

**OPTIMASI FORMULA TABLET *FLOATING* METFORMIN
HIDROKLORIDA MENGGUNAKAN POLIMER HPMC K4M**



**TOMMY TRESNA HADI
2443009043**

**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 HPMC K4M** 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 saya buat dengan sebenarnya.

Surabaya, 25 Juli 2013



Tommy Tresna Hadi
2443009043

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



Tommy Tresna Hadi
2443009043

**OPTIMASI FORMULA TABLET *FLOATING* METFORMIN
HIDROKLORIDA MENGGUNAKAN POLIMER HPMC K4M**

SKRIPSI

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

OLEH:

TOMMY TRESNA HADI

2443009043

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 HPMC K4M

Tommy Tresna Hadi
(2443009043)

Metformin hidroklorida adalah obat untuk antidiabetes tipe II yang memiliki bioavailabilitas 50-60% jika diberikan secara oral dengan absorpsi terbaik berada di atas usus kecil. Sistem *floating* merupakan salah satu sistem yang digunakan untuk meningkatkan bioavailabilitas metformin hidroklorida dengan menjaga tablet berada di atas cairan lambung. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh konsentrasi HPMC K4M (tingkat rendah 15% dan tingkat tinggi 20%) dan konsentrasi komponen eferesen yaitu asam sitrat dan natrium bikarbonat dengan perbandingan bobot 1:1 (tingkat rendah 5% dan tingkat tinggi 10%) serta interaksinya terhadap kekerasan tablet, *floating lag time* dan konstanta laju disolusi, serta memperoleh formula optimum tablet *floating* metformin HCl. Pada penelitian ini dibuat empat formula berdasarkan desain faktorial menggunakan metode cetak langsung dan dilakukan uji pelepasan secara *invitro*. Berdasarkan *Design-Expert*, konsentrasi HPMC K4M dan konsentrasi komponen eferesen berpengaruh signifikan terhadap kekerasan tablet dan *floating lag time*; sedangkan interaksi keduanya berpengaruh signifikan terhadap konstanta laju disolusi. Formula optimum tablet *floating* metformin hidroklorida dapat diperoleh dengan menggunakan kombinasi HPMC K4M 18,625 % dan komponen eferesen 7,125% yang menghasilkan kekerasan 10,63 Kp, *floating lag time* 2,83 menit, dan k disolusi 0,33 mg/menit.

Kata kunci: metformin hidroklorida, HPMC K4M, asam sitrat, natrium bikarbonat, desain faktorial

ABSTRACT

FORMULA OPTIMIZATION OF METFORMIN HYDROCHLORIDE FLOATING TABLET USING HPMC K4M AS A POLYMER

Tommy Tresna Hadi
(2443009043)

Metformin hydrochloride is a drug used as an anti-diabetic type II which has 50-60% bioavailability when administered orally with the best absorption is in the small intestine. Floating system is one system that is used to increase the bioavailability of metformin hydrochloride tablets are keeping on top of the gastric juices. The purpose of this study was to determine the effect of the concentration of HPMC K4M (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 tablets hardness, floating lag time and dissolution rate constant, and also to obtain the optimum formula of floating tablet of metformin HCl. In this study have been made four formulas based on factorial design using direct compression and in vitro drug release test was done. The concentration of HPMC K4M and concentration of effervescent components have significant effect on tablet hardness and floating lag time, while the interaction significantly influence the dissolution rate constant. Optimization formula can be obtained by using a combination of HPMC K4M 18.625% and 7.125% effervescent component with the result of tablet hardness 10.63, floating lag time 2.83 minutes, and k dissolution 0.33 mg / minute.

