

**OPTIMASI PROPORSI KOMBINASI MATRIKS HIDROKSIPROPIL
METILSELULOSA K15M DAN XANTHAN GUM PADA TABLET
LEPAS LAMBAT KAPTOPRIL DENGAN METODE
*SIMPLEX LATTICE DESIGN***

SKRIPSI

*Diajukan untuk memenuhi syarat mencapai
derajat Sarjan Farmasi (S.Farm)
Program Studi Ilmu Farmasi pada Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi*

Oleh :

**Runi Imannia
16103020A**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA**

PENGESAHAN SKRIPSI

Berjudul

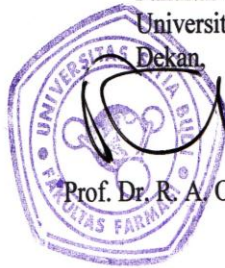
**OPTIMASI PROPORSI KOMBINASI MATRIKS HIDROKSIPROPIL
METILSELULOSA K15M DAN XANTHAN GUM PADA TABLET
LEPAS LAMBAT KAPTOPRIL DENGAN METODE
*SIMPLEX LATTICE DESIGN***

Oleh :

Runi Imannia
16103020A

Dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi
Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi
Pada tanggal : 27 Juni 2014

Mengetahui,
Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi
Dekan.



Prof. Dr. R. A. Oetari, SU., MM., M.Sc., Apt.

Pembimbing,

Ilham Kuncahyo, M.Sc., Apt.

Pembimbing Pendamping,

Siti Aisyah, M.Sc., Apt.

Penguji:

1. Dewi Ekowati, M.Sc., Apt.
2. Endang Sri Rejeki, M.Si., Apt.
3. Siti Aisyah, M.Sc., Apt.
4. Ilham Kuncahyo, M.Sc., Apt

1.

2.

3.

4.

PERSEMBAHAN

"Sesungguhnya sesudah kesulitan itu ada kemudahan. Maka apabila kamu telah selesai (dari suatu urusan), kerjakanlah dengan sungguh-sungguh (urusan) yang lain. Dan hanya kepada Tuhanmulah hendaknya kamu berharap." (QS Al-Insyirah: 5-7)

Skripsi ini saya persembahkan kepada :

1. Allah SWT
2. Nabi Muhammad saw
3. Orangtua dan adik-adikku
4. Keluarga besarku
5. Dosen-dosen, teman-teman seperjuangan Teori III 2010 dan FST-OA
2013 Universitas Setia Budi
6. Keluarga kost An-nur
7. Pembaca

PERNYATAAN

Saya menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan tidak terdapat karya yang 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.

Saya siap menerima sanksi, baik secara akademis maupun hukum apabila skripsi ini merupakan jiplakan dari penelitian/karya ilmiah/skripsi orang lain, maka

Surakarta, 27 Juni 2014

Runi Imannia

KATA PENGANTAR

Alhamdulillahirobbil'alamin atas berkah rahmat dan petunjuk-Nya sehingga penulis dapat melaksanakan penelitian dan menyelesaikan skripsi yang berjudul OPTIMASI PROPORSI KOMBINASI MATRIKS HIDROKSIPROPIL METILSELULOSA K15M DAN *XANTHAN GUM* PADA TABLET LEPAS LAMBAT KAPTOPRIL DENGAN METODE *SIMPLEX LATTICE DESIGN*.

Skripsi ini ditulis untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar Sarjana farmasi (S.Farm) pada Fakultas Farmasi di Universitas Setia Budi.

Skripsi ini disusun dengan harapan dapat bermanfaat bagi pembaca dan dapat memberikan sumbangan pengetahuan di bidang farmasi terutama dalam pengobatan modern.

