

**FORMULASI DAN EVALUASI SECARA *IN VITRO*
FLOATING MUCOADHESIVE BEADS DARI
METRONIDAZOL DENGAN BASIS
ALGINAT-KITOSAN**

SKRIPSI

**OLEH:
ALI WARDANA SITEPU
NIM 101501043**



**PROGRAM STUDI SARJANA FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SUMATERA UTARA
MEDAN
2014**

**FORMULASI DAN EVALUASI SECARA *IN VITRO*
FLOATING MUCOADHESIVE BEADS DARI
METRONIDAZOL DENGAN BASIS
ALGINAT-KITOSAN**

SKRIPSI

**Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh
Gelar Sarjana Farmasi pada Fakultas Farmasi
Universitas Sumatera Utara**

**OLEH:
ALI WARDANA SITEPU
NIM 101501043**



**PROGRAM STUDI SARJANA FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SUMATERA UTARA
MEDAN
2014**

PENGESAHAN SKRIPSI

**FORMULASI DAN EVALUASI SECARA *IN VITRO*
FLOATING MUCOADHESIVE BEADS DARI
**METRONIDAZOL DENGAN BASIS
ALGINAT-KITOSAN****

**OLEH:
ALI WARDANA SITEPU
NIM 101501043**

Dipertahankan di Hadapan Panitia Penguji Skripsi
Fakultas Farmasi Universitas Sumatera Utara
Pada Tanggal: 26 Agustus 2014

Pembimbing I,

Panitia Penguji

Prof. Dr. M.T. Simanjuntak, M.Sc., Apt.
NIP 195212041980021001

Prof. Dr. Karsono, Apt.
NIP 195409091982011001

Pembimbing II,

Prof. Dr. M.T. Simanjuntak, M.Sc., Apt.
JIP 195212041980021001

Prof. Dr. Hakim Bangun, Apt.
NIP 195201171980031002

Dr. Kasmirul R. Sinaga, M.S., Apt.
JIP 195504241983031003

Dra. Lely Sari Lubis, M.Si., Apt.
NIP 195404121987012001

Medan, Oktober 2014
Fakultas Farmasi
Universitas Sumatera Utara
Dekan,

Prof. Dr. Sumadio Hadisahputra, Apt.
NIP 195311281983031002

KATA PENGANTAR

Puji syukur kehadiran Tuhan Yang Maha Esa oleh karena kasih karunia-Nya penulis dapat menyelesaikan penyusunan skripsi yang berjudul “Formulasi Dan Evaluasi Secara *In Vitro Floating Mucoadhesive Beads* Dari Metronidazol Dengan Basis Alginat-Kitosan”. Skripsi ini diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi pada Fakultas Farmasi Universitas Sumatera Utara.

Pada kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada Prof. Dr. Sumadio Hadisahputra, Apt., selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Sumatera Utara, yang telah memberikan bantuan serta fasilitas selama pendidikan, kepada Prof. Dr. M.T. Simanjuntak, M.Sc., Apt., dan Prof. Dr. Hakim Bangun, Apt., selaku dosen pembimbing yang telah membimbing penulis dengan penuh kesabaran selama penelitian. Ucapan terima kasih juga disampaikan kepada Prof. Dr. Karsono, Apt., Dr. Kasmirul Ramlan Sinaga, M.S., Apt., dan Dra. Lely Sari Lubis, M.Si., Apt., selaku dosen penguji yang telah memberikan saran, arahan, kritik, dan masukan kepada penulis dalam penyelesaian skripsi ini, kepada T. Ismanelly Hanum, S.Si., M.Si., Apt., selaku dosen pembimbing akademik yang telah memberikan arahan dan bimbingan kepada penulis selama ini, serta Bapak dan Ibu staf pengajar Fakultas Farmasi USU yang telah mendidik penulis selama masa perkuliahan.

Ucapan terima kasih dan penghargaan yang sebesar-besarnya kepada Ayah dan Ibunda tercinta Kasinan Sitepu dan Sukahati br Milala, serta Karmila Sitepu, Karolita Sitepu, Ade Pranata Sitepu dan Kartika Sitepu selaku saudara

penulis dan kepada sahabat-sahabat terdekat yang begitu mendukung dan mendoakan penyelesaian skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa tulisan ini masih jauh dari sempurna. Untuk itu penulis mengharapkan kritik dan saran yang membangun dari semua pihak untuk perbaikan skripsi ini. Akhir kata penulis berharap semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi ilmu pengetahuan khususnya di bidang farmasi.

