



**UNIVERSITAS INDONESIA**

**KARAKTERISASI TABLET  
LEPAS LAMBAT YANG MENGGUNAKAN  
EKSIPIEN KOPROSES PRAGELATINISASI PATI  
SINGKONG DAN METILSELULOOSA SEBAGAI MatriKS**

**SKRIPSI**

**FITRAHWATI SUDARMO  
0606040702**

**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM  
PROGRAM STUDI SARJANA FARMASI  
DEPOK  
JULI 2010**



**UNIVERSITAS INDONESIA**

**KARAKTERISASI TABLET  
LEPAS LAMBAT YANG MENGGUNAKAN  
EKSIPIEN KOPROSES PRAGELATINISASI PATI  
SINGKONG DAN METILSELULOSA SEBAGAI MATRIKS**

**SKRIPSI**

**Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar  
Sarjana Farmasi**

**FITRAHWATI SUDARMO  
0606040702**

**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM  
PROGRAM STUDI SARJANA FARMASI  
DEPOK  
JULI 2010**

**HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS**

**Skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri,  
dan semua sumber baik yang dikutip maupun dirujuk  
telah saya nyatakan dengan benar.**

**Nama : Fitrahwati Sudarmo**

**NPM : 0606040702**

**Tanda Tangan : **

**Tanggal : Juli 2010**

## HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh :

Nama : Fitrahwati Sudarmo  
NPM : 0606040702  
Program Studi : S1 Ekstensi Farmasi  
Judul Skripsi : Karakterisasi Tablet Lepas Lambat yang Menggunakan Eksipien Koproces Pragelatinisasi Pati Singkong dan Metilselulosa Sebagai Matriks

Telah berhasil dipertahankan di hadapan Dewan penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi pada program Studi Sarjana Farmasi Ekstensi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Indonesia

### DEWAN PENGUJI

Pembimbing I : Dr. Iskandarsyah, M.S., Apt (.....)

Pembimbing II : Dr. Silvia Surini, MPharm. Sc. (.....)

Penguji : Dr. Dra. Nelly D. Leswara, M.Sc., Apt. (.....)

Penguji : Drs. Umar Mansur, M.Sc.. (.....)

Penguji : Dra. Juheini, MSi (.....)

Ditetapkan di : Depok

Tanggal : 19-7-2010

## KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa atas kuasa dan pertolongan-Nya. Penulisan skripsi ini dilakukan dalam rangka memenuhi salah satu syarat untuk mencapai gelar Sarjana Farmasi pada Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Indonesia. Penulis mengucapkan rasa terima kasih dan rasa hormat kepada:

1. Bapak Dr. Iskandarsyah, MS selaku pembimbing I dan Ibu Dr. Silvia Surini, M.Pharm.Sc selaku pembimbing II dan Kepala Laboratorium Formulasi Tablet Departemen Farmasi FMIPA UI yang telah membimbing dan mengarahkan penulis serta memberikan fasilitas selama penelitian sampai penyusunan skripsi
2. Ibu Dr. Yahdiana Harahap, MS selaku Ketua Departemen Farmasi FMIPA UI.
3. Bapak Dr. Abdul Mun'im, MS. selaku Ketua Program Sarjana Ekstensi Departemen Farmasi FMIPA UI.
4. Ibu Prof. Dr. Atiek Soemiati, MS selaku pembimbing akademis.
5. Seluruh dosen/staf pengajar Departemen Farmasi FMIPA UI, terutama atas ilmu pengetahuan, didikan, bantuan dan saran selama ini.
6. Seluruh pegawai dan laboran Departemen Farmasi UI terutama pak Imih, mbak Deva, pak Eri, pak Rustam, mbak Tini, mbak Arni, mbak Lilis, pak Ma'ruf dan pak Suroto atas bantuannya selama penulis melakukan penelitian.
7. IPB, dan Fakultas Teknik Jurusan Metalurgi yang telah memberikan bantuan selama penelitian.

8. Keluargaku tercinta, Bunda, Ayah, kakakku Harfi dan adikku Jami, yang tak henti-hentinya memberikan bantuan, moril dan materiil, perhatian, semangat serta doa.
9. Seluruh teman KBI Farmasetika dan Kimia serta teman-teman farmasi program ekstensi 2006, terutama Ela, Luhur, dan teman seperjuangan PPS Koprotes yang telah berjuang dalam suka maupun duka dan semua pihak yang tidak dapat disebutkan namanya yang juga banyak memberikan bantuan selama penelitian dan penyusunan skripsi ini.

Akhir kata, penulis berharap Tuhan berkenan membalas segala kebaikan semua pihak yang telah membantu. Tak ada gading yang tak retak, penulis pun menyadari penelitian dan penyusunan skripsi ini masih jauh dari sempurna. Semoga skripsi ini membawa manfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan.

Penulis

2010

**HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI  
TUGAS AKHIR UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS**

---

Sebagai sivitas akademik Universitas Indonesia, saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Fitrahwati Sudarmo  
NPM : 0606040702  
Program Studi : Farmasi  
Departemen : Farmasi  
Fakultas : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam  
Jenis karya : Skripsi

demikian pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Indonesia **Hak Bebas Royalti Noneksklusif (*Non-exclusive Royalty-Free Right*)** atas karya ilmiah saya yang berjudul :

**Karakterisasi Tablet Lepas Lambat yang Menggunakan Eksipien Koproces Pragelatinisasi Pati Singkong dan Metilselulosa Sebagai Matriks**

beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini Universitas Indonesia berhak menyimpan, mengalihmedia/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat, dan memublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Depok

Pada tanggal : Juli 2010

Yang menyatakan

(Fitrahwati Sudarmo)

## ABSTRAK

Nama : Fitrahwati Sudarmo  
Program Studi : Farmasi  
Judul : Karakterisasi Tablet Lepas Lambat yang Menggunakan Eksiapien  
Koproses Prigelatinisasi Pati Singkong dan Metilselulosa Sebagai  
Matriks

Tujuan koproses adalah meningkatkan fungsionalitas bahan secara sinergis dan menutupi sifat yang tidak diinginkan dari masing-masing eksiapien. Pada penelitian ini tujuan dilakukannya koproses adalah untuk meningkatkan fungsi pati sebagai bahan matriks tablet dalam industri farmasi dikombinasi dengan metilselulosa untuk menghasilkan sediaan lepas lambat. Koproses PPS-MC dibuat dengan cara mengkombinasikan PPS dan MC dengan rasio 2:1, 3:1, dan 4:1 kemudian dikarakterisasi. Koproses PPS-MC yang dipilih sebagai matriks tablet adalah perbandingan 2:1, 3:1 dan 4:1. PPS-MC koproses 2:1, 3:1 dan 4:1 dapat digunakan sebagai bahan matriks tablet yang memperlambat pelepasan obat selama 40 jam.

Kata kunci : Koproses, Prigelatinisasi Pati Singkong (PPS), Metilselulosa (MC), Tablet lepas lambat, Disolusi  
xv + 81 hlm; gbr; tab; lamp.  
Daftar referensi : 38 (1979-2009)



## ABSTRACT

Name : Fitrahwati Sudarmo

Study Program : Pharmacy

Title : Characterization of Sustained Release Tablets Using  
Coproprocessed Excipient Pregelatinized Cassava Starch and  
Methyl Cellulose as a Matrix

The aim of coprocess are providing a synergy of functionality improvements as well as masking the undesirable properties of the individual excipients. The aim of this study is using coprocessed to improve starch function as a tablet matrix combine with methylcellulose (MC) to make sustained release products. Coprocessed pregelatinized starch-MC is the result of combining pregelatinized starch and MC in ratio 2:1, 3:1, and 4:1, after that the coprocessed is characterized. The well-chosen coprocessed as a tablet matrix is ratio 2:1, 3:1 and 4:1. Coprocessed pregelatinized starch-MC 2:1, 3:1, 4:1 can be used as tablet matrix to sustain the release of drugs for 40 hours.

Keyword: Coprocess, Pregelatinized Cassava Starch, Methylcellulose, Tablet for Sustained Release, Dissolution

xv + 81 pages: figs; tabs; appendix

bibliography: 38 (1979-2009)

## DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN SAMBUNG.....	i
HALAMAN JUDUL.....	ii
HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS.....	iii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iv
KATA PENGANTAR.....	v
LEMBAR PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH.....	vii
ABSTRAK.....	viii
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR GAMBAR.....	xi
DAFTAR TABEL.....	xiii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xv
<b>BAB 1 PENDAHULUAN.....</b>	<b>1</b>
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Tujuan Penelitian.....	2
<b>BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA.....</b>	<b>3</b>
2.1 Pati.....	3
2.2 Metilselulosa.....	4
2.3 Metode Koproses.....	5
2.4 Tablet Lepas Lambat.....	8
2.5 Model Obat.....	9
2.6 Bahan Tambahan Tablet.....	9
2.7 Uji Disolusi.....	10
<b>BAB 3 METODOLOGI PENELITIAN.....</b>	<b>12</b>
3.1 Alat.....	12
3.2 Bahan.....	12
3.3 Cara Kerja.....	12
<b>BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN.....</b>	<b>24</b>
4.1 Prigelatinisasi Pati Singkong (PPS).....	24
4.2 Koproses PPS-MC.....	24
4.3 Karakterisasi PPS, MC dan Koproses PPS-MC.....	24
4.4 Tablet Koproses PPS-MC.....	28
4.5 Evaluasi Granul dan Sediaan Tablet.....	28
4.6 Kurva Kalibrasi Teofilin dalam HCl pH 1,2 dan Dapar Fosfat pH 7,2.....	32
4.7 Uji Disolusi.....	32
<b>BAB 5 KESIMPULAN DAN SARAN.....</b>	<b>35</b>
5.1 Kesimpulan.....	35
5.2 Saran.....	35
<b>DAFTAR REFERENSI.....</b>	<b>36</b>

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Struktur kimia metilselulosa.....	4
Gambar 2.2 Struktur kimia teofilin.....	9
Gambar 4.1 Serbuk: A.Metilselulosa, B.Pati singkong, C.Koproses PPS-MC (2:1), D. Koproses PPS-MC (3:1), E. Koproses PPS-MC (4:1).....	40
Gambar 4.2 Tablet I. Metilselulosa, II.PPS, III. Koproses PPS-MC (2:1), IV. Koproses PPS-MC (3:1), V. Koproses PPS-MC (4:1).....	40
Gambar 4.3 Mikrofotograf perbesaran 50X dari bahan: (a). PPS, (b). Metilselulosa, (c). PPS:MC 2:1, (d) PPS:MC 3:1 dan (e) PPS:MC 4:1.....	41
Gambar 4.4 Mikrofotograf perbesaran 500X dari bahan: (a). PPS, (b). Metilselulosa, (c). PPS:MC 2:1, (d) PPS:MC 3:1 dan (e) PPS:MC 4:1.....	42
Gambar 4.5 Mikrofotograf perbesaran 1000X dari bahan: (a). PPS, (b). Metilselulosa, (c). PPS:MC 2:1, (d) PPS:MC 3:1 dan (e) PPS:MC 4:1.....	43
Gambar 4.6 Hasil FTIR: a.PPS, b.MC, c. PPS-MC (2:1), d. PPS-MC (3:1) dan PPS-MC (4:1).....	44
Gambar 4.7 Hasil Pengamatan <i>Differential Scanning Calorimetry</i> (DSC)...	45
Gambar 4.8 Distribusi ukuran partikel pada kecepatan 30 rpm selama 10 menit.....	46
Gambar 4.9 Distribusi ukuran partikel pada kecepatan 30 rpm selama 20 menit.....	46
Gambar 4.10 Kurva sifat alir pada konsentrasi 5%.....	47
Gambar 4.11 Perbandingan viskositas serbuk pada konsentrasi 5%.....	48
Gambar 4.12 Perbandingan sudut reposita.....	48
Gambar 4.13 Perbandingan indeks kompresibilitas serbuk.....	49
Gambar 4.14 Perbandingan kekuatan gel.....	49
Gambar 4.15 Evaluasi laju alir granul formula 1-5.....	50
Gambar 4.16 Evaluasi indeks kompresibilitas granul formula 1-5.....	50

Gambar 4.17 Evaluasi kadar air granul tablet formula 1-5.....	51
Gambar 4.18 Hasil penetapan kadar tablet teofilin formula 1-5.....	51
Gambar 4.19 Daya mengembang tablet dalam medium HCl pH 1,2 Tablet (a). PPS, (b) Metilselulosa, (c).Koproses (2:1), (d) Koproses (3:1),(e).Koproses (4:1).....	52
Gambar 4.20 Daya mengembang tablet dalam medium dapar fosfat pH 7,2 Tablet (a). PPS, (b) Metilselulosa, (c).Koproses (2:1), (d) Koproses (3:1),(e).Koproses (4:1) .....	53
Gambar 4.21 Grafik daya mengembang tablet formula 1-5 pada medium HCl pH 1,2 pada suhu 37°C selama 2 jam.....	54
Gambar 4.22 Grafik daya mengembang tablet formula 1-5 dalam medium dapar fosfat pH 7,2 pada suhu 37 °C selama 8 jam .....	54
Gambar 4.23 Spektrum serapan teofilin 10 ppm dalam medium HCl pH 1,2	55
Gambar 4.24 Spektrum serapan teofilin 10,02 ppm dalam medium dapar fosfat pH 7,2.....	55
Gambar 4.25 Kurva kalibrasi teofilin dalam medium HCl pH 1,2 pada panjang gelombang 270 nm.....	56
Gambar 4.26 Kurva kalibrasi teofilin dalam medium dapar fosfat pH 7,2 pada panjang gelombang 270 nm .....	56
Gambar 4.27 Profil pelepasan tablet teofilin formula 1-5.....	57
Gambar 4.28 Kinetika pelepasan teofilin model Higuchi formula III (koproses PPS-MC 2:1).....	57

## DAFTAR TABEL

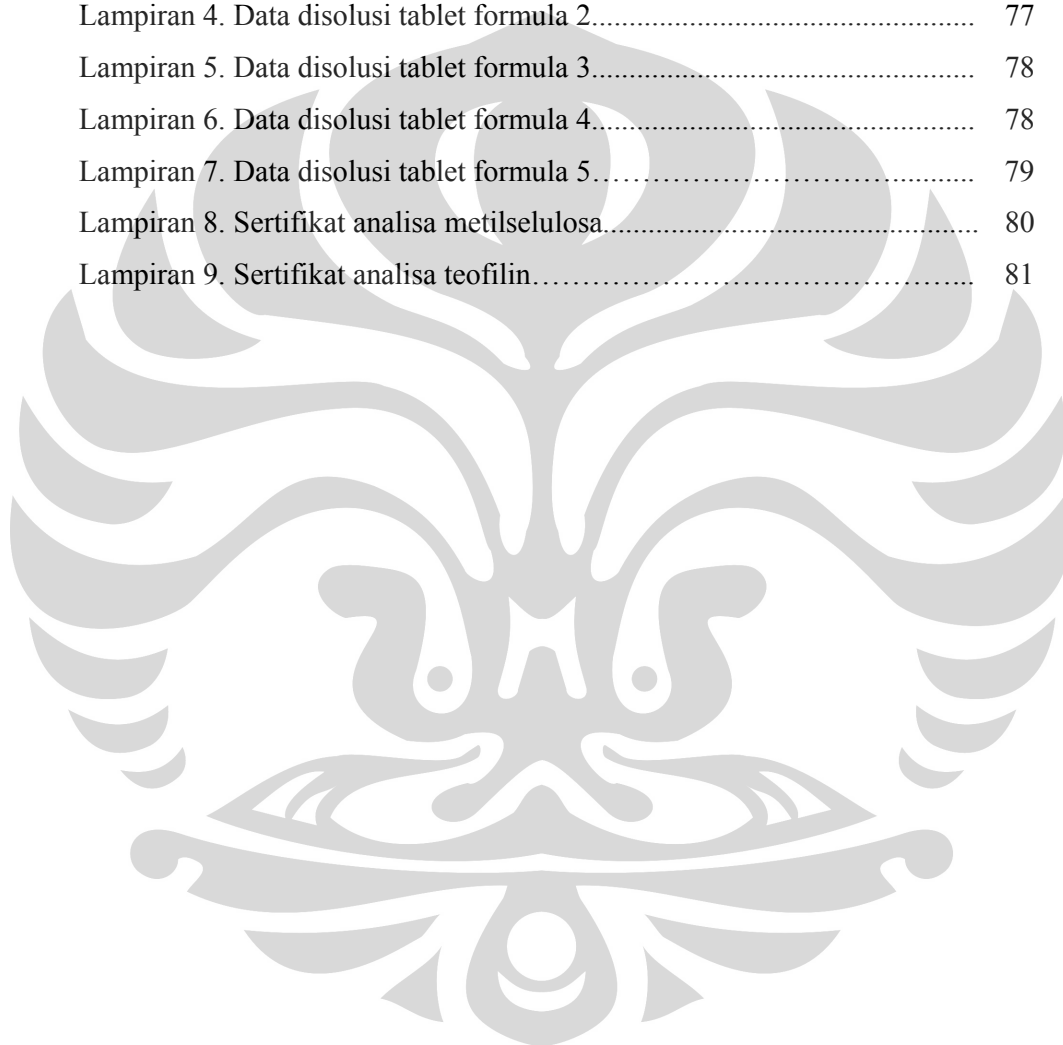
Tabel	Halaman
3.1 Perbandingan serbuk PPS dan MC.....	13
3.2 Hubungan sifat alir terhadap sudut reposa.....	15
3.3 Formula tablet (dalam mg).....	17
3.4 Skala kemampuan mengalir.....	18
3.5 Batas penyimpangan bobot tablet menurut Farmakope Indonesia III..	19
4.1 Laju alir dan sudut reposa.....	58
4.2 Data kekuatan gel pada konsentrasi 10%.....	58
4.3 Data indeks kompresibilitas serbuk.....	59
4.4 Data pengukuran viskositas PPS 5%.....	60
4.5 Data pengukuran viskositas MC 5%.....	61
4.6 Data pengukuran viskositas PPS:MC 2:1 5%.....	62
4.7 Data pengukuran viskositas PPS:MC 3:1 5%.....	63
4.8 Data pengukuran viskositas PPS:MC 4:1 5%.....	64
4.9 Perbandingan viskositas rata-rata.....	65
4.10 Data distribusi ukuran partikel kecepatan 30 rpm 10 menit.....	65
4.11 Data distribusi ukuran partikel kecepatan 30 rpm 20 menit.....	65
4.12 Evaluasi granul dan tablet.....	66
4.13 Data serapan teofilin dalam berbagai konsentrasi pada medium asam klorida pH 1,2 pada panjang gelombang 270 nm.....	67
4.14 Data serapan teofilin dalam berbagai konsentrasi pada medium dapar fosfat pH 7,2 pada panjang gelombang 270 nm.....	67
4.15 Evaluasi kekerasan tablet.....	68
4.16 Evaluasi keseragaman ukuran.....	69
4.17 Evaluasi keregangan tablet.....	70
4.18 Evaluasi keseragaman bobot tablet.....	71
4.19 Evaluasi daya mengembang dalam medium HCl pH 1,2.....	72
4.20 Evaluasi daya mengembang dalam medium dapar fosfat pH 7,2.....	72
4.21 Hasil uji disolusi dalam medium HCl pH 1,2 dan dapar fosfat pH 7,2.....	73

4.22 Kinetika pelepasan teofilin.....	74
4.23 Data penetapan kadar teofilin.....	75



## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Mikroskopik pati singkong perbesaran 40x, optical zoom 4x.....	76
Lampiran 2. Pola Brabender Pati Singkong.....	76
Lampiran 3. Data disolusi tablet formula 1.....	77
Lampiran 4. Data disolusi tablet formula 2.....	77
Lampiran 5. Data disolusi tablet formula 3.....	78
Lampiran 6. Data disolusi tablet formula 4.....	78
Lampiran 7. Data disolusi tablet formula 5.....	79
Lampiran 8. Sertifikat analisa metilselulosa.....	80
Lampiran 9. Sertifikat analisa teofilin.....	81



# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Pati merupakan homopolimer glukosa dengan ikatan  $\alpha$  glikosidik (Winarno, 1997). Pati banyak digunakan dalam industri farmasi sebagai pengisi, pengikat, penghancur dan pengental (Wade, 1994). Pati alami memiliki keterbatasan, yaitu sifat alir dan kompresibilitas yang buruk serta tidak dapat mengembang dalam air dingin (Anwar E., 2006). Oleh sebab itu, perlu dilakukan upaya untuk merubah sifat pati tersebut antara lain dengan memodifikasinya secara fisik membentuk pregel pati. Prigelatinasi pati singkong (PPS) merupakan metode modifikasi secara fisika dari pati singkong yang menyebabkan rusaknya keseluruhan atau sebagian dari granul-granulnya (Suprihati, 1997). Hasil penelitian terdahulu menunjukkan bahwa PPS diperkirakan dapat digunakan sebagai matriks hidrofilik dalam sistem lepas terkendali karena sifat pati yang dapat menyerap air dan membentuk gel. Namun, dari hasil penelitian tersebut juga menunjukkan bahwa penggunaan PPS sebagai matriks hidrofilik ternyata belum menghasilkan laju disolusi obat yang konstan. Oleh sebab itu, penggunaan PPS sebagai matriks hidrofilik dalam sediaan lepas terkendali perlu dikombinasi dengan polimer lain, seperti senyawa selulosa (Jenny, 1999).

Eksipien koproses merupakan kombinasi dua atau lebih eksipien yang memiliki keuntungan penampilan yang tidak dapat dicapai oleh pencampuran secara fisik biasa dengan eksipien yang sama. Koproses diproduksi dengan metode manufaktur khusus (Lawrence H., 2009). Eksipien yang mengalami koproses dibuat dengan cara menggabungkan satu eksipien ke dalam struktur partikel dari eksipien lain menggunakan proses seperti *co-drying* (K.Satish, 2004). Eksipien koproses menarik, karena tidak mengubah struktur kimia dari eksipien penyusunnya (Rakesh, 2009).

Pada penelitian terdahulu telah dilakukan karakterisasi eksipien koproses PPS tidak sempurna dengan karboksimetil selulosa, menunjukkan bahwa profil



disolusi terbaik pada perbandingan PPS dan CMC 4:1 pada sediaan lepas terkendali (M. Fitri, 2009).

Pada penelitian ini akan dilakukan metode koproses antara PPS dan metilselulosa (MC) yang diharapkan dapat menghasilkan suatu eksipien baru, yaitu koproses PPS-MC yang dapat meningkatkan sifat fungsional dan menutupi sifat-sifat yang tidak diinginkan. Sifat pembentuk gel dari MC ini diharapkan dapat meningkatkan kemampuan pembentuk gel dari pati sebagai matriks dalam sediaan lepas lambat, sehingga mampu menahan pelepasan obat dari sediaan. Eksipien koproses PPS-MC ini akan digunakan sebagai matriks dalam sediaan tablet lepas lambat serta mengevaluasi tablet yang dihasilkan. Model obat yang digunakan yaitu teofilin.

## **1.2 Tujuan Penelitian**

- 1.2.1 Membuat dan mengkarakterisasi eksipien koproses prigelatinisasi pati singkong dan metilselulosa (PPS-MC).
- 1.2.2 Memformulasi dan mengevaluasi sediaan tablet lepas lambat yang menggunakan eksipien koproses PPS-MC sebagai matrik.

## BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA

### 2.1 Pati

Pati merupakan homopolimer glukosa dengan ikatan  $\alpha$  glikosidik. Pati terdiri dari dua fraksi, yaitu amilosa dan amilopektin. Amilosa mempunyai struktur lurus dengan ikatan  $\alpha$ -(1 $\rightarrow$ 4)-D-glukosa, sedangkan amilopektin mempunyai cabang dengan ikatan  $\alpha$ -(1 $\rightarrow$ 6)-D-glukosa (14 erna). Pati banyak digunakan dalam industri farmasi sebagai pengisi, pengikat, penghancur dan pengental (Wade, 1994). Modifikasi pati telah banyak dilakukan karena adanya keterbatasan dari pati alami, yaitu sifat alir dan kompresibilitas yang buruk serta tidak dapat mengembang dalam air dingin (Anwar E., 2006).

Pregelatinisasi pati singkong adalah pati yang diproses secara kimia dan mekanik dengan tujuan menghancurkan sebagian atau seluruh bagian dari granul pati singkong. Proses ini dimaksudkan untuk membuat pati lebih mudah mengalir dan dapat dikempa langsung. (Wade, 1994)

Berdasarkan metode pembuatan dan rusaknya granula pati, pati terpragelatinasi dapat dibagi menjadi 2 golongan yaitu (M. fitri, 2009; Wade, 1994):

a. Pragelatinisasi sempurna

Pragelatinisasi sempurna diperoleh dengan memasak pati pada suhu 68-92 °C dan mengandung air tidak kurang dari 42% b/b. Pada pragelatinisasi sempurna sifat *birefringence* benar-benar hilang. Hal itu dapat diamati dengan menggunakan mikroskop terpolarisasi, tidak ada satu pun granul yang masih berbentuk kristal

b. Pragelatinisasi sebagian.

