



UNIVERSITAS INDONESIA

**PEMANFAATAN KOPROSES PREGELATINISASI PATI
SINGKONG DAN HIDROKSIPROPIL METILSELULOSA
SEBAGAI EKSIPIEN SALUT TABLET LEPAS TERKENDALI
TEOFILIN**

SKRIPSI

**RAHMI E. TANIA
0706197654**

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



UNIVERSITAS INDONESIA

**PEMANFAATAN KOPROSES PREGELATINISASI PATI
SINGKONG DAN HIDROKSIPROPIL METILSELULOSA
SEBAGAI EKSIPIEN SALUT TABLET LEPAS TERKENDALI
TEOFILIN**

SKRIPSI


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

**RAHMI E. TANIA
0706197654**

**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
PROGRAM STUDI 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 : Rahmi E. Tania
NPM : 0706197654
Tanda Tangan : 
Tanggal : 7 Juli 2010

HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh :

Nama : Rahmi E. Tania

NPM : 0706197654

Program Studi : Sarjana Farmasi Ekstensi

Judul Skripsi : Pemanfaatan Koproces Praegelatinisasi Pati Singkong dan Hidroksipropil Metilselulosa Sebagai Eksipien Salut Tablet Lepas Terkendali Teofilin

Telah berhasil dipertahankan di hadapan Dewan Penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi pada Program Studi Farmasi Ekstensi, Fakultas MIPA, Universitas Indonesia

DEWAN PENGUJI

Pembimbing I : Prof. Dr. Effionora Anwar, MS

Pembimbing II : Dr. Silvia Surini, M.Pharm.Sc

Penguji : Sutriyo S.Si., M.Si., Apt

Penguji : Dr. Harmita Apt

Penguji : Dra. Azizahwati M.S., Apt

Ditetapkan di : Depok

Tanggal : 19-7-2010

KATA PENGANTAR

Segala puji dan rasa syukur hanyalah untuk Allah SWT atas kuasa dan pertolongan-Nya dalam proses penyusunan skripsi ini. Sholawat dan salam semoga senantiasa tercurah kepada Rasulullah SAW, sang teladan. Penulisan skripsi ini dilakukan dalam rangka memenuhi salah satu syarat untuk mencapai gelar Sarjana Farmasi pada Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Indonesia. Dalam pelaksanaan penelitian ini, penulis banyak mendapatkan bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak. Oleh karena itu saya mengucapkan rasa terima kasih dan rasa hormat kepada:

1. Ibu Dr. Yahdiana Harahap, MS selaku Ketua Departemen Farmasi FMIPA UI.
2. Bapak Dr. Abdul Mun'im, MSi selaku Ketua Program Sarjana Ekstensi Departemen Farmasi FMIPA UI.
3. Ibu Prof. Dr. Effionora Anwar, MS selaku dosen pembimbing I yang telah memberikan kesempatan untuk melaksanakan penelitian ini serta banyak memberikan bimbingan, saran dukungan biaya dan bantuan lainnya yang sangat bermanfaat selama penelitian dan penyusunan skripsi.
4. Ibu Dr. Silvia Surini, M. Pharm.Sc selaku dosen pembimbing II yang telah meluangkan waktu untuk membimbing penulis dan memberikan bantuan serta saran selama penelitian berlangsung hingga tersusunnya skripsi ini.
5. Ibu Santi Purnasari, M.Si selaku Pembimbing Akademik yang telah memberikan saran dan masukan akademis kepada penulis selama menempuh masa studi di Departemen Farmasi FMIPA UI.
6. Seluruh staf pengajar, karyawan dan laboran Departemen Farmasi yang telah banyak memberikan bekal ilmu, berbagi pengalaman, dan pengetahuan kepada penulis selama masa studi di Departemen Farmasi.
7. Keluargaku tercinta, Mama, Papa, Adik-adikku Rian, Rubi dan Rio yang tak henti-hentinya mencurahkan kasih sayang dan memberikan semangat, dukungan serta doa.

8. Teman-teman seperjuangan di Laboratorium Teknologi Farmasetika, Kimia Mikrobiologi dan Bioteknologi, serta Lab. Farmakologi, terimakasih atas kebersamaannya selama masa penelitian di laborotarium.
9. Teman-teman angkatan 2007 program Ekstensi Farmasi atas kebersamaannya selama masa studi di Departemen Farmasi.
10. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu per satu, yang telah memberikan bantuan selama masa penelitian dan penyusunan skripsi.

Akhir kata, saya berharap Allah SWT berkenan membalas segala kebaikan semua pihak yang telah membantu. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi pengembangan dunia farmasi.

Penulis
2010

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

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

Nama : Rahmi E. Tania
NPM : 0706197654
Program Studi : Sarjana Farmasi Ekstensi
Departemen : Farmasi
Fakultas : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Jenis karya : Skripsi

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

Pemanfaatan Koproces Pragelatinisasi Pati Singkong dan Hidroksipropil Metilselulosa Sebagai Eksipien Salut Tablet Lepas Terkendali Teofilin

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 mempublikasikan 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 : 18 Juni 2010

Yang menyatakan



Rahmi E. Tania

ABSTRAK

Nama : Rahmi E. Tania
Program Studi : Farmasi
Judul : Pemanfaatan Koproses Pregelatinisasi Pati Singkong dan Hidroksopropil Metilselulosa Sebagai Eksipien Salut Tablet Lepas Terkendali Teofilin

Saat ini, pengembangan eksipien untuk sediaan farmasi ditujukan untuk meningkatkan efek terapeutik dari obat dan mengurangi frekuensi pemberian obat sehingga dapat meningkatkan kepatuhan dari pasien. Hal ini dapat dicapai dengan penyalutan tablet lepas terkendali. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk membuat dan mengkarakterisasi eksipien koproses pregelatinisasi pati singkong (PPS) dan hidroksipropil metilselulosa (HPMC) pada perbandingan 4:1. PPS dibuat dengan memasak pati singkong di atas suhu gelatinisasinya dan penambahan air pada perbandingan tertentu. Kemudian dicampur dengan HPMC dan dikarakterisasi sifat fisikokimia dan fungsionalnya. Dalam penelitian ini eksipien koproses digunakan sebagai salut tablet lepas terkendali, dan teofilin digunakan sebagai model obat. Tablet inti dan tablet salut dievaluasi sesuai ketentuan Farmakope Indonesia dan acuan farmasetika lainnya. Hasil dari penelitian ini menunjukkan eksipien koproses PPS-HPMC perbandingan 4:1 pada konsentrasi 4% w/w dapat digunakan sebagai bahan salut tablet lepas terkendali

Kata kunci : eksipien koproses, pregelatinisasi pati singkong, hidroksipropil metilselulosa, tablet salut, lepas terkendali
xv + 98 hal; gamb; tab; lamp
Bibliografi: 41 (1973-2009)

ABSTRACT

Name : Rahmi E. Tania
Program Study: Pharmacy
Title : Utilization of Coprocessed Excipient From Pregelatinized
Cassava Starch and Hidroxypropyl Metylcelullose for Coating
Tablet Controlled Release Theophylline

Nowadays, the development of excipient for pharmaceutical dosage forms is designed to increase the therapeutic effect of drugs, to reduce the frequency of drugs administration, so that it will increase the patient compliance. There can be achieved by developing excipient coating tablets controlled release. The purpose of this present study was to develop and characterize coprocessed excipient pregelatinized cassava starch and hydroxypropyl methylcellulose for coating tablet controlled release. Coprocessed excipient product consist of pregelatinized cassava starch (PCS) and hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) in ratio 4:1. PCS was made by heating cassava starch above its gelatination temperature and adding some water in certain ratio. The product was mixed with HPMC and characterized physicochemical and functional properties. After that, the coprocessed excipient was used as coating tablet controlled release and theophylline was used as a model of the active ingredients. Core tablet and coated tablets were evaluated in accordance with Indonesian Pharmacopoeia or other pharmaceutical references. The result of these studies indicated that coprocessed excipient PCS-HPMC in ratio 4:1 were suitable material for the coating tablet controlled release at 4% w/w concentration.

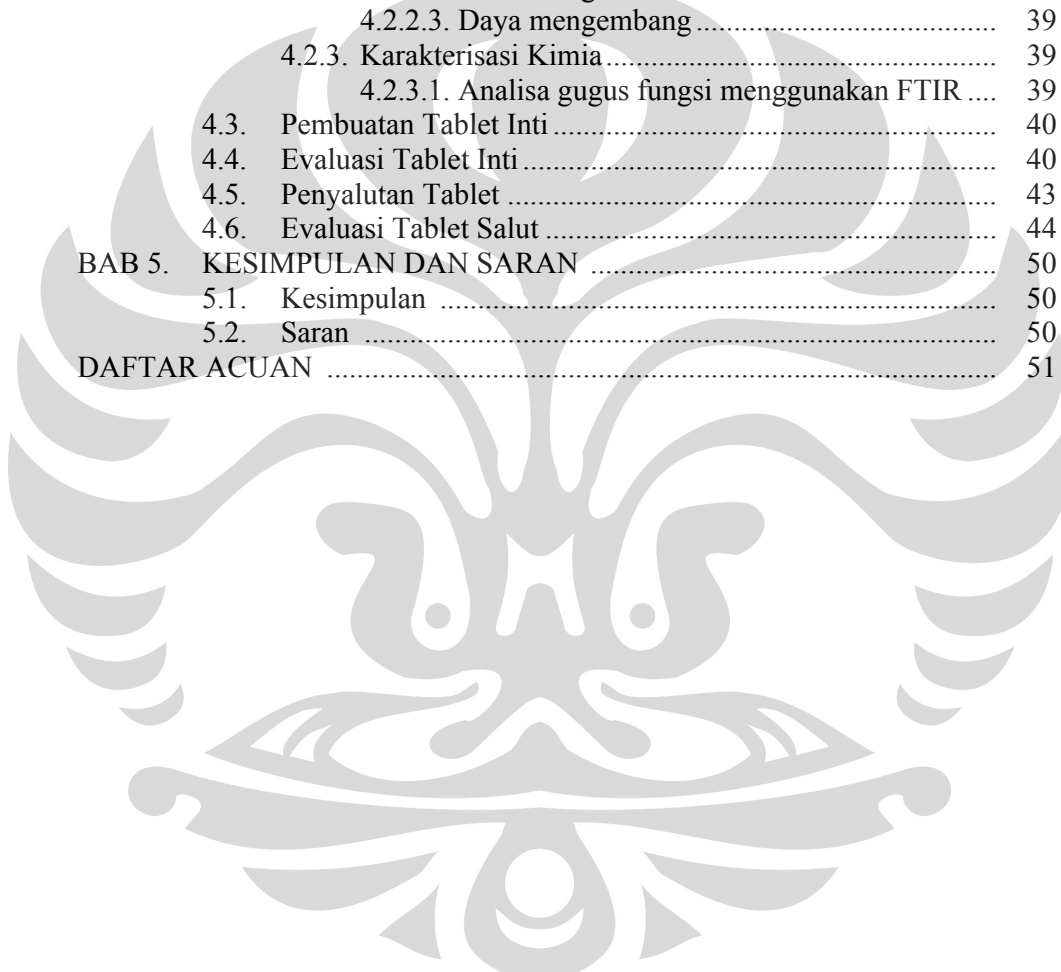
Keywords: coprocessed excipient, pregelatinized cassava starch, hydroxypropyl methylcellulose, coated tablet, controlled release
xv + 98 pages; figs.; tabs.; appendix
bibliography: 41 (1973-2009)

DAFTAR ISI

Halaman

KATA PENGANTAR	v
HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI TUGAS AKHIR UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS	vii
ABSTRAK	viii
ABSTRACT	ix
DAFTAR ISI	x
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR TABEL	xv
DAFTAR LAMPIRAN	xvi
BAB 1. PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Tujuan Penelitian	3
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	4
2.1. Koproses	4
2.2. Pati Singkong	7
2.3. Pregelatinisasi Pati Singkong	9
2.4. Hidroksipropil Metilselulosa (HPMC)	11
2.5. Tablet Salut	12
2.6. Tablet Salut Lepas Terkendali	15
2.7. Kinetika Pelepasan Obat	16
2.8. Teofilin	18
BAB 3. ALAT, BAHAN DAN CARA KERJA	19
3.1. Bahan	19
3.2. Alat	19
3.3. Cara Kerja	20
3.3.1. Pembuatan Pregelatinisasi Pati Singkong (PPS)	20
3.3.2. Pembuatan Koproses PPS-HPMC	20
3.3.3. Karakterisasi PPS, HPMC dan Koproses PPS-HPMC	20
3.3.3.1. Karakterisasi Fisik	20
3.3.3.2. Karakterisasi Fungsional	22
3.3.3.3. Karakterisasi Kimia	23
3.3.4. Pembuatan dan Evaluasi Tablet Inti	24
3.3.4.1. Cara Pembuatan Tablet Inti	24
3.3.4.2. Evaluasi Massa Tablet Inti	24
3.3.4.3. Evaluasi Tablet Inti	26
3.3.5. Pembuatan dan Evaluasi Tablet Salut	29
3.3.5.1. Cara Pembuatan Tablet Salut	29
3.3.5.2. Evaluasi Tablet Salut	30
BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN	33
4.1. Pembuatan Koproses PPS-HPMC	33
4.2. Karakterisasi PPS, HPMC dan Koproses PPS-HPMC	34

4.2.1. Karakterisasi Fisik	34
4.2.1.1. Penampilan fisik	34
4.2.1.2. Bentuk partikel	34
4.2.1.3. Distribusi ukuran partikel	35
4.2.1.4. Higroskopisitas	36
4.2.1.5. Sifat termal menggunakan DSC	36
4.2.1.6. Indeks kompresibilitas	37
4.2.1.7. Laju alir dan sudut reposa	37
4.2.2. Karakterisasi Fungsional	37
4.2.2.1. Viskositas	37
4.2.2.2. Kekuatan gel	38
4.2.2.3. Daya mengembang	39
4.2.3. Karakterisasi Kimia	39
4.2.3.1. Analisa gugus fungsi menggunakan FTIR	39
4.3. Pembuatan Tablet Inti	40
4.4. Evaluasi Tablet Inti	40
4.5. Penyalutan Tablet	43
4.6. Evaluasi Tablet Salut	44
BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN	50
5.1. Kesimpulan	50
5.2. Saran	50
DAFTAR ACUAN	51



DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2.1. Skema proses dari metode eksipien koproses..	5
2.2. Struktur molekul amilosa dan amilopektin penyusun pati.....	8
2.3. Rumus struktur hidroksipropil metilselulosa.....	11
2.4. Skema proses penyalutan lapis tipis.....	14
2.5. Rumus struktur teofilin.....	18
4.6. Serbuk pati singkong (1), HPMC(2), koproses PPS-HPMC 2:1 (3), koproses PPS-HPMC 3:1 (4), dan koproses PPS-HPMC 4:1 (5).....	56
4.7. Hasil SEM bentuk partikel pati singkong alami pada perbesaran 2000x.....	57
4.8. Mikroskopik granul pati singkong.....	57
4.9. Mikrofotograf dengan perbesaran 500x dari (1) PPS, (2) HPMC, (3) koproses PPS-HPMC 4:1, (4) koproses PPS-HPMC 3:1, (5) koproses PPS-HPMC 2:1.....	58
4.10. Mikrofotograf dengan perbesaran 1000x dari (1) PPS, (2) HPMC, (3) koproses PPS-HPMC 4:1, (4) koproses PPS-HPMC 3:1, (5) koproses PPS-HPMC 2:1.....	59
4.11. Kurva sifat alir pada konsentrasi 5% (a) PPS, (b) HPMC, (c) koproses PPS-HPMC 2:1, (d) koproses PPS-HPMC 3:1, dan (e) koproses PPS- HPMC 4:1.....	60
4.12. Diagram batang hasil uji viskositas dari PPS, HPMC, dan Koproses PPS-HPMC 2:1,3:1,4:1 pada kosentrasi 5%.....	61
4.13. Grafik perbandingan kekuatan gel HPMC dan koproses PPS-HPMC pada konsentrasi 10%.....	61
4.14. Hasil uji daya mengembang PPS, HPMC, koproses PPS-HPMC pada medium asam pH 1,2 selama 6 jam.....	62
4.15. Hasil uji daya mengembang PPS, HPMC, koproses PPS-HPMC pada medium dapar fosfat pH 7,2 selama 6 jam.....	62

4.16. Diagram batang distribusi ukuran partikel.....	63
4.17. Grafik hasil uji higroskopisitas PPS, HPMC, koproses PPS-HPMC 2:1, 3:1, 4:1	63
4.18. Hasil DSC (<i>Differential Scanning Calorimetry</i>) dari PPS, HPMC dan koproses PPS-HPMC 2:1, 3:1, 4:1.....	64
4.19. Spektrum IR (<i>Infra Red</i>) PPS, HPMC dan koproses PPS-HPMC Keterangan : a. PPS, b. HPMC, c. koproses PPS-HPMC 4:1, d. koproses PPS-HPMC 3:1, e. koproses PPS-HPMC 2:1.	65
4.20. Spektrum serapan teofilin 10,0 ppm dalam medium asam klorida pH 1,2 Keterangan : λ max 270 nm.....	66
4.21. Spektrum serapan teofilin 10,02 ppm dalam medium dapar fosfat pH 7,2 Keterangan : λ max 271,4 nm.....	66
4.22. Kurva kalibrasi teofilin dalam medium asam klorida pH 1,2 pada λ max 270 nm	67
4.23. Kurva kalibrasi teofilin dalam medium dapar fosfat pH 7,2 pada λ max 270 nm	67
4.24. Tablet inti teofilin 500 mg.....	68
4.25. Profil pelepasan tablet inti teofilin 500 mg	68
4.26 Tablet salut a) PPS konsentrasi 4%, b) HPMC konsentrasi 4%, c) koproses PPS-HPMC konsentrasi 4%, d) koproses PPS-HPMC konsentrasi 2%.....	69
4.27. Ketebalan salut menggunakan SEM pada perbesaran 250 x :a) tablet salut PPS konsentrasi 4%, b) tablet salut HPMC konsentrasi 4%, c) tablet salut koproses PPS-HPMC konsentrasi 4%, d) tablet salut koproses PPS-HPMC konsentrasi 2%.....	70
4.28. Hasil SEM permukaan tablet salut pada perbesaran 500 x : a) salut PPS 4%, b) salut HPMC 4%, c) salut koproses PPS-HPMC 4%.....	71
4.29. Profil pelepasan obat dari tablet inti teofilin (◆), tablet salut koproses PPS-HPMC konsentrasi 4% (■), tablet salut koproses PPS- HPMC konsentrasi 2% (▲), tablet salut HPMC konsentrasi 4% (●), dan tablet salut PPS konsentrasi 4% (*)	72
4.30. Kurva kinetika pelepasan teofilin dari formula 4 (salut koproses PPS konsentrasi 4%) menurut persamaan Higuchi	73

4.31. Kurva kinetika pelepasan teofilin dari formula 1 (salut koproses PPS-HPMC konsentrasi 4%) menurut persamaan Orde 0	73
4.32. Kurva kinetika pelepasan teofilin dari formula 3 (salut koproses PPS-HPMC 4%) menurut persamaan Orde Korsmeyer-Peppas	74
4.33. Rangkaian alat salut a) panci salut, b) mesin pemutar panci, c) <i>spray gun</i>	74



DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
2.1. Rumus perhitungan kinetika obat	16
3.2. Formula tablet inti teofilin.....	24
3.3. Tabel indeks kompresibilitas dan kategorinya.....	25
3.4. Kategori aliran serbuk berdasarkan sudut istirahat.....	26
3.5. Komposisi formula bahan penyalut.....	29
4.6. Hasil uji distribusi ukuran partikel	75
4.7. Hasil uji higroskopisitas selama 7 hari	75
4.8. Karakteristik serbuk PPS, HPMC dan koproses PPS-HPMC	76
4.9. Viskositas rata-rata dari HPMC, PPS dan koproses PPS-HPMC 2:1, 3:1, dan 4:1 pada konsentrasi 5%.....	77
4.10. Uji kekuatan gel HPMC dan koproses PPS-HPMC pada konsentrasi 10%.....	77
4.11. Data hasil uji daya mengembang PPS, HPMC, koproses PPS-HPMC pada medium asam pH 1,2 selama 6 jam.....	78
4.12. Data hasil uji daya mengembang PPS, HPMC, koproses PPS-HPMC pada medium dapar fosfat pH 7,2 selama 6 jam.....	78
4.13. Karakteristik massa tablet dan tablet inti.....	79
4.14. Hasil uji disolusi tablet inti teofilin dalam medium asam klorida pH 1,2 dan dapar fosfat pH 7,2.....	80
4.15. Karakteristik tablet salut teofilin.....	81
4.16. Pelepasan kumulatif teofilin secara <i>in vitro</i> dari tablet salut (% w/w).....	82
4.17. Kinetika pelepasan teofilin dalam medium disolusi.....	83

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Data pengukuran kekerasan tablet inti teofilin.....	84
2. Data pengukuran kekerasan tablet salut.....	84
3. Data keseragaman ukuran tablet salut teofilin.....	85
4. Data keseragaman bobot tablet salut teofilin.....	86
5. Viskositas koproses PPS-HPMC 2:1 konsentrasi 5% dalam 250 ml.....	87
6. Viskositas koproses PPS-HPMC 3:1 konsentrasi 5% dalam 250 ml.....	87
7. Viskositas koproses PPS-HPMC 4:1 konsentrasi 5% dalam 250 ml.....	88
8. Viskositas HPMC konsentrasi 5% dalam 250 ml.....	88
9. Viskositas PPS konsentrasi 5% dalam 250 ml.....	89
10. Viskositas bahan salut PPS 4% dalam 250 ml.....	89
11. Viskositas bahan salut HPMC 4% dalam 250 ml.....	90
12. Viskositas bahan salut koproses PPS-HPMC 4% dalam 250 ml.....	90
13. Viskositas bahan salut koproses PPS-HPMC 2% dalam 250 ml.....	91
14. Data uji distribusi partikel pada waktu dan kecepatan yang berbeda.....	92
15. Perhitungan pelepasan obat dari tablet teofilin.....	93
16. Perhitungan kandungan obat	94
17. Data serapan teofilin dalam berbagai konsentrasi pada medium asam klorida pH 1,2 pada λ max 270 nm.....	95
18. Data serapan teofilin dalam berbagai konsentrasi pada medium dapar fosfat pH 1,2 pada λ max 270 nm.....	95
19. Grafik <i>brabender viscoamylograph</i> pati singkong.....	96
20. Sertifikat analisa HPMC	97
21. Sertifikat analisa teofilin.....	98

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. LATAR BELAKANG

Industri farmasi terus mengalami perkembangan seiring dengan perkembangan zaman. Salah satunya adalah perkembangan dalam hal eksipien obat. Berbagai penelitian telah banyak dilakukan untuk meningkatkan fungsi dari eksipien obat, diantaranya melalui eksipien koproses yakni suatu konsep baru yang melibatkan interaksi antara dua atau lebih eksipien pada tingkat partikel. Tujuan dari eksipien koproses adalah meningkatkan fungsionalitas secara sinergis dan menutupi sifat yang tidak diinginkan dari masing-masing eksipien. Salah satu keuntungan dari eksipien koproses yakni dapat menghasilkan suatu produk eksipien baru dengan karakter yang diinginkan (Nachaegari & Arvind, 2004).

Dalam penelitian ini dibuat eksipien koproses dari kombinasi pati singkong terpregelatinisasi sempurna dengan derivat selulosa. Tujuannya adalah untuk meningkatkan fungsi pati sebagai eksipien dalam industri farmasi, karena pati merupakan eksipien yang murah dan mudah didapat tetapi terbatas fungsinya. Pati singkong yang digunakan adalah pati singkong yang dimodifikasi menjadi pregelatinisasi pati singkong (PPS) sempurna. Dari penelitian-penelitian terdahulu, menunjukkan bahwa pati yang telah dimodifikasi seperti pregelatinisasi pati singkong suksinat (PPSS), pregelatinisasi pati singkong propionat (PPSP) dan pregelatinisasi pati singkong hidroksipropil dapat digunakan sebagai bahan penyalut. Pada penelitian-penelitian tersebut didapat hasil yang menunjukkan kemampuan menyalut pati terpregelatinisasi hampir sama atau bahkan lebih baik dibanding derivat selulosa yang dijadikan sebagai pembanding (Janah, 2000; Sugiyati, 2007; Meirawati, 2009).

Derivat selulosa yang digunakan dalam penelitian ini adalah hidroksipropil metilselulosa (HPMC). HPMC merupakan salah satu polimer yang sering digunakan sebagai penyalut. Selain itu juga sering digunakan sebagai bahan tambahan untuk sediaan lepas terkendali. HPMC merupakan polimer hidrofilik yang dapat berinteraksi dengan air dan membentuk gel. Gel yang terbentuk inilah

yang kemudian digunakan sebagai bahan salut yang dapat berfungsi sebagai penghalang fisik pelepasan obat dalam sediaan lepas terkendali (Martindale 28, 1982).

Dalam sediaan lepas terkendali, obat dilepaskan dengan kecepatan yang tetap dalam jumlah yang cukup agar dapat mencapai efek terapi dalam jangka waktu yang lama. Untuk memperlambat kecepatan pelepasan obat dapat dicapai dengan menghalangi pelepasan bahan aktif dengan suatu penghalang fisik, salah satunya adalah melalui penyalutan. Secara sederhana, mekanisme penyalutan dalam mengendalikan pelepasan obat adalah inti (mengandung obat atau obat dan eksipien) dibungkus oleh satu atau beberapa lapis bahan yang dapat mengatur pelepasan obat ke medium disekitarnya, yakni dengan tererosi, meleleh atau menjadi permeabel pada suhu tubuh (Rhodes & Potter, 1999).

Dari hasil penelitian-penelitian terdahulu tentang kemampuan menyalut pati terpregelatinisasi dan dari kemampuan HPMC sebagai polimer salut, maka dilakukan penelitian ini untuk membuat suatu produk eksipien baru yang berasal dari eksipien koproses PPS-HPMC yang digunakan sebagai bahan salut dan diharapkan dapat mengendalikan pelepasan obat. Model obat yang digunakan dalam penelitian ini adalah teofilin. Teofilin mempunyai kadar terapi yang sangat sempit yaitu pada batas 10-20 $\mu\text{g/ml}$ (Rhemington's Pharmaceutical Sciences 15, 1975). Pada pemberian oral teofilin diabsorpsi cepat dan sempurna disepanjang saluran cerna. Karena itu teofilin sebaiknya diberikan sesering mungkin untuk mempertahankan kadar obat dalam darah agar mencapai efek terapi yang diinginkan. Untuk mengurangi frekuensi pemberian obat maka dibuat sediaan tablet lepas terkendali teofilin.

1.2. TUJUAN PENELITIAN

- 1.2.1. Mengkarakterisasi koproses pregelatinisasi pati singkong sempurna (PPS) dan hidroksipropil metilselulosa (HPMC)
- 1.2.2. Memformulasikan dan mengevaluasi koproses PPS-HPMC sebagai bahan penyalut pada tablet lepas terkendali teofilin.

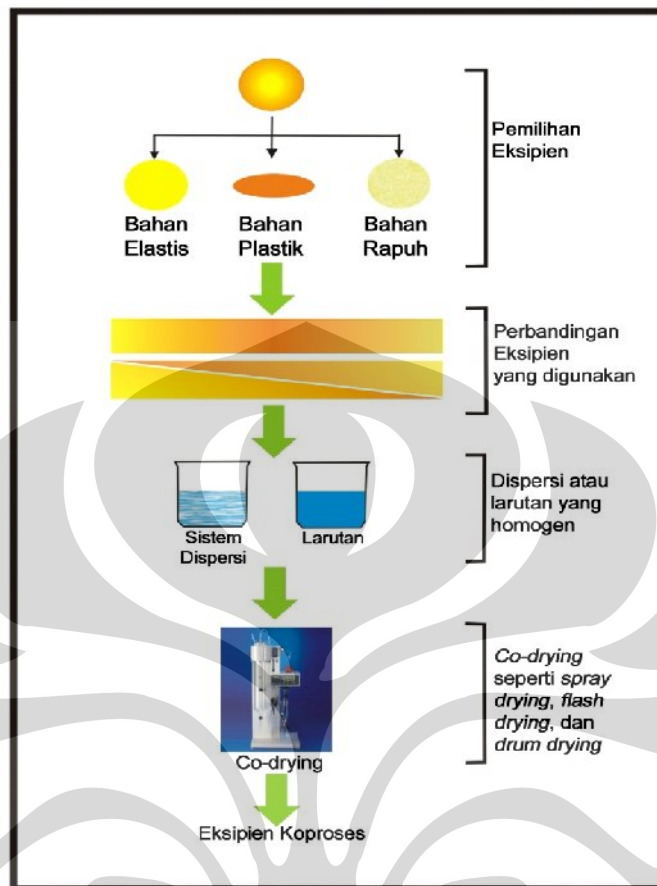


BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA

2.1. KOPROSES

Koproses merupakan suatu konsep baru dari dua atau lebih eksipien yang berinteraksi pada tingkatan partikel. Tujuannya adalah menyediakan sinergi peningkatan fungsional serta menutupi kekurangan dari sifat-sifat yang dimiliki dari masing-masing eksipien. Metode koproses juga memberikan peningkatan sifat fungsional lebih baik bila dibandingkan dengan pencampuran fisik yang sederhana (York, 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* (Nachaegari & Arvind, 2004).

