

**FORMULASI TABLET MUKOADHESIF PROPRANOLOL HCI DENGAN
KOMBINASI MATRIKS KARBOPOL DAN KITOSAN**

SKRIPSI

Untuk Memenuhi Sebagian Persyaratan Mencapai Derajat S-1



Diajukan oleh:

**Heru Desma Alfaruq
16102911A**

Kepada
**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2014**

**FORMULASI TABLET MUKOADHESIF PROPRANOLOL HCI DENGAN
KOMBINASI MATRIKS KARBOPOL DAN KITOSAN**

SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai

Derajat sarjana farmasi (S. Farm)

Program Studi Ilmu Farmasi pada Fakultas Farmasi

Universitas Setia Budi

Oleh:

**Heru Desma Alfaruq
16102911A**

Kepada
**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2014**

PENGESAHAN SKRIPSI

Dengan Judul :

**FORMULASI TABLET MUKOADHESIF PROPRANOLOL HCl DENGAN
KOMBINASI MATRIKS KARBOPOL DAN KITOSAN**

Oleh:

**Heru Desma A
16102911A**

Dipertahankan dihadapan panitia penguji skripsi
Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi
Pada tanggal : 22 Agustus 2014

Mengetahui,
Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi



Dekan

Prof. Dr. P. A. Oetari, SU., MM., M.Sc., Apt.

Pembimbing Utama

Dr. T. N. Saifullah S, M.Si., Apt

Pembimbing Pendamping

Ilham Kuncahyo, M.Sc., Apt

Penguji :

1. Siti Aisiyah, M.Sc., Apt.
2. Drs. Mardiyono, M.Si.
3. Ilham Kuncahyo, M.Sc., Apt.
4. Dr. T.N. Saifullah S, M.Si., Apt.

1.
2.
3.
4.

PERNYATAAN

Saya menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar sarjana disuatu Perguruan Tinggi manapun, dan sepanjang pengetahuan saya tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila skripsi ini merupakan jiplakan dari penelitian/karya ilmiah orang lain, maka saya siap menerima sanksi, baik secara akademis maupun hukum.

Surakarta, Agustus 2014

(Heru Desma Alfaruq)

KATA PENGANTAR

Alhamdulillah segala puji atas nikmat iman, Islam, kesempatan serta kekuatan yang telah diberikan Allah SWT sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “FORMULASI TABLET MUKOADHESIF PROPRANOLOL HCI DENGAN KOMBINASI MATRIKS KARBOPOL DAN KITOSAN” sebagai salah satu syarat untuk memperoleh derajat sarjana di Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta. Shalawat beriringi salam untuk tuntunan dan suri tauladan Nabi Muhammad SAW beserta keluarga dan sahabat beliau yang senantiasa menjunjung tinggi nilai-nilai Islam yang sampai saat ini dapat diteladani oleh seluruh manusia dipenjuru dunia.

Penyusunan dan penulisan skripsi ini tidak terlepas dari bantuan, bimbingan serta dukungan dari berbagai pihak. Oleh karena itu dalam kesempatan ini dengan bangga penulis menyampaikan terimakasih kepada yang terhormat:

1. Winarso, SH., M.Pd., selaku rektor Universitas Setia Budi.
2. Prof. Dr. R. A. Oetari, SU., MM., M.sc., Apt. Selaku dekan Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi, yang telah memberikan kesempatan dan fasilitas kepada penulis dalam pelaksanaan dari penulis skripsi ini.
3. Bapak Dr. T.N.Saifullah.S, M.si., Apt. Selaku pembimbing utama yang senantiasa memberikan bimbingan, pengarahan, petunjuk, motivasi dan nasihat dalam proses pembuatan skripsi ini dengan tegas dan bijaksana.
4. Bapak Ilham Kuncahyo, M.sc., Apt. Selaku pembimbing pendamping yang senantiasa membimbing, mengarahkan dan memberikan motivasi dalam proses pembuatan skripsi.
5. Segenap dosen, asisten dan staf Laboratorium Universitas Setia Budi yang telah memberikan petunjuk selama praktek skripsi.