Medan, Oktober 2014
Penulis,

Ali Wardana Sitepu
NIM 101501043

Formulasi dan Evaluasi Secara *In Vitro* Floating Mucoadhesive Beads dari Metronidazol dengan Basis Alginat-Kitosan

Abstrak

Salah satu kendala utama pada pengobatan ulkus yang disebabkan oleh *H. pylori* dengan sediaan konvensional adalah waktu tinggal obat yang singkat didalam lambung. Adapun beberapa sistem penghantaran obat ke lambung adalah *floating* dan *mucoadhesive*. Adapun tujuan dari penelitian ini adalah untuk membuat sediaan yang dapat bertahan lebih lama dalam lambung yang memiliki sifat *floating* dan *mucoadhesive*.

Floating mucoadhesive beads dibuat dengan menggunakan basis alginat kitosan dan dibuat dalam 11 formula dengan 3 kelompok formula. Kelompok 1 (F1) tanpa penyalutan, kelompok 2 (F2-F6) salut Eudragit RS 100, dan kelompok 3 (F7-F11) salut pertama dengan Eudragit RS 100 dan salut kedua dengan kalsium alginat. Diameter sediaan diukur dengan menggunakan micrometer. *Floating lag time* dan *floating time* diukur pada gelas beker yang berisi medium lambung. Sifat *mucoadhesive* dari beads diuji dengan menggunakan tensiometer DuNoy menggunakan lambung tikus. Efisiensi penjeratan diukur terhadap 20 beads dan ditentukan jumlah metronidazol yang terjerat didalam beads. Pelepasan metronidazol dari beads dilakukan dengan menggunakan metode dayung USP dalam medium lambung buatan (pH 1,2). Kadar metronidazol diukur dengan menggunakan spektrofotometer ultraviolet pada panjang gelombang 277 nm.

Dari pengukuran didapat diameter beads adalah 2,70 mm sampai 3,27 mm. *Floating lag time* dari semua beads adalah 0 menit sedangkan *floating time* lebih dari 12 jam. Dari uji *mucoadhesive* didapat gaya *mucoadhesive* adalah 1,14 sampai 2,06 dyne/mm². Efisiensi penejaratan dari *floating mucoadhesive beads* berada pada rentang 62,24% sampai 76,46%. Pada uji pelepasan metronidazol dari beads menunjukkan bahwa beads dapat dijadikan pelepasan terkontrol, dimana semakin tinggi konsentrasi Eudragit RS 100 maka laju pelepasan metronidazol dari beads semakin lambat. Dari percobaan ini didapat hasil maksimal yaitu pada F11 dimana beads dapat melepaskan 83% metronidazol dalam 12 jam. Kinetika pelepasan metronidazol dari beads mengikuti kinetika pelepasan model Higuchi. Berdasarkan hasil penelitian maka dapat disimpulkan bahwa F11 adalah potensial digunakan sebagai sediaan *sustained release gastro retentive drug delivery system* dari metronidazol.

Kata kunci: *Metronidazol, Beads, Floating, Mucoadhesive, In Vitro*

DAFTAR ISI

	Halaman
JUDUL	i
HALAMAN JUDUL	ii
LEMBAR PENGESAHAN	iii
KATA PENGANTAR	iv
ABSTRAK	vi
ABSTRACT	vii
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xvi
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Perumusan Masalah	3
1.3 Hipotesis	4
1.4 Tujuan Penelitian	4
1.5 Manfaat Penelitian	4
1.6 Kerangka Penelitian	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 Ulkus Peptikum (<i>Peptic Ulcer</i>)	6
2.2 Gastroretentive Drug Delivery Sistem	7
2.3 Sistem Floating	8
2.3.1 Pembagian sistem floating	8

