

**PENGARUH MATRIKS HIDROKSI PROPIL METIL
SELULOSA TERHADAP PROFIL PELEPASAN *IN VITRO*
SALBUTAMOL DALAM BENTUK TABLET LEPAS LAMBAT**



**ROSA PUSPITASARI
2443005011**

**FAKULTAS FARMASI
UNIKA WIDYA MANDALA SURABAYA**

2009

**LEMBAR PERSETUJUAN
PUBLIKASI KARYA ILMIAH**

Demi perkembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui skripsi/karya ilmiah saya, dengan judul : **Pengaruh Matriks Hidroksi Propil Metil Selulosa Terhadap Profil Pelepasan *In Vitro* Salbutamol Dalam Bentuk Tablet Lepas Lambat** untuk dipublikasikan atau ditampilkan di internet atau media lain yaitu Digital Library Perpustakaan Unika Widya Mandala Surabaya untuk kepentingan akademik sebatas sesuai dengan Undang-Undang Hak Cipta.

Demikian pernyataan persetujuan publikasi karya ilmiah ini saya buat dengan sebenarnya.

Surabaya, 05 Agustus 2009



Rosa Puspitasari
2443005011

Saya menyatakan dengan sesungguhnya bahwa hasil tugas akhir ini adalah benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri. Apabila di kemudian hari diketahui bahwa skripsi ini merupakan hasil plagiarisme, maka saya bersedia menerima sanksi berupa pembatalan kelulusan dan atau pencabutan gelar yang saya peroleh.

Surabaya, 05 Agustus 2009



Rosa Puspitasari
2443005011



**PENGARUH MATRIKS HIDROKSI PROPIL METIL SELULOSA
TERHADAP PROFIL PELEPASAN *IN VITRO* SALBUTAMOL
DALAM BENTUK TABLET LEPAS LAMBAT**

SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi sebagian persyaratan
memperoleh gelar Sarjana Farmasi
di Fakultas Farmasi Unika Widya Mandala Surabaya

OLEH:
ROSA PUSPITASARI
2443005011

Telah disetujui pada tanggal 05 Agustus 2009 dan dinyatakan LULUS

Pembimbing I,

Drs. Kuncoro Foe, Ph.D., G.Dip.Sc., Apt.

NIK. 241.90.0176

Pembimbing II,

Drs. Teguh Widodo, Apt.

NIK. 241.00.0431

KATA PENGANTAR

Puji syukur dan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada Tuhan Yesus Kristus atas bimbingan, penyertaan, dan berkat-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini dengan baik.

Penulis menyadari bahwa banyak pihak yang telah membantu dan memberi dukungan sehingga pada akhirnya skripsi ini dapat terselesaikan. Pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

