

**EVALUASI KOMBINASI KARBOPOL 940 DAN HPMC K4M
SEBAGAI MATRIKS PADA TABLET BUKOADHESIF
ATENOLOL**



**RONI DARYANTO
2443008103**

**FAKULTAS FARMASI
UNIKA WIDYA MANDALA SURABAYA
2012**

**LEMBAR PERSETUJUAN
PUBLIKASI KARYA ILMIAH**

Demi perkembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui skripsi/ karya ilmiah saya, dengan judul : **Evaluasi Kombinasi Karbopol 940 dan HPMC K4M sebagai Matriks pada Tablet Bukoadhesif Atenolol** untuk dipublikasikan atau ditampilkan di internet atau media lain, yaitu Digital Library Perpustakaan Unika Widya Mandala Surabaya untuk kepentingan akademik sebatas sesuai dengan Undang-Undang Hak Cipta.

Demikian pernyataan persetujuan publikasi karya ilmiah ini saya buat dengan sebenarnya.

Surabaya, 10 Agustus 2012



Roni Daryanto
2443008103

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, 10 Agustus 2012

A handwritten signature in black ink, consisting of a vertical line followed by a diagonal stroke that curves upwards and to the right.

Róni Daryanto
2443008103

**EVALUASI KOMBINASI KARBOPOL 940 DAN HPMC K4M
SEBAGAI MATRIKS PADA TABLET BUKOADHESIF
ATENOLOL**

SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi sebagian persyaratan
memperoleh gelar Sarjana Farmasi
di Fakultas Farmasi Unika Widya Mandala Surabaya

OLEH :
RONI DARYANTO
2443008103

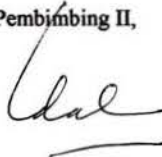
Telah disetujui pada tanggal 07 Agustus 2012 dan dinyatakan **LULUS**

Pembimbing I,



Lucia Hendriati, S.Si., M.Sc., Apt
NIK.241.97.0282

Pembimbing II,



Dra. Idajani Hadinoto, MS., Apt
NIK. 241.81.0083

KATA PENGANTAR

Puji syukur saya ucapkan kepada Tuhan Yang Maha Esa karena berkat bimbingan dan penyertaannya saya dapat menyelesaikan skripsi saya yang berjudul “Evaluasi Kombinasi karbopol 940 dan HPMC K4M sebagai Matriks pada Tablet Bukoadhesif Atenolol”. Skripsi ini dikerjakan sejak bulan September 2012 dan selesai pada bulan Juli 2012. Penelitian ini dilakukan di Unika Widya Mandala Surabaya bertempat di laboratorium Form. & Tek. Sediaan Likuida, laboratorium Form. & Tek. Sediaan Solida, dan laboratorium Instrumen. Saya menyadari bahwa skripsi ini tidak akan dapat terselesaikan dengan baik tanpa bantuan orang-orang di sekitar saya. Maka pada kesempatan ini saya ingin menyampaikan rasa terima kasih sebesar-besarnya kepada :

1. Allah SWT yang telah menyertai saya dari awal hingga terselesaikannya naskah skripsi ini.
2. Keluarga saya yang selalu memberi dukungan serta semangat sehingga skripsi ini dapat selesai.
3. Lucia Hendriati, S.Si., M.Sc., Apt. dan Dra. Idajani Hadinoto, M.Sc., Apt sebagai dosen pembimbing karena telah menyediakan segalanya bagi saya baik waktu, tenaga, saran, dan dukungan moral, sehingga membantu saya dalam pengerjaan skripsi ini.
4. Farida Lanawati Darsono, S.Si., M.Sc. dan Dra. Hj. Emi Sukarti, M.Si., Apt. sebagai dosen penguji yang telah memberikan banyak masukan dan saran yang positif dan berguna untuk skripsi ini.
5. Dra. Hj. Emi Sukarti, M.Si., Apt. sebagai wali studi yang telah banyak membantu saya selama menempuh perkuliahan di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya. Dr. Lannie