Keuntungan eksipien koproses diantaranya, dapat menghasilkan eksipien baru dengan karakteristik yang diinginkan, 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, serta membantu pengembangan formula yang sulit diproduksi. 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 (Nachaegari & Arvind, 2004).



Gambar 2.1. Skema proses dari metode eksipien koproses
(Nachaegari & Arvind, 2004)

Proses yang dilakukan dalam mengembangkan eksipien koproses mencakup beberapa langkah berikut (Nachaegari & Arvind, 2004) :

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

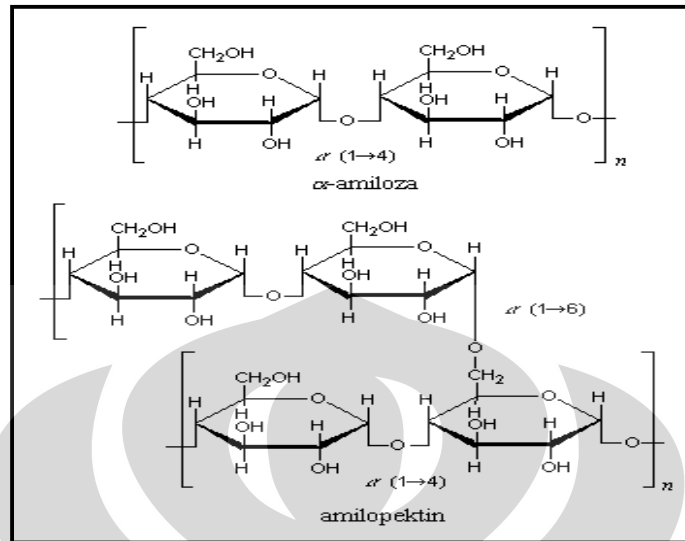
Beberapa contoh eksipien koproses antara lain (Nachhaegari & Arvind, 2004; Katdare & Mahesh, 2006; Mukesh, Rajesh, Bansari & Aarobi, 2007; Lan, 2008):

- Koproses superdisintegran yang terdiri dari *crospovidone* dan *sodium starch glycolat*. Tablet ibuprofen yang mengandung koproses superdisintegran memperlihatkan waktu disintegrasi cepat dan meningkatkan disolusi obat.
- Ludipress, mengandung 93,4% laktosa monohidrat; 3,5% PVP (Kollidon 30); 3,5% *crospovidone* (Kolidon CL). Kelebihan Ludipress diantaranya: higroskopisitas yang rendah, kemampuan mengalir yang baik, kekerasan tablet tidak bergantung oleh kecepatan mesin.
- Cellactose, eksipien koproses yang terdiri dari α -laktosa monohidrat 75% dan selulosa 25%. Kelebihan: sifat alir baik, kompresibilitas sangat baik, kelembapan lebih rendah daripada MCC (*Micro Crystalline Cellulose*) tunggal, peningkatan daya hancur, waktu disintegrasi lebih rendah daripada laktosa dan selulosa.
- Starlac adalah eksipien koproses yang terdiri dari laktosa monohidrat dan tepung jagung yang dibuat dengan *spray drying*. Kelebihan Starlac: laju alir baik, waktu disintegrasi optimal, kekerasan tablet sangat baik.
- Kollidon SR, mengandung 8 bagian polivinil asetat dan 2 bagian 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 $21,0^\circ$.
- Prosolv, mengandung MCC 98% dan koloidal silikon dioksida 2%. Kelebihan: kompaktibilitas sangat baik, efisiensi penggunaan pelubrikan meningkat, kekuatan tablet baik, tablet yang dihasilkan lebih kuat daripada tablet yang dibuat dari selulosa biasa dengan cara granulasi basah.
- Ludiflash, eksipien koproses yang terdiri dari manitol 90%, kollidon 5% CL-SF (*crosspovidone*), 5% Kollicoat SR 30D (*Polyvinyl acetate*). Eksipien pilihan untuk tablet cepat hancur. Keunggulan Ludiflash diantaranya pada rasa, memiliki kekerasan yang baik, keregangan yang rendah dan higroskopisitas yang rendah.

2.2. PATI SINGKONG

Pati merupakan polisakarida berbentuk granul yang tersebar pada biji, umbi, akar dan batang tanaman yang berperan penting untuk mensuplai makanan dalam masa pertumbuhan. Sebagian besar pati mengandung dua tipe polimer glukosa yakni polimer glukosa berantai lurus disebut amilosa dan polimer glukosa dengan rantai bercabang yang disebut amilopektin. Kedua fraksi ini terdapat dalam jumlah berbeda pada berbagai jenis pati tergantung sumber tanamannya (Swinkles, 1985). Contohnya pati jagung mengandung sekitar 27 % amilosa, pati kentang 22% dan pati singkong sekitar 17% (Wade & Weller, 1994).

Amilosa dapat dideskripsikan sebagai molekul linier yang merupakan rangkaian dari sejumlah besar unit glukosa yang berikatan α -D-(1,4) glukosa. Amilosa akan menghasilkan suatu kompleks yang berwarna biru gelap jika direaksikan dengan iodine, sehingga ini dapat digunakan untuk identifikasi amilosa dalam pati. Sedangkan amilopektin merupakan polimer rantai cabang yang ikatan α -D-(1,6) glukosa nya mencapai 4-6% dari total ikatan. Amilopektin membentuk warna ungu jika berinteraksi dengan iodine (Balagopalan, Padmaja, Nanda & Moorthy 1988). Berikut adalah gambar dari struktur molekul amilosa dan amilopektin.



Gambar 2.2. Struktur molekul amilosa dan amilopektin penyusun pati
(Wade & Weller, 1994)

Dalam granula pati, amilosa dan amilopektin tersusun membentuk lapisan-lapisan tipis seperti cincin atau lamella, yang tersusun mengelilingi suatu titik yang disebut hilus atau hilum. Penampakan cincin atau lamella pada granula adalah akibat dari pengendapan lapisan molekul komponen pati yang terjadi pada waktu yang berlainan dan tidak sama kadarnya. Letak hilum dalam granula pati ada yang ditengah dan ini spesifik untuk setiap jenis pati. Oleh sebab itu, sifat spesifik ini dapat digunakan untuk identifikasi pati, demikian juga dengan sifat *birefringence* (Banks & Greenwood, 1973). Sifat *birefringence* adalah sifat dari granul pati dalam merefleksikan cahaya terpolarisasi sehingga dibawah mikroskop terlihat kristal hitam-putih. Pada waktu granul mulai pecah, sifat *birefringence* ini akan menghilang (Balagopalan, Padmaja, Nanda & Moorthy 1988).

2.3. PREGELATINISASI PATI SINGKONG

Salah satu kelemahan sifat pati alami adalah ketidakmampuannya untuk mengembang dalam air dingin. Karena sifat pati alami ini yang menyebabkan penggunaannya terbatas dalam industri farmasi. Untuk mengatasi kekurangan yang ada pada pati alami maka dilakukan modifikasi, salah satunya dengan pregelatinisasi pati.

Pati terpregelatinisasi adalah pati yang diproses dengan pemasakan, yaitu dengan penambahan air, lalu dilanjutkan dengan proses pengeringan atau pemanasan, akibatnya sebagian granula pati yang ada terpecah dan amilosa dan amilopektin yang ada didalam granul terlepas. Pregelatinasi pati mengandung amilosa 5%, amilopektin 15% dan pati yang belum termodifikasi sebanyak 80% (Wade & Weller, 1994). Pembuatan pati terpregelatinisasi didahului dengan proses gelatinasi, yaitu proses modifikasi pati dengan cara memanaskannya dengan air pada suhu 68-92°C. Pada suhu ini granulat pati akan mulai membengkak dengan cepat dan menyerap air dalam jumlah yang cukup banyak. Granul-granul pati akan mulai kehilangan sifat *birefringence*-nya, lalu seiring dengan kenaikan suhu, granul-granul tersebut akan mengembang beberapa kali dari ukuran aslinya. Pembengkakan granul akan menyebabkan granul pecah dan pecahnya granul ini terjadi pada suhu gelatinasi. Viskositas mulai meningkat dan tampilannya berubah dari suspensi keruh menjadi pasta yang jernih. Perubahan ini terjadi dalam kisaran suhu tertentu tergantung dari tipe pati dan sifat alaminya serta tingkat modifikasinya. Faktor dalam gelatinasi adalah kehilangan sifat *birefringence*, peningkatan penyebaran optikal, dan peningkatan viskositas. Hasil dari proses gelatinasi bersifat *irreversible*. Untuk menghasilkan pregelatinisasi dilanjutkan proses selanjutnya, yaitu proses pengeringan hasil gelatinasi secara cepat, misalnya dengan *drum dryer* atau *spray drier* (Wurzburg, 1989).

Berdasarkan metode pembuatan dan rusaknya granul pati, pati terpregelatinisasi dapat dibuat melalui dua cara yaitu (Wade & Weller, 1994) :

1. Metode pregelatinisasi sempurna (*Fully Pregelatinized*) yang diperoleh dengan memasak pati dalam air pada suhu 68-92°C lalu dikeringkan dengan pengering semprot (*Spray Drier*) atau dengan pengering drum (*Drum drier*). Pada pati pregelatinisasi sempurna sifat *birefringence* benar-benar hilang. Hal ini bisa diamati dengan menggunakan mikroskop terpolarisasi, dimana tidak ada satu pun granula yang masih berbentuk kristal.
2. Metode pregelatinisasi parsial/sebagian (*Partially Pregelatinized*). Diperoleh dengan cara mengalirkan campuran pati dan air kedalam alat pengering seperti *drum dryer* atau *spry dryer*. Hasilnya berupa lapisan film yang halus kemudian digiling menjadi serbuk dengan ukuran yang diinginkan. Pada pati pregelatinisasi parsial, masih ada granul yang memiliki sifat *birefringence*, sehingga terlihat kristal yang berwarna.

Metode pengeringan pada pembuatan pati terpregelatinisasi ada beberapa macam (Wurzburg, 1989):

a. *Spray-dried*

Pati yang dihasilkan berbentuk sferis, biasanya terdapat sel udara di tengah. Cara pembuatannya : pertama memasak pati dalam air kemudian pasta panas disemprotkan kedalam ruang pengering (*chamber*).

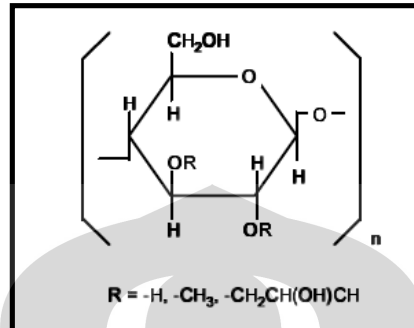
b. *Roll-dried*

Partikel yang dihasilkan tampak transparan, tipis, platelet yang tidak teratur, sebagian mirip pecahan kaca. Produk ini dimasak secara simultan dan dikeringkan diatas roll yang panas.

c. *Extruded or drum-dried*

Partikel yang dihasilkan lebih kental/tebal dan tidak beraturan dibandingkan hasil dari *roll-dried*. 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 dikeringkan kemudian digiling dan diayak untuk menghasilkan ukuran partikel yang diinginkan.

2.4. HIDROKSIPROPIL METILSELULOSA (HPMC)



Gambar 2.3. Rumus struktur hidroksipropil metilselulosa (Ruotsalainen, 2003)

HPMC merupakan polimer hidrofilik yang dapat berinteraksi dengan air dan membentuk gel, kemudian gel yang terbentuk dapat berfungsi sebagai penghalang fisik pelepasan obat dalam sediaan lepas terkendali (Martindale 28, 1982). HPMC memiliki sifat-sifat yang ideal sebagai bahan polimer salut antara lain bentuknya yang transparan, kuat dan fleksibel yang dapat melindungi tablet yang rapuh, dapat menutupi rasa dari obat serta meningkatkan penampilan obat. HPMC juga stabil terhadap panas, cahaya, udara dan lembab walaupun bersifat cukup higroskopis (Ruotsalainen, 2003).

Kemampuan HPMC dalam menghambat pelepasan bahan aktif dari sediaan tergantung jumlah atau konsentrasi yang digunakan. Semakin banyak jumlah HPMC yang digunakan dalam formulasi maka viskositas gel yang terbentuk semakin besar sehingga kemampuannya dalam menghambat pelepasan obat dari sediaan juga semakin besar (Lawsim, 1991).

2.5. TABLET SALUT

Tablet salut dapat dibedakan menjadi empat macam berdasarkan proses dan peralatan yang digunakan, yaitu tablet salut gula, tablet salut tipis (enterik dan non-enterik), penyalutan secara kompresi (*compression coating*), dan penyalutan menurut cara dan konsep baru seperti mikroenkapsulasi. Prinsip penyalutan tablet yaitu penggunaan suatu campuran penyalut pada sejumlah tablet yang bergerak dengan menggunakan udara panas untuk mempermudah penguapan pelarut. Tujuan penyalutan sediaan farmasi antara lain adalah untuk menutupi bau dan rasa yang tidak enak dari obat, memberikan perlindungan fisika dan kimia pada obat, memodifikasi karakteristik pelepasan obat, melindungi obat dari kondisi lambung seperti pada salut enterik, meningkatkan stabilitas produk, memperbaiki penampilan obat dan mempermudah penanganan terutama pada sistem pengisian dan pengemasan kecepatan tinggi (Lachman, Lieberman & Kanig, 1986).

Bentuk tablet inti yang ideal untuk disalut adalah sferis, elips, bikonvek bulat atau bikonvek oval agar tablet dapat berputar dan bergerak bebas didalam panci penyalut. Kekerasan tablet inti yang ideal umumnya antara 6-10 Kp tergantung pada ukuran diameter panci penyalut. Kekerasan tablet inti penting diperhatikan karena selama proses penyalutan, tablet mengalami gerakan dengan bantingan didalam panci penyalut. Kerapuhan tablet inti yang disalut harus sekecil mungkin karena tablet yang rapuh akan mudah terkikis dan pecah pada pinggirannya menjadi partikel halus sehingga akan menyebabkan cacat pada permukaan tablet yang akan disalut dan menyebabkan salutan menjadi kasar dan tidak rata (Lachman, Lieberman & Kanig, 1986).

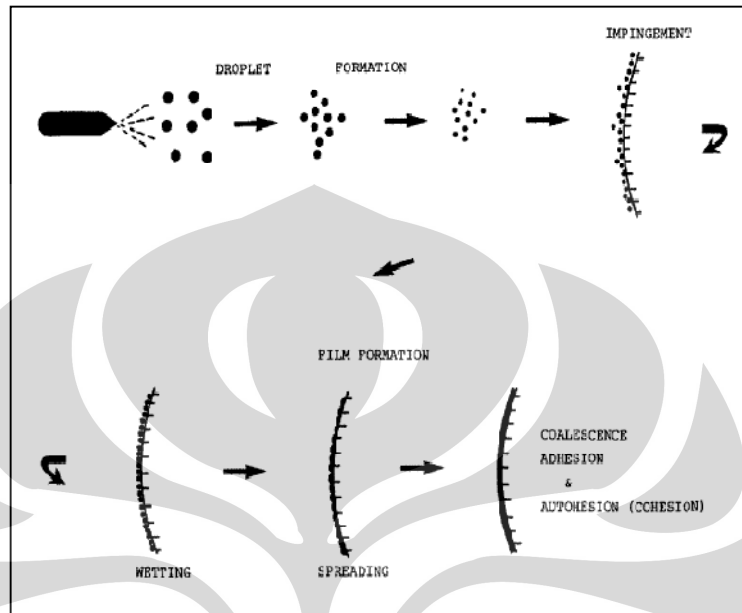
Salut lapis tipis memiliki sifat non-fungsional dan sifat fungsional. Sifat non-fungsional atau konvensional digunakan untuk memperbaiki penampilan produk, mempermudah proses menelan, stabilitas produk dan menutupi rasa sedangkan sifat fungsional digunakan untuk keperluan modifikasi pelepasan obat yang ditampilkan dalam bentuk salut enterik dan salut lepas lambat atau lepas terkendali (Porter & Charles, 1990).

Bahan pembentuk lapis tipis biasanya terdiri dari polimer pembentuk lapis tipis, *plasticizer*, zat warna, dan pelarut. Polimer yang digunakan hendaknya dapat

membentuk lapisan tipis yang koheren pada permukaan tablet, larut dalam pelarut yang digunakan, stabil terhadap cahaya, panas, kelembapan udara, dan substrat yang akan disalut, tidak memiliki bau, rasa, dan warna, tidak toksik, tidak memiliki efek farmakologi, inert terhadap zat aktif maupun bahan lain yang digunakan dalam susunan penyalut dan memiliki kemampuan untuk menghasilkan produk yang menarik. Contoh polimer yang umum digunakan dalam tablet salut adalah HPMC, etilselulosa, hidroksipropil selulosa, povidon dan lain sebagainya. Berikutnya adalah *plasticizer* yang berfungsi untuk meningkatkan fleksibilitas dari lapis tipis penyalut, sebab jika hanya digunakan polimer saja untuk penyalutan, maka lapis tipis yang dihasilkan rapuh, mudah pecah, selain itu juga dapat mencegah keretakan lapis tipis selama penanganan dan penyimpanan. Contoh dari *plasticizer* yang sering digunakan dikategorikan menjadi tiga kelompok, yaitu poliol (contoh: gliserol, propilen glikol), ester organik (contoh: ester flatat, triasetin), dan minyak/glisericida (contoh: minyak jarak monoglisericida terasetilasi). Kemudian, pelarut yang dipakai bisa digunakan secara tunggal atau pun kombinasi seperti air, etanol, metilen klorida, metanol, aseton, isopropanol, dan aseton. Zat warna digunakan untuk meningkatkan nilai estetika sediaan dan untuk mempermudah identifikasi tablet serta dapat digunakan sebagai spesifikasi tablet yang dikeluarkan oleh suatu industri obat. Zat warna diketahui ada tiga jenis, yaitu dye organik (contoh: *Sunset Yellow*), pewarna anorganik (contoh: titanium dioksida), dan pewarna alami (contoh: karmin) (Lachman, Lieberman & Kanig, 1986).

Untuk pemilihan metode penyalutan tergantung kepada fasilitas yang tersedia. Metode penyalutan yang umum digunakan adalah penyalutan secara suspensi udara (*fluid bed technology*), penyalutan secara pencelupan (*dip coating*), penyalutan secara kompresi dan penyalutan menggunakan panci penyalut (*pan coating*) Dari berbagai pilihan proses penyalutan yang ada pada umumnya *pan coating* masih banyak digunakan sebagai alternatif pertama karena peralatan yang cukup sederhana serta kemudahan pengawasan selama proses produksi berlangsung (Lachman, Lieberman & Kanig, 1986).

Proses penyalutan dengan metode semprot, seperti diperlihatkan pada gambar 4 yang memaparkan tahapan-tahapan yang terjadi dari awal hingga akhir proses, yaitu:



Gambar 2.4. Skema proses penyalutan lapis tipis (Porter & Charles, 1990)

Pada tahap awal terjadi penguapan pelarut dengan cepat dari tetesan halus sehingga menyebabkan peningkatan konsentrasi polimer setempat (peningkatan viskositas). Kehilangan lebih lanjut pelarut yang berkoalensi dengan kecepatan yang lebih rendah pada permukaan sediaan yang disalut selanjutnya dikendalikan oleh kecepatan difusi pelarut melalui matriks polimer. Pada tahap ketiga, terjadi mobilisasi molekul polimer pada titik pepadatan. Tahap akhir memperlihatkan kehilangan pelarut secara perlahan dari lapisan tipis penyalut pada kecepatan yang rendah sekali (dalam skala hari atau lebih) tergantung pada suhu. Kehilangan pelarut dari lapisan penyalut akan berlangsung terus-menerus pada kecepatan yang rendah dan akhirnya membentuk lapisan yang tipis (Porter & Charles, 1990).

2.6. TABLET SALUT LEPAS TERKENDALI

Sediaan lepas terkendali didefinisikan sebagai jenis sediaan yang menghantarkan obat pada kecepatan yang dikontrol oleh sifat pembawanya melampaui kontrol dari kondisi lingkungan seperti pH saluran cerna ataupun waktu tinggal obat melalui saluran tersebut. Agar sediaan lepas terkendali berhasil mencapai tujuannya, obat harus dapat terlepas pada kecepatan yang telah ditentukan, larut dalam saluran cerna, memiliki waktu tinggal yang cukup pada saluran cerna, dan diabsorpsi pada kecepatan yang dapat menghindari obat termetabolisme dan akhirnya mengalami eliminasi. Pada penggunaan oral, kerja obat dicapai dengan mempengaruhi kecepatan obat dilepaskan atau memperlambat waktu tinggalnya dalam saluran cerna (Ansel, Allen & Popovich, 1999).

Salut lapis tipis merupakan salah satu metode yang efektif untuk memodifikasi pelepasan zat aktif dari sediaan farmasi. Berbeda dengan tablet salut lapis tipis konvensional yang dibuat dengan tujuan untuk meningkatkan tampilan produk, meningkatkan kestabilan dan mempermudah proses cerna sediaan obat, tetapi tidak mengubah karakteristik pelepasan obat tersebut. Maka tablet salut lapis tipis lepas terkendali merupakan tablet salut yang dimodifikasi sedemikian rupa karakteristik pelepasan obatnya (Lieberman, 1990).

Secara sederhana, mekanisme penyalutan yang dapat mengendalikan pelepasan obat adalah inti (mengandung obat atau obat dan eksipien) dibungkus oleh satu atau beberapa lapis bahan yang dapat mengatur pelepasan obat ke medium disekitarnya, yakni dengan tererosi, meleleh atau menjadi permeabel pada suhu tubuh. Dengan pemilihan bahan yang tepat dan dengan variasi ketebalan penyalutan, maka pengaturan profil disolusi yang diinginkan dari suatu obat dapat tercapai (Rhodes & Potter, 1999).

Desain salut lapis tipis dapat digunakan untuk menghasilkan pelepasan obat sesuai yang diinginkan seperti salut lepas dipercepat, salut lepas terkendali dan salut enterik. Polimer yang digunakan dalam formulasi penyalut merupakan faktor yang dominan dalam persiapan salut lapis tipis. Untuk salut lapis tipis larut air seperti metil selulosa, hidroksipropil metilselulosa, hidroksipropil selulosa, PVP, PEG, dan lain-lain sering digunakan sebagai penghambat (*barrier*)

kecepatan proses larutnya obat. Bahan enterik seperti selulosa asetat ftalat, polivinil asetat ftalat dan lain-lain digunakan sebagai salut lapis tipis yang resisten terhadap asam. Sedang polimer yang tidak larut air seperti etil selulosa, selulosa asetat, selulosa triasetat dan lain-lain sering digunakan untuk memperpanjang waktu pelepasan obat (Lieberman, 1990).

Mekanisme pelepasan obat dari sediaan salut lepas terkendali dapat dikategorikan sebagai berikut, yaitu (Yihong & Zhang, 2000):

- a. Obat ditranspor melewati jaringan kapiler yang terisi dengan medium disolusi
- b. Obat ditranspor melewati lapisan *homogenous* dengan berdifusi
- c. Obat ditranspor melewati lapisan film yang mengembang akibat hidrasi
- d. Obat ditranspor melewati celah atau lapisan yang tidak sempurna melapisi di dalam matriks penyalut.

2.7. KINETIKA PELEPASAN OBAT

Data yang diperoleh dari pelepasan obat untuk sediaan yang pelepasannya dimodifikasi dapat ditunjukkan dengan berbagai persamaan yang berkaitan dengan jumlah kumulatif obat yang terlarut (Q) terhadap waktu. Persamaan tersebut dirumuskan dalam kinetika orde 0, orde 1, Higuchi dan Korsmeyer-Peppas seperti ditunjukkan pada tabel di bawah ini (Koester, 2004).

Tabel 2.1. Rumus perhitungan kinetika obat

Persamaan	= +
Orde nol	$Q_t / Q_0 = k_0 t$
Orde satu	$\ln Q_t / Q_0 = k_1 t$
Higuchi	$Q_t / Q_0 = k_H t^{1/2}$
Korsmeyer-Peppas	$\ln Q_t / Q_0 = n \ln t + \ln k$

Keterangan:

Q_t / Q_0 = fraksi obat yang dilepaskan pada waktu t

k_0, k_1, k_H, k = konstanta pelepasan obat

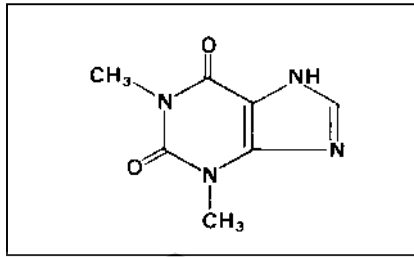
n = eksponen difusi obat

Persamaan yang mengikuti orde nol jumlah pelepasan obatnya linier terhadap waktu yakni kecepatan pelepasan zat aktif yang konstan dari waktu ke waktu tanpa dipengaruhi oleh konsentrasi zat aktif, sedangkan pelepasan dengan orde satu jumlahnya bergantung pada konsentrasi zat aktif. Pelepasan orde nol adalah pelepasan yang diharapkan dalam sediaan lepas terkendali, sementara pelepasan orde 1 banyak ditemui pada sediaan konvensional dan beberapa sediaan dengan pelepasan yang dimodifikasi. Ketika suatu obat terlarut di dalam suatu matriks, maka proses pelepasannya dikendalikan oleh difusi seperti yang ditunjukkan oleh persamaan Higuchi. Pelepasan dengan model ini jumlahnya linier terhadap akar waktu, yakni semakin lama zat aktif akan dilepaskan dengan kecepatan yang rendah. Hal tersebut disebabkan jarak difusi zat aktif semakin panjang (Banakar, 1992). Sedangkan pada persamaan Korsmeyer-Peppas, Analisis mekanisme pelepasannya diperhatikan berdasarkan nilai n atau eksponen pelepasan. Untuk sediaan dengan *thin film*, jika nilai $n < 0,5$ maka pelepasan obat berjalan melalui difusi terkendali dan dinamakan sebagai difusi Fickian. Dan jika nilainya berada dalam rentang $0,5 < n < 1,0$ maka pelepasan obat berjalan melalui dua fenomena yaitu difusi dan relaksasi atau erosi dari polimer yang mekanismenya dinamakan sebagai *Anomalous transport* / difusi non-Fickian. Namun, jika nilai $n > 1,0$, kecepatan pelepasan obat tidak bergantung terhadap waktu yang mengindikasikan kinetika pelepasan berjalan melalui Orde nol dan mekanismenya dinamakan sebagai *Case-II transport* (Koester, 2004; Peppas & Siepmann, 2000)

Untuk sediaan dengan lepas terkendali terdapat aturan untuk menyatakan jumlah obat yang terlarut dengan penggunaan sediaan suatu obat yang dihubungkan melalui frekuensi atau interval pemberian obat (D), yaitu (Banakar, 1992) :

- a. Pada waktu yang sama dengan $0,25D$: 20 - 45% terdisolusi ($Q 0,25$)
- b. Pada waktu yang sama dengan $0,5 D$: 46 – 75 % terdisolusi ($Q 0,5$)
- c. Pada waktu yang sama dengan $1,0 D$: >75% terdisolusi ($Q 1,0$).

2.8. TEOFILIN



Gambar 2.5. Rumus struktur Teofilin (USP 30,2007)

Teofilin berupa serbuk hablur berwarna putih yang tidak memiliki bau dengan rasa pahit dan stabil diudara. Bersifat sukar larut dalam air (1:120), tetapi lebih mudah larut dalam air panas, mudah larut dalam larutan alkali hidroksida dan dalam amonium hidroksida, agak sukar larut dalam etanol, kloroform dan eter (Farmakope Indonesia IV, 1995). Teofilin memiliki kelarutan 12,76 mg/ml dalam medium asam dan 9,13 mg/ml dalam medium basa sehingga laju disolusinya tinggi dalam kedua medium. Teofilin merupakan molekul anhidrat sehingga tidak dipengaruhi oleh perubahan pH. Akibatnya perubahan pH medium tidak mempengaruhi profil pelepasan obat (Pharmaceutical Codex 12, 1984).

