



**OPTIMASI KOMPOSISI HIDROKSI PROPIL METIL SELULOSA DAN
KITOSAN SEBAGAI SISTEM *BUCCAL MUCOADHESIVE*
TABLET KAPTOPRIL**

SKRIPSI

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

Oleh:

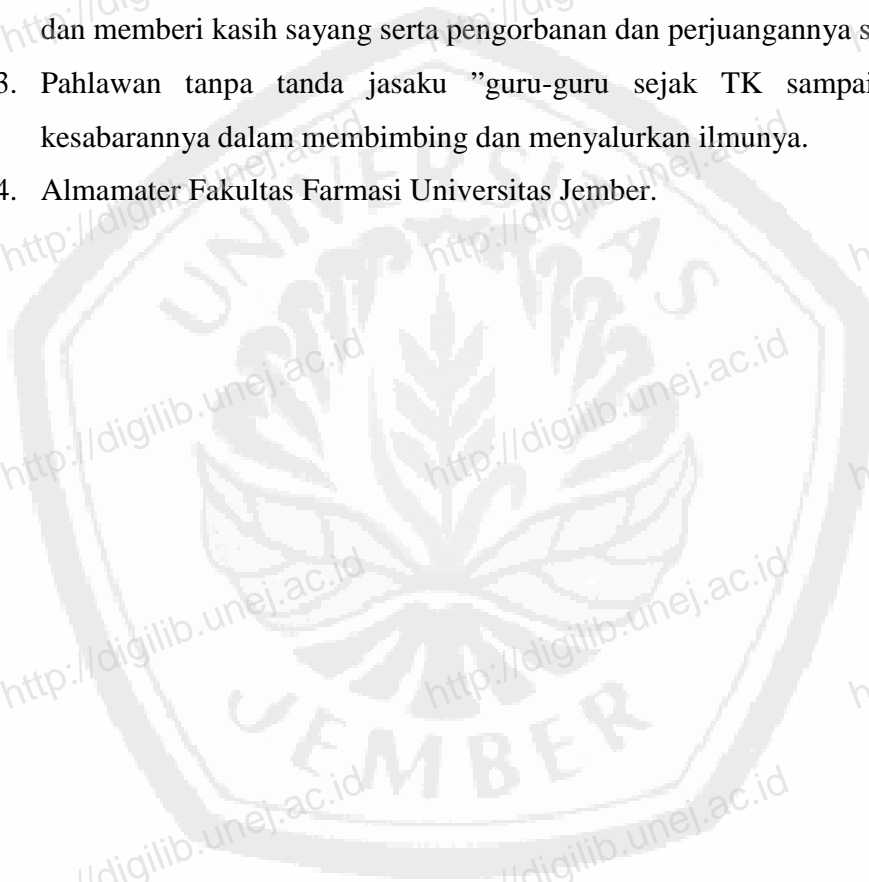
**Ananda Sagitaria
NIM 062210101010**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER
2010**

PERSEMBAHAN

Skripsi ini saya persembahkan untuk:

1. Tuhan Yesus, yang menjadi Penerang dalam setiap langkah hidupku.
2. Ibunda Rarasati dan Ayahanda Adhy Kantoro tercinta, yang telah mendoakan dan memberi kasih sayang serta pengorbanan dan perjuangannya selama ini.
3. Pahlawan tanpa tanda jasaku "guru-guru sejak TK sampai PT" atas kesabarannya dalam membimbing dan menyalurkan ilmunya.
4. Almamater Fakultas Farmasi Universitas Jember.



MOTTO

Dan segala sesuatu yang kamu lakukan dengan perkataan atau perbuatan, lakukanlah semuanya itu dalam nama Tuhan Yesus, sambil mengucap syukur oleh Dia kepada Allah, Bapa kita.

(Kolose 3:17)

Orang yang bersemangat dapat menanggung penderitaannya.

(Amsal 18:14a)

Ia membuat segala sesuatu indah pada waktunya.

