

**PENGARUH MODIFIKASI POLIMER GUAR GUM SUKSINAT
SEBAGAI PENGONTROL PELEPASAN TERHADAP PROFIL
PELEPASAN TABLET IBUPROFEN TERTARGET KOLON**

TUGAS AKHIR

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Farmasi**



Oleh :

Andre Christianto

NIM. 135070500111010

**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS BRAWIJAYA
MALANG**

2017

HALAMAN PERSETUJUAN

TUGAS AKHIR

**PENGARUH MODIFIKASI POLIMER GUAR GUM SUKSINAT SEBAGAI
PENGONTROL PELEPASAN TERHADAP PROFIL PELEPASAN TABLET
IBUPROFEN TERTARGET KOLON**

Untuk Memenuhi Persyaratan

Memperoleh Gelar Sarjana Farmasi

Oleh:

Andre Christianto

NIM 135070500111010

Menyetujui untuk diuji:

Pembimbing I

Pembimbing II

Adeltrudis Adelsa D., M.Farm.Klin., Apt.

NIK. 2013048601082001

Dahlia Permatasari, M.Si., Apt.

NIK. 20091284042420001

PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Andre Christianto

NIM : 135070500111010

Program Studi : Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas
Brawijaya

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa Tugas Akhir yang saya tulis ini benar-benar hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilan tulisan atau pikiran orang lain yang saya akui sebagai tulisan atau pikiran saya. Apabila di kemudian hari dapat dibuktikan bahwa Tugas Akhir ini adalah hasil jiplakan, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Malang, 11 April 2017

Yang membuat pernyataan,

Andre Christianto

NIM. 135070500111010

KATA PENGANTAR

Puji syukur kehadiran Tuhan Yang Maha Esa yang telah memberikan berkat-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penyusunan Tugas Akhir yang berjudul “Pengaruh Modifikasi Polimer Guar Gum Suksinat Sebagai Pengontrol Pelepasan Terhadap Profil Pelepasan Tablet Ibuprofen Tertarget Kolon”. Tugas Akhir ini dibuat untuk memenuhi syarat kelulusan menjadi Sarjana Farmasi.

Topik ini diangkat setelah mengetahui bahwa pelepasan tablet rute per oral untuk penyakit *Inflammatory Bowel Disease* (IBD) kurang spesifik tertarget secara lokal pada kolon. Pengontrolan pelepasan obat sangat penting untuk meningkatkan jumlah maksimal obat yang dapat lepas pada kolon untuk mengobati penyakit IBD. Salah satu cara mengontrol pelepasan obat ini adalah dengan memanfaatkan polimer yang telah dibuat ikatan *crosslinked* dan dibuat sebagai mikropartikel. Dengan adanya hal tersebut, diharapkan akan mampu mencegah obat untuk keluar sebelum mencapai kolon. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh modifikasi polimer guar gum suksinat sebagai pengontrol pelepasan tablet ibuprofen tertarget kolon.

Pada penyusunan Tugas Akhir ini, penulis mengucapkan terima kasih kepada:

1. Prof. Dr. Ir. Mohammad Bisri, M.S., rektor Universitas Brawijaya.
2. Dr. dr. Sri Andari, M. Kes., dekan Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya.
3. Dr.Dra. Sri Winarsih, Apt, MSi., ketua Program Studi S1 Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya yang telah memberikan pengarahan dan bantuannya.

