



**OPTIMASI KOMPOSISI HIDROKSIPROPIL METILSELULOSA DAN
NATRIUM KARBOKSIMETIL SELULOSA PADA TABLET
PROPRANOLOL HIDROKLORIDA KOMBINASI *FLOATING-
MUCOADHESIVE SYSTEM***

SKRIPSI

**Oleh
AGIL RIZKI FARIANSYAH
NIM 102210101020**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER
2014**



**OPTIMASI KOMPOSISI HIDROKSIPROPIL METILSELULOSA DAN
NATRIUM KARBOKSIMETIL SELULOSA PADA TABLET
PROPRANOLOL HIDROKLORIDAKOMBINASI *FLOATING-
MUCOADHESIVE SYSTEM***

SKRIPSI

diajukan guna melengkapi tugas akhir dan memenuhi salah satu syarat
untuk menyelesaikan Program Sarjana Farmasi (S1)
dan mencapai gelar Sarjana Farmasi

Oleh

**AGIL RIZKI FARIANSYAH
NIM 102210101020**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER
2014**

PERSEMBAHAN

Skripsi ini saya persembahkan untuk :

1. Ibu Khudalifiyah dan Bapak Fatah Hadi Kusno yang telah memberikan doa, kasih sayang, perhatian dan pengorbanan selama ini.
2. Noor Syafaatin udhma yang selalu memberikan semangat dan doa
3. Pahlawan tanpa tanda jasa “Guru-guru SDNU Kanjeng Sepuh, MTs Kanjeng Sepuh, SMA Darul Ulum 2 Jombang dan pengajar di Fakultas Farmasi Universitas Jember”, yang telah memberikan ilmu yang sangat berguna dengan penuh kesabaran.
4. Almamater tercinta Fakultas Farmasi Universitas Jember.

MOTO

“Sesungguhnya lelah karena mengerjakan sesuatu itu lebih baik daripada lelah karena menunda pekerjaan”

“Lebih baik sedikit bicara dan terus berkarya”

PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Agil Rizki Fariansyah

NIM : 102210101020

Menyatakan dengan sesungguhnya bahwa skripsi yang berjudul “Optimasi Komposisi Hidroksipropil Metilselulosa dan Natrium Karboksimetil Selulosa pada Tablet Propranolol Hidroklorida Kombinasi *Floating-Mucoadhesive System*” adalah benar-benar hasil karya sendiri, kecuali jika dalam pengutipan substansi disebutkan sumbernya, dan belum pernah diajukan di 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 adanya tekanan dan paksaan dari pihak manapun serta bersedia mendapat sanksi akademik jika ternyata dikemudian hari pernyataan ini tidak benar.

Jember, 21 September 2014

Yang menyatakan,

Agil Rizki Fariansyah

102210101020

SKRIPSI

OPTIMASI KOMPOSISI HIDROKSIPROPIL METILSELULOSA DAN NATRIUM KARBOKSIMETIL SELULOSA PADA TABLET PROPRANOLOL HIDROKLORIDA KOMBINASI *FLOATING- MUCOADHESIVE SYSTEM*

Oleh:

Agil Rizki Fariansyah

NIM 102210101020

Pembimbing:

Dosen Pembimbing Utama

: Eka Deddy Irawan, S.Si., M.Sc., Apt.

Dosen Pembimbing Anggota

: Lusiana Oktora R.K.S., S.F., M.Sc., Apt.