Pragelatinisasi sebagian diperoleh dengan melewati dispersi pati dalam air melalui *drum drier* sehingga massa mengering. Pada pragelatinisasi sebagian, masih ada granula yang memiliki *sifat birefringence*, sehingga dengan mikroskop terpolarisasi, terlihat kristal yang berwarna

Metode pengeringan pada pembuatan pati terpragelatinasi ada beberapa macam, yaitu (Wilt M., 1990):

a. *Spray dried*

Granula pati yang dihasilkan berbentuk cekung sferis. Cara pembuatannya mula-mula pati ditambahkan air, kemudian disemprotkan pasta panas pada ruang kering.

b. *Roll dried*

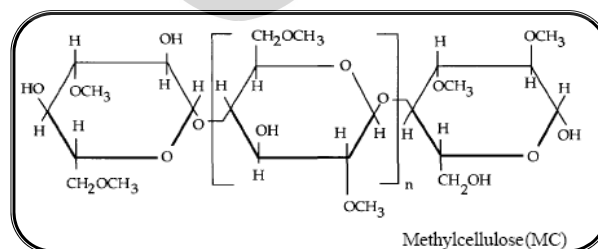
Granula kelihatan transparan, bentuk platelet tidak teratur, dan mirip dengan pecahan kaca. Secara umum, produk ini dimasak dengan cepat dan dikeringkan diatas roll panas. Selain itu digunakan lapisan kertas tipis dibagian dasarnya.

c. *Drum dried*

Hasilnya lebih lengket dan lebih tidak beraturan daripada *roll dried*. Pengeringan jenis ini menggunakan *double drum drier* yang memiliki dua buah drum yang berputar yang saling berimpitan dengan suhu tinggi. Suspensi pati dituangkan pada celah diantara drum dan kedua drum tersebut akan mengeringkan air sekaligus, menekan massa pati, sehingga menghasilkan serpihan-serpihan. Massa yang sudah kering kemudian digiling dan diayak untuk menghasilkan ukuran partikel yang diinginkan.

Pragelatinisasi pati singkong telah banyak diteliti kegunaannya dalam bidang farmasi diantaranya sebagai pengikat dalam granulasi basah, disintegrant, pengisi, bahan penolong dalam tablet cetak langsung dan lain-lain. (Lizzaba, 1999; Siswanto,2009)

## 2.2 Metilselulosa



Gambar 2.1 Struktur kimia metilselulosa (Whistler, 1984)

Metilselulosa adalah suatu metil eter dari selulosa. Jika dikeringkan pada suhu 105 °C selama 2 jam, mengandung tidak 27,5% dan tidak lebih dari 31,5% gugus metoksi (OCH<sub>3</sub>). Serbuk berserat atau granul, berwarna putih. Suspensi dalam air bereaksi netral terhadap lakmus P; mengembang dalam air dan membentuk suspensi yang jernih hingga opalesen, kental, kloidal. Tidak larut dalam etanol, dalam eter, dan dalam kloroform; larut dalam asam asetat glasial dan dalam campuran volume sama etanol dan kloroform (FI IV, 1995).

Viskositas larutan dapat meningkat dengan peningkatan konsentrasi metilselulosa. Peningkatan temperatur akan menurunkan viskositas larutan sampai terbentuk gel pada 50-60<sup>0</sup>C.

Pada formulasi tablet, metilselulosa banyak digunakan pada formulasi farmasetik oral dan topikal. Viskositas metilselulosa yang rendah sampai sedang digunakan sebagai pengikat, yang ditambahkan dalam bentuk kering atau dalam larutan. Pada metilselulosa dengan viskositas tinggi juga bisa dicampurkan dalam formulasi tablet sebagai penghancur. Metilselulosa juga bisa ditambahkan ke dalam formulasi tablet untuk menghasilkan sediaan lepas lambat (Wade, 1994).

### 2.3 Metode Koproses

Eksipien koproses merupakan kombinasi dua atau lebih eksipien yang memiliki keunggulan pelaksanaan yang tidak dapat dicapai oleh pencampuran secara fisik biasa dengan eksipien yang sama. Koproses diproduksi dengan metode manufaktur khusus. Keuntungan penampilan berhubungan dengan fabrikasi atau penampilan akhir produk obat (Lawrence, 2009; Rakesh, 2009).

Eksipien koproses dibuat dengan cara menggabungkan satu eksipien ke dalam struktur partikel dari eksipien lain menggunakan proses seperti *co-drying*. Metode pengeringan yang dapat digunakan diantaranya, *vacuum drying*, *spray drying*, *freeze drying*, dan *drum drying* (K. Satish, 2004).

Keuntungan eksipien koproses diantaranya, produk yang dihasilkan dimodifikasi secara fisik dengan cara khusus tanpa mengalami perubahan struktur kimia bahan, adanya pilihan untuk menggunakan eksipien tunggal dengan berbagai sifat fungsional, sehingga mengurangi jumlah penggunaan eksipien.

Eksipien koproses memerlukan biaya yang lebih, akan tetapi keseluruhan biaya produksi menurun karena terjadinya peningkatan fungsional dan membutuhkan lebih sedikit persyaratan tes dibandingkan dengan eksipien tunggal (K. Satish, 2004).

Proses yang dilakukan dalam mengembangkan eksipien koproses mencakup beberapa langkah berikut (K. Satish, 2004) :

- b. Mengenali golongan eksipien yang akan dilakukan koproses dengan mempelajari secara cermat karakteristik bahan dan sifat fungsional yang diinginkan.
- c. Memilih perbandingan dari eksipien yang digunakan.
- d. Memperkirakan ukuran partikel yang dibutuhkan untuk dilakukannya koproses.
- e. Memilih proses pengeringan yang cocok, seperti *spray drying*, *vacuum drying* dan *drum drying*.
- f. Optimasi proses.

Beberapa contoh eksipien koproses yang ada dipasaran antara lain (Fussnegger 2009; Lan Yidan, 2008; C. Mukesh, 2007):

- a. Ludipress, terdiri dari bahan pengisi, bahan pengikat, dan bahan penghancur (*disintegrant*) yang mengandung 93,4%  $\alpha$ -laktosa monohidrat; 3,2% Polivinilpirolidon (Kollidon 30); 3,4% *crospovidone* (Kolidon CL). Ludipress merupakan serbuk dengan sifat alir baik, yang dihasilkan dengan cara menyalut serbuk laktosa dengan polivinilpirolidon dan *crospovidone*. Kelebihan Ludipress diantaranya: higroskopisitas yang rendah, kemampuan mengalir yang baik, kekerasan tablet tidak bergantung oleh kecepatan mesin. Selain kelebihan tersebut Ludipress juga memiliki kelemahan yaitu, walaupun Ludipress mengandung bahan penghancur namun, tablet yang mengandung Ludipress memiliki waktu hancur lebih lama dibandingkan dengan tablet yang mengandung  $\alpha$ -laktosa monohidrat,  $\beta$ -laktosa anhidrat atau laktosa *spray-dried*. Lamanya waktu hancur tablet ini disebabkan oleh polivinilpirolidon yang terkandung dalam Ludipress.

- b. Cellactose, merupakan eksipien koproses yang terdiri dari 75%  $\alpha$ -laktosa monohidra dan 25% selulosa. Kelebihan Cellactose diantaranya memiliki sifat alir yang sangat baik, kompresibilitas sangat baik, peningkatan daya hancur, waktu disintegrasi lebih rendah daripada laktosa dan selulosa, kelembapan lebih rendah daripada MCC tunggal,
- c. Pharmatose DCL 40, mengandung 95% laktosa anhidrat dan 5% laktisol. Bentuk partikel yang sferis serta distribusi ukuran partikel yang merata menyebabkan Pharmatose DCL 40 memiliki sifat alir yang sangat baik. Kelebihan lainnya adalah sifat higroskopisitasnya yang rendah dan memiliki daya pengikat yang lebih kuat dibandingkan dengan Ludipress dan Cellactose.
- d. Ludiflash, eksipien koproses yang terdiri dari manitol 90%, kollidon 5% CL-SF (*crospovidone*), 5% Kollicoat SR 30D (*Polyvinyl acetate*). Formula Ludiflash membuat air lebih cepat berpenetrasi kedalam tablet sehingga menjadi pilihan tepat untuk eksipien tablet cepat hancur. Keunggulan Ludiflash diantaranya memberikan rasa *creamy* dan lembut di mulut, memiliki kekerasan yang baik, keregasan yang rendah dan higroskopisitas yang rendah. Dalam memprosesnya lebih fleksibel dapat dilakukan dengan kompresi langsung, atau granulasi basah.
- e. Starlac, adalah eksipien koproses yang terdiri dari 85%  $\alpha$ -laktosa monohidrat dan 15% pati jagung yang dibuat dengan *spray drying*. Laju alir baik, waktu disintegrasi optimal, kekerasan tablet sangat baik merupakan kelebihan yang dimiliki starlac.
- f. Koproses superdisintegran yang terdiri dari *crospovidone* dan *sodium starch glycolat*, eksipien koproses tersebut memperlihatkan laju alir dan karakteristik kompresi yang baik. Penelitian yang dilakukan oleh Mukesh C. Gohel menyimpulkan bahwa tablet cefixime trihidrat dan ibuprofen yang mengandung koproses superdisintegran memperlihatkan waktu disintegrasi cepat dan meningkatkan disolusi obat.
- g. Kollidon SR, mengandung 80% polivinil asetat dan 20% polivinil pirolidon, Kollidon SR digunakan sebagai eksipien cetak langsung untuk tujuan sediaan lepas lambat, memiliki laju alir yang baik. Sudut reposa  $< 30,0^\circ$  yaitu sekitar  $21,0^\circ$ .

- h. Prosolv, mengandung MCC 98% dan koloidal silikon dioksida 2%. Kelebihan: kompaktibilitas sangat baik, efisiensi penggunaan lubrikan meningkat, kekuatan tablet baik, tablet yang dihasilkan lebih kuat daripada tablet yang dibuat dari selulosa biasa dengan cara granulasi basah.

## 2.4 Tablet Lepas Lambat

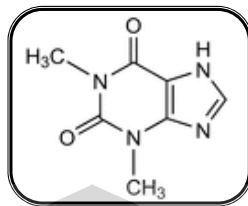
Sediaan lepas terkendali merupakan sediaan yang dirancang untuk memberikan aktivitas terapeutik yang diperlama dengan cara pelepasan obat secara terus-menerus selama periode tertentu dalam sekali pemberian. Tujuan utama dari pengembangan sediaan lepas lambat adalah untuk mempertahankan konsentrasi zat aktif dalam darah pada konsentrasi efektif. Pelepasan obat yang diperlukan harus mengikuti kinetika pelepasan orde nol, yaitu kecepatan pelepasan obat tidak dipengaruhi oleh konsentrasi obat. Pelepasan orde nol membentuk pelepasan obat dari bentuknya yang tergantung pada jumlah obat pada sistem pengantaran (laju pelepasan konstan). Sistem lepas lambat umumnya tidak mengikuti pelepasan tipe ini dan biasanya mencoba untuk meniru pelepasan orde nol dengan menghasilkan obat dengan model orde satu yang lambat (sebagai contoh: tergantung waktu). Sistem yang dibuat sebagai pelepasan diperpanjang juga bisa dipertimbangkan sebagai usaha dalam mencapai pengantaran lepas lambat (Fussnegger, 2009).

Tujuan dari desain sediaan lepas lambat adalah mengurangi frekuensi dosis atau untuk meningkatkan efektifitas dari lokalisasi aktifitas obat, mengurangi dosis lazim atau menyajikan keseragaman dosis. Suatu sistem penghantaran obat yang ideal harus memiliki dua hal yang harus dipenuhi :

- a. dalam dosis tunggal untuk durasi pengobatan meskipun digunakan untuk beberapa hari atau beberapa minggu, seperti pada kasus infeksi atau penyakit kronis, seperti hipertensi atau diabetes.
- b. menghantarkan zat aktif yang terdapat didalamnya secara langsung ke tempat kerja yang dapat meminimalkan atau mengeliminasi efek samping.

## 2.5 Model Obat

Teofilin



Gambar 2.2. Struktur kimia teofilin

BM :180,17

$C_7H_8N_4O_2$

Teofilin mengandung satu molekul air hidrat atau anhidrat. Mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 102,0%  $C_7H_8N_4O_2$ , dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian, serbuk hablur, putih; tidak berbau; rasa pahit; stabil diudara.

Teofilin sukar larut dalam air (1:120 dalam air), tetapi lebih mudah larut dalam air panas, mudah larut dalam alkali hidroksida dan dalam amonium hidroksida, agak sukar larut dalam etanol, dalam kloroform dan eter (Remington, 2006; Moffat, 1986).

Teofilin digunakan sebagai bronkodilator pada terapi simptomatik pada asma bronkial dan bronkospasme. Teofilin diabsorpsi baik oleh tubuh. Teofilin juga menstimulasi SSP dan pernafasan, serta bekerja diuretis lemah dan singkat. Indeks terpaetiknya sempit efek optimal pada kadar dalam darah 10-15 mcg/ml, sedangkan pada 20 mcg/ml sudah terjadi efek toksik (Remington, 2006).

## 2.6 Bahan Tambahan Tablet

2.6.1 Magnesium stearat : pelincir/lubrikan (Wade, 2004).

Alasan pemilihan bahan : magnesium stearat merupakan lubrikan yang bersifat stabil. magnesium stearat bersifat nontoksik. Konsentrasi: 0,25-5,0%



### 2.6.2 Talk : glidan (Wade, 2004).

Alasan pemilihan bahan : talk merupakan pelicin/glidan yang umum digunakan dalam sediaan tablet. Selain berfungsi sebagai pelicin, talk juga dapat berfungsi sebagai pelincir.

### 2.6.3 PVP : pengikat/binder (Wade, 2004).

Alasan pemilihan bahan: PVP merupakan pengikat yang sering digunakan dalam pembuatan tablet dengan cara granulasi basah. Konsentrasi: 0,5-5%.

## 2.7 Uji Disolusi

Disolusi merupakan suatu proses melarutnya zat aktif dari bentuk sediaan dalam suatu pelarut. Uji disolusi adalah suatu parameter yang cocok untuk ketersediaan hayati secara invitro (Remington, 2006).

Uji disolusi secara in vitro dari sediaan padat, penting karena didasarkan alasan sebagai berikut (Ansel, 1999):

- a. Sebagai panduan dari formulasi dan pengembangan proses produksi kearah optimasi produk.
- b. Kinerja proses produksi dapat dimonitor dengan uji disolusi, sebagai komponen dari keseluruhan program jaminan kualitas.
- c. Hasil uji disolusi in vitro yang konsisten menjamin bioequivalensi dari satu *batch* ke *batch* yang lain.

Faktor-faktor yang mempengaruhi laju disolusi obat dari sediaan antara lain (Reza, 2003) :

- a. Kelarutan obat yang dipengaruhi oleh struktur, berat molekul dan pKa.
- b. Karakteristik polimer, seperti hidrofilisitas/ lipofilisitas, berat molekul dan tortuositas.
- c. Perbandingan antara polimer dan obat dalam sediaan.

Uji disolusi in vitro dilakukan untuk mengukur laju dan jumlah pelarutan obat dalam suatu medium, kemudian hasil uji disolusi tersebut dapat memberikan gambaran profil pelepasan obat dari sediaan di dalam tubuh.

Uji disolusi secara *in vitro* dari sediaan padat, penting karena didasarkan alasan sebagai berikut (Ansel, 1999):

- a. Sebagai panduan dari formulasi dan pengembangan proses produksi kearah optimasi produk.
- b. Kinerja proses produksi dapat dimonitor dengan uji disolusi, sebagai komponen dari keseluruhan program jaminan kualitas.
- c. Hasil uji disolusi *in vitro* yang konsisten menjamin bioequivalensi dari satu *batch* ke *batch* yang lain.

Untuk sediaan lepas terkendali terdapat aturan untuk menaksirkan penggunaan suatu sediaan obat berdasarkan jumlah obat yang terdisolusi pada waktu tertentu. Aturan tersebut adalah sebagai berikut (Banakar, 1992):

1. Pada waktu yang sama dengan 0,25 D: 20-50% terdisolusi ( $Q_{0,25}$ ).
2. Pada waktu yang sama dengan 0,5 D: 45-75% terdisolusi ( $Q_{0,5}$ ).
3. Pada setiap waktu sampai 1,0 D: tidak kurang 75% terdisolusi ( $Q_{1,0}$ ), D adalah frekuensi pemberian obat atau interval.

## **BAB 3**

### **METODOLOGI PENELITIAN**

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Teknologi Farmasi dan Laboratorium Farmasetika Departemen Farmasi FMIPA UI. Waktu pelaksanaannya adalah dari bulan Oktober 2009 hingga Mei 2010.

#### **3.1 Alat**

Pencetak tablet *Single Punch* (Korsch, Jerman), *Double drum drier* (R. Simon Dryers, Inggris), ayakan (Retsch, Jerman), pH meter (Eutech instrument pH 510), spektrofotometer UV-Vis (JASCO V-530, Jepang), *flowmeter* (Erweka GDT, Jerman), *dissolution tester* (Electrolab TDT-08L Merck, Jerman), *friability tester* (Erweka TAR, Jerman), *hardness tester* (Erweka TBH28, Jerman), mesin pencetak tablet (Erweka AR400, Jerman), *bulk-tapped density* (pharmeq 245-2E, Indonesia), viskometer Brookfield (Brookfield Synchroelectric, USA), *homogenizer* EH2012 (CKL Machinery, Malaysia), oven, desikator, termometer, dan alat-alat gelas, jangka sorong (Vernier Caliper, Cina).

#### **3.2 Bahan**

Teofilin (Jillin, RRC), metilselulosa (Shinetsu, Jepang), pati singkong (PT. Sungai Budi, Indonesia), kalium dihidrogen fosfat (Merck, Jerman), magnesium stearat (Peter Greven, Jerman), talk (Haicheng, RRC), kalium hidroksida (Merck, Jerman), aquadest (CV. Bening Redjeki, Indonesia), polivinil pirolidon (BASF, Jerman), etanol (Merck, Jerman).

#### **3.3 Cara Kerja**

##### **3.3.1 Cara pembuatan pragelatinisasi pati singkong sempurna**

Sejumlah pati singkong ditambahkan aquadest kemudian diaduk merata hingga terbentuk suspensi. Dalam wadah lain, air dimasak hingga mendidih

dengan pemanas listrik sampai suhu  $>80^{\circ}\text{C}$  (perbandingan pati : total aquadest = 1 : 5). Suspensi pati dimasukkan sedikit demi sedikit ke dalam air mendidih sambil diaduk hingga terbentuk massa jernih yang kental.

### 3.3.2 Pengembangan metilselulosa

Sejumlah metilselulosa (MC) didispersikan dalam air sampai diperoleh konsentrasi 5% (berat air 20 kali berat MC). Serbuk MC disebar diatas aquadest dalam suatu wadah kemudian didiamkan kurang lebih selama 60 menit. Setelah massa mengembang kemudian diaduk dengan menggunakan *homogenizer* dengan kecepatan 1000 rpm sampai homogen kurang lebih selama 10 menit.

### 3.3.3 Pembuatan koproses PPS-MC

Pragelatinisasi pati singkong dicampurkan sedikit demi sedikit dengan menggunakan *homogenizer* kecepatan 1000 rpm ke dalam MC yang telah dikembangkan (perbandingan bobot PPS dan MC adalah 4:1 (serbuk A), 3:1 (serbuk B), dan 2:1 (serbuk C) dihitung dari massa kering). Pengadukan dilakukan sampai diperoleh massa yang homogen atau selama 15 menit. Massa homogen kemudian dikeringkan menggunakan *drum dried*. Lapisan tipis yang diperoleh dihaluskan dan diayak dengan pengayak berukuran 80 mesh.

Tabel 3.1 Perbandingan serbuk PPS dan MC

Serbuk	A	B	C
PPS	2	3	4
Metilselulosa	1	1	1

### 3.3.4 Karakterisasi PPS, metilselulosa, PPS-MC

#### 3.3.4.1 Penampilan fisik (M. Fitri, 2009)

Serbuk PPS-MC koproses dilakukan uji terhadap penampilan fisik serbuk yang dihasilkan, meliputi warna, ukuran partikel, dan sifat fisik lainnya.

### 3.3.4.2 Bentuk partikel (Mayvita, 2007)

Bentuk partikel dapat diperiksa dengan alat *Scanning Electron Microscope* (SEM). Pelapisan menggunakan emas (Au) yang dilakukan dengan alat *vacuum evaporator S500 Coating Unit Tablet*. Bahan ditempatkan dalam holder dengan menggunakan lem khusus (dotite) lalu dimasukkan ke *vacuum evaporator*. Pada tingkat kevakuman tertentu, emas dipijar sampai menguap. Emas ini akan melapisi bahan yang ditempelkan pada holder. Holder berisi sampel dimasukkan ke dalam alat SEM, lalu diperiksa.

### 3.3.4.3 Distribusi ukuran partikel

Penentuan distribusi ukuran partikel dilakukan dengan metode mikromeritik (ayakan). Pengayak yang sudah ditimbang disusun mulai dari atas, yaitu ayakan dengan mesh terkecil yaitu 45 mesh, 60 mesh, 80 mesh, 120 mesh dan hingga yang terbesar 230 mesh. Sejumlah 20 gram sampel dimasukkan pada pengayak dengan mesh terkecil. Pengujian dilakukan dengan 4 kondisi, yaitu selama 10 menit dengan kecepatan 30 rpm dan 40 rpm, serta selama 20 menit dengan kecepatan 30 rpm dan 40 rpm. Masing-masing pengayak yang berisi serbuk kemudian ditimbang. Setelah itu dihitung persentase berat serbuk dan dibuat diagram distribusi ukuran partikelnya.

$$\% \text{ berat serbuk} = \frac{(\text{berat pengayak + serbuk}) - \text{berat pengayak}}{\text{berat sampel}} \times 100\% \quad (3.1)$$

### 3.3.4.4 Laju alir dan sudut reposa

Laju alir ditetapkan dengan menggunakan alat *flowmeter*. Sejumlah bahan ditimbang dan dimasukkan ke dalam corong lalu diratakan. Alat dinyalakan dan waktu yang diperlukan seluruh granul untuk mengalir dicatat. Laju alir dihitung dengan satuan gram per detik.

$$\text{Laju alir } \left( \frac{g}{detik} \right) = \frac{\text{berat granul}}{\text{waktu alir}} \quad (3.2)$$

$$\text{Tg } \alpha = \frac{h}{r} \quad (3.3)$$

Keterangan:

$\alpha$  = sudut reposa (°)

h = tinggi bukit (cm)

r = jari-jari alas bukit (cm)

Tabel 3.2 Hubungan sifat alir terhadap sudut reposa

Sudut reposa (°)	Kategori Sifat Alir
25-30	Istimewa
31-35	Baik
36-40	Sedang
41-45	Agak Baik
46-55	Buruk
56-65	Sangat buruk
>66	Sangat, sangat buruk

#### 3.3.4.5 Kekuatan gel

Serbuk didispersikan dalam air dengan konsentrasi 10% b/v hingga membentuk gel. Pengukuran dilakukan dengan menggunakan alat *texture analyzer*. Sediaan gel dimasukkan ke dalam wadah sampel kemudian alat penetrasi diturunkan sampai permukaan gel. Kekuatan gel diukur pada saat gel pecah.

$$\text{Kekuatan gel } \left( \frac{g}{cm^2} \right) = \frac{\text{tinggi (cm)} \times \frac{99}{1000} \left( \frac{g}{cm^3} \right)}{0.1922 \text{ cm}^2} \quad (3.4)$$

#### 3.3.4.6 Viskositas

Serbuk didispersikan dalam air dengan konsentrasi 5% (b/v), hingga membentuk cairan hidrokoloid. Pengukuran dilakukan dengan menggunakan viskometer Brookfield dengan kecepatan putaran spindel diatur mulai dari 0,5; 1; 2; 2,5; 5; 10 dan 20 rpm dan kembali dari 20; 10; 5; 2,5; 2; 1 dan 0,5 rpm. Hasil pembacaan skala dicatat untuk menghitung viskositas dan membuat kurva sifat aliran.

#### 3.3.4.7 Identifikasi eksipien menggunakan IR

Sejumlah serbuk sampel dibentuk menjadi pelet untuk mengetahui adanya perubahan gugus fungsi pada PPS-MC koproses.  $\pm 2$  mg sampel yang akan diuji ditimbang bersama dengan 98 mg kalium bromida. Kedua bahan tersebut kemudian digerus hingga homogen. Pemeriksaan dilakukan dengan menggunakan *Fourrier Transformation Infra Red* (FTIR) pada bilangan gelombang 500 sampai  $4000\text{ cm}^{-1}$ .

#### 3.3.4.8 Sifat termal (Remington, 2006)

Sifat termal diamati dengan menggunakan alat *Differential Scanning Calorimetry* (DSC). Sebanyak kurang lebih 5 mg sampel diletakkan pada silinder aluminium berdiameter 5 mm. Silinder tersebut ditutup dengan lempengan aluminium lalu sampel dimasukkan ke dalam alat DSC. Pengukuran dilakukan mulai dari suhu  $30^{\circ}\text{C}$  -  $250^{\circ}\text{C}$ . Proses endotermik dan eksotermik yang terjadi pada sampel tercatat pada rekorder.

