



**OPTIMASI KOMPOSISI HPMC K4M DAN NATRIUM
ALGINAT DALAM TABLET PROPRANOLOL
HIDROKLORIDA SISTEM MENGAPOPUNG**

SKRIPSI

Oleh :

**Indra Septian Nugraheni
072210101043**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER
2012**



**OPTIMASI KOMPOSISI HPMC K4M DAN NATRIUM
ALGINAT 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

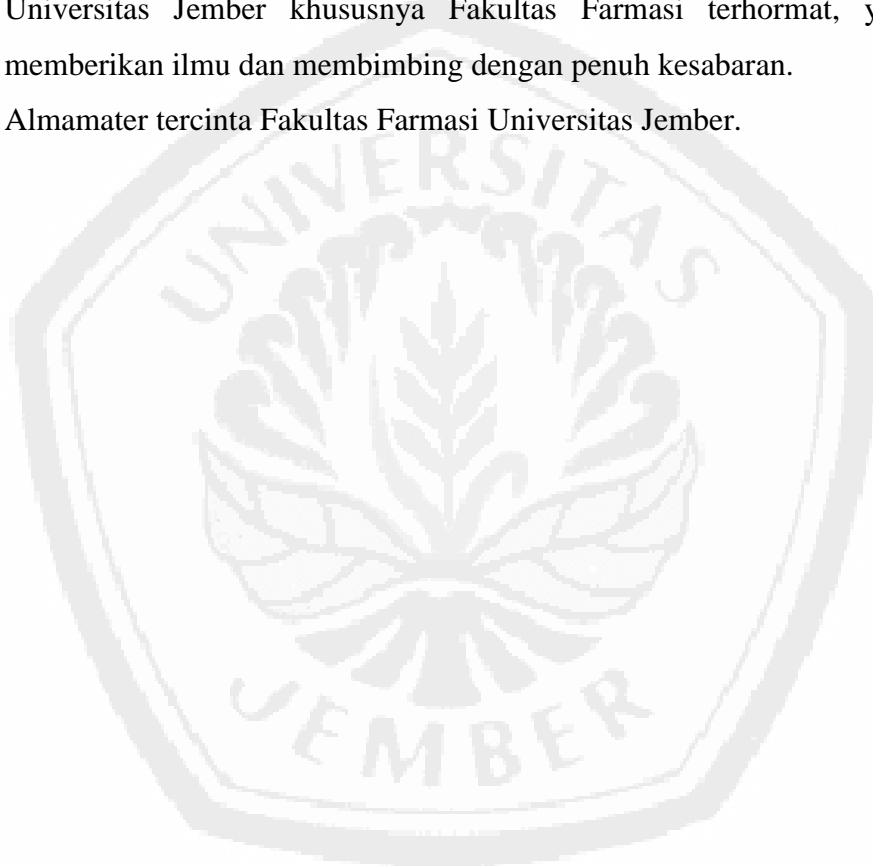
**Oleh:
Indra Septian Nugraheni
072210101043**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER
2012**

PERSEMBAHAN

Skripsi ini saya persembahkan untuk:

1. Ibunda Suharimiati dan Ayahanda Sumadi Prasetya tercinta, yang telah mendoakan, memberikan kasih sayang, dukungan dan pengorbanan yang sangat besar dan tak tergantikan dengan apapun yang ada di dunia ini.
2. Guru-guruku sejak TK sampai SMA, dosen dan segenap civitas akademika Universitas Jember khususnya Fakultas Farmasi terhormat, yang telah memberikan ilmu dan membimbing dengan penuh kesabaran.
3. Almamater tercinta Fakultas Farmasi Universitas Jember.



MOTTO

Allah berfirman, “Allah akan menjadikan kemudahan setelah kesukaran”
(Qs. Ath-Thalaq: ayat 7)^{*)}



^{*)} Departemen Agama Republik Indonesia. 1998. *Al Qur'an dan Terjemahannya*. Semarang: PT Kumudasmoro Grafindo.

PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Indra Septian Nugraheni

NIM : 072210101043

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa skripsi yang berjudul: *Optimasi Komposisi HPMC K4M dan Natrium Alginat dalam Tablet Propranolol Hidroklorida Sistem Mengapung* adalah benar-benar hasil karya sendiri, kecuali dalam pengutipan substansi disebutkan sumbernya, dan belum pernah diajukan pada institusi mana pun, 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 mana pun serta bersedia mendapat sanksi akademik jika ternyata di kemudian hari ini tidak benar.

Jember, 28 Februari 2012

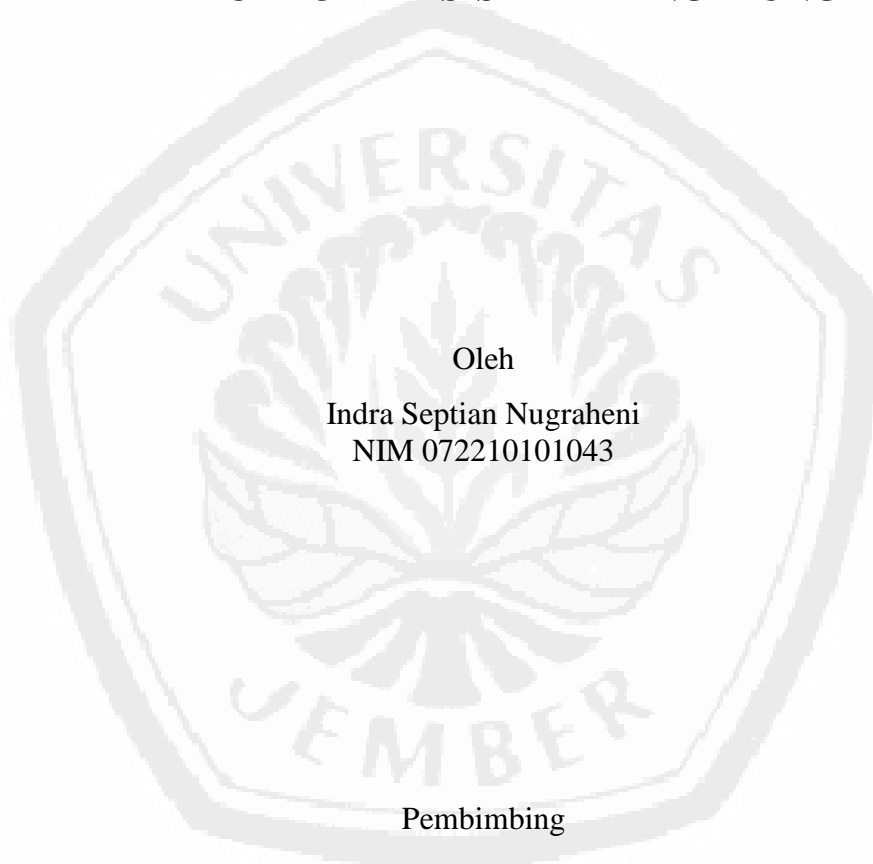
Yang menyatakan,

Indra Septian Nugraheni

NIM. 072210101043

SKRIPSI

**OPTIMASI KOMPOSISI HPMC K4M DAN NATRIUM
ALGINAT DALAM TABLET PROPRANOLOL
HIDROKLORIDA SISTEM MENGAPUNG**



Oleh

Indra Septian Nugraheni
NIM 072210101043

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 HPMC K4M dan Natrium Alginat 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 HPMC K4M dan Natrium Alginat dalam Tablet Propranolol Hidroklorida Sistem Mengapung (Optimization Composition HPMC K4M and Sodium Alginate as Propranolol Hydrochloride Floating Tablet System)