2.3.1.1 Bentuk sediaan floating effervescent	9
2.3.1.2 Bentuk sediaan floating non-effervescent	9
2.3.2 Keuntungan FDDS	9
2.3.3 Kerugian FDDS	10
2.4 Sistem <i>Mucoadhesive</i>	10
2.4.1 Pengertian bioadhesive	10
2.4.2 Mekanisme bioadhesive	11
2.4.3 Teori bioadhesive	13
2.5 Metronidazol	15
2.5.1 Sifat fisika kimia metronidazol	15
2.5.2 Farmakologi	15
2.5.3 Farmakokinetik	16
2.5.4 Efek samping	16
2.6 Alginat	16
2.6.1 Struktur kimia	18
2.6.2 Sifat alginat	19
2.7 Kitosan	19
2.7.1 Struktur kimia kitosan	20
2.7.2 Sifat kitosan	21
2.7.3 Aplikasi farmasetik kitosan	21
2.8 Eudragit	22
2.8.1 Struktur kimia	22
2.8.2 Jenis polimer	23
2.8.3 Aplikasi eudragit pada penghantaran obat	24

2.9 Disolusi	25
2.9.1 Faktor faktor yang mempengaruhi laju disolusi	27
2.9.2 Metode disolusi	29
BAB III METODE PENELITIAN	31
3.1 Alat - Alat Penelitian	31
3.2 Bahan – Bahan Penelitian	31
3.3 Prosedur Penelitian	31
3.3.1 Pembuatan larutan kalsium klorida 0,15 M	31
3.3.2 Pembuatan medium lambung buatan medium pH 1,2 .	31
3.3.3 Pembuatan kurva serapan dan kurva kalibrasi metronidazol	32
3.3.3.1 Pembuatan larutan induk baku metronidazol dalam medium pH 1,2	32
3.3.3.2 Pembuatan kurva serapan metronidazol dalam medium pH 1,2	32
3.3.3.3 Pembuatan kurva kalibrasi metronidazol dalam medium pH 1,2	32
3.3.4 Pembuatan beads alginat – kitosan	32
3.3.5 Pembuatan beads salut eudragit rs 100	33
3.3.6 Pembuatan beads salut eudragit rs 100 dan kalsium alginat	33
3.3.7 Penentuan diameter floating mucoadhesive beads	33
3.3.8 Pengukuran floating lag time	34
3.3.9 Pengukuran floating time	34
3.3.10 Efisiensi penjeratan (entrapment efficiency)	34
3.3.11 Uji sifat <i>mucoadhesive</i>	35
3.3.12 Uji pelepasan obat secara in vitro	35

BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	36
4.1 Pembuatan Floating Mucoadhesive Beads	36
4.2 Penentuan Diameter Floating Mucoadhesive Beads	36
4.3 Scanning Electron Microscopy	39
4.3.1 Beads alginat-kitosan	39
4.3.2 Beads alginat-kitosan salut eudragit rs 100 30%	40
4.3.3 Beads alginat-kitosan salut eudragit rs 100 30% dan kalsium alginat	41
4.4 Pengukuran Floating Lag Time	41
4.5 Pengukuran Floating Time	43
4.6 Uji <i>Mucoadhesive</i>	44
4.7 Efisiensi Penjeratan (Entrapment Efficiency)	45
4.8 Pelepasan Metronidazol dari Floating Mucoadhesive Beads	46
4.8.1 Tanpa penyalutan	46
4.8.2 Salut eudragit rs 100	47
4.8.3 Salut eudragit rs 100 dan kalsium alginat	49
4.8.4 Perbedaan jenis penyalut	52
4.9 Kinetika Pelepasan Metronidazol dari Beads Alginat Kitosan	54
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	67
5.1 Kesimpulan	67
5.2 Saran	67
DAFTAR PUSTAKA	68

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
Tabel 2.1: Menunjukkan perbandingan asam uronat dalam berbagai sepsies Alga yang ditentukan dengan spektroskopi NMR high-field	17
Table 2.2: Jenis dan pemerian polimer eudragit	24
Tabel 3.1: Formula floating mucoadhesive beads.....	34
Table 4.1: Diameter sediaan floating mucoadhesive beads dari Metronidazol dengan basis alginat-kitosan	37
Tabel 4.2: Floating lag time floating mucoadhesive beads dari Metronidazol dengan basis alginat-kitosan	42
Tabel 4.3: Floating time floating mucoadhesive beads dari Metronidazol dengan basis alginat-kitosan	43
Tabel 4.4: Daya <i>mucoadhesive</i> dari floating mucoadhesive beads dari Metronidazol dengan basis alginat-kitosan	45
Tabel 4.5: Persen efisiensi penjeratan floating mucoadhesive beads dari Metronidazol dengan basis alginat-kitosan	46
Tabel 4.6: Pelepasan metronidazol dari beads salut eudragit rs 100	47
Tabel 4.7: Pelepasan metronidazol dari beads salut eudragit rs 100 dan kalsium alginat	50
Tabel 4.8: Nilai AUC _{0-80%} dari floating mucoadhesive beads	52
Tabel 4.9: Korelasi kinetika pelepasan metronidazol orde nol, orde satu, model Higuchi dan Korsmeyer-peppas dari beads	54