Keywords: metformin hydrochloride, HPMC K4M, citric acid, sodium bicarbonate, factorial design

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur kepada Tuhan Yesus Kristus karena atas berkat dan rahmatNya, penyusunan skripsi ini dapat terselesaikan. Skripsi yang berjudul “Optimasi Formula Tablet *Floating* Metformin Hidroklorida Menggunakan Polimer HPMC K4M” 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 selalu menjaga kesehatan saya, menolong dalam kesulitan dan selalu memberikan keajaiban-keajaiban bagi saya.
2. Dr. Lannie Hadisoewignyo, M.Si., Apt., selaku dosen pembimbing I yang telah meluangkan waktu sepenuhnya untuk memberikan bimbingan, pengarahan, petunjuk dan semangat hingga terselesaikan skripsi ini serta mendorong saya untuk cepat menyelesaikan skripsi ini.
3. Dra. Emi Sukarti, M.Si., Apt., selaku dosen pembimbing II yang memberikan bimbingan, pengarahan, dan nasihat dalam proses penyelesaian skripsi ini sehingga skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik serta mendorong saya untuk cepat menyelesaikan skripsi ini.
4. Drs. Teguh Widodo, Apt., dan Henry K. S., M.Si., Apt., serta RM. Wuryanto H, M.Sc, Apt. selaku dosen penguji yang telah

- memberikan saran dan masukan-masukan serta kritik yang berguna bagi penyusunan skripsi ini.
5. Martha Ervina, S.Si., M.Si., Apt. dan Sumi Wijaya, S.Si., Ph.D., Apt., selaku dekan dan Ketua Prodi S1 Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya yang telah memberikan fasilitas dan bantuan dalam penyusunan naskah skripsi ini.
 6. Drs. Kuncoro Foe G. Dip, M.Sc, Ph.D., selaku wali studi yang telah memberikan semangat, saran dan pengarahan penyusunan skripsi ini.
 7. Seluruh dosen Fakultas Farmasi yang telah mendampingi selama proses perkuliahan.
 8. PT. DEXA Medica yang telah menyumbangkan bahan aktif pada penelitian skripsi ini yaitu metformin hidroklorida.
 9. Bapak Syamsul, laboran Formulasi dan Teknologi Sediaan Solida yang telah menyediakan banyak waktu dan tenaga selama skripsi ini dikerjakan di laboratorium F&T Sediaan Solida.
 10. Keluargaku tercinta terutama mama, papa sebagai orang tua dan ana sebagai saudara saya yang tak henti-hentinya memberikan semangat dan yang selalu mendoakan saya agar skripsi ini berjalan dengan lancar.
 11. Siska elim yang selalu mendampingi, membantu dan memberi semangat kepada saya dari mulai semester 1 hingga akhir semester dan skripsi ini dikala susah dan senang
 12. Teman seperjuangan dalam penelitian ini (Vatin dan Efrin) yang telah banyak membantu dalam menyelesaikan penelitian ini dan semua teman Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala yang telah memberikan bantuan dan semangat dalam penyusunan naskah skripsi ini.

13. 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 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	6
2.1. Tinjauan Tentang Tablet	6
2.2. Metode Pembuatan Tablet.....	8
2.3. Tinjauan tentang Sistem Penghantaran di Lambung (GRDDS).....	9
2.4. Tinjauan tentang Sediaan Lepas Lambat.....	12
2.5. Tinjauan tentang Penelitian Terdahulu	13
2.6. Tinjauan tentang Disolusi.....	14
2.7. Tinjauan tentang Massa Tablet Metformin Hidroklorida	22
2.8. Tinjauan tentang Kualitas Tablet Metformin Hidroklorida	25
2.9. Tinjauan tentang <i>Factorial Design</i>	26
2.10. Tinjauan tentang Bahan	28
3 METODOLOGI PENELITIAN	33
3.1. Alat dan Bahan	33
3.2. Metode Penelitian	33

