

OPTIMASI KOMPOSISI *XANTHAN GUM* DAN *LOCUST BEAN GUM* SEBAGAI MATRIKS DALAM FORMULASI TABLET LEPAS LAMBAT METFORMIN HCI DENGAN METODE *FACTORIAL DESIGN*



**CLAUDIA RENATA CHRISTY WINARYO
2443010024**

**PROGRAM STUDI S1
FAKULTAS FARMASI
UNIKA WIDYA MANDALA SURABAYA**

2014

**OPTIMASI KOMPOSISI XANTHAN GUM DAN LOCUST BEAN
GUM SEBAGAI MATRIKS DALAM FORMULASI TABLET LEPAS
LAMBAT METFORMIN HCI DENGAN METODE FACTORIAL
DESIGN**

SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi sebagian persyaratan
memperoleh gelar Sarjana Farmasi Program Studi Strata 1
di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya

OLEH:

**CLAUDIA RENATA CHRISTY WINARYO
2443010024**

Telah disetujui pada tanggal 05 Desember 2013 dan dinyatakan LULUS

Pembimbing I,



Drs. Kuncoro Foe, Ph.D., Apt.
NIK. 241.90.0176

Pembimbing II,



Henry K. Setiawan, S.Si., M.Si., Apt.
NIK. 241.97.0283

Mengetahui,
Ketua Penguji



R.M. Wuryanto Hadinugroho, M.Sc., Apt
NIK. 241.10.0750

**LEMBAR PERSETUJUAN
PUBLIKASI KARYA ILMIAH**

Demi perkembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui skripsi/ karya ilmiah saya, dengan judul : **Optimasi Komposisi *Xanthan Gum* dan *Locust Bean Gum* sebagai Matriks Dalam Formulasi Tablet Lepas Lambat Metformin HCl dengan Metode *Factorial Design*** 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, 25 Januari 2014



Claudia Renata Christy Winaroyo
2443010024

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 Januari 2014



Claudia Renata Christy Winaryo
2443010024

ABSTRAK

OPTIMASI KOMPOSISI *XANTHAN GUM* DAN *LOCUST BEAN GUM* SEBAGAI MATRIKS DALAM FORMULASI TABLET LEPAS LAMBAT METFORMIN HCl DENGAN METODE *FACTORIAL DESIGN*

CLAUDIA RENATA C. W.
2443010024

Metformin merupakan salah satu obat antidiabetes yang memiliki waktu paruh 2-6 jam sehingga dapat menyebabkan kepatuhan pasien rendah, untuk itu perlu diformulasi sediaan lepas lambat. Pada penelitian ini dilakukan formulasi sediaan tablet lepas lambat metformin HCl dengan menggunakan matriks *xanthan gum* dan *locust bean gum* dengan menggunakan *factorial design* dengan kombinasi matriks *xanthan gum* (-1) 1,25% dan (+1) 3,75%, serta kombinasi matriks *locust bean gum* (-1) 1,25% dan (+1) 3,75%. Komposisi tablet lepas lambat meliputi PVP K-30, laktosa, magnesium stearat, dan talk. Pembuatan tablet menggunakan metode granulasi basah dengan parameter mutu fisik tablet yang meliputi keseragaman bobot, keseragaman ukuran, kekerasan, kerapuhan, persenobat lepas, k_{disolusi} , persen ED₃₆₀, dan mekanisme pelepasan. Mutu fisik tablet memenuhi persyaratan. Kadar obat memenuhi persyaratan farmakope yaitu tablet lepas lambat metformin HCl mengandung tidak kurang dari 94,0% dan tidak lebih dari 106,0%. Persentase obat yang dilepaskan pada menit ke-360 berturut-turut untuk formula I, II, III, dan IV adalah 73,24%, 84,04%, 76,46%, dan 71,48%. Hasil %ED untuk formula I, II, III, dan IV masing-masing adalah 64,71%, 65,98%, 48,26%, dan 40,88%. Mekanisme pelepasan obat pada sistem matriks yaitu mengembang dan difusi. Dapat disimpulkan bahwa matriks *xanthan gum* dan *locust bean gum* pada berbagai macam konsentrasi mempengaruhi mutu fisik tablet. Konsentrasi optimum *xanthan gum* dan *locust bean gum* dalam formula tablet berturut-turut adalah 3,75% dan 3,75%.