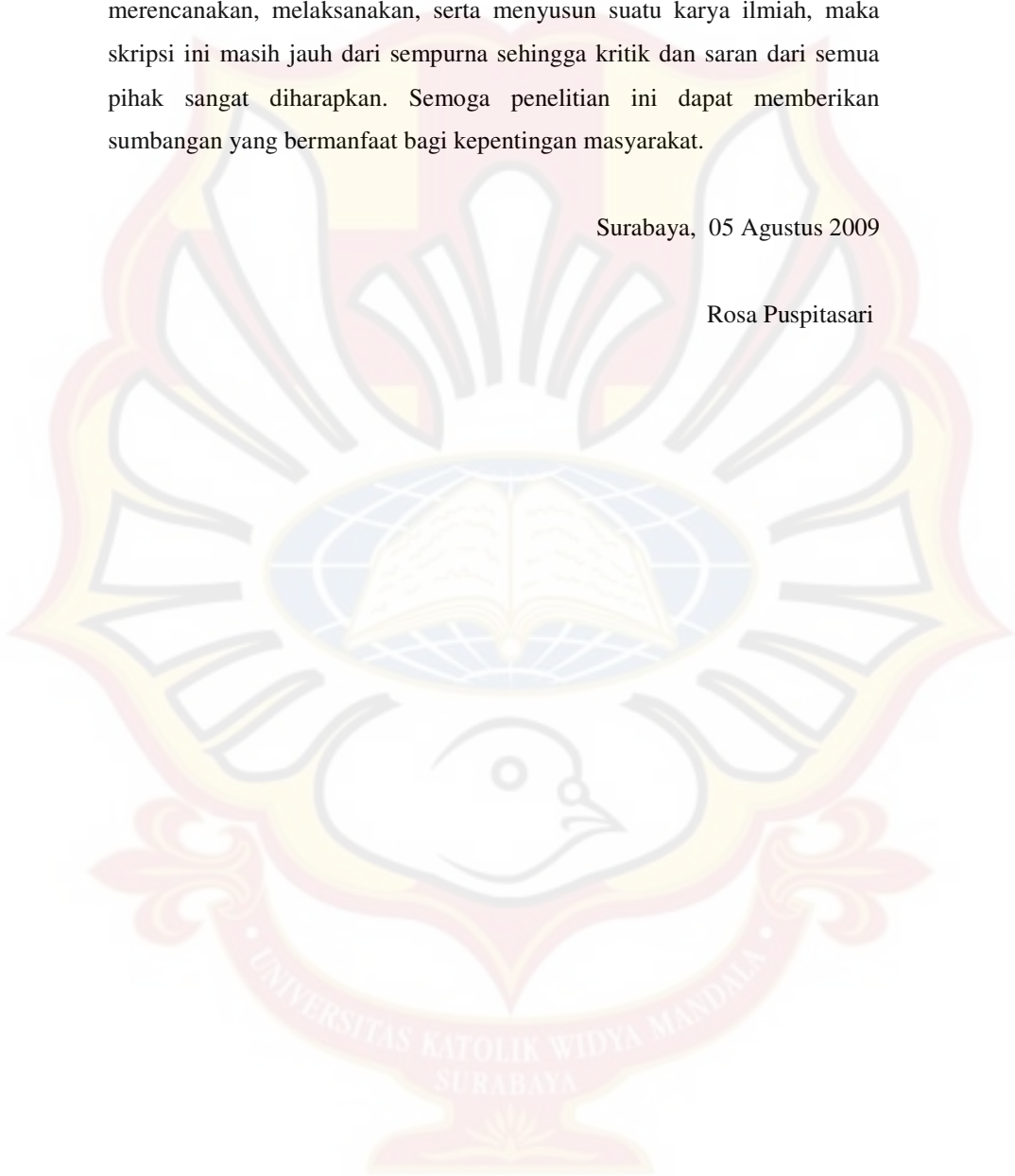
1. Papi dan mami yang selalu memberi dukungan moral, serta memberi semangat yang sangat berharga bagi penulis.
2. Drs. Kuncoro Foe G. Dip, M.Sc, Ph.D., Apt selaku Dosen Pembimbing I dan Drs.Teguh Widodo, Apt., selaku Dosen Pembimbing II yang telah banyak menyediakan waktu dan tenaga dalam memberikan bimbingan, serta senantiasa memberikan saran, dukungan moral serta petunjuk yang sangat berguna sampai terselesaikannya skripsi ini.
3. Lannie Hadisoewignyo, S.Si., M.Si., Apt. dan Lucia Hendriati, S.Si., M.Sc., Apt. selaku Dosen Penguji yang telah memberikan banyak saran dan masukan-masukan yang positif yang sangat berguna untuk skripsi ini.
4. Martha Ervina, S.Si., M.Si., Apt. selaku Pimpinan Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya yang telah memberikan fasilitas selama penyusunan skripsi ini.
5. Dra. Monica W. Setiawan, M.Sc., Apt. selaku wali studi yang telah memberikan semangat, saran dan pengarahan selama penyusunan skripsi ini.
6. Seluruh dosen Fakultas Farmasi yang telah mendampingi selama proses perkuliahan.

7. Pimpinan Laboratorium beserta staf laboran yang telah memberikan bantuan dan menyediakan fasilitas selama pengerjaan skripsi ini.
8. Teman-teman seperjuangan Anna, Linda, Jeanny, Yovita, Evi, Meilissa, Dewi, Devi, Liany, dan semua orang yang telah memberikan bantuan dan semangat dalam penyusunan skripsi ini.

Mengingat bahwa skripsi ini merupakan pengalaman belajar dalam merencanakan, melaksanakan, serta menyusun suatu karya ilmiah, maka skripsi ini masih jauh dari sempurna sehingga kritik dan saran dari semua pihak sangat diharapkan. Semoga penelitian ini dapat memberikan sumbangan yang bermanfaat bagi kepentingan masyarakat.

