

**OPTIMASI FORMULA TABLET LIKUISOLID
KLORFENIRAMIN MALEAT MENGGUNAKAN HPMC K4M
DAN TWEEN 80**



**SHAKA BUDI CHRISTIAN
2443009016**

**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 Likuisolid Klorfeniramin Maleat Menggunakan HPMC K100m Dan Tween 80** 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, 14 Februari 2013



Shaka Budi Christian
2443009016

**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, 14 Februari 2013



**Shaka Budi Christian
2443009016**

**OPTIMASI FORMULA TABLET LIKUISOLID KLORFENIRAMIN
MALEAT MENGGUNAKAN HPMC K100M DAN TWEEN 80**

SKRIPSI

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

OLEH:

**SHAKA BUDI CHRISTIAN
2443009016**

Telah disetujui tanggal 05 Februari 2013 dan dinyatakan **LULUS**

Pembimbing I,



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

Pembimbing II,



Catherina Caroline, M.Si., Apt
NIK. 241.00.0444

ABSTRAK

OPTIMASI FORMULA TABLET LIKUISOLID KLORFENIRAMIN MALEAT MENGGUNAKAN HPMC K100M DAN TWEEN 80

Shaka Budi Christian
(2443009016)

Teknik likuisolid merupakan teknik formulasi dengan obat yang tidak larut dalam air yang dilarutkan dalam pelarut *non volatile* untuk diubah menjadi bentuk serbuk yang mudah mengalir, *dry looking*, dan siap dikompresi dengan metode cetak langsung. Kelebihan teknik likuisolid untuk obat yang larut dalam air adalah dapat menghambat kelarutan dan menurunkan laju disolusi dari obat. Klorfeniramin maleat (12 mg) adalah agen antihistamin dengan kelarutan dalam air yang tinggi dan memiliki permeabilitas yang baik. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui jumlah formula optimum HPMC K4M dan tween 80 yang digunakan untuk pelepasan secara *in vitro* pada sediaan tablet lepas lambat likuisolid klorfeniramin maleat serta mendapatkan rancangan komposisi formula optimum kombinasi polimer HPMC K4M dan tween 80 yang secara teoritis memiliki sifat fisik massa tablet yang memenuhi persyaratan dan menghasilkan tablet dengan pola pelepasan obat menurut kinetika orde nol. Pada penelitian ini dibuat empat formula dengan menggunakan metode *factorial design* 2 faktor dan 2 tingkat. Berdasarkan hasil *Design Expert*, konsentrasi tween 80 dan HPMC K4M menghasilkan perbedaan yang signifikan pada kekerasan tablet dikarenakan HPMC K4M mengalami deformasi elastik dengan pemberian tekanan sehingga menghasilkan granul *fines* lebih banyak yang akan menurunkan kompaktibilitas massa tablet. Formula optimum dapat diperoleh dengan menggunakan tween 80 63,5% dalam *liquid medication* dan HPMC K4M 17,5% yang akan memberikan respon secara teoritis, yaitu kekerasan tablet 10,66 Kp, kerapuhan tablet 0,27%, *Hausner Ratio* 1,24, *Carr's Index* 20,43, dan *k* disolusi 0,011 mg/menit.

Kata kunci: likuisolid, klorfeniramin maleat, tween 80, HPMC K4M, *design expert*.

ABSTRACT

FORMULA OPTIMIZATION OF CHLORPHENIRAMINE MALEATE LIQUISOLID TABLET USING HPMC K100M AND TWEEN 80

Shaka Budi Christian
(2443009016)

Likuisolid technique was the technique which a drug formulation did not dissolve in water but dissolved in a non-volatile solvent to be converted into a form that easier flowing powder, dry looking, and ready to be compressed by direct compress methods. Excess likuisolid techniques for water-soluble drug was able to inhibit the solubility and dissolution rate of the drug lowered. Chlorpheniramine maleate (12 mg) was an antihistamine agent with high solubility in water and has good permeability. The purpose of this study was to determine the optimum amount of formula HPMC K4M and tween 80 were used for the in vitro release tablet dosage sustained release chlorpheniramine maleate likuisolid and get the optimum combination of design composition formula polymer HPMC K4M and tween 80 which theoretically has the physical properties of mass tablet that meets the requirements and produce a pattern of drug release tablets by zero-order kinetics. In this study, a set of four formulas using the factorial design 2 factors and 2 levels. Based on the Design Expert, the concentration of tween 80 and HPMC K4M resulted in significant differences in tablet hardness because HPMC K4M tablets due to elastic deformation by providing pressure and fines resulted granules were more likely to be lower compactibility tablet mass. Optimum formula can be obtained by using tween 80 63.5% in liquid medication and HPMC K4M 17.5% which will provide theoretical response is tablet hardness 10.66 Kp, tablet friability 0.27%, Hausner Ratio 1.24, Carr's Index 20,43, and k dissolution of 0.011 mg / min.

