

**FORMULASI DAN UJI PELEPASAN FILM
BUCCOADHESIVE ATENOLOL DENGAN POLIMER
NATRIUM ALGINAT**



**RATNA ULI LUMBAN TORUAN
2443007027**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS KATOLIK WIDYA MANDALA SURABAYA**

2011

**LEMBAR PERSETUJUAN
PUBLIKASI KARYA ILMIAH**

Demikian perkembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui skripsi/ karya ilmiah saya, dengan judul : **Formulasi dan Uji Pelepasan Film Buccoadhesive Atenolol dengan Polimer Natrium Alginat** 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, 01 Juli 2011



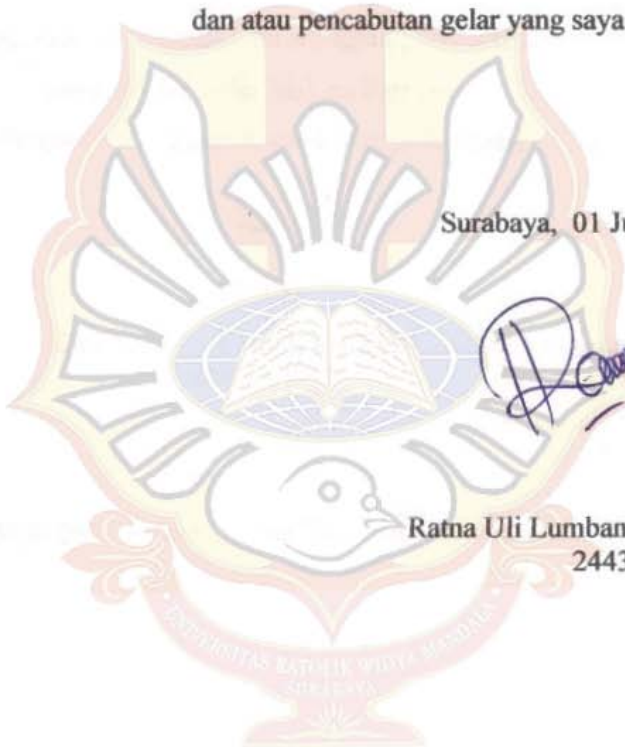
Ratna Uli Lumban Toruan
2443007027

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, 01 Juli 2011



Ratna Uli Lumban Toruan
2443007027



**FORMULASI DAN UJI PELEPASAN FILM BUCCOADHESIVE
ATENOLOL DENGAN POLIMER NATRIUM ALGINAT**

SKRIPSI

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

OLEH:

**RATNA ULI LUMBAN TORUAN
2443007027**

Telah disetujui pada tanggal 01 Juli 2011 dan dinyatakan LULUS

Pembimbing



Lucia Hendriati, S.si, M.Sc., Apt.

NIK. 241.97.0282

KATA PENGANTAR

Puji syukur saya ucapkan kepada Tuhan Yang Maha Esa karena berkat bimbingan dan penyertaannya saya dapat menyelesaikan skripsi saya yang berjudul “Formulasi dan Uji Pelepasan Film Buccoadhesive Atenolol dengan Polimer Natrium Alginat”. Penelitian ini dilakukan di UNIKA Widya Mandala Surabaya bertempat di laboratorium Form. & Tek. Sediaan Solida dan laboratorium Form. & Tek. Sediaan Likuida.

Saya menyadari bahwa skripsi ini tidak akan bisa 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 Bapa Tuhan Yesus Kristus atas segala kekuatan dan berkat yang telah diberi sehingga skripsi ini dapat terselesaikan.
2. Keluargaku : Limson Lumban Toruan (Papah), Natti (Mamah), Tya dan Jupen yang selalu memberi doa, dukungan serta semangat agar skripsi ini bisa cepat selesai.
3. Lucia Hendriati, S.Si, M.Sc., Apt. sebagai dosen pembimbing yang telah menyediakan waktu, tenaga, saran, dukungan moral, dan sumbangan beberapa penelitian sehingga membantu saya dalam pengerjaan skripsi ini.
4. Dra. Hj. Emi Sukarti , M.Si., Apt. dan Farida Lanawati Darsono, S.Si., M.Sc. sebagai dosen penguji yang telah memberikan banyak saran dan masukan-masukan yang positif dan berguna untuk skripsi ini.
5. Drs. Kuncoro Foe, G.Dip.Sc., ph.D., Apt. selaku dosen wali yang telah dengan sabar mendengar semua keluh kesah, menyediakan waktu, tenaga, saran dan memberi semangat dalam pengerjaan skripsi ini.

