

**FORMULASI BUKAL PATCH MUKOADDHESIV ISOSORBID DINITRAT  
DENGAN VARIASI KADAR CARBOPOL 940 DAN HIDROKSIPROPIL  
METIL SELULOSA K10 M SEBAGAI MATRIK**




Oleh

**AYU PUJI LESTARI  
15092650A**

**FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS SETIA BUDI  
SURAKARTA  
2013**

**FORMULASI BUKAL PATCH MUKOADDHESIV ISOSORBID DINITRAT  
DENGAN VARIASI KADAR CARBOPOL 940 DAN HIDROKSIPROPIL  
METIL SELULOSA K10 M SEBAGAI MatriK**

*SKRIPSI*

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

**Oleh:**

**AYU PUJI LESTARI  
15092650A**

**FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS SETIA BUDI  
SURAKARTA  
2013**

**PENGESAHAN SKRIPSI**

Berjudul

**FORMULASI BUKAL PATCH MUKOADHESIF ISOSORBID DINITRAT DENGAN  
VARIASI KADAR CARBOPOL 940 DAN HIDROKSIPROPIL  
METIL SELULOSA K10 M SEBAGAI MATRIK**

Oleh  
**AYU PUJI LESTARI**  
**15092650A**

Dipertahankan dihadapan Panitia Penguji Skripsi  
Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi  
Pada tanggal : 12 Juni 2013



Mengetahui,  
Fakultas Farmasi  
Universitas Setia Budi Dekan,

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

Pembimbing Utama

Drs. Mufrod, M.Sc., Apt.

Pembimbing Pendamping,

Ilham Kuncahyo, M.Sc., Apt.

Penguji :

1. Dien Riyani M.Si., Apt.
2. Dra. Suhartinah, M.Sc., Apt
3. Ilham Kuncahyo, M.Sc., Apt.
4. Drs. Mufrod, M.Sc., Apt.

1.

3.

2.

4.

## **PERNYATAAN**

Dengan ini saya menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan tidak terdapat karya yang pernah 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 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, 12 Juni 2013

Ayu Puji Lestari

## PERSEMBAHAN

***“Sesungguhnya sesudah kesulitan itu ada kemudahan. Maka apabila kamu telah selesai (dari sesuatu urusan), kerjakan dengan sungguh-sungguh (urusan yang lain). Dan hanya kepada Tuhan mulah hendaknya kamu berharap”  
(Q.S. Al Insyira : 6-8)***

*“Sesungguhnya aku berlindung kepada-Mu dari hilangnya kenikmatan yang telah Engkau berikan, dari berubahnya kesehatan yang telah Engkau anugerahkan, dari siksa-Mu yang datang secara tiba-tiba, dan dari segala kemurkaan-Mu.”*

*(H.R. Muslim)*

Skripsi ini saya persembahkan kepada:

1. Tuhan YME
2. Seluruh keluarga dan sahabat-sahabatku yang aku kasihi
3. Teman-teman seperjuangan Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi
4. Alamamater, Bangsa dan Negaraku tercinta

## KATA PENGANTAR

Puji syukur kehadiran Tuhan TME yang telah melimpahkan rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul **“FORMULASI BUKAL PATCH MUKOADHESIF ISOSORBID DINITRAT DENGAN VARIASI KADAR CARBOPOL 940 DAN HIDROKSIPROPIL METIL SELULOSA K10M SEBAGAI Matrik”**. Skripsi ini disusun sebagai salah satu syarat untuk mencapai derajat Sarjana Farmasi di Fakultas Farmasi, Universitas Setia Budi, Surakarta.

Penulis menyadari bahwa dalam penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bantuan berbagai pihak, untuk itu penulis ingin menyampaikan rasa terima kasih kepada :

1. Winarso Soeryolegowo, SH., MPd, selaku Rektor Universitas Setia Budi Surakarta., selaku Rektor Universitas Setia Budi, Surakarta.
2. Prof. Dr. R. A. Oetari, SU., MM., Apt., selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi, Surakarta.
3. Drs. Mufrod, M.Sc., Apt., selaku Dosen pembimbing utama yang telah memberikan bimbingan, arahan, nasehat, dan semangat sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.
4. Ilham Kuncahyo, M.Sc., Apt., selaku dosen pembimbing pendamping yang telah memberikan bimbingan, pengarahan, dan koreksi pada penulis.
5. Dien Riyani M.Si., Apt dan Dra. Suhartinah, M.Sc.,Apt selaku dosen penguji yang telah meluangkan waktu untuk menguji.
6. Teman- temanku Desi Handayani, mbk Erna Kurniawati, Dwi Riyanti, frida dwi utami, Ririn Kristiani, dan mbk beby yang selalu setia membantu selama

penelitian. Dan salam kasih untuk teman-teman satu perjuangan Teori satu angkatan 09.

