



**OPTIMASI XANTHAN GUM DAN CARBOPOL SEBAGAI SISTEM
FLOATING – EFFERVESCENT MUCOADHESIVE
TABLET METFORMIN HIDROKLORIDA**

SKRIPSI

Oleh:

ENDAH SYAHRIAH AZIZ

NIM 092210101054

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER
2013**



**OPTIMASI XANTHAN GUM DAN CARBOPOL SEBAGAI SISTEM
FLOATING-EFFERVESCENT MUCOADHESIVE TABLET
METFORMIN HIDROKLORIDA**

SKRIPSI

diajukan guna melengkapi tugas akhir dan memenuhi salah satu syarat
untuk menyelesaikan Program Sarjana Farmasi (S1)
dan mencapai gelar Sarjana Farmasi

Oleh:

**Endah Syahriah Aziz
NIM 092210101054**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER
2013**

PERSEMBAHAN

Skripsi ini kupersembahkan untuk:

1. Ibunda Sumi Rahayu dan Ayahanda Karmidi Abdul Aziz yang tercinta, terima kasih atas segala doa dan jerih payah yang telah dilakukan demi kebaikan, kebahagiaan, dan kesuksesanku.
2. Kakakku dr Ayu Munawaroh Aziz dan adikku Moch. Marzuki Aziz, terima kasih buat semangat dan dukungannya.
3. Pahlawan tanpa tanda jasa. Guru-guruku sejak TK hingga PT yang terhormat.
4. Almamater tercinta, Fakultas Farmasi Universitas Jember.

MOTTO

“Maka apabila kamu telah selesai dari suatu urusan, kerjakanlah dengan sungguh-sungguh urusan yang lain. Dan hanya kepada Tuhanmulah hendaknya kamu berharap.”

(QS. Al-Insyirah: 7-8)

“Nobody can go back and start a new beginning, but anyone can start today and make a new ending” (Maria Robinson)

”dream, believe, and make it happend” (Agnéz Mo)

PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Endah Syahriah Aziz

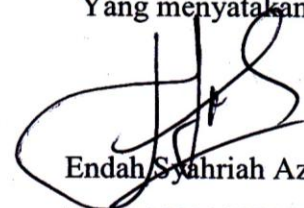
NIM : 092210101054

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa skripsi yang berjudul: *Optimasi Xanthan Gum dan Carbopol sebagai Sistem Floating-Effervescent Mucoadhesive Tablet Metformin Hidroklorida* adalah benar-benar hasil karya sendiri, kecuali dalam pengutipan substansi disebutkan sumbernya, dan belum pernah diajukan pada institusi manapun, serta bukan karya jiplakan. Saya bertanggung jawab atas keabsahan dan kebenaran isinya sesuai dengan sikap ilmiah yang harus dijunjung tinggi.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya, tanpa ada tekanan dan paksaan dari pihak manapun serta bersedia mendapat sanksi akademik jika ternyata di kemudian hari ini tidak benar.

Jember, 26 Juni 2013

Yang menyatakan,



Endah Syahriah Aziz

NIM. 092210101054

SKRIPSI

**OPTIMASI XANTHAN GUM DAN CARBOPOL SEBAGAI
SISTEM *FLOATING-EFFERVESCENT MUCOADHESIVE*
TABLET METFORMIN HIDROKLORIDA**

Oleh

Endah Syahriah Aziz

NIM 092210101054

Pembimbing

Dosen Pembimbing Utama : Eka Deddy Irawan, S. Si., M.Sc., Apt

Dosen Pembimbing Anggota : Lusya Oktora R. K. S., S. F., M.Sc., Apt

PENGESAHAN

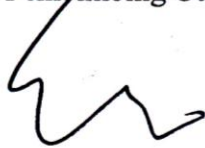
Skripsi berjudul *Optimasi Xanthan Gum dan Carbopol sebagai Sistem Floating-Effervescent Mucoadhesive Tablet Metformin Hidroklorida* telah di uji dan disahkan oleh Fakultas Farmasi Universitas Jember pada:

Hari : Rabu

Tanggal : 26 Juni 2013

Tempat : Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Dosen Pembimbing Utama,



Eka Deddy Irawan, S. Si., M.Sc., Apt

NIP. 197503092001121001

Dosen Pembimbing Anggota,



Lusiana Oktora R.K.S., S.F., M.Sc., Apt

NIP. 197910032003122001

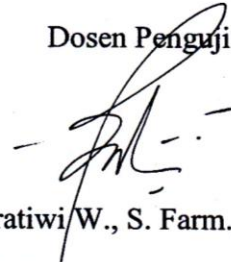
Dosen Penguji I,



Lidya Ameliana, S.Si., Apt., M.Farm

NIP. 198004052005012005

Dosen Penguji II,



Budipratiwi W., S. Farm., M.Sc., Apt

NIP. 198112272006042003



Mengesahkan

Dekan,

Lestyo Wulandari, S.Si., M.Farm., Apt.

