

**OPTIMASI FORMULA TABLET LEPAS LAMBAT *MUCOADHESIVE*
NIFEDIPIN DENGAN CARBOPOL 940 DAN HPMC K15M SEBAGAI
MATRIKS SECARA *SIMPLEX LATTICE DESIGN***



**Octavia Krisma Oreyanti
16102952A**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2014**

**OPTIMASI FORMULA TABLET LEPAS LAMBAT *MUCOADHESIVE*
NIFEDIPIN DENGAN CARBOPOL 940 DAN HPMC K15M SEBAGAI
MATRIKS SECARA *SIMPLEX LATTICE DESIGN***

**SKRIPSI**
*Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai
Derajat Sarjana Farmasi (S. Farm.)
Program Study S1-Farmasi pada Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi*

**Oleh:
Octavia Krisma O
16102952A**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
Agustus 2014**

PENGESAHAN SKRIPSI
berjudul

**OPTIMASI FORMULA TABLET LEPAS LAMBAT *MUCOADHESIVE*
NIFEDIPIN DENGAN CARBOPOL 940 DAN HPMC K15M SEBAGAI
MATRIKS SECARA *SIMPLEX LATTICE DESIGN***

Oleh:

Octavia Krisma Oreyanti
16102952A

Dipertahankan dihadapan Panitia Penguji Skripsi
Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi
Pada tanggal : 26 Agustus 2014



Mengetahui,
Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi
Dekan,

Prof. Dr. R. A. Detari., S.U., MM, M.Sc., Apt

Pembimbing

Dr. T. N. Saifullah, S. M.Si., Apt.

Pembimbing Pendamping,

Ilham Kuncahyo, M.Sc., Apt.

Penguji :

1. Siti Aisyah, M.Sc., Apt.

2. Drs. Supriyadi, M.Si.

3. Ilham Kuncahyo, M.Sc., Apt.

4. Dr. T. N. Saifullah, S. M.Si., Apt.

1. 

2. 

3. 

4. 

HALAMAN PERSEMBAHAN

“Tetapi carilah dahulu Kerajaan Allah dan kebenarannya,
maka semuanya itu akan ditambahkan kepadamu” (Matius 6:33)

“ Dan apa saja yang kamu minta dalam doa
dengan penuh kepercayaan, kamu akan menerimanya” (Matius 21:22)

Skripsi ini kupersembahkan untuk
Tuhan Yesus Kristus
Bapak dan ibu tercinta yang telah mendidik
Dan memberiku kasih sayang
Adik ku tercinta
Saudara dan teman-temanku terkasih

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 ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang 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, Agustus 2014

Octavia Krisma Oreyanti

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan kepada Tuhan YME yang telah menyertai dan memberkati, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini. Skripsi ini disusun sebagai salah satu syarat guna memenuhi persyaratan untuk mencapai derajat Sarjana Farmasi (S.Farm.) di Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi. Skripsi dengan judul **“OPTIMASI FORMULA TABLET LEPAS LAMBAT *MUCOADHESIVE* NIFEDIPIN DENGAN CARBOPOL 940 DAN HPMC K15M SEBAGAI MATRIKS SECARA *SIMPLEX LATTICE DESIGN*”**

Penulis menyadari bahwa selesainya penulisan skripsi ini, tidak lepas dari bantuan dan dorongan dari berbagai pihak yang bersangkutan baik secara moril maupun material, maka pada kesempatan ini penulis menyampaikan terima kasih kepada:

1. Winarso Suryolegowo, SH, M.Pd, selaku Rektor Universitas Setia Budi Surakarta.
2. Prof. Dr. R. A. Oetari, SU., MM., M.Sc., Apt, selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi.
3. Dr. T. N. Saifullah Sulaiman, M.Si., Apt selaku Pembimbing Utama yang telah banyak memberikan bimbingan serta arahan dalam membuat skripsi ini.
4. Ilham Kuncahyo, M.Sc., Apt., selaku pembimbing pendamping yang telah banyak memberikan bimbingan serta arahan dalam membuat skripsi ini.
5. Siti Aisyah, M.Si., Apt dan Drs. Supriyadi, M.Si selaku penguji yang telah memberikan bimbingan dan saran.

