



**OPTIMASI KOMPOSISI HPMC K4M DAN ETIL SELULOSA  
PADA TABLET METFORMIN HIDROKLORIDA SISTEM  
MENGAPUNG MENGGUNAKAN DESAIN FAKTORIAL**

**SKRIPSI**

Oleh  
**Eka Hayati Rhomah**  
**NIM 072210101028**

**BAGIAN FARMASETIKA  
FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS JEMBER  
2012**



**OPTIMASI KOMPOSISI HPMC K4M DAN ETIL SELULOSA  
PADA TABLET METFORMIN HIDROKLORIDA SISTEM  
MENGAPUNG MENGGUNAKAN DESAIN FAKTORIAL**

**SKRIPSI**

Diajukan guna melengkapi tugas akhir dan memenuhi salah satu syarat  
untuk menyelesaikan Program Studi Farmasi (S1)  
dan mencapai gelar sarjana

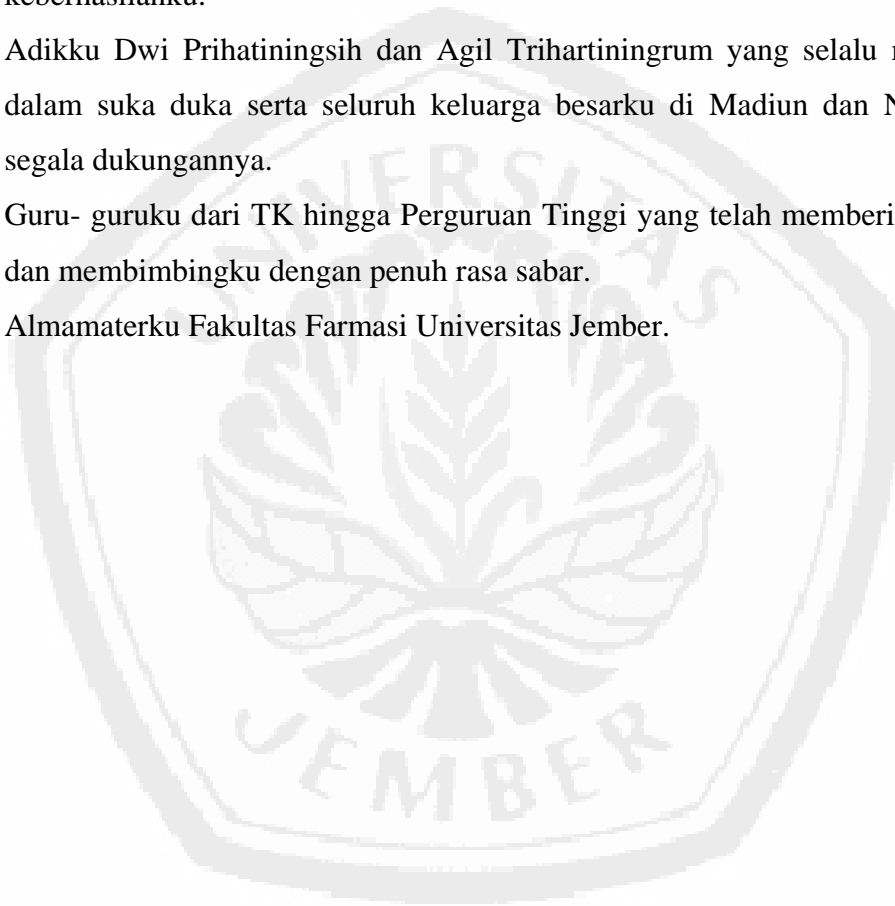
Oleh  
**Eka Hayati Rhomah**  
**NIM 072210101028**

**BAGIAN FARMASETIKA  
FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS JEMBER  
2012**

## **PERSEMBAHAN**

Skripsi ini saya persembahkan untuk:

1. Ayahanda Hari Rasdijanto dan Ibunda Umi Khasanah, terima kasih atas jerih payah, kasih sayang, nasehat dan untaian do'a yang mengiringi setiap langkah keberhasilanku.
2. Adikku Dwi Prihatiningsih dan Agil Trihartiningrum yang selalu menemaniku dalam suka duka serta seluruh keluarga besarku di Madiun dan Ngawi untuk segala dukungannya.
3. Guru- guruku dari TK hingga Perguruan Tinggi yang telah memberikan ilmunya dan membimbingku dengan penuh rasa sabar.
4. Almamaterku Fakultas Farmasi Universitas Jember.

