

**OPTIMASI *CO-PROCESSED EXIPIENTS* CAMPURAN AVICEL PH 101
DAN PVP UNTUK MATERIAL KEMPA LANGSUNG**



Oleh :

**Chaterina Rosalia Muhartoyo
15092662A**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2013**

**OPTIMASI *CO-PROCESSED EXIPIENTS* CAMPURAN AVICEL PH 101
DAN PVP UNTUK MATERIAL KEMPA LANGSUNG**

SKRIPSI
Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai
derajat Sarjana Farmasi (S.Farm)
Program Studi S-1 Farmasi pada Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi



Oleh :

Chaterina Rosalia Muhartoyo
15092662A

FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2013

PENGESAHAN SKRIPSI
berjudul

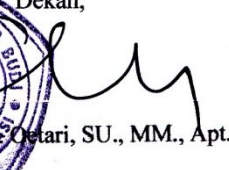
**OPTIMASI *CO-PROCESSED EXIPIENTS* CAMPURAN AVICEL PH 101
DAN PVP UNTUK MATERIAL KEMPA LANGSUNG**

Oleh :

Chaterina Rosalia Muhartoyo
15092662A

Dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi
Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi
Pada tanggal : 21 Maret 2013

Mengetahui,
Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi

Dekan,

Prof. Dr. R. Octari, SU., MM., Apt.

Pembimbing,



Dr. TN. Saifullah Sulaiman, M.Si., Apt.

Pembimbing Pendamping

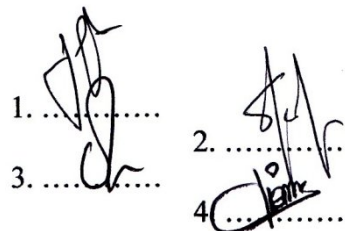


Dien Riyani, M.Si., Apt.

Penguji :

1. Ilham Kuncahyo, M.Sc., Apt.
2. Dewi Ekowati, M.Sc., Apt.
3. Dr. TN. Saifullah Sulaiman, M.Si., Apt
4. Dien Riyani, M.Si., Apt.

1.
2.
3.
4.



HALAMAN PERSEMBAHAN

“Segenggam ketenangan lebih baik dari pada dua genggam jerih payah dan usaha menjaring angin.”
-Pengkhotbah 4:6-

“Aku melupakan apa yang telah di belakangku dan mengarahkan diri kepada tujuan untuk memperoleh hadiah, yaitu panggilan surgawi dari Allah dalam Kristus Yesus”
-Filipi 3:14-

Orang yang berbahagia adalah orang yang tidak mudah dilukai dan orang yang jahat adalah orang yang suka melukai... Menjadi orang Katolik yang sejati jangan mudah merasa dilukai dan menyimpan luka...
-Romo Eko-

Terkadang, Tuhan membiarkan kita merasakan sakit agar kita tahu inilah saatnya kita untuk memperjuangkan mimpi kita, karena semua tidak bergantung pada besarnya mimpi yang kita miliki. Namun seberapa besar kita, untuk mimpi tersebut...
-Penulis-

Skripsi ini adalah persembahan cinta bagi Juru selamatku, Yesus Kristus, ayahanda Antonius Joko Muhartoyo, ibunda Bernadheta Rusminarsih, adik Yohanes Elkana Muhartoyo, bagi gereja, almamater dan negeriku Indonesia...

HALAMAN 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/karya ilmiah/skripsi orang lain, maka saya siap menerima sanksi, baik secara akademis maupun hukum.