Indra Septian Nugraheni

Fakultas Farmasi, Universitas Jember

ABSTRACT

Floating tablet of propranolol hydrochloride were developed to prolong gastric residence time and increase its bioavailability. The aim of this research was to study the profile propranolol hydrochloride release from sustained release tablet with a floating system. The tablet were prepared by direct compression technique using polimer HPMC K4M and sodium alginate as floating system. The produced tablet were tested for physical properties, such as uniformity of weight, tablet hardness, floating test, and in vitro dissolution test. The effect of HPMC K4M and sodium alginate on drug release profile and floating properties were investigated. Factorial design method was employed to create the optimum composition of HPMC K4M and sodium alginate and use to determinate the effect of HPMC K4M and sodium alginate and their interaction on floating properties 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 formula followed Higuchian model which had highest value of correlation coefficient (r). Optimum compotition based on overlay plot for each tablet is 36,05 mg-40,00 mg of sodium alginate and 130,41 mg-150,00 mg of HPMC K4M.

Key word: *propranolol hydrochloride, floating system, HPMC K4M, sodium alginate, factorial design.*

RINGKASAN

Optimasi Komposisi HPMC K4M dan Natrium Alginat dalam Tablet Propranolol Hidroklorida Sistem Mengapung: Indra Septian Nugraheni, 072210101043; 2012; 53 halaman; Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Hipertensi merupakan penyakit dengan indikasi tekanan darah diastolik yang lebih besar dari 90 mm Hg disertai dengan kenaikan tekanan darah sistolik lebih dari 140 mm Hg. Salah satu penanganan penyakit hipertensi adalah dengan menggunakan obat golongan penyekat beta. Propranolol hidroklorida merupakan obat hipertensi yang bekerja terhadap reseptor beta non selektif dengan menghambat respon adrenergik. Propranolol hidroklorida memiliki karakteristik yang kurang menguntungkan yaitu waktu paruh eliminasi yang pendek berkisar antara 2-6 jam dan bioavailabilitas rendah (kurang dari 50%) namun diabsorpsi dengan baik di saluran cerna (lebih dari 90%) Sehingga sangat menguntungkan untuk diformulasikan menjadi bentuk sediaan lepas lambat sistem mengapung di dalam lambung (*gastroretentive*).

Sistem lepas lambat digunakan untuk memperbaiki kadar propranolol hidroklorida. Sistem penghantaran obat dengan sistem mengapung merupakan bentuk sediaan oral yang dirancang untuk memperpanjang waktu tinggal sediaan dalam lambung dan memiliki densitas bulk yang lebih kecil dari cairan lambung sehingga obat tetap mengapung di dalam lambung tanpa dipengaruhi kecepatan pengosongan lambung dalam jangka waktu yang lama dan obat akan dilepaskan perlahan-lahan sesuai dengan kecepatan yang diinginkan dari sistem. Matriks yang digunakan pada formulasi tablet propranolol hidroklorida sistem mengapung kali ini adalah matriks kombinasi antara HPMC K4M dan Na alginat.

Penelitian ini menggunakan rancangan desain faktorial dengan 2 faktor sehingga dibuat 4 formula. Tablet dirancang bertahan selama 12 jam. Respon yang digunakan adalah parameter mengapung (*floating lag time* dan *floating duration time*) dan efisiensi disolusi (DE_{480}). Berdasarkan model desain faktorial didapatkan persamaan untuk masing-masing parameter tersebut, *contour plot*, dan *contour plot superimposed* sehingga formula optimum dapat ditentukan.

Hasil respon *floating lag time* menunjukkan bahwa $F2 > F4 > F1 > F3$ masing-masing $104,7 \pm 0,90$, $65,4 \pm 1,55$, $45,9 \pm 0,78$, $38,4 \pm 0,61$. Respon terhadap *floating duration time* semua formula tetap mengapung selama > 12 jam sehingga tidak dapat diketahui efek faktor HPMC K4M dan Na alginat maupun interaksinya. Hasil respon DE_{480} menunjukkan bahwa $F1 > F2 > F4 > F3$ masing-masing 72,01%, 63,23%, 61,36%, 60,42%. 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.

