

SKRIPSI

PENGARUH KOMBINASI MIKROKRISTALIN SELULOSA PH101-HPMC E5 LV SEBAGAI *CUSHIONING* *AGENT* TERHADAP MUTU FISIK DAN DISOLUSI TABLET MUPS METFORMIN HCl



ARDIO HARYA FIRMANSYAH

**FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS AIRLANGGA
KBK FARMASETIKA
DEPARTEMEN ILMU KEFARMASIAN
SURABAYA
2022**

Lembar Pengesahan

**PENGARUH KOMBINASI MIKROKRISTALIN
SELULOSA PH101-HPMC E5 LV SEBAGAI *CUSHIONING*
AGENT TERHADAP MUTU FISIK DAN DISOLUSI
TABLET MUPS METFORMIN HCI**

SKRIPSI

**Dibuat Untuk Memenuhi Syarat
Mencapai Gelar Sarjana Farmasi Pada
Fakultas Farmasi Universitas Airlangga**

2022

Oleh:

**Ardio Harya Firmansyah
NIM. 051811133128**

**Skripsi ini telah disetujui
tanggal 19 Agustus 2022 oleh:**

Pembimbing Utama



**Dr.rer.nat. apt. Maria Lucia Ardhani DL, MPharmSci.
NIP. 198004262005012004**

Pembimbing Serta



**apt. Dini Retnowati, S.Farm., M.Si.
NIP. 198507192008122003**

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama : Ardio Harya Firmansyah

NIM : 051811133128

adalah mahasiswa Fakultas Farmasi Universitas Airlangga, menyatakan dengan sesungguhnya bahwa Naskah Tugas Akhir/Skripsi yang saya tulis dengan judul:

**PENGARUH KOMBINASI MIKROKRISTALIN SELULOSA PH101-HPMC
E5 LV SEBAGAI *CUSHIONING AGENT* TERHADAP MUTU FISIK DAN
DISOLUSI TABLET MUPS METFORMIN HCI**

adalah benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri. Apabila di kemudian hari diketahui bahwa ini Naskah Skripsi merupakan hasil plagiasi, maka saya bersedia menerima sanksi berupa pembatalan kelulusan dan atau pencabutan gelar yang saya peroleh.

Demikian surat pernyataan ini saya buat untuk dapat dipergunakan sebagaimana mestinya

Surabaya, 18 Agustus 2022

Yang membuat pernyataan,



Ardio Harya Firmansyah

NIM.051811133128

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama : Ardio Harya Firmansyah

NIM : 051811133128

adalah mahasiswa Fakultas Farmasi Universitas Airlangga, menyatakan bahwa demi kepentingan perkembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui Naskah Tugas Akhir/Skripsi yang saya tulis dengan judul :

**PENGARUH KOMBINASI MIKROKRISTALIN SELULOSA PH101-HPMC
E5 LV SEBAGAI *CUSHIONING AGENT* TERHADAP MUTU FISIK DAN
DISOLUSI TABLET MUPS METFORMIN HCI**

untuk dipublikasikan atau ditampilkan di internet atau media lain yaitu Digital Library Perpustakaan Universitas Airlangga untuk kepentingan akademik, sebatas sesuai dengan Undang-Undang Hak Cipta.

Demikian surat pernyataan ini saya buat untuk dapat dipergunakan sebagaimana mestinya.

Surabaya, 18 Agustus 2022

Yang membuat pernyataan,



Ardio Harya Firmansyah

NIM.051811133128

KATA PENGANTAR

Puji syukur kehadiran Tuhan Yang Maha Esa atas rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan judul **“PENGARUH KOMBINASI MIKROKRISTALIN SELULOSA PH101-HPMC E5 LV SEBAGAI *CUSHIONING AGENT* TERHADAP MUTU FISIK DAN DISOLUSI TABLET MUPS METFORMIN HCI”**. Penulisan skripsi ini digunakan untuk memenuhi salah satu syarat mendapatkan gelar sarjana pada program studi S1 Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.

