

**PENGARUH MATRIKS *LOW METHOXYL PECTIN* DENGAN
KALSIUM SULFAT TERHADAP PROFIL PELEPASAN
IN VITRO TABLET LEPAS LAMBAT KETOPROFEN**



**LINDA
2443005024**

**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 *Low Methoxyl Pectin* dengan Kalsium Sulfat Terhadap Profil Pelepasan *In Vitro* Tablet Lepas Lambat Ketoprofen** 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, 03 agustus 2009



Linda
2443005024

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, 03 agustus 2009



Linda
2443005024



**PENGARUH MATRIKS *LOW METHOXYL PECTIN* DENGAN
KALSIUM SULFAT TERHADAP PROFIL PELEPASAN *IN VITRO*
TABLET LEPAS LAMBAT KETOPROFEN**

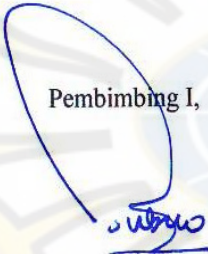
SKRIPSI

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

**OLEH :
LINDA
2443005024**

Telah disetujui pada tanggal 03 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

ABSTRAK

PENGARUH MATRIKS *LOW METHOXYL PECTIN* DENGAN KALSIMUM SULFAT TERHADAP PROFIL PELEPASAN *IN VITRO* TABLET LEPAS LAMBAT KETOPROFEN

Linda
2443005024

Telah dilakukan penelitian tentang “Pengaruh matriks kombinasi *low methoxyl pectin* dan kalsium sulfat terhadap profil pelepasan *in vitro* ketoprofen dalam bentuk tablet lepas lambat”. Dalam penelitian ini, matriks yang digunakan adalah *low methoxyl pectin* dan kalsium sulfat, dimana jika dikombinasikan dapat membentuk *crosslinking* yang menghasilkan struktur yang *rigid* sehingga menghambat pelepasan obat dari tablet lepas lambat ketoprofen. Berdasarkan hal tersebut, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui profil pelepasan *in vitro* tablet lepas lambat ketoprofen yang menggunakan matriks kombinasi *low methoxyl pectin* dan kalsium sulfat dalam berbagai konsentrasi. Pada penelitian ini, dibuat empat formula. Konsentrasi *low methoxyl pectin* yang digunakan pada semua formula adalah 2,5% dari bobot tablet. Formula A mengandung *low methoxyl pectin* saja, formula B mengandung *low methoxyl pectin*: kalsium sulfat 1:0,5 (*b/b*), formula C mengandung *low methoxyl pectin*: kalsium sulfat 1:1 (*b/b*), dan formula D mengandung *low methoxyl pectin*: kalsium sulfat 1:1,5 (*b/b*). Tablet dibuat dengan metode granulasi basah dan dilakukan uji pelepasan secara *in vitro*. Parameter pelepasan yang digunakan adalah persyaratan pelepasan menurut Banakar, nilai %ED₃₆₀, K_{disolusi}, mekanisme pelepasan menurut nilai eksponensial difusi, serta orde kinetika pelepasan. Hasil penelitian menunjukkan bahwa formula D memiliki efek penghambatan pelepasan obat paling lama, dengan jumlah obat yang terlepas 51,32% setelah 360 menit dan nilai %ED₃₆₀ adalah 32,22%. Sedangkan formula A kurang dapat menghambat pelepasan obat dibandingkan formula lainnya. Disimpulkan bahwa pelepasan obat dipengaruhi oleh matriks kombinasi *low methoxyl pectin* dan kalsium sulfat. Formula dengan perbandingan *low methoxyl pectin*: kalsium sulfat 1:1,5 (*b/b*) menunjukkan pelepasan yang paling lama dibandingkan dengan formula yang lain.

Kata kunci : kalsium sulfat, lepas lambat, *low methoxyl pectin*, ketoprofen

ABSTRACT

AFFECT OF MATRIX CONTAINING *LOW METHOXYL PECTIN* AND CALCIUM SULPHATE TO *IN VITRO* RELEASE PROFILE OF KETOPROFEN SUSTAINED RELEASE TABLET

