

**OPTIMASI TABLET *SUSTAINED RELEASE* SALBUTAMOL SULFAT
DENGAN Matriks Natrium KarboksimetilSelulosa
Dan Hidroksipropil MetilSelulosa Dengan
Metode *SIMPLEX LATTICE DESAIN***



**Diajukan oleh:
Endang Wahyu Apriliana
15092682 A**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2013**

**OPTIMASI TABLET *SUSTAINED RELEASE* SALBUTAMOL SULFAT
DENGAN MATRIKS NATRIUM KARBOKSIMETILSELULOSA
DAN HIDROKSIPROPIL METILSELULOSA DENGAN
METODE *SIMPLEX LATTICE DESAIN***

SKRIPSI


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

**Diajukan oleh:
Endang Wahyu Apriliana
15092682 A**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2013**

PENGESAHAN SKRIPSI

berjudul

**OPTIMASI TABLET *SUSTAINED RELEASE* SALBUTAMOL SULFAT
DENGAN MATRIKS NATRIUM KARBOKSIMETIL SELULOSA
DAN HIDROKSIPROPIL METILSELULOSA DENGAN
METODE *SIMPLEX LATTICE DESAIN***

Oleh :

**Endang Wahyu Apriliana
15092682 A**

Dipertahankan dihadapan Panitia Penguji Skripsi
Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi
Pada Tanggal : 8 Juni 2013

Pembimbing Utama,



Dien Riyani, M.Si., Apt



Pembimbing Pendamping,




Ilham kuncahyo, M.Sc., Apt

Penguji :


1. Dra. Suhartinah, M.Sc., Apt

1. 

2. Dewi Ekowati, M.Sc., Apt

2. 

3. Ilham Kuncahyo, M.Sc., Apt

3. 

4. Dien Riyani, M.Si., Apt

4. 

PERSEMBAHAN

“Jangan katakan: Wahai TUHAN, aku memiliki masalah besar, tapi katakanlah: Hei masalah, aku memiliki TUHAN Yang Maha Besar.”

“... kaki yang akan berjalan lebih jauh, tangan yang akan berbuat lebih banyak, mata yang akan menatap lebih lama, leher yang akan lebih sering melihat ke atas, lapisan tekad yang seribu kali lebih keras dari baja, dan hati yang akan bekerja lebih keras serta mulut yang akan berdo'a,,, Namun Kehendak-Nya lah yang akan menyelesaikannya.”

Skripsi ini kupersembahkan untuk :

Ayah dan Ibuku tercinta

Pelita kehidupanku yang tak pernah padam diterjang badai dan tak pernah kering ditelan masa, yang selalu mendoakanku dalam setiap sujudnya, mendukungku dengan seluruh usahanya serta kasih sayang yang tiada tara. Nasihat yang selalu berguna, yang selalu membangkitkan ku dari keletihan, memberikan tangga- tangga motifasi untuk cita-cita.

Untuk Adikku tersayang

Permata hatiku, semangat dan harapanku. Yang selalu menghiasi kehidupanku, canda tawa yang kau ciptakan adalah harapanku untuk lebih baik, jadi contoh yang baik untuk mu dan cita-citamu.

Untuk Angga Kurniawan, S.farm

Terimakasih atas setiap detik yang memberikan detak harapan, setiap nafas memberikan cinta dan setiap kedipan mata memberikan kedamaian, serta pelajaran hidup yang tak akan ku dapatkan dari mereka yang tak punya cinta, ketulusan, kesabaran dan hati yang besar.

Untuk saudara, sahabat dan teman, Chaterina, Cha-cha, Christina, Kusuma, Beby, Bunda, lady, teman – teman KKN ds.jimus 2013 yang menjadi saudara tanpa syarat darah, yang selalu ada disaat aku berjaya maupun tak berdaya, semangat serta kasih sayang kalian memberikan cahaya tersendiri untuk hidupku selanjutnya. Terimakasih sudah memberikan tempat indah disamping kalian, pelajaran hidup, cita dan cinta yang begitu bermakna. Sungguh aku bahagia bersama kalian, bahagia memiliki kenangan indah dalam setiap bait pada paragraph kisah persahabatan kita. Dan semua teman sejawat yang tidak bisa saya sebutkan satu persatu.

