

**OPTIMASI FORMULASI TABLET *SUSTAINED RELEASE* NIFEDIPIN
KOMBINASI NATRIUM ALGINAT DAN HPMC K15M SEBAGAI
MATRIKS MUKOADHESIVE SECARA *SIMPLEX LATTICE DESIGN***

SKRIPSI

Untuk Memenuhi Sebagian Persyaratan Mencapai Derajat S-1



Diajukan oleh:

**Rizqi Fitria Yanuar
16102968A**

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

**OPTIMASI FORMULASI TABLET *SUSTAINED RELEASE* NIFEDIPIN
KOMBINASI NATRIUM ALGINAT DAN HPMC K15M SEBAGAI
MATRIKS MUKOADHESIVE SECARA *SIMPLEX LATTICE DESIGN***

SKRIPSI

*Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai
Derajat sarjana farmasi (S. F)
Program Studi Ilmu Farmasi pada Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi*

Oleh:

**Rizqi Fitria Yanuar
16102968A**

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

PENGESAHAN SKRIPSI

Dengan Judul :

**OPTIMASI FORMULASI TABLET *SUSTAINED RELEASE* NIFEDIPIN
KOMBINASI NATRIUM ALGINAT DAN HPMC K15M SEBAGAI
MATRIKS MUKOADHESIVE SECARA *SIMPLEX LATTICE DESIGN***

Oleh:

**Rizqi Fitria Yanuar
16102968A**

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. Oetari, SU., MM., M.sc., Apt.

Pembimbing Utama

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

Pembimbing Pendamping

Ilham Kuncahyo, M.Sc., Apt

Penguji :

1. Siti Aisyah, M.Sc., Apt.
2. Iswandi, M.Farm., Apt.
3. Ilham Kuncahyo, M.Sc., Apt.
4. Dr. T.N. Saifullah S, M.Si., Apt.

1.....
2.....
3.....
4.....

MOTTO DAN PERSEMBAHAN

MOTTO

"The formulas of a succes are hard work and never give up."
(Formula dari sebuah kesuksesan adalah kerja keras dan tidak pernah menyerah).

"Haitsuma tastaqim yuqaddirillahu-alayka najahari".
(bila serius dan tekun pasti akan sukses)

"Kegagalan dan ketertinggalan bukan vonis tidak dapat apa-apa tetapi adalah suatu proses pembelajaran yang lebih dalam lagi dan dapat memerdekakannya".

Karya ini ku persembahkan untuk :

- ♣ Keluargaku tercinta yang tiada hentinya untuk mencurahkan doa, perhatian dan kasih sayangnya.*
- ♣ Yang terkasih yang tiada hentinya memberikandukungan positif kepada penulis.*
- ♣ Teman-Teman yang selalu mendukung dari belakang dalam menyelesaikan skripsi tersebut.*

PERNYATAAN

Saya menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar sarjana disuatu Perguruan Tinggi manapun, 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 orang lain, maka saya siap menerima sanksi, baik secara akademis maupun hukum.

Surakarta, Agustus 2014

(Rizqi Fitria Yanua)

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kehadiran Allah SWT karena berkat dan rahmat serta inayahnya sehingga penulis dapat menyelesaikan penyusunan skripsi ini. Shalawat serta salam semoga senantiasa terlimpahkan kepada Nabi kita Muhammad SAW.

Penulisan skripsi ini diajukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar sarjana farmasi pada program studi fakultas farmasi Universitas Setia Budi Surakarta. Judul skripsi yang penulis ajukan adalah “**Optimasi Formulasi Tablet *Sustained Release* Nifedipin Kombinasi Natrium Alginat dan HPMC K15M Sebagai Matriks MukoadhesiF Secara *Simplex Lattice Design*”**. Dalam penusunan dan penulisan skripsi ini tidak terlepas dari bantuan, bimbingan serta dukungan dari berbagai pihak. Oleh karena itu dalam kesempatan ini penulis dengan senang hati menyampaikan terima kasih kepada yang terhormat:

1. Winarso Suryolegowo, SH., M.Pd selaku rektor Universitas Setia Budi.
2. Prof. Dr. R. A. Oetari, Su., MM., M.sc., Apt.selaku dekan Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi, yang telah memberikan kesempatan dan fasilitas kepada penulis dalam pelaksanaan dari penulisan skripsi ini.
3. Bapak Dr. T.N.Saifullah. S, M.si., Apt. selaku pembimbing utama penulis yang senantiasa membinbing dan mengarahkan dalam proses pembuatan skripsi penulis.

4. Bapak Ilham Kuncahyo, M.sc., Apt. selaku pembimbing pendamping penulis yang senantiasa membimbing dan mengarahkan dalam proses pembuatan skripsi penulis.
5. Segenap dosen, asisten dan Staf Laboratorium Teknologi sediaan Farmasi Universitas Setia Budi yang telah memberikan petunjuk selama praktek skripsi.
6. Keluargaku bapak (Nuzul Bakhtiar), ibu (Sri Mulyani), adik(M. Arif Dwi Nugroho), almarhum dan lmarhumah eyang supermin dan almarhum dan almarhumah eyang Affandi, om dan tante semua yang selalu mendukung, memberikan doa, dan *supportnya* selama menjalankan skripsi.
7. Teman-temanku terdekat dan yang jauh yang senantiasa selalu memberikan dukungan yang berarti untuk penulis sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi tersebut.
8. Yang terkasih dan semua pihak yang selalu memberikan masukan dan memberikan *supportnya* selama penulis menyelesaikan skripsi.

