

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



**MELINDA PRATIWI SILIANTO  
2443006005**

**FAKULTAS FARMASI  
UNIKA WIDYA MANDALA SURABAYA**

**2010**

**LEMBAR PERSETUJUAN  
PUBLIKASI KARYA ILMIAH**

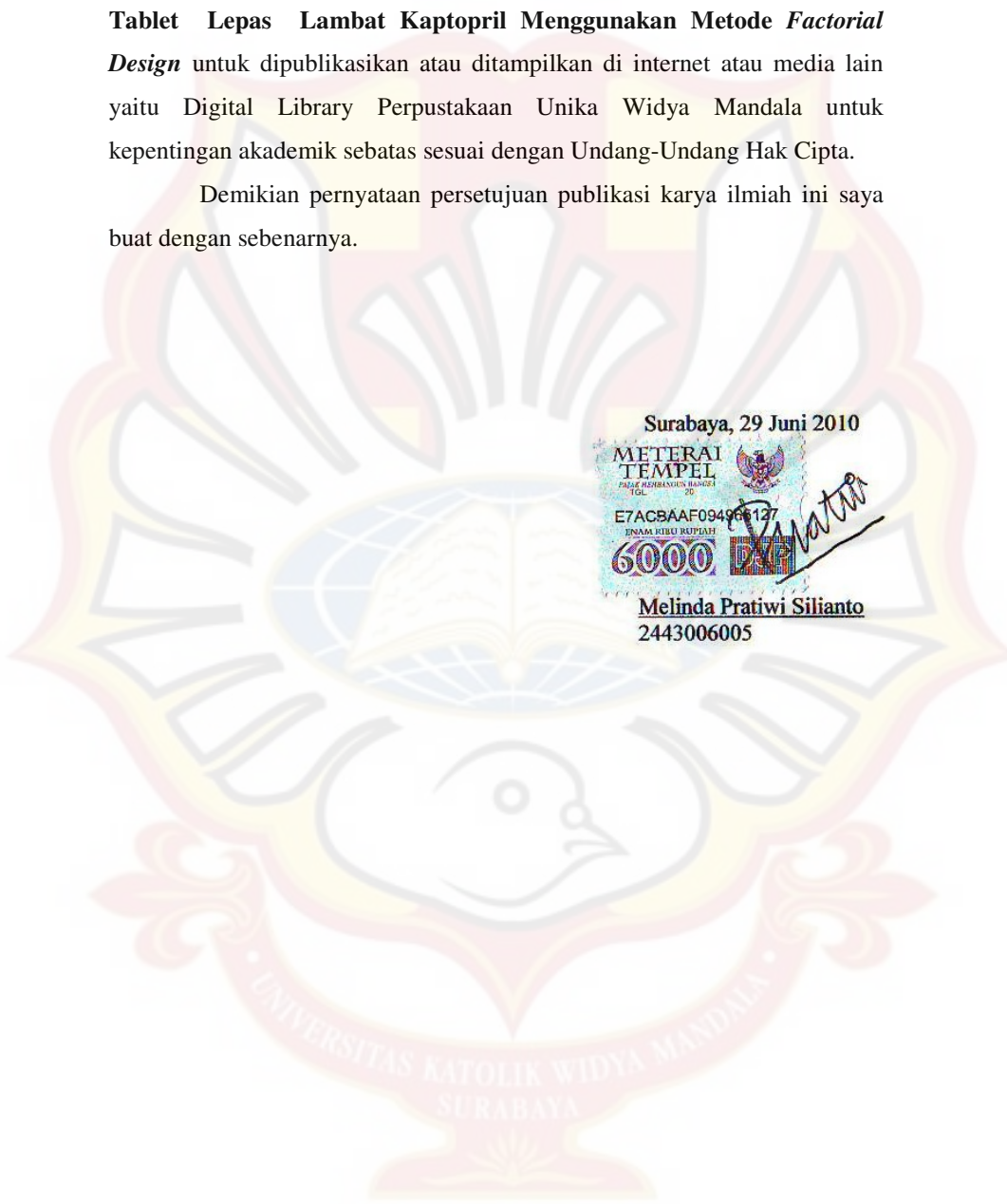
Demi perkembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui skripsi/karya ilmiah saya, dengan judul: **Optimasi Perbandingan Polimer HPMC K4M-Xanthan Gum dan Konsentrasi Asam Tartrat dalam Tablet Lepas Lambat Kaptopril Menggunakan Metode *Factorial Design*** untuk dipublikasikan atau ditampilkan di internet 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, 29 Juni 2010