6. Seluruh dosen di Fakultas Farmasi UNIKA Widya Mandala karena telah membuka wawasan saya tentang dunia kefarmasian.
7. Seluruh laboran, staf tata usaha, dan khususnya bapak Samsul Archan (Pak Sam), bapak Ignasius Rinanto Cipto, bapak Yohanes Mawan Didik S., karena telah membantu saya dalam pengerjaan penelitian.
8. PT. Kalbe Farma yang telah membantu menyumbangkan bahan untuk penelitian ini.
9. My special friend Nico Ruhut Fernando Lingga ,SH (ndut) yang dengan setia sudah menjadi tempat penumpahan segala macam keluh kesah, pendengar semua masalah yang terjadi selama penyusunan skripsi ini.
10. My best friend : Norce, Thie2, Amel, Wenni, Paskal, Lili, Anita, Elke, Donna, Dian, Andey, yang sudah menjadi tempat keluh kesah dan pemberi semangat selama penyusunan skripsi ini, dan semua teman-teman seangkatan '07, terimakasih atas kebersamaan, dukungan dan semangat selama penyusunan skripsi ini.
11. Semua pihak terkait yang tidak bisa saya sebutkan satu-satu, yang telah memberikan bantuan baik secara langsung maupun tidak langsung dalam penyusunan skripsi ini.

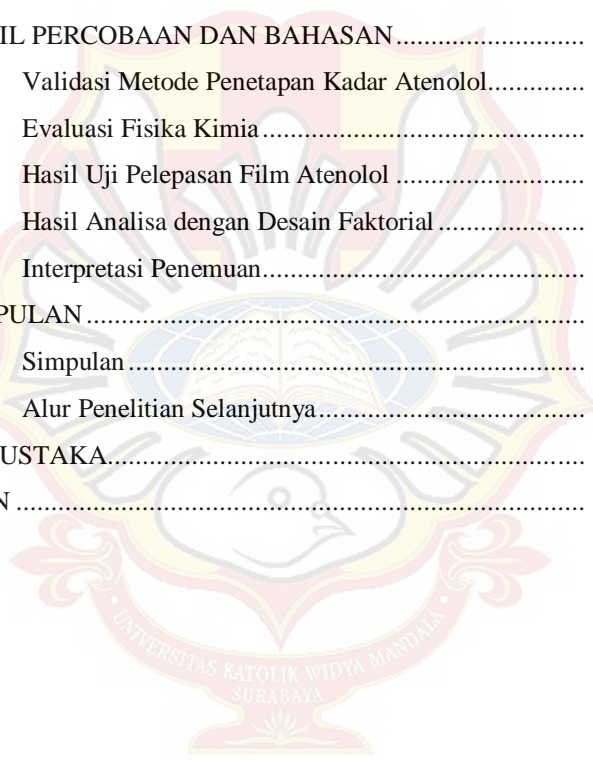
Mengingat bahwa skripsi ini merupakan pengalaman belajar dalam merencanakan, melaksanakan, serta menyusun suatu karya ilmiah, maka skripsi ini masih jauh dari sempurna sehingga kritik dan saran dari semua pihak sangat diharapkan. Semoga penelitian ini dapat memberikan sumbangan yang berguna bagi kepentingan masyarakat.

Surabaya, 01 Juli 2011

DAFTAR ISI

	Halaman
ABSTRAK	i
ABSTRACT	ii
KATA PENGANTAR.....	iii
DAFTAR ISI	v
DAFTAR LAMPIRAN	vii
DAFTAR TABEL.....	viii
DAFTAR GAMBAR	ix
DAFTAR SINGKATAN DAN LAMBANG.....	x
BAB	
1 PENDAHULUAN.....	1
2 TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1. Tinjauan tentang Sediaan Film Bukal	5
2.2. Tinjauan tentang Mukosa Mulut.....	5
2.3. Bioadhesi	9
2.4. Tinjauan tentang Atenolol.....	11
2.5. Tinjauan tentang Natrium Alginat	12
2.6. Tinjauan tentang Gliserin.....	13
2.7. Tinjauan tentang Pelepasan Obat.....	14
2.8. Metode Uji Pelepasan	15
2.9. Penelitian-Penelitian Terdahulu.....	17
2.10. Tinjauan tentang Alat Uji Pelepasan.....	17
2.11. Tinjauan tentang desain faktorial.....	18
2.12. Perhitungan Dosis.....	19

3	METODOLOGI PENELITIAN.....	21
	3.1. Bahan dan Alat Penelitian.....	21
	3.2. Metode Penelitian.....	21
	3.3. Tahapan Penelitian.....	22
	3.4. Analisis Data.....	29
	3.5. Skema Penelitian.....	32
4	HASIL PERCOBAAN DAN BAHASAN.....	33
	4.1. Validasi Metode Penetapan Kadar Atenolol.....	33
	4.2. Evaluasi Fisika Kimia.....	37
	4.3. Hasil Uji Pelepasan Film Atenolol.....	41
	4.4. Hasil Analisa dengan Desain Faktorial.....	43
	4.5. Interpretasi Penemuan.....	47
5	SIMPULAN.....	52
	5.1. Simpulan.....	52
	5.2. Alur Penelitian Selanjutnya.....	52
	DAFTAR PUSTAKA.....	53
	LAMPIRAN.....	56



