



**UNIVERSITAS INDONESIA**

**PROFIL LAJU DISOLUSI TABLET LEPAS TERKENDALI  
MENGUNAKAN EKSIPIEN KOPROSES  
PREGELATINISASI PATI SINGKONG DAN  
KARBOKSIMETILSELULOSA SEBAGAI MATRIKS**

**SKRIPSI**

**ALAWIYAH ASWAR  
0606040532**

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



**UNIVERSITAS INDONESIA**

**PROFIL LAJU DISOLUSI TABLET LEPAS TERKENDALI  
MENGUNAKAN EKSIPIEN KOPROSES  
PREGELATINISASI PATI SINGKONG DAN  
KARBOKSIMETILSELULOSA SEBAGAI MATRIKS**

**SKRIPSI**

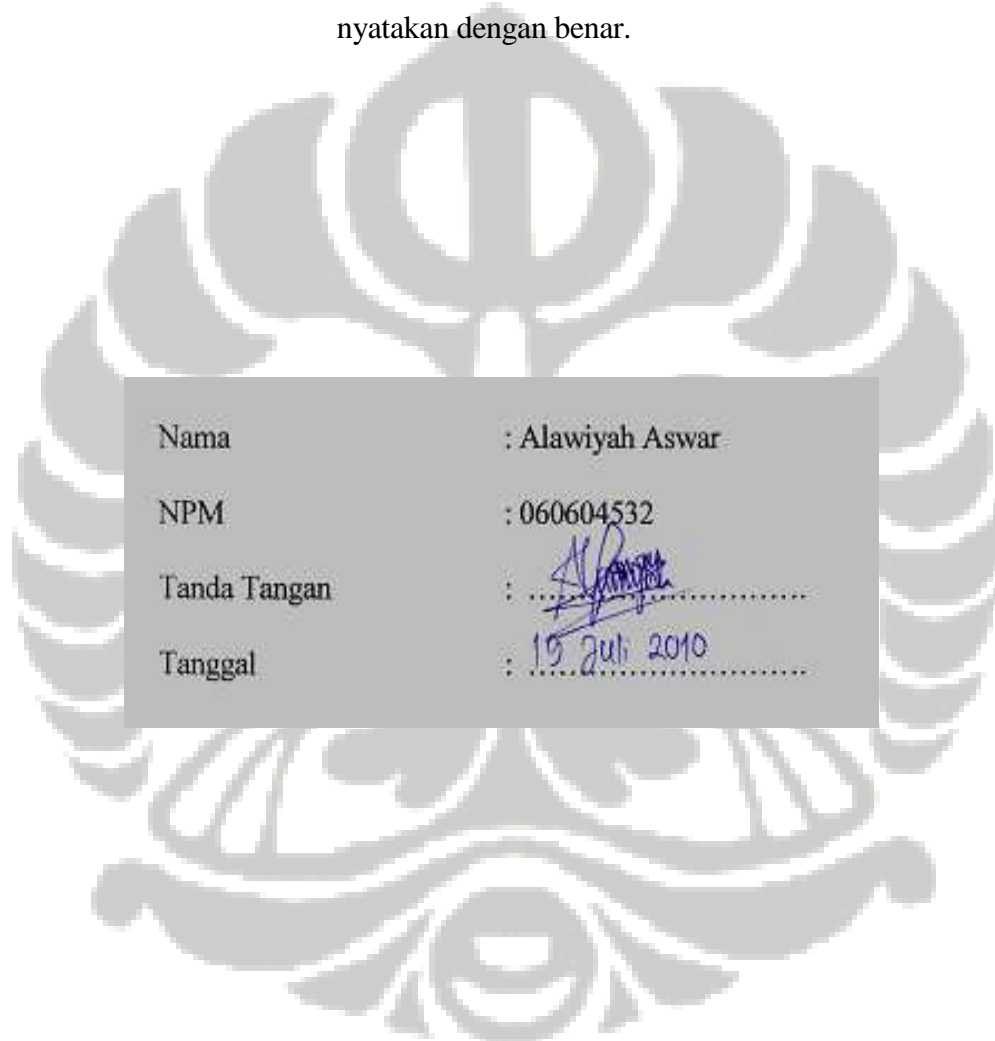
**Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar sarjana farmasi**


**ALAWIYAH ASWAR  
0606040532**

**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	: Alawiyah Aswar
NPM	: 060604532
Tanda Tangan	: 
Tanggal	: 19 Juli 2010



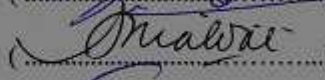


## HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh

Nama : Alawiyah Aswar  
NPM : 0606040532  
Program Studi : Ekstensi Farmasi  
Judul Skripsi : Profil Laju Disolusi Tablet Lepas Terkendali Menggunakan Eksipien Koproses Pregelatinisasi Pati Singkong dan Karboksimetilselulosa sebagai Matriks

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

### DEWAN PENGUJI

Pembimbing I	: Prof. Dr. Effionora Anwar, M.S	(  )
Pembimbing II	: Dra. Rosmala Dewi, Apt	(  )
Penguji	: Dra. Azizahwati, MS, Apt	(  )
Penguji	: Sutriyo, MSi	(  )
Penguji	: Dr. Harmita	(  )

Ditetapkan di : Depok  
Tanggal : 19-7-2010

## KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Allah *Subhanahu wata'ala*, karena rahmat dan hidayahNya penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan skripsi ini. Penulisan skripsi ini dilakukan dalam rangka memenuhi salah satu syarat untuk mencapai gelar Sarjana Farmasi pada Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Indonesia.

Penulis menyadari bahwa selesainya skripsi ini tidak luput dari bimbingan, bantuan, dukungan, dan masukan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih kepada :

1. Prof. Dr. Effionora Anwar, MS selaku pembimbing I dan,
2. Dra. Rosmala Dewi, Apt selaku pembimbing II yang dengan sabar mengarahkan dan membimbing.
3. Dr. Yahdiana Harahap, MS selaku Ketua Departemen Farmasi FMIPA UI yang telah memberikan kesempatan dan fasilitas selama penelitian berlangsung.
4. Drs. Abdul Mun'im, MS selaku Ketua Program Ekstensi yang telah memberikan masukan selama masa pendidikan di Departemen Farmasi.
5. Dr. Berna Elya, MS selaku Pembimbing Akademik yang telah memberikan bimbingan selama masa pendidikan di Departemen Farmasi.
6. Pharm. Dr. Joshita Djajadisastra, MS, Ph.D, selaku Kepala Laboratorium Farmasetika dan Dr. Silvia Surini, M.Pharm.Sc, selaku Kepala Laboratorium Formulasi Tablet Departemen Farmasi FMIPA UI yang telah memberikan kesempatan dan fasilitas selama penelitian berlangsung.
7. Segenap dosen Departemen Farmasi FMIPA UI atas ilmu pengetahuan yang diberikan selama ini.
8. Seluruh staf dan karyawan Departemen Farmasi FMIPA UI.
9. PT. Indofarma, Persero Tbk, PT. Brataco Chemica, Institut Pertanian Bogor, Fakultas Teknik Metalurgi UI dan Pusat Teknologi Bahan Industri Nuklir

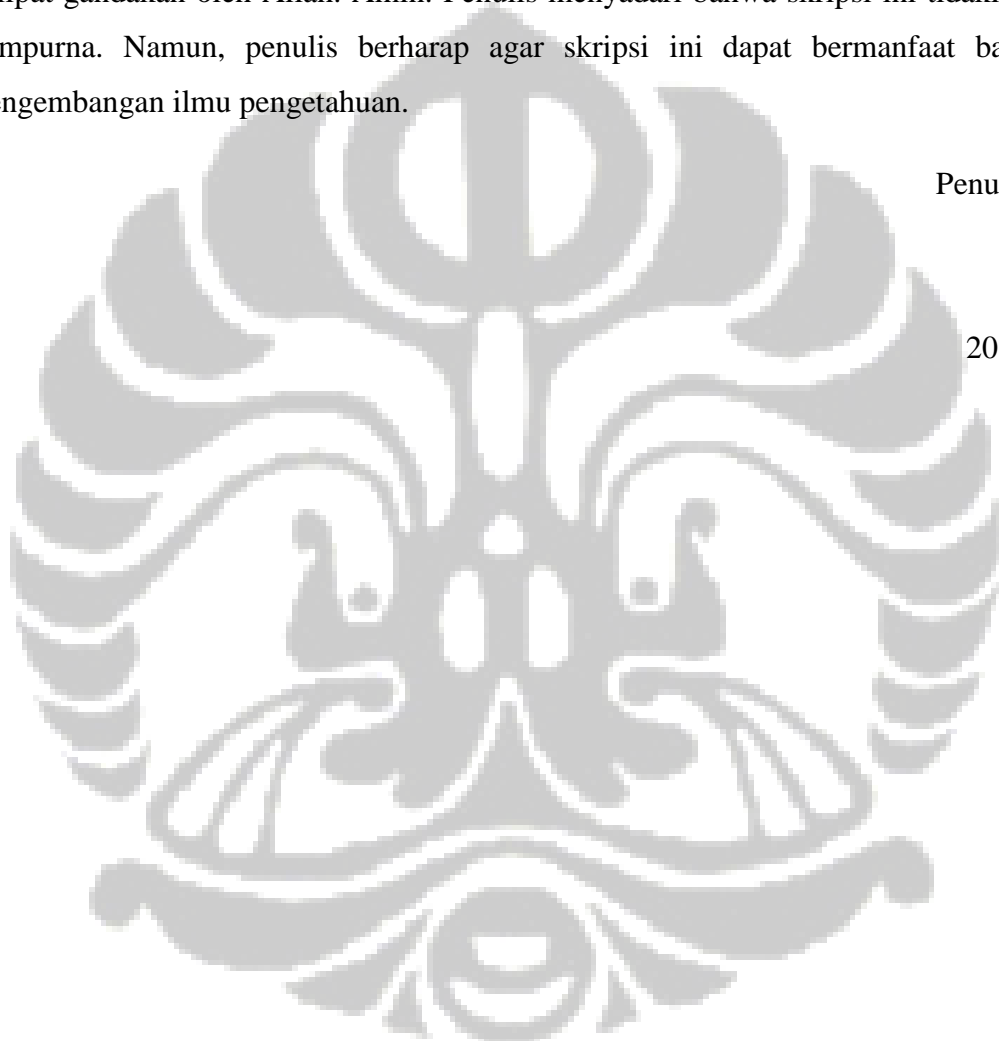
10. Kedua orangtua, kakak dan adik tercinta atas kasih sayang, pengertian, kesabaran, doa, serta dukungan yang tak ternilai bila dibandingkan dengan apapun. Pak Rustam Paun atas doa, dukungan dan bantuan. Sahabat-sahabat tercinta atas semangat dan persaudaraan yang terjalin selama ini.

11. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu.

Semoga segala yang telah diberikan kepada penulis menjadi pahala yang dilipat gandakan oleh Allah. Amin. Penulis menyadari bahwa skripsi ini tidaklah sempurna. Namun, penulis berharap agar skripsi ini dapat bermanfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan.

Penulis

2010



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

---

---

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

Nama : Alawiyah Aswar

NPM : 0606040532

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 :

**Profil Laju Disolusi Tablet Lepas Terkendali Menggunakan Eksipien Koproces Pregelatinisasi Pati Singkong dan Karboksimetilselulosa sebagai Matriks**

beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini Universitas Indonesia berhak menyimpan, mengalihmedia/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat, dan 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 : 19 Juli 2010

Yang menyatakan

  
Alawiyah Aswar

## ABSTRAK

Nama : Alawiyah Aswar  
Program Studi : Farmasi  
Judul : Profil Laju Disolusi Tablet Lepas Terkendali Menggunakan Eksipien Koproses Pregelatinisasi Pati Singkong dan Karboksimetilselulosa sebagai Matriks

Eksipien koproses merupakan kombinasi dua atau lebih eksipien yang memiliki keuntungan penampilan yang tidak dapat dicapai oleh pencampuran secara fisik biasa dengan eksipien yang sama. Kombinasi eksipien yang dipilih dapat melengkapi satu sama lain untuk menutupi sifat yang tidak diinginkan dari masing-masing eksipien sekaligus dapat mempertahankan atau meningkatkan sifat eksipien yang diinginkan. Pregelatinisasi pati singkong (PPS) sebagai matriks hidrofilik belum menghasilkan laju disolusi obat yang konstan, oleh sebab itu pada penelitian ini dikombinasikan dengan karboksimetilselulosa (CMC). Sifat pembentuk gel dari CMC diharapkan dapat meningkatkan kemampuan pembentukan gel dari pati, sebagai matriks dalam sediaan lepas terkendali sehingga mampu menahan pelepasan obat dari sediaan. Koproses PPS - CMC dibuat dengan mendispersikan PPS dalam air (1:5) dan CMC dengan konsentrasi 5% b/v, keduanya dicampurkan dengan berbagai perbandingan yaitu 4:1, 3:1, dan 2:1. Eksipien koproses 4:1 dan 2:1 digunakan sebagai matriks dalam sediaan tablet serta dilakukan perbandingan dengan matriks PPS dan CMC sebagai eksipien awal penyusunnya. Tablet dibuat menggunakan metode granulasi basah dengan teofilin sebagai model obat. Hasil karakterisasi menunjukkan bahwa eksipien koproses yang dihasilkan memiliki sifat fisik lebih baik dibandingkan eksipien awal penyusunnya (PPS dan CMC), namun sebagai matriks belum mampu menahan pelepasan obat dengan baik.

Kata Kunci: eksipien koproses, pregelatinisasi pati singkong (PPS), karboksimetilselulosa, disolusi, teofilin  
xiv+81 hlm.; 22gbr.;19 tab.;16lamp.  
Bibliografi: 38 (1953-2009)



## ABSTRACT

Name : Alawiyah Aswar  
Study Program : Pharmacy  
Title : Dissolution Rate Profile of Controlled Release Tablet Using Coprocessed Excipient Pregelatinized Cassava Starch and Carboxymethylcellulose as a Matrix

Coprocessed excipients are combinations of two or more excipient that possess performance advantages that cannot be achieved using a physical admixture of the same combination excipients. The combination of excipient that has been chosen can complete one another to cover undesirable character from each excipient. It is also can be used to defend or increase the desirable excipient character. Pregelatinized cassava starch (PCS) as hydrophilic matrix not yet delivered a constant rate of drug dissolution, therefore this research combining it with Carboxymethylcellulose (CMC). Gelling formation character of CMC can be assumed to increase the gelling formation ability of starch as matrix in controlled release tablet so it can retain drug release from dosage form. Coprocessed excipient of PCS and CMC was prepared by dispersing PCS into water (1:5) and CMC 5% w/v. Both dispersion mixed with ratio 4:1, 3:1 and 2:1. Coprocessed excipient 4:1 and 2:1 were used as matrix in dosage form tablet. A comparison has also been done between a coprocessed matrix with PCS and CMC as origin excipient composers. Tablet was formulated using wet granulation method and theophyllin as drug model. Characterization result showed that coprocessed excipient that produced has better physic characteristic than its origin excipient (PCS and CMC), but it could not retard the drug release favourably.

Key words: coprocessed excipient, pregelatinized cassava starch, carboxymethylcellulose (CMC), dissolution, theophyllinum  
xiv+81 pages;22 pic.;19tab.;16attch.  
Bibliography: 38 (1953-2009)

## DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL .....	i
HALAMAN JUDUL .....	ii
HALAMAN PERNYATAAN ORISINILITAS .....	iii
LEMBAR PENGESAHAN .....	iv
KATA PENGANTAR .....	v
HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH .....	vii
ABSTRAK .....	viii
ABSTRACT .....	ix
DAFTAR ISI .....	x
DAFTAR GAMBAR .....	xii
DAFTAR TABEL .....	xiii
DAFTAR LAMPIRAN .....	xiv
<b>1. PENDAHULUAN .....</b>	<b>1</b>
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Tujuan Penelitian .....	2
<b>2. TINJAUAN PUSTAKA .....</b>	<b>3</b>
2.1 Eksipien Koproses .....	3
2.2 Pati .....	6
2.3 Karboksimetilselulosa .....	8
2.4 Tablet Lepas Terkendali .....	9
2.5 Teofilin .....	10
2.6 Disolusi .....	10
<b>3. METODOLOGI PENELITIAN .....</b>	<b>12</b>
3.1 Lokasi Penelitian .....	12
3.2 Alat dan Bahan .....	12
3.3 Cara Kerja .....	13
<b>4. HASIL DAN PEMBAHASAN .....</b>	<b>23</b>
4.1 Pembuatan Ekipien Koproses .....	23
4.2 Karakterisasi PPS,CMC dan Eksipien Koproses PPS-CMC.....	23
4.3 Evaluasi Granul (massa tablet).....	29
4.4 Evaluasi Fisik Sediaan Tablet.....	30
4.5 Penetapan Kadar .....	31
4.6 Uji Disolusi.....	32
<b>5. KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>36</b>
5.1 Kesimpulan .....	36
5.2 Saran .....	36
<b>DAFTAR REFERENSI .....</b>	<b>37</b>

<b>GAMBAR .....</b>	<b>41</b>
<b>TABEL .....</b>	<b>57</b>
<b>LAMPIRAN .....</b>	<b>65</b>



## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Skema Metode Koproses .....	5
Gambar 2.2	Struktur Kimia Karboksimetilselulosa .....	9
Gambar 2.3	Rumus Bangun Teofilin .....	10
Gambar 4.1	Serbuk Bahan yang Digunakan .....	41
Gambar 4.2	Mikrofotograf Bahan pada Perbesaran 500X .....	42
Gambar 4.3	Distribusi Ukuran Partikel pada 30rpm Selama 10 Menit .....	43
Gambar 4.4	Hasil Uji <i>Differential Scanning Calorimetry</i> (DSC) .....	44
Gambar 4.5	Kurva Sifat Aliran pada Konsentrasi 5% .....	45
Gambar 4.6	Perbandingan Viskositas pada Konsentrasi 5% .....	46
Gambar 4.7	Perbandingan Kekuatan Gel pada Konsentrasi 10% .....	46
Gambar 4.8	Uji Daya Mengembang dalam Medium HCl pH 1,2 dan Dapar Fosfat pH 7,2 .....	47
Gambar 4.9	Spektrum Inframerah .....	48
Gambar 4.10	Bentuk Fisik Tablet .....	49
Gambar 4.11	Spektrum Serapan Teofilin 10 ppm dalam Medium HCl pH 1,2 .....	50
Gambar 4.12	Spektrum Serapan Teofilin 10,02 ppm dalam Medium Dapar Fosfat pH 7,2 .....	50
Gambar 4.13	Kurva Kalibrasi Teofilin dalam Medium HCl pH 1,2 pada $\lambda$ Maksimum 270 nm .....	51
Gambar 4.14	Kurva Kalibrasi Teofilin dalam Medium Dapar Fosfat pH 7,2 pada $\lambda$ Maksimum 270 nm.....	51
Gambar 4.15	Kurva Persentase Kumulatif Teofilin Terdisolusi Keempat Formula .....	52
Gambar 4.16	Kurva Kinetika Pelepasan F1 .....	53
Gambar 4.17	Kurva Kinetika Pelepasan F2 .....	54
Gambar 4.18	Kurva Kinetika Pelepasan F3 .....	55
Gambar 4.19	Kurva Kinetika Pelepasan F4 .....	56

## DAFTAR TABEL

Tabel 2.1	Beberapa Eksipien Koproses yang Sudah Ada Diperedaran .....	3
Tabel 2.2	Tingkatan Viskositas Larutan CMC pada Suhu 25 <sup>0</sup> C .....	8
Tabel 2.3	Model Kinetika Pelepasan Obat .....	11
Tabel 3.1	Perbandingan Serbuk PPS dan CMC .....	13
Tabel 3.2	Hubungan Sifat Alir terhadap Sudut Istirahat .....	14
Tabel 3.3	Kategori Kompresibilitas dan Rasio Hausner .....	15
Tabel 3.4	Formula Tablet Lepas Terkendali .....	18
Tabel 3.5	Batas Penyimpangan Bobot Tablet Menurut Farmakope Indonesia III .....	20
Tabel 4.1	Uji Kompresibilitas, Rasio Hausner, Laju Alir, Sudut Istirahat PPS, CMC, dan Koproses PPS-CMC .....	57
Tabel 4.2	Pengukuran Kenaikan Bobot Serbuk Selama 7 Hari .....	58
Tabel 4.3	Data Persentase Kadar Air Serbuk Selama 4 Minggu .....	59
Tabel 4.4	Data Kekuatan Gel pada Konsentrasi 10% .....	60
Tabel 4.5	Evaluasi Daya Mengembang dalam Medium HCl pH 1,2 .....	60
Tabel 4.6	Evaluasi Daya Mengembang dalam Medium Dapar Fosfat pH 7,2 .....	61
Tabel 4.7	Hasil Uji Granul Keempat Formula .....	61
Tabel 4.8	Uji Fisik Tablet Keempat Formula .....	62
Tabel 4.9	Hasil Penetapan Kadar .....	62
Tabel 4.10	Hasil Uji Disolusi .....	63
Tabel 4.11	Kinetika Pelepasan Obat .....	64

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1.	Pengukuran Viskositas PPS 5% .....	65
Lampiran 2.	Pengukuran Viskositas CMC 5% .....	66
Lampiran 3.	Pengukuran Viskositas PPS-CMC 2:1 5% .....	67
Lampiran 4.	Pengukuran Viskositas PPS-CMC 3:1 5% .....	69
Lampiran 5.	Pengukuran Viskositas PPS-CMC 4:1 5% .....	71
Lampiran 6.	Keseragaman Bobot Tablet .....	72
Lampiran 7.	Ketebalan Tablet .....	73
Lampiran 8.	Diameter Tablet .....	74
Lampiran 9.	Kekerasan Tablet .....	75
Lampiran 10.	Rumus dan Contoh Perhitungan Kekuatan Gel .....	76
Lampiran 11.	Serapan Teofilin dalam Berbagai Konsentrasi pada Medium HCl pH 1,2 pada $\lambda$ Maksimum 270 nm .....	76
Lampiran 12.	Serapan Teofilin dalam Berbagai Konsentrasi pada Medium Dapar Fosfat pH 7,2 pada $\lambda$ Maksimum 270 nm .....	77
Lampiran 13.	Mikroskopik Pati Perbesaran 40x ( <i>optical zoom 3x</i> ) .....	78
Lampiran 14.	Pola Brabender Pati .....	79
Lampiran 15.	Sertifikat Analisis Teofilin .....	80
Lampiran 16.	Sertifikat Analisis Karboksimetilselulosa .....	81

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Eksipien koproses merupakan kombinasi dua atau lebih eksipien yang memiliki keuntungan penampilan yang tidak dapat dicapai oleh pencampuran secara fisik biasa dengan eksipien yang sama (Lawrence et al., 2009). Eksipien koproses diproduksi dengan metode manufaktur khusus (Lorenzo, 2001) menggunakan proses seperti *co-drying* (Nachaeagari dan Bansal, 2004). Eksipien koproses dimodifikasi secara fisik tanpa mengubah struktur kimia (Patel dan Bhavsar, 2009). Kombinasi eksipien yang dipilih dapat melengkapi satu sama lain untuk menutupi sifat yang tidak diinginkan dari masing-masing eksipien sekaligus dapat mempertahankan atau meningkatkan sifat eksipien yang diinginkan (Nachaeagari dan Bansal, 2004).

