

**FORMULASI BUKAL PATCH MUCOADHESIVE ISOSORBID DINITRATE
DENGAN VARIASI KONSENTRASI KARBOKSI METIL
SELULOSA-NA DAN POLIVINIL PIROLIDON-K29 SEBAGAI MATRIKS**

Skripsi

Untuk Memenuhi Sebagian Persyaratan Mencapai Derajat Sarjana S-1



Disusun oleh:

AYU DIAH SUKMASIH

15092649A

**Kepada
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2013**

PENGESAHAN SKRIPSI
berjudul

**FORMULASI MUCOADHESIVE BUCCAL PATCH ISOSORBID DINITRATE
DENGAN VARIASI KONSENTRASI KARBOKSIMETIL SELULOSA-NA
DAN POLIVINYL PIROLIDON K-29 SEBAGAI MATRIKS**

Oleh:
Nama : Ayu Diah Sukmasih
NIM : 15092649A

Dipertahankan dihadapan Panitia Penguji Skripsi

Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi

Pada tanggal, 12 Juni 2013

Mengetahui,
Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi



Dekan,

Prof. Dr. RA. Octari, SU., MM., Apt

Pembimbing,

Drs. Mufrod M.Sc., Apt
Pembimbing Pendamping,

Siti Aisyah S.Farm., Apt
Penguji :

1. Ilham kuncahyo, M.Sc., Apt
2. Dra. Lina Susanti, M.Si.
3. Dra. Suhartinah, M.Sc., Apt
4. Drs. Mufrod, Msc., Apt

(Handwritten signatures and marks on dashed lines)

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan tidak terdapat karya yang telah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan disuatu Perguruan Tinggi dan sepanjang pengetahuan saya tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Apakah skripsi ini merupakan jiplakan dari penelitian atau karya ilmiah atau skripsi orang lain siap menerima sanksi baik secara akademis maupun hukum.

Surakarta, 12 Juni 2013

Ayu Diah Sukmasih

KATA PENGANTAR

Terima kasih dan syukur kami ucapkan kepada Allah SWT yang selalu melimpahkan rahmat dan hidayahnya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan judul ***“FORMULASI MUKOADHESIVE BUCCAL PATCH ISOSORBIDE DINITRATE DENGAN VARIASI KONSENTRASI PVP-K29 DAN CMC-Na SEBAGAI MATRIKS”***

Skripsi ini disusun sebagai salah satu ayarat untuk memperoleh gelar sarjana strata satu Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta. Penyusun skripsi ini tidak lepas dari bantuan, bimbingan, dan dukungan dari berbagai pihak, maka pada kesempatan ini penulis mengucapkan terimakasih kepada :

1. Winarso Suryolegowo, SH., M.Pd., selaku Rektor Universitas Setia Budi Surakarta
2. Prof. Dr. RA. Oetari, SU., MM., Apt selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas setia Budi Surakarta, yang telah memberikan kesempatan dan fasilitas dalam pelaksanaan penelitian dan penyusunan skripsi ini.
3. Drs. Mufrod M.Sc., Apt., selaku dosen pembimbing utama yang telah memberikan petunjuk, bimbingan, dan arahan kepada penulis selama penelitian dan penyusunan skripsi ini

4. Siti Aisyah, S.Farm., Apt., selaku dosen pembimbing pendamping yang telah memberikan petunjuk, bimbingan dan arahan kepada penulis selama penelitian dan penyusunan skripsi ini.
5. Iham Kuncahyo M.Sc., Apt., Dra. Lina Susanti M.Si., Dra. Suhartinah, M.Sc., Apt., selaku dosen penguji yang telah memberikan masukan-masukan, bimbingan dan arahan kepada penulis
6. Segenap dosen, karyawan dan staf laboratorium Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta, yang telah membantu bagi kelancaran pelaksanaan skripsi ini
7. Bapak Sukatno, ibu Sulastri, adik ku Exy Yofita, dan semua keluarga ku yang telah memberikan semangat, doa dan dukungan baik moril materiil sehingga dapat menyelesaikan skripsi ini dengan lancar.
8. Sahabat-sahabatku Chaterina, Christina, Endang, Dyan, Chaesti, Nevi, Ratih, Ririn, Acil, Desi, semua teman-teman dari teori 1 angkatan 2009, Teman-teman FSTOA dan teman-teman kost sari rejo terimakasih atas semua dukungan dan doanya.
9. Wahyu Catur Pamungkas, S.T selaku teman dekat penulis terimakasih atas semua dukungan dan semangat yang telah di berikan.