Kata kunci: Metformin HCl, *Xanthan gum*, *Locust bean gum*, *Factorial design*

ABSTRACT

OPTIMIZATION OF VARIOUS COMPOSITIONS OF XANTHAN GUM AND LOCUST BEAN GUM AS A MATRIX IN THE FORMULATION OF METFORMIN HCl SUSTAINED RELEASE TABLET USING FACTORIAL DESIGN METHOD

CLAUDIA RENATA C. W.
2443010024

Metformin is an oral antidiabetic drug with a half-life of 2-6 h. This is potential to cause a low patient compliance and thus, the development of a sustained release dosage form may offer a solution to overcome this problem. This study aimed to develop a sustained release tablet formula containing metformin HCl employing xanthan gum and locust bean gum as a matrix. A factorial design method was used in developing a combined matrix of xanthan gum (-1) 1.25% and (+1) 3.75%, as well as locust bean gum (-1) 1.25% and (+1) 3.75%. The formula was composed of PVP K-30, lactose, magnesium stearate, and talcum. Tablet was prepared using wet granulation method and the physical quality of resulting tablet was evaluated using the following parameters: weight and size uniformities, hardness, friability, percentage of drug release, dissolution rate constant ($k_{\text{dissolution}}$), dissolution efficiency (ED_{360}), and drug release mechanism. This study showed that the physical quality of tablet met the requirements. The drug assay met the pharmacopeial requirement for metformin HCl sustained release tablet, i.e. containing not less than 94.0% and not more than 106.0%. The percentages of drug release after 360 min in the formulae I, II, III, and IV were 73.24%, 84.04%, 76.46%, and 71.48%, respectively. In addition, the respective dissolution efficiencies observed in the formulae I, II, III, and IV were 64.71%, 65.98%, 48.26%, and 40.88%. It was found that the drug was released from the matrix system by the mechanism of expansion and diffusion. In conclusion, a combined matrix containing various concentrations of xanthan gum and locust bean gum affected the physical quality of tablet. The optimum concentrations of xanthan gum and locust bean gum demonstrating the best quality of sustained release formula were 3.75% and 3.75%, respectively.

Key words: Metformin HCl, Xanthan gum, Locust bean gum, Factorial design

KATA PENGANTAR

Atas rahmat Tuhan Yang Maha Esa penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan judul Optimasi Komposisi *Xanthan Gum* dan *Locust Bean Gum* sebagai Matriks dalam Formulasi Tablet Lepas Lambat Metformin HCl dengan Metode *Factorial Design*. Penyusunan skripsi ini dimaksudkan untuk memenuhi persyaratan dalam memperoleh gelar Sarjana Farmasi di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.

Pada kesempatan ini, penulis mengucapkan terima kasih kepada pihak-pihak yang telah membantu dalam proses pembuatan naskah skripsi ini:

1. Drs. Kuncoro Foe, G.Dip.Sc., Ph.D., Apt. dan Henry Kurnia Setiawan, S.Si., M.Si., Apt. selaku Dosen Pembimbing I dan Dosen Pembimbing II yang telah meluangkan waktu, memberikan saran dan dukungan moral dalam penyusunan naskah skripsi ini.
2. R.M. Wuryanto Hadinugroho, M.Sc., Apt dan Senny Yesery Esar, S.Si., M.Si., Apt selaku Dosen Penguji yang telah memberikan saran yang bermanfaat untuk skripsi ini.
3. Martha Ervina, S.Si., M.Si., Apt., Dr. Lannie Hadisoewignyo, M.Si., Apt., Catharina Caroline, S.Si., M.Si., Apt. selaku Dekan dan Wakil Dekan Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya, yang telah memberikan fasilitas selama pengerjaan skripsi ini.
4. Farida Lanawati D., S.Si., M.Sc. selaku Dosen Pendamping Akademik yang telah memberikan pengarahan selama pembuatan skripsi ini.
5. Seluruh dosen Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya yang telah memberikan ilmu selama perkuliahan.