## 3.3.5 Pembuatan tablet lepas lambat

Tabel 3.3. Formula tablet (dalam mg).

Bahan	Formula (mg)				
	I	II	III	IV	V
Teofilin	200	200	200	200	200
PPS	430	-	-	-	-
MC	-	430	-	-	-
Koproses PPS-MC	-	-	430	430	430
PVP	21	21	21	21	21
Mg Stearat	14	14	14	14	14
Talk	35	35	35	35	35
Total	700	700	700	700	700

Keterangan: perbandingan PPS dan MC pada formula III (2:1), IV (3:1), V (4:1)

Tablet dibuat dengan metode granulasi basah, pertama-tama semua bahan dihaluskan. PVP yang disiapkan dibagi menjadi 2 bagian, 1 bagian dibuat larutan pengikat PVP dalam etanol 50%, dan satu bagian lagi dicampurkan kering ke dalam campuran zat aktif dengan koproses. Lalu teofilin, koproses dan 1 bagian PVP kering dicampur hingga homogen. Kemudian masa yang telah homogen digranulasi dengan larutan PVP dalam etanol 50% hingga terbentuk masa basah. Massa yang diperoleh diayak dengan menggunakan ayakan mesh 8 dan dikeringkan dengan menggunakan oven pada suhu 40 °C selama 12 jam hingga granul kering. Massa granul dilakukan pengayakan kembali dengan pengayak mesh 16. Lalu masa granul ditambahkan talk dan magnesium stearat, kemudian diaduk homogen. Massa granul dilakukan uji laju alir, sudut reposa dan kompresibilitas sebelum massa dicetak. Massa tablet dicetak pada mesin pencetak



tablet, parameter yang dibuat konstan pada pencetakan tablet adalah diameter tablet 13 mm, berat tablet 700 mg dan kekerasan tablet sekitas 8 kP dengan mengatur tekanan pada mesin.

### 3.3.6 Evaluasi granul (massa tablet)

#### 3.3.6.1 Laju alir dan sudut reposit

Laju alir ditetapkan dengan menggunakan alat *flowmeter*. Sejumlah bahan ditimbang dan dimasukkan ke dalam corong lalu diratakan. Alat dinyalakan dan waktu yang diperlukan seluruh granul untuk mengalir dicatat. Laju alir dihitung dengan satuan gram per detik.

#### 3.3.6.2 Kompresibilitas (Ansel, 1999)

Ditimbang lebih kurang 20 gram sampel lalu dimasukkan dalam gelas ukur 100 ml, lalu diukur volumenya ( $V_1$ ). Berat jenis bulk =  $m/V_1$ . gelas ukur yang berisi sampel diketuk-ketukan sebanyak 300 kali. Percobaan diulang dengan 300 ketukan kedua untuk memastikan volume sampel tidak mengalami penurunan volume kemudian diukur volumenya ( $V_2$ ). Berat jenis mampat =  $m/V_2$ .

$$\text{Indeks kompresibilitas} = \frac{(W/\text{Mampat} - W/\text{Bulk})}{W/\text{Mampat}} \times 100 \% \quad (3.5)$$

Tabel 3.4 Skala kemampuan mengalir (Remington, 2006).

Indeks kompresibilitas%	Sifat Alir
< 10	Istimewa
11-15	Baik
16-20	Sedang
21-25	Agak Baik
26-31	Buruk
32-37	Sangat buruk
>38	Sangat, sangat buruk

### 3.3.7 Evaluasi sediaan tablet

#### 3.3.7.1 Penampilan fisik tablet

Penampilan fisik dari tablet yang diperhatikan antara lain bentuk, warna dan permukaan tablet, serta ada tidaknya bau, rasa dan kerusakan pada tablet tersebut.

#### 3.3.7.2 Keseragaman bobot (FI IV, 1995)

Keseragaman bobot dilakukan terhadap 20 tablet sampel. Kedua puluh tablet tersebut ditimbang, lalu ditentukan bobot rata-ratanya. Bobot tablet satu per satu juga ditimbang lalu penyimpangan bobot dari masing-masing tablet terhadap bobot rata-rata tablet ditentukan. Tablet dianggap memenuhi syarat jika tidak ada dua tablet yang menyimpang dari kolom A dan tidak ada satu tablet pun yang menyimpang dari kolom B. Jika tidak mencukupi 20 tablet, dapat digunakan 10 tablet. Tidak 1 tablet pun yang bobotnya menyimpang lebih besar dari bobot rata-rata yang ditetapkan kolom A dan tidak 1 tablet pun yang bobotnya menyimpang lebih besar dari bobot rata-rata yang ditetapkan pada kolom A dan tidak 1 tablet pun yang bobotnya menyimpang lebih besar dari bobot rata-rata yang ditetapkan pada kolom B.

Cara perhitungan penyimpangan bobot tablet terhadap bobot rata-rata:

$$\text{Penyimpangan (\%)} = \frac{\text{bobot 1 tablet} - \text{bobot tablet rata-rata}}{\text{bobot tablet rata-rata}} \times 100\% \quad (3.6)$$

Tabel 3.5 Batas penyimpangan bobot tablet menurut Farmakope Indonesia III

Bobot rata-rata	% penyimpangan A	% penyimpangan B
< 25 mg	15	30
26-150 mg	10	20
151-300 mg	7,5	15
>300 mg	5	10

### 3.3.7.3 Keseragaman ukuran (FI III, 1976)

Tablet diukur dengan menggunakan jangka sorong untuk mengukur diameter dan ketebalan. Tablet yang memenuhi persyaratan keseragaman ukuran adalah jika diameter tablet tidak lebih dari 3 kali dan tidak kurang dari  $1\frac{1}{3}$  tebal tablet.

### 3.3.7.4 Kekerasan tablet (Lachman, 2004)

Kekerasan tablet ditentukan dengan alat *hardness tester*. Dua puluh tablet diambil dari masing-masing *batch*. Kemudian sampel dari tablet diletakkan diantara plat penguji mesin kekerasan. Satuan kekerasan yang digunakan adalah kP. Kekerasan tablet akan mempengaruhi profil disolusi dan waktu hancur dari tablet yang telah dibuat.

### 3.3.7.5 Keregasan tablet

Keregasan tablet ditentukan dengan menggunakan alat friability tester. 20 tablet dibersihkan dari debu dan ditimbang lalu masukkan 20 tablet tersebut ke dalam alat *friability tester*. Lalu alat *friability tester* dijalankan dengan kecepatan 25 rpm selama 4 menit (100 kali putaran), alat dibersihkan dari debu kemudian ditimbang kembali. Selisih berat sebelum dan sesudah perlakuan dihitung. Tablet tersebut dinyatakan memenuhi persyaratan jika kehilangan berat tidak lebih dari 1%. Keregasan tablet dihitung dengan menggunakan persamaan sebagai berikut:

$$\text{Keregasan tablet} = \frac{W_1 - W_2}{W_1} \times 100\% \quad (3.7)$$

Keterangan:

W1= Berat tablet awal

W2= Berat tablet akhir

### 3.3.7.6 Uji daya mengembang

Proses uji daya mengembang ini menggunakan alat bantu berupa keranjang disolusi. Dilakukan penimbangan terhadap berat awal tablet (W1). Lalu tablet yang telah ditimbang dimasukkan kedalam keranjang disolusi lalu

dicelupkan ke dalam gelas piala 50 ml yang berisi 40 ml medium larutan HCl pH 1,2 dalam penangas air suhu 37 °C. setelah 15 menit, keranjang disolusi diangkat dikeluarkan dari medium, dikeringkan secara hati-hati, lalu ditimbang. Setelah ditimbang, tablet dimasukkan kembali ke dalam medium. Penimbangan dengan prosedur yang sama dilakukan pada interval 30, 45, 60, 90 dan 120 menit. Kemudian dibuat grafik daya mengembang pada interval 15, 30, 45, 60, 90 dan 120 menit. Prosedur yang sama juga dilakukan dengan medium larutan dapar fosfat pH 7,2 selama 8 jam dengan interval waktu 30, 60, 120, 240, 360, dan 480 menit.

Kemampuan mengembang tablet tersebut dihitung dengan rumus berikut:

$$\text{Daya mengembang} = \frac{(W2 - W1)}{W1} \times 100\% \quad (3.8)$$

Keterangan:

W1= berat awal tablet

W2= berat akhir tablet

### 3.3.7.7 Penetapan kadar

Sejumlah 20 tablet dihancurkan hingga menjadi serbuk. Kemudian ditimbang secara seksama sejumlah serbuk yang setara dengan 200 mg teofilin dan dimasukkan ke dalam labu ukur 100,0 ml, lalu dilarutkan dalam HCl pH 1,2. Volume dicukupkan dengan HCl pH 1,2 sampai batas dan disaring. Diambil 1,0 ml larutan dan dimasukkan ke dalam labu takar 50 ml dan dicukupkan hingga batas dengan HCl pH 1,2 hingga diperoleh kadar teofilin sebesar 14 ppm. Penentuan kadar teofilin dilakukan dengan spektrofotometer UV-Visibel pada panjang gelombang maksimum teofilin dalam HCl pH 1,2. Percobaan dilakukan sebanyak tiga kali. Kadar teofilin dalam tablet harus berada dalam rentang persyaratan kadar yang ditentukan FI IV yaitu kadar teofilin berada pada rentang 97,0-102,0 %.

3.3.8 Pembuatan larutan klorida pH 1,2 dan larutan dapar fosfat pH 7,2 (FI IV, 1995)

3.3.8.1 Larutan asam klorida pH 1,2

Larutan asam klorida pH 1,2 dibuat dengan mengencerkan asam klorida 0,2 N dalam air bebas karbondioksida.

3.3.8.2 Larutan dapar fosfat pH 7,2

Larutan dapar fosfat dibuat dengan mencampur 50,0 mL kalium dihidrogen fosfat 0,2 M dengan 34,7 mL natrium hidroksida 0,2 M dan diencerkan dengan air bebas karbondioksida secukupnya hingga 200,0 mL.

3.3.9 Penentuan panjang gelombang maksimum dan kurva serapan teofilin dalam larutan asam klorida pH 1,2 dan dapar fosfat pH 7,2

Penentuan panjang gelombang maksimum teofilin dilakukan pada medium larutan asam klorida pH 1,2 dan dapar fosfat pH 7,2. Larutan teofilin dibuat dengan konsentrasi 10 µg/ml pada medium asam klorida pH 1,2 dan dapar fosfat pH 7,2. Kemudian ukur serapan larutan tersebut dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 200-400 nm.

3.3.10 Pembuatan kurva kalibrasi teofilin dalam asam klorida pH 1,2 dan dapar fosfat pH 7,2

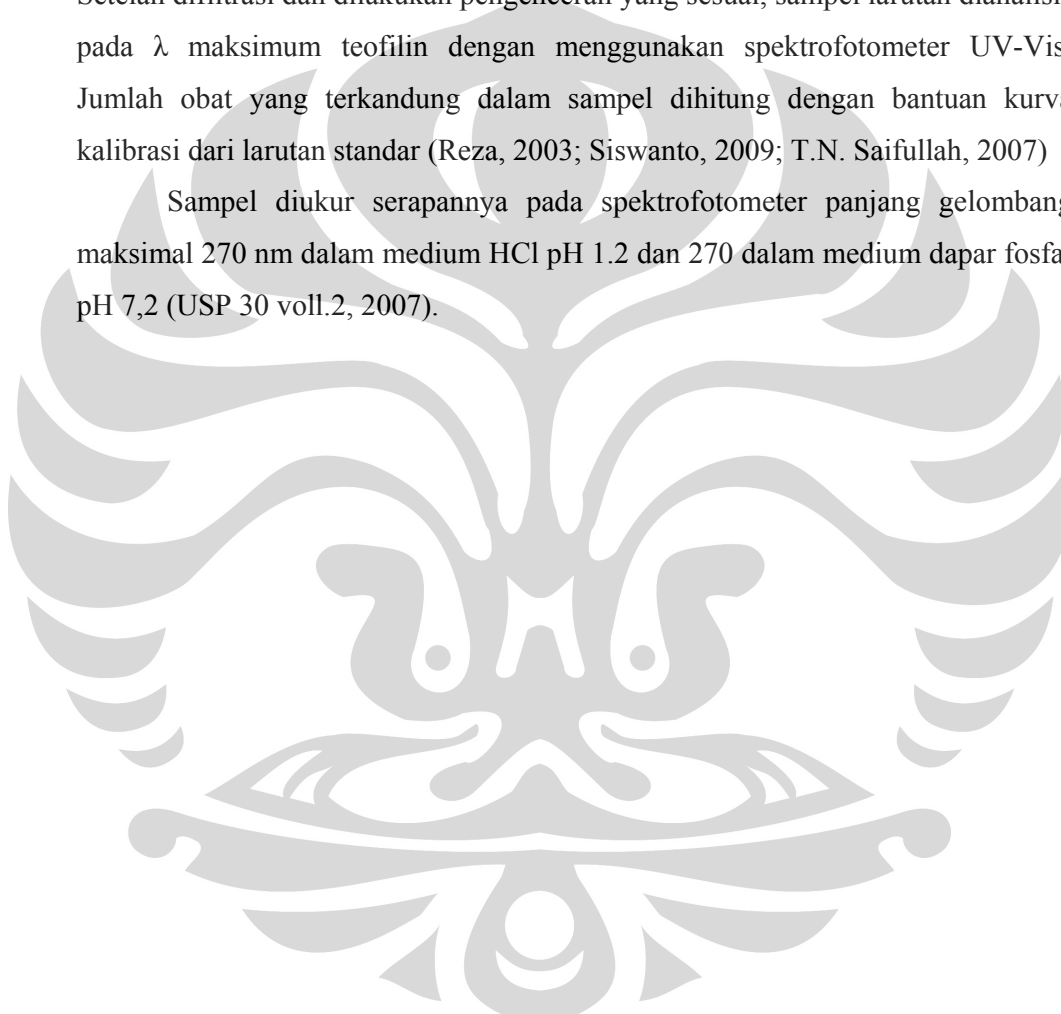
Pembuatan kurva kalibrasi teofilin dalam larutan HCl pH 1,2 dan larutan dapar fosfat pH 7,2 masing-masing dilakukan dengan cara membuat larutan teofilin dalam larutan asam klorida pH 1,2 dengan konsentrasi sebesar 4, 6, 8, 10, 12, dan 14 µg/ml serta dalam larutan dapar fosfat pH 7,2 dengan konsentrasi sebesar 4, 6, 8, 10, 12, dan 14 µg/ml. Larutan diukur pada panjang gelombang maksimum teofilin.

3.3.11 Uji disolusi

Sebanyak 3 tablet dari masing-masing formula dilakukan uji disolusi dengan menggunakan alat uji disolusi tipe 1 (basket). Media disolusi yang digunakan adalah 900 ml larutan HCl pH 1,2 dan 900 ml larutan dapar fosfat pH

7,2 pada temperatur  $37 \pm 0,5$  ° C dan kecepatan 100 rpm. Selama 2 jam pertama dalam medium HCl pH 1,2 dan 8 jam kemudian dalam medium dapar fosfat pH 7,2. Pengambilan sampel sebanyak 10 ml dilakukan pada menit ke 15, 30, 45, 60, 90, 120 dalam larutan HCl pH 1.2 dan menit ke 30, 60, 120, 240, 360, dan 480 dalam larutan dapar fosfat pH 7,2, volume sampel yang diambil segera digantikan dengan medium yang segar untuk mempertahankan agar volume tetap konstan. Setelah difiltrasi dan dilakukan pengenceran yang sesuai, sampel larutan dianalisis pada  $\lambda$  maksimum teofilin dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis. Jumlah obat yang terkandung dalam sampel dihitung dengan bantuan kurva kalibrasi dari larutan standar (Reza, 2003; Siswanto, 2009; T.N. Saifullah, 2007)

Sampel diukur serapannya pada spektrofotometer panjang gelombang maksimal 270 nm dalam medium HCl pH 1.2 dan 270 dalam medium dapar fosfat pH 7,2 (USP 30 voll.2, 2007).



## BAB 4

### HASIL DAN PEMBAHASAN

#### 4.1 Prigelatinisasi Pati Singkong (PPS)

Pada pembuatan PPS dihasilkan serbuk berwarna putih dan ringan. Dan hasil perolehan kembali dari PPS adalah 80%. Pengurangan massa ini terjadi pada saat proses penuangan massa kental pati, pengeringan, pengumpulan lembaran tipis dan serpihan dari tempat penampungan.

#### 4.2 Koproses PPS-MC

Pembuatan koproses PPS-MC dibuat dalam tiga variasi dengan perbandingan antara PPS dan MC adalah 4:1, 3:1, dan 2:1 menghasilkan serbuk koproses PPS-MC yang berwarna putih.

Pengeringan massa kental koproses PPS-MC dilakukan dengan menggunakan *double drum drier*, karena dengan metode ini menghasilkan rendemen serbuk yang relatif lebih besar apabila dibandingkan dengan pengeringan dengan menggunakan alat *spray drier*. Penuangan massa dilakukan sedikit demi sedikit, setelah massa mengering menjadi lembaran tipis baru ditambahkan sejumlah massa kental lagi kedalamnya. Perolehan kembali koproses PPS:MC tidak mencapai 100%. Penyebabnya sama seperti proses pembuatan PPS yang mana pengurangan bahan terjadi pada proses penuangan massa kental PPS-MC, pengeringan dan pengayakan.

#### 4.3 Karakterisasi PPS, MC dan Koproses PPS-MC

##### 4.3.1 Penampilan fisik

Secara fisik serbuk PPS, MC, dan koproses PPS-MC 2:1, 3:1, dan 4:1 berupa serbuk halus, ringan dan memiliki warna putih yang serupa. Kelima serbuk tidak memiliki bau yang spesifik dan tidak berasa. Jika diperhatikan dengan seksama serbuk MC memiliki warna yang lebih putih dibandingkan keempat

serbuk lainnya. Perbedaan warna serbuk terjadi karena perbedaan perbandingan PPS dan MC yang digunakan. MC memiliki penampilan fisik berupa serbuk yang memiliki warna lebih putih dibandingkan serbuk PPS. Peningkatan jumlah MC yang digunakan menyebabkan warna koproses PPS-MC semakin putih. Oleh sebab itu koproses PPS-MC 4:1 tidak terlalu putih dibandingkan koproses PPS-MC 3:1 dan 2:1 (Gambar 4.1).

#### 4.3.2 Bentuk partikel

Hasil SEM PPS, MC dan eksipien koproses PPS-MC 2:1, 3:1 dan 4:1 pada berbagai perbesaran dapat dilihat pada Gambar 4.3-4.5. Bentuk partikel dari MC seperti kapas yang terpilin dengan permukaan yang kasar, sedangkan PPS memiliki bentuk yang mirip dengan eksipien koproses, bentuk partikel yang tidak beraturan dan tekstur permukaan yang kasar. Hal ini dikarenakan jumlah PPS yang digunakan lebih banyak dibandingkan jumlah MC. Akan tetapi, MC juga memberi pengaruh pada partikel koproses, yaitu pada tekstur permukaan partikel. Tekstur permukaan koproses PPS-MC lebih halus dibandingkan PPS.

#### 4.3.3 Distribusi ukuran partikel

Hasil pengukuran distribusi partikel menunjukkan kelima bahan eksipien terdistribusi pada rentang ukuran partikel 126  $\mu\text{m}$ -180  $\mu\text{m}$ , kecuali metilselulosa yang terdistribusi pada rentang ukuran 64  $\mu\text{m}$ -125  $\mu\text{m}$  (Gambar 4.8-4.9). Partikel MC memiliki ukuran partikel paling kecil dan seragam. Serbuk PPS dan koproses PPS-MC memiliki ukuran partikel yang lebih besar dari pada serbuk MC. Hal ini karena MC diproduksi dalam skala besar menggunakan mesin sehingga memiliki ukuran partikel yang kecil dan cukup seragam. Serbuk PPS dan koproses PPS-MC memiliki ukuran partikel yang lebih besar. Hal ini disebabkan penghalusan ukuran partikel dilakukan secara manual (menggunakan blender). Oleh karena PPS dan koproses PPS-MC hasil pengeringan berupa lembaran, maka ukuran partikel PPS dan koproses PPS-MC dapat disesuaikan dengan kebutuhan. Kecepatan dan lama pengukuran juga mempengaruhi distribusi ukuran partikel.



#### 4.3.4 Laju alir dan sudut reposa

Hasil data laju alir dan sudut reposa dapat dilihat pada Tabel 4.1 dan Gambar 4.12. Laju alir terendah dimiliki oleh serbuk hasil koproses dengan perbandingan PPS-MC 4:1 dimana serbuk tidak mengalir, sedangkan laju alir tertinggi dimiliki oleh serbuk hasil koproses dengan perbandingan PPS-MC 2:1 yaitu sebesar 4,3 detik. Nilai indeks kompresibilitas ketiga serbuk koproses berkisar antara 22-30% pada Tabel 4.3 dapat diketahui bahwa kemampuan mengalir serbuk agak baik - buruk. Ketiga serbuk yang dihasilkan ringan dan mengembang. Semakin meningkatnya kandungan MC, serbuk makin ringan dan mengembang. Hal itu dikarenakan ketika didispersikan dalam air MC lebih mengembang dibandingkan PPS dan membentuk massa berupa gel yang sangat kental, sehingga ketika dikeringkan semakin besar konsentrasi MC, serbuk yang dihasilkan ringan dan mengembang. Ukuran serbuk relatif seragam yaitu sebesar 80 mesh.

#### 4.3.5 Kekuatan gel

Kekuatan gel terendah dimiliki oleh serbuk hasil koproses dengan perbandingan PPS-MC 4:1 yaitu sebesar  $12,17 \text{ g/cm}^2$  sedangkan kekuatan gel tertinggi dimiliki oleh serbuk hasil koproses dengan perbandingan PPS-MC 2:1 yaitu sebesar  $58,15 \text{ g/cm}^2$ . Kekuatan gel diukur dengan menggunakan alat *texture analyzer*. Kekuatan gel menggambarkan daya tahan gel terhadap tekanan luar dan sifat kohesivitas gel dalam mempertahankan bentuknya. Kekuatan gel ketiga serbuk diukur pada konsentrasi 10%. Data kekuatan gel memperlihatkan kecenderungan meningkatnya kekuatan gel dengan menurunnya jumlah PPS. Kekuatan gel eksipien koproses PPS-MC sangat dipengaruhi oleh rasio PPS dan MC yang digunakan. Maka semakin besar PPS yang digunakan, kekuatan gel semakin rendah (Gambar 4.14). Urutan kekuatan gel serbuk koproses pada konsentrasi 10% adalah sebagai berikut Serbuk PPS-MC (2:1) > PPS-MC (3:1) > PPS-MC (4:1). Data kekuatan gel selengkapnya dapat dilihat pada Tabel 4.2 dan Gambar 4.14.

#### 4.3.6 DSC (*Differential Scanning Calorimetry*)

Perbandingan suhu dekomposisi antara MC, PPS, dan eksipien koproses PPS:MC 2:1, 3:1 dan 4:1 ditampilkan pada Gambar 4.7. Suhu dekomposisi MC lebih rendah dari pada suhu dekomposisi PPS. Suhu dekomposisi MC adalah 66,1 °C, sedangkan suhu dekomposisi PPS ialah 76,2 °C. Eksipien koproses PPS:MC memiliki suhu dekomposisi yang berada pada rentang kedua eksipien induknya. Secara berurutan suhu dekomposisi eksipien koproses PPS-MC 2:1, 3:1, dan 4:1 adalah 73,7; 73,8 dan 71,2 °C. Perbedaan suhu dekomposisi antar eksipien koproses PPS-MC tidak terlalu jauh.

#### 4.3.7 Identifikasi ikatan menggunakan IR

Spectrum FTIR yang dihasilkan pada eksipien koproses hampir mirip dengan hasil FTIR PPS atau MC (Gambar 4.6), hal ini menandakan bahwa gugus fungsional yang terdapat pada PPS dan MC juga terdapat pada eksipien koproses. Maka percobaan ini membuktikan bahwa pembuatan koproses tidak merubah gugus fungsional dari PPS dan MC seperti yang diharapkan.

#### 4.3.7 Viskositas

Hasil data viskositas dapat dilihat pada Tabel 4.9 dan kurva sifat alir dapat dilihat pada Gambar 4.11. Viskositas terkecil dimiliki oleh serbuk hasil koproses dengan perbandingan PPS-MC 4:1 sebesar 22 Poise, sedangkan viskositas terbesar dimiliki oleh serbuk hasil koproses dengan perbandingan PPS-MC 2:1 sebesar 88,11 Poise. Pada pengukuran viskositas kelima serbuk pada konsentrasi 5% terlihat bahwa semakin meningkatnya kandungan MC dalam serbuk viskositasnya semakin tinggi. Hal itu sesuai dengan pengukuran viskositas PPS dan MC masing-masing memperlihatkan viskositas MC lebih besar dibandingkan viskositas PPS. Viskositas pada berbagai perbandingan PPS dan MC memberikan hasil viskositas serbuk koproses PPS-MC (2:1) > (3:1) > (4:1). Pada Gambar 14 dapat dilihat kurva sifat aliran serbuk dengan konsentrasi 5%. Hasilnya memperlihatkan sifat aliran gabungan PPS dan MC bersifat pseudoplastis. Sifat aliran pseudoplastis ditunjukkan oleh bentuk kurva yang melengkung ke arah kiri

(Gambar 4.10). Sifat aliran pseudoplastis menunjukkan bahwa viskositas suspensi PPS dan MC mengalami penurunan seiring dengan peningkatan kecepatan geser.