Surakarta, 28 April 2013

Chaterina Rosalia Muhartoyo

KATA PENGANTAR

Puji syukur kehadirat Tuhan Yang Maha Esa, atas segala berkat dan rahmatNya yang telah dilimpahkan sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan judul **“OPTIMASI *CO-PROCESSED EXCIPIENTS* CAMPURAN AVICEL PH 101 DAN PVP UNTUK MATERIAL KEMPA LANGSUNG”** guna memenuhi salah satu syarat mencapai derajat Sarjana Farmasi (S.Farm) Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta. Penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bantuan, bimbingan, semangat dan dorongan dari berbagai pihak, maka dalam kesempatan ini penulis menyampaikan ucapan terima kasih kepada :

1. Winarso Suryolegowo, SH., M.Pd. selaku Rektor Universitas Setia Budi Surakarta.
2. Prof. Dr. Oetari, SU., selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta.
3. Dr. Teuku Nanda Saifullah Sulaiman, M.Si., Apt. selaku Dosen Pembimbing Utama yang penuh kesabaran, kebijaksanaan dan keikhlasannya dalam membimbing dan memberikan nasihat, waktu serta saran yang selalu diberikan dalam menyusun skripsi ini.
4. Dien Riyani, M.Si., Apt. selaku Dosen Pembimbing Pendamping yang telah bersedia memberikan bimbingan, perhatian, waktu, dan saran dalam penyusunan skripsi ini.
5. Tim penguji yang telah bersedia meluangkan waktunya untuk menguji dan memberikan kritik dan saran dalam menyempurnakan skripsi yang telah penulis susun.
6. Staf Pegawai dan Asisten Laboratorium Teknologi Farmasi dan Instrumentasi Universitas Setia Budi Surakarta serta Laboratorium Teknologi Sediaan Padat Unit III Universitas Gajah Mada Yogyakarta yang telah memberikan pengarahan dalam menggunakan alat dan meluangkan waktunya dalam proses pengerjaan skripsi.

7. PT. Konimex yang telah berkenan memberikan kesempatan kepada penulis untuk memperoleh zat aktif berupa Asetosal yang berguna bagi penelitian skripsi ini.
8. Ayahanda Antonius Joko Muhartoyo, Ibunda Bernadheta Rusminarsih dan Adik Yohanes Elkana Muhartoyo yang telah merawat, membimbing, memberikan semangat dan doa yang tak pernah putus demi kelancaran dan selesainya skripsi ini.
9. Bapak Ay. Agus Suroso, Ibu Veronica Rusmini dan Yohanes Dwiari Nugrohojati yang telah mendukung, memberikan semangat dan doa demi terselesainya skripsi ini. Penulis mempersembahkan skripsi ini sebagai wujud terima kasih atas kehadiran Bapak dan Ibu dalam hidup penulis.
10. Nemesio Tri Murwono, Alm. Daud Wahyu Indrawirawan, Hosea Kurniawan Pribadi dan Paulla Satiti Pujiutami Sunarto, Katarina Tika Yunita telah menjadi kakak terbaik dalam hidup penulis.
11. Teman perjuanganku, Chaesti, Christina, Bunda Yeni, Endang, Bebi, Dyan, Desi, Kak Chandra, Agung, Angga, Pakde Dimas, terima kasih atas persahabatan yang indah selama di bangku kuliah ini, atas doa dan dukungan yang tak pernah berhenti.
12. Teman-teman angkatan 2009 terutama teori I dan FST-OA 2009 atas doa dan dukungan yang telah diberikan.
13. Alm. Petrus Suwardjo dan Ibu Wardjo, serta teman-teman kos alini teristimewa untuk Jeng nana, Desi, Wiwid, Hanif, Ivah, Kak Heni, Kak Ning, Kak Uli, Agis, Rizka, Felicia, dan Liya atas dukungan dan doa yang telah diberikan kepada penulis.
14. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu, terima kasih atas doa dan dukungan sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.

Penulis menyadari sepenuhnya bahwa skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan, oleh karena itu saran dan kritik yang bersifat membangun dari berbagai pihak untuk perbaikan dan penyempurnaan skripsi ini sangat penulis

harapkan. Akhir kata, penulis berharap semoga skripsi ini dapat memberikan manfaat bagi penulis dan pembaca untuk menambah pengetahuan dan wawasan berfikir ilmiah.

