

**OPTIMASI PERBANDINGAN POLIMER HPMC K4M – *GUAR GUM* DAN KONSENTRASI ASAM TARTRAT DALAM
TABLET LEPAS LAMBAT KAPTOPRIL MENGGUNAKAN
METODE *FAKTORIAL DESIGN***



**ANGELINE ROSIANA
2443006015**

**FAKULTAS FARMASI
UNIKA WIDYA MANDALA SURABAYA**

2010

**LEMBAR PERSETUJUAN
PUBLIKASI KARYA ILMIAH**

Demi perkembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui skripsi/karya ilmiah saya, dengan judul: **Optimasi Perbandingan Polimer HPMC K4M-Guar Gum dan Konsentrasi Asam Tartrat dalam Tablet Lepas Lambat Kaptopril Menggunakan Metode Factorial Design** untuk dipublikasikan atau ditampilkan di internet atau media lain yaitu Digital Library Perpustakaan Unika Widya Mandala untuk kepentingan akademik sebatas sesuai dengan Undang-Undang Hak Cipta.

Demikian pernyataan persetujuan publikasi karya ilmiah ini saya buat dengan sebenarnya.

Surabaya, 21 Oktober 2010



Angeline Rosiana
2443006015

Saya menyatakan dengan sesungguhnya bahwa hasil tugas akhir ini adalah benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri. Apabila di kemudian hari diketahui bahwa skripsi ini merupakan hasil plagiarisme, maka saya bersedia menerima sanksi berupa pembatalan kelulusan dan atau pencabutan gelar yang saya peroleh.

Surabaya, 21 Oktober 2010



Angeline Rosiana
2443006015



**OPTIMASI PERBANDINGAN POLIMER HPMC K4M - *GUAR GUM*
DAN KONSENTRASI ASAM TARTRAT DALAM TABLET LEPAS
LAMBAT KAPTOPRIL MENGGUNAKAN METODE *FACTORIAL*
*DESIGN***

SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi sebagian persyaratan
memperoleh gelar Sarjana Farmasi
di Fakultas Farmasi Unika Widya Mandala Surabaya

OLEH:
ANGELINE ROSIANA
2443006015

Telah disetujui pada tanggal 21 Oktober 2010 dan dinyatakan LULUS

Pembimbing,



Dr. Lannie Hadisoewignyo, M.Si., Apt.

NIK. 241.01.0501



ABSTRAK

OPTIMASI PERBANDINGAN POLIMER HPMC K4M – *GUAR GUM* DAN KONSENTRASI ASAM TARTRAT DALAM TABLET LEPAS LAMBAT KAPTOPRIL MENGGUNAKAN METODE *FAKTORIAL DESIGN*

Angeline Rosiana
2443006015

Kaptopril merupakan salah satu obat yang sering digunakan dalam pengobatan hipertensi dengan frekuensi penggunaan berulang kali dalam sehari, karena itu kaptopril perlu diformulasikan dalam bentuk lepas lambat dan dicari formula optimumnya dengan menggunakan metode *factorial design*. Faktor yang digunakan adalah faktor perbandingan polimer HPMC K4M – *Guar gum* pada tingkat 1:1 dan 4:1 serta konsentrasi asam tartrat pada tingkat 0% dan 5%. Respon yang dipilih berdasarkan kekerasan, kerapuhan, *floating lag time*, dan konstanta laju disolusi dengan kriteria sesuai persyaratan masing-masing respon. Tujuan dari penelitian ini adalah mengetahui pengaruh kedua faktor dan interaksinya terhadap sifat fisik massa tablet, pelepasan kaptopril dari tablet lepas lambat, *floating lag time*, serta memperoleh formula optimum yang memenuhi persyaratan dan menghasilkan tablet dengan pola pelepasan obat menurut kinetika orde nol. Faktor kombinasi perbandingan polimer HPMC K4M – *Guar gum* dapat meningkatkan kekerasan, menurunkan kerapuhan, mempercepat *floating lag time*, dan memperbesar konstanta laju disolusi. Faktor asam tartrat dapat menurunkan kekerasan, meningkatkan kerapuhan, mempercepat *floating lag time*, dan memperbesar konstanta laju disolusi. Faktor interaksi kombinasi perbandingan polimer HPMC K4M – *Guar gum* dan konsentrasi asam tartrat dapat menurunkan kekerasan, meningkatkan kerapuhan, memperlambat *floating lag time*, dan memperbesar laju disolusi. Berdasarkan program optimasi *Design Expert* diperoleh formula optimum menggunakan kombinasi perbandingan polimer HPMC K4M – *Guar gum* 3,04:1 dan konsentrasi asam tartrat 1,33% akan menghasilkan respon kekerasan 12,48 kp, kerapuhan 0,29 %, *floating lag time* 0,92 menit, dan konstanta laju disolusi 0,04 mg/menit.

