

**PENGARUH MATRIKS ETIL SELULOSA TERHADAP
PROFIL PELEPASAN *IN VITRO* METFORMIN
HIDROKLORIDA DALAM BENTUK TABLET LEPAS
LAMBAT**



OLEH:

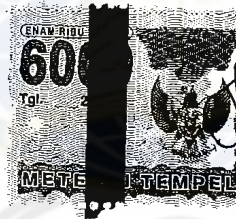
**YOVITA ANGELINE
2443005107**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS KATOLIK WIDYA MANDALA
SURABAYA**

**LEMBAR PERSETUJUAN
PUBLIKASI KARYA ILMIAH**

Demi perkembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui skripsi/karya ilmiah saya, dengan judul **Pengaruh Matriks Etil Selulosa terhadap Profil Pelepasan in Vitro Metformin Hidroklorida dalam Bentuk Tablet Lepas Lambat** untuk dipublikasikan atau ditampilkan di internet atau media lain yaitu Digital Library Perpustakaan Unika Widya Mandala Surabaya untuk kepentingan akademik sebatas sesuai dengan Undang-Undang Hak Cipta.

Demikian pernyataan persetujuan publikasi karya ilmiah ini saya buat dengan sebenarnya.



Surabaya, 06 Agustus 2009

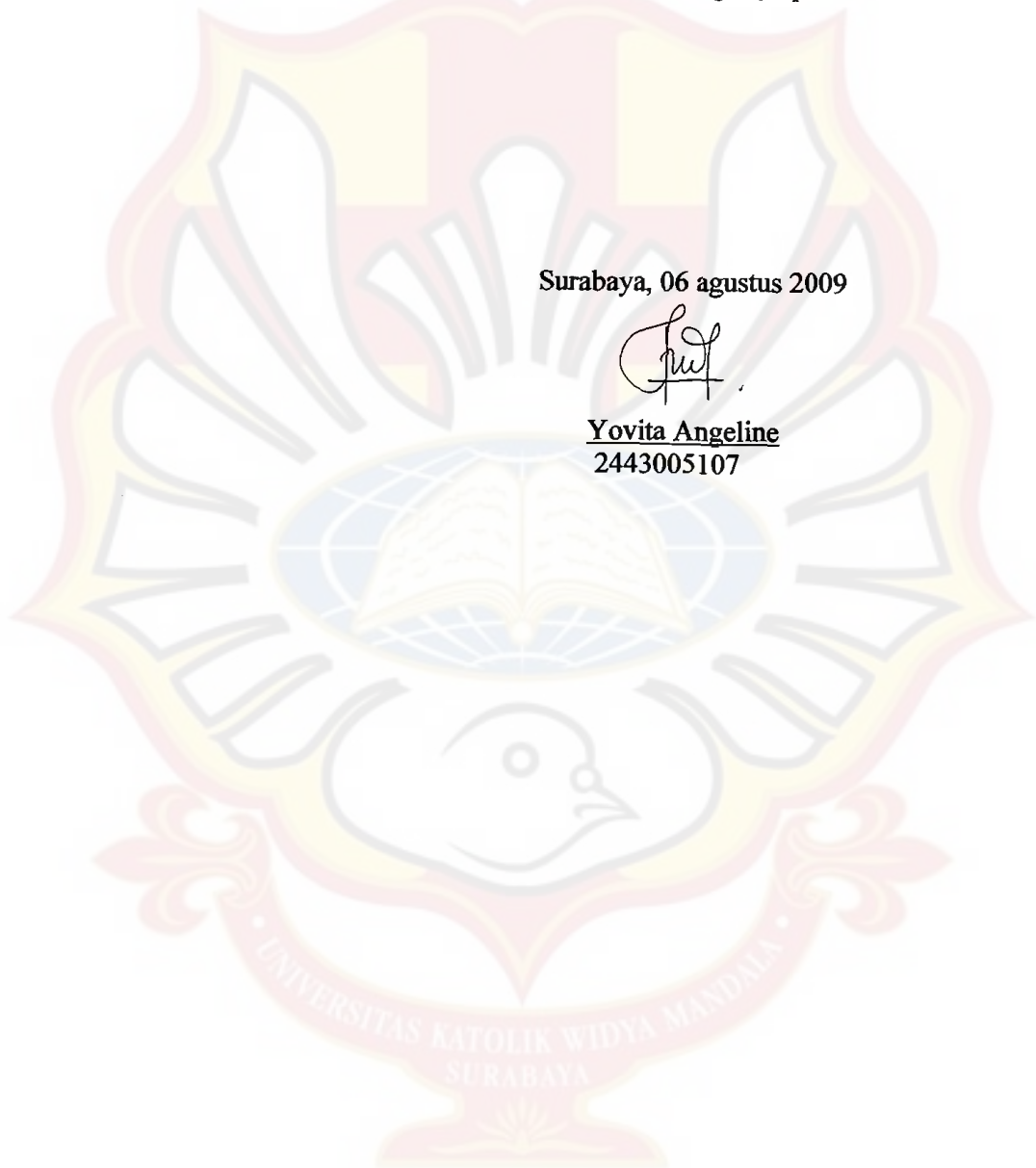
Yovita Angeline
2443005107

Saya menyatakan dengan sesungguhnya bahwa hasil tugas akhir ini adalah benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri. Apabila di kemudian hari diketahui bahwa skripsi ini merupakan hasil plagiarisme, maka saya bersedia menerima sanksi berupa pembatalan kelulusan dan atau pencabutan gelar yang saya peroleh.

Surabaya, 06 Agustus 2009



Yovita Angeline
2443005107



**PENGARUH MATRIKS ETIL SELULOSA TERHADAP PROFIL
PELEPASAN *IN VITRO* METFORMIN HIDROKLORIDA DALAM
BENTUK TABLET LEPAS LAMBAT**

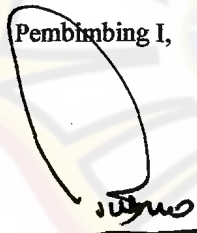
SKRIPSI

**Diajukan untuk Memenuhi Sebagian Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Farmasi
di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya**

**Oleh :
Yovita Angeline
2443005107**

Telah di setujui pada tanggal 6 Agustus 2009 dan dinyatakan LULUS

Pembimbing I,



**Drs. Kuncoro Foe, G.Dip.Sc., Ph.D., Apt.
NIK. 241.90.0176**

Pembimbing II,



**Drs. Teguh Widodo, Apt.
NIK. 241.00.0431**

UNIVERSITAS KATOLIK WIDYA MANDALA
