



**OPTIMASI KOMPOSISI HIDROKSIPROPIL METIL SELULOSA DAN
KARBOKSIMETIL SELULOSA NATRIUM DALAM TABLET
PROPRANOLOL HIDROKLORIDA SISTEM MENGAPUNG**

SKRIPSI

**Oleh:
Oktaviani Pratiwi
072210101007**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER**

2012



**OPTIMASI KOMPOSISI HIDROKSIPROPIL METIL SELULOSA DAN
KARBOKSIMETIL SELULOSA NATRIUM DALAM TABLET
PROPRANOLOL HIDROKLORIDA SISTEM MENGAPUNG**

SKRIPSI

Diajukan guna melengkapi tugas akhir dan memenuhi salah satu syarat untuk menyelesaikan pendidikan di Fakultas Farmasi (S1) dan mencapai gelar Sarjana Farmasi

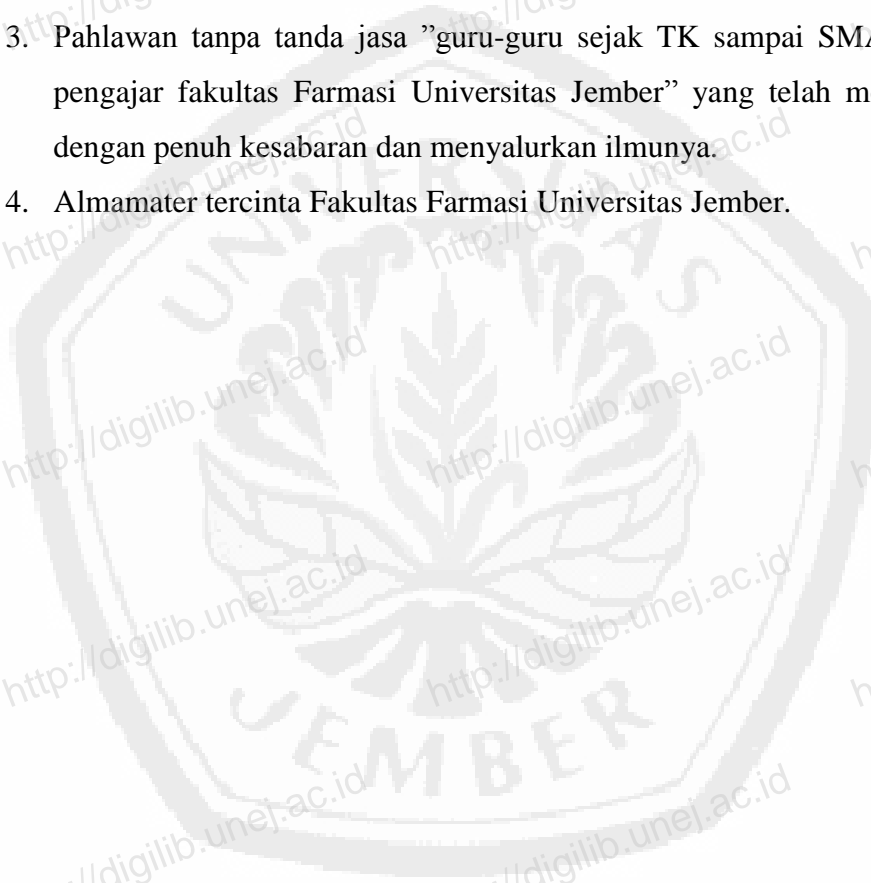
Oleh:
Oktaviani Pratiwi
072210101007

FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER
2012

PERSEMBAHAN

Skripsi ini saya persembahkan untuk:

1. Ibunda Soedjiati dan Ayahanda Pranoto tercinta, terima kasih atas segala doa yang engkau panjatkan di tiap sujudmu dan jerih payahmu demi kebahagiaan dan kesuksesanku.
2. Adeku tercinta yaitu Noviyanti Hanifah, terima kasih atas semangat dan dukungannya, makasih buat segalanya.
3. Pahlawan tanpa tanda jasa "guru-guru sejak TK sampai SMA dan para pengajar fakultas Farmasi Universitas Jember" yang telah membimbing dengan penuh kesabaran dan menyalurkan ilmunya.
4. Almamater tercinta Fakultas Farmasi Universitas Jember.