Tidak lupa penulis mengucapkan banyak terimakasih atas bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak yang telah berjasa dalam penulisan skripsi ini. Oleh karena itu, penulis mengucapkan terima kasih kepada yang terhormat:

1. Ibu Dr.rer.nat. Maria Lucia Ardhani Dwi Lestari, S.Si., M.Pharm.Sci, Apt. selaku pembimbing utama dan Ibu Dini Retnowati, S.Farm., M.Farm, Apt selaku pembimbing serta yang telah meluangkan waktu untuk memberikan bimbingan, semangat, dan motivasi agar skripsi ini dapat diselesaikan dengan baik.
2. Bapak Prof. Dr. H. Mohammad Nasih, MT., SE., AK., CMA selaku rektor Universitas Airlangga yang telah memberikan penulis kesempatan untuk mencari ilmu di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.
3. Bapak Prof. Junaidi Khotib, S.Si., M.Kes., Ph.D, Apt selaku dekan Fakultas Farmasi Universitas Airlangga yang telah memberikan penulis kesempatan untuk mencari ilmu di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.
4. Bapak Helmy Yusuf, S.Si., M.Sc., Ph.D. dan Bapak Andang Miatmoko, M.Pharm. Sci., Ph.D., Apt selaku dosen penguji yang telah meluangkan waktu untuk memberikan masukan dan saran sehingga skripsi ini dapat menjadi lebih baik.
5. Ibu Dra. Suzana, MS., Apt. Selaku dosen wali penulis yang telah memberikan semangat dan motivasi selama proses mencari ilmu di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.

6. Bapak Winarto dan Ibu Sri Astutik selaku orang tua dari penulis yang telah memberikan do'a, dukungan, dan semangat agar penulis dapat menyelesaikan pendidikan dengan baik.
7. Kak Wahda dan kak Orchid yang telah membantu dalam memberikan saran pada saat penulis mengerjakan penelitian di laboratorium.
8. Ng Chee Xuan selaku teman dan sahabat seperjuangan untuk tablet MUPS yang telah membantu dalam memberikan saran dan semangat agar skripsi penulis dapat terselesaikan dengan baik.
9. Wilya Christiane, Ayunda Pitra, Dyan Churniawan yang telah membantu dalam bentuk semangat, saran, dan motivasi selama melakukan penelitian di laboratorium.
10. Kepada semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu per satu yang telah membantu penulis agar skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik dan tepat waktu.

Semoga Allah SWT memberikan balasan atas segala bantuan dan bimbingan yang telah diberikan kepada penulis dalam menyelesaikan skripsi ini. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi pengembangan ilmu kefarmasian.

Surabaya, 18 Agustus 2022

Penulis

RINGKASAN

PENGARUH KOMBINASI MIKROKRISTALIN SELULOSA PH101-HPMC E5 LV SEBAGAI *CUSHIONING AGENT* TERHADAP MUTU FISIK DAN DISOLUSI TABLET MUPS METFORMIN HCl

Ardio Harya Firmansyah

Tablet MUPS (*Multiple Unit Pellet Systems*) adalah suatu sistem pelet yang dikempa menjadi tablet dengan pelepasan *sustained release*. Kelebihan tablet MUPS dibandingkan kapsul yaitu efisiensi produksi dan biaya produksi yang lebih murah. Namun, terdapat kekurangan saat ditabletasi menjadi tablet MUPS yaitu rusaknya fungsi lapisan polimer akibat tekanan kempa yang diberikan. Salah satu alternatif untuk mencegah kerusakan lapisan polimer yaitu dengan menggunakan *cushioning agent*. *Cushioning agent* bekerja dengan mencegah kontak langsung antar pelet bersalut polimer yang cenderung menyatu satu sama lain dan bertindak sebagai bantalan untuk menyerap gaya kompresi yang diberikan. Pada penelitian ini menggunakan *cushioning agent* kombinasi *microcrystalline cellulose* (MCC) dan *Hydroxy Propyl Methyl Cellulose* (HPMC). MCC PH101 dipilih karena memiliki deformasi plastis serta kompaktibilitas yang baik. Namun, terdapat kekurangan yaitu ukuran MCC yang relatif besar dan terdapat tepian tajam pada MCC yang dapat mengakibatkan kerusakan pelet saat dikempa, sehingga perlu dilakukan ko-proses. Ko-proses yang dipilih yaitu *wet beads milling* karena dapat mereduksi ukuran MCC dan memperhalus tepian tajam pada MCC. Namun, saat MCC diko-proses dengan melibatkan air dapat menurunkan kompaktibilitas serta terjadi penurunan deformasi plastis dari MCC. MCC dikombinasikan dengan HPMC E5 LV sebagai kandidat eksipien yang dapat membantu penurunan deformasi pada ko-proses MCC karena HPMC memiliki deformasi plastis. Namun, viskositas HPMC berpengaruh pada waktu hancur yaitu semakin tinggi viskositasnya maka waktu hancur tablet semakin lama. Pada penelitian ini digunakan metformin HCl sebagai model bahan obat karena memiliki waktu paruh yang pendek yaitu 4 jam sehingga dapat dibuat sediaan *sustained release* untuk memperbaiki permasalahan waktu paruh dari metformin HCl. Pada penelitian ini pelet metformin diberi lapisan polimer dengan etil selulosa untuk memberikan efek *sustained release*.

