

**OPTIMASI TABLET MUKOADHESIF PROPRANOLOL HCl
DENGAN HPMC dan ETIL SELULOSA SEBAGAI BAHAN
MATRIKS MENGGUNAKAN METODE *SIMPLEX LATTICE
DESIGN* (SLD)**



SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar Sarjana Farmasi

Oleh :

YUSNI ULFIANA ZULAIKHA

1208010087

Fakultas Farmasi

Universitas Muhammadiyah Purwokerto

2016

**OPTIMASI TABLET MUKOADHESIF PROPRANOLOL HCl
DENGAN HPMC dan ETIL SELULOSA SEBAGAI BAHAN
MATRIKS MENGGUNAKAN METODE *SIMPLEX LATTICE
DESIGN* (SLD)**

SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar Sarjana Farmasi

Oleh :

YUSNI ULFIANA ZULAIKHA

1208010087

Fakultas Farmasi

Universitas Muhammadiyah Purwokerto

2016

HALAMAN PERSETUJUAN

**OPTIMASI TABLET MUKOADHESIF PROPRANOLOL HCI
DENGAN HPMC dan ETIL SELULOSA SEBAGAI BAHAN
MATRIKS MENGGUNAKAN METODE *SIMPLEX LATTICE
DESIGN* (SLD)**

Oleh:

YUSNI ULFIANA ZULAIKHA

1208010087

Telah diperiksa dan disetujui oleh:

Pembimbing I



Dr. Agus Siswanto, MSi., Apt
NIK. 2160309

Pembimbing II



Erza Genatrika, MSc., Apt
NIK. 2160622

HALAMAN PENGESAHAN

**OPTIMASI TABLET MUKOADHESIF PROPRANOLOL HCI
DENGAN HPMC dan ETIL SELULOSA SEBAGAI BAHAN
MATRIKS MENGGUNAKAN METODE *SIMPLEX LATTICE
DESIGN* (SLD)**

YUSNI ULFIANA ZULAIKHA

1208010087

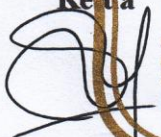
Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Skripsi

Pada hari Sabtu, 20 Agustus 2016

SUSUNAN PANITIA

Ketua

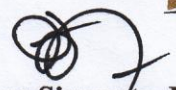
Sekretaris

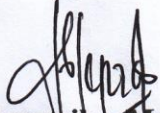

Indri Hapsari, M.Si., Apt.
NIK. 2160347


Anjar Mahardiah K, M.Sc., Apt.
NIK. 2160388

Penguji I

Penguji II


Dr. Agus Siswanto, M.Si., Apt.
NIK. 2160309


Erza Genatrika, M.Sc., Apt.
NIK. 2160622

**Mengetahui
Dekan Fakultas Farmasi
Universitas Muhammadiyah Purwokerto**



Dr. Agus Siswanto, M.Si., Apt.
NIK. 2160309

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan dibawah ini, saya :

Nama : Yusni Ulfiana Zulaikha

NIM : 1208010087

Program Studi : Farmasi

Fakultas/Universitas : Farmasi/ Universitas Muhammadiyah Purwokerto

Menyatakan dengan sebenar-benarnya bahwa skripsi ini adalah hasil dari proses penelitian saya yang telah dilakukan sesuai dengan prosedur penelitian yang benar dengan arahan dari dosen pembimbing dan bukan hasil dari penjiplakan karya orang lain atau sudah terdapat karya yang sama yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi, dan sepanjang pengetahuan penulis juga belum terdapat karya yang pernah ditulis atau diterbitkan orang lain kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Demikian pernyataan ini, dan apabila kelak dikemudian hari terbukti ada unsur penjiplakan, maka saya bersedia mempertanggung jawabkan sesuai dengan ketentuan yang berlaku.