MOTTO

Allah berfirman, “Allah akan menjadikan kemudahan setelah kesukaran”

(Qs. Ath-Thalaq: 7)*

Tidak ada pelaut ulung yang dilahirkan dari samudra yang tenang, tapi ia dilahirkam dari samudra yang penuh terpaan badai, gelombang dan topan

(D. Farhan Aulawi)



PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Oktaviani Pratiwi

NIM : 07221010101007

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa skripsi yang berjudul *Optimasi Komposisi Hidroksipropil Metil Selulosa dan Karboksimetil Selulosa Natrium Tablet Propranolol Hidroklorida Sistem Mengapung* adalah benar-benar hasil karya sendiri, kecuali jika dalam pengutipan substansi disebutkan sumbernya, dan belum pernah diajukan pada 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 ada tekanan dan paksaan dari pihak manapun serta bersedia mendapat sanksi akademik jika ternyata dikemudian hari pernyataan ini tidak benar.

Jember, 28 Februari 2012

Yang menyatakan,

Oktaviani Pratiwi

NIM : 072210101007

SKRIPSI

**OPTIMASI KOMPOSISI HIDROKSIPROPIL METIL SELULOSA DAN
KARBOKSIMETIL SELULOSA NATRIUM DALAM TABLET
PROPRANOLOL HIDROKLORIDA SISTEM MENGAPUNG**

Oleh

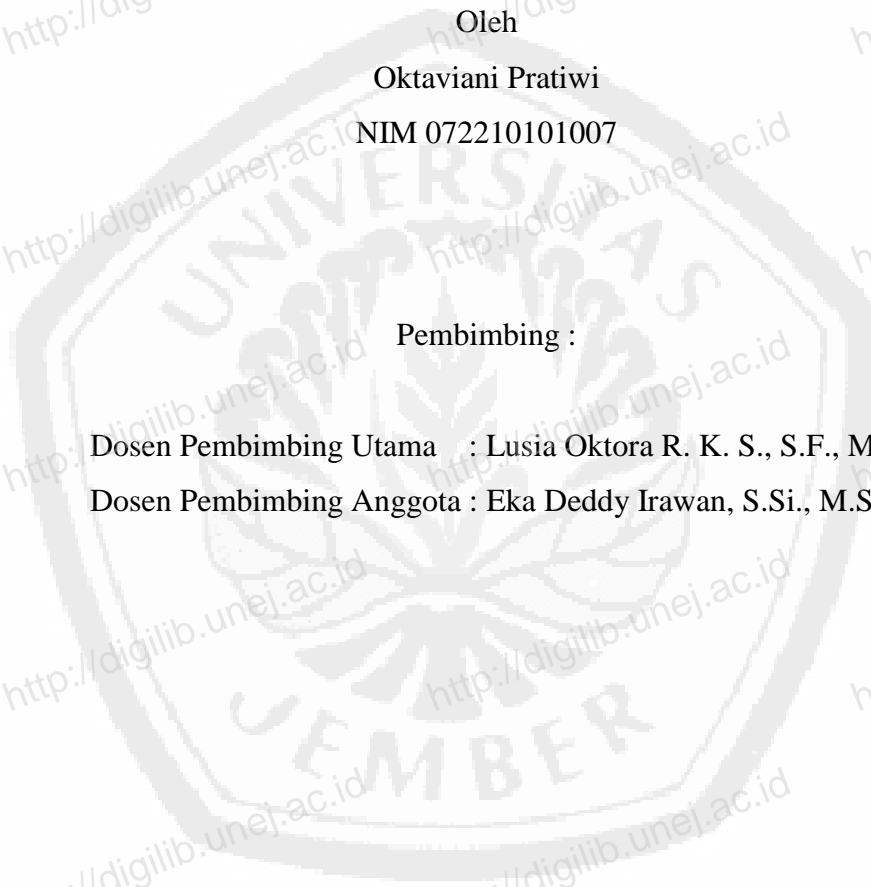
Oktaviani Pratiwi

NIM 072210101007

Pembimbing :

Dosen Pembimbing Utama : Lusia Oktora R. K. S., S.F., M.Sc., Apt.

Dosen Pembimbing Anggota : Eka Deddy Irawan, S.Si., M.Sc., Apt.