Teofilin merupakan salah satu derivat xantin. Teofilin menyebabkan relaksasi otot polos, terutama otot polos bronkus, merangsang SSP, otot jantung dan meningkatkan diuresis. Teofilin sangat bermanfaat dalam pengobatan asma bronkial. Teofilin memiliki variasi dalam kecepatan dan jumlah absorpsi pada setiap individu, dipengaruhi oleh makanan dan waktu pemberian (Ganiswara, 1995).

Dosis Teofilin sebagai obat asma dalam sediaan lepas terkendali adalah 4 mg/kg BB sampai 400 mg/kg BB. Teofilin mempunyai kadar terapi yang sangat sempit yaitu pada batas 10-20 µg/ml. Konsentrasi plasma efektif ini dicapai 1 jam setelah pemberian oral sediaan lepas cepat dan 3-8 jam setelah pemberian oral sediaan lepas lambat. Kadar serum lebih dari 20 µg/ml dapat menyebabkan efek toksik (Rhemington's Pharmaceutical Sciences 15, 1975).

BAB 3

ALAT, BAHAN DAN CARA KERJA

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Farmasetika dan Laboratorium Formulasi Tablet Departemen Farmasi FMIPA UI. Waktu pelaksanaannya adalah dari bulan Agustus 2009 hingga April 2010.

3.1. BAHAN

Pati singkong (PT. Sungai Budi, Indonesia), hidroksipropil metilselulosa (Dow Chemical, Jerman), polietilen glikol 4000 (Merck, Amerika), laktosa (Belanda), teofilin (Cina), asam klorida (HCl) 37% proanalisis (Merck, Jerman), kalium dihidrogenfosfat proanalisis (KH_2PO_4) (Merck, Jerman), kalium hidroksida proanalisis (KOH) (Merck, Jerman), *Sunset Yellow FCF* (Jiangyin Zenxhing Chemical Co, Cina), aquadest

3.2. ALAT

Double drum dry (R Simon Dryers, Inggris), *viscometer brookfield* (Brookfield Synchrolectic, Amerika), *homogenizer*, alat uji laju alir (Erweka GDT, Jerman), *bulk density tester* (Pharmeq, Indonesia), spektrofotometer IR, pencetak tablet *single punch* (Erweka AR400, Jerman), *Scanning Electron Microscope* (Jeol JSM 5310 LV), mesin penyalut (Erweka AR 400, Jerman), panci pengkilap, *Spray gun* (Meiji, Jepang), jangka sorong (Tricle brand), *hardness tester* (Erweka TBH 28, Jerman), *friability tester* (Erweka TAR, Jerman), *dissolution tester* (Electrolab TDT-08L Merck, Jerman), spektrofotometer UV-Vis (JASCO V-530, Jepang), neraca analitik (Shimadzu EB-330, Jepang), pH meter (Eutech Instrument pH 510), oven, alat-alat gelas, penyemprot, timbangan analitik, desikator, termometer, dan ayakan (Retsch).

3.3. CARA KERJA

3.3.1. Pembuatan Pregelatinisasi Pati Singkong (PPS)

Sejumlah pati singkong ditambahkan aquadest kemudian diaduk rata hingga terbentuk suspensi pati. Pada wadah lain, dididihkan sejumlah air dengan pemanas listrik hingga suhu lebih dari 80°C. Perbandingan pati dengan total aquades yang digunakan adalah 1:5. Masukkan suspensi pati sedikit demi sedikit kedalam air mendidih sambil diaduk sampai diperoleh pregelatinisasi sempurna pati singkong berupa massa jernih yang kental.

3.3.2. Pembuatan Koproses PPS-HPMC

Selanjutnya dilakukan pengembangan HPMC. Sejumlah serbuk HPMC didispersikan dalam air hingga diperoleh konsentrasi 5% (berat air 20 kali berat HPMC). Serbuk HPMC disebar diatas air dingin selama \pm 30 menit. Kemudian diaduk dengan menggunakan *mixer* pada kecepatan sedang sampai homogen. Kemudian PPS dicampurkan sedikit demi sedikit dengan menggunakan *mixer* kecepatan rendah ke dalam HPMC yang telah dikembangkan (perbandingan bobot PPS dan HPMC adalah 2:1, 3:1, dan 4:1 dihitung dari massa kering). Pengadukan dilakukan sampai diperoleh massa yang homogen atau selama 15 menit. Massa homogen kemudian dikeringkan menggunakan *drum dry*. Lapisan tipis yang diperoleh dihaluskan dan diayak dengan pengayak berukuran 80 mesh.

3.3.3. Karakterisasi PPS, HPMC dan Koproses PPS-HPMC

3.3.3.1. Karakterisasi Fisik

a. Penampilan fisik

Dilakukan uji terhadap penampilan fisik serbuk yang meliputi warna, bau, rasa dan sifat fisik lainnya.

b. Bentuk partikel (Gallant, 1976)

Bentuk partikel dapat diperiksa dengan alat *Scanning Electron Microscopy* (SEM). Pelapisan menggunakan emas (Au) yang dilakukan dengan alat *vacum evaporator S500 Coating Unit Tablet*. Pati ditempatkan dalam *holder*

dengan menggunakan lem khusus (*dotite*) lalu dimasukkan ke *vacum evaporator*. Pada tingkat kevakuman tertentu, emas dipijar sampai menguap. Emas ini akan melapisi bahan yang ditempelkan pada *holder*. Kemudian *holder* yang berisi sampel dimasukkan ke alat SEM, lalu diperiksa bentuk partikelnya.

c. Distribusi ukuran partikel (Farmakope Indonesia IV, 1995)

Penentuan distribusi ukuran partikel dilakukan dengan metode ayakan. Pengayak yang sudah ditimbang disusun mulai dari atas, yaitu ayakan dengan mesh terkecil 45 mesh, 60 mesh, 80 mesh, 120 mesh hingga yang terbesar 230 mesh. Sejumlah 20 gram sampel dimasukkan pada pengayak dengan mesh terkecil kemudian alat dinyalakan selama 20 menit dengan kecepatan 20 dan 30 rpm. Masing-masing pengayak yang berisi serbuk kemudian ditimbang. Setelah itu dicari presentase berat serbuk dan dibuat kurva distribusi ukuran partikelnya.

$$\% \text{ berat serbuk} = \frac{(b-a)}{\text{Berat sampel}} \times 100\% \quad (4.1)$$

Dimana : a = berat pengayak kosong

b = berat pengayak berisi serbuk

d. Higroskopisitas (Carstensen & Rhodes, 2000)

Sebanyak 2 gram sampel ditempatkan pada pot plastik dengan 4 perlakuan, yaitu pot plastik tanpa tutup, pot plastik dengan tutup, pot plastik tanpa tutup dengan silika gel dan pot plastik dengan tutup dan silika gel. Kemudian masing-masing pot plastik ditempatkan dalam desikator pada suhu kamar dan kelembaban 75%. Setiap sekali sehari sampel diamati terhadap perubahan karakteristik fisiknya meliputi perubahan warna dan bobotnya selama 7 hari.

e. Sifat termal menggunakan DSC (Turk, Hascicek & Gonul, 2009)

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 30-250°C.

f. Indeks kompresibilitas (Lachman, Lieberman & Kanig, 1986)

Ditimbang serbuk (m) sebanyak ± 20 gram lalu dimasukkan dalam gelas ukur 100 ml, lalu diukur volumenya (V_1). BJ bulk = m/V_1 . Pasang gelas ukur pada alat bulk-Tapped density, nyalakan, dan ketuk-ketukan sebanyak 300 kali. Percobaan diulang dengan 300 ketukan kedua untuk memastikan volume sampel tidak mengalami penurunan volume kemudian diukur volumenya (V_2). BJ mampat = m/ V_2 .

$$\text{Indeks kompresibilitas} = \frac{(\text{BJ Mampat} - \text{BJ Bulk}) \times 100\%}{\text{BJ Mampat}} \quad (4.2)$$

g. Laju alir dan sudut reposit (Lachman, Lieberman & Kanig, 1986)

Serbuk dimasukkan ke dalam corong flowmeter, ratakan bagian atasnya. Jalankan alat, ukur waktu yang dibutuhkan oleh seluruh bahan untuk mengalir melalui corong. Laju alir dinyatakan dalam gram/detik. Sedangkan untuk pengukuran sudut reposit dilakukan setelah serbuk mengalir bebas, diukur tinggi dan $\frac{1}{2}$ lebar serbuk.

3.3.3.2. Karakterisasi Fungsional

a. Viskositas (Gallant, 1976)

PPS, HPMC dan koprores PPS-HPMC 2:1, 3:1 dan 4:1 didispersikan dalam air dengan konsentrasi 5% (b/v) hingga membentuk suspensi. Pengukuran dilakukan dengan menggunakan viskometer *Brookfield* dengan kecepatan putaran spindel diatur mulai dari 0.5, 1, 2, 2.5, 5, 10, 20 rpm dan kembali dari 20, 10, 5, 2.5, 2, 1, 0.5 rpm. Hasil pembacaan skala dicatat untuk menghitung viskositas dan membuat kurva sifat aliran.

b. Kekuatan gel (Gallant, 1976)

Kekuatan gel menggambarkan daya tahan gel terhadap tekanan luar dan sifat kohesivitas gel dalam mempertahankan bentuknya. Pati didispersikan dalam air dengan konsentrasi 10% b/v hingga membentuk gel. Sediaan gel didiamkan selama satu malam pada lemari pendingin. Pemeriksaan dilakukan dengan menggunakan *texture analyzer*. Sediaan gel dimasukkan ke dalam wadah sampel

kemudian alat penetrasi diturunkan sampai permukaan gel. Kekuatan gel diukur pada saat gel pecah.

Rumus perhitungan kekuatan gel adalah :

$$\text{Kekuatan Gel (g/ cm}^2 \text{)} = \frac{\text{tinggi (cm) x 96 / 5,025 (g/cm)}}{0,1922 \text{ cm}^2} \quad (4.3)$$

c. Daya mengembang (Bernabe, Peniche & Arguelles-Monal, 2005)

Uji ini dilakukan dengan cara menimbang berat awal tablet (W1) kemudian tablet tersebut dimasukkan ke dalam media larutan HCl pH 1,2 dan media larutan dapar fosfat pH 7,2 masing-masing selama 6 jam. Tablet ditimbang pada jam ke- 1; 2; 3; 4; 5 dan 6. Berat setelah mengembang dinyatakan sebagai W2. Kemampuan mengembang setelah 6 jam dihitung dengan rumus :

$$S = \frac{W1-W2}{W1} \times 100\% \quad (4.4)$$

Keterangan :

S = Daya mengembang (%)

W1 = berat tablet sebelum mengembang

W2 = berat tablet setelah mengembang

3.3.3.3. Karakterisasi Kimia

Analisis gugus fungsi menggunakan FTIR (Vogel, 1989)

Analisis gugus fungsi digunakan FTIR (*Fourrier Transformation Infra Red*) untuk membuktikan tidak terjadi perubahan gugus fungsi pada koproses (tetap memiliki gugus fungsi yang sama dengan kedua induknya) (Nachagari & Arvind, 2004). Analisis digunakan menggunakan spektrofotometer infra merah. Sejumlah 2 mg serbuk sampel dan 98 mg kalium bromida ditimbang lalu digerus halus hingga homogen. Kemudian dilakukan pemeriksaan pada daerah bilangan gelombang 4000 - 400 cm^{-1} . Pemeriksaan tidak hanya dilakukan pada sampel koproses tetapi juga pada serbuk PPS dan HPMC. Spektrum infra merah yang diperoleh kemudian dianalisis.

3.3.4. Pembuatan dan Evaluasi Tablet Inti

Tablet inti teofilin dibuat dengan formula sebagai berikut :

Tabel 3.2. Formula tablet inti Teofilin

Komposisi	Jumlah bahan (mg)
Teofilin	200
Laktosa	280
Pasta amilum 10%	20
Total	500

3.3.4.1. Cara Pembuatan Tablet Inti

Tablet inti teofilin dibuat dengan cara granulasi basah. Teofilin dan laktosa dicampur dan diaduk sampai homogen. Kemudian ditambah pasta amilum 10% sedikit demi sedikit hingga terbentuk massa yang dapat dikepal. Selanjutnya diayak dengan ayakan 8 mesh. Masukkan dalam oven 70° C selama 24 jam. Setelah itu diayak lagi dengan ayakan 16 mesh. Massa dievaluasi sebelum dikempa. Evaluasi meliputi uji laju alir, sudut istirahat dan kompresibilitas. Tablet dicetak pada mesin pencetak tablet dan dilakukan evaluasi tablet.

3.3.4.2. Evaluasi Massa Tablet Inti

a. Indeks kompresibilitas dan perbandingan Hausner (Lachman, 1986)

Massa tablet ditimbang ± 20 gram, dimasukkan kedalam gelas ukur dan dibaca volume yang terlihat (V_1). Gelas ukur diketuk-ketukkan sebanyak 300x sampai volumenya tetap (V_2), kemudian dimasukkan nilainya kedalam rumus. Indeks kompresibilitas dan perbandingan Hausner kategorinya dapat dilihat pada Tabel 3.

$$\text{Indeks kompresibilitas} = \frac{V_1 - V_2}{V_1} \times 100\% \quad (4.5)$$

$$\text{Hausner Ratio} = \frac{V_2}{V_1} \times 100\% \quad (4.6)$$

Tabel 3.3. Tabel indeks kompresibilitas dan kategorinya (USP 30, 2007)

Indeks Kompresibilitas(%)	Hausner Ratio	Keterangan
<10	1,00 – 1,11	Istimewa
11 – 15	1,12 – 1,18	Baik
16 – 20	1,19 – 1,25	Cukup baik
21 – 25	1,26 – 1,34	Agak baik
26 – 31	1,35 - 1,45	Buruk
32 – 37	1,46 – 1,59	Sangat buruk
>38	>1,6	Sangat buruk sekali

b. Uji laju alir dan sudut reposa (Lachman, Lieberman & Kanig, 1986)

Serbuk dimasukkan ke dalam corong flowmeter, ratakan bagian atasnya. Jalankan alat, ukur waktu yang dibutuhkan oleh seluruh bahan untuk mengalir melalui corong. Laju alir dinyatakan dalam gram/detik. Sedangkan untuk pengukuran sudut reposa dilakukan setelah serbuk mengalir bebas, diukur tinggi dan $\frac{1}{2}$ lebar serbuk. Sudut reposa diperoleh dengan persamaan berikut :

$$\text{Tg } \alpha = h / r \quad (4.7)$$

dimana: α = sudut istirahat

h = tinggi serbuk

r = jari-jari serbuk

Tabel 3.4. Kategori aliran serbuk berdasarkan sudut istirahat (USP 30, 2007)

Sudut istirahat (α)	Kategori Aliran
25° - 30°	Istimewa
31° - 35°	Baik
36° - 40°	Cukup baik
41° - 45°	Agak baik
46° - 55°	Buruk
56° - 65°	Sangat buruk
> 66°	Sangat buruk sekali

3.3.4.3. Evaluasi Tablet Inti

a. Evaluasi Fisik

1) Penampilan umum (Lachman, Lieberman & Kanig, 1986)

Penampilan umum suatu tablet sangat penting bagi penerimaan konsumen. Pengontrolan penampilan tablet melibatkan pengamatan sejumlah parameter seperti, bentuk, warna, ada atau tidaknya bau dan rasa, bentuk permukaan dan ada atau tidaknya cacat fisik.

2) Uji kekerasan (Lachman, Lieberman & Kanig, 1986)

Tablet harus memiliki kekuatan atau kekerasan tertentu, serta tahan terhadap kerenyahan agar dapat bertahan terhadap guncangan mekanik pada saat pembuatan, penyimpanan dan pendistribusian. Kekerasan tablet mempengaruhi daya hancur dan kecepatan disolusi obat dari tablet. Kekerasan tablet ditentukan dengan menggunakan alat *hardness tester*, dan satuannya adalah kP.

3) Uji keregasan ((Lachman, Lieberman & Kanig, 1986; USP 30, 2007)

Sebanyak 20 tablet dibersihkan dari debu dan ditimbang, 20 tablet tersebut dimasukkan ke dalam alat *friability tester*. Alat dijalankan dengan kecepatan 25 rpm selama 4 menit (100 kali putaran). Kemudian tablet dikeluarkan, dibersihkan dari debu dan ditimbang kembali. Selisih berat sebelum (W1) dan sesudah (W2) perlakuan dihitung dengan rumus sebagai berikut :

$$\text{Keregasan tablet} = \frac{W1-W2}{W1} \times 100\% \quad (4.8)$$

Tablet tersebut dinyatakan memenuhi persyaratan jika kehilangan berat tidak lebih dari 1%.

4) Uji keseragaman ukuran (Farmakope Indonesia III, 1979)

Keseragaman ukuran tablet dipengaruhi oleh sifat alir, keseragaman densitas dan stabilitas *punch* pada alat cetak tablet. Keseragaman ukuran tablet digunakan dengan mengukur diameter dan tablet masing-masing tablet dengan menggunakan jangka sorong. Menurut FI edisi III, kecuali dinyatakan lain diameter tablet tidak lebih dari tiga kali atau tidak kurang dari $1\frac{1}{3}$ kali tebal tablet.

5) Keseragaman bobot (Farmakope Indonesia III, 1979)

Keseragaman bobot penting untuk menjamin keseragaman jumlah obat dalam tiap tablet sehingga tablet akan memberikan efek terapi seperti yang diharapkan. Sebanyak 20 tablet ditimbang kemudian dihitung berat rata-ratanya. Dalam penelitian ini tablet inti dicetak 500 mg. Untuk tablet inti dengan bobot rata-rata lebih dari 300 mg, tablet dianggap memenuhi syarat jika tidak ada dua tablet yang menyimpang dari bobot rata-ratanya lebih dari 5% dan tidak ada satu tablet pun yang menyimpang dari bobot rata-ratanya lebih dari 10%.

b. Kandungan obat (Moffat, 1986)

Timbang 20 tablet lalu dihancurkan hingga menjadi serbuk. Kemudian ditimbang secara seksama sejumlah serbuk yang setara dengan 500 mg teofilin dan dimasukkan ke dalam labu ukur 100,0 ml, lalu dilarutkan dalam asam klorida pH 1,2. Volume dicukupkan dengan asam klorida pH 1,2 sampai batas dan disaring. Filtrat diencerkan bertingkat hingga diperoleh kadar teofilin sekitar 25 ppm. Penentuan kadar teofilin dilakukan dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum teofilin dalam asam klorida pH 1,2 yaitu 270 nm. Percobaan dilakukan sebanyak tiga kali. Kadar teofilin dalam tablet harus berada dalam rentang persyaratan kadar yang ditentukan sesuai dengan Farmakope Indonesia IV yaitu teofilin mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 102,0 %, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Sebelumnya dilakukan terlebih dahulu pembuatan kurva kalibrasi dari teofilin dalam larutan asam klorida pH 1,2 dan larutan fosfat pH 7,2. Masing-masing dilakukan dengan cara membuat larutan teofilin dalam larutan asam klorida pH 1,2 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.

c. Uji pelepasan obat secara *in vitro*

Uji pelepasan obat dilakukan dengan menggunakan alat disolusi tipe 2 (tipe dayung) dengan kecepatan 50 rpm selama 10 jam. Media disolusi yang digunakan adalah larutan pH 1,2 selama 2 jam pertama dan larutan dapar fosfat 7,2 selama 8 jam berikutnya. Suhu yang digunakan sesuai dengan suhu tubuh, yaitu $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Cairan sampel diambil sebanyak 10 ml pada menit ke 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 240, 360, 480 dan 600. Serapan diukur dengan menggunakan alat Spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum teofilin. Kemudian jumlah obat dalam cairan dan persentase obat yang terlepas dihitung serta dibuat profil pelepasannya.

3.3.5. Pembuatan dan Evaluasi Tablet Salut

Tablet salut dibuat dengan komposisi bahan penyalut sebagai berikut :

Tabel 3.5. Komposisi formula bahan penyalut

Bahan	Jumlah bahan dalam formula (g)			
	1	2	3	4
Koproses PPS-HPMC 4:1	4	2	-	-
HPMC	-	-	4	-
PPS	-	-	-	4
PEG 4000	2	1	2	2
<i>sunset yellow</i>	0,25	0,25	0,25	0,25
Aquades	Ad 100			

Ket : formula 1 = penyalut mengandung 4% koproses PPS-HPMC 4:1

formula 2 = penyalut mengandung 2% koproses PPS-HPMC 4:1

formula 3 = penyalut mengandung HPMC konsentrasi 4%

formula 4 = penyalut mengandung PPS konsentrasi 4%

3.3.5.1. Cara Pembuatan Tablet Salut

Masing-masing bahan ditimbang sesuai dengan formula. Pada lumpang, dikembangkan polimer dalam aquades ±40 ml, aduk sampai homogen (campuran 1). Di dalam lumpang lain, larutkan PEG 4000 (*plastisizer*) dan zat warna *sunset yellow* dalam aquades, aduk homogen (campuran 2). Tambahkan campuran 2 ke dalam campuran 1, aduk sampai homogen. Tambahkan aquades sampai 100 ml. Sebelum dilakukan penyalutan, diukur terlebih dahulu viskositas dari masing-masing formula bahan salut.

Selanjutnya dilakukan proses penyalutan. Sejumlah tablet inti dimasukkan ke dalam panci, mesin pemutar panci dijalankan dengan kecepatan 20-30 putaran per menit. *Spray gun* kosong tanpa larutan difungsikan, udara disemprotkan pada panci untuk menerbangkan sisa-sisa debu dan serbuk halus dari tablet. *Hair dryer* difungsikan untuk menciptakan suhu yang panas (50-70°C) pada tablet dan panci. *Spray gun* diisi dengan larutan penyalut. Kemudian lakukan penyemprotan sedikit demi sedikit dan merata pada permukaan tablet. Setelah proses penyemprotan, tablet dibiarkan dalam panci yang tetap berputar tanpa

udara panas sampai pada suhu lingkungannya. Tablet salut tersebut kemudian ditimbang kembali dan disimpan pada wadah yang bersih dan kering.

3.3.5.2. Evaluasi Tablet Salut

a. Evaluasi Fisik

1) Uji penampilan umum (Lachman, Lieberman & Kanig, 1986)

Evaluasi penampilan fisik dilakukan secara visual untuk mengamati bentuk, ukuran, warna, ada-tidaknya bau, rasa, bentuk permukaan, konsistensi dan cacat fisik.

2) Uji kekerasan (Lachman, Lieberman & Kanig, 1986)

Tablet harus memiliki kekuatan atau kekerasan tertentu, serta tahan terhadap kerenyahan agar dapat bertahan terhadap guncangan mekanik pada saat pembuatan, penyimpanan dan pendistribusian. Kekerasan tablet mempengaruhi daya hancur dan kecepatan disolusi obat dari tablet. Kekerasan tablet ditentukan dengan menggunakan alat *hardness tester*, dan satuannya adalah kP.

3) Uji keregasan (Lachman, Lieberman & Kanig, 1986; USP 30, 2007)

Sebanyak 20 tablet dibersihkan dari debu dan ditimbang, 20 tablet tersebut dimasukkan ke dalam alat *friability tester*. Alat dijalankan dengan kecepatan 25 rpm selama 4 menit (100 kali putaran). Kemudian tablet dikeluarkan, dibersihkan dari debu dan ditimbang kembali. Selisih berat sebelum (W1) dan sesudah (W2) perlakuan dihitung dengan rumus sebagai berikut :

$$\text{Keregasan tablet} = \frac{W1-W2}{W1} \times 100\% \quad (4.8)$$

Tablet tersebut dinyatakan memenuhi persyaratan jika kehilangan berat tidak lebih dari 1%.

4) Uji keseragaman ukuran (Farmakope Indonesia III, 1979)

Keseragaman ukuran tablet dipengaruhi oleh sifat alir, keseragaman densitas dan stabilitas *punch* pada alat cetak tablet. Keseragaman ukuran tablet digunakan dengan mengukur diameter dan tebal masing-masing tablet dengan menggunakan jangka sorong. Menurut FI edisi III, kecuali dinyatakan lain diameter tablet tidak lebih dari tiga kali atau tidak kurang dari $1\frac{1}{3}$ kali tebal tablet.

5) Keseragaman bobot (Farmakope Indonesia III, 1979)

Keseragaman bobot penting untuk menjamin keseragaman jumlah obat dalam tiap tablet sehingga tablet akan memberikan efek terapi seperti yang diharapkan. Sebanyak 20 tablet ditimbang kemudian dihitung berat rata-ratanya. Dalam penelitian ini tablet inti dicetak 500 mg. Untuk tablet inti dengan bobot rata-rata lebih dari 300 mg, tablet dianggap memenuhi syarat jika tidak ada dua tablet yang menyimpang dari bobot rata-ratanya lebih dari 5% dan tidak ada satu tablet pun yang menyimpang dari bobot rata-ratanya lebih dari 10%.

6) Uji SEM (*Scanning Electron Microscopy*)

Pemeriksaan dengan *Scanning Electron Microscopy* dilakukan untuk mengetahui bentuk permukaan tablet salut yang telah dibuat dan ketebalan salut. Efektivitas penyalutan beserta ketebalan salutnya dapat dilihat dengan alat ini melalui monitor dengan hasil pembesaran 100 hingga 300 x.

b. Uji pelepasan obat secara *in vitro*

Uji pelepasan obat salut teofilin dilakukan dengan menggunakan alat disolusi tipe dayung. Pengujian dilakukan dalam medium larutan asam klorida pH 1,2 dan larutan dapar fosfat pH 7,2 pada suhu $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ di bawah pengadukan yang kontinu dengan kecepatan 50 rpm. Pada tahap asam pengujian dilakukan selama 2 jam kemudian lakukan segera tahap dapar. Pada tahap dapar pengujian dilakukan selama 8 jam. Jumlah waktu uji disolusi seluruhnya adalah 10 jam. Pengambilan sampel dilakukan pada menit ke-15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 240, 360, 480 dan 600 dengan volume 10 ml. Setiap kali pengambilan sampel,

volume medium diganti dengan larutan medium baru dengan volume dan suhu yang sama. Tiap 10 ml sampel dianalisis menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum yang diperoleh dari kurva serapan teofilin dalam larutan fosfat pH 7,2 dan larutan klorida pH 1,2. Kemudian jumlah obat dalam cairan dihitung dan dibuat profil pelepasannya.



BAB 4

HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1. PEMBUATAN KOPROSES PPS-HPMC

Hasil akhir dari pembuatan koproses PPS-HPMC perbandingan 2:1, 3:1 dan 4:1 adalah serbuk halus berwarna putih kekuningan seperti yang terlihat pada Gambar 4.6. Proses pembuatan koproses PPS-HPMC adalah dengan menggabungkan secara fisik pati singkong yang terpregelatinisasi sempurna dengan HPMC yang telah dikembangkan menjadi gel. Pada penelitian ini, pembuatan koproses PPS-HPMC dibuat dengan perbandingan bobot antara PPS dan HPMC sebesar 2:1, 3:1 dan 4:1. Pembuatan koproses PPS-HPMC diawali dengan pembuatan pregelatinisasi pati singkong sempurna. Pati singkong dimasak pada suhu $>80^{\circ}\text{C}$ menggunakan air hingga terbentuk massa yang kental dan transparan. Proses ini dilakukan untuk merusak molekul pati dan membuat pati mengembang karena adanya pemasukan molekul air. Perbandingan air yang digunakan adalah 1:5, yang bertujuan untuk membuat massa yang tidak terlalu kental, sehingga dapat dituang dari wadah ke alat *double drum drier*. Massa kental pati yang telah terbentuk kemudian didinginkan dan selama itu HPMC dikembangkan dalam air dingin dengan perbandingan 1:20 agar diperoleh konsentrasi 5%. Hal ini juga bertujuan agar didapat gel HPMC yang tidak terlalu kental dan mudah dituang.

Proses selanjutnya adalah mencampurkan massa kental pati dengan gel HPMC hingga homogen dengan menggunakan alat *homogenizer*. Kemudian dilanjutkan dengan proses pengeringan dengan cara melewati massa kental campuran PPS dan HPMC tadi ke dalam *double drum drier* pada suhu 80°C . Suhu ini cukup untuk menguapkan air yang terkandung pada massa kental, sehingga setelah melewati *double drum drier* massa tersebut mengering dan berbentuk serpihan-serpihan tipis. Serpihan-serpihan tersebut kemudian diayak dengan ayakan 80 mesh yang bertujuan untuk mendapatkan serbuk PPS-HPMC yang

halus dan seragam serta untuk memisahkan kotoran-kotoran yang ikut terbawa saat pengeringan.