6. Staf laboratorium yang memberikan petunjuk selama praktek untuk penelitian skripsi.
7. Bapak, Ibu, dan Adik tercinta yang telah memberikan semangat, doa, dan perhatian.
8. Teman satu tim Rizki, Mas Heru dan Fauzi yang telah membantu sampai skripsi selesai.
9. Saiful Choiri atas bimbingan dan bantuan yang diberikan.
10. Teman-teman terkasih (Ima, Lidia, Riska)

Semua pihak yang telah membantu hingga terselesaikannya skripsi ini, yang tidak bisa saya sebut satu persatu. Penulis menyadari bahwa penyusunan skripsi ini jauh dari sempurna, untuk itu penulis mohon kritik dan saran yang membangun.

Surakarta, Agustus 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.....	x
DAFTAR TABEL.....	xi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xii
INTISARI.....	xiii
ABSTRACT.....	xiv
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang Masalah.....	1
B. Perumusan Masalah	3
C. Tujuan Penelitian	3
D. Kegunaan Penelitian.....	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	4
A. <i>Gastroretentive Drug Delivery System</i>	4
1. <i>Mucoadhesive systems</i>	5
2. <i>Floating systems</i>	5
3. <i>Swelling system</i>	5
4. <i>High density system</i>	6
B. Sistem <i>Mucoadhesive</i>	6
1. Teori elektronik.....	7
2. Teori adsorpsi.....	7
3. Teori pembasahan	8
4. Teori difusi	8
5. Teori dehidrasi	8
6. Teori fraktur	8
C. Polimer	9

1. Matriks tidak larut atau matriks “kerangka”	9
2. Matriks tidak dapat larut namun dapat terkikis	10
3. Matriks hidrofilik	10
D. Disolusi	10
1. Sistem difusi	11
1.1 Sistem reservoir.....	11
1.2 Sistem matriks.....	12
2. Sistem disolusi terkendali	12
E. Evaluasi Granul dan Tablet Lepas Lambat <i>Mucoadhesive</i>	13
1. Pemeriksaan sifat fisik granul	13
1.1. Waktu alir	13
1.2. Sudut diam.....	14
1.3. Kandungan lembab.....	14
2. Pemeriksaan fisik fisik tablet <i>mucoadhesive</i>	15
2.1. Kekerasan tablet <i>mucoadhesive</i>	15
2.2. Kerapuhan tablet <i>mucoadhesive</i>	15
2.3. Uji daya mengembang (<i>swelling index</i>).....	15
2.4. Uji daya <i>mucoadhesive</i>	15
2.5. Keseragaman kandungan.....	15
2.6. Penetapan kadar.....	16
F. Pemerian Bahan	16
1. Nifedipin	16
2. Carbopol 940.....	16
3. HPMC K15M.....	17
4. Magnesium stearat	17
5. Polivinil pirolidon	17
6. Avicel PH 101	18
7. CaHPO ₄	18
G. Optimasi Model “ <i>Simplex Lattice Design</i> ”	18
H. Landasan Teori	19
I. Hipotesis.....	20
BAB III METODE PENELITIAN.....	21
A. Populasi dan Sampel	21
B. Variabel Penelitian	21
1. Identifikasi variabel utama.....	21
2. Klasifikasi variabel utama.....	21
3. Definisi operasional variabel utama.....	22
C. Bahan dan Alat.....	22
1. Bahan.....	22
2. Alat.....	22
D. Jalannya Penelitian	23
1. Formulasi tablet.....	23
2. Pembuatan tablet dengan metode granulasi kering.....	23
3. Uji sifat fisik granul <i>mucoadhesive</i>	23
3.1. Uji waktu alir.....	23
3.2. Sudut diam	24