- Hadisoewignyo, S.Si., M.Si., Apt. sebagai dosen pengajar dan Kepala Laboratorium Form. & Tek. Sediaan Solida yang telah membantu dan memberikan banyak saran selama penelitian.
6. Dra. Martha Ervina, S.Si., M.Si., Apt. dan Catharina Caroline, S.Si., M.Si., Apt. selaku dekan dan sekretaris dekan Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya, yang telah menyediakan fasilitas dan pelayanan yang baik selama pengerjaan skripsi ini.
 7. Seluruh dosen di Fakultas Farmasi UNIKA Widya Mandala karena telah mendampingi saya selama proses perkuliahan mulai awal hingga akhir perkuliahan, sehingga mampu memperluas wawasan dan pandangan saya tentang dunia kefarmasian.
 8. Seluruh laboran, staf tata usaha, dan khususnya Bapak Samsul Archan, Bapak Yohanes Mawan Didik S., dan Ignatius Riyanto karena telah membantu saya dalam pengerjaan penelitian maupun dalam pengurusan persiapan sidang skripsi.
 9. PT. Kalbe Farma yang telah membantu dalam memberikan bahan yang sangat berguna untuk kepentingan skripsi saya.
 10. Teman-teman satu perjuangan dalam menyelesaikan skripsi ini Christian AK, Irma Lukitasari, Riza Nopianti Waluyoe, Sri Rahayu, Desy Natalia, dan Kumala Sari yang telah menyediakan tenaga, waktu, ilmu, dan semangat dalam pengerjaan skripsi ini.
 11. Teman-teman pelipur lara Santo Nico, Dionisius Dwi, Andreyanus Eko, Yanuar Hadi yang telah memberikan motivasi, hiburan, serta inspirasi hingga skripsi ini selesai.
 12. 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 berguna bagi kepentingan masyarakat.

Surabaya, Agustus 2012

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
ABSTRAK	i
ABSTRACT	ii
KATA PENGANTAR.....	iii
DAFTAR ISI	vi
DAFTAR LAMPIRAN.....	viii
DAFTAR TABEL.....	x
DAFTAR GAMBAR.....	xii
DAFTAR SINGKATAN.....	xiv
 BAB	
1 PENDAHULUAN	1
2 TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1. Tinjauan tentang Atenolol.....	6
2.2. Tinjauan tentang Tablet Bukal	7
2.3. Tinjauan tentang Mukosa Mulut	8
2.4. Tinjauan tentang Bioadesif/Mukoadesif.....	11
2.5. Tinjauan tentang Polimer <i>Mukoadesif</i>	13
2.6. Tinjauan tentang Karbopol 940.....	14
2.7. Tinjauan tentang HPMC K4M.....	15
2.8. Tinjauan tentang Manitol.....	16
2.9. Tinjauan tentang PVP K-30.....	17
2.10. Tinjauan tentang Laktosa.....	17
2.11. Tinjauan tentang Magnesium stearat	18
2.12. Metode Granulasi Basah.....	18
2.13. Parameter Mutu Fisik Tablet Bukal.....	21
2.14. Teori Difusi.....	23

	Halaman
2.15. Metode Uji Pelepasan.....	25
2.16. Tinjauan tentang Alat Uji Pelepasan	25
2.17. Tinjauan tentang Desain Faktorial.....	26
2.18. Perhitungan Dosis	27
3 METODE PENELITIAN.....	29
3.1. Bahan dan Alat Penelitian.....	29
3.2. Metode Penelitian.....	29
3.3. Tahapan Penelitian	30
3.4. Analisa Data	42
3.5. Skema Kerja.....	45
4 ANALISIS DATA DAN INTERPRETASI PENELITIAN	46
4.1. Hasil Percobaan	46
4.2. Hasil Uji Validasi Metode Penetapan Kadar Tablet Bukoadhesif Atenolol.....	52
4.3. Hasil Uji Validasi Uji Pelepasan Tablet Bukoadhesif Atenolol secara In Vitro.....	55
4.4. Optimasi Tablet <i>Bukoadhesif</i> Atenolol dengan Metode Faktorial Desain	61
4.5. Interpretasi Penelitian.....	68
5 SIMPULAN	75
5.1. Simpulan.....	75
5.2. Alur Penelitian Selanjutnya.....	75
DAFTAR PUSTAKA.....	77
LAMPIRAN	82

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
A Hasil Uji Mutu Fisik Granul.....	82
B Hasil Uji Keseragaman kandungan Tablet Bukoadhesif Atenolol.....	86
C Hasil Uji Keseragaman Ukuran Tablet Bukoadhesif Atenolol.....	93
D Hasil Uji Kekerasan Tablet Bukoadhesif Atenolol.....	97
E Hasil Uji Kerapuhan Tablet Bukoadhesif Atenolol.....	99
F Hasil Uji Indeks Pengembangan Tablet Bukoadhesif Atenolol.....	100
G Hasil Uji Lama Perekatan Tablet Bukoadhesif Atenolol.....	103
H Hasil Uji pH permukaan Tablet Bukoadhesif Atenolol.....	104
I Hasil Uji F Kurva Baku dalam Metanol.....	105
J Hasil Uji F Kurva baku dalam Larutan Dapar fosfat Isotonis.....	107
K Hasil Uji Akurasi dan Presisi Tablet Bukoadhesif Atenolol dalam Metanol.....	109
L Hasil Uji Akurasi dan Presisi Tablet Bukoadhesif Atenolol dalam Dapar Fosfat.....	110
M Hasil Uji Penetapan Kadar Tablet Bukoadhesif Atenolol.....	111
N Hasil Uji Pelepasan Tablet Bukoadhesif Atenolol secara <i>in vitro</i>	112
O Analisa Desain Faktorial pH permukaan.....	116
P Analisa Desain Faktorial Indeks Pengembangan.....	118
Q Analisa Desain Faktorial Lama Merekat.....	120