Surabaya, 05 Agustus 2009

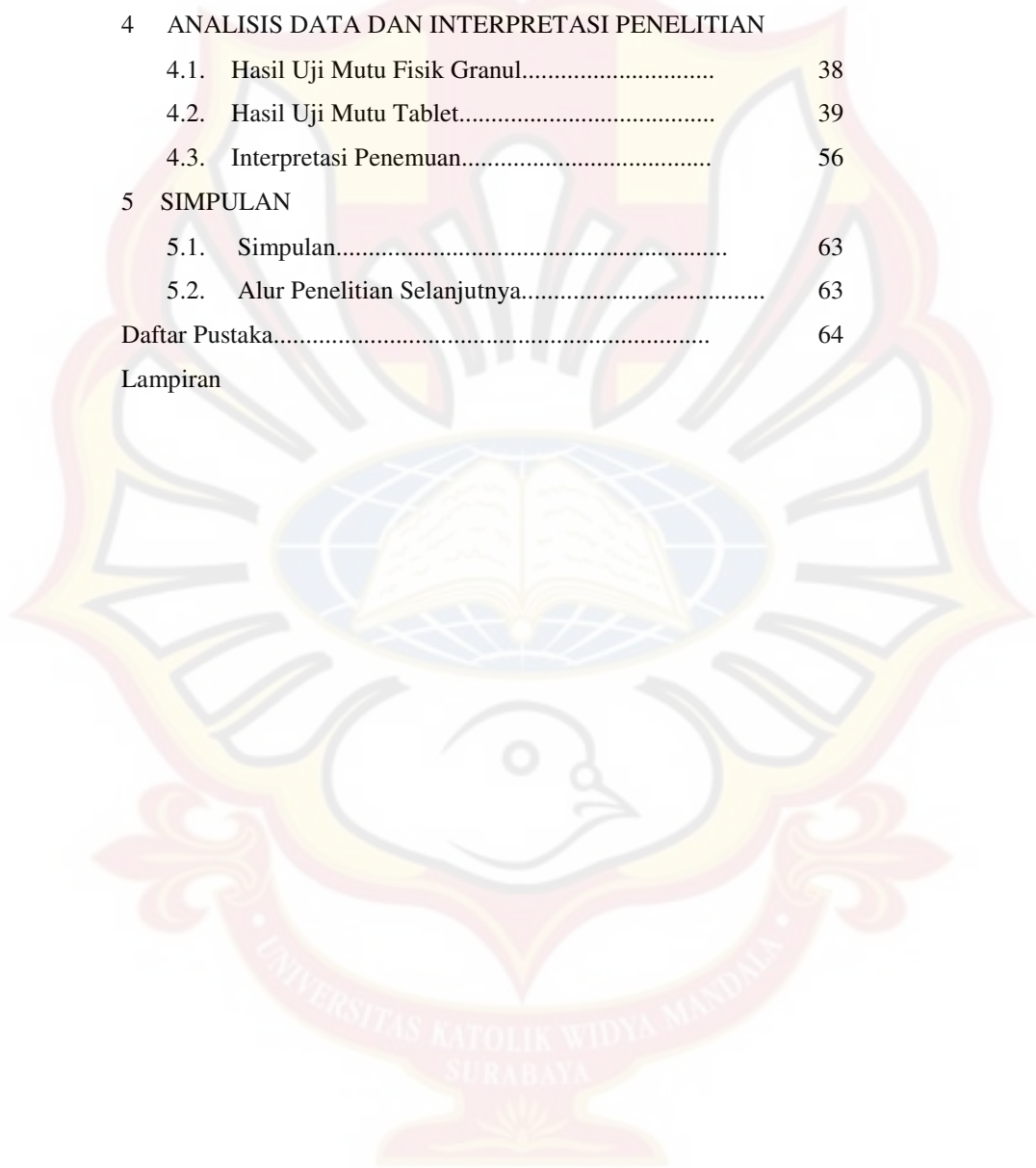
Rosa Puspitasari



DAFTAR ISI

	Halaman
KATA PENGANTAR.....	i
DAFTAR ISI.....	iii
DAFTAR TABEL.....	v
DAFTAR GAMBAR	viii
DAFTAR LAMPIRAN	ix
ABSTRAK.....	xii
ABSTRACT.....	xiii
BAB	
1 PENDAHULUAN	
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Masalah Penelitian.....	4
1.3. Tujuan Penelitian.....	4
1.4. Hipotesis Penelitian.....	4
1.5. Manfaat Penelitian.....	4
2 TINJAUAN PUSTAKA	
2.1. Tinjauan tentang Tablet.....	5
2.2. Tinjauan tentang Tablet Lepas Lambat.....	6
2.3. Mekanisme Pelepasan Obat Melalui Sistem Matriks.....	7
2.4. Tinjauan tentang Kualitas Tablet.....	9
2.5. Validasi Metode Analisa Penetapan Kadar.....	12
2.6. Tinjauan tentang Disolusi.....	13
2.7. Tinjauan tentang Salbutamol.....	18
2.8. Tinjauan tentang HPMC.....	20

2.9. Studi Terdahulu.....	20
3 METODOLOGI PENELITIAN	
3.1. Bahan dan Alat.....	22
3.2. Metode Penelitian.....	23
3.3. Analisis Data.....	33
3.4. Hipotesa Statistik.....	35
3.5. Skema Kerja.....	37
4 ANALISIS DATA DAN INTERPRETASI PENELITIAN	
4.1. Hasil Uji Mutu Fisik Granul.....	38
4.2. Hasil Uji Mutu Tablet.....	39
4.3. Interpretasi Penemuan.....	56
5 SIMPULAN	
5.1. Simpulan.....	63
5.2. Alur Penelitian Selanjutnya.....	63
Daftar Pustaka.....	64
Lampiran	

