



**OPTIMASI HIDROKSIPROPIL METIL SELULOSA DAN XANTHAN GUM
SEBAGAI SISTEM *FLOATING – EFFERVESCENT MUCOADHESIVE*
TABLET DILTIAZEM HCL**

SKRIPSI

Oleh:

**Debby Zenitta Yasmaniar
NIM 102210101008**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER
2014**



**OPTIMASI HIDROKSIPROPIL METIL SELULOSA DAN XANTHAN GUM
SEBAGAI SISTEM *FLOATING – EFFERVESCENT MUCOADHESIVE*
TABLET DILTIAZEM HCL**

SKRIPSI

diajukan guna melengkapi tugas akhir dan memenuhi salah satu syarat
untuk menyelesaikan Program Sarjana Farmasi (S1)
dan mencapai gelar Sarjana Farmasi

Oleh:

**Debby Zenitta Yasmaniar
NIM 102210101008**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER
2014**

PERSEMBAHAN

Skripsi ini saya persembahkan untuk:

1. Bunda Rachmawati dan almarhum Ayahanda Sigit Soebradja, terima kasih atas segala cinta, kasih sayang, doa, dan jerih payah yang telah dilakukan untuk kebagiaan dan kesuksesanku.
2. Masku, M. Rizky Ramadhan, mbak Annisyafitri Saphya Dewi dan adek Aufa Salsabila, terima kasih untuk segala dukungan dan semangatnya selama ini.
3. Guru-guru TK Nurul Hidayah, SD dan SMP Madrasah Pembangunan UIN Jakarta, dan SMAN 3 Tangerang Selatan.
4. Teman-teman seperjuangan di Fakultas Farmasi Universitas Jember.

MOTTO

“But perhaps you hate a thing and its good for you, and perhaps you love a thing and its bad for you. And Allah knows while you know not”

(QS. Al-Baqoroh 206)

“Tidak ada yang dapat menolak TAKDIR kecuali DOA” (Ibnu Majah)

“Yesterday is history, tomorrow is a mystery, today is God’s gift. That’s why we call it the present” (Joan Rivers)

“It’s hard to fail, but it’s worse never have tried succeed” (Theodore Roosevelt)

“Wish a little wish, hope a simple hope and dream a happy dream”
(Pinocchio, Disney Hallmark)

“Tidak selalu yang kita pikirkan itu benar. Tidak selalu yang kita sangkakan itu kebenaran. Kalau kita tidak mengerti alasan sebenarnya bukan berarti semua jadi buruk dan salah menurut versi kita sendiri.” (Tere Liye)

PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Debby Zenitta Yasmaniar

NIM : 102210101008

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa skripsi yang berjudul: *Optimasi Hidroksipropil Metil Selulosa dan Xanthan Gum sebagai Sistem Floating-Effervescent Mucoadhesive Tablet Diltiazem HCl* adalah benar-benar hasil karya sendiri, kecuali dalam pengutipan substansi disebutkan sumbernya, dan belum pernah diajukan pada institusi manapun, serta bukan karya jiplakan. Saya bertanggung jawab atas keabsahan dan kebenaran isinya sesuai dengan sikap ilmiah yang harus dijunjung tinggi.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya, tanpa ada tekanan dan paksaan dari pihak manapun serta bersedia mendapat sanksi akademik jika ternyata di kemudian hari ini tidak benar.

Jember, 23 September 2014

Yang menyatakan,



Debby Zenitta Yasmaniar

NIM. 102210101008

SKRIPSI

**OPTIMASI HIDROKSIPROPIL METIL SELULOSA DAN
XANTHAN GUM SEBAGAI SISTEM *FLOATING*
*EFFERVESCENT MUCOADHESIVE TABLET DILTIAZEM HCL***