Lampiran	Halaman
R Analisa Desain Faktorial Pelepasan Atenolol secara In vitro.....	122
S Pemilihan Formula Optimum berdasarkan Metode Desain Expert.....	124
T Sertifikat Bahan Atenolol.....	126
U Tabel uji R.....	130
V Tabel Uji F.....	131

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
2.1. Tabel Hubungan antara Indeks Kompresibilitas dengan Sifat Alir Granul.....	19
2.2. Tabel Hubungan antara Sudut Diam dengan Sifat Alir Granul.....	20
3.1. Formula Matriks Sediaan Tablet Bukal Atenolol	31
3.2. Faktor dan Level Desain Faktorial.....	31
3.3. Formula Tablet Bukoadhesif Atenolol.....	31
3.4. Tabel Hubungan antara Sudut Diam dengan Sifat Alir Granul.....	33
3.5. Tabel Hubungan antara Indeks Kompresibilitas dengan Sifat Alir Granul	34
3.6. Tabel Konsentrasi Kurva Baku Atenolol untuk Penetapan Kadar Atenolol	37
3.7. Tabel Uji Akurasi Presisi Metode Penetapan Kadar Atenolol dalam Tablet	39
3.8. Tabel Konsentrasi Kurva Baku Atenolol untuk Uji Pelepasan	40
3.9. Tabel Uji Akurasi Presisi Metode Uji Disolusi Atenolol dalam Tablet.....	42
3.10 Standar Pemilihan Formula Optimum.....	44
4.1. Tabel Hasil Uji Mutu Fisik Granul.	47
4.2. Tabel Hasil Uji Bj nyata dan Bj mampat.....	48
4.3. Tabel Hasil Uji Keseragaman Kandungan.....	48
4.4. Tabel Hasil Uji Kekerasan Tablet	49
4.5. Tabel Hasil Uji Kerapuhan Tablet	49
4.6. Tabel Hasil Uji Keseragaman Ukuran	49

Tabel	Halaman
4.7. Tabel Hasil Uji pH Permukaan Tablet	50
4.8. Tabel Hasil Uji Indeks Pengembangan	50
4.9. Tabel Hasil Uji Lama Perekatan	51
4.10. Hasil Pembuatan kurva baku Atenolol dalam Metanol	53
4.11. Hasil Uji Akurasi dan Presisi dalam Metanol	55
4.12. Hasil Uji Penetapan Kadar Atenolol	55
4.13. Hasil Pembuatan Kurva Baku Atenolol dalam Dapar Fosfat isotonis	57
4.14. Hasil Uji Akurasi dan Presisi dalam dapar Fosfat Isotonis	58
4.15. Hasil Uji Pelepasan Atenolol secara in vitro	60
4.16. Rangkuman Data Hasil Percobaan dalam <i>Design-Expert</i> ®	62
4.17. Tabel Formula Optimal berdasarkan <i>Design-Expert</i> ®	67

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2.1. Rumus Struktur Molekul Atenolol.....	6
2.2. Anatomi Mukosa Mulut.....	9
2.3. Rute Penetrasi melalui Transepitelial.....	11
2.4. Struktur Kimia Karbopol 940.....	15
2.5. Struktur Kimia HPMC K4M.....	15
2.6. Struktur Kimia Manitol.....	16
2.7. Struktur Kimia PVP K-30.....	17
2.8. Struktur Kimia Laktosa.....	18
2.9. Alat Franz Diffusion Cell.....	26
3.1. Bagan Alat Uji Silinder Berputar.....	36
4.1. Grafik Indeks Pengembangan per satuan waktu.....	51
4.2. Panjang gelombang serapan maksimum atenolol dalam Metanol.....	52
4.3. Scan Blanko dalam Metanol.....	53
4.4. Kurva hubungan Absorbansi versus Konsentrasi (Kurva Baku II).....	54
4.5. Panjang Gelombang Serapan Maksimum atenolol dalam Dapar Fosfat Isotonis.....	56
4.6. Scan Blanko dalam Larutan dapar Fosfat Isotonis.....	56
4.7. Kurva hubungan Absorbansi versus Konsentrasi (hari ke III).....	58
4.8. Grafik hasil Uji Pelepasan <i>in vitro</i>	61
4.9. Contour Plot respon pH permukaan.....	63
4.10. Contour Plot respon Indeks Pengembangan.....	64