Penulis menyadari skripsi ini jauh dari sempurna, sehingga banyak kekurangan-kekurangannya, hal ini mengingat terbatasnya pengetahuan dan kemampuan penulis. Pada kesempatan ini penulis mengucapkan terimakasih yang sebesar-besarnya atas segala bantuan dan bimbingan yang diberikan mulai dari penelitian sampai dengan penyusunan skripsi ini, dengan kerendahan hati penulis mengucapkan terimakasih kepada:

1. Bapak Winarso Suryolegowo, S.H., M.Pd., selaku Rektor Universitas Setia Budi.
2. Ibu Prof. Dr. R. A. Oetari, SU., MM., M.Sc., Apt., selaku Dekan fakultas Farmasi Universitas Setia Budi.
3. Bapak Ilham Kunchahyo., M.Sc., Apt., selaku Dosen Pembimbing utama yang telah memberikan bantuan bimbingan dan saran dalam menyelesaikan skripsi ini.
4. Ibu Siti Aisyah., M.Sc., Apt., selaku Dosen Pembimbing pendamping yang telah memberikan bantuan bimbingan dan saran serta sumbangan bahan dalam menyelesaikan skripsi ini.

5. Tim penguji yang telah menyediakan waktu untuk menguji, memberikan saran dan kritik demi kesempurnaan skripsi ini.
6. Bapak dan Ibu dosen, staf, laboran, perpustakaan, karyawan dan karyawan Universitas Setia Budi.
7. PT.Dexa Medika Palembang yang telah memberikan sumbangan bahan.
8. Ibu, Ayah dan adik serta almarhum adik tercinta dan keluarga besarku yang tersayang.
9. Semua pihak yang telah membantu, serta memberikan semangat dan motivasi, yang tidak bisa disebutkan satu persatu.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari sempurna, karena itu penulis mengharap kritik dan saran. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi semua pihak, penulis, dan rekan-rekan mahasiswa Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi.

Surakarta, 27 Juni 2014

(Runi Imannia)

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
HALAMAN PERSEMBAHAN	iii
HALAMAN PERNYATAAN	iv
KATA PENGANTAR	v
DAFTAR ISI.....	vii
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR TABEL.....	xiii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiv
INTISARI.....	xv
ABSTRACT.....	xvi
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang.....	1
B. Perumusan Masalah.....	4
C. Tujuan Penelitian.....	4
D. Manfaat Penelitian.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	6
A. Tablet lepas lambat.....	6
1. Sediaan lepas lambat	6
2. Tipe sediaan lepas lambat.....	8
2.1. <i>Extended release drug product</i>	8
2.1.1. <i>Sustained release</i>	8
2.1.2. <i>Prolonged action</i>	8
2.1.3. <i>Controlled release</i>	9
2.2. <i>Delayed release drug product</i>	9
3. Mekanisme pelepasan sediaan tablet lepas lambat.....	9
3.1. Difusi	9
3.2. Disolusi.....	9
3.3. Osmosis	10
3.4. <i>Swelling</i>	10
3.5. Proses erosi.....	10
4. Faktor yang berpengaruh dalam pembuatan sediaan lepas	

lambat	11
4.1.Faktor - faktor biologis	11
4.1.1. Waktu paruh biologis	11
4.1.2. Absorpsi	11
4.1.3. Metabolisme	11
4.2.Faktor fisika –kimia	11
4.2.1. Ukuran dosis	11
4.2.2. Kelarutan	11
4.2.3. Koefisien partisi	11
4.2.4. Stabilitas	12
5. Metode formulasi sediaan lepas lambat	12
5.1.Penyalutan	12
5.2.Sistem matriks	12
5.3.Sistem terkontrol membran atau <i>reservoir</i>	12
5.4.Sistem pompa osmotik (<i>osmotic pump</i>)	13
B. Matriks	13
1. Matriks tidak larut, inert	13
2. Matriks tidak larut tetapi dapat terkikis	14
3. Matriks hidrofilik	14
C. Pemeriksaan sifat fisik granul	14
1. Uji Sifat Alir	14
D. Pemeriksaan kualitas tablet	15
1. Keseragaman bobot tablet	15
2. Kekerasan tablet	15
3. Kerapuhan (<i>friabilitas tablet</i>)	16
4. Keseragaman kandungan	16
E. Disolusi	16
F. Optimasi metode <i>simplex lattice design</i>	19
1. Coba-coba / <i>Trial and error</i>	19
2. Teknik optimasi sistematis	20
2.1.Model pendekatan independen	20
2.2.Model pendekatan dependen	20
G. Monografi bahan	20
1. Kaptopril	20
2. HPMC	21
3. <i>Xanthan gum</i>	24
4. Magnesium stearat	25
5. Talk	26
6. Laktosa	26
7. PVP	27
H. Landasan teori	27
I. Hipotesis	28