Oleh

Debby Zenitta Yasmaniar

NIM 102210101008

Pembimbing

Dosen Pembimbing Utama : Eka Deddy Irawan, S. Si., M.Sc., Apt

Dosen Pembimbing Anggota : Budipratiwi Wisudyaningsih S.Farm.,
M.Sc., Apt

PENGESAHAN

Skripsi berjudul *Optimasi Hidroksipropil Metil Selulosa dan Xanthan Gum sebagai Sistem Floating-Effervescent Mucoadhesive Tablet Diltiazem HCl* telah di uji dan disahkan oleh Fakultas Farmasi Universitas Jember pada:

Hari : Selasa

Tanggal : 30 September 2014

Tempat : Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Dosen Pembimbing Utama,

Eka Deddy Irawan, S. Si., M.Sc., Apt
NIP. 197503092001121001

Dosen Pembimbing Anggota,

Budipratiwi W., S. Farm., M.Sc., Apt
NIP. 198112272006042003

Dosen Penguji I,

Dwi Nurahmanto, S.Farm., M.Sc., Apt
NIP. 198401242008011001

Dosen Penguji II,

Lidya Ameliana, S.Si., Apt., M.Farm
NIP. 198401242008011001

Mengesahkan

Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember,



Lestyo Wulandari, S.Si., Apt., M.Farm.

NIP. 197604142002122001

RINGKASAN

Optimasi Hidroksipropil Metil Selulosa dan Xanthan Gum sebagai Sistem Floating-Effervescent Mucoadhesive Tablet Diltiazem HCl: Debby Zenitta Yasmaniar, 102210101008; 2014; 122 halaman; Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Diltiazem HCl termasuk golongan *calcium channel blockers* yang secara luas digunakan dalam terapi antihipertensi. Pada dosis tunggal 30-60 mg bioavaibilitasnya hanya sekitar 30-40% dengan waktu paruh 3 – 4,5 jam. Kekurangan terapi Diltiazem HCl selain waktu paruh pendek, frekuensi penggunaan 3-4 kali sehari sehingga menurunkan kepatuhan pasien dan *bioavaibilitasnya* yang cukup kecil . Berdasarkan hal tersebut maka Diltiazem HCl lebih baik dibentuk dalam sediaan lepas lambat. Salah satu bentuk sediaan lepas lambat adalah GRDDS (*Gastroretentive Drug Delivery System*) yang mempertahankan sediaan dalam saluran cerna. Salah satu contoh dari sistem GRDDS ini adalah kombinasi sistem *floating* (mengapung) dan sistem *mucoadhesive* (lekat mukosa).

Formulasi sediaan lepas lambat dengan sistem *floating* atau *mucoadhesive* membutuhkan polimer agar dapat mengontrol laju pelepasan obat. Polimer yang digunakan pada penelitian ini adalah HPMC dan *xanthan gum*. Kedua polimer ini selanjutnya dioptimasi dengan tujuan untuk mengetahui komposisi optimum dari kedua polimer serta interaksi keduanya terhadap respon yang telah ditentukan menggunakan metode desain faktorial. Respon yang digunakan meliputi *floating lag time*, *floating duration time*, kekuatan *mucoadhesive* dan pelepasan berdasarkan nilai DE₇₂₀.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa keempat formula memiliki sifat alir yang jelek, tetapi campuran serbuk keempat formula tercampur dengan homogen yang ditunjukkan dengan nilai koefisien variasi kurang dari 6%. Tablet yang

dihadirkan memiliki sifat fisik yang baik dengan bobot tablet yang seragam, kekerasan sesuai persyaratan, dan nilai kerapuhan kurang dari 1%. Pada pengujian kemampuan mengapung menunjukkan bahwa *floating lag time* F1>F3>F2>F4 dan keempat formula dapat bertahan selama lebih dari 12 jam. Pengujian kemampuan *mucoadhesive* menunjukkan hasil F4>F2=F3>F2 sedangkan pada pengujian pelepasan Diltiazem HCl menggunakan konsep DE₇₂₀ memberikan hasil F2>F1>F3>F4.