Pregelatinisasi pati singkong (PPS) merupakan metode modifikasi secara fisika dari pati singkong yang menyebabkan rusaknya keseluruhan atau sebagian dari granul-granulnya (Wade dan Weller, 1994; Suprihati, 1999). Hasil penelitian terdahulu menunjukkan bahwa penggunaan PPS sebagai matriks hidrofilik ternyata belum menghasilkan laju disolusi obat yang konstan (Jenny, 1999). Oleh sebab itu, penggunaan PPS sebagai matriks hidrofilik dalam sediaan lepas terkendali perlu dikombinasi dengan polimer lain, antara lain seperti senyawa selulosa dengan cara membentuk eksipien koproses.

Pada penelitian ini PPS dikombinasikan dengan karboksimetilselulosa (CMC). CMC merupakan derivat selulosa umum digunakan dalam makanan dan sediaan farmasi. Kegunaannya sangat luas antara lain sebagai peningkat viskositas, bahan pembentuk gel, bahan penstabil emulsi dan suspensi, pengikat tablet, serta bahan pembentuk matriks untuk sediaan padat (Wade dan Weller, 1994; Lorenzo, 2001). Sifat pembentuk gel dari CMC ini diharapkan dapat meningkatkan kemampuan pembentukan gel dari pati, sebagai matriks dalam sediaan lepas terkendali sehingga mampu menahan pelepasan obat dari sediaan.

Pada penelitian terdahulu telah dilakukan penelitian terhadap profil disolusi dari eksipien koproses PPS sebagian dengan karboksimetilselulosa menunjukkan bahwa pelepasan obat terlama sebesar 58,28% selama 8 jam sehingga sediaan tersebut dapat menahan laju pelepasan obat selama 16 jam (Fitri M, 2009), namun sediaan tersebut belum memenuhi untuk pemakaian satu kali sehari. Penelitian kali ini akan dilakukan pembuatan eksipien koproses dengan menggunakan PPS sempurna dan CMC.

Eksipien koproses yang dibuat akan digunakan sebagai matriks sediaan tablet lepas terkendali. Sediaan lepas terkendali merupakan sediaan yang pelepasan zat aktifnya dimodifikasi sehingga sediaan tersebut melepaskan dosis awal yang cukup untuk efek terapi yang kemudian disusul dengan dosis pemeliharaan sehingga jumlah zat aktif atau konsentrasi zat aktif dalam darah cukup untuk beberapa waktu tertentu. Tujuannya adalah mengurangi frekuensi dosis atau untuk meningkatkan efektifitas dari lokalisasi aktifitas obat, mengurangi dosis lazim atau menyajikan keseragaman dosis (Jantzen dan Joseph, 1994).

Model obat yang digunakan pada penelitian ini adalah teofilin. Teofilin merupakan salah satu obat yang diindikasikan untuk asma (penyakit kronis). Teofilin pada pemberian oral absorpsinya cepat dan sempurna sepanjang saluran cerna. Laju eliminasinya cepat sehingga harus sesering mungkin diberikan untuk mempertahankan kadar obat dalam darah agar mencapai efek terapi yang diinginkan. Guna meminimalkan frekuensi pemberian, maka dibuat dalam bentuk sediaan lepas terkendali.

## **1.2 Tujuan Penelitian**

Tujuan dari penelitian ini adalah :

- 1.2.1 mengkarakterisasi eksipien koproses yang dibuat,
- 1.2.2 mengaplikasikan eksipien koproses sebagai matriks dalam tablet lepas terkendali, serta mengukur laju disolusi sediaan tablet yang dibuat dengan model obat teofilin untuk mengetahui profil pelepasannya.



## BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA

### 2.1 Eksipien Koproses

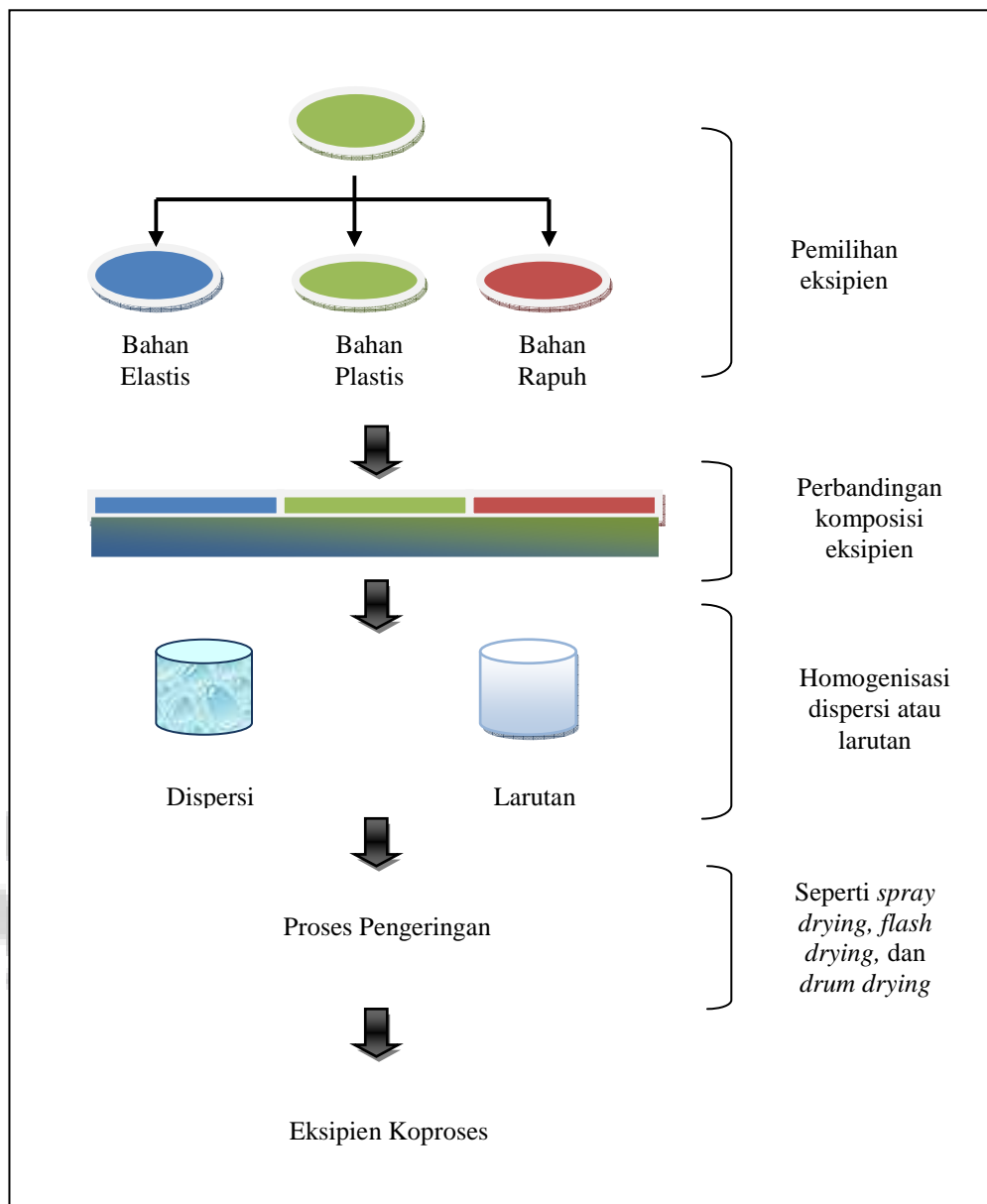
Eksipien koproses merupakan kombinasi dua atau lebih eksipien yang berinteraksi pada tingkatan partikel, memiliki keuntungan penampilan yang tidak dapat dicapai oleh pencampuran secara fisik biasa dengan eksipien yang sama. Koproses diproduksi dengan metode manufaktur khusus menggunakan proses seperti *co-drying*. Keuntungan penampilan berhubungan dengan fabrikasi atau penampilan akhir produk obat (Lawrence et al, 2009; Patel RP dan Bhavsar M, 2009).

Koproses merupakan cara baru menghasilkan eksipien baru tanpa mengalami penurunan tingkat keamanan dari unsur kimia. Tujuan utamanya adalah menghasilkan produk dengan nilai lebih dalam hal fungsionalnya. Eksipien koproses menarik, karena tidak merubah struktur kimia dari eksipien penyusunnya. (Patel, RP dan Bhavsar M, 2009).

Tabel 2.1 Beberapa Eksipien Koproses yang Sudah Ada diperedaran  
(Nachaeagari dan Bansal, 2004; Deorkar dan Mallinckrodt, 2008)

Nama Dagang	Komposisi	Keuntungan
	Eksipien koproses	
Ludipress	Laktosa, 3.2% Kollidon 30, Kollidon CL	Higroskopisitas yang rendah, kemampuan mengalir yang baik, kekerasan tablet tidak bergantung oleh kecepatan mesin
Cellactose	Laktosa, 25% Cellulose	Sifat alir baik, kompresibilitas sangat baik, kelembapan lebih rendah dibandingkan MCC tunggal, peningkat daya hancur, waktu disintegrasi lebih rendah dibanding laktosa dan selulosa

DiPac	Sucrose, 30% Dextrin	Higroskopisitas rendah
Prosolv	MCC 98% dan Koloidal silikon dioksida 2%	Kompaktibilitas sangat baik, efisiensi penggunaan lubrikan meningkat, kekuatan tablet baik, tablet yang dihasilkan lebih kuat daripada tablet yang dibuat dari selulosa biasa dengan cara granulasi basah
ForMaxx	Kalsium karbonat, sorbitol	Mengontrol distribusi ukuran partikel
Microcelac	Mikrokrostatin selulosa, Laktosa	Cocok untuk formulasi dosis tinggi dan tablet kecil dengan laju alir kurang baik
Pharmatose DCL 40	95% Laktosa, 5 Laktitol	Kompresibilitas tinggi, sensitifitas lubrikan rendah
Starlac	85% Laktosa Monohidrat, 15% pati jagung	Laju alir baik
Advantose	Fructosa, pati	Laju alir tinggi
StarCap 1500	Pati jagung, Pregelitinisasi pati	Meningkatkan daya pengikat
Koproces Superdisintegran	Crosspovidone, <i>Sodium starch glycolat</i>	Laju alir dan karakteristik kompresi yang baik



Gambar 2.1 Skema Metode Koproses (Nachaehari dan Bansal, 2004)

Langkah-langkah yang dilakukan dalam pengembangan eksipien koproses (Nachaehari dan Bansal, 2004; Patel, RP dan Bhavsar, M., 2009):

1. Mengenali golongan eksipien yang akan dilakukan koproses dengan mempelajari secara cermat karakteristik bahan dan sifat fungsional yang diinginkan.
2. Memilih perbandingan dari eksipien yang digunakan.

3. Memperkirakan ukuran partikel yang dibutuhkan untuk dilakukannya koproses.
4. Memilih proses pengeringan yang cocok, seperti *spray drying*, *vacuum drying* dan *drum drying*.
5. Optimasi proses.

Eksipien koproses telah digunakan secara luas pada metode kempa langsung karena meningkatkan laju alir dan indeks kompresibilitas. Hubungan tekanan dan kekerasan dari eksipien koproses, bila dikelompokkan dan dibandingkan dengan metode pencampuran secara fisik biasa menunjukkan perbaikan indeks kompresibilitas. Kompresibilitas dari eksipien ditunjukkan oleh Cellocose, SMCC, dan Ludipress yang telah dilaporkan lebih unggul dibandingkan pencampuran fisik biasa dari masing-masing eksipien (Nachaegari dan Bansal, 2004).

## 2.2 Pati

Pati merupakan homopolimer glukosa dengan ikatan  $\alpha$  glikosidik. Pati terdiri dari dua fraksi, yaitu amilosa dan amilopektin. Amilosa mempunyai struktur lurus dengan ikatan  $\alpha$ -(1 $\rightarrow$ 4)-D-glukosa, sedangkan amilopektin mempunyai cabang dengan ikatan  $\alpha$ -(1 $\rightarrow$ 6)-D-glukosa (Wurzberg, 1989). Pati banyak digunakan dalam industri farmasi sebagai pengisi, pengikat, penghancur dan pengental (Wade dan Weller., 1994). Modifikasi pati telah banyak dilakukan karena adanya keterbatasan dari pati alami, yaitu sifat alir dan kompresibilitas yang buruk serta tidak dapat mengembang dalam air dingin (Anwar, E. Husnul Khotimah & Arry Yanuar, 2006).

Pregelatinisasi Pati Singkong merupakan modifikasi secara fisika dilakukan dengan mengubah pati menjadi pregelatinisasi pati singkong sempurna. Pregelatinisasi pati dibuat secara mekanik melalui proses putusya seluruh bagian dari granul dengan adanya air dan pengeringan yang cepat. Pemutusan granul tersebut menyebabkan terlepasnya komponen dari granul pati yaitu amilosa, amilopektin dan lainnya (Anwar, E. Husnul Khotimah & Arry Yanuar, 2006).

Pregelatinisasi ini dimaksudkan untuk membuat pati lebih mudah mengalir dan mudah larut dalam air membentuk cairan koloidal (Wade dan Weller., 1994).

Penggolong pati terpregelatinisasi berdasarkan metode pembuatan dan rusaknya granula pati (Zobel dan Stephen, 1985) :

a. Pregelatinisasi sempurna

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

b. Pregelatinisasi sebagian

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

Beberapa macam metode pengeringan pada pembuatan pati terpregelatinisasi, yaitu (Zobel dan Stephen, 1985; Wurzburg, 1989) :

a. *Spray dried*

Pati ditambahkan air, kemudian disemprotkan pasta panas pada ruang kering. Granula pati yang dihasilkan berbentuk cekung sferis.

b. *Roll dried*

Pati dimasak dengan cepat dan dikeringkan di atas roll panas. Selain itu digunakan lapisan kertas tipis dibagian dasarnya. Granula pati yang dihasilkan kelihatan transparan, bentuk platelet tidak teratur, dan mirip dengan pecahan kaca.

c. *Drum dried*

Pengeringan jenis ini menggunakan *double drum drier* yang memiliki dua buah drum yang berputar yang saling berimpitan dengan suhu tinggi. Suspensi pati dituangkan pada celah diantara drum dan kedua drum tersebut akan mengeringkan air sekaligus, menekan massa pati, sehingga

menghasilkan serpihan-serpihan. Pelepasan (pengerokan) massa dari alat dengan menggunakan sejenis pisau. Massa tersebut kemudian digiling dan diayak untuk menghasilkan ukuran partikel yang diinginkan.

### 2.3 Karboksimetilselulosa

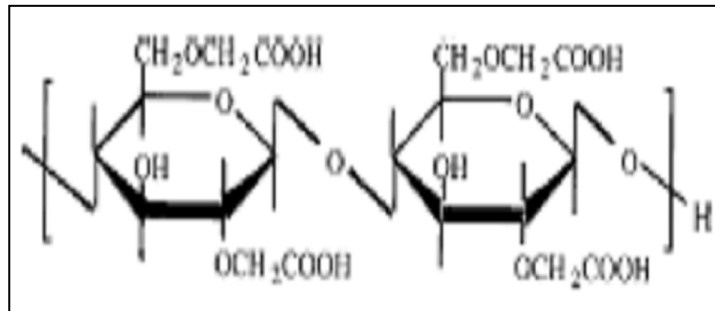
Karboksimetilselulosa (CMC) merupakan bentuk garam dari polikarboksimetil eter selulosa, mengandung tidak kurang 6,5% dan tidak lebih 9,5% Na dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan. Memiliki bobot molekul 90.000-700.000. Berfungsi sebagai bahan penyalut, bahan penghancur tablet dan kapsul, pengikat tablet, zat penstabil, bahan pensuspensi, bahan peningkat viskositas. Karboksimetilselulosa berupa serbuk atau granul, berwarna putih sampai krem. Karboksimetilselulosa mempunyai titik lebur 227 °C.

Karboksimetilselulosa praktis tidak larut dalam aseton, alkohol, mudah terdispersi dalam air pada berbagai temperatur, membentuk larutan koloidal yang jernih. Viskositas larutan karboksimetilselulosa stabil pada pH 2-10, presipitasi terjadi pada pH di bawah 2 dan viskositas larutan secara cepat akan berkurang pada pH di atas 10.

Karboksimetilselulosa tidak dapat bercampur dengan larutan asam kuat, garam dari logam seperti aluminium, serta *xanthan gum*. Pada pH di bawah 2 dan dengan penambahan alkohol 96% akan mengalami presipitasi (Wade dan Weller, 1994; Depkes, 1995; USPNF, 2007).

Tabel 2.2 Tingkatan Viskositas Larutan CMC pada Suhu 25°C (Wade dan Weller, 1994)

Tingkatan viskositas	Konsentrasi (% b/v)	Viskositas (mPa s)
Viskositas rendah	4	50-200
Viskositas menengah	2	400-800
Viskositas tinggi	1	1500-3000



Gambar 2.2. Struktur Kimia Karboksimetilselulosa (Glen S. Kwon (ed), 2005)

#### 2.4 Tablet Lepas Terkendali

Jantzen dan Joseph (1994) menyebutkan sediaan lepas terkendali merupakan sediaan yang pelepasan zat aktifnya dimodifikasi sehingga sediaan tersebut melepaskan dosis awal yang cukup untuk efek terapi yang kemudian disusul dengan dosis pemeliharaan sehingga jumlah zat aktif atau konsentrasi zat aktif dalam darah cukup untuk beberapa waktu tertentu.

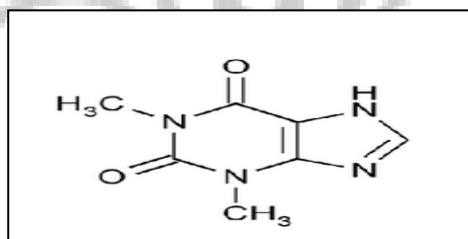
Tujuan dari desain sediaan lepas terkendali adalah mengurangi frekuensi dosis atau untuk meningkatkan efektifitas dari lokalisasi aktifitas obat, mengurangi dosis lazim atau menyajikan keseragaman dosis (Lieberman, Herbert A. Leon & Joseph B.Schwartz, 1990). Suatu sistem penghantaran obat yang ideal harus memiliki dua hal yang harus dipenuhi :

- a. dalam dosis tunggal untuk durasi pengobatan meskipun digunakan untuk beberapa hari atau beberapa minggu, seperti pada kasus infeksi atau penyakit kronis.
- b. menghantarkan zat aktif yang terdapat didalamnya secara langsung ke tempat kerja yang dapat meminimalkan atau mengeliminasi efek samping (Ansel, H.C., Loyd V.A., & J.N.G Popovich, 1999).

## 2.5 Teofilin

Teofilin mengandung satu molekul air hidrat atau anhidrat. Mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 102,0%  $C_7H_8N_4O_2$ , dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan. Teofilin berupa serbuk hablur, putih, tidak berbau, rasa pahit, stabil di udara. Teofilin sukar larut dalam air (1:120 dalam air), tetapi lebih mudah larut dalam air panas, mudah larut dalam alkali hidroksida dan dalam amonium hidroksida, agak sukar larut dalam alkohol, dalam kloroform dan eter (Moffat, 1986; University of The Sciences, 2006).

Teofilin digunakan sebagai bronkodilator pada terapi simptomatik pada asma bronkial dan bronkospasme. Teofilin diabsorpsi baik oleh tubuh. Indeks terapetiknya sempit efek optimal pada kadar dalam darah 10-15mcg/ml, sedangkan pada 20mcg/ml sudah terjadi efek toksik (University of The Sciences, 2006; Gunawan, (ed.), 2007).



Gambar 2.3. Rumur Bangun Teofilin (Depkes, 1995)

## 2.6 Disolusi

Disolusi merupakan suatu proses melarutnya zat aktif dari bentuk sediaannya dalam suatu pelarut. Uji disolusi adalah suatu parameter yang cocok untuk ketersediaan hayati secara invitro (University of The Sciences, 2006). Uji disolusi secara in vitro dari sediaan padat, penting karena didasarkan alasan sebagai berikut (Ansel, H.C., Loyd V.A., & J.N.G Popovich, 1999):

- a. Sebagai panduan dari formulasi dan pengembangan proses produksi ke arah optimasi produk.



- b. Kinerja proses produksi dapat dimonitor dengan uji disolusi, sebagai komponen dari keseluruhan program jaminan kualitas.
- c. Hasil uji disolusi in vitro yang konsisten menjamin bioequivalensi dari satu *batch* ke *batch* yang lain

Tabel 2.3 Model Kinetika Pelepasan Obat

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

Keterangan:  $Q_t/Q_0$  = % kumulatif obat yang dilepas pada waktu tertentu,  $k_0$ ,  $k_1$ ,  $k_H$  dan  $k$  = konstanta pelepasan obat,  $n$  = eksponen difusi Peppas.

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

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

## BAB 3

### METODOLOGI PENELITIAN

#### 3.1 Lokasi Penelitian

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

#### 3.2 Alat dan Bahan

##### 3.2.1 Alat

Pencetak tablet *single punch* (Korsch, Jerman), *Double drum drier* (R. Simon Dryers, Inggris), *disc mill*, *moisture analyzer* AMB 50 (Adam, Amerika), neraca analitik (Shimadzu EB-330, Jepang), pH meter (Jenway, Jerman), spektrofotometer UV-Vis (JASCO V-530, Jepang), *flowmeter* (Erweka GDT, Jerman), *dissolution tester* (Electrolab TDT-08L Merck, Jerman), *friability tester* (Erweka TAR, Jerman), *hardness tester* (Erweka TBH28, Jerman), mesin pencetak tablet (Erweka AR400, Jerman), jangka sorong (Vernier Caliper, China), *bulk-tapped density* (pharmeq 245-2E, Indonesia), Spektrofotometer inframerah FTIR 8400S (Shimadzu), viskometer Brookfield (Brookfield Synchroelectric, USA), *texture analyzer* (Rheoner 3305, Jerman), *homogenizer*, oven, desikator, termometer, dan alat-alat gelas.