NIP 197604142002122001

Optimasi Xanthan Gum dan Carbopol sebagai Sistem Floating-Effervescent Mucoadhesive Tablet Metformin Hidroklorida: Endah Syahriah Aziz, 092210101054; 2013; Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Metformin hidroklorida termasuk golongan biguanida yang secara luas digunakan dalam terapi diabetes tipe 2. Pada dosis tunggal 500 mg bioavailabilitas yang dilaporkan hanya 50-60% dengan waktu paruh 3 – 4 jam. Kekurangan terapi metformin HCl selain waktu paruh pendek, frekuensi penggunaan 3-4 kali sehari, bioavailabilitasnya rendah juga menimbulkan beberapa efek samping, antara lain : mual, perut yang tidak nyaman, dan diare yang terjadi selama penggunaan obat. Berdasarkan hal tersebut maka metformin HCL lebih baik dibentuk dalam sediaan lepas lambat. Salah satu bentuk sediaan lepas lambat adalah GRDDS (*Gastroretentive Drug Delivery System*) yang mempertahankan sediaan dalam saluran cerna. Sebagai contoh dari GRDDS ini adalah kombinasi sistem *floating* (mengapung) dan sistem *mucoadhesive* (lekat mukosa).

Formulasi sediaan lepas lambat dengan sistem *floating* atau *mucoadhesive* membutuhkan polimer agar dapat mengontrol laju pelepasan obat. Polimer yang digunakan pada penelitian ini adalah *xanthan gum* dan *carbopol*. Kedua polimer ini selanjutnya dioptimasi dengan tujuan untuk mengetahui komposisi optimum dari kedua polimer serta interaksi keduanya terhadap respon yang telah ditentukan menggunakan metode desain faktorial. Respon yang digunakan meliputi *floating lag time*, *floating duration time*, kemampuan *mucoadhesive*, pelepasan berdasarkan nilai DE.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa keempat formula memiliki sifat alir yang jelek, tetapi campuran serbuk keempat formula tercampur dengan homogen yang ditunjukkan dengan nilai koefisien variasi kurang dari 6%. Tablet yang dihasilkan memiliki sifat fisik yang baik dengan bobot tablet yang seragam, kekerasan sesuai persyaratan, dan nilai kerapuhan kurang dari 1%. Pada pengujian kemampuan mengapung menunjukkan bahwa kecepatan mengapung $F2 > F4 > F3 > F1$

dan keempat formula dapat bertahan selama lebih dari 12 jam. Pengujian kemampuan *mucoadhesive* menunjukkan hasil $F3 > F4 > F2 > F1$ sedangkan pada pengujian pelepasan metformin HCl menggunakan konsep DE_{720} memberikan hasil $F1 > F2 > F4 > F3$.

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa polimer *xanthan gum* dan *carbopol* dapat digunakan untuk sediaan tablet lepas lambat sistem *floating-mucoadhesive*. Selanjutnya dilakukan analisis untuk mengetahui komposisi optimum dari kedua polimer agar dapat memberikan respon yang diharapkan yang meliputi: *floating lag time* 10-600 detik, *floating duration time* lebih dari 12 jam, kemampuan *mucoadhesive*, dan nilai DE 45,114-76,645. Analisis menggunakan *software desain expert 8.0.7.1* menghasilkan 34 formula optimum dengan jumlah komposisi *carbopol* 75,00 mg hingga 150 mg dan untuk *xanthan gum* adalah 50,00 mg hingga 100,00 mg.

PRAKATA

Syukur Alhamdulillah penulis panjatkan kehadiran Allah SWT, yang telah memberikan kemampuan dan kemudahan berpikir sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul Optimasi Xanthan Gum dan Carbopol sebagai Sistem *Floating-Effervescent Mucoadhesive* Tablet Metformin Hidroklorida. Skripsi ini diselesaikan guna melengkapi tugas akhir dan memenuhi salah satu syarat untuk menyelesaikan studi pada Fakultas Farmasi (S-1) dan mencapai gelar Sarjana Farmasi.

Penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bantuan, bimbingan dan motivasi dari berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih yang tak terhingga kepada:

1. Ibu Lestyo Wulandari, S.Si., Apt., M.Farm selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember
2. Bapak Eka Deddy Irawan, S. Si., M.Sc., Apt selaku Dosen Pembimbing Utama dan Ibu Lusia Oktora R. K. S., S. F., M.Sc., Apt selaku Dosen Pembimbing Anggota. Terima kasih telah merelakan waktu demi membimbing penyelesaian skripsi ini.
3. Ibu Lidya Amelia, S. Si., Apt., M. Farm selaku Dosen Penguji I dan Ibu Budipratiwi Wisudyaningsih, S. Farm., M.Sc., Apt selaku Dosen Penguji II terima kasih atas saran dan kritiknya.
4. Ibu Indah Yulia S. Farm., Apt. dan Ibu Budipratiwi Wisudyaningsih, S. Farm., M.Sc., Apt selaku Dosen Pembimbing Akademik, terima kasih atas kesabaran dalam mengarahkan dan membimbing penulis selama menempuh studi.
5. Seluruh Dosen Fakultas Farmasi Universitas Jember yang telah memberikan ilmu, bimbingan, saran dan kritik kepada penulis.
6. Bu Itus, Mbak Titin, Bu Wayan, Mbak Hani, Bu Indri, dan Mbak Dini yang selalu membantu penulis saat melaksanakan penelitian di laboratorium.
7. Orang Tua-ku tercinta dan terkasih, Bapak Karmidi Abdul Aziz dan Ibu Sumi Rahayu. Terima kasih atas kasih sayang, doa, dan semua yang telah diberikan untukku .

8. Kakakku tercinta dr. Ayu Munawaroh Aziz dan adikku tersayang Moch. Marzuki Aziz, terima kasih untuk semangat dan dukungannya selama ini.
9. Andreas Henry Prasetyo, partner kerjaku yang senasib dan sepenanggungan. Penelitian ini tak akan terlupakan dan terima kasih atas kerja samanya.
10. Sahabat-sahabat terbaikku: Cecen, Ina, Dian, Nanda, Tita, Dita, Retno, Putri, Aang, Jendra, dan teman-teman 2009 lainnya. Terima kasih atas persahabatan yang sempurna ini.
11. Teman-teman seperjuangan di lab Farmasetika: Dita, Nur, Nunung, Rosi, Mala, Asa, Iwudh, Selly, Inka, Mia, Mas Deny, Mas Abud, Mbak Ika, dan Mas Vincent. Terima kasih atas dukungan kalian.
12. Bapak Daliyanto beserta keluarga yang telah memberikan tempat selama saya menempuh studi di Jember.
13. Teman-teman kostku Debby, Rinna, Bella, Mbak Pim, Bitu, Desi, Wulan, Astin, Ike, Fay, Ima, dan Intan. Terima kasih atas kebersamaan yang hangat selama ini.
14. Teman-teman KKN Desa Sucopangepok, Jelbuk gelombang I tahun 2013. Terima kasih atas kebersamaan 45 hari yang tidak terlupakan,
Hanya ucapan terimakasih yang dapat penulis sampaikan atas semua bantuan yang telah diberikan kepada penulis. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi pembaca dan pengembangan ilmu teknologi farmasi. Amin.

Jember, 3 Juli 2013

Penulis

DAFTAR ISI

Halaman

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PERSEMBAHAN	ii
HALAMAN MOTTO	iii
HALAMAN PERNYATAAN.....	iv
HALAMAN PEMBIMBINGAN.....	v
RINGKASAN	vi
PRAKATA	viii
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR GAMBAR.....	xiv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xv
BAB 1. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah.....	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.4 Manfaat Penelitian	5
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1 Lambung	6
2.2 Sediaan Lepas Lambat.....	9
2.3 <i>Gastro Retentive Drug Delivery System (GRDDS)</i>.....	12
2.4 Sistem Mengapung (<i>Floating System</i>)	13
2.5 Sistem <i>Mucoadhesive</i>	14
2.6 Metformin HCl	16
2.7 Xanthan gum.....	17
2.8 Carbopol.....	19
2.9 Tinjauan Metode Kempa Langsung	20
2.10 Desain Faktorial	21
BAB 3. METODE PENELITIAN.....	23
3.1 Rancangan Penelitian.....	23