Semoga Allah SWT memberikan balasan yang berlipat ganda kepada semuanya. Demi perbaikan selanjutnya, saran dan kritik yang membangun akan penulis terima dengan senang hati. Akhirnya, hanya kepada Allah SWT penulis serahkan segalanya mudah-mudahan dapat bermanfaat khususnya bagi penulis umumnya bagi kita semua.

Surakarta, September 2014
Penulis

(RIZQI FITRIA YANUAR)

OPTIMIZATION OF FORMULATION TABLET NIFEDIPINE *SUSTAINED-RELEASE* COMBINATION SODIUM ALGINATE AND HPMC K15M AS *MUCOADHESIVE* POLYMERS WITH *SIMPLEX LATTICE DESIGN*

Rizqi Fitria Yanuar ^{1*}, T.N. Saifullah. S²⁾, Ilham kuncahyo ¹⁾

¹Fakultas farmasi, Universitas Setia Budi Surakarta,

Jln. Let. Jend Sutoyo, Mojosongo Surakarta-57271 Telp. 0271-852518

²Fakultas farmasi, Universitas Gadjah Mada

Jln. Sekip Utara, Yogyakarta Indonesia 58281 Telp. 0274-6492662

*Korespondensi : rizqifitriyanuar@yahoo.co.id / ilham kuncahyo@yahoo.com

INTISARI

Nifedipin digunakan untuk obat angina dan hipertensi dengan waktu paruh yang singkat (2-4 jam) dan terabsorpsi baik di lambung sehingga cocok dibuat sediaan tertahan di lambung dengan sistem mukoadhesif. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh dan interaksi Na alginat dan HPMC K15 M terhadap sifat fisik dan pelepasan obat serta menentukan proporsi optimum kombinasi Na alginat dan HPMC K15M sebagai polimer bioadhesif.

Pembuatan tablet menggunakan metode granulasi kering dengan perbandingan berbagai perbandingan Na alginat (A) dan HPMC K15M (B) dengan model *simplex lattice design*. F1 (100% A), F2 (75% A : 25% B), F3 (50% A : 50% B), F4 (25% A : 75% B), dan F5 (100% B). Setiap tablet mengandung 20 mg nifedipin dengan bobot total 250 mg dan dilakukan uji sifat fisik granul dan tablet serta uji disolusi. Waktu alir, kekerasan, daya mukoadhesif, dan DE_{360} sebagai parameter formula optimum yang diolah dengan *software Design Expert* versi 8.0.

Hasil penelitian untuk waktu alir dari interaksi antara Na alginat dan HPMC K15M dapat meningkatkan waktu alir, menurunkan kekerasan, meningkatkan daya mukoadhesif, dan peningkatan pelepasan obat. Proporsi formula optimum diperoleh pada Na alginate 10,00 – 33,75 mg dan HPMC K15M 36,25 – 60,00 mg. Hasil disolusi menunjukkan bahwa kombinasi dari Na alginat dan HPMC K15M dapat meningkatkan obat terlepas. kinetika pelepasan obat mengikuti orde nol dengan model pelepasan Higuchi. Verifikasi formula optimum didapat pada daerah 21 mg Na alginat dan 49 mg HPMC K15M menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna antara data prediksi dengan percobaan pada parameter optimum yang digunakan.

Kata kunci: Nifedipin, HPMC K15M, Na alginat, Mukoadhesif.

Abstract

Nifedipine used for angina and hypertension drug with a short half-life (2-4 hours) and good absorbed at the hull making it suitable was made dosage retained at the hull with a mucoadhesive system. This study aims to know the effect of and interaction of Na alginate and HPMC K15 M on the physical properties and drug release as well as determining optimum combination of the proportion of Na alginate and HPMC K15M as bioadhesive polymer.

The manufacture tablets use a dry granulation method with a comparison of the various ratio Na alginate (A) and HPMC K15M (B) with a model simplex lattice design. F1 (100% A), F2 (75% A: 25% B), F3 (50% A: 50% B), F4 (25% A: 75% B), and F5 (100% B). Each tablet contains 20 mg nifedipine with a total weight of 250 mg and tested physical properties of granules and tablets as well as the dissolution test. The flow time, hardness, power of mucoadhesive, and DE360 as a parameter of optimum formula are processed with Design Expert software version 8.0.

The results of the research to the time flow of interactions between Na alginate and HPMC K15M can improve the flow time, reduce the hardness, increase the mucoadhesive, and improved of drug release. The proportion of the optimum formula Na alginate obtained at 10.00 to 33.75 mg and HPMC K15M 36.25 to 60.00 mg. Dissolution of results showed that combination from Na alginate and HPMC K15M can be improve drug release. The kinetics of drug release followed zero order release Higuchi model. Verification of the optimum formula obtained on the 21 mg of Na alginate and HPMC K15M 49 mg showed no significant differences between the data predicted by the experiments on the optimum parameters are used.