6. Kedua orang tuaku yang selalu memberikan dukungan, motivasi, dan semangat yang luar biasa sehingga penulis bisa menyelesaikan karya ini. Terimakasih atas doa dan semua supprot yang diberikan.
7. Kakak dan adikku tersayang Eko N.S, Herni Isna M, Manisfu S, terimakasih untuk segala dukungan dan semangat yang ditularkan.
8. Teman-teman terdekat satu tim yang tetap semangat dalam segala cobaan dan saling memberikan motivasi penulis dalam penyusunan skripsi ini.
9. Seseorang yang senantiasa menemani dan menularkan semangatnya, terimakasih atas doa dan dukungan yang diberikan.
10. Teman-teman FS-TOA 2013, FKK 1-3, Transfer 2011, terimakasih atas kekompakan selama masa studi menuju gelar farmasis.
11. Semua pihak yang tidak disebutkan satu persatu yang selalu memberikan masukan dan memberikan supprot selama menyelesaikan skripsi.

Dengan segala keterbatasan dan kekurangan, penulis yakin bahwa karya ini jauh dari kata sempurna, oleh karena itu penulis sangat mengharapkan kritik dan saran yang membangun untuk penulis, mudah-mudahan dapat bermanfaat khususnya bagi penulis, umunya bagi kita semua.

Surakarta, 26 Agustus 2014

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
PENGESAHAN SKRIPSI	i
PERNYATAAN	ii
DAFTAR ISI	i
DAFTAR GAMBAR	iv
DAFTAR TABEL	v
Daftar lampiran.....	x
INTISARI.....	xi
ABSTRACT	xii
BAB I.....	1
PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	3
C. Tujuan Penelitian	3
D. Kegunaan Penelitian.....	3
BAB II.....	4
TINJAUAN PUSTAKA.....	4
A. <i>Gastroretentive Drug Delivery Systems</i>	4
1. <i>Floating Drug Delivery Systems</i>	4
2. <i>Bio/Mucoadhesive systems</i>	6
3. <i>Swelling Systems</i>	6
4. <i>High-Density systems</i>	7
B. Sistem Mukoadhesif	7
1. Mukosa.....	8
2. Polimer Mukoadhesif.....	9
C. Mekanisme Mukoadhesif	10
1. Teori Elektronik.....	10
2. Teori adsorpsi.....	11
3. Teori pembasahan.....	11
4. Teori Difusi	12

5. Teori Fraktur	13
6. Teori Mekanik	14
D. Pelepasan Obat dari Matriks	14
E. Kontrol Kualitas Tablet Mukoadhesif	16
1. Pemeriksaan fisik granul	16
2. Pemeriksaan kualitas tablet	17
2. Tipe Dayung	21
3. Uji Daya lekat	21
4. Uji daya mengembang (<i>Swelling index</i>)	22
F. Pemerian Bahan	22
1. Propranolol HCl	22
2. Kitosan	23
3. Karbopol	24
4. Magnesium stearat	25
5. Avicel PH 101	25
6. HPMC	26
G. Landasan Teori	26
H. Hipotesa	28
BAB III	29
METODE PENELITIAN	29
A. Populasi dan Sampel	29
1. Populasi	29
2. Sampel	29
B. Variabel Penelitian	29
1. Identifikasi variabel peneltitian	29
2. Klasifikasi variabel utama	29
3. Definisi operasional variabel utama	30
C. Alat dan Bahan	31
1. Alat	31
2. Bahan	31
D. Jalannya Penelitian	32
1. Formula tablet	32
2. Pembuatan tablet	32