3.3 Kandungan lembab	24
4. Penabletan	24
5. Pengujian sifat fisik tablet <i>mucoadhesive</i>	24
5.1. Kekerasan tablet <i>mucoadhesive</i>	24
5.2. Kerapuhan tablet <i>mucoadhesive</i>	24
5.3. Uji daya mengembang (<i>swelling index</i>)	25
5.4. Uji daya <i>mucoadhesive</i>	25
5.5. Keseragaman kandungan.....	25
5.6. Penetapan kadar.....	26
6. Pembuatan kurva baku	26
7. Penentuan panjang gelombang maksimum	26
8. Penentuan <i>operating time</i>	26
9. Pengujian disolusi	27
10. Optimasi formula dengan metode <i>Simplex Latice Design</i>	27
E. Metode Analisis	28
1. Pendekatan teoritis	28
2. Pendekatan statistik.....	28
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	29
A. Hasil pengujian sifat fisik granul	29
1. Waktu alir granul.....	29
2. Sudut diam.....	31
3. Kandungan lembab.....	31
B. Hasil pengujian sifat fisik tablet.....	32
1. Kekerasan tablet <i>mucoadhesive</i>	32
2. Kerapuhan tablet <i>mucoadhesive</i>	33
3. Uji daya mengembang.....	35
4. Uji daya <i>mucoadhesive</i>	35
5. Uji disolusi	37
6. Uji keseragaman kandungan	39
7. Uji penetapan kadar.....	39
C. Kinetika dan mekanisme pelepasan	39
1. Kinetika pelepasan orde nol	40
2. Kinetika pelepasan orde satu.....	41
3. Kinetika pelepasan model Higuchi	41
4. Kinetika pelepasan Korsmeyer-Peppas.....	42
D. Penentuan formula optimum	43
E. Hasil uji-t formula optimum.....	44
F. Analisa kinetika pelepasan formula optimum.....	44
BAB V Kesimpulan dan Saran	46
A. Kesimpulan.....	46
B. Saran.....	46
DAFTAR PUSTAKA	47
LAMPIRAN.....	49

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
1. Profil waktu alir granul <i>mucoadhesive</i> nifedipin secara <i>simplex lattice design</i>	30
2. Profil kekerasan tablet <i>mucoadhesive</i> nifedipin secara <i>simplex lattice design</i>	33
3. Profil kerapuhan tablet <i>mucoadhesive</i> nifedipin secara <i>simplex lattice design</i>	34
4. Profil daya <i>mucoadhesive</i> tablet <i>mucoadhesive</i> nifedipin secara <i>simplex lattice design</i>	36
5. Profil disolusi tablet lepas lambat <i>mucoadhesive</i> nifedipin.....	37
6. Profil DE ₃₆₀	38
7. Kinetika pelepasan orde nol.....	41
8. Kinetika pelepasan orde satu	41
9. Kinetika pelepasan model Higuchy	42
10. Grafik penentuan formula optimum	43

DAFTAR TABEL

Halaman

1. Formula tablet lepas lambat <i>mucoadhesive</i> nifedipin dengan carbopol 940 dan HPMC K15M sebagai matriks	23
2. Hasil uji sifat fisik granul <i>mucoadhesive</i>	29
3. Hasil uji sifat fisik tablet <i>mucoadhesive</i>	32
4. Kinetika dan mekanisme pelepasan	40
5. Pembobotan formula optimum.....	43
6. Uji-t formula optimum.....	44
7. Kinetika dan model pelepasan formula optimum..	44

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
1. Skema jalannya penelitian dan diagram alir pembuatan tablet lepas lambat <i>mucoadhesive</i> nifedipin	50
2. Skema pembuatan tablet <i>mucoadhesive</i> nifedipin	51
3. Hasil waktu alir granul <i>mucoadhesive</i>	52
4. Hasil sudut diam granul <i>mucoadhesive</i>	52
5. Kandungan lembab granul <i>mucoadhesive</i>	52
6. Hasil kekerasan tablet <i>mucoadhesive</i>	52
7. Hasil kerapuhan tablet <i>mucoadhesive</i>	53
8. Hasil uji swelling tablet <i>mucoadhesive</i>	54
9. Hasil uji daya <i>mucoadhesive</i>	54
10. Hasil uji disolusi tablet <i>mucoadhesive</i>	55
11. Hasil DE ₃₆₀	63
12. Hasil penetapan kadar	64
13. Hasil keseragaman kandungan	65
14. Kinetika pelepasan	66
15. Hasil uji sifat fisik granul dan tablet <i>mucoadhesive</i> formula optimum	69
16. Analisa kinetika pelepasan formula optimum	71
17. Analisa stistik	74