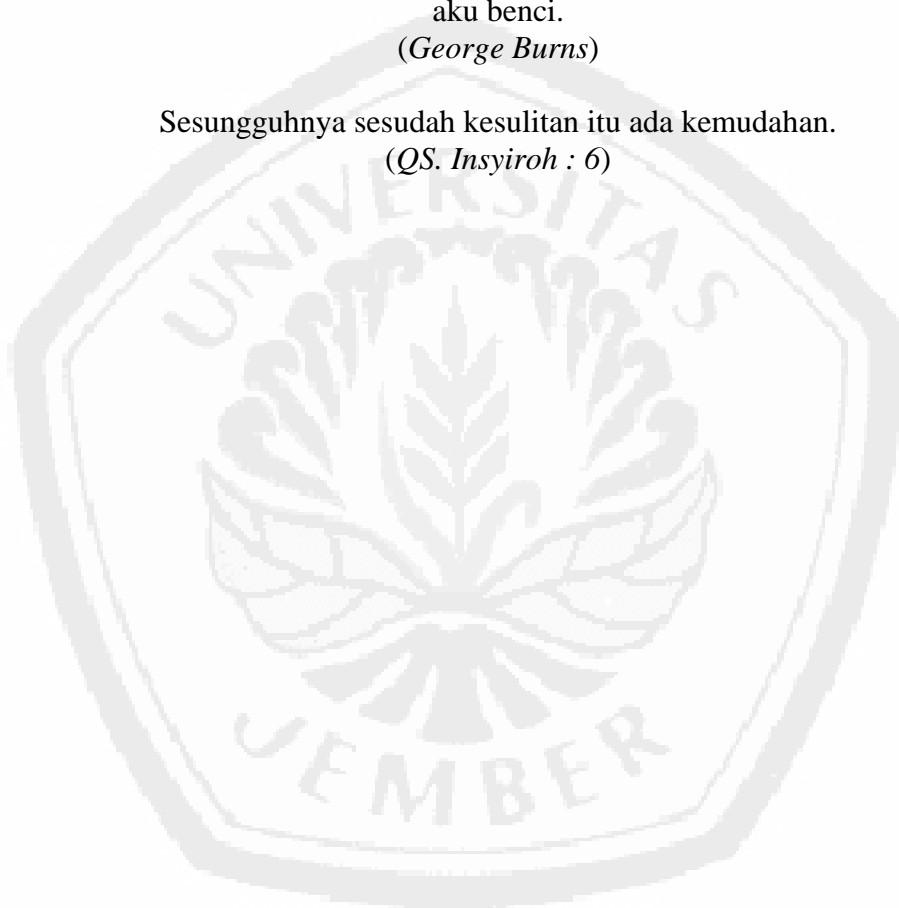


## **MOTTO**

Seseorang yang tidak memiliki tujuan tidak akan mengalami kemajuan, meskipun di jalan yang mulus.  
*(Thomas Carlyle)*

Saya lebih suka gagal pada sesuatu yang aku cinta daripada sukses pada sesuatu yang aku benci.  
*(George Burns)*

Sesungguhnya sesudah kesulitan itu ada kemudahan.  
*(QS. Insyiroh : 6)*



## **PERNYATAAN**

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

nama : Eka Hayati Rhomah

NIM : 072210101028

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa skripsi yang berjudul “Optimasi Komposisi HPMC K4M dan Etil Selulosa pada Tablet Metformin Hidroklorida Sistem Mengapung Menggunakan Desain Faktorial” adalah benar- benar hasil karya sendiri, kecuali jika dalam pengutipan instansi 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 adanya tekanan dan paksaan dari pihak manapun serta bersedia mendapatkan sanksi akademik jika dikemudian hari pernyataan ini tidak benar.