Rendemen dari koproses PPS-HPMC 2:1, 3:1 dan 4:1 yang dihasilkan berturut-turut sebesar 69,17%; 67,22%; dan 64%. Pengurangan massa ini terjadi pada proses penuangan massa kental koproses, pengeringan dan pengayakan. Pada proses penuangan massa kental koproses kedalam *double drum drier* dari wadah masih ada yang tertinggal karena menempel diwadah. Pada proses pengeringan terjadi penempelan massa kental pada drum, terjadinya penggumpalan disekitar pisau pemotong karena penumpukan pati kental yang tidak berhasil dikeringkan. Gumpalan ini mengeras sehingga sulit diayak. Selain itu pengurangan massa juga terjadi saat proses pengayakan karena ada sebagian massa serbuk yang tertinggal di alat ayakan. Terjadinya perbedaan hasil rendemen koproses PPS-HPMC 2:1, 3:1 dan 4:1 menunjukkan bahwa peningkatan kandungan PPS yang terdapat pada perbandingan koproses PPS-HPMC memberikan penurunan nilai perolehan kembali yang diakibatkan massa gel PPS yang lebih *viscous* dan lengket, sehingga kemungkinan bahan tertinggal pada wadah lebih besar dibandingkan dengan massa gel HPMC.

4.2. KARAKTERISASI PPS, HPMC DAN KOPROSES PPS-HPMC

4.2.1. Karakterisasi Fisik

4.2.1.1. Penampilan fisik

Serbuk PPS berwarna putih dengan bentuk serbuk sangat halus dan ringan. Sedangkan serbuk HPMC berwarna agak kekuningan dengan bentuk halus tapi memiliki bobot lebih berat dibanding PPS. Serbuk dari koproses PPS-HPMC perbandingan 2:1, 3:1 dan 4:1 yang dihasilkan berwarna putih kekuningan dengan bentuk serbuk halus dan ringan seperti yang terlihat pada Gambar 4.6.

4.2.1.2. Bentuk partikel

Bentuk partikel dari PPS, HPMC dan koproses PPS-HPMC 2:1, 3:1 dan 4:1 dilihat dengan menggunakan alat *Scanning Electron Microscopy* (SEM). Hasil SEM dari PPS, HPMC dan koproses PPS-HPMC 2:1, 3:1 dan 4:1 pada perbesaran 500 dan 1000 kali yang masing-masing ditampilkan pada Gambar 4.9

dan 4.10. Dari gambar-gambar tersebut terlihat bahwa PPS dan koproses PPS-HPMC memiliki bentuk partikel yang tidak jauh berbeda yakni memiliki bentuk seperti lempengan yang tidak beraturan dengan permukaan yang kasar. Sedangkan bentuk partikel dari HPMC berupa silinder panjang dengan permukaan kasar dan tidak beraturan. Dari gambar SEM tersebut juga dapat dilihat perubahan bentuk partikel dari pati singkong alami yang berbentuk bulat dan oval (Gambar 4.7) menjadi PPS yang memiliki bentuk partikel yang tidak beraturan. Perubahan bentuk partikel ini disebabkan oleh adanya proses gelatinasi. Proses gelatinasi menyebabkan granul-granul pati menjadi pecah dan tidak beraturan.

4.2.1.3. Distribusi ukuran partikel

Penentuan distribusi ukuran partikel dilakukan dengan menggunakan metode pengayakan (*sieving*) pada beberapa ukuran mesh yang berbeda yang akan diperoleh ukuran partikel dan distribusi ukuran partikel yang berbeda pula. Hal ini dapat dilihat dari hasil distribusi ukuran partikel yang terdapat pada Tabel 4.6 dan Gambar 4.16. PPS dan koproses PPS-HPMC 2:1, 3:1 dan 4:1 lebih banyak terdistribusi pada rentang ukuran sekitar 126-180 μm . Adanya partikel yang berukuran *finer* pada PPS dan koproses PPS-HPMC kemungkinan karena proses penggilingan yang terlalu halus. Hal ini disebabkan proses penghalusan ukuran partikel dilakukan secara manual. Oleh karena koproses PPS-HPMC hasil pengeringan berupa lembaran, maka ukuran partikel koproses PPS-HPMC dapat disesuaikan dengan kebutuhan. Sedangkan HPMC banyak terdistribusi pada rentang ukuran yang lebih kecil yakni 66-125 μm . HPMC diproduksi dalam skala besar di pabrik menggunakan mesin sehingga memiliki ukuran partikel yang kecil dan cukup seragam.

Jika ditinjau dari segi perbedaan waktu yakni pengayakan selama 10 menit dan 20 menit serta perbedaan kecepatan yakni pada kecepatan 30 rpm maupun 40 rpm, persentase jumlah serbuk yang tertinggal pada setiap ayakan dengan ukuran partikel tertentu memiliki jumlah yang tidak jauh berbeda. Data hasil distribusi ukuran partikel pada kecepatan dan waktu yang berbeda dapat dilihat pada lampiran 14.

4.2.1.4. Higroskopisitas

Data hasil pengamatan higroskopisitas dari PPS, HPMC dan koproses PPS-HPMC ditampilkan pada Tabel 4.7, sedangkan grafik penambahan bobot terdapat pada Gambar 4.17. Pengukuran higroskopisitas merupakan parameter kecenderungan suatu zat untuk menyerap uap air yang ada di udara. Pengukuran ini penting untuk mengetahui kestabilan suatu zat dalam penyimpanan dan ketahanan suatu zat terhadap kelembaban. Hasil pengukuran menunjukkan adanya peningkatan bobot pati setiap harinya. Penambahan bobot ini kemungkinan karena pati menyerap air dari udara. Kelembaban udara pada daerah pengukuran diatur dengan menggunakan larutan jenuh NaCl. Nampak pada wadah tertutup dan penambahan silika gel kenaikan bobot pati tidak terlalu besar. Hal ini dikarenakan kontak antara pati dan udara berkurang, adanya silika gel dapat menarik sebagian air. HPMC dan koproses PPS-HPMC memiliki sifat yang kurang higroskopis bila dibandingkan dengan PPS, hal ini tampak pada penambahan bobot PPS lebih tinggi bila dibandingkan dengan HPMC dan koproses PPS-HPMC. Persentase peningkatan bobot pada koproses PPS-HPMC hingga hari ketujuh yang tidak menggunakan tutup hampir sama yakni 0,39%. Sedangkan HPMC kenaikannya sangat kecil. Jadi, pencampuran HPMC dan PPS secara koproses dapat menghasilkan eksipien koproses dengan higroskopisitas lebih rendah.

4.2.1.5. Sifat termal menggunakan DSC

Differential scanning calorimetry (DSC) merupakan salah satu bagian dari analisis termal dengan mengukur perubahan sifat fisik dari suatu materi sebagai fungsi terhadap suhu sewaktu materi diberi perlakuan pada kondisi suhu tertentu. Perbandingan rentang lebur antara HPMC, PPS dan koproses PPS-HPMC ditampilkan pada Gambar 4.18. Koproses PPS-HPMC memiliki rentang lebur yang berada pada rentang kedua eksipien induknya. Rentang lebur dari HPMC adalah 38,6-91,7⁰C dengan *peak* 67,0⁰C, sedangkan rentang lebur PPS adalah 39,5-134,0⁰C dengan *peak* 76,2⁰C. Rentang lebur koproses PPS-HPMC 2:1 adalah 40,2-117,8⁰C dan *peak*nya 71,0⁰C, rentang lebur koproses PPS-HPMC 3:1 adalah 40,5-121,7⁰C dengan *peak* 73,8⁰C, dan rentang lebur koproses PPS-HPMC 4:1 adalah 38,9-123,4⁰C dengan *peak* 74,2⁰C.

4.2.1.6. Indeks kompresibilitas

Suatu bahan yang memiliki densitas mampat dan densitas *bulk* yang besar akan memiliki indeks kompresibilitas yang besar pula. Indeks kompresibilitas merupakan salah satu parameter yang menandakan kemampuan suatu bahan untuk dicetak langsung. Indeks kompresibilitas berhubungan erat dengan dengan ukuran partikel dan distribusinya. Hasil dari uji indeks kompresibilitas dari PPS, HPMC dan koproses PPS-HPMC dapat dilihat pada Tabel 4.8. PPS memiliki indeks kompresibilitas sebesar 29,33% dan HPMC sebesar 26,33%. Indeks kompresibilitas dari koproses 2:1, 3:1 dan 4:1 secara berurutan adalah 31,34%, 32,67% dan 29,66%. Berdasarkan USP 30, hasil dari uji indeks kompresibilitas dari kelima jenis granul tersebut menunjukkan bahwa sifat alir kelimanya buruk.

4.2.1.7. Laju alir dan sudut reposa

Laju alir dipengaruhi oleh ukuran partikel serbuk. Dari hasil uji distribusi ukuran partikel telah diketahui bahwa HPMC memiliki ukuran partikel yang besar sedangkan PPS dan koproses PPS-HPMC ukuran partikelnya kecil (*fines*). Karena itulah hanya HPMC yang dapat terukur laju alir dan sudut reposanya, sedangkan PPS dan koproses PPS-HPMC 2:1, 3:1 dan 4:1 tidak terukur. Hasil dari uji laju alir dan sudut reposa HPMC adalah 3,3 g/detik dan 57,5° (Tabel 4.8). Dari hasil uji tersebut, berdasarkan USP 30 menunjukkan sifat alir dari HPMC adalah buruk.

4.2.2. Karakterisasi Fungsional

4.2.2.1. Viskositas

Pemeriksaan viskositas PPS, HPMC dan koproses PPS-HPMC pada konsentrasi 5%, seperti yang terlihat pada Tabel 4.9 dan Gambar 4.12 menunjukkan bahwa HPMC memiliki viskositas yang lebih tinggi dibandingkan viskositas PPS dan koproses PPS-HPMC. Viskositas HPMC adalah 22671,43 cps sedangkan viskositas PPS merupakan viskositas paling rendah jika dibandingkan dengan koproses PPS-HPMC dan HPMC yakni 4754,29 cps

Pada pati terpregelatinisasi, sebagian besar amilosa dan amilopektin telah terpisah akibat proses gelatinisasi sehingga amilosa lebih banyak diluar granul. Amilosa yang berantai lurus lebih mudah diputuskan ikatan hidrogennya dibandingkan dengan amilopektin yang berantai bercabang-cabang. Sehingga jumlah amilosa yang tinggi dalam pati cenderung dapat menyebabkan viskositas pastinya rendah dan kurang stabil. Pada pengukuran viskositas koproses PPS-HPMC 2:1, 3:1 dan 4:1 terlihat bahwa terjadi penurunan viskositas. Diantara ketiga perbandingan koproses tersebut, perbandingan 2:1 memiliki viskositas yang tertinggi yakni sebesar 14460,71 cps sedangkan perbandingan 4:1 memiliki viskositas terendah yakni sebesar 8575 cps. Jadi, peningkatan jumlah PPS yang digunakan dalam pembuatan eksipien koproses akan menurunkan viskositas eksipien koproses tersebut.

Sifat aliran dari suspensi PPS, HPMC dan koproses PPS-HPMC yang dihasilkan adalah pseudoplastis. Sifat aliran ini ditunjukkan oleh bentuk kurva yang melengkung ke arah kiri (Gambar 4.11). Sifat aliran pseudoplastis menunjukkan bahwa viskositas suspensi PPS, HPMC dan koproses PPS-HPMC mengalami penurunan seiring dengan peningkatan kecepatan geser.

4.2.2.2. Kekuatan gel

Kekuatan gel dari PPS, HPMC dan koproses PPS-HPMC diukur pada konsentrasi 10%. Data hasil uji kekuatan gel yang terlihat pada Tabel 4.10 dan Gambar 4.13 menunjukkan bahwa semakin banyak PPS yang digunakan, maka kekuatan gel semakin rendah. Hal ini dikarenakan PPS tidak memiliki kemampuan dalam membentuk gel sebab PPS tidak mampu menyusun ikatan silang untuk membentuk struktur tiga dimensi yang dapat memerangkap air didalamnya. Dari data pada Tabel 4.10 diketahui bahwa koproses PPS-HPMC perbandingan 2:1 memiliki kekuatan gel lebih besar dibanding koproses PPS-HPMC 3:1 dan 4:1. Hasil dari uji kekuatan gel koproses PPS-HPMC pada konsentrasi 10% berturut-turut adalah koproses PPS-HPMC 2:1 36,78 g/cm², koproses PPS-HPMC 3:1 33,55 g/cm², dan koproses PPS-HPMC 4:1 23,11g/cm².

4.2.2.3. Daya mengembang

Hasil dari uji daya mengembang terhadap PPS, HPMC dan koproses PPS-HPMC 2:1, 3:1, dan 4:1 terlihat pada Tabel 4.11 dan 4.12 serta pada Gambar 4.14 dan 4.15. Dari data tersebut diketahui bahwa daya mengembang dari PPS jauh lebih besar dibandingkan HPMC dan ketiga perbandingan koproses PPS-HPMC baik didalam medium asam maupun dalam medium dapar fosfat. Hal tersebut disebabkan sifat PPS yang hidrofilik sehingga lebih mudah terhidrasi oleh medium yang digunakan. Hingga jam ke 6 dalam medium asam, daya mengembang PPS dan HPMC terus meningkat sedangkan pada koproses PPS-HPMC 2:1, 3:1, dan 4:1 persentase daya mengembang mulai menurun setelah jam ke 5. Hal ini menunjukkan bahwa setelah jam ke 5 koproses PPS-HPMC 2:1, 3:1, dan 4:1 telah mengalami sineresis. Dari Gambar kurva 4.14 terlihat bahwa koproses PPS-HPMC 4:1 pada jam ke 2 dalam medium asam memiliki daya mengembang terbesar diantara dua perbandingan koproses lainnya. Hal ini menunjukkan bahwa peningkatan perbandingan jumlah PPS dalam koproses juga meningkatkan daya mengembang tablet.

Pada medium basa terlihat bahwa HPMC tiap jamnya mengalami penurunan daya mengembang. Hal ini juga terjadi pada koproses PPS-HPMC 2:1. Walaupun mulai dari jam ke 1 hingga ke 5 mengalami peningkatan daya mengembang akan tetapi pada jam ke 6 mengalami penurunan. Sebaliknya koproses PPS-HPMC 3:1 dan 4:1 hingga jam ke 6 terus mengalami peningkatan daya mengembang. Hal ini menunjukkan bahwa HPMC dan koproses PPS-HPMC 2:1 yang memiliki perbandingan jumlah bobot PPS terkecil diantara ketiga perbandingan koproses PPS-HPMC mengalami sineresis setelah jam ke 5.

4.2.3. Karakterisasi Kimia

4.2.3.1. Analisa gugus fungsi menggunakan FTIR

Spektrum FTIR yang dihasilkan oleh PPS, HPMC dan koproses PPS-HPMC seperti yang terlihat pada Gambar 4.19 hampir mirip. Hal ini menunjukkan tidak adanya perbedaan gugus fungsi antara kelima eksipien tersebut. Percobaan ini membuktikan bahwa eksipien koproses tidak

menyebabkan perubahan gugus fungsi, sesuai dengan yang diharapkan (Nachtaegari & Arvind, 2004).

4.3. PEMBUATAN TABLET INTI

Tablet inti teofilin dibuat dengan metode granulasi basah. Metode ini dipilih untuk menghasilkan tablet yang keras dan tidak rapuh. Bahan-bahan yang digunakan dalam pembuatan tablet inti antara lain laktosa sebagai pengisi dan pasta amilum 10% sebagai pengikat. Laktosa dipilih sebagai pengisi karena bercampur baik dan tidak bereaksi dengan model obat, dapat meningkatkan efisiensi pengikat serta menghasilkan tablet yang tidak rapuh. Pasta amilum dipilih untuk menghasilkan tablet yang keras. Pada pembuatan tablet ini tidak digunakan disintegran karena tablet diinginkan untuk tidak cepat hancur dengan pelepasan zat aktif yang bertahap. Bobot tablet yang dibuat adalah 500 mg.

Evaluasi massa tablet meliputi uji laju alir, sudut istirahat, indeks kompresibilitas, dan perbandingan hausner. Data hasil evaluasi massa tablet dapat dilihat pada Tabel 4.13. Laju alir granul adalah 4,76 g/detik dengan sudut istirahat 22,44°. Indeks kompresibilitas massa granul adalah 4,0%. Perbandingan hausner menunjukkan angka 1,05. Dari data hasil evaluasi tersebut berdasarkan USP 30 menunjukkan bahwa granul memiliki sifat alir yang sangat baik.

4.4. EVALUASI TABLET INTI

Data hasil evaluasi dari tablet inti teofilin dapat dilihat pada Tabel 4.13. Tablet inti yang dihasilkan memberikan penampilan fisik berbentuk bulat bikonveks, berwarna putih mengkilat dengan permukaan licin, serta pinggirannya tablet cukup rata seperti yang terlihat pada Gambar 4.24. Kemudian tablet dievaluasi kekerasan dan keregasannya, dan hasilnya menyatakan bahwa tablet cukup keras dan tidak rapuh yakni kekerasan rata-rata $9,088 \pm 0,75$ kP dan keregasan 0,40%. Uji kekerasan tablet berkaitan dengan uji keregasan umumnya. Tablet dengan kekerasan yang tinggi akan memiliki keregasan yang rendah. Kekerasan tablet dipengaruhi dari tekanan *punch* dan volume pengisian *die*.

Penambahan tekanan *punch* akan meningkatkan kekerasan tablet. Namun, pada tekanan yang tetap, kekerasan tablet akan meningkat dengan meningkatnya isi *die*.

Uji keregasan tablet bertujuan untuk mengetahui ketahanan tablet terhadap pengaruh mekanis (benturan akibat jatuh bebas dan gesekan) selama proses pembuatan, pengemasan, dan pendistribusian. Tablet inti yang akan disalut sebaiknya memiliki nilai keregasan yang serendah mungkin agar bentuknya terjaga selama proses penyalutan. Bila keregasan tablet inti terlalu tinggi, maka partikel halus yang terpisah dari tablet akan menempel dengan tetesan penyalut pada permukaan tablet selama proses penyalutan. Akibatnya terbentuk lapis tipis yang kasar dan tidak rata pada permukaan tablet.

Hasil uji keseragaman ukuran menunjukkan bahwa tablet inti memiliki ukuran yang seragam dengan diameter tablet adalah 8,98 mm, tidak lebih dari tiga kali dan tidak kurang dari $1 \frac{1}{3}$ kali tebal tablet yang berkisar antara 6,18-6,22 mm. Ketebalan tablet bervariasi yang dipengaruhi oleh distribusi ukuran partikel, dan kepadatan campuran partikel yang dikempa. Selain itu jika tekanan *punch* meningkat maka akan menyebabkan peningkatan kekerasan tablet dan pengurangan tebal tablet.

Menurut Farmakope Indonesia edisi III, tablet dengan dengan bobot lebih dari 300 mg tidak boleh lebih dari 2 tablet yang masing-masing bobotnya menyimpang dari bobot rata-ratanya lebih besar dari 5% dan tidak satu tablet pun yang bobotnya menyimpang dari bobot rata-ratanya lebih dari 10%. Pada uji keseragaman bobot tablet inti hasilnya tidak melebihi 5% sehingga tablet inti memenuhi persyaratan uji keseragaman bobot, seperti yang terlihat pada Lampiran 4.

Uji kandungan tablet inti teofilin dilakukan dengan menetapkan kadar teofilin secara spektrofotometri UV-Vis pada panjang gelombang 270 nm dan kadar dapat diperoleh dengan mensubstitusi serapan pada persamaan kurva

kalibrasi teofilin dalam larutan asam pH 1,2. Kurva kalibrasi teofilin dalam dua medium menghasilkan persamaan garis sebagai berikut:

- Medium asam klorida pH 1,2
 $y = 0,0043 + 0,0536x \quad r = 0,9999$
- Medium dapar fosfat pH 7,2
 $y = 0,0052 + 0,0559x \quad r = 0,9999$

Data serapan teofilin pada berbagai konsentrasi dalam kedua medium ditunjukkan pada Tabel 4.11 dan 4.12, Gambar kurva kalibrasi teofilin dalam masing-masing medium ditampilkan pada Gambar 4.22 dan 4.23. Berdasarkan FI IV, tablet teofilin mengandung teofilin tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 102,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. Hasil uji kandungan tablet inti teofilin memenuhi syarat yang ditetapkan, yakni memiliki kandungan rata-rata sebesar 100,89%.

Kemudian dilakukan uji pelepasan obat secara *in vitro* yang bertujuan untuk mempelajari profil pelepasan dari tablet inti yang nantinya akan dibandingkan dengan profil pelepasan tablet yang telah disalut. Uji pelepasan obat dilakukan pada dua medium, medium pertama berupa asam klorida 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. Pelepasan obat dari tablet inti terjadi secara bertahap dengan cukup cepat, yaitu sekitar 11,39% pada 15 menit pertama dan 51,61% setelah 120 menit. Setelah 8 jam disolusi, persentase obat yang terlepas dari tablet inti telah mencapai $99,39\% \pm 1,98$. Hasil dari uji pelepasan obat dari tablet inti teofilin dapat dilihat pada Tabel 4.14 dan Gambar 4.25. Teofilin merupakan molekul anhidrat sehingga tidak dipengaruhi oleh perubahan pH. Oleh karena itu perubahan pH medium tidak mempengaruhi profil pelepasan dari teofilin (Pharmaceutical Codex, 1984).

4.5. PENYALUTAN TABLET

Formula penyalutan divariasikan pada persentase polimer dan jenis polimer yang digunakan. Polimer yang digunakan adalah koproses PPS-HPMC 4:1, PPS dan HPMC. Konsentrasi yang digunakan adalah 4% dan 2%. Konsentrasi 4% adalah batas maksimal kekentalan koproses PPS-HPMC 4:1 agar dapat disemprotkan melalui *spray gun* dan konsentrasi 2% adalah batas minimal kekentalan koproses PPS-HPMC 4:1 agar dapat menyalut tablet. Selain itu ditambahkan pula PEG 4000 sebagai *plasticizer* sebanyak 50% dari bobot polimer. Penambahan *plasticizer* pada larutan penyalut dapat meningkatkan elastisitas dan fleksibilitas lapis tipis agar tidak rapuh, mudah pecah, dan mudah lepas, sehingga diharapkan dapat memperbaiki pelepasan obat dari sediaan tablet salut lapis tipis. Pewarna ditambahkan untuk memudahkan pengamatan pembentukan selaput dalam proses penyalutan, meningkatkan estetika dan identifikasi sediaan. Pewarna yang dipilih adalah *Sunset Yellow*. Sebagai pelarut digunakan aquades. Koproses PPS-HPMC 4:1 dapat membentuk larutan koloid bila dicampur dengan air. PEG 4000 pun bersifat larut dalam air sehingga dapat membentuk larutan penyalut lapis tipis bersama polimer.

Pada proses penyalutan tablet perlu diatur kesesuaian antara kecepatan penyemprotan larutan penyalut, kehalusan partikel yang disemprotkan, suhu dan kecepatan pengeringan selama proses. Selain itu, juga diperhatikan kecepatan perputaran panci. Kecepatan yang terlalu rendah dapat menyebabkan kelembapan berlebihan di tempat-tempat tertentu, sehingga tablet melekat satu sama lain atau melekat di dinding panci. Sedangkan kecepatan yang tinggi akan menyebabkan salutan yang dihasilkan menjadi kasar karena tablet sebelum kering disalut dengan penyalut lagi. Proses penyalutan tablet memerlukan waktu 2-3 jam dan penyalutan untuk keempat formula adalah sama yakni sebanyak 6 kali penyalutan.

Penyemprotan larutan penyalut dilakukan sedikit demi sedikit dengan interval waktu yang tetap. Selain itu, lama penyalutan juga dipengaruhi oleh besarnya viskositas larutan penyalut yang digunakan. Semakin rendah viskositas larutan penyalut maka penyalutan membutuhkan waktu yang lebih lama. Pola semprotan pada semua formula harus diatur sehalus mungkin dengan

menggunakan lubang semprotan yang kecil dan kecepatan udara yang besar pada *spray gun* agar diperoleh salutan tipis yang halus dan merata.

4.6. EVALUASI TABLET SALUT

Hasil dari uji visual terhadap tablet salut teofilin pada berbagai formula dapat dilihat pada Gambar 4.26. Pada formula 1 yang menggunakan koproses PPS-HPMC 4:1 konsentrasi 4% menghasilkan tablet salut berwarna kuning dengan permukaan licin tetapi tidak rata. Namun, pada formula 2 yang menggunakan koproses PPS-HPMC 4:1 konsentrasi 2% sebagai polimer menghasilkan tablet salut berwarna kuning dengan permukaan tidak rata dan beberapa salutan terlepas dari tablet, yang menunjukkan bahwa tablet inti tidak tersalut dengan baik. Hal itu kemungkinan dapat diperbaiki dengan menggunakan *plastisizer* jenis lain. Hasil dari uji penampilan pada formula 3 yang menggunakan HPMC konsentrasi 4% sebagai polimer, tablet yang dihasilkan berwarna kuning terang dengan permukaan licin. Begitu pula pada formula 4 yang menggunakan PPS konsentrasi 4% sebagai polimer menghasilkan tablet salut berwarna kuning jingga dengan permukaan yang licin.

Kekerasan tablet salut seperti yang terlihat pada Tabel 4.15 menunjukkan kekerasan rata-rata tablet salut dari formula 1 yang menggunakan koproses PPS-HPMC konsentrasi 4% adalah 15,43 kP, formula 2 yang menggunakan koproses PPS-HPMC konsentrasi 2% sebesar 13,21 kP, formula 3 yang menggunakan koproses HPMC konsentrasi 4% sebesar 13,42 kP dan formula 4 yang menggunakan koproses PPS konsentrasi 4% sebesar 12,93 kP. Dari data tersebut terlihat bahwa setelah tablet inti disalut, kekerasan dari tablet meningkat. Peningkatan kekerasan tablet salut dikarenakan salut lapis tipis yang terbentuk tebal dan cukup keras serta harus turut dihancurkan juga.

Nilai keregasan tablet salut teofilin formula 1-4 secara berurutan adalah 0,04%; 0,53%; 0,05%; dan 0,03%. Data hasil keregasan ke empat formula tablet salut dapat dilihat pada Tabel 4.15. Nilai keregasan tablet salut biasanya lebih rendah daripada tablet inti. Hal ini dikarenakan lapisan salut lapis tipis yang terbentuk mampu menutupi permukaan tablet inti, sehingga tablet tahan terhadap perubahan mekanis (benturan dan gesekan) selama proses pengujian berlangsung.

Dari hasil pengujian keregasan tersebut menunjukkan tablet salut pada formula 1, 3, dan 4 memiliki keregasan tablet yang rendah, sedangkan pada formula 2 keregasannya cukup besar. Hal ini menyebabkan formula 2 yang menggunakan koproses PPS-HPMC dengan konsentrasi 2% memiliki permukaan salut yang tidak merata dan kasar, salut pun tidak menempel dengan baik pada permukaan tablet inti sehingga setelah diuji keregasannya, banyak salutan yang terlepas dari permukaan tablet. Hal itu menunjukkan sifat elastisitas massa bahan penyalut perlu ditingkatkan dengan penambahan *plasticizer* lainnya.

Untuk keseragaman ukuran yang diukur dengan menggunakan jangka sorong, seperti yang terlihat pada Tabel 4.15 didapat hasil tablet salut yang menggunakan koproses PPS-HPMC konsentrasi 4% (formula 1) memiliki diameter $11,66 \pm 0,051$ mm dengan tebal tablet $6,89 \pm 0,055$ mm. Tablet salut yang menggunakan koproses PPS-HPMC konsentrasi 2% (formula 2) memiliki diameter $11,48 \pm 0,061$ mm dengan tebal tablet $6,815 \pm 0,058$ mm. Tablet salut yang menggunakan HPMC konsentrasi 4% (formula 3) memiliki diameter $11,48 \pm 0,044$ mm dengan tebal tablet $6,76 \pm 0,051$ mm. Tablet salut yang menggunakan PPS konsentrasi 4% (formula 4) memiliki diameter $11,08 \pm 0,044$ mm dengan tebal tablet $6,33 \pm 0,044$ mm. Dari hasil tersebut, terlihat terjadi peningkatan ukuran tablet salut bila dibandingkan dengan tablet inti. Kenaikan diameter dan tebal rata-rata pada tablet salut formula 4 tidak jauh berbeda dengan diameter dan tebal rata-rata tablet inti. Hal ini dikarenakan formula 4 hanya menghasilkan ketebalan salut yang sangat kecil jika dibandingkan dengan ke tiga formula lainnya. Hal ini dapat diketahui dari hasil gambar SEM ketebalan salut (Gambar 4.27).