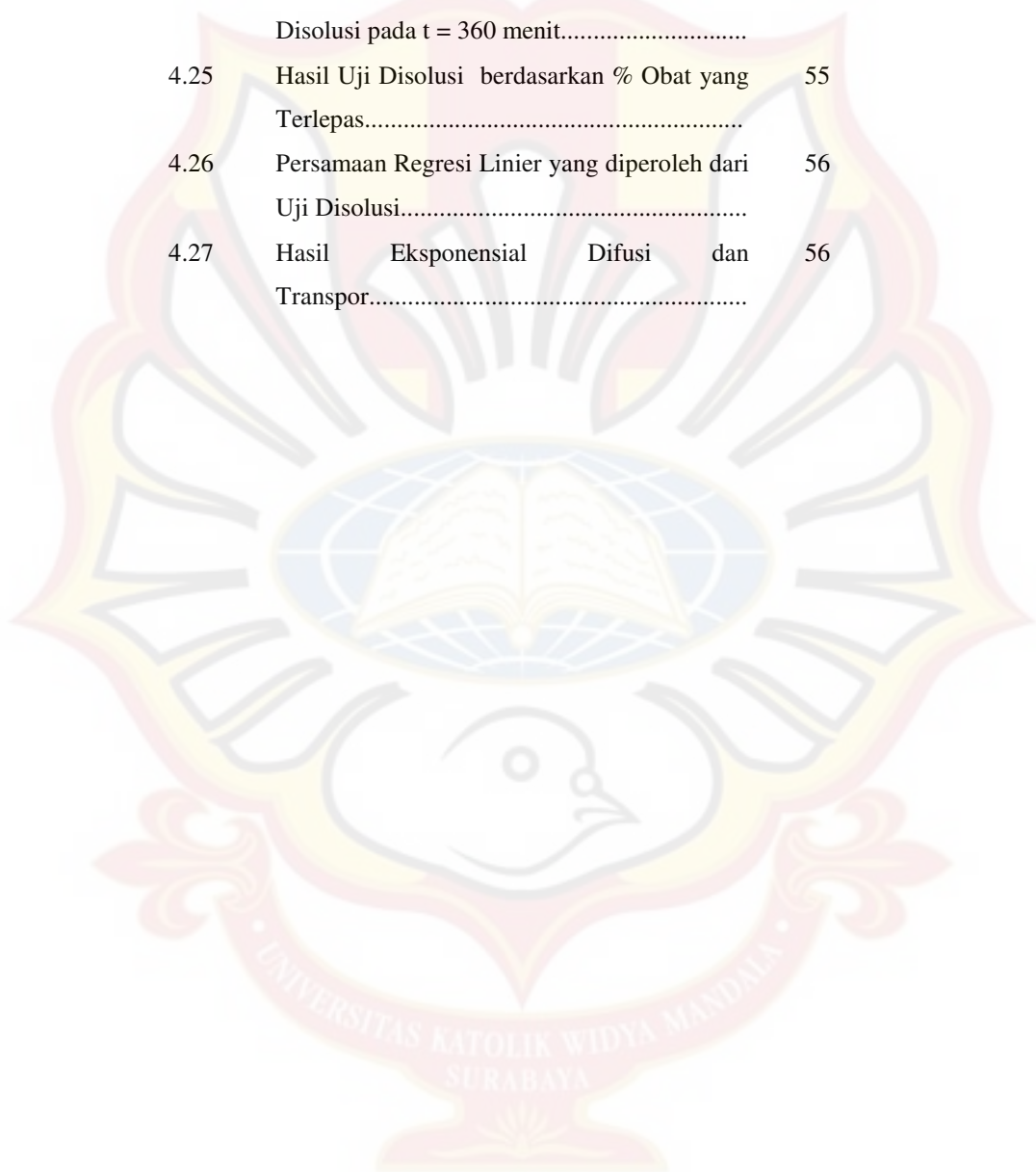


DAFTAR TABEL

Tabel		Halaman
2.1	Hubungan Antara Eksponensial Difusi dan Transpor.....	9
2.2	Persamaan untuk Menghitung Konstanta Laju Disolusi Obat.....	14
2.3	Persyaratan disolusi.....	15
2.4	Formula Sediaan Lepas Lambat Teofilin dan Pelepasan Obatnya.....	20
3.1	Formula Tablet Lepas Lambat Salbutamol.....	24
3.2	Hubungan Kompresibilitas dengan Sifat Aliran.....	26
3.3	Pengenceran Larutan Baku Salbutamol dengan Dapar Fosfat pH 6,8.....	29
3.4	Persyaratan Pelepasan Obat Dari Tablet Lepas Lambat Menurut Banakar (1992).....	33
3.5	Persamaan untuk Menghitung Konstanta Laju Disolusi Obat.....	34
4.1	Hasil Uji Mutu Fisik Granul.....	38
4.2	Hasil Uji Keragaman Kandungan Tablet Formula A <i>Batch</i> I.....	39
4.3	Hasil Uji Keragaman Kandungan Tablet Formula A <i>Batch</i> II	39
4.4	Hasil Uji Keragaman Kandungan Tablet Formula A <i>Batch</i> III.....	40
4.5	Hasil Uji Keragaman Kandungan Tablet Formula B <i>Batch</i> I.....	40