#### **4.4 Tablet Koproses PPS-MC**

Semua formula tablet dibuat dengan metode granulasi basah dengan berat masing-masing tablet sekitar 700 mg. Metode yang dipilih dalam pembuatan tablet koproses PPS-MC adalah metode granulasi basah. Hal itu dikarenakan nilai indeks kompresibilitas serbuk yang tinggi, sehingga kemampuan mengalir serbuk bersifat buruk. Data indeks kompresibilitas kelima serbuk dapat dilihat pada Tabel 4.1. Serbuk yang memiliki kemampuan sifat alir yang buruk tidak dapat dibuat tablet dengan metode granulasi kering maupun cetak langsung. Etanol 50% digunakan sebagai pengikat, karena MC dalam formula yang tidak dapat digranulasi dengan pelarut etanol 70% atau lebih. Pada saat digunakan etanol 70% tidak dihasilkan massa yang terikat dengan baik.

#### **4.5 Evaluasi Granul dan Sediaan Tablet**

##### **4.5.1 Laju alir dan sudut reposa**

Hasil data laju alir dan sudut reposa dapat dilihat pada Tabel 4.12 dan Gambar 4.15. Laju alir granul berkisar antara 2,82- 14,49 gr/detik. Sudut reposa berkisar antara 32,65-33,69°. Sudut reposa granul memiliki kisaran 32,61-33,69°. Berdasarkan Tabel 4.12 tentang hubungan sifat alir dengan sudut reposa, diketahui bahwa granul FI, FII, dan FIII, FIV, dan FV dengan sudut reposa berturut-turut 33,69°; 33,43°; 33,03°; 33,16° dan 32,61° memiliki sifat alir yang baik. Dari data sudut reposa terhadap granul kelima formula juga diketahui bahwa makin tinggi konsentrasi PPS dalam formula sudut reposa semakin baik.

##### **4.5.2 Indeks kompresibilitas**

Hasil data indeks kompresibilitas dapat dilihat pada Tabel 4.12 dan Gambar 4.16. Indeks kompresibilitas granul berkisar antara 12-14. Evaluasi terhadap indeks kompresibilitas, laju alir dan sudut reposa bertujuan untuk

memperkirakan kemampuan granul untuk mengalir, sehingga akan diperoleh tablet yang seragam dan kompak. Hal ini dikarenakan metode granulasi yang digunakan adalah granulasi basah. Pembuatan secara granulasi basah ini supaya campuran serbuk mengalir bebas dan merata ke dalam cetakan, mengisinya dengan tepat dan merata, biasanya perlu mengubah campuran serbuk menjadi granula bebas yang mengalir ke dalam cetakan disebut granulasi (Ansel, 1999). Pada granul FI dengan indeks kompresibilitas 13%, nilainya lebih rendah daripada granul F II yaitu 14%. Oleh karena itu kemampuan mengalir granul FI lebih baik bila dibandingkan dengan granul FII. Dan granul pada FIII, FIV, dan FV yaitu 12% lebih kecil dari pada granul FI dan FII, oleh karena itu kemampuan mengalir FIII, FIV, FV lebih baik dibandingkan granul FI dan FII. Kemampuan mengalir granul berpengaruh pada saat pencetakan tablet. Semakin baik kemampuan mengalir bahan, menghasilkan bobot tablet yang lebih seragam. Hal itu dapat dilihat pada data keseragaman bobot, penyimpangan bobot tablet FIII, FIV, dan FV lebih kecil dari FI dan FII, karena granul FIII, FIV, dan FV memiliki laju alir yang lebih baik serta nilai indeks kompresibilitas yang lebih rendah dari granul FI dan FII.

#### 4.5.3 Kadar air

Granul kelima formula memiliki kadar air antara 4,11-5,97% (Gambar 4.17). Kadar air granul yang baik terletak antara 3-5% (Lachman, 2004). Oleh karena itu, granul kelima formula memenuhi persyaratan kadar air yang terkandung dalam granul. Kadar air dalam granul ini merupakan salah satu faktor yang akan mempengaruhi pencetakan tablet. Kadar air yang terlalu besar akan menyebabkan tablet lengket-lengket serta permukaan tablet menjadi tidak licin, namun jika kadar air dalam granul terlalu kecil tablet akan mudah pecah dan sulit dihasilkan tablet dengan kekerasan yang diinginkan. Kadar air yang tinggi dalam granul juga dapat mengakibatkan granul sukar mengalir, sehingga ukuran tablet yang dihasilkan tidak seragam baik bobot ketebalan maupun diameternya.

#### 4.5.4 Penampilan fisik tablet

Permukaan tablet memiliki tekstur permukaan yang sedikit kasar. Kelima formula tablet dapat diamati pada Gambar 4.2. Tablet yang dihasilkan dari kelima formula berbentuk silinder pipih dengan permukaan rata dengan tekstur yang sedikit kasar serta berdiameter 1,3 cm. Tablet pada kelima formula berwarna putih. Makin tinggi kadar MC dalam formula menunjukkan warna tablet menjadi semakin putih. Hal itu karena warna serbuk MC memiliki warna yang lebih putih dari pada serbuk PPS.

#### 4.5.5 Kekerasan tablet

Kekerasan tablet berada pada rentang 11,82-12,20 kP. Data hasil uji kekerasan tablet kelima formula dapat dilihat pada Tabel 4.15. Kekerasan tablet masing-masing formula dikontrol dengan tekanan pengempaan yang sama yaitu sebesar 12 kP, hal itu bertujuan agar kekerasan tidak mempengaruhi disolusi obat dari tablet. Pada Tabel 4.15 dapat dilihat bahwa adanya kecenderungan peningkatan kekerasan tablet dengan bertambahnya konsentrasi PPS dalam formula, hal itu dikarenakan sifat PPS memiliki daya ikat yang baik (Jenny, 1999).

#### 4.5.6 Keregasan tablet

Keregasan tablet kelima formula berada pada rentang 0,24-0,44%. Data hasil uji keregasan tablet dapat dilihat pada Tabel 4.17. pengukuran keregasan tablet juga merupakan salah satu indikator kekuatan tablet. Umumnya keregasan tablet dipengaruhi oleh kekerasan. Semakin keras suatu tablet umumnya memberikan keregasan yang semakin rendah. Formula yang paling regas adalah formula kelima (0,32%) dengan kekerasan yang paling tinggi (12,197 kP). Sebaliknya formula yang paling regas adalah formula kedua (0,44%) yang memiliki kekerasan paling rendah (11,82 kP). Dari Gambar 4.20 diketahui bahwa kelima formula tablet memenuhi kriteria keregasan yaitu tidak lebih dari 1%. Nilai keregasan yang kurang dari 1% ini menunjukkan bahwa kombinasi polimer yang digunakan, baik PPS dan MC mampu terikat kuat dengan larutan pengikat PVP.

#### 4.5.7 Keseragaman ukuran

Kelima formula tablet memiliki diameter yang seragam yaitu 1,30 cm, dengan ketebalan tablet berkisar antara 0,3-0,43 cm. Data keseragaman ukuran selengkapnya dapat dilihat pada Tabel 4.16. Evaluasi keseragaman ukuran menunjukkan hasil akhir yang baik untuk seluruh formula. Tablet pada semua formula memenuhi keseragaman ukuran yang telah disyaratkan dalam Farmakope Indonesia, yaitu: diameter tabletnya tidak kurang dari  $1 \frac{1}{3}$  dan tidak lebih dari 3 kali tebal tablet.

#### 4.5.8 Keseragaman bobot

Seluruh formula tablet memiliki keseragaman bobot yang relatif seragam, bobot tablet tersebut berkisar antara 696,25-703,4 mg. Data evaluasi keseragaman bobot dapat dilihat pada Tabel 4.18. Semua tablet kelima formula tersebut memenuhi keseragaman bobot yaitu tidak ada satu tabletpun yang bobotnya menyimpang lebih dari 5% dari bobot rata-rata tablet.

#### 4.6.7 Penetapan kadar teofilin

Untuk mengetahui kadar zat aktif dalam suatu sediaan perlu dilakukan uji kandungan obat. Data evaluasi kandungan obat dapat dilihat pada Tabel 4.23 dan Gambar 4.18. Kandungan obat kelima formula masih memenuhi persyaratan kadar teofilin yang ditetapkan pada Farmakope Indonesia IV yaitu kandungan obat terletak antara 97,0-102,0 %. Kadar teofilin pada kelima formula tablet berkisar antara 97,96-101,69%.

#### 4.6.8 Uji daya mengembang

Data evaluasi daya mengembang pada medium HCl pH 1,2 dan medium dapar fosfat pH 7,2 dapat dilihat pada Tabel 4.19-4.20 dan kurva daya mengembang pada kedua medium dapat dilihat pada Gambar 4.21 dan 4.22 serta perbandingan tablet sebelum dan sesudah mengembang dapat dilihat pada Gambar 4.19 dan 4.20. Uji daya mengembang dilakukan pada medium HCl pH 1,2 selama 2 jam dan medium dapar fosfat pH 7,2 selama 8 jam, dari hasil uji daya mengembang diketahui bahwa kemampuan mengembang kelima formula lebih

baik terjadi pada medium dapar fosfat pH 7,2 dibandingkan dalam medium HCl pH 1,2. Hasil akhir uji daya mengembang kelima formula pada medium HCl pH 1,2 tidak terlalu berbeda, akan tetapi pada menit awal terdapat pola kecendrungan dengan meningkatnya MC daya mengembang akan semakin baik, akan tetapi pola ini tidak terjadi pada menit terakhir. Hal itu kemungkinan dikarenakan sifat MC yang lebih cepat mengembang begitu kontak dengan air bila dibandingkan dengan PPS, akan tetapi karena sifat PPS yang sangat hidrofilik, tablet dengan peningkatan konsentrasi PPS dalam formula menjadi cepat terhidrasi. Pola yang serupa juga terjadi pada kemampuan daya mengembang tablet dalam medium dapar fosfat pH 7,2.

#### **4.7 Pembuatan Kurva Kalibrasi Teofilin dalam HCl pH 1,2 dan Dapar Fosfat pH 7,2**

Pembuatan kurva kalibrasi teofilin diperlukan untuk dapat menghitung kadar teofilin pada uji disolusi dan uji kandungan obat.

- a. Persamaan kurva kalibrasi teofilin dalam asam klorida pH 1,2 yang diperoleh dari percobaan adalah:

$$y = 0,0043 + 0,0536x \text{ dan } r = 0,99995$$

- b. Persamaan kurva kalibrasi teofilin dalam dapar fosfat pH 7,2 yang diperoleh dari percobaan adalah:

$$y = 0,0050 + 0,0559x \text{ dan } r = 0,99998$$

#### **4.8 Uji Disolusi**

Pada penelitian ini dilakukan uji disolusi yang bertujuan untuk mempelajari profil pelepasan bahan aktif dari tablet yang dihasilkan. Uji disolusi dilakukan pada dua medium, medium pertama berupa HCl pH 1,2 selama 2 jam yang dimaksudkan untuk mewakili cairan isi lambung dan disolusi dilanjutkan dalam medium dapar fosfat pH 7,2 selama 8 jam yang dimaksudkan untuk mewakili cairan isi usus. Pada uji disolusi ini digunakan alat uji disolusi tipe I

(basket) dengan kecepatan 100 rpm. Selama percobaan temperatur dijaga konstan pada  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ .

Hasil uji disolusi kelima formula dapat dilihat pada Tabel 4.21, bahwa pelepasan obat terbesar terdapat pada formula I (PPS) yaitu persentase teofilin terdisolusi selama 10 jam sebesar 91,28%, sedangkan pelepasan obat terkecil terdapat pada formula III (PPS-MC koproses 2:1) yaitu persentase teofilin terdisolusi selama 10 jam sebesar 39,74%. Pada awal disolusi terlihat adanya pelepasan obat dalam jumlah yang relatif lebih besar pada kelima formula. Hal itu kemungkinan disebabkan oleh disolusi teofilin yang cepat pada daerah permukaan tablet dan mulai terbentuknya pori pada matriks akibat berpenetrasinya cairan medium disolusi untuk melarutkan obat. Pembentukan pori pada matriks tersebut, akan memfasilitasi proses difusi obat yang terletak pada permukaan yang lebih dalam.

Pelepasan teofilin yang lebih besar pada medium HCl pH 1,2 dikarenakan selama 2 jam disolusi pada medium ini kedua polimer yaitu PPS dan MC tidak memiliki daya pengembangan yang terlalu besar. Daya pengembangan polimer hanya disertai dengan sedikit pembentukan gel atau lapisan hidrokoloid pada permukaan tablet yang nantinya mampu menahan pelepasan obat. Ketika tablet didisolusi pada medium dapar fosfat pH 7,2 selama 8 jam terlihat bahwa pelepasan obat terjadi lebih lambat pada medium ini. Hal ini karena pada disolusi di medium dapar fosfat ini terbentuk konsistensi berbentuk gel (lapisan hidrokoloid yang kental) pada permukaan tablet, yang kemudian semakin lama pembentukan gel disekitar permukaan tablet semakin meningkat dengan bertambahnya waktu akibat penetrasi cairan medium disolusi kedalam matriks tablet. Terbentuknya penghalang berupa gel memberikan suatu rintangan untuk terjadinya difusi obat dari tablet. Adanya PPS dalam formula tablet juga mampu menahan pelepasan obat dari sediaan karena kemampuan PPS yang mampu menyerap air dan membentuk gel. Karena bahan menyerupai gel cukup kental dan tidak dapat menyebar selama beberapa jam, maka hal ini membantu mempertahankan obat selama beberapa jam sampai semua obat terlarut dan berdifusi keluar ke dalam cairan usus. Pada penelitian terdahulu diketahui bahwa laju pelepasan obat dari matriks yang mengandung PPS di medium asam dan basa



tidak berbeda secara bermakna, hal ini mungkin karena kecepatan pembentukan dan viskositas gel yang terbentuk dari pati singkong terpregelatinasi tidak dipengaruhi oleh pH lingkungan (Jenny, 1999)

Dari Tabel 4.21 terlihat bahwa teofilin terdisolusi selama 10 jam pada formula III, IV dan V berada pada kisaran 39,74-43,83%. Bila digunakan aturan Banakar kisaran ini berada pada nilai  $Q_{0,25}$  (20-50%), sehingga dapat diketahui tablet formula III, IV dan V memenuhi persyaratan 40 jam untuk sekali pemakaian. Pada tablet formula I diperoleh pelepasan sebesar 52,62% untuk 10 jam, berarti bila dimasukkan ke dalam persamaan Banakar berada pada nilai  $Q_{0,5}$  (45-75%) maka tablet formula I memenuhi persyaratan 20 jam untuk sekali pemakaian. Sedangkan pada formula II diperoleh pelepasan sebanyak 91,28%, dan berada dalam kisaran  $Q_{0,25}$  (20-50%) sehingga dapat diketahui tablet formula II memenuhi persyaratan 10 jam untuk sekali pemakaian. Dari hasil tersebut dapat diketahui bahwa matriks yang terbuat dari koproses (gabungan PPS dengan metilselulosa) lebih dapat menahan pelepasan obat dari tablet dari pada matriks yang terdiri dari PPS atau metilselulosa saja.

Berdasarkan Tabel 4.22, tablet formula 1-5 mengikuti kinetika persamaan Higuchi. Karena mengikuti kinetika Higuchi pelepasan obat dari sediaan bergantung pada akar waktu. Yaitu dengan bertambahnya waktu disolusi maka semakin lambat pula kecepatan pelepasan obat dari matriks. Hal itu terjadi karena jarak difusi obat dari dalam pori-pori matriks ke permukaan terluar sediaan makin panjang, sehingga membutuhkan waktu yang lebih lama untuk membawa obat dari bagian tablet yang lebih dalam ke permukaan luar (Gennaro, 1990; Reddy, 2003).

Dengan memperhatikan seluruh evaluasi terhadap formula tablet yang menggunakan kombinasi PPS dan MC, dapat disimpulkan formula III, IV, dan V memenuhi persyaratan tablet yang tertera pada FI III. Profil pelepasan formula III, IV, dan V tablet memenuhi persyaratan tablet lepas lambat untuk tujuan pemakaian selama 40 jam.

## **BAB 5**

### **KESIMPULAN DAN SARAN**

#### **5.1 Kesimpulan**

5.1.1 Berdasarkan hasil karakterisasi, diperoleh serbuk eksipien koproses PPS-MC 2:1, 3:1 dan 4:1 berwarna putih dan ringan, terdistribusi pada rentang ukuran partikel 126  $\mu\text{m}$  - 180  $\mu\text{m}$ , dengan sifat alir pseudoplastis, nilai indeks kompresibilitas secara berturut-turut adalah 21, 26 dan 30 %. Laju alir eksipien koproses PPS-MC 2:1 dan 3:1 yaitu 4,3 dan 4,2 detik sedangkan PPS-MC 4:1 tidak mengalir. Hasil kekuatan gel dan suhu dekomposisi serbuk koproses PPS-MC 2:1, 3:1 dan 4:1 berturut-turut adalah 58,15; 16,40; 12,17  $\text{g/cm}^2$  dan 73,7; 73,8; 71,2 C. Hasil pencampuran MC dan PPS tidak merubah gugus fungsional dari PPS dan MC.

5.1.2 Kelima formula memenuhi semua persyaratan tablet yang tertera pada Farmakope Indonesia. Tablet yang mengandung eksipien koproses PPS-MC 2:1, 3:1 dan 4:1 memiliki sifat menahan pelepasan tablet dengan hasil pelepasan selama 10 jam berturut-turut 39,74; 41,68; dan 43,83 % dan memenuhi persyaratan untuk pemakaian selama 40 jam.

#### **5.2 Saran**

5.2.1 Perlunya dilakukan penelitian tentang koproses PPS-MC dengan perbandingan yang berbeda, dengan metode pengeringan menggunakan alat *spray drying* dan metode pengeringan lainnya.

5.2.2 Perlunya dilakukan uji stabilitas terhadap tablet lepas lambat yang mengandung eksipien koproses PPS-MC.

## DAFTAR REFERENSI

- Ansel, H.C., Loyd V. A., and J.N.G. Popovich. (1999). *Pharaceutical Dosage Forms and Drug Delivery System. 7<sup>th</sup> Edition*. New York: Lippincott William & Wilkins. 203-209.
- Anwar, E. Husnul Khotimah and Arry Y.. (2006). An Approach on Pregelatinized Cassava Starch Phosphate Esters as Hydrophilic Polymer Excipient for Controlled Release Tablet. *J. Med. Sci.*, 6(6): 923-929.
- Balagupalan C, Padmaja N., & S.K. Moorthy.(1998). *Casava in Food, Feed Industry*. Florida: CRC Press Inc. 119-120.
- Banakar, U.V. (1992). *Pharmaceutical Dissolution Testing*. New York: Marcel Dekker, Inc. 1-2.
- C, Mukesh, Rajesh K.P, Bansari K. B., and Arobi R.S. (2007). *Preparation and Assessment of Novel Coprocessed Superdisintegrant Consisting of Crospovidone and Sodium Starch Glycolate: A Technical Note*. *AAPS PharmSciTech*; 8(1) Article 9.1-7.
- Departemen Farmakologi dan Terapeutik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. (2007). *Farmakologi Dan Terapi*. Edisi 5. Departemen Farmakologi dan Terapeutik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Jakarta.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. (1979). *Farmakope Indonesia Edisi III*. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. (1995). *Farmakope Indonesia Edisi IV*. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 113-114,544,1212.
- Fussnegger, B. Tanpa tahun. Kollidon® SR: *A polyvinyl acetate based excipient for DC-sustained-release oral dosage forms*. [www.iptonline.com/articles/public/IPTOLARTBASFP.pdf](http://www.iptonline.com/articles/public/IPTOLARTBASFP.pdf). 25 agustus 2009, pkl. 11.30 pm.
- Gennaro, A. R. (1990). *Remingtons 18<sup>th</sup> edition*. Pennsylvania: Mack Printing Company. 1676-1682.

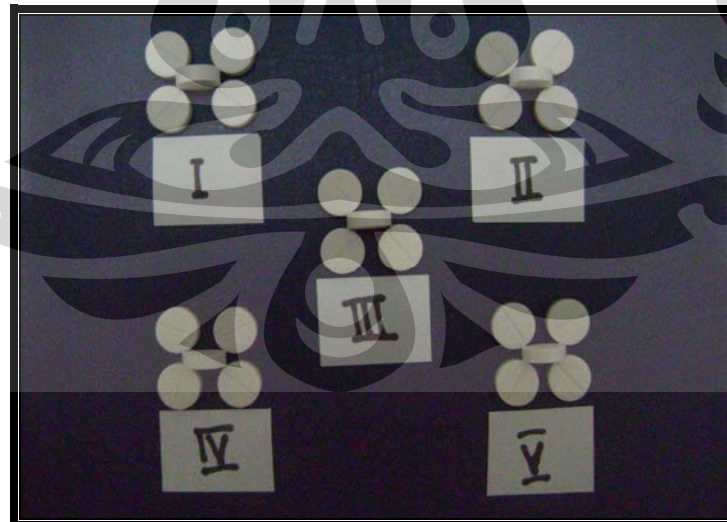
- Gohel, M.C., and Pranav D. J. (2005). *A Review of co-processed directly compressible excipients*. J. Pharm Pharmaceut Sci. [www.cspscanada.org](http://www.cspscanada.org). 16 Agustus 2009, pkl.02.30 pm.
- Jantzen, G.M. and Joseph R. (1996). Sustained- and Controlled Release Drug delivery Systems. Dalam: *Modern Pharmaceutics Third Edition*, Ed. by Gilbert S. B. and Cristopher T. R. New York & Basel: Marcel Dekker, Inc. 636.
- Jenny. (1999). *Penggunaan Pati Singkong Terpregelatinasi sebagai Matriks Hidrofilik dalam Sediaan Tablet Lepas Terkendali Teofilin*. Depok:Skripsi Sarjana Departemen Farmasi Universitas Indonesia.
- K, Satish. Nachaegari and Arvind K. B. (2004). *Coprocessed excipients for Solid Dosage Forms. Pharmaceutical Technology*. [pharmtech.findpharma.com/pharmtech/article/articleDetail.jsp?id=81434](http://pharmtech.findpharma.com/pharmtech/article/articleDetail.jsp?id=81434). 16 Agustus 2009,pkl.02.20 pm.
- Lachman L. (1994). *Teori dan Praktek Farmasi Industri Indonesia*. edisi II. Penerjemah Suyatmi S. Universitas Indonesia Press. 634-736.
- Lan, Yidan. (2008). *A New Excipient for Fast Disintegrating Oral Dosage Forms*.[www.neexcipientfest.net/americas/presentations/EFA17A-2YidanLanBASF.pdf](http://www.neexcipientfest.net/americas/presentations/EFA17A-2YidanLanBASF.pdf). 27 Juli 2009, pkl.20.45.
- Lawrence H. et all. (2009). *Co-processed Excipients*, [http://www.usp.org/pdf/EN/USPNF/PF35\(4\)\\_StimArticle-1.pdf](http://www.usp.org/pdf/EN/USPNF/PF35(4)_StimArticle-1.pdf),
- Lizzaba. (1999). *Penggunaan Pati Singkong Terpregelatinasi yang dibuat dengan air 55% pada suhu 100 °C dalam Tablet Piridoksin Hidroklorida Cetak Langsung*. Depok: Skripsi Sarjana Departemen Farmasi FMIPA Universitas Indonesia.
- Mayvita. (2007). *Formulasi Tablet Lepas Terkendali Menggunakan Pregel Pati Singkong Propionat Sebagai Eksipien Dalam Sediaan Farmasi*. Depok: Skripsi Departemen Farmasi FMIPA Universitas Indonesia.
- Merchant, H. A., Haris M. S., Jaweia T., and Rabia I. Y.(2006). *Once-Daily Tablet Formulation and In Vitro Release Evaluation of Cefpodoxime Using Hydroxypropil Methylcellulose: A Technical Note*. *AAPS PharmSciTech*;7(3)Article78. 3-5.