Kata kunci: kaptopril, HPMC K4M, *Guar gum*, asam tartrat, *factorial design*.

ABSTRACT

THE OPTIMATION OF HPMC K4M – GUAR GUM COMPOSITION AND TARTARIC ACID CONCENTRATION IN SUSTAINED RELEASE CAPTOPRIL TABLET USING FACTORIAL DESIGN METHOD

Angeline Rosiana
2443006015

Captopril is one of the most frequently used drug in the treatment of hypertension with repeatedly used frequency in a day. Therefore captopril should be formulated in the form of sustained release and find the optimum formula using factorial design. Factor used is the ratio of polymer HPMC K4M - *Guar gum* factor at the level of 1:1 and 4:1 and the concentration of tartaric acid at levels of 0% and 5%. Responses are chosen based on hardness, friability, floating lag time, and dissolution rate constants in accordance with the criteria requirements for each response. The purpose of this study was to determine the influence of both factors and their interactions on mass physical properties of tablets, captopril release from the sustained release tablet, floating lag time, and obtained the optimum formulation that meets the requirements and produce tablets with drug release pattern according to zero order kinetics. Combination of factors polymer HPMC K4M - *Guar gum* ratio can increase the hardness, lower friability, accelerate the *floating lag time*, and increase the dissolution rate constant. Tartaric acid can reduce the factors of hardness, increase the friability, accelerate the floating lag time, and increase the dissolution rate constant. Interaction of factors combined ratio of HPMC K4M polymer - *Guar gum* concentration of tartaric acid can reduce the hardness, increase the friability, slow *floating lag time*, and increase the rate of dissolution. Based on Design Expert optimation program was obtained the optimum formula using a combination of polymer HPMC K4M – *Guar gum* ratio 3,04:1 and concentration of of tartaric acid 1,33% would be result hardness respons 12.48 Kp the friability 0.29%, the *floating lag time* 0.92 minutes, and the rate of dissolution 0.04 mg/menit.

Keywords: captopril, HPMC K4M, #*Guar gum*, tartaric acid, *factorial design*.

KATA PENGANTAR

Terima kasih dan Puji syukur yang sebesar-besarnya kepada Tuhan Yesus Kristus atas penyertaan, kekuatan, berkat, dan kasih setiaNYA, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini dengan judul “Optimasi Perbandingan Polimer HPMC K4M - *Guar Gum* dan Konsentrasi Asam Tartrat dalam Tablet Lepas Lambat Kaptopril Menggunakan Metode *Factorial Design*”. Skripsi ini dikerjakan sejak bulan Januari 2010 dan selesai pada bulan September 2010. Penelitian ini dilakukan di UNIKA Widya Mandala Surabaya bertempat di laboratorium Form. & Tek. Sediaan Solida, laboratorium Form. & Tek. Sediaan Likuida, dan laboratorium Farmasetika Lanjut.

Penulis menyadari bahwa banyak pihak yang telah membantu dan memberi dukungan sehingga pada akhirnya skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik. Pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. Papa, Mama, Cik Emi, Ko Vichai, Cik Ellen, dan Ko Handi yang selalu memberi dukungan moral dan material serta memberi semangat, dukungan, dan kasih sayangnya sehingga saya dapat menyelesaikan skripsi ini dengan baik.
2. Dr. Lannie Hadisoewigno, M.Si., Apt, selaku dosen pembimbing dan wali studi yang telah banyak menyediakan waktu dan tenaga dalam memberikan bimbingan, serta senantiasa memberikan saran, dukungan moral serta petunjuk yang sangat berguna sampai terselesaikannya skripsi ini.
3. Drs. Kuncoro Foe G. Dip, M.Sc, Ph.D., Apt dan Dra. Idajani Hadinoto, M.S., Apt selaku Dosen Penguji yang telah memberikan banyak saran dan masukan-masukan yang positif yang sangat berguna untuk skripsi ini.