Jember, Maret 2012

Yang menyatakan

Eka Hayati Rhomah

NIM 072210101028

## **SKRIPSI**

# **OPTIMASI KOMPOSISI HPMC K4M DAN ETIL SELULOSA PADA TABLET METFORMIN HIDROKLORIDA SISTEM MENGAPUNG MENGGUNAKAN DESAIN FAKTORIAL**

Oleh :

Eka Hayati Rhomah

NIM 072210101028

Pembimbing:

Dosen Pembimbing Utama : Lusia Oktora RKS., S.F., M.Sc., Apt.

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

## PENGESAHAN

Skripsi berjudul “Optimasi Komposisi HPMC K4M dan Etil Selulosa pada Tablet Metformin Hidroklorida Sistem Mengapung Menggunakan Desain Faktorial” telah diuji dan disahkan oleh Fakultas Farmasi Universitas Jember pada:

hari : Jum’at  
tanggal : 30 Maret 2012  
tempat : Laboratorium Farmasetika

### Tim Penguji

Ketua,

Sekretaris,

Lusia Oktora RKS., S.F., M.Sc., Apt.  
NIP 197910032003122001

Eka Deddy Irawan, S.Si., M.Sc., Apt.  
NIP 197503092001121001

Dosen Penguji 1,

Dosen Penguji 2,

Yudi Wicaksono, S.Si., Apt., M.Si.  
NIP 197607242001121006

Lidya Ameliana, S.Si., Apt., M.Farm.  
NIP 198004052005012005

Mengesahkan,

Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember

Prof. Drs. Bambang Kuswandi, M.Sc., Ph.D  
NIP 196902011994031002

## RINGKASAN

**Optimasi Komposisi HPMC K4M dan Etil Selulosa pada Tablet Metformin Hidroklorida Sistem Mengapung Menggunakan Desain Faktorial;** Eka Hayati Rhomah, 072210101028; 2012; 90 halaman; Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Pengembangan sediaan lepas lambat yang dirancang untuk tinggal lebih lama di lambung disebut *gastroretentive drug delivery system* (GRDDS). Tujuan utama pengembangan GRDDS adalah agar ketersediaan hayatinya lebih baik dibandingkan dengan sediaan konvensional yang pada umumnya diabsorpsi secara fluktuatif. Salah satu pengembangan GRDDS adalah *floating drug delivery system* (FDDS). FDDS lebih dikenal dengan sistem yang memiliki densitas kecil sehingga memiliki kemampuan mengembang kemudian mengapung dan tinggal di lambung, obat dilepaskan perlahan – lahan pada kecepatan yang ditentukan. Pada penelitian ini digunakan HPMC K4M dan etil selulosa sebagai matriks yang mampu untuk mengembang dan menjadikan sediaan memiliki densitas yang lebih kecil daripada media pendisolusi sehingga dapat mengapung. Tujuan penelitian adalah untuk mengetahui pengaruh jumlah HPMC K4M dan etil selulosa terhadap kekerasan tablet, kemampuan mengapung serta *dissolution efficiency*-nya dan komposisi optimum HPMC K4M dan etil selulosa pada pembuatan tablet lepas lambat metformin HCl dengan sistem mengapung.

Tablet metformin HCl dibuat dengan menggunakan metode granulasi basah. Penelitian dirancang dengan menggunakan metode desain faktorial  $2^2$  sehingga didapatkan 4 formula. Masing – masing formula dilakukan pengujian untuk mengetahui pengaruh jumlah HPMC K4M dan etil selulosa terhadap kekerasan tablet, *floating lag time*, *floating duration time* dan *dissolution efficiency* selama 8 jam.