- M, Fitri, (2009). *Formulasi dan Karakterisasi Tablet yang Dibuat Menggunakan Eksipien Koproces Prageletinasi Pati Singkong dan CMC*. Skripsi Departemen Farmasi FMIPA, Universitas Indonesia.
- Moffat, A.C. (1986). *Clarke's Isolation and Identification of Drugs, 2<sup>nd</sup> edition*. London: The Pharmaceutical Press.
- MW, Kearsley dan SZ, Dziedzic. (1995). *Handbook of Starch Hydrolysis Products and Their Derivates*. Blackie Academic & Profesional, London :7-15, 23-24.
- Panjaitan, C. 2007. *Karakterisasi Pati Singkong Terpregelatinasi Propionat Sebagai Eksipien Dalam Sediaan Farmasi*. Depok: Skripsi Departemen Farmasi FMIPA Universitas Indonesia.
- Rakesh P. Patel dan Ms. Mansi Bhavsar. (2009). *Directly Compressible Materials via Co-Processing*, International Journal of PharmTech Research, Vol.1, No.3, pp 745-753, Department of Pharmaceutics & Pharma. Technology Department, S. K. Patel College of Pharmaceutical Education and Research, Ganpat University, Gujarat, India. [http://sphinxesai.com/PTVOL3/PT=55,%20RAKESH%20PATEL%20\(745-753\).pdf](http://sphinxesai.com/PTVOL3/PT=55,%20RAKESH%20PATEL%20(745-753).pdf), 22 Juli 2009, pkl. 3.29 pm.
- Reddy, K. R., Srinivas M. and Srinivas R. 2003. *Once Daily Sustained Release Matrix Tablets of Nicorandil: Formulation and In Vitro Evaluation*. *AAPS PharmSciTech*; 4(4).
- Reza, M.S., M.A. Quadir dan S.S. Haider. (2003). *Comparative Evaluation of Plastics, Hydrophobic and Hydrophilic Polymers as Matrices for Controlled Release Drug Delivery*. *J. Pharm. Pharmaceut.Sci.* 6(2):280-283.
- Siswanto, Agus, dan Soebagyo S.S., *Optimasi Formula Sediaan Tablet Lepas Lambat Teofilin dengan Bahan Matrik HPMC, Na CMC, dan Xanthan Gum*. 143-147. [http://mfi.farmasi.ugm.ac.id/files/news/6\\_17-3-2007-agus.pdf](http://mfi.farmasi.ugm.ac.id/files/news/6_17-3-2007-agus.pdf). 22 Agustus 2009 pukul 11.30.
- Suprihati. (1997). *Karakteristik Pati Singkong terpregelatinasi sebagai bahan Penolong Tablet Cetak Langsung*. Jakarta: Skripsi Sarjana Departemen Farmasi FMIPA Universitas Indonesia.

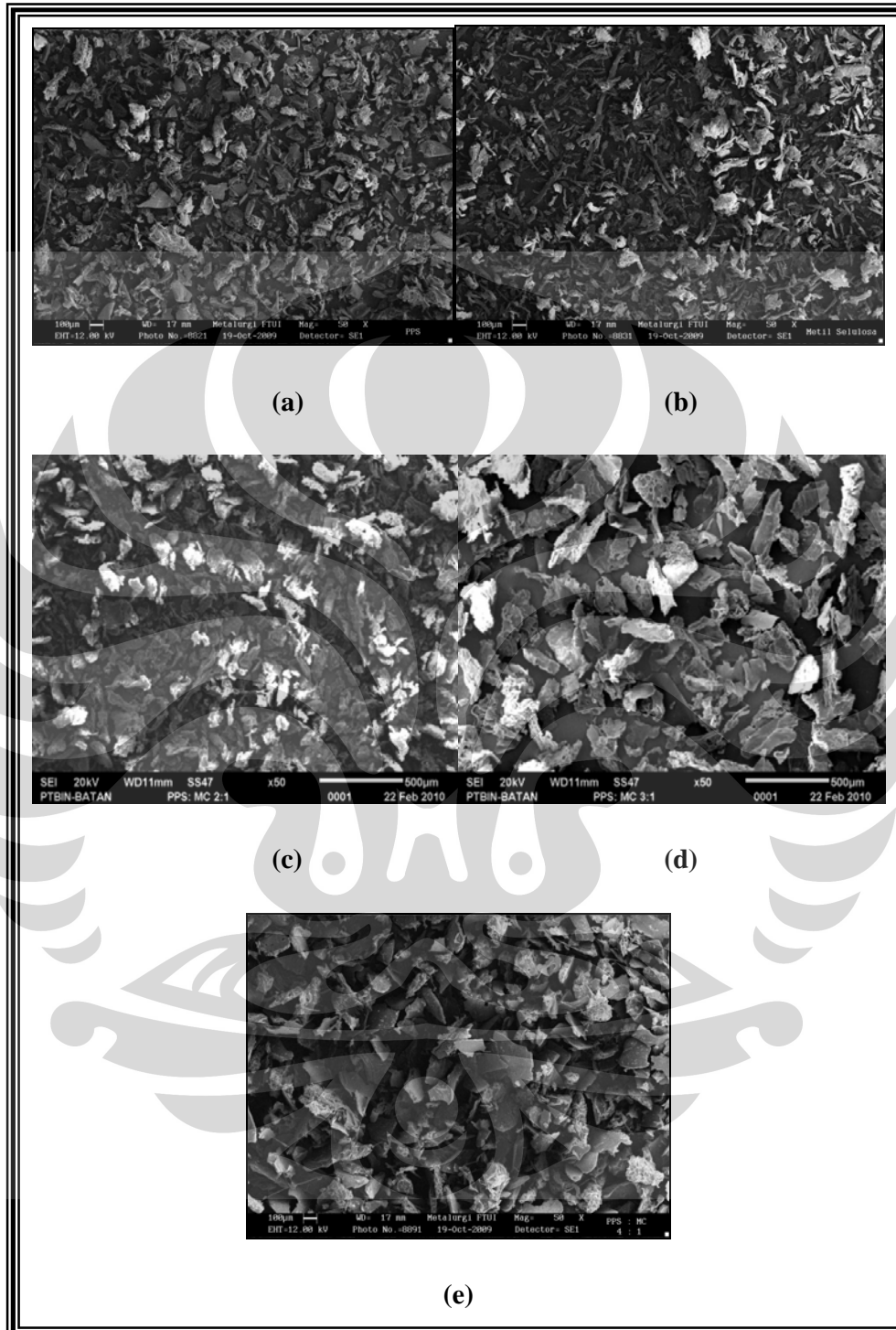
- T.N. Saifullah. (2007). *Profil Pelepasan Propranolol HCl dari Tablet Lepas Lambat dengan Sistem Floating menggunakan Matriks Methocel K15M*. Majalah Farmasi Indonesia.
- University of The Sciences. (2006). *Remington The Science and Practice of Pharmacy*. 21st ed, Lippincott Williams & Wilkins. University of The Sciences. Philadelphia.
- USP Convention The National Formulary 25. (2007). *United States Pharmacopeia edisi 30 volume II National Formulary 25*. Rockville.
- Vogelpeel, H., J. Welink, G.L.Junginger, K.K. Midha, H. Moller, M. Olling, and D.M Barends. 2004. *Biowaver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms Based on Biopharmaceutics Classification System (BCS) Literatur Data: Verapamil Hydrochloride, Propranolol Hydrochloride, and Atenolol*.  
<http://www.fip.org/files/fip/BPS/BCS/Monographs/Atenolol%20-%20%20Vogelpeel%202004.pdf>. 25 agust 2009. pukul 11.50 pm.
- Voight, R. (1995). *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi*. UGM Press, Jogja: 209-210, 353-354.
- Wade, A dan P.J. Weller. (1994). *Handbook of Pharmaceutical Exipients 2nd Edition*. The pharmaceutical Press. 306-307, 485,491.
- Whistler, Roy L. Bemiller, James N dan Eugene F Paschall. (1984). *Starches Chemistry and Technology*. Edisi 2. Academy Press Inc. 291-296, 324-343, 670-672.
- Wilt,M., Feller R.L.. (1990). *Evaluation Of Cellulose Ether For Conservation*.  
[http://www.getty.edu/conservation/publications/pdf\\_publications/ethers.pdf](http://www.getty.edu/conservation/publications/pdf_publications/ethers.pdf). 16. senin 24 agust 2009 jam 00.30 pm.
- Winarno, F.G. (1997). *Kimia Pangan dan Gizi*. Gramedia Pustaka Utama. Jakarta.



Gambar 4.1. Serbuk: A. Metilselulosa, B.Pati singkong, C.Koprooses PPS-MC (2:1), D Koprooses PPS-MC (3:1), E. Koprooses PPS-MC (4:1)

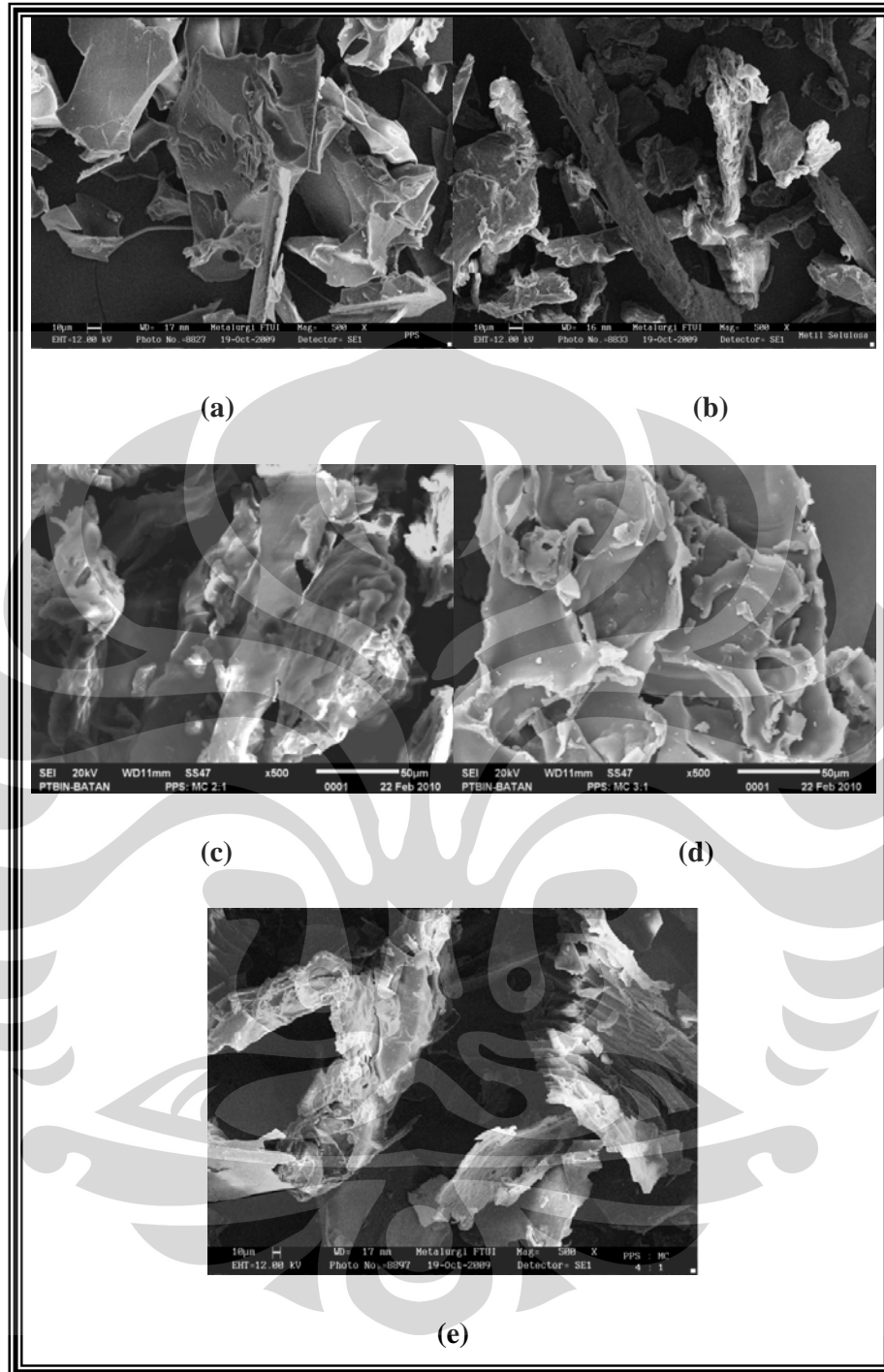


Gambar 4.2. Tablet I. Metilselulosa, II.PPS, III.Koprooses PPS-MC (2:1), IV. Koprooses PPS-MC (3:1), V. Koprooses PPS-MC (4:1)

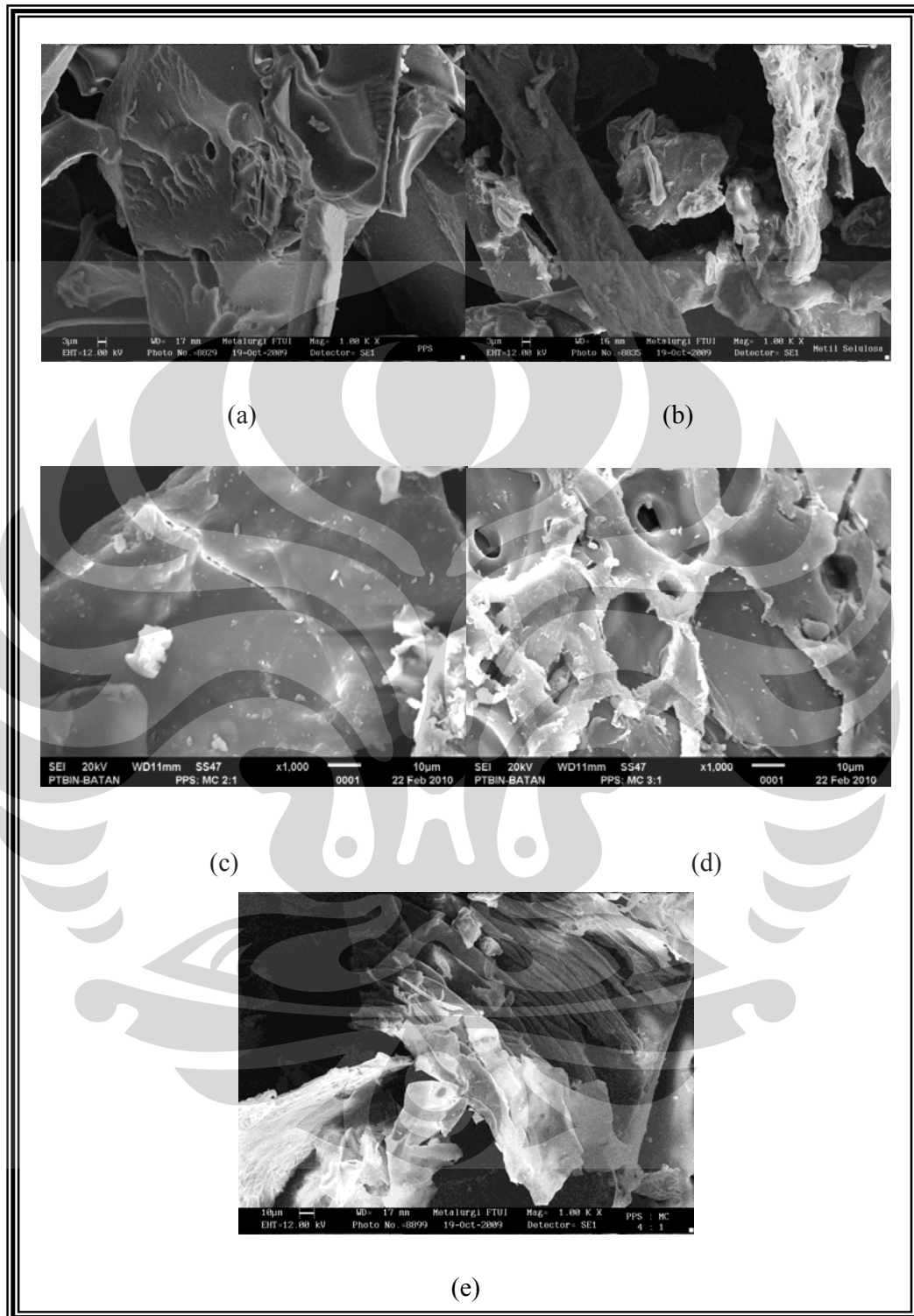


Gambar 4.3. Mikrofotograf perbesaran 50X dari bahan: (a). PPS, (b). Metilselulosa, (c). PPS:MC 2:1, (d) PPS:MC 3:1 dan (e) PPS:MC 4:1.

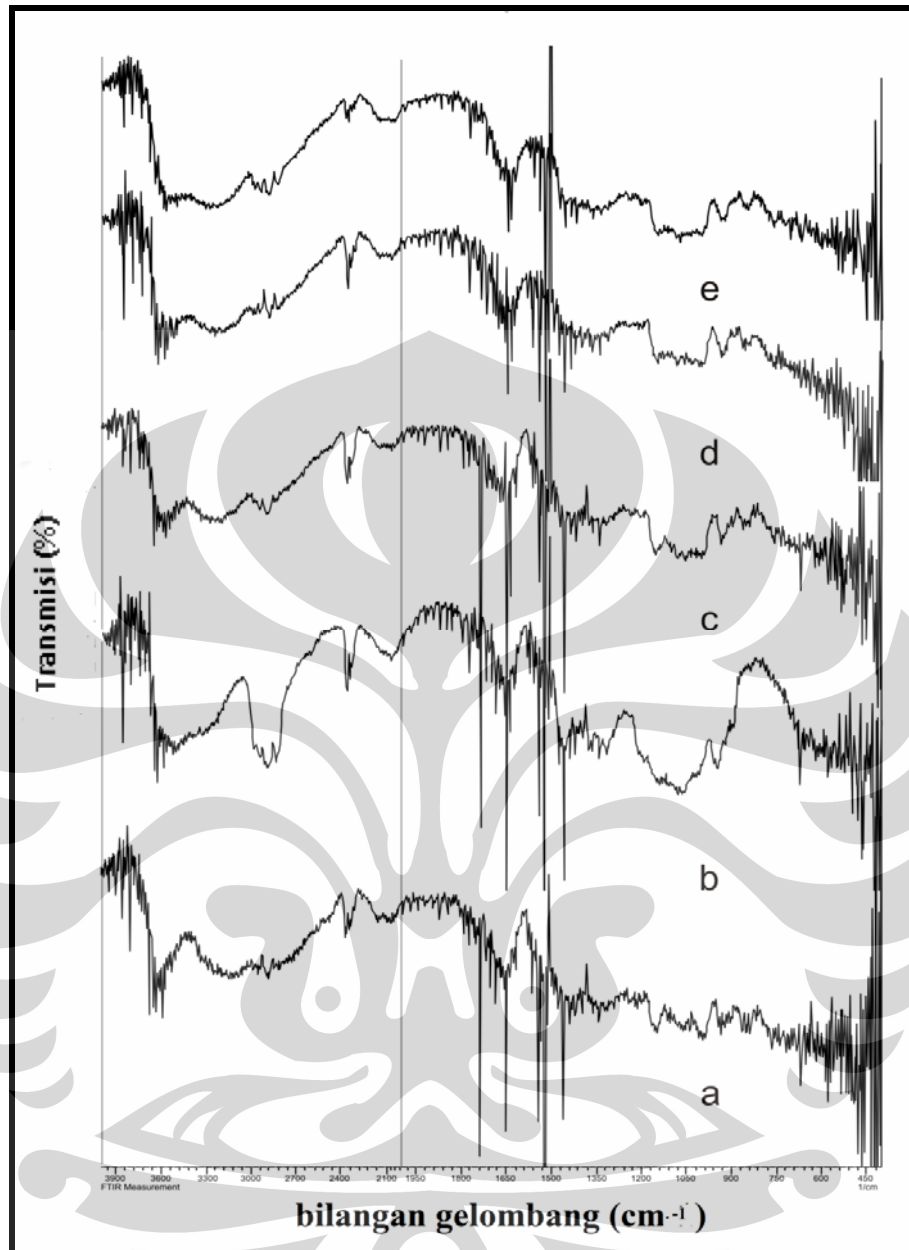




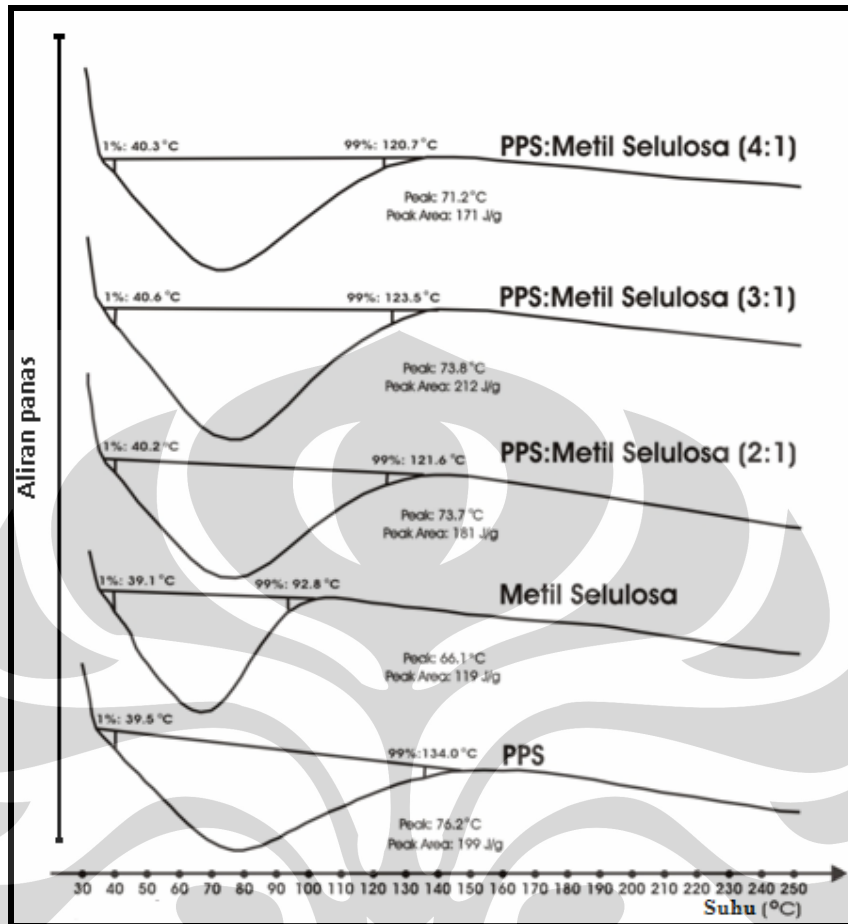
Gambar 4.4. Mikrofotograf perbesaran 500X dari bahan: (a). PPS, (b).Metilselulosa, (c). PPS:MC 2:1, (d) PPS:MC 3:1 dan (e) PPS:MC 4:1



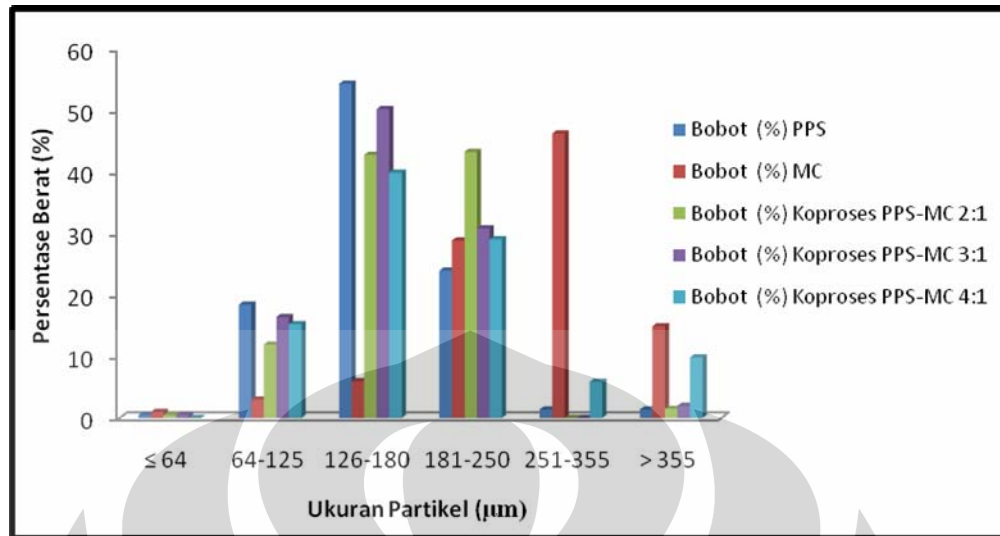
Gambar 4.5. Mikrofotograf perbesaran 1000X dari bahan (a). PPS, (b). Metilselulosa, (c). PPS:MC 2:1, (d) PPS:MC 3:1 dan (e) PPS:MC 4:1.



