



**OPTIMASI KOMPOSISI HIDROKSIPROPIL METILSELULOSA K4M
DAN NATRIUM BIKARBONAT TABLET PROPRANOLOL
HIDROKLORIDA SISTEM MENGAPUNG
MENGUNAKAN DESAIN FAKTORIAL**

SKRIPSI

Oleh

**Windy Neri Lestari
NIM 062210101007**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER
2014**



**OPTIMASI KOMPOSISI HIDROKSIPROPIL METILSELULOSA K4M
DAN NATRIUM BIKARBONAT TABLET PROPRANOLOL
HIDROKLORIDA SISTEM MENGAPUNG
MENGUNAKAN DESAIN FAKTORIAL**

SKRIPSI

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

Oleh

**Windy Neri Lestari
NIM 062210101007**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER
2014**

PERSEMBAHAN

Skripsi ini saya persembahkan untuk :

1. Ayahanda Sampurno dan Ibu Nurul Fadilah yang tercinta, terima kasih atas pengorbanan seutuhnya kepadaku.
2. Suamiku Michael Anthony Poole dengan sabar memberiku kesempatan, semangat dan dukungannya.
3. Adik-adikku Novita Purna Fachristy dan Wildan Aryo Wicaksono yang selalu mendukungku sepenuhnya dalam segala hal.
4. Pahlawan tanpa tanda jasa. Guru-guruku sejak TK hingga PT yang terhormat.
5. Teman-teman seperjuangan dan almamater tercinta Fakultas Farmasi Universitas Jember.

MOTTO

Sesungguhnya sesudah kesulitan itu ada kemudahan. Maka apabila kamu telah selesai (dari semua urusan), kerjakanlah dengan sungguh-sungguh (urusan) yang lain. Dan hanya kepada Tuhanmulah kehendaknya kamu berharap.

(terjemahan Surat Al Insyirah 6-8)

Janganlah kamu bersikap lemah, dan janganlah (pula) kamu bersedih, padahal kamulah orang-orang yang paling tinggi (derajatnya), jika kamu orang-orang yang beriman.

(terjemahan Surat Ali Imran ayat 139)

PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Windy Neri Lestari

NIM : 062210101007

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa skripsi saya yang berjudul: Optimasi Komposisi Hidroksipropil Metilselulosa K4M dan Natrium Bikarbonat Tablet Propranolol Hidroklorida Sistem Mengapung Menggunakan Desain Faktorial adalah benar-benar hasil karya sendiri, kecuali dalam pengutipan substansi disebutkan sumbernya, dan belum pernah diajukan pada institusi manapun, serta bukan karya jiplakan. Saya bertanggung jawab atas keabsahan dan kebenaran isinya sesuai dengan sikap ilmiah yang harus saya junjung tinggi.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya, tanpa ada tekanan dan paksaan dari pihak manapun serta bersedia mendapat sanksi akademik jika ternyata di kemudian hari ini tidak benar.

Jember, 21 Juli 2014

Yang menyatakan,

Windy Neri Lestari

NIM. 062210101007

SKRIPSI

**OPTIMASI KOMPOSISI HIDROKSIPROPIL METILSELULOSA
K4M DAN NATRIUM BIKARBONAT TABLET PROPRANOLOL
HIDROKLORIDA SISTEM MENGAPUNG MENGGUNAKAN
DESAIN FAKTORIAL**

Oleh

Windy Neri Lestari

NIM 062210101007

Pembimbing

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

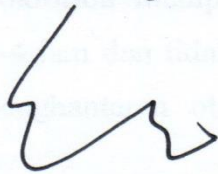
Dosen Pembimbing Anggota : Lusita Oktora R.K.S, S.F., M.Sc., Apt

PENGESAHAN

Skripsi berjudul “Optimasi Komposisi Hidroksipropil Metilselulosa K4M dan Natrium Bikarbonat Tablet Propranolol Hidroklorida Sistem Mengapung Menggunakan Desain Faktorial” telah diuji dan disahkan pada:

hari : Senin
 tanggal : 21 Juli 2014
 tempat : Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Dosen Pembimbing Utama,



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

Dosen Pembimbing Anggota,



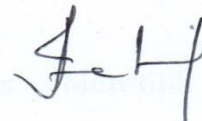
Lusya Oktora R.K.S, S.F., M.Sc., Apt
 NIP. 197910032003122001