4. Martha Ervina, S.Si., M.Si., Apt, selaku Pimpinan Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya yang telah memberikan fasilitas selama penyusunan skripsi ini.
5. Seluruh dosen Fakultas Farmasi yang telah mendampingi selama proses perkuliahan.
6. Pak Syamsul, laboran Formulasi dan Teknologi sediaan solida, Pak Didik, laboran Formulasi dan Teknologi sediaan liquida, Bu Nina, laboran Farmasetika Lanjut yang telah menyediakan fasilitas laboratorium selama penelitian berlangsung.
7. Teman-teman kuliah terutama Melinda Pratiwi Silianto, Fredy Sumargo, Ivan Ongko, Yoko Indrawan, Yuliana Hidayat, Bobi Irawan, Ang Diah Vega Anggono, Agus Suwarno, Leonie Agustine, dan semua teman-teman angkatan 2006 yang telah meluangkan waktu untuk membantu menyelesaikan skripsi ini.
8. Richard Hartono L., S. Farm., Vivi Juliana, S. Farm dan Gary Palmay, S. Kom., yang telah menyumbangkan waktu dan tenaganya untuk membantu saya dalam pengerjaan skripsi ini.
9. Semua pihak terkait yang tidak bisa saya sebutkan satu-satu.

Mengingat bahwa skripsi ini merupakan proses pengalaman belajar dalam merencanakan, melaksanakan, serta menyusun suatu karya ilmiah, maka skripsi ini masih jauh dari sempurna sehingga kritik dan saran dari semua pihak sangat diharapkan. Semoga penelitian ini dapat memberikan sumbangan dan pengetahuan yang bermanfaat bagi kepentingan masyarakat luas.

Surabaya, Oktober 2010

Angeline Rosiana

DAFTAR ISI

	Halaman
ABSTRAK.....	i
<i>ABSTRACT</i>	ii
KATA PENGANTAR.....	iii
DAFTAR ISI	vi
DAFTAR LAMPIRAN	viii
DAFTAR TABEL	x
DAFTAR GAMBAR	xii
BAB	
1 PENDAHULUAN	1
2 TINJAUAN PUSTAKA.....	7
2.1. Tinjauan tentang Tablet	7
2.2. Tinjauan tentang Bentuk Sediaan Obat Pelepasan Terkendali.....	12
2.3. Tinjauan tentang Pelepasan Obat dari Sistem Matriks	16
2.4. Tinjauan tentang <i>Gastroretentive Drug Delivery System</i> (GRDD)	18
2.5. Tinjauan tentang Disolusi	20
2.6. Tinjauan tentang <i>Factorial Design</i>	28
2.7. Tinjauan tentang Kaptopril.	29
2.8. Tinjauan tentang Matriks dan Bahan Tambahan.....	31
3 METODOLOGI PENELITIAN.....	37
3.1. Bahan dan Alat	37
3.2. Metode Penelitian.....	37
3.3. Teknik Analisa Data	36
3.4. Hipotesis Statistik Antar Formula.....	52
3.5. Skema Kerja	54

4	ANALISIS DATA DAN INTERPRETASI PENEMUAN	55
4.1.	Hasil Uji Mutu Fisik Granul.	55
4.2.	Hasil Uji Mutu Tablet.....	55
4.3.	Interpretasi Penelitian	66
5	SIMPULAN.	81
5.1.	Simpulan.....	81
5.2.	Alur Penelitian Selanjutnya	82
	DAFTAR PUSTAKA	83
	LAMPIRAN	66



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
A HASIL UJI MUTU FISIK GRANUL	88
B HASIL UJI KEKERASAN TABLET KAPTOPRIL.....	87
C HASIL UJI KERAPUHAN TABLET KAPTOPRIL.....	91
D HASIL UJI KESERAGAMAN BOBOT TABLET	93
E HASIL PENETAPAN KADAR TABLET KAPOPRIL.....	96
F HASIL UJI DISOLUSI TABLET LEPAS LAMBAT KAPTOPRIL.....	97
G HASIL UJI <i>FLOATING LAG TIME</i> TABLET LEPAS LAMBAT KAPTOPRIL.....	99
H HASIL KESERAGAMAN KANDUNGAN.....	100
I HASIL UJI DISOLUSI TABLET LEPAS LAMBAT KAPTOPRIL.....	106
J CONTOH PERHITUNGAN.....	110
K SERTIFIKAT ANALISIS BAHAN.....	113
L TABEL F	120
M TABEL UJI t_r	121
N TABEL UJI HSD (0,05)	122
O HASIL UJI STATISTIK KERAPUHAN TABLET ANTAR FORMULA	123
P HASIL UJI STATISTIK PENETAPAN KADAR TABLET ANTAR FORMULA	124
Q HASIL UJI STATISTIK PENETAPAN KADAR TABLET ANTAR FORMULA	125
R UJI F KURVA BAKU PENETAPAN KADAR.....	126