Hasil optimasi untuk mengetahui jumlah HPMC K4M dan etil selulosa pada pembuatan tablet lepas lambat metformin HCl dengan system mengapung menggunakan *Stat-Ease Design Expert 8.0.6 trial software*. Hasil penelitian



menunjukkan bahwa HPMC K4M dan etil selulosa serta interaksinya memiliki pengaruh terhadap kekerasan tablet, kemampuan mengapung dan dissolution efficiency metformin HCl dari tablet. Semua formula memiliki kekerasan pada rentang 6 - 8 kg, waktu mulai mengapung pada rentang 25 – 600 detik dan dapat mengapung lebih dari 12 jam. Profil pelepasan metformin HCl dapat dilihat dari nilai *dissolution efficiency*. Formula 1 memiliki DE  $68,21 \pm 0,92$ , formula 2 memiliki DE  $62,68 \pm 1,37$ , formula 3 memiliki DE  $58,12 \pm 0,58$  dan formula 4 memiliki DE  $56,66 \pm 1,54$ . Daerah optimum pada *overlay plot* ditentukan berdasarkan kriteria yang diinginkan untuk masing- masing respon yaitu kekerasan, *floating lag time*, *floating duration time*, *dissolution efficiency*. Hasil formula optimum adalah HPMC 155,20 mg – 190 mg pada etil selulosa aras tinggi dan etil selulosa antara 53,35 mg – 70 mg pada HPMC aras sedang hingga tinggi serta etil selulosa 64,14 mg – 70 mg pada HPMC 153,62 mg – 190 mg.

## PRAKATA

Puji syukur kehadiran Allah SWT atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul *Optimasi Komposisi HPMC K4M dan Etil Selulosa pada Tablet Metformin Hidroklorida Sistem Mengapung Menggunakan Desain Faktorial*. Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat untuk menyelesaikan pendidikan Strata Satu (S1) pada Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bantuan berbagai pihak, oleh karena itu penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih kepada:

1. Prof. Drs. Bambang Kuswandi, M.Sc., Ph.D. selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember.
2. Lusia Oktora Ruma Kumala Sari, S.F., M.Sc., Apt. selaku Dosen Pembimbing Utama dan Eka Deddy Irawan, S.Si., M.Sc., Apt. selaku Dosen Pembimbing Anggota yang telah meluangkan waktu, pikiran, tenaga dan perhatiannya dalam membantu penulisan skripsi ini.
3. Yudi Wicaksono, S.Si., Apt., M.Si. dan Lidya Ameliana S.Si., Apt., M.Farm. selaku Dosen Penguji yang telah banyak memberikan bantuan, saran, waktu dan perhatiannya dalam penulisan skripsi ini.
4. Ema Rachmawati, S.Farm., Apt. selaku Dosen Pembimbing Akademik.
5. Ayahanda Hari Rasdijanto dan Ibunda Umi Khasanah yang telah memberikan kasih sayang, perhatian, dukungan, motivasi serta do'anya selama ini.
6. Adikku Dwi Prihatiningsih dan Agil Tri Hartiningrum yang selalu menemaniku dalam suka dan duka serta saat terbaik dalam hidup.
7. rekan- rekan seperjuangan di Laboratorium Farmasetika: Dhunik, Yusuf, Siti, Putri, Vina, Fiona, Vincen, Rani, Titus, Ratih, Nuzul, Pepi, Tiwi, Septi, dan Anin, tempatku bertukar pikiran, semangat dan kerjasamanya hingga skripsi ini selesai.