Linda
2443005024

“*In vitro* release profile of ketoprofen sustained release tablet with matrix containing combination of *low methoxyl pectin* and calcium sulphate” has been studied. In this research, used *low methoxyl pectin* and calcium sulphate matrix which in combination can make *crosslinked* that result rigid's structure and barrier release tablet from ketoprofen sustained release tablet. Based on this, this study is done to find out the *in vitro* release kinetic of ketoprofen from matrix combination by using *low methoxyl pectin* which is combined with calcium sulphate in many different concentrations. In this research, used 4 formula. The *low methoxyl pectin* concentration in all formulas is 2.5% of tablet's weight. Formula A which had only *low methoxyl pectin*, formula B with *low methoxyl pectin*:calcium sulphate 1:0.5 (w/w), formula C with *low methoxyl pectin*:calcium sulphate 1:1 (w/w) and formula D with *low methoxyl pectin*:calcium sulphate 1:1.5 (w/w). Tablets were prepared by wet granulation method and the drug released was examined. Drug release parameter that's used are Banakar's criteriation, %ED₃₆₀ value, K_{dissolution}, release mechanism according to value of eksponential diffusions and according to Lapidus & Lordi also order of release kinetics. The result showed that formula D had a greater sustained release effect with % drug release at 6 hour was 51.32% and %DE₃₆₀ of 32.22%. While formula A which had only *low methoxyl pectin* less sustained release effect than other formula. Concluded that the drug released was influenced by matrix combination of *low methoxyl pectin* and calcium sulphate. Formula with the comparison of *low methoxyl pectin*:calcium sulphate 1:1.5 (w/w) showed a greater sustained release effect than other formula.