3. Uji mutu fisik granul.....	33
4. Pengempaan tablet	33
5. Uji sifat fisik tablet	33
6. Uji disolusi tablet.....	36
7. Uji daya lekat mukoadhesif.....	37
8. Uji daya mengembang (<i>Swelling index</i>)	37
E. Analisis Hasil	38
F. Skema Jalannya Penelitian	39
BAB IV	40
HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN.....	40
A. Hasil Pemeriksaan Sifat Fisik Granul	40
1. Waktu alir	40
2. Kandungan lembab	41
B. Hasil Pemeriksaan Sifat Fisik Tablet	42
1. Keseragaman Bobot.....	42
2. Kekerasan tablet	43
3. Kerapuhan tablet.....	44
4. Penetapan kadar	45
5. Uji disolusi	47
6. Analisa kinetika pelepasan propranolol HCl.....	49
7. Uji mukoadhesif	53
BAB V.....	56
KESIMPULAN DAN SARAN	56
A. Kesimpulan.....	56
B. Saran.....	56
DAFTAR PUSTAKA	57

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
1. Teori mekanisme pembasahan.....	11
2. Teori mekanisme difusi	12
3. Teori fraktur.....	13
4. Rumus struktur propranolol HCl	22
5. Rumus struktur kitosan	23
6. Karbopol.....	24
7. Lambda maksimal propranolol HCl dalam metanol.....	45
8. Panjang gelombang maksimum propranolol HCl dalam media disolusi	47
9. Kurva propraolol HCl terdisolusi (%) versus waktu dalam medium HCl pH 1,2 ..	49
10. Kurva propraolol HCl terdisolusi (%) versus waktu dalam medium HCl pH 1,2.....	50
11. Kurva propraolol HCl log (%) terdisolusi versus waktu dalam medium HCl pH1,2.....	50
12. Kurva propraolol HCl (%) terdisolusi versus fungsi akar waktu dalam medium HCl pH 1,2	51
13. Kurva propraolol HCl log (%) terdisolusi versus log waktu dalam medium HCl pH 1,2	51

DAFTAR TABEL

1. Formula tablet mukoadhesif propranolol HCl.....	32
2. Perhitungan keseragaman bobot tablet.....	34
3. Hasil pemeriksaan sifat fisik granul.....	40
4. Hasil uji sifat fisik tablet	42
5. Hasil perhitungan penyimpangan bobot tablet	43
6. Kurva baku propranolol HCl dalam metanol.	46
7. kurva baku propranolol HCl dalam medium disolusi.	47
8. Analisis model pelepasan orde satu, orde nol, higuchi, dan korsmeyer-peppas	49
9. Hasil uji <i>swelling index</i> dan daya lekat tablet.....	53

Daftar lampiran

	Halaman
1. Sertifikat analisis Propranolol HCl	61
2. Data uji waktu alir granul	62
3. Hasil spss uji waktu alir	63
4. Data Kandungan lembab	65
5. Hasil SPSS kandungan lembab	66
6. Data uji keseragaman bobot.....	68
7. Data uji kekerasan tablet	69
8. Hasil SPSS uji kekerasan tablet	70
9. Data uji kerapuhan tablet.....	72
10. Hasil SPSS uji kerapuhan tablet.....	73
11. Penentuan panjang gelombang ($\lambda_{\max}$) dan <i>operating time</i> propranolol HCl .	75
12. penentuan kurva baku	77
13. Data hasil penetapan kadar	80
14. Perhitungan kadar terdisolusi tablet mukoadhesif Propranolol HCl.....	82
15. Analisa kinetika pelepasan tablet mukoadhesif propranolol HCl.....	93
16. Hasil SPSS uji disolusi	96
17. Data uji <i>swelling index</i>	98
18. Hasil analisa SPSS <i>swelling index</i>	99
19. Data uji daya lekat tablet.	101
20. Hasil analisa SPSS daya lekat tablet	102

INTISARI

ALFARUQ, H.D., 2014, FORMULASI TABLET MUKOADHESIF PROPRANOLOL HCl DENGAN KOMBINASI MATRIKS KARBOPOL DAN KITOSAN, SKRIPSI, FAKULTAS FARMASI, UNIVERSITAS SETIA BUDI, SURAKARTA.