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
Gambar 1.1: Kerangka penelitian	5
Gambar 2.1: Mekanisme sistem floating	8
Gambar 2.2: Skematik tegangan permukaan antara material polimer bioadhesif dan mukosa saluran cerna	13
Gambar 2.3: Ikatan mekanis melalui interpentration rantai polimer Bioadhesif dan rantai polimer mukus	14
Gambar 2.4: Struktur kimia metronidazol	15
Gambar 2.5: Struktur kimia alginat (a. monomer alginat, b. konformasi alginat, c. distribusi monomer)	18
Gambar 2.6: Struktur kimia kitosan	20
Gambar 2.7: Struktur kimia eudragit	23
Gambar 2.8: Disolusi obat dari suatu padatan matriks	27
Gambar 4.1: A. Formula 1, B. Formula 2, C. Formula 3, D. Formula 4, E. Formula 5, F. Formula 6, G. Formula 7, H. Formula 8, I. Formula 9, J. Formula 10, K. Formula 11	39
Gambar 4.2: Foto SEM beads alginat-kitosan (perbesaran 50x, 500x dan 1000x)	40
Gambar 4.3: Foto SEM beads alginat-kitosan salut eudragit rs 100 30% (perbesaran 50x, 500x dan 1000x)	40
Gambar 4.4: Foto SEM beads alginat-kitosan salut eudragit rs 100 30% dan kalsium alginat (perbesaran 50x, 500x dan 1000x)...	41
Gambar 4.5: Pengukuran floating lag time dari floating <i>mucoadhesive</i> beads	42
Gambar 4.6: Pengukuran floating time dari floating <i>mucoadhesive</i> beads	43
Gambar 4.7: Grafik pengaruh konsentrasi eudragit rs 100 terhadap laju pelepasan metronidazol dari beads	48
Gambar 4.8: Grafik pengaruh konsentrasi eudragit rs 100 yang disalut alginat terhadap laju pelepasan metronidazol dari floating <i>mucoadhesive</i> beads	51

Gambar 4.9: Pengaruh penyalutan beads terhadap laju pelepasan metronidazol dari beads	53
Gambar 4.10: Grafik kinetika pelepasan orde Higuchi dari pelepasan metronidazol dari beads Formula 1	55
Gambar 4.11: Grafik kinetika pelepasan orde Korsmeyer-peppas dari pelepasan metronidazol dari beads Formula 1	56
Gambar 4.12: Grafik kinetika pelepasan orde Higuchi dari pelepasan metronidazol dari beads Formula 2	56
Gambar 4.13: Grafik kinetika pelepasan orde Korsmeyer-peppas dari pelepasan metronidazol dari beads Formula 2	57
Gambar 4.14: Grafik kinetika pelepasan orde Higuchi dari pelepasan metronidazol dari beads Formula 3	57
Gambar 4.15: Grafik kinetika pelepasan orde Korsmeyer-peppas dari pelepasan metronidazol dari beads Formula 3	58
Gambar 4.16: Grafik kinetika pelepasan orde Higuchi dari pelepasan metronidazol dari beads Formula 4	58
Gambar 4.17: Grafik kinetika pelepasan orde Korsmeyer-peppas dari pelepasan metronidazol dari beads Formula 4	59
Gambar 4.18: Grafik kinetika pelepasan orde Higuchi dari pelepasan metronidazol dari beads Formula 5	59
Gambar 4.19: Grafik kinetika pelepasan orde Korsmeyer-peppas dari pelepasan metronidazol dari beads Formula 5	60
Gambar 4.20: Grafik kinetika pelepasan orde Higuchi dari pelepasan metronidazol dari beads Formula 6	60
Gambar 4.21: Grafik kinetika pelepasan orde Korsmeyer-peppas dari pelepasan metronidazol dari beads Formula 6	61
Gambar 4.22: Grafik kinetika pelepasan orde Higuchi dari pelepasan metronidazol dari beads Formula 7	61
Gambar 4.23: Grafik kinetika pelepasan orde Korsmeyer-peppas dari pelepasan metronidazol dari beads Formula 7	62
Gambar 4.24: Grafik kinetika pelepasan orde Higuchi dari pelepasan metronidazol dari beads Formula 8	62
Gambar 4.25: Grafik kinetika pelepasan orde Korsmeyer-peppas dari pelepasan metronidazol dari beads Formula 8	63
Gambar 4.26: Grafik kinetika pelepasan orde Higuchi dari pelepasan metronidazol dari beads Formula 9	63

