optimasi dilakukan terhadap *floating lag time*,  $Q_{360}$ , dan  $DE_{360}$  menggunakan program Design Expert®.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa komponen *effervescent* memiliki peranan yang lebih dominan terhadap *floating lag time*, interaksi antara kedua komponen meningkatkan kemampuan mengapung. HPMC K15M menurunkan jumlah obat yang dilepaskan. Pemeriksaan secara *simplex lattice design* didapatkan daerah optimum HPMC K15M 100-120 mg dan komponen *effervescent* 20-40 mg.

Kata kunci : salbutamol sulfat, HPMC K15M, komponen *effervescent*, *floating lag time*.

## ABSTRACT

**CHRISTIANA, L., 2015. OPTIMATION SALBUTAMOL SULPHATE FLOATING TABLET USING HPMC K15M AND EFFERVESCENT COMPONENTS WITH SIMPLEX LATTICE DESIGN, THESIS, FACULTY OF PHARMACHY, SETIA BUDI UNIVERSITY**

Salbutamol sulphate is one of the widely used drug for the treatment of bronchial asthma, chronic bronchitis, and emphysema. Salbutamol has short half-life about 2-4 hours, with small bioavailability. Salbutamol sulphate stable at acidic condition and degradation in colon, so that should be developed in a sustained release dosage form are retained in stomach. This research purposed to optimize and evaluate the influence of HPMC K15M and effervescent components on floatation behavior and drug release of gastrorententive salbutamol sulphate tablet with floating system.

This research was conducted on three formulas with HPMC K15M and effervescent component of different, ie F1 (60%:10%), F2 (55%:15%), and F3 (60%:20%). Dissolution test conducted using apparatus model II USP paddle model with 50 rpm whirling on  $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$  using HCl 0,1 N during 6 hours. Optimization to analyze floating lag time, Q60, Q360, and DE360 by Design Expert® program.

The result show effervescent component has dominant role on floating lag time. Interaction between two components increase floatation behavior. HPMC K15M can decrease drug release. Analyze using simplex lattice design show the optimum area of HPMC K15M is 100-120 and effervescent component is 20-40.

Key words : salbutamol sulphate, HPMC K15M, effervescent components, floating lag time.

## **BAB I**

### **PENDAHULUAN**

#### **A. Latar Belakang Masalah**

Pengembangan molekul obat baru yang mahal menyebabkan beberapa industri farmasi memilih untuk lebih berinovasi pada sistem penghantaran obat. Sistem penghantaran obat yang sedang banyak diteliti adalah *Gastro Retentive Drug Delivery System* (GRDDS). GRDDS merupakan suatu sistem penghantaran obat yang diharapkan mampu menahan obat di saluran pencernaan khususnya di dalam lambung untuk memperpanjang aksi obat. Sistem penghantaran *gastroretentive* meliputi sistem *floating*, sistem *bioadhesive*, dan sistem *swelling* (Ravikumar *et al.* 2012). Keuntungan GRDDS diantaranya adalah mampu meningkatkan bioavailabilitas, mengurangi obat yang terbuang dengan sia-sia, meningkatkan kelarutan obat-obatan yang kurang larut pada lingkungan pH yang tinggi. GRDDS dapat memperbaiki pengontrolan penghantaran obat yang memiliki jendela terapeutik sempit dan absorpsi obat baik di lambung (Dantoriya *et al.* 2013).

*Floating Drug Delivery Systems* (FDDS) adalah sistem pengembangan sediaan dengan densitas yang lebih rendah dari cairan lambung dan tetap mengapung di lambung tanpa mempengaruhi kecepatan pengosongan lambung untuk memperoleh perpanjangan waktu tinggal di dalam lambung (Sulaiman *et al.* 2007). Sistem *floating* meliputi sistem *effervescent* dan non *effervescent*. Pembentukan sistem mengapung dalam sistem *effervescent* dikendalikan oleh 2 komponen yaitu komponen pembentuk gel penghambat obat dan komponen *effervescent* (Rashati & Lusia 2009).