7. Segenap Staf perpustakaan Farmasi Universitas Setia Budi yang telah memberikan bantuan selama penelitian
8. Keluarga yang selalu mendukung Ayah dan Ibuku terkasih, adikku tersayang Amira Ayu Nanda Siwi dan terima kasih yang tiada henti atas semangat dan doa dari Suamiku Tercinta Ahmad Tasroni .
9. Semua pihak saja yang tidak dapat penulis sebutkan satu per satu yang telah membantu dalam menyelesaikan skripsi ini.

Penulis menyadari bantuan dari pihak-pihak terkait untuk merampungkan skripsi ini. Namun penulis juga menyadari sepenuhnya bahwa karya tulis ini masih jauh dari sempurna. Oleh karena itu, penulis sangat mengharapkan kritik dan saran. Akhirnya, penulis berharap semoga karya tulis ini dapat bermanfaat bagi masyarakat dan perkembangan ilmu pengetahuan khususnya di bidang farmasi.

Surakarta, 12 Juni 2013

Penulis

## DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
HALAMAN PERNYATAAN .....	iii
HALAMAN PERSEMBAHAN .....	iv
KATA PENGANTAR .....	v
DAFTAR ISI.....	vii
DAFTAR GAMBAR .....	x
DAFTAR TABEL.....	xi
DAFTAR LAMPIRAN .....	xii
INTISARI.....	xiii
ABSTRACT .....	i
BAB I PENDAHULUAN .....	1
A. Latar Belakang .....	1
B. Perumusan Masalah .....	3
C. Tujuan Penelitian .....	3
D. Kegunaan Penelitian.....	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	4
A. Bukal Mukosa .....	4
B. Mukoadhesif.....	5
C. Struktur Mukosa Oral.....	11
D. <i>Sustained Release</i> .....	13
E. Mekanisme Pelepasan Obat <i>Sustained Release</i> .....	14
1. Sistem Pelepasan Difusi Terkontrol.....	15
2. Sistem pelepasan disolusi terkontrol.....	15
3. Sistem Pelepasan Osmosis terkontrol .....	16
4. Sistem pelepasan erosi terkontrol.....	16
F. Metode Pengungkapan Hasil Uji Disolusi .....	16
G. Kinetika Pelepasan Obat .....	17
1. Kinetika Orde nol.....	17



2. Kinetika Orde Satu .....	18
3. Model Higuchi .....	18
4. Model Korsmeyer-Peppas .....	18
H. Patofisiologi Angina Pektoris .....	19
I. Kerja Obat Pada Angina.....	20
J. Tinjauan Bahan .....	20
1. Isosorbid Dinitrat .....	20
2. Uraian Zat Aktif .....	22
3. Karboksipolimetilene (Carbopol) .....	22
4. Hypromellose .....	23
5. Propilen Glikol .....	23
6. Etyl Selulose .....	24
K. Metode Pengujian.....	25
1. Uji <i>in vitro</i> .....	25
2. Uji keseragaman kandungan .....	25
3. Uji permukaan pH.....	25
4. <i>Folding endurance</i> .....	26
5. Uji presentasi pembengkakan .....	26
6. Keseragaman bobot.....	26
L. Landasan Teori.....	26
M. Hipotesis.....	28
 BAB III METODE PENELITIAN.....	 29
A. Populasi dan Sampel .....	29
B. Variabel Penelitian .....	29
1. Identifikasi variabel utama .....	29
2. Klasifikasi variabel utama.....	29
C. Alat dan Bahan.....	30
1. Bahan.....	30
2. Alat.....	31
D. Jalannya Penelitian.....	31
1. Pembuatan buffer pH 3 .....	31
2. Fase gerak.....	31
3. Pembuatan kurva baku .....	31
4. Formulasi bukal mukoadhesif patch .....	32
5. Pembuatan bukal mukoadhesif patch.....	32
6. Kontrol kualitas patch .....	33
6.1. Uji <i>in vitro release</i> .....	33
6.2. Uji keseragaman kandungan .....	33
6.3. Uji <i>surface</i> pH .....	33
6.4. <i>Folding endurance</i> .....	34
6.5. Uji <i>Swelling index</i> .....	34
6.6. Uji keseragaman bobot.....	34
E. Analisis Hasil .....	34
 BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN .....	 37