	Halaman
3.3. Uji Sifat Fisik Mutu Massa Tablet.....	37
3.4. Uji Sifat Fisik Mutu Tablet	39
3.5. Penetapan Kadar.....	40
3.6. Uji Disolusi	44
3.7. Analisis Data	47
4 HASIL PERCOBAAN DAN BAHASAN.....	50
4.1. Hasil Uji Mutu Fisik Massa Tablet.....	50
4.2. Hasil Uji Mutu Fisik Tablet.....	51
4.3. Optimasi Tablet <i>Floating</i> Metformin Hidroklorida dengan Metode <i>Factorial Design</i>	64
4.4. Interpretasi Penelitian	65
5 SIMPULAN.....	79
5.1. Simpulan	79
5.2. Alur Penelitian.....	79
DAFTAR PUSTAKA.....	81
LAMPIRAN	84

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran		Halaman
A	HASIL UJI MUTU FISIK MASSA TABLET	84
B	HASIL UJI KESERAGAMAN BOBOT TABLET <i>FLOATING</i> METFORMIN HIDROKLORIDA.....	85
C	HASIL UJI KEKERASAN TABLET <i>FLOATING</i> METFORMIN HIDROKLORIDA.....	88
D	HASIL UJI KERAPUHAN TABLET <i>FLOATING</i> METFORMIN HIDROKLORIDA.....	90
E	HASIL PENETAPAN KADAR TABLET <i>FLOATING</i> METFORMIN HIDROKLORIDA.....	91
F	HASIL UJI DISOLUSI TABLET <i>FLOATING</i> METFORMIN HIDROKLORIDA.....	92
G	HASIL UJI DISOLUSI BERDASARKAN K DISOLUSI	100
H	CONTOH PERHITUNGAN.....	103
I	HASIL UJI STATISTIK KERAGAMAN BOBOT TABLET ANTAR FORMULA	106
J	HASIL UJI STATISTIK KEKERASAN TABLET ANTAR FORMULA	108
K	HASIL UJI STATISTIK KERAPUHAN TABLET ANTAR FORMULA	110
L	HASIL UJI STATISTIK <i>FLOATING LAG TIME</i> TABLET ANTAR FORMULA	112
M	HASIL UJI STATISTIK PENETAPAN KADAR TABLET ANTAR FORMULA	114
N	HASIL UJI STATISTIK PERSEN EFISIENSI DISOLUSI TABLET ANTAR FORMULA	116
O	HASIL UJI STATISTIK KONSTANTA LAJU DISOLUSI TABLET ANTAR FORMULA	118
P	<i>DESIGN SUMMARY</i> DARI PROGRAM <i>DESIGN-EXPERT</i>	120

Lampiran	Halaman
Q	HASIL UJI ANAVA KEKERASAN TABLET DENGAN <i>DESIGN-EXPERT</i> 121
R	HASIL UJI ANAVA <i>FLOATING LAG TIME</i> TABLET DENGAN DESIGN-EXPERT 123
S	HASIL UJI ANAVA KONSTANTA LAJU DISOLUSI TABLET DENGAN DESIGN-EXPERT..... 125
T	HASIL PERBANDINGAN ANTARA HASIL PERCOBAAN DAN HASIL TEORITIS 127
U	HASIL UJI F KURVA BAKU DALAM AKUADES..... 128
V	HASIL UJI F KURVA BAKU DALAM HCL 0,1 N..... 130
W	TABEL F..... 132
X	TABEL UJI R 134
Y	TABEL UJI T 135
Z	SETRTIFIKAT BAHAN 136