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 tertulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali 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, 8 Juni 2013

Penulis

KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum Wr. Wb

Segala puji syukur kehadirat Allah SWT atas segala rahmat dan ridhonya, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi guna memenuhi persyaratan untuk mencapai derajat Sarjana Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta. Skripsi yang berjudul **“OPTIMASI TABLET *SUSTAINED RELEASE* SALBUTAMOL SULFAT DENGAN Matrik HPMC DAN Na-CMC DENGAN METODE *SIMPLEX LATTICE DESIGN*”** diharapkan dapat memberikan sumbangan bagi ilmu pengetahuan dalam bidang teknologi farmasi.

Penyusunan skripsi ini tidak bisa lepas dari bantuan berupa materiil dan spirituil dari banyak pihak, oleh karena itu Penulis ingin mengucapkan terima kasih kepada :

1. Winarso Soerjolegowo, 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. Dien Riyani, M.Si., Apt. selaku Dosen Pembimbing yang telah banyak memberikan ilmu, masukan, dan pengarahan selama penyusunan Skripsi ini.
4. Ilham Kuncahyo, M.Sc., Apt. selaku Dosen Pembimbing yang banyak memberikan ilmu, masukan, dan pengarahan selama penyusunan Skripsi ini.

5. Dra. Suhartinah, M.Sc., Apt. selaku penguji yang telah memberikan waktu untuk menguji dan memberikan masukan untuk Skripsi ini.
6. Dewi Ekowati, M.Sc., Apt. selaku penguji yang telah memberikan waktu untuk menguji dan memberikan masukan untuk Skripsi ini.
7. Segenap dosen, instruktur laboratorium yang banyak memberikan bantuan dan kerja sama selama penyusunan penelitian ini
8. PT. Konimex yang telah berkenan memberikan kesempatan kepada penulis untuk memperoleh zat aktif berupa salbutamol sulfat yang berguna untuk penelitian ini.
9. Orang tua, adik, dan, semua saudara yang telah membantu, mendukung, dan memberi doa dan semangat.
10. Teman-teman yang tidak bisa disebutkan satu persatu yang membantu dan memberikan dorongan semangat.

Penulis menyadari bahwa dalam penyusunan Skripsi ini masih banyak kekurangannya. Oleh karena itu Penulis mengucapkan terima kasih apabila Pembaca berkenan memberikan masukan untuk menyempurnakan Skripsi ini. Semoga Skripsi ini bisa berguna bagi siapa saja yang membacanya.

Surakarta, 8 Juni 2013

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 RUMUS	xii
DAFTAR TABEL.....	xiii
DAFTAR SKEMA.....	xiv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xv
INTISARI.....	xvi
ABSTRACT.....	xvii
BAB 1 PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang Masalah	1
B. Perumusan Masalah	5
C. Tujuan Penelitian	5
D. Kegunaan Penelitian	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	7
A. Tablet	7
1. Definisi	7
2. Bahan Tambahan dalam Tablet	7
2.1. Bahan Pengisi (<i>filler</i>).....	7
2.2. Bahan Pengikat (<i>binder</i>)	8
2.3. Bahan Penghancur (<i>disintergrant</i>).....	8
2.4. Bahan Pelicin	8
3. Metode Pembuatan Tablet.....	9
3.1. Metode Granulasi Basah (<i>wet granulation</i>).....	9
3.2. Metode Granulasi Kering (<i>dry granulation</i>).....	10
3.3. Metode Kempa Langsung (<i>direct compression</i>).....	10
B. Sediaan Lepas Lambat	12
1. <i>Extended release drug product</i>	14
1.1. <i>Sustained release</i>	14
1.2. <i>Prolonged action</i>	15
1.3. <i>Controlled Release</i>	15