PENGESAHAN

Skripsi berjudul *Optimasi Komposisi Hidroksipropil Metil Selulosa dan Karboksimetil Selulosa Natrium dalam Tablet Propranolol Hidroklorida Sistem Mengapung* telah diuji dan disahkan oleh Fakultas Farmasi Universitas Jember

pada:

hari : Selasa

tanggal : 28 Februari 2012

tempat : Fakultas Farmasi Universitas Jember

Tim Penguji

Ketua,

Sekretaris,

Lusia Oktora RKS, S.F, M.Sc., Apt.
NIP. 197910032003122001

Eka Deddy Irawan, S.Si., M.Sc., Apt.
NIP. 197503092001121001

Anggota I,

Anggota II,

Yudi Wicaksono, S.Si., Apt., M.Si.
NIP. 197607242001121006

Lidya Ameliana, S.Si., Apt., M.Farm
NIP. 198004052005012005

Mengesahkan

Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember

Prof. Drs. Bambang Kuswandi, M.Sc., Ph.D
NIP. 196902011994031002

Optimasi Komposisi Hidroksipropil Metil Selulosa dan Karboksimetil Selulosa Natrium dalam Tablet Propranolol Hidroklorida Sistem Mengapung (*The Optimization Hydroxypropyl Methyl Cellulose and Carboxymethyl Cellulose Natrium Composition as Floating System of Propranolol Hydrochloride Tablet*)

Oktaviani Pratiwi

School of Pharmacy, Jember University

Tablets of propranolol hydrochloride using polymer Hydroxypropyl Methyl Cellulose (HPMC) and Carboxymethyl Cellulose Natrium (CMC Na). Floating tablet of propranolol hydrochloride were developed to prolong release time and increase its bioavailability. The tablet were prepared by direct compression technique. The tablets were evaluated for hardness, friability, content uniformity, floating lag time, floating duration time and in vitro drug release profile. The effect of HPMC and CMC Na on drug release profile, floatig lag time and floating duration time were investigated. Factorial design method was employed to create the optimum composition of HPMC and CMC Na and used to determinate the effect of HPMC and CMC Na and their interaction on floating lag time, floating duration time and dissolution efficiency. The optimum formula which obtain several criteria was investigated with overlay plot. The linier regression analysis and model fitting showed that all this formulation followed Higuchi model, which had highest value of correlation coefficient (r). Optimum compotition based on overlay plot for each tablet all combination compotition of HPMC and CMC Na except combination compotition of HPMC and CMC Na at low level.

Keyword: floating tablet, propranolol hydrochloride, HPMC, CMC Na, factorial design

RINGKASAN

Optimasi Komposisi Hidroksipropil Metil Selulosa dan Karboksimetil Selulosa Natrium dalam Tablet Propranolol Hidroklorida Sistem Mengapung:

Mengapung: Oktaviani Pratiwi, 072210101007; 2012; 56 halaman; Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Propranolol hidroklorida merupakan senyawa pemblokir reseptor beta non-selektif dalam pengobatan hipertensi dan mempunyai waktu paruh eliminasi pendek sekitar 3 jam. Sistem lepas lambat digunakan untuk memperbaiki kadar propranolol hidroklorida. Sistem mengapung merupakan sistem penghantaran dengan mengontrol densitas obat dalam cairan lambung. Polimer yang digunakan adalah kombinasi HPMC dan CMC Na. Kombinasi ini diharapkan dapat meningkatkan efek lepas lambat, *floating lag time* dan *floating duration time* sediaan.

Pembuatan tablet sistem mengapung propranolol hidroklorida menggunakan metode cetak langsung. Bahan aktif dan bahan tambahan dicampur kemudian diuji karakteristik campuran serbuk dan dicetak dengan menggunakan mesin pencetak tablet *single punch*. Tablet dilakukan pengujian sifat fisik, uji keseragaman kandungan, *floating lag time*, *floating duration time* dan DE₄₈₀ untuk menentukan formula optimum dengan metode desain faktorial.

Berdasarkan hasil pengujian *floating lag time*, waktu yang dibutuhkan untuk obat dapat mengapung dari formula 1 selama 54,694 detik, formula 2 selama 40,850 detik, formula 3 selama 86,900 detik, dan formula 4 selama 50,847 detik. Untuk *floating duration time* dari keempat formula selama > 12 jam. Nilai DE₄₈₀ yang dihasilkan untuk formula 1 sebesar 66,059 %, formula 2 sebesar 50,726 %, formula 3 sebesar 60,672%, dan formula 4 sebesar 50,756 %. Semua formula menunjukkan kinetika pelepasan model Higuchi yang berarti bahwa mekanisme pelepasan obat yang paling dominan pada setiap formula adalah dengan cara berdifusi melewati matriks.