4.6	Hasil Uji Keragaman Kandungan Tablet Formula B <i>Batch</i> II.....	41
4.7	Hasil Uji Keragaman Kandungan Tablet Formula B <i>Batch</i> III.....	41
4.8	Hasil Uji Keragaman Kandungan Tablet Formula C <i>Batch</i> I.....	42
4.9	Hasil Uji Keragaman Kandungan Tablet Formula C <i>Batch</i> II.....	42
4.10	Hasil Uji Keragaman Kandungan Tablet Formula C <i>Batch</i> III.....	43
4.11	Hasil Uji Keragaman Kandungan Tablet Formula D <i>Batch</i> I.....	43
4.12	Hasil Uji Keragaman Kandungan Tablet Formula D <i>Batch</i> II.....	44
4.13	Hasil Uji Keragaman Kandungan Tablet Formula D <i>Batch</i> III.....	44
4.14	Hasil Uji Kekerasan Tablet.....	45
4.15	Hasil Uji Kerapuhan Tablet.....	45
4.16	Hasil Pembuatan Kurva Baku dalam Dapar Fosfat pH 6,8.....	47
4.17	Hasil Uji Akurasi dan Presisi.....	48
4.18	Hasil Uji Penetapan Kadar Salbutamol dalam Tablet.....	49
4.19	Hasil Uji Disolusi Tablet Lepas Lambat Salbutamol Formula A.....	50
4.20	Hasil Uji Disolusi Tablet Lepas Lambat Salbutamol Formula B.....	51

