

**OPTIMASI FORMULA TABLET *FLOATING*
METFORMIN HIDROKLORIDA MENGGUNAKAN
POLIMER *GUAR GUM***



**SISKA ELIM
2443009048**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS KATOLIK WIDYA MANDALA SURABAYA**

2013

**LEMBAR PERSETUJUAN
PUBLIKASI KARYA ILMIAH**

Demi perkembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui skripsi/karya ilmiah saya, dengan judul : **Optimasi Formula Tablet *Floating Metformin Hidroklorida Menggunakan Polimer Guar gum*** untuk dipublikasikan atau ditampilkan di internet atau media lain yaitu *Digital Library* Perpustakaan Unika Widya Mandala Surabaya untuk kepentingan akademik sebatas dengan Undang – Undang Hak Cipta.

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

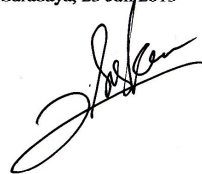
Surabaya, 25 Juli 2013



Siska Elim
2443009048

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, 25 Juli 2013



Siska Elim
2443009048

**OPTIMASI FORMULA TABLET *FLOATING* METFORMIN
HIDROKLORIDA MENGGUNAKAN POLIMER *GUAR GUM***

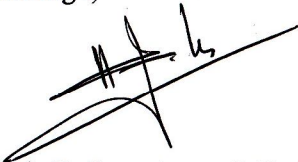
SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi sebagian persyaratan
memperoleh gelar Sarjana Farmasi
di Fakultas Farmasi Unika Widya Mandala Surabaya

OLEH:
SISKA ELIM
2443009048

Telah disetujui pada tanggal 25 Juli 2013 dan dinyatakan LULUS

Pembimbing I,



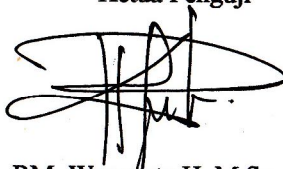
Dr. Lannie Hadisoewignyo, S.Si., M.Si., Apt.
NIK. 241.01.0501

Pembimbing II,



Dra. Hj. Emi Sukarti, MS., Apt.
NIK. 241.81.0081

Ketua Penguji



RM. Wuryanto H, M.Sc. Apt.
NIK. 241.10.0750

ABSTRAK

OPTIMASI FORMULA TABLET *FLOATING* METFORMIN HIDROKLORIDA MENGGUNAKAN POLIMER *GUAR GUM*

SISKA ELIM

(2443009048)

Metformin hidroklorida (500 mg) adalah obat golongan biguanid yang diberikan secara peroral dan berfungsi sebagai anti hiperglikemik pada penderita diabetes mellitus tipe 2. Bioavailabilitas metformin hidroklorida sekitar 50-60%. Sistem *floating* (mengapung) adalah salah satu metode untuk meningkatkan absorpsi dan bioavailabilitas dari metformin hidroklorida. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh konsentrasi *guar gum* (tingkat rendah 15% dan tingkat tinggi 20%) dan konsentrasi komponen eferfesen yaitu asam sitrat dan natrium bikarbonat dengan perbandingan bobot 1:1 (tingkat rendah 5% dan tingkat tinggi 10%) dan interaksinya yang berpengaruh terhadap kekerasan, *floating lag time*, konstanta laju disolusi serta untuk memperoleh formula optimum tablet *floating* metformin hidroklorida. Pada penelitian ini dibuat empat formula berdasarkan desain faktorial. Metode yang digunakan adalah metode cetak langsung. Berdasarkan program optimasi *Design – Expert*, konsentrasi *guar gum* memberikan efek yang signifikan terhadap *floating lag time* dan konstanta laju disolusi. Sedangkan konsentrasi komponen eferfesen memberikan efek yang signifikan terhadap *floating lag time*. Interaksi keduanya tidak memberikan efek yang signifikan terhadap kekerasan tablet, *floating lag time* dan konstanta laju disolusi. Formula optimum yang terpilih adalah formula dengan kombinasi *guar gum* 19,5% dan komponen eferfesen 5,5% yang menghasilkan kekerasan 11,43 Kp, *floating lag time* 8,69 menit dan K disolusi 0,324 mg/menit.

