



**OPTIMASI KOMPOSISI HIDROKSI PROPIL METIL SELULOSA DAN
KARBOPOL SEBAGAI SISTEM *BUCCAL MUCOADHESIVE* TABLET
PROPANOLOL HIDROKLORIDA**

SKRIPSI

**Oleh:
Putri Aprilina Rahmawati
072210101006**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER
2011**



**OPTIMASI KOMPOSISI HIDROKSI PROPIL METIL SELULOSA DAN
KARBOPOL SEBAGAI SISTEM *BUCCAL MUCOADHESIVE* TABLET
PROPANOLOL HIDROKLORIDA**

SKRIPSI

Diajukan guna melengkapi tugas akhir dan memenuhi salah satu syarat untuk menyelesaikan pendidikan di Fakultas Farmasi (S1) dan mencapai gelar Sarjana Farmasi

Oleh:

Putri Aprilina Rahmawati

072210101006

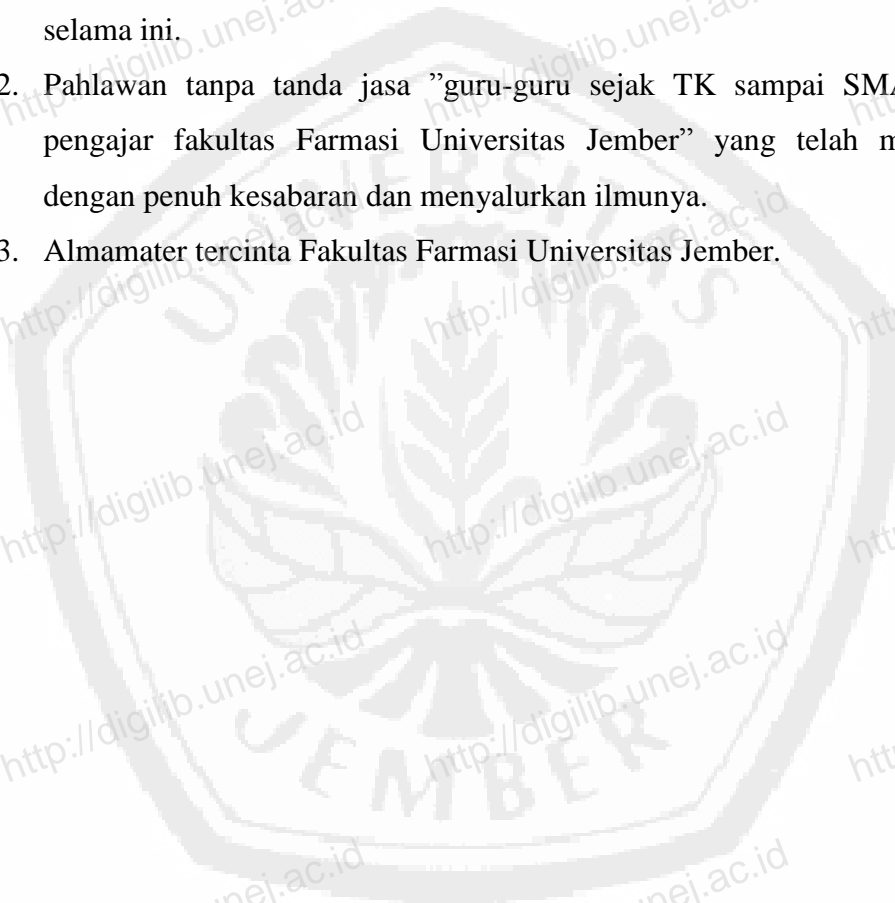
**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER**

2011

PERSEMBAHAN

Skripsi ini saya persembahkan untuk:

1. Ibunda Siti Mutholifah dan Ayahanda Hisyam Wahyudi tercinta, yang telah mendoakan dan memberi kasih sayang serta pengorbanan dan perjuangannya selama ini.
2. Pahlawan tanpa tanda jasa ”guru-guru sejak TK sampai SMA dan para pengajar fakultas Farmasi Universitas Jember” yang telah membimbing dengan penuh kesabaran dan menyalurkan ilmunya.
3. Almamater tercinta Fakultas Farmasi Universitas Jember.