Penentuan formula optimum tablet propranolol hidroklorida dilakukan dengan menggunakan metode desain faktorial berdasarkan kriteria respon yang telah ditentukan. Kriteria respon untuk *floating lag time* adalah sebesar 25 - 600

detik, *floating duration time* selama 12 jam dan kriteria respon DE_{480} adalah sebesar 45%-65%. Berdasarkan analisis penentuan formula optimum dengan menggunakan *software design expert 8.0.7.1* diperoleh daerah formula optimum tablet propranolol hidroklorida adalah semua kombinasi komposisi HPMC dan CMC Na memberikan respon yang optimum kecuali kombinasi HPMC dan CMC Na pada aras rendah.



PRAKATA

Puji syukur kepada Allah SWT atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini yang berjudul “Optimasi Komposisi Hidroksipropil Metil Selulosa dan Karboksimetil Selulosa Natrium dalam Tablet Lepas Lambat Propranolol Hidroklorida Sistem Mengapung”. Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat untuk menyelesaikan pendidikan strata satu (S1) pada Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bantuan berbagai pihak, oleh karena itu penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih kepada :

1. Prof. Drs. Bambang Kuswandi, M.Sc., Ph.D selaku Dekan Farmasi atas kesempatan yang diberikan untuk menyelesaikan skripsi ini.
2. Nuri S.Si., Apt., M.Si. selaku Dosen Pembimbing Akademik yang telah membimbing selama menjadi Mahasiswa;
3. Lusia Oktora R. K. S., S.F., M.Sc., Apt. selaku dosen pembimbing utama dan Eka Deddy Irawan, S.Si., M.Sc., Apt. selaku dosen pembimbing anggota yang dengan penuh kesabaran memberikan pengarahan, bimbingan, dan saran dalam penulisan skripsi ini;
4. Yudi Wicaksono, S.Si., Apt., M.Si sebagai dosen penguji I dan Lidya Ameliana, S.Si., Apt., M.Farm sebagai dosen penguji II yang banyak memberikan kritik, saran dan masukan yang membangun dalam penulisan skripsi ini;
5. Ibu Itus dan Mbak Titin sebagai teknisi Lab. Farmasetika dan Ibu Wayan sebagai teknisi Lab. Kimia Farmasi atas bantuan dan dukungannya selama penelitian;
6. Bapak dan Ibuku, atas kasih sayang, perhatian serta ketulusan doa yang terus mengalir serta segala pengorbanan selama ini;
7. Adikku tercinta Noviyanti Hanifah dan semua keluarga besar atas doanya dan kasih sayang selama ini;

8. Andi Kahar dan keluarga, terima kasih atas perhatian, kesabaran, kasih sayang, semangat dan doa yang selalu diberikan agar skripsi ini cepat terselesaikan;
9. Sahabat dan rekan skripsiku, Indra Septian N. atas dukungan, semangat, kesabaran, dan kebersamaan dalam suka dan duka selama ini;
10. Sahabatku, Lailatul Q., Dwi Usfatul dan Dewi Ratih N. atas dukungannya selama ini dan banyak meluangkan waktu untuk berbagi denganku;
11. Rekan seperjuangan Farmasi, Yulia Trisnawati, Ratih Kusuma W, Desi Triana, Putri Aprilina, Rifka A., Alvi Kusuma, Gilang P., Dian Tiara P. atas kebersamaan, bantuan, dan semangat selama ini;
12. Sahabat Kost Kalimantan XVI/10, Mbak Gurit, Mbak Pita, Eni, Kiki dan adik-adik kost atas bantuan, kesabaran dan semangat yang selalu dikobarkan dalam menyelesaikan skripsi ini;
13. Teman-teman KKT Curahnongko Dyota, Yeyen, Hasan, Jehan, Fira dan Faisol atas kenangan yang tak terlupakan, pengertian dan kebersamaannya dalam belajar tentang arti menghargai;
14. Teman-teman seperjuangan di Lab Farmasetika Fiona, Vina, Eka dan Mas Vincen atas segala dukungan dan kerja samanya selama ini.
15. Teman-teman angkatan 2007 atas kebersamaan dan semangat untuk menyelesaikan skripsi ini;
16. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari sempurna sehingga saran dan kritik dari semua pihak diterima dengan senang hati demi kesempurnaan penulisan skripsi ini. Akhirnya penulis berharap, semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi kita semua. Amin.

