

**OPTIMASI PROPORSI KOMBINASI PENGISI MANITOL DAN
PENGIKAT *MICROCRYSTALLINE CELLULOSE* DALAM
PEMBUATAN *ORALLY DISINTEGRATING TABLET*
IBUPROFEN DENGAN METODE
*SIMPLEX LATTICE DESIGN***

SKRIPSI

*Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai
derajat sarjana farmasi (S.F)
Program Studi Farmasi pada Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi*

**Oleh:
Yessi Agustiriani Putri
16103002A**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2014**

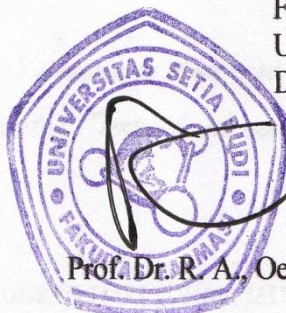
PENGESAHAN SKRIPSI
Berjudul

**OPTIMASI PROPORSI KOMBINASI PENGISI MANITOL DAN
PENGIKAT MICROCRYSTALLINE CELLULOSE DALAM
PEMBUATAN ORALLY DISINTEGRATING TABLET
IBUPROFEN DENGAN METODE
SIMPLEX LATTICE DESIGN**

Oleh :
Yessi Agustiriani Putri
16103002A

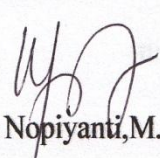
Dipertahankan dihadapan panitia penguji skripsi
Fakultas farmasi universitas setia budi
Pada tanggal : 16 Juni 2014

Mengetahui,
Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi
Dekan,

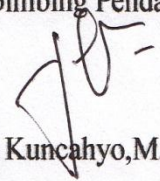


Prof. Dr. R. A., Oetari, SU., MM., M.Sc., Apt.

Pembimbing


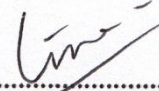
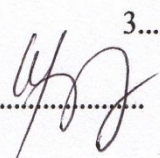
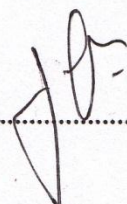

Vivin Nopiyanti, M.Sc., Apt.

Pembimbing Pendamping


Ilham Kuncahyo, M.Sc., Apt.

Penguji :

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


1.....

2.....

3.....

4.....

PERSEMBAHAN

Hasil karya tulis ini saya persembahkan kepada :

Tuhan Yesus Kristus yang telah memberikan anugrah kepada saya untuk mampu menyelesaikan karya tulis ini. Kemudian kedua orangtua saya yang selalu percaya penuh kepada saya, mendukung dalam doa dan membiayai segala keperluan saya. Dan kepada teman-teman saya yang selalu membantu saya ketika saya dalam kesulitan, memberi semangat dan menghibur saya ketika sedih. Untuk benni yang selalu ada untuk mendukung saya. Untuk tim sukses mba yuli, nisa'ul. Untuk teman-teman yona, atik, arjuna, daniel, fajar, yeli, nuri, wiwik, yustin, mb tias, runi, mb ruti, kenup, dan nurma, saya sungguh mengucapkan banyak terimakasih.

Kata-kata tidak mampu untuk mengungkapkan rasa syukur dan terimakasih saya untuk orang-orang terkasih di atas. Terimakasih sekali lagi saya ucapkan.

HIDUP ADALAH ANUGRAH DARI TUHAN, JADI NIKMATILAH

HIDUP INI DENGAN PENUH TANGGUNG JAWAB.

\(^o^)/

PERNYATAAN

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 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 akademis maupun hukum.

Surakarta, 3 Juni 2014

Yessi Agustiriani Putri

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur penulis panjatkan atas kehadiran Tuhan YME yang telah memberikan segala rahmat-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul **“OPTIMASI PROPORSI KOMBINASI PENGISI MANITOL DAN PENGIKAT *MICROCRYSTALLINE CELLULOSE* DALAM PEMBUATAN *ORALLY DISINTEGRATING TABLET* IBUPROFEN DENGAN METODE *SIMPLEX LATTICE DESIGN*”**. Skripsi ini disusun untuk meraih gelar Sarjana Farmasi (S.Farm) pada Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi di Surakarta.