##### 3.2.2 Bahan

Teofilin (Jillin, RRC), Karboksimetilselulosa (Dai-ichi, Jepang), Pati Singkong (PT. Sungai Budi, Indonesia), Polivinil Prolidon/PVP (BASF, Jerman), Alkohol 96% (Merck, Jerman), Magnesium Stearat (Peter Greven, Malaysia), Talk (Haicheng, RRC), Asam Hidroklorida 37% proanalisis (Merck, Jerman), Kalium Dihidrogenfosfat proanalisis (Merck, Jerman), Kalium Hidroksida proanalisis (Merck, Jerman), aqua dest.

### 3.3 Cara Kerja

#### 3.3.1 Pembuatan Eksipien Koproses

##### 3.3.1.1 Pembuatan pregelatinisasi pati singkong (PPS) (Panjaitan C,2007)

Sejumlah pati singkong ditambah sebagian air hingga terbentuk dispersi pati, panaskan sisa air. Masukkan dispersi pati ke dalam air yang telah dipanaskan tadi sedikit demi sedikit sampai terbentuk massa kental transparan (perbandingan pati dan air 1:5).

##### 3.3.1.2 Pencampuran koproses PPS-CMC (Fitri M, 2009)

CMC didispersikan dengan air dengan konsentrasi 5 %. Kemudian dilakukan pencampuran antara massa PPS dengan perbandingan serbuk PPS dan CMC seperti tabel di bawah ini :

Tabel 3.1. Perbandingan Serbuk PPS dan CMC

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

Kemudian dilakukan pengadukan pada berbagai perbandingan di atas dengan menggunakan *homogenizer* 1000 rpm selama 30 menit. Kemudian dilakukan pengeringan dengan menggunakan alat *drum drier*. Lapisan atau serpihan yang diperoleh dihaluskan dan diayak hingga diperoleh ukuran 80 mesh.

#### 3.3.2 Karakterisasi Eksipien Koproses PPS-CMC

##### 3.3.2.1 Karakterisasi fisik

###### a. Penampilan fisik

Serbuk koproses PPS-CMC dilakukan uji terhadap penampilan fisik serbuk yang dihasilkan, meliputi warna, ukuran partikel, dan sifat fisik lainnya (Fitri M, 2009).

b. Bentuk partikel

Untuk mengetahui bentuk partikel, serbuk tiap bahan diamati dengan alat *Scanning Electron Microscop (SEM)*, dengan perbesaran 500 X.

c. Laju alir dan sudut istirahat

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

$$\text{Laju alir (g/detik)} = \text{berat granul} / \text{waktu alir} \quad (3.1)$$

$$\text{Sudut istirahat : } \tan \alpha = h/r \quad (3.2)$$

Keterangan:  $\alpha$  = sudut istirahat ( $^{\circ}$ ),  $h$  = tinggi bukit (cm),  $r$  = jari-jari alas bukit (cm)

Tabel 3.2 Hubungan Sifat Alir terhadap Sudut Istirahat (USPNF, 2007)

Sudut isitirahat ( $^{\circ}$ )	Keterangan
25-30	Istimewa
31-35	Baik
36-40	Sedang
41-45	Agak Baik
46-55	Buruk
56-65	Sangat buruk
>66	Sangat, sangat buruk

d. Kompresibilitas dan rasio Hausner (Aulton, 1988; USPNF, 2007)

Ditimbang lebih kurang 20 gram sampel lalu dimasukkan dalam gelas ukur 100 ml, lalu diukur volumenya ( $V_1$ ). Berat jenis bulk =  $m/V_1$ . Gelas ukur

yang berisi sampel diketuk-ketukan sebanyak 300 kali. Percobaan diulang dengan 300 ketukan kedua untuk memastikan volume sampel tidak mengalami penurunan volume kemudian diukur volumenya ( $V_2$ ). Berat jenis mampat =  $m/ V_2$ .

$$\text{Indeks kompresibilitas} = \frac{\text{BJ Mampat} - \text{BJ Bulk}}{\text{BJ Bulk}} \times 100\% \quad (3.3)$$

$$\text{Rasio Hausner} = \frac{\text{BJ Mampat}}{V_2} \quad (3.4)$$

Tabel 3.3 Kategori Kompresibilitas dan Rasio Hausner (USPNF, 2007)

Indeks Kompresibilitas (%)	Rasio Hausner	Kategori
<10	1,00-1,11	Istimewa
11-15	1,12-1,18	Baik
16-20	1,19-1,25	Sedang
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-sangat buruk

e. Distribusi Ukuran Partikel (Mayvita, 2007)

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

$$\% \text{ berat serbuk} = \left[ \frac{b-a}{\text{berat sampel}} \right] \times 100\% \quad (3.5)$$

f. Higroskopisitas

Pengamatan dilakukan dengan menimbang 1 gram sampel yang ditempatkan pada pot plastik dengan empat perlakuan, yaitu: pot plastik tanpa tutup, pot plastik diberi tutup, pot plastik tanpa tutup diberi silika gel, pot plastik diberi tutup dan silika gel (Mayvita, 2007).

g. Kadar air

Alat *moisture balance* dipanaskan terlebih dahulu selama  $\pm 10$  menit. Sejumlah  $\pm 2$  gram sampel diletakkan di atas wadah aluminium secara merata dan temperatur diatur pada suhu  $105^{\circ}\text{C}$ , lalu alat dijalankan. Nilai yang terbaca pada alat kemudian dicatat (Brautlecht, C. Andrew, 1953).

h. DSC (*Differential Scanning Calorimetry*)

*Differential Scanning Calorimetry* (DSC) digunakan untuk menentukan sifat termal. Sebanyak kurang lebih 5 mg sampel diletakkan pada silinder aluminium berdiameter 5 mm. Silinder tersebut ditutup dengan lempengan aluminium lalu sampel dimasukkan ke dalam alat DSC. Pengukuran dilakukan mulai dari suhu  $30^{\circ}\text{C}$  –  $250^{\circ}\text{C}$ . Proses endotermik dan eksotermik yang terjadi pada sampel tercatat pada alat perekam. Uji ini bertujuan untuk mengetahui tingkat gelatinisasi pati singkong. Tingkat gelatinisasi ditentukan berdasarkan perubahan entalpi selama sampel pati dipanaskan menggunakan DSC (University of The Sciences, 2006). Prosedur ini juga dilakukan terhadap serbuk CMC, eksipien koproses PPS-CMC.

### 3.3.2.2 Karakterisasi Sifat Fungsional

a. Viskositas

Serbuk 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; 4; 5; 10; dan 20 rpm dan kembali ke 20; 10; 5; 4; 2,5; 2; 1 dan 0,5 rpm. Hasil pembacaan skala dicatat untuk menghitung viskositas dan membuat kurva sifat aliran.

b. Kekuatan gel

Serbuk didispersikan dalam air dengan konsentrasi 10 % b/v hingga membentuk gel. Pengukuran dilakukan dengan menggunakan alat *texture analyzer*. Sediaan gel dimasukkan ke dalam wadah sampel kemudian alat penetrasi diturunkan sampai permukaan gel. Kekuatan gel diukur pada saat gel pecah (Fitri M, 2009).

c. Uji daya mengembang

Uji daya mengembang dilakukan dengan mencetak 100mg bahan menjadi bentuk tablet. Uji ini menggunakan alat bantu berupa keranjang disolusi. Dilakukan penimbangan terhadap berat awal tablet ( $W_1$ ). Lalu tablet yang telah ditimbang dimasukkan ke dalam keranjang disolusi lalu dicelupkan ke dalam gelas piala 50 ml yang berisi 40 ml medium larutan HCl pH 1,2 dalam penangas air suhu 37 °C. Setelah 30 menit, keranjang disolusi diangkat dikeluarkan dari medium, dikeringkan secara hati-hati, lalu ditimbang, diperoleh bobot setelah 15 menit. Setelah ditimbang, tablet dimasukkan kembali ke dalam medium. Penimbangan dengan prosedur yang sama dilakukan pada interval 15, 30, 45, 60, 90, 120, 180 menit. Prosedur yang sama juga dilakukan dengan medium larutan dapar fosfat pH 7,2.

Kemampuan mengembang tablet tersebut dihitung dengan rumus berikut:

$$\text{Daya mengembang} = \frac{(W_2 - W_1) \times 100 \%}{W_1} \quad (3.6)$$

Keterangan :

$W_1$  = berat awal tablet

$W_2$  = berat akhir tablet

### 3.3.2.3 Karakterisasi Kimia (FTIR/*Fourier Transform Infra Red*)

Uji menggunakan FTIR untuk mengetahui gugus-gugus fungsional yang terdapat dalam pati singkong dan karboksimetilselulosa serta memastikan pada eksipien koproses masih memiliki gugus-gugus fungsional yang terdapat pada PPS dan karboksimetilselulosa sebelum dilakukan koproses. Sampel diuji pada panjang gelombang 4000-400  $\text{cm}^{-1}$  (Patel, S & Patel NM, 2009).

### 3.3.3 Pembuatan Tablet Lepas Terkendali (dalam mg)

Tabel 3.4 Formula Tablet Lepas Terkendali

Formula	F1	F2	F3	F4
Teofilin	200	200	200	200
Koproses PPS-CMC 4:1	430	-	-	-
Koproses PPS-CMC 2:1	-	430	-	-
PPS	-	-	430	-
CMC	-	-	-	430
PVP	21	21	21	21
Magnesium Stearat	14	14	14	14
Talk	35	35	35	35
Total	700	700	700	700

Tablet dibuat secara granulasi basah dengan cara mencampur secara homogen Teofilin ke dalam serbuk koproses PPS-CMC, tambahkan larutan PVP dalam alkohol 50%, Massa yang diperoleh diayak dengan ayakan mesh 8, kemudian dikeringkan dalam oven suhu 40°C selama 12 jam. Selanjutnya granul diayak kembali dengan pengayak mesh 16. Lalu massa granul ditambahkan Magnesium Stearat dan Talk hingga homogen. Terhadap massa granul dilakukan uji laju alir, sudut istirahat, kompresibilitas, rasio Hausner dan kadar air sebelum massa dicetak. Tablet dicetak pada mesin pencetak tablet dan dilakukan evaluasi tablet.

### 3.3.4 Evaluasi granul (massa tablet)

#### 3.3.4.1 Laju alir dan sudut istirahat

Laju alir ditetapkan dengan menggunakan alat *flowmeter*. Sejumlah bahan ditimbang dan dimasukkan ke dalam corong lalu diratakan. Alat dinyalakan dan waktu yang diperlukan seluruh granul untuk mengalir dicatat. Laju alir dihitung dengan satuan gram per detik. Cara perhitungan berikut kategori laju alir dan sudut istirahat dapat dilihat pada butir 3.3.2.1 (c).



### 3.3.4.2 Kompresibilitas dan Rasio Hausner (Aulton, 1988; USPNF, 2007)

Ditimbang lebih kurang 20 gram sampel lalu dimasukkan dalam gelas ukur 100 ml, lalu diukur volumenya ( $V_1$ ). Berat jenis bulk =  $m/V_1$ . Gelas ukur yang berisi sampel diketuk-ketukan sebanyak 300 kali. Percobaan diulang dengan 300 ketukan kedua untuk memastikan volume sampel tidak mengalami penurunan volume kemudian diukur volumenya ( $V_2$ ). Berat jenis mampat =  $m/ V_2$ . Cara perhitungan berikut kategori laju alir dan sudut istirahat dapat dilihat pada butir 3.3.2.1 (d).

### 3.3.4.3 Kadar air granul

Pengukuran kadar air granul dilakukan dengan cara sama seperti metode yang digunakan pada 3.3.2.1 (g).

## 3.3.5 Evaluasi Fisik Sediaan Tablet

### 3.3.5.1 Penampilan

Penampilan fisik dari tablet yang diperhatikan antara lain bentuk, warna dan permukaan tablet, serta ada tidaknya bau, rasa dan kerusakan pada tablet tersebut (Lachman, A. H., Leon. L., & Joseph .B.S, 1986).

### 3.3.5.2 Keseragaman bobot

Timbang 20 tablet, hitung bobot rata-rata tiap tablet. Jika ditimbang satu persatu, tidak boleh lebih dari 2 tablet yang masing-masing bobotnya menyimpang lebih besar dari bobot rata-rata yang ditetapkan kolom A, tidak satu tablet pun bobotnya menyimpang lebih besar dari bobot rata-rata yang ditetapkan pada kolom B. Jika tidak mencukupi 20 tablet, dapat digunakan 10 tablet, tidak satu tablet pun yang bobotnya menyimpang lebih besar dari bobot rata-rata yang ditetapkan kolom A dan tidak satu tablet pun yang bobotnya menyimpang lebih besar dari bobot rata-rata yang ditetapkan kolom B (Depkes, 1979).

Cara perhitungan penyimpangan bobot tablet terhadap bobot rata-rata:

$$\text{Penyimpangan(\%)} = \frac{\text{Bobot 1 tablet} - \text{bobot tablet rata-rata}}{\text{Bobot tablet rata-rata}} \times 100 \% \quad (3.7)$$

Tabel 3.5 Batas penyimpangan bobot tablet menurut Farmakope Indonesia III

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

### 3.3.5.3 Keseragaman ukuran

Diameter tablet tidak lebih dari 3 kali dan tidak kurang dari 1 1/3 tebal tablet (Depkes, 1979). Tablet diukur dengan menggunakan jangka sorong.

### 3.3.5.4 Kekerasan tablet

Kekerasan tablet ditentukan dengan alat *hardness tester*. Dua puluh tablet diambil dari masing-masing *batch*. Kemudian sampel dari tablet diletakkan diantara plat penguji mesin kekerasan. Satuan kekerasan yang digunakan adalah kP. Kekerasan tablet akan mempengaruhi profil disolusi dan waktu hancur dari tablet yang telah dibuat. Syarat : 6 kP.

### 3.3.5.5 Keregasan tablet

Dua puluh tablet dibersihkan dari debu, ditimbang diletakkan pada *friability tester*. Kemudian alat diputar sebanyak 100 putaran dengan kecepatan 25 rpm. Tablet dibersihkan dan ditimbang ulang. Kehilangan berat yang masih dibenarkan, yaitu lebih kecil dari 0,5% sampai 1% (Lachman A.H, Leon L, & Joseph B.S, 1986).

Keregasan tablet dihitung dengan menggunakan persamaan sebagai berikut:

$$\text{Keregasan tablet} = \frac{(W_2 - W_1)}{W_1} \times 100\% \quad (3.8)$$

Keterangan:

$W_1$  = berat awal tablet

$W_2$  = berat akhir tablet

### 3.3.6 Penetapan Kadar

Sejumlah 20 tablet dihancurkan hingga menjadi serbuk. Kemudian ditimbang secara seksama sejumlah serbuk yang setara dengan 200 mg teofilin, dimasukkan ke dalam labu ukur 100,0 ml, lalu dilarutkan dalam HCl pH 1,2. Volume dicukupkan dengan HCl pH 1,2 sampai batas dan disaring. Diambil 1 ml larutan dan dimasukkan ke dalam labu 50 ml, kocok sampai homogen (larutan 1). Kemudian ambil 1ml larutan (dari larutan 1) masukkan ke dalam labu 10 ml cukupkan hingga batas dengan HCl pH 1,2 hingga diperoleh kadar teofilin sebesar 100 ppm. Penentuan kadar teofilin dilakukan dengan spektrofotometer UV-Visibel pada panjang gelombang maksimum teofilin dalam HCl pH 1,2. Percobaan dilakukan sebanyak tiga kali. Kadar teofilin dalam tablet harus berada dalam rentang persyaratan kadar yang ditentukan FI IV yaitu kadar teofilin berada pada rentang 97,0-102,0 %.

### 3.3.7 Disolusi

#### 3.3.7.1 Pembuatan Kurva Kalibrasi

Kurva kalibrasi dibuat dalam medium HCl pH 1,2 dan dapar fosfat pH 7,2 dalam konsentrasi sebesar 4,6,8,10,12,14ppm. Larutan diukur pada panjang gelombang maksimum teofilin.

#### 3.3.7.2 Uji Disolusi

Sebanyak 3 tablet dari masing- masing formula dilakukan uji disolusi dengan menggunakan alat uji disolusi tipe 1 (keranjang). Medium disolusi yang digunakan adalah 900 ml larutan HCl pH 1,2 dan 900 ml larutan dapar fosfat pH 7,2 pada temperatur  $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$  dan kecepatan 100 rpm. Selama 2 jam pertama dalam media HCl pH 1,2 dan 8 jam kemudian dalam media dapar fosfat pH 7,2. Pengambilan sampel sebanyak 10 ml dilakukan pada menit ke 15,30,45,60,90,120,150,180,240,360,480,600 dan volume sampel yang diambil segera digantikan dengan medium untuk mempertahankan agar volume tetap konstan. Jika diperlukan dilakukan pengenceran yang sesuai terhadap sampel kemudian dianalisis pada  $\lambda$  maksimum Teofilin (270nm) dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis. Jumlah obat yang terkandung dalam sampel dihitung

dengan bantuan kurva kalibrasi dari larutan standar (Reza, Quadir & Haider, 2003; Agus dan Sri S., 2006; USPNF, 2007).



## BAB 4

### HASIL DAN PEMBAHASAN

#### 4.1 Pembuatan Eksipien Koproses

##### 4.1.1 Pembuatan pregelatinisasi pati singkong (PPS)

Pada pembuatan PPS dihasilkan serbuk berwarna putih keabu-abuan. Hasil perolehan kembali pati singkong menjadi pati singkong terpregelatinisasi sekitar 80%.

##### 4.1.2 Pembuatan PPS-CMC koproses

Pada pembuatan PPS-CMC koproses berbagai perbandingan dihasilkan tiga macam serbuk. Perolehan kembali ketiga serbuk antara 80-84%.

#### 4.2 Karakterisasi PPS, CMC dan Eksipien Koproses PPS-CMC

##### 4.2.1 Karakterisasi fisik

###### 4.2.1.1 Penampilan fisik

Secara organoleptis koproses PPS-CMC 4:1, 3:1, 2:1, serbuk PPS dan serbuk CMC memiliki sedikit perbedaan warna (Gambar 4.1). Urutan warna dari yang paling putih sampai putih gading adalah PPS, koproses PPS-CMC 4:1, koproses PPS-CMC 3:1, koproses PPS-CMC 2:1, dan CMC. Serbuk-serbuk tidak memiliki bau yang spesifik. CMC dan koproses PPS-CMC terasa lengket.

###### 4.2.1.2 Bentuk partikel

Bentuk partikel hasil *Scanning Electron Microscop (SEM)* dengan perbesaran 500x ditunjukkan pada Gambar 4.2. CMC berbentuk silinder panjang dan terpilin dengan permukaan kasar sampai halus. PPS dan koproses PPS-CMC memiliki bentuk yang tidak beraturan dan telah hancur granul-granulnya. Tekstur permukaan koproses PPS-CMC lebih halus dibandingkan PPS. Bentuk partikel koproses PPS-CMC dipengaruhi oleh eksipien penyusunnya. Koproses lebih mirip bentuknya dengan PPS disebabkan jumlah PPS yang digunakan lebih banyak dibandingkan jumlah CMC. Akan tetapi, adanya CMC juga memberi

pengaruh pada bentuk partikel koproses, yaitu menyebabkan tekstur permukaan koproses PPS-CMC lebih halus dibandingkan PPS.

#### 4.2.1.3 Laju alir dan sudut istirahat

Data laju alir dan sudut istirahat dapat dilihat pada Tabel 4.1. Laju alir eksipien koproses berkisar antara 4,90-10,15 g/detik. Sudut istirahat eksipien koproses berkisar antara 30,10°-32,20°. Hal ini menunjukkan bahwa eksipien koproses memiliki sifat alir istimewa dan baik karena berada direntang 25°-30° dan 31°-35° (USPNF, 2007). PPS dan CMC tidak dapat mengalir sehingga sudut istirahatnya pun tak dapat diukur. Akan tetapi eksipien koproses dapat mengalir dan dapat diukur sudut istirahatnya.

#### 4.2.1.4 Kompresibilitas dan rasio Hausner

Data indeks kompresibilitas dan nilai rasio Hausner dari eksipien koproses dan eksipien awal penyusunnya (PPS dan CMC) dapat dilihat pada Tabel 4.1. Indeks kompresibilitas berkisar antara 19,33-29,33 sedangkan rasio Hausner berada pada kisaran 1,23-1,42. Indeks kompresibilitas PPS, CMC dan eksipien koproses PPS-CMC 4:1, 3:1 dan 2:1 secara berturut 29,33; 26,67; 25,22; 22,00; 19,33. Hasil ini menunjukkan bahwa PPS dan CMC tergolong memiliki indeks kompresibilitas yang buruk, sedangkan eksipien koproses yang dihasilkan memiliki indeks kompresibilitas agak baik dan sedang. Rasio Hausner PPS, CMC dan eksipien koproses PPS-CMC 4:1, 3:1 dan 2:1 secara berturut 1,42; 1,37; 1,33; 1,28; 1,23. Hasil ini menunjukkan bahwa PPS dan CMC tergolong memiliki rasio Hausner yang buruk, sedangkan eksipien koproses yang dihasilkan memiliki indeks kompresibilitas agak baik dan sedang. 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 uji laju alir, sudut istirahat, indeks kompresibilitas dan rasio Hausner menunjukkan bahwa eksipien koproses PPS-CMC memiliki sifat fisik yang lebih baik dibandingkan eksipien awal penyusunnya, yaitu PPS dan CMC. Hasil ini sesuai dengan tujuan utama dari pembuatan eksipien koproses yaitu menghasilkan produk dengan nilai lebih dalam hal fungsionalnya (Rakesh dan Bhavsar, 2009).