Keywords: likuisolid, chlorpheniramine maleate, tween 80, HPMC K4M, design expert.

KATA PENGANTAR

Puji syukur dan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada Tuhan Yesus Kristus atas anugerah, bimbingan, penyertaan, hikmat, dan berkat serta kekuatan yang diberikan, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini dengan baik.

Penulis menyadari bahwa banyak pihak yang telah membantu dan memberi dukungan sehingga pada akhirnya skripsi ini dapat terselesaikan. Pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Papa, mama, Cindy dan Shandy sebagai keluarga yang selalu memberi dukungan moral dan material serta memberi semangat untuk dapat menyelesaikan skripsi ini dengan sebaik-baiknya.
2. Dr. Lannie Hadisoewignyo, M.Si., Apt., dan Catherina Caroline, M.Si., Apt selaku Dosen Pembimbing yang telah banyak menyediakan waktu dan tenaga dalam memberikan bimbingan, serta senantiasa memberikan saran, dukungan moral serta petunjuk yang sangat berguna sampai terselesaikannya skripsi ini.
3. Drs. Kuncoro Foe, G.Dip.Sc.,Ph.D., dan Dra. Emi Sukarti, M.Si., Apt., selaku Dosen Penguji yang telah memberikan banyak saran dan masukan-masukan yang positif yang sangat berguna untuk skripsi ini.
4. Drs. Kuncoro Foe, G.Dip.Sc.,Ph.D., selaku wali studi yang telah memberikan semangat, saran, dan pengarahan penyusunan skripsi ini.
5. Seluruh dosen Fakultas Farmasi yang telah mendampingi selama proses perkuliahan mulai dari semester awal sampai akhir.
6. Bapak Syamsul, laboran Formulasi dan Teknologi Sediaan Solida yang telah menyediakan banyak waktu selama penelitian berlangsung.
7. Teman-teman dari Fakultas Farmasi Unika Widya Mandala Surabaya, khususnya Ribka, Santi, Deviani, Yulianatha, Olivia, Serly, Martha,

Sylvina, Vonny, Eric, Ricky, Hendra dan semua orang yang telah memberikan semangat dan bantuan dalam penyusunan skripsi ini.

8. Atalya Anisa Limahelu , SE., yang sudah mendukung secara rohani, selalu menguatkan dan menyemangati.
9. Semua pihak terkait yang tidak bisa disebutkan satu per satu.

Mengingat bahwa skripsi ini merupakan pengalaman belajar dalam merencanakan, melaksanakan, serta menyusun suatu karya ilmiah, maka skripsi ini masih jauh dari sempurna sehingga kritik dan saran dari semua pihak sangat diharapkan. Semoga penelitian ini dapat memberikan sumbangan yang bermanfaat bagi kepentingan masyarakat.

DAFTAR ISI

	Halaman
ABSTRAK	I
ABSTRACT.....	II
KATA PENGANTAR.....	iii
DAFTAR ISI	v
DAFTAR LAMPIRAN	vii
DAFTAR TABEL.....	x
DAFTAR GAMBAR	xii
 BAB	
1 PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan Masalah.....	5
1.3. Tujuan Penelitian	5
1.4. Hipotesis Penelitian.....	5
1.5. Manfaat Penelitian	5
2 TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1. Tinjauan tentang Tablet	6
2.2. Tinjauan tentang Tablet Likuisolid	8
2.3. Tinjauan tentang Tablet Lepas Lambat	12
2.4. Metode Pembuatan Tablet	13
2.5. Tinjauan tentang Kualitas Granul.....	14
2.6. Tinjauan tentang Kualitas Tablet	16
2.7. Tinjauan tentang Disolusi.....	18
2.8. Tinjauan tentang <i>Factorial Design</i>	26
2.9. Tinjauan tentang Bahan	28