Purwokerto, 3 Agustus 2016

Yang menyatakan,



Yusni Ulfiana Zulaikha

HALAMAN PERSEMBAHAN

Skripsi ini saya persembahkan terutama untuk Allah SWT yang senantiasa melimpahkan rahmat, kasih sayang, kemudahan serta kesehatan hingga diberikan kelancaran untuk menyelesaikan skripsi ini,

Untuk Mama...Bapa...yang tak hentinya memberikan doa dan dukungannya,

Untuk kakak-kakak saya tercinta Mba Iis, Mas Dadang, Mas Luyo, Mba Ika, yang tak hentinya memberikan semangat,

Untuk keponakan-keponakanku tercinta Salman, Naufal, Allika, Ainun, Al yang selalu menjadi semangat dan menghibur,

Untuk keluarga besar saya yang sayangi, alm. Mbah, saudara-saudaraku semuanya,

Untuk teman-teman seperjuangan Eva, Balkis, Dinda, Azizah, Novila, Ratri, sahabat karibku Lia, Nanda, Mia, farmasi angkatan 2012, mas Rudi, mas Singgih, teman KKN POSDAYA 2015 Dusun Gunung Sari, dan semua orang yang pernah ada dalam hidup saya yang sudah memberi semangat dari awal mulai kuliah hingga tingkat akhir dan terselesaikannya skripsi ini

MOTTO

“...Allah akan mengangkat (derajat) orang-orang yang beriman di antaramu, dan orang-orang yang diberi ilmu beberapa derajat. Dan Allah Mahateliti apa yang kamu kerjakan” (Q.S. Al-Mujadalah: 11)

Jangan pernah takut gagal. Jika kamu tak pernah gagal, mungkin kamu tak pernah tahu bagaimana caranya untuk berhasil.

Bukan hasil yang menjadikanmu hebat, melainkan bagaimana kamu menjalani semua proses yang harus dilalui untuk mendapatkan hasil yang kamu inginkan.

Tetap semangat, kuatkan langkah, perbanyak doa, sabar dan pantang menyerah.

ABSTRAK

Tablet mukoadhesif adalah tablet yang dirancang untuk dapat melekat pada mukosa lambung. Propranolol HCl dapat dibuat menjadi sediaan mukoadhesif karena absorpsinya hampir 90% di saluran cerna. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh HPMC dan etil selulosa terhadap sifat mukoadhesif pada tablet Propranolol HCl dan menentukan formula optimum berdasarkan parameter uji mukoadhesif dan disolusi. Formulasi tablet dirancang menggunakan *Design expert* dengan metode *Simplex Lattice Design* dengan 2 faktor dalam 2 level yaitu 0 dan 1 (0 = 60 mg = 20% dan 1 = 150 mg = 50%) dibuat menggunakan metode cetak langsung dengan perbandingan HPMC E6LV dan etil selulosa N22 yang digunakan pada Run I (0,75:0,25), Run II (0,25:0,75), Run III (0,5:0,5), Run IV (1:0), dan Run V (0:1). *Simplex Lattice Design* (SLD) merupakan metode yang digunakan untuk mendesain komponen campuran dalam suatu formula sehingga kita dapat memperoleh formula optimum. Data yang diperoleh dianalisis menggunakan metode *Simplex Lattice Design* (SLD) dengan model *linear* dan *quadratic* sehingga kita dapat memperoleh persamaan dan *contour plot* yang menggambarkan respon dari campuran yang digunakan. Hasil penelitian yang diperoleh menunjukkan bahwa penggunaan HPMC yang semakin besar akan meningkatkan kerapuhan, waktu hancur dan kekuatan mukoadhesif. Sedangkan penggunaan etil selulosa yang semakin besar akan menurunkan kerapuhan dan meningkatkan kekerasan tablet. Kombinasi HPMC dan etil selulosa meningkatkan pelepasan Propranolol HCl. Pada penelitian ini formula optimum diperoleh pada formula tablet yang dibuat dengan perbandingan matriks HPMC : etil selulosa = 1 : 0 (150 mg : 60 mg) dengan nilai desirability sebesar 1.

Kata kunci : Propranolol HCl, *simplex lattice design*, HPMC, etil selulosa.