Key words : calcium sulphate, *low methoxyl pectin*, ketoprofen, sustained release

KATA PENGANTAR

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

Saya 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 :

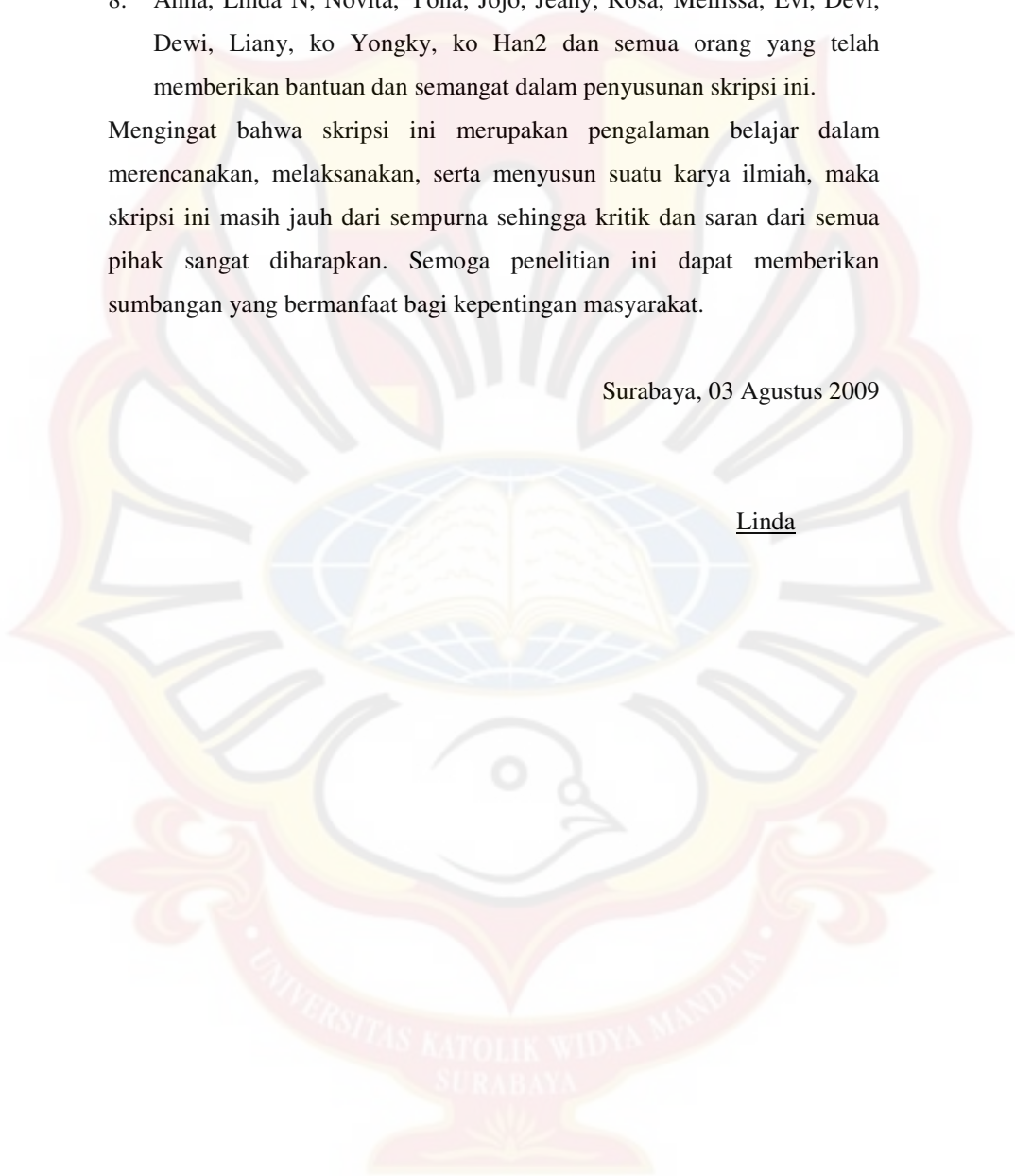
1. Papa dan mama tercinta, cece, aik, engkong yang selalu memberi dukungan moral, serta memberi semangat dan senantiasa mengingatkanku akan besarnya kasih Tuhan padaku.
2. Drs. Kuncoro Foe G. Dip, M.Sc, Ph.D., Apt. selaku Dosen Pembimbing I dan Drs. Teguh Widodo, Apt., selaku Dosen Pembimbing II yang 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. Dra. Idajani Hadinoto, M.S., Apt., dan ibu Lannie Hadisoewignyo, S.Si, M.Si., Apt. selaku Dosen Penguji yang telah memberikan banyak saran dan masukan-masukan yang positif yang sangat berguna untuk skripsi ini.
4. Ibu 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. Ibu Martha Ervina, S.Si., M.Si., 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. Laboran Laboratorium F & T Sediaan Semi Solid UWM, mas Syamsul, Laboran Laboratorium F & T Sediaan Likuida UWM, mas Didik serta Laboran Laboratorium F & T Farmasetika UWM, ibu Nina yang telah bersedia meminjamkan alat-alat dalam pengerjaan skripsi ini.
8. Anna, Linda N, Novita, Yona, Jojo, Jeany, Rosa, Meilissa, Evi, Devi, Dewi, Liany, ko Yongky, ko Han2 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, 03 Agustus 2009