(Pengkhotbah 3:11a)

PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Ananda Sagitaria

NIM : 062210101010

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa skripsi yang berjudul : *Optimasi Komposisi Hidroksi Propil Metil Selulosa dan Kitosan sebagai Sistem Buccal Mucoadhesive Tablet Kaptopril* 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, 28 Oktober 2010

Yang menyatakan,

Ananda Sagitaria

NIM : 062210101010

SKRIPSI

**OPTIMASI KOMPOSISI HIDROKSI PROPIL METIL
SELULOSA DAN KITOSAN SEBAGAI SISTEM *BUCCAL*
MUCOADHESIVE TABLET KAPTOPRIL**

Oleh

Ananda Sagitaria

NIM 062210101010

Pembimbing :

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

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

PENGESAHAN

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

hari : Kamis
tanggal : 28 Oktober 2010
tempat : Fakultas Farmasi

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

Drs. Wiratmo, Apt.
NIP. 195910271998021001

Mengesahkan

Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember

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

Optimasi Komposisi Hidroksi Propil Metil Selulosa dan Kitosan sebagai Sistem Buccal Mucoadhesive Tablet Kaptopril (*The Optimization of Hidroxy Propyl Methyl Cellulose and Chitosan Composition as Buccal Mucoadhesive System of Captopril Tablet*)

Ananda Sagitaria

School of Pharmacy, Jember University

Abstract

The aim of this research was prepared a captopril buccal mucoadhesive drug delivery system. Buccal mucoadhesive tablet of captopril were developed to prolong release time and increase its bioavailability. The tablet were prepared by direct compression technique, using polimer HPMC and chitosan as buccal mucoadhesive system. The effect of HPMC and chitosan on drug release profile and mucoadhesive properties were investigated. Factorial design method was employed to create the optimum composition of HPMC and chitosan and used to determinate the effect of HPMC and chitosan and their interaction on mucoadhesive and dissolution efficiency. The optimum formula which obtain several criteria was investigated with overlay plot. The linier regression analisys and model fitting showed that all this formulation followed Higuchi model, which had highest value of correlation coefficient (r). Optimum compositon based on overlay plot for each tablet is 302,6 mg - 330 mg of chitosan at 90 mg of HPMC and 77,65 mg - 90 mg of HPMC at 330 mg chitosan.

Keyword: buccal mucoadhesive system, captopril, HPMC, chitosan, factorial design

RINGKASAN

Optimasi Komposisi Hidroksi Propil Metil Selulosa Dan Kitosan sebagai Sistem *Buccal Mucoadhesive Tablet Kaptopril*: Ananda Sagitaria, 062210101010; 2010; 76 halaman; Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Salah satu bentuk sediaan lepas lambat yang sedang dikembangkan sekarang ini adalah sistem *mucoadhesive*. Sistem *mucoadhesive* merupakan suatu sistem yang menyebabkan tablet dapat terikat pada permukaan sel epitel mukosa atau *mucin* dan memperpanjang waktu pelepasan obat dengan peningkatan durasi kontak antara sediaan dan membran biologis. Pada penelitian ini, model obat yang digunakan sebagai sistem *buccal mucoadhesive* adalah kaptopril. Kaptopril merupakan salah satu inhibitor *Angiotensin Converting Enzyme* (ACE) yang memiliki karakteristik waktu paruh singkat, mudah larut dalam air dan mudah teroksidasi pada pH usus. Polimer *mucoadhesive* yang digunakan adalah HPMC K100M dan kitosan. HPMC termasuk dalam golongan polimer hidrofilik dan kitosan termasuk dalam golongan hidrogel.

Pembuatan tablet *buccal mucoadhesive* kaptopril menggunakan metode cetak langsung. Semua bahan aktif dan bahan tambahan lainnya dicampur kemudian diuji karakteristik campuran serbuknya dan dicetak dengan menggunakan mesin pencetak tablet *single punch*. Tablet yang dihasilkan diuji sifat fisiknya, kemudian dilanjutkan dengan pengujian kekuatan *buccal mucoadhesive* dan DE_{480} untuk menentukan formula optimumnya dengan metode desain faktorial.