Dosen Penguji I,



Lina Winarti, S.Farm., M.Sc., Apt
 NIP. 197910192006042002

Dosen Penguji II,



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

Mengesahkan

Dekan,



Lestyo Wulandari, S.Si., Apt., M.Farm
 NIP.197604142002122001

RINGKASAN

Optimasi Komposisi Hidroksipropil Metilselulosa K4M dan Natrium Bikarbonat Tablet Propranolol Hidroklorida Sistem Mengapung Menggunakan Desain Faktorial: Windy Neri Lestari, 062210101007; 2014; Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Propranolol hidroklorida merupakan *β-adrenoceptor blocker* non selektif sintetik. Biasanya digunakan untuk anti hipertensi, anti angina, dan anti aritmia. Propranolol hidroklorida mempunyai waktu paruh eliminasi yang pendek yakni berkisar antara 3-4 jam dan tidak larut pada pH usus halus. Karena karakteristik itu dipilih sistem penghantaran obat yang dapat memperpanjang waktu tinggal di lambung.

Pembuatan sediaan lepas lambat dapat dilakukan melalui beberapa metode, salah satunya adalah sediaan yang dirancang untuk tetap tinggal di lambung. Sistem mengapung merupakan sistem penghantaran obat dengan memperkecil densitas sehingga mampu mengambang kemudian mengapung dan tinggal di lambung untuk beberapa waktu.

Penelitian ini menggunakan polimer hidrofilik hidroksipropil metilselulosa dan natrium bikarbonat sebagai polimernya dan akan dilakukan optimasi pada bahan tersebut. Hidroksipropil metilselulosa (HPMC) dipilih karena ekonomis, merupakan matriks dengan *pH-independent* dan mampu mengurangi toksisitas bila terjadi *dose dumping*. HPMC dapat membentuk lapisan gel yang mampu mengontrol pelepasan zat aktif melalui mekanisme difusi dan memiliki ketahanan dalam penghambatan erosi berlebihan dari tablet.

Natrium bikarbonat dipilih karena merupakan sistem penghasil gas yang baik. Natrium bikarbonat atau kombinasi natrium bikarbonat dengan asam sitrat atau asam tartrat yang digunakan sebagai gas penghasil karbon dioksida (CO₂).

Dalam penelitian ini digunakan metode desain faktorial. Keuntungan dari metode desain faktorial adalah mampu mengetahui faktor yang dominan serta interaksinya yang dominan antar faktor. Kriteria respon yang diharapkan adalah floating lag time 10-600 detik, floating duration time 12 jam dan t_{80} antara 7-10 jam.

Hasil pengujian kemampuan mengapung memberikan data *floating lag time* formula 1, 2, 3, dan 4 masing-masing sebesar 22,77; 11,84; 10,66; 9,42 detik dan *floating duration time* semua formula >12 jam. T_{80} formula 1,2,3, dan 4 masing-masing 0, 1130, 0, 905 menit. Semua formula yang diuji menunjukkan kinetika pelepasan model *higuchi* dengan mekanisme dominan difusi obat melewati matriks.

Respon yang digunakan untuk menentukan formula optimum diberikan kriteria *floating lag time* 10-600, *floating duration time* >12 jam, dan t_{80} . Berdasarkan hasil optimasi menggunakan *software Design Expert 9.0.3* diperoleh 100 titik yang memenuhi respon dengan rentang penggunaan polimer HPMC pada 94,732 – 103,25 mg dan natrium bikarbonat 21,62 – 68,57 mg.

PRAKATA

Syukur Alhamdulillah kehadiran Allah SWT, yang telah memeberikan kemampuan dan kemudahan berpikir sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul Optimasi Komposisi Hidroksipropil Metilselulosa K4M dan Natrium Bikarbonat Tablet Propranolol Hidroklorida Sistem Mengapung Menggunakan Desain Faktorial. Skripsi ini diselesaikan guna melengkapi tugas akhir dan memenuhi salah satu syarat untuk menyelesaikan studi pada Fakultas Farmasi (S-1) dan mencapai gelar Sarjana Farmasi.

Penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bantuan, bimbingan dan motivasi dari berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis juga ingin menyampaikan ucapan terimakasih yang tak terduga kepada:

1. Ibu Lestyo Wulandari, S.Si., Apt., M.Farm selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember
2. Bapak Eka Deddy Irawan, S.Si., M.Sc., Apt selaku Dosen Pembimbing Utama dan Ibu Lusia Oktora R.K.S, S.F., M.Sc., Apt selaku Dosen Pembimbing Anggota. Terima kasih telah merelakan waktu demi membimbing penyelesaian skripsi ini.
3. Ibu Lina Winarti, S.Farm., M.Sc., Apt selaku Dosen Penguji I dan Ibu Lidya Ameliana, S.Si., Apt., M.Farm selaku Dosen Penguji II terima kasih atas saran dan kritiknya.
4. Ibu Lestyo Wulandari, S.Si., Apt., M.Farm selaku Dosen Pembimbing Akademik yang telah memberikan ilmu, bimbingan, saran dan kritik kepada penulis.
5. PT. Dexa Medica, terima kasih atas bantuan bahan yang telah diberikan.
6. Seluruh Dosen Fakultas Farmasi Universitas Jember yang telah memberikan ilmu, bimbingan, saran dan kritik kepada penulis.
7. Bu Itus dan Titin selaku teknisi Laboratorium Farmasetika atas saran-saran dan bantuannya selama penulis mengerjakan penulisan.

8. Orang tuaku tercinta, Bapak Sampurno dan Ibu Nurul. Terima kasih atas limpahan kasih sayang dan perhatian serta ketulusan doa di setiap sujudmu.
9. Suamiku tercinta Michael Anthony Poole terima kasih atas kasih sayang, perhatian serta kesempatan yang diberikan agar penulis dapat menyelesaikan penelitian ini.
10. Adik-adikku Novita Purna Fachristy dan Wildan Aryo Wicaksono terimakasih semangat dan dukungannya selama ini.
11. Sahabat-sahabat terbaikku selama ini: Tya, Niar, Karin, Riris, Synthia, Rizka, Hatem. Terima kasih atas persahabatan selama ini.
12. Teman-teman seperjuanganku, Vivin, Echa, Fandi yang telah berjuang bersama mencapai kelulusan dan saling memberikan bantuan semangat.
13. Teman-teman seperjuangan di lab Farmasetika, Kurkur, Rizky, Tanfidz, Hanif, Hendra, Ayu, Indri, Rizka, Debby, Rina, Agil, Bella yang telah memberikan bantuan semangat, tenaga dan sumbangan pemikiran selama ini.

Hanya ucapan terima kasih yang dapat penulis sampaikan atas semua bantuan yang telah diberikan kepada penulis. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi pembaca dan pengembangan ilmu teknologi farmasi. Amin.

Jember, 21 Juli 2014

Penulis

DAFTAR ISI

| | Halaman |
|---|---------|
| HALAMAN JUDUL | ii |
| HALAMAN PERSEMBAHAN | iii |
| HALAMAN MOTTO | iv |
| HALAMAN PERNYATAAN | v |
| HALAMAN PEMBIMBINGAN | vi |
| HALAMAN PENGESAHAN | vii |
| RINGKASAN | viii |
| PRAKATA | x |
| DAFTAR ISI | xii |
| DAFTAR TABLE | 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 Sediaan Lepas Lambat | 5 |
| 2.2 Sistem Mengapung | 6 |
| 2.2.1 Parameter Sistem Mengapung..... | 8 |
| 2.2.2 Pelepasan Tablet Matriks Hidrofilik..... | 8 |
| 2.3 Peran <i>Gastro Intestinal Tract</i> | 9 |
| 2.4 Metode Cetak Langsung | 11 |
| 2.5 Tinjauan Bahan | 12 |
| 2.5.1 Propranolol Hidroklorida..... | 12 |