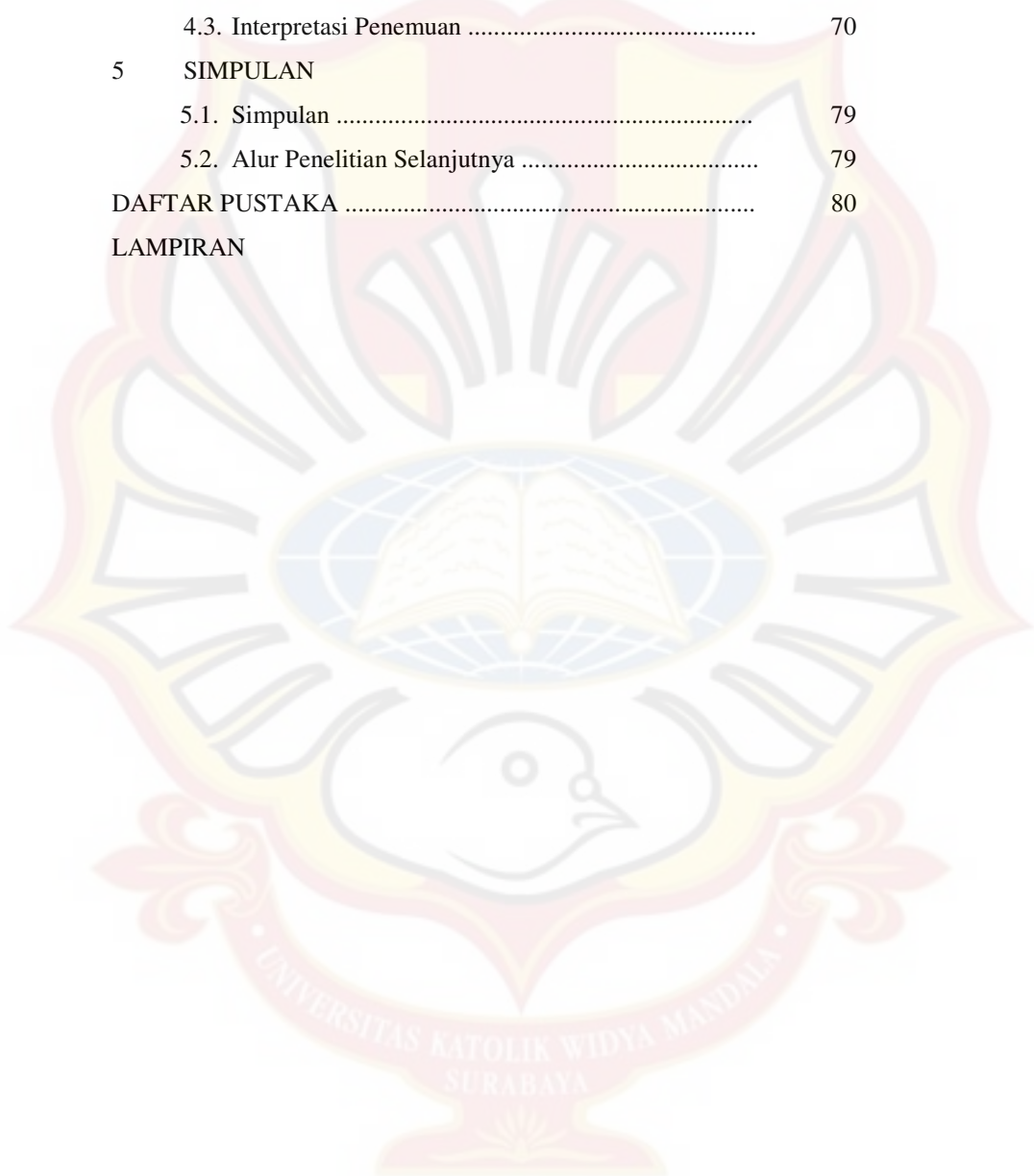
Linda



DAFTAR ISI

	Halaman
ABSTRAK	i
ABSTRACT	ii
KATA PENGANTAR	iii
DAFTAR ISI	v
DAFTAR LAMPIRAN	vii
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR GAMBAR	xiv
BAB	
1 PENDAHULUAN	
1.1.	L
atar Belakang	1
1.2. Masalah Penelitian	4
1.3. Tujuan Penelitian	5
1.4. Hipotesis Penelitian	5
1.5. Manfaat Penelitian	5
2 TINJAUAN PUSTAKA	
2.1. Tinjauan tentang Tablet	6
2.2. Tinjauan tentang Tablet Lepas Lambat	10
2.3. Mekanisme Pelepasan Obat Melalui Matriks.....	13
2.4. Disolusi.....	15
2.5. Tinjauan Bahan	24
2.6. Tinjauan Penelitian Terdahulu	29
3 METODE PENELITIAN	
3.1. Bahan dan Alat	31
3.2. Metode Penelitian	32

BAB	Halaman
3.3. Teknik Analisis Data	44
3.4. Hipotesis Statistik	46
3.5. Skema kerja	49
4 HASIL PERCOBAAN DAN BAHASAN	
4.1. Hasil Uji Mutu Fisik Granul	50
4.2. Hasil Uji Mutu Tablet	51
4.3. Interpretasi Penemuan	70
5 SIMPULAN	
5.1. Simpulan	79
5.2. Alur Penelitian Selanjutnya	79
DAFTAR PUSTAKA	80
LAMPIRAN	