	Halaman
3	METODOLOGI PENELITIAN..... 32
3.1.	Alat dan Bahan..... 32
3.2.	Metode Penelitian 32
3.3.	Evaluasi Mutu Fisik Serbuk Likuisolid 37
3.4.	Evaluasi Mutu Fisik Tablet..... 38
3.5.	Validasi Metode Untuk Penetapan Kadar dan Uji Disolusi Klorfeniramin Maleat 40
3.6.	Uji Disolusi..... 43
3.7.	Analisis Data..... 44
4.	HASIL DAN PEMBAHASAN 47
4.1.	Hasil Uji Penetapan Kadar Klorfeniramin Maleat dalam Tablet Lepas Lambat..... 47
4.2.	Hasil Uji Mutu Fisik Granul 52
4.3.	Hasil Uji Mutu Tablet..... 53
4.4.	Optimasi Formula Tablet Klorfeniramin Maleat dengan Metode <i>Factorial Design</i> 57
4.5.	Interpretasi Penelitian 58
5	SIMPULAN..... 71
5.1	Simpulan..... 71
5.2.	Alur Penelitian Selanjutnya 71
	DAFTAR PUSTAKA 72
	LAMPIRAN 76

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
A HASIL UJI MUTU FISIK MASSA TABLET.....	77
B HASIL UJI KERAGAMAN BOBOT TABLET LIKUILOSID KLORFENIRAMIN MALEAT.....	78
C HASIL UJI KESERAGAMAN KANDUNGAN TABLET LIKUILOSID KLORFENIRAMIN MALEAT	82
D HASIL UJI KEKERASAN TABLET LIKUISOLID.....	88
E HASIL UJI KERAPUHAN TABLET LIKUILOSID KLORFENIRAMIN MALEAT	90
F HASIL KLORFENIRAMIN MALEAT TERLARUT DALAM TWEEN 80 SELAMA 24 JAM.....	91
G HASIL PENETAPAN KADAR TABLET LIKUILOSID KLORFENIRAMIN MALEAT	92
H HASIL UJI DISOLUSI TABLET LIKUILOSID KLORFENIRAMIN MALEAT	94
I CONTOH PERHITUNGAN.....	98
J HASIL UJI F KURVA BAKU	101
K SERTIFIKAT ANALISIS	103
L TABEL UJI F.....	106
M TABEL UJI R.....	108
N TABEL UJI T	109
O HASIL UJI STATISTIK <i>HAUSNER RATIO</i> TABLET LIKUISOLID KLORFENIRAMIN MALEAT ANTAR FORMULA	110
P HASIL UJI STATISTIK <i>CARR'S INDEX</i> TABLET LIKUISOLID KLORFENIRAMIN MALEAT ANTAR FORMULA 111.....	111

Lampiran		Halaman
Q	HASIL UJI STATISTIK KEKERASAN TABLET LIKUISOLID KLORFENIRAMIN MALEAT ANTAR FORMULA.....	113
R	HASIL UJI STATISTIK KERAPUHAN TABLET LIKUISOLID KLORFENIRAMIN MALEAT ANTAR FORMULA.....	116
S	HASIL UJI STATISTIK KONSTANTA DISOLUSI TABLET LIKUISOLID KLORFENIRAMIN MALEAT ANTAR FORMULA.....	117
T	HASIL UJI ANAVA <i>HAUSNER RATIO</i> KLORFENIRAMIN MALEAT DENGAN DESIGN EXPERT	119
U	HASIL UJI ANAVA <i>CARR'S INDEX</i> KLORFENIRAMIN MALEAT DENGAN DESIGN EXPERT	122
V	HASIL UJI ANAVA KEKERASAN KLORFENIRAMIN MALEAT DENGAN <i>DESIGN EXPERT</i>	125
W	HASIL UJI ANAVA KERAPUHAN KLORFENIRAMIN MALEAT DENGAN <i>DESIGN EXPERT</i>	128
X	HASIL UJI ANAVA KONSTANTA DISOLUSI KLORFENIRAMIN MALEAT <i>DENGAN DESIGN EXPERT</i>	131
Y	HASIL UJI STATISTIK HASIL PERCOBAAN DAN HASIL TEORITIS PADA UJI <i>HAUSNER RATIO</i> TABLET KLORFENIRAMIN MALEAT	134
Z	HASIL UJI STATISTIK HASIL PERCOBAAN DAN HASIL TEORITIS PADA UJI <i>CARR'S INDEX</i> TABLET KLORFENIRAMIN MALEAT	136
AA	HASIL UJI STATISTIK HASIL PERCOBAAN DAN HASIL TEORITIS PADA UJI KEKERASAN TABLET KLORFENIRAMIN MALEAT	137
AB	HASIL UJI STATISTIK HASIL PERCOBAAN DAN HASIL TEORITIS PADA UJI KERAPUHAN TABLET KLORFENIRAMIN MALEAT	139