SURABAYA

ABSTRAK

Pengaruh Matriks Etil Selulosa Terhadap Profil Pelepasan *In Vitro* Metformin Hidroklorida Dalam Bentuk Tablet Lepas Lambat

Yovita Angeline
2443005107

Telah dilakukan penelitian tentang Pengaruh Matriks Etil Selulosa Terhadap Profil Pelepasan *In Vitro* Metformin Hidroklorida Dalam Bentuk Tablet Lepas Lambat. Dalam penelitian ini, matriks yang digunakan adalah etil selulosa yang membentuk *channel* dengan struktur tablet, obat keluar melalui mekanisme difusi dan erosi ke dalam matriks sehingga mampu menghambat pelepasan obat dari tablet lepas lambat metformin hidroklorida. Berdasarkan hal tersebut, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui profil pelepasan *in vitro* tablet lepas lambat metformin hidroklorida yang menggunakan matriks etil selulosa dalam berbagai konsentrasi. Pada penelitian ini, dibuat empat formula. Konsentrasi etil selulosa yang digunakan adalah 20%, 25%, 30% dari bobot tablet. Formula A tidak mengandung matriks etil selulosa, formula B mengandung etil selulosa 20%, formula C mengandung etil selulosa 25%, dan formula D mengandung etil selulosa 30%. Tablet dibuat dengan metode granulasi basah dan dilakukan uji pelepasan secara *in vitro*. Parameter pelepasan yang digunakan adalah persyaratan pelepasan menurut Banakar, nilai $\%ED_{360}$, K_{disolusi} , mekanisme pelepasan menurut nilai eksponensial difusi dan orde kinetika pelepasan. Hasil penelitian menunjukkan bahwa formula D memiliki efek penghambatan pelepasan obat paling lama, dengan jumlah obat yang terlepas 47,25% setelah 360 menit dan nilai $\%ED_{360}$ adalah 29,62%. Namun berdasarkan K_{disolusi} formula yang memiliki K_{disolusi} mendekati atau sama dengan $K_{\text{rate out}}$ teoritis (0,6466) adalah formula B, dengan nilai K_{disolusi} 0,5475. Sedangkan formula A kurang dapat menghambat pelepasan obat dibandingkan formula lainnya. Disimpulkan bahwa pelepasan obat dipengaruhi oleh matriks hidrofobik etil selulosa.