3.2	Alat dan Bahan Penelitian	24
3.2.1	Alat	24
3.2.2	Bahan	24
3.3	Lokasi dan Waktu Penelitian	24
3.4	Prosedur Penelitian	24
3.4.1	Penentuan dosis metformin HCl.....	24
3.4.2	Formula.....	25
3.4.3	Pembuatan campuran serbuk.....	27
3.4.4	Evaluasi campuran serbuk.....	28
a.	Penentuan sifat alir dengan sudut diam	28
b.	Penetapan kadar metformin HCl dalam serbuk.....	28
3.4.5	Pencetakan tablet	30
3.4.6	Evaluasi tablet	30
a.	Pengujian keseragaman sediaan	30
b.	Pengujian kekerasan tablet	31
c.	Pengujian kerapuhan tablet.....	32
d.	Pengujian kemampuan mengapung tablet dalam cairan lambung tanpa enzim.....	32
e.	Pengujian kekuatan <i>mucoadhesive</i>	33
f.	Pengujian disolusi.....	33
3.4.7	Analisis data	34
a.	Analisis <i>floating lag time</i> dan <i>floating duration time</i>	34
b.	Analisis kemampuan <i>mucoadhesive</i>	34
c.	Analisis kinetika pelepasan metformin HCl.....	34
d.	Analisis desain faktorial	35
BAB 4.	HASIL DAN PEMBAHASAN.....	37
4.1	Hasil Pembuatan Campuran Serbuk F1, F2, F3 dan F4.....	37
4.2	Hasil Penentuan Sifat Alir	38

4.3 Hasil Pengujian Kadar Metformin HCl Dalam Campuran	39
4.3.1 Hasil Penentuan Panjang Gelombang Maksimum	39
4.3.2 Hasil Pembuatan Kurva Baku dalam Dapar	39
4.3.3 Hasil Keseragaman Kadar Metformin HCL dalam Serbuk	40
4.4 Evaluasi Pencetakan Tablet.....	41
4.5 Hasil Pengujian Sifat Fisik Tablet.....	41
4.5.1 Hasil Evaluasi keseragaman sediaan	41
4.5.2 Hasil Evaluasi Kekerasan Tablet	42
4.6 Hasil Evaluasi Kemampuan Mengapung Tablet	42
4.6.1 Hasil Evaluasi Kemampuan <i>floating lag time</i>	42
4.6.2 Hasil Evaluasi Kemampuan <i>floating duration time</i>	45
4.7 Hasil Evaluasi Kemampuan <i>Mucoadhesive</i>	47
4.8 Hasil Pengujian Pelepasan Metformin HCl	51
4.8.1 Hasil Uji Pelepasan Metformin HCl dari Tablet Marik.....	51
4.9 Hasil Analisis Kinetika Pelepasan Metformin HCl	54
4.10 Hasil Penentuan Formula Optimum.....	57
BAB 5. PENUTUP	60
5.1 Kesimpulan.....	60
5.2 Saran	60
DAFTAR PUSTAKA	61
LAMPIRAN-LAMPIRAN	66

DAFTAR TABEL

Tabel

Halaman

3.1 Susunan aras faktor berdasarkan desain faktorial	26
3.2 Set rancangan percobaan umum berdasarkan desain faktorial	26
3.3 Susuna formula	27
3.4 Hubungan antara sudut diam dan sifat alir	28
4.1 Hasil pengujian sifat alir	38
4.2 Hasil pengujian keseragaman kandungan metformin HCl dalam campuran serbuk	40
4.3 Hasil pengujian keseragaman kandungan metformin HCl dalam tablet....	41
4.4 Hasil pengujian kekerasan tablet dan kerapuhan tablet	42
4.5 Hasil pengujian <i>floating lag time</i> dan <i>floating duration time</i>	43
4.6 Nilai efek faktor terhadap kemampuan FLT	45
4.7 Nilai efek faktor terhadap kemampuan FDT	47
4.8 Hasil pengujian <i>mucoadhesive</i>	48
4.9 Nilai efek faktor terhadap kemampuan <i>mucoadhesive</i>	50
4.10 Hasil pelepasan metformin HCL dengan konsep DE	52
4.11 Nilai efek faktor terhadap DE	54
4.12 Hasil penentuan kinetika pelepasan	56
4.13 Data faktor dan responnya untuk menentukan formula optimum	57