INTISARI

OPTIMASI FORMULA TABLET LEPAS LAMBAT *MUCOADHESIVE* NIFEDIPIIN DENGAN CARBOPOL 940 DAN HPMC K15M SEBAGAI MATRIKSSECARA *SIMPLEX LATTICE DESIGN*

Nifedipin merupakan golongan *calcium channel blocker* digunakan untuk terapi hipertensi. Nifedipin memiliki waktu paruh yang pendek (2-4 jam) dan diabsorpsi baik di lambung, sehingga nifedipin menjadi kandidat yang baik untuk dibuat sediaan *mucoadhesive*. Penelitian ini bertujuan mengoptimasidan mengetahui pengaruh proporsi Carbopol 940 dan HPMC K15M terhadap sifat fisik tablet dan pola pelepasan zat aktif.

Pembuatan tablet dilakukan secara metode granulasi kering dengan menggunakan konsentrasi HPMC K15M (A) dan Carbopol 940 (B) yang berbeda untuk tiap formula yaitu 0% A : 100% B, 25% A : 75% B, 50% A: 50% B, 75% A : 25% B,dan 100% A : 0% B. Bobot tiap tablet 250 mg dengan kandungan nifedipin 20 mg untuk setiap tablet. Kekuatan melekat tablet ditentukan dengan menggunakan lambung kelinci dan uji pelepasan obat menggunakan media dapar NaCl ditambah 0,5% natrium lauril sulfat pH 1,2 selama 6 jam. Formula optimum dianalisa dengan menggunakan *simplex lattice design*.

Hasil menunjukkan bahwa peningkatan proporsi Carbopol 940 meningkatkan kekerasan tablet *mucoadhesive* dan daya *mucoadhesive* sedangkan peningkatan proporsi HPMC K15M akan memperlambat pelepasan zat aktif. Formula optimum diperoleh pada proporsi HPMC K15M 30,610 mg dan Carbopol 940 19,390 mg.

Kata kunci : Nifedipin, *Mucoadhesive*, HPMC K15M, Carbopol 940

ABSTRACT

OPTIMIZATION OF NIFEDIPIN *MUCOADHESIVE* TABLET USING CARBOPOL 940 AND HPMC K15M AS MATRIX BY *SIMPLEX LATTICE DESIGN*

Nifedipin is a calcium channel blocker has been used for hypertension treatment. Nifedipin has a short half-life (2-4 hours), and perfectly absorb in stomach. These characteristics indicate a good candidate for mucoadhesive formulation. This research aimed to optimize and determine the influence of the Carbopol 940 and HPMC K15M proportion on the physical properties of the tablet and the drug release.

Tablets preparation using dry granulation method was carried out using difference proportion of HPMC K15M (A) and Carbopol 940 (B) for each formula i.e. 0% A: 100% B, 25% A: 75% B, 50% A: 50% B, 75% A: 25% B and 100% A: 0% B. The weighting of each tablet 250 mg with nifedipin 20 mg per tablet. Mucoadhesive strength was determined using rabbit gastric and the drug release using buffer chloride addition by 0.5% sodium lauryl sulfate pH 1.2 for 6 hours. Optimum formula was analyzed using simplex lattice design method.

The results showed that increasing proportion of Carbopol 940 increased the tablet hardness and mucoadhesive strength and increasing the proportion of HPMC K15M reduced the drug release. Optimum formula was obtained at proportion of HPMC K15M 30,610 mg and Carbopol 940 19,390 mg

Keyword : Nifedipin, *Mucoadhesive*, HPMC K15M, Carbopol 940

BAB I

PENDAHULUAN

E. Latar Belakang Masalah

Nifedipin adalah golongan *calcium channel blocker* digunakan dalam pengobatan hipertensi. Nifedipin memiliki waktu paruh yang cukup singkat yaitu 2-4 jam (Reddy *et al.* 2012), dan terabsorpsi baik di dalam lambung. Waktu paruh yang singkat menyebabkan nifedipin harus diberikan berulang kali, pemberian yang berulang mengakibatkan konsentrasi zat aktif mengalami fluktuasi yang signifikan (Siregar & Wikarsa 2008). Karakteristik yang dimiliki nifedipin memungkinkan obat ini dibuat dalam bentuk sediaan *sustained release*.