Kata kunci : etil selulosa; lepas lambat; metformin hidroklorida

ABSTRACT

Influence of Matrix Ethyl cellulose In Vitro Release Profile of Metformin Hydrochloride Sustained Release Tablet

Yovita Angeline
2443005107

"Influence of Matrix Ethyl cellulose *In Vitro* Release Profile of Metformin Hydrochloride Sustained Release Tablet" has been studied. In this research, used ethyl cellulose matrix in different concentration that can make *channel* with tablet structure, and barrier release tablet from metformin HCl sustained release tablet through diffusion and erosion mechanism. Based on this, this study is done to find out the *in vitro* release kinetic of metformin HCl from matrix ethyl cellulose in many different concentrations. In this research, used 4 formula. This concentration of tablet's weight. Formula A which had not contain ethyl cellulose, formula B with 20% of ethyl cellulose, formula C with 25% of ethyl cellulose and formula D with 30% of ethyl cellulose. Tablets were prepared by wet granulation method and the drug released was examined. Drug release parameter that's used are Banakar's criteriation, %ED₃₆₀ value, K_{dissolution}, release mechanism according to value of eksponential diffusions and the order of release kinetics. The result showed that formula D had a greater sustained release effect with % drug release at 6 hour was 47.25% and %DE₃₆₀ of 29.62%. While formula A which had not contain ethyl cellulose less sustained release effect than other formula. Concluded that the drug released was influenced by matrix ethyl cellulose. However, base from K_{dissolution}, formula which is have K_{dissolution} close by or the same as K rate out theoretic (0,6466) is formula B with K_{dissolution} value is 0,5475. While, formula A is slightly inhibit release of drug compare with others formula. In conclusion, that the release of drug is influence by hydrophobic matrix of ethyl cellulose.

Key words : ethyl cellulose; metformin hidrochloride; sustained release

KATA PENGANTAR

Puji syukur dan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada Tuhan Yesus Kristus atas bimbingan, penyertaan, dan berkat-Nya, sehingga saya dapat menyelesaikan skripsi ini dengan baik.

Saya menyadari bahwa banyak pihak yang telah membantu dan memberi dukungan sehingga pada akhirnya skripsi ini dapat terselesaikan. Pada kesempatan ini saya ingin menyampaikan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