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa polimer HPMC dan *xanthan gum* dapat digunakan untuk sediaan tablet lepas lambat sistem *floating-mucoadhesive*. Selanjutnya dilakukan analisis untuk mengetahui komposisi optimum dari kedua polimer agar dapat memberikan respon yang diharapkan yang meliputi: *floating lag time* 10-600 detik, *floating duration time* lebih dari 12 jam, kemampuan *mucoadhesive* 62,5-72,6 gram, dan nilai DE 45,964-53,750. Analisis menggunakan *software desain expert trial 9.0.3* menghasilkan 100 formula optimum dengan jumlah komposisi HPMC 52,5 mg hingga 122,5 mg dan untuk *xanthan gum* adalah 50,00 mg hingga 100,00 mg.

PRAKATA

Syukur Alhamdulillah penulis panjatkan kehadiran Allah SWT, yang telah memberikan kemampuan dan kemudahan berpikir sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul Optimasi Hidroksipropil Metil Selulosa dan *Xanthan Gum* sebagai Sistem *Floating-Effervescent Mucoadhesive Tablet* Diltiazem HCl. Skripsi ini diselesaikan guna melengkapi tugas akhir dan memenuhi salah satu syarat untuk menyelesaikan studi pada Fakultas Farmasi (S-1) dan mencapai gelar Sarjana Farmasi.

Penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bantuan, bimbingan dan motivasi dari berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih yang tak terhingga kepada:

1. Ibu Lestyo Wulandari, S.Si., Apt., M.Farm selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember
2. Bapak Eka Deddy Irawan, S.Si., M.Sc., Apt selaku Dosen Pembimbing Utama dan Ibu Budipratiwi Wisudyaningsih S.Farm., M.Sc., Apt. selaku Dosen Pembimbing Anggota. Terima kasih telah merelakan waktu demi membimbing penyelesaian skripsi ini.
3. Bapak Dwi Nurahmanto, S.Farm., M.Sc., Apt. selaku Dosen Pengaji I dan Ibu Lidya Ameliana, S.si., Apt., M.Farm. selaku Dosen Pengaji II terima kasih atas saran dan kritiknya.
4. Bapak Yudi Wicaksono, S.Si., Apt., M.Si dan Ibu Evi Umayah Ulva S.Si., Apt., M.Si selaku Dosen Pembimbing Akademik, terima kasih atas kesabaran dalam mengarahkan dan membimbing penulis selama menempuh studi.
5. Seluruh Dosen Fakultas Farmasi Universitas Jember yang telah memberikan ilmu, bimbingan, saran dan kritik kepada penulis.
6. Bu Itus, Mbak Titin, Bu Wayan, Mbak Hani, Bu Indri, dan Mbak Dini yang selalu membantu penulis saat melaksanakan penelitian di laboratorium.

7. Kedua Orangtuaku, Almarhum ayah Sigit Soebradjad dan Bunda Rachmawati, terimakasih atas segala cinta, kasih sayang, doa sepanjang hari serta dukungannya yang tidak pernah terhenti sedetikpun. Terimakasih telah menjadi pahlawan seumur hidupku dan pelukan yang membuat tenang.
8. Mas Muhammad Rizky Ramadhan, Mbak Annisyafitri Saphya Dewi dan Adek Aufa Salsabila, terimakasih telah menjadi bagian dan mewarnai hidupku.
9. Pakde Effi, Mbah Uti, Bude Koes, Bude Su dan Mas Tata, terimakasih sudah selalu mendukung dengan semangat-semangat yang membangun supaya bisa membahagiakan ayah dan bunda.
10. Ridhwan Prawira Surya Gandaatmaja, terimakasih untuk dukungan, semangatnya supaya cepet nyusul jadi sarjana. dan menjadi *moodbooster* paling hebat selama ini.
11. Sahabat GangGengGong Laras Rosalina, Nur Amalina Husna, Zefanya Hutasoit, Nadya Agustina, Anisa Fitria terimakasih menjadi sahabat setia dan *cheerleaders* pribadi.
12. Rina Arimurti Putri, partner skripsi yang tak akan terlupakan kejadian selama ngelembur di kampus dan terima kasih atas kerja samanya.
13. Sahabat BELEL, Rina Arimurti Putri, Jessica Dwi Puspita, Rizky Triandari, Indra Wijayanti, Ingerit Damayanti
14. Teman-teman seperjuangan di lab Farmasetika: Agil, Bella, Sukur, Lambe, Hanif, Pepet, Ayu, Bewok, Indri, Mbak Windy, Shinta, Eva, Reni, Dewi, Mendy, Mami, Rizka terima kasih telah menghabiskan hari-hari bersama di laboratorium farmasetika dan terimakasih atas dukungan kalian.
15. Teman Farmakepo yang paling cucok dan ngangenin, Visnu, Krisna, Mbak Tata, Anisa, Septian, Bang Udin dan lain-lain yang gabisa disebut satu-satu, makasih 4 tahun sama pengalaman ngebolangnya.
16. Semua civitas akademika Fakultas Farmasi Universitas Jember