**Melinda Pratiwi Silianto**  
2443006005

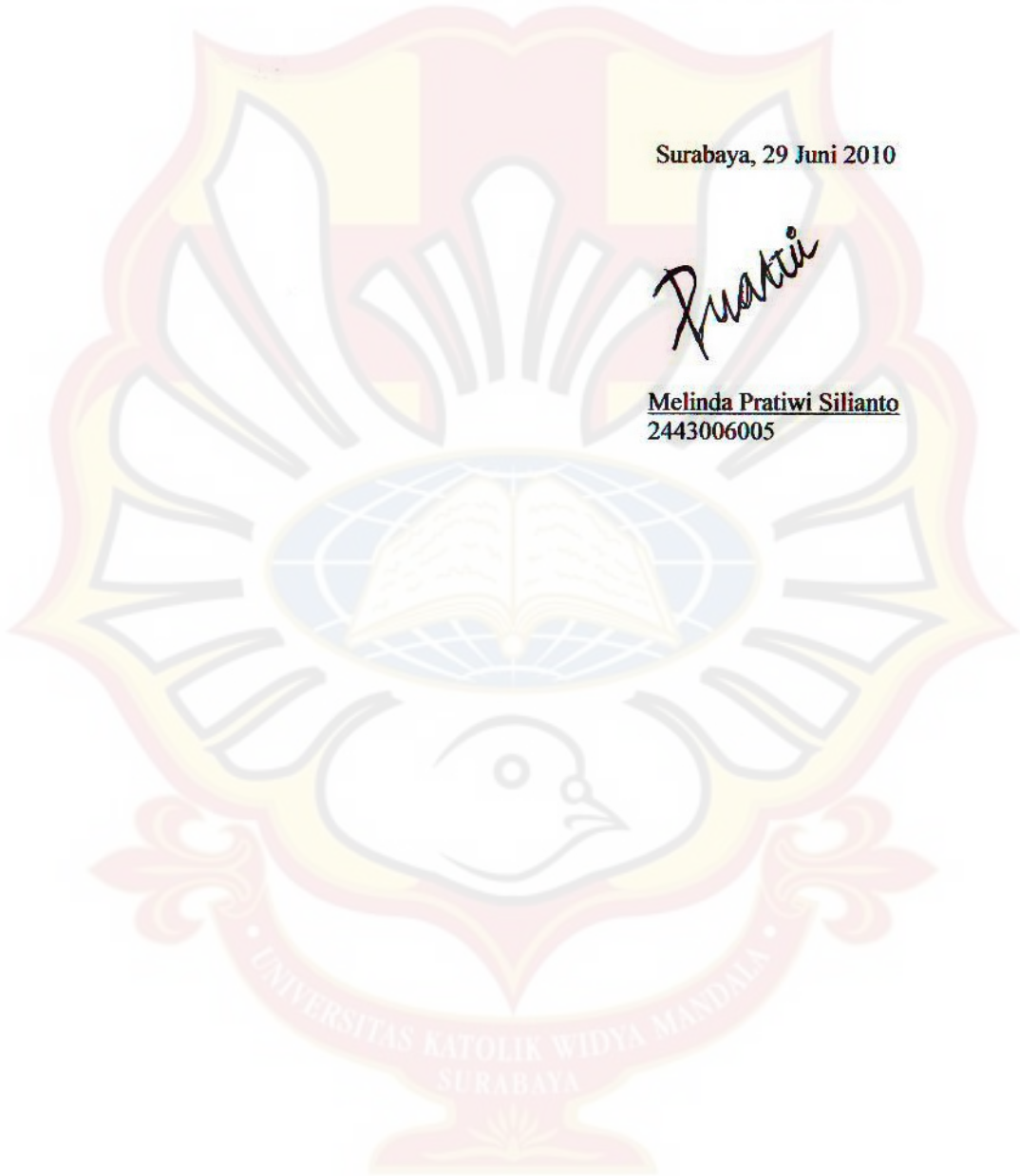


Saya menyatakan dengan sesungguhnya bahwa hasil tugas akhir ini adalah benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri. Apabila di kemudian hari diketahui bahwa skripsi ini merupakan hasil plagiarisme, maka saya bersedia menerima sanksi berupa pembatalan kelulusan dan atau pencabutan gelar yang saya peroleh.