Kata kunci: Metformin hidroklorida, *Guar gum*, Asam sitrat, Natrium bikarbonat, Desain faktorial.

ABSTRACT

FORMULA OPTIMIZATION OF METFORMIN HYDROCHLORIDE FLOATING TABLET USING *GUAR GUM* AS A POLYMER

SISKA ELIM

(2443009048)

Metformin hydrochloride is an orally administered biguanide derivative drug and functions as an anti hyperglycemic in patient with type 2 diabetes mellitus. Bioavailability of metformin hydrochloride between 50-60%. Floating system is the one method to enhance absorption and bioavailability of metformin hydrochloride. The purpose of this study was to determine the effect of the concentration of *guar gum* (low level is 15% and the high level is 20%) and the concentration of the effervescent components is citric acid and sodium bicarbonate with a weight ratio of 1:1 (low level is 5% and the high level is 10%) and the interaction on tablet hardness, floating lag time and dissolution rate constant and also to obtain the optimum formula of floating tablets of metformin hydrochloride. In this study have been made four formulas based on factorial design. The method used is direct compression method. Based on Design – Expert program optimization, concentration of *guar gum* have significant effect on floating lag time and dissolution rate constant. While the concentration of effervescent components have significant effect on floating lag time. The interaction not have significant effect on tablet hardness, floating lag time and dissolution rate constant. The optimum formula obtained is formula with combination of *guar gum* 19.5% and 5.5% effervescent components which resulting 11.43 Kp hardness, floating lag time 8.69 min and K dissolution 0.324 mg/min.

Keywords: Metformin hydrochloride, *Guar gum*, Citric acid, Sodium bicarbonate, Factorial design.

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur saya panjatkan ke Hadirat Tuhan Yang Maha Kuasa karena atas berkat, rahmat dan perlindunganNya, penyusunan skripsi ini dapat terselesaikan. Skripsi yang berjudul “Optimasi Formula Tablet *Floating* Metformin Hidroklorida Menggunakan Polimer *Guar gum*” ini disusun dan diajukan untuk memenuhi salah satu persyaratan guna memperoleh gelar Sarjana Farmasi pada Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.

Skripsi ini tidak dapat terselesaikan dengan baik tanpa adanya bantuan dari berbagai pihak, karenanya pada kesempatan ini disampaikan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya kepada pihak-pihak yang telah membantu dalam penyusunan naskah skripsi ini, yaitu :

1. Tuhan Yesus Kristus yang telah menyertai saya dari awal hingga terselesaikannya naskah skripsi ini.
2. Dr. Lannie Hadisoewignyo, S.Si., M.Si., Apt., selaku Dosen Pembimbing I yang telah banyak meluangkan waktu dan tenaga untuk memberikan bimbingan, pengarahan, semangat dan motivasi hingga terselesaikannya skripsi ini.
3. Dra. Hj. Emi Sukarti, M.S., Apt., selaku Dosen Pembimbing II yang telah banyak meluangkan waktu dan tenaga untuk memberikan bimbingan, saran dan nasihat dalam proses penyelesaian skripsi ini sehingga skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik.
4. PT. DEXA Medica yang telah menyumbangkan bahan obat yang dibutuhkan untuk keperluan penelitian skripsi ini.
5. RM. Wuryanto H, M.Sc., Apt. dan Henry K. S., M.Si., Apt., selaku Dosen Penguji yang telah memberikan banyak saran dan

masukan-masukan yang positif yang sangat berguna untuk skripsi ini.