PENGESAHAN

Skripsi berjudul “Optimasi Komposisi Hidroksipropil Metilselulosa dan Natrium Karboksimetil Selulosa pada Tablet Propranolol Hidroklorida Kombinasi *Floating-Mucoadhesive system*” telah diuji dan disahkan oleh Fakultas Farmasi Universitas Jember pada:

Hari : Senin

Tanggal : 29 September 2014

Tempat : Fakultas Farmasi Universitas Jember

Tim Pembimbing

Dosen Pembimbing Utama

Dosen Pembimbing Anggota

Eka Deddy Irawan, S.Si., M.Sc., Apt

NIP 197503092001121001

Lusia Oktora R.K.S., S.F.,M.Sc., Apt

NIP 197910032003122001

Tim Penguji

Dosen Penguji I

Dosen Penguji II

Dwi Nurahmanto, S.Farm., M.Sc., Apt

NIP 198401242008011001

Budipratiwi W., S.Farm., M.Sc., Apt

NIP 198112272006042003

Mengesahkan

Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember,

Lestyo Wulandari, S.Si., M.Farm., Apt

NIP 197604142002122001

RINGKASAN

Optimasi Komposisi Hidroksipropil Metilselulosa dan Natrium Karboksimetil Selulosa pada Tablet Propranolol Hidroklorida Kombinasi *Floating-Mucoadhesive system*; Agil Rizki Fariansyah, 102210101020; 2014: 76 halaman; Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Propranolol HCl merupakan salah satu pilihan obat hipertensi yang sering diresepkan. Pada aplikasinya pemberian dalam bentuk sediaan konvensional memiliki karakteristik kurang menguntungkan karena memiliki $t_{1/2}$ pendek sehingga memungkinkan menurunnya kepatuhan pasien. Hal tersebut dapat diatasi dengan melakukan modifikasi pelepasan obat (*modified-release*). Salah satu pendekatan yang dipilih yaitu *gastroretentive drug delivery system* (GRDDS) karena bahan aktif stabil pada suasana asam. Formulasi sistem GRDDS dapat dilakukan dengan berbagai macam pendekatan seperti densitas atau ukuran yang pada dasarnya masih memiliki kekurangan, oleh karena itu diperlukan kombinasi sistem (*Floating-Mucoadhesive*) untuk menutupi kekurangan tersebut agar diperoleh absorpsi obat yang maksimal. *Floating* atau sistem densitas rendah memanfaatkan isi cairan lambung untuk mengapung sedangkan *mucoadhesive* memanfaatkan mukosa epitel lambung untuk melekat dengan tujuan retensi di lambung. HPMC K4M dipilih sebagai polimer *floating* karena memiliki *bulk density* kecil sementara CMC Na diketahui memiliki bobot molekul dan interaksi molekuler dengan epitel lambung yang besar sehingga cocok untuk polimer *mucoadhesive*.

Pada penelitian ini digunakan pendekatan desain faktorial 2^n dengan variabel bebas yaitu jumlah HPMC dan CMC Na dan variabel terkontrol yaitu bobot tablet. Tujuan penelitian ini yaitu untuk mengetahui pengaruh variabel terhadap kemampuan *floating*, *mucoadhesive*, serta DE_{720} . Analisis desain faktorial menggunakan *software Design Expert 9.0.3 trial*.

Sistem *floating* yang digunakan yaitu *effervescent system*. Rincian hasil uji *floating lag time* yaitu $F3 > F1 > F4 > F2$ dengan nilai F2 tercepat dan nilai F3 terbesar (paling lambat). Efek faktor polimer HPMC K4M sebagai polimer tunggal (-179,88) > CMC Na (+85,62) > interaksi (-83,08). Nilai positif mengindikasikan terjadinya proses *floating lag time* melambat. Hal ini menunjukkan bahwa nilai efek faktor terbesar yang ditunjukkan oleh HPMC menunjukkan polimer ini lebih dominan dalam mempercepat *floating lag time*. Analisis respon optimum menunjukkan hanya F2 yang tidak memenuhi respon 25-600 detik. Sementara untuk hasil uji *floating duration time* tidak terdapat perbedaan respon signifikan yaitu semua formula memenuhi kriteria selama 12 jam.