4.21	Hasil Uji Disolusi Tablet Lepas Lambat Salbutamol Formula C.....	52
4.22	Hasil Uji Disolusi Tablet Lepas Lambat Salbutamol Formula D.....	53
4.23	Hasil % Obat Lepas dari Uji Disolusi.....	54
4.24	Hasil Uji Disolusi berdasarkan % Efisiensi Disolusi pada $t = 360$ menit.....	55
4.25	Hasil Uji Disolusi berdasarkan % Obat yang Terlepas.....	55
4.26	Persamaan Regresi Linier yang diperoleh dari Uji Disolusi.....	56
4.27	Hasil Eksponensial Difusi dan Transpor.....	56



DAFTAR GAMBAR

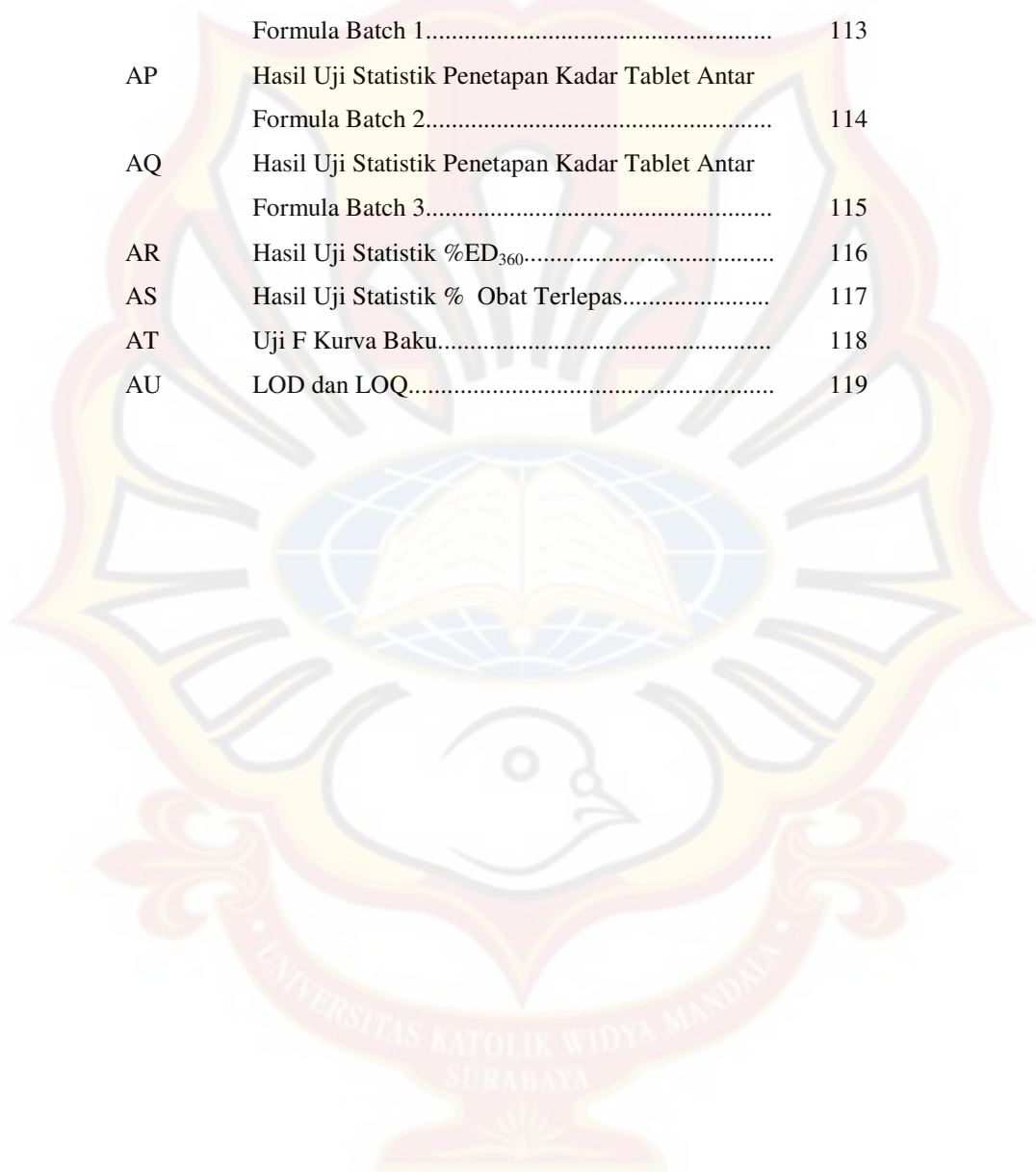
Gambar	Halaman
2.1 Model “ <i>Diffusion Layer</i> ”(Banakar, 1992).....	16
2.2 Model “ <i>Interfacial Barrier</i> ” (Banakar, 1992).....	17
2.3 Model “ <i>Danckwert’s</i> ” (Banakar, 1992).....	17
2.4 Rumus bangun salbutamol (AHFS,1997).....	19
3.1 Penentuan waktu alir dan sudut diam (Voight, 1995).....	25
4.1 Pemilihan panjang gelombang serapan maksimum dalam dapar fosfat pH 6,8.....	46
4.2 Kurva hubungan absorbansi vs konsentrasi larutan baku kerja salbutamol dalam dapar fosfat pH 6,8 pada panjang gelombang serapan maksimum 276 nm pada kurva baku III.....	48
4.3 Profil pelepasan tablet lepas lambat salbutamol.....	54