Berdasarkan hasil pengujian kekuatan *buccal mucoadhesive* semua formula diperoleh kekuatan *buccal mucoadhesive* untuk formula I, II, III, dan IV masing-masing sebesar 8,349; 14,69; 10,69 dan 23,09. Pengukuran DE_{480} menunjukkan nilai DE_{480} untuk formula I, II, III dan IV masing-masing sebesar 72,488 %, 70,078 %, 70,989 % dan 65,566 %. 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 kaptopril dilakukan dengan menggunakan metode desain faktorial berdasarkan kriteria respon yang telah ditentukan. Kriteria respon untuk kekuatan *buccal mucoadhesive* adalah sebesar 21-25 gram, dan kriteria respon DE_{480} adalah sebesar 45%-67,5%. Berdasar analisis penentuan formula optimum dengan menggunakan *software design expert 8.0.4* diperoleh daerah formula optimum tablet kaptopril adalah jumlah kitosan sebesar 302,6 mg hingga 330 mg pada saat jumlah HPMC K100M sebesar 90 mg. Jumlah HPMC K100M yang memenuhi kriteria respon optimum adalah 77,65 mg hingga 90 mg pada saat kitosan sebesar 330 mg.

PRAKATA

Puji syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini yang berjudul “Optimasi Komposisi Hidroksi Propil Metil Selulosa dan Kitosan sebagai Sistem *Buccal Mucoadhesive* Tablet Kaptopril”. 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; Nia Kristiningrum, S.Farm., Apt. selaku Dosen Pembimbing Akademik yang telah membimbing selama menjadi Mahasiswa;
2. 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;
3. Yudi Wicaksono, S.Si., Apt., M.Si sebagai dosen penguji I dan Drs. Wiratmo, Apt sebagai dosen penguji II yang banyak memberikan kritik, saran dan masukan yang membangun dalam penulisan skripsi ini;
4. Bu Itus sebagai teknisi Lab. Farmasetika dan Mbak Wayan sebagai teknisi Lab. Kimia Farmasi terima kasih atas bantuan dan dukungannya;
5. Ibu dan Bapakku, atas kasih sayang, perhatian serta ketulusan doa yang terus mengalir serta segala pengorbanan selama ini;
6. Sahabat-sahabatku, Yulia Cahyaningtyas, Herawati Puspita Dewi, Bayu Martinus Nugroho, Dodi Deka Mareta, Endria Sinta Mustika Dewi, Rugayah, Karina Dewi Susanti, Yulistiana Dwi Rahmawati dan Ariani Liufetto, terima kasih karena telah meluangkan waktu untuk berbagi denganku;

7. Kost Koencoep Melatie (Mbak Wulan, Mbak DM Dina dan Lely) atas bantuan, kesabaran dan semangat yang selalu dikobarkan dalam menyelesaikan skripsi ini;
8. Ishak Rezky Kurniawan, terima kasih atas perhatian, kesabaran, doa dan semangat yang selalu diberikan, menjadi penguat saat aku lemah;
9. Teman-teman KKT Sumberjambe, Ervan, Mas Miko, Ratih, Arik, Rara, Mbak Ita, Danu, Fauzan dan Dyah atas kenangan yang tak terlupakan, pengertian dan kebersamaannya dalam belajar tentang arti menghargai;
10. Teman-teman seperjuangan di Bagian Farmasetika, Iwan, Cen, Mbak Lid, Ruth, Umu, Khilwa, Ninin dan Rahmadiyah; Teman-teman angkatan 2006 atas kebersamaan dan semangat untuk menyelesaikan skripsi ini;
11. 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, 28 Oktober 2010