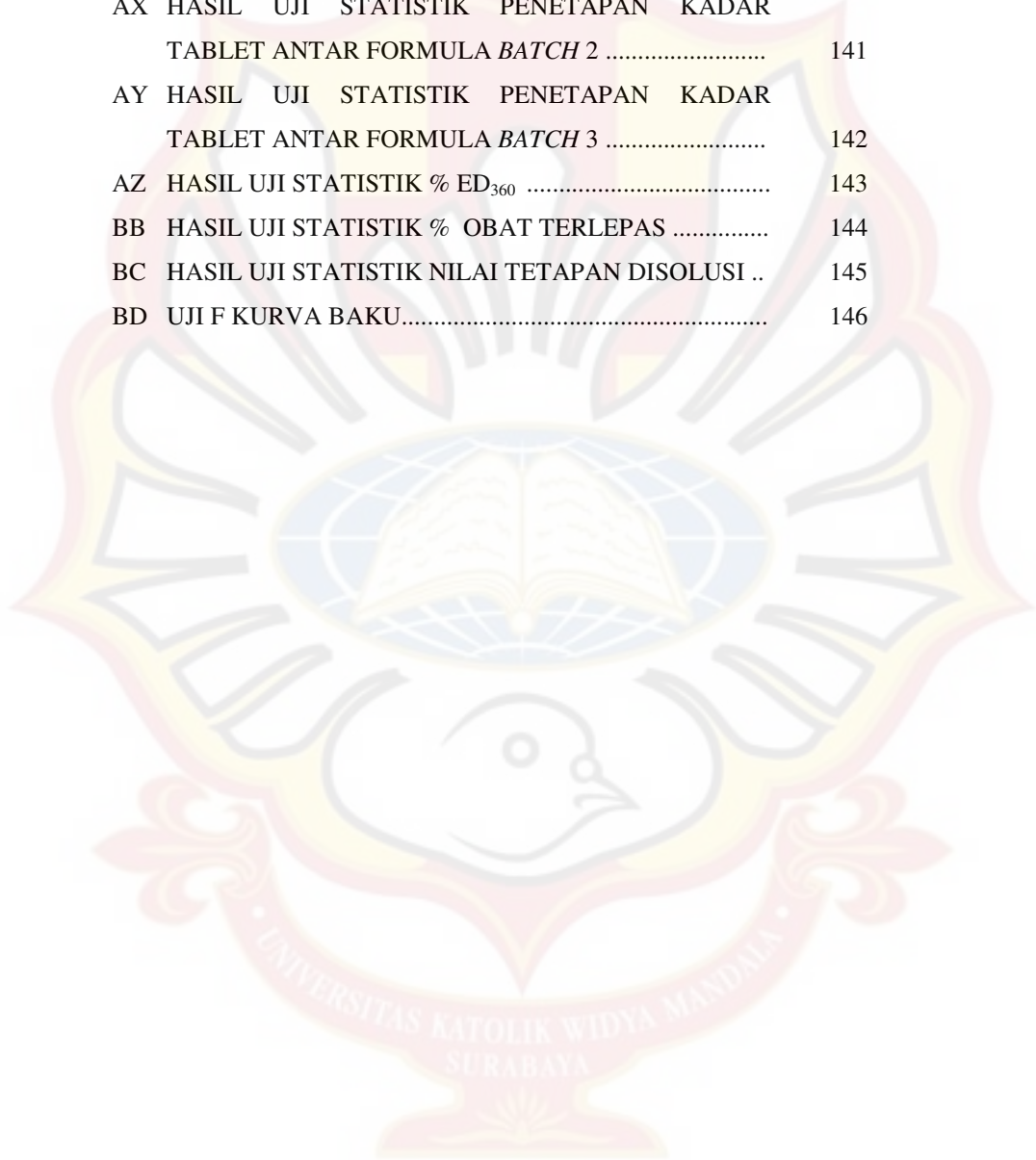
DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
A HASIL UJI MUTU FISIK GRANUL	85
B HASIL UJI KEKERASAN TABLET KETOPROFEN	86
C HASIL UJI KERAPUHAN TABLET KETOPROFEN	88
D HASIL UJI KESERAGAMAN UKURAN TABLET KETOPROFEN.....	90
E HASIL UJI WAKTU HANCUR TABLET KETOPROFEN	92
F HASIL PENETAPAN KADAR TABLET LEPAS LAMBAT KETOPROFEN	93
G CONTOH PERHITUNGAN	95
H PERSAMAAN FORMULA A	99
I PERSAMAAN FORMULA B	100
J PERSAMAAN FORMULA C	101
K PERSAMAAN FORMULA D	102
L SERTIFIKAT ANALISIS KETOPROFEN	103
M SERTIFIKAT ANALISIS <i>LOW METHOXYL PECTIN</i>	104
N SERTIFIKAT ANALISIS KALSIUM SULFAT	105
O SERTIFIKAT ANALISIS POLIVINIL PIROLIDON K-30	106
P SERTIFIKAT ANALISIS TALKUM	107
Q SERTIFIKAT ANALISIS MAGNESIUM STEARAT	118
R SERTIFIKAT ANALISIS LAKTOSA	119