#### 4.2.1.5 Distribusi ukuran partikel

Pengukuran distribusi ukuran partikel dilakukan dengan menggunakan pengayak 45 mesh, 60 mesh, 80 mesh, 120 mesh, dan 230 mesh. Diagram batang distribusi ukuran partikel pada berbagai kecepatan dan lama pengayakan ditampilkan dalam Gambar 4.3. Ukuran Partikel CMC paling kecil diantara serbuk-serbuk lainnya. Hasil pengujian distribusi ukuran partikel dapat dilihat bahwa CMC memiliki ukuran partikel yang kecil sekitar  $< 63 \mu\text{m}$ , sedangkan PPS memiliki ukuran partikel yang lebih besar dibandingkan CMC, yaitu 125-179  $\mu\text{m}$ . Ukuran partikel koproses PPS-CMC yang dihasilkan berkisar antara 125-179  $\mu\text{m}$ . Hal ini menunjukkan bahwa serbuk koproses PPS-CMC memiliki ukuran partikel yang lebih besar dibanding eksipien awal penyusunnya, yaitu CMC. Hal ini dikarenakan koproses PPS-CMC hasil pengeringan berupa lembaran dan penghalusan ukuran partikel dilakukan secara manual dengan menggunakan *blender*. CMC diproduksi dalam skala besar di industri dengan menggunakan mesin sehingga memiliki ukuran partikel yang lebih kecil dan cukup seragam dibanding PPS dan eksipien koproses PPS-CMC yang diproduksi secara skala laboratorium. Ukuran serbuk dapat mempengaruhi keseragaman bobot tablet dan daya mengalir serbuk. Makin halus ukuran serbuk maka laju alir akan semakin berkurang. Hal ini disebabkan karena daya kohesivitas antara partikel semakin besar (Lachman, A. H., Leon. L., & Joseph .B.S., 1986).

#### 4.2.1.6 Higroskopisitas

Higroskopisitas bahan diukur dengan menghitung pertambahan bobot tiap harinya selama 7 hari pada empat perlakuan, yaitu dalam pot tidak diberi tutup, dalam pot tidak diberi tutup tetapi diberi silika gel, dalam pot diberi tutup tetapi tidak diberi silika gel, dan dalam pot diberi tutup dan diberi silika gel. Data pengamatan higroskopisitas ditampilkan pada Tabel 4.2. CMC merupakan zat yang higroskopis, sedangkan PPS kurang higroskopis. Penutupan wadah dapat menurunkan pertambahan bobot. Hasil pengujian higroskopisitas menunjukkan bahwa eksipien koproses memiliki kenaikan bobot setiap harinya. Hal ini disebabkan sifatnya yang higroskopis. Sifat higroskopis dari eksipien koproses ini dipengaruhi oleh CMC sebagai eksipien awal penyusunnya. CMC memiliki sifat higroskopis (James E.F. Reynolds (ed), 1982).

#### 4.2.1.7 Pemeriksaan kadar air

Hasil pengujian kadar air dapat dilihat pada Tabel 4.3. Pengujian kadar air dilakukan selama 4 minggu dengan berbagai perlakuan (A) pot plastik tanpa tutup, (B) pot plastik diberi tutup, (C) pot plastik tanpa tutup diberi silika gel, (D) pot plastik diberi tutup dan silika gel. Hasil pengujian kadar air menunjukkan bahwa semakin lama penyimpanan semakin meningkat kadar air bahan, baik eksipien koproses maupun bahan penyusunnya. CMC memiliki tingkat kadar air yang tinggi dibandingkan PPS maupun eksipien koproses. Semakin tertutup/kepad udara penyimpanan suatu bahan semakin rendah kadar airnya. Penggunaan silika gel juga menghambat kenaikan kadar air. Hal ini dibuktikan pada sampel yang terdapat dalam pot tertutup dan diberi silika gel memiliki kadar air yang lebih rendah dibandingkan sampel yang terdapat dalam pot tertutup tanpa silika gel. Urutan kadar air tertinggi sampai terendah, yaitu (A) sampel dalam pot plastik tanpa tutup, (B) sampel dalam pot plastik diberi tutup, (C) sampel dalam pot plastik tanpa tutup diberi silika gel, (D) sampel dalam pot plastik diberi tutup dan silika gel.

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

Hasil pengujian DSC dapat dilihat pada Gambar 4.4. DSC digunakan untuk mengamati perilaku termal, yaitu suhu *glass transition*, suhu melebur dan rekristalisasi. *Glass transition* adalah perubahan bentuk zat dari bentuk amorf yang mudah larut menjadi bentuk *glassy* (kristal) yang sukar larut. Guna menghindari ketidakstabilan produk pada waktu produksi, suhu penyimpanannya harus berada di bawah suhu *glass transition* (T<sub>g</sub>). Pada suhu di atas suhu *glass transition*, zat dapat mengalami lebur yang berupa peleburan atau rekristalisasi. Suhu melebur ditunjukkan dengan puncak endotermik. Oleh sebab itu, analisis termal sangat bermanfaat dalam proses produksi untuk menjaga suhu pengolahan agar dapat menghindari lebur yang tidak diinginkan (Craig & Reading, 2007). Suhu lebur CMC lebih besar dibandingkan PPS. CMC memiliki suhu lebur 78,70°C, sedangkan PPS 76,20°C. Eksipien koproses PPS-CMC memiliki suhu lebur yang lebih rendah dibandingkan kedua eksipien penyusunnya. Suhu lebur eksipien koproses PPS-CMC 4:1, 3:1, dan 2:1 secara berurutan yaitu 73,90°C,



71,90°C, dan 71,70°C. Perbedaan suhu lebur antar eksipien koproses PPS-CMC tidak terlalu jauh. Peningkatan jumlah PPS yang digunakan menghasilkan sedikit peningkatan suhu lebur.

#### 4.2.2 Karakterisasi Sifat Fungsional

##### 4.2.2.1 Viskositas

Pengujian viskositas dilakukan pada konsentrasi 5%. Hal ini dikarenakan CMC memiliki viskositas yang sangat tinggi, sedangkan PPS memiliki viskositas yang rendah. Konsentrasi 5% merupakan konsentrasi maksimum CMC dan konsentrasi minimum PPS yang dapat diukur oleh viskometer Brookfield. Pencampuran kedua bahan tersebut menghasilkan koproses PPS-CMC yang memiliki viskositas diantara viskositas kedua bahan. Kurva sifat aliran ditampilkan pada Gambar 4.5. Perbandingan viskositas antara CMC, PPS dan berbagai perbandingan eksipien koproses PPS-CMC dapat dilihat pada Gambar 4.6. Eksipien koproses PPS-CMC yang memiliki viskositas tertinggi adalah eksipien koproses PPS-CMC dengan perbandingan 2:1, diikuti dengan eksipien koproses PPS-CMC dengan perbandingan 3:1. Eksipien koproses PPS-CMC 4:1 memiliki viskositas yang paling rendah dibandingkan eksipien koproses lain. CMC memiliki viskositas yang sangat tinggi dibandingkan PPS. Viskositas dari eksipien koproses PPS-CMC sangat dipengaruhi oleh rasio PPS dan CMC yang digunakan. Viskositas CMC sangat tinggi dibandingkan PPS sebagai eksipien penyusun awal dari koproses yang dibuat. Semakin besar CMC yang digunakan, maka semakin tinggi viskositas dari eksipien koproses. Sifat aliran dari PPS, CMC maupun eksipien koproses menunjukkan aliran pseudoplastis. Viskositas zat pseudoplastis berkurang dengan meningkatnya *rate of share* (Martin, 1993).

##### 4.2.2.2 Kekuatan gel

Data kekuatan gel pada konsentrasi 10% ditunjukkan pada Tabel 4.4. Gambar 4.7. menunjukkan perbandingan kekuatan gel antara PPS, CMC, dan eksipien koproses. PPS tidak memiliki kemampuan untuk membentuk gel. Peningkatan jumlah PPS yang digunakan akan menyebabkan penurunan kekuatan gel eksipien koproses. Besar kekuatan gel eksipien koproses PPS-CMC sangat dipengaruhi

oleh rasio PPS dan CMC yang digunakan. Hal ini dikarenakan PPS tidak memiliki kemampuan dalam membentuk gel. Maka semakin besar PPS yang digunakan, kekuatan gel semakin rendah. Kekuatan gel penting dalam menentukan kemampuan matriks (Colombo, Bettini, Santi, & Peppas, 2000).

#### 4.2.2.3 Daya Mengembang

Gambar 4.8 dan Tabel 4.5-4.6 menunjukkan hasil pengujian daya mengembang. Pengujian daya mengembang dilakukan selama 180 menit disebabkan pada menit tersebut koproses sudah mengembang seluruhnya. Dari hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa PPS memiliki kemampuan mengembang 6 kali pada medium HCl pH 1,2 sedangkan pada medium dapar fosfat 7 kali. CMC memiliki kemampuan mengembang 4 kali pada medium HCl pH 1,2 sedangkan pada medium dapar fosfat 10 kali. Kemampuan mengembang dari koproses PPS-CMC 4:1 dan 3:1 dalam kedua medium tersebut 7 & 5 kali, sedangkan koproses PPS-CMC 2:1 memiliki kemampuan mengembang 3 dan 5 kali. Kemampuan penghantaran obat ditentukan oleh pembentukan lapisan gel terluar pada permukaan matriks. Jika pembentukan gel polimer berjalan lambat, pelarut dapat berpenetrasi ke dalam matriks mengakibatkan larutnya obat dan pecahnya matriks. Lapisan gel bertindak sebagai pelindung matriks. Kecepatan pembentukan dan kestabilan lapisan gel menjadi faktor penting. Berdasarkan literatur, ketebalan lapisan gel dapat mempengaruhi kinetika pelepasan dari matriks (Colombo, Bettini, Santi, & Peppas, 2000). Oleh sebab itu, uji daya mengembang penting dilakukan untuk mengetahui kecepatan pembentukan, kestabilan serta ketebalan lapisan gel yang dihasilkan. Dari hasil pengujian daya mengembang eksipien koproses dapat mengembang lebih besar dibandingkan eksipien awal penyusunnya, namun lapisan gel yang terbentuk tidak stabil, terlihat pada Gambar 4.8 bahwa eksipien koproses bentuknya pecah setelah pengujian 180 menit (terutama pada medium HCl).

#### 4.2.3 Karakterisasi Kimia (FTIR/*Fourier Transform Infra Red*)

Gambar 4.9 menunjukkan perbandingan spektrum antara PPS, CMC, dan eksipien koproses. Spektrum FTIR eksipien koproses PPS-CMC hampir mirip dengan spektrum FTIR PPS maupun CMC. Hal ini menunjukkan bahwa tidak

adanya perubahan gugus fungsi akibat perlakuan koproses (Patel, R.P dan Bhavsar M., 2009).

### 4.3 Evaluasi Granul (massa tablet)

#### 4.3.1 Laju Alir dan Sudut Istirahat

Data laju alir dan sudut istirahat dapat dilihat pada Tabel 4.7. Laju alir granul berkisar antara 2,76-7,69 g/detik dapat disimpulkan bahwa granul memiliki laju alir yang baik ( $< 10$  gram/detik). Sudut istirahat berkisar antara  $30,52^{\circ}$ - $33,84^{\circ}$ . Hal ini menunjukkan bahwa granul dari seluruh formula memiliki sifat alir baik karena berada direntang  $31^{\circ}$ - $35^{\circ}$  (USPNF, 2007). Aliran yang baik dari granul merupakan hal penting dalam menjamin efektifitas pencampuran dan keseragaman bobot tablet yang dikempa (Liebermann, Herbert A, Leon L, & Joseph B. Schwartz. (ed), 1990).

#### 4.3.2 Indeks Kompresibilitas dan Rasio Hausner

Data indeks kompresibilitas dan nilai rasio Hausner dari keempat formula dapat dilihat pada Tabel 4.7. Indeks kompresibilitas keempat formula adalah 14,00-17,33%. Rasio Hausner keempat formula berada pada kisaran 1,15-1,21. Hal ini menunjukkan bahwa seluruh granul dari keempat formula memiliki kemampuan mengalir baik dan sedang karena berada pada rentang 11-15% dan 16-20%, begitu pula jika dilihat dari hasil rasio Hausnernya (1,12-1,18=baik, 1,19-1,25=sedang). Kompresibilitas yang baik menunjukkan kemampuan suatu campuran bahan untuk membentuk massa yang kompak (Liebermann, Herbert A, Leon L, & Joseph B. Schwartz. (ed), 1990).

#### 4.3.3 Kadar Air

Hasil pengujian kadar air dapat dilihat pada Tabel 4.7. Granul keempat formula memiliki tingkat kadar air berkisar 4,00-8,38%. Berikut urutan kadar air keempat formula F1= 7,78%; F2= 7,28%; F3=4,00%; F4=8,38%.

Dapat dilihat bahwa nilai kadar air F1,F2 dan F4 cukup tinggi, hal ini disebabkan kadar air dari matriks baik PPS, CMC, maupun koproses PPS-CMC cukup tinggi. Kadar air yang tinggi dari koproses merupakan pengaruh dari adanya CMC yang dapat menyerap air > 50% pada kelembaban relatif yang tinggi (Dilip (ed), 2005).

#### **4.4 Evaluasi Fisik Sediaan Tablet**

##### **4.4.1 Penampilan**

Keempat formula tablet memiliki bentuk silinder pipih. Permukaan tablet rata tetapi memiliki tekstur permukaan yang sedikit kasar. Tablet dengan CMC memiliki warna putih, tablet PPS memiliki warna putih buram, dan tablet Koproses memiliki warna sedikit putih buram. Keempat formula tablet dapat diamati pada Gambar 4.10.

##### **4.4.2 Keseragaman Bobot**

Hasil evaluasi keseragaman bobot dapat dilihat pada Tabel 4.8. Keempat formula tablet memiliki bobot yang relatif seragam, bobot rata-rata tablet tersebut berkisar antara 696,25-701,50 mg. Simpangan deviasi 1,1-4,8%. Pemantauan mutu bobot tablet diperlukan karena sangat erat kaitannya dengan ketepatan dosis/takaran obat.

##### **4.4.3 Keseragaman Ukuran**

Hasil evaluasi keseragaman ukuran dapat dilihat pada Tabel 4.8. Keempat formula tablet memiliki diameter antara 1,32-1,33 cm dengan ketebalan tablet berkisar antara 0,43-0,45 cm. Perbandingan antara diameter dan ketebalan tablet ini menunjukkan bahwa tablet memenuhi syarat keseragaman ukuran yang disebutkan oleh Farmakope Indonesia edisi III yaitu kecuali dinyatakan lain diameter tablet tidak lebih dari 3 kali dan tidak kurang dari  $1 \frac{1}{3}$  tebal tablet. Pengujian ketebalan tablet penting dilakukan untuk mengetahui apakah perbedaan antara tablet satu dengan lainnya pada produksi tersebut tidak terlalu tampak antara satu dengan lainnya. Perbedaan yang tampak tidak hanya mempersulit pengemasan tetapi juga dapat menyebabkan keraguan pada konsumen. Hasil yang

diperoleh dari keempat formula menunjukkan bahwa diameter dan ketebalan tablet tidak terlalu tampak.

#### 4.4.4 Kekerasan Tablet

Hasil pengujian kekerasan tablet dapat dilihat pada Tabel 4.8. Kekerasan tablet berada pada rentang 9,96-13,93 kP. Pada awalnya kekerasan tablet masing-masing formula dikontrol dengan tekanan pengempaan yang sama yaitu sebesar 8 kP, dengan bertujuan agar kekerasan tidak mempengaruhi disolusi obat dari tablet, akan tetapi nilai kekerasan yang dihasilkan tidak persis sama. Menurut Lachman (1986) kekerasan suatu tablet bergantung pada berat dari materi serta ruangan antara punch atas dan bawah pada waktu pencetakan. Jika, volume materi atau jarak kedua punch berbeda, maka kekerasan tidak akan konsisiten. Selain itu pula kekerasan tablet dapat ditentukan oleh metode granulasi, tekanan kompresi, kekerasan dan ukuran granul. Pencampuran antara cairan bahan pengikat dengan bahan lainnya pada waktu yang terlalu pendek menyebabkan distribusi cairan yang belum merata, dalam hal ini ada sebagian granul yang terbasahi secara berlebihan sehingga menghasilkan granul yang keras pada ukuran granul tertentu.

#### 4.4.5 Keregasan

Keregasan tablet keempat formula berada pada rentang 0,18-0,69%. Data hasil uji keregasan tablet dapat dilihat pada Tabel 4.8. Menurut Lachman, kehilangan berat yang masih dibenarkan, yaitu lebih kecil dari 0,5% sampai 1%. Hal ini menunjukkan bahwa keempat formula memenuhi syarat keregasan. Keregasan tablet dapat dipengaruhi oleh kandungan air dari granul dan produk akhir. Granul yang sangat kering dan hanya mengandung sedikit persentase kelembapan, sering menghasilkan lebih banyak tablet renyah daripada granul yang kadar kelembapannya 2-4%.

### 4.5 Penetapan Kadar

Hasil pengujian kadar zat aktif dapat dilihat pada Tabel 4.9. Menurut FI IV rentang kadar teofilin berada pada kisaran 97,0-102,0 %. Hasil dari rata-rata masing-masing formula dari keempat formula berada rentang 97,36-101,71%. Hal

ini menunjukkan bahwa keempat formula memenuhi persyaratan kadar teofilin menurut FI IV.

#### 4.6 Uji Disolusi

Uji disolusi yang dilakukan pada penelitian ini bertujuan untuk mempelajari profil pelepasan bahan aktif dari tablet yang dihasilkan. Uji disolusi dilakukan pada dua medium, medium pertama berupa HCl pH 1,2 selama 2 jam yang dimaksudkan untuk mewakili cairan isi lambung dan disolusi dilanjutkan dalam medium dapar fosfat pH 7,2 selama 8 jam yang dimaksudkan untuk mewakili cairan isi usus. Pada uji disolusi ini digunakan alat uji disolusi tipe I (tipe keranjang) dengan kecepatan 100 rpm. Selama percobaan temperatur dijaga konstan pada  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ .

Serapan zat yang diperoleh dari pengukuran hasil disolusi dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum teofilin dalam masing-masing medium (Gambar 4.11-4.12) dimasukkan ke persamaan kurva kalibrasi yang diperoleh (Gambar 4.13-4.14), kemudian dihitung persentase kumulatif pelepasannya. Tabel 4.10 dan Gambar 4.15 menunjukkan hasil uji disolusi keempat formula menggunakan model obat teofilin. Pelepasan obat tercepat terdapat pada formula dengan matriks PPS-CMC koproses 4:1 (F1) yaitu obat dilepaskan sebanyak 99,10% selama 10 jam. Sedangkan pelepasan obat terlama terdapat matriks CMC (F4), yaitu obat dilepaskan 74,30% selama 10 jam. Pelepasan obat dari matriks PPS (F3) selama 10 jam sebesar 91,28% dan pelepasan obat dengan matriks koproses PPS-CMC 2:1 (F2) sebesar 97,30%.

Pelepasan obat dengan matriks PPS lebih besar dibandingkan CMC. CMC memiliki laju pelepasan lebih rendah dibandingkan PPS, sehingga dapat dikatakan CMC dapat menahan laju pelepasan dibandingkan PPS. Hal ini disebabkan CMC dapat berinteraksi dengan air dan membentuk gel sedangkan PPS tidak. Gel yang terbentuk merupakan penghalang fisik lepasnya obat dari matriks secara cepat. Pembentukan gel dari CMC diawali dengan proses pembentukan lapisan hidrasi.

Kecepatan pembentukan hidrasi dipengaruhi oleh ukuran partikel CMC. Semakin kecil ukuran partikel maka proses terjadinya hidrasi akan semakin cepat, sehingga kemampuannya untuk membentuk gel semakin cepat. Hal ini dapat terlihat dari diagram batang hasil pengukuran ukuran partikel pada Gambar 4.3, bahwa ukuran partikel CMC paling kecil dibandingkan PPS dan eksipien koproses PPS-CMC yaitu berkisar  $< 63 \mu\text{m}$ .

Laju pelepasan teofilin dengan matriks eksipien koproses belum menunjukkan pelepasan yang baik untuk sediaan lepas terkendali. Pelepasan zat aktif dengan matriks koproses PPS-CMC 4:1, 2:1 selama 10 jam secara berturut, yaitu 99,10% dan 97,30%. Hal ini menunjukkan bahwa koproses tidak dapat menahan laju pelepasan obat dengan baik. Pada awal disolusi terlihat adanya pelepasan obat dalam jumlah yang relatif lebih besar pada formula dengan matriks koproses, hal itu kemungkinan disebabkan oleh disolusi teofilin yang cepat pada daerah permukaan tablet dan mulai terbentuknya pori pada matriks akibat berpenetrasinya cairan medium disolusi untuk melarutkan obat, dan pembentukan pori pada matriks tersebut, akan memfasilitasi proses difusi obat yang terletak pada permukaan yang lebih dalam. Peningkatan jumlah teofilin yang terlepas terjadi ketika pada saat obat berada dalam medium larutan dapar fosfat yang dimulai pada menit ke 150. Hasil uji disolusi dalam medium larutan HCl pH 1,2 dan dapar fosfat pH 7,2 memberikan keterangan bahwa dalam pH asam lambung, teofilin dilepaskan secara terkendali, sedangkan dalam pH cairan lumen usus teofilin dilepas dengan cepat. Hal ini disebabkan salah satunya oleh sifat fisikokimia teofilin yang mudah larut dalam medium dapar fosfat. Teofilin memiliki nilai pKa mendekati 7,6 maka kelarutannya dalam medium larutan dapar fosfat pH 7,2 akan menjadi lebih besar. Akibatnya jumlah teofilin yang terlepas dalam medium larutan dapar fosfat akan lebih besar dibandingkan dalam larutan HCl pH 1,2.

Guna mengetahui mekanisme pelepasan teofilin dari formula tablet, data disolusi yang dihasilkan dimasukkan ke persamaan orde nol, orde satu, Higuchi, dan Korsmeyer-Peppas. Pelepasan obat yang mengikuti kinetika orde nol memiliki kecepatan pelepasan obat yang tidak tergantung pada konsentrasi obat

dalam sediaan. Sedangkan pelepasan obat yang mengikuti kinetika orde satu menunjukkan kecepatan pelepasan obat bergantung pada konsentrasi obat dalam sediaan. Model Higuchi menggambarkan pelepasan obat dari matriks tidak larut yang merupakan proses bergantung pada akar waktu didasarkan difusi fickian. Lapidus dan Lordi (1968) menyebutkan hubungan antara jumlah pelepasan obat dengan waktu yang linier menunjukkan bahwa pelepasan obat dikontrol oleh erosi matriks, sedangkan hubungan yang linier antara jumlah pelepasan obat dengan akar waktu menunjukkan pelepasan obat dikontrol oleh difusi.

Berdasarkan persamaan Korsmeyer Peppas, nilai  $n$  (eksponen pelepasan) dapat menggambarkan mekanisme pelepasan obat. Tablet dengan matriks silindris, jika nilai  $n < 0,45$  maka pelepasan zat aktif terjadi berdasarkan mekanisme difusi Fickian, dan jika nilai  $0,45 < n < 0,89$  berarti mekanisme pelepasan zat aktif terjadi berdasarkan difusi non Fickian atau difusi anomali. Nilai  $n > 0,89$  menandakan mekanisme pelepasan mengikuti orde nol. Kinetika orde nol menggambarkan pelepasan obat akibat erosi polimer matriks. Mekanisme non-Fickian menggambarkan pelepasan obat yang dikendalikan melalui gabungan mekanisme difusi dan erosi (Peppas, 1983).