Penulis menyadari sepenuhnya bahwa dalam penyusunan skripsi ini masih banyak kekurangan dan jauh dari kata sempurna. Oleh karena itu, kritik dan saran yang bersifat sangat membangun sangat dibutuhkan untuk membuat skripsi ini lebih sempurna.

Penulis berharap semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi pengembangan ilmu farmasi.

Surakarta, 12 Juni 2013

Ayu Diah Sukmasih

PERSEMBAHAN

- *Man Jadda Wajada (jika kita bersungguh-sungguh pasti kita akan berhasil)*
- *Bukan kecerdasan melainkan sikap yang akan mengangkat mu dalam kehidupan (Rasulullah SAW)*
- *Janganlah membuatmu putus asa dalam mengulang-ngulang doa, ketika allah memunda ijabah doa itu. Dialah yang menjamin ijabah doa itu menurut pilihannya kepadamu, bukan menurut pilihanmu. Kelak pada waktu yang dikehendakinya, bukan menurut waktu yang engkau kehendaki (Ibnu Atha'illah)*
- *Dan bahwasanya seorang manusia tiada memperoleh selain dari apa yang telah diusahakannya (Q.S An-Najm 39)*

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	
HALAMAN PENGESAHAN	
DAFTAR ISI	i
DAFTAR GAMBAR	iv
DAFTAR TABEL	v
DAFTAR RUMUS ...	vi
DAFTAR LAMPIRAN.....	vii
INTISARI.....	viii
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Perumusan Masalah	3
C. Tujuan Penelitian	3
D. Manfaat Penelitian	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	4
A. Sediaan Bukal Mukoadhesif	4
B. Patch Bukal	8
C. Angina Pectoris.....	10
D. Isosorbid dinitrate.....	11
E. Mekanisme pelepasan Obat.....	12
Sustain Release.....	12
F. In Vitro Relase	16
G. Kromatografi Cair Kinerja Tinggi	17
H. Metode Pengungkapan Hasil Disolusi	18
Metode Klasik	18
Metode Khan.....	18
I. Kinetika Pelepasan Obat	19
Kinetika Orde Nol.....	19
Kinetika Pelepasan Orde Pertama.....	20
Model Higuchi	21
Model Hixon-Crowel	21
Model Korsmayer-Papps	22
J. Polimer Bukal	22
K. Penetration Enhancer	23
L. Backing Membran	23
M. Plastiziser	24
N. Tinjauan Bahan	24
Karboksimetil selulosa	24
Poliyvinyl pirolidon	26
Propylen glikol.....	27

Etilselulosa	27
O. Karakterisasi fisikokimia patch mukoadhesif bukal	28
<i>Folding endurance</i>	29
<i>Swelling Indeks</i>	29
<i>Surface pH</i>	29
Keseragaman kandungan	30
P. Landasan Teori.....	30
Q. Hipotesis	32
BAB III METODE PENELITIAN	33
A. Populasi dan Sampel	33
B. Variabel Penelitian	33
Identifikasi variabel utama	33
Klasifikasi variabel utama.....	33
Definisi operasional variabel utama.....	34
C. Alat.....	35
D. Bahan.....	36
E. Jalannya Penelitian.....	36
1. Fase gerak.....	36
Pembuatan dapar pH 3,0	36
Pembuatan Fase gerak.....	36
2. Pembuatan kurva baku	36
3. Pembuatan patch bukal	37
4. Kontrol kualitas patch	38
4.1 Keseragaman bobot.....	38
4.2 <i>Folding endurance</i>	38
4.3 <i>Swelling indeks</i>	38
4.4 <i>Surface pH</i>	39
4.5 Keseragaman kandungan	39
4.6 Uji disolusi	39
F. Skema jalannya penelitian.....	41
G. Analisis Hasil	42
H. Fasilitas yang digunakan	43
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	44
A. Hasil Bukal Patch Mukoadhesive Isosorbide Dinitrate Dengan Variasi Konsentrasi PVP-K29 dan CMC-Na	44
B. Hasil Uji Keseragaman Bobot	45
C. Hasil Uji <i>Folding Endurance</i>	46
D. Hasil Uji <i>Surface pH</i>	47
E. Hasil Uji <i>Swelling Indeks</i>	48
F. Kurva Baku Isosorbide Dinitat	51
G. Hasil Uji Keseragaman Kandungan.....	53