ABSTRACT

Mucoadhesive tablet is a tablet which designed to be attached to the gastric mucosa. Propranolol HCl can be made into mucoadhesive tablet because almost 90% absorption in the gastrointestinal tract. This research was aimed to know the effect of HPMC and ethyl cellulose toward character of mucoadhesive in Propranolol HCl tablet and determine formula steady based on parameter mucoadhesive test and dissolution. Formulation tablet designed use expert design with Simplex Lattice Design method with 2 factor in two levels 0 and 1 (0 = 60 mg = 20% and 1 = 150 mg = 50%) made in a direct compression with comparison HPMC E6LV and ethyl cellulose N22 that was on Run I (0,75:0,25), Run II (0,25:0,75), Run III (0,5:0,5), Run IV (1:0), and Run V (0:1). Simplex Lattice Design (SLD) is the method used to design mixture component in a formula so we can obtained steady formula. Data analysis was used Simplex Lattice Design method (SLD) with linear and quadratic model so we can obtained the equation and contour plot who describe the response of the mixture used. The findings show that the use of HPMC is more would increase the vulnerability, hastening time destroyed and mucoadhesive forces. While the use of ethyl cellulose is more would decrease the vulnerability and improving tablet hardness. The combination between HPMC and ethyl cellulose can improve release of Propranolol HCl. This research steady formula obtained at tablet formula made by matrix comparison HPMC : ethyl cellulose = 1:0 (150 mg:60 mg) with desirability score 1.

Keywords: Propranolol HCl, simplex lattice design, HPMC, ethyl cellulose.

KATA PENGANTAR

Segala puji bagi Allah SWT yang senantiasa melimpahkan rahmat dan karunia-Nya, dan atas kemudahan serta kelancaran yang diberikan sehingga dapat terselesaikan dengan baik penulisan skripsi yang berjudul “*Optimasi Tablet Mukoadhesif Propranolol HCl Dengan HPMC dan Etil Selulosa Sebagai Bahan Matriks Menggunakan Metode Simplex Lattice Design (SLD)*”. Penulisan skripsi ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh matriks yang digunakan terhadap sifat mukoadhesif tablet pada mukosa lambung, mendapatkan perbandingan HPMC dan etil selulosa yang memberikan sifat mukoadhesif paling baik.

Penyusunan skripsi ini dimaksudkan untuk memenuhi persyaratan dalam menyelesaikan Program Sarjana (S1) Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Purwokerto.

Penulisan skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik tanpa terlepas dari dukungan berbagai pihak baik secara moral maupun secara material. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis menyampaikan terima kasih kepada yang terhormat :

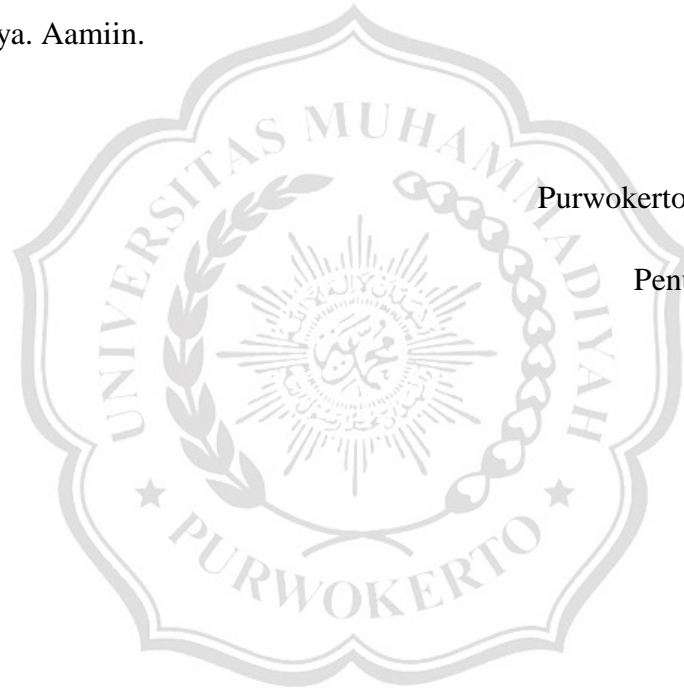
1. Dr. Agus Siswanto, M.Si., Apt. Selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Purwokerto dan dosen pembimbing I yang telah banyak memberikan bantuan berupa pengarahan dan bimbingan
2. Erza Genatrika, M.Sc., Apt. Selaku dosen pembimbing II yang juga senantiasa memberikan bimbingan dan pengarahan dengan penuh kesabaran
3. Anjar Mahardian Kusuma, M.Sc., Apt dan Indri Hapsari, M.Si., Apt selaku dosen penguji
4. Seluruh dosen dan staf karyawan Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Purwokerto
5. Mas Heri, Mas Tus, Bu Woro, Mas Arif selaku laboran terima kasih atas bantuan yang telah diberikan selama dilakukannya penelitian