BAB III METODE PENELITIAN.....	30
A. Populasi dan sampel	30
B. Variabel penelitian.....	30
1. Identifikasi variabel utama	30
2. Klasifikasi variabel utama	30
3. Definisi operasional variabel utama	31
C. Alat dan bahan	32
1. Alat	32
2. Bahan	32
D. Rencana jalannya penelitian	32
1. Formula tablet.....	32
2. Pembuatan tablet dengan metode granulasi basah	33
3. Pemeriksaan sifat fisik granul.....	34
3.1.Uji waktu alir	34
3.2.Uji sudut diam	34
4. Pemeriksaan sifat mutu fisik tablet.....	34
4.1.Keseragaman bobot tablet	34
4.2.Kekerasan tablet	35
4.3.Kerapuhan tablet.....	35
4.4.Keseragaman kandungan.....	35
5. Pengujian disolusi tablet.....	35
5.1.Pembuatan larutan HCL 0,1N	36
5.2.Penentuan panjang gelombang maksimum	36
5.3.Penentuan <i>operating time</i>	36
5.4.Pembuatan kurva baku.....	36
6. Disolusi	36
7. Penentuan profil sifat-sifat fisik suatu bahan	37
8. Optimasi formula optimum	37
E. Cara analisis.....	38
1. Pendekatan teoritis.....	38
2. Pendekatan statistik	39
F. Skema Penelitian	40
1. Skema penentuan formula optimum.....	40
2. Pembuatan tablet dari formula optimum	41
 BAB IV. HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	 42
A. Pembuatan granul	42
B. Hasil pemeriksaan sifat fisik granul	42
1. Waktu alir	43
2. Sudut diam	44
C. Hasil pemeriksaan mutu fisik tablet	45

1. Keseragaman bobot	45
2. Kekerasan tablet	46
3. Kerapuhan tablet.....	46
4. Keseragaman kandungan.....	47
D. Disolusi.....	48
1. Penentuan panjang gelombang maksimum	48
2. Penentuan kurva baku.....	49
3. Disolusi.....	49
4. Q_{60}	50
5. Q_{360}	52
6. <i>Dissolution Efficiency (DE₃₆₀)</i>	54
7. Kinetika pelepasan.....	56
7.1.Orde nol	56
7.2. Orde satu.....	57
7.3. Higuchi	58
E. Optimasi proporsi kombinasi matriks HPMC K15M dan <i>xanthan gum</i> pada tablet lepas lambat kaptopril	60
1. Penentuan titik optimum berdasarkan pendekatan <i>simplex lattice design</i>	60
2. Hasil pemeriksaan sifat fisik granul optimum.....	62
2.1.Waktu alir	62
2.2.Sudut diam.....	62
3. Hasil pemeriksaan sifat fisik granul optimum.....	62
3.1.Keseragaman bobot	62
3.2.Kerapuhan tablet.....	63
3.3.Kekerasan tablet	63
3.4.Keseragaman kandungan tablet.....	63
3.5.DE ₃₆₀	63
3.6.Q ₆₀	63
3.7.Q ₃₆₀	63
4. Analisa pelepasan kinetika tablet lepas lambat optimum.....	64
4.1.Orde nol	64
4.2.Orde satu.....	64
4.3.Higuchi	65
5. Uji-t.....	65
 BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN.....	 67
A. Kesimpulan.....	67
B. Saran	68
DAFTAR PUSTAKA	69
LAMPIRAN	72