4. Adeltrudis Adelsa D., M.Farm.Klin., Apt., pembimbing pertama yang telah memberikan bantuan, bimbingan dan motivasi kepada penulis.
5. Dahlia Permatasari, M.Si, Apt., pembimbing kedua yang telah memberikan bantuan, bimbingan, dan motivasi kepada penulis.
6. Ketua Pengelola Tugas Akhir Program Studi Farmasi FKUB, Ibu Ayuk Lawuningtyas, M.Farm., Apt., selaku penanggung jawab Tugas Akhir yang banyak memberikan bantuan kepada penulis dalam proses perizinan penelitian.
7. Yang tercinta Papa Edi Suprianto (Go Oe Ciek), yang terkasih Mama Kustiningsih, yang tercinta adikku Erwin Wijayanto dan Natasya Caroline atas segala doa, perhatian, semangat, dan kasih sayang yang telah diberikan.
8. Yang terkasih saudara sepupu saya Ita Elizabeth yang turut serta dalam memberikan bantuan dalam pendanaan penelitian.
9. Teman-teman kelompok sel CG pusat empat Gereja Mawar Sharon Malang yang selalu memberikan perhatian dan dukungan, serta terimakasih atas saran dan diskusi dari Widya, Rizcha, Yanti, Astri, dan Maria.
10. Teman – teman Program Studi Farmasi FKUB angkatan 2013 yang juga memberi semangat dan dukungan.
11. Semua pihak yang telah membantu dalam menyelesaikan Tugas Akhir ini yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu.

Akhir kata, penulis menyadari penyusunan Tugas Akhir ini masih jauh dari sempurna. Oleh karena itu, saran dan kritik yang sifatnya membangun sangat diharapkan oleh penulis demi kesempurnaan Tugas Akhir selanjutnya.

Malang, April 2017

Penulis,

ABSTRAK

Christianto, Andre. 2017. *Pengaruh Modifikasi Polimer Guar Gum Suksinat Sebagai Pengontrol Pelepasan Terhadap Profil Pelepasan Tablet Ibuprofen Tertarget Kolon*. Tugas Akhir, Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya. Pembimbing: (1) Adeltrudis Adelsa Danimayostu, S.Farm., M.Farm.Klin., Apt (2) Dahlia Permatasari, M.Si., Apt.

Colon Targeting Drug Delivery System adalah salah satu pendekatan untuk meningkatkan jumlah obat yang terlokalisir pada kolon untuk terapi *Inflammatory Bowel Disease*. Guar gum adalah salah satu polimer polisakarida yang memiliki sifat sangat *viscous* dan sangat mudah mengembang dengan adanya air. *Crosslinking* guar gum perlu dilakukan untuk mengubah sifat dari polimer ini menjadi polimer yang sensitif terhadap pH 7,4 sehingga mampu menghambat pelepasan obat sebelum mencapai kolon. Tujuan dari penelitian ini yaitu untuk mengetahui pengaruh modifikasi guar gum dengan *crosslinking* serta pembuatan mikropartikel terhadap pelepasan obat yang tertarget kolon. Penelitian dilakukan dengan membuat 3 formula dengan polimer yang berbeda yaitu guar gum sebagai matriks, guar gum suksinat sebagai matriks, dan mikropartikel guar gum suksinat. Hasil penjeratan obat menunjukkan hasil $98,913 \pm 0,312\%$. Hasil tertinggi dari profil pelepasan obat 2 jam dan 5 jam adalah mikropartikel guar gum suksinat dengan adanya perbedaan bermakna dari setiap formula. Hasil tertinggi dari profil pelepasan obat 9 jam menunjukkan tablet guar gum suksinat sebagai matriks adalah tablet dengan guar gum suksinat sebagai matriks dengan hasil analisis statistik menunjukkan pembuatan *crosslinked* dibanding mikropartikel tidak ada perbedaan yang bermakna. Kesimpulan pada penelitian ini yaitu profil pelepasan ibuprofen dalam medium basa yang paling baik adalah tablet dengan matriks guar gum suksinat, sedangkan pada medium pH 1,2 yang paling baik adalah tablet dengan guar gum tanpa modifikasi sebagai matriks, dan formula yang paling optimum adalah tablet dengan matriks guar gum suksinat.

Kata kunci: Ibuprofen, Guar gum, *Crosslink*, Mikropartikel, Profil Pelepasan Obat

ABSTRACT

Christianto, Andre. 2017. *Influence of Succinic Guar Gum Polymer Modification as Control Releaser on Colon Targeted Ibuprofen Tablet Release Profile*. Final Assignment, Pharmacy Program, Faculty of Medicine, Brawijaya University. Supervisors: (1) Adeltrudis Adelsa Danimayostu, S.Farm., M.Farm.Klin., Apt (2) Dahlia Permatasari, M.Si., Apt.