H.	Hasil Uji Pelepasan Obat	54
H.1.	Profil disolusi ISDN.....	54
H.2.	Kinetika Pelepasan Isosorbide Dinitrate Orde Nol	55
	dan Orde Satu	
H.3.	Kinetika Pelepasan Isosorbide Dinitrate Model	58
	Higuchi	
H.4.	Kinetika Pelepasan Isosorbide Dinitrate Model	59
	Korsmayer-pepps	
I.	<i>Dissolution Effisiensi</i>	61
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....		68
A.	Kesimpulan	68
B.	Saran	69
Daftar Pustaka		70

DAFTAR GAMBAR

Halaman

Gambar 1 Struktur mukosa oral	5
Gambar 2 Rute transeluler dan Para seluler dari rute transmukosa	6
Gambar 3 Langkah dalam proses mukoadhesi	7
Gambar 4 Desain Bentuk Sediaan Bukal Mucoadhesif	8
Gambar 5 Struktur isosorbid dinitrat	11
Gambar 6 Struktur Karbosimetil Selulosa-Na	24
Gambar 7 Struktur Polivinil Pirolidon-K29	26
Gambar 8 Struktur Propilen Glikol	27
Gambar 9 Struktur Etil Selulosa	27
Gambar 10 Skema pembuatan bukal patch	39
Gambar 11 Kurva hasil uji <i>swelling indeks</i>	50
Gambar 12 Kurva hubungan konsentrasi isosorbide dinitrate terhadap peak area.	52
Gambar 13 Kurva hubungan ISDN terhadap waktu	54
Gambar 14 Kurva hubungan ISDN terhadap waktu (Orde Nol).....	56
Gambar 15 Kurva hubungan ISDN antara waktu vs log konsentrasi (Orde Satu).....	57
Gambar 16 Kurva hubungan ISDN antara akar waktu vs konsentrasi (Metode Higuchi)	59
Gambar 17 Kurva hubungan ISDN antara log waktu vs log konsentrasi (Korsmayer-Papps)	60
Gambar 18 Bagan Hasil Uji DE ₄₈₀ (%)	62

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1 Persyaratan Penyimpangan bobot tablet	29
Tabel 2 Formula Patch Bukal.....	38
Tabel 3 Keseragaman bobot.....	45
Tabel 4 <i>Folding endurance</i>	47
Tabel 5 <i>Surface pH</i>	48
Tabel 6 <i>Swelling Indeks</i>	49
Tabel 7 Hasil ANAVA <i>swelling indeks</i>	51
Tabel 8 Keseragaman Kandungan	53
Tabel 9 Kinetika korelasi (r) pada kinetika orde nol	56
Tabel 10 Kinetika korelasi (r) pada kinetika orde satu	56
Tabel 11 Kinetika korelasi (r) pada kinetika model Higuchi.....	58
Tabel 12 Kinetika korelasi (r) pada kinetika model Korsmayer-Pepps	60
Tabel 13 Nilai DE% ..	62
Tabel 14 Hasil <i>Test of Homogeneity of Variances</i>	63
Tabel 15 Hasil Uji DE% dengan uji <i>Games Howell</i>	63

DAFTAR RUMUS

	Halaman
Rumus 1 Difusi Terkontrol	15
Rumus 2 Disolusi Efisiensi	18
Rumus 3 Kinetika Orde Nol	19
Rumus 4 Kinetika Orde Pertama	20
Rumus 5 Model <i>Higuchi</i>	20
Rumus 6 Model <i>Hixon-Crowel</i>	21
Rumus 7 <i>Korsmeyer-Pepps</i>	22
Rumus 8 <i>Swelling Indeks</i>	39
Rumus 9 Persamaan Regresi Linear	52