Propranolol HCl merupakan antihipertensi yang bekerja terhadap reseptor beta-non selektif, memiliki waktu paruh 3-6 jam serta diabsorpsi 90% dalam gastrointestinal. Propranolol HCl dapat dimodifikasi menjadi sediaan lepas lambat dengan sistem mukoadhesif. Penelitian ini bertujuan mengetahui karbopol dan kitosan dapat memberikan pengaruh terhadap profil disolusi dan sifat fisik tablet yang baik

Penelitian ini dilakukan terhadap lima formula dengan perbandingan matriks karbopol dan kitosan yang berbeda yaitu F 1 (100% : 0%), F 2 (75% : 25%), F 3 (50% : 50%), F 4 (25% : 75%) dan F 5 (0% : 100%). Tiap tablet mempunyai bobot 250 mg dan mengandung propranolol HCl 80 mg. Semua formula dilakukan beberapa pengujian yaitu waktu alir, kelembapan, daya serap, keseragaman bobot, kekerasan, kerapuhan, swelling index, daya lekat dan uji disolusi. Data dianalisa dengan uji statistik menggunakan ANOVA satu jalan.

Hasil penelitian menunjukkan adanya pengaruh matriks terhadap sifat fisik dan profil disolusi tablet mukoadhesif propranolol HCl. Peningkatan proporsi kitosan dapat meningkatkan kekerasan dan mengurangi kerapuhan serta menurunkan kecepatan disolusi. Formula 5 dengan proporsi karbopol dan kitosan (0% : 100%) merupakan formula yang memiliki sifat fisik yang paling baik

Kata kunci : Propranolol HCl, Karbopol, Kitosan, Mukoadhesif.

ABSTRACT

ALFARUQ, H.D., 2014, FORMULATION OF MUCOADHESIVE TABLETS USING CARBOPOL AND CHITOSAN AS MATRIX, THESIS, FACULTY OF PHARMACY, SETIA BUDI UNIVERSITY, SURAKARTA

Propranolol HCl is an antihypertensive that works on non-selective beta blocker receptor and have a half live of 3-6 hours and 90% absorbed in the gastrointestinal so that it can be modified into slow release preparation with mucoadhesive systems. This study aimed to know that carbopol and chitosan can give effect to the dissolution profile and physical properties of a good tablet.

This study was conducted on five formulas with carbopol and chitosan matrix comparison of diferent, ie F1 (100%;0%); F2 (75%;25%); F3 (50%;50%); F4(25%;75%); and F5 (0%;100%). Each tablet had a weight of 250 mg and contained propranolol HCl 80 mg. All formulas done by some testing of the flow time humidity, visibility, uniformity of weight, hardness, friability, swelling index, adhesion and dissolution test, the data were analized by statistical tests using one way anova.

The results showed the influence of the matrix on the physical properties and dissolution profile of propranolol HCl mucoadhesive tablets. Increasing proportion of chitosan can increase hardness and reduce brittleness and decrease dissolution rate. Formula 4 with the proportion of carbopol and chitosan (25%;75%) was formulas had the best physical properties.

Keywords : Propranolol HCl, Carbopol, Chitosan, Mucoadhesif.

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Propranolol HCl adalah salah satu obat antihipertensi yang bekerja terhadap reseptor- β non selektif (Hardjasaputra dkk, 2002). Propranolol HCl memiliki $t_{1/2}$ eliminasi 3 s/d 6 jam dan diabsorpsi lebih dari 90% di dalam saluran cerna (Sweetman 2009), dengan karakteristik seperti ini propranolol HCl memungkinkan untuk dimodifikasi menjadi sediaan lepas lambat dengan sistem mukoadhesif.