| | | |
|---------------|---|----|
| 2.5.2 | Hidroksipropil Metilselulosa (HPMC) | 13 |
| 2.5.3 | Natrium Bikarbonat | 14 |
| 2.6 | Desain Faktorial | 15 |
| BAB 3. | METODE PENELITIAN | 17 |
| 3.1 | Rancangan Penelitian | 17 |
| 3.2 | Bahan dan Alat Penelitian | 18 |
| 3.2.1 | Bahan Penelitian | 18 |
| 3.2.2 | Alat Penelitian | 18 |
| 3.3 | Tempat dan Waktu Penelitian | 18 |
| 3.4 | Prosedur Penelitian | 18 |
| 3.4.1 | Rancangan Formula | 18 |
| 3.4.2 | Pembuatan Campuran Serbuk | 20 |
| 3.4.3 | Evaluasi Campuran Serbuk | 20 |
| 3.4.4 | Pencetakan Tablet Matriks | 23 |
| 3.4.5 | Evaluasi Tablet Matriks | 23 |
| 3.5 | Analisis Data | 26 |
| 3.5.1 | Analisis Kemampuan <i>Floating</i> <i>Lag Time</i> dan <i>Floating Duration Time</i> | 26 |
| 3.5.2 | Analisa Kinetika Pelepasan Propranolol hidroklorida | 26 |
| 3.5.3 | Analisis Desain Faktorial | 27 |
| BAB 4. | HASIL DAN PEMBAHASAN | 29 |
| 4.1 | Hasil Pembuatan Campuran Serbuk | 29 |
| 4.2 | Hasil Evaluasi Campuran Serbuk | 30 |
| 3.2.1 | Hasil Penentuan Sudut Diam dan Kecepatan Alir Campuran Serbuk | 30 |
| 3.2.2 | Hasil Pengujian Homogenitas Campuran Serbuk | 32 |
| 4.3 | Pencetakan Tablet Matriks | 34 |
| 4.4 | Hasil Evaluasi Tablet | 34 |

| | |
|--|-----------|
| 4.4.1 Hasil Pemeriksaan Kekerasan Tablet | 34 |
| 4.4.2 Hasil Pemeriksaan Kerapuhan Tablet..... | 35 |
| 4.4.3 Hasil Penentuan Keseragaman Kandungan Tablet..... | 35 |
| 4.4.4 Evaluasi Pengujian Kemampuan Mengapung..... | 36 |
| 4.4.5 Hasil Uji Disolusi | 37 |
| 4.5 Hasil Analisa Kinetika Pelepasan Tablet..... | 38 |
| 4.6 Hasil Analisa Desain Faktorial dan Penentuan Formula Umum | 41 |
| BAB 5. PENUTUP..... | 47 |
| 5.1 Kesimpulan..... | 47 |
| 5.2 Saran | 47 |

DAFTAR TABEL

| | Halaman |
|--|---------|
| 3.1 Rancangan desain faktorial | 19 |
| 3.2 Set standar percobaan..... | 19 |
| 3.3 Susunan formula tablet lepas lambat..... | 20 |
| 3.4 Hubungan antara sudut diam dan sifat alir campuran serbuk | 21 |
| 3.5 Hubungan antara kecepatan alir dan sifat alir aerbuk | 21 |
| 4.1 Penimbangan bahan untuk campuran serbuk..... | 29 |
| 4.2 Hasil penentuan sudut diam massa campuran serbuk | 31 |
| 4.3 Hasil penentuan laju alir massa campuran serbuk | 32 |
| 4.4 Hasil pengujian keseragaman kandungan propranolol hidroklorida..... | 34 |
| 4.5 Hasil pemeriksaan kekerasan tablet | 35 |
| 4.6 Hasil pemeriksaan kerapuhan tablet | 35 |
| 4.7 Hasil pengujian keseragaman kandungan propranolol hidroklorida dalam tablet | 36 |
| 4.8 Hasil evaluasi kemampuan mengapung tablet | 36 |
| 4.9 Hasil analisis kinetika pelepasan propranolol hidroklorida | 40 |
| 4.10 Respon yang digunakan pada desain factorial | 41 |
| 4.11 Nilai efek factor HPMC, natrium bikarbonat dan interaksi keduanya..... | 42 |