Colon Targeting Drug Delivery System is one of the approaches to increase the amount of drug that is localized to the colon for the treatment of Inflammatory Bowel Disease. Guar gum is a polysaccharide polymer which has very viscous properties and very easy to swell with the presence of water. Guar gum crosslinking needs to change the properties of these polymers into polymer that is sensitive to pH 7,4 so it can inhibit the drug release before it reaches colon. The purpose of this study is to determine the influence of guar gum modification with crosslinking and microparticles on colon targeted drug release. Research carried out by making three formula with different polymers which are guar gum matrix, succinic guar gum matrix, and succinic guar gum microparticles. The results of the drug entrapment showed the results of $98.913 \pm 0.312\%$. The test results showed the highest release profile of 2 hours and 5 hours is succinic guar gum microparticles tablets with significant differences from each formula. The results showed the highest 9 hours drug release profile is tablet with succinic guar gum as a matrix with statistical analysis indicate that manufacture of crosslinked than microparticles was no significant difference. Conclusions on this research that the best drug release profile in alkaline medium is tablet with succinic guar gum as a matrix, while in the pH 1,2 medium is tablet with guar gum matrix without modification, and the most optimum formula is tablet with succinic guar gum as a matrix.

Keyword: Ibuprofen, Guar gum, Crosslink, Microparticles, Drug Release Profiles

DAFTAR ISI

JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN	iii
KATA PENGANTAR	iv
ABSTRAK.....	vi
ABSTRACT	vii
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR GAMBAR.....	xv
DAFTAR TABEL	xvi
DAFTAR RUMUS	xvii
DAFTAR SINGKATAN.....	xviii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian.....	5
1.4 Manfaat Penelitian.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	7
2.1 Kolon.....	7
2.1.1 Struktur dan Fungsi Kolon.....	7
2.1.2 pH Kolon.....	8
2.1.3 Mikroflora Kolon.....	8

2.2 Inflammatory Bowel Disease	9
2.3 Ibuprofen.....	10
2.4 Sistem Penghantaran Obat pada IBD.....	11
2.4.1 Pelepasan Tergantung pH	12
2.4.2 Pelepasan Tergantung Mikroflora Kolon	12
2.4.3 Pelepasan Tergantung Waktu.....	13
2.4.4 Pelepasan Terkontrol Secara Osmosis.....	14
2.4.5 Pelepasan Terkontrol Dengan Tekanan.....	15
2.5 Crosslinking	15
2.5.1 Metode Crosslinking	17
2.5.1.1 Polimerisasi Radikal Bebas	17
2.5.1.2 Polimerisasi Kondensasi.....	17
2.5.1.3 Radiasi Ultraviolet.....	20
2.6 Matriks	20
2.7 Mikropartikel	23
2.7.1 Metode Pembuatan Mikropartikel.....	24
2.7.1.1 Metode Fisikokimia.....	24
2.7.1.2 Metode Elektrostatik.....	25
2.7.1.3 Metode Mekanik	25
2.7.2 Mikropartikel Guar Gum Suksinat	26
2.8 Tablet	27
2.8.1 Pengertian Tablet	27
2.8.2 Komposisi Tablet	27
2.8.2.1 Penghancur	27
2.8.2.2 Pengisi.....	27

2.8.2.3 Glidan	28
2.8.2.4 Pelicin	28
2.8.2.5 Pengikat	29
2.8.3 Metode Pembuatan Tablet	29
2.8.3.1 Kempa Langsung	29
2.8.3.2 Granulasi Kering	30
2.8.3.3 Granulasi Basah	31
2.8.4 Pemeriksaan Massa Cetak Tablet	32
2.8.4.1 Sifat Alir	32
2.8.4.2 Kompresibilitas	34
2.8.5 Karakteristik Fisik Tablet	34
2.8.5.1 Keseragaman Sediaan	34
2.8.5.2 Kerapuhan Tablet	35
2.8.5.3 Kekerasan Tablet	35
2.8.5.4 Waktu Hancur	36
2.8.5.5 Waktu Disolusi	36
2.8.5.5 Penetapan Kadar	36
2.9 Pelepasan Obat	36
2.9.1 Difusi	37
2.9.2 Disolusi	41
2.10 Kinetika Pelepasan Obat	44
2.10.1 Orde Nol	44
2.10.2 Orde Satu	44
2.10.3 Model Higuchi	45
2.10.4 Korsmeyer-Peppas	46