Lampiran	Halaman
S HASIL UJI STATISTIK DISOLUSI TABLET ANTAR FORMULA.....	128
T HASIL UJI STATISTIK <i>FLOATING LAG TIME</i> TABLET ANTAR FORMULA	129
U HASIL UJI ANAVA KERAPUHAN TABLET DENGAN <i>DESIGN-EXPERT</i>	130
V HASIL UJI ANAVA <i>FLOATING LAG TIME</i> DENGAN DESIGN-EXPERT.....	132
W HASIL UJI ANAVA K DISOLUSI TABLET DENGAN DESIGN EXPERT.....	134
X HASIL UJI ANAVA <i>FLOATING LAG TIME</i> TABLET DENGAN <i>DESIGN-EXPERT</i>	136

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
2.1. Hubungan Sudut Diam dan Sifat Aliran Serbuk.....	10
2.2. Hubungan Indeks Kompresibilitas dan Kemampuan Alir..	11
2.3. Eksponensial Difusi Berdasarkan Bidang Sampel.....	18
2.4. Desain Faktorial: Dua Faktor Dua Tingkat	29
3.1. Formula Tablet Lepas Lambat Kaptopril	40
3.2. Hubungan Sudut Diam dan Sifat Aliran Serbuk	42
3.3. Hubungan Indeks Kompresibilitas dan Kemampuan Alir..	43
3.4. Pengenceran Larutan Baku Kaptopril dengan HCl 0,1 N...	46
3.5. Uji Akurasi	48
3.6. Persamaan untuk Menghitung Konstanta Laju Disolusi Obat	52
4.1. Hasil Uji Mutu Fisik Granul.....	55
4.2. Hasil Uji Kekerasan Tablet.....	56
4.3. Hasil Uji Kerapuhan Tablet.....	56
4.4. Hasil Uji Keseragaman Bobot	57
4.5. Hasil Uji Keseragaman Ukuran	57
4.6. Hasil Pembuatan Kurva Baku Kaptopril dalam HCl pH 1,0 dengan Panjang Gelombang Serapan Maksimum 730 nm.....	59
4.7. Hasil Uji Akurasi dalam HCl pH 1,0.....	60
4.8. Hasil Uji Presisi dalam HCl pH 1,0.....	61
4.9. Hasil Uji Penetapan Kadar kaptopril dalam Tablet	61
4.10. Hasil Uji Keseragaman Kandungan Tablet	62
4.11. Hasil persen Obat Lepas dari Uji Disolusi	62

Tabel	Halaman
4.12. Hasil Uji Disolusi berdasarkan persen Efisiensi Disolusi pada $t = 360$ menit	63
4.13. Hasil Uji Disolusi berdasarkan persen Obat yang Terlepas pada $t = 360$ menit	64
4.14. Persamaan Regresi Linier dari Uji Disolusi dan Hasil Eksponensial Difusi & Transpor	64
4.15. Hasil Uji <i>Floating Lag Time</i>	63
4.17. Hasil Persamaan Metode <i>Factorial Design</i>	66
4.18. Persyaratan yang Ditentukan Untuk Mendapatkan Area Optimum.....	79
4.19. Kombinasi tingkat pada daerah terpilih dan respon teoritisnya	79
4.20. Perbandingan antara Hasil Percobaan dan Hasil Teoritis...	80

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2.1. Tahap-tahap disintegrasi, deagregasi, dan disolusi obat.....	21
2.2. Model <i>diffusion layer</i>	23
2.3. Model <i>Interfacial Barrier</i>	24
2.4. Model <i>Danckwert's</i>	25
2.5. Rumus bangun kaptopril.....	29
2.6. Struktur kimia <i>guar gum</i>	31
2.7. Struktur kimia <i>HPMC K4M</i>	33
2.8. Struktur kimia asam tartrat	33
2.9. Struktur kimia natrum bikarbonat.....	34
2.10. Struktur Kimia PVP K-30	35
3.1. Penentuan Sudut Kemiringan Aliran.....	42
4.1. Pemilihan panjang gelombang serapan maksimum dalam larutan HCl pH 1,0 pada konsentrasi 9 µg/ml	58
4.2. Kurva hubungan absorbansi vs konsentrasi larutan baku kerja kaptopril dalam larutan HCl pH 0,1 pada panjang gelombang serapan maksimum 730 nm pada kurva baku I	60
4.3. Profil pelepasan tablet lepas lambat kaptopril	63
4.4. Uji <i>Floating lag time</i> FA, FB, FC, dan FD.....	65
4.5. <i>Contour plot</i> kekerasan tablet kaptopril	73
4.6. <i>Contour plot</i> kerapuhan tablet kaptopril.....	74
4.7. <i>Contour plot floating lag time</i> tablet kaptopril	76
4.8. <i>Contour</i> konstanta laju disolusi tablet kaptopril	77
4.9. <i>Superimposed Contour plot</i> tablet kaptopril.....	78