Pada pengujian *mucoadhesive* diperoleh rincian hasil uji yaitu $F4 > F3 > F2 > F1$ dengan nilai F4 terbesar. Peningkatan konsentrasi HPMC K4M maupun CMC Na menghasilkan peningkatan kekuatan *mucoadhesive* dengan efek terbesar ditunjukkan CMC Na (+45,46) > HPMC K4M (+33,54) > interaksinya (+1,8). Interaksi molekuler yang terjadi antara kedua polimer ini dengan mucin yaitu ikatan hidrogen. Analisis respon optimum menunjukkan hanya F1 yang tidak memenuhi rentang >50 gram.

Profil pelepasan obat DE_{720} memberikan hasil dengan rincian $F1 > F2 > F4 > F3$. Peningkatan konsentrasi polimer baik HPMC K4M maupun CMC Na memberikan pelepasan obat yang minimum dengan efek faktor interaksi (+5,24) > CMC Na (-4,76) > HPMC K4M (-2,36). Nilai negatif yang semakin besar menunjukkan semakin sulitnya obat untuk dilepaskan. Pelepasan obat dari sistem dengan CMC Na lebih lambat karena terdapat bentuk *cross-linked* dari polimer ini, sementara HPMC K4M memiliki bentuk *non cross-linked* sehingga penetrasi medium menjadi lebih mudah. Analisis respon optimum menunjukkan hanya F3 yang memenuhi rentang 52,86%-66,87%.

Penentuan daerah optimum dilakukan dengan menggabungkan *overlay plot* dari ketiga respon (*overlay plot super-imposed*). Hasil yang diperoleh yaitu jumlah HPMC K4M 90,00-171,60 mg sedangkan jumlah CMC Na 16,00-25,64 mg. Dari

analisis *software* diperoleh 10 macam komposisi HPMC K4M dan CMC Na yang dapat memberikan respon optimum.

PRAKATA

Puji syukur kehadiran Allah SWT yang telah memberikan rahmat dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Optimasi Komposisi Hidroksipropil Metilselulosa dan Natrium Karboksimetil Selulosa pada Tablet Propranolol Hidroklorida Kombinasi *Floating-Mucoadhesive system*” untuk memenuhi salah satu syarat untuk menyelesaikan pendidikan strata satu (S1) pada Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Penulis mengucapkan terima kasih kepada semua pihak yang telah membantu menyelesaikan penulisan skripsi ini terutama kepada:

1. Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember
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 telah membantu meluangkan waktu, pikiran, tenaga, dan perhatiannya dalam penulisan tugas akhir ini;
3. Dwi Nurahmanto, S.Farm., M.Sc., Apt. dan Budipratiwi W., S.Farm., M.Sc., Apt. sebagai dosen penguji yang telah memberikan waktu, masukan, dan perhatiannya dalam penulisan tugas akhir ini;
4. Moh Amrun Hidayat, S.Si., M.Farm., Apt. selaku dosen pembimbing akademik yang telah memberikan saran dan bimbingannya;
5. Ayah dan Ibu tercinta Fatah Hadi Kusno dan Khudalifiyah yang selalu memberikan doa, motivasi, dan kasih sayangnya;
6. Teman kerja penelitian Bella, Debby, Rina, dan teman-teman laboratorium farmasetika yang selalu memberi semangat dan dorongan selama penelitian ini;
7. Sahabat terbaik Arief Kurniawan, Hendra W.P, Vishnu, Krisna, Alif, dan Udin yang selalu mengingatkan ketika salah;

8. Kekasih tercinta Arimbi Sulistyو Kartika yang selalu memberikan dukungan ,doa, dan energi positif untuk dapat terselesaikannya penelitian ini;
9. Teman seperjuangan Doni, Izul, Sabria dan Pak kos Feri yang telah memberikan arti persahabatan selama ini;
10. Seluruh teman-teman Farmasi angkatan 2010 dan KKN 98 Sumberagung atas kerja sama dan persahabatan selama ini;
11. Ibu Itus dan Mbak Titin selaku laboran laboratorium farmasetika atas bimbingan dan kesabarannya selama penelitian ini;
12. Bapak dan Ibu dosen yang telah memberikan ilmu pengetahuan selama belajar di Fakultas Farmasi Universitas Jember
13. Mas Mul, Mas Soni, Bagong, Iwan Pak Ridhwan, Pak Sukri dan seluruh karyawan Fakultas Farmasi Universitas Jember yang tidak dapat disebutkan satu-persatu atas semua bantuannya dalam penulisan tugas akhir ini.