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Profil kadar terhadap waktu antara bentuk konvensional dengan sediaan lepas lambat.....	8
Gambar 2. Struktur kimia kaptopril	20
Gambar 3. Struktur kimia HPMC	21
Gambar 4. Struktur kimia <i>xanthan gum</i>	24
Gambar 5. Skema penentuan formula optimum tablet lepas lambat kaptopril.	40
Gambar 6. Skema pembuatan tablet lepas lambat kaptopril dari formula optimum	41
Gambar 7. Grafik hubungan waktu alir terhadap HPMC K15M dan <i>xanthan gum</i> dengan pendekatan <i>simplex lattice design</i>	44
Gambar 8. Grafik hubungan kerapuhan terhadap HPMC K15M dan <i>xanthan gum</i> dengan pendekatan <i>simplex lattice design</i>	47
Gambar 9. Grafik kurva baku kaptopril pada panjang gelombang 201,4 nm	49
Gambar 10. Grafik rata-rata hubungan antara waktu terhadap % obat terdisolusi	49
Gambar 11. Grafik rata-rata Q_{60}	51
Gambar 12. Grafik hubungan Q_{60} terhadap HPMC K15M dan <i>xanthan gum</i> dengan pendekatan <i>simplex lattice design</i>	51
Gambar 13. Grafik rata-rata Q_{360}	52
Gambar 14. Grafik hubungan Q_{360} terhadap HPMC K15M dan <i>xanthan gum</i> dengan pendekatan <i>simplex lattice design</i>	53
Gambar 15. Grafik formula tablet terhadap DE_{360}	54

Gambar 16. Grafik hubungan DE_{360} terhadap HPMC K15M dan <i>xanthan gum</i> dengan pendekatan <i>simplex lattice design</i>	55
Gambar 17. Grafik kinetika pelepasan orde nol rata-rata	56
Gambar 18. Grafik kinetika pelepasan orde satu rata-rata.....	58
Gambar 19. Grafik kinetika pelepasan higuchi rata-rata	59
Gambar 20. Formula optimum antara HPMC K15M dan <i>xanthan gum</i> dengan pendekatan <i>simplex lattice design</i>	61
Gambar 21. Grafik kinetika pelepasan orde nol optimum	64
Gambar 22. Grafik kinetika pelepasan orde satu optimum.....	64
Gambar 23. Grafik kinetika pelepasan higuchi optimum	65

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Komposisi bahan tablet lepas lambat kaptopril	33
Tabel 2. Hasil pemeriksaan sifat fisik granul	43
Tabel 3. Hasil pemeriksaan mutu fisik tablet.....	45
Tabel 4. Hasil Q_{60} dan Q_{360}	50
Tabel 5. Harga DE_{360}	54
Tabel 6. Persamaan regresi linier dan koefisien korelasi pada kinetika pelepasan orde nol.....	57
Tabel 7. Persamaan regresi linier dan koefisien korelasi pada kinetika pelepasan orde satu	58
Tabel 8. Persamaan regresi linier dan koefisien korelasi pada kinetika pelepasan higuchi.....	59
Tabel 9. Titik kritis tablet lepas lambat kaptopril dengan matriks HPMC K15M dan <i>xanthan gum</i>	60
Tabel 10. Hasil prediksi titik kritis tablet lepas lambat kaptopril dengan matriks HPMC K15M dan <i>xanthan gum</i> dengan pendekatan <i>simplex lattice design</i>	61
Tabel 11. Hasil percobaan optimum sifat fisik granul	62
Tabel 12. Hasil percobaan optimum mutu fisik tablet	62
Tabel 13. Kinetika pelepasan formula optimum	64
Tabel 14. Hasil percobaan formula optimum menggunakan uji-t.....	65