6. Pak Syamsul, laboran Formulasi dan Teknologi Sediaan Solida yang telah menyediakan fasilitas laboratorium selama pengerjaan skripsi.
7. Orang tua dan kakak tercinta yang selalu memberikan dukungan doa, semangat, saran dan moral dengan penuh kasih sayang dan kesabaran.
8. Harris Kristanto yang telah membantu memberikan dukungan semangat, perhatian, doa, dan sabar dalam penyelesaian skripsi ini.
9. Sahabat-sahabat penulis, terutama Widya, Endri, Yeremia yang telah memberikan dukungan doa, saran dan semangat dalam penyelesaian skripsi.

Penulis menyadari kekurangan dalam penulisan naskah skripsi ini, oleh karena itu penulis mengharapkan kritik dan saran agar naskah skripsi ini dapat lebih disempurnakan dan lebih bermanfaat.

Surabaya, Desember 2013

DAFTAR ISI

	Halaman
ABSTRAK.....	i
ABSTRACT	ii
KATA PENGANTAR	iii
DAFTAR ISI	v
DAFTAR TABEL	vii
DAFTAR GAMBAR.....	ix
DAFTAR LAMPIRAN	xi
BAB	
1 PENDAHULUAN	1
1.1. Latar belakang.....	1
1.2. Rumusan masalah.....	5
1.3. Tujuan penelitian.....	6
1.4. Hipotesis penelitian	6
1.5. Manfaat penelitian.....	7
2 TINJAUAN PUSTAKA	8
2.1. Tinjauan tentang metformmin HCl	8
2.2. Tinjauan tentang penelitian terdahulu	9
2.3. Tinjauan tentang granul	10
2.4. Tinjauan tentang tablet	13
2.5. Tinjauan tentang optimasi	18
2.6. Tinjauan tentang disolusi	21
2.7. Tinjauan tentang <i>xanthan gum</i>	32
2.8. Tinjauan tentang <i>locust bean gum</i>	33
2.9. Tinjauan tentang bahan tambahan	34

BAB	Halaman
2.10. Tinjauan tentang spektrofotometer	36
3 METODOLOGI PENELITIAN	38
3.1. Jenis penelitian	38
3.2. Alat dan bahan penelitian	38
3.3. Rancangan penelitian	39
3.4. Variabel operasional.....	40
3.5. Tahapan penelitian	40
3.6. Hipotesis statistik	56
3.7. Skema kerja.....	60
4 ANALISIS DATA DAN INTERPRETASI PENEMUAN	61
4.1. Analisis data	61
4.2. Interpretasi data	74
5 KESIMPULAN DAN SARAN	89
5.1. Kesimpulan	89
5.2. Saran.....	89
DAFTAR PUSTAKA	90
LAMPIRAN	95

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
2.1. Hubungan antara sifat alir, sudut diam, indeks kompresibilitas dan <i>hausner ratio</i>	13
2.2. Penyimpangan bobot tablet terhadap bobot rata-rata	17
2.3. Tabel konsep percobaan <i>factorial design</i> untuk 2 level dan 2 faktor	21
3.1. Desain optimasi formula tablet lepas lambat metformin HCl ..	42
3.2. Formula tablet lepas lambat metformin HCl.....	43
3.3. Pengenceran larutan baku penetapan kadar metformin HCl ...	48
3.4. Pengenceran larutan baku metformin HCl	51
3.5. Uji akurasi untuk uji disolusi tablet metformin HCl dengan volume media 250 ml	51
3.6. Tabel penerimaan disolusi	52
3.7. Kondisi alat disolusi	53
3.8. Spesifikasi tablet lepas lambat metformin HCl	53
3.9. Hubungan antara eksponensial difusi dengan transpor	54
3.10. Persyaratan respon yang ditentukan unuk menghasilkan area optimum	55
4.1. Hasil uji mutu fisik granul.....	61
4.2. Hasil uji keseragaman bobot	62
4.3. Hasil uji keseragaman ukuran	63
4.4. Hasil uji kekerasan tablet	64
4.5. Hasil uji kerapuhan tablet	65
4.6. Hasil pembuatan kurva baku penetapan kadar	66
4.7. Hasil uji akurasi dan presisi metformin HCl dalam larutan dapar fosfat pH 6,8	67