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
A PERHITUNGAN STATISTIK ANTAR PERSAMAAN REGRESI ⁴⁵	56
B PERHITUNGAN AKURASI DAN PRESISI.....	58
C PERHITUNGAN PENETAPAN KADAR FILM ATENOLOL.....	60
D PERHITUNGAN HOMOGENITAS FILM ATENOLOL....	62
E PERHITUNGAN INDEKS PENGEMBANGAN FILM ATENOLOL.....	63
F PERHITUNGAN LAMA MEREKAT FILM ATENOLOL.	64
G DATA PELEPASAN ATENOLOL.....	65
H HASIL UJI ANOVA INDEKS PENGEMBANGAN DENGAN <i>DESIGN EXPERT</i> ®.....	69
I HASIL UJI ANOVA LAMA MEREKAT DENGAN <i>DESIGN EXPERT</i> ®.....	72
J HASIL UJI ANOVA PELEPASAN DENGAN <i>DESIGN EXPERT</i> ®.....	75
K FORMULA OPTIMUM BERDASARKAN METODE <i>DESIGN EXPERT</i> ®.....	78
L POINT PREDICTION DENGAN <i>DESIGN EXPERT</i> ®.....	80
M TABEL UJI r	81
N TABEL UJI F.....	82
O HASIL UJI ANOVA PENETAPAN KADAR.....	83
P SERTIFIKAT ANALISIS ATENOLOL.....	84

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
3.1. Desain Formula Berdasarkan Metode Desain Faktorial.....	22
3.2. Formula Film Atenolol	23
3.3. Pengenceran Larutan Baku Atenolol	27
3.4. Akurasi dan Presisi Metode Penetapan Kadar Atenolol dalam Sediaan Film	28
3.5. Dasar Pemilihan Formula Optimum	30
4.1. Hasil Persamaan Garis Kurva Baku Atenolol dalam Larutan Dapar Fosfat Isotonis pH 6,8.....	35
4.2. Hasil Uji Akurasi dalam Larutan Dapar Fosfat Isotonis pH 6,8	36
4.3. Hasil Uji Presisi dalam Larutan Dapar Fosfat Isotonis pH 6,8.....	37
4.4. Hasil Uji Penetapan Kadar Film Atenolol.....	37
4.5. Hasil Uji Homogenitas Film Atenolol	38
4.6. Hasil Uji Penampilan Fisik Film Atenolol	39
4.7. Hasil Uji Indeks Pembengkakan Sediaan Film Atenolol	40
4.8. Hasil Uji Daya Tahan Lipat Sediaan Film Atenolol	40
4.9. Hasil Uji Lama Merekat Sediaan Film Atenolol	41
4.10. Hasil Uji pH Permukaan Sediaan Film Atenolol.....	41
4.11. Jumlah Obat Terlepas Rata-Rata tiap cm ²	42
4.12. Nilai Fluks pada Masing-Masing Formula.....	42
4.13. Data yang masuk kedalam Design expert®	43
4.14. Dasar Pemilihan Formula Optimum	43
4.15. Formula Optimal Berdasarkan Metode <i>Design expert</i> ®	47

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2.1. Anatomi Mukosa Mulut.....	6
2.2. Jalur Transport molekul diseluruh jaringan bukal.....	8
2.3. Struktur molekul Atenolol.....	12
2.4. Struktur molekul Natrium alginat.....	13
2.5. Struktur molekul Gliserin.....	14
2.6. <i>Franz Diffusion Cell</i>	18
4.1. Kurva hubungan serapan <i>versus</i> panjang gelombang.....	33
4.2. Scan Blanko dalam Larutan Dapar Fosfat isotonis pH 6,8....	34
4.3. Persamaan Garis Kurva Baku Atenolol dalam Dapar Fosfat Isotonis pH 6,8.....	36
4.4. Penampilan Fisik <i>Film</i> Atenolol.....	39
4.5. Profil Pelepasan pada Setiap Formula.....	42
4.6. <i>Contour plot</i> respon Indeks Pengembangan.....	44
4.7. <i>Contour plot</i> respon Lama Merekat.....	45
4.8. <i>Contour plot</i> respon Pelepasan.....	46
4.9. <i>Superimposed countour plot film</i> atenolol.....	47