Surabaya, 29 Juni 2010

*Pratiwi*

Melinda Pratiwi Silianto  
2443006005



**OPTIMASI PERBANDINGAN POLIMER HPMC K4M - XANTHAN  
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:**  
**MELINDA PRATIWI SILIANTO**  
**2443006005**

Telah disetujui pada tanggal 29 Juni 2010 dan dinyatakan LULUS

Pembimbing,



Dr. Lannie Hadisoewignyo, M.Si., Apt.  
NIK. 241.01.0501

UNIVERSITAS KATOLIK WIDYA MANDALA  
SURABAYA

## ABSTRAK

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

Melinda Pratiwi Silianto

2443006005

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 – *xanthan 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 – *xanthan 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 – *xanthan 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 – *xanthan gum* 3,75:1 dan konsentrasi asam tartrat 4,5% akan menghasilkan respon kekerasan 12,02 kp, kerapuhan 0,47 %, *floating lag time* 0,32 menit, dan konstanta laju disolusi 0,05.

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

## ABSTRACT

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

Melinda Pratiwi Silianto

2443006005

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 - *xanthan 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 - *xanthan 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 - *xanthan 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 – *xanthan gum* ratio 3.75:1 and concentration of tartaric acid 4.5% would be result hardness responds 12.02 Kp the friability 0.47%, the *floating lag time* 0.32 minutes, and the rate of dissolution 0.05 mg/ment.

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

## KATA PENGANTAR

Puji syukur dan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada Tuhan Yesus Kristus atas bimbingan, penyertaan, dan berkat-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini dengan judul “Optimasi Perbandingan Polimer HPMC K4M - *Xanthan 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 Juni 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. Pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. Papa, mama, koko, dan adikku yang selalu memberi dukungan moral dan material serta memberi semangat dan senantiasa mengingatkanku akan besarnya kasih Tuhan padaku sehingga dapat menyelesaikan skripsi ini dengan baik.
2. Dr. Lannie Hadisoewignyo, 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 Lucia Hendriati, S.Si, 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 yang telah menyediakan fasilitas laboratorium selama penelitian berlangsung.
7. Pak Didik, laboran Formulasi dan Teknologi sediaan liquida yang telah menyediakan fasilitas laboratorium selama penelitian berlangsung.
8. Bu Nina, laboran Farmasetika Lanjut yang telah menyediakan fasilitas laboratorium selama penelitian berlangsung.
9. Teman-teman kuliah terutama Fredy Sumargo, Ivan Ongko, Yoko Indrawan, Thelma W, Maya A, Stefani T, Anastasia, Gracia B, Cinthya Pissessa G, Yusiska F, Saskia Dian R, Angeline R dan semua teman-teman angkatan 2006 yang telah meluangkan waktu untuk membantu menyelesaikan skripsi ini.
10. Richard Hartono L., S. Farm., Vivi Juliana, S. Farm dan Tjiang Robin Gunawan yang telah menyumbangkan waktu dan tenaganya untuk membantu saya dalam pengerjaan skripsi ini.
11. Semua pihak terkait yang tidak bisa saya sebutkan satu-satu.

Mengingat bahwa skripsi ini merupakan 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 yang bermanfaat bagi kepentingan masyarakat.