6. Kedua orang tua dan kedua kakakku tercinta terima kasih atas dorongan serta doa yang telah diberikan selama ini
7. Teman-temanku seperjuangan Balkis, Eva, Novila, Dinda, Azizah, Ratri terima kasih atas kesetiaan, kasih sayang, motivasi, doa dan semangat yang diberikan
8. Teman-temanku Farmasi angkatan 2012 terima kasih atas kebersamaannya selama ini

Semoga skripsi ini dapat bermanfaat dan dapat memberikan ilmu bagi para pembacanya. Aamiin.

Purwokerto, 3 Agustus 2016

Penulis



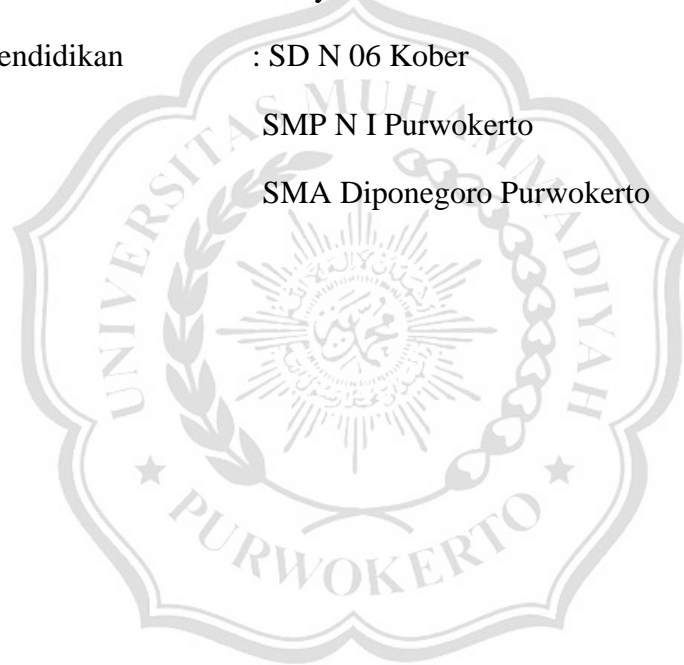
RIWAYAT HIDUP

Nama : Yusni Ulfiana Zulaikha

Tempat dan tanggal lahir : Purwokerto, 06 Mei 1993

Alamat : Jl. Kober Gang Sukun No. 34 Rt 05/03
Kecamatan Purwokerto Barat 53132, Kabupaten
Banyumas