17. Bapak Daliyanto beserta keluarga serta teman-teman kostku Mbak Nina, Mbak Wida, Mbak Yuka, Mbak Ayu, Mbak Pim, Mbak Endah, Mbak
18. Desi, Bita, Wulan, Astin, Ike, Fay, Ima, Intan, Nadia. Terima kasih atas kebersamaan yang hangat selama ini.
19. Teman-teman KKN 103 Kelurahan Slawu dan teman-teman KKN Kecamatan Patrang gelombang I tahun 2014. Terima kasih atas kebersamaan 45 hari yang tidak terlupakan dan selalu dirindukan.
20. Teman-teman bersekolah di TK Nurul Hidayah, SD dan SMP Madrasah Pembangunan UIN Jakarta, SMAN 3 Tangerang Selatan.
Hanya ucapan terimakasih yang dapat penulis sampaikan atas semua bantuan yang telah diberikan kepada penulis. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi pembaca dan pengembangan ilmu teknologi farmasi. Amin.

Jember, 23 September 2014

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	ii
HALAMAN PERSEMBAHAN	iii
HALAMAN MOTTO	iv
HALAMAN PERNYATAAN.....	v
HALAMAN PEMBIMBINGAN.....	vi
HALAMAN PENGESAHAN.....	vii
RINGKASAN	viii
PRAKATA	x
DAFTAR ISI.....	xiii
DAFTAR TABEL	xvi
DAFTAR GAMBAR.....	xvii
DAFTAR LAMPIRAN	xviii
BAB 1. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	5
1.4 Manfaat Penelitian	5
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1 Lambung	7
2.2 Sediaan Lepas Lambat.....	8
2.3 <i>Gastro Retentive Drug Delivery System (GRDDS)</i>	10
2.4 Sistem Mengapung (<i>Floating System</i>)	11
2.5 Sistem <i>Mucoadhesive</i>	13
2.6 Diltiazem HCl.....	13
2.7 HPMC	15
2.8 Xanthan gum	16

2.9 Tinjauan Metode Kempa Langsung	17
2.10 Desain Faktorial.....	18
BAB 3. METODE PENELITIAN.....	19
3.1 Rancangan Penelitian.....	19
3.2 Alat dan Bahan Penelitian	20
3.2.1 Alat	20
3.2.2 Bahan	20
3.3 Lokasi dan Waktu Penelitian	20
3.4 Prosedur Penelitian	20
3.4.1 Penentuan dosis diltiazem HCl.....	20
3.4.2 Formula.....	21
3.4.3 Pembuatan campuran serbuk	23
3.4.4 Evaluasi campuran serbuk	24
a. Penentuan sifat alir dengan sudut diam	24
b. Penetapan kadar diltiazem HCl dalam serbuk.....	24
3.4.5 Pencetakan tablet	26
3.4.6 Evaluasi tablet.....	26
a. Pengujian keseragaman sediaan	26
b. Pengujian kekerasan tablet	27
c. Pengujian kerapuhan tablet.....	27
d. Pengujian kemampuan mengapung tablet dalam cairan lambung tanpa enzim	28
e. Pengujian kekuatan <i>mucoadhesive</i>	28
f. Pengujian disolusi.....	29
3.5 Analisis Data	30
3.5.1 Analisis <i>floating lag time</i> dan <i>floating duration time</i> ...	30
3.5.2 Analisis kemampuan <i>mucoadhesive</i>	30
3.5.3 Analisis kinetika pelepasan diltiazem HCl	30
3.5.4 Analisis efisiensi disolusi (DE)	32