2. <i>Delayed release drug products</i>	16
A. Faktor fisika –kimia	16
A.1. dosis	16
A.2. Kelarutan.....	16
A.3. Koefisien partisi	16
A.4. Stabilitas.....	17
A.5. Ukuran molekul	17
B. Faktor - faktor biologis	17
B.1. Absorpsi	17
B.2. Volume distribusi	17
B.3. Durasi	17
B.4. Indeks terapeutik	18
B.5. Metabolisme.....	18
C. Formulasi Sediaan Lepas Lambat.....	18
1. Sistem matriks	18
2. Penyalutan.....	19
3. Sistem Pompa osmotik	19
D. Matrik	19
1. Matrik tidak larut,inert.....	20
2. Matrik tidak larut,terkikis	20
3. Matrik hidrofilik	20
E. Evaluasi Sifat Fisik Tablet <i>Sustained Release</i>	21
1. Keseragaman bobot tablet.....	21
2. Kekerasan Tablet	21
3. Kerapuhan Tablet.....	22
F. Disolusi.....	22
G. Optimasi Model Simplex Lattice Design	31
H. Pemerian Zat Aktif dan Matrik.....	33
H.1.Salbutamol sulfat	33
H.2.Hidroksi Propil Metil Cellulosa (HPMC).....	34
H.3. Natrium karboksimetil selulosa (Na-CMC).....	35
H.4. Laktosa.....	36
H.5. Magnesium stearat	36
H.6.Talk	37
H.7.PVP	37
I. Landasan Teori.....	38
J. Hipotesis	41
BAB III METODE PENELITIAN.....	42
A. Populasi dan Sampel.....	42
B. Variabel Penelitian.....	42
1. Identifikasi variabel utama	42
2. Klasifikasi variabel utama.....	42
3. Definisi operasional variabel utama.....	43
C. Alat dan Bahan.....	44
1. Alat	44

2. Bahan	44
D. Jalannya Penelitian	45
1. Rancangan Formula	45
2. Pembuatan granul	46
3. Uji sifat fisik granul	46
3.1. Uji waktu alir	46
3.2. Uji daya serap air	47
3.3. Sudut diam	47
3.4. Penetapan	47
4. Pembuatan tablet.....	48
5. Uji sifat fisik tablet	48
5.a. Keseragaman bobot.....	48
5.b kerapuhan	48
5.c. Kekerasan tablet.....	49
6. Uji Disolusi Tablet.....	49
6.a. Penentuan panjang gelombang maksimum.....	49
6.b. Penentuan Operating Time	49
6.c. Pembuatan kurva baku	49
6.d. Uji Disolusi.....	50
7. Penentuan Profil Sifat-Sifat Fisik Campuran Bahan	50
8. Penentuan Formula Optimum.....	51
E. Cara Analisis	52
1 Pendekatan secara teoritis.....	52
2 Pendekatan statistik.....	52
BAB IV HASIL dan PEMBAHASAN	55
1. Pembuatan granul	55
2. Uji sifat fisik granul dan tablet	56
2.1. Kecepatan alir	56
2.2. Sudut diam	56
2.3. Daya serap air	57
2.4. Penetapan	58
3. Pembuatan tablet	58
4. Uji fisik tablet	58
4.1. Uji waktu hancur.....	58
4.2. Keseragaman bobot	59
4.3. Kerapuhan.....	60
4.4. Kompaktibilitas.....	60
5. Penetapan kandungan salbutamol sulfat.....	61
5.1. Penentuan panjang gelombang serapan maksimum Salbutamol sulfat dalam aquadest	61
5.2. Kurva kalibrasi salbutamol sulfat	62
5.3. Uji disolusi.....	62
6. Analisa kinetika pelepasan salbutamol sulfat.....	65
6.1. Kinetika pelepasan orde nol.....	65
6.2. kinetika pelepasan orde satu	66

6.3. Kinetika pelepasan model higuchi.....	67
6.4. Analisis mekanisme low peppas pelepasan salbutamol sulfat.....	67
7. Profil sifat fisik granul dan tablet	70
7.1. Waktu alir	71
7.2. Daya serap air	72
7.3. Kompaktibilitas.....	72
7.4. Disolusi	73
8. Penentuan formula optimum	74
9. Uji mutu fisik granul dan tablet formula optimum.....	76
10. Analisis kinetika pelepasan salbutamol sulfat formula otimum.....	78
11. Analisis uji t	79
11.1. Waktu alir	79
11.2. Daya serap	80
11.3. Kompaktibilitas.....	80
11.4. Disolusi (slope).....	81
 BAB V KESIMPULAN dan SARAN.....	 82
A. Kesimpulan	82
B. Saran	82
 DAFTAR PUSTAKA	 83
 LAMPIRAN.....	 87

DAFTAR GAMBAR

Halaman...