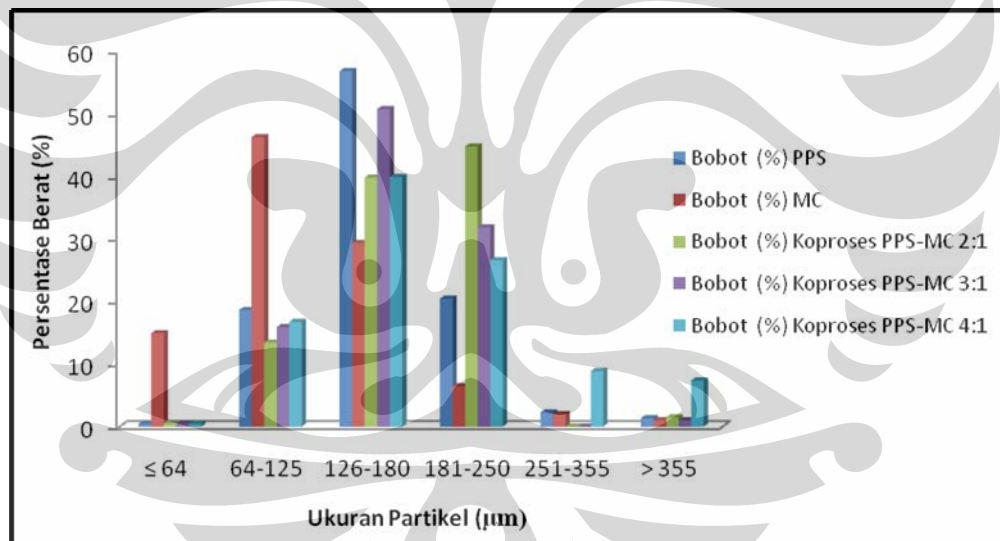
Gambar 4.6. Hasil FTIR: a. PPS, b. MC, c. PPS-MC (2:1),  
d. PPS-MC (3:1) dan e. PPS-MC (4:1)



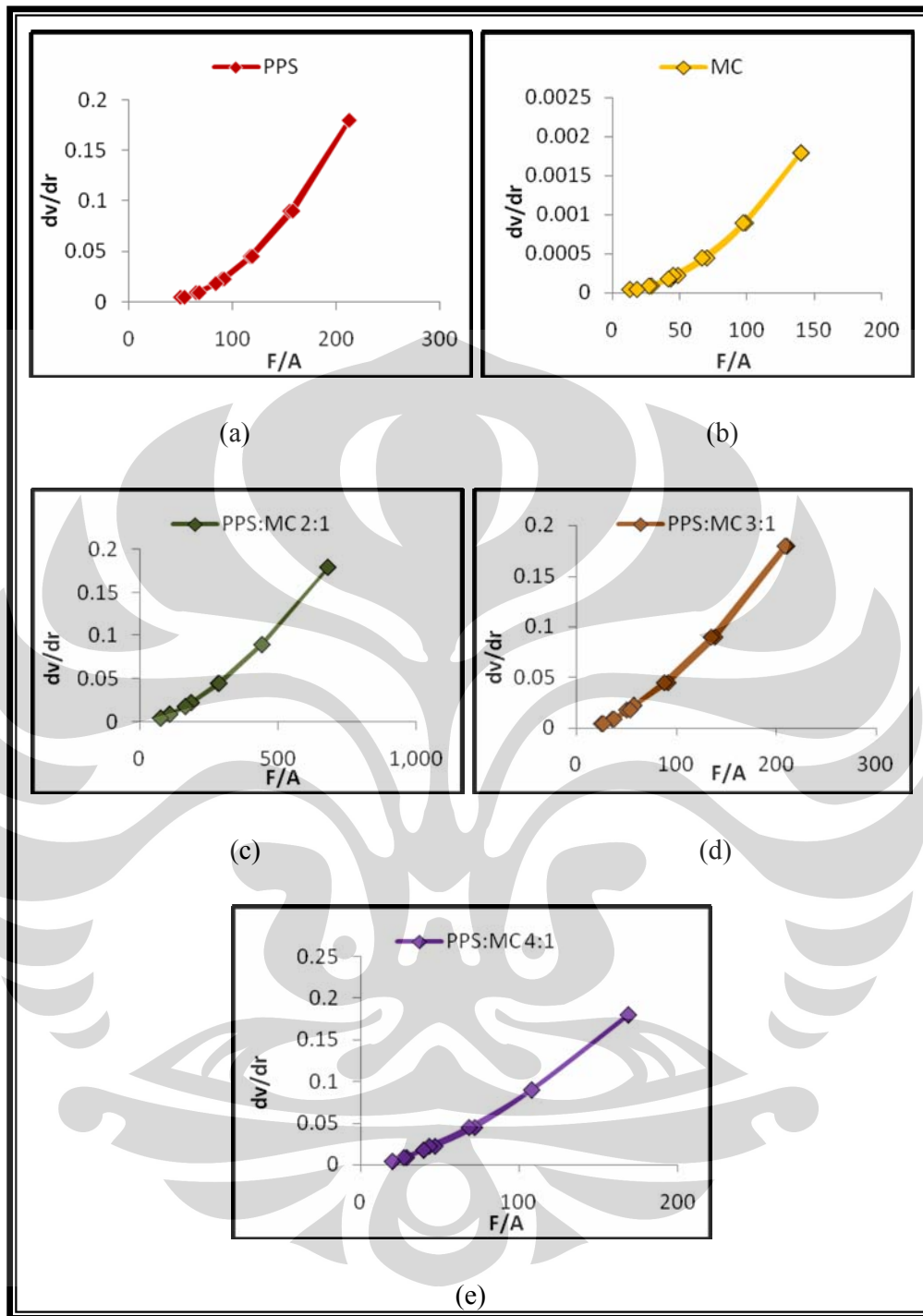
Gambar 4.7. Hasil pengamatan *Differential Scanning Calorimetry* (DSC)



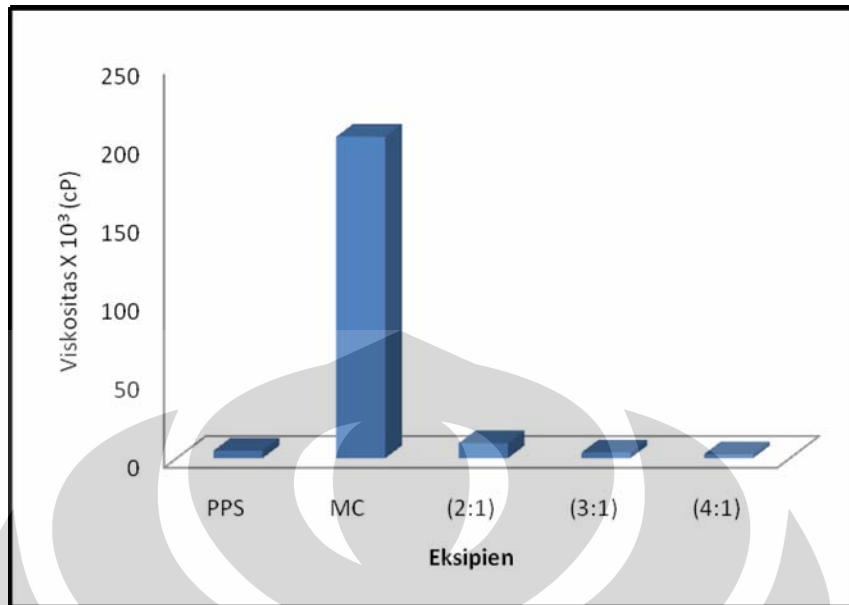
Gambar 4.8. Distribusi ukuran partikel pada kecepatan 30 rpm selama 10 menit



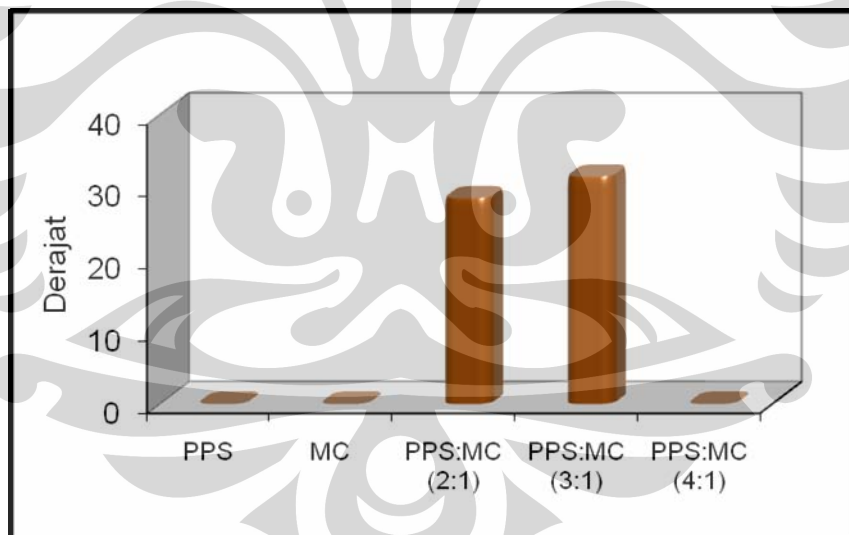
Gambar 4.9. Distribusi ukuran partikel pada kecepatan 30 rpm selama 20 menit



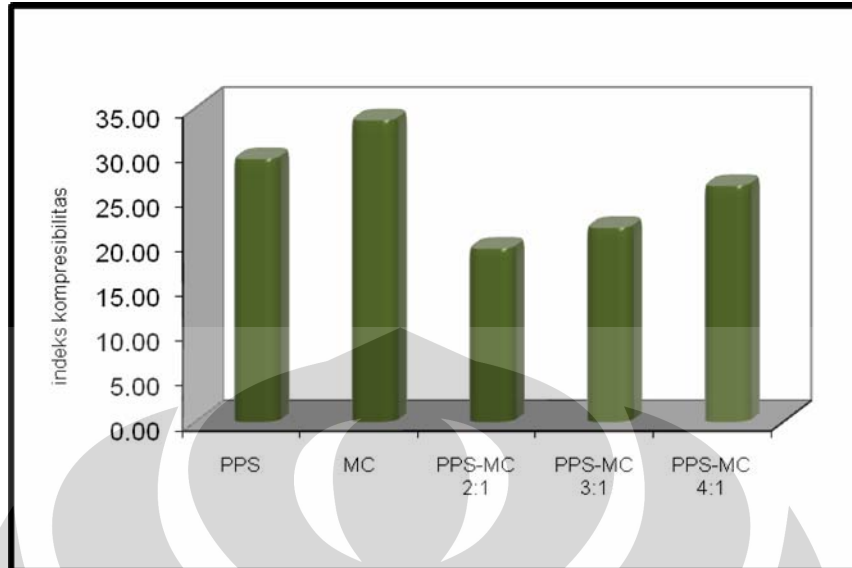
Gambar 4.10. Kurva sifat alir pada konsentrasi 5%



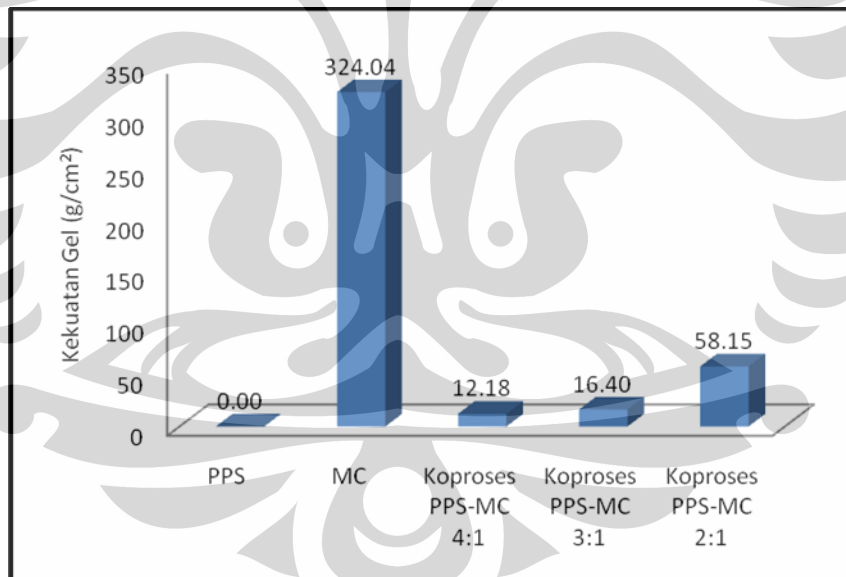
Gambar 4.11. Perbandingan viskositas serbuk pada konsentrasi 5%.



Gambar 4.12. Perbandingan sudut reposa

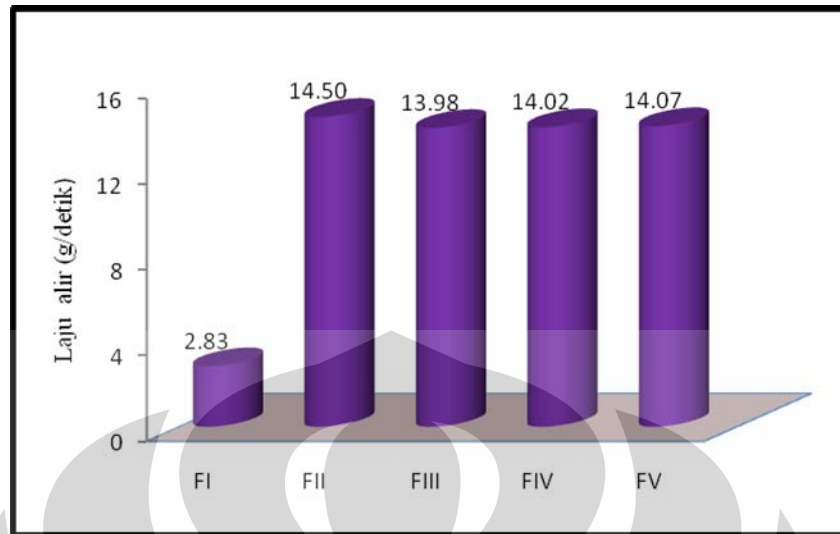


Gambar 4.13. Perbandingan indeks kompresibilitas serbuk

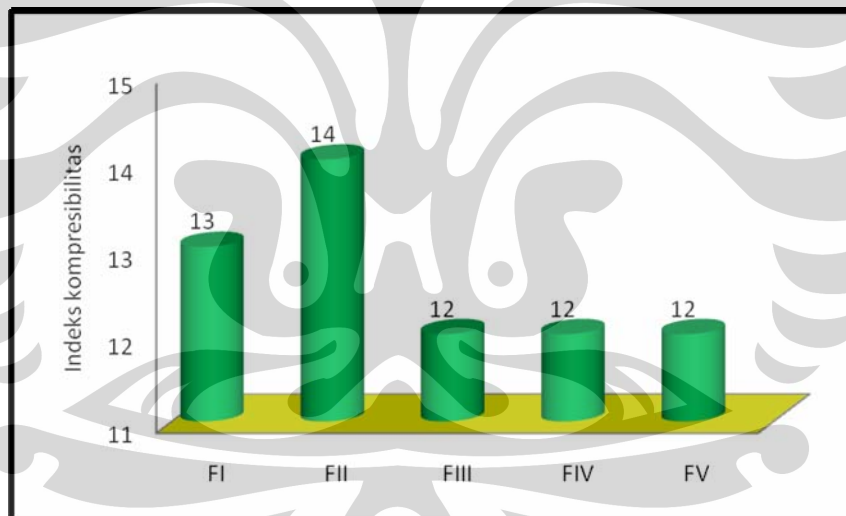


Gambar 4.14. Perbandingan kekuatan gel

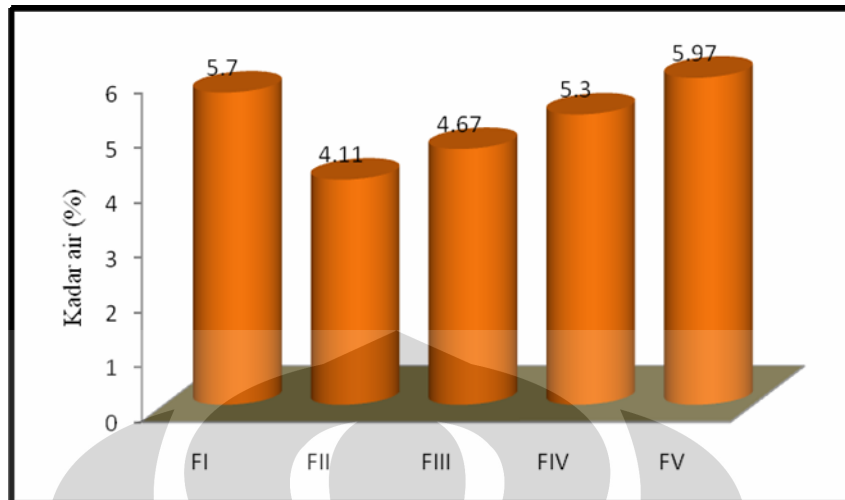




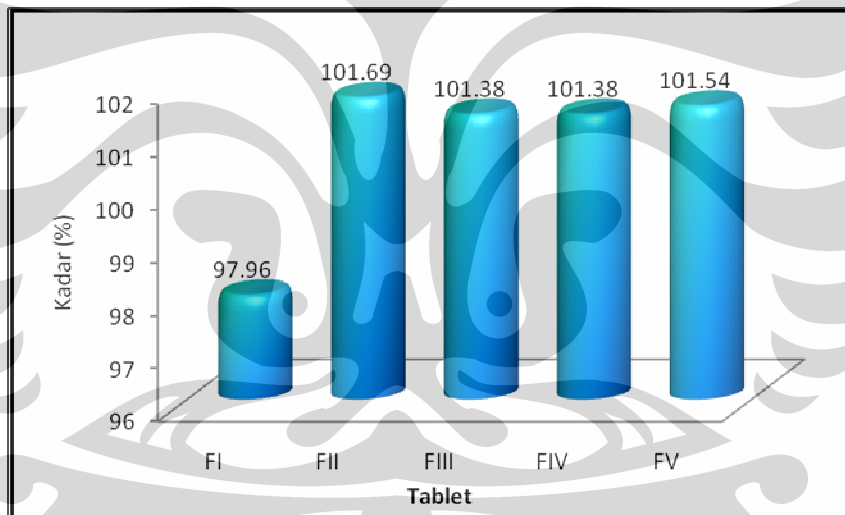
Gambar 4.15. Evaluasi laju alir granul formula 1-5



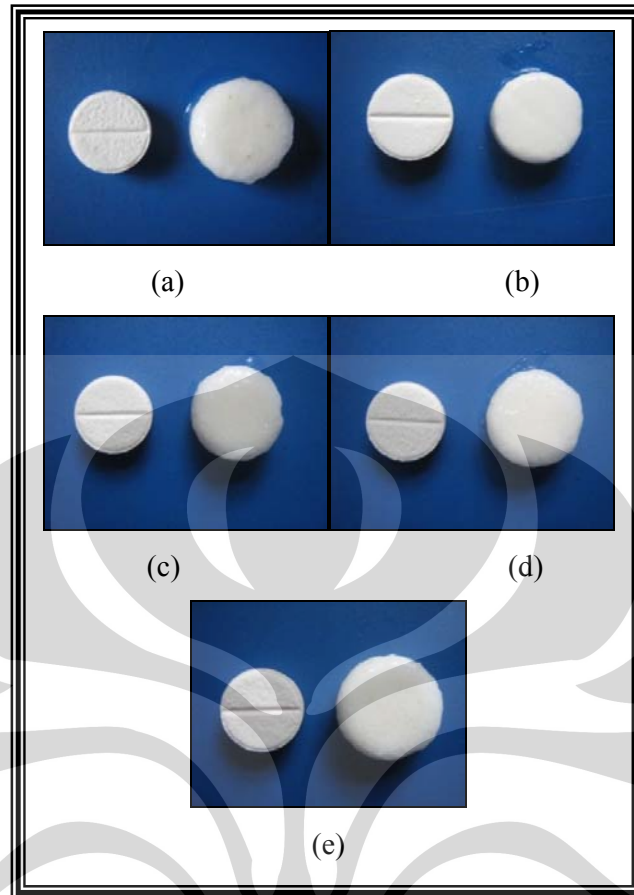
Gambar 4.16. Evaluasi indeks kompresibilitas granul formula 1-5



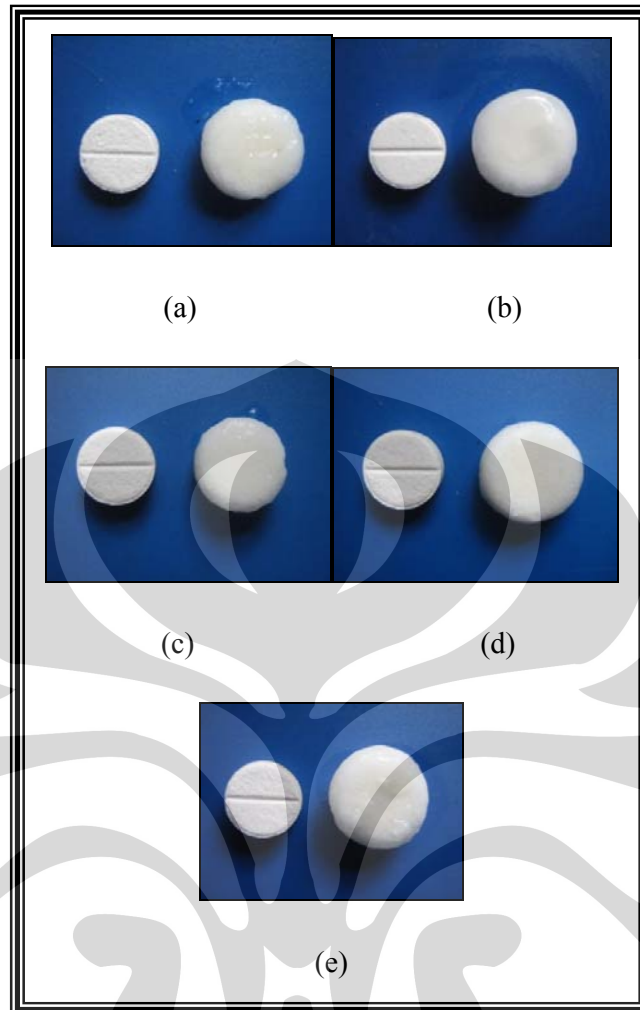
Gambar 4.17. Evaluasi kadar air granul tablet formula 1-5



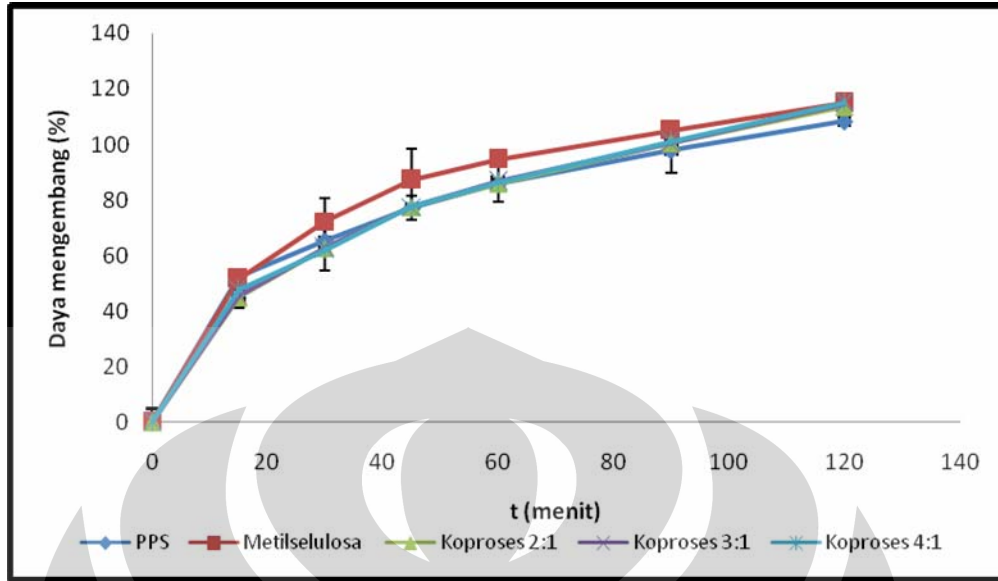
Gambar 4.18. Hasil penetapan kadar tablet teofilin formula 1-5



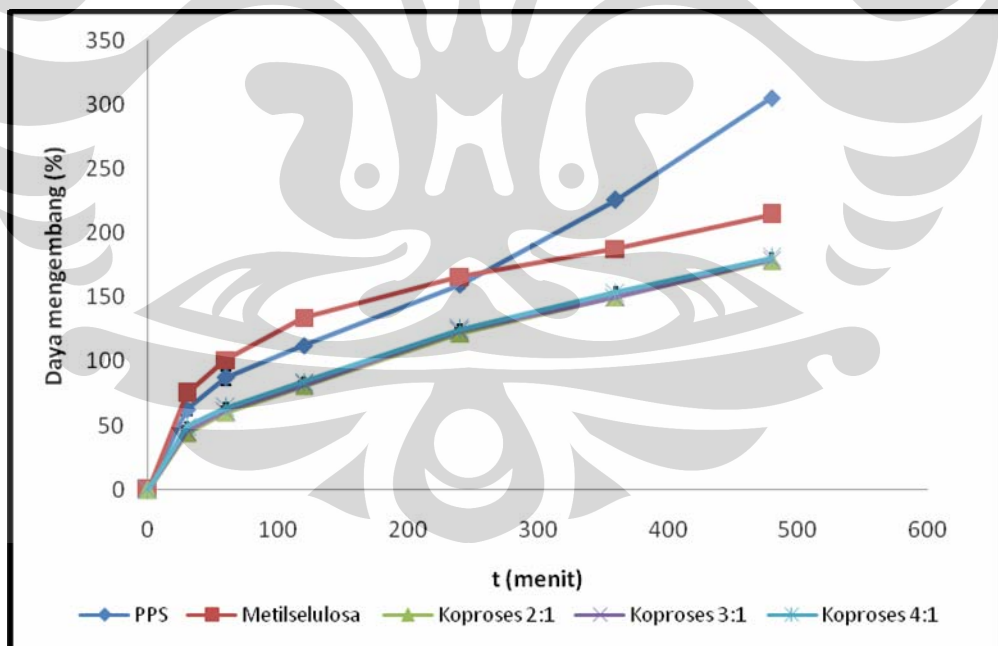
Gambar 4.19. Daya mengembang tablet dalam medium HCl pH 1,2. Tablet (a). PPS, (b).Metilselulosa, (c).Koprosoes (2:1), (d). Koprosoes (3:1), (e). Koprosoes (4:1)



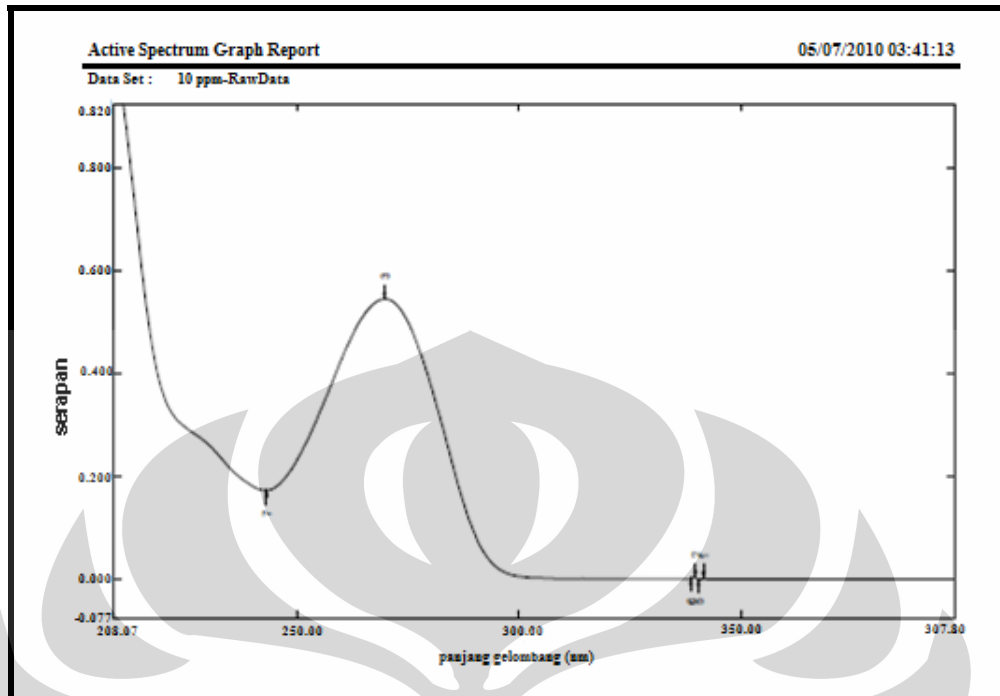
Gambar 4.20. Daya mengembang tablet dalam medium dapar fosfat pH 7.2. Tablet (a). PPS, (b).Metilselulosa, (c).Koprosoes (2:1), (d). Koprosoes (3:1), (e). Koprosoes (4:1)



Gambar 4.21. Grafik daya mengembang tablet formula 1-5 pada medium HCl pH 1,2 pada suhu 37 °C selama 2 jam.