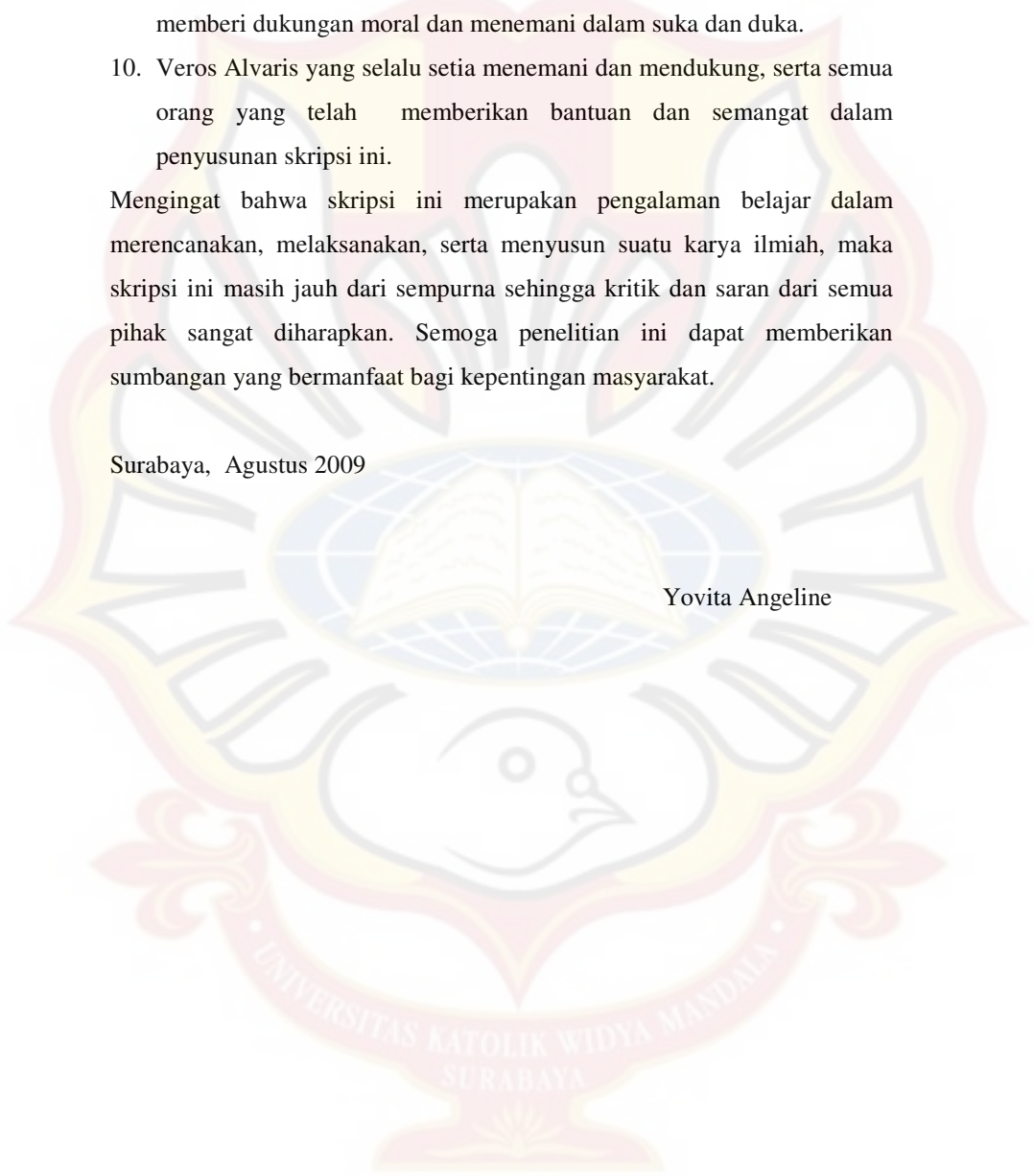
1. Papa, mama, cicik, yuki, dan pek le serta keluarga yang selalu memberi dukungan moral, serta memberi semangat dan senantiasa mengingatkanku akan besarnya kasih Tuhan.
2. Drs. Kuncoro Foe G. Dip, M.Sc, Ph.D., Apt selaku Dosen Pembimbing I dan Drs.Teguh Widodo, Apt., selaku Dosen Pembimbing II yang telah banyak menyediakan waktu dan tenaga dalam memberikan bimbingan, serta senantiasa memberikan saran, dukungan moral serta petunjuk yang sangat berguna sampai terselesaikannya skripsi ini.
3. PT. Deka Medica yang telah menyumbangkan bahan obat yang dibutuhkan untuk keperluan penelitian skripsi ini.
4. Dra. Idajani Hadinoto.,M.Si., Apt., Lucia M.Si,Apt., selaku Dosen Penguji yang telah memberikan banyak saran dan masukan-masukan yang positif yang sangat berguna untuk skripsi ini.
5. Martha Ervina, S.Si., M.Si., Apt. selaku Pimpinan Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya yang telah memberikan fasilitas selama penyusunan skripsi ini.
6. Dra. Emi Sukarti M.Si., Apt., selaku wali studi yang telah memberikan semangat, saran dan pengarahan selama penyusunan skripsi ini.

7. Seluruh dosen Fakultas Farmasi yang telah mendampingi selama proses perkuliahan.
8. Pimpinan Laboratorium beserta staf laboran yang telah memberikan bantuan dan menyediakan fasilitas selama pengerjaan skripsi ini.
9. Teman-teman Ponie G (Jeanny, Meilissa, Evi W, Rossa, Dewi S, Devi, Liany, Anna, Linda loading), teman senasib sepenanggungan (Novita S, Yona, Linda N), kerabat kerro2pi (Rossa lie dan Levina), yang selalu memberi dukungan moral dan menemani dalam suka dan duka.
10. Veros Alvaris yang selalu setia menemani dan mendukung, serta semua orang yang telah memberikan bantuan dan semangat dalam penyusunan skripsi ini.

Mengingat bahwa skripsi ini merupakan pengalaman belajar dalam merencanakan, melaksanakan, serta menyusun suatu karya ilmiah, maka skripsi ini masih jauh dari sempurna sehingga kritik dan saran dari semua pihak sangat diharapkan. Semoga penelitian ini dapat memberikan sumbangan yang bermanfaat bagi kepentingan masyarakat.