Penulis mengharapkan adanya kritik dan saran yang membangun demi kesempurnaan penulisan skripsi ini. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat dalam kehidupan mendatang.

Jember, September 2014

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
BAB 1. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.4 Manfaat Penelitian	5
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 Sediaan <i>modified-release</i>	6
2.2 <i>Gastroretentive Drug Delivery System (GRDDS)</i>	7
2.3 <i>Floating System</i>	10
2.4 <i>Mucoadhesive System</i>	12
2.5 <i>Expandable System</i>	13
2.6 Propranolol HCl	13
2.7 Hidroksipropil Metilselulosa	15
2.8 Sodium Karboksi Metilselulosa	16
2.9 Metode Cetak Langsung	17
2.10 Desain Faktorial	17
BAB 3. METODE PENELITIAN	19
3.1 Rancangan Penelitian	19
3.2 Bahan Penelitian	20
3.3 Alat Penelitian	20
3.4 Lokasi dan Waktu Penelitian	20
3.5 Prosedur Penelitian	20
3.5.1 Penentuan Dosis	20
3.5.2 Formula	21
3.5.3 Pembuatan Campuran Serbuk	22

3.5.4 Evaluasi Campuran Serbuk	23
3.5.5 Pencetakan Tablet Matrik	25
3.5.6 Evaluasi Tablet Matrik.....	25
3.6 Penentuan Daerah Optimum	30
3.6.1 Analisis <i>Floating Lag Time</i> dan <i>Floating Duration Time</i>	30
3.6.2 Analisis Kekuatan <i>Mucoadhesive</i>	30
3.6.3 Analisis Pelepasan Bahan Obat.....	30
3.6.4 Analisis Desain Faktorial	30
BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN.....	32
4.1 Pembuatan Campuran Serbuk	32
4.2 Hasil Evaluasi Campuran Serbuk	32
4.2.1 Hasil Pengujian Sifat alir	32
4.2.2 Hasil Pengujian Keseragaman Propranolol HCl	33
4.3 Hasil Pencetakan Tablet.....	35
4.4 Hasil Evaluasi Tablet	35
4.4.1 Hasil Pengujian Sifat Fisik Tablet	35
4.4.2 Hasil Pengujian Keseragaman Kandungan	35
4.5 Hasil Pengujian Kemampuan <i>Floating</i>	36
4.6 Hasil Pengujian Kekuatan <i>Mucoadhesive</i>.....	38
4.7 Hasil Pengujian Disolusi Tablet <i>Modified-Release</i>	
Propranolol HCL	41
4.7.1 Hasil Penentuan Panjang Gelombang Maksimum	41
4.7.2 Hasil Pembuatan Kurva Baku Propranolol HCl.....	42
4.7.3 Hasil Uji Disolusi Propranolol HCl dari Tablet Matrik	42
4.7.4 Penentuan Parameter Disolusi DE ₇₂₀	43
4.8 Hasil Analisis Kinetika Pelepasan Tablet <i>Modified-Release</i>	
Propranolol HCl.....	45
4.9 Hasil Penentuan Daerah Optimum	48