Penelitian dan penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bantuan berbagai pihak baik secara moril maupun materil. Pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan banyak terima kasih kepada yang terhormat:

1. Winarso Suryolegowo, SH., M.Pd., selaku rektor Universitas Setia Budi Surakarta.
2. Prof. Dr. R. A. Oetari, SU., MM., Apt., selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta.
3. Vivin Nopiyanti, M.Sc., Apt., selaku pembimbing utama, dan Ilham Kuncahyo, M.Sc., Apt., selaku pembimbing pendamping, yang telah berkenan mengorbankan segenap waktunya untuk membimbing penulis, memberikan ilmu-ilmunya untuk menyempurnakan penulisan skripsi ini, semangat, perhatian dan kesabarannya demi kesempurnaan skripsi ini.
4. Lina Susanti, Dra., M.Si. dan Siti Aisyah, M.Sc., Apt., selaku dosen penguji.

5. Segenap dosen, karyawan dan staf laboratorium Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta, yang telah membantu bagi kelancaran pelaksanaan skripsi ini.
6. Kepada semua pihak yang telah membantu melancarkan dalam penyusunan skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan, oleh karena itu, penulis menerima saran dan kritik yang bersifat membangun untuk perbaikan kualitas dalam bidang ilmu farmasi.

Surakarta, Juni 2014

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
HALAMAN PERSEMBAHAN.....	iii
HALAMAN PERNYATAAN	iv
KATA PENGANTAR	v
DAFTAR ISI.....	vii
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
INTI SARI.....	xv
ABSTRACT	xvi
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang.....	1
B. Perumusan Masalah.....	4
C. Tujuan Penelitian.....	4
D. Kegunaan Penelitian.....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
A. Ibuprofen	5
B. Tablet.....	6
C. <i>Orally Disintegrating Tablet</i>	7
1. Pengertian <i>orally disintegrating tablet</i>	7
2. Karakteristik ideal ODT	9
3. Kelebihan dan kekurangan formulasi ODT.....	10
4. Metode formulasi ODT	11
D. Pemerian Bahan Tambahan	14
1. Manitol.....	14
2. <i>Mycrocrystalline cellulose</i>	14
3. Ac-di-sol [®]	15

4. Magnesium stearat.....	15
5. Talk.....	16
6. Aspartam.....	16
E. Evaluasi Sifat Fisik Tablet.....	16
1. Pemeriksaan sifat fisik granul.....	16
1.1. Kecepatan alir.....	16
1.2. Sudut diam.....	16
1.3. Daya serap air.....	17
2. Pemeriksaan sifat fisik tablet.....	17
2.1. Keseragaman bobot tablet.....	17
2.2. Kekerasan tablet.....	18
2.3. Kerapuhan tablet.....	18
2.4. Waktu larut tablet.....	18
2.5. Waktu pembasahan.....	19
2.6. Disolusi.....	19
2.7. Uji tanggap rasa.....	20
F. Optimasi <i>Simplex Lattice Design</i>	20
G. Landasan Teori.....	21
H. Hipotesis.....	22
BAB III METODOLOGI PENELITIAN.....	23
A. Populasi Sampel.....	23
1. Populasi.....	23
2. Sampel.....	23
B. Variabel dalam Penelitian.....	23
1. Identifikasi variabel utama.....	23
2. Klasifikasi variabel utama.....	23
3. Definisi operasional variabel utama.....	24
C. Alat dan Bahan.....	24
1. Alat.....	24
2. Bahan.....	24
D. Jalannya Penelitian.....	25
1. Komposisi formula tablet Ibuprofen.....	25
2. Pembuatan ODT Ibuprofen dengan metode granulasi kering.....	25
3. Pemeriksaan waktu alir granul.....	26
4. Pemeriksaan daya serap air.....	26
5. Pentabletan.....	26
6. Uji sifat fisik tablet.....	26
6.1. Uji keseragaman bobot tablet.....	26
6.2. Uji kekerasan tablet.....	27