Surabaya, Agustus 2009

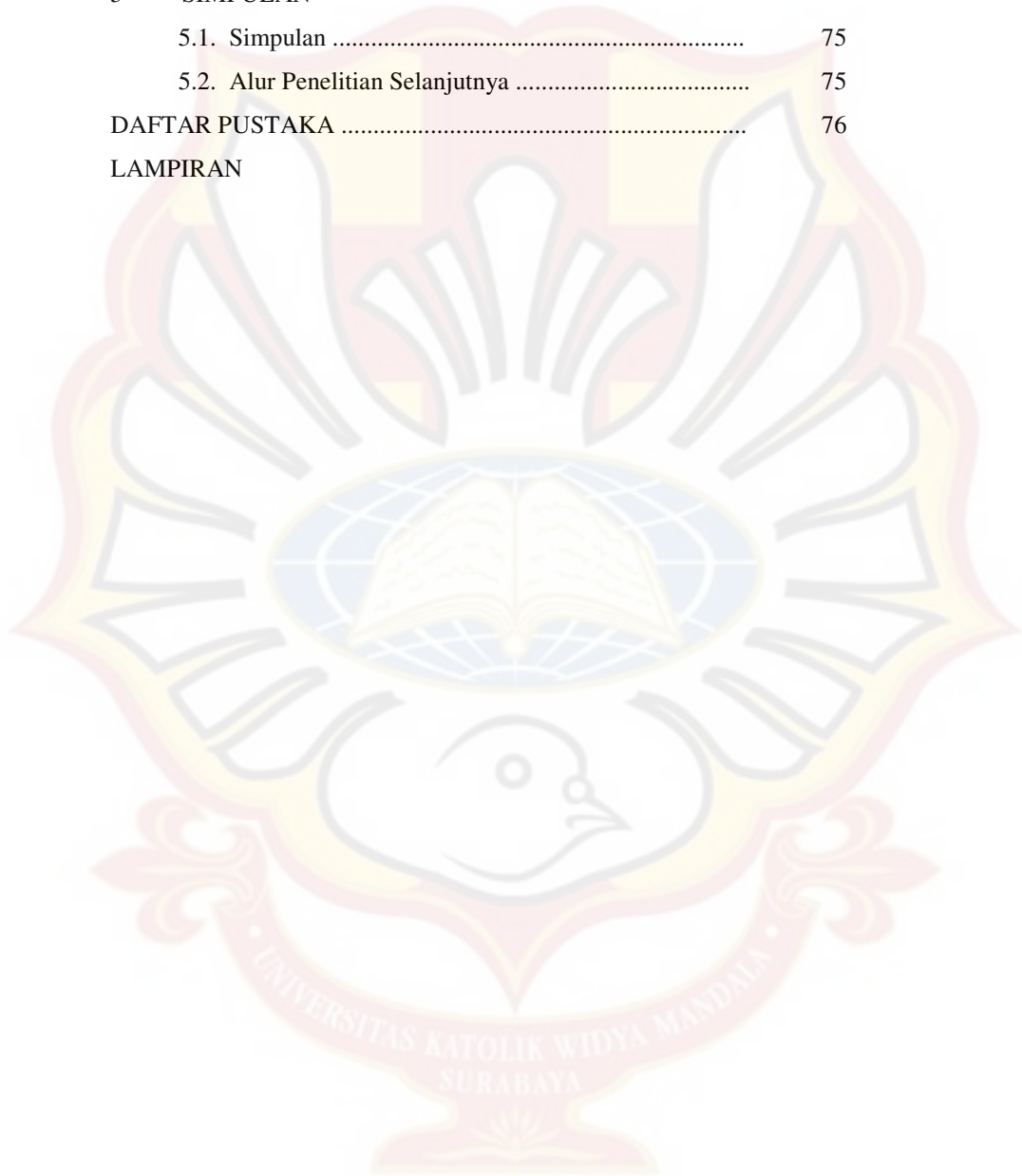
Yovita Angeline



DAFTAR ISI

	Halaman
ABSTRAK	i
ABSTRACT	ii
KATA PENGANTAR	iii
DAFTAR ISI	v
DAFTAR LAMPIRAN	vii
DAFTAR TABEL	x
DAFTAR GAMBAR	xii
BAB	
1 PENDAHULUAN	
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	5
1.3. Tujuan Penelitian	5
1.4. Hipotesis Penelitian	6
1.5. Manfaat Penelitian	6
2 TINJAUAN PUSTAKA	
2.1. Tablet	7
2.2. Bentuk Sediaan Obat Pelepasan Terkendali	9
2.3. Disolusi	14
2.4. Tinjauan Bahan	22
2.5. Tinjauan Penelitian Terdahulu.....	27
3 METODE PENELITIAN	
3.1. Bahan dan Alat	30
3.2. Metode Penelitian	31
3.3. Teknik Analisis Data	43
3.4. Persyaratan pelepasan Obat Tablet Lepas Lambat .	43