Daftar Lampiran

Halaman

Lampiran 1. Keseragaman Bobot.....	67
Lampiran 2. <i>Surface pH</i>	68
Lampiran 3. <i>Folding Endurance</i>	69
Lampiran 4. <i>Swelling Indeks</i>	70
Lampiran 9. Data Kurva Baku	75
Lampiran 10. Keseragaman Kandungan	76
Lampiran 11. Data Hasil Dissolusi	77
Lampiran 21. Rata-rata hasil disolusi.....	87
Lampiran 22. Hasil perhitungan AUC dan DE ₄₈₀ %	88
Lampiran 27. Perhitungan Kinetika Orde Nol	94
Lampiran 28. Perhitungan Kinetika Orde Satu	95
Lampiran 29. Perhitungan Model Higuchi.....	96
Lampiran 30. Perhitungan Model Korsmayer-pepps	97
Lampiran 32. Analisa Data DE dengan ANAVA Satu Jalan.....	98

INTISARI

SUKMASIH, AD., 2013, FORMULASI MUCOADESIVE BUCCAL PATCH ISOSORBID DINITRAT DENGAN VARIASI KONSENTRASI PVP-K29 DAN CMC-Na SEBAGAI MATRIKS, SKRIPSI, FAKULTAS FARMASI, UNIVERSITAS SETIABUDI, SURAKARTA.

Patch bukal adalah sediaan yang digunakan dengan ditempelkan di mukosa bukal sehingga masalah-masalah seperti *first pass metabolisme*, menghindari pre-eliminasi sistemik saluran GI dapat diatasi. Isosorbide dinitrate adalah obat yang digunakan untuk penanganan angina pectoris, didalam pemberiannya melalui oral hanya mempunyai bioavailabilitas 29% dan dirombak pesat dalam hati, waktu paruh 45-60 menit. Penelitian ini digunakan Isosorbide dinitrate dalam patch bukal dengan variasi konsentrasi CMC-Na dan PVP-K29 sebagai matriks.

Uji sifat fisik meliputi keseragaman bobot, *folding endurance*, *surface pH*, *swelling indeks* dan keseragaman kandungan. Uji pelepasan in vitro menggunakan USP tipe II metode *rotating paddle* kecepatan 50 rpm dengan media disolusi aqua bidestilata 500 ml. Penetapan kadar menggunakan kromatografi cair kinerja tinggi detektor UV 220nm, fase gerak methanol pro HPLC dan aqua bidestilata (50:50).

Hasil penelitian menunjukkan bahwa perbandingan 70:30 menunjukkan hasil *Swelling Indeks* menit 180 sebesar 326,268 %, persen disolusi menit ke 480 sebesar 90,625% mengikuti kinetika orde nol dengan cara difusi.

Kata kunci : Patch Bukal, Isosorbid Dinitrate, PVP-K29, CMC-Na, Sifat fisik dan Pola pelepasan

ABSTRAK

SUKMASIH, AD., 2013, FORMULATION MUCOADHESIVE BUCCAL PATCH ISOSORBIDE DINITRATE WITH VARIATION CONCENTRATION MATRIKS PVP-K29 AND CMC-Na, SKRIPSI, FACULTY OF PHARMACY, SETIABUDI UNIVERSITY, SURAKARTA.

Buccal patch is a preparation used to put on the buccal mucosa so that issues such as first-pass metabolism, avoid pre-elimination systemic GI tract can be overcome. Isosorbide dinitrate is nitrate which used for anti angina, inside of administration through the oral only have bioavailability 29% and overhauled in the liver, time half-life 45-60 minutes.

This study used Isosorbide dinitrate in Buccal patch with various concentrations of CMC-Na and PVP-K29 as a matrix, to determine the physical properties and release kinetics of isosorbide dinitrate. Physical properties test included weight uniformity, folding endurance, surface pH, swelling index and uniformity of content. In vitro release test using USP Type II method of rotating paddle speed of 50 rpm with the dissolution medium bidestilled water 500 ml. The study used high performance liquid chromatography UV detector 220nm, mobile phase methanol pro HPLC and bidestilled water (50:50).

The results showed that the ratio of 70:30 showed the results of Swelling Index at minutes 180 was 326.268%, dissolution percent at minutes 480 was 90.625%, followed the kinetics of zero order by diffusion.