6. Martha Ervina, S.Si., M.Si., Apt. dan Sumi Wijaya, S.Si., Ph.D., Apt., selaku Dekan dan Ketua Program Studi S1 Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya yang telah memberikan fasilitas dan bantuan dalam penyusunan naskah skripsi ini.
7. Drs. Kuncoro Foe G. Dip. Sc., Ph.D., Apt., selaku wali studi yang telah memberikan semangat, saran dan pengarahan selama penyusunan skripsi ini.
8. Seluruh dosen Fakultas Farmasi yang telah mendampingi selama proses perkuliahan mulai dari semester awal sampai akhir.
9. Bapak Syamsul, laboran Formulasi dan Teknologi Sediaan Solida yang telah menyediakan banyak waktu dan tenaga selama penelitian berlangsung di Laboratorium F & T Sediaan Solida.
10. Keluarga tercinta, papa, mama, ko bobi, ce sherly, ce ribka, ko henry dan ko willy yang senantiasa memberikan dukungan moral, nasihat dan doa agar skripsi ini berjalan dengan lancar.
11. Tommy Tresna Hadi yang selalu setia menemani, mendukung dan memberikan semangat dikala susah dan senang dalam penyusunan skripsi ini.
12. Teman-teman seperjuangan dalam penelitian ini (Vatine dan Efrin) yang telah mendampingi saya dikala susah dan senang dalam menyelesaikan penelitian ini.
13. Semua teman Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya terutama Melin, Thesa dan Shinta yang telah memberikan bantuan dan semangat dalam penyusunan naskah skripsi ini.

14. Semua pihak terkait yang tidak bisa disebutkan satu per satu.

Semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi pembaca. Oleh karena disadari bahwa skripsi ini jauh dari sempurna, maka sangat diharapkan saran dan kritik dari semua pihak demi kesempurnaan skripsi ini. Terima kasih.

Surabaya, Juli 2013

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
ABSTRAK	i
ABSTRACT	ii
KATA PENGANTAR.....	iii
DAFTAR ISI	vi
DAFTAR LAMPIRAN	viii
DAFTAR TABEL.....	x
DAFTAR GAMBAR	xii
BAB	
1 PENDAHULUAN.....	1
2 TINJAUAN PUSTAKA	7
2.1. Tinjauan tentang Tablet	7
2.2. Tinjauan tentang Metode Pembuatan Tablet.....	8
2.3. Tinjauan tentang GRDDS.....	9
2.4. Tinjauan tentang Sediaan Lepas Lambat	12
2.5. Tinjauan tentang Penelitian terdahulu	13
2.6. Tinjauan tentang Kualitas Massa Tablet Metformin Hidroklorida	16
2.7. Tinjauan tentang Kualitas Tablet Metformin Hidroklorida	19
2.8. Tinjauan tentang <i>Factorial Design</i>	21
2.9. Tinjauan tentang Disolusi.....	23
2.10. Tinjauan tentang Bahan	32
3 METODOLOGI PENELITIAN	38
3.1. Alat dan Bahan	38

BAB	Halaman
3.2. Metode Penelitian.....	38
3.3. Evaluasi Uji Mutu Fisik Massa Tablet.....	42
3.4. Evaluasi Uji Mutu Fisik Tablet	44
3.5. Penetapan Kadar.....	46
3.6. Uji Disolusi.....	50
3.7. Analisis Data.....	53
4 HASIL PERCOBAAN DAN BAHASAN	57
4.1. Hasil Uji Mutu Fisik Massa Tablet.....	57
4.2. Hasil Uji Mutu Fisik Tablet	58
4.3. Optimasi Tablet <i>Floating</i> Metformin Hidroklorida dengan Metode <i>Factorial Design</i>	73
4.4. Interpretasi Penelitian	73
5 SIMPULAN	88
5.1. Simpulan.....	88
5.2. Alur Penelitian Selanjutnya.....	88
DAFTAR PUSTAKA	90
LAMPIRAN	94