3.5.5 Analisis desain faktorial	35
BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN.....	34
4.1 Hasil Pembuatan Campuran Serbuk F1, F2, F3 dan F4.....	34
4.2 Hasil Evaluasi Campuran Serbuk.....	34
4.2.1 Hasil pengujian sifat alir	34
4.2.2 Hasil pengujian homogenitas diltiazem HCl dalam campuran serbuk	36
4.3 Pencetakan Tablet.....	38
4.4 Hasil Evaluasi Tablet.....	38
4.4.1 Hasil pemeriksaan kekerasan tablet.....	38
4.4.2 Hasil pengujian kerapuhan tablet.....	39
4.4.3 Hasil penentuan keseragaman sediaan tablet.....	40
4.4.4 Hasil pengujian kemampuan mengapung	40
4.4.5 Hasil evaluasi kemampuan <i>mucoadhesive</i>	44
4.4.6 Hasil uji disolusi	47
4.5 Hasil Analisis Kinetika Pelepasan Tablet Diltiazem HCl	49
4.6 Penetuan Parameter Disolusi DE₇₂₀	52
4.7 Hasil Penentuan Formula Optimum.....	54
BAB 5. PENUTUP.....	57
5.1 Kesimpulan	57
5.2 Saran	57
DAFTAR PUSTAKA	58
LAMPIRAN-LAMPIRAN.....	65

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
3.1 Susunan aras faktor berdasarkan desain faktorial	22
3.2 Rancangan percobaan umum berdasarkan desain faktorial	22
3.3 Susunan formula	23
3.4 Hubungan antara sudut diam dan sifat alir.....	24
4.1 Hasil pengujian sifat alir	35
4.2 Hasil pengujian homogenitas tablet diltiazem HCl.....	38
4.3 Hasil pengujian kekerasan tablet diltiazem HCl	39
4.4 Hasil pengujian kerapuhan tablet diltiazem HCl	39
4.5 Hasil pengujian keseragaman sediaan tablet diltiazem HCl	40
4.6 Hasil pengujian <i>floating lag time</i> dan <i>floating duration time</i>	42
4.7 Nilai efek faktor terhadap kemampuan <i>floating lag time</i>	42
4.8 Nilai efek faktor terhadap kemampuan <i>floating duration time</i>	44
4.9 Hasil pengujian kekuatan <i>mucoadhesive</i>	45
4.10 Nilai efek faktor terhadap kemampuan <i>mucoadhesive</i>	46
4.11 Harga r dan r^2 dari keempat formula.....	51
4.12 Hasil penentuan DE ₇₂₀	53
4.13 Nilai efek faktor terhadap DE ₇₂₀	53
4.14 Data faktor dan responnya untuk menentukan formula optimum.....	55