Sediaan lepas lambat didesain untuk memberikan dosis zat aktif sebagai terapi awal (dosis muatan) kemudian diikuti oleh pelepasan zat aktif yang lebih lambat dan konstan (Siregar 2008). Sistem mukoadhesif merupakan salah satu teknik *gastroretentive* yang memanfaatkan sifat bioadhesif dari polimer larut air terhadap selaput lendir sehingga dapat digunakan untuk obat dengan target selaput lendir tertentu seperti gastrointestinal dengan periode waktu yang diperpanjang (Kesavan dkk, 2010).

Polimer dapat digambarkan sebagai pembawa padat inert yang didalamnya terdapat obat yang tercampur merata (Aryani 2012). Konsep penggunaan polimer mukoadhesif adalah dengan cara penyalutan zat aktif dengan polimer bioadhesif yang dapat terikat pada molekul musin dilapisan mukus sehingga sistem akan ditahan pada epitel permukaan untuk periode waktu yang diperpanjang (siregar 2008).

Kitosan dapat digunakan sebagai polimer mukoadesif karena mampu meningkatkan absorpsi beberapa bahan obat melewati barier lipid pada mukosa dengan meningkatkan waktu kontak antara bahan obat dan mukosa (Catarina 2006). Kitosan sedikit larut dalam air, tidak larut dalam larutan netral dan basa, tetapi dapat membentuk garam dengan asam organik dan anorganik seperti asam glutamat, asam klorida, asam laktat dan asam asetat yang akan membentuk gel menyebabkan penyumbatan pori sehingga menghambat masuknya air dan pada akhirnya terjadi difusi perlahan melalui lapisan gel (El-Kamel dkk, 2002). Formula optimum ditunjukkan oleh formula yang mengandung kitosan 8,38-10,91% dari variasi proporsi 5-10% menggunakan metode desain faktorial (Deddy& Farhana 2011).

Karbopol adalah polimer dari asam akrilat dengan berat molekul tinggi yang larut dalam air, etanol 95% dan gliserin. Karbopol 940P memiliki sifat bioadesif yang paling baik tetapi bersifat mengiritasi saluran cerna. Sifat iritasi dari karbopol dapat dikurangi dengan mengkombinasikannya menggunakan polimer lain (Ahuja dkk, 1990). Proporsi yang digunakan sebagai matriks adalah 5-30 % (Draganoiu dkk, 2009).

Berdasarkan latar belakang di atas dilakukan penelitian formulasi tablet propranolol HCl dengan sistem mukoadhesif menggunakan kombinasi polimer karbopol dan kitosan. Matriks tersebut diharapkan dapat mengendalikan pelepasan obat mengikuti kinetika orde nol dan memiliki daya lekat yang kuat pada membran mukosa yang berada di lambung serta mempunyai sifat fisik sediaan yang baik pada tablet mukoadhesif.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang diatas, dapat dirumuskan suatu permasalahan sebagai berikut :

1. Bagaimana pengaruh kombinasi matriks karbopol dan kitosan terhadap sifat fisik tablet mukoadhesif propranolol HCl dan profil disolusinya?
2. Pada proporsi berapa kombinasi matriks karbopol dan kitosan menunjukkan sifat fisik tablet paling baik?

C. Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah :

1. Untuk mengetahui pengaruh kombinasi matriks karbopol dan kitosan terhadap sifat fisik tablet mukoadhesif propranolol HCl dan profil disolusinya.
2. Untuk mengetahui proporsi kombinasi matriks karbopol dan kitosan yang menunjukkan sifat fisik tablet paling baik.

D. Kegunaan Penelitian

Pertama, dapat digunakan sebagai masukan untuk mengembangkan pembuatan tablet mukoadhesif propranolol HCl dengan kombinasi matriks karbopol dan kitosan.

Kedua, dapat menambah wawasan, pengalaman dan bekal dalam bidang formulasi di industri farmasi.