Tuhan memberkati.

Surakarta, 28 April 2013

Chaterina Rosalia Muhartoyo

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	ii
LEMBAR PENGESAHAN	iii
HALAMAN PERSEMBAHAN	iv
HALAMAN PERNYATAAN	v
KATA PENGANTAR	vi
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR TABEL.....	xiii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiv
INTISARI.....	xvi
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar belakang.....	1
B. Perumusan masalah.....	3
C. Tujuan penelitian.....	4
D. Kegunaan penelitian.....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
A. Tinjauan pustaka	5
1. Kempa langsung.....	5
2. <i>Filler-binder</i>	8
3. <i>Co-processed excipients</i>	10
4. <i>Spray drying</i>	14
5. Monografi bahan.....	17
6. Evaluasi fisik material <i>co-processed excipients</i>	20
7. Uji mutu fisik tablet	23
8. Penetapan Kadar Asetosal dengan Spectrometri UV-Vis.....	29
9. Optimasi dengan metode <i>Simplex Lattice Design</i>	34
B. Landasan teori	36
C. Keterangan empiris	38
BAB III METODOLOGI PENELITIAN.....	39
A. Populasi dan sampel.....	39
B. Variabel penelitian	39
1. Identifikasi variable utama.....	39
2. Klasifikasi variabel utama.....	39

3.	Definisi operasional variabel utama.....	40
C.	Bahan dan alat.....	40
1.	Bahan.....	40
2.	Alat.....	40
D.	Jalan penelitian.....	41
1.	Pembuatan <i>co-processed excipients</i> campuran Avicel PH 101 dan PVP	42
2.	Pengujian terhadap sifat fisik material <i>co-processed excipients</i>	43
3.	Pembuatan tablet asetosal dengan <i>co-processed excipients</i>	45
4.	Evaluasi fisik tablet.....	45
E.	Metode analisis.....	49
1.	Pendekatan teoritis	49
2.	Pendekatan statistik.....	49
BAB IV	HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	50
A.	Hasil Pemeriksaan Mutu Fisik Material <i>co-processed excipients</i>	50
B.	Hasil Pemeriksaan Mutu Fisik Tablet Asetosal	59
C.	Penentuan Formula Optimum	78
BAB V	KESIMPULAN DAN SARAN.....	80
A.	KESIMPULAN.....	80
B.	SARAN	80
DAFTAR PUSTAKA	81
LAMPIRAN	84

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
1. Klasifikasi bahan berdasarkan perilaku deformasi setelah diberikan tekanan	11
2. Skema metode <i>Co-processing excipients</i>	12
3. Alat <i>spray dryer</i>	16
4. Struktur kimia Avicel PH 101	17
5. Struktur kimia Acidum Acetyl Salycilicum	19
6. Eksitasi suatu elektron dari keadaan dasar ke keadaan tereksitasi.....	30
7. Instrumentasi spektrofotometri UV-Vis.....	30
8. Skema jalannya penelitian.....	41
9. Grafik hubungan waktu alir antara Avicel PH 101 dan PVP dengan pendekatan <i>Simplex Lattice Design</i>	52
10. Grafik hubungan kompaktibilitas antara Avicel PH 101 dan PVP dengan pendekatan <i>Simplex Lattice Design</i>	57
11. Grafik hubungan kekerasan antara Avicel PH 101 dan PVP dengan pendekatan <i>Simplex Lattice Design</i>	63
12. Grafik hubungan kerapuhan antara Avicel PH 101 dan PVP dengan pendekatan <i>Simplex Lattice Design</i>	66
13. Grafik hubungan waktu hancur antara Avicel PH 101 dan PVP dengan pendekatan <i>Simplex Lattice Design</i>	68
14. Grafik <i>Operating Time</i> Asetosal	71
15. Grafik Panjang Gelombang Asetosal	72
16. Kurva Baku Asetosal.....	73
17. Profil Disolusi Asetosal	74