2.11 Monografi Bahan Sediaan Tablet Ibuprofen.....	47
2.11.1 Talk.....	47
2.11.2 Magnesium Stearat.....	48
2.11.3 <i>Spray Dried Lactose</i>	49
2.11.4 Guar Gum	50

BAB III KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN 53

3.1 Kerangka Konsep.....	53
3.2 Hipotesis Penelitian.....	55

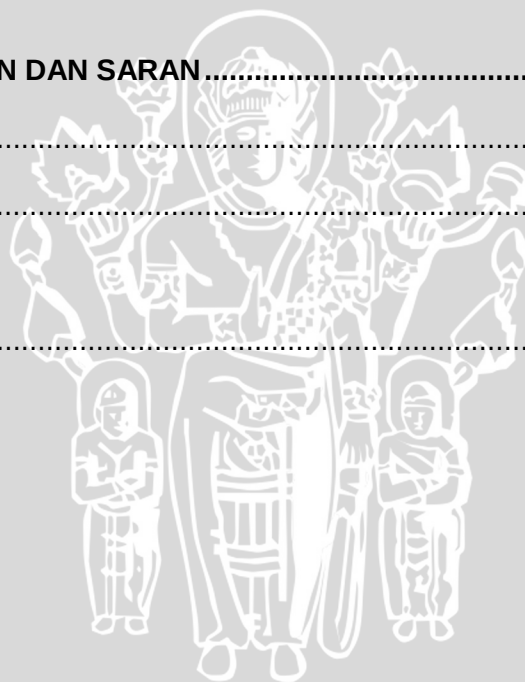
BAB IV METODE PENELITIAN 55

4.1 Desain Penelitian	56
4.2 Variabel Penelitian	56
4.3 Lokasi dan Waktu Penelitian	56
4.4 Alat dan Bahan.....	57
4.4.1 Alat	57
4.4.2 Bahan	57
4.5 Definisi Operasional	58
4.6 Skema Kerja.....	59
4.6.1 Skema Alur Penelitian.....	59
4.6.1.1 Pembuatan Polimer Matriks Crosslinked GGS.....	60
4.6.1.2 Pembuatan Mikropartikel Guar Gum Suksinat	61
4.6.1.3 Penjeratan Obat Dalam Mikropartikel	62
4.6.1.4 Evaluasi Persen Jeratan Obat Dalam Mikropartikel	63
4.6.1.5 Pembuatan Tablet Ibuprofen	64

4.7 Prosedur Penelitian	65
4.7.1 Pembuatan Polimer <i>Crosslinked</i> Guar Gum Suksinat	65
4.7.2 Pembuatan Mikropartikel Guar Gum Suksinat	66
4.7.3 Pembuatan Tablet Ibuprofen dengan Mikropartikel GGS (FC) ..	67
4.7.4 Pembuatan Tablet Ibuprofen dengan Matriks GGS (FB)	67
4.7.5 Pembuatan Tablet Ibuprofen dengan Guar Gum (FA)	68
4.8 Rancangan Formula	68
4.9 Karakterisasi Polimer	69
4.9.1 Karakterisasi Polimer Guar Gum Suksinat	69
4.9.1.1 Derajat Substitusi	69
4.9.2 Karakterisasi Mikropartikel Guar Gum Suksinat	70
4.9.2.1 Morfologi Partikel	70
4.9.2.2 Penjeratan Obat Dalam Mikropartikel	70
4.9.2.3 Diameter Rata-Rata	71
4.9.3 Karakterisasi GGS dan Mikropartikel GGS	72
4.9.3.1 Daya Kembang Polimer	72
4.10 Evaluasi Massa Serbuk Tablet Ibuprofen	74
4.10.1 Uji Sifat Alir	74
4.10.2 Uji Kompresibilitas	76
4.11 Evaluasi Sediaan Tablet Ibuprofen	77
4.11.1 Uji Organoleptik	77
4.11.2 Uji Keseragaman Bobot	77
4.11.3 Uji Keseragaman Sediaan	78
4.11.4 Uji Keseragaman Ukuran	79
4.11.5 Uji Pelepasan Obat Secara <i>In Vitro</i>	80