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran		Halaman
A	Hasil Uji Mutu Fisik Granul.....	67
B	Hasil Uji Kekerasan Tablet Salbutamol.....	68
C	Hasil Uji Kerapuhan Tablet Salbutamol.....	70
D	Hasil Penetapan Kadar Tablet Lepas Lambat Salbutamol.....	72
E	Contoh Perhitungan.....	74
F	Persamaan Formula A.....	78
G	Persamaan Formula B.....	79
H	Persamaan Formula C.....	80
I	Persamaan Formula D.....	81
J	Sertifikat Analisis Hidroksi Propil Metil Selulosa..	82
K	Sertifikat Analisis Polivinil Pirolidon K-30.....	83
L	Sertifikat Analisis Talkum.....	84
M	Sertifikat Analisis Magnesium Stearat.....	85
N	Sertifikat Analisis Laktosa.....	86
O	Sertifikat Analisis Natrium Hidroksida.....	87
P	Sertifikat Analisis Kalium Dihidrogen Fosfat.....	88
Q	Tabel Uji r.....	89
R	Tabel Uji HSD (0,05).....	90
S	Hasil Uji Statistik Kadar Air Antar Formula.....	91
T	Hasil Uji Statistik Waktu Alir Antar Formula.....	92
U	Hasil Uji Indeks Kompresibilitas Antar Formula...	93
V	Hasil Uji Statistik Sudut Diam Antar Formula.....	94
W	Hasil Uji Statistik Kekerasan Tablet Formula A Antar Batch.....	95
X		

	Hasil Uji Statistik Kekerasan Tablet Formula B	96
Y	Antar Batch.....	
	Hasil Uji Statistik Kekerasan Tablet Formula C	97
Z	Antar Batch.....	
	Hasil Uji Statistik Kekerasan Tablet Formula D	98
AA	Antar Batch.....	
	Hasil Uji Statistik Kekerasan Tablet Antar	99
AB	Formula Batch 1.....	
	Hasil Uji Statistik Kekerasan Tablet Antar	100
AC	Formula Batch 2.....	
	Hasil Uji Statistik Kekerasan Tablet Antar	101
AD	Formula Batch 3	
	Hasil Uji Statistik Kerapuhan Tablet Formula A	102
AE	Antar Batch.....	
	Hasil Uji Statistik Kerapuhan Tablet Formula B	103
AF	Antar Batch.....	
	Hasil Uji Statistik Kerapuhan Tablet Formula C	104
AG	Antar Batch.....	
	Hasil Uji Statistik Kerapuhan Tablet Formula D	105
AH	Antar Batch.....	
	Hasil Uji Statistik Kerapuhan Tablet Antar	106
AI	Formula Batch 1.....	
	Hasil Uji Statistik Kerapuhan Tablet Antar	107
	Formula Batch 2.....	
AJ	Hasil Uji Statistik Kerapuhan Tablet Antar	
	Formula Batch 3.....	108
AK	Hasil Uji Statistik Penetapan Kadar Tablet	
	Formula A Antar Batch.....	109