Riwayat Pendidikan : SD N 06 Kober
SMP N I Purwokerto
SMA Diponegoro Purwokerto

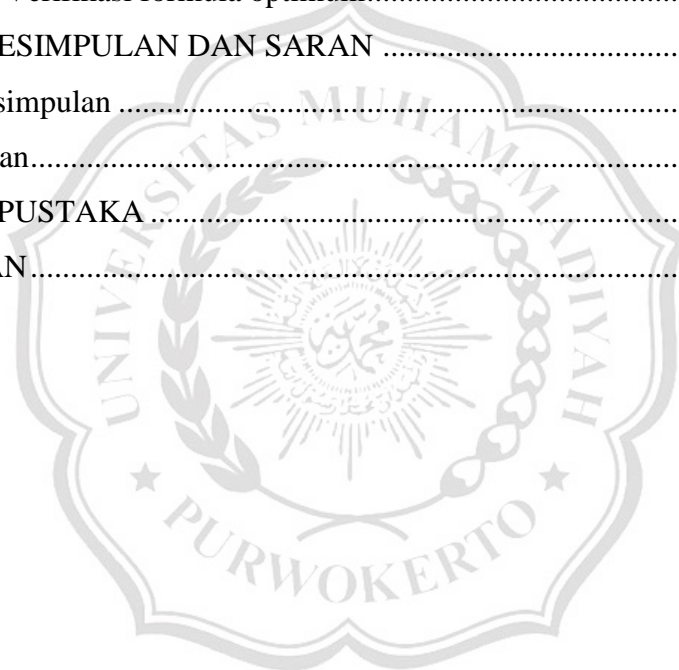


DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PERSETUJUAN.....	ii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iii
HALAMAN PERNYATAAN	iv
HALAMAN PERSEMBAHAN	v
MOTTO	vi
ABSTRAK	vii
ABSTRACT.....	viii
KATA PENGANTAR	ix
RIWAYAT HIDUP.....	xi
DAFTAR ISI.....	xii
DAFTAR TABEL.....	xv
DAFTAR GAMBAR	xvi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xvii
BAB I. PENDAHULUAN.....	1
A. Latar Belakang	1
B. Perumusan Masalah	4
C. Tujuan Penelitian	4
D. Manfaat Penelitian	4
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA.....	5
A. <i>Gastro Retentive Drug Delivery System (GRDDS)</i>	5
B. Sistem Mukoadhesif.....	8
C. Propranolol Hidroklorida	17
D. HPMC (Hidroxy propyl methyl cellulose).....	18
E. Etil selulosa	20
F. Emcompress	21

G. Magnesium stearat	22
H. <i>Simplex Lattice Design</i> (SLD)	22
BAB III. METODE PENELITIAN.....	25
A. Jenis dan Rancangan Penelitian	25
B. Variabel Penelitian	25
C. Waktu dan Tempat Penelitian	25
D. Bahan dan Alat.....	25
E. Cara Penelitian	26
1. Rancangan Formula	26
2. Pembuatan Tablet Mukoadhesif.....	27
3. Evaluasi sifat fisik tablet	28
a. Uji keseragaman bobot.....	28
b. Uji kekerasan tablet.....	28
c. Uji kerapuhan tablet	28
d. Uji waktu hancur	28
4. Pembuatan cairan lambung buatan	28
5. Pembuatan larutan induk Propranolol HCl	29
6. Penentuan panjang gelombang maksimum.....	29
7. Pembuatan kurva baku untuk disolusi.....	29
8. Metode penetapan kadar tablet mukoadhesif Propranolol HCl	29
a. Pembuatan larutan baku	29
b. Pembuatan larutan blanko.....	29
c. Penetapan kadar Propranolol HCl.....	30
9. Uji disolusi tablet mukoadhesif Propranolol HCl	30
10. Evaluasi kemampuan mukoadhesif.....	30
11. Analisis data	31
BAB IV. HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	32
A. Formulasi	32
B. Sifat Fisik Tablet.....	34
1. Kekerasan tablet.....	34
2. Keseragaman bobot.....	37

3. Kerapuhan tablet	38
4. Waktu hancur	40
C. Kekuatan Mukoadhesif	43
D. Profil Disolusi	47
E. Profil pelepasan tablet mukoadhesif Propranolol HCl.....	49
F. Penetapan kadar tablet mukoadhesif Propranolol HCl	54
G. Optimasi formula menggunakan Simplex Lattice Design (SLD).....	55
1. Penentuan formula optimum.....	55
2. Verifikasi formula optimum.....	56
BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN	60
A. Kesimpulan	60
B. Saran.....	60
DAFTAR PUSTAKA	61
LAMPIRAN.....	70