Gambar 4.27: Grafik kinetika pelepasan orde Korsmeyer-peppas dari pelepasan metronidazol dari beads Formula 9	64
Gambar 4.28: Grafik kinetika pelepasan orde Higuchi dari pelepasan metronidazol dari beads Formula 10	64
Gambar 4.29: Grafik kinetika pelepasan orde Korsmeyer-peppas dari pelepasan metronidazol dari beads Formula 10	65
Gambar 4.30: Grafik kinetika pelepasan orde Higuchi dari pelepasan metronidazol dari beads Formula 11	65
Gambar 4.31: Grafik kinetika pelepasan orde Korsmeyer-peppas dari pelepasan metronidazol dari beads Formula 11	66

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
Lampiran 1: Sertifikat analisis metronidazol	71
Lampiran 2: Kurva serapan larutan metronidazol 12 mcg/ml dalam medium lambung buatan pH 1,2	72
Lampiran 3: Pengukuran kurva kalibrasi larutan metronidazol dengan berbagai konsentrasi pada panjang gelombang 277 nm dalam mMedium pH 1,2	73
Lampiran 4: Data pelepasan metronidazol dari beads Formula 1	74
Lampiran 5: Data pelepasan metronidazol dari beads Formula 2	76
Lampiran 6: Data pelepasan metronidazol dari beads Formula 3	78
Lampiran 7: Data pelepasan metronidazol dari beads Formula 4	80
Lampiran 8: Data pelepasan metronidazol dari beads Formula 5	83
Lampiran 9: Data pelepasan metronidazol dari beads Formula 6	86
Lampiran 10: Data pelepasan metronidazol dari beads Formula 7	89
Lampiran 11: Data pelepasan metronidazol dari beads Formula 8	92
Lampiran 12: Data pelepasan metronidazol dari beads Formula 9	95
Lampiran 13: Data pelepasan metronidazol dari beads Formula 10	97
Lampiran 14: Data pelepasan metronidazol dari beads Formula 11	101
Lampiran 15: Data AUC pelepasan metronidazol dari floating <i>mucoadhesive</i> beads Formula 1	104
Lampiran 16: Data AUC pelepasan metronidazol dari floating <i>mucoadhesive</i> beads Formula 2	105
Lampiran 17: Data AUC pelepasan metronidazol dari floating <i>mucoadhesive</i> beads Formula 3	106
Lampiran 18: Data AUC pelepasan metronidazol dari floating <i>mucoadhesive</i> beads Formula 4	107
Lampiran 19: Data AUC pelepasan metronidazol dari floating <i>mucoadhesive</i> beads Formula 5	108

Lampiran 20: Data AUC pelepasan metronidazol dari floating <i>mucoadhesive</i> beads Formula 6	109
Lampiran 21: Data AUC pelepasan metronidazol dari floating <i>mucoadhesive</i> beads Formula 7	110
Lampiran 22: Data AUC pelepasan metronidazol dari floating <i>mucoadhesive</i> beads Formula 8	111
Lampiran 23: Data AUC pelepasan metronidazol dari floating <i>mucoadhesive</i> beads Formula 9	112
Lampiran 24: Data AUC pelepasan metronidazol dari floating <i>mucoadhesive</i> beads Formula 10	113
Lampiran 25: Data AUC pelepasan metronidazol dari floating <i>mucoadhesive</i> beads Formula 11	114
Lampiran 26: Uji statistik Formula 1-6	115
Lampiran 27: Uji statistik Formula 7-11	117
Lampiran 28: Uji statistik pengaruh penyalutan	118
Lampiran 29: Gambar alat	119
Lampiran 30: Uji <i>mucoadhesive</i>	121