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
A	HASIL UJI MUTU FISIK MASSA TABLET <i>FLOATING</i> METFORMIN HIDROKLORIDA 94
B	HASIL UJI KERAGAMAN BOBOT TABLET <i>FLOATING</i> METFORMIN HIDROKLORIDA 95
C	HASIL UJI KEKERASAN TABLET <i>FLOATING</i> METFORMIN HIDROKLORIDA 99
D	HASIL UJI KERAPUHAN TABLET <i>FLOATING</i> METFORMIN HIDROKLORIDA 101
E	HASIL PENETAPAN KADAR TABLET <i>FLOATING</i> METFORMIN HIDROKLORIDA 102
F	HASIL UJI DISOLUSI TABLET <i>FLOATING</i> METFORMIN HIDROKLORIDA 103
G	HASIL UJI DISOLUSI BERDASARKAN K DISOLUSI... 111
H	CONTOH PERHITUNGAN 114
I	HASIL UJI STATISTIK KERAGAMAN BOBOT TABLET ANTAR FORMULA..... 117
J	HASIL UJI STATISTIK KEKERASAN TABLET ANTAR FORMULA 119
K	HASIL UJI STATISTIK KERAPUHAN TABLET ANTAR FORMULA 121
L	HASIL UJI STATISTIK <i>FLOATING LAG TIME</i> TABLET ANTAR FORMULA..... 123
M	HASIL UJI STATISTIK PENETAPAN KADAR TABLET ANTAR FORMULA..... 125
N	HASIL UJI STATISTIK PERSEN EFISIENSI DISOLUSI

	TABLET ANTAR FORMULA.....	127
O	HASIL UJI STATISTIK KONSTANTA LAJU DISOLUSI TABLET ANTAR FORMULA.....	129
P	<i>DESIGN SUMMARY</i> DARI PROGRAM <i>DESIGN – EXPERT</i>	131
Q	HASIL UJI ANAVA KEKERASAN TABLET DENGAN <i>DESIGN – EXPERT</i>	132
R	HASIL UJI ANAVA <i>FLOATING LAG TIME</i> TABLET DENGAN <i>DESIGN – EXPERT</i>	134
S	HASIL UJI ANAVA KONSTANTA LAJU DISOLUSI TABLET DENGAN <i>DESIGN – EXPERT</i>	136
T	HASIL PILIHAN KONSENTRASI OPTIMUM DENGAN <i>DESIGN – EXPERT</i>	138
U	HASIL PERBANDINGAN ANTARA HASIL PERCOBAAN DAN HASIL TEORITIS.....	140
V	HASIL UJI F KURVA BAKU DALAM AKUADES	142
W	HASIL UJI F KURVA BAKU DALAM HCl 0,1 N	144
X	TABEL UJI R.....	146
Y	TABEL F DAN TABEL T.....	147
Z	SERTIFIKAT BAHAN.....	150

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
2.1. Formula Tablet <i>Diltiazem Hidroklorida</i>	13
2.2. Formula Tablet <i>Floating</i> Kaptopril.....	15
2.3. Hubungan antara Sudut Diam dan Sifat Alir.....	17
2.4. Hubungan antara Kompresibilitas dan Sifat Alir.....	18
2.5. Hubungan antara <i>Hausner Ratio</i> dan Sifat Alir.....	18
2.6. Bobot Tablet Rata-rata dan Penyimpangannya.....	20
2.7. Percobaan untuk Dua Faktor dan Dua Tingkat.....	22
2.8. Eksponensial Difusi Berdasarkan Bidang Sampel.....	30
3.1. Formula Tablet <i>Floating</i> Metformin Hidroklorida	40
3.2. Pengenceran Larutan Baku Kerja Metformin Hidroklorida dalam Akuades	47
3.3. Uji Akurasi untuk Penetapan Kadar Metformin Hidroklorida.....	48
3.4. Pengenceran Larutan Baku Kerja Metformin Hidroklorida dalam HCl 0,1 N.....	50
4.1. Hasil Uji Mutu Fisik Massa Tablet.....	57
4.2. Hasil Uji Keragaman Bobot Tablet.....	58
4.3. Hasil Uji Kekerasan Tablet	59
4.4. Hasil Uji Kerapuhan Tablet.....	59
4.5. Hasil Uji <i>Floating Lag Time</i> Tablet.....	60
4.6. Hasil Uji <i>Floating Time</i> Tablet.....	60
4.7. Hasil Pembuatan Kurva Baku Metformin Hidroklorida dalam Akuades	62
4.8. Hasil Akurasi dan Presisi Formula A.....	63