DAFTAR GAMBAR

| | Halaman |
|--|---------|
| 2.1 Ilustrasi anatomi lambung dibagi menjadi tiga yaitu fundus (F), body (B), dan antrum (Ant). P = (Pylorus) | 9 |
| 2.2 Pola pergerakan di lambung..... | 10 |
| 2.3 Struktur propranolol hidroklorida..... | 13 |
| 2.4 Struktur hidroksipropil metilselulosa..... | 14 |
| 2.5 Struktur natrium bikarbonat | 14 |
| 3.1 Skema langkah kerja | 17 |
| 4.1 Grafik hasil penentuan panjang gelombang maksimum larutan propranolol hidroklorida | 32 |
| 4.2 Kurva baku propranolol hidroklorida dalam pelarut dapar hidroklorida pH 1,2 | 33 |
| 4.3 Grafik hasil uji pelepasan tablet propranolol hidroklorida | 38 |
| 4.4 Profil kinetika pelepasan orde nol dari keempat formula | 39 |
| 4.5 Profil kinetika pelepasan orde satu dari keempat formula..... | 39 |
| 4.6 Profil kinetika pelepasan model higuchi dari keempat formula..... | 40 |
| 4.7 Contour plot respon floating lag time | 43 |
| 4.8 Contour plot respon floating duration time..... | 44 |
| 4.9 Contour plot respon t_{80} | 45 |
| 4.10 Overlay plot formula optimum..... | 46 |

DAFTAR LAMPIRAN

| | Halaman |
|--|---------|
| A. Sertifikat Bahan..... | 53 |
| A.1 Sertifikat bahan aktif propranolol hidroklorida..... | 53 |
| A.2 Sertifikat HPMC K4M | 54 |
| A.3 Sertifikat natrium bikarbonat | 55 |
| B. Hasil Evaluasi Campuran Serbuk..... | 56 |
| B.1 Tabulasi hasil pengujian sifat alir campuran serbuk | 56 |
| B.2 Tabulasi hasil pengujian laju alir massa campuran serbuk | 56 |
| B.3 Tabulasi hasil pengukuran serapan larutan propranolol hidroklorida dalam dapar hidroklorida pH 1,2..... | 56 |
| B.4 Tabulasi hasil penetapan kadar serbuk | 57 |
| B.5 Contoh perhitungan kadar propranolol hidroklorida dalam serbuk | 57 |
| C. Hasil Evaluasi Mutu Fisik Tablet..... | 59 |
| C.1 Tabulasi hasil pengujian kekerasan tablet | 59 |
| C.2 Tabulasi hasil pemeriksaan kerapuhan tablet | 59 |
| C.3 Tabulasi hasil penetapan kadar tablet..... | 59 |
| D. Pengujian pelepasan propranolol hidroklorida | 61 |
| D.1 Tabulasi hasil pengujian pelepasan tablet propranolol hidroklorida | 61 |
| D.2 Tabulasi hasil penentuan persen rata-rata tablet propranolol hidroklorida | 63 |
| D.3 Contoh perhitungan persen pelepasan tablet propranolol hidroklorida..... | 63 |
| D.4 Perhitungan t_{80} | 64 |
| E. Hasil Pengujian dengan <i>Software Design Expert 9.0.3</i> | 65 |
| E.1 Hasil uji anova <i>floating lag time</i> | 65 |

| | | |
|-----|--|----|
| E.2 | Hasil uji anova <i>floating duration time</i> | 67 |
| E.3 | Hasil uji anova t_{80} | 69 |
| F. | Hasil perhitungan efek masing-masing faktor dan interaksinya | 71 |
| F.1 | Hasil perhitungan efek faktor terhadap <i>floating lag time</i> | 71 |
| F.2 | Hasil perhitungan efek faktor terhadap <i>floating duration time</i> | 71 |
| F.3 | Hasil perhitungan efek faktor terhadap t_{80} | 71 |
| G. | Hasil optimasi | 72 |
| G.1 | Daerah formula optimum..... | 72 |
| G.2 | Prediksi formula optimum | 72 |
| H. | Dokumentasi penelitian | 76 |
| H.1 | Foto campuran serbuk dan tablet | 76 |
| H.2 | Pengujian sifat alir campuran serbuk..... | 77 |
| H.3 | Pencetakan tablet (MiniTab T) | 78 |
| H.4 | Pengujian sifat fisik tablet | 78 |
| H.5 | Pengujian kemampuan mengapung tablet | 79 |
| H.6 | Pengujian disolusi tablet | 79 |
| H.7 | Pengukuran serapan propranolol hidroklorida dengan Spektrofotometer | 79 |