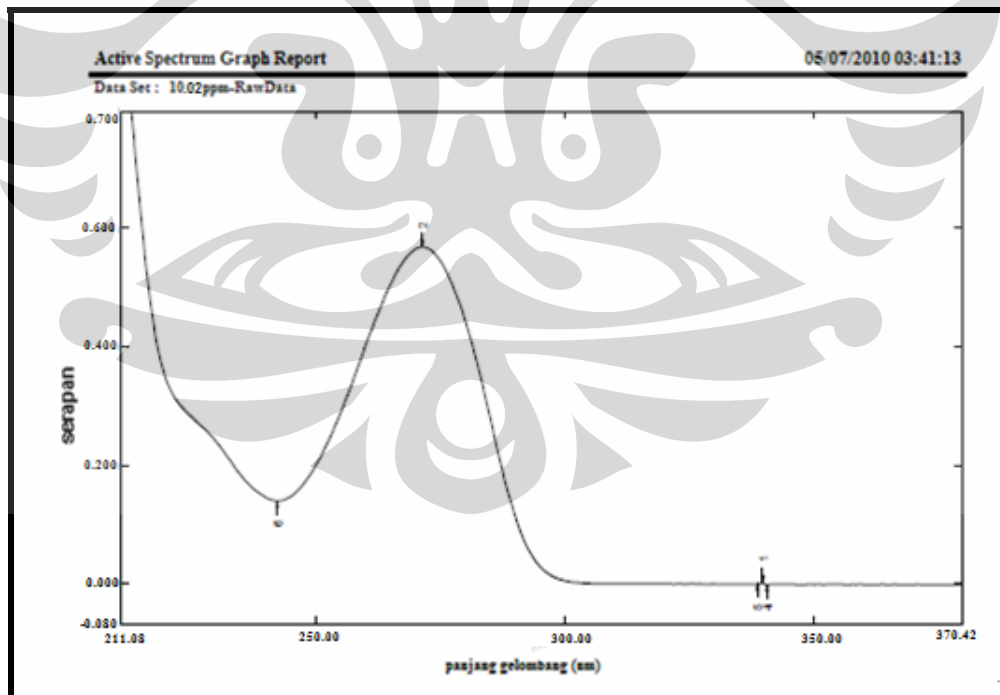


Gambar 4.22. Grafik daya mengembang tablet formula 1-5 dalam medium dapar fosfat pH 7,2 pada suhu 37 °C selama 8 jam.



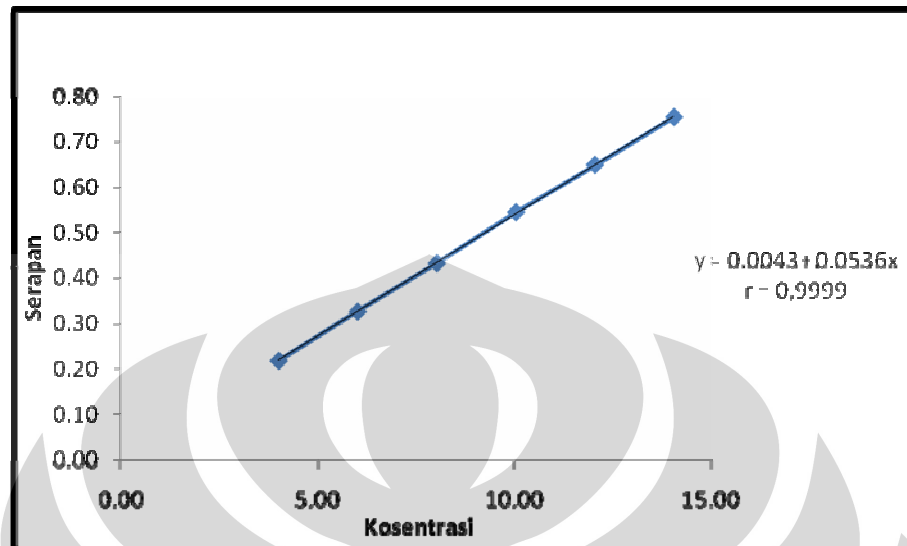
Keterangan:  $\lambda$  maksimum 270 nm

Gambar 4.23. Spektrum serapan teofilin 10 ppm dalam medium HCl pH 1,2

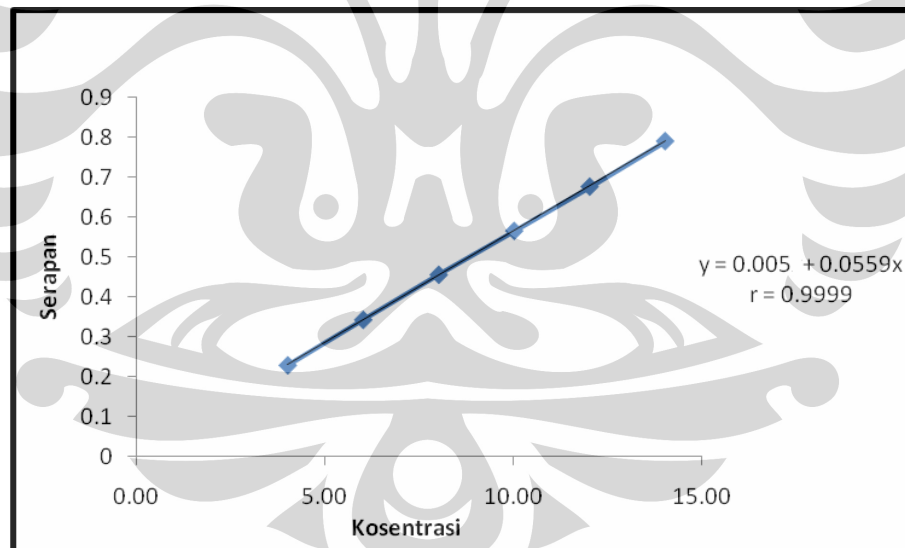


Keterangan:  $\lambda$  maksimum 270 nm

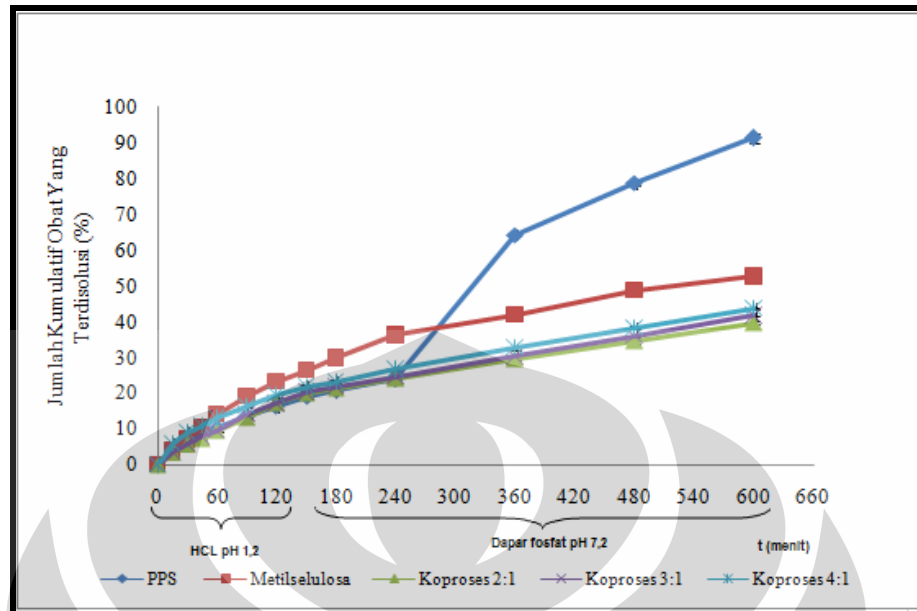
Gambar 4.24. Spektrum serapan teofilin 10,02 ppm dalam medium dapar fosfat pH 7,2



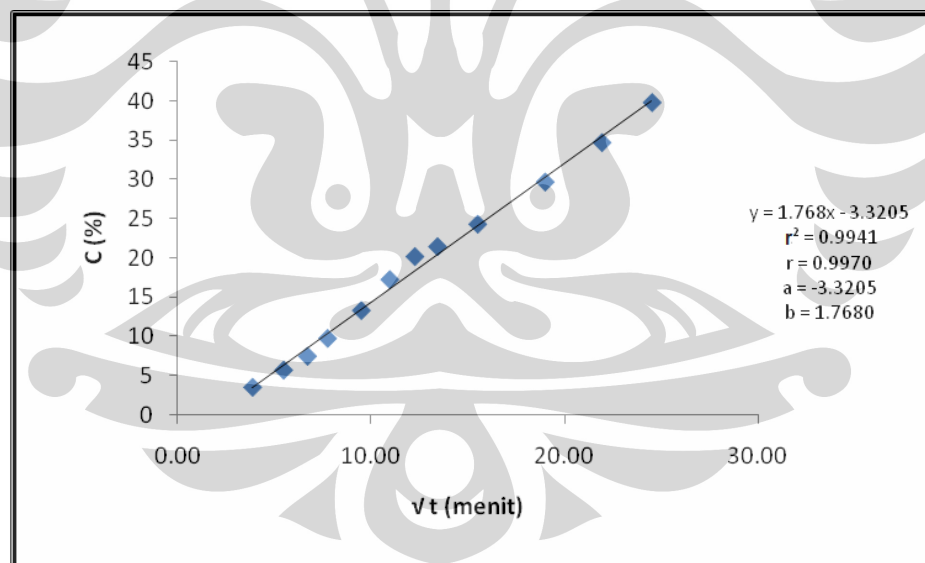
Gambar 4.25. Kurva kalibrasi teofilin dalam medium HCl pH 1,2 pada panjang gelombang 270 nm



Gambar 4.26. Kurva kalibrasi teofilin dalam medium dapar fosfat pH 7,2 pada panjang gelombang 270 nm



Gambar 4.27. Profil pelepasan tablet teofilin formula 1-5.



Gambar 4.28. Kinetika pelepasan teofilin model Higuchi formula III (koproses PPS-MC 2:1)



Tabel 4.1. Laju alir dan sudut riposa

N0.	Bahan	Laju Alir (detik)	r (cm)	T (cm)	Sudut reposa	keterangan
1	PPS	-	-	-	-	Tidak Mengalir
2	MC	-	-	-	-	Tidak mengalir
3	PPS:MC (2:1)	4,3	10,3	2,8	28,5	Istimewa
3	PPS:MC (3:1)	4,2	10,3	3,1	31,4	Baik
4	PPS:MC (4:1)	-	-	-	-	Tidak mengalir

Tabel 4.2. Data kekuatan gel pada konsentrasi 10%

Bahan	Tinggi (cm)	Kekuatan gel (g/cm <sup>2</sup> )
PPS	0	0
MC	3,26	324,04
PPS-MC 2:1	0,58	58,14
PPS-MC 3:1	0,16	16,40
PPS-MC 4:1	0,12	12,17

Tabel 4.3 . Data index kompresibilitas

No.	Bahan	Massa bahan (g)	Awal (ml)	Akhir (ml)	Index Kompresibilitas (%)	Keterangan
1	PPS	6,9	50	36	28	Buruk
		6,2	50	33	34	Buruk
		6,9	50	37	26	Buruk
2	MC	90,8	50	34	32	Sangat buruk
		89,8	50	32	36	Sangat buruk
		90,1	50	33,5	33	Sangat buruk
3	PPS-MC (2:1)	88,9	50	39	22	Agak baik
		89,3	50	39,5	21	Agak baik
		89,2	50	39	22	Agak baik
4	PPS-MC (3:1)	88,3	50	36,5	27	Buruk
		88,5	50	37	26	Buruk
		88,3	50	37	26	Buruk
5	PPS-MC (4:1)	85,2	50	35	30	Buruk
		85,3	50	35	30	Buruk
		85,1	50	35	30	Buruk

Tabel 4.4. Data pengukuran viskositas PPS 5%

Spindel	Kecepatan (rpm)	Dial Reading (dr)	Faktor Koreksi (F)	Viskositas ( $\eta = dr \times F$ )	Shearing Stress ( $F/A = dr \times 7,187$ )	Rate of Shear ( $dv/dr = F/A \times 1/\eta$ )
2	0,5	7	1600	11200	50	0,0045
	1	9	800	7200	65	0,0090
	2	11,75	400	4700	84	0,0180
	2,5	12,5	320	4000	90	0,0225
	5	16,25	160	2600	117	0,0449
	10	21,5	80	1720	155	0,0898
	20	29,5	40	1180	212	0,1797
	20	29,5	40	1180	212	0,1797
	10	22	80	1760	158	0,0898
	5	16,5	160	2640	119	0,0449
	2,5	12,75	320	4080	92	0,0225
	2	11,75	400	4700	84	0,0180
	1	9,5	800	7600	68	0,0090
	0,5	7,5	1600	12000	54	0,0045

Tabel 4.5. Data pengukuran viskositas MC 5%

Spindel	Kecepatan (RPM)	Dial Reading (dr)	Faktor Koreksi (F)	Viskositas ( $\eta = dr \times f$ )	Shearing Stress ( $F/A = dr$ $\times 7,187$ )	Rate of Share ( $dv/dr =$ $F/A \times$ $1/\eta$ )
7	0,5	1,75	160000	280000	12,5772	4,4918E-05
	1	4,0	80000	320000	28,7480	8,9837E-05
	2	6,0	40000	240000	43,1220	0,0001
	2,5	6,75	32000	216000	48,5122	0,0002
	5	9,75	16000	156000	70,0732	0,0004
	10	13,75	8000	110000	98,8212	0,0008
	20	19,50	4000	78000	140,1465	0,0017
	20	19,50	4000	78000	140,1465	0,0017
	10	13,50	8000	108000	97,0245	0,0008
	5	9,25	16000	148000	66,4797	0,0004
	2,5	6,25	32000	200000	44,9187	0,0002
	2	5,75	40000	230000	41,3252	0,0001
	1	3,75	80000	300000	26,9512	8,9837E-05
	0,5	2,50	160000	400000	17,9675	4,4918E-05

Tabel 4.6. Data pengukuran viskositas PPS:MC 2:1 5%

Spindel	Kecepatan (RPM)	Dial Reading (dr)	Faktor		Viskositas ( $\eta = dr \times f$ )	Shearing Stress ( $F/A = dr \times 7,187$ )	Rate of Share ( $dv/dr = F/A \times 1/\eta$ )
			Koreksi (F)				
2	0,5	10,75	1600		17200	77	0,0045
	1	15	800		12000	108	0,0090
	2	23	400		9200	165	0,0180
	2,5	26	320		8320	187	0,0225
	5	39,5	160		6320	284	0,0449
	10	61,5	80		4920	442	0,0898
	20	94,5	40		3780	679	0,1797
	20	94,5	40		3780	679	0,1797
	10	61,5	80		4920	442	0,0898
	5	40	160		6400	287	0,0449
	2,5	26	320		8320	187	0,0225
	2	23	400		9200	165	0,0180
	1	15,25	800		12200	110	0,0090
	0,5	10,5	1600		16800	75	0,0045

Tabel 4.7. Data pengukuran viskositas PPS:MC 3:1 5%

Spindel	Kecepatan (RPM)	Dial Reading (dr)	Faktor Koreksi (F)	Viskositas ( $\eta = dr \times f$ )	Shearing Stress (F/A = dr x 7,187)	Rate of Share (dv/dr = F/A x 1/ $\eta$ )
2	0,5	3,5	1600	5600	25	0,0045
	1	5	800	4000	36	0,0090
	2	7	400	2800	50	0,0180
	2,5	8	320	2560	57	0,0225
	5	12,75	160	2040	92	0,0449
	10	19,25	80	1540	138	0,0898
	20	29,25	40	1170	210	0,1797
	20	29	40	1160	208	0,1797
	10	18,75	80	1500	135	0,0898
	5	12,25	160	1960	88	0,0449
	2,5	8	320	2560	57	0,0225
	2	7,5	400	3000	54	0,0180
	1	5,25	800	4200	38	0,0090
	0,5	3,75	1600	6000	27	0,0045

Tabel 4.8. Data pengukuran viskositas PPS:MC 4:1 5%

Spindel	Kecepatan (RPM)	Dial Reading (dr)	Faktor Koreksi (F)	Viskositas ( $\eta = dr \times f$ )	Shearing Stress ( $F/A = dr \times 7,187$ )	Rate of Share ( $dv/dr = F/A \times 1/\eta$ )
2	0,5	2,75	1600	4400	20	0,0045
	1	4	800	3200	29	0,0090
	2	5,5	400	2200	40	0,0180
	2,5	6,5	320	2080	47	0,0225
	5	10	160	1600	72	0,0449
	10	15	80	1200	108	0,0898
	20	23,5	40	940	169	0,1797
	20	23,5	40	940	169	0,1797
	10	15	80	1200	108	0,0898
	5	9,5	160	1520	68	0,0449
	2,5	6	320	1920	43	0,0225
	2	5,5	400	2200	40	0,0180
	1	3,75	800	3000	27	0,0090
	0,5	2,75	1600	4400	20	0,0045

Tabel 4.9. Perbandingan viskositas rata-rata dari PPS, MC, dan koproses PPS-MC 2:1, 3:1, 4:1 pada konsentrasi 5%

Eksipien 5%	Viskositas (Poise)
PPS	47,54
MC	2045,71
(2:1)	88,11
(3:1)	28,63
(4:1)	22,00

Tabel 4.10. Data distribusi ukuran partikel kecepatan 30 rpm selama 10 menit

	Bobot (%)				
	PPS	MC	Koproses PPS-MC 2:1	Koproses PPS-MC 3:1	Koproses PPS-MC 4:1
≤ 64	0,46	1,00	0,50	0,50	0,00
64-125	18,43	2,99	11,94	16,42	15,27
126-180	54,38	5,97	42,79	50,25	39,90
181-250	23,96	28,86	43,28	30,85	29,06
251-355	1,38	46,27	0,00	0,00	5,91
> 355	1,38	14,93	1,49	1,99	9,85

Tabel 4.11. Data distribusi ukuran partikel kecepatan 30 rpm selama 20 menit

	Bobot (%)				
	PPS	MC	Koproses PPS-MC 2:1	Koproses PPS-MC 3:1	Koproses PPS-MC 4:1
≤ 64	0,45	14,93	0,50	0,50	0,49
64-125	18,64	46,27	13,43	15,92	16,75
126-180	56,82	29,35	39,80	50,75	39,90
181-250	20,45	6,47	44,78	31,84	26,60
251-355	2,27	1,99	0,00	0,00	8,87
> 355	1,36	1,00	1,49	1,00	7,39



Tabel 4.12. Evaluasi Granul dan Tablet

No.	Evaluasi	Hasil				
		FI	FII	F III	F IV	F V
<u>Karakteristik Granul:</u>						
1	Laju alir (g/detik) Indeks	2,82	14,49	13,98	14,017	14,06
2	Kompresibilitas	13	14	12	12	12
3	Sudut Reposa (°)	33,69	33,43	33,03	33,61	32,65
4	Hausner Ratio	1,15	1,16	1,14	1,14	1,14
5	Kadar air (%)	5,7	4,11	4,67	5,3	5,97
<u>Karakteristik Tablet:</u>						
1	Penampilan	bentuk silinder putih, tekstur agak kasar.				
2	Kekerasan (Kp)	11,90±0,776	11,82±0,7	12,18±0,04	12,19±0,05	12,19±0,05
3	Keregasan (%)	0,24	0,44	0,34	0,33	0,32
4	Bobot (mg)	696,25±4,8	703,4±1,43	703,15±1,35	703,25±1,07	703,3±1,13
5	Ukuran:					
	Diameter (cm)	1,3	1,3	1,3	1,3	1,3
	Tebal (cm)	0,42± 0,005	0,31±0,004	0,31±0,008	0,31±0,009	0,31±0,004
6	Kadar (%)	97,96±1,42	101,69±0,53	101,38±0,26	101,38±0,53	101,53±0,4

Tabel 4.13. Data serapan teofilin dalam berbagai konsentrasi pada medium asam klorida pH 1,2 pada panjang gelombang 270 nm

No.	C	A	
1	4,000	0,218	$r = 0,99995$
2	6,000	0,326	$a = 0,0043$
3	8,000	0,432	$b = 0,0536$
4	10,000	0,544	Persamaan regresi linier:
5	12,000	0,648	$y = 0,0043 + 0,0536x$
6	14,000	0,753	

Tabel 4.14. Data serapan teofilin dalam berbagai konsentrasi pada medium dapar fosfat pH 7,2 pada panjang gelombang 270 nm

No.	C	A	
1	4,008	0,228	$r = 0,99998$
2	6,012	0,342	$a = 0,0050$
3	8,016	0,455	$b = 0,0559$
4	10,020	0,565	Persamaan regresi linier:
5	12,024	0,676	$y = 0,0050 + 0,0559x$
6	14,028	0,790	