Pada persamaan Korsmeyer Peppas formula dengan matriks PPS-CMC memiliki nilai  $n (=b)$  sebesar 0,3189 (F1), oleh karena itu F1 memiliki mekanisme pelepasan obat secara difusi Fickian, sedangkan F2 sebesar 0,5649 sehingga mekanisme pelepasannya mengikuti difusi non fickian. Difusi non Fickian menunjukkan bahwa pelepasan obat dari sediaan merupakan proses gabungan difusi dan erosi matriks. Nilai  $r$  yang tinggi berdasarkan persamaan Higuchi dari F2, menyatakan bahwa mekanisme pelepasan obat lebih didominasi oleh proses difusi daripada erosi. Formula dengan matriks PPS (F3), mengikuti kinetika pelepasan orde 0, menunjukkan bahwa pelepasan dikontrol oleh erosi matriks. Formula dengan matriks CMC (F4) memiliki nilai  $n = 0,6051$ , mekanisme pelepasannya menunjukkan difusi dan erosi matriks.

Berdasarkan hasil disolusi formula yang mengandung matriks koproses PPS-CMC 4:1 dapat dilihat bahwa matriks belum mampu untuk menahan laju pelepasan begitu matriks koproses PPS-CMC 2:1 karena hanya dapat menahan



laju pelepasan selama 6 jam ( $Q_{0,5} = 45-75\%$  terdisolusi). Formula dengan matriks PPS juga menunjukkan bahwa matriks belum mampu menahan laju pelepasan dengan baik. Sedangkan formula dengan matriks CMC menunjukkan bahwa matriks dapat menahan laju pelepasan obat selama 20 jam.



## **BAB 5**

### **KESIMPULAN DAN SARAN**

#### **5.1 KESIMPULAN**

5.1.1 Hasil karakterisasi fisik menunjukkan bahwa eksipien koproses PPS-CMC memiliki karakter lebih baik dibandingkan PPS dan CMC (eksipien awal penyusunnya).

5.1.2 Pelepasan teofilin dari tablet masing-masing formula sebesar 99,10% (F1), 97,30% (F2), 91,28% (F3), 74,30% (F4) setelah diuji disolusi selama 10 jam. F1 dan F2 dengan matriks eksipien koproses belum dapat menahan laju pelepasan obat (teofilin) dengan baik, begitu pula F3 (tablet dengan matriks PPS), sedangkan F4 (tablet dengan matriks CMC) dapat menahan laju pelepasan selama 20 jam.

#### **5.2 SARAN**

5.2.1 Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut tentang koproses PPS-CMC perbandingan berbeda dan metode pengeringan berbeda.

5.2.2 Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut tentang formula dengan matriks tablet lepas terkendali menggunakan eksipien koproses PPS-CMC.

## DAFTAR REFERENSI

- Ansel, H.C., Loyd V. A., & J.N.G. Popovich. (1999). *Pharmaceutical dosage forms and drug delivery system*. 7<sup>th</sup> Edition. New York: Lippincott William & Wilkins. 203-209.
- Anwar, E. Husnul Khotimah & Arry Yanuar. (2006). *An approach on Pregelatinized Cassava Starch Phosphate Esters as Hydrophilic Polymer excipient for controlled release tablet*. J. Med. Sci., 6(6): 923-929.
- Aulton, M. E. (1988). *Pharmaceutics the science of dosage form design*. London: Churchill Living Stone.
- Banakar, U.V. (1992). *Pharmaceutical dissolution testing*. New York: Marcel Dekker, Inc. 1-2.
- Brautlecht, C. A. (1953). *Starch it's sources, production and uses*. New York : Reinhold Publishing Corporation.
- Colombo, P., Bettini, R., Santi, P., & Peppas, N. (2000). *Swellable matrices for controlled drug delivery: gel-layer behaviour, mechanism and optimal performance*. PSTT, 3 (6), 198-204.
- Craig, D. Q., & Reading, M. (ed.). (2007). *Thermal Analysis of Pharmaceuticals*. New York: CRC Press.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia (1979). *Farmakope Indonesia Edisi III*. Jakarta.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia (1995). *Farmakope Indonesia Edisi IV*. Jakarta.
- Dilip. M. Parikh (ed).(2005). *Handbook of pharmaceutical granulation technology*. 2<sup>nd</sup> ed. North-Western : Taylor & Francis Group.
- Fitri Mubarokah. (2009). *Formulasi dan karakterisasi tablet yang dibuat menggunakan eksipien koproses prigelatinasi pati singkong dan CMC*. Depok : Skripsi Departemen Farmasi FMIPA. Universitas Indonesia.
- Glen S. Kwon (ed). (2005). *Polymeric drug delivery system*. Drug and pharmaceutical sciences. Vol 148. Madison : University of Wiconsin. 197.

- Gunawan. S.G. (ed.).(2007). *Farmakologi dan terapi*. Departemen Farmakologi dan Terapeutik. FKUI. Jakarta : Gramedia.
- James E. F. Reynolds (ed). (1982). *Martindale The Extra Pharmacopoeia*. 28 ed. London: The Pharmaceutical Press.
- Jantzen, G. M. & Joseph R. (1994). *Sustained and controlled release drug delivery systems*. Dalam: *Modern Pharmaceutics 2nd Edition*, Ed. by Gilbert S. B. and Christopher T. R. New York & Basel: Marcel Dekker, Inc.
- Jenny. (1999). *Penggunaan pati singkong terpregelatinisasi sebagai matriks hidrofilik dalam sediaan tablet lepas terkendali teofilin*. Depok: Skripsi Sarjana Departemen Farmasi Universitas Indonesia.
- Lachman, A. H., Leon. L.,& Joseph .B.S. (1986). *The theory and practice of industrial ed*. 3 th, Lea and Febiger, Philadelphia.
- Lapidus, H. & Lordi, N.G., (1968), *Drug release from compressed hydrophilic matrix*.J. Pharm. Sci.
- Lawrence H et al. (2009). *Co-processed excipients*, Pharmacopeial Forum. Vol.35 (4). The United States Pharmacopeial Convention, Inc. 1026-1027.
- Liebermann, Herbert A, Leon L, & Joseph B. Schwartz. (ed). (1990). *Pharmaceutical dosage form : Tablet vol 1 dan 3*. New York : Marcell Dekker.
- Lorenzo, A. (2001). *Influence of polymer structure on the rheological behaviour of hydroxypropylmethylcellulose-sodium carboxymethyl cellulose dispersions*. Colloid Polym Sci: 279.
- Martin, A, (1993). *Physical Pharmacy. : Physical chemical principles in the pharmaceutical sciences*. 4<sup>th</sup> Edition.4 ed. London : Lea & Febiger.
- Mayvita. (2007). *Formulasi tablet lepas terkendali menggunakan pregel pati singkong propionat sebagai eksipien dalam sediaan farmasi*. Depok: Skripsi Departemen Farmasi FMIPA Universitas Indonesia.
- Moffat, A.C. (1986). *Clarke's Isolation and identification of drugs*, 2<sup>nd</sup> edition. London: The Pharmaceutical Press.
- N, Deorkar. & B, Mallinckrodt. (2008). *Excipient in high functionality excipients : A review*. Juli 22, 2009. <http://www.meggle-pharma.com/en/literature/articles/415/415.pdf>.

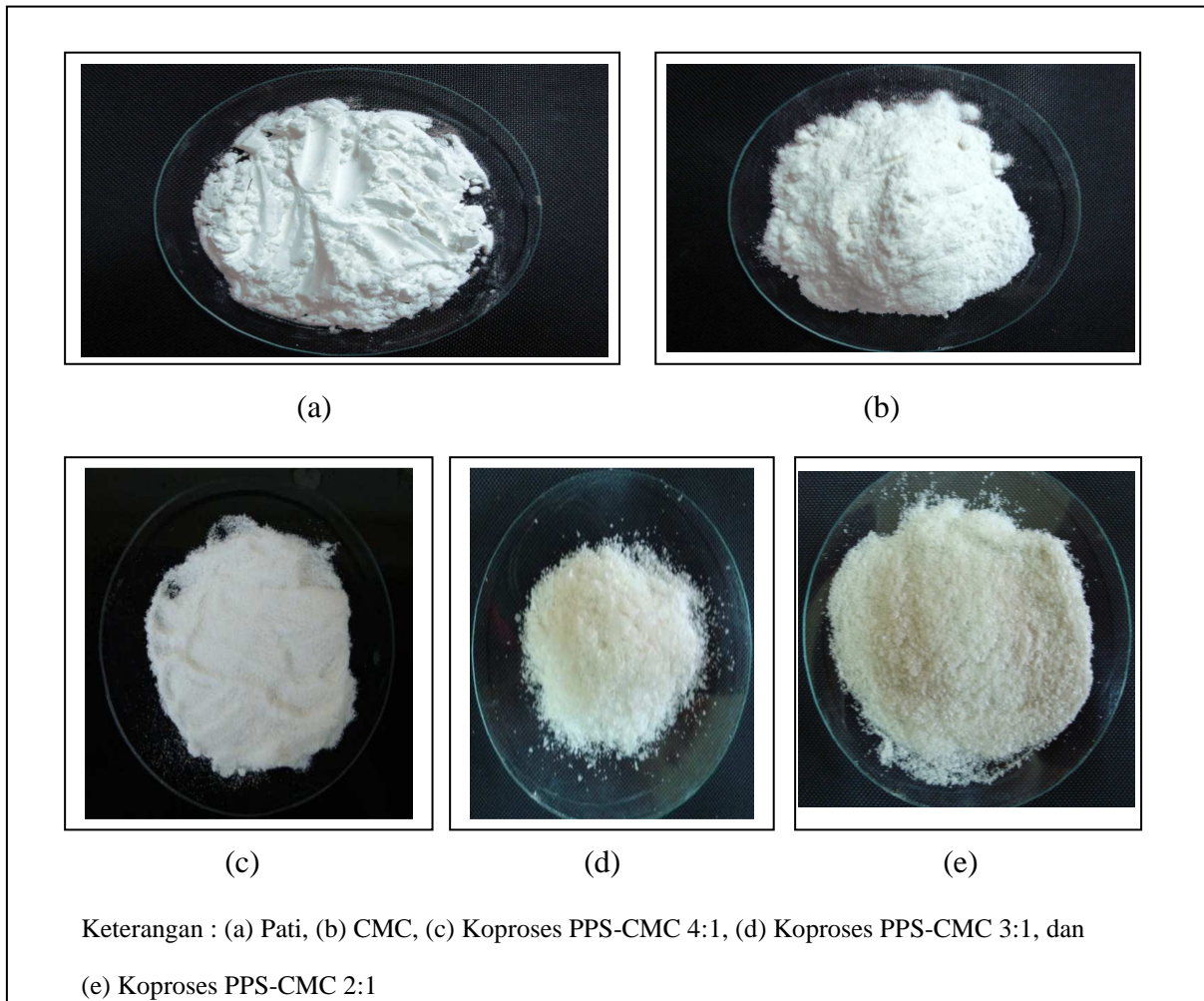
- Nachaegari K.S & Bansal A. K. (2004). *Coprocessed excipients for solid dosage forms. Pharmaceutical Technology*. 52-64.
- Panjaitan, C. (2007). *Karakterisasi pati singkong terpregelatinisasi propionat sebagai eksipien dalam sediaan farmasi*. Depok: Skripsi Departemen Farmasi FMIPA Universitas Indonesia.
- Patel, RP & Bhavsar, M. (2009). *Directly compressible materials via co-processing*, International Journal of PharmTech Research. Vol.1. No.3. pp 745-753. Gujarat : Department of Pharmaceutics & Pharma. Technology Department, S. K. Patel College of Pharmaceutical Education and Research. Ganpat University.
- Patel, S.S & Patel, N.M. (2009). *Development of directly compressible co-processed excipient for dispersible tablets using 32 full factorial design*. Gujarat : International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Science. Vol 1. Issue 1.
- Peppas, N. A. (1983). *A model of dissolution-controlled solute release from porous drug delivery polymeric system*, J. Biomed. Mater. Res. 17. 1079-1087.
- Reza, M.S., M.A. Quadir & S.S. Haider. (2003). *Comparative evaluation of plastics, hydrophobic and hydrophilic polymers as matrices for controlled release drug delivery*. J. Pharm. Pharmaceut.Sci. 6(2):280-283.
- Suprihati. (1999). *Karakteristik pati singkong terpregelatinisasi sebagai bahan penolong tablet cetak langsung*. Jakarta: Skripsi Sarjana Departemen Farmasi FMIPA Universitas Indonesia.
- S, Agus & Sri Sulistyowati. (2006). *Optimasi formula sediaan tablet lepas lambat teofilin dengan bahan matrik HPMC, Na CMC, Xanthan Gum*. Majalah Farmasi Indonesia.
- United States Pharmacopoeial Convention, *The United States Pharmacopoeia, 31st revision and The National Formulary, 26th revision*. (2007). Rockville
- University of The Sciences. (2006). *Remington the science and practice of pharmacy*. 21st ed, Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia.
- Wade, A & P.J. Weller. (1994). *Handbook of pharmaceutical excipients*, 2 nd Edition. London: The Pharmaceutical Press.

Wurzburg, O.B. (1989). *Introduction of modified starch*. Dalam: *Modified starches: properties and uses*. Ed. by Wurzburg O. B. Florida: CRC Press Inc. 4-54.

Zobel, H.F., Stephen A.M. (1985). *Starch: structure, analysis and application*. Dalam: *Food Polysaccharide and Their Application*. Ed. by Stephen A.M. NewYork: Marcel Dekker. 22-24.27-29.