A. Hasil Bukal Patch Mucoadesiv Isosorbid Dinitrat dengan Variasi Kadar HPMC dan Carbopol .....	37
B. Keseragaman Bobot <i>Patch</i> .....	37
C. <i>Folding Endurance</i> .....	38
D. <i>Surface pH</i> .....	39
E. <i>Swelling Index</i> .....	40
F. Panjang Gelombang Serapan Maksimum .....	42
G. Kurva Baku Isosorbid Dinitrat .....	42
H. Keseragaman Kandungan .....	43
I. Pelepasan Obat .....	45
1. Profil Pelepasan isosorbid dinitrat mengikuti kinetika orde nol .	45
2. Kinetika Pelepasan Isosorbid Dinitrat berdasarkan kinetika pelepasan orde satu .....	46
3. Kinetika pelepasan menurut Higuchi .....	47
4. Mekanisme Pelepasan Korsmeyer- Peppas .....	49
J. <i>Dissolution Efficiency</i> (DE <sub>480</sub> ) .....	50
 BAB V KESIMPULAN DAN SARAN .....	 54
A. Kesimpulan .....	54
B. Saran .....	54
 DAFTAR PUSTAKA .....	 55
 LAMPIRAN .....	 59

## DAFTAR GAMBAR

	Halaman
1. Tipe bentuk bukal mukoadhesif .....	5
2. Bukal tiga lapis.....	8
3. Struktur mukosa oral .....	11
4. Rute absorpsi.....	12
5. Rumus Struktur Isosorbid Dinitrat .....	21
6. Rumus Struktur Karboksipolimetilen .....	22
7. Struktur Kimia HPMC .....	23
8. Rumus Struktur Propilenglikol .....	23
9. Struktur Kimia Etyl Selulose .....	24
10. Skema pembuatan bukal <i>patch</i> mukoadhesif isorbid dinitrat dengan variasi konsentrasi Carbopol dan HPMC K10M .....	35
11. Hasil Bukal <i>Patch</i> mukoadhesif isosorbid dinitrat dengan variasi kadar hpmc dan carbopol .....	36
12. Kurva hubungan antara % pembengkakan dengan waktu .....	40
13. Kurva linier hubungan antara konsentrasi isosorbid dinitrat (mg/ml) terhadap absorbansi .....	42
14. Kurva hubungan isosorbid dinitrat terdisolusi (%) terhadap waktu (menit).....	44
15. Kurva hubungan % log pelepasan isosorbid dinitrat terhadap waktu (menit).....	46
16. Kurva linier jumlah pelepasan isosorbid dinitrat terdisolusi (%) terhadap akar waktu ( menit) .....	47
17. Kurva linier hubungan log pelepasan isosorbid dinitrat ( %) terhadap log waktu .....	48
18. Kurva harga DE <sub>480%</sub> .....	50
19. Kurva hubungan antara % kadar terdisolusi terhadap waktu (menit).....	51

## DAFTAR TABEL

	Halaman
1. Formulasi bukal mukoadhesif <i>patch</i> .....	31
2. Hasil penimbangan bobot patch bukal mukoadhesiv isosorbid dinitrat dengan variasi kadar HPMC dan Carbopol.....	37
3. Hasil Uji <i>Folding endurance</i> pada patch bukal mukoadhesive Isosorbid Dinitrat dengan variasi Kadar HPMC dan Carbopol .....	.38
4. Hasil Uji Surface pH pada patch bukal mucoadhesiv isosorbid dinitrat dengan variasi kadar HPMC dan Carbopol.....	39
5. Hasil uji swelling index patch bukal mukoadhesiv Isosorbid Dinitrat dengan variasi kadar HPMC dan Carbopol.....	39
6. Hasil <i>scheffe swelling index</i> dengan taraf kepercayaan 95% .....	40
7. Kurva Baku Isosorbid Dinitrat .....	42
8. Hasil keseragaman kandungan patch bukal muchoadesiv isosorbid dinitrat dengan variasi kadar HPMC dan Carbopol .....	43
9. Nilai r dari kinetika orde nol .....	44
10. Nilai koefisien korelasi (r) pada kinetika pelepasan orde satu.....	45
11. Persamaan Regresi linier hubungan antara jumlah isosorbid dinitrat terdisolusi .....	47

## DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
1. Keseragaman bobot.....	59
2. <i>Folding endurance</i> .....	60
3. <i>Surface pH</i> .....	61
4. <i>Swelling index</i> .....	62
5. Luas Area pembuatan Kurva baku isosorbid dinitrat menggunakan Kromatografi kinerja Tinggi .....	63
6. Keseragaman kandungan .....	64
7. Disolusi bukal patch mukoadhesif .....	65
8. Contoh Cara perhitungan Keseragaman Kandungan .....	72
9. Cara menghitung % kadar Terdisolusi.....	73
10. Nilai AUC .....	75
11. DE480% .....	79
12. Kinetika pelepasan obat .....	81
13. Foto- Foto.....	84
14. LampiranAnova Swelling Index .....	86
15. LampiranAnovaPersen Kadar Disolusi.....	90
16. Skema jalannya penelitian.....	36

## INTISARI

**LESTARI PUJI, A., 2013, FORMULASI BUKAL *PATCH* MUCOADHESIV ISOSORBID DINITRAT DENGAN VARIASI KADAR CARBOPOL DAN HIDROKSIPROPIL METIL SELULOSA K10M SEBAGAI MATRIK, SKRIPSI. FAKULTAS FARMASI, UNIVERSITAS SETIA BUDI, SURAKARTA.**

Bukal *patch* mucoadhesiv isosorbid –dinitrat untuk pemakaian sistemik telah dikembangkan dengan variasi kadar Carbopol dan HIDROKSIPROPIL METIL SELULOSA (HPMC) K10M sebagai matrik. Carbopol berfungsi untuk mempercepat pelepasan obat dan pengembangan polimer, sedangkan HPMC yang memiliki sifat viskositas tinggi memperlambat pelepasan obat dan meningkatkan elastisitas serta membentuk lapisan film pada *patch*.

Penelitian ini menggunakan enam formula dengan variasi perbandingan Carbopol dan HPMC K10M yaitu 50:50 ; 25:75 ; 75:25 ; 40:60 ; 60:40 dan satu formula kontrol . Formulasi tersebut dievaluasi untuk mendapatkan nilai atas parameter-parameter yang meliputi keseragaman bobot, *folding endurance*, *surface pH*, *swelling index*, keseragaman kandungan dan pelepasan in vitro dengan menggunakan medium aquabidest dengan alat tipe 2 USP XX11 pada suhu 37<sup>0</sup>C. Penetapan kadar Isosorbid dinitrat menggunakan Kromatografi Kinerja tinggi pada panjang gelombang 220 nm.

Hasil dari keseragaman bobot untuk formula 2 lebih dari 5% , *Folding endurance* lebih dari 300 kali, *surface pH* 6, hasil dari *swelling index* yang paling besar terdapat pada formula 3 yaitu 35,9% , pelepasan obat mengikuti kinetika orde nol, sedangkan mekanisme pelepasan obat dalam uji disolusi mengikuti mekanisme difusi.

Kata kunci : Formulasi *Patch* , isosorbid dinitrat, carbopol, hidroksipropil metil selulosa (HPMC)

## ABSTRACT

**LESTARI, AYU P., 2013, MUCOADHESIVE ISOSORBIDE DINITRATE BUCCAL PATCH WITH VARIATION OF CARBOPOL AND HYDROXYPROPYL METHYL CELLULOSE K10M PROPORTION AS MATRIX, THESIS. PHARMACHY FACULTY, SETIA BUDI UNIVERSITY.**

Mucoadhesive isosorbide dinitrate buccal patch on systemic use purposes has developed with variation of carbopol and hydroxypropyl methyl cellulose (HPMC) K10M proportion as matrix. Carbopol accelerate drug release and polimery swell, whereas HPMC obstruct drug release and increase elasticity and form a film layer upon the patch.

This work use six formula with variation of carbopol and hydroxypropyl methyl cellulose (HPCM) K10M proportion at 50:50 ; 25:75 ; 40:60 ; 60:40 and one control formula. Those formulation tested to get parameter values for the weight uniformity, folding endurance, surface pH, swelling index, content uniformity, and in vitro release with aquabidest medium by using type 2 USP XX11 tool at 37<sup>0</sup>C temperature. Estimation of isosorbide dinitrate concentration determined by using high work chromatography at a wavelength 220nm.

The result of weight uniformity for formula 2 more than 5%, folding endurance more than 300 times, surface pH 6, swelling index biggest result is 35,9% at formula 3, drug release follows zero orde kinetic, whereas drug release mechanism at dissolution test follows difution mechanism.