Surabaya, Juni 2010

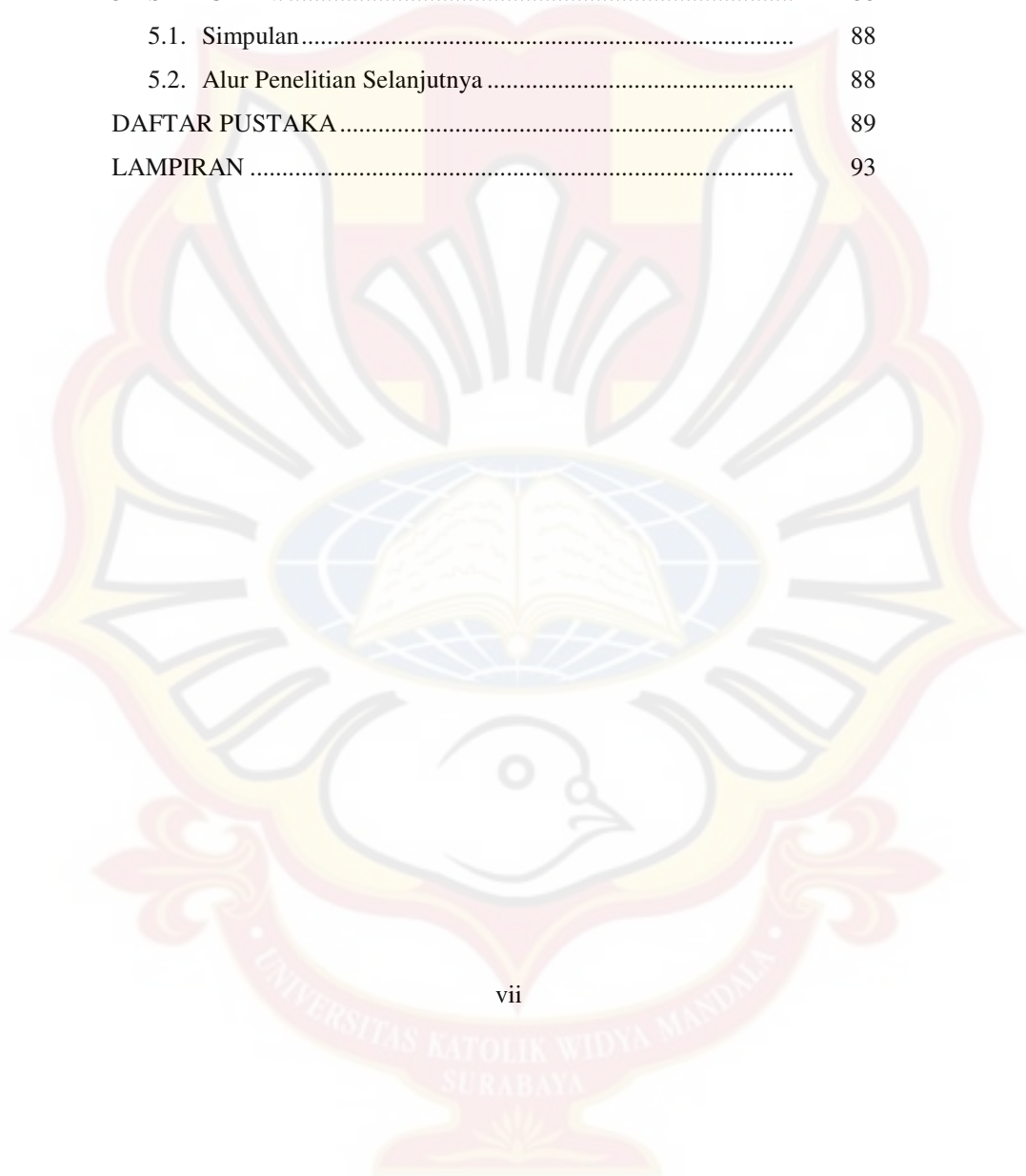
Melinda Pratiwi Silianto



## 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.....	6
2.1. Tinjauan tentang Tablet .....	6
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</i> <i>System</i> (GRDD) .....	19
2.5. Tinjauan tentang Disolusi.....	21
2.6. Tinjauan tentang <i>Factorial Design</i> . .....	28
2.7. Tinjauan tentang Kaptopril.....	30
2.8. Tinjauan tentang Matriks dan Bahan Tambahan.....	31
3 METODOLOGI PENELITIAN.....	38
3.1. Bahan dan Alat .....	38
3.2. Metode Penelitian.....	39
3.3. Teknik Analisa Data .....	51
3.4. Hipotesis Statistik Antar Formula.....	54