Pada formula 1-4 secara berurutan diperoleh kenaikan bobot sebesar 10,97%, 9,66%, 6,52% dan 4,38%, seperti yang terlihat pada Tabel 4.15. Hasil ini melebihi persyaratan penambahan bobot tablet salut selaput konvensional yaitu sebesar 2-5%. Peningkatan bobot terjadi seiring dengan peningkatan jumlah penyalutan dan dalam penelitian ini penyalutan dilakukan berkali-kali hingga 6 kali penyalutan. Kenaikan bobot rata-rata tablet salut terhadap tablet inti membuktikan bahwa larutan penyalut menempel pada permukaan tablet sehingga terbentuk lapis tipis. Pada tablet salut formula 1, 2 dan 3 memberikan kenaikan

bobot yang lebih besar bila dibandingkan dengan tablet salut formula 4 dikarenakan lapis tipis dari formula 1, 2 dan 3 yang terbentuk cukup tebal. Hal ini dipengaruhi oleh viskositas dari keempat formula tersebut. Semakin tinggi viskositas dari bahan salut maka konsentrasi polimernya makin banyak dan bahan salut pun semakin kental sehingga lebih banyak bahan salut yang menempel pada tablet inti. Data viskositas dari ke empat formula bahan salut terdapat pada Lampiran 10-13.

Untuk mengetahui bentuk permukaan tablet salut yang telah dibuat serta ketebalan dari salut maka dilakukan uji SEM (*Scanning Electron Microscopy*). Berdasarkan hasil pengukuran ketebalan salut yang dilakukan menggunakan SEM terlihat jelas bahwa ketebalan tiap formula jauh berbeda. Formula yang menghasilkan tebal salut terbesar diantara ke empat formula adalah formula 1 yang menggunakan salut koproses PPS-HPMC konsentrasi 4% seperti yang terlihat pada Gambar 4.27, yakni 263,205 μm . Sedangkan formula yang menghasilkan tebal salut tertipis diantara ke empat formula adalah formula 4 yang menggunakan salut PPS konsentrasi 4% yakni hanya 39,200 μm . Pada formula 2 yang menggunakan salut koproses PPS-HPMC konsentrasi 2% ketebalan salut bervariasi karena ada bagian-bagian salut yang terlepas dari permukaan, untuk itu dicari ketebalan tertingginya yakni 214,683 μm . Pada formula 3 yang menggunakan salut HPMC konsentrasi 4% memiliki tebal salut cukup besar yakni 153,702 μm . Keempat formula tersebut di SEM pada perbesaran 250 x. Dari hasil SEM pun dapat dilihat bentuk permukaan salut dengan perbesaran 500 x. Dari Gambar 4.28 dapat dilihat bahwa permukaan salut ketiga formula menunjukkan permukaan salut yang tidak rata, ada bagian-bagian yang terlihat lebih tebal dibanding bagian yang lain. Hal ini mungkin disebabkan selama proses penyalutan terjadi penyemprotan yang tidak konstan, cairan salut yang keluar dari *spray gun* tidak seragam, proses pengeringan yang tidak cukup sehingga terjadi penumpukan-penumpukan bahan salut yang menyebabkan tidak meratanya penyalutan pada permukaan tablet.

Pada uji pelepasan obat secara *in vitro* untuk tablet salut perlakuannya sama seperti uji pelepasan obat tablet inti. Hasil uji pelepasan obat untuk tablet salut dapat dilihat pada Tabel 4.16 dan Gambar 4.29. Dari hasil uji tersebut terlihat bahwa tablet inti yang disalut dengan ke empat formula bahan salut dapat memperlambat pelepasan obat. Hal ini terjadi karena lapisan penyalut yang dapat menahan terlepasnya obat dari tablet ke medium. Pada awal pengujian, lapisan penyalut mulai mengembang didalam medium disolusi dan membentuk membran yang menahan pelepasan obat. Adanya perbedaan konsentrasi obat didalam dan diluar membran lapis tipis menyebabkan terjadinya proses difusi. Medium disolusi mulai berpenetrasi kedalam membran lapis tipis sehingga konsentrasi obat yang tinggi yang terdapat didalam salutan membran lapis tipis berpenetrasi melalui membran menuju medium disolusi. Kemudian makin lama lapisan penyalut mulai tererosi dan kemampuan menahan pelepasan obat makin berkurang sehingga perbedaan konsentrasi didalam dan diluar membran tidak berbeda terlalu jauh. Setelah seluruh membran polimer penyalut larut maka obat yang didalam membran akan segera larut dan terabsorpsi.

Dari hasil uji pelepasan obat terlihat bahwa teofilin yang disalut dengan menggunakan formula koproses PPS-HPMC konsentrasi 4% (formula 1) menunjukkan kemampuan pelepasan obat yang paling baik dibandingkan ketiga formula yang lain. Setelah 10 jam, obat yang terlepas sekitar $57,65 \pm 1,74\%$. Sedangkan salut koproses PPS-HPMC dengan konsentrasi 2% (formula 2) hanya mampu menahan pelepasan obat sekitar $75,53 \pm 3,16\%$ setelah jam ke 10. Dari hasil tersebut menunjukkan bahwa semakin tinggi konsentrasi polimer maka semakin tinggi pula kekentalan dari bahan salut sehingga ketebalan hasil salut pun makin meningkat. Hal ini mempengaruhi kecepatan pelepasan obat teofilin. Karena semakin tebal salut yang terbentuk maka salut akan lebih sukar dikikis sehingga laju pelepasan obat akan semakin tertahan.

Pada tablet yang disalut dengan HPMC konsentrasi 4% (formula 3) persentase pelepasan obatnya setelah 10 jam adalah $68,77 \pm 10,02\%$. Sedangkan tablet yang disalut menggunakan PPS konsentrasi 4% persentase pelepasan obatnya setelah 10 jam adalah $82,66 \pm 2,06\%$. Hal ini menunjukkan bahwa tablet yang disalut dengan HPMC memiliki kemampuan menahan pelepasan obat yang

lebih baik dibandingkan dengan tablet yang disalut menggunakan PPS pada konsentrasi yang sama yakni 4%.

Untuk mengetahui kinetika pelepasan obat dari masing-masing formula salut, maka dibuat kurva antara jumlah kumulatif pelepasan teofilin dengan waktu. Selanjutnya hasil pelepasan obat dihubungkan dengan persamaan Higuchi, Orde nol, Orde satu dan Korsmeyyer-Peppas (Tabel 4.17). Berdasarkan linieritas, yaitu nilai r yang paling mendekati satu, maka dapat diketahui kinetika pelepasan teofilin dari tablet salut. Contoh grafik kinetika dari ke empat persamaan tersebut ditampilkan pada Gambar 4.30 sampai 4.32. Pada Tabel 4.17 terlihat bahwa formula 1 dan 3 cenderung mengikuti pelepasan zat aktif berdasarkan persamaan orde nol, sedangkan formula 2 dan 4 cenderung mengikuti persamaan Higuchi. Pelepasan zat aktif yang mengikuti persamaan Higuchi menunjukkan bahwa jumlah obat yang terlepas sebanding dengan akar waktu, yakni dengan bertambahnya waktu disolusi maka semakin lambat pula kecepatan pelepasan obat dari salut. Sedangkan pelepasan zat aktif yang berjalan dengan orde nol memiliki kecepatan pelepasan zat aktif yang konstan terhadap waktu dan tidak dipengaruhi oleh konsentrasi zat aktif (Banakar, 1992).

Berdasarkan hasil yang ditampilkan pada Tabel 4.17, diketahui bahwa keseluruhan formula mempunyai rentang nilai $n > 0,5$ dan $n < 1,0$. Oleh karena itu, seluruh formula mengikuti mekanisme pelepasan difusi non-Fickian. Pada mekanisme ini, zat aktif akan dilepaskan berdasarkan kombinasi difusi dan erosi. Ketika medium difusi berpenetrasi ke dalam matriks polimer, maka akan menyebabkan matriks mengembang, sehingga medium yang masuk ke dalam matriks akan mengangkut zat aktif keluar dari pori-pori matriks. Pada saat yang sama polimer penyalut juga mengalami erosi sehingga obat yang terjepit di dalamnya dapat keluar dari matriks.

Tabel 4.16 menunjukkan bahwa formula 1 memberikan jumlah pelepasan obat yang paling rendah dibanding formula 2, 3 dan 4. Sedangkan formula 4 memberikan jumlah pelepasan obat paling besar setelah jam ke 10. Menurut literatur, terdapat aturan untuk menaksirkan penggunaan suatu sediaan obat berdasarkan jumlah obat yang terdisolusi pada waktu tertentu (Banakar, 1992). Dari Tabel 4.16 dapat diketahui bahwa formula 1 dan 3 memenuhi syarat $Q > 0,5$

yang memiliki range 46-75% dengan melepaskan teofilin masing-masing sebanyak $57,65 \pm 1,74\%$ dan $68,77 \pm 10,02\%$ pada jam ke 10. Dengan demikian formula 1 dan 3 dalam saluran cerna dapat digunakan untuk sediaan lepas terkendali selama 20 jam. Sedangkan formula 2 dan 4 memenuhi syarat Q 0,5 yang memiliki range 46-75% dengan melepaskan teofilin masing-masing sebanyak $65,96 \pm 3,54\%$ dan $72,40 \pm 1,77\%$ pada jam ke 8. Dari hasil tersebut dapat disimpulkan bahwa formula 2 dan 4 dalam saluran cerna dapat digunakan untuk sediaan lepas terkendali selama 16 jam.

Berdasarkan hasil uji pelepasan teofilin dari tablet salut dapat disimpulkan bahwa salut dengan PPS, HPMC dan koproses PPS-HPMC dapat menahan pelepasan obat dalam saluran cerna sehingga dapat digunakan untuk sediaan lepas terkendali. Lambatnya pelepasan obat bergantung pada konsentrasi polimer dan ketebalan salut. Untuk salut koproses PPS-HPMC 4:1, dengan konsentrasi yang sama dengan HPMC dan PPS yakni 4% menunjukkan bahwa koproses PPS-HPMC 4:1 dapat menahan pelepasan obat lebih baik dibanding kedua polimer induknya.

BAB 5

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1. KESIMPULAN

- 5.1.1. Koproses PPS-HPMC memiliki karakteristik yang lebih baik dibandingkan dengan PPS seperti kekuatan gel dan viskositas serta tidak memiliki perbedaan gugus fungsi maupun suhu termal yang bermakna dengan PPS maupun HPMC.
- 5.1.2. Eksipien koproses PPS-HPMC 4:1 konsentrasi 4% dapat menahan laju pelepasan obat dalam saluran cerna dan memenuhi persyaratan Q 0,5 sehingga dapat digunakan sebagai sediaan lepas terkendali selama 20 jam.
- 5.1.3. Dengan konsentrasi yang sama yakni 4%, koproses PPS-HPMC 4:1 memiliki kemampuan menyalut dan menahan pelepasan obat lebih baik dibanding PPS maupun HPMC

5.2. SARAN

- 5.2.1. Modifikasi formula penyalut dengan menggunakan eksipien koproses PPS-HPMC pada perbandingan lain dapat dilakukan untuk mengetahui karakteristik dari tablet salut.
- 5.2.2. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut menggunakan kombinasi koproses PPS-HPMC dengan *plasticizer* pada berbagai variasi jenis dan konsentrasi sebagai bahan salut lepas terkendali.

DAFTAR ACUAN

- Ansel, H.C., Allen Jr. L.V. & Popovich, N.G. (1999). *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*. Lippincott Williams and Wilkins. London, 231-232
- Aribowo, S.S. (2006). *Kajian Pengaruh Perbandingan Kosentrasi Pati dan Kecepatan Putaran Drum Dryer Terhadap Karakteristik Tapioka Pragelatinasi*. Skripsi Program Sarjana Fakultas Teknologi Pertanian IPB. Bogor
- Balogopalan, C., Padmaja, G., Nanda, S.K., & Moorthy, S.N. (1988). *Cassava in Food, Feed, and Industry*. Florida, CRC Press, Inc., 119 – 120
- Banakar, U.V. (1992). *Pharmaceutical Dissolution Testing*. Marcel Dekker, Inc, New York, 320-322
- Banks, W., & C.T. Greenwood. (1973). *The Characterization of Starch and Its Components*. Die Starke
- Bernabe, P., C. Peniche, W. Argüelles-Monal. (2005). *Swelling behavior of chitosan / pectin polyelectrolyte complex membranes. Effect of thermal cross-linking*. Polymer Bulletin 55, 367–375
- Carstensen, JT., & Rhodes, CT. (2000). *Drug Stability Principle and Practices*. 3rd Ed. Marcel Dekker, Inc. New York , 215-219
- Departemen Kesehatan RI. (1979). *Farmakope Indonesia*, edisi III. Jakarta
- Departemen Kesehatan RI. (1995). *Farmakope Indonesia*, edisi IV. Jakarta

- Gallant, DJ. (1976). *Electron Microscopy of Starch and Starch Products*. Dalam Radley, JA (ed). *Examination and Analysis of Starch and Starch Products*. Applied Science Publisher Ltd. London, 33-37
- Ganiswara, G.S. (1995). *Farmakologi dan Terapi, Edisi IV*. Bagian farmakologi Fakultas kedokteran Universitas Indonesia. Jakarta, 226-233
- Janah, Miftakhul. (2000). *Penelitian pendahuluan uji daya guna pati singkong terpregelatinasi sebagai bahan salut selaput tablet*. Depok, Skripsi Sarjana Departemen Farmasi FMIPA Universitas Indonesia
- Katdare, A., & Mahesh V.C. (2006). *Excipient Development for Pharmaceutical, Biotechnology, and Drug Delivery Systems*. Informa Healthcare. London, 111-116.
- Koester, S.L., Ortega, G.G., Mayorga, P., & Bassani, V.L. (2004). Mathematical Evaluation of In Vitro Release Profiles of HPMC Matrix Tablet Containing Carbamazepine Associated to β -cyclodextrin. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 58 (1), 177 – 179
- Lachman L, Lieberman HA., & Kanig JL. (1986). *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, 3rd Edition. Philadelphia, USA, Lea & Febiger, 197-223, 346-373
- Lan, Yidan. (2008). *A New Excipient for Fast Disintegrating Oral Dosage Forms*. Pharma Ingredients and Services
- Lawsim, Zecha. (1991). *Sustained Release Agent of Matrix System*. Jakarta, 1-11
- Lieberman, AH. (1990). *Pharmaceutical Dosage Forms, Tablet*. Volume 3. New York and Bassel, Marcel Dekker Inc, 93-119, 216

- Lieberman, HA., Martin, MR., & Gilbert, SB. (1988). *Pharmaceutical Dosage Form , Disperse Sistem*. Vol 1, 2nd edition. Marcel Dekker, Inc. New York, 403-426
- Lindahl, Ake H., Stig A.B., & Erlandson Malmo. (1985). *Membrane Coated Sustained Release Tablets & Method*. US Patent No.4557925, 7-10
- Mack Publishing Company. (1975). *Rhemington's Pharmaceutical Sciences*. 15th ed. Easton Pennsylvania, 696-700
- Merawati, Meila. (2009). *Tablet salut lapis tipis ekstrak bawang putih (Allium sativum Linn.) menggunakan pregel pati singkong hidroksipropil sebagai bahan penyalut*. Depok. Skripsi Sarjana Departemen Farmasi FMIPA Universitas Indonesia
- Moffat, A.C (editor). (1986). *Clarke's Isolation and Indetification of Drugs 2nd Edition*. London. The Pharmaceutical Press, 1011
- Mukesh, C., Rajesh K.P, Bansari K. B., and Aarobi 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
- Nachaegari, Satish K. and Arvind K. B . (2004). *Coprossed Excipients for Solid Dosage Forms*. Pharmaceutical Technology, 52-62
- Peppas, N.A. & Khare, A.R. (1993). Preparation, Structure, and Diffusional Behavior of Hydrogels in Controlled Release. *Advanced Drug Delivery Review* 11, 1-35

- Peppas, N.A. & Siepmann, J. (2000). Modelling of Drug Release from Delivery System based on Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC). *Advance Drug Delivery Reviews* 48, 139-157
- Porter, S.C dan Charles H. B. (1990). *Coating of Pharmaceutical Solid-Dosage Forms*. Dalam , Lieberman. H.A, Leon Lachman dan Joseph B.S. *Pharmaceutical Dosage Forms*. Volume 3 edisi 2. Marcel Dekker Inc. New York , 97-119, 216
- Rhodes, C.T. & Potter, S.C. *Coatings*. (1999). Dalam, Encyclopedia of Controlled Drug Delivery Volume 1. & 2. Wiley Interscience Publication, United States of America, 299
- Ruotsalainen, Mirja. (2003). *Studies On Aqueous Film Coating of Tablets Performed in a Side-Vented Pan Coater*. Academic Dissertation. University of Helsinki. Finland
- Sugiyati. (2007). *Penggunaan pregelatinasi pati singkong propionat sebagai bahan penyalut lapis tipis tablet*. Depok, Skripsi Sarjana Departemen Farmasi FMIPA Universitas Indonesia.
- Swinkels, J. J. M.(1985). *Sources Starch, its chemistry and physics*. Dalam G.M. A. Van Beynum dan J. A. Roles. *Starch Conversion Technology*. Marcel Dekker Inc, New york and Basel , 44
- The Pharmaceutical Press. (1982). *Martindale The Extra Pharmacopeia*, 28th Edition. London.
- The Pharmaceutical Press. (1984). *The Pharmaceutical Codex 12th edition*. London, 1067-1073

The USP Convention Inc. Rockville. (2007). *National Formulary Vol.25*. The United States Pharmacopoeia XXX.

Turk, C.T., Hascicek, & N. Gonul. (2009). Evaluation of drug-polymer interaction in polymeric microsphere containing diltiazem hydrochloride. *J. Thermal Analysis and Calorimetry*. 95 (3), 856-869

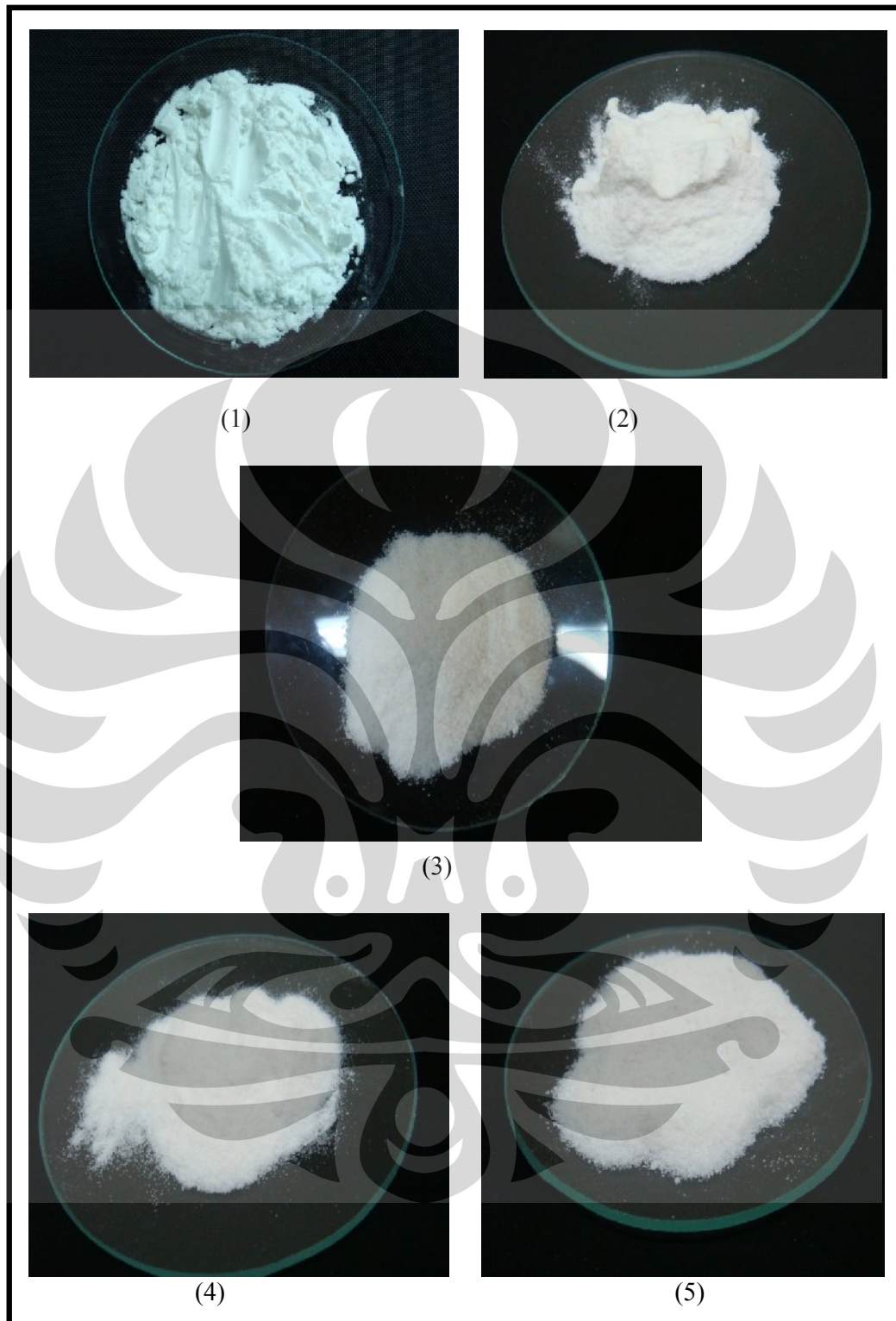
Vogel, J. Arthur. (1989). *Textbook of Quantitative Chemical Analysis* 5th Ed. John Wiley & Sons Inc. New York, 741

Wade, A., and P.J. Weller. (1994). *Handbook of Pharmaceutical Excipients* 2th Ed. London, The pharmaceutical Press, 229-231, 483-487, 491-493

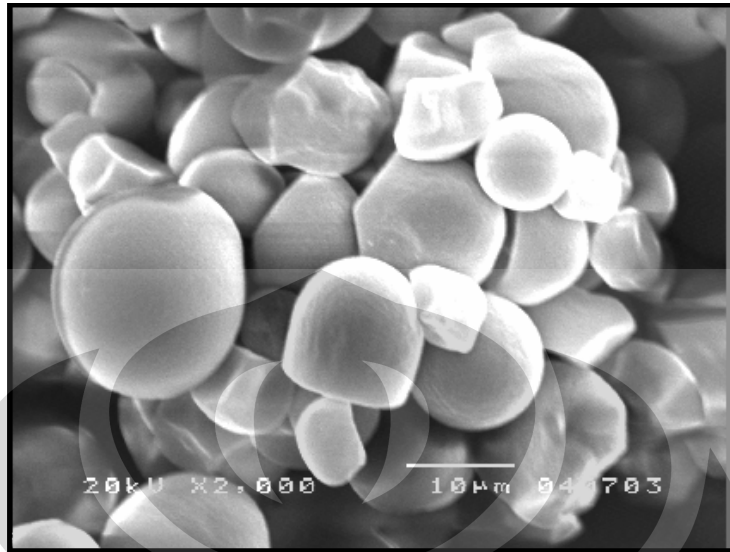
Wurzburg, O.B. (1989). *Introduction of Chemical Structure of Starch*. Dalam , Modified Starch Properties and Uses. CRC Press Inc, Florida, 4-54

Yihong, Qiu & Guahua Zhang. (2000). *Research and Development Aspects of Oral Controlled Release Dosage Form*. Dalam, Wise, Donald L. (Ed).. *Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology*. New York, Marcel Dekker, Inc, 469

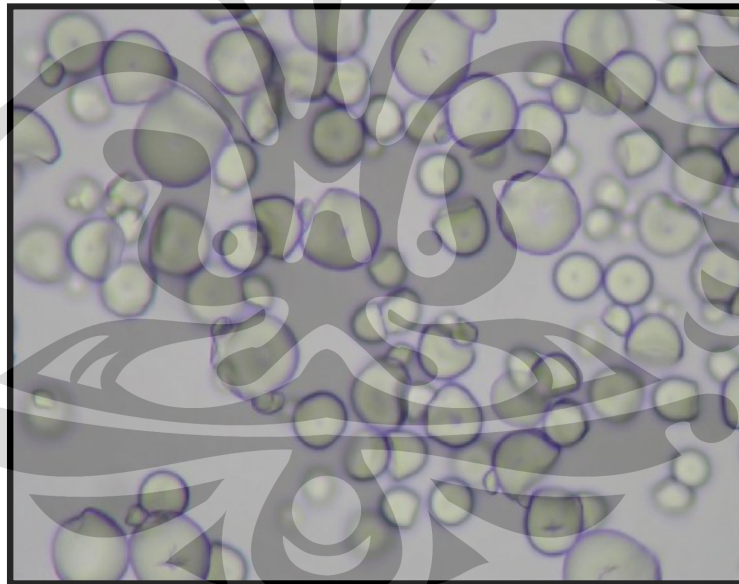
York, Patel R.P. & Bhavsar, M. (2009). Directly Compressible Material via Co-Processing. *International Journal of Pharmtech Research*, Vol. 1, No. 3, 745-753



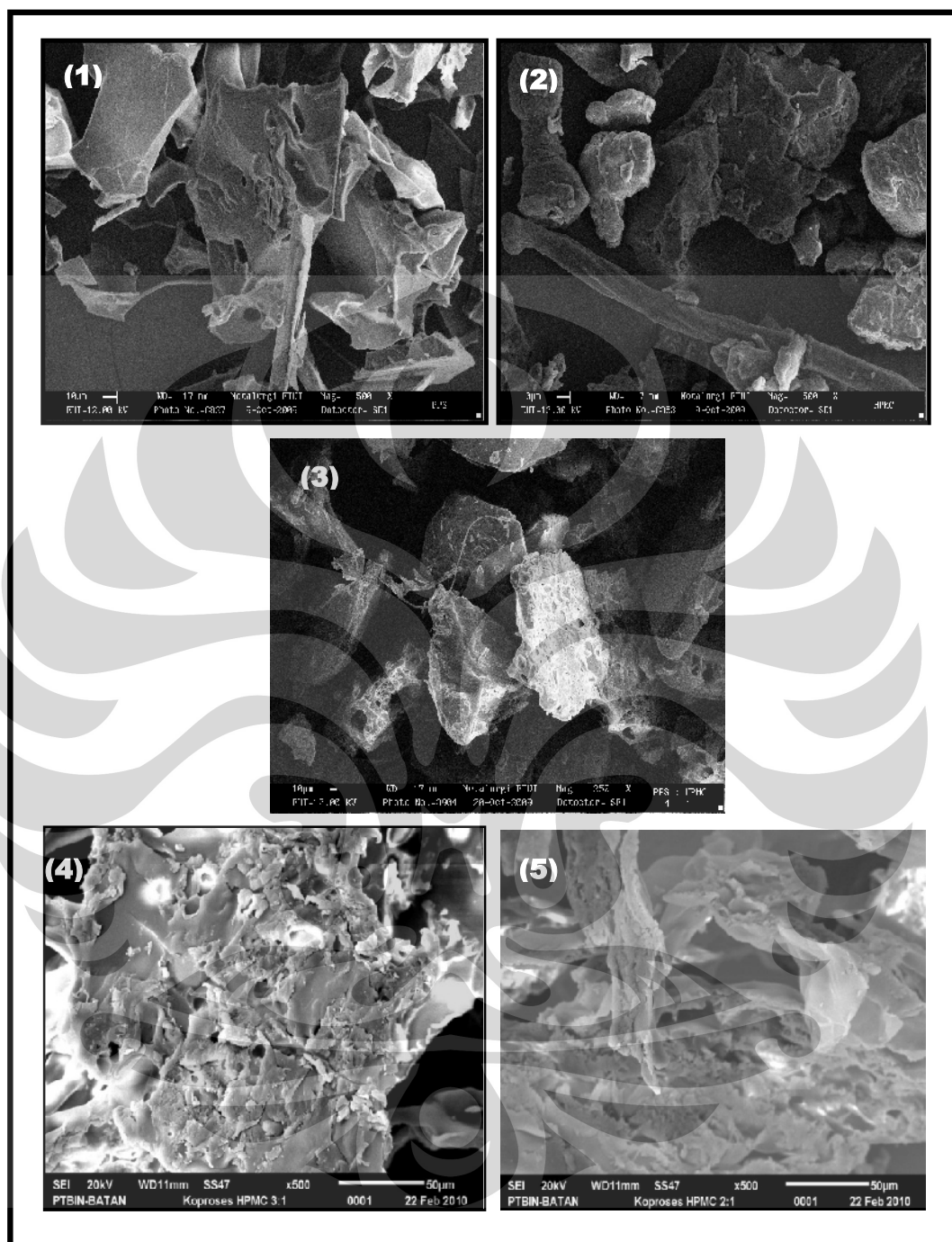
Gambar 4.6. Serbuk pati singkong (1), HPMC (2), koproses PPS-HPMC 2:1 (3), koproses PPS-HPMC 3:1 (4), dan koproses PPS-HPMC 4:1 (5)