MOTTO

Allah berfirman, “Allah akan menjadikan kemudahan setelah kesukaran”

(Qs. Ath-Thalaq: 7)^{*)}

Kesempatan datangnya seperti awan berlalu.

Oleh karena itu pergunakanlah selagi ia tampak dihadapanmu.

(*Ali bin Abi Thalib*)

Tugas kita bukanlah untuk berhasil. Tugas kita adalah untuk mencoba, karena didalam mencoba itulah kita menemukan dan belajar membangun kesempatan untuk berhasil

(*Mario Teguh*)

PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Putri Aprilina Rahmawati

NIM : 072210101006

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa skripsi yang berjudul : *Optimasi Komposisi Hidroksi Propil Metil Selulosa dan Karbopol sebagai Sistem Buccal Mucoadhesive Tablet Propanolol Hidroklorida* adalah benar-benar hasil karya sendiri, kecuali jika dalam pengutipan substansi disebutkan sumbernya, dan belum pernah diajukan pada instansi 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 dikemudian hari pernyataan ini tidak benar.

Jember, Oktober 2011

Yang menyatakan,

Putri Aprilina R

NIM : 072210101006

SKRIPSI

**OPTIMASI KOMPOSISI HIDROKSI PROPIL METIL
SELULOSA DAN KARBOPOL SEBAGAI SISTEM *BUCCAL*
MUCOADHESIVE TABLET PROPANOLOL HIDROKLORIDA**

Oleh

Putri Aprilina Rahmawati

NIM 072210101006

Pembimbing :

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

Dosen Pembimbing Anggota : Lusya Oktora R. K. S., S.F., M.Sc., Apt.

PENGESAHAN

Skripsi berjudul *Optimasi Komposisi Hidroksi Propil Metil Selulosa dan Karbopol sebagai Sistem Buccal Mucoadhesive Tablet Propranolol Hidroklorida* telah diuji dan disahkan oleh Fakultas Farmasi Universitas Jember pada:

hari : Kamis
tanggal : 13 Oktober 2011
tempat : Fakultas Farmasi Universitas Jember

Tim Penguji

Ketua,

Sekretaris,

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

Lusia Oktora RKS, S.F, M.Sc., Apt.
NIP. 197910032003122001

Anggota I,

Anggota II,

Yudi Wicaksono, S.Si., Apt., M.Si.
NIP. 197607242001121006

Lidya Ameliana, S.si., Apt., M.Farm
NIP. 198004052005012005

Mengesahkan

Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember

Prof. Drs. Bambang Kuswandi, M.Sc., Ph.D
NIP. 196902011994031002

Optimasi Komposisi Hidroksi Propil Metil Selulosa dan Karbopol sebagai Sistem *Buccal Mucoadhesive* Tablet Propranolol Hidroklorida (*The Optimization of Hidroxy Propyl Methyl Cellulose and Carbopol Composition as Buccal Mucoadhesive System of Propranolol Hydrochloride Tablet*)

Putri Aprilina Rahmawati

School of Pharmacy, Jember University

Abstract

The purpose of this research was to optimization mucoadhesive buccal tablets of propranolol hydrochloride using bioadhesive polymer Hidroxy Propyl Methyl Cellulose (HPMC) and Carbopol. Buccal mucoadhesive tablet of propranolol hydrochloride were developed to prolong release time and increase its bioavailability. The tablet were prepared by direct compression technique. The tablets were evaluated for hardness, friability, content uniformity, surface pH, swelling index, mucoadhesive strength, and in vitro drug release profile. The effect of HPMC and carbopol on drug release profile and mucoadhesive strength were investigated. Factorial design method was employed to create the optimum composition of HPMC and carbopol and used to determinate the effect of HPMC and carbopol and their interaction on mucoadhesive strength and dissolution efficiency. The optimum formula which obtain several criteria was investigated with overlay plot. The linier regression analysis and model fitting showed that all this formulation followed Higuchi model, which had highest value of correlation coefficient (r). Optimum compotition based on overlay plot for each tablet is 5 mg - 30 mg of carbopol at 100 mg of HPMC and 20 mg - 100 mg of HPMC at 30 mg carbopol.