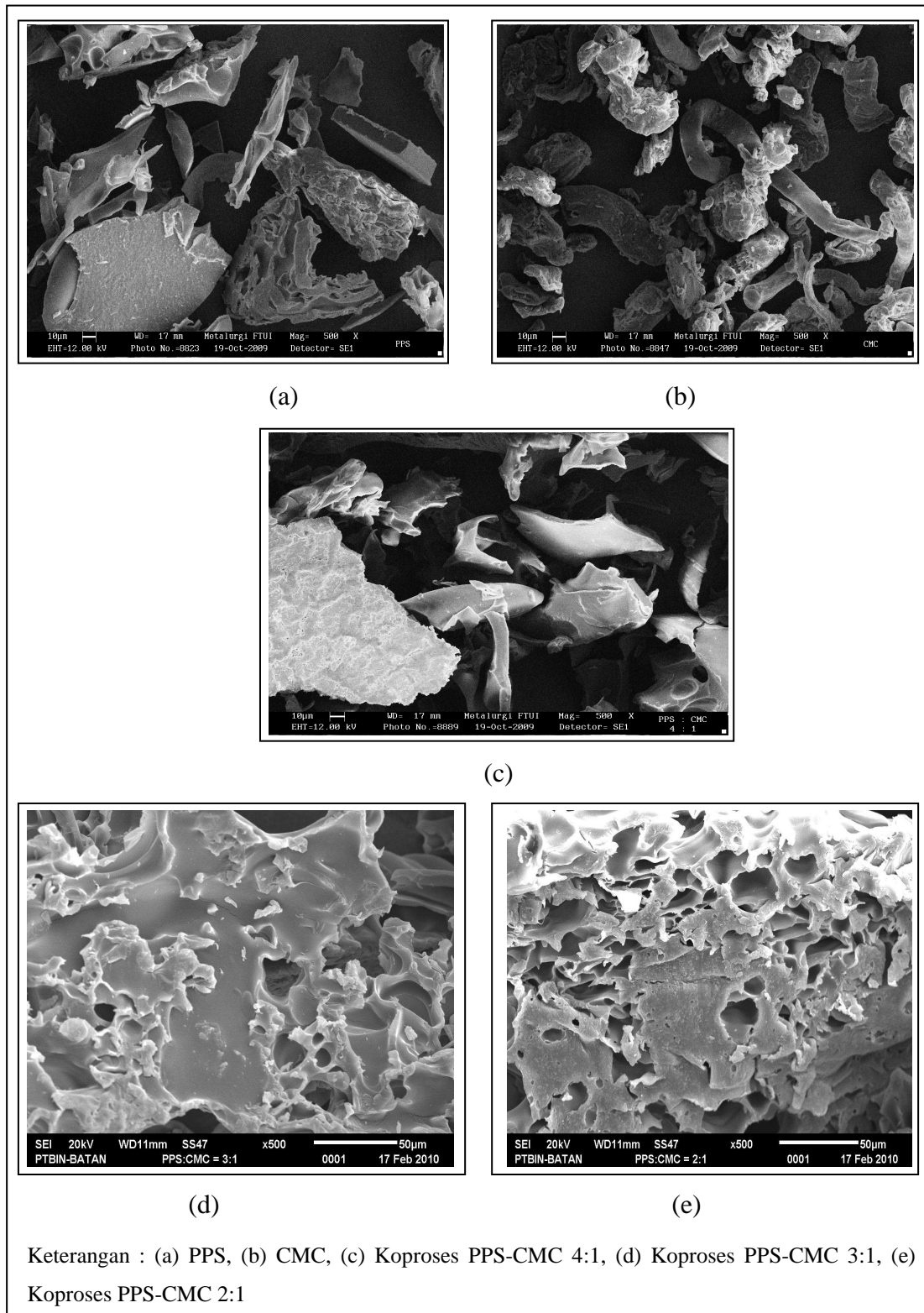


# GAMBAR

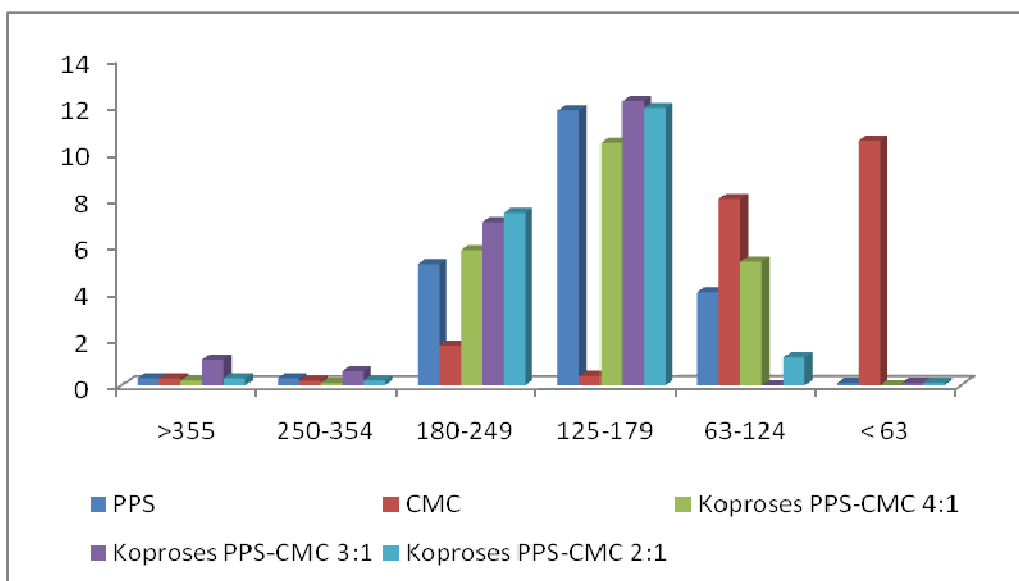


Gambar 4.1 Serbuk Bahan yang Digunakan

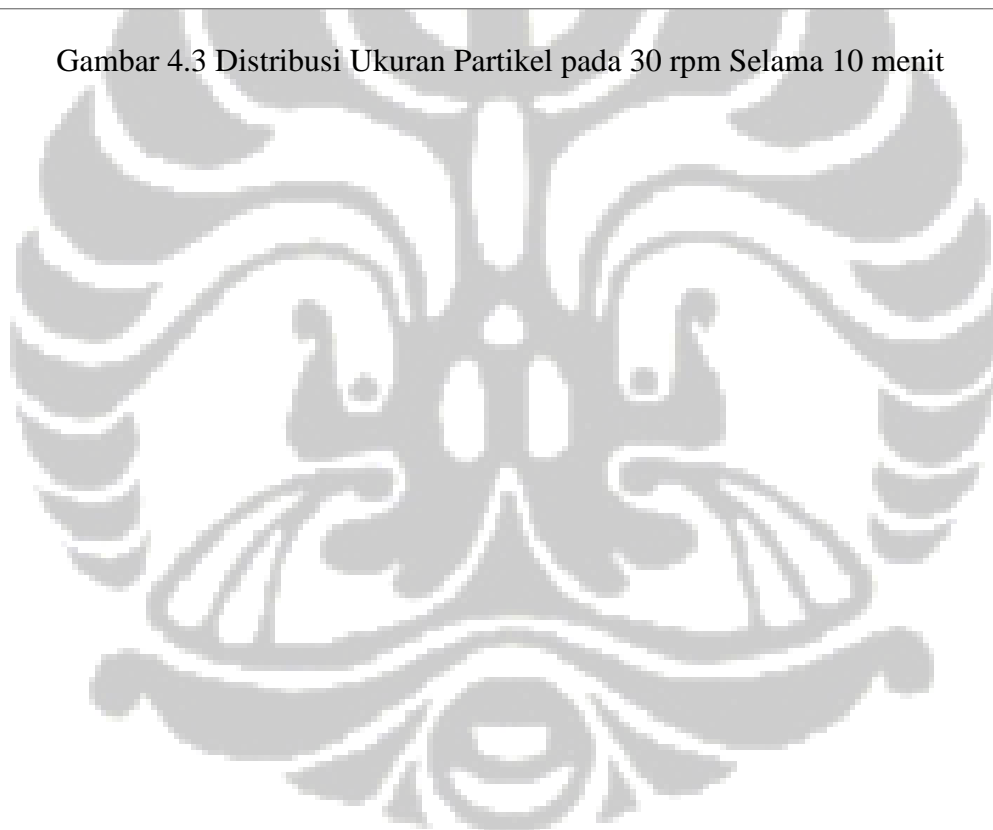


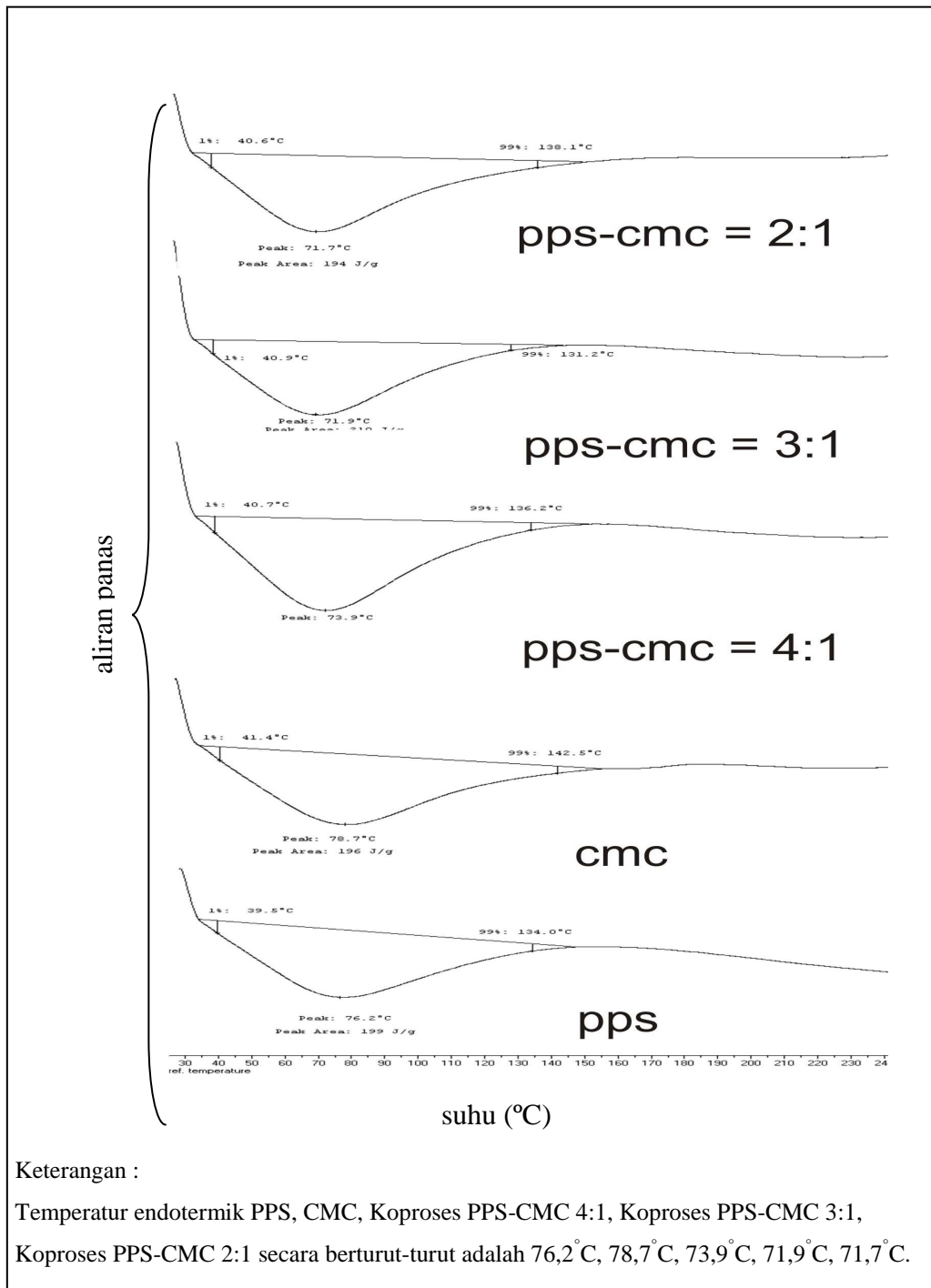


Gambar 4.2 Mikrofotograf Bahan pada Perbesaran 500X

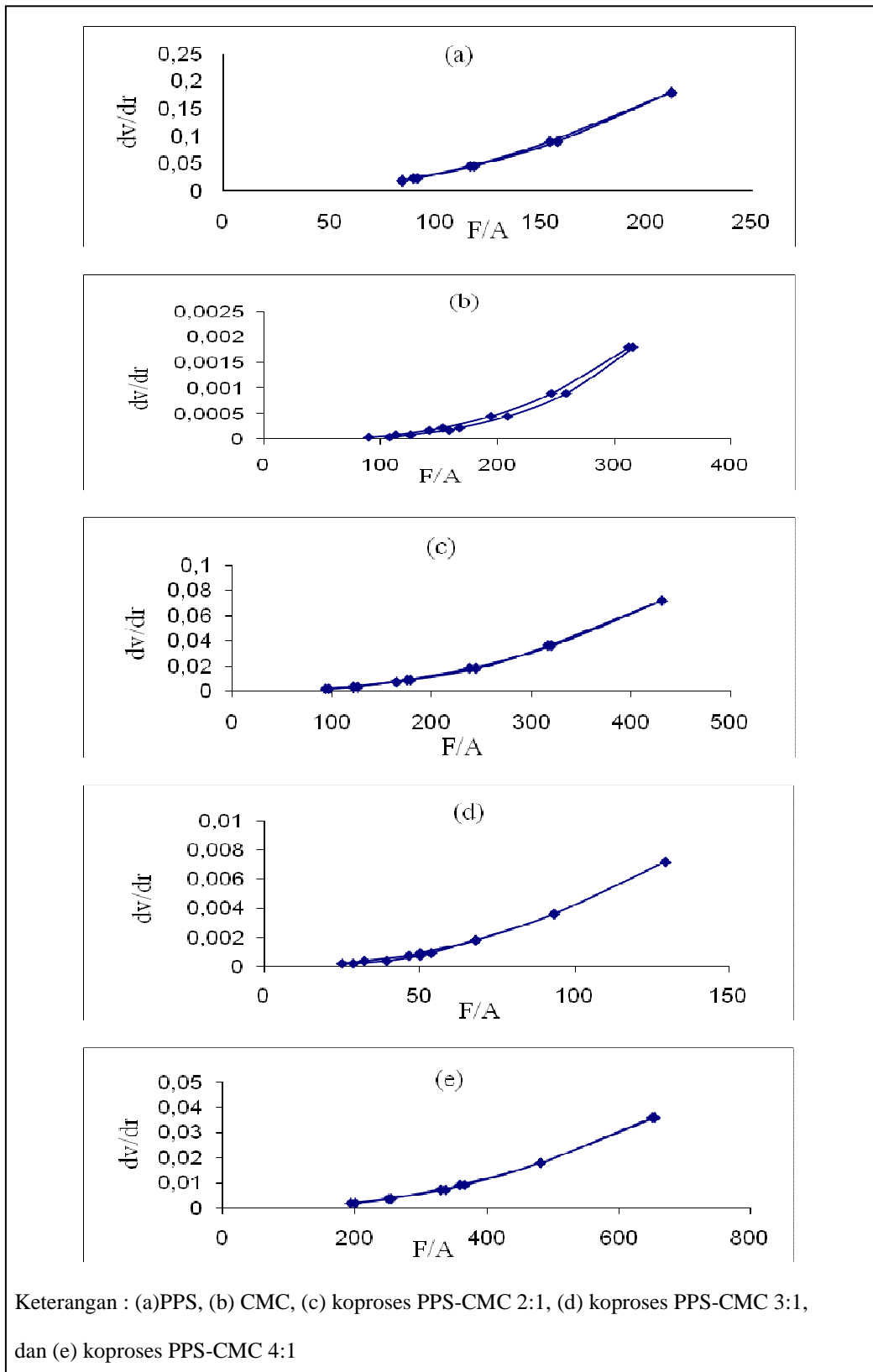


Gambar 4.3 Distribusi Ukuran Partikel pada 30 rpm Selama 10 menit

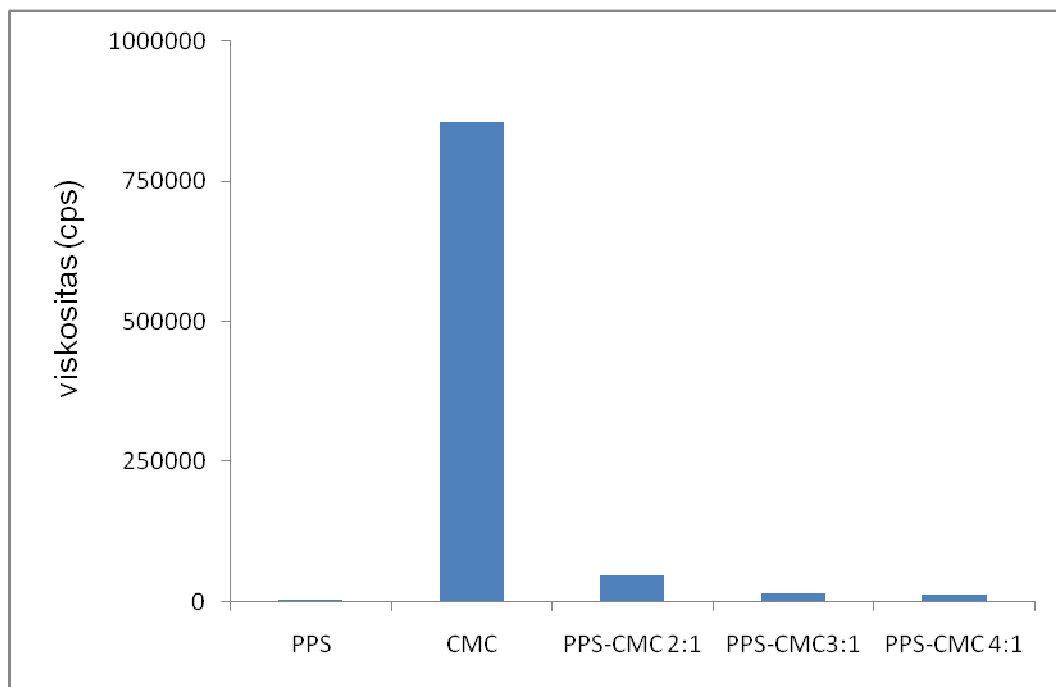




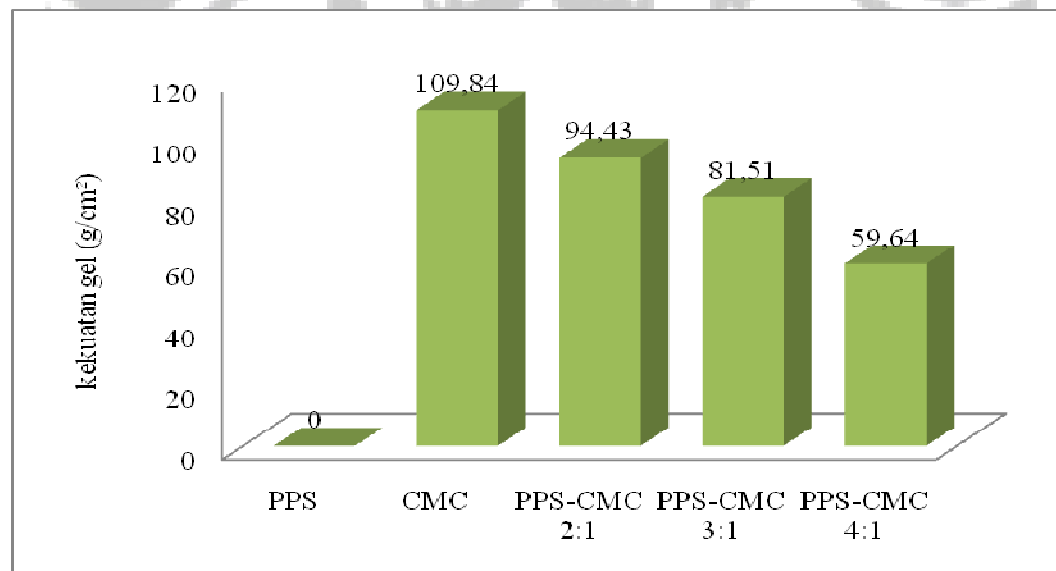
Gambar 4.4 Hasil Uji *Differential Scanning Calorimetry* (DSC)



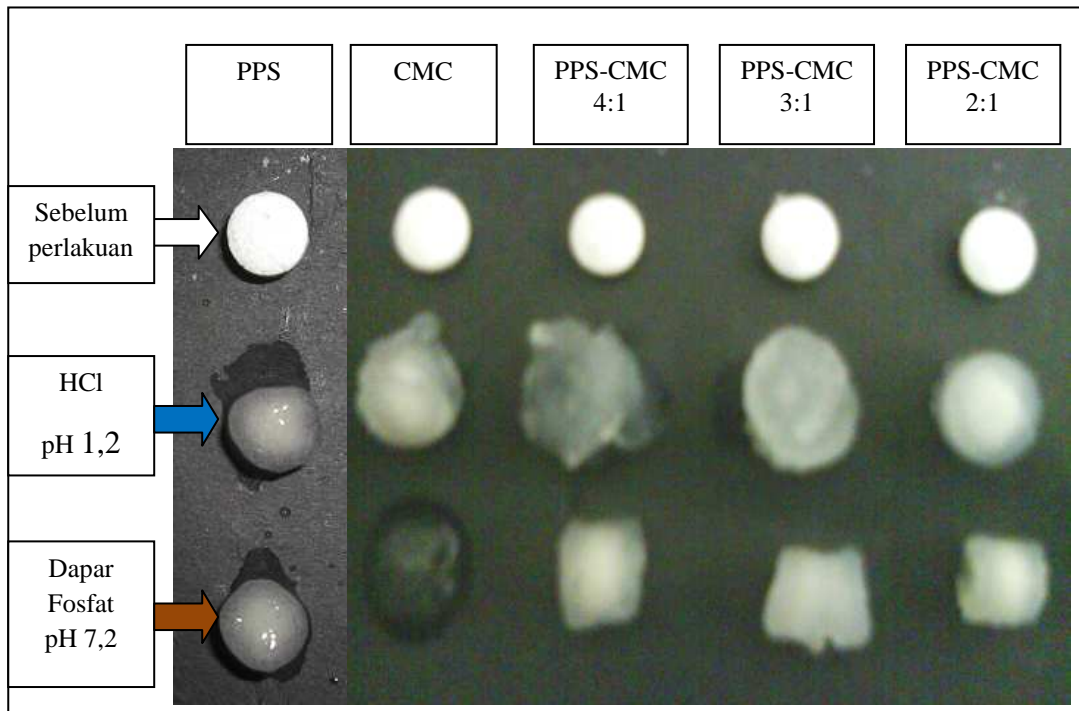
Gambar 4.5 Kurva Sifat Aliran pada Konsentrasi 5%



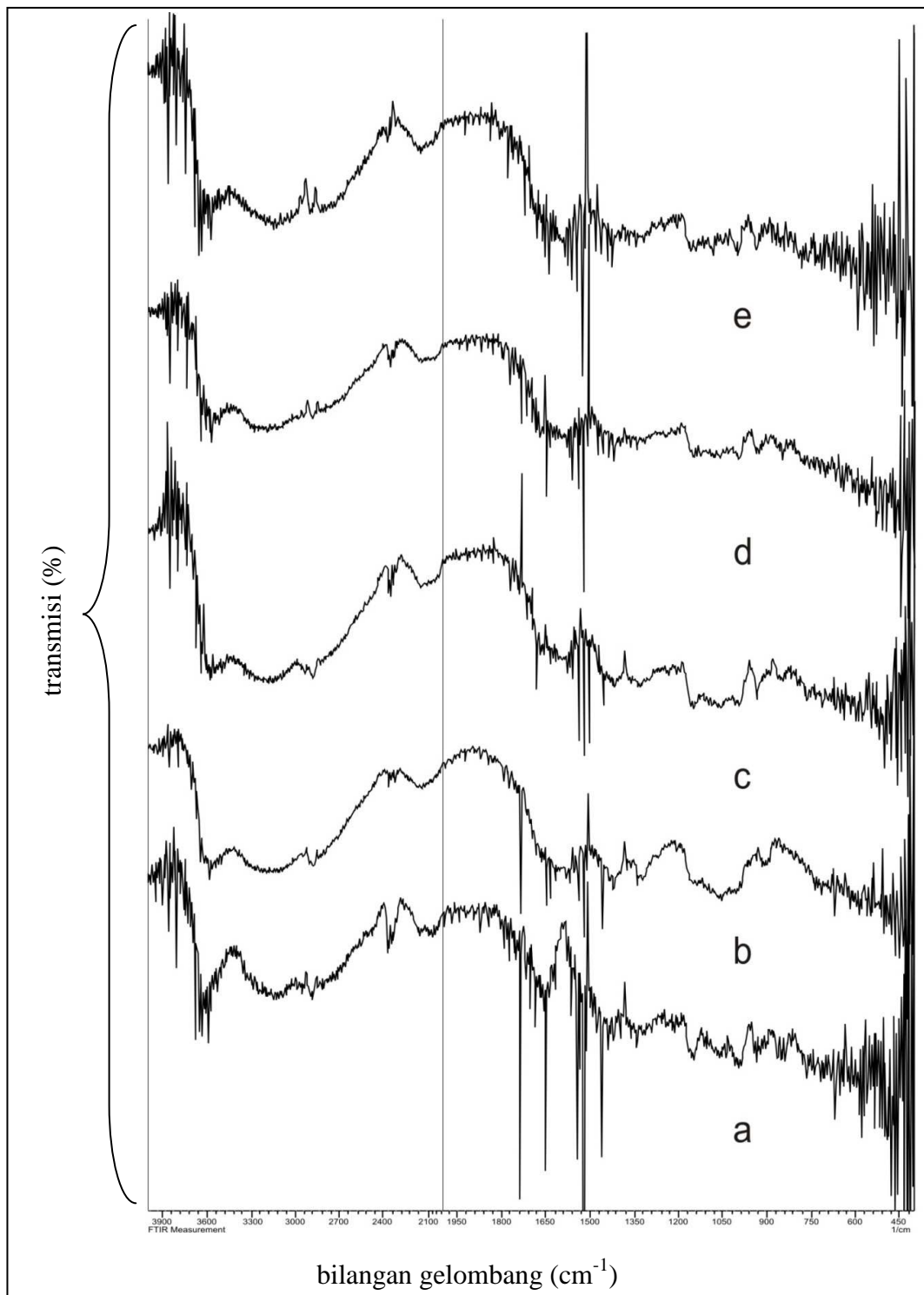
Gambar 4.6 Perbandingan Viskositas pada Konsentrasi 5%



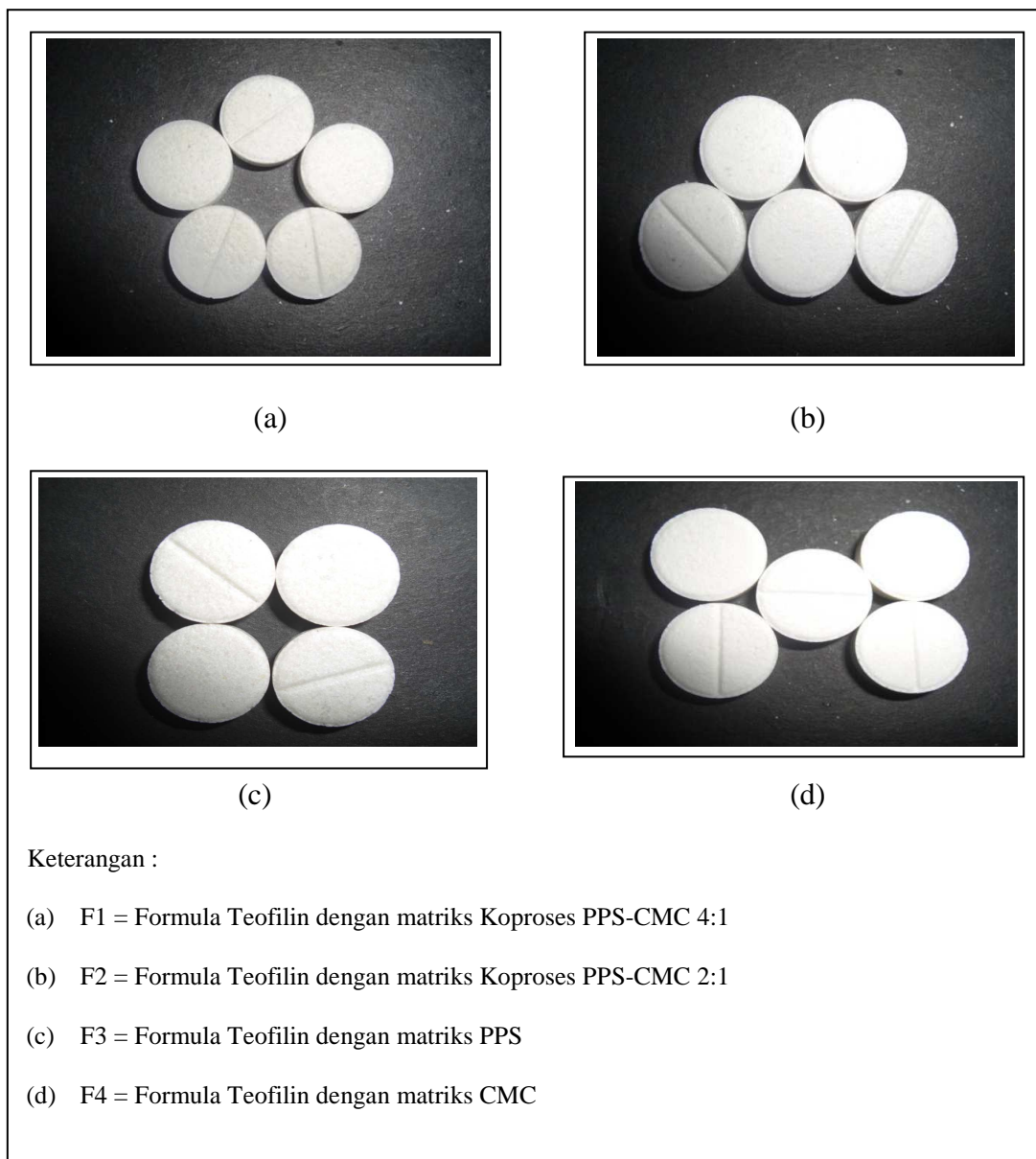
Gambar 4.7 Perbandingan Kekuatan Gel pada Konsentrasi 10%