DAFTAR GAMBAR

Gambar

Halaman

2.1 Anatomi lambung	5
2.2 Anatomi mukosa	6
2.3 Pola pergerakan lambung.....	7
2.4 Profil kadar obat vs waktu yang menunjukkan perbedaan antara pelepasan terkontrol, pelepasan orde satu, dan pelepasan sediaan konvensional.....	9
2.5 Mekanisme pengikatan melalui interpretasi rantai polimer sediaan mucoadhesive dengan mucus.....	15
2.6 Struktur metformin hidroklorida.....	15
2.7 Struktur kimia <i>xanthan gum</i>	17
2.8 Struktur kimia <i>carbopol2</i>	19
3.1 Skema langkah kerja	23
4.1 Spektra serapan standar metformin HCl dalam dapar HCl pH 1,2.....	39
4.2 Kurva baku metformin HCl dalam dapar HCL pH 1,2.....	40
4.3 <i>Counter plot floating lag time</i>	44
4.4 <i>Counter plot floating duration time</i>	46
4.5 <i>Contour plot</i> kemampuan <i>mucoadhesive</i>	49
4.6 Profil pelepasan metformin HCl dari tablet F1, F2, F3, F4 dalam media dapar HCl pH 1,2	51
4.7 <i>Counter plot Dissolution Efficiency</i>	53
4.8 Kurva kinetika orde nol F1, F2, F3, dan F4.....	55
4.9 Kurva kinetika orde satu F1, F2, F3, dan F4	55
4.10 Kurva kinetika model Higuchi F1, F2, F3, dan F4	56
4.11 <i>Counter plot super imposed</i>	58
4.12 <i>Overlay plot</i>	59

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran

Halaman

A. Sertifikat Bahan	66
A.1 Sertifikat bahan aktif diltiazem HCl.....	66
A.2 Sertifikat <i>xanthan gum</i>	67
A.3 Sertifikat <i>carbopol</i>	68
B. Hasil Evaluasi Campuran Serbuk.....	69
B.1 Tabulasi hasil penimbangan bahan campuran serbuk	69
B.2 Tabulasi hasil pengukuran sudut diam campuran serbuk	69
B.3 Hasil pengukuran serapan larutan metformin HCl dalam dapar HCl 0,1 N pH 1,2 dalam satu seri pengenceran	70
B.4 Tabulasi hasil serapan dan kadar metformin HCl dari campuran serbuk tiap formula	70
B.5 Contoh perhitungan kadar metformin HCl dalam campuran serbuk....	71
C. Hasil Evaluasi Mutu Fisik Tablet.....	72
C.1 Tabulasi hasil pengujian keseragaman bobot tablet	72
C.2 Contoh perhitungan keseragaman bobot tablet	74
C.3 Tabulasi hasil pengujian kekerasan tablet F1, F2, F3 dan F4.....	75
C.4 Tabulasi hasil pengujian kerapuhan tablet.....	75
D. Hasil Pengujian Kemampuan <i>Floating</i>	76
D.1 Tabulasi hasil pengujian <i>floating lag time</i>	76
D.2 perhitungan efek faktor <i>floating lag time</i>	76
D.3 Tabulasi hasil pengujian <i>floating duration time</i>	77
D.4 perhitungan efek faktor <i>floating duration time</i>	77
E. Hasil Pengujian Kekuatan <i>mucoadhesive</i>	78
E.1 Tabulasi hasil pengujian kekuatan <i>mucoadhesive</i>	78
E.2 Grafik hasil pengujian kekuatan <i>mucoadhesive</i> dengan <i>TAXT plus stable micro system</i>	78
E.3 Perhitungan efek faktor terhadap <i>mucoadhesive</i>	83
F. Pengujian Pelepasan metformin HCl.....	84
F.1 Hasil pengukuran serapan larutan metformin HCl dalam dapar HCl 0,1 N pH 1,2	84

F.2 Tabulasi hasil serapan metformin HCl pada uji disolusi	84
F.3 Tabulasi hasil persen pelepasan metformin HCl.....	87
F.4 Contoh perhitungan persen pelepasan.....	90
F.5 Tabulasi hasil penentuan efisiensi disolusi menit ke-720	91
F.6 Contoh perhitungan DE720 formula 1	91
F.7 Perhitungan efek faktor terhadap DE720 formula 1	94
G. Hasil Pengujian dengan <i>Software Design Expert 8.0.7.1</i>	94
G.1 Hasil uji anova <i>floating lag time</i>	94
G.2 Hasil uji anova <i>floating duration time</i>	95
G.3 Hasil uji anova kekuatan <i>mucoadhesive</i>	97
G.4 Hasil uji anova DE ₇₂₀	98
G.5 Prediksi formula optimum	99
H. Dokumentasi Penelitian	101
H.1 Foto campuran serbuk dan tablet.....	101
H.2 Uji sifat alir campuran serbuk	102
H.3 Foto pengujian sifat fisik tablet.....	103
H.4 Pengujian kemampuan <i>floating</i> tablet	103
H.5 Pengujian kekuatan <i>mucoadhesive</i> tablet	104
H.6 Pengujian disolusi.....	104
H.7 Pengujian pelepasan menggunakan spektrofotometer	104