18. Grafik hubungan jumlah obat yang terdisolusi antara Avicel PH 101 dan PVP dengan pendekatan <i>Simplex Lattice Design</i>	77
19. Penentuan titik optimum	79

DAFTAR TABEL

	Halaman
1. Metode pembuatan excipien untuk kempa langsung	10
2. Hubungan Indeks <i>Carr</i> dengan kemampuan alir serbuk.....	22
3. Penyimpangan bobot rata-rata.....	24
4. Proporsi komponen untuk tiap-tiap formula <i>Co-processed excipients</i>	42
5. Hasil pemeriksaan sifat fisik material <i>Co-processed excipients</i>	50
6. Hasil pemeriksaan sifat fisik tablet Asetosal	60
7. Penentuan <i>Operating Time</i> Asetosal.....	70
8. Penentuan Panjang Gelombang Maksimal Asetosal.....	71
9. Kurva Baku Asetosal.....	72
10. Pembobotan Uji Tablet Asetosal dengan material <i>Co-processed excipients</i>	78

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
1. CoA Bahan Baku Asetosal.....	85
2. Pemeriksaan Sifat Fisik dari Material <i>Co-processed Excipients</i>	87
3. Pemeriksaan Keseragaman Bobot Tablet Asetosal dengan Material <i>Co-processed Excipients</i>	93
4. Pemeriksaan Sifat Fisik Tablet Asetosal dengan Material <i>Co-processed Excipients</i>	95
5. Pemeriksaan Disolusi Tablet Asetosal dengan Material <i>Co-processed Excipients</i>	98
6. Hasil Uji Statistika dan Persamaan <i>Simplex Lattice Design</i> dengan program <i>Design Expert 8,0,6</i>	101
7. Gambar alat <i>Spray-drier</i>	109
8. Gambar Avicel PH 101 dan PVP sebelum dan sesudah <i>co-processing excipients</i>	110

OPTIMASI *CO-PROCESSED EXCIPIENTS* CAMPURAN AVICEL PH 101
DAN PVP UNTUK MATERIAL KEMPA LANGSUNG

OPTIMIZATION *CO-PROCESSED EXCIPIENTS* COMBINATION OF
AVICEL PH 101 AND PVP FOR DIRECT COMPRESION MATERIAL

Chaterina Rosalia Muhartoyo¹⁾, Teuku Nanda Saifullah Sulaiman²⁾, Dien Riyani³⁾
Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi¹⁾²⁾³⁾

INTISARI

Metode kempa langsung merupakan metode pilihan pada pembuatan tablet. Proses pembuatan dengan tahapan yang lebih sedikit dan stabilitas dari zat aktif menjadi alasan utama pemilihan metode ini. Dari semua kelebihan metode kempa langsung, metode ini memiliki kesulitan diantaranya fluiditas, kompaktilitas dan kemampuan disolusi. Tidak semua excipien memiliki sifat fisik untuk bisa dikempa langsung. Pengembangan excipien salah satunya dengan *co-processing excipients* diharapkan dapat mengatasi keterbatasan tersebut.

Penelitian ini ditujukan untuk mengembangkan *co-processed excipients* campuran Avicel PH 101 dan PVP sebagai *filler-binder* pada pembuatan tablet dengan metode kempa langsung. *Co-processed excipients* dibuat menggunakan tiga formula dengan perbandingan 100% Avicel PH 101 : 0% PVP; 50% Avicel PH 101 : 50% PVP dan 0% Avicel PH 101 : 100% PVP. Material *co-processed excipients* diuji mutu fisik. Selanjutnya material tersebut digunakan sebagai *filler binder* pembuatan tablet dengan metode kempa langsung dimana digunakan Asetosal sebagai model zat aktifnya. Tablet Asetosal diuji mutu fisik tablet. Parameter-parameter uji mutu fisik material *co-processed excipients* dan uji mutu fisik tablet dioptimasi dengan menggunakan program *Design Expert 8,0,6*.