Keyword: buccal mucoadhesive, propranolol hydrochloride, HPMC, carbopol, factorial design

RINGKASAN

Optimasi Komposisi Hidroksi Propil Metil Selulosa Dan Karbopol sebagai Sistem *Buccal Mucoadhesive* Tablet Propranolol Hidroklorida: Putri Aprilina Rahmawati, 072210101006; 2011; 85 halaman; Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Salah satu bentuk sediaan lepas lambat yang berkembang sekarang ini adalah sistem *mucoadhesive*. Sistem *mucoadhesive* merupakan pengembangan dari sediaan tablet lepas lambat dengan mekanisme perlekatan tablet pada mukosa. Sistem *mucoadhesive* ini dapat meningkatkan bioavailabilitas dari obat karena menghindari metabolisme lintas pertama dan memperpanjang waktu pelepasan obat dengan penggunaan polimer *mucoadhesive* yang mampu mengontrol kecepatan pelepasan obat. Pada penelitian ini, obat model yang digunakan adalah propranolol hidroklorida yang diformulasikan menjadi sediaan dengan sistem *buccal mucoadhesive*. Propranolol hidroklorida merupakan obat anti hipertensi yang bekerja terhadap reseptor β non selektif dengan menghambat respon stimulan adrenergik. Propranolol hidroklorida ini diabsorpsi baik dalam saluran cerna (>90%) tetapi memiliki bioavailabilitas yang rendah sebesar 15%-23% dan waktu paruh eliminasi yang pendek yaitu 3-6 jam serta memiliki berat molekul yang rendah sebesar 295,81 sehingga sesuai diberikan melalui rute *buccal*. Polimer *mucoadhesive* yang digunakan adalah HPMC K4M dan Karbopol 940P. HPMC K4M merupakan golongan polimer hidrofilik dan Karbopol 940P merupakan golongan polimer hidrogel.

Pembuatan tablet *buccal mucoadhesive* propranolol hidroklorida menggunakan metode cetak langsung. Bahan aktif dan bahan tambahan dicampur kemudian diuji karakteristik campuran serbuk dan dicetak dengan menggunakan mesin pencetak tablet *single punch*. Tablet dilakukan pengujian sifat fisik, uji keseragaman kandungan, pengujian kekuatan *buccal mucoadhesive* dan DE_{480} untuk menentukan formula optimum dengan metode desain faktorial.

Berdasarkan hasil pengujian kekuatan *buccal mucoadhesive*, kekuatan *buccal mucoadhesive* dari formula 1 sebesar 4,860 g, formula 2 sebesar 28,860 g, formula 3 sebesar 24,860 g, dan formula 4 sebesar 43,860 g. Nilai DE_{480} yang dihasilkan untuk formula 1 sebesar 66,971%, formula 2 sebesar 64,387%, formula 3 sebesar 61,113%, dan formula 4 sebesar 62,722%. Semua formula menunjukkan kinetika pelepasan model Higuchi yang berarti bahwa mekanisme pelepasan obat yang paling dominan pada setiap formula adalah dengan cara berdifusi melewati matriks.

Penentuan formula optimum tablet propranolol hidroklorida dilakukan dengan menggunakan metode desain faktorial berdasarkan kriteria respon yang telah ditentukan. Kriteria respon untuk kekuatan *buccal mucoadhesive* adalah sebesar 20-40 gram dan kriteria respon DE_{480} adalah sebesar 45%-65%. Berdasarkan analisis penentuan formula optimum dengan menggunakan *software design expert 8.0.6* diperoleh daerah formula optimum tablet propranolol hidroklorida adalah jumlah HPMC K4M sebesar 20-100 mg pada saat jumlah Karbopol 940P sebesar 30 mg dan jumlah Karbopol 940P sebesar 5-30 mg pada saat jumlah HPMC K4M sebesar 100 mg.