BAB	Halaman
3.5. Skema kerja	48
4 HASIL PERCOBAAN DAN BAHASAN	
4.1. Hasil Uji Mutu Fisik Granul	49
4.2. Hasil Uji Mutu Tablet	50
4.3. Bahasan	67
5 SIMPULAN	
5.1. Simpulan	75
5.2. Alur Penelitian Selanjutnya	75
DAFTAR PUSTAKA	76
LAMPIRAN	

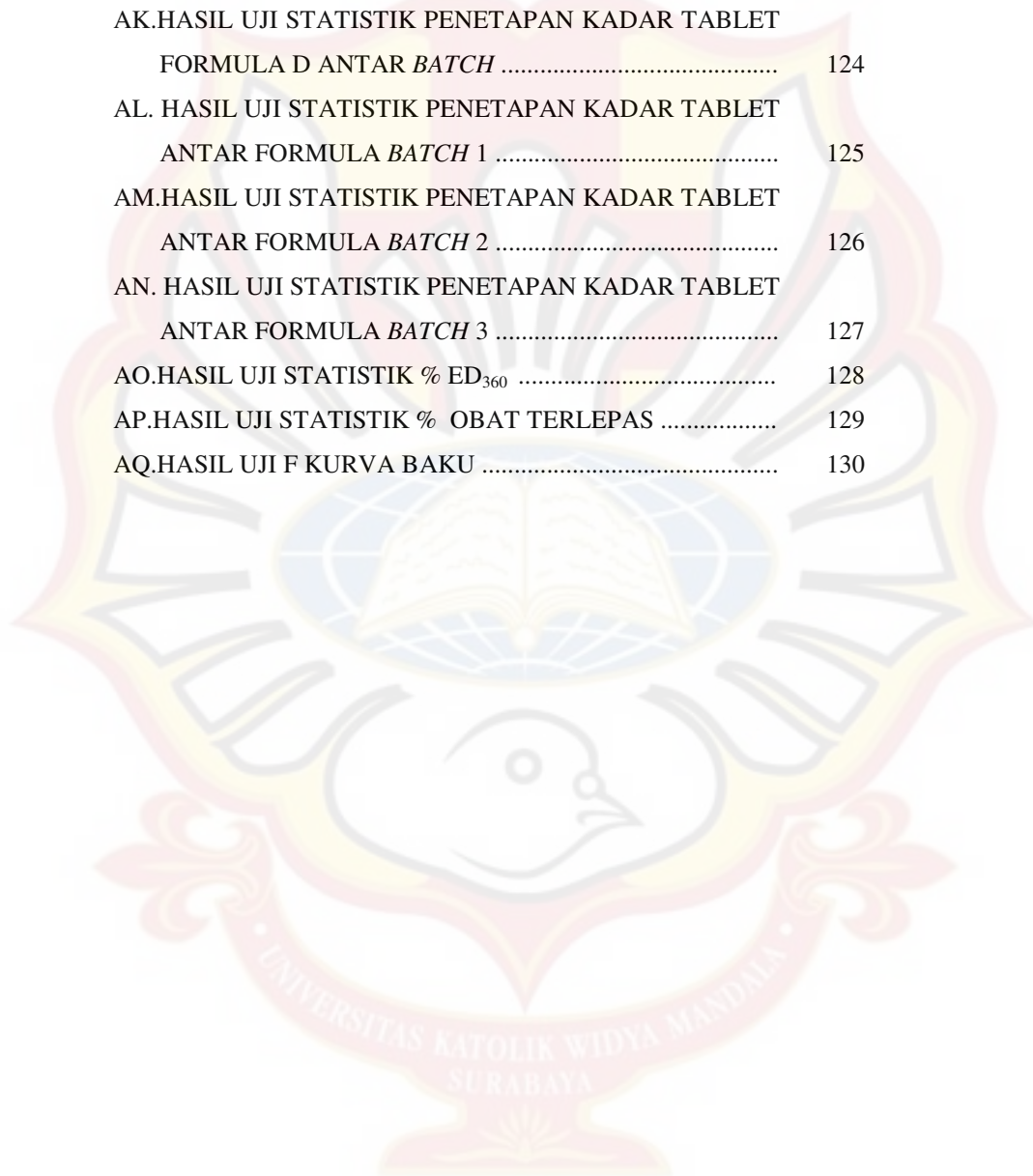


DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
A. HASIL UJI MUTU FISIK GRANUL	82
B. HASIL UJI KEKERASAN TABLET METFORMIN HCL..	83
C. HASIL UJI KERAPUHAN TABLET METFORMIN HCL..	85
D. HASIL PENETAPAN KADAR TABLET LEPAS LAMBAT METFORMIN HCL.....	87
E. CONTOH PERHITUNGAN	89
F. PERSAMAAN FORMULA A	92
G. PERSAMAAN FORMULA B	93
H. PERSAMAAN FORMULA C	94
I. PERSAMAAN FORMULA D	95
J. SERTIFIKAT ANALISIS ETIL SELULOSA	96
K. SERTIFIKAT ANALISIS POLIVINIL PIROLIDON K-30..	97
L. SERTIFIKAT ANALISIS TALKUM.....	98
M. SERTIFIKAT ANALISIS MAGNESIUM STEARAT	99
N. SERTIFIKAT ANALISIS LAKTOSA	100
O. SERTIFIKAT ANALISIS NATRIUM HIDROKSIDA	101
P. SERTIFIKAT ANALISA KALIUM DIHIDROGEN FOSFAT	102
Q. TABEL Z	103
R. TABEL UJI R	105
S. TABEL HSD (0,05)	106
T. HASIL UJI STATISTIK KEKERASAN TABLET FORMULA A ANTAR <i>BATCH</i>	107

Lampiran	Halaman
U. HASIL UJI STATISTIK KEKERASAN TABLET FORMULA B ANTAR <i>BATCH</i>	108
V. HASIL UJI STATISTIK KEKERASAN TABLET FORMULA C ANTAR <i>BATCH</i>	109
W. HASIL UJI STATISTIK KEKERASAN TABLET FORMULA D ANTAR <i>BATCH</i>	110
X. HASIL UJI STATISTIK KEKERASAN TABLET ANTAR FORMULA <i>BATCH</i> 1	111