Gambar 4.8 Uji Daya Mengembang dalam Medium HCl pH 1,2 dan Dapar Fosfat pH 7,2

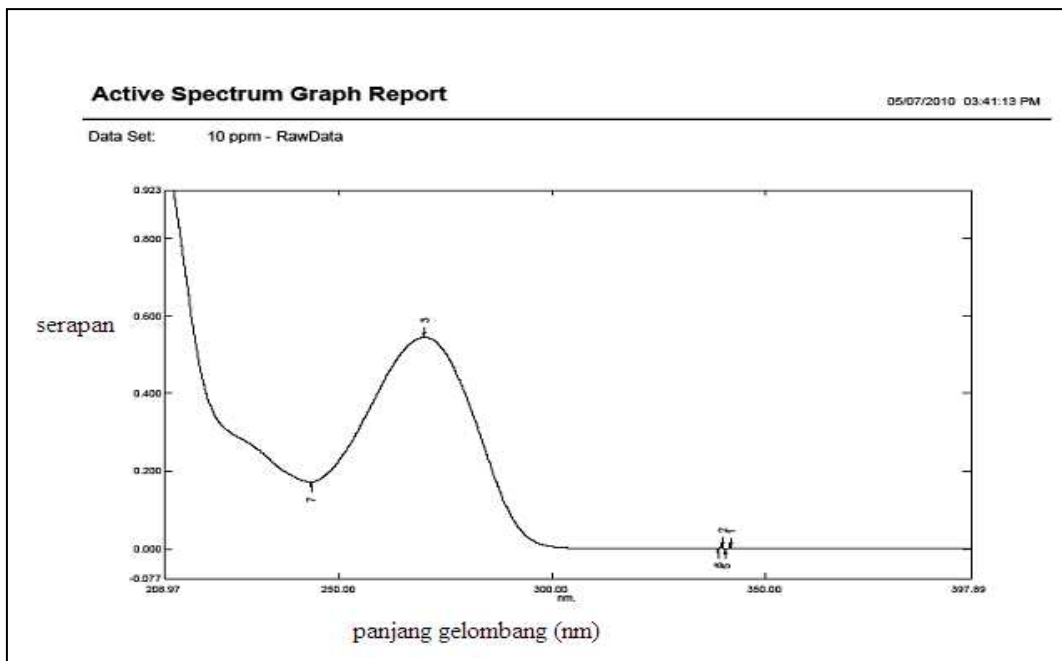


Gambar 4.9 Spektrum Inframerah: (a) PPS, (b) CMC, (c) PPS-CMC 4:1, (d) PPS-CMC 3:1, (e) PPS-CMC 2:1



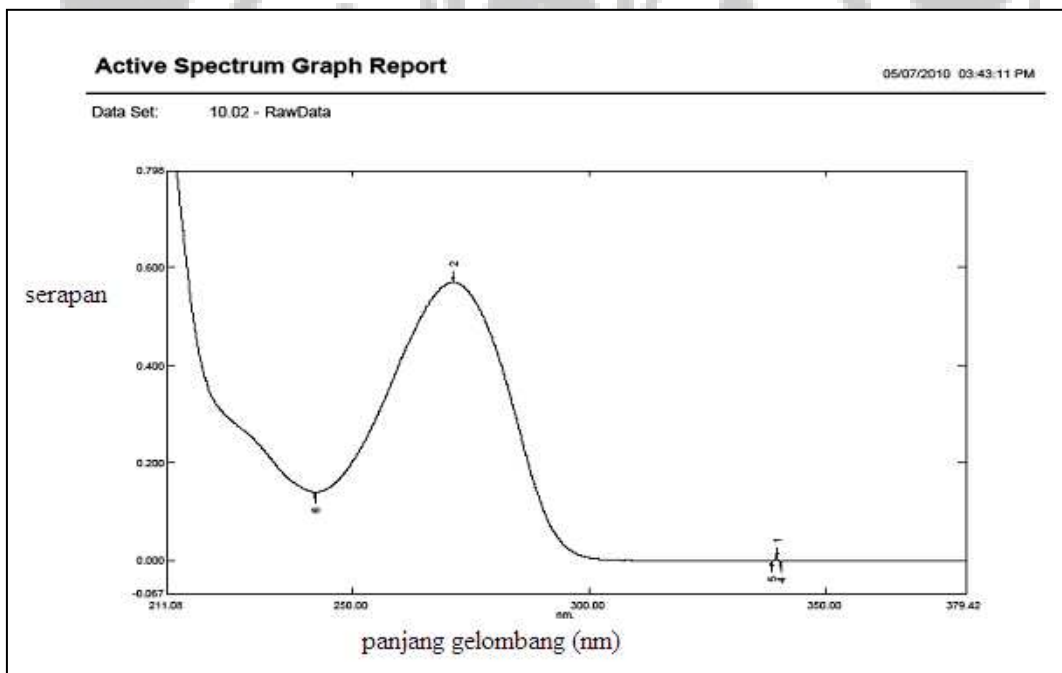
Gambar 4.10 Bentuk Fisik Tablet





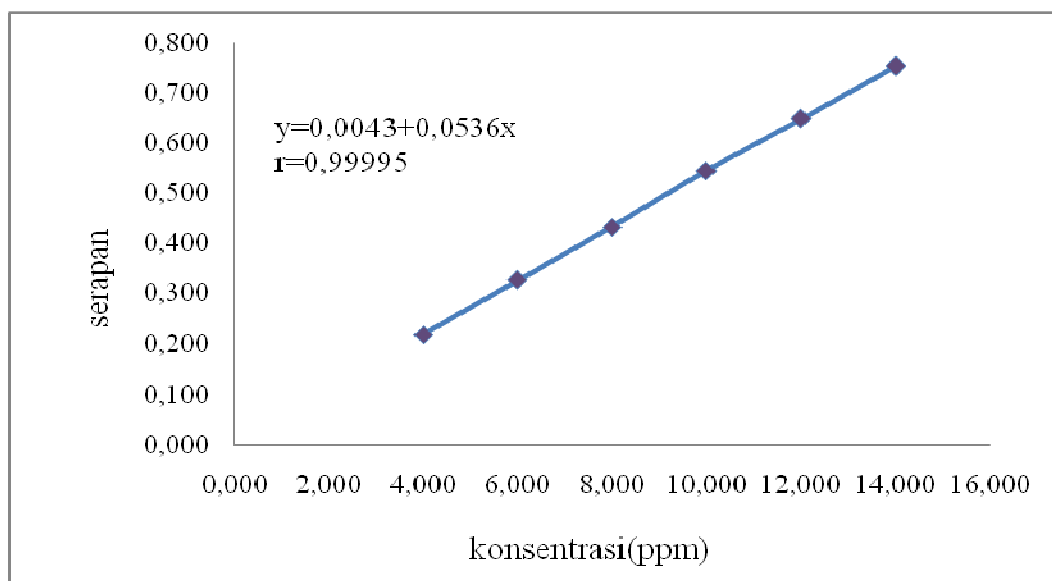
Keterangan :  $\lambda$  maksimum 270 nm

Gambar 4.11 Spektrum Serapan Teofilin 10 ppm dalam Medium HCl pH 1,2

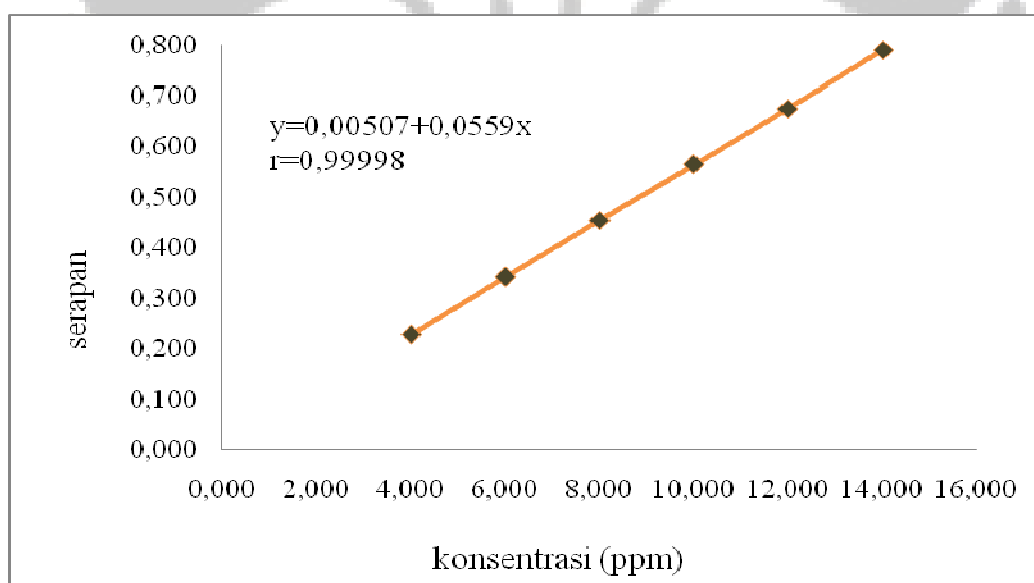


Keterangan :  $\lambda$  maksimum 270 nm

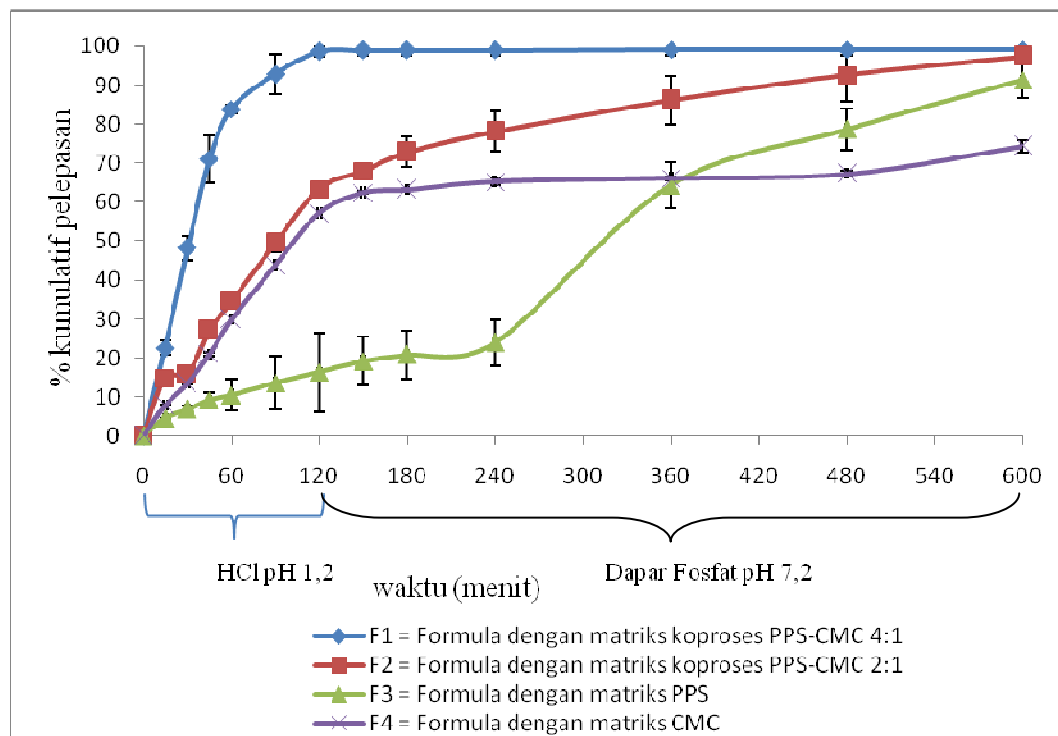
Gambar 4.12 Spektrum Serapan Teofilin 10,02 ppm dalam Medium Dapar Fosfat pH 7,2



Gambar 4.13 Kurva Kalibrasi Teofilin dalam Medium HCl pH 1,2 pada  $\lambda$  Maksimum 270 nm

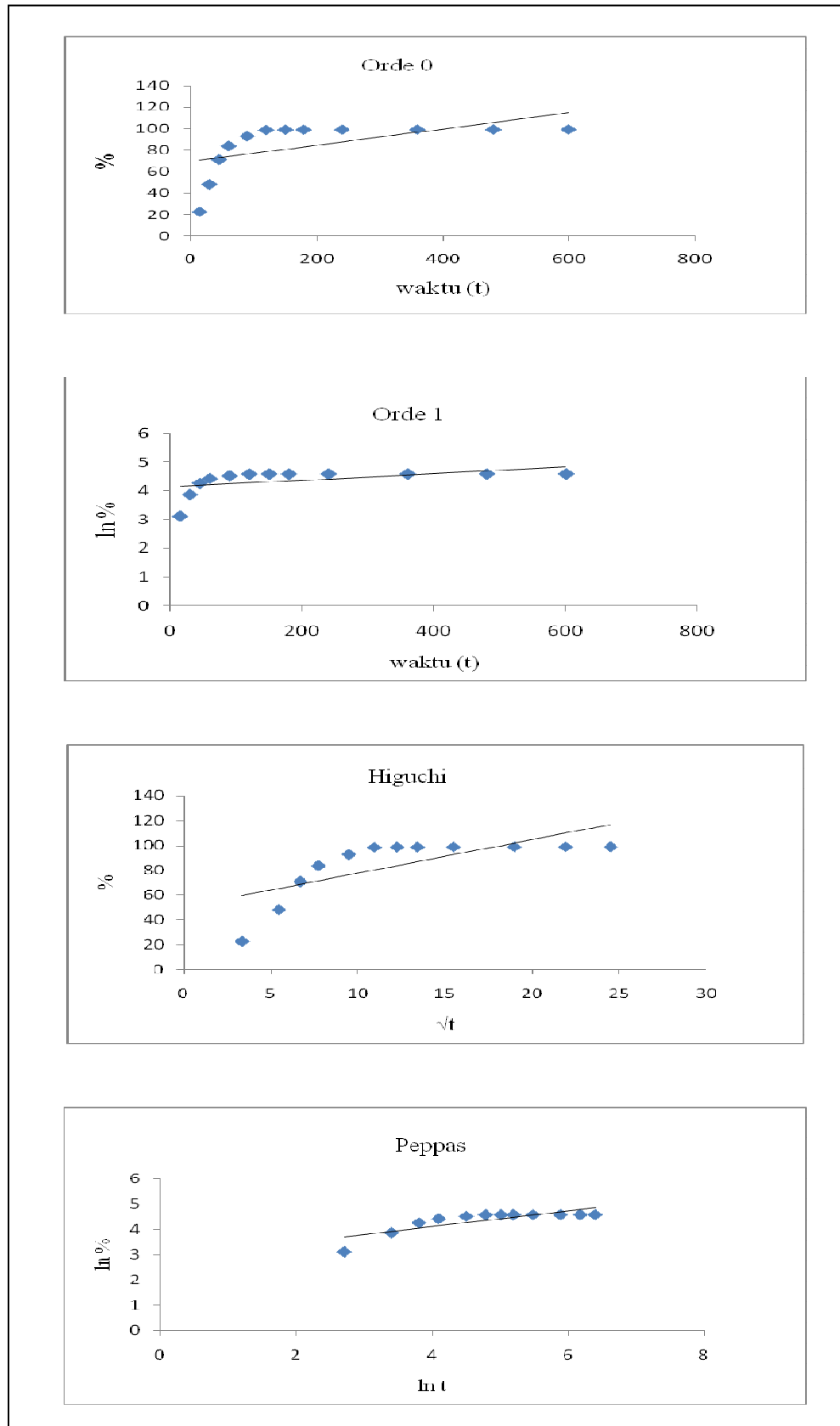


Gambar 4.14. Kurva Kalibrasi Teofilin dalam Medium Dapar Fosfat pH 7,2 pada  $\lambda$  Maksimum 270 nm

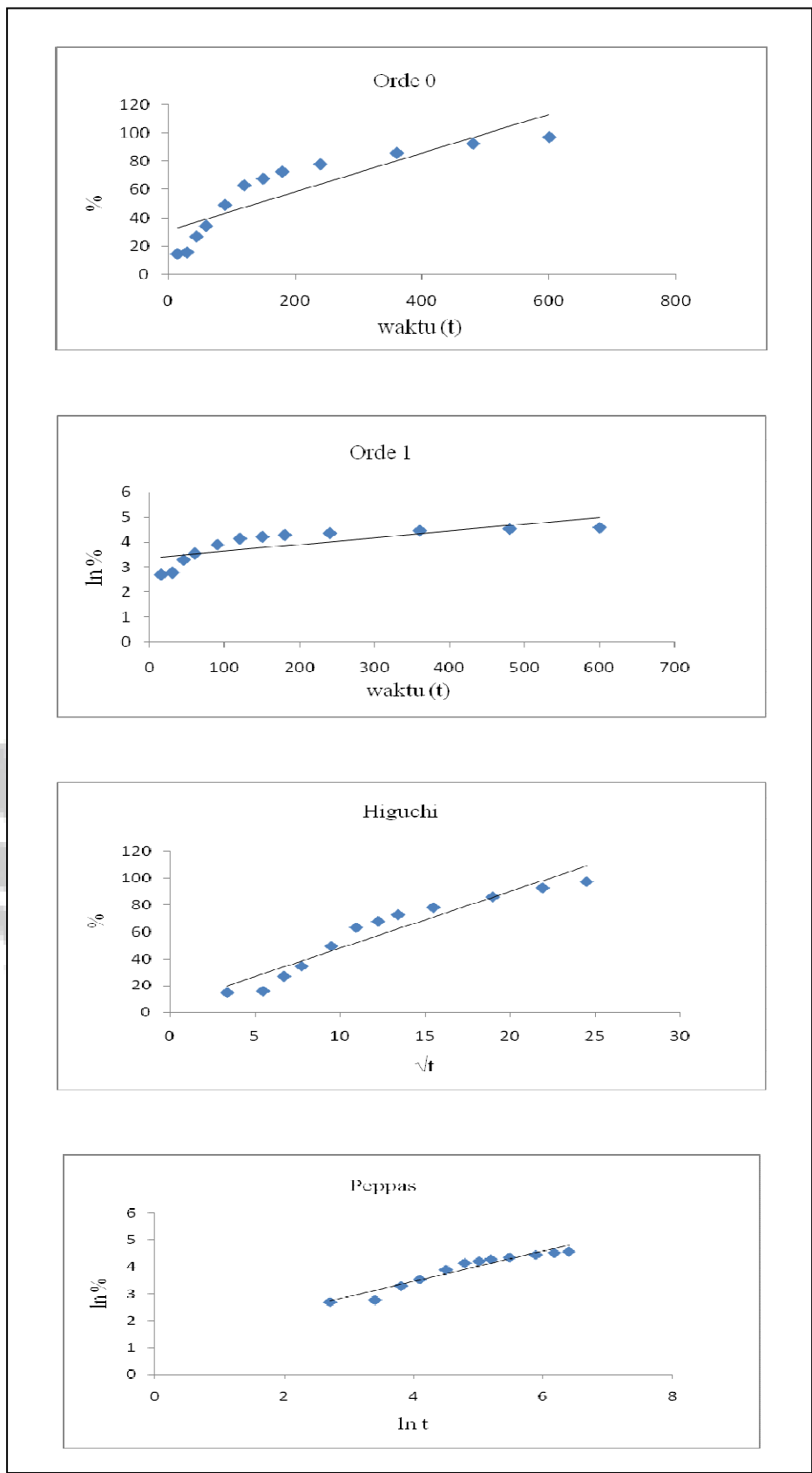


Keterangan : Setiap titik menggambarkan nilai rata-rata  $\pm$ Dev, n=3

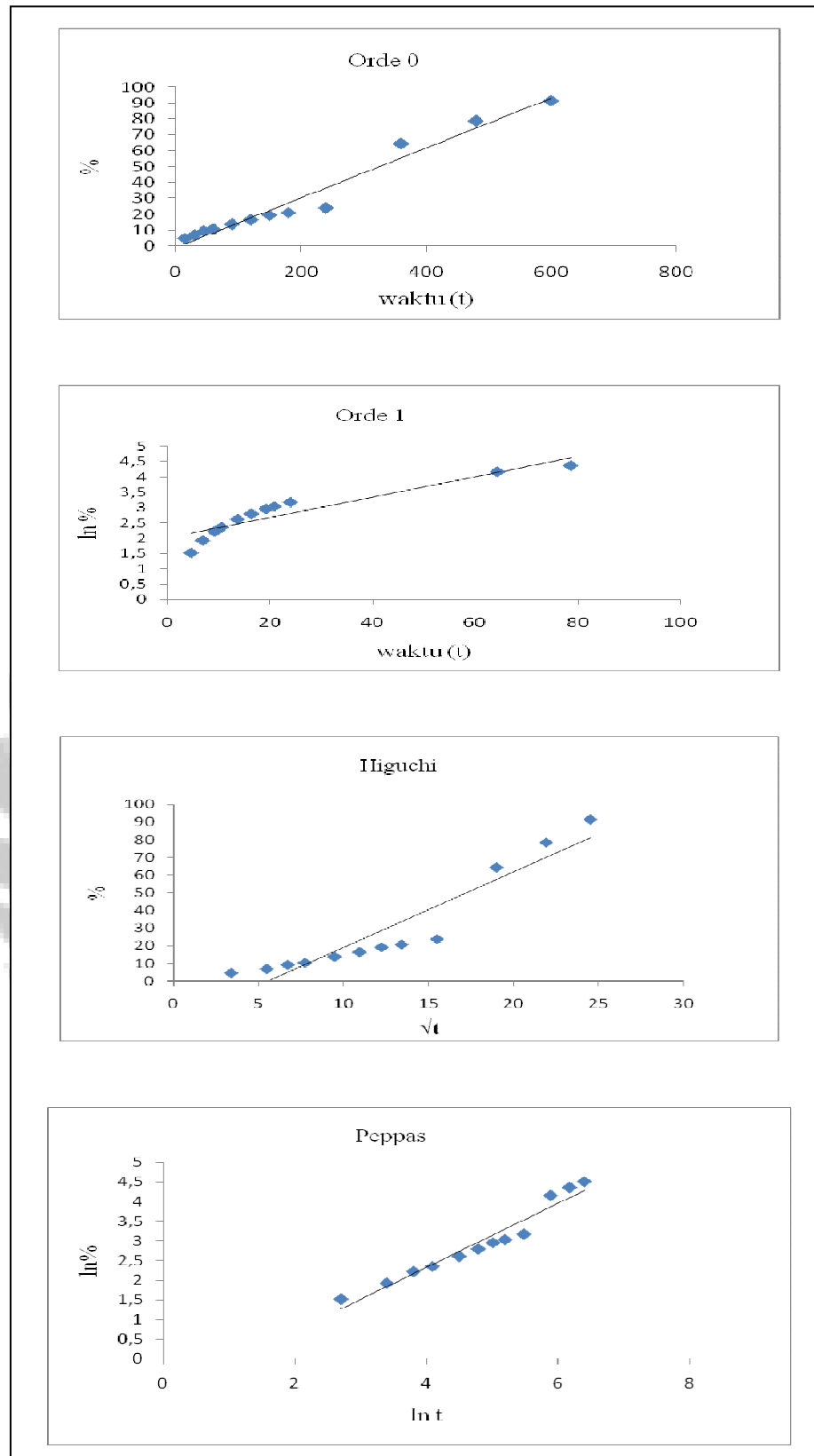
Gambar 4.15 Kurva Persentase Kumulatif Teofilin Terdisolusi Keempat Formula