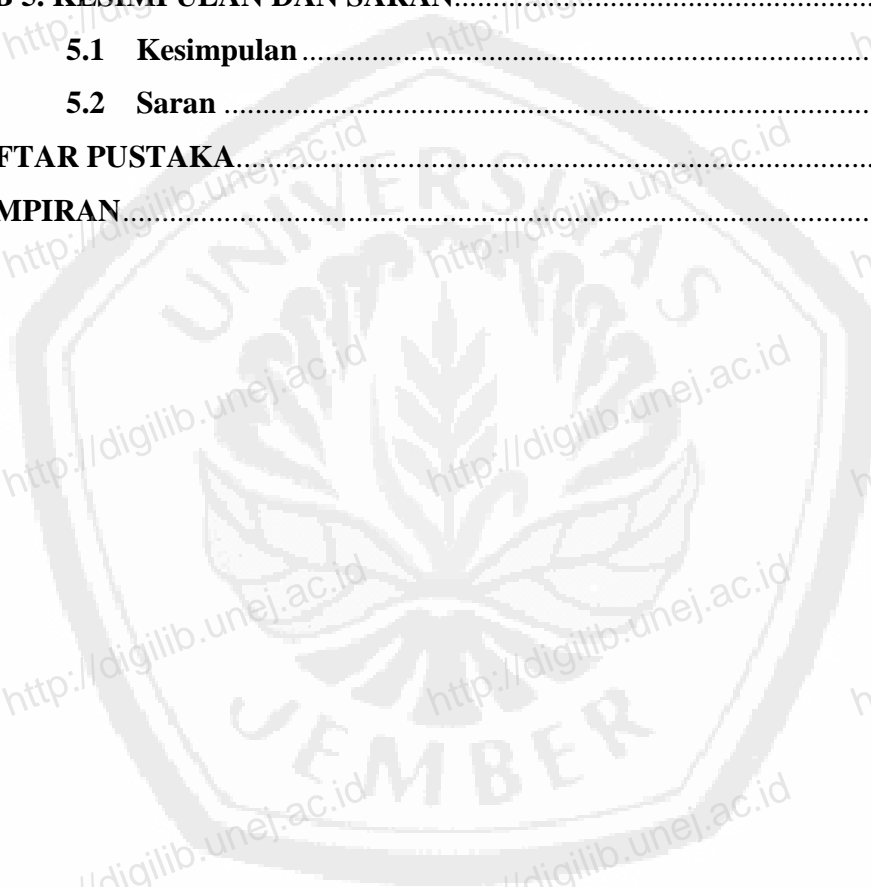
Penulis

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	2
1.3 Manfaat Penelitian	3
1.4 Manfaat Penelitian	3
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	4
2.1 Tinjauan Sediaan Lepas Lambat	4
2.2 Tinjauan Sistem <i>Buccal Mucoadhesive</i>	6
2.3 Tinjauan Bahan Penelitian	9
2.3.1 Tinjauan Kaptopril	9
2.3.2 Tinjauan HPMC	11
2.3.3 Tinjauan Kitosan	12
2.4 Tinjauan Desain Faktorial	14

BAB 3. METODOLOGI PENELITIAN.....	16
3.1 Rancangan penelitian.....	16
3.2 Alat dan Bahan Penelitian.....	17
3.2.1 Bahan.....	17
3.2.2 Alat.....	17
3.3 Lokasi dan waktu penelitian.....	17
3.4 Prosedur penelitian.....	17
3.4.1 Pembuatan campuran serbuk.....	18
3.4.2 Evaluasi campuran serbuk.....	20
3.4.3 Pencetakan tablet.....	21
3.4.4 Evaluasi tablet.....	22
3.4.5 Analisis data.....	26
BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN.....	29
4.1 Hasil Pembuatan Campuran Serbuk.....	29
4.2 Hasil Penentuan Kecepatan Alir dan Sudut Diam.....	29
4.3 Hasil Penentuan Kadar Kaptopril dalam Campuran Serbuk.....	30
4.3.1 Hasil penentuan panjang gelombang kaptopril.....	30
4.3.2 Hasil pembuatan kurva larutan baku kaptopril.....	31
4.3.3 Hasil penentuan kadar kaptopril dalam campuran serbuk.....	32
4.4 Pencetakan Tablet.....	33
4.5 Hasil Evaluasi Sifat Fisik Tablet.....	33
4.6 Hasil Pengujian <i>Buccal Mucoadhesive</i>.....	34
4.7 Hasil Pengujian Pelepasan Kaptopril dari Tablet.....	36
4.7.1 Hasil penentuan panjang kaptopril dalam dapar fosfat pH 6,8.....	36
4.7.2 Hasil pembuatan kurva baku kaptopril dalam dapar fosfat pH 6,8.....	36

4.7.3 Hasil uji pelepasan kaptopril dari tablet.....	37
4.8 Hasil Perhitungan Efisiensi Disolusi t480 Menit.....	39
4.9 Hasil Analisis Kinetika Pelepasan Kaptopril Dari Tablet	39
4.10 Hasil Analisis Desain Faktorial Dan Penentuan Area Optimum.....	42
BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN.....	49
5.1 Kesimpulan.....	49
5.2 Saran.....	49
DAFTAR PUSTAKA.....	50
LAMPIRAN.....	56