Tabel	Halaman
4.8. Hasil uji penetapan kadar metformin HCl dalam tablet	68
4.9. Hasil pembuatan kurva baku disolusi	68
4.10. Hasil uji akurasi dan presisi disolusi	70
4.11. Hasil persen obat lepas tablet metformin HCl	70
4.12. Hasil uji disolusi berdasarkan %ED ₃₆₀	71
4.13. Persamaan regresi linier hasil uji disolusi tablet metformin HCl	72
4.14. Hasil eksponensial difusi dan transpor	73
4.15. Persyaratan respon yang ditentukan untuk menghasilkan area optimum	78
4.16. Prediksi hasil area optimum dengan menggunakan program <i>design expert</i>	86
4.17. Formula optimum tablet metformin HCl berdasarkan metode <i>factorial design</i>	88

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2.1 Struktur molekul dari metformin HCl.....	8
2.2 UV spectrum metformin HCl.....	9
2.3 Struktur molekul dari <i>xanthan gum</i>	32
2.4 Struktur molekul dari <i>locust bean gum</i>	33
2.5 Struktur molekul dari laktosa monohidrat.....	34
2.6 Struktur molekul dari <i>polyvinylpyrrolidone</i>	35
4.1 Panjang gelombang maksimum larutan metformin HCl pada dapar fosfat pH 6,8 dengan konsentrasi baku 4 µg/ml	66
4.2 Kurva hubungan absorbansi vs konsentrasi larutan baku metformin HCl dalam dapar fosfat pH 6,8 pada panjang gelombang serapan maksimum 232nm	67
4.3 Kurva hubungan absorbansi vs konsentrasi larutan baku disolusi pada panjang gelombang serapan maksimum 232 nm	69
4.4 Grafik pelepasan obat tablet lepas lambat metformin HCl pada larutan dapar fosfat pH 6,8	71
4.5 Grafik orde nol tablet lepas lambat metformin HCl	72
4.6 Grafik orde satu tablet lepas lambat metformin HCl	73
4.7 Grafik <i>Higuchi</i> tablet lepas lambat metformin HCl	73
4.8 Interaksi komponen matriks <i>xanthan gum</i> dan <i>locust bean gum</i> pada respon kekerasan tablet metformin HCl.....	79
4.9 <i>Contour plot</i> kekerasan tablet metformin HCl	80
4.10 Interaksi komponen matriks <i>xanthan gum</i> dan <i>locust bean gum</i> pada respon kerapuhan tablet metformin HCl	82
4.11 <i>Contour plot</i> kerapuhan tablet metformin HCl	82
4.12 Interaksi komponen matriks <i>xanthan gum</i> dan <i>locust bean gum</i> pada respon pelepasan obat menit ke-360 tablet metformin HCl	84

Gambar	Halaman
4.13 <i>Contour plot</i> pelepasan obat menit ke-360 tablet metformin HCl.....	85
4.14 <i>Superimposed contour plot</i> tablet metformin HCl	86

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
A Hasil uji mutu fisik granul	95
B Hasil uji keseragaman bobot tablet lepas lambat metformin HCl.....	96
C Hasil uji keseragaman ukuran tablet lepas lambat metformin HCl	105
D Hasil uji kekerasan tablet lepas lambat metformin HCl	108
E Hasil uji kerapuhan tablet lepas lambat metformin HCl	110
F Hasil uji penetapan kadar tablet lepas lambat metformin HCl	112
G Hasil uji disolusi tablet lepas lambat metformin HCl	114
H Persamaan reegresi linear hasil uji disolusi	126
I Contoh perhitungan.....	127
J Hasil uji statistik antar batch	129
K Hasil uji statistic antar formula	151
L Hasil uji F kurva baku	190
M Contoh perhitungan <i>design expert</i>	193
N Tabel uji F.....	194
O Tabel uji t.....	197
P Tabel r.....	198
Q Sertifikat analisis metformin HCl	199
R Sertifikat analisis <i>locust bean gum</i>	200
S Sertifikat analisis <i>xanthan gum</i>	201
T Sertifikat analisis laktosa monohidrat	202
U Sertifikat analisis magnesium stearat.....	203
V Sertifikat analisis talk.....	204