Lampiran	Halaman
S SERTIFIKAT ANALISIS NATRIUM HIDROKSIDA	110
T SERTIFIKAT ANALISA KALIUM DIHIDROGEN FOSFAT	111
U TABEL F	112
V TABEL UJI R	113
W TABEL UJI HSD (0,05)	114
X HASIL UJI STATISTIK KEKERASAN TABLET FORMULA A ANTAR <i>BATCH</i>	115
Y HASIL UJI STATISTIK KEKERASAN TABLET FORMULA B ANTAR <i>BATCH</i>	116
Z HASIL UJI STATISTIK KEKERASAN TABLET FORMULA C ANTAR <i>BATCH</i>	117
AA HASIL UJI STATISTIK KEKERASAN TABLET FORMULA D ANTAR <i>BATCH</i>	118
AB HASIL UJI STATISTIK KEKERASAN TABLET ANTAR FORMULA <i>BATCH</i> 1	119
AC HASIL UJI STATISTIK KEKERASAN TABLET ANTAR FORMULA <i>BATCH</i> 2	120
AD HASIL UJI STATISTIK KEKERASAN TABLET ANTAR FORMULA <i>BATCH</i> 3	121
AE HASIL UJI STATISTIK KERAPUHAN TABLET FORMULA A ANTAR <i>BATCH</i>	122
AF HASIL UJI STATISTIK KERAPUHAN TABLET FORMULA B ANTAR <i>BATCH</i>	123
AG HASIL UJI STATISTIK KERAPUHAN TABLET FORMULA C ANTAR <i>BATCH</i>	124

Lampiran	Halaman
AH HASIL UJI STATISTIK KERAPUHAN TABLET FORMULA D ANTAR <i>BATCH</i>	125
AI HASIL UJI STATISTIK KERAPUHAN TABLET ANTAR FORMULA <i>BATCH</i> 1	126
AJ HASIL UJI STATISTIK KERAPUHAN TABLET ANTAR FORMULA <i>BATCH</i> 2	127
AK HASIL UJI STATISTIK KERAPUHAN TABLET ANTAR FORMULA <i>BATCH</i> 3	128
AL HASIL UJI STATISTIK WAKTU HANCUR TABLET FORMULA A ANTAR <i>BATCH</i>	129
AM HASIL UJI STATISTIK WAKTU HANCUR TABLET FORMULA B ANTAR <i>BATCH</i>	130
AN HASIL UJI STATISTIK WAKTU HANCUR TABLET FORMULA C ANTAR <i>BATCH</i>	131
AO HASIL UJI STATISTIK WAKTU HANCUR TABLET FORMULA D ANTAR <i>BATCH</i>	132
AP HASIL UJI STATISTIK WAKTU HANCUR TABLET ANTAR FORMULA <i>BATCH</i> 1	133
AQ HASIL UJI STATISTIK WAKTU HANCUR TABLET ANTAR FORMULA <i>BATCH</i> 2	134
AR HASIL UJI STATISTIK WAKTU HANCUR TABLET ANTAR FORMULA <i>BATCH</i> 3	135
AS HASIL UJI STATISTIK PENETAPAN KADAR TABLET FORMULA A ANTAR <i>BATCH</i>	136
AT HASIL UJI STATISTIK PENETAPAN KADAR TABLET FORMULA B ANTAR <i>BATCH</i>	137

Lampiran	Halaman
AU HASIL UJI STATISTIK PENETAPAN KADAR TABLET FORMULA C ANTAR <i>BATCH</i>	138
AV HASIL UJI STATISTIK PENETAPAN KADAR TABLET FORMULA D ANTAR <i>BATCH</i>	139
AW HASIL UJI STATISTIK PENETAPAN KADAR TABLET ANTAR FORMULA <i>BATCH</i> 1	140
AX HASIL UJI STATISTIK PENETAPAN KADAR TABLET ANTAR FORMULA <i>BATCH</i> 2	141
AY HASIL UJI STATISTIK PENETAPAN KADAR TABLET ANTAR FORMULA <i>BATCH</i> 3	142
AZ HASIL UJI STATISTIK % ED_{360}	143
BB HASIL UJI STATISTIK % OBAT TERLEPAS	144
BC HASIL UJI STATISTIK NILAI TETAPAN DISOLUSI ..	145
BD UJI F KURVA BAKU.....	146