4.11.8 Efisiensi Disolusi.....	82
4.11.8 Uji Penetapan Kadar.....	83
4.11.9 Uji Kinetika Pelepasan Obat	84
4.12 Spesifikasi Tablet Ibuprofen	85
4.13 Analisis Data	87
4.13.1 Analisis Data Deskriptif.....	87
4.13.2 Analisis Data Statistik.....	87
BAB V HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA.....	90
5.1 Hasil Penelitian	90
5.1.1 Evaluasi Modifikasi Polimer.....	90
5.1.1.1 Derajat Substitusi Polimer.....	90
5.1.1.2 Persen Jeratan Obat.....	91
5.1.1.3 Morfologi Partikel.....	91
5.1.1.4 Daya Kembang Polimer.....	92
5.1.1.5 Diameter Rata-Rata.....	93
5.1.2 Evaluasi Campuran Massa Serbuk.....	94
5.1.2.1 Sifat Alir.....	94
5.1.2.2 Kompresibilitas	95
5.1.3 Evaluasi Sediaan Tablet	95
5.1.3.1 Organoleptik	95
5.1.3.2 Keseragaman Bobot.....	96
5.1.3.3 Keseragaman Sediaan	98
5.1.3.4 Keseragaman Ukuran.....	101
5.1.3.5 Pelepasan Obat Secara In Vitro.....	101

5.1.3.6 Efisiensi Disolusi.....	104
5.1.3.7 Penetapan Kadar.....	107
5.1.3.8 Kinetika Pelepasan Obat	107
BAB VI PEMBAHASAN	109
6.1 Pembahasan Hasil Penelitian	109
6.2 Implikasi di Bidang Farmasi	121
6.3 Keterbatasan Penelitian.....	121
BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN	123
7.1 Kesimpulan.....	123
7.2 Saran.....	123
DAFTAR PUSTAKA.....	124



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Usus Halus dan Usus Besar	7
Gambar 2.2 Struktur Ibuprofen	10
Gambar 2.3 Monomer dan Crosslinker pada Polimerisasi Radikal Bebas...	18
Gambar 2.4 Skema Polimerisasi Kondensasi	18
Gambar 2.5 Sintesis Guar Gum Suksinat	19
Gambar 2.6 Struktur Mikrokapsul dan Mikrosfer	23
Gambar 2.7 Tahapan Hingga Obat Mencapai Sirkulasi Sistemik	37
Gambar 2.8 Kurva Disolusi Obat	43
Gambar 2.9 Struktur Kimia Talk.....	48
Gambar 2.10 Struktur Kimia Magnesium Stearat.....	49
Gambar 2.11 Struktur Kimia Dekstrosa.....	50
Gambar 2.12 Struktur Kimia Guar Gum	52
Gambar 3.1 Kerangka Konsep Penelitian	53
Gambar 4.1 Skema Alur Penelitian.....	59
Gambar 4.2 Kerangka Alur Kerja Pembuatan Polimer Crosslinked GGS....	60
Gambar 4.3 Kerangka Alur Pembuatan Mikropartikel GGS	61
Gambar 4.4 Penjeratan Obat Dalam Mikropartikel.....	62
Gambar 4.5 Evaluasi Persen Jeratan Ibuprofen Dalam Mikropartikel	62
Gambar 4.6 Kerangka Alur Pembuatan Tablet Ibuprofen.....	65
Gambar 5.1 Morfologi Mikropartikel GGS-Ibuprofen Perbesaran 300 x	91
Gambar 5.2 Tablet Ibuprofen Tertarget Kolon.....	96
Gambar 5.3 Profil Pelepasan Ibuprofen	102
Gambar 5.4 Efisiensi Disolusi Ibuprofen	105