6.3. Uji kerapuhan	27
6.4. Uji waktu larut	27
6.5. Uji waktu pembasahan.....	27
6.6. Disolusi	28
6.6.1. Pembuatan dapar fosfat pH 7,2.....	28
6.6.2. Pembuatan kurva baku Ibuprofen.....	28
6.6.3. Uji disolusi tablet.....	28
6.7. Uji tanggap rasa	29
7. Penetapan profil sifat fisik granul.....	29
8. Penentuan formula optimum	30
9. Optimasi formula dengan metode <i>Simplex Lattice Design</i>	31
E. Metode Analisis	31
F. Skema Jalannya Penelitian.....	33
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	35
A. Hasil Uji Sifat Fisik Granul dan Tablet.....	35
1. Hasil pemeriksaan waktu alir	36
2. Hasil pemeriksaan daya serap air	37
3. Hasil uji keseragaman bobot tablet.....	39
4. Hasil uji kekerasan tablet.....	40
5. Hasil uji kerapuhan tablet	40
6. Hasil uji waktu hancur	41
7. Hasil uji waktu pembasahan	43
8. Hasil uji tanggap rasa	43
B. Disolusi Tablet	44
1. Penentuan panjang gelombang serapan maksimum	44
2. Penentuan kurva baku.....	45
3. Hasil uji disolusi	46
C. Penentuan Profil Formula Optimum	49
D. Sifat Fisik Granul dan Tablet Formula Optimum	51
1. Uji mutu fisik granul dan tablet formula optimum.....	51
1.1. Waktu alir	52
1.2. Daya serap air	52
1.3. Keseragaman bobot	52
1.4. Kerapuhan.....	53
1.5. Kekerasan	53
1.6. Waktu pembasahan.....	53
1.7. Waktu hancur.....	54
1.8. Tanggapan responden	54
1.9. Disolusi.....	54

E. Validasi Formula Optimum.....	55
1. Waktu alir	55
2. Daya serap air	55
3. Waktu hancur.....	56
4. Disolusi.....	56
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	57
A. Kesimpulan	57
B. Saran.....	57
DAFTAR PUSTAKA	58

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Struktur Ibuprofen	6
Gambar 2. Skema pemilihan formula optimum ODT Ibuprofen	33
Gambar 3. Skema pembuatan formula optimum ODT Ibuprofen.....	34
Gambar 4. Profil waktu alir berdasarkan <i>simplex lattice design</i>	36
Gambar 5. Profil daya serap air berdasarkan <i>simplex lattice design</i>	38
Gambar 6. Profil waktu hancur berdasarkan <i>simplex lattice design</i>	42
Gambar 7. Kurva baku ibuprofen.....	46
Gambar 8. % ibuprofen terdisolusi.....	47
Gambar 9. % disolusi efisiensi ODT ibuprofen	47
Gambar 10. Profil disolusi berdasarkan <i>simplex lattice design</i>	48
Gambar 11. Profil formula optimum berdasarkan program <i>Design Expert</i> <i>v7.15</i>	50

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Penyimpangan bobot rata-rata tablet % (Anonim).....	18
Tabel 2. Formula <i>orally disintegrating tablet</i> ibuprofen dengan kombinasi pengisi manitol dan pengikat <i>microcrystalline cellulose</i> (Avicel).....	25
Tabel 3. Daftar jumlah NaOH untuk pembuatan dapar fosfat pH 7,2.....	28
Tabel 4. Hasil pemeriksaan granul	35
Tabel 5. Hasil pemeriksaan tablet.....	39
Tabel 6. Hasil penentuan kurva baku ibuprofen.....	45
Tabel 7. Disolusi ODT ibuprofen	46
Tabel 8. Persen Disolusi Efisiensi ODT Ibuprofen	47
Tabel 9. Kriteria uji <i>orally disintegrating tablet</i> ibuprofen.....	50
Tabel 10. Formula optimum <i>orally disintegrating tablet</i> ibuprofen.....	51
Tabel 11. Uji mutu fisik formula optimum.....	52
Tabel 12. Hasil validasi dengan uji <i>t</i>	55