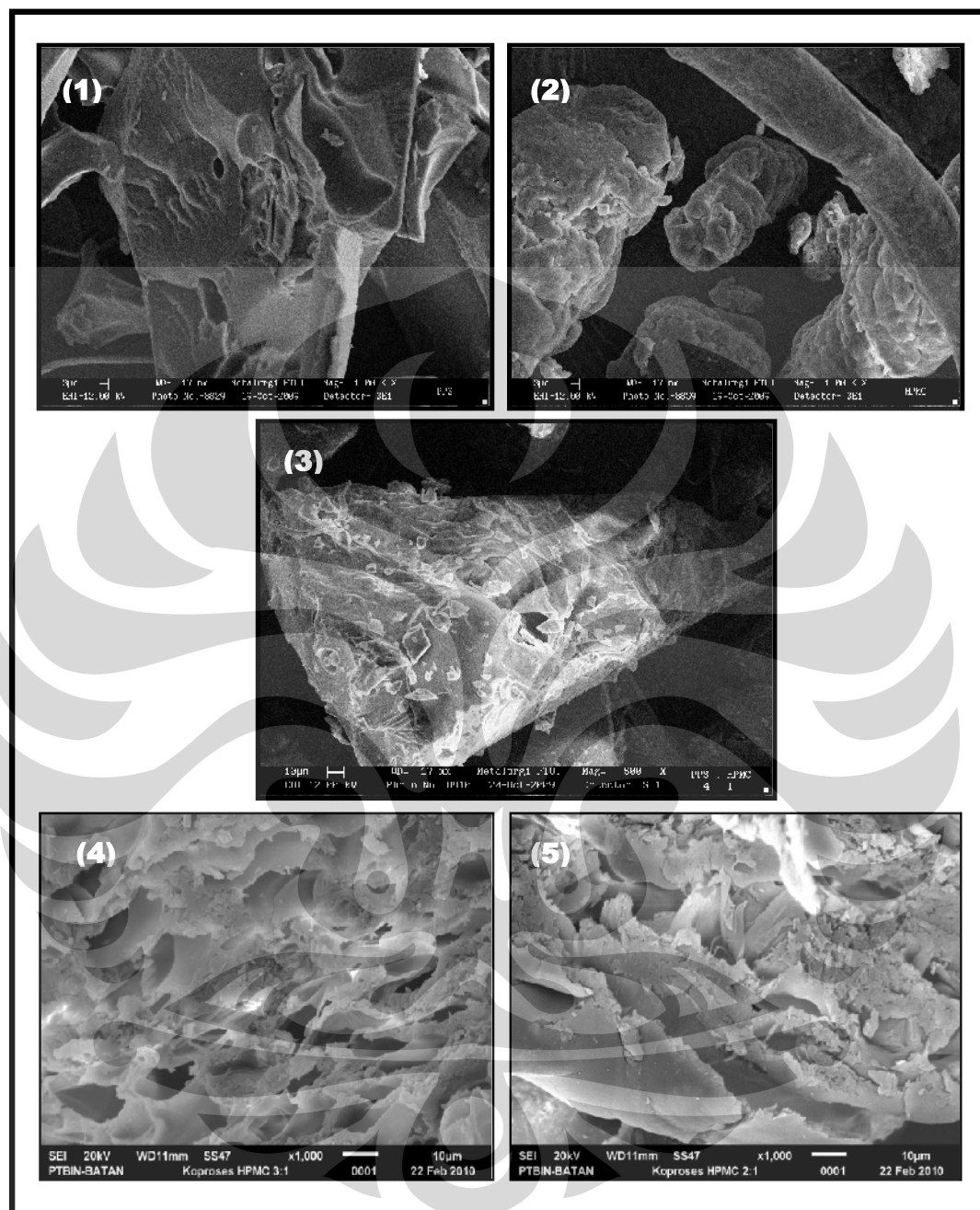
Gambar 4.7. Hasil SEM bentuk partikel pati singkong alami pada perbesaran 2000x



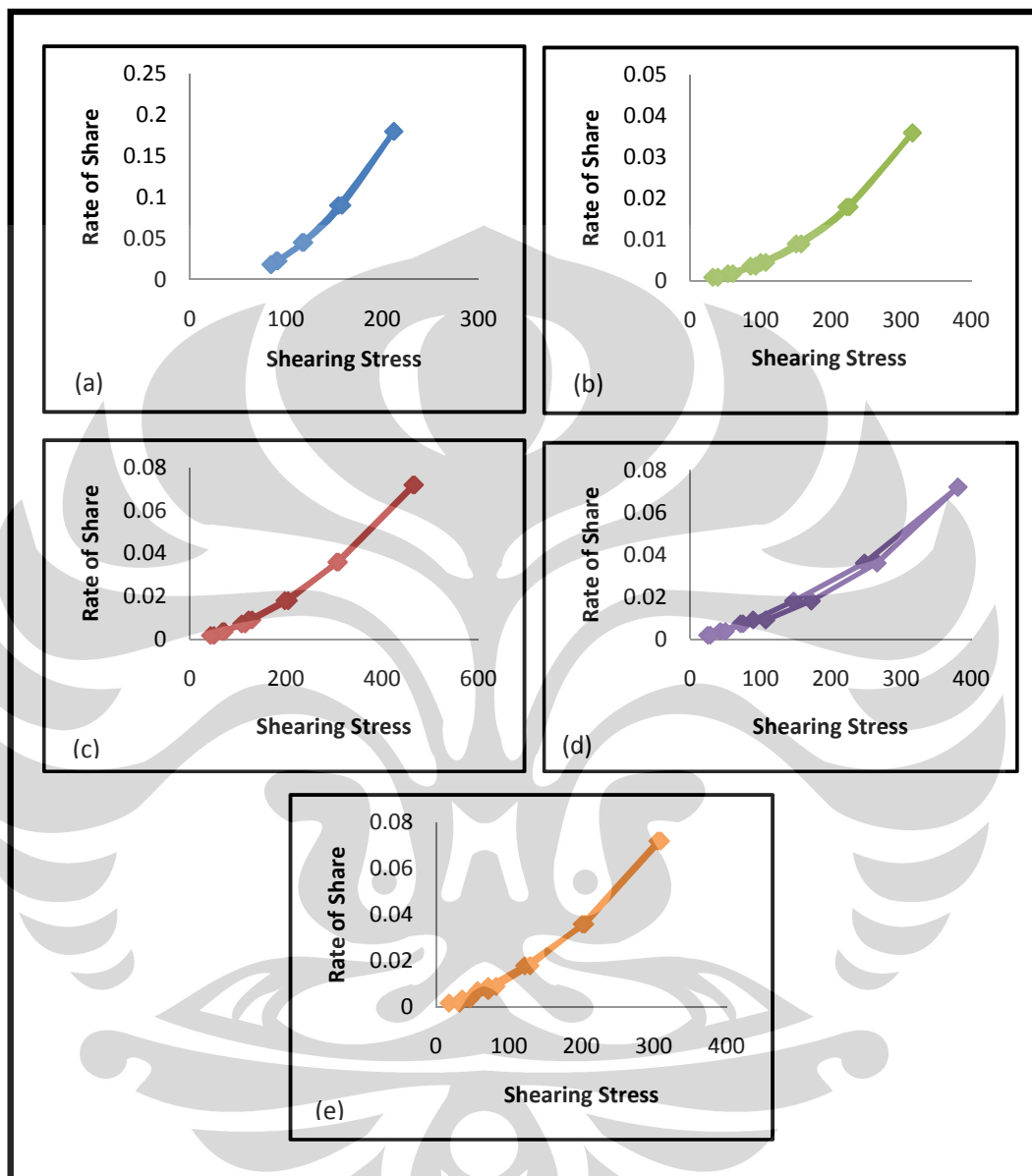
Gambar 4.8. Mikroskopik granul pati singkong



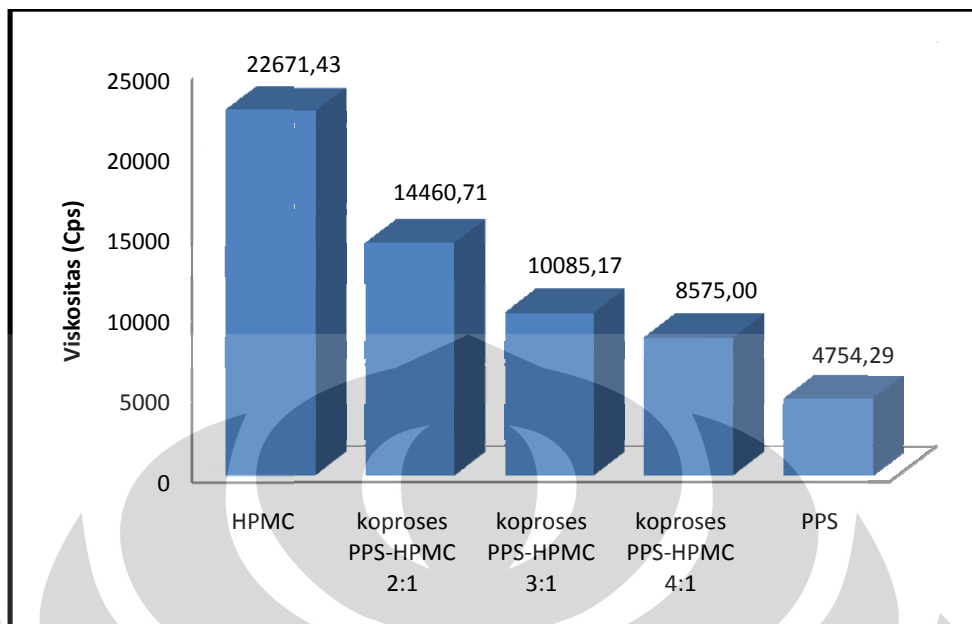
Gambar 4.9. Mikrofotograf dengan perbesaran 500x dari (1) PPS, (2) HPMC,(3) koproses PPS-HPMC 4:1, (4) koproses PPS-HPMC 3:1, (5) koproses PPS-HPMC 2:1



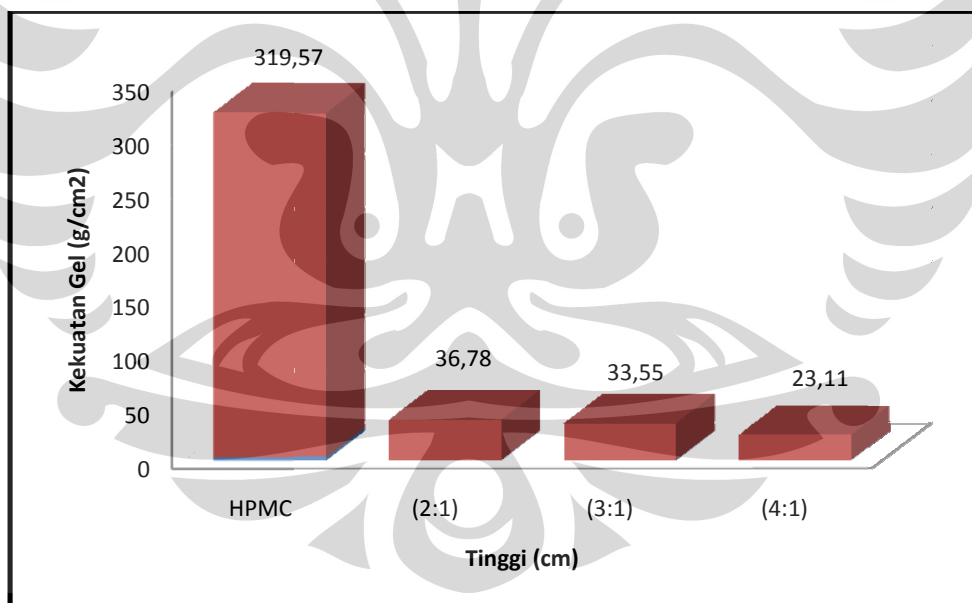
Gambar 4.10. Mikrofotograf dengan perbesaran 1000x dari (1) PPS, (2) HPMC,(3) koproses PPS-HPMC 4:1, (4) koproses PPS-HPMC 3:1, (5) koproses PPS-HPMC 2:1



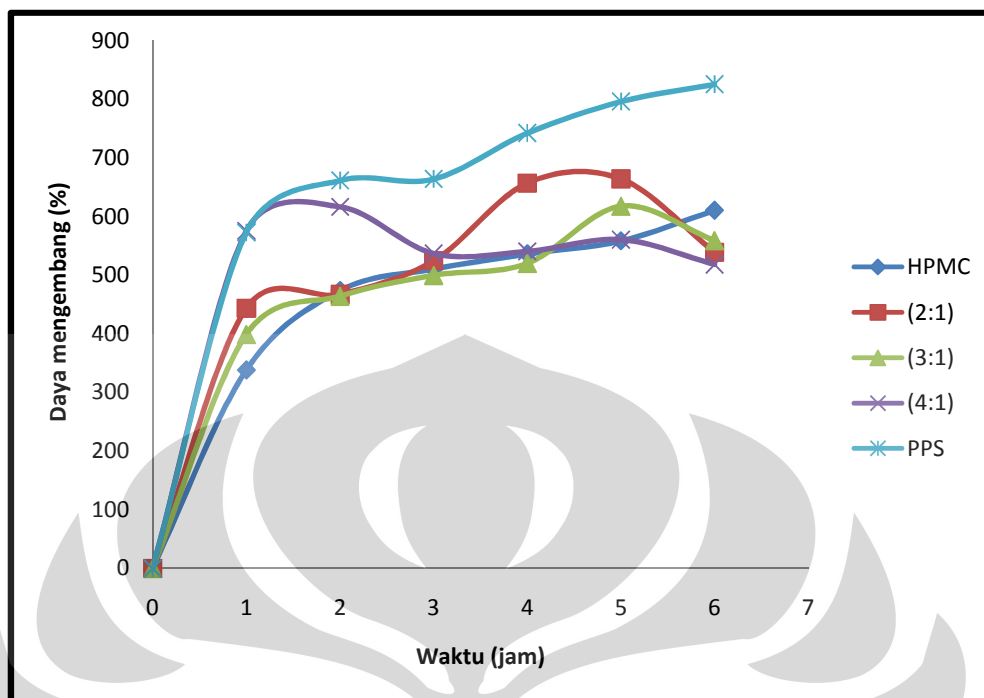
Gambar 4.11. Kurva sifat alir pada konsentrasi 5% (a) PPS, (b) HPMC, (c) koproses PPS-HPMC 2:1, (d) koproses PPS-HPMC 3:1, dan (e) koproses PPS-HPMC 4:1



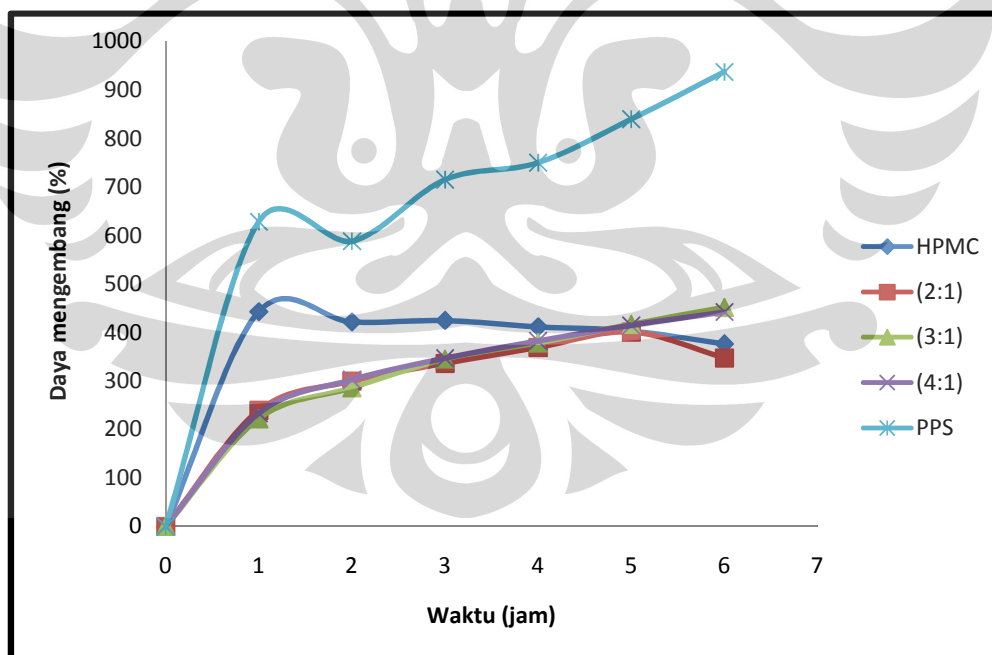
Gambar 4.12. Diagram batang hasil uji viskositas dari PPS, HPMC, dan Koproses PPS-HPMC 2:1,3:1,4:1 pada konsentrasi 5%



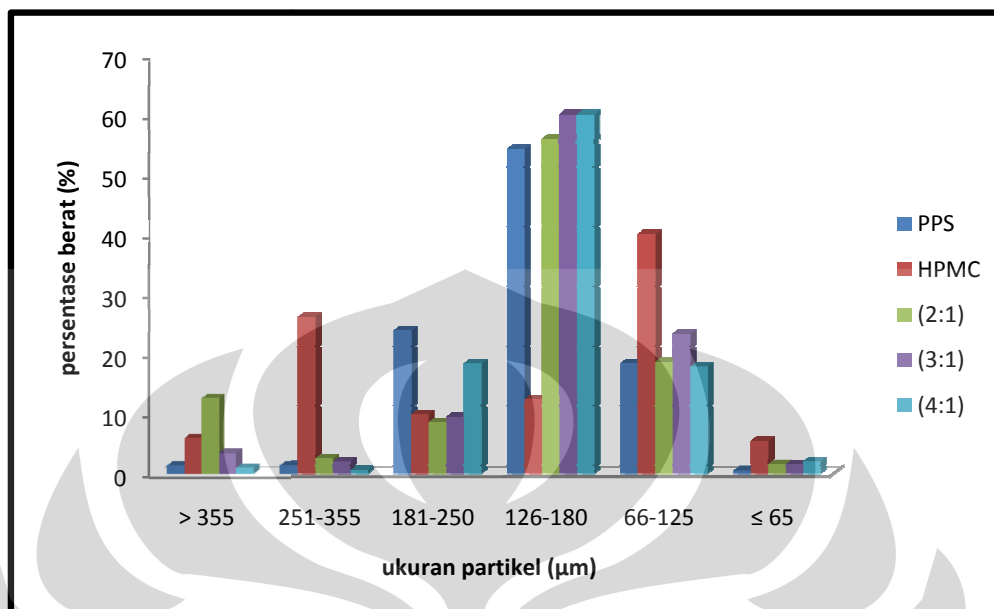
Gambar 4.13. Grafik perbandingan kekuatan gel HPMC dan koproses PPS-HPMC pada konsentrasi 10 %



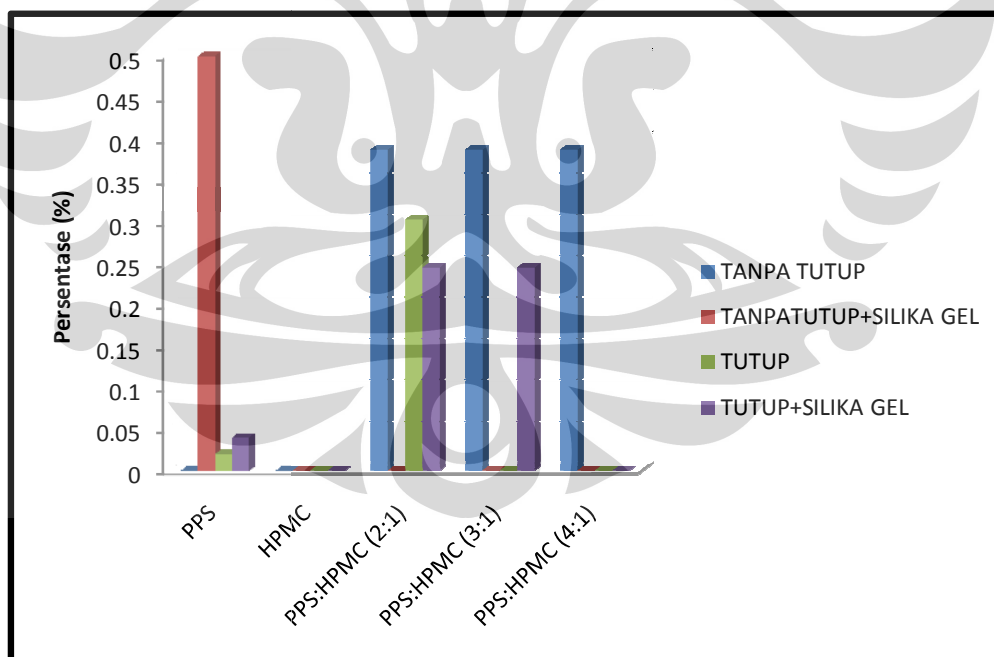
Gambar 4.14. Hasil uji daya mengembang PPS, HPMC, koproses PPS-HPMC pada medium asam pH 1,2 selama 6 jam



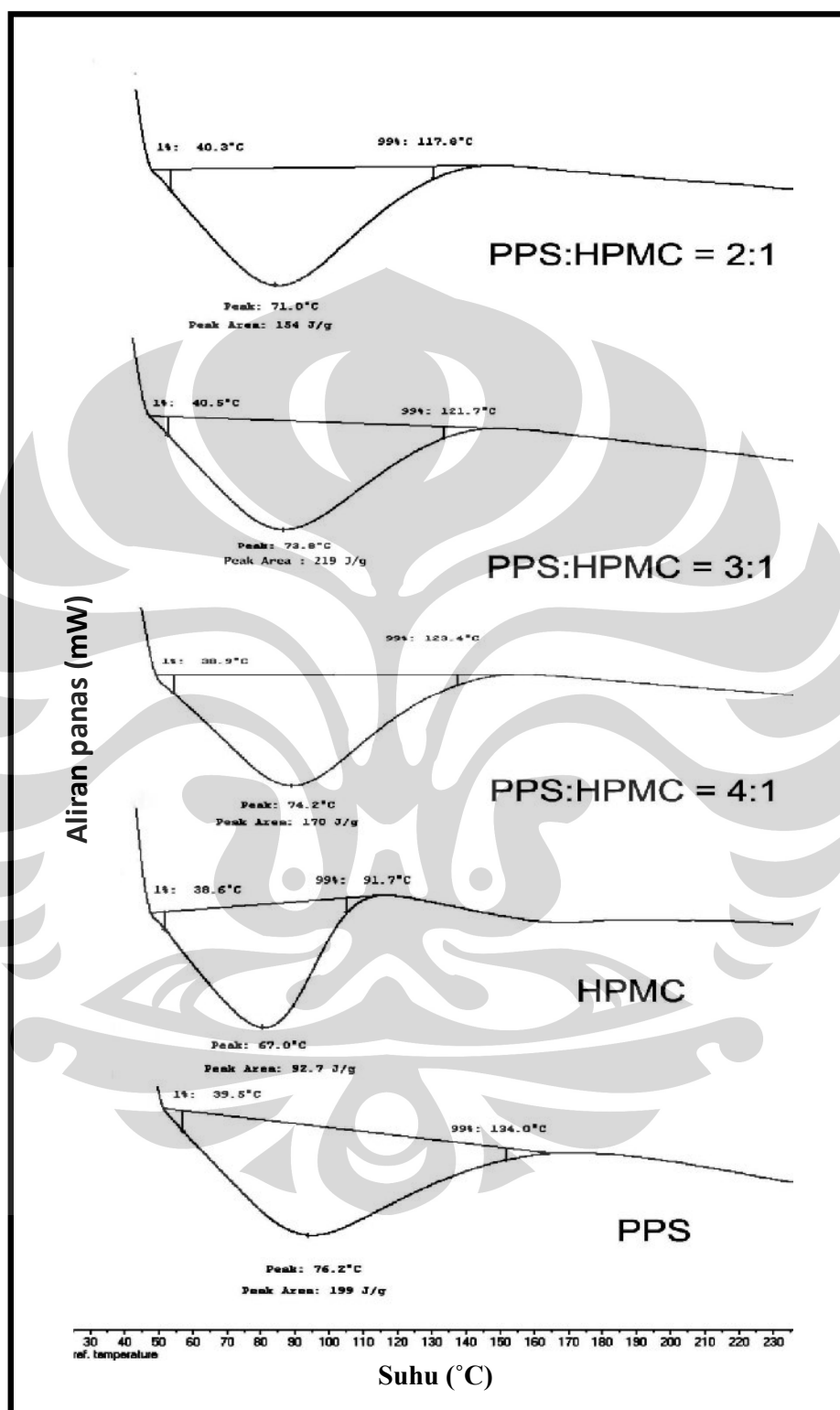
Gambar 4.15. Hasil uji daya mengembang PPS, HPMC, koproses PPS-HPMC pada medium dapar fosfat pH 7,2 selama 6 jam



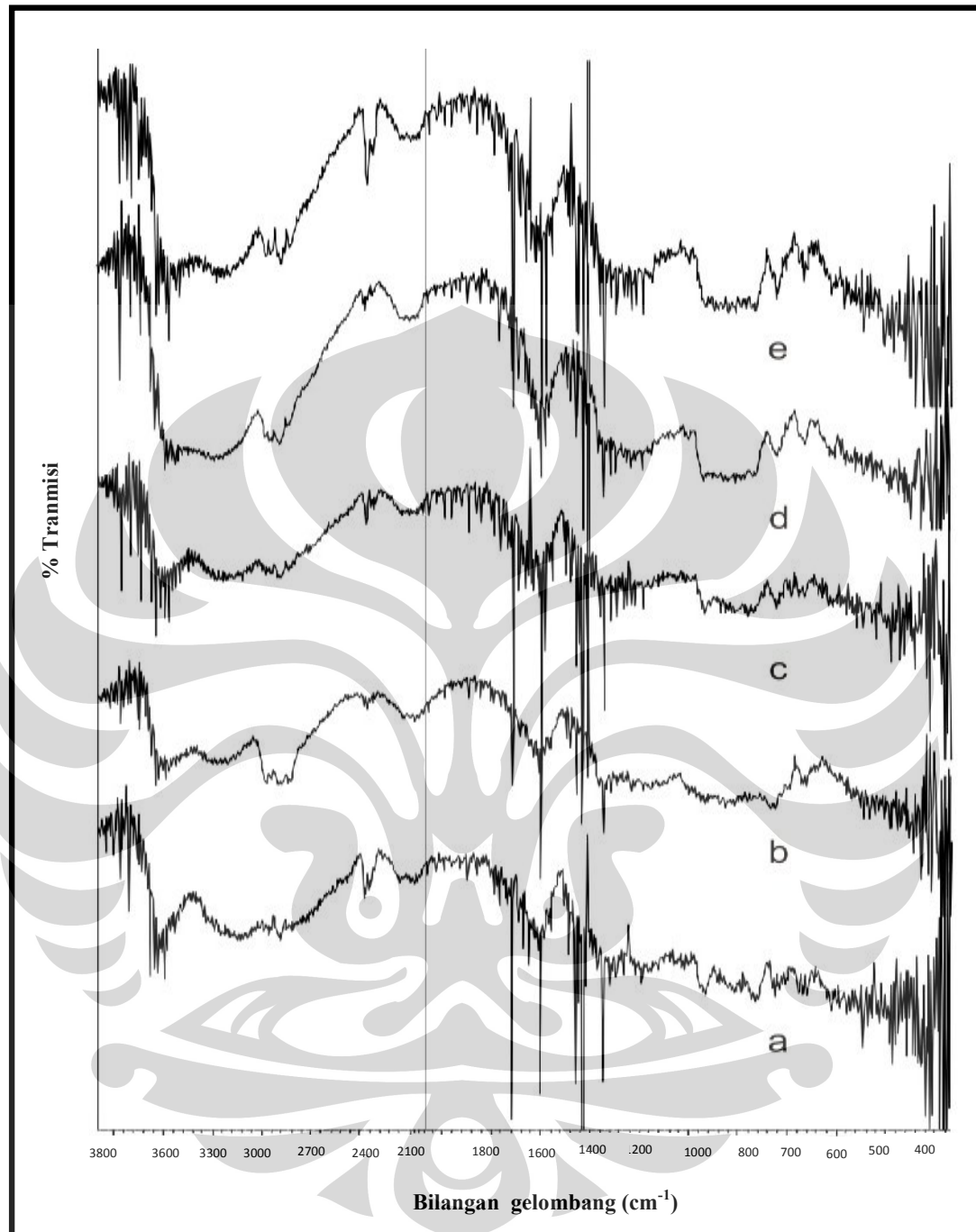
Gambar 4.16. Diagram batang distribusi ukuran partikel



Gambar 4.17. Grafik hasil uji higroskopisitas PPS, HPMC, koproses PPS-HPMC 2:1, 3:1, 4:1