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman	
2.1	Formula Tablet <i>Floating</i> Metformin Hidroklorida.....	13
2.2.	Ekspensial Difusi Berdasarkan Bidang Sampel.....	22
2.3.	Hubungan antara Sudut Diam dan Sifat Alir.....	23
2.4.	Hubungan antara Kompresibilitas dan Sifat Alir.....	24
2.5.	Hubungan antara Housner Ratio dan Sifat Alir.....	24
2.6.	Percobaan untuk Dua Faktor dan Dua Tingkat.....	28
3.1.	Formula Tablet <i>Floating</i> Metformin Hidroklorida.....	35
3.2.	Pengenceran Larutan Baku Kerja Metformin Hidroklorida.....	41
3.3.	Uji Akurasi untuk Penetapan Kadar Metformin Hidroklorida.....	42
3.4.	Pengenceran Larutan Baku Kerja Metformin Hidroklorida.....	44
4.1.	Hasil Mutu Fisik Massa Tablet	50
4.2.	Hasil Uji Keragaman Bobot Tablet	51
4.3.	Hasil Uji Kekerasan Tablet	52
4.4.	Hasil Uji Kerapuhan Tablet	52
4.5.	Hasil Uji <i>Floating Lag Time</i> Tablet.....	52
4.6.	Hasil Uji <i>Floating Time</i> Tablet	53
4.7.	Hasil Pembuatan Kurva Baku Metformin Hidroklorida dalam Akuades.....	54
4.8.	Hasil Akurasi dan Presisi Formula A dalam Akuades	55
4.9.	Hasil Akurasi dan Presisi Formula B dalam Akuades	56
4.10.	Hasil Akurasi dan Presisi Formula C dalam Akuades	56
4.11.	Hasil Akurasi dan Presisi Formula D dalam Akuades	57
4.12.	Hasil Uji Penetapan Kadar Metformin Hidroklorida dalam Tablet	57

Tabel	Halaman
4.13. Hasil Pembuatan Kurva Baku Metformin Hidroklorida dalam HCl 0,1 N	59
4.14. Hasil Akurasi dan Presisi Formula A dalam HCl 0,1 N...	60
4.15. Hasil Akurasi dan Presisi Formula B dalam HCl 0,1 N...	61
4.16. Hasil Akurasi dan Presisi Formula C dalam HCl 0,1 N...	61
4.17. Hasil Akurasi dan Presisi Formula D dalam HCl 0,1 N...	62
4.18. Rata-rata Porsen Metformin Hidroklorida Terlepas.....	62
4.19. Hasil Uji Disolusi Berdasarkan % Efisiensi Disolusi	63
4.20. Hasil Uji Disolusi Berdasarkan K Disolusi sesuai Orde 0	64
4.21. Rangkuman Respon Dalam <i>Design-Expert</i>	64
4.22. Perbandingan antara Hasil Percobaan dan Hasil Teoritis.	75
4.23. Persyaratan yang Ditentukan Untuk Mendapatkan Area Optimum.....	76
4.24. Pilihan Formula Optimum dengan <i>DESIGN-EXPERT</i>	77

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2.1. Profil pelepasan metformin hidroklorida dalam polimer .	14
2.2. Proses pelepasan bahan obat dari tablet.....	15
2.3. Model lapisan difusi	18
2.4. Model halangan antar muka.....	19
2.5. Model Danckwert.....	19
2.6. Struktur metformin hidroklorida	29
2.7. Struktur kimia asam sitrat	31
2.8. Struktur kimia natrium bikarbonat.....	32
3.1. Penentuan sudut kemiringan aliran.....	38
4.1. Panjang gelombang serapan maksimum metformin hidroklorida dalam akuades	53
4.2. Kurva hubungan konsentrasi vs absorbansi larutan baku kerja metformin hidroklorida dalam akuades.....	55
4.3. Panjang gelombang serapan maksimum metformin hidroklorida dalam HCl 0,1 N.....	58
4.4. Hasil scan blangko pada formula D dalam pelarut HCl 0,1 N.....	59
4.5. Kurva hubungan konsentrasi vs absorbansi larutan baku kerja metformin hidroklorida dalam HCl 0,1 N.....	60
4.6. Profil pelepasan tablet <i>floating</i> metformin hidroklorida ..	63
4.7. <i>Contour plot</i> kekerasan tablet <i>floating</i> metformin hidroklorida.....	72
4.8. <i>Contour plot floating lag time</i> tablet <i>floating</i> metformin hidroklorida.....	73
4.9. <i>Contour plot</i> k disolusi tablet <i>floating</i> metformin hidroklorida.....	75
4.10. <i>Superimposed contour plot</i> tablet <i>floating</i> metformin hidroklorida.....	76