Tabel 4.15. Evaluasi kekerasan tablet

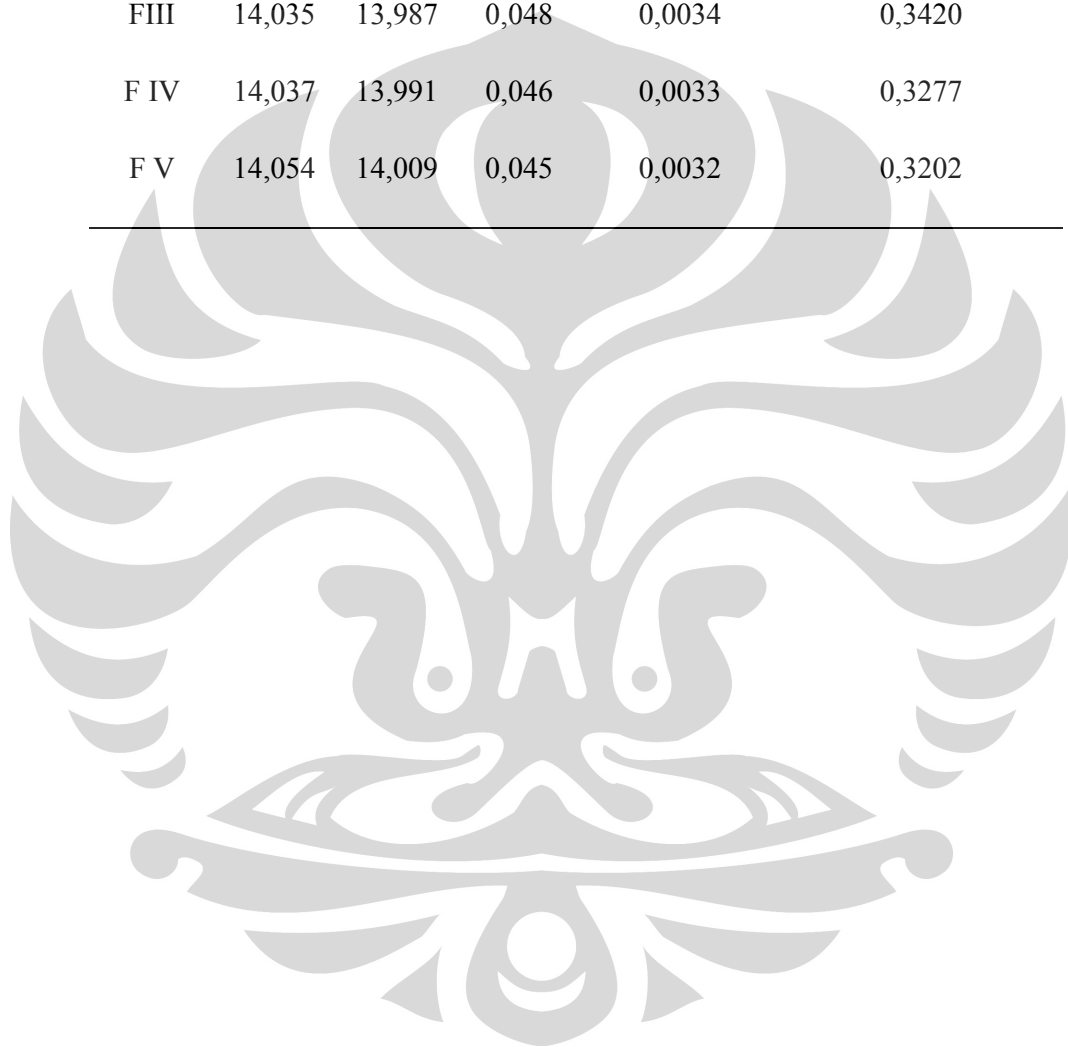
Tablet ke	Kekerasan Tablet (kP)				
	FI	FII	FIII	FIV	FV
1	13,45	11,23	12,15	12,25	12,11
2	13,15	11,23	12,15	12,25	12,11
3	12,53	11,23	12,23	12,11	12,11
4	11,62	12,32	12,22	12,14	12,22
5	12,84	12,35	12,22	12,14	12,22
6	12,13	11,22	12,23	12,22	12,32
7	12,33	11,12	12,20	12,25	12,25
8	11,41	12,47	12,20	12,17	12,22
9	12,13	12,33	12,13	12,17	12,17
10	10,70	12,86	12,14	12,13	12,22
11	11,11	12,86	12,14	12,15	12,25
12	11,82	12,86	12,13	12,14	12,22
13	10,80	11,22	12,13	12,14	12,19
14	12,33	11,23	12,21	12,22	12,22
15	12,23	11,23	12,21	12,21	12,21
16	12,43	11,21	12,23	12,25	12,15
17	11,41	12,55	12,22	12,25	12,15
18	11,51	12,42	12,24	12,25	12,15
19	11,31	11,24	12,24	12,23	12,22
20	10,90	11,25	12,17	12,23	12,23
Rata-rata	11,91	11,82	12,19	12,20	12,20
SD	0,77	0,70	0,04	0,05	0,05
KV	0,06	0,05	0,00	0,00	0,00

Tabel 4.16. Evaluasi keseragam ukuran

Tablet ke	ketebalan (cm)				
	FI	FII	FIII	FIV	FV
1	0,43	0,31	0,32	0,30	0,30
2	0,43	0,31	0,31	0,32	0,30
3	0,43	0,32	0,31	0,32	0,30
4	0,43	0,32	0,32	0,32	0,30
5	0,42	0,32	0,30	0,30	0,30
6	0,42	0,32	0,30	0,30	0,30
7	0,43	0,31	0,31	0,32	0,31
8	0,42	0,31	0,32	0,31	0,31
9	0,42	0,31	0,31	0,31	0,30
10	0,42	0,31	0,31	0,31	0,30
11	0,43	0,31	0,30	0,30	0,30
12	0,43	0,32	0,30	0,30	0,30
13	0,42	0,32	0,30	0,32	0,31
14	0,43	0,32	0,30	0,30	0,31
15	0,42	0,31	0,3	0,32	0,31
16	0,42	0,31	0,31	0,32	0,30
17	0,42	0,31	0,31	0,30	0,30
18	0,43	0,31	0,31	0,30	0,30
19	0,42	0,31	0,32	0,32	0,30
20	0,43	0,31	0,32	0,30	0,30
Rata-rata	0,43	0,31	0,31	0,31	0,30
SD	0,01	0,00	0,01	0,01	0,00
KV	0,01	0,02	0,03	0,03	0,01
Diameter tablet (cm)	0,13	1,30	1,30	1,30	1,30

Tabel 4.17. Evaluasi keregasan tablet

Tablet	w1	w2	w1-w2	$(w1-w2)/w1$	$((w1-w2)/w1)*100$
FI	13,976	13,942	0,034	0,0024	0,2433
FII	14,081	14,019	0,062	0,0044	0,4403
FIII	14,035	13,987	0,048	0,0034	0,3420
F IV	14,037	13,991	0,046	0,0033	0,3277
F V	14,054	14,009	0,045	0,0032	0,3202



Tabel 4.18. Evaluasi keseragaman bobot tablet

Tablet ke	Bobot tablet (mg)				
	FI	FII	FIII	FIV	FV
1	696	705	702	705	703
2	694	705	702	705	705
3	697	705	702	705	703
4	706	703	703	703	704
5	696	704	703	703	704
6	690	706	702	704	702
7	695	701	705	704	704
8	701	701	705	702	702
9	694	704	705	702	703
10	688	703	703	703	703
11	696	702	703	703	702
12	701	702	701	702	702
13	693	705	701	702	702
14	697	703	703	703	705
15	696	705	703	703	704
16	697	703	702	704	705
17	698	702	704	704	703
18	696	703	704	704	702
19	688	703	705	702	705
20	706	703	705	702	703
Rata-rata	696,25	703,4	703,15	703,25	703,3
SD	4,79	1,42	1,34	1,06	1,12
KV	0,006	0,002	0,001	0,001	0,001

Tabel 4.19. Evaluasi daya mengembang dalam medium klorida pH 1,2

Dalam medium HCl pH 1.2					
Menit	FI	FII	FIII	FIV	FV
0	0	0	0	0	0
15	52,25±5,22	51,65±4,86	44,92±0,36	45,70±0,36	47,74±2,83
30	65,30±2,78	72,30±0,41	62,76±0,10	63,02±0,23	62,17±6,64
45	77,03±5,52	87,16±8,28	77,46±0,47	77,45±0,24	77,45±7,69
60	85,77±4,38	94,73±11,20	85,91±0,14	86,85±0,05	86,33±0,48
90	97,87±6,55	105,06±0,08	100,52±0,35	100,52±0,08	101,23±1,06
120	10,34±8,02	115,10±0,72	113,52±0,25	114,52±0,27	115,04±0,64

Tabel 4.20. Evaluasi daya mengembang dalam medium dapar fosfat pH 7,2

Dalam medium Dapar PO4 pH 7.2					
Menit	FI	FII	FIII	FIV	FV
0	0	0	0	0	0
30	6,39±2,49	75,27±5,75	44,14±0,90	45,41±0,74	49,23±2,65
60	87,32±4,13	10,90±0,70	60,21±0,77	61,56±0,50	64,06±0,36
120	112,45±5,94	133,91±0,34	80,89±0,80	81,94±0,22	83,98±0,22
240	159,75±0,61	165,94±6,18	121,71±0,10	123,46±0,53	125,19±0,34
360	225,62±3,17	187,58±1,13	149,93±1,65	150,07±0,18	153,84±0,67
480	305,52±1,32	214,30±0,30	178,09±0,24	179,38±0,40	180,51±0,41

Tabel 4.21. Hasil uji disolusi dalam medium klorida pH 1,2 dan dapar fosfat pH 7,2

t	FI	FII	F III	F IV	F V
(menit)	$\Sigma$ % Obat terdisolusi	$\Sigma$ % Obat terdisolusi	$\Sigma$ % Obat terdisolusi	$\Sigma$ % Obat terdisolusi	$\Sigma$ % Obat terdisolusi
0	0	0	0	0	0
15	4,57±0,21	4,21±0,10	3,50±0,15	3,75±0,31	5,96±0,09
30	6,87±0,20	7,07±0,02	5,68±0,09	5,83±0,23	9,22±0,26
45	9,19±0,37	10,55±0,07	7,46±0,39	7,99±0,47	10,97±0,11
60	10,49±0,08	14,12±0,05	9,73±0,32	9,75±0,55	13,08±0,19
90	13,63±0,06	19,13±0,43	13,28±0,26	14,19±0,49	16,51±0,28
120	16,32±0,03	23,19±0,17	17,21±0,39	17,12±0,45	19,50±0,43
150	19,21±0,22	26,50±0,28	20,14±0,45	20,27±0,40	21,90±0,51
180	20,81±0,09	29,86±0,07	21,40±0,37	21,76±0,27	23,39±0,39
240	23,93±0,97	36,18±0,48	24,26±0,42	24,46±0,33	26,65±0,43
360	64,30±0,43	42,04±0,03	29,63±0,40	30,28±0,18	32,65±0,39
480	78,62±0,76	48,78±1,09	34,64±0,59	35,92±0,24	38,39±0,32
600	91,28±1,46	52,62±0,35	39,74±0,39	41,68±0,07	43,83±0,26



Tabel 4.22. Kinetika pelepasan teofilin

Formula	Parameter	Higuchi
FI	r	0,9437
	a	-24,4008
	b	4,3247
FII	r	0,9796
	a	-40,5127
	b	13,9360
FIII	r	0,9970
	a	-3,3205
	b	1,7680
FIV	r	0,9980
	a	-3,6138
	b	1,8333
FV	r	0,9993
	a	-0,7560
	b	1,7985

Perhitungan menggunakan persamaan regresi linear:  $y = a + bx$

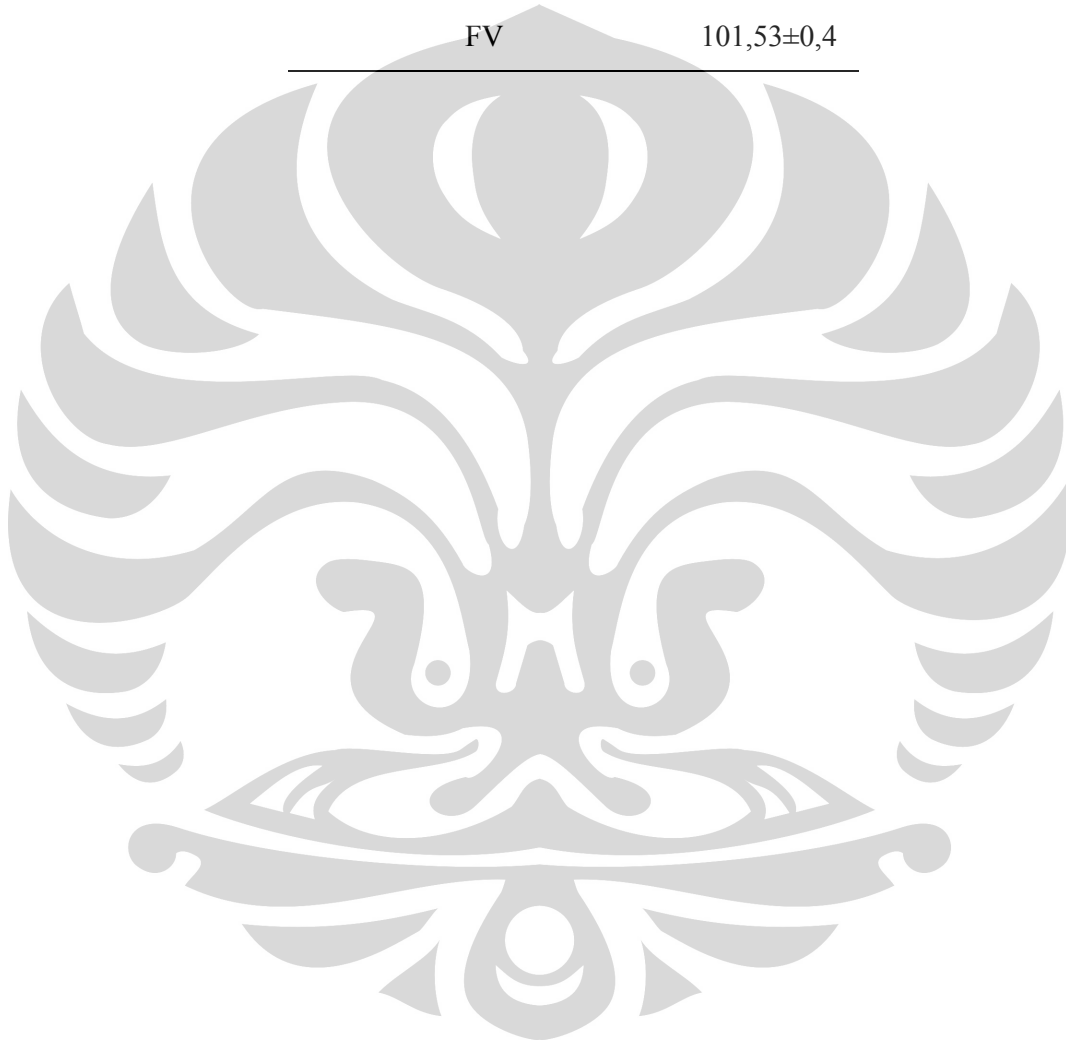
r = linearitas

a = konstanta regresi (y intersep) = nilai y pada saat x=0

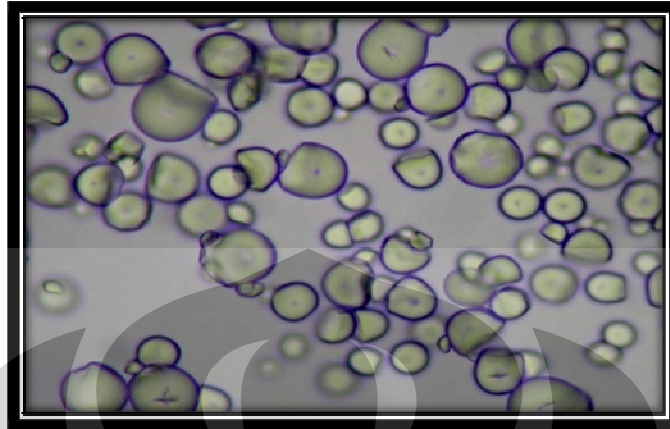
b = koefisien arah (slope)

Tabel 4.23. Data penetapan kadar teofilin

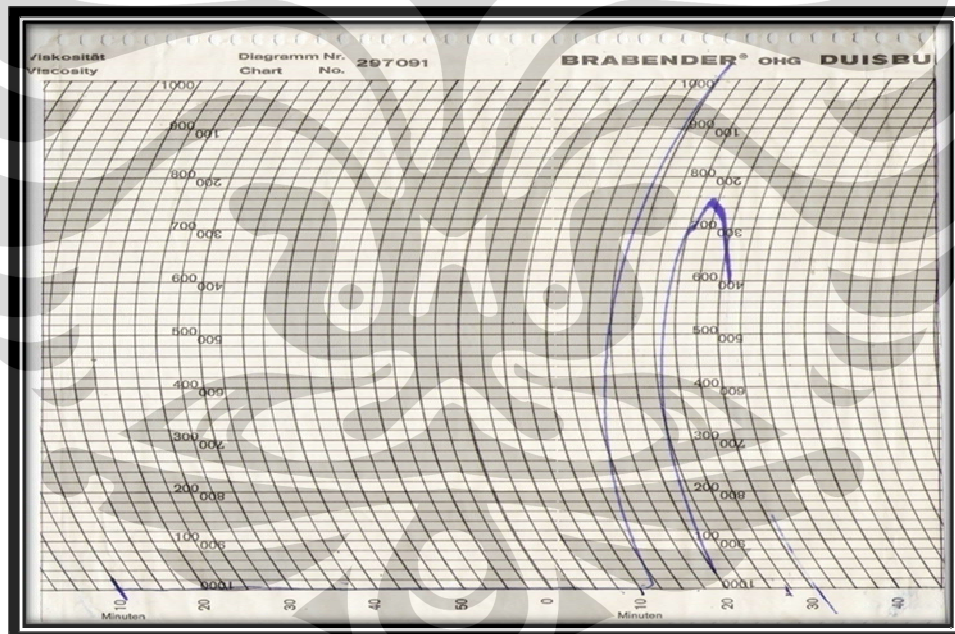
Formula	Kadar (%)
FI	97,96±1,42
FII	101,69±0,53
FIII	101,38±0,26
FIV	101,38±0,53
FV	101,53±0,4



Lampiran 1. Mikroskopik pati singkong perbesaran 40x, optical zoom 4x



Lampiran 2. Pola Brabender Pati Singkong



Lampiran 3. Data disolusi tablet formula 1

t(menit)	FI 1 $\Sigma$ % Obat terdisolusi	FI 2 $\Sigma$ % Obat terdisolusi	FI 3 $\Sigma$ % Obat terdisolusi	Rata-rata $\Sigma$ % Obat terdisolusi	SD	KV
0	0	0	0	0	0	0
15	4,70	4,33	4,69	4,57	0,21	0,05
30	6,98	6,64	6,98	6,87	0,20	0,03
45	9,41	9,40	8,77	9,19	0,37	0,04
60	10,55	10,40	10,54	10,50	0,08	0,01
90	13,60	13,71	13,60	13,63	0,06	0,00
120	16,35	16,29	16,35	16,33	0,03	0,00
150	19,08	19,47	19,08	19,21	0,22	0,01
180	20,86	20,71	20,88	20,82	0,09	0,00
240	22,99	23,88	24,92	23,93	0,97	0,04
360	64,32	63,87	64,74	64,31	0,43	0,01
480	78,84	77,78	79,26	78,62	0,76	0,01
600	90,19	92,94	90,72	91,28	1,46	0,02

Lampiran 4. Data disolusi tablet formula 2

t(menit)	FII 1 $\Sigma$ % Obat terdisolusi	FII 2 $\Sigma$ % Obat terdisolusi	FII 3 $\Sigma$ % Obat terdisolusi	Rata-rata $\Sigma$ % Obat terdisolusi	SD	KV
0	0	0	0	0	0	0
15	4,10	4,26	4,29	4,22	0,10	0,02
30	7,10	7,06	7,08	7,08	0,02	0,00
45	10,48	10,58	10,61	10,56	0,07	0,01
60	14,10	14,18	14,10	14,13	0,05	0,00
90	18,66	19,25	19,50	19,14	0,43	0,02
120	23,02	23,36	23,20	23,19	0,17	0,01
150	26,19	26,71	26,61	26,50	0,28	0,01
180	29,88	29,78	29,93	29,86	0,07	0,00
240	35,98	36,73	35,84	36,19	0,48	0,01
360	42,08	42,03	42,02	42,05	0,03	0,00
480	48,09	50,04	48,23	48,79	1,09	0,02
600	52,75	52,23	52,89	52,62	0,35	0,01

Lampiran 5. Data disolusi tablet formula 3

t(menit)	FIII 1 $\Sigma$ % Obat terdisolusi	FIII 2 $\Sigma$ % Obat terdisolusi	FIII 3 $\Sigma$ % Obat terdisolusi	Rata-rata $\Sigma$ % Obat terdisolusi	SD	KV
0	0	0	0	0	0	0
15	3,47	3,67	3,38	3,51	0,15	0,04
30	5,61	5,79	5,66	5,69	0,09	0,02
45	7,05	7,83	7,49	7,46	0,39	0,05
60	9,46	10,08	9,65	9,73	0,32	0,03
90	13,07	13,57	13,22	13,29	0,26	0,02
120	17,56	16,78	17,31	17,22	0,39	0,02
150	20,49	19,64	20,31	20,14	0,45	0,02
180	21,66	20,98	21,58	21,41	0,37	0,02
240	24,37	23,80	24,61	24,26	0,42	0,02
360	29,78	29,9	29,95	29,64	0,40	0,01
480	34,80	34,00	35,14	34,65	0,59	0,02
600	39,78	39,34	40,12	39,75	0,39	0,01

Lampiran 6. Data disolusi tablet formula 4

t(menit)	FIV 1 $\Sigma$ % Obat terdisolusi	FIV 2 $\Sigma$ % Obat terdisolusi	FIV 3 $\Sigma$ % Obat terdisolusi	Rata-rata $\Sigma$ % Obat terdisolusi	SD	KV
0	0	0	0	0	0	0
15	4,00	3,85	3,41	3,76	0,31	0,08
30	6,09	5,76	5,65	5,83	0,23	0,04
45	8,20	7,46	8,33	8,00	0,47	0,06
60	10,30	9,76	9,20	9,76	0,55	0,06
90	14,28	13,67	14,63	14,19	0,49	0,03
120	17,60	17,07	16,70	17,13	0,45	0,03
150	20,73	20,15	19,96	20,28	0,40	0,02
180	22,02	21,78	21,48	21,76	0,27	0,01
240	24,14	24,80	24,46	24,47	0,33	0,01
360	30,29	30,46	30,09	30,28	0,18	0,01
480	35,78	35,80	36,20	35,93	0,24	0,01
600	41,62	41,68	41,77	41,69	0,07	0,00

## Lampiran 7. Data disolusi tablet formula 5

t(menit)	FV 1 $\Sigma$ % Obat terdisolusi	FV 2 $\Sigma$ % Obat terdisolusi	FV 3 $\Sigma$ % Obat terdisolusi	Rata-rata $\Sigma$ % Obat terdisolusi	SD	KV
0	0	0	0	0	0	0
15	5,99	5,87	6,04	5,97	0,09	0,01
30	9,52	9,10	9,06	9,22	0,26	0,03
45	10,97	10,88	11,09	10,98	0,11	0,01
60	12,89	13,09	13,27	13,08	0,19	0,01
90	16,22	16,55	16,77	16,51	0,28	0,02
120	19,04	19,59	19,89	19,50	0,43	0,02
150	21,36	21,97	22,38	21,90	0,51	0,02
180	23,00	23,41	23,77	23,39	0,39	0,02
240	26,19	26,73	27,03	26,65	0,43	0,02
360	32,53	32,35	33,09	32,66	0,39	0,01
480	38,15	38,28	38,75	38,40	0,32	0,01
600	43,59	43,80	44,11	43,84	0,26	0,01




## Lampiran 8. Sertifikat analisis Metilselulosa

**Shin-Etsu**

Certificate of Analysis

Shin-Etsu Chemicals, Ltd. Quality Assurance Department  
Naetsu Plant  
28-1, Nishifukuji-cho, Joetsu-shi, Niigata



Product Name METJLOSE  
(Hyromellose, USP)

Grade 90SH-4000

Substitution Type 2208

Viscosity Type 4000 cP

Lot Number 6015029

Quantity 120kg

Manufacture Date 2006/01/10

Recommended Re-Evaluation Date 2011/01/09


Analysis Date 2006/01/12

Issue No. DS120050401809002-1-01

Remark  
Monographs <67> Organic Volatile Impurities (OVI) Requirements : meets the requirements.  
This product complies with the specifications described in the current USP.  
This product is manufactured in accordance with GMP.  
\* Shin-Etsu Chemicals recommends that the customer's quality control unit may re-evaluate the quality of this material on its own responsibility prior to use after the Recommended Re-Evaluation date.  
Storage Conditions: Store containers sealed and in a dry place. Keep away from heat or sunlight.

Test Item	Unit	Test Result	Specification
Appearance		White to Slightly Off-White Powder	
Identification A		Conforms	Conforms
Identification B		Conforms	Conforms
Identification C		Conforms	Conforms
Apparent Viscosity	cP	4040	3000 - 5600
Loss on Drying	%	1.8	5.0 Max.
Residue on Ignition	%	0.17	1.5 Max.
Heavy Metals	%	Not more than 0.001	Not more than 0.001
Methoxyl Content	%	23.1	19.0 - 24.0
Hydroxypropoxyl Content	%	9.3	4.0 - 12.0

Shin-Etsu No. : 16034570-10-01

  
**KIYOSHI ARAUME**  
General Manager, G.A. Dept