Absorpsi obat oral dibatasi oleh waktu tinggal sediaan di *gastrointestinal*. Penyerapan obat pada saluran *gastrointestinal* dimungkinkan sangat cepat dan sangat bervariasi dalam keadaan tertentu, sehingga untuk mengatasi hal ini dikembangkan suatu sistem penghantaran obat yang baru yakni bentuk sediaan yang dapat dipertahankan di lambung dengan mengontrol waktu tinggal dalam lambung. Bentuk sediaan yang dapat tertahan di lambung diharapkan dapat meningkatkan jumlah absorpsi obat.

Peningkatan jumlah absorpsi obat dapat dicapai dengan sistem penghantaran obat secara *mucoadhesive*. Sistem penghantaran obat secara *mucoadhesive* merupakan sistem penghantaran obat yang memanfaatkan sifat-sifat musin dalam saluran cerna. *Mucoadhesive* merupakan bentuk sediaan *bioadhesive* yang membentuk ikatan dengan membran mukosa sehingga bertahan pada membran tersebut dalam waktu yang diperlama. Sistem penghantaran ini

dapat memperpanjang waktu tinggal dalam saluran cerna dan mengatur kecepatan dan jumlah obat yang dilepas (Sofiah dkk. 2007).

Modifikasi sistem penghantaran obat dengan memperpanjang waktu tinggal di lambung sangat cocok untuk obat-obat yang diabsorpsi dengan baik di lambung (Dharmesh *et al.* 2012). Nifedipin diabsorpsi dengan cepat dan hampir sempurna (90%) dalam lambung (Muthukumaran *et al.* 2012) sehingga nifedipin sangat cocok dibuat sediaan lepas lambat secara *mucoadhesive*.

Sediaan *mucoadhesive* membutuhkan excipien yang berfungsi sebagai polimer *mucoadhesive*. Penelitian ini menggunakan Carbopol 940 dan HPMC K15M sebagai polimer *mucoadhesive*. Carbopol 940 merupakan polimer hidrofilik yang memiliki kemampuan sebagai *mucoadhesive* yang bagus, penggunaan Carbopol 940 sebagai polimer *mucoadhesive* diketahui dapat memberikan perlekatan yang tinggi pada mukosa lambung (Indrawati dkk. 2004). HPMC K15M merupakan polimer hidrofilik yang bersifat sebagai *gelling agent* yang sangat penting dalam mengendalikan pelepasan zat aktif (Siswanto & Soebagyo 2006). Upaya pencarian formula optimum dilakukan dengan metode *simplex lattice design*. Metode *simplex lattice design* merupakan salah satu metode untuk mencari formula optimum suatu sediaan farmasi agar penelitian yang dilakukan lebih terkonsep. Metode ini merupakan metode yang paling sering digunakan untuk mengetahui proporsi campuran yang optimum dalam kaitannya dengan pembuatan tablet (Bolton 1997).

F. Perumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan di atas, dapat diambil suatu perumusan masalah yaitu :

Pertama, bagaimana pengaruh kombinasi matriks Carbopol 940 dan HPMC K15M terhadap sifat fisik dan pelepasan zat aktif dari tablet lepas lambat *mucoadhesive* nifedipin?

Kedua, berapakah proporsi campuran dari matriks Carbopol 940 dan HPMC K15M yang dapat menghasilkan formula optimum pada tablet lepas lambat *mucoadhesive* nifedipin?

G. Tujuan Penelitian

Berdasarkan perumusan masalah yang telah diuraikan, maka penelitian ini bertujuan :

Pertama, mengetahui pengaruh kombinasi matriks Carbopol 940 dan HPMC K15M terhadap sifat fisik dan pelepasan zat aktif dari tablet lepas lambat *mucoadhesive* nifedipin.

Kedua, menghasilkan formula optimum dari proporsi tertentu matriks Carbopol 940 dan HPMC K15M.

H. Kegunaan Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai referensi dalam pembuatan tablet lepas lambat *mucoadhesive* nifedipin dengan menggunakan kombinasi Carbopol 940 dan HPMC K15M sebagai matriks.