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Sertifikat analisis ibuprofen	61
Lampiran 2. Foto granul dan tablet <i>orally disintegrating tablet</i> ibuprofen.	63
Lampiran 3. Foto uji waktu pembasahan dan <i>orally disintegrating tablet</i> ibuprofen pada berbagai formula	64
Lampiran 4. Alat yang digunakan	65
Lampiran 5. Hasil uji waktu alir	66
Lampiran 6. Hasil uji daya serap air	66
Lampiran 7. Hasil uji kekerasan tablet	66
Lampiran 8. Hasil uji kerapuhan tablet.....	67
Lampiran 9. Hasil uji keseragaman bobot tablet	68
Lampiran 10. Hasil uji waktu hancur tablet.....	69
Lampiran 11. Hasil uji waktu pembasahan tablet.....	69
Lampiran 12. Pembuatan dapar fosfat pH 6,4	70
Lampiran 13. Penentuan panjang gelombang, penentuan kurva baku	71
Lampiran 14. Hasil uji disolusi tablet dan perhitungan kadar ibuprofen pada <i>orally disintegrating tablet</i> ibuprofen	72
Lampiran 15. Kuisioner <i>orally disintegrating tablet</i> ibuprofen	75
Lampiran 16. Data hasil kuisioner tanggap rasa <i>orally disintegrating tablet</i> ibuprofen	76
Lampiran 17. Data hasil analisa uji anova (<i>one-way</i>) granul dan tablet ODT ibuprofen	77
Lampiran 18. Penentuan formula optimum <i>orally disintegrating tablet</i> ibuprofen	85
Lampiran 19. Uji sifat fisik granul dan tablet formula optimum <i>orally</i> <i>disintegrating tablet</i> ibuprofen.....	93

Lampiran 20. Kuisisioner formula optimum <i>orally disintegrating tablet</i> ibuprofen	98
Lampiran 21. Data hasil kuisisioner tanggap rasa formula optimum <i>orally disintegrating tablet</i> ibuprofen.....	99
Lampiran 22. Analisis statistik T-Test formula optimum optimum <i>orally disintegrating tablet</i> ibuprofen.....	100

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Ibuprofen merupakan obat pertama dari kelompok propiat (1969) ini adalah NSAID (*Non Steroidal Anti Inflammatory Drugs*) yang paling banyak digunakan, berkat efek sampingnya yang relatif ringan dan status obat bebas dikebanyakan negara (Tan & Kirana 2002). Obat ini digunakan sebagai obat untuk meringankan nyeri ringan sampai sedang antara lain nyeri pada nyeri haid, sakit gigi dan sakit kepala (ISO 2011).

Suatu obat dapat memberikan efek ketika sudah diabsorpsi kemudian didistribusikan pada organ atau tempat yang mengalami gangguan. Absorpsi obat dipengaruhi oleh beberapa faktor, salah satunya kelarutan. Kelarutan suatu zat aktif berbeda-beda tergantung dari struktur penyusun dan pelarut yang digunakan. Zat aktif yang mempunyai kelarutan kecil dalam air, kecepatan melarutnya melambat sehingga bioavailabilitasnya buruk (Shargel *et al.* 2005). Kelarutan ibuprofen praktis tidak larut dalam air (Anonim 1995), sehingga bioavailabilitasnya buruk. Demikian dibuat formulasi sediaan *Orally Disintegrating Tablet* untuk memperbaiki sifat kelarutan ibuprofen sehingga mendapatkan bioavailabilitas yang baik.

Orally Disintegrating Tablet (ODT) adalah singkatan umum untuk suatu tablet yang hancur (disintegrasi) dengan cepat atau serta-merta dalam rongga mulut dan partikel zat yang ditelan menunjukkan karakteristik pelepasan segera (*immediate-release*). Tablet ini dimaksudkan agar cepat terdisintegrasi di mulut

ketika kontak dengan air ludah atau saliva dalam waktu kurang dari 60 detik atau lebih disukai kurang dari 40 detik (Kundu & Sahoo 2008). Hal inilah yang akan mempermudah dan meningkatkan kepatuhan pasien pediatri ataupun geriatri dalam penggunaan obat. Sejumlah bagian obat juga mungkin diabsorpsi di daerah pra-gastrik seperti mulut, faring, dan esofagus ketika air ludah turun ke lambung (Sharma *et al.* 2005) sehingga ketersediaan hayati obat akan meningkat dan pada akhirnya juga meningkatkan efektivitas terapi.