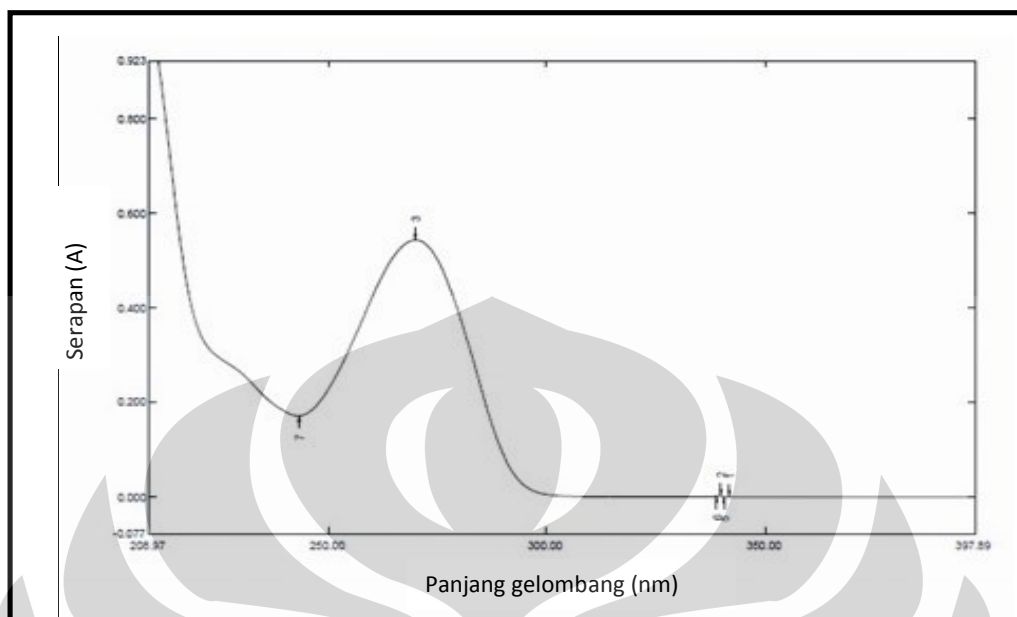
Gambar 4.18. Hasil DSC (*Differential Scanning Calorimetry*) dari PPS, HPMC dan koproses PPS-HPMC 2:1, 3:1, 4:1



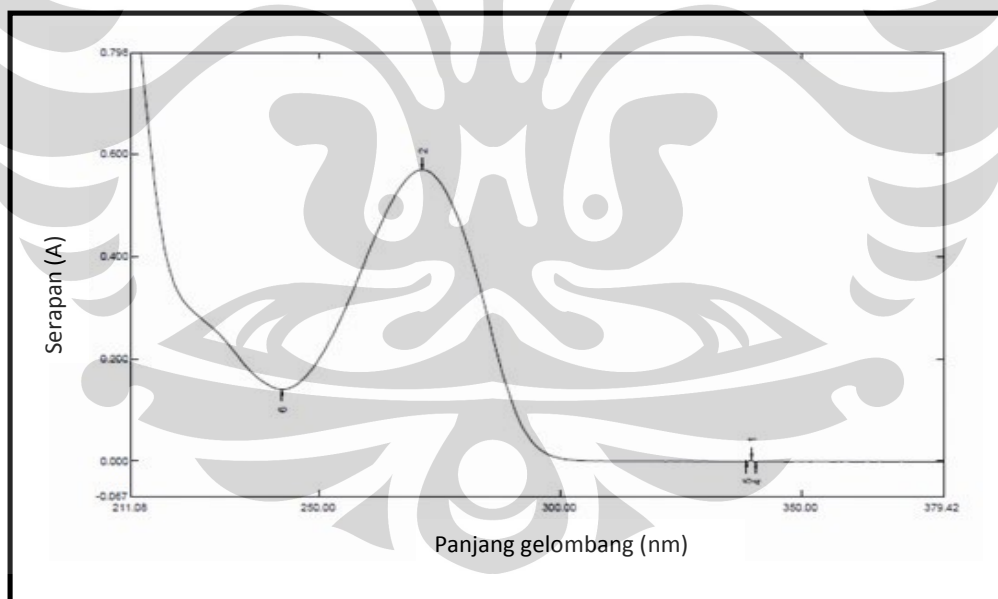
Gambar 4.19. Spektrum IR (*Infra Red*) PPS, HPMC dan koproses PPS-HPMC

Keterangan :

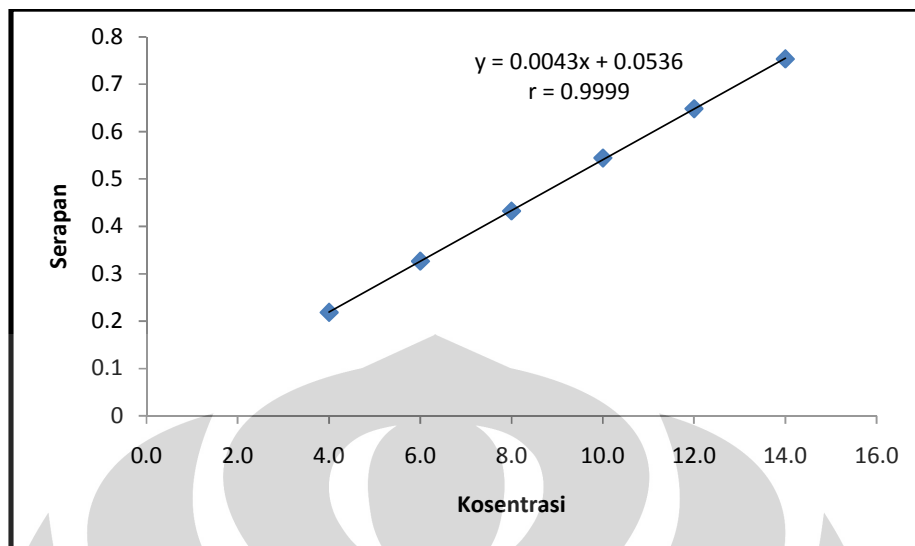
- a. PPS
- b. HPMC
- c. koproses PPS-HPMC 4 :1
- d. koproses PPS- HPMC 3:1
- e. koproses PPS- HPMC 2:1



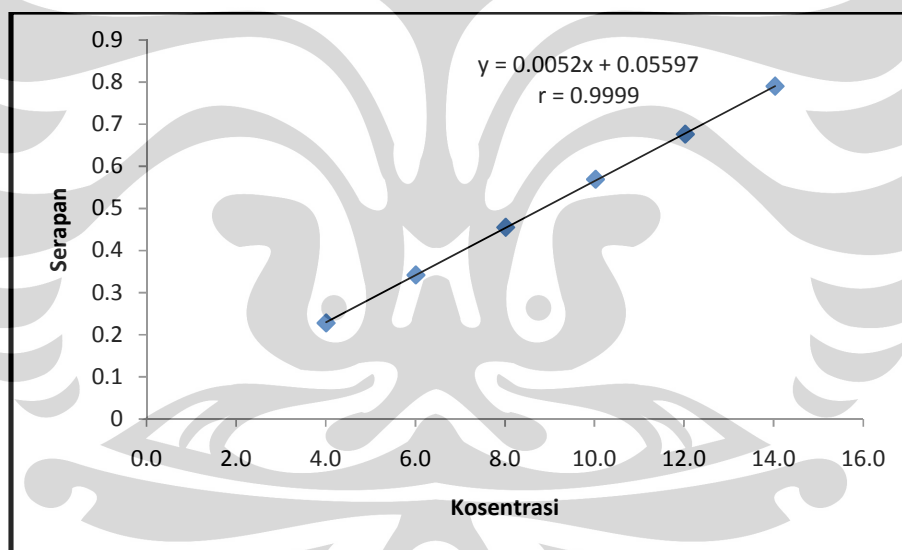
Gambar 4.20. Spektrum serapan teofilin 10,0 ppm dalam medium asam klorida pH 1,2
Keterangan : λ max 270 nm



Gambar 4.21. Spektrum serapan teofilin 10,02 ppm dalam medium dapar fosfat pH 7,2
Keterangan : λ max 271,4 nm



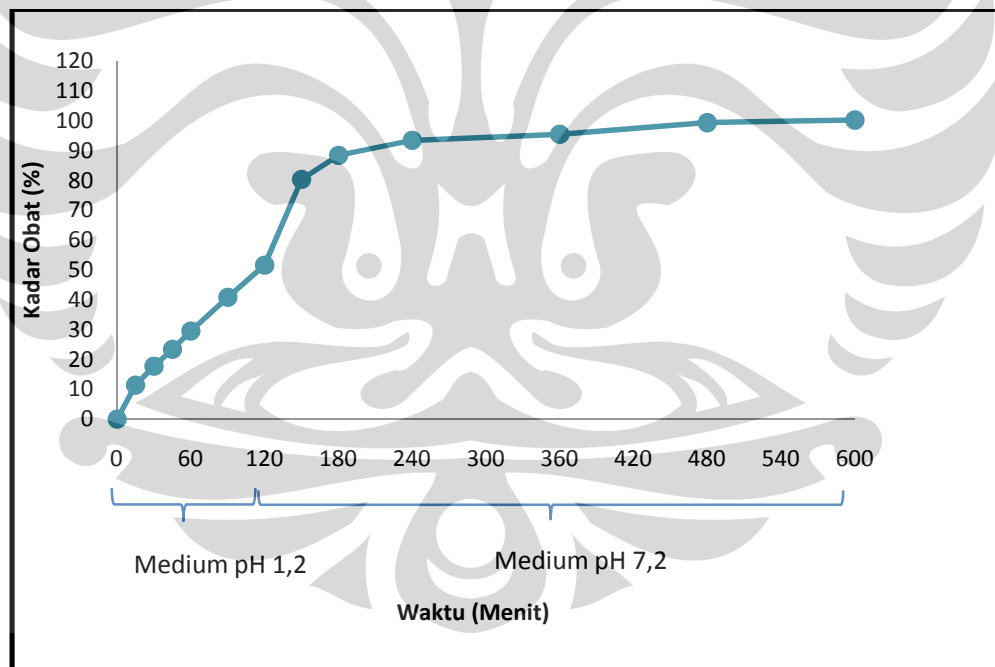
Gambar 4.22. Kurva kalibrasi teofilin dalam medium asam klorida pH 1,2 pada λ max 270 nm



Gambar 4.23. Kurva kalibrasi teofilin dalam medium dapar fosfat pH 7,2 pada λ max 270 nm



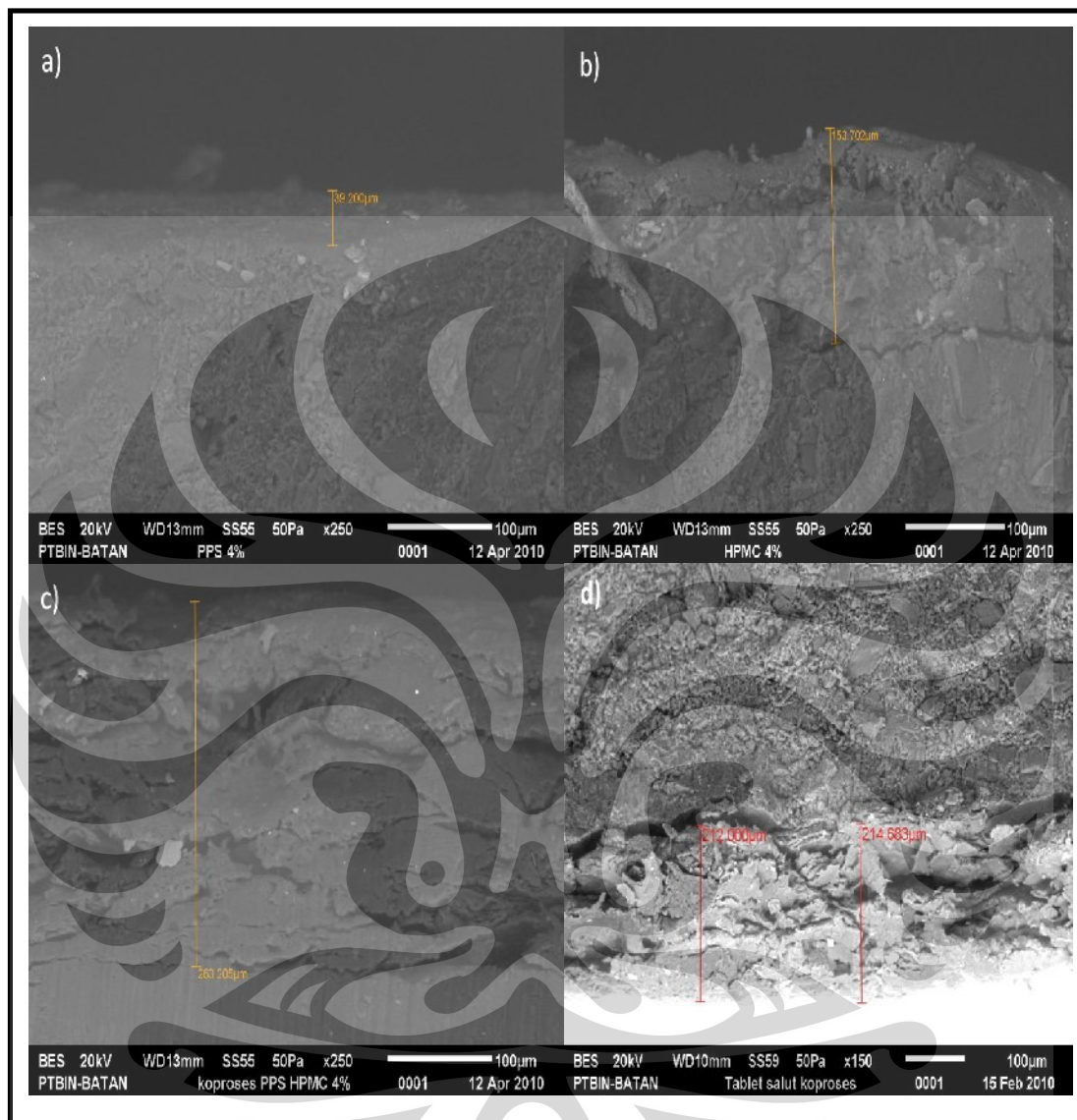
Gambar 4.24. Tablet inti Teofilin 500 mg



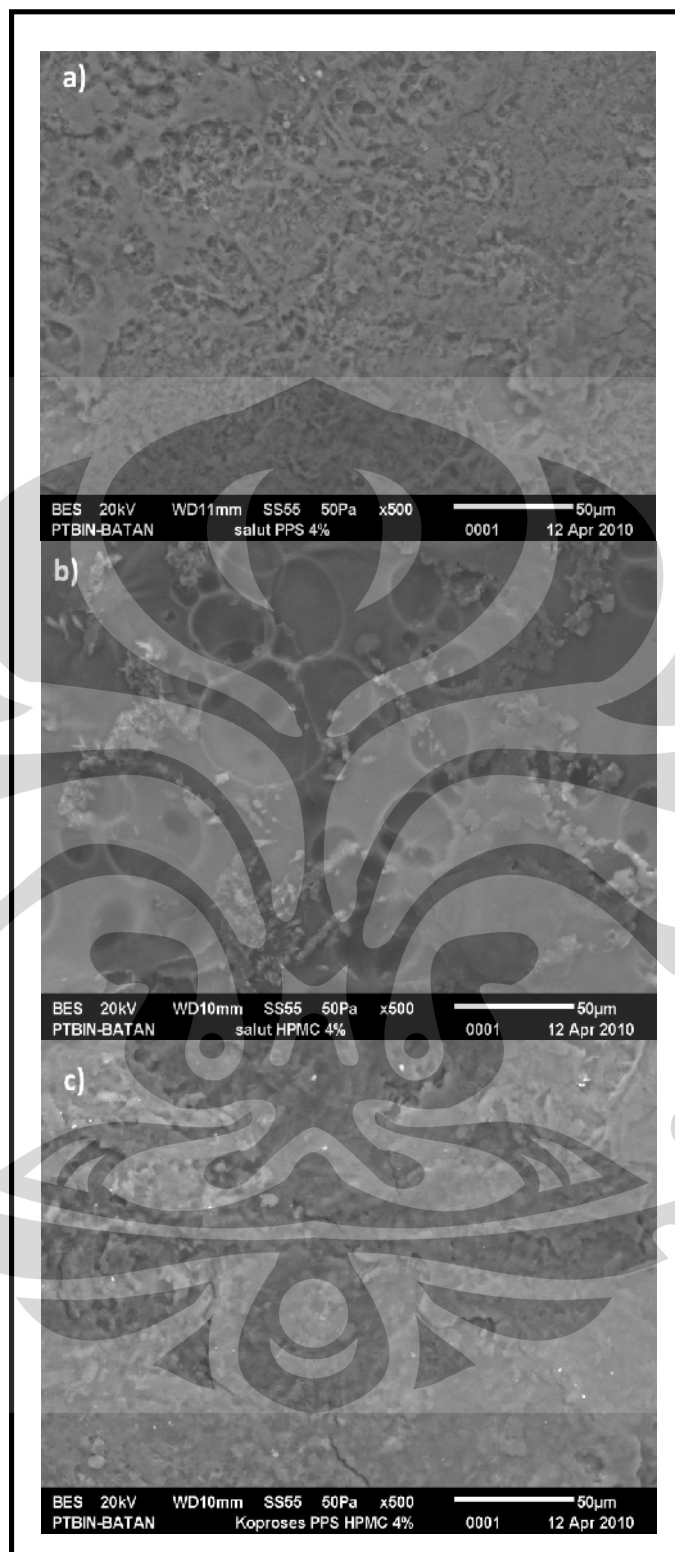
Gambar 4.25. Profil Pelepasan tablet inti Teofilin 500 mg



Gambar 4.26. Tablet salut a) PPS konsentrasi 4%, b) HPMC konsentrasi 4%, c) koproses PPS-HPMC konsentrasi 4%, d) koproses PPS-HPMC konsentrasi 2%

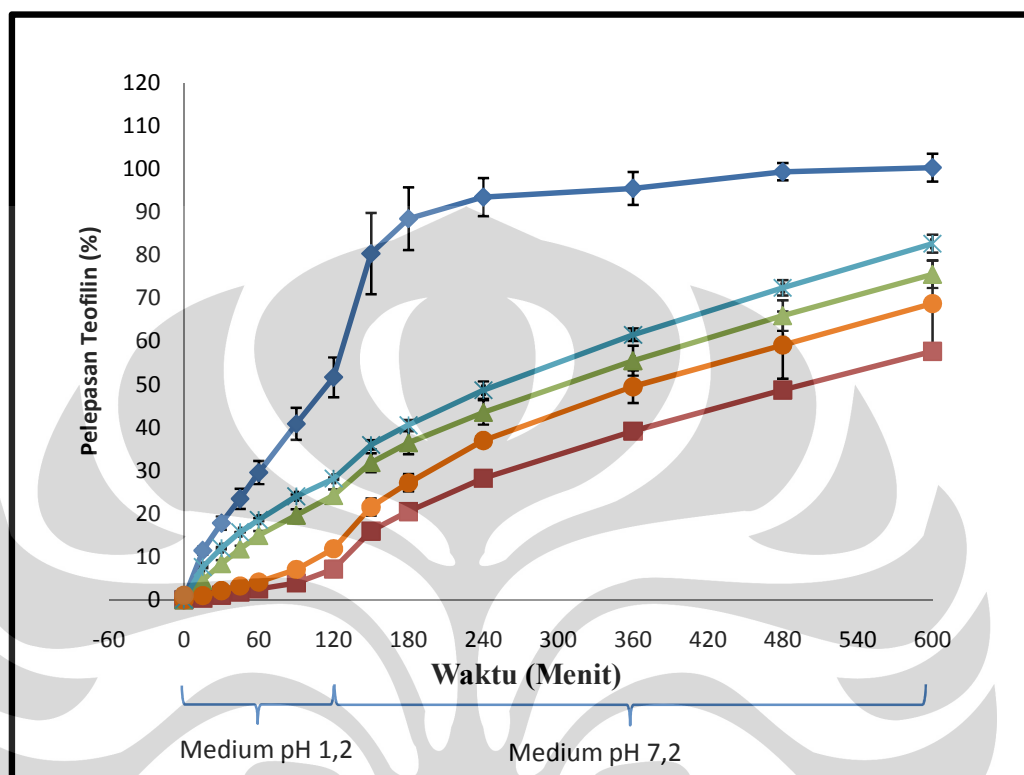


Gambar 4.27. Ketebalan salut menggunakan SEM pada perbesaran 250 x : a) tablet salut PPS konsentrasi 4%, b) tablet salut HPMC konsentrasi 4%, c) tablet salut koproses PPS-HPMC konsentrasi 4%, d) tablet salut koproses PPS-HPMC konsentrasi 2%

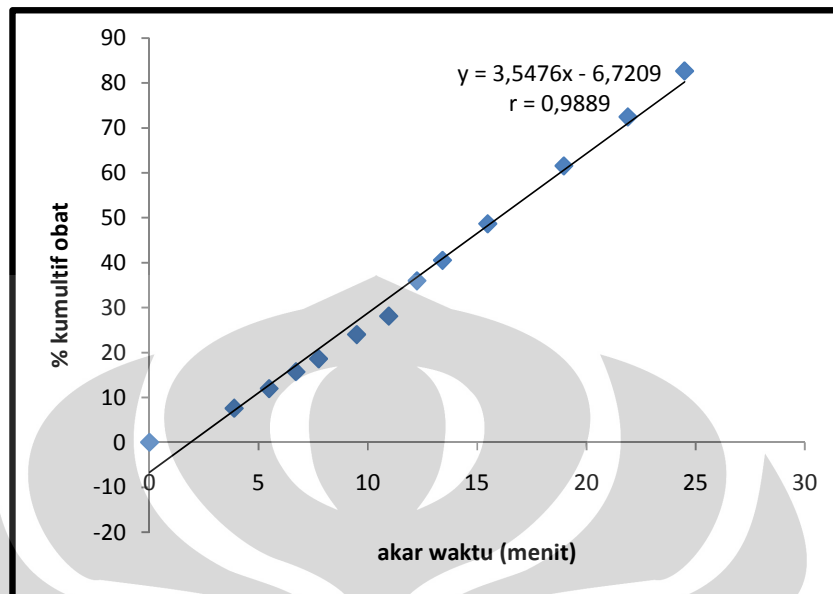


Gambar 4.28. Hasil SEM permukaan tablet salut pada perbesaran 500 x :

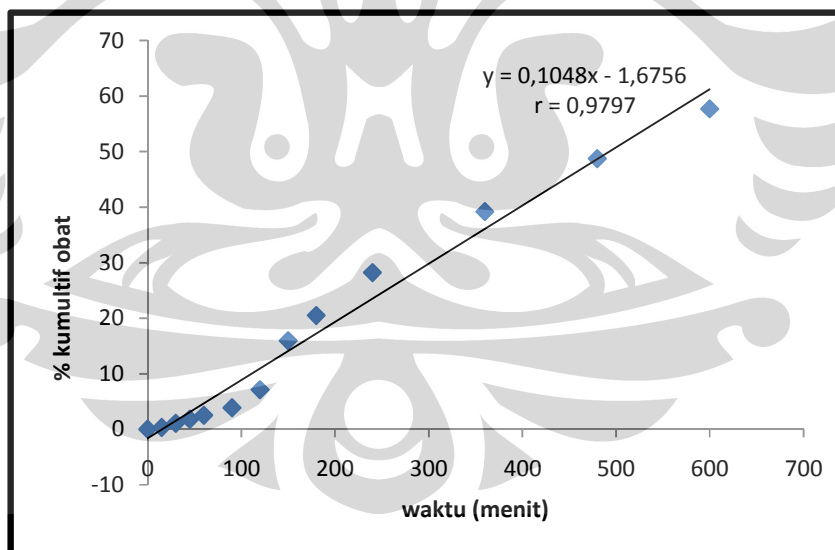
a) salut PPS 4%, b)salut HPMC 4%, c)salut koproses PPS-HPMC 4%



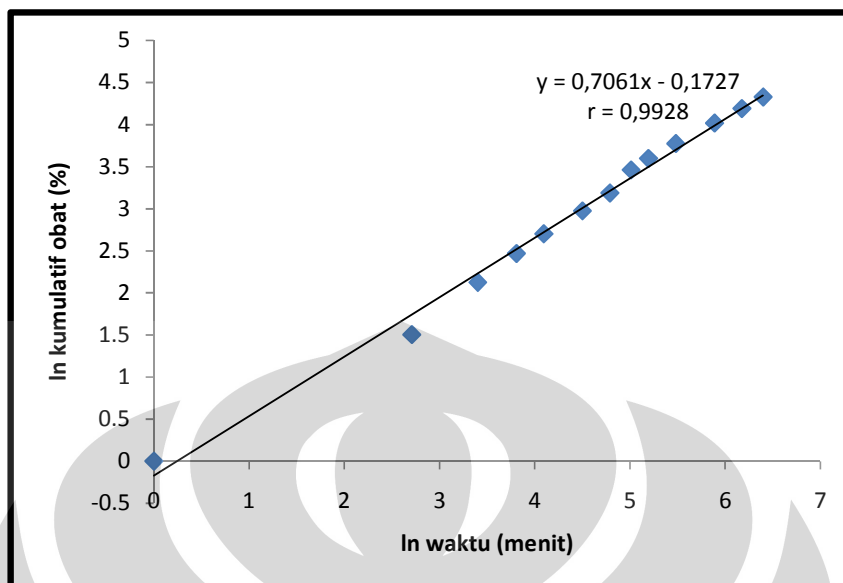
Gambar 4.29. Profil pelepasan obat dari tablet inti teofilin (◆), tablet salut koproses PPS-HPMC konsentrasi 4% (■), tablet salut koproses PPS-HPMC konsentrasi 2% (▲), tablet salut HPMC konsentrasi 4% (●), dan tablet salut PPS konsentrasi 4% (*).