Keywords : patch formulation, isosorbiddinitrat, carbopol, hydroxypropyl methyl celluloe, HPMC

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **A. Latar Belakang**

Angina pectoris merupakan terjadinya iskemia jantung akibat dari ketidakseimbangan antara suplai oksigen koroner dan kebutuhan oksigen miokard, ditandai berupa sakit dibawah tulang dada seperti rasa tertekan mendadak menjalar kelengan kiri. Menggunakan Obat antiangina yang efektif baik tunggal atau kombinasi untuk mengobati pasien dengan angina yang stabil seperti : nitrat organik, penyekat  $\beta$  dan penyekat kanal kalsium (Boger and Kojda2005).

Pengobatan angina pektoris menggunakan golongan nitrat yaitu isosorbid dinitrat, pada pemberian isosorbid dinitrat sublingual kadar maksimal dalam plasma tercapai 6 menit dan  $t_{1/2}$  30-60 menit (Anonim 2002).

Mukosa sublingual diketahui lebih permeabel dibandingkan mukosa bukal, sublingual menjadi pilihan pengiriman obat sistemik transmukosal karena mukosa sublingual memiliki hamparan otot polos dan mukosa yang relatif bergerak, sehingga mukosa bukal yang lebih tepat untuk pengiriman berkelanjutan, yang merupakan molekul kurang permeabel yang menyebabkan absorpsi dengan onset yang lambat sehingga lebih baik untuk obat *sustained release* (Venkatalakshmi *et al.* 2012).

Bioavailabilitas Isosorbid Dinitrat sangatlah rendah (biasanya<10-20%), tidak melalui metabolisme lintas pertama, lebih dianjurkan untuk mencapai konsentrasi terapeutik dalam darah dengan cepat (Katzung 2012) dan tersedia



dalam dosis 5 mg,10 mg,dan 20 mg,sehingga Isosorbid dinitrat dalam bentuk patch dapat menjadi pilihan karena pelepasannya sangat baik (Hindaka *et al.* 2001). Penelitian sebelumnya (Parker John. 1989) menunjukkan bahwa dengan dosis yang lebih kecil yaitu 5 mg dan 10 mg untuk terapi patch efektif selama terapi jangka panjang /*sustained release*.

Selain itu Patch bucal bentuk sistem mucoadhesive yang tipis dan fleksibel, nyaman dan bisa menghindari masalah waktu tinggal yang relatif singkat (Giradkar *et al.* 2010). Patch bucal diperlukan polimer bioadesive untuk melekat, dan diharapkan pada penelitian ini Isosorbid Dinitrat dengan kombinasi polimer HPMC K 10 M dan Carbopol 940 dapat menunjukkan kinetika pelepasan obat. HPMC K10 merupakan salah satu polimer yang memiliki sifat mucoadhesive baik, dan viskositas tinggi sehingga memperlambat pelepasan obat (Jagdale *et al.* 2012) dapat meningkatkan bioadhesiv dan meningkatkan elastisitas (Chandak and verma 2008). Sedangkan Carbopol viskositasnya rendah sehingga mempercepat pelepasan dan meningkatkan pembengkakansehingga digunakan kombinasi kedua polimer untuk sediaan *sustained release* (Rao *et al.* 2012).

Berkaitan dengan hal tersebut,penelitian tentang pengaruh penggunaan Carbopol dan HPMC K10M dalam sediaan patch mukoadhesif terhadap sifat fisik dan profil pelepasan obatnya masih perlu untuk dikaji secara mendalam.Sehingga kedepan dapat diketemukan formulasi baru bukal patch mukoadhesif dengan menggunakan kombinasi HPMC K10M dan Carbopol sebagai polimer mukoadhesif.

## **B. Perumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang yang telah dikemukakan diatas,dapat dirumuskan suatu permasalahan yaitu :

1. Bagaimanakah sifat fisik dan *swelling index* dari formulasi bukal patch mucoadesive isosorbid dinitrat dengan variasi kadar Carbopol dan HPMC K10M.
2. Bagaimana pola kinetika pelepasan bukal patch mucoadhesiv Isosorbid Dinitrat dengan variasi kadar Carbopol dan HPMC K10M

## **C. Tujuan Penelitian**

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui sifat fisik patch dari formulasi bukal patch mucoadesive isosorbid dinitrat dengan variasi kadar Carbopol dan HPMC K10M dan mengetahui kinetika pelepasan obat.

## **D. Kegunaan Penelitian**

Hasil penelitian ini di harapkan dapat memberikan salah satu pilihan alternatif dalam pengembangan sediaan bukal patch mucoadhesive sebagai bentuk sediaan baru, dengan pemanfaatan carbopol dan HPMC K10M sebagai polimer terhadap sifat fisik bukal patch isosorbid dinitrat serta pelepasan obatnya.