Daerah optimum ditentukan menggunakan rancangan desain faktorial dengan kriteria respon *floating lag time* 25-600 detik, *floating duration time* 12 jam dan DE_{480} sebesar 45-65%. Jumlah Na alginat yang dapat memberikan respon optimum adalah antara rentang 36,05 mg – 40 mg sedangkan jumlah HPMC K4M yang dapat memberikan respon optimum adalah antara rentang 130,41 mg – 150 mg.

PRAKATA

Puji syukur ke hadirat Allah SWT atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul *Optimasi Komposisi HPMC K4M dan Natrium Alginat dalam Tablet Propranolol Hidroklorida Sistem Mengapung*. Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat untuk menyelesaikan program sarjana farmasi (S1) Fakultas Farmasi Universitas Jember.

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

1. Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember, Prof. Drs. Bambang Kuswandi, M.Sc., Ph.D atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk menyelesaikan skripsi ini;
2. 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 penuh kesabaran memberi bimbingan, dorongan, meluangkan waktu, pikiran, perhatian dan saran kepada penulis selama penyusunan skripsi ini sehingga bisa terlaksana dengan baik.;
3. 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;
4. Ibu Itus, Ibu Wayan, Mbak Hani, dan Mbak Titin yang selalu membantu penulis saat melakukan penelitian di laboratorium;
5. Ibunda Suharimiati, ayahanda Sumadi Prasetya, dan adikku Indra Ratnesia Puspitasari yang telah memberikan pengorbanan yang tak terhingga, perhatian, kasih sayang, tenaga, pikiran, doa dan semangat yang besar pada penulis terutama selama penyusunan skripsi ini;
6. Angga Ristiawan dan keluarga, terima kasih atas perhatian, kesabaran, kasih sayang, semangat, doa dan inspirasi yang selalu diberikan agar skripsi ini cepat terselesaikan;

7. Teman kerjaku, Oktaviani Pratiwi, terima kasih atas semangat, dukungan , kerjasama dan perjuangan kita dalam menyelesaikan skripsi ini;
8. Sahabat-sahabatku, Putri Aprilina, Vina Yudhyani, terima kasih atas kebahagiaan dan semangat yang selalu diberikan;
9. Sahabat Kost Kalimantan X/18 Abud, Iim, Melita, Ghea, Ayu, Bentina dan adik-adik kost atas bantuan, kesabaran dan semangat yang selalu dikobarkan dalam menyelesaikan skripsi ini;
10. Teman-teman KKT 62 Mayangan, Gumukmas Rory, Pak Teja, Musaffa', Enggar, Mamik, dan Deasy atas kenangan yang tak terlupakan, pengertian dan kebersamaannya dalam belajar tentang arti menghargai;
11. Angkatan 2007 (Pharmarsis 2007) dan semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu per satu.

Hanya doa yang dapat penulis panjatkan semoga segala kebaikan dan dukungan yang diberikan kepada penulis mendapat balasan dari Tuhan. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi pembaca dan pengembangan ilmu teknologi farmasi, Amin.

Jember, 28 Februari 2012

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PERSEMBAHAN	iii
HALAMAN MOTTO	iv
HALAMAN PERNYATAAN.....	v
HALAMANPEMBIMBINGAN.....	vi
HALAMAN PENGESAHAN.....	vii
RINGKASAN	viii
PRAKATA.....	xi
DAFTAR ISI.....	xiii
DAFTAR GAMBAR.....	xvii
DAFTAR TABEL	xviii
DAFTAR LAMPIRAN	xix
BAB 1. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	4
BAB 2.TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1 Sediaan Lepas Lambat	5
2.2 Floating System.....	6
2.2.1 Parameter Sistem Mengapung	7
2.2.2 Mekanisme Pelepasan Obat dari Matriks Hidrofilik.....	8
2.3 Peranan Dari GI Tract.....	9
2.3.1 Pengosongan Lambung	10
2.3.2 Pengosongan Sediaan Obat Pada Lambung	10
2.3.3 Waktu Tinggal di Lambung (<i>Gastric Transit Time</i>)	11
2.4 Metode Cetak Langsung	12