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Hubungan Sudut Istirahat terhadap Sifat Alir.....	33
Tabel 2.2 Hubungan Kompresibilitas Dengan Sifat Alir	34
Tabel 2.3 Sifat Fisikokimia Obat Yang Mempengaruhi Disolusi Suatu Obat	40
Tabel 2.4 Model Kinetika Pelepasan Korsmeyer-Peppas.....	46
Tabel 4.1 Komposisi Formula Tablet Ibuprofen.....	69
Tabel 4.2 Persyaratan Keseragaman Bobot Tablet.....	78
Tabel 4.3 Spesifikasi Tablet Ibuprofen	86
Tabel 5.1 Hasil Pengujian Derajat Substitusi Polimer	90
Tabel 5.2 Hasil Pengujian Persen Jeratan Obat	91
Tabel 5.3 Hasil Pengujian Daya Kembang Polimer.....	93
Tabel 5.4 Hasil Pengujian Diameter Rata-rata	94
Tabel 5.5 Hasil Pengujian Sifat Alir Setiap Formula	94
Tabel 5.6 Hasil Perhitungan Kompresibilitas Pada Setiap Formula.....	95
Tabel 5.7 Keseragaman Bobot Tablet Ibuprofen Tertarget Kolon	97
Tabel 5.8 Keseragaman Sediaan Tablet Ibuprofen Tertarget Kolon.....	99
Tabel 5.9 Keseragaman Ukuran Tablet Ibuprofen Tertarget Kolon	101
Tabel 5.10 Profil Pelepasan Ibuprofen Tertarget Kolon.....	102
Tabel 5.11 Hasil Perhitungan DE Tablet Ibuprofen	105
Tabel 5.12 Hasil Pengujian Penetapan Kadar Ibuprofen.....	107
Tabel 5.13 Nilai Koefisien Regresi Pelepasan Ibuprofen.....	108

DAFTAR RUMUS

Rumus (1) Sudut Istirahat.....	33
Rumus (2) Hukum Fick Pertama.....	39
Rumus (3) Laju Disolusi.....	41
Rumus (4) Efisiensi Disolusi	43
Rumus (5) Orde Nol.....	44
Rumus (6) Orde Satu.....	45
Rumus (7) Model Higuchi	45
Rumus (8) Korsmeyer-Peppas.....	46
Rumus (9) Derajat Substitusi	70
Rumus (10) Persen Substitusi Gugus Ester.....	70
Rumus (11) Persen Jeratan Obat dalam Polimer.....	71
Rumus (12) Efisiensi Penjeratan.....	72
Rumus (13) Persen bobot tertahan.....	73
Rumus (14) Diameter rata-rata.....	73
Rumus (15) <i>Swelling Index</i>	74
Rumus (16) Indeks Kompresibilitas.....	76

DAFTAR SINGKATAN

IBD	<i>Inflammatory Bowel Disease</i>
UC	<i>Ulcerative Colitis</i>
CD	<i>Chron's Disease</i>
GG	<i>Guar Gum</i>
GGs	<i>Guar Gum Suksinat</i>
DMAP	<i>4-dimethylaminopyridine</i>
DDS	<i>Drug Delivery System</i>
PVP	<i>Polyvinylpyrrolidone</i>
HPMC	<i>Hydroxypropyl Methyl Cellulose</i>
HPC	<i>Hydroxypropyl Cellulose</i>
DE	<i>Dissolution Eficiency</i>
IPC	<i>In Process Control</i>
DS	<i>Derajat Substitusi</i>
SI	<i>Swelling Index</i>
SD	<i>Standar Deviasi</i>
STMP	<i>Sodium Trimethaphosphate</i>
OROS	<i>Osmotic Controlled-Release Oral Delivery System</i>