DAFTAR TABEL

	Halaman
3.1 Susunan aras faktor berdasarkan desain faktorial.....	18
3.2 Set standar percobaan.....	19
3.3 Susunan formula tablet lepas lambat	19
3.4 Hubungan sudut diam dan sifat alir campuran serbuk.....	20
4.1 Penimbangan bahan untuk campuran serbuk F1, F2, F3 dan F4.....	30
4.2 Hasil perhitungan kadar kaptopril dalam campuran serbuk	32
4.3 Hasil uji keseragaman kandungan masing-masing formula.....	33
4.4 Hasil uji kekerasan dan kerapuhan tablet.....	33
4.5 Hasil pengujian <i>buccal mucoadhesive</i>	35
4.6 Prosentase pelepasan masing-masing formula	38
4.7 Data DE ₄₈₀	39
4.8 Hasil analisis kinetika pelepasan kaptopril dari tablet F1, F2, F3 dan F4.....	40
4.9 Hasil respon yang digunakan dalam desain faktorial.....	43
4.10 Nilai efek faktor HPMC K100M dan kitosan dan interaksi keduanya ..	43

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
2.1 Profil kadar obat dalam darah terhadap waktu setelah pelepasan obat dari sediaan konvensional, sediaan lepas lambat dan sediaan yang pelepasannya mengikuti persamaan order nol	5
2.2 Proses interpenetrasi belitan –belitan antara polimer bioadhesi.....	7
2.3 Struktur fisiologis lapisan bukal.....	8
2.4 Struktur kaptopril.....	9
2.5 Struktur HPMC.....	11
2.6 Struktur kitosan.....	12
2.7 a) Struktur kitosan; b) Interaksi antara kitosan dengan lapisan mukosa	13
3.1 Skema langkah kerja penelitian.....	16
4.1 Kurva serapan <i>uv</i> kaptopril.....	31
4.2 Kurva baku kaptopril dalam aquades	32
4.3 Gambar serapan kaptopril dalam media dapar fosfat pH 6,8	36
4.4 Kurva baku kaptopril dalam media dapar fosfat pH 6,8.....	37
4.5 Profil pelepasan kaptopril dari tablet F1, F2, F3 dan F4 dalam media dapar klorida pH 1,2.....	38
4.6 Gambar kinetika pelepasan orde nol.....	41
4.7 Gambar kinetika pelepasan orde satu	41
4.8 Gambar kinetika pelepasan model Higuchi	42
4.9 <i>Contour plot</i> dari respon <i>buccal mucoadhesive</i>	44
4.10 <i>3D surface</i> dari respon <i>buccal mucoadhesive</i>	45
4.11 <i>Contour plot</i> dari respon DE480	47
4.12 <i>3D surface</i> dari respon DE480	47
4.13 <i>overlay plot</i>	48

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
A. <i>Certificate of analysis</i>	56
B. Hasil evaluasi campuran serbuk dan mutu sifat fisik tablet.....	58
B.1 Hasil pengukuran serapan kaptopril dalam aquades	58
B.2 Tabulasi hasil uji keseragaman campuran serbuk	58
B.3 Contoh perhitungan penetapan kadar kaptopril dalam campuran serbuk	59
B.4 Tabulasi hasil uji keseragaman kandungan tablet	60
B.5 Tabulasi hasil uji kekerasan	61
B.6 Tabulasi hasil uji kerapuhan.....	62
C. Tabulasi hasil uji <i>buccal mucoadhesive</i>	62
D. Hasil pengujian serapan larutan kaptopril.....	62
D.1 Hasil pengukuran serapan larutan kaptopril dalam dapar fosfat pH 6,8	62
D.2 Tabulasi hasil serapan kaptopril.....	63
D.3 Tabulasi hasil persen pelepasan tiap-tiap formula	64
D.4 Contoh perhitungan persen pelepasan dan DE ₄₈₀	67
E. Hasil pengujian dengan software <i>design expert 8.0.4</i>	70
E.1 Hasil analisis uji kekuatan <i>buccal mucoadhesive</i>	70
E.2 Hasil analisis DE ₄₈₀	72
E.3 Hasil flag optimasi menurut <i>overlay plot</i>	74
F. Dokumentasi penelitian	74