2.5 Tinjauan Bahan.....	13
2.5.1 Propranolol Hidroklorida	13
2.5.2 Hidroksipropil Metilselulosa.....	14
2.5.3 Natrium Alginat.....	15
2.6 Desain Faktorial.....	16
BAB 3. METODE PENELITIAN.....	18
3.1 Rancangan Penelitian	18
3.2 Bahan dan Alat Penelitian	18
3.2.1 Bahan Penelitian.....	18
3.2.2 Alat Penelitian	18
3.3 Variabel Penelitian	19
3.3.1 Variabel Bebas	19
3.3.2 Variabel Terikat.....	20
3.3.3 Variabel Terkendali.....	20
3.4 Tempat dan Waktu Penelitian.....	20
3.5 Prosedur Penelitian.....	20
3.5.1 Rancangan Formula.....	20
3.5.2 Pembuatan Campuran Serbuk	22
3.5.3 Evaluasi Campuran Serbuk	22
a. Penentuan Sudut Diam dan Kecepatan Alir Campuran Serbuk	22
b. Penetapan Kadar Propranolol Hidroklorida Dalam Campuran Serbuk.....	24
3.5.4 Pencetakan Tablet Matriks	25
3.5.5 Evaluasi Tablet Metriks	25
a. Pemeriksaan Kekerasan Tablet.....	25
b. Pemeriksaan Kerapuhan Tablet	26
c. Penetapan Keseragaman Kandungan Propranolol Hidroklorida Dalam Tablet Matriks	26
d. Evaluasi Kemampuan Mengapung Secara In Vitro....	27
f. Pengujian Pelepasan Propranolol Hidroklorida	

Dari Tablet Matriks.....	27
3.6 Analisa Data	28
3.6.1 Analisa Kemampuan <i>Floating Lag Time</i> dan <i>Floating Duration Time</i>	28
3.6.2 Analisa Kinetika Pelepasan Propranolol Hidroklorida ...	29
3.6.3 Analisis Desain Faktorial	30
BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN.....	31
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	33
a. Hasil Penentuan Panjang Gelombang Maksimum ...	33
b. Hasil Pembuatan Kurva Baku Propranolol Hidroklorida dalam Metanol	34
c. Hasil Pengujian Homogenitas Propranolol Hidroklorida dalam Campuran Serbuk	35
4.3 Pencetakan Tablet Matriks.....	35
4.4 Evaluasi Tablet Matriks.....	36
4.4.1 Hasil Pemeriksaan Kekerasan Tablet	36
4.4.2 Hasil Pemeriksaan Kerapuhan Tablet.....	36
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	38
4.5 Evaluasi Kemampuan Mengapung	38
4.6 Hasil Pengujian Pelepasan Propranolol Hidroklorida.....	43
4.6.1 Hasil Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Propranolol Hidroklorida	43

4.6.2 Hasil Pembuatan Kurva Baku Propranolol Hidroklorida dalam Pelarut Dapar HCl pH 1,2.....	43
4.6.3 Hasil Uji Pelepasan Propranolol Hidroklorida dari Tablet.....	44
4.6.4 Hasil Perhitungan DE480	46
4.7 Hasil Analisis Kinetika Pelepasan Propranolol Hidroklorida dari Tablet.....	48
4.8 Hasil Penentuan Area Optimum	51
BAB 5. PENUTUP.....	53
5.1 Kesimpulan.....	53
5.2 Saran	53
DAFTAR PUSTAKA	54
DAFTAR LAMBANG DAN SINGKATAN	58
LAMPIRAN.....	60