Y. HASIL UJI STATISTIK KEKERASAN TABLET ANTAR FORMULA <i>BATCH</i> 2	112
Z. HASIL UJI STATISTIK KEKERASAN TABLET ANTAR FORMULA <i>BATCH</i> 3	113
AA. HASIL UJI STATISTIK KERAPUHAN TABLET FORMULA A ANTAR <i>BATCH</i>	114
AB. HASIL UJI STATISTIK KERAPUHAN TABLET FORMULA B ANTAR <i>BATCH</i>	115
AC. HASIL UJI STATISTIK KERAPUHAN TABLET FORMULA C ANTAR <i>BATCH</i>	116
AD. HASIL UJI STATISTIK KERAPUHAN TABLET FORMULA D ANTAR <i>BATCH</i>	117
AE. HASIL UJI STATISTIK KERAPUHAN TABLET ANTAR FORMULA <i>BATCH</i> 1	118
AF. HASIL UJI STATISTIK KERAPUHAN TABLET ANTAR FORMULA <i>BATCH</i> 2	119
AG. HASIL UJI STATISTIK KERAPUHAN TABLET ANTAR FORMULA <i>BATCH</i> 3	120

Lampiran	Halaman
AH.HASIL UJI STATISTIK PENETAPAN KADAR TABLET FORMULA A ANTAR <i>BATCH</i>	121
AI. HASIL UJI STATISTIK PENETAPAN KADAR TABLET FORMULA B ANTAR <i>BATCH</i>	122
AJ. HASIL UJI STATISTIK PENETAPAN KADAR TABLET FORMULA C ANTAR <i>BATCH</i>	123
AK.HASIL UJI STATISTIK PENETAPAN KADAR TABLET FORMULA D ANTAR <i>BATCH</i>	124
AL. HASIL UJI STATISTIK PENETAPAN KADAR TABLET ANTAR FORMULA <i>BATCH</i> 1	125
AM.HASIL UJI STATISTIK PENETAPAN KADAR TABLET ANTAR FORMULA <i>BATCH</i> 2	126
AN. HASIL UJI STATISTIK PENETAPAN KADAR TABLET ANTAR FORMULA <i>BATCH</i> 3	127
AO.HASIL UJI STATISTIK % ED ₃₆₀	128
AP.HASIL UJI STATISTIK % OBAT TERLEPAS	129
AQ.HASIL UJI F KURVA BAKU	130



DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
2.1. Hubungan antara Eksponensial Difusi dan Transpor.....	12
2.2. Persamaan untuk Menghitung Konstanta Laju Disolusi Obat	13
2.3. Nilai k pada PVP dan Berat Molekulnya.....	26
2.4. Hubungan % obat terlepas dengan konsentrasi matriks Etil Selulosa	28
2.5. Perbandingan antara Metformin HCl dan Aspirin	29
3.1. Formula Tablet Metformin HCl	32
3.2. Hubungan Kompresibilitas dengan Sifat Aliran	35
3.3. Pengenceran Larutan Baku Kerja Metformin HCl dengan Dapar Fosfat (pH 6,8)	39
3.4. Persyaratan Pelepasan Obat Dari Tablet Lepas Lambat Menurut Banakar	44
3.5. Hubungan antara Eksponensial Difusi dan Transpor.....	45
4.1. Hasil Uji Mutu Fisik Granul	49
4.2. Hasil Uji Keragaman Bobot Tablet Formula A.....	50
4.3. Hasil Uji Keragaman Bobot Tablet Formula B	51
4.4. Hasil Uji Keragaman Bobot Tablet Formula C	51
4.5. Hasil Uji Keragaman Bobot Tablet Formula D.....	52
4.6. Hasil Uji Kekerasan Tablet	52
4.7. Hasil Uji Kerapuhan Tablet	53

Tabel	Halaman
4.8. Hasil Pembuatan Kurva Baku dalam Dapar Fosfat pH 6,8 dengan Panjang Gelombang Serapan Maksimum 231,6 nm	55
4.9. Hasil Uji Akurasi dan Presisi dalam Dapar Fosfat pH 6,8	57
4.10. Hasil Uji Penetapan Kadar Metformin HCl dalam Tablet	58
4.11. Hasil Uji Disolusi Tablet Lepas Lambat Metformin HCl Formula A	59
4.12. Hasil Uji Disolusi Tablet Lepas Lambat Metformin HCl Formula B	60
4.13. Hasil Uji Disolusi Tablet Lepas Lambat Metformin HCl Formula C	61
4.14. Hasil Uji Disolusi Tablet Lepas Lambat Metformin HCl Formula D	62
4.15 Hasil % Obat Lepas dari Uji Disolusi	63
4.16. Hasil Uji Disolusi berdasarkan % Efisiensi Disolusi pada $t=360$ menit	64
4.17 Hasil Uji Disolusi berdasarkan % Obat yang Terlepas..	65
4.18 Persamaan Regresi Linier yang diperoleh dari Uji Disolusi	65
4.19. Hasil Eksponensial Difusi dan Transpor	65
4.20. Hasil Uji Disolusi Sediaan Paten.....	66

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2.1. Tahap-tahap disintegrasi, deagregasi dan disolusi obat (Martinet <i>al.</i> , 1993).....	16
2.2. Model “Diffusion Layer” (Banakar, 1992)	18
2.3. Model <i>Interfacial Barrier</i> (Banakar, 1992)	18
2.4. Model Danckwert’s (Banakar, 1992)	19
2.5. Kurva hubungan antara jumlah kumulatif obat terlarut dengan waktu (Khan, 1975)	21
2.6. Rumus bangun metformin HCl.....	23
2.7. Struktur etil selulosa	25
3.1. Skema waktu alir dan sudut diam	34
4.1. Pemilihan panjang gelombang serapan maksimum dalam dapar fosfat pH 6,8	54
4.2. Kurva hubungan absorbansi vs konsentrasi larutan baku kerja ibuprofen dalam dapar fosfat pH 6,8 pada panjang gelombang serapan maksimum 231,6 nm pada kurva baku III	62
4.3. Profil pelepasan tablet lepas lambat Metformin HCl	63
4.4. Profil pelepasan formula A, B, C, D.....	67