Formula optimum dari penelitian ini diperoleh pada perbandingan 95% Avicel PH 101 : 5% PVP. Pada perbandingan formula optimum diperoleh material *co-processed excipients* yang memenuhi persyaratan fluiditas dan kompaktilitas untuk material kempa langsung. Namun persyaratan lain seperti pada uji disolusi tablet, penggunaan kombinasi Avicel PH 101 dan PVP justru menghambat laju disolusi Asetosal. Hal ini disebabkan sifat PVP yang higroskopis. PVP sering digunakan sebagai polimer pada sediaan tablet lepas lambat sehingga dapat mengontrol pelepasan obat.

Kata kunci : *co-processed excipients*, avicel PH 101, PVP, kempa langsung

ABSTRACT

Direct compression is the chosen method in the manufacturing of tablets. The process of making a few more steps and the stability of the active substance become the main reason to selected this method. All the advantages of direct compression method, this method has difficulties such as fluidity, compactibility and dissolution abilities. Not all physical properties of excipients have to be compressed. Development excipients with one co-processing excipients expected to overcome these limitations.

This study aimed to develop co-processing excipients combine od Avicel PH 101 and PVP as filler binder in the manufacturing tablets by direct compression. Co-processed excipients are made using three formulas with ratio of 100% Avicel : 0% PVP; 50% Avicel PH 101 : 50% PVP and 0% Avicel PH 101 : 100% PVP. Material co-processed excipients tested physical quality as in granules. Further this material was used as filler binder of manufacturing tablet by direct compression which used Asetosal as a model of the active substance. Asetosal tablets tested physical quality. The parameters of the physical quality test material co-processed excipients and tablets optimized using the program Design Expert 8,0,6.

Optimum formula of this study were obtained on a comparison 95% Avicel PH 101 : 5% PVP. The comparison optimum formula was get co-processed excipients that fulfill the requirements fluidity and compactibility for direct compression. However, other requirements such as dissolution testing, the use of combination of Avicel PH 101 and PVP which inhibits of Asetosal dissolution rate. This is due of the hygroscopic nature of PVP. PVP often used as polimer in sustained-release tablet as to control the drug release.

Keywords : co-processed excipients, Avicel PH 101, PVP, direct compression.

BABI

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Tablet dapat dibuat dengan 3 cara yaitu metode granulasi basah, granulasi kering dan kempa langsung (Olowosulu *et al.* 2011). Metode pembuatan yang paling sering dipilih adalah kempa langsung, karena metode tersebut memerlukan tahapan proses yang lebih sedikit, validasi yang sederhana, menghindarkan dari panas dan juga kelembaban, ekonomis, dan dapat memperbaiki kestabilan obat jika dibandingkan dengan metode granulasi basah (Patel *et al.* 2009).

Metode kempa langsung cukup sederhana, namun ada beberapa kesulitan yang dihadapi, diantaranya berhubungan dengan karakteristik dari serbuk yakni sifat alir, kompresibilitas dan kemampuan disolusi. Tablet terdiri dari obat dan excipien, dan tidak ada satu obat atau zat excipien yang memiliki semua sifat fisiko-mekanik yang dibutuhkan untuk pengembangan proses produksi kempa langsung (Bansal *et al.* 2004). Excipien kempa langsung terdiri dari pengisi (*filler*) untuk menambah volume tablet sekaligus sebagai pengikat (*binder*) untuk menambah kohesivitas serbuk, sehingga sering disebut dengan istilah pengisi-pengikat (*filler-binder*) (Siregar & Wikarsa 2010).