Formulasi ODT (*Orally Disintegrating Tablet*) Ibuprofen menggunakan pengisi manitol dan pengikat *microcrystalline cellulose* serta penghancur Ac-di-sol[®]. Ibuprofen memiliki rasa pahit. Upaya memperbaiki rasa *orally disintegrating tablet* ibuprofen dapat dilakukan dengan menggunakan bahan pengisi yang memiliki rasa manis. Penelitian ini menggunakan manitol sebagai pemanis. Selain mempunyai rasa enak di mulut, manitol mempunyai sifat higroskopis sehingga merupakan bahan pembawa yang ideal karena tahan terhadap lembab (Ansel 1981).

Bahan tambahan lain selain bahan pengisi adalah bahan pengikat. Dalam penelitian ini bahan pengikat yang digunakan adalah *microcrystalline cellulose*. *Microcrystalline cellulose* tidak diabsorpsi secara sistemik bila diberikan secara oral sehingga potensi toksisitasnya kecil. Bila dikonsumsi dalam jumlah besar dapat mengakibatkan efek laksatif, tapi tidak bermasalah bila digunakan sebagai eksipien (Anonim 2011). Ac-di-sol[®] atau *croscarmellose sodium* merupakan suatu polimer sambung silang karboksimetil selulosa natrium, digunakan sebagai disintegran tablet. Ac-di-sol[®] mempunyai afinitas besar terhadap air, dapat

memberikan waktu hancur tablet yang cepat sehingga digolongkan sebagai “*super disintegan*” (Muslim 1993). Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Kiran dan Pandey tahun 2013 tentang Formulasi dan evaluasi tablet terintegrasi cepat Ibuprofen, terdapat beberapa hal yang menarik untuk dioptimalisasi yaitu dengan meningkatkan konsentrasi Ac-di-sol[®] sebagai penghancur dapat meningkatkan kecepatan disintegrasinya.

Bahan tambahan pengisi, pengikat dan penghancur sangat mempengaruhi pelepasan obat. Dari bahan tambahan yang telah diuraikan di atas dibuat formulasi dengan kombinasi bahan pengisi manitol dan bahan pengikat *microcrystalline cellulose* yang berbeda sehingga didapatkan formula yang optimal dengan metode *simplex lattice design*.

Berdasarkan uraian diatas dilakukan optimasi *Orally Disintegrating Tablet* (ODT) dengan metode pembuatan secara granulasi kering dan metode optimasi secara *simplex lattice design*. Metode ini dapat digunakan untuk menentukan proporsi relatif bahan-bahan yang digunakan dalam suatu formula, sehingga diharapkan akan dapat dihasilkan suatu formula yang paling baik (dari campuran tersebut) dari kriteria yang ditentukan (Sulaiman & Kurniawan 2009). Penerapan suatu rancangan SLD dapat digunakan untuk menyelesaikan masalah dalam farmasetik yang terjadi jika komponen formula diubah-ubah untuk mengoptimalkan variabel-variabel seperti kelarutan obat, kecepatan disolusi, dan kekerasan (Balton 1997).

B. Perumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang diatas dapat dirumuskan permasalahan dalam penelitian ini adalah :

1. Bagaimana pengaruh kombinasi Manitol dan *Microcrystalline cellulose* terhadap sifat fisik ODT ibuprofen?
2. Berapakah konsentrasi Manitol dan *Microcrystalline cellulose* yang dapat menghasilkan ODT ibuprofen dengan sifat fisik dan rasa yang optimum?

C. Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini yaitu:

1. Mengetahui pengaruh kombinasi Manitol dan *Microcrystalline cellulose* pada sifat fisik ODT ibuprofen.
2. Mengetahui konsentrasi Manitol dan *Microcrystalline cellulose* yang dapat menghasilkan ODT ibuprofen dengan sifat fisik dan rasa yang optimum.

D. Kegunaan Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai salah satu alternatif untuk meningkatkan pemanfaatan obat dari ibuprofen dengan pembuatan bentuk sediaan *orally disintegrating tablet*, dan dapat dijadikan sebagai bahan pertimbangan dalam formulasi di industri farmasi dan dapat memberikan sumbangan bagi perkembangan ilmu pengetahuan terutama di bidang farmasi dan bidang kesehatan.