DAFTAR SINGKATAN DAN LAMBANG

Singkatan		Halaman
GIT	Gastro Intestinal Tract	1
λ_{maks}	Panjang gelombang maksimum.....	20
KV	Koefisien Variasi.....	21



ABSTRAK

FORMULASI DAN UJI PELEPASAN FILM BUCCOADHESIVE ATENOLOL DENGAN POLIMER NATRIUM ALGINAT

Ratna Uli Lumban Toruan
2443007027

Atenolol mempunyai log p = 0,23, bersifat hidrofil, absorpsinya di GIT hanya 50% dengan $t_{1/2}$ 6-9 jam. Untuk mengatasi masalah absorpsi yang tidak bagus dan *bioavailabilitas* yang rendah karena koefisien partisi yang kecil, maka perlu dilakukan modifikasi sediaan untuk meningkatkan absorpsi obat. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh konsentrasi natrium alginat dan gliserin terhadap mutu fisik *film buccoadhesive* dan pelepasan atenolol serta untuk mendapatkan konsentrasi natrium alginat dan gliserin yang optimum pada mutu fisik dan pelepasan atenolol. Dalam penelitian ini dibuat 4 formula sesuai dengan metode desain faktorial. Setiap formula diuji karakteristik sediaan yang meliputi ada tidaknya aerasi, ada tidaknya keriput, pengukuran daya ketahanan lipat, indeks pengembangan, lama merekat dan uji pelepasan atenolol secara *in vitro*. Metode studi pelepasan dilakukan secara *in vitro* menggunakan alat *franz diffusion cell* dan sebagai membran digunakan membran selulose acetat 0,8 μm . Kompartemen donor berisi matriks sediaan film dengan diameter 3,14 cm^2 , sedangkan kompartemen aseptor berisi 65 mL dapar fosfat isotonis pH 6,8 pada 780 rpm. Sampel diambil sebanyak 3,0 mL pada jam ke 0,083; 0,167; 0,250; 0,333; 0,417; 0,500; 1,000; 2,000; 3,000; 4,000; 5,000; 6,000 jam dan diamati pada panjang gelombang 273 nm. Fluks yang diperoleh dari pelepasan dianalisis dengan program *Design expert*[®]. Hasil uji pelepasan menunjukkan jumlah Atenolol yang terlepas pada formula 1 (156,367 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{Jam}$), formula 2 (140,100 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{Jam}$), formula 3 (114,033 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{Jam}$), dan formula 4 (99,807 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{Jam}$). Berdasarkan program *Design expert*[®] diperoleh rancangan formula yang menghasilkan pelepasan optimum yaitu natrium alginat 2,30% dan gliserin 5,50% dimana menghasilkan fluks pelepasan 150,527 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{Jam}$.

Kata kunci : Natrium alginat, gliserin, bukal film, Atenolol.

ABSTRACT

FORMULATION AND RELEASE TEST OF BUCCOADHESIVE FILM ATENOLOL WITH SODIUM ALGINATE POLYMER

Ratna Uli Lumban Toruan
2443007027

Atenolol has a log p = 0.23, hydrophilic, absorption in GIT only 50% with $t_{1/2}$ 6-9 hours. To overcome the problem which are not good absorption and low bioavailability due to a small partition coefficient, it requires modification to increase the drug absorption. The purpose of this study was to determine the effect of the concentration of sodium alginate and glycerin to the physical quality, atenolol release of the film buccoadhesive and to obtain the concentration of sodium alginate and glycerine to get optimum physical quality and atenolol release. In this study 4 formulas was made according to factorial design method. Each formula was tested for the preparation characteristics that include aeration, wrinkles presence, folding endurance, swelling index, adhesion time and atenolol release test in vitro. Method of in vitro release study was using tools franz diffusion cell and 0,8 μm cellulose acetate membranes. Donor compartment contained of film matrix preparations with 3.14 cm^2 diameter, while acceptor compartement contained of 65 mL isotonic phosphate buffer pH 6.8 at 780 rpm. 3,0 mL samples were taken at 0.083: 0.167: 0.250: 0.333: 0.417: 0.500: 1.000: 2.000: 3.000: 4.000: 5.000: 6.000 hours and observed at 273 nm wavelength. The flux obtained from the release were analyzed with Design Expert $\text{\textcircled{R}}$ program. Test result showed atenolol release on the formula 1 (156.367 $\text{mg}/\text{cm}^2/\text{hour}$), the formula 2 (140.100 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{Jam}$), the formula 3 (114.033 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{Jam}$), and formula 4 (99.807 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{Jam}$). Based on the Design Expert $\text{\textcircled{R}}$ program obtained the draft formula that produces the optimum release is formula contained of sodium alginate 2.30% and glycerin 5.50% flux which produce release 150.527 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{Jam}$.

Keywords: sodium alginate, glycerin, buccal film, atenolol.