Lampiran	Halaman
AC HASIL UJI STATISTIK HASIL PERCOBAAN DAN HASIL TEORITIS PADA UJI KONSTANTA DISOLUSI TABLET KLORFENIRAMIN MALEAT	141

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
2.1. Data Penelitian Teofilin dengan Matriks <i>Guar Gum</i>	12
2.2. Data penelitian Diltiazem dengan Matriks <i>Guar Gum</i>	12
2.3. Hubungan antara Sudut Diam dan Sifat Alir	15
2.4. Hubungan Indeks Kompresibilitas dan Kemampuan Alir	16
2.5. Eksponensial difusi berdasarkan bidang sampel	25
2.6. Design percobaan <i>factorial design</i> dengan dua faktor dan dua level	27
3.1. Tabel Konversi Jumlah Tween 80	33
3.2. Desain Optimasi untuk Tween 80 dan <i>Guar Gum</i>	34
3.3. Formula Tablet Likuisolid Klorfeniramin Maleat	36
3.4. Uji Akurasi untuk Penetapan Kadar Klorfeniramin Maleat .	42
4.1. Uji Linieritas Larutan Klorfeniramin Maleat dalam Air yang Diamati pada Panjang Gelombang 261 nm	48
4.2. Hasil Klorfeniramin Maleat Terlarut dalam Tween 80 Selama Waktu 24 Jam	49
4.3. Hasil Akurasi dan Presisi Penetapan Kadar Formula A dalam Akuades	50
4.4. Hasil Akurasi dan Presisi Penetapan Kadar Formula B dalam Akuades	50
4.5. Hasil Akurasi dan Presisi Penetapan Kadar Formula C dalam Akuades	51
4.6. Hasil Akurasi dan Presisi Penetapan Kadar Formula D dalam Akuades	51
4.7. Hasil Uji Mutu Fisik Serbuk Likuisolid	52
4.8. Hasil Uji Keragaman Bobot Tablet	53
4.9. Hasil Uji Keseragaman Kandungan Tablet	53
4.10. Hasil Uji Kekerasan Tablet	54

Lampiran	Halaman
4.11. Hasil Uji Kerapuhan Tablet	54
4.12. Hasil Uji Penetapan Kadar Klorfeniramin Maleat dalam Tablet	55
4.13. Rata-rata Persen Klorfeniramin Maleat Terlepas	55
4.14. Nilai Konstanta Disolusi	56
4.15. Persamaan Regresi Linier Dari Uji Disolusi	57
4.16. Rangkuman Data Hasil Percobaan Dalam <i>Design Expert</i> ...	58
4.17. Persyaratan yang Ditentukan Untuk Mendapatkan Area Optimum	68
4.18. Rangkuman Hasil Prediksi Berdasarkan Program Optimasi <i>Design Expert</i>	69
4.19. Perbandingan antara Hasil Percobaan dan Hasil Teoritis	70

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2.1. Skema langkah-langkah penyiapan sistem likuisolid	10
2.2. Profil perbandingan disolusi	11
2.3. Proses pelepasan bahan obat dari tablet	19
2.4. <i>Diffusion layer model</i>	21
2.5. <i>Interfacial barrier model</i>	22
2.6. <i>Danckwert's Model</i>	22
2.7. Kurva hubungan antara jumlah kumulatif obat terlarut dengan waktu	26
2.8. Struktur kimia klorfeniramin maleat	28
2.9. Struktur kimia tween 80	29
2.10. Rumus Bangun <i>Guar Gum</i>	30
2.11. Struktur kimia Avicel	31
4.1. Panjang gelombang serapan maksimum klorfeniramin maleat dalam air	46
4.2. Larutan klorfeniramin maleat 60 ppm dalam dapar fosfat (A) dan larutan klorfeniramin maleat 60 ppm dalam air (B) yang diamati pada λ 261 nm	47
4.3. Kurva hubungan korelasi antara absorbansi dan konsentrasi klorfeniramin maleat pada panjang gelombang 261 nm	49
4.4. Profil pelepasan tablet lepas lambat likuisolid klorfeniramin maleat	56
4.5. <i>Contour plot Hausner Ratio</i> klorfeniramin maleat	61
4.6. <i>Contour plot Carr's Index</i> klorfeniramin maleat	63
4.7. <i>Contour plot</i> kekerasan tablet klorfeniramin maleat	64
4.8. <i>Contour plot</i> kerapuhan tablet klorfeniramin maleat	66
4.9. <i>Contour plot</i> konstanta laju disolusi klorfeniramin maleat ..	67

Gambar	Halaman
4.10. <i>Superimposed Contour plot</i> tablet lepas lambat klorfeniramin maleat	68