AL	Hasil Uji Statistik Penetapan Kadar Tablet Formula B Antar Batch.....	110
AM	Hasil Uji Statistik Penetapan Kadar Tablet Formula C Antar Batch.....	111
AN	Hasil Uji Statistik Penetapan Kadar Tablet Formula D Antar Batch.....	112
AO	Hasil Uji Statistik Penetapan Kadar Tablet Antar Formula Batch 1.....	113
AP	Hasil Uji Statistik Penetapan Kadar Tablet Antar Formula Batch 2.....	114
AQ	Hasil Uji Statistik Penetapan Kadar Tablet Antar Formula Batch 3.....	115
AR	Hasil Uji Statistik %ED ₃₆₀	116
AS	Hasil Uji Statistik % Obat Terlepas.....	117
AT	Uji F Kurva Baku.....	118
AU	LOD dan LOQ.....	119



ABSTRAK

Pengaruh Matriks Hidroksi Propil Metil Selulosa Terhadap Profil Pelepasan *In Vitro* Salbutamol Dalam Bentuk Tablet Lepas Lambat

Rosa Puspitasari

2443005011

Dalam penelitian ini, bahan aktif yang digunakan adalah salbutamol yang mana memiliki dosis kecil, indeks terapi yang besar, $t_{1/2}$ 2-7 jam. Matriks yang digunakan adalah hidroksi propil metil selulosa yang mana dapat membentuk gel untuk menghasilkan struktur yang *rigid* sehingga menghambat pelepasan obat dari tablet lepas lambat salbutamol. Berdasarkan hal tersebut, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui profil pelepasan *in vitro* tablet lepas lambat salbutamol yang menggunakan matriks hidroksi propil metil selulosa dalam berbagai konsentrasi. Oleh sebab itu dilakukan penelitian tentang “Profil pelepasan *in vitro* salbutamol dalam bentuk tablet lepas lambat dengan menggunakan matriks hidroksi propil metil selulosa”. Empat formula yang berbeda, menggunakan hidroksi propil metil selulosa pada berbagai konsentrasi yaitu 0% (FA), 20% (FB), 30% (FC), dan 40% (FD) dibuat sebanyak 3 *batch*. Tablet (300 mg) dibuat dengan menggunakan metode granulasi basah, mengandung 8 mg salbutamol. Parameter pelepasan yang digunakan adalah persyaratan pelepasan menurut Banakar, nilai %ED₃₆₀, K_{disolusi}, mekanisme pelepasan menurut nilai eksponensial difusi dan orde kinetika pelepasan. Hasil penelitian menunjukkan bahwa peningkatan konsentrasi hidroksi propil metil selulosa dapat menurunkan konstanta laju pelepasan salbutamol. Hal ini dikarenakan peningkatan viskositas gel serta semakin tebal juga lapisan selubung perintang yang dibentuk oleh matriks hidroksi propil metil selulosa. F_B, F_C, F_D berturut-turut melepaskan 85,38% , 80,19%, 70,19% pada waktu 6 jam.

Kata-kata kunci : hidroksi propil metil selulosa, lepas lambat, salbutamol.

ABSTRACT

In Vitro Release Profile of Salbutamol Sustained Release Tablet with Matrix Hydroxy Propyl Methyl Cellulose

Rosa Puspitasari

2443005011

In this research, salbutamol which in has low doses, wide theurapetic index, $t_{1/2}$ 2-7 hour. Hidroxy propyl methyl cellulose matrix which in can make gel that result rigid's structure and barrier release tablet from salbutamol sustained release tablet. Based on this, this study is done to find out the *in vitro* release kinetic of salbutamol using hidroxy propyl methyl cellulose in many different concentrations *In vitro* release profile of salbutamol sustained release tablet with matrix hydroxy propyl methyl cellulose has been studied. Four different formula, incorporating hydroxy propyl methyl cellulose at various concentrations namely 0% (FA), 20% (FB), 30% (FC), and 40% (FD) were prepared in three batches. Tablets (300 mg) were prepared by wet granulation method, containing 8 mg salbutamol. Drug release parameter that's used are Banakar's criteriation, %ED₃₆₀ value, $K_{\text{dissolution}}$, release mechanism according to value of eksponential diffusions and order of release kinetics. This study demonstrated that the increased concentration of hydroxy propyl methyl cellulose reduced release constant of salbutamol. This may be associated with an increased gel viscosity and thickness of diffusion layer as a barrier formed by hydroxy propyl methyl cellulose. F_B , F_C , F_D release 85,38% , 80,19%, 70,19% of salbutamol for 6 h.

Key words: hydroxy propyl methyl cellulose, sustained release, salbutamol