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Sertifikat analisa bahan baku kaptopril	72
Lampiran 2. Panjang gelombang maksimum, kurva baku, <i>operating time</i> kaptopril	73
Lampiran 3. Hasil pemeriksaan waktu alir dan sudut diam granul.....	75
Lampiran 4. Hasil pemeriksaan keseragaman bobot tablet dan perhitungan menurut persyaratan FI III	76
Lampiran 5. Hasil pemeriksaan kekerasan dan kerapuhan tablet	78
Lampiran 6. Hasil pemeriksaan keseragaman kandungan tablet	79
Lampiran 7. Hasil pemeriksaan disolusi tablet formula 1,2,3,4,5.....	82
Lampiran 8. Hasil pemeriksaan DE ₃₆₀	88
Lampiran 9. Q ₆₀ dan Q ₃₆₀	89
Lampiran 10. Persamaan orde nol.....	90
Lampiran 11. Persamaan orde satu	91
Lampiran 12. Persamaan higuchi	92
Lampiran 13. Formula optimum	93
Lampiran 14. Uji statistik SPSS 18.....	98

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Penyakit hipertensi merupakan peningkatan tekanan darah yang memberi gejala yang berlanjut untuk suatu target organ, seperti *stroke* untuk otak, penyakit jantung koroner untuk pembuluh darah jantung dan untuk otot jantung. Penyakit ini telah menjadi masalah utama dalam kesehatan masyarakat yang ada di Indonesia maupun di beberapa negara yang ada di dunia. Semakin meningkatnya populasi usia lanjut maka jumlah pasien dengan hipertensi kemungkinan besar juga akan bertambah. Kasus hipertensi diperkirakan mengalami kenaikan sekitar 80% terutama di negara berkembang tahun 2025 dari sejumlah 639 juta kasus di tahun 2000, di perkirakan menjadi 1,15 milyar kasus di tahun 2025. Prediksi ini didasarkan pada angka penderita hipertensi saat ini dan penambahan penduduk saat ini (Armilawati *dkk.* 2007).

Kaptopril merupakan senyawa aktif yang berfungsi sebagai inhibitor *Angiotensin Converting Enzyme (ACE)* yang banyak digunakan untuk pengobatan gagal jantung dan hipertensi karena keefektifan serta toksisitasnya yang rendah (Kadin 1982). Kaptopril mudah larut dalam air, memiliki waktu paruh yang singkat yaitu 2-3 jam, dosis sekali pakai 12,5-25 mg dua sampai tiga kali sehari, dosis maksimum 150 mg sehari, sehingga cocok untuk dibuat sediaan tablet lepas lambat dan masih jarang terdapat dipasaran (Pratiwi dan Hadisoewignyo 2010).

Absorpsi kaptopril berlangsung cepat sehingga kadar terapeutik obat dalam plasma cepat tercapai dan karena waktu paruh yang singkat, kadar terapeutik obat dalam plasma menjadi sukar dipertahankan. Konsentrasi terapeutik obat dalam plasma dapat lebih dipertahankan, dengan adanya tablet lepas lambat kaptopril, sehingga terapi dapat berjalan lebih optimal. Kenyamanan pasien juga meningkat dengan adanya pengurangan frekuensi pemberian obat (Rosiana dan Hadisoewignyo 2011).

Bentuk sediaan lepas lambat (*sustained release*) banyak mendapatkan perhatian dalam pengembangan sistem penghantaran obat karena dibandingkan bentuk sediaan konvensional, bentuk lepas lambat memiliki beberapa kelebihan. Sediaan lepas lambat dapat mengurangi efek samping, mengurangi jumlah penggunaan, mengurangi fluktuasi obat dan secara umum dapat meningkatkan kenyamanan bagi pasien (Welling 1997).

Bentuk lepas lambat (*sustained release*) dirancang supaya pemakaian satu unit dosis tunggal menyajikan pelepasan sejumlah obat segera setelah pemakaiannya, secara tepat menghasilkan efek terapeutik yang diinginkan secara berangsur-angsur dan terus menerus melepaskan sejumlah obat lainnya selama periode waktu yang diperpanjang biasanya 8 sampai 12 jam (Ansel *et al.* 2005).