Key word: *Nifedipine, HPMC K15M, and alginat, Mukoadhesive.*

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Nifedipin digunakan untuk obat angina dan hipertensi pada golongan *calcium channel blocker*. Nifedipin memiliki waktu paruh 2-4 jam, dosis yang biasa diberikan sebanyak 10-30 mg dengan penggunaan secara berulang. Nifedipin terabsorpsi baik di lambung (Sweetman 2002) sehingga nifedipin dapat dibuat tablet *sustained release* dengan pendekatan secara mukoadhesif (*Formulation and Evaluation of Mucoadhesive Microspheres of nifedipin, Radha et al.*).

Sustained release dirancang agar melepaskan zat aktif secara perlahan-lahan dengan waktu diperpanjang. *Sustained release* dengan pendekatan *gastroretentive drug delivery system* yaitu pelepasan zat aktif di lambung berbasis polimer bioadhesif.

Mukoadhesif adalah sistem obat dapat menempel dan melekat pada mukosa lambung menggunakan polimer larut air dengan waktu yang diperpanjang karena adanya peningkatan kontak antara sediaan dengan jaringan tempat terjadinya absorpsi (Bahaudin *et al.* 2010).

Polimer bioadhesif adalah suatu polimer sintesis atau alami yang dapat melekat pada membran biologis (Chen 1992). Konsep penggunaan polimer mukoadhesif adalah dengan cara penyalutan zat aktif dengan polimer bioadhesif yang dapat terikat pada molekul musin dilapisan mukus sehingga sistem akan ditahan pada epitel permukaan untuk periode waktu yang diperpanjang (siregar 2008). Macam-

macam polimer dalam penggunaan *sustained release* mukoadhesif adalah HPMC, Chitosan, pektin, CMC Na, Na alginat, dan Xantham gum (Bahaudin *et al.* 2012). Polimer bioadhesif yang digunakan untuk sediaan tablet *sustained release* nifedipin yaitu Na alginat dan HPMC K15M.

Natrium Alginat adalah polimer yang mampu membentuk hidrogel sehingga dapat melekat pada jaringan epitel, Na alginat menghasilkan matriks gel yang bersifat kaku tetapi memiliki sifat yang bagus pada mukoadhesif (Bahaudin *et al.* 2012).

HPMC K15M atau *hypromellose* adalah polimer semi sintetis bersifat hidrofilik dan *biodegradable*, HPMC K15M akan terhidrasi dan adanya perenggangan rantai sehingga dapat membentuk lapisan gel kental oleh cairan GIT (*gastro intestinal retentive*). Pelepasan obat oleh HPMC K15M dapat terjadi difusi dan atau erosi oleh matriks (Bahaudin *et al.* 2010).

Pembuatan sediaan *sustained release* nifedipin dilakukan dengan metode granulasi kering yaitu bahan *dislug* menjadi granul kemudian granul ditambah magnesium stearat dikempa menggunakan mesin penablet dengan tekanan tertentu menjadi bentuk padatan tablet (Ansel 1989).

Berdasarkan latar belakang diatas maka dilakukan optimasi tablet *sustained release* nifedipin mukoadhesif menggunakan pendekatan metode *simplex lattice design* untuk menentukan proporsi relatif dari bahan-bahan yang digunakan dalam suatu formula sehingga dapat dihasilkan suatu formula yang baik (Kurniawan dan Sulaiman 2009).

B. Perumusan Masalah

1. Bagaimana pengaruh kombinasi Na alginat dan HPMC K15M sebagai matriks terhadap sifat fisik tablet mukoadhesif nifedipin?
2. Bagaimana kinetika pelepasan zat aktif nifedipin dari tablet lepas lambat nifedipin dengan kombinasi matriks Na alginat dan HPMC K15M?
3. Pada proporsi berapakah diperoleh formula optimum dari kombinasi Na alginat dan HPMC K15M yang dapat digunakan sebagai matriks tablet mukoadhesif sehingga didapatkan tablet dengan sifat fisik yang baik?

C. Tujuan Penelitian

1. Untuk mengetahui pengaruh kombinasi Na alginat dan HPMC K15M sebagai matriks terhadap sifat fisik tablet nifedipin mukoadhesif.
2. Untuk mengetahui kinetika pelepasan tablet *sustained release* nifedipin dengan kombinasi Na alginat dan HPMC K15M.
3. Untuk mendapatkan formula optimum dari kombinasi Na alginat dan HPMC K15M yang dapat digunakan sebagai matriks tablet mukoadhesif sehingga didapatkan tablet dengan sifat fisik yang baik.

D. Kegunaan Penelitian

Sebagai salah satu bentuk sediaan farmasi lainnya pada penggunaan obat-obat yang memiliki jendela terapi yang sempit salah satunya nifedipin dengan mengkombinasi matriks Na alginat dan HPMC K15M pada sistem tablet mukoadhesif *sustained release*.