8. sahabat- sahabatku: Ratih ” Tete”, Iski, Hannah dan Dhunik terima kasih sudah menemaniku selama 4 tahun lebih.
9. keluarga besar farmasi angkatan 2007, LPMF Lingkar dan UKKI Asy-Syifa.
10. Bu Itus dan Mbak Titin selaku teknisi Laboratorium Farmasetika, Bu Wayan selaku teknisi Laboratorium Kimia Farmasi, Bu Widi dan Mbak Indri selaku teknisi Laboratorium Biologi Farmasi dan Mbak Ike selaku teknisi Laboratorium Preskripsi atas kerjasamanya dan bantuan baik selama praktikum maupun selama mengerjakan penelitian.
11. keluarga kedua “Eagles Team dan Synergy”, terima kasih atas pembelajaran yang telah diberikan hingga detik ini.
12. PT. Kalbe Farma atas bantuannya dalam penyediaan bahan baku yang digunakan dalam skripsi ini.
13. semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu per satu.

Penulis juga menerima segala saran dan kritik yang membangun dari semua pihak guna kesempurnaan skripsi ini. Penulis berharap semoga skripsi ini bermanfaat bagi kita semua.

Jember, Maret 2012

Penulis

## DAFTAR ISI

	Halaman
<b>HALAMAN JUDUL</b> .....	i
<b>HALAMAN PERSEMBAHAN</b> .....	ii
<b>HALAMAN MOTTO</b> .....	iii
<b>HALAMAN PERNYATAAN</b> .....	iv
<b>HALAMAN PENGESAHAN</b> .....	vi
<b>RINGKASAN</b> .....	vii
<b>PRAKATA</b> .....	ix
<b>DAFTAR ISI</b> .....	xi
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	xiv
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	xv
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b> .....	xvi
<b>BAB I . PENDAHULUAN</b>	
<b>1.1 Latar Belakang</b> .....	1
<b>1.2 Rumusan Masalah</b> .....	3
<b>1.3 Tujuan Penelitian</b> .....	4
<b>1.4 Manfaat Penelitian</b> .....	4
<b>BAB II . TINJAUAN PUSTAKA</b>	
<b>2.1 Tinjauan Sediaan Lepas Lambat</b> .....	5
2.1.1 Tipe Sediaan Lepas Lambat .....	5
2.1.2 Keuntungan dan Kerugian Sediaan Lepas Lambat.....	6
<b>2.2 Gastroretentive Drug Delivery System</b> .....	7
<b>2.3 Tinjauan Tentang Karakteristik Bahan</b> .....	10
2.3.1 Metformin Hidroklorida .....	10
2.3.2 HPMC K4M .....	12
2.3.3 Etil Selulosa .....	13

<b>2.4 Metode Granulasi Basah</b> .....	14
<b>2.5 Desain Faktorial</b> .....	15
<b>BAB III. METODE PENELITIAN</b>	
<b>3.1 Rancangan Penelitian</b> .....	17
3.1.1 Jenis Penelitian.....	17
3.1.2 Bahan .....	17
3.1.3 Alat .....	17
3.1.4 Lokasi dan Waktu .....	18
3.1.5 Skema Kerja .....	18
<b>3.2 Prosedur</b> .....	19
3.5.1 Pembuatan Granul .....	21
3.5.2 Evaluasi Granul .....	21
3.5.3 Pencetakan Tablet Matriks .....	24
3.5.4 Evaluasi Tablet .....	24
<b>3.3 Uji Pelepasan Metformin HCl</b> .....	27
<b>3.4 Analisis Data</b> .....	29
3.4.1 Analisis Kekerasan Tablet .....	29
3.4.2 Analisis Kemampuan Mengapung .....	29
3.4.3 Kinetika Pelepasan Metformin HCl .....	30
3.4.4 Analisis <i>Dissolution Efficiency</i> .....	30
3.4.5 Aplikasi Desain Faktorial.....	31
<b>BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN</b>	
<b>4.1 Hasil Pembuatan Granul</b> .....	32
<b>4.2 Hasil Penentuan Kecepatan Alir dan Sudut Diam</b> .....	34
<b>4.3 Hasil Penetapan Kadar dalam Granul</b>	
4.3.1 Hasil Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Metformin HCl dalam pelarut Aquades.....	35
4.3.2 Hasil Penentuan Kurva Baku Metformin HCl dalam Pelarut Aquades.....	36