Sistem matriks hidrofilik yang digunakan pada penelitian ini adalah kombinasi HPMC K15M dan *xanthan gum*. HPMC merupakan salah satu turunan selulosa yang dapat digunakan untuk menyalut tablet atau granul untuk mengurangi kecepatan pelepasan obat. HPMC secara luas digunakan sebagai

suatu eksipien di dalam formulasi pada sediaan topikal dan oral. Sifat melekat dari HPMC apabila sediaan menggunakan bahan pelarut organik cenderung menjadi lebih kental dan melekat.

Xanthan gum tidak dapat membentuk gel jika berada sendiri, tetapi jika dikombinasikan dengan polisakarida lain maka akan membentuk gel pada saat berada pada lingkungan cair (Maier, H *et al.* 1993). *Xanthan gum* mudah terhidrat dalam sistem yang mengandung air karena dapat larut dalam air dingin maupun air panas.

Xanthan gum tidak hanya memperlambat pelepasan obat dan memberikan kinetika pelepasan yang tergantung waktu tetapi juga bekerja efektif secara *in vivo* dan dapat mempertahankan kadar obat dalam plasma. *Xanthan gum* memberikan beberapa keuntungan ekonomis dan farmasetik dibandingkan HPMC diantaranya adalah tidak memberikan *initial burst release*, mampu melepaskan obat lebih lambat, dan lebih reproduisibel. Pelepasan obat yang larut (*soluble drug*) utamanya melalui difusi, sedangkan untuk obat yang kurang larut atau tidak larut melalui erosi. Pelepasan obat dari matriks *xanthan gum* lebih cepat dalam media asam karena permukaan erosi awal lebih cepat terbentuk (Rowe *et al.* 2006).

Kombinasi kedua jenis matriks dimaksudkan agar keduanya memberikan pelepasan yang dikehendaki, *xanthan gum* bersifat anionik akan lebih memperlambat pelepasan bila dikombinasi dengan HPMC karena *xanthan gum* dapat memperkecil pelepasan awal yang terjadi, hal ini disebabkan *xanthan gum*

lebih mudah terhidrasi dalam air dibandingkan HPMC (Pratiwi dan Hadisoewignyo 2010)

Ada beberapa metode yang dapat dilakukan untuk mendapatkan optimasi formula. Salah satunya adalah metode *simplex lattice design*, metode ini cocok untuk prosedur optimasi formula dimana jumlah total dari bahan yang berbeda adalah konstan. Pelaksanaan metode *simplex lattice design* yaitu dengan mempersiapkan formulasi yang bervariasi terdiri dari kombinasi bahan tambahan (Bolton 1997).

B. Perumusan Masalah

1. Bagaimana pengaruh kombinasi matriks HPMC K15M dan *xanthan gum* pada sediaan tablet lepas lambat kaptopril terhadap mutu fisik tablet dan profil pelepasannya?
2. Berapa proporsi optimum kombinasi matriks HPMC K15M dan *xanthan gum* pada tablet lepas lambat kaptopril yang dikehendaki untuk mencapai kinetika orde nol?

C. Tujuan Penelitian

1. Mengetahui pengaruh kombinasi matriks HPMC K15M dan *xanthan gum* pada tablet lepas lambat kaptopril terhadap sifat fisik granul dan mutu fisik tablet serta profil disolusinya.

2. Mengetahui proporsi optimum kombinasi matriks HPMC K15M dan *xanthan gum* pada tablet lepas lambat kaptopril untuk mencapai kinetika orde nol.

D. Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan salah satu alternatif dalam perkembangan tablet lepas lambat. Pemanfaatan HPMC K15M dan *xanthan gum* terhadap fisik tablet lepas lambat kaptopril yang paling optimum serta pola pelepasannya yang mengikuti kinetika orde nol.