Penelitian ini bertujuan untuk menentukan rasio optimum dari kombinasi MCC PH101 dan HPMC E5 LV sebagai *cushioning* terhadap mutu fisik tablet meliputi *tensile strength* dan waktu hancur tablet serta kemampuan untuk melindungi pelet yang dihasilkan berdasarkan profil disolusi tablet MUPS metformin HCl. Metode yang digunakan dalam identifikasi bahan baku *cushioning agent* adalah FTIR. Pembuatan *cushioning agent* dilakukan dengan cara HPMC E5 LV dilarutkan menggunakan air kemudian MCC didispersikan dan ditambahkan *ytrium stabilized beads* 0,5mm, selanjutnya dikeringkan dengan proses *freeze dried*. Kemudian dilakukan karakterisasi fisik *cushioning agent* meliputi pemeriksaan ukuran partikel menggunakan mikroskop, XRD, dan karakterisasi mekanik dengan kurva *heckel plot*. Penelitian dilanjutkan dengan membuat tablet MUPS dengan 50% pelet metformin HCl, 47% kombinasi MCC PH101-HPMC E5 LV yang sudah diko-proses, 2% *Sodium Starch Glycolate*, dan 1%

Mg stearat dengan jumlah tiap tablet sebesar 800 mg pada tekanan kempa 7kN. Tablet yang telah terbentuk dilakukan evaluasi mutu fisik dan evaluasi disolusi.

Pada identifikasi bahan baku *cushioning agent* dapat disimpulkan bahwa bahan baku yang digunakan telah sesuai yaitu MCC dan HPMC. Berdasarkan karakterisasi mekanik kombinasi MCC dan HPMC E5 LV memiliki deformasi *brittle*-plastis yang ditunjukkan dengan *Py value* dari Formula 1 sebesar 163,93 dan formula 2 sebesar 99,00. Berdasarkan evaluasi mutu fisik penggunaan kombinasi MCCPH101 dan HPMC E5 LV menghasilkan tablet dengan *tensile strength* dibawah tablet ideal yaitu kurang dari 2 MPa. Pada uji waktu hancur menghasilkan tablet lebih dari 1 menit yang disebabkan penggunaan HPMC yang dapat memperlambat waktu hancur dari tablet. Berdasarkan hasil disolusi penggunaan kombinasi MCCPH101 dan HPMC E5 LV menurut uji statistik dengan *difference factor* (0-15) dan *similarity factor* (50-100) diperoleh nilai lebih dari 15 untuk *difference factor* dan kurang dari 50 untuk *similarity factor* sehingga dapat menggambarkan bahwa kombinasi MCC PH101 dan HPMC E5 LV tidak dapat melindungi pelet dari tekanan kempa karena memiliki profil berbeda bermakna dengan *uncompacted pellet*.

Berdasarkan penelitianm tidak diperoleh rasio yang optimum untuk kombinasi MCC PH101 dan HPMC E5 LV karena tablet MUPS yang dihasilkan memiliki *tensile strength* yang lebih rendah dari tablet ideal ($< 2 \text{ N/mm}^2$), waktu hancur yang lebih lambat (> 5 menit) serta profil disolusi metformin HCl yang berbeda bermakna dengan pelet metformin HCl yang tidak dikempa (*uncompacted pellet*). Perbedaan bermakna pada profil disolusi yang dihasilkan menunjukkan bahwa pelet mengalami kerusakan saat pengempaan karena kegagalan *cushioning agent* dalam melindungi pelet selama pengempaan.