Jember, 27 Februari 2012

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PERSEMBAHAN	ii
HALAMAN MOTTO	iii
HALAMAN PERNYATAAN	iv
HALAMAN PEMBIMBINGAN	v
HALAMAN PENGESAHAN	vi
RINGKASAN	vii
PRAKATA	x
DAFTAR ISI	xii
DAFTAR TABEL	xv
DAFTAR GAMBAR	xvi
DAFTAR LAMPIRAN	xvii
BAB 1. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang Masalah	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.4 Manfaat Penelitian	4
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Tinjauan Sediaan Lepas Lambat	5
2.2 Tinjauan Sistem <i>Gastroretentive</i>	5
2.3 Tinjauan Sistem Mengapung	7
2.4 Tinjauan Parameter Sistem Mengapung.....	9
2.5 Tinjauan Pelepasan Pada Tablet Matriks Hidrofilik	10
2.6 Tinjauan Waktu Tinggal di Lambung	11
2.7 Tinjauan Metode Cetak Langsung	12
2.8 Tinjauan Tentang Bahan Penelitian	13
2.8.1 Tinjauan Propranolol HCl	13

2.8.2 Tinjauan HPMC	14
2.8.3 Tinjauan CMC Na.....	15
2.9 Tinjauan Desain Faktorial.....	17
BAB 3. METODE PENELITIAN	19
3.1 Rancangan Penelitian	19
3.2 Alat dan Bahan Penelitian	19
3.2.1 Alat Penelitian	19
3.2.2 Bahan Penelitian	19
3.3. Variabel Penelitian	21
3.4. Lokasi dan Waktu Penelitian	21
3.5. Prosedur Penelitian.....	21
3.5.1 Penentuan Formula	21
3.5.2 Pembuatan Campuran Serbuk	23
3.5.3 Evaluasi Campuran Serbuk	23
3.5.4 Uji Homogenitas Propranolol HCL Dalam Campuran Serbuk.....	25
3.5.5 Pencetakan tablet matrik	26
3.5.6 Evaluasi tablet matrik	26
3.6 Analisis Data	29
BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN.....	32
4.1 Hasil Pembuatan Campuran Serbuk F1, F2, F3, dan F4.....	32
4.2 Evaluasi Campuran Serbuk.....	32
4.2.1 Hasil Penentuan Sudut Diam dan kecepatan Alir Campuran Serbuk	32
4.2.2 Hasil Penentuan Kadar Propranolol Hidroklorida dalam Campuran Serbuk	34
a. Hasil Penentuan Panjang Gelombang Maksimum ...	34
b. Hasil Pembuatan Kurva Baku Propranolol Hidroklorida dalam Metanol.....	35

c.	Hasil Pengujian Homogenitas Propranolol Hidroklorida dalam Campuran Serbuk.....	35
4.3	Pencetakan Tablet Matriks.....	36
4.4	Evaluasi Tablet Matriks.....	36
4.4.1	Hasil Pengujian Kekerasan Tablet	36
4.4.2	Hasil Pengujian Kerapuhan Tablet	37
4.4.3	Hasil Pengujian Keseragaman Kandungan Tablet	37
a.	Hasil Penentuan Panjang Gelombang Maksimum dan Kurva Baku	37
b.	Hasil Pengujian Keseragaman Kandungan Propranolol Hidroklorida dalam Tablet Matriks	37
4.5	Evaluasi Kemampuan Mengapung	38
4.6	Hasil Pengujian Pelepasan Propranolol Hidroklorida	44
4.6.1	Hasil Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Propranolol Hidroklorida	44
4.6.2	Hasil Pembuatan Kurva Baku Propranolol Hidroklorida dalam Pelarut Dapar HCl pH 1,2	45
4.6.3	Hasil Uji Pelepasan Propranolol Hidroklorida dari Tablet	45
4.6.4	Hasil Perhitungan DE480	47
4.7	Hasil Analisis Kinetika Pelepasan Propranolol Hidroklorida dari Tablet	51
4.8	Penentuan Area Optimum	54
BAB 5.	PENUTUP	56
5.1	Kesimpulan	56
5.2	Saran	56
DAFTAR PUSTAKA		57
DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN.....		61
LAMPIRAN		65