Komponen pembentuk gel penghambat obat yang biasa digunakan dalam sediaan tablet *floating* adalah matriks – matriks hidrofilik. Matriks akan terhidrasi oleh cairan lambung kemudian membuat lapisan gel pada permukaan terluar dari sediaan. Sediaan akan dapat tertahan pada lambung selama 3 – 4 jam tanpa dipengaruhi kecepatan pengosongan lambung. Matriks yang biasa digunakan dalam sediaan ini adalah polimer eter selulosa, khususnya hidroksipropil metilselulosa (Shaha 2009). Hidroksipropil metilselulosa (HPMC) merupakan devirat selulosa semi sintetik. HPMC merupakan bahan yang dominan untuk memodifikasi sediaan karena sifatnya yang tidak toksik, mudah dikompres, dan memiliki karakteristik gel yang baik digunakan. Matriks pada sediaan tablet *floating* akan terbasahi oleh cairan lambung dan mengembang (Ravikumar *et al.* 2012).

Komponen *effervescent* yang digunakan adalah natrium bikarbonat dan asam sitrat yang dapat membentuk gas karbondioksida (CO<sub>2</sub>) ketika kontak dengan cairan lambung. Gas akan terperangkap dalam lapisan gel yang terbentuk dari hidrasi matriks sehingga dapat menyebabkan tablet mengapung pada medium pendisolusinya (Narendra *et al.* 2006). Penurunan konsentrasi asam yang digunakan dapat meningkatkan *floating lag time* dan meningkatkan waktu mengapung. Peningkatan konsentrasi natrium bikarbonat dapat menurunkan *floating lag time*. Konsentrasi natrium bikarbonat dan fase asam yang berlebihan menyebabkan obat lepas secara tidak terkendali dengan meningkatnya tekanan internal karena gas yang terbentuk dari sistem *effervescent* dan rusaknya matrik sebagai sistem pengontrol pelepasan obat (Jaimini *et al.* 2007).

Salbutamol Sulfat merupakan agonis reseptor beta-2 adrenergik yang digunakan untuk terapi asma, bronkitis kronik, dan *emphysema*. Salbutamol sulfat memiliki waktu paruh 4-6 jam dengan dosis 2-4 mg, 3 kali dalam sehari, dengan dosis maksimum hingga 16 mg perhari. Bioavailabilitas oral dari salbutamol sulfat adalah 50% pada lambung dan tergedradasi pada usus (Moffat *et al.* 2011). Salbutamol sulfat mengalami *first pass* metabolisme pada hati (Mahendar & Jaya 2012). Salbutamol sulfat dengan katakteristik di atas diformulasikan sebagai tablet *floating* untuk meningkatkan bioavailabilitas dengan membuat sediaan tertahan lebih lama dalam lambung.

Optimasi dengan menggunakan metode *simplex lattice design*. Metode Simplex Lattice Design (SLD) adalah suatu metode pendekatan untuk mendapatkan suatu formula yang optimum. Teknik ini sesuai prosedur mengoptimasi formula yang mana jumlah bahan yang berbeda adalah konstan (Bolton dan Bon 2004). Optimasi proporsi jumlah HPMC K15M sebagai gel penghalang dan optimasi komponen *effervescent* diharapkan mampu memberikan sediaan yang dapat mempercepat *floating lag time*, meningkatkan *floating time*, serta memberikan efek terapeutik yang maksimal.

## **B. Perumusan Masalah**

1. Bagaimana pengaruh HPMC K15M dan komponen *effervescent* terhadap *floating lag time* dan pelepasan salbutamol sulfat dari tablet *floating* salbutamol sulfat?
2. Berapakah proporsi HPMC K15M dan komponen *effervescent* untuk membuat formula optimum tablet *floating* salbutamol sulfat?

### **C. Tujuan Penelitian**

1. Mengetahui pengaruh HPMC K15M dan komponen *effervescent* terhadap *floating lag time* dan pelepasan salbutamol sulfat dari tablet *floating* salbutamol sulfat.
2. Mengetahui proporsi komposisi HPMC K15M dan komponen *effervescent* untuk mendapatkan tablet *floating* salbutamol sulfat yang optimum.

### **D. Kegunaan Penelitian**

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai komposisi optimum HPMC K15M dan komponen *effervescent* untuk tablet *floating* salbutamol sulfat beserta pengaruhnya terhadap sifat fisik tablet dan bioavailabilitasnya dengan melihat *floating lag time*, serta profil disolusi yang sesuai.