Tabel	Halaman
4.9. Hasil Akurasi dan Presisi Formula B.....	64
4.10. Hasil Akurasi dan Presisi Formula C.....	64
4.11. Hasil Akurasi dan Presisi Formula D.....	65
4.12. Hasil Penetapan Kadar Metformin Hidroklorida dalam Tablet.....	65
4.13. Hasil Pembuatan Kurva Baku Metformin Hidroklorida dalam HCl 0,1 N.....	67
4.14. Hasil Akurasi dan Presisi Formula A.....	68
4.15. Hasil Akurasi dan Presisi Formula B.....	69
4.16. Hasil Akurasi dan Presisi Formula C.....	69
4.17. Hasil Akurasi dan Presisi Formula D.....	70
4.18. Rata-rata (%) Metformin Hidroklorida Terlepas	71
4.19. Hasil Uji Disolusi Berdasarkan % Efisiensi Disolusi.....	72
4.20. Hasil Uji Disolusi Berdasarkan K Disolusi Sesuai Orde nol.	72
4.21. Rangkuman Data Hasil Percobaan dalam <i>Design – Expert</i> ...	73
4.22. Perbandingan antara Hasil Percobaan dan Hasil Teoritis.....	84
4.23. Persyaratan yang Ditentukan untuk Mendapatkan Area Optimum.....	86
4.24. Pilihan Formula Optimum dengan <i>Design – Expert</i>	86

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2.1. Sistem <i>floating</i>	11
2.2. Profil pelepasan <i>diltiazem hidroklorida</i> dalam cairan usus buatan.....	14
2.3. Proses pelepasan bahan obat dari tablet	23
2.4. Model lapisan difusi.....	27
2.5. Model halangan antar muka	27
2.6. Model <i>danckwert</i>	28
2.7. Kurva hubungan antara jumlah kumulatif obat terlarut dengan waktu	32
2.8. Struktur kimia metformin hidroklorida	32
2.9. Rumus bangun <i>guar gum</i>	34
2.10. Struktur kimia natrium bikarbonat.....	36
2.11. Struktur kimia asam sitrat	36
3.1. Penentuan sudut kemiringan aliran	43
4.1. Panjang gelombang serapan maksimum metformin hidroklorida dalam akuades.....	61
4.2. Kurva hubungan konsentrasi <i>versus</i> absorbansi larutan baku kerja metformin hidroklorida dalam akuades.....	63
4.3. Panjang gelombang serapan maksimum metformin hidroklorida dalam HCl 0,1 N	66
4.4. Kurva hubungan konsentrasi <i>versus</i> absorbansi larutan baku kerja metformin hidroklorida dalam HCl 0,1 N	68
4.5. Profil pelepasan tablet <i>floating</i> metformin hidroklorida.....	71
4.6. <i>Contour plot</i> kekerasan tablet <i>floating</i>	

Gambar	Halaman
metformin hidroklorida	81
4.7. <i>Contour plot floating lag time tablet floating</i>	
metformin hidroklorida	82
4.8. <i>Contour plot konstanta laju disolusi tablet floating</i>	
metformin hidroklorida	84
4.9. <i>Superimposed contour plot tablet floating</i>	
metformin hidroklorida	85