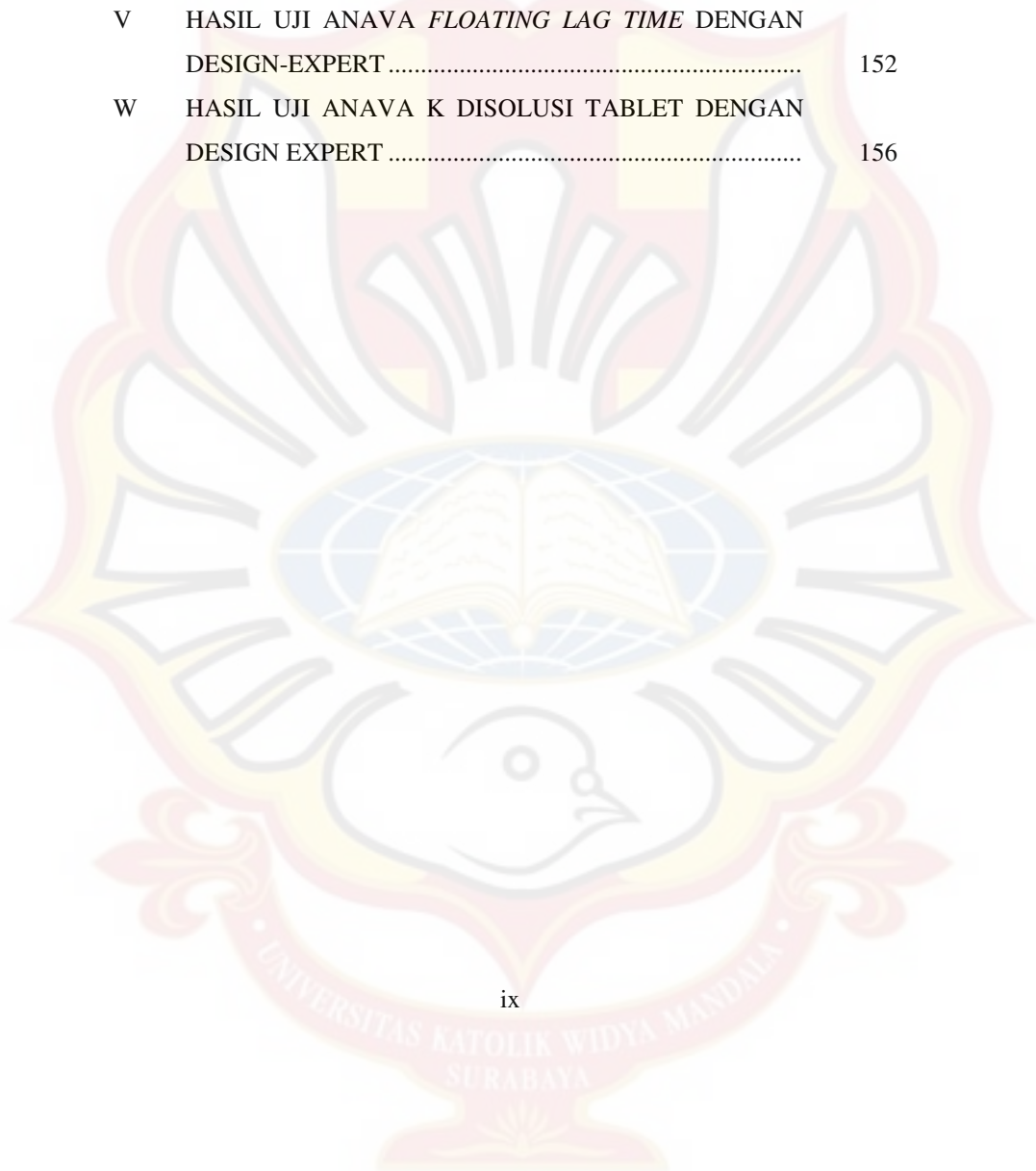
	Halaman
3.5. Skema Kerja .....	56
4 ANALISIS DATA DAN INTERPRETASI PENEMUAN .....	58
4.1. Hasil Uji Mutu Fisik Granul. ....	58
4.2. Hasil Uji Mutu Tablet.....	59
4.3. Interpretasi Penelitian .....	71
5 SIMPULAN.....	88
5.1. Simpulan.....	88
5.2. Alur Penelitian Selanjutnya .....	88
DAFTAR PUSTAKA .....	89
LAMPIRAN .....	93



## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
A HASIL UJI MUTU FISIK GRANUL .....	93
B HASIL UJI KEKERASAN TABLET KAPTOPRIL .....	94
C HASIL UJI KERAPUHAN TABLET KAPTOPRIL.....	97
D HASIL PENETAPAN KADAR TABLET KAPTOPRIL.....	99
E HASIL UJI DISOLUSI TABLET LEPAS LAMBAT KAPTOPRIL.....	101
F HASIL UJI <i>FLOATING LAG TIME</i> TABLET LEPAS LAMBAT KAPTOPRIL .....	103
G HASIL KESERAGAMAN KANDUNGAN.....	104
H HASIL UJI DISOLUSI TABLET LEPAS LAMBAT KAPTOPRIL.....	116
I CONTOH PERHITUNGAN .....	120
J SERTIFIKAT ANALISIS BAHAN.....	122
K TABEL UJI F.....	130
L TABEL UJI R.....	131
M TABEL UJI HSD .....	132
N HASIL UJI STATISTIK KEKERASAN TABLET ANTAR FORMULA .....	133
O HASIL UJI STATISTIK KERAPUHAN TABLET ANTAR FORMULA.....	135
P HASIL UJI STATISTIK ENETAPAN KADAR TABLET ANTAR FORMULA.....	137
Q UJI F KURVA BAKU PENETAPAN KADAR .....	138
R HASIL UJI STATISTIK DISOLUSI TABLET ANTAR FORMULA .....	140