Keywords: Patch, isosorbide dinitrate, PVP-K29, CMC-Na, physical properties and the pattern of release

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Angina pektoris adalah nyeri episodik atau sensasi seperti ditekan / diremas pada dada yang disebabkan oleh iskhemia miokard reversibel. Gejala angina dikontrol dengan mengembalikan keseimbangan antara kebutuhan dan suplai O₂ di miokardium (Aaronson and ward. 2010).

Isosorbide dinitrate adalah obat yang digunakan untuk penanganan angina pektoris. Pada sediaan konvensional isosorbid dinitrate akan mengalami *first pass metabolisme* oleh proses denitrasi enzimatik dengan bioavailabilitas 29% dan dirombak pesat dalam hati dengan waktu paruh 45-60 menit. Tablet sublingual konvensional (5-10 mg) hanya menghasilkan konsentrasi maksimal obat dalam plasma dalam 6 menit dan menurunkan konsentrasi dengan cepat (Doijad *et al.* 2006).

Dalam hal ini bentuk sediaan patch lebih cocok dibanding dengan sediaan sublingual, dikarenakan mukosa bukal kurang permeabel dibandingkan mukosa sublingual sehingga tidak menghasilkan efek yang cepat seperti pada pengiriman sublingual, mukosa bukal memiliki daerah permukaan yang halus dan relatif tidak bergerak dan dapat digunakan untuk penempatan sistem yang terkontrol “ *sustained release*” (Chaudhary *et al.* 2010).

Formulasi patch bukal menawarkan keuntungan yang berbeda pada pemberian obat sistemik. Keuntungan termasuk menghilangkan kemungkinan *first pass metabolisme* dan menghindari pre-eliminasi sistemik dalam saluran GI. Merupakan

salah satu rute yang berpotensi besar, dan hidrofilik stabil dalam protein, oligonukleotida dan polisakarida, serta biasa untuk obat dengan molekul kecil (Gandhi *et al.* 2011).

Dalam penelitian kali ini digunakan polimer Polivinil Pirolidon-K29 dan Karboksimetil Selulosa-Na yang digunakan sebagai matriks yang menjaga patch tetap stabil didalam pemakaiannya. Pada sediaan patch bukal, Na-CMC sebagai bahan tambahan yang berfungsi perlekatan produk dari jaringan mukosa. Selain itu Na-CMC juga dapat meningkatkan viskositas sehingga dapat mempengaruhi pelepasan obat. Sehingga diperlukan polimer yang dapat menurunkan viskositas dan salah satunya adalah PVP-K29 (Majid. 2009). Pada sediaan patch PVP-K29 juga digunakan untuk meningkatkan pelepasan obat dengan cara mengembang karena PVP merupakan polimer hidrofilik yang mempunyai ikatan hidrogen yang dapat membuat PVP mudah berikatan dengan air (Patel *et al.* 2007)

Pada penelitian Majid (2009) pemakaian polimer polivinil pirolidon-K29 dan natrium karboksimetil selulosa dengan zat aktif propanolol memberikan sifat fisik yang baik, dalam penelitian kali ini digunakan zat aktif isosorbid dinitrate dengan kombinasi polimer PVP-K29 dan CMC-Na untuk melihat apakah variasi konsentrasi CMC-Na sebagai polimer tersebut juga dapat memberikan sifat fisik yang baik dan memperbaiki pola pelepasan dari Isosorbid Dinitrat.

B. Perumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang masalah yang kemukakan diatas dapat dirumuskan suatu masalah :

1. Bagaimanakah pengaruh variasi konsentrasi PVP-K29 dan CMC-Na sebagai polimer terhadap sifat fisik isosorbid dinitrate dalam bukal mucoadhesif patch?
2. Bagaimanakan pola pelepasan Isosorbid Dinitrate dalam sediaan patch?

C. Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui variasi konsentrasi polimer PVP-K29 dan CMC-Na yang berpengaruh pada sifat fisik isosorbid dinitrate pada sediaan patch dan mengetahui pola pelepasan dari Isosorbid Dinitrat

D. Kegunaan penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi bagaimana formulasi isosorbid dinitrate sebagai sediaan patch. Dan untuk mengetahui sifat fisik dan pola pelepasan dari variasi konsentrasi polimer PVP-K29 dan CMC-Na.