ABSTRACT

**THE EFFECT OF COMBINATION OF CELLULOSE MICROCRYSTALINS
PH101-HPMC E5 LV AS *CUSHIONING AGENT* ON PHYSICAL QUALITY
AND DISSOLUTION OF MUPS METFORMIN HCl TABLETS**

Ardio Harya Firmansyah

This study aims to determine the optimal ratio of the combination of MCC PH101-HPMC E5 LV as a *cushioning agent* in protecting pellets when compressed into MUPS metformin HCl tablets. The combination of MCCPH101-HPMC E5 LV was made in 2 ratios (1:1 and 2:1 w/w). The manufacture of *cushioning agent* is done by dispersed HPMC E5 LV using water then MCC is dissolving in HPMC E5 LV solution and added 0.5mm yttrium stabilized beads to reduce particle size, then dried through a *freeze dried process*. Mechanical characterization is done by making and analyzing the *Heckel plot* to calculate the *Py* value. Physical quality evaluation was carried out by testing the uniformity of tablet thickness, *tensile strength*, and tablet disintegration time. Evaluation of the dissolution profile was carried out by calculating the *difference factor* (*f1*.) and *similarity factor* (*f2*) between uncompressed metformin HCl pellets and compressed metformin HCl pellets (MUPS tablets) Based on the mechanical characterization, the combination of MCC and HPMC E5 LV has a plastic deformation indicated by the *Py value* of Formula 1 of 163.93 and formula 2 of 99.00. Based on the evaluation of physical quality, the combination of MCCPH101 and HPMC E5 LV resulted in tablets with *tensile strength* below the ideal tablet, which is less than 2 MPa and for the disintegration time test, the required time is more than 1 minute. Based on the dissolution results, the combination of MCCPH101 and HPMC E5 LV could not protect the pellets from compression pressure because it had a significantly different profile with *uncompacted pellets*. This can be due to the high compression pressure required to produce tablet (7 kN) hence such pressure then caused damaged to the pellets. This also showed inadequate capacity of the cushioning agent. Based on the research conducted, it can be concluded that the MCCPH101-HPMC E5 LV combination cannot protect the pellets from the applied compression pressure.

Keywords: MUPS tablet, *cushioning agent*, MCC PH101, HPMC E5 LV

DAFTAR ISI

Lembar Pengesahan	i
SURAT PERNYATAAN	ii
SURAT PERNYATAAN	iii
KATA PENGANTAR	iv
RINGKASAN	vi
ABSTRACT.....	viii
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR GAMBAR.....	xiii
DAFTAR SINGKATAN	xiv
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Sustained Release	5
2.2 Pelet	6
2.3 Tablet <i>Multiple Unit Pellet System</i> (MUPS)	7
2.4 <i>Cushioning Agent</i>	8
2.5 Bahan Penyusun <i>Cushioning Agent</i>	9
2.5.1 Mikrokristalin Selulosa PH101	9
2.5.2 Hidroksipropil Metil Selulosa	10
2.6 Ko-Proses	11
2.7 Metformin HCl	12
2.8 Evaluasi Karakterisasi <i>Cushioning Agent</i>	13
2.8.1 Karakterisasi Fisik.....	14
2.8.2 Karakterisasi Mekanik	14
2.9 Evaluasi Tablet MUPS	15
2.9.1 <i>Tensile Strength</i>	15

2.9.2 Waktu Hancur (Disintegrasi) Tablet	15
2.9.3 Keseragaman Ukuran	15
2.9.4 Evaluasi Disolusi Tablet.....	16
2.9.5 Analisa Perbandingan Profil Disolusi	16
2.10 Bahan Tambahan	17
2.10.1 Magnesium Stearat	17
2.10.2 Sodium Starch Glycolate	18
BAB III KERANGKA KONSEPTUAL.....	19
3.1 Uraian Konseptual.....	19
3.2 Hipotesis Penelitian.....	21
3.3 Skema Kerangka Konseptual	22
BAB IV METODOLOGI PENELITIAN	24
4.1 Bahan Penelitian.....	24
4.2 Alat Penelitian	24
4.3 Rancangan Penelitian	25
4.3.1 Metodologi Penelitian.....	25
4.3.2 Variabel Penelitian.....	25
4.3.3 Kerangka Operasional.....	25
4.4 Metode Pembuatan	27
4.4.1 Pemeriksaan Bahan Penelitian.....	27
4.4.2 Pembuatan <i>Cushioning Agent</i>	27
4.4.3 Metode Pembuatan Tablet MUPS	27
4.4.4 Karakterisasi Fisik <i>Cushioning Agent</i>	28
4.4.5 Evaluasi Fisik Tablet	29
4.4.6 Uji Disolusi Tablet MUPS	30
BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN	34
5.1 Hasil Kualitatif Bahan Penelitian	34
5.1.1 <i>Fourier Transform Infrared</i> (FTIR).....	34
5.2 Karakterisasi Fisik <i>Cushioning Agent</i>	35
5.2.1 Pemeriksaan Ukuran Partikel	35
5.2.2 <i>X-Ray Diffraction</i> (XRD).....	36
5.3 Karakterisasi Mekanik <i>Cushioning Agent</i>	37
5.4 Evaluasi Mutu Fisik Tablet	38