PRAKATA

Puji syukur kepada Allah SWT atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini yang berjudul “Optimasi Komposisi Hidroksi Propil Metil Selulosa dan Karbopol sebagai Sistem *Buccal Mucoadhesive* Tablet Propanolol Hidroklorida”. Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat untuk menyelesaikan pendidikan strata satu (S1) pada Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bantuan berbagai pihak, oleh karena itu penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih kepada :

1. Prof. Drs. Bambang Kuswandi, M.Sc., Ph.D selaku Dekan Farmasi atas kesempatan yang diberikan untuk menyelesaikan skripsi ini.
2. Drs. Wiratmo, Apt. selaku Dosen Pembimbing Akademik yang telah membimbing selama menjadi Mahasiswa;
3. Eka Deddy Irawan, S.Si., M.Sc., Apt. selaku dosen pembimbing utama dan Lusia Oktora R. K. S., S.F., M.Sc., Apt. selaku dosen pembimbing anggota yang dengan penuh kesabaran memberikan pengarahan, bimbingan, dan saran dalam penulisan skripsi ini;
4. Yudi Wicaksono, S.Si., Apt., M.Si sebagai dosen penguji I dan Lidya Ameliana, S.si., Apt., M.Farm sebagai dosen penguji II yang banyak memberikan kritik, saran dan masukan yang membangun dalam penulisan skripsi ini;
5. Ibu Itus dan Mbak Titin sebagai teknisi Lab. Farmasetika dan Ibu Wayan sebagai teknisi Lab. Kimia Farmasi atas bantuan dan dukungannya selama penelitian;
6. Ayah dan Bundaku, atas kasih sayang, perhatian serta ketulusan doa yang terus mengalir serta segala pengorbanan selama ini;
7. Adikku tercinta Wildan Andaru dan semua keluarga besar atas doanya dan kasih sayang selama ini;

8. Haries Wahyu Andianto terima kasih atas perhatian, kesabaran, doa dan semangat yang selalu diberikan;
9. Sahabat dan rekan skripsiku, Siti Munawaroh atas dukungan, semangat, kesabaran, dan kebersamaan dalam suka dan duka selama ini;
10. Sahabatku, Vina Yudhyani R.P dan Indra Septian N, atas dukungannya selama ini dan banyak meluangkan waktu untuk berbagi denganku;
11. Rekan seperjuangan Farmasi, Yulia Trisnawati, Dwi Usfatul, Desi Triana, Ratih Kusuma W, Oktaviani P, Lailatul Q atas kebersamaan, bantuan, dan semangat selama ini;
12. Sahabat Kost Kalimantan X/18 Abud, Iim, Mbak Upil, Dayu, Ghea, dan adik-adik kost atas bantuan, kesabaran dan semangat yang selalu dikobarkan dalam menyelesaikan skripsi ini;
13. Teman-teman KKT 110 Kemuningsari Lor Angga, Antok, Rury, Indri, dan Dara atas kenangan yang tak terlupakan, pengertian dan kebersamaannya dalam belajar tentang arti menghargai;
14. Teman-teman seperjuangan di Lab Farmasetika, Pepy, Rani, Anin, Titus, Ratih, Fiona, Nuzul, Dhunik, Ucup, Mas Vincen atas segala dukungan dan kerja samanya selama ini.
15. Teman-teman angkatan 2007 atas kebersamaan dan semangat untuk menyelesaikan skripsi ini;
16. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari sempurna sehingga saran dan kritik dari semua pihak diterima dengan senang hati demi kesempurnaan penulisan skripsi ini. Akhirnya penulis berharap, semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi kita semua. Amin.