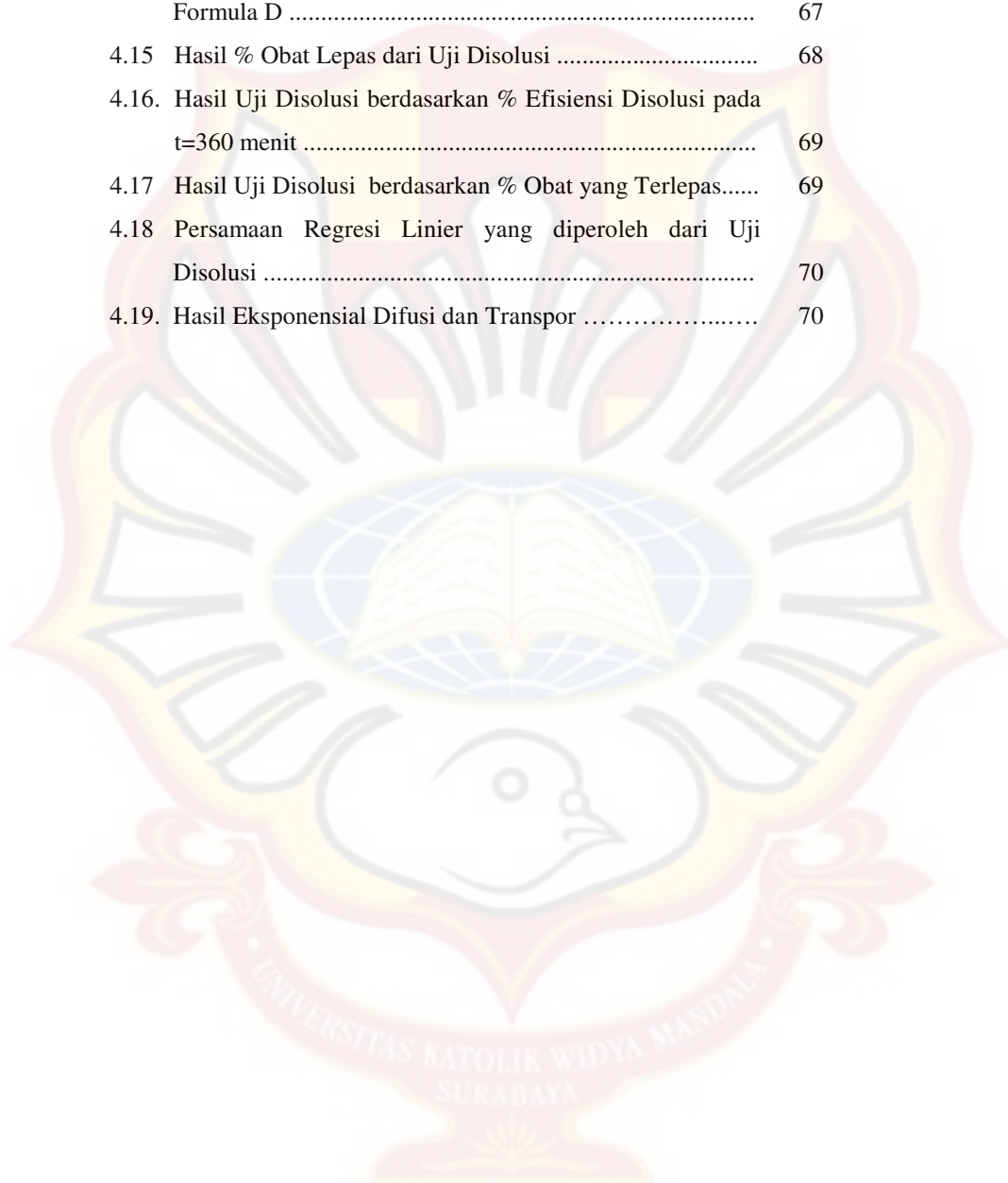


DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
2.1. Eksponensial Difusi Berdasarkan Bidang Sampel	15
2.2. Persamaan untuk Menghitung Konstanta Laju Disolusi Obat	17
2.3. Nilai K pada PVP dan Berat Molekulnya.....	28
3.1. Formula Tablet Ketoprofen	33
3.2. Hubungan Kompresibilitas dengan Sifat Aliran	36
3.3. Spesifikasi Granul.....	36
3.4. Spesifikasi Tablet.....	39
3.5. Pengenceran Larutan Baku Induk Ketoprofen dengan Larutan Dapar Fosfat pH 7,4	40
3.6. Persyaratan Pelepasan Obat Dari Tablet Lepas Lambat Menurut Banakar	44
4.1. Hasil Uji Mutu Fisik Granul	50
4.2. Hasil Uji Keseragaman Kandungan Tablet Formula A <i>Batch I</i>	51
4.3. Hasil Uji Keseragaman Kandungan Tablet Formula A <i>Batch II</i>	52
4.4. Hasil Uji Keseragaman Kandungan Tablet Formula A <i>Batch III</i>	52
4.5. Hasil Uji Keseragaman Kandungan Tablet Formula B <i>Batch I</i>	53
4.6. Hasil Uji Keseragaman Kandungan Tablet Formula B <i>Batch II</i>	53