1. Profil pelepasan kadar obat vs waktu	13
2. Kurva hubungan antara kadar obat dalam darah terhadap waktu dari berbagai bentuk sediaan obat	15
3. Mekanisme Disintegrasi dan Disolusi Tablet.....	23
4. Disolusi obat dari suatu padatan matr Skema matriks padatan dan batas daerah penyusutan obat yang berdifusi dari sediaanannya	23
5. Disolusi obat dari suatu padatan matriks.....	24
6. Grafik persamaan (orde nol)	27
7. Grafik persamaan (orde satu)	28
8. Simplex Lattice Design model garis	31
9. Struktur salbutamol sulfat	33
10. Struktur molekul HPMC	34
11. Struktur molekul Na-CMC.....	35
12. Struktur molekul PVP	38
13. Grafik kurva baku salbutamol sulfat	62
14. Profil disolusi tablet salbutamol sulfat.....	64
15. Kinetika pelepasan orde nol	66
16. Kinetika pelepasan orde satu.....	66
17. Kinetika pelepasan model higuchi	67
18. Kinetika pelepasan low pepas	68
19. Profil kecepatan alir	71
20. Profil daya serap.....	72
21. Profil kompaktibilitas.....	72
22. Profil disolusi (slope)	74
23. Grafik formula optimum tablet lepas lambat salbutamol sulfat dengan pendekatan simplex lattice design	75

DAFTAR RUMUS

	Halaman...
1. Harga koefisien variasinya (CV).....	21
2. Perhitungan kerapuhan tablet.....	22
3. Hukum difusi Fick secara matematik.....	24
4. Substitusinya ke dalam persamaan Fick	25
5. Persamaan Noyes Whitney secara matematik.....	26
6. Persamaan Noyes Whitney dengan C_s yang lebih besar dari C	26
7. Persamaan laju pelepasan matrik	26
8. Persamaan Higuchi	29
9. Persamaan Stokes-Einstein	29
10. Persamaan Ritger dan Peppas	30
11. Rumus fraksi yang berubah.....	32
12. Rumus fraksi yang tetap.....	32
13. Hubungan fungsional antara respon dengan komposisi.....	33
14. Sudut diam	48
15. Penetapan	48

DAFTAR TABEL

	Halaman...
1. Tabel penyimpangan bobot rata-rata dalam %	15
2. Mekanisme transport obat dalam hidrogel	31
3. Tabel rancangan formula.....	45
4. Bobot granul	55
5. Kecepatan alir granul	56
6. Sudut diam granul	56
7. Daya serap air	57
8. Pengetapan	58
9. Waktu hancur	58
10. Keseragaman bobot tablet salbutamol sulfat.....	59
11. Kompaktibilitas	60
12. Penentuan panjang gelombang maksimal	61
13. Hasil pembuatan kurva baku salbutamol sulfat	61
14. Disolusi tablet salbutamol sulfat	63
15. Kecepatan disolusi (slope)	64
16. Kriteria mekanisme pelepasan	68
17. Analisis model pelepasan.....	68
18. Mekanisme pelepasan untuk masing-masing formula	70
19. Parameter titik kritis	70
20. Kriteria uji tablet tablet lepas lambat salbutamol sulfat.....	75
21. Uji sifat fisik granul dan tablet formula optimum.....	76
22. Model pelepasan tablet salbutamol sulfat formula optimum	78
23. Uji-T Waktu alir formula optimum.....	79
24. Uji-T Daya serap air formula optimum.....	80
25. Uji-T Kompaktibilitas formula optimum	80
26. Uji-T Disolusi formula optimum	80

DAFTAR SKEMA

Halaman...