Jember, Oktober 2011

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PERSEMBAHAN	ii
HALAMAN MOTTO	iii
HALAMAN PERNYATAAN	iv
HALAMAN PEMBIMBINGAN	v
HALAMAN PENGESAHAN	vi
RINGKASAN	vii
PRAKATA	x
DAFTAR ISI	xii
DAFTAR TABEL	xv
DAFTAR GAMBAR	xvi
DAFTAR LAMPIRAN	xvii
BAB 1. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.4 Manfaat Penelitian	4
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Tinjauan Tablet Lepas Lambat	5
2.2 Tinjauan Sistem <i>Mucoadhesive</i>	6
2.3 Sistem Penghantaran Secara <i>Buccal Mucoadhesive</i>	8
2.4 Polimer Buccal Mucoadhesive	11
2.5 Tinjauan Bahan Penelitian	13
2.5.1 Tinjauan Propranolol HCl	13
2.5.2 Tinjauan Karbopol	15

2.5.3	Tinjauan HPMC.....	16
2.5.4	Tinjauan Kalsium Fosfat Dibasik.....	18
2.5.5	Tinjauan Magnesium Stearat.....	18
2.6	Metode Cetak Langsung	19
2.7	Tinjauan Desain Faktorial	19
BAB 3.	METODOLOGI PENELITIAN	21
3.1	Rancangan Penelitian	21
3.2	Variabel Penelitian	22
3.2.1	Variabel Bebas.....	22
3.2.2	Variabel Terikat.....	22
3.2.3	Variabel Terkendali.....	22
3.3	Tempat dan Waktu Penelitian	22
3.4	Alat dan Bahan Penelitian	22
3.5	Prosedur penelitian	23
3.5.1	Penentuan Formula.....	23
3.5.2	Pembuatan Campuran Serbuk.....	24
3.5.3	Evaluasi Campuran Serbuk.....	25
3.5.4	Pencetakan Tablet Matrik.....	27
3.5.5	Evaluasi Tablet.....	27
3.5.6	Analisis Data.....	32
BAB 4.	HASIL DAN PEMBAHASAN	34
4.1	Hasil Pembuatan Campuran Serbuk	35
4.2	Hasil Penentuan Kecepatan Alir dan Sudut Diam	35
4.3	Hasil Penentuan Kadar Propranolol HCl dalam Campuran Serbuk	36
4.3.1	Hasil penentuan panjang gelombang Propranolol HCl....	36
4.3.2	Hasil pembuatan kurva larutan baku Propranolol HCl...	37
4.3.3	Hasil penentuan kadar Propranolol HCl camp.serbuk.....	38

4.4 Pencetakan Tablet	39
4.5 Hasil Evaluasi Sifat Fisik Tablet	39
4.6 Hasil Pengujian Keseragaman Kandungan Tablet	40
4.7 Hasil Pengujian <i>Buccal Mucoadhesive</i>	42
4.8 Hasil Pengujian pH permukaan	44
4.9 Hasil Pengujian <i>Swelling</i>	45
4.10 Hasil Pengujian Pelepasan Propranolol HCl	46
4.10.1 Hasil penentuan panjang gelombang Propranolol HCl dalam dapar fosfat pH 6,8	46
4.10.2 Hasil pembuatan kurva baku Propranolol HCl dalam dapar fosfat pH 6,8	47
4.10.3 Hasil uji pelepasan Propranolol HCl dari tablet	48
4.11 Hasil Perhitungan Efisiensi Disolusi t480 Menit	50
4.12 Hasil Analisis Kinetika Pelepasan Propranolol HCl	51
4.13 Hasil Analisis Desain Faktorial Dan Penentuan Area Optimum	54
BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN	61
5.1 Kesimpulan	61
5.2 Saran	61
DAFTAR PUSTAKA	62
LAMPIRAN	67