5.4.1 <i>Tensile Strength</i> Tablet.....	38
5.4.2 Uji Disintegrasi Tablet	39
5.5 Disolusi Tablet MUPS Metformin HCl.....	40
5.5.1 Penetapan Kurva Baku Metformin HCl	40
5.5.2 Profil Disolusi	41
5.5.3 Evaluasi profil Disolusi.....	42
5.5.4 Analisis Profil Disolusi	42
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN	44
6.1 Kesimpulan.....	44
6.2 Saran	44
DAFTAR PUSTAKA	45
LAMPIRAN.....	49

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
IV. 1 Bahan yang digunakan dalam proses pembuatan <i>cushioning agent</i>	27
IV. 2 Rancangan Formula	28
V. 1 Pemeriksaan Kualitatif dan Interpretasi Bilangan Gelombang Inframerah Mikrokristalin Selulosa	34
V. 2 Pemeriksaan Kualitatif dan Interpretasi Bilangan Gelombang Inframerah Mikrokristalin Selulosa.....	35
V. 3 Hasil pemeriksaan ukuran partikel dengan mikroskop cahaya.....	35
V. 4 Nilai Py value.....	38
V. 5 Hasil kekerasan tablet	38
V. 6 Hasil uji waktu hancur tablet	39
V. 7 Hasil Evaluasi Profil Disolusi.....	42
V. 8 Hasil analisis profil disolusi.....	43

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2. 1 Grafik konsentrasi plasma dari immediate release, sustained release, dan idealized zero-order controlled release (Jethara et al., 2014).....	6
2. 2 Pembuatan pelet (Werner, 2006)	7
2. 3 Representasi Tablet MUPS yang mengandung pelet berlapis (A) dan pelet matriks (B) (Abdul et al., 2010).....	8
2. 4 Gambar struktur MCC PH101	10
2. 5 Gambar struktur HPMC	11
2. 6 Struktur metformin HCl.....	12
2. 7 Skema alat spektroskopi FTIR (Anam., 2007)	14
2. 8 Gambar struktur SSG.....	18
3. 1 Skema Kerangka Konseptual.....	23
4.1 Skema Kerangka Operasional.....	26
5. 1 Gambar mikroskop kombinasi MCC-HPMC (1:1) pada perbesaran 400x.....	36
5. 2 Gambar mikroskop kombinasi MCC-HPMC (2:1) pada perbesaran 400x	36
5. 3 Hasil XRD formula 1 (MCC-HPMC) (1:1) dan formula 2	37
5. 4 Kurva Heckel	37
5. 5 Kurva baku metformin.....	41
5. 6 Kurva disolusi metformin HCl	41

DAFTAR SINGKATAN

mg	: miligram
mm	: milimeter
µg	: mikrogram
nm	: nanometer
ppm	: part per million
MCC	: <i>microcrystalline cellulose</i>
HPMC	: <i>Hydroxy Propil Methyl Cellulose</i>
MUPS	: <i>Multiple Unit Pellets System</i>
FFRE	: <i>Flat Face Radius Edge</i>
SUDF	: <i>Single Unit Dosage Form</i>
MUDF	: <i>Multiple Unit Dosage Form</i>
SR	: <i>Sustained Release</i>
FTIR	: <i>Fourier Transform Infrared</i>
XRD	: <i>X-Ray Diffractometer</i>
<i>f</i> ₁	: <i>Difference factor</i>
<i>f</i> ₂	: <i>Similarity factor</i>