DAFTAR TABEL

	Halaman
1. Rancangan formula tiap tablet	26
2. Perbandingan jumlah matriks yang digunakan	27
3. Perbandingan HPMC dan Ethocel dengan bantuan <i>software design expert 7.1.5</i>	27
4. Kriteria pada optimasi menggunakan metode simplex lattice design tablet mukoadhesif Propranolol HCl.....	31
5. Hasil uji kekerasan pada tablet mukoadhesif Propranolol HCl	35
6. Hasil koefisien variasi (CV) uji keseragaman bobot tablet.....	37
7. Hasil uji kerapuhan pada tablet mukoadhesif Propranolol HCl.....	39
8. Hasil uji waktu hancur pada tablet mukoadhesif Propranolol HCl.....	41
9. Hasil uji mukoadhesif tablet pada mukosa lambung sapi	44
10. Hasil absorbansi kurva baku Propranolol HCl dalam medium cairan lambung buatan pH 1,2 untuk penentuan panjang gelombang maksimum.....	48
11. Data jumlah Propranolol HCl yang terlarut (%).....	50
12. Hasil penetapan kadar tablet mukoadhesif Propranolol HCl.....	54
13. Hasil formula optimum berdasarkan nilai <i>desirability</i>	55
14. Perbandingan hasil uji formula optimum dengan prediksi <i>simplex lattice design</i> berdasarkan parameter optimasi	56
15. Perbandingan hasil uji sifat fisik formula optimum.....	57
16. Data hasil jumlah Propranolol HCl yang terlarut (%) pada formula optimum	58
17. Hasil penetapan kadar tablet mukoadhesif Propranolol HCl pada formula optimum.....	59

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
1. Ilustrasi sistem penghantaran obat <i>gastroretentive</i>	5
2. Rumus struktur Propranolol Hidroklorida	17
3. Rumus struktur HPMC (<i>Hydroxy Propyl Methyl Cellulose</i>).....	19
4. Rumus struktur etil selulosa (<i>Ethyl Cellulose</i>).....	21
5. <i>Contour plot</i> hubungan antara HPMC dan etil selulosa terhadap kekerasan.....	36
6. <i>Contour plot</i> hubungan antara HPMC dan etil selulosa terhadap kerapuhan	39
7. <i>Contour plot</i> hubungan antara HPMC dan etil selulosa terhadap waktu hancur tablet	42
8. <i>Contour plot</i> hubungan antara HPMC dan etil selulosa terhadap kekuatan mukoadhesif tablet dengan model <i>linear</i>	45
9. Profil pelepasan Propranolol HCl pada tablet mukoadhesif	50
10. <i>Contour plot</i> disolusi C_{60}	51
11. <i>Contour plot</i> disolusi C_{180}	51
12. <i>Contour plot</i> disolusi C_{360}	52
13. <i>Contour plot</i> nilai <i>desirability</i> formula optimum.....	56
14. Profil pelepasan Propranolol HCl pada tablet mukoadhesif formula optimum	58

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
1. Hasil uji sifat fisik tablet mukoadhesif Propranolol HCl.....	70
a. Keseragaman bobot.....	70
b. Kekerasan tablet.....	71
c. Kerapuhan tablet.....	71
d. Waktu hancur tablet.....	71
2. Hasil uji waktu adhesi tablet mukoadhesif Propranolol HCl.....	72
3. Hasil uji disolusi tablet mukoadhesif Propranolol HCl.....	73
a. Persamaan kurva baku untuk uji disolusi.....	73
b. Tabulasi hasil absorbansi Propranolol HCl pada uji disolusi.....	73
c. Tabulasi hasil persen pelepasan Propranolol HCl.....	74
4. Hasil penetapan kadar tablet mukoadhesif Propranolol HCl.....	76
a. Kurva baku untuk penetapan kadar.....	76
b. Kadar Propranolol HCl pada tiap tablet.....	77
5. Formula optimum.....	79
a. Hasil keseragaman bobot tablet mukoadhesif Propranolol HCl.....	79
b. Hasil kekerasan tablet mukoadhesif Propranolol HCl.....	79
c. Hasil waktu hancur tablet mukoadhesif Propranolol HCl.....	80
d. Hasil uji mukoadhesif tablet Propranolol HCl.....	80
e. Hasil tabulasi absorbansi uji disolusi tablet mukoadhesif Propranolol HCl.....	80
f. Hasil persen pelepasan Propranolol HCl.....	81
g. Hasil penetapan kadar formula optimum.....	81