DAFTAR TABEL

	Halaman
3.1 Rancangan Desain Faktorial	22
3.2 Set Standar Percobaan	22
3.3 Susunan Formula Tablet Lepas Lambat Propranolol Hidroklorida.....	23
3.4 Hubungan Sudut Diam dan Sifat Alir Campuran Serbuk	24
3.5 Hubungan Antara Kecepatan Alir dan Sifat Alir Serbuk.....	24
4.1 Penimbangan Bahan untuk Campuran Serbuk F1, F2, F3, dan F4.....	33
4.2 Hasil Pengujian Kecepatan Alir Campuran Serbuk.....	34
4.3 Hasil Pengujian Homegenitas Propranolol Hidroklorida dalam Campuran Serbuk.....	35
4.4 Hasil Pemeriksaan Kekerasan Tablet.....	36
4.5 Hasil Pemeriksaan Kerapuhan Tablet	37
4.6 Hasil Uji Keseragaman Kandungan untuk Masing-masing Formula	38
4.7 Hasil Uji <i>Floating Lag Time</i> dan <i>Floating Duration Time</i>	38
4.8 Hasil Respon yang Digunakan dalam Analisis Desain Faktorial	40
4.9 Nilai Efek Faktor HPMC, CMC Na, dan Interaksi Keduanya.....	41
4.10 Hasil Uji Pelepasan propranolol hidroklorida dari Tablet	46
4.11 Hasil Pelepasan Propranolol Hidroklorida dengan Konsep DE.....	47
4.12 Hasil Respon yang Digunakan dalam Analisis Desain Faktorial	48
4.13 Nilai Efek Faktor HPMC, CMC Na dan Interaksi Keduanya pada DE.	48
4.14 Hasil Analisis Kinetika Pelepasan Propranolol Hidroklorida dari Tablet Matrik	53

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
2.1 Struktur Propranolol Hidroklorida	13
2.2 Struktur HPMC.....	15
2.3 Struktur CMC Na	16
3.1 Skema langkah kerja penelitian	20
4.1 Spektra Serapan Propranolol Hidroklorida dalam Metanol.....	34
4.2 Kurva Baku Propranolol Hidroklorida dalam Metanol.....	35
4.3 Gambar ketika tablet mengapung	39
4.4 <i>Contour Plot Floating Lag Time</i>	41
4.5 <i>3D Surface Floating Lag Time</i>	42
4.6 <i>Contour Plot Floating Duration Time</i>	43
4.7 <i>3D Surface Floating Duration Time</i>	44
4.8 Spektra Serapan Propranolol Hidroklorida dalam Dapar HCl pH 1,2....	44
4.9 Kurva Baku Propranolol Hidroklorida dalam Dapar HCl pH 1,2.....	45
4.10 Profil Pelepasan Propranolol Hidroklorida dari Tablet Matriks dalam Media Larutan Dapar HCl pH 1,2	46
4.11 <i>Contour Plot Respon DE₄₈₀</i>	50
4.12 <i>3D Surface Respon DE₄₈₀</i>	50
4.13 Garis regresi linier order nol keempat formula.....	51
4.14 Garis regresi linier order satu keempat formula.....	52
4.15 Garis regresi linier model Higuchi keempat formula.....	52
4.16 <i>Overlay Plot</i> dari Ketiga Respon	54

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
A. Sertifikat bahan	64
B. Hasil evaluasi campuran serbuk dan mutu sifat fisik tablet.....	65
B.1 Hasil pengukuran serapan Propranolol HCl dalam metanol	65
B.2 Tabulasi hasil uji keseragaman campuran serbuk	65
B.3 Contoh perhitungan penetapan kadar Propranolol HCl dalam campuran serbuk	66
B.4 Tabulasi hasil uji keseragaman kandungan tablet	67
B.5 Tabulasi hasil uji kekerasan	68
B.6 Tabulasi hasil uji kerapuhan.....	69
C. Hasil evaluasi kemampuan mengapung tablet matrik.....	69
C.1. <i>Floating lag time</i> Propranolol HCL.....	69
C.2. <i>Floating duration time</i> tablet Propranolol HCl	70
D. Hasil pengujian serapan Propranolol HCl.....	70
D.1 Hasil pengukuran serapan Propranolol HCl dalam dapar HCl pH 1,2	70
D.2 Tabulasi hasil serapan Propranolol HCl.....	71
D.3 Tabulasi hasil persen pelepasan tiap-tiap formula	72
D.4 Tabulasi hasil DE ₄₈₀	73
D.4 Contoh perhitungan persen pelepasan dan DE ₄₈₀	73
E. Hasil pengujian dengan software <i>design expert 8.0.7.1</i>	77
E.1 Hasil analisis uji <i>floating lag time</i>	77
E.2 Hasil uji <i>floating duration time</i>	80
E.3 Hasil uji DE ₄₈₀	82
E.4 Hasil flag optimasi menurut <i>overlay plot</i>	84
F. Dokumentasi penelitian	85