4.3.3 Hasil Penetapan Kadar Metformin HCl dalam granul....	36
<b>4.4 Hasil Evaluasi Pencetakan Tablet Matriks.....</b>	<b>37</b>
<b>4.5 Hasil Pengujian Sifat Fisik Tablet.....</b>	<b>37</b>
<b>4.6 Hasil Pengujian Kemampuan Mengapung <i>In Vitro</i> .....</b>	<b>41</b>
<b>4.7 Hasil Penentuan Profil Pelepasan Metformin HCl dari Tablet</b>	
4.7.1 Hasil Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Metformin HCl dalam Pelarut Dapar HCl pH 1,2.....	46
4.7.2 Hasil Penentuan Kurva Baku Metformin HCl dalam Pelarut Dapar HCl pH 1,2.....	46
4.7.3 Hasil Uji Disolusi Tablet Matriks F1, F2, F3 dan F4.....	47
<b>4.8 Hasil Analisis Kinetika Pelepasan Metformin HCl.....</b>	<b>52</b>
<b>4.9 Hasil Penentuan Formula Optimum dengan <i>Overlay Plot</i>...</b>	<b>53</b>
<b>BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN</b>	
5.1 Kesimpulan.....	55
5.2 Saran.....	56
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>57</b>
<b>LAMPIRAN.....</b>	<b>61</b>

## DAFTAR TABEL

	Halaman
3.1 Set Standar Percobaan.....	19
3.2 Rancangan Percobaan Berdasarkan Desain Faktorial.....	19
3.3 Susunan Formula Tablet Lepas Lambat Metformin HCl.....	21
3.4 Hubungan Antara Sudut Diam dengan Sifat Alir.....	22
3.5 Hubungan Antara Kecepatan Alir dengan Sifat Alir.....	22
3.6 Persyaratan Penyimpangan Bobot Tablet.....	25
4.1 Penimbangan Bahan Campuran Serbuk F1, F2, F3 dan F4.....	33
4.2 Hasil Kecepatan Alir dan Sudut Diam.....	34
4.3 Kadar Metformin HCl dalam campuran granul.....	37
4.4 Hasil Uji Keseragaman Bobot Tablet.....	38
4.5 Hasil Uji Kekerasan Tablet.....	38
4.6 Hasil Uji Kerapuhan Tablet.....	41
4.7 Hasil Uji Respon <i>Floating Lag Time</i> .....	41
4.8 Hasil Uji Respon <i>Floating Duration Time</i> .....	44
4.9 Hasil Uji Pelepasan Metformin HCl dari Tablet.....	47
4.10 Hasil Perhitungan <i>Dissolution Efficiency</i> .....	49
4.11 Hasil Analisis Kinetika Pelepasan Metformin HCl dari Tablet Matriks...	52