Gambar 4.30. Kurva kinetika pelepasan Teofilin dari formula 4 (salut koproses PPS kosentrasi 4%) menurut persamaan Higuchi



Gambar 4.31. Kurva kinetika pelepasan Teofilin dari formula 1 (salut koproses PPS-HPMC kosentrasi 4%) menurut persamaan Orde 0



Gambar 4.32. Kurva kinetika pelepasan Teofilin dari formula 3 (salut koproses PPS-HPMC 4%) menurut persamaan Orde Korsmeyer-Peppas



Gambar 4.33. Rangkaian alat salut a) panci salut, b) mesin pemutar panci, c) *spray gun*

Tabel 4.6. Hasil uji distribusi ukuran partikel

Ukuran partikel (μm)	Persentase bobot serbuk (%)				
	PPS	HPMC	(2:1)	(3:1)	(4:1)
> 355	1,38	5,94	12,63	3,48	1,00
251-355	1,38	26,24	2,53	1,99	0,50
181-250	23,96	9,90	8,59	9,45	18,41
126-180	54,38	12,38	56,06	60,20	60,20
66-125	18,43	40,10	18,69	23,38	17,91
≤ 65	0,46	5,45	1,52	1,49	1,99

Tabel 4.7. Hasil uji higroskopisitas selama 7 hari

Perlakuan	Persentase Kenaikan Rata-rata (%)				
	PPS	HPMC	PPS:HPMC (2:1)	PPS:HPMC (3:1)	PPS:HPMC (4:1)
Tanpa tutup	0	0	0,39	0,39	0,39
Tanpa tutup + silika gel	0,50	0	0	0	0
Dengan tutup	0,02	0	0,30	0	0
Dengan tutup + silika gel	0,04	0	0,25	0,25	0

Tabel 4.8. Karakteristik serbuk PPS, HPMC dan koproses PPS-HPMC

Uji		PPS	HPMC	(2:1)	(3:1)	(4:1)
Indeks	1	28	26	32	32	28,01
Kompresibilitas	2	34	26	32,01	33,01	31,99
(%)	3	26	26,99	30	33,01	28,99
	Rata-rata	29,33±4,16	26,33±0,57	31,34±1,16	32,67±0,58	29,66±2,07
Laju alir (g/dtk)	1	Tidak mengalir	3,5	Tidak mengalir	Tidak mengalir	Tidak mengalir
	2	Tidak mengalir	3,1	Tidak mengalir	Tidak mengalir	Tidak mengalir
	3	Tidak mengalir	3,2	Tidak mengalir	Tidak mengalir	Tidak mengalir
	Rata-rata		3,3 ± 0,21			
Sudut Istirahat	1	Tidak mengalir	58,67	Tidak mengalir	Tidak mengalir	Tidak mengalir
	2	Tidak mengalir	57,53	Tidak mengalir	Tidak mengalir	Tidak mengalir
	3	Tidak mengalir	56,31	Tidak mengalir	Tidak mengalir	Tidak mengalir
	Rata-rata		57,5 ± 1,18			

Tabel 4.9. Viskositas rata-rata dari HPMC, PPS dan koproses PPS-HPMC 2:1, 3:1, serta 4:1 pada konsentrasi 5%

Konsentrasi 5%	Viskositas rata-rata (cps)
HPMC	22671,43
koproses PPS-HPMC 2:1	14460,71
koproses PPS-HPMC 3:1	10085,17
koproses PPS-HPMC 4:1	8575,00
PPS	4754,29

Tabel 4.10. Uji kekuatan gel HPMC dan koproses PPS-HPMC pada konsentrasi 10%

No	Sampel (10 % b/v)				Kekuatan Gel
		Data 1	Data 2	Rata-rata	rata-rata (g/cm ²)
1	HPMC	3,13	3,3	3,22	319,57
2	Koproses PPS-HPMC 2:1	0,38	0,36	0,37	36,78
3	Koproses PPS-HPMC 3:1	0,34	0,335	0,34	33,55
4	Koproses PPS-HPMC 4:1	0,19	0,28	0,23	23,11

Tabel 4.11.Data hasil uji daya mengembang PPS, HPMC, koproses PPS-HPMC pada medium asam pH 1,2 selama 6 jam

Waktu (jam)	Persentase Peningkatan Bobot rata-rata (%)				
	PPS	HPMC	(2:1)	(3:1)	(4:1)
0	0	0	0	0	0
1	567,86±131,57	338,30±64,68	443,61±20,51	399,02±46,27	575,67±105,05
2	661,35±81,46	473,73±68,41	466,90±57,27	464,20±2,98	616,46±114,39
3	663,95±3,22	510,50±30,48	524,43±82,69	499,72±11,48	536,90±49,67
4	742,28±15,39	536,18±14,29	656,88±33,12	520,07±28,52	540,54±39,09
5	796,12±47,92	558,49±2,97	663,95±103,70	617,66±6,61	560,73±3,15
6	825,52±94,28	610,56±35,24	539,05±32,94	559,11±61,15	518,34±12,24

Tabel 4.12.Data hasil uji daya mengembang PPS, HPMC, koproses PPS-HPMC pada medium dapar fosfat pH 7,2 selama 6 jam

Waktu (jam)	Persentase Peningkatan Bobot rata-rata (%)				
	PPS	HPMC	(2:1)	(3:1)	(4:1)
0	0	0	0	0	0
1	628,41±74,70	442,72±113,91	239,05±16,57	221,99±8,64	232,96±16,53
2	587,96±142,32	421,64±99,85	299,45±4,87	285,71±3,88	302,18±5,81
3	714,83±217,50	424,50±112,38	336,02±9,40	344,89±8,38	346,63±5,70
4	749,86±133,99	411,57±103,63	368,98±3,73	378,26±1,65	382,25±6,59
5	839,60±187,73	402,98±114,51	400,68±0,68	416,63±4,32	414,35±1,07
6	937,01±156,58	376,35±120,55	347,53±107,22	451,36±10,02	442,04±2,36

Tabel 4.13. Karakteristik massa tablet dan tablet inti

No.	Parameter uji	Hasil
<u>Karakteristik massa tablet</u>		
1.	Laju alir granul	4,76 g/detik
2.	Sudut istirahat	22,44°
3.	Indeks kompresibilitas	4,00 %
4.	Perbandingan hausner	1,04
<u>Karakteristik tablet inti</u>		
1.	Penampilan	bulat bikonveks, putih mengkilat, permukaan licin, tepi tablet rata
2.	Kekerasan (Kp)	9,088 ± 0,75
3.	Keregasan (%)	0,40
4.	Diameter (mm)	10,98
5.	Ketebalan (mm)	6,20 ± 0,012
6.	Bobot (mg)	500,25 ± 1,20
7.	Kadar (%)	100,89 ± 0,22

Tabel 4.14. Hasil uji disolusi tablet inti Teofilin dalam medium asam klorida pH 1,2 dan dapar fosfat pH 7,2

Medium	Waktu	Pelepasan kumulatif (%)			Rata-rata (%)
		A	B	C	
asam klorida pH 1,2 dapar fosfat pH 7,2	0	0	0	0	0
	15	10,82	10,89	12,47	11,39 ± 0,93
	30	16,93	16,79	19,55	17,75 ± 1,55
	45	22,37	21,78	26,07	23,41 ± 2,32
	60	28,41	27,56	32,61	29,52 ± 2,70
	90	42,04	36,63	43,78	40,82 ± 3,72
	120	55,01	46,34	53,49	51,61 ± 4,63
	150	91,10	73,42	76,56	80,36 ± 9,43
	180	94,98	80,58	89,85	88,47 ± 7,29
	240	98,16	89,34	92,96	93,49 ± 4,43
360	99,26	91,65	95,58	95,50 ± 3,81	
480	100,41	97,11	100,65	99,39 ± 1,98	
600	101,89	96,58	102,44	100,31 ± 3,23	

Tabel 4.15. Karakteristik tablet salut teofilin

No.	Parameter uji	Hasil			
		Formula 1	Formula 2	Formula 3	Formula 4
1.	Penampilan:				
	Bentuk	bulat bikonveks	bulat bikonveks	bulat bikonveks	bulat bikonveks
	Warna	kuning	kuning jingga	Kuning	kuning jingga
	Permukaan	kurang licin	Kasar	Licin	Licin
2.	Kekerasan(Kp)	15,43 ± 0,97	13,21 ± 0,37	13,42 ± 0,49	12,93 ± 0,63
3.	Keregasan (%)	0,04	0,53	0,05	0,03
4.	Diameter (mm)	11,66 ± 0,051	11,48 ± 0,061	11,48 ± 0,044	11,08 ± 0,044
5.	Tebal (mm)	6,89 ± 0,055	6,815 ± 0,058	6,76 ± 0,051	6,33 ± 0,044
6.	Tebal salut(μm)	263,205	214,683	153,702	39,200
7.	Bobot (mg)	555,15 ± 1,73	548,55 ± 2,85	532,85 ± 1,88	522,15 ± 1,92
8.	Kenaikan bobot (% w/w)	10,97	9,66	6,52	4,38

Tabel 4.16. Pelepasan kumulatif teofilin secara *in vitro* dari tablet salut (% w/w)

Medium	Waktu (menit)	Pelepasan Kumulatif (%w/w)			
		Formula 1	Formula 2	Formula 3	Formula 4
	0	0	0	0	0
asam klorida pH 1,2	15	0,29±0,04	4,50±0,66	0.93±0,11	7,57±0,28
	30	1,06±0,09	8,37±0,77	2.09±0,18	11,96±0,28
	45	1,78±0,07	11,78±0,75	3.16±0,17	15,70±0,04
	60	2,50±0,03	14,90±1,01	4.09±0,21	18,56±0,36
	90	3,86±0,08	19,56±1,46	7.03±0,89	23,98±0,41
	120	7,10±1,82	24,18±1,39	11.84±1,20	28,09±0,24
	150	15,92±1,08	31,81±2,19	21,52±1,99	35,95±1,09
dapar fosfat pH 7,2	180	20,46±0,94	36,43±2,68	27,14±2,02	40,51±1,24
	240	28,18±0,71	43,47±2,83	36,94±0,82	48,64±2,04
	360	39,17±1,23	55,50±3,48	49,45±3,78	61,53±1,48
	480	48,69±1,43	65,96±3,54	59,11±7,79	72,40±1,77
	600	57,65±1,74	75,53±3,16	68,77±10,02	82,66±2,06

Tabel 4.17. Kinetika pelepasan teofilin dalam medium disolusi

Formula	Parameter	model kinetika pelepasan			
		Orde nol	Orde satu	Higuchi	Korsmeyer-peppas
1	r	0,9898	0,8585	0,9547	0,8453
	k	0,1048	0,0078	2,6590	0,1536
	n				0,8483
2	r	0,9811	0,7778	0,9913	0,9964
	k	0,1249	0,0050	3,3187	0,8414
	n				0,7061
3	r	0,9865	0,8621	0,9640	0,9076
	k	0,1249	0,0070	3,2106	0,2721
	n				0,8140
4	r	0,9794	0,7451	0,9944	0,9990
	k	0,1329	0,0046	3,5476	1,0964
	n				0,6874

Lampiran 1. Data pengukuran kekerasan tablet inti teofilin

Tablet inti teofilin	Kekerasan (kP)
1	8,35
2	8,66
3	9,07
4	8,84
5	8,55
6	10,39
7	9,96
8	10,02
9	8,61
10	8,43
Kekerasan rata-rata	: 9,088 kP
SD	: 0,75 kP
KV	: 8,25 %

Lampiran 2. Data pengukuran kekerasan tablet salut

Tablet ke	Kekerasan Tablet (kP)			
	F1	F2	F3	F4
1	16,12	13,23	13,35	12,23
2	16,31	13,67	13,67	13,42
3	15,35	12,84	13,89	12,78
4	14,06	12,76	12,79	13,56
5	16,27	13,19	13,91	12,16
6	14,49	13,56	12,88	13,40
Rata-rata	15,43	13,21	13,42	12,93
SD	0,97	0,38	0,49	0,63
KV	6,29	2,78	3,68	4,85

Lampiran 3. Data keseragaman ukuran tablet salut teofilin

Tablet	Formula 1		Formula 2		Formula 3		Formula 4	
	Diameter (mm)	Tebal (mm)	Diameter (mm)	Tebal (mm)	Diameter (mm)	Tebal (mm)	Diameter (mm)	Tebal (mm)
1	11,6	6,8	11,5	6,8	11,5	6,8	11,1	6,3
2	11,7	6,9	11,4	6,7	11,5	6,7	11,1	6,3
3	11,6	6,9	11,4	6,8	11,5	6,8	11,1	6,3
4	11,6	6,9	11,5	6,9	11,5	6,7	11,0	6,3
5	11,7	6,9	11,5	6,8	11,5	6,7	11,1	6,3
6	11,6	6,8	11,5	6,9	11,4	6,7	11,1	6,3
7	11,7	6,9	11,5	6,9	11,4	6,8	11,0	6,3
8	11,7	6,9	11,4	6,8	11,5	6,7	11,1	6,3
9	11,7	6,9	11,5	6,8	11,5	6,7	11,1	6,3
10	11,6	6,9	11,5	6,8	11,5	6,8	11,1	6,4
11	11,7	6,9	11,5	6,8	11,5	6,8	11,1	6,3
12	11,6	6,9	11,4	6,8	11,5	6,8	11,0	6,3
13	11,7	7,0	11,5	6,8	11,5	6,8	11,0	6,3
14	11,7	6,9	11,6	6,8	11,5	6,7	11,1	6,4
15	11,7	7,0	11,4	6,8	11,5	6,8	11,1	6,4
16	11,6	6,8	11,4	6,7	11,4	6,7	11,1	6,4
17	11,7	6,9	11,5	6,9	11,5	6,8	11,1	6,3
18	11,6	6,9	11,5	6,8	11,5	6,8	11,0	6,3
19	11,7	6,9	11,6	6,9	11,4	6,8	11,1	6,4
20	11,6	6,8	11,5	6,8	11,4	6,7	11,1	6,3
AVE	11,655	6,89	11,48	6,815	11,475	6,755	11,075	6,325
SD	0,051	0,055	0,062	0,058	0,044	0,051	0,044	0,044
KV	0,44	0,80	0,54	0,86	0,39	0,76	0,40	0,70

Lampiran 4. Data keseragaman bobot tablet salut teofilin

Tablet	Bobot (mg)				
	Tablet Inti	Formula 1	Formula 2	Formula 3	Formula 4
1	500	555	554	533	520
2	499	553	547	532	521
3	501	554	547	535	524
4	501	556	548	535	522
5	500	555	553	529	525
6	500	556	551	534	523
7	498	558	547	533	524
8	502	554	552	534	520
9	503	553	550	533	524
10	499	553	548	535	522
11	500	554	548	531	522
12	500	558	545	533	521
13	501	556	547	530	520
14	500	555	548	534	520
15	499	556	546	533	523
16	502	557	544	531	521
17	500	553	546	530	526
18	499	553	547	532	524
19	500	558	552	534	521
20	501	556	551	536	520
AVE	500,25	555,15	548,55	532,85	522,15
SD	1,20	1,73	2,85	1,88	1,92
KV	0,24	0,31	0,52	0,35	0,37

Lampiran 5. Viskositas koproses PPS-HPMC 2:1 konsentrasi 5% dalam 250 ml

Spindel	Kecepatan (RPM)	Dial Reading (dr)	Faktor Koreksi (F)	Viskositas ($\eta = dr \times f$)
3	0,5	7	4000	28000
	1	10	2000	20000
	2	16	1000	16000
	2,5	18	800	14400
	5	28,5	400	11400
	10	42,5	200	8500
	20	64,5	100	6450
	20	65	100	6500
	10	43	200	8600
	5	27,5	400	11000
	2,5	17	800	13600
	2	15	1000	15000
	1	9,5	2000	19000
	0,5	6	4000	24000

Viskositas Rata-rata = 14460,71 cps

Lampiran 6. Viskositas koproses PPS-HPMC 3:1 konsentrasi 5% dalam 250 ml

Spindel	Kecepatan (RPM)	Dial Reading (dr)	Faktor Koreksi (F)	Viskositas ($\eta = dr \times f$)
3	0,5	3,5	4000	14000
	1	6	2000	12000
	2	10	1000	10000
	2,5	12,5	800	10000
	5	20,5	400	8200
	10	34,5	200	6900
	20	53	100	5300
	20	53	100	5300
	10	37	200	7400
	5	24	400	9600
	2,5	15	800	12000
	2	10,5	1000	10500
	1	7	2000	14000
	0,5	4	4000	16000

Viskositas Rata-rata = 10085,17 cps

Lampiran 7. Viskositas koproses PPS-HPMC 4:1 konsentrasi 5% dalam 250 ml

Spindel	Kecepatan (RPM)	Dial Reading (dr)	Faktor Koreksi (F)	Viskositas ($\eta = dr \times f$)
3	0,5	2,5	4000	10000
	1	5	2000	10000
	2	8	1000	8000
	2,5	10	800	8000
	5	17	400	6800
	10	28,5	200	5700
	20	43	100	4300
	20	42,5	100	4250
	10	28	200	5600
	5	18	400	7200
	2,5	11,5	800	9200
	2	10	1000	10000
	1	6,5	2000	13000
	0,5	4,5	4000	18000

Viskositas Rata-rata = 8575 cps

Lampiran 8. Viskositas HPMC konsentrasi 5% dalam 250 ml

Spindel	Kecepatan (RPM)	Dial Reading (dr)	Faktor Koreksi (F)	Viskositas ($\eta = dr \times f$)
4	0,5	4,5	8000	36000
	1	7,5	4000	30000
	2	12	2000	24000
	2,5	14	1600	22400
	5	21	800	16800
	10	31	400	12400
	20	44	200	8800
	20	44	200	8800
	10	31,5	400	12600
	5	22	800	17600
	2,5	15	1600	24000
	2	13	2000	26000
	1	8,5	4000	34000
	0,5	5,5	8000	44000

Viskositas Rata-rata = 22671,43 cps

Lampiran 9. Viskositas PPS konsentrasi 5% dalam 250 ml

Spindel	Kecepatan (RPM)	Dial Reading (dr)	Faktor Koreksi (F)	Viskositas ($\eta = dr \times f$)
2	0,5	7	1600	11200
	1	9	800	7200
	2	11,75	400	4700
	2,5	12,5	320	4000
	5	16,25	160	2600
	10	21,5	80	1720
	20	29,5	40	1180
	20	29,5	40	1180
	10	22	80	1760
	5	16,5	160	2640
	2,5	12,75	320	4080
	2	11,75	400	4700
	1	9,5	800	7600
	0,5	7,5	1600	12000

Viskositas rata-rata = 4754, 29 cps

Lampiran 10. Viskositas bahan salut PPS 4% dalam 250 ml

Spindel	Kecepatan (RPM)	Dial Reading (dr)	Faktor Koreksi (F)	Viskositas ($\eta = dr \times f$)	
1	0,5	2,0	400	800	
	1	2,5	200	500	
	2	3,75	100	375	
	5	6,0	40	240	
	10	8,5	20	170	
	20	11,0	10	110	
	20	11,0	10	110	
	10	8,0	20	160	
	5	5,5	40	220	
	2	4,0	100	400	
	1	3,0	200	600	
	0,5	2,0	400	800	
	Viskositas rata-rata =				373,75

Lampiran 11. Viskositas bahan salut HPMC 4% dalam 250 ml

Spindel	Kecepatan (RPM)	Dial Reading (dr)	Faktor Koreksi (F)	Viskositas ($\eta = dr \times f$)	
1	0,5	2,5	400	1000	
	1	4,5	200	900	
	2	9,5	100	950	
	5	21,0	40	840	
	10	40,5	20	810	
	20	73,0	10	730	
	20	74,0	10	740	
	10	41,0	20	820	
	5	22,5	40	900	
	2	10,0	100	1000	
	1	5,5	200	1100	
	0,5	3,0	400	1200	
	Viskositas rata-rata =				915,83

Lampiran 12. Viskositas bahan salut koproses PPS-HPMC 4% dalam 250 ml

Spindel	Kecepatan (RPM)	Dial Reading (dr)	Faktor Koreksi (F)	Viskositas ($\eta = dr \times f$)	
2	0,5	2,0	1600	3200	
	1	4,5	800	3600	
	2	6,0	400	2400	
	5	12,5	160	2000	
	10	22,5	80	1800	
	20	39,0	40	1560	
	20	39,25	40	1570	
	10	23,5	80	1880	
	5	13,5	160	2160	
	2	6,5	400	2600	
	1	4,5	800	3600	
	0,5	2,0	1600	3200	
	Viskositas rata-rata =				2464,17

Lampiran 13. Viskositas bahan salut koproses PPS-HPMC 2% dalam 250 ml

Spindel	Kecepatan (RPM)	Dial Reading (dr)	Faktor Koreksi (F)	Viskositas ($\eta = dr \times f$)
1	0,5	1,0	400	400
	1	2,0	200	400
	2	3,5	100	350
	5	7,5	40	300
	10	13,5	20	270
	20	23,5	10	235
	20	22,5	10	225
	10	12,5	20	250
	5	7,0	40	280
	2	4,0	100	400
	1	1,75	200	350
	0,5	1,0	400	400
Viskositas rata-rata =				321,67

Lampiran 14. Data uji distribusi partikel pada waktu dan kecepatan yang berbeda

Ukuran partikel (μm)	Persentase bobot serbuk (%)									
	Kecepatan 30 rpm selama 10 mnt					Kecepatan 40 rpm selama 10 mnt				
	PPS	HPMC	(2:1)	(3:1)	(4:1)	PPS	HPMC	(2:1)	(3:1)	(4:1)
> 355	1,38	5,94	12,63	3,48	1,00	2,07	2,51	10,45	0,50	0,50
251-355	1,38	26,24	2,53	1,99	0,50	2,49	10,05	0,50	0,00	0,00
181-250	23,96	9,90	8,59	9,45	18,41	31,12	10,55	4,48	9,41	19,90
126-180	54,38	12,38	56,06	60,20	60,20	48,96	18,09	57,71	58,42	61,69
66-125	18,43	40,10	18,69	23,38	17,91	14,52	50,75	25,37	29,70	16,42
≤ 65	0,46	5,45	1,52	1,49	1,99	0,83	8,04	1,49	1,98	1,49

Ukuran partikel (μm)	Persentase bobot serbuk (%)									
	Kecepatan 30 rpm selama 20 mnt					Kecepatan 40 rpm selama 20 mnt				
	PPS	HPMC	(2:1)	(3:1)	(4:1)	PPS	HPMC	(2:1)	(3:1)	(4:1)
> 355	1,36	4,95	12,00	1,00	0,50	1,35	4,93	8,46	0,50	2,46
251-355	2,27	4,95	5,00	2,49	0,50	1,79	4,93	0,50	0,50	0,99
181-250	20,45	14,36	7,00	7,46	14,85	31,84	14,29	11,44	6,93	27,59
126-180	56,82	17,82	52,00	59,70	62,38	47,09	10,84	54,23	61,88	51,72
66-125	18,64	50,00	22,50	26,87	19,80	17,04	57,14	23,38	27,72	15,76
≤ 65	0,45	7,92	1,50	2,49	1,98	0,90	7,88	1,99	2,48	1,48

Lampiran 15.

Perhitungan pelepasan obat dari tablet teofilin

Jumlah pelepasan zat aktif Teofilin (mg) :

$$a, \text{ menit ke- 15} = \frac{(Y_{15} - a) \times fp \times M}{b \times 1000}$$

$$b, \text{ menit ke- 30} = \frac{(Y_{30} - a) \times fp \times M}{b \times 1000} + \frac{(Y_{15} - a) \times fp \times S}{b \times 1000}$$

$$c, \text{ menit ke- 45} = \frac{(Y_{45} - a) \times fp \times M}{b \times 1000} + \frac{(Y_{30} - a) \times fp \times S}{b \times 1000} + \frac{(Y_{15} - a) \times fp \times S}{b \times 1000}$$

$$d, \text{ menit ke- 480} = \frac{(Y_{480} - a) \times fp \times M}{b \times 1000} + \dots + \frac{(Y_{15} - a) \times fp \times S}{b \times 1000}$$

Keterangan

Y = serapan teofilin

Yz = serapan teofilin pada jam ke-

fp = faktor pengenceran

M = volume medium yang digunakan

S = volume pengambilan sampel

a = koefisien intersep

b = slope

Lampiran 16. Perhitungan kandungan obat

Perhitungan kandungan zat aktif dalam tablet

1, Persamaan garis yang diperoleh $y = a + bx$

$$2, \text{Kadar (mg)} = \frac{(y-a) \times fp}{b \times 1000}$$

Keterangan :

y = serapan teofilin

x = konsentrasi teofilin (ppm)

fp = faktor pengenceran

a = koefisien intersep

b = slope

Contoh perhitungan :

Persamaan garis: $y = 0,0424 + 0,0529x$

$$\begin{aligned} \text{Kadar (mg)} &= \frac{(0,575 - 0,0424) \times 200 \text{ ml} \times 100 \text{ ml}}{0,0529 \times 1000} \\ &= 200,14 \text{ mg} \end{aligned}$$

Kadar yang tertera di etiket = 200 mg

$$\begin{aligned} \% \text{ kadar} &= \frac{200,14 \text{ mg}}{200 \text{ mg}} \times 100 \% \\ &= 100,68 \% \end{aligned}$$

Lampiran 17. Data serapan teofilin dalam berbagai konsentrasi pada medium asam klorida pH 1,2 pada λ max 270 nm

No	Kadar teofilin (ppm)	Serapan (A)
1	4,0	0,218
2	6,0	0,326
3	8,0	0,432
4	10,0	0,544
5	12,0	0,648
6	14,0	0,753

Perhitungan menggunakan persamaan regresi linear

$$a = 0,0043048$$

$$b = 0,0536$$

$$r = 0,999954233$$

Persamaan regresi linear

$$y = 0,0043048 + 0,0536x$$

Lampiran 18. Data serapan teofilin dalam berbagai konsentrasi pada medium dapar fosfat pH 7,2 pada λ max 270 nm

No	Kadar teofilin (ppm)	Serapan (A)
1	4,008	0,228
2	6,012	0,342
3	8,016	0,455
4	10,020	0,569
5	12,024	0,676
6	14,028	0,790

Perhitungan menggunakan persamaan regresi linear

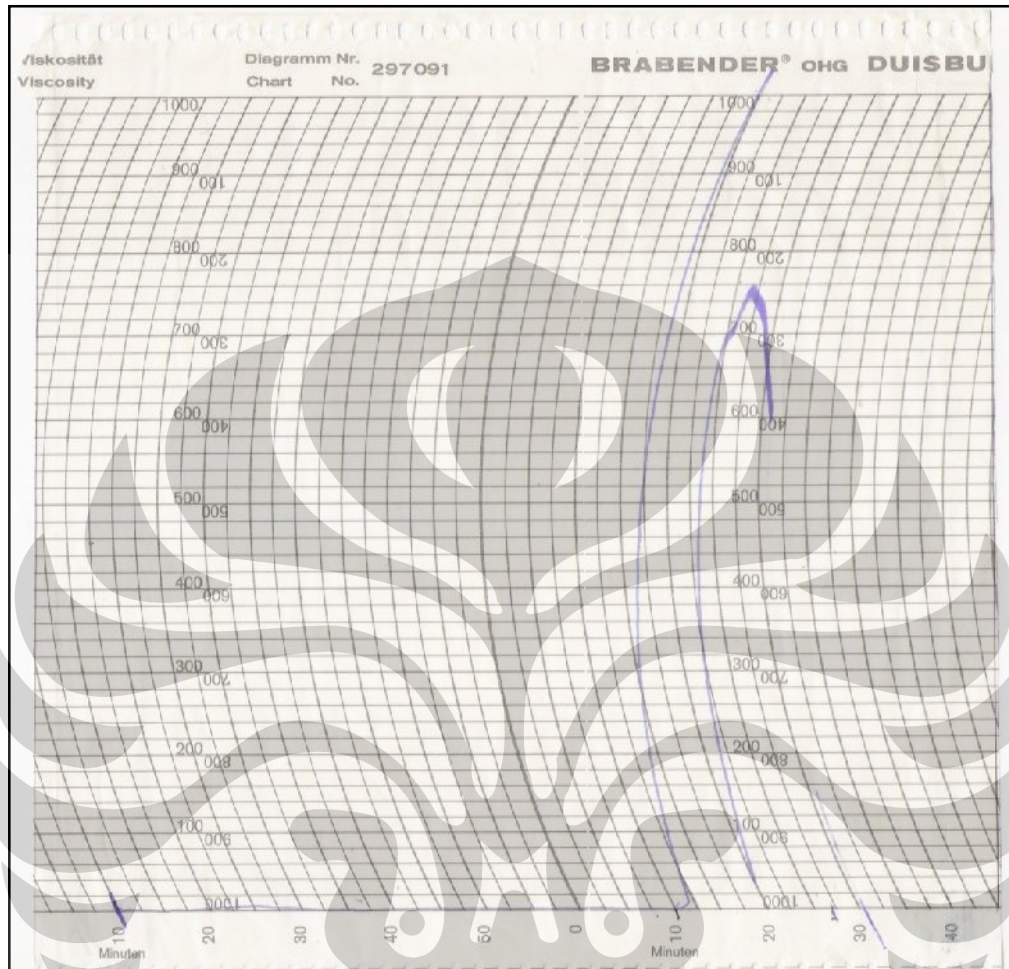
$$a = 0,0052286$$

$$b = 0,05597$$

$$r = 0,999960296$$

Persamaan regresi linear

$$y = 0,0052286 + 0,05597x$$

Lampiran 19. Grafik *brabender viscoamylograph* pati singkong

Rumus Perhitungan :

Perhitungan suhu gelatinasi pati singkong :

$$\text{SAG} = 30^{\circ} \text{C} + ((6 \times 4) \times 1,5) = 66^{\circ} \text{C}$$

$$\text{SPG} = 30^{\circ} \text{C} + (((7 \times 4) + 3) \times 1,5) = 76,5^{\circ} \text{C}$$

Perhitungan viskositas maksimum pati singkong :

$$\text{Viskositas maksimum} = 1000 + 700 + (3 \times 20)$$

$$= 1760 \text{ brabender unit}$$

Lampiran 20. Sertifikat Analisa HPMC

Certification SYSTEMS The Dow Chemical Company
 Certificate of Analysis

COPY ANTIQUE
 DOW CHEMICAL PATENTED LIMITED
 PORT OF JAKARTA TRADING PERIOD
 JAKARTA

FOR: DOW ANTIQUE
 18 ANTIQUE

Material: METHOCEL 2124 E
 Hydroxypropyl Methylcellulose

Dist No: 18 ANTIQUE

This item: DOW ANTIQUE 18 ANTIQUE

It is hereby certified, that the material indicated above has been inspected and found to conform to the specifications and standards as agreed between the parties concerned.

Feature	Unit	Result	Minimum	Maximum
Methocel	%	10.0	10.0	10.0
DOW 180151	%	10.0	10.0	10.0
Hydroxypropyl	%	10.0	10.0	10.0
DOW 180152	%	10.0	10.0	10.0
Viscosity, 2% in Water	cp	12,000	10,000	14,500
DOW 180153	%	10.0	10.0	10.0
Moisture	%	1.0	1.0	1.0
As packaged	%	1.0	1.0	1.0
DOW 180154	%	1.0	1.0	1.0
Particle Size, 400 mesh	%	100	100	100
DOW 180155	%	100	100	100

Julie Wright
 Quality Systems Specialist, ANTIQUE, SYSTEMS THE DOW CHEMICAL COMPANY

For inquiries please contact Customer Service at 1-800-368-5343

* Trademark of The Dow Chemical Company