Tabel	Halaman
4.7. Hasil Uji Keseragaman Kandungan Tablet Formula B <i>Batch III</i>	54
4.8. Hasil Uji Keseragaman Kandungan Tablet Formula C <i>Batch I</i>	54
4.9. Hasil Uji Keseragaman Kandungan Tablet Formula C <i>Batch II</i>	55
4.10. Hasil Uji Keseragaman Kandungan Tablet Formula C <i>Batch III</i>	55
4.11. Hasil Uji Keseragaman Kandungan Tablet Formula D <i>Batch I</i>	56
4.12. Hasil Uji Keseragaman Kandungan Tablet Formula D <i>Batch II</i>	56
4.13. Hasil Uji Keseragaman Kandungan Tablet Formula D <i>Batch III</i>	57
4.14. Hasil Uji Kekerasan Tablet	57
4.15. Hasil Uji Kerapuhan Tablet	58
4.16. Hasil Uji Keseragaman Ukuran Tablet.....	58
4.17. Hasil Uji Waktu Hancur Tablet	59
4.18. Hasil Pembuatan Kurva Baku dalam Dapar Fosfat pH 7,4 pada Panjang Gelombang Serapan Maksimum 259,6 nm	61
4.9. Hasil Uji Akurasi dan Presisi dalam Dapar Fosfat pH 7,4	62
4.10. Hasil Uji Penetapan Kadar Ketoprofen dalam Tablet	63
4.11. Hasil Uji Disolusi Tablet Lepas Lambat Ketoprofen Formula A	64

Tabel	Halaman
4.12. Hasil Uji Disolusi Tablet Lepas Lambat Ketoprofen Formula B	65
4.13. Hasil Uji Disolusi Tablet Lepas Lambat Ketoprofen Formula C	66
4.14. Hasil Uji Disolusi Tablet Lepas Lambat Ketoprofen Formula D	67
4.15 Hasil % Obat Lepas dari Uji Disolusi	68
4.16. Hasil Uji Disolusi berdasarkan % Efisiensi Disolusi pada t=360 menit	69
4.17 Hasil Uji Disolusi berdasarkan % Obat yang Terlepas.....	69
4.18 Persamaan Regresi Linier yang diperoleh dari Uji Disolusi	70
4.19. Hasil Eksponensial Difusi dan Transpor	70



DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2.1. Bagan hubungan proses disolusi dan absorpsi Sistemik (Banakar,1992)	16
2.2. Metode “ <i>Rotating Basket</i> ” (Banakar, 1992)	19
2.3. Metode “ <i>Paddle</i> ” (Banakar, 1992)	19
2.4. Model “ <i>Diffusion Layer</i> ” (Banakar, 1992)	20
2.5. Model “ <i>Interfacial Barrier</i> ” (Banakar, 1992)	21
2.6. Model “Danckwert’s” (Banakar, 1992)	22
2.7. Kurva hubungan antara jumlah kumulatif obat terlarut dengan waktu (Khan, 1975)	23
2.8. Rumus bangun ketoprofen (The Merck Index 13 th Ed., 2001)	24
2.9. Struktur <i>low methoxyl pectin</i> (Rolin, 1993).....	26
2.10. Struktur <i>crosslinking low methoxyl pectin</i> dengan kalsium sulfat (Rollin, 1993)	26
3.1. Penentuan sudut kemiringan aliran (Voight, 1995).....	35
4.1. Pemilihan panjang gelombang serapan maksimum dalam dapar fosfat pH 7,4 pada konsentrasi 8 µg/ml.....	59
4.2. Spektrum UV dari matriks formula D dalam dapar fosfat pH 7,4.....	60
4.3. Kurva hubungan absorbansi vs konsentrasi larutan baku kerja ketoprofen dalam dapar fosfat pH 7,4 pada panjang gelombang serapan maksimum 259,6 nm (kurva baku I)	62
4.4. Profil pelepasan tablet lepas lambat ketoprofen	68