1. Pemilihan formula optimum tablet *sustained release* salbutamo sulfat... 53
2. Pembuatan formula optimum tablet *sustained release* salbutamol sulfat 54

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
1. Sertifikat salbutamol sulfat.....	87
2. Menghitung jumlah pengikat yang dibutuhkan tiap tablet	88
3. Kecepatan alir	88
4. Sudut diam.....	89
5. Daya serap air	90
6. Pengetapan.....	91
7. Keseragaman bobot	92
8. Kerapuhan	93
9. Kompaktibilitas	93
10. Pembuatan kurva baku salbutamol sulfat.....	93
11. Perhitungan kadar salbutamol sulfat	95
12. Analisis pola pelepasan salbutamol sulfat.....	103
13. Uji sifat fisik granul dan tablet formula optimum.....	105
14. Analisis kinetika pelepasan formula optimum.....	108
15. Analisis Statistik	112

INTISARI

APRILIANA, ENDANG WAHYU, 2013, OPTIMASI TABLET *SUSTAINED RELEASE* SALBUTAMOL SULFAT DENGAN MATRIKS HPMC DAN NA-CMC DENGAN METODE *SIMPLEX LATTICE DESIGN*, SKRIPSI, UNIVERSITAS SETIA BUDI, SURAKARTA

Salbutamol sulfat adalah agonis beta-2 adrenergik yang secara luas digunakan dalam pengobatan asma dan penyakit paru obstruktif. Salbutamol sulfat memiliki $t_{1/2}$ eliminasi yang pendek yaitu 2,7 jam serta dosis pemakaiannya adalah 2mg – 4mg diberikan secara peroral tiga sampai empat kali sehari. Berdasarkan hal tersebut, dilakukan penelitian tentang pembuatan tablet lepas lambat salbutamol sulfat menggunakan matriks HPMC dan Na-CMC. Formulasi sediaan lepas lambat diharapkan dapat menghasilkan konsentrasi obat dalam darah yang lebih seragam dan kadar puncak yang tidak fluktuatif.

Penelitian ini dibuat berdasarkan metode *simplex lattice design* (SLD) dengan dua komponen matriks yaitu HPMC dan Na-CMC. Penelitian ini dibuat dalam tiga formula antara lain: FI (100% HPMC), FII (50% HPMC : 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 waktu alir, daya serap air, kompaktilitas, dan disolusi. Kemudian dihitung dengan menggunakan design expert 8.0.6.1 untuk menentukan formula optimum. Hasil teoritis dan percobaan formula optimum dianalisis menggunakan uji t.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa salbutamol sulfat dapat dibuat sediaan lepas lambat, dan kombinasi matriks HPMC dan Na-CMC berpengaruh terhadap mutu fisik tablet serta pelepasan salbutamol sulfat. Proporsi yang menghasilkan tablet lepas lambat salbutamol sulfat dengan mutu fisik yang optimum adalah formula yang mengandung HPMC 77,2% dan Na-CMC 22,8%.

Kata kunci : Salbutamol sulfat, lepas lambat, HPMC, Na-CMC

ABSTRACT

APRILIANA, ENDANG WAHYU, 2013, OPTIMIZATION SUSTAINED RELEASE TABLET OF SALBUTAMOL SULFAT WITH HPMC AND Na-CMC MATRIX BY SIMPLEX LATTICE DESIGN METHOD, THESIS, SETIA BUDI UNIVERSITY, SURAKARTA

Salbutamol Sulphate is a beta-2 agonist adrenergic that is widely used in the treatment of asthma and obstructive pulmonary disease. Salbutamol Sulphate is a short acting bronchodilators which have short biological half life about 2,7h and the usage is 2mg-4mg, administered orally three to four times a day. Based on that, study is concerned on the manufacture of salbutamol sulphate tablets using HPMC and Na-CMC matrix. Sustained release formulation is expected to produce in the concentration of drug in the blood that is more uniform and the peak levels do not fluctuate.

This study was based on the method simplex lattice design (SLD) with two matrix components, they were HPMC and Na-CMC. The research was made in three formulas are: FI(100% HPMC), FII(50% HPMC: 50% N-a-CMC), FIII(100% Na-CMC). The tablets were made by wet granulation. Then obtained granules and tablets were tested their physical quality. The parameters used for SLD equation was flow rate, absorption, compactibility, and dissolution. Then calculated the response using design expert 8.0.6.1 to determine the optimum formula. The results of theoretical and experimental optimum formula were analyzed using t-test.

The results showed that salbutamol sulfat sustained release could be made to be sustained release preparation and the combination of HPMC and Na-CMC matrix affected the physical quality and the release of salbutamol sulfat tablet. The proportion that produced sustained release salbutamol sulfat tablet with a maximum physical quality was the formula containing HPMC 77,2% dan Na-CMC 22,8%.

Keywords : Salbutamol sulfat, sustained release, HPMC, MC