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2.1 Anatomi lambung	7
2.2 Fase pergerakan lambung.....	8
2.3 Profil kadar obat vs waktu yang menunjukkan perbedaan antara pelepasan terkontrol, pelepasan orde satu, dan pelepasan sediaan konvensional.....	9
2.4 Struktur diltiazem hidroklorida.....	14
2.5 Struktur kimia HPMC	15
2.6 Struktur kimia <i>xanthan gum</i>	17
3.1 Skema langkah kerja penelitian	19
3.2 Profil disolusi obat dari suatu sediaan.....	32
4.1 Grafik hasil penentuan panjang gelombang maksimum larutan diltiazem HCL 10 ppm.....	36
4.2 Kurva baku diltiazem HCl dalam pelarut dapar HCL 0,1 N pH 1,2	37
4.3 <i>Contour plot</i> untuk respon <i>floating lag time</i>	43
4.4 <i>Contour plot</i> untuk respon <i>floating duration time</i>	44
4.5 <i>Contour plot</i> untuk respon kemampuan <i>mucoadhesive</i>	47
4.6 Perbandingan profil disolusi ke-4 formula.....	48
4.7 Perbandingan kinetika pelepasan orde nol dari keempat formula	49
4.8 Perbandingan kinetika pelepasan ordesatu dari keempat formula	50
4.9 Perbandingan kinetika pelepasan model <i>higuchi</i> dari keempat formula....	50
4.10 Perbandingan kinetika pelepasan model <i>korsmeyer-peppas</i> dari keempat Formula	51
4.11 <i>Contour plot</i> untuk respon DE ₇₂₀	54
4.12 <i>Contour plot super imposed</i>	55
4.13 <i>Overlay plot</i> dengan salah satu formula optimum	56

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
A. Sertifikat Bahan.....	65
A.1 Sertifikat bahan aktif diltiazem HCl.....	65
A.2 Sertifikat bahan HPMC.....	66
B. Hasil Penimbangan Bahan.....	67
C. Hasil Evaluasi Campuran Serbuk.....	68
C.1 Tabulasi hasil pengukuran sudut diam campuran serbuk	68
C.2 Hasil pengukuran serapan larutan diltiazem HCl dalam dapar HCl 0,1 N pH 1,2 dalam satu seri pengenceran	68
C.3 Tabulasi hasil serapan dan kadar diltiazem HCl dari campuran serbuk tiap formula	69
C.4 Contoh perhitungan kadar diltiazem HCl dalam campuran serbuk.....	70
D. Hasil Evaluasi Mutu Fisik Tablet.....	71
D.1 Tabulasi hasil pengujian kekerasan tablet	71
D.2 Tabulasi hasil pengujian kerapuhan tablet	71
D.3 Tabulasi hasil serapan dan kadar diltiazem HCl	72
E. Hasil Pengujian Kemampuan <i>Floating</i>	73
E.1 Tabulasi hasil pengujian <i>floating lag time</i>	73
E.2 Tabulasi hasil pengujian <i>floating duration time</i>	74
F. Hasil Pengujian Kekuatan <i>mucoadhesive</i>	74
F.1 Tabulasi hasil pengujian kekuatan <i>mucoadhesive</i>	74
F.2 Grafik hasil pengujian kekuatan <i>mucoadhesive</i> dengan <i>TAXT plus stable micro system</i>	74
G. Pengujian Pelepasan diltiazem HCl	79
G.1 Hasil pengukuran serapan larutan diltiazem HCl dalam dapar HCl 0,1 N pH 1,2	80
G.2 Tabulasi hasil persen pelepasan diltiazem HCl	80

G.3 Contoh perhitungan persen pelepasan	83
G.4 Contoh perhitungan DE720 formula 1	85
H. Hasil Pengujian dengan <i>Software Design Expert 9.0.3</i>	87
H.1 Hasil uji anova <i>floating lag time</i>	87
H.2 Hasil uji anova <i>floating duration time</i>	88
H.3 Hasil uji anova kekuatan <i>mucoadhesive</i>	89
H.4 Hasil uji anova DE ₇₂₀	91
H.5 Hasil Perhitungan Efek Faktor.....	92
H.6 Prediksi formula optimum	95
I. Dokumentasi Penelitian	98
I.1 Foto tablet	98
I.2 Alat Uji sifat alir campuran serbuk	98
I.3 Foto pengujian sifat fisik tablet.....	98
I.4 Pengujian kemampuan <i>floating tablet</i>	99
I.5 Pengujian kekuatan <i>mucoadhesive tablet</i>	99
I.6 Pengujian disolusi	99
I.7 Pengujian pelepasan menggunakan spektrofotometer	100
I.8 Pengukuran panjang gelombang maksimal.....	100