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
2.1 Struktur Propranolol Hidroklorida.....	13
2.2 Struktur Hidroksipropil MetilSelulosa	14
2.3 Struktur Natrium Alginat.....	16
3.1 Skema Langkah Kerja Penelitian.....	19
4.1 Spektra Serapan Propranolol Hidroklorida dalam Metanol.....	34
4.2 Kurva Baku Propranolol Hidroklorida dalam Metanol	34
4.3 Uji <i>floating lag time</i> dan <i>floating duration time</i> F1 dan F2.....	39
4.4 Uji <i>floating lag time</i> dan <i>floating duration time</i> F3 dan F4.....	39
4.5 <i>Contour Plot Floating Lag Time</i>	41
4.6 <i>3D Surface Floating Lag Time</i>	41
4.7 <i>Contour Plot Floating Duration Time</i>	42
4.8 <i>3D Surface Floating Duration Time</i>	42
4.9 Spektra Serapan Propranolol Hidroklorida dalam Dapar HCl pH 1,2..	43
4.10 Kurva Baku Propranolol Hidroklorida dalam Dapar HCl pH 1,2	44
4.11 Profil Pelepasan Propranolol Hidroklorida dari Tablet Matriks dalam Media Larutan Dapar HCl pH 1,2.....	45
4.12 <i>Contour Plot Respon DE₄₈₀</i>	47
4.13 <i>3D Surface Respon DE₄₈₀</i>	47
4.14 Garis Regresi Linier Orde Nol Tablet F1, F2, F3, dan F4.....	48
4.15 Garis Regresi Linier Orde Satu Tablet F1, F2, F3, dan F4.....	49
4.16 Garis Regresi Linier Model Higuchi Tablet F1, F2, F3, dan F4	49
4.17 <i>Overlay Plot</i> dari Ketiga Respon.....	52

DAFTAR TABEL

	Halaman
3.1 Rancangan Umum Desain Faktorial.....	21
3.2 Susunan Formula	21
3.3 Rancangan Percobaan.....	22
3.4 Hubungan antara Sudut Diam dan Sifat Alir Campuran Serbuk.....	23
3.5 Hubungan antara Kecepatan Alir dan Sifat Alir Serbuk	23
4.1 Penimbangan Bahan untuk Campuran Serbuk F1, F2, F3, dan F4	31
4.2 Hasil Uji Kecepatan Alir Campuran Serbuk	33
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 Nilai Efek Faktor HPMC, Na Alginat, dan Interaksi Keduanya	40
4.9 Hasil Uji Persentase Pelepasan Propranolol Hidroklorida dari Tablet Matriks.....	44
4.10 Data DE480	46
4.11 Hasil Analisis Kinetika Pelepasan Propranolol Hidroklorida dari F1, F2, F3, dan F4.....	50
4.12 Hasil Respon yang Digunakan dalam Analisis Desain Faktorial	51

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
A. <i>Certificate of analysis</i>	60
B. Hasil evaluasi campuran serbuk dan mutu sifat fisik tablet.....	60
B.1 Hasil pengukuran serapan propranolol HCl dalam metanol	60
B.2 Tabulasi hasil uji keseragaman campuran serbuk	61
B.3 Contoh perhitungan penetapan kadar Propranolol HCl dalam campuran serbuk	62
B.4 Tabulasi hasil uji keseragaman kandungan tablet	63
B.5 Tabulasi hasil uji kekerasan	64
B.6 Tabulasi hasil uji kerapuhan.....	64
C. Hasil evaluasi kemampuan mengapung.....	65
C.1 Tabulasi hasil uji <i>floating lag time</i>	65
C.2 Tabulasi hasil uji <i>floating duration time</i>	65
D. Hasil pengujian serapan Propranolol HCl.....	66
D.1 Hasil pengukuran serapan Propranolol HCl dalam dapar HCl pH 1,2.....	66
D.2 Tabulasi hasil serapan Propranolol HCl.....	66
D.3 Tabulasi hasil persen pelepasan tiap-tiap formula	67
D.4 Tabulasi hasil perhitungan DE_{480}	69
D.5 Contoh perhitungan persen pelepasan dan DE_{480}	69
E. Hasil pengujian dengan software <i>design expert 8.0.7</i>	71
E.1 Hasil analisis <i>floating lag time</i>	71
E.2 Hasil analisis <i>floating duration time</i>	72
E.3 Hasil analisis DE_{480}	73
E.4 Hasil flag optimasi menurut <i>overlay plot</i>	75
F. Dokumentasi penelitian	76