BAB 5. PENUTUP	49
5.1 Kesimpulan	49
5.2 Saran	49
DAFTAR PUSTAKA	50
LAMPIRAN	54

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
2.1 Profil Kadar obat dalam darah	8
2.2 Proses Pengosongan Lambung.....	8
2.3 Mekanisme <i>Floating</i>	11
2.4 Struktur Propranolol HCl	14
2.5 Struktur HPMC	15
2.6 Struktur CMC Na	16
3.1 Skema langkah kerja penelitian	19
4.1 Spektra serapan larutan propranolol HCl 25 ppm dalam pelarut HCl 0,1 N pH 1,2	33
4.2 Kurva baku propranolol HCl dalam pelarut HCl 0,1 N pH 1,2	34
4.3 <i>Response surface</i> dan <i>overlay plot floating lag time</i>	38
4.4 <i>Response surface</i> dan <i>overlay plot</i> kekuatan <i>mucoadhesive</i>	41
4.5 Perbandingan profil disolusi ke-4 formula.....	42
4.6 <i>Response surface</i> dan <i>overlay plot</i> DE_{720}	45
4.7 Perbandingan kinetika pelepasan orde nol	46
4.8 Perbandingan kinetika pelepasan orde satu.....	46
4.9 Perbandingan kinetika pelepasan Higuchi	47
4.10 <i>Overlay plot</i> daerah optimum.....	48

DAFTAR TABEL

	Halaman
3.1 Susunan aras faktor berdasarkan desain faktorial	21
3.2 Rancangan percobaan berdasarkan desain faktorial	22
3.3 Susunan formula	22
3.4 Hubungan antara sudut diam dengan sifat alir	23
3.5 Hubungan antara kecepatan alir dengan sifat alir	23
4.1 Hasil pengujian sifat alir	33
4.2 keseragaman kandungan propranolol HCl dalam campuran serbuk.....	34
4.3 Hasil pengujian kekuatan mekanik tablet	35
4.4 Hasil pengujian keseragaman kandungan propranolol HCl dalam campuran tablet matrik.....	36
4.5 Hasil pengujian <i>floating lag time</i> dan <i>floating duration time</i>	36
4.6 Nilai efek faktor HPMC K4M, CMC Na, dan interaksi keduanya terha- dap respon <i>floating lag time</i>	37
4.7 Hasil pengujian kekuatan <i>mucoadhesive</i>	39
4.8 Nilai efek faktor HPMC K4M, CMC Na, dan interaksi keduanya terha- dap respon kekuatan <i>mucoadhesive</i>	40
4.9 Hasil penentuan nilai DE ₇₂₀	43
4.10 Nilai efek faktor HPMC K4M, CMC Na, dan interaksi keduanya terha- dap respon DE ₇₂₀	44
4.11 Hasil perhitungan r dan r ²	47

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
A. Sertifikat Bahan	54
A.1 Propranolol Hidroklorida	54
B. Hasil Evaluasi Campuran Serbuk	55
B.1 Tabulasi hasil pengujian keseragaman propranolol HCl dalam campuran serbuk	55
B.2 Contoh perhitungan kadar propranolol HCl dalam campuran serbuk	56
C. Hasil Evaluasi Mutu Fisik Tablet Matrik	56
C.1 Tabulasi hasil pengujian kekuatan mekanik tablet matrik	56
C.2 Tabulasi hasil pengujian keseragaman kandungan tablet matrik	57
D. Hasil Evaluasi Sifat Gastroretentive Tablet propranolol HCl	58
D.1 Tabulasi hasil pengujian kemampuan floating.....	58
D.2 Tabulasi hasil pengujian kekuatan <i>mucoadhesive</i>	59
E. Hasil Pengujian Pelepasan Propranolol HCl	59
E.1 Hasil pengukuran serapan larutan propranolol HCl dalam dapar HCl pH 1,2	59
E.2 Tabulasi hasil serapan propranolol HCl	60
E.3 Tabulasi hasil penentuan persen pelepasan propranolol HCl.....	62
E.4 Contoh perhitungan persen pelepasan propranolol HCl.....	65
E.5 Tabulasi hasil penentuan DE_{720}	66
E.6 Contoh perhitungan DE_{720}	68
F. Hasil Analisis <i>Design Expert</i>	69
F.1 Hasil respon dan konstanta persamaan desain faktorial	69
F.2 Susunan komposisi HPMC K4M dan CMC Na yang memenuhi respon optimum	73
F.3 Perhitungan persyaratan DE_{720}	74
G. Dokumentasi Penelitian	76