DAFTAR TABEL

	Halaman
3.1 Susunan level faktor berdasarkan desain faktorial	23
3.2 Set satandar percobaan	24
3.3 Susunan formula tablet lepas lambat propanolol hidroklorida	24
3.4 Hubungan Sudut Diam dan Sifat Alir Campuran Serbuk	25
4.1 Penimbangan bahan untuk campuran serbuk F1, F2, F3, dan F4	36
4.2 Hasil pengujian keseragaman kandungan propanolol HCl dalam campuran serbuk	38
4.3 Hasil uji kekerasan dan kerapuhan tablet	40
4.4 Hasil uji keseragam kandungan tablet	41
4.5 Hasil pengujian <i>buccal mucoadhesive</i>	42
4.6 Hasil pengujian pH permukaan	44
4.7 Hasi pengujian <i>Swelling</i>	46
4.8 Persentase pelepasan masing-masing formula	49
4.9 Data DE480	50
4.10 Hasil analisis kinetika pelepasan propanolol HCl dari tablet F1, F2, F3, dan F4	53
4.11 Hasil respon yang digunakan dalam desain faktorial	54
4.12 Nilai efek faktor Karbopol 940P, HPMC K4M dan interaksi	54

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
2.1 Mekanisme perlekatan sistem <i>mucoadhesive</i>	6
2.2 Struktur mukosa <i>buccal</i>	9
2.3 Struktur Propanolol Hidroklorida	14
2.4 Struktur Karbopol	15
2.5 Struktur HPMC	17
3.1 Skema langkah kerja penelitian	21
4.1 Spektra serapan propanolol HCl dalam pelarut metanol	37
4.2 Kurva baku propanolol HCl dalam pelarut metanol	38
4.3 Spektra serapan propanolol HCl dalam pelarut dapar fosfat pH 6,8	47
4.4 Kurva baku propanolol HCl dalam pelarut dapar fosfat pH 6,8	48
4.5 Profil pelepasan propanolol HCl dari tablet F1, F2, F3, dan F4	50
4.6 Kurva kinetika orde nol tablet F1, F2, F3, dan F4	51
4.7 Kurva kinetika orde satu tablet F1, F2, F3, dan F4	52
4.8 Kurva kinetika model Higuchi tablet F1, F2, F3, dan F4	52
4.9 <i>Contour plot</i> dari respon <i>buccal mucoadhesive</i>	56
4.10 <i>3D surface</i> dari respon <i>buccal mucoadhesive</i>	56
4.11 <i>Contour plot</i> dari respon DE_{480}	58
4.12 <i>3D surface</i> dari respon DE_{480}	58
4.13 Overlay plot	59

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
A. <i>Certificate of analysis</i>	65
B. Hasil evaluasi campuran serbuk dan mutu sifat fisik tablet.....	66
B.1 Hasil pengukuran serapan Propranolol HCl dalam metanol	66
B.2 Tabulasi hasil uji keseragaman campuran serbuk	66
B.3 Contoh perhitungan penetapan kadar Propranolol HCl dalam campuran serbuk	67
B.4 Tabulasi hasil uji keseragaman kandungan tablet	68
B.5 Tabulasi hasil uji kekerasan	69
B.6 Tabulasi hasil uji kerapuhan.....	70
B.7 Tabulasi hasil uji pH permukaan.....	70
B.8 Tabulasi hasil uji <i>swelling</i>	70
C. Tabulasi hasil uji <i>buccal mucoadhesive</i>	71
D. Hasil pengujian serapan Propranolol HCl	71
D.1 Hasil pengukuran serapan Propranolol HCl dalam dapar fosfat pH 6,8	71
D.2 Tabulasi hasil serapan Propranolol HCl	71
D.3 Tabulasi hasil persen pelepasan tiap-tiap formula	73
D.4 Contoh perhitungan persen pelepasan dan DE ₄₈₀	74
E. Hasil pengujian dengan software <i>design expert 8.0.6</i>	77
E.1 Hasil analisis uji kekuatan <i>buccal mucoadhesive</i>	77
E.2 Hasil analisis DE ₄₈₀	79
E.3 Hasil flag optimasi menurut <i>overlay plot</i>	81
F. Dokumentasi penelitian	81