Gambar	Halaman
4.11. Contour Plot respon Lama Merekat	65
4.12. Contour Plot respon Uji Pelepasan in vitro	65
4.13. <i>Superimposed contour plot</i> tablet <i>bukoadhesif</i> atenolol	66

ABSTRAK

EVALUASI KOMBINASI KARBOPOL 940 DAN HPMC K4M SEBAGAI MATRIKS PADA TABLET BUKOADHESIF ATENOLOL

Roni Daryanto
2443008103

Atenolol merupakan β_1 - bloker kardioselektif yang banyak digunakan untuk terapi anti hipertensi dengan bioavailabilitas yang rendah. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh kombinasi karbopol 940 dan HPMC K4M terhadap mutu fisik tablet bukoadhesif dan pelepasan atenolol serta untuk mengetahui konsentrasi kombinasi karbopol 940 dan HPMC K4M yang optimum. Pada penelitian ini digunakan kombinasi polimer karbopol 940 dengan konsentrasi 1 dan 8% dan HPMC K4M dengan konsentrasi 25 dan 33%. Pemilihan formula optimum dilakukan dengan menggunakan metode desain faktorial, dimana respon yang diamati adalah pH permukaan, indeks pengembangan, lama merekat dan pelepasan atenolol secara *in vitro*. Karbopol 940 menurunkan pH permukaan, HPMC K4M meningkatkan pH permukaan sedangkan interaksi antar keduanya dapat menurunkan pH permukaan. Pada respon indeks pengembangan Karbopol 940 menurunkan indeks pengembangan, HPMC K4M dapat meningkatkan indeks pengembangan sedangkan interaksi antar keduanya dapat menurunkan indeks pengembangan. Pada respon lama merekat Karbopol 940 dapat meningkatkan lama perekatan, HPMC K4M menurunkan lama perekatan. Pada respon pelepasan obat secara *in vitro* Karbopol 940 menghambat pelepasan, HPMC K4M meningkatkan pelepasan obat sedangkan interaksi antar keduanya dapat menghambat pelepasan obat. Berdasarkan program *Design-Expert*[®] diperoleh formula optimum yaitu konsentrasi karbopol 940 1% dan konsentrasi HPMC K4M 25% akan menghasilkan respon pH permukaan 6,4333, indeks pengembangan 131,67%, lama merekat 6 jam, dan pelepasan secara *in vitro* 684,647 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{jam}$.

Kata kunci : atenolol, tablet bukoadhesif, karbopol 940, HPMC K4M

ABSTRACT

EVALUATION OF CARBOPOL 940 AND HPMC K4M COMBINATION AS A MATRIX IN THE ATENOLOL BUCCOADHESIVE TABLET

Roni Daryanto
2443008103

Atenolol is β 1-blocker cardioselective was widely used for the treatment of hypertension with low bioavailability because first pass metabolism, so that the atenolol has been formulated in dosage form buccoadhesive tablet that bioavailability atenolol problem can be solved. The purpose of this study is to determine the effect of the concentration of the combination of carbopol 940 and HPMC K4M which is the optimum quality of physical buccoadhesive and the release of atenolol tablet *in vitro*. In this study used a combination of polymer carbopol 940 with a concentration of 1% and 8% and the concentration of HPMC K4M 25% and 33%. The optimum formula is done using factorial design, where the observed response is the surface of pH, swelling index, adhesion time, and the release in vitro. The responses above influenced by factors that are used and their interaction. On the response of surface pH carbopol 940 decrease the surface of pH, HPMC K4M can increase the surface of the pH while interactions between them can decrease the surface of the pH. In the response of carbopol 940 swelling index decreasing the swelling index, HPMC K4M can increase swelling index while interactions between them can decrease the swell index. In the response of carbopol 940 adhesion time can increase the adhesion time, HPMC K4M can decrease the adhesion time while interactions between them can increase it. In the release in vitro factors response, carbopol 940 inhibiting the release while intercation between them can increase it. Based on *Design Expert*®, optimum formula was obtained using concentration of carbopol 940 1% and concentration of HPMC K4M 25% would be result the responses the surface of Ph 6.4333, swelling index 131.67%, adhesion time 6 hour, and releasing *in vitro* 684.647 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hour}$.

Keywords : atenolol, buccoadhesive tablet, Carbopol 940, HPMC K4M