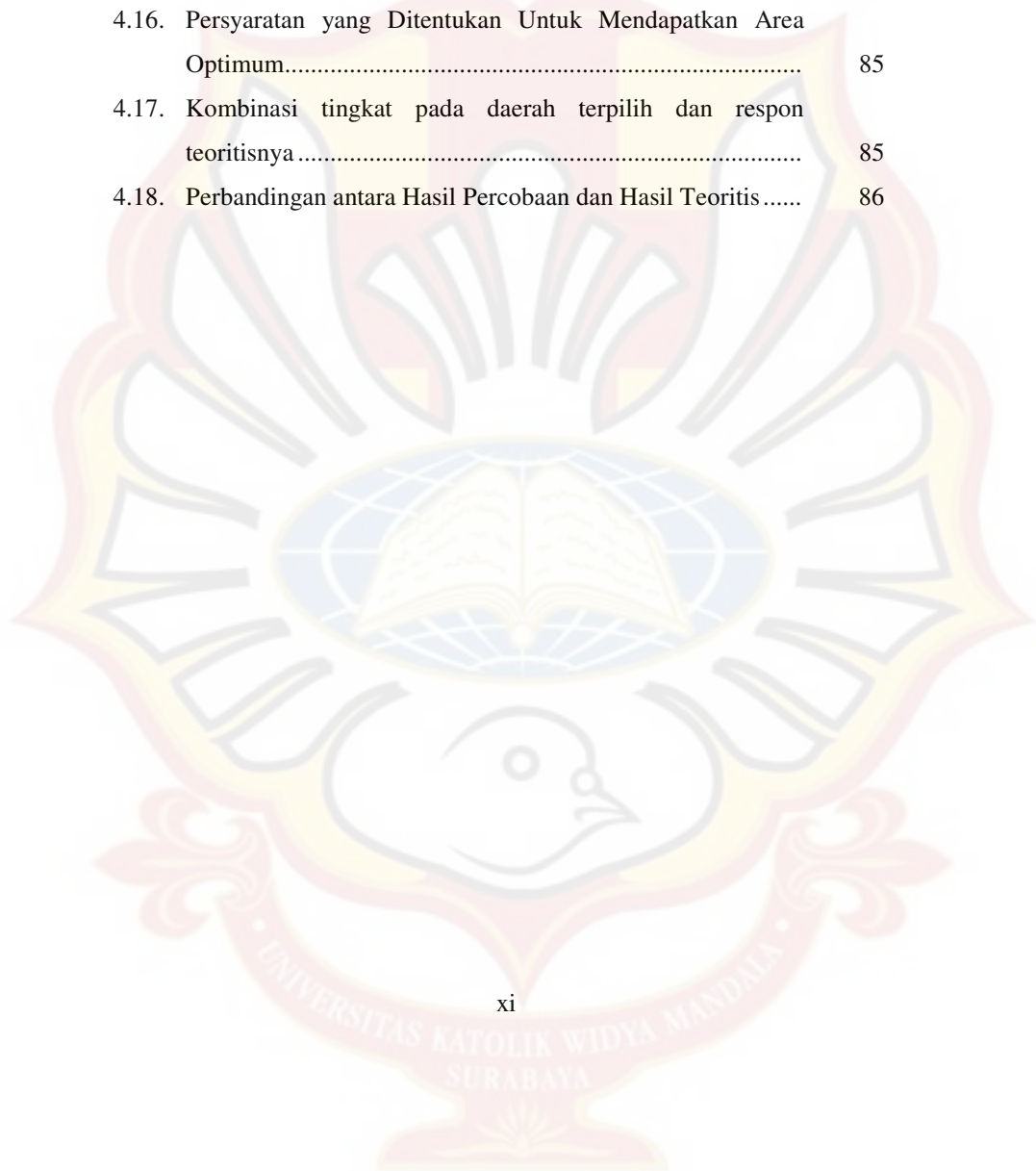
Lampiran	Halaman
S HASIL UJI STATISTIK <i>FLOATING LAG TIME</i> TABLET ANTAR FORMULA.....	142
T HASIL UJI ANAVA KEKERASAN TABLET DENGAN <i>DESIGN-EXPERT</i> .....	144
U HASIL UJI ANAVA KERAPUHAN TABLET DENGAN <i>DESIGN-EXPERT</i> .....	148
V HASIL UJI ANAVA <i>FLOATING LAG TIME</i> DENGAN DESIGN-EXPERT .....	152
W HASIL UJI ANAVA K DISOLUSI TABLET DENGAN DESIGN EXPERT .....	156



## DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
2.1. Hubungan Sudut Diam dan Sifat Aliran Serbuk.....	9
2.2. Hubungan Indeks Kompresibilitas dan Kemampuan Alir. ....	10
2.3. Eksponensial Difusi Berdasarkan Bidang Sampel.....	18
2.4. Desain Faktorial: Dua Faktor Dua Tingkat .....	29
3.1. Formula Tablet Lepas Lambat Kaptopril .....	41
3.2. Hubungan Sudut Diam dan Sifat Aliran Serbuk .....	43
3.3. Hubungan Indeks Kompresibilitas dan Kemampuan Alir .....	44
3.4. Pengenceran Larutan Baku Kaptopril dengan HCl 0,1 N.....	48
3.5. Pembuatan Tiga Konsentrasi untuk Akurasi .....	50
3.6. Persamaan untuk Menghitung Konstanta Laju Disolusi Obat .....	54
4.1. Hasil Uji Mutu Fisik Granul.....	58
4.2. Hasil Uji Kekerasan Tablet.....	59
4.3. Hasil Uji Kerapuhan Tablet.....	59
4.4. Hasil Uji Keseragaman kuran.....	60
4.5. Hasil Pembuatan Kurva Baku Kaptopril dalam HCl pH 1,0 dengan Panjang Gelombang Serapan Maksimum 730 nm ....	62
4.6. Hasil Uji Akurasi dalam HCl pH 1,0.....	64
4.7. Hasil Uji Presisi dalam HCl pH 1,0.....	65
4.8. Hasil Uji Penetapan Kadar kaptopril dalam Tablet .....	65
4.9. Hasil Uji Keseragaman Kandungan Tablet .....	66
4.10. Hasil % Obat Lepas dari Uji Disolusi.....	67
4.11. Hasil Uji Disolusi berdasarkan % Efisiensi Disolusi pada t = 360 menit.....	68

Tabel	Halaman
4.12. Hasil Uji Disolusi berdasarkan % Obat yang Terlepas pada t = 360 menit .....	68
4.13. Persamaan Regresi Linier dari Uji Disolusi dan Hasil Eksponensial Difusi & Transpor .....	69
4.14. Hasil Uji <i>Floating Lag Time</i> .....	70
4.15. Hasil Persamaan Metode <i>Factorial Design</i> .....	71
4.16. Persyaratan yang Ditentukan Untuk Mendapatkan Area Optimum.....	85
4.17. Kombinasi tingkat pada daerah terpilih dan respon teoritisnya .....	85
4.18. Perbandingan antara Hasil Percobaan dan Hasil Teoritis .....	86



## 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.....	30
2.6. Struktur kimia <i>xanthan gum</i> .....	33
2.7. Struktur kimia <i>HPMC K4M</i> .....	34
2.8. Struktur kimia asam tartrat .....	34
2.9. Struktur kimia natrium bikarbonat.....	35
2.10. Struktur Kimia PVP K-30 .....	36
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 .....	61
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 II.	63
4.3. Profil pelepasan tablet lepas lambat kaptopril .....	67
4.4. Uji <i>Floating lag time</i> FA, FB, FC, dan FD.....	70
4.5. <i>Contour plot</i> kekerasan tablet kaptopril .....	78
4.6. <i>Contour plot</i> kerapuhan tablet kaptopril.....	80
4.7. <i>Contour plot floating lag time</i> tablet kaptopril .....	82
4.8. <i>Contour</i> konstanta laju disolusi tablet kaptopril .....	83
4.9. <i>Superimposed Contour plot</i> tablet kaptopril.....	84