## DAFTAR GAMBAR

	Halaman
2.1 Profil kadar obat dalam plasma untuk tablet konvensional, <i>sustained release</i> , dan <i>controlled release</i> .....	6
2.2 Mekanisme sistem mengapung. (a) <i>swelling system</i> , (b) gaya pengapungan, (c) <i>gas generating system</i> .....	9
2.3 Mekanisme pengapungan sediaan melalui <i>gas generating system</i> .....	9
2.4 Struktur metformin HCl.....	10
2.5 Struktur HPMC.....	12
2.6 Struktur etil selulosa.....	13
3.1 Skema langkah kerja penelitian.....	18
4.1 Kurva serapan ultraviolet Metformin HCl dalam aquades.....	35
4.2 Kurva baku metformin HCl dalam aquades.....	36
4.3 <i>Contour plot</i> dari respon kekerasan.....	39
4.4 3D <i>surface</i> dari respon kekerasan.....	40
4.5 <i>Contour plot</i> dari respon <i>floating lag time</i> .....	42
4.6 3D <i>surface</i> dari <i>floating lag time</i> .....	43
4.7 <i>Contour plot</i> dari respon <i>floating duration time</i> .....	45
4.8 3D <i>surface</i> dari respon <i>floating duration time</i> .....	45
4.9 Kurva serapan ultraviolet metformin HCl dalam larutan dapar pH 1,2.....	46
4.10 Kurva baku metformin HCl dalam larutan dapar HCl pH 1,2.....	47
4.11 Profil pelepasan metformin HCl dari tablet matrik F1, F2, F3 dan F4 dalam media dapar klorida pH 1,2.....	48
4.12 <i>Contour plot</i> dari respon <i>dissolution efficiency</i> .....	50
4.13 3D <i>surface</i> dari respon <i>dissolution efficiency</i> .....	51
4.14 <i>Overlay plot</i> penentuan daerah optimum formula.....	53



## DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
<b>A. Certificate of Analysis</b>	
A.1 <i>Certificate of Analysis</i> Metformin HCl.....	61
A.2 <i>Certificate of Analysis</i> HPMC K4M.....	62
A.3 <i>Certificate of Analysis</i> Etil Selulosa N22.....	63
<b>B. Hasil Evaluasi Granul dan Mutu Sifat Fisik Tablet</b>	
B.1 Tabulasi hasil penentuan kecepatan alir granul.....	64
B.2 Tabulasi hasil penentuan sudut diam granul.....	64
B.3 Hasil pengukuran serapan metformin HCl dalam aquadest dengan dua seri pengenceran.....	64
B.4 Tabulasi hasil serapan dan kadar metformin HCl dalam granul.....	65
B.5 Contoh perhitungan kadar metformin HCl dalam campuran granul.....	66
<b>C. Hasil Evaluasi Tablet Matriks</b>	
C.1 Tabulasi hasil penentuan keseragaman bobot tablet matriks F1, F2, F3 dan F4.....	67
C.2 Tabulasi hasil penentuan kekerasan tablet matriks.....	67
C.3 Tabulasi hasil penentuan kerapuhan tablet matriks.....	68
C.4 Hasil pengujian <i>floating lag time</i> .....	68
C.5 Hasil pengujian <i>floating duration time</i> .....	68
C.6 Hasil pengukuran serapan metformin HCl dalam larutan dapar klorida pH 1,2 dengan dua seri pengenceran.....	69
C.7 Tabulasi hasil serapan metformin HCl .....	69
C.8 Tabulasi hasil persen pelepasan metformin HCl.....	70
C.9 Contoh perhitungan persen pelepasan metformin HCl.....	71

C.10	Tabulasi hasil perhitungan <i>dissolution efficiency</i> .....	75
C.11	Contoh perhitungan <i>dissolution efficiency</i> .....	75
<b>D.</b>	<b>Hasil Analisis Data dengan <i>Stat-Ease Design Expert 8.0.6 Trial Software</i></b>	
D.1	Hasil uji anova kekerasan tablet.....	76
D.2	Hasil uji anova <i>floating lag time</i> .....	78
D.3	Hasil uji anova <i>floating duration time</i> .....	79
D.4	Hasil uji anova % <i>dissolution efficiency</i> .....	80
D.5	Hasil flag optimasi menurut overlay plot .....	82
<b>E.</b>	<b>Hasil Pengukuran Panjang Gelombang Maksimal Metformin HCl...</b>	<b>82</b>
<b>F.</b>	<b>Foto Granul.....</b>	<b>87</b>
<b>G.</b>	<b>Foto Tablet Matriks Metformin HCl.....</b>	<b>88</b>
<b>H.</b>	<b>Foto Pengujian <i>Floating Lag Time</i>.....</b>	<b>89</b>