Penggunaan excipien tunggal tidak selalu memberikan kinerja yang baik dalam formulasi sediaan tablet. Oleh karena itu, timbul kebutuhan akan excipien yang memenuhi kriteria yang cocok untuk kempa langsung (Awasthi *et al.* 2010). *Filler-binder* bekerja seperti matriks yang menentukan keberhasilan atau

kegagalan formulasi, *filler-binder* memenuhi kedua sifat yang dibutuhkan untuk kempa langsung yaitu fluiditas dan kompresibilitas (Yousuf *et al.* 2005).

Pengembangan kombinasi eksipien untuk kempa langsung menjadi pilihan karena dalam formulasi mengandung beberapa eksipien. Campuran eksipien pada umumnya dibuat untuk mengambil keuntungan dari tiap komponen dan mengatasi keterbatasan tertentu (Siergar & Wikarsa 2010). Sebuah pengembangan yang lebih luas untuk memanipulasi fungsi eksipien disajikan oleh *Co-processing* (Patel *et al.* 2009). Dalam penelitian ini akan dikombinasikan Avicel PH 101 dengan PVP untuk memperoleh material yang memiliki karakteristik fisik sesuai untuk kempa langsung.

Mikrokristalin selulosa atau dikenal dengan nama Avicel PH 101 merupakan salah satu pengisi tablet kempa langsung yang paling kompresibel. Namun karena ukuran partikelnya relatif kecil, sifat alirnya buruk jika dibandingkan dengan kebanyakan pengisi kempa langsung. Kelarutannya yang rendah di dalam air, menyebabkan laju disolusi menjadi lambat (Siregar & Wikarsa 2010).

Polivinilpirolidon (PVP) telah menjadi pengikat polimer serba guna dan unggul jika dibandingkan dengan pati. Namun tablet yang dihasilkan dari PVP tidak terlalu keras, sehingga sering kali pengikat ini hanya digunakan untuk tablet hisap (Siregar & Wikarsa 2010).

Simplex Lattice Design (SLD) merupakan suatu teknik untuk memprediksi profil sifat campuran bahan. Profil tersebut digunakan untuk memprediksi perbandingan komposisi campuran bahan yang memberikan sifat optimum.

Prosedur *Simplex Lattice Design* meliputi penyiapan variasi kombinasi bahan tambahan yang akan dioptimasi. Hasil kombinasi formula *Simplex Lattice Design* dapat digunakan untuk menetapkan respon yang optimal dan variasi kombinasi bahan tambahan, sehingga dapat digunakan untuk memproduksi suatu sediaan yang memenuhi syarat (Bolton 2010).

Berdasarkan hal tersebut, penelitian ini dilakukan untuk mengetahui pengaruh *Co-processing* terhadap sifat fisik campuran Avicel PH 101 dan PVP yang dilakukan dengan metode *spray drying*. Selain itu penelitian ini juga dilakukan untuk mengetahui proporsi campuran Avicel PH 101 dan PVP yang dapat menghasilkan *co-processed excipient* yang memenuhi persyaratan mutu fisik serbuk yang optimum. Selanjutnya *co-processed excipient* yang dihasilkan tersebut digunakan sebagai *filler-binder* untuk pembuatan tablet kempa langsung. Dalam hal ini digunakan Asetosal sebagai model zat aktif.

B. Perumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang permasalahan di atas dapat diambil suatu perumusan masalah yaitu :

Bagaimana karakteristik fisik *co-processed excipients* kombinasi Avicel PH 101 dan PVP?

Pada perbandingan berapa campuran Avicel PH 101 dan PVP menghasilkan karakteristik fisik *co-processed excipients* yang baik?

C. Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan, pertama adalah mengetahui karakteristik fisik *co-processed excipients* kombinasi Avicel PH 101 dan PVP. Kedua adalah mengetahui pada perbandingan berapa campuran Avicel PH 101 dan PVP menghasilkan karakteristik *co-processed excipients* yang baik.

D. Kegunaan Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memperoleh material *excipient* yang cocok untuk metode pembuatan tablet dengan kempa langsung. Sehingga dapat meningkatkan efisiensi waktu dan biaya dalam proses produksi tablet.