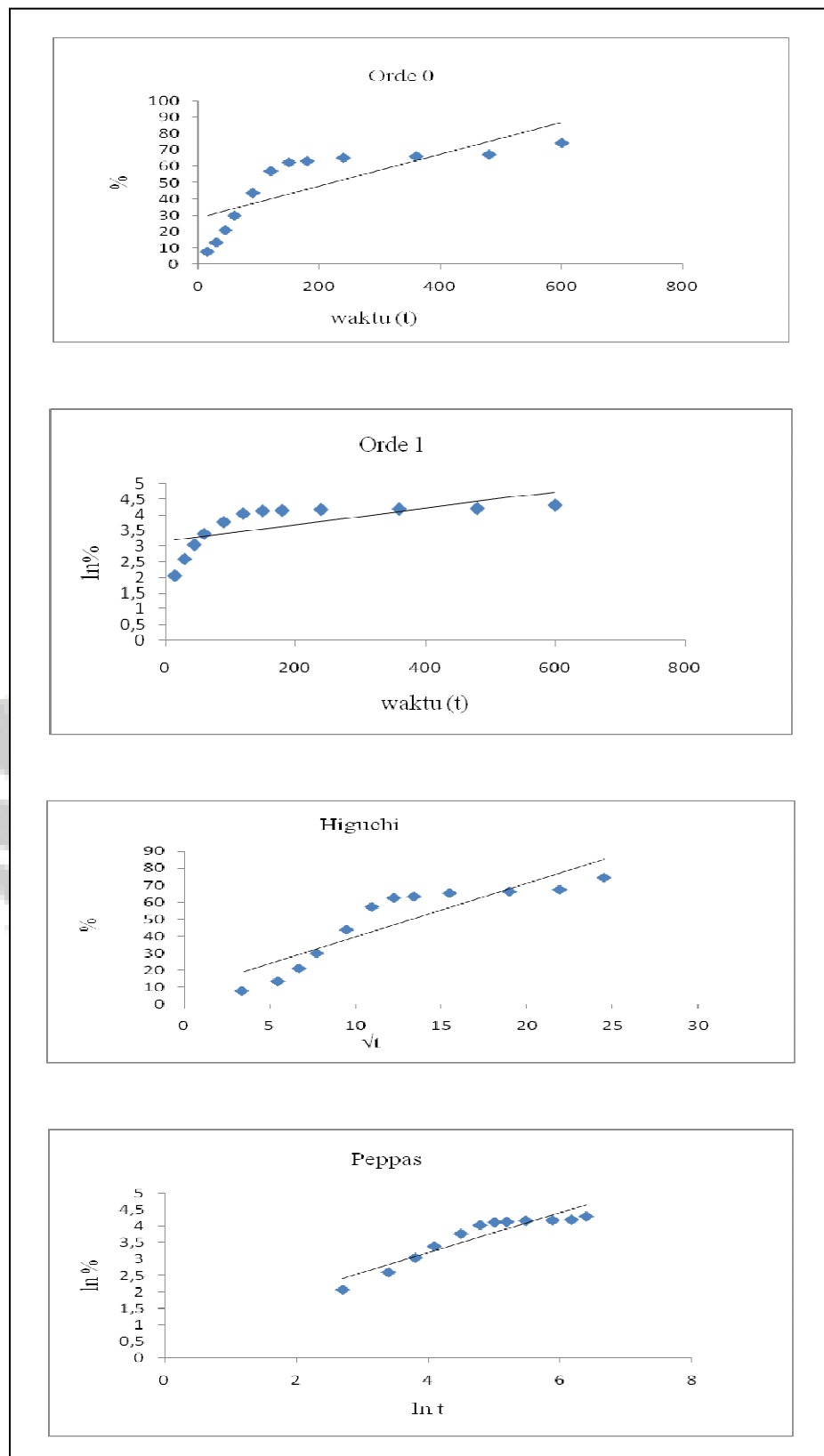
Gambar 4.16 Kurva Kinetika Pelepasan F1



Gambar 4.17 Kurva Kinetika Pelepasan F2



Gambar 4.18 Kurva Kinetika Pelepasan F3



Gambar 4.19 Kurva Kinetika Pelepasan F4

# TABEL



Tabel 4.1 Uji Kompresibilitas, Rasio Hausner, Laju Alir, Sudut Istirahat PPS, CMC, dan Koproses PPS-CMC

Evaluasi	PPS	CMC	Koproses	Koproses	Koproses PPS-CMC 2:1
			PPS-CMC 4:1	PPS-CMC 3:1	
Indeks					
Kompresibilitas (%)	29,33	26,67	25,22	22,00	19,33
Rasio Hausner	1,42	1,37	1,33	1,28	1,23
Laju Alir (g/det)	0	0	4,90	5,65	10,15
Sudut Istirahat	0	0	30,10	33,80	32,20

Tabel 4.2 Pengukuran Kenaikan Bobot Serbuk Selama 7 Hari

Zat	Perlakuan	Bobot pada hari ke						
		1	2	3	4	5	6	7
PPS	A	5,418	5,446	5,447	5,449	5,450	5,452	5,454
	B	5,976	6,000	6,019	6,028	6,038	6,047	6,057
	C	5,763	5,769	5,774	5,778	5,779	5,783	5,787
	D	6,881	6,891	6,897	6,903	6,909	6,916	6,926
CMC	A	4,707	4,809	4,823	4,833	4,838	4,838	4,838
	B	5,840	5,928	5,955	5,974	5,987	6,000	6,013
	C	5,743	5,761	5,774	5,783	5,794	5,805	5,813
	D	6,981	7,005	7,020	7,038	7,050	7,065	7,081
Koproses PPS-CMC 4:1	A	4,698	4,707	4,709	4,710	4,712	4,713	4,715
	B	6,123	6,145	6,159	6,174	6,188	6,200	6,214
	C	5,750	5,757	5,758	5,759	5,759	5,762	5,764
	D	6,938	6,949	6,955	6,963	6,968	6,976	6,985
Koproses PPS-CMC 3:1	A	4,687	4,701	4,704	4,705	4,708	4,709	4,711
	B	5,895	5,916	5,927	5,939	5,949	5,959	5,969
	C	5,693	5,695	5,698	5,699	5,699	5,701	5,703
	D	6,984	6,992	6,997	7,004	7,008	7,016	7,024
Koproses PPS-CMC 2:1	A	4,698	4,719	4,725	4,728	4,730	4,732	4,735
	B	6,033	6,047	6,062	6,073	6,083	6,092	6,105
	C	5,842	5,848	5,853	5,857	5,859	5,863	5,867
	D	6,801	6,812	6,819	6,827	6,833	6,849	6,851

Keterangan :

- A. Pot plastik tidak diberi tutup
- B. Pot plastik tidak diberi tutup tetapi diberi silika gel
- C. Pot plastik diberi tutup tetapi tidak diberi silika gel
- D. Pot plastik diberi tutup dan diberi silika gel

Tabel 4.3 Data Persentase Kadar Air Serbuk Selama 4 Minggu

Zat	Perlakuan	% Kadar Air pada Minggu ke			
		1	2	3	4
PPS	A	10,66	11,42	11,56	11,57
	B	10,16	11,26	11,32	11,80
	C	11,11	11,16	11,41	11,48
	D	10,06	10,51	10,58	11,04
CMC	A	14,17	16,54	16,62	16,84
	B	14,52	16,04	16,26	16,45
	C	11,66	11,92	14,01	15,24
	D	10,50	11,44	13,27	13,99
Koproses	A	10,12	11,535	12,20	12,91
PPS-CMC 4:1	B	11,26	11,50	11,60	11,79
	C	9,38	11,05	11,55	11,88
	D	8,92	9,66	9,91	10,30
	Koproses	A	11,26	11,71	11,75
PPS-CMC 3:1	B	10,81	11,12	11,87	13,15
	C	9,31	10,21	10,61	10,77
	D	9,07	9,18	10,04	10,21
	Koproses	A	10,60	11,51	12,91
PPS-CMC 2:1	B	8,59	11,5	11,59	13,01
	C	10,51	11,88	12,27	12,76
	D	9,38	9,91	11,92	12,13

Keterangan :    A = Sampel dalam pot plastik tanpa tutup  
                       B = Sampel dalam pot plastik diberi tutup  
                       C = Sampel dalam pot plastik tanpa tutup diberi silika gel  
                       D = Sampel dalam pot plastik diberi tutup dan silika gel

Tabel 4.4 Data Kekuatan Gel pada Konsentrasi 10%

Bahan	Tinggi (cm)	Kekuatan gel (g/cm <sup>2</sup> )
PPS	0	0
CMC	1,105	109,84
PPS-CMC 2:1	0,950	94,43
PPS-CMC 3:1	0,820	81,51
PPS-CMC 4:1	0,600	59,64

Table 4.5 Evaluasi Daya Mengembang dalam Medium HCl pH 1,2

waktu (menit)	% Daya Mengembang				
	PPS	CMC	PPS-CMC 4:1	PPS-CMC 3:1	PPS-CMC 2:1
0	0	0	0	0	0
15	368,10±62,20	192,23±18,69	275,78±61,73	328,61±101,51	224,97±109,30
30	438,54±43,83	286,49±2,16	301,95±98,72	378,67±129,05	188,48±25,48
45	511,64±32,58	334,01±8,39	314,09±130,86	348,35±52,95	251,31±103,96
60	577,60±131,21	359,17±5,52	372,97±88,22	386,58±48,05	260,77±3,77
120	666,09±81,81	361,56±8,9	540,03±40,42	630,85±61,49	291,85±0,18
180	668,69±3,57	488,53±16,61	742,52±4,78	716,61±93,86	304,75±3,51

Tabel 4.6 Evaluasi Daya Mengembang dalam Medium Dapar Fosfat pH 7,2

waktu (menit)	% Daya Mengembang				
	PPS	CMC	PPS-CMC 4:1	PPS-CMC 3:1	PPS-CMC 2:1
0	0	0	0	0	0
15	369,23±92,46	386,09±29,94	315,16±33,92	275,07±10,85	242,60±20,83
30	417,97±41,22	561,31±6,17	300,70±12,32	382,73±20,52	261,80±2,49
45	581,51±127,75	642,01±0,94	298,42±25,82	416,49±6,44	274,39±10,67
60	628±74,91	692,46±1,03	326,23±11,61	454,67±5,38	346,54±0,78
120	588,112±142,53	907,10±76,5	520,90±39,14	522,70±13,73	417,04±13,15
180	714,97±217,70	1128,58±9,85	595,96±7,90	580,99±14,94	524,21±3,84

Tabel 4.7 Hasil Uji Granul Keempat Formula

Evaluasi	Formula			
	F1	F2	F3	F4
Indeks Kompresibilitas (%)	14,00	17,33	13,00	16,67
Rasio Hausner	1,16	1,21	1,15	1,20
Laju Alir (g/det)	3,62	7,69	2,76	3,031
Sudut Istirahat (°)	33,84	30,52	33,69	33,34
Kadar Air (%)	7,78	7,28	4,00	8,38

Tabel 4.8 Uji Fisik Tablet Keempat Formula

Uji Fisik Tablet	Nilai	F1	F2	F3	F4
Bobot (mg)	Rata-rata	696,55	701,50	696,25	698,20
	Min	684,00	700,00	688,00	693,00
	Maks	702,00	703,00	706,00	704,00
	SD	4,019	1,100	4,800	2,783
	RSD	0,006	0,002	0,007	0,004
Tebal (cm)	Rata-rata	0,45	0,43	0,43	0,44
	Min	0,44	0,42	0,42	0,43
	Maks	0,46	0,43	0,44	0,45
	SD	0,004	0,005	0,005	0,005
	RSD	0,009	0,012	0,013	0,010
Diameter (cm)	Rata-rata	1,33	1,33	1,32	1,33
	Min	1,32	1,32	1,32	1,32
	Maks	1,34	1,33	1,33	1,35
	SD	0,007	0,005	0,005	0,006
	RSD	0,005	0,004	0,004	0,005
Kekerasan (kP)	Rata-rata	11,50	13,93	11,91	9,96
	Min	10,80	12,89	10,70	9,15
	Maks	13,35	14,97	13,45	10,70
	SD	0,514	0,656	0,776	0,483
	RSD	0,045	0,047	0,065	0,048
Keregasan (%)		0,45	0,69	0,18	0,24

Tabel 4.9 Hasil Penetapan Kadar

Formula	% Kadar Obat					
	1	2	3	Rata-rata	SD	RSD
F1	96,41	98,74	99,67	98,27	1,682	0,017
F2	103,87	95,48	105,27	101,54	5,297	0,052
F3	102,23	103,16	100,37	101,92	1,417	0,014
F4	98,27	96,41	99,21	97,96	1,425	0,015

Tabel 4.10 Hasil Uji Disolusi

Medium	Waktu (menit)	% Kumulatif Teofilin Terdisolusi			
		F1	F2	F3	F4
HCl pH 1,2	0	0	0	0	0
	15	22,64±1,92	14,86±1,41	4,57±0,21	7,88±0,15
	30	48,23±3,07	16,05±1,35	6,87±0,20	13,50±0,73
	45	71,03±6,12	27,06±1,58	9,19±0,40	21,04±2,05
	60	83,83±1,14	34,57±1,66	10,50±0,08	29,89±4,11
	90	92,77±5,01	49,40±2,05	13,63±0,06	43,76±6,89
	120	98,65±1,51	63,26±1,44	16,33±0,03	57,15±10,00
Dapar Fosfat pH 7,2	150	98,88±1,46	67,95±0,40	19,21±0,22	62,45±6,22
	180	98,90±1,45	72,84±3,80	20,82±0,09	63,23±6,23
	240	98,96±1,46	78,11±5,15	23,93±0,97	65,22±5,95
	360	99,04±1,45	86,09±6,08	64,31±0,43	66,14±5,84
	480	99,07±1,41	92,60±6,99	78,62±0,76	67,24±5,43
	600	99,10±1,42	97,30±7,14	91,28±1,46	74,30±4,57

Tabel 4.11 Kinetika Pelepasan Obat

Formula	Parameter	Higuchi				
		r	r <sup>2</sup>	Orde 0	Orde 1	Peppas
1	r	0,7103	0,5046	0,5691	0,4772	0,8098
	a	50,376		69,43	-1,388	2,8383
	b	2,6966		0,075	0,0689	0,3189
2	r	0,9537	0,9095	0,8779	0,7699	0,9628
	a	4,8302		31,432	3,3636	1,1953
	b	4,2587		0,1362	0,0027	0,5649
3	r	0,9438	0,8908	0,9823	0,9574	0,9714
	a	-24,402		-0,9554	2,0115	-0,954
	b	4,3248		0,1564	0,0048	0,8196
4	r	0,8851	0,7834	0,7805	0,6928	0,9301
	a	7,8709		28,4874	3,1328	0,7789
	b	3,1659		0,097	0,0027	0,6051



# LAMPIRAN

Lampiran 1. Pengukuran Viskositas PPS 5%

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

Lampiran 2. Pengukuran Viskositas CMC 5%

Spindel	Kecepatan (rpm)	Dial Reading (dr)	Faktor Koreksi (F)	Viskositas ( $\eta = dr \times F$ )	Shearing Stress ( $F/A = dr \times 7,187$ )	Rate of Shear ( $dv/dr = F/A \times 1/\eta$ )
7	0,5	15	160000	2400000	108	$4,49 \times 10^{-5}$
	1	17,5	80000	1400000	126	$8,98 \times 10^{-5}$
	2	22	40000	880000	158	$1,79 \times 10^{-4}$
	2,5	23,25	32000	744000	167	$2,25 \times 10^{-4}$
	5	29	16000	464000	208	$4,49 \times 10^{-4}$
	10	36	8000	288000	259	$8,98 \times 10^{-4}$
	20	44	4000	176000	316	$1,70 \times 10^{-3}$
	20	43,5	4000	174000	313	$1,80 \times 10^{-3}$
	10	34,25	8000	274000	246	$9,00 \times 10^{-4}$
	5	27	16000	432000	194	$4,00 \times 10^{-4}$
	2,5	21,25	32000	680000	153	$2,00 \times 10^{-4}$
	2	19,75	40000	790000	142	$1,79 \times 10^{-3}$
	1	15,75	80000	1260000	113	$8,98 \times 10^{-5}$
	0,5	12,5	160000	2000000	90	$4,49 \times 10^{-5}$

Lampiran 3. Pengukuran Viskositas PPS-CMC 2:1 5%

Spindel	Kecepatan (rpm)	Dial Reading (dr)	Faktor Koreksi (F)	Viskositas ( $\eta = dr \times F$ )	Shearing Stress ( $F/A = dr$ $\times 7,187$ )	Rate of Shear ( $dv/dr = F/A \times$ $1/\eta$ )
3	0,5	27	4000	108000	194	0,0018
	1	35	2000	70000	252	0,0036
	2	46	1000	46000	331	0,0071
	2,5	50	800	40000	359	0,0089
	5	67	400	26800	482	0,0179
	10	90,5	200	18100	650	0,0359
	10	91	200	18200	654	0,0359
	5	67	400	26800	482	0,0179
	2,5	51	800	40800	367	0,0089
	2	47	1000	47000	338	0,0072
	1	35,5	2000	71000	255	0,0036
	0,5	28	4000	112000	201	0,0018
	4	0,5	13	8000	104000	93
1		17	4000	68000	122	0,0018
2		22	2000	44000	158	0,0035
2,5		24	1600	38400	172	0,0045
5		32,5	800	26000	234	0,0089
10		44	400	17600	316	0,0179
20		61	200	12200	438	0,0359
20		61	200	12200	438	0,0359
10		45	400	18000	323	0,0179
5		35,5	800	28400	255	0,0089
2,5		24,5	1600	39200	176	0,0045
2		22,5	2000	45000	162	0,0036
1		17	4000	68000	122	0,0018

0,5	13,5	8000	108000	97	0,0009
-----	------	------	--------	----	--------

---



Lampiran 4. Pengukuran Viskositas PPS-CMC 3:1 5%

Spindel	Kecepatan (rpm)	Dial Reading (dr)	Faktor Koreksi (F)	Viskositas ( $\eta = dr \times F$ )	Shearing Stress ( $F/A = dr \times 7,187$ )	Rate of Shear ( $dv/dr = F/A \times 1/\eta$ )
2	0,5	16,5	1600	26400	119	0,0044
	1	25	800	20000	180	0,0089
	2	37,25	400	14900	268	0,0179
	2,5	42	320	13440	302	0,0225
	5	62,5	160	10000	449	0,0449
	10	90,5	80	7240	650	0,0898
	10	90,5	80	7240	650	0,0898
	5	61,25	160	9800	440	0,0449
	2,5	41,25	320	13200	296	0,0225
	2	36,5	400	14600	262	0,0179
	1	24	800	19200	172	0,0089
	0,5	16	1600	25600	115	0,0044
	3	0,5	6,5	4000	26000	47
1		10	2000	20000	72	0,0036
2		14,75	1000	14750	106	0,0072
2,5		16,75	800	13400	120	0,0089
5		25	400	10000	180	0,0179
10		36,25	200	7250	261	0,0359
20		53,25	100	5325	383	0,0719
20		53,5	100	5350	385	0,0719
10		36,75	200	7350	264	0,0359
5		25	400	10000	180	0,0179
2,5		16,75	800	13400	120	0,0089

2	14,75	1000	14750	106	0,0072
1	10	2000	20000	72	0,0036
0,5	6,75	4000	27000	49	0,0017

---



Lampiran 5. Pengukuran Viskositas PPS-CMC 4:1 5%

Spindel	Kecepatan (rpm)	Dial Reading (dr)	Faktor Koreksi (F)	Viskositas ( $\eta = dr \times F$ )	Shearing Stress ( $F/A = dr \times 7,187$ )	Rate of Shear ( $dv/dr = F/A \times 1/\eta$ )
3	1	12	2000	24000	86	0,0035
	2	17	1000	17000	122	0,0072
	2,5	19	800	15200	137	0,0090
	5	27	400	10800	194	0,0179
	10	38,75	200	7750	278	0,0359
	20	55,5	100	5550	399	0,0719
	20	55,5	100	5550	399	0,0719
	10	38,75	200	7750	278	0,0359
	5	27	400	10800	194	0,0179
	2,5	18,75	800	15000	135	0,0090
	2	16,75	1000	16750	120	0,0072
1	11,75	2000	23500	84	0,0036	
4	2	8,25	2000	16500	59	0,0036
	2,5	9,5	1600	15200	68	0,0045
	5	13,5	800	10800	97	0,0090
	10	19,25	400	7700	138	0,0180
	20	27,5	200	5500	198	0,0359
	20	27,5	200	5500	198	0,0359
	10	19	400	7600	137	0,0179
	5	13,25	800	10600	95	0,0090
	2,5	9,25	1600	14800	66	0,0045
	2	8,25	2000	16500	59	0,0036



Lampiran 6. Keseragaman Bobot Tablet

Tablet ke	Bobot Tablet (mg)			
	F1	F2	F3	F4
1	699	702	696	696
2	700	701	694	698
3	700	701	697	699
4	697	703	706	701
5	695	703	696	693
6	684	701	690	695
7	693	702	695	696
8	698	702	701	701
9	695	701	694	704
10	691	700	688	699
11	697	700	696	697
12	699	701	701	699
13	698	701	693	694
14	701	701	697	702
15	702	700	696	701
16	695	700	697	698
17	697	703	698	697
18	696	702	696	699
19	699	703	688	696
20	695	703	706	699
Min	684	700	688	693
Maks	702	703	706	704
Rata-rata	696,55	701,50	696,25	698,20
SD	4,019	1,100	4,800	2,783
RSD	0,006	0,002	0,007	0,004

## Lampiran 7. Ketebalan Tablet

Tablet ke	Ketebalan (cm)			
	F1	F2	F3	F4
1	0,450	0,430	0,430	0,440
2	0,450	0,430	0,430	0,440
3	0,450	0,430	0,430	0,450
4	0,450	0,430	0,435	0,440
5	0,450	0,420	0,420	0,440
6	0,450	0,420	0,420	0,440
7	0,450	0,430	0,430	0,440
8	0,460	0,430	0,420	0,440
9	0,450	0,420	0,420	0,450
10	0,440	0,420	0,420	0,440
11	0,450	0,420	0,430	0,430
12	0,450	0,420	0,430	0,430
13	0,450	0,430	0,420	0,440
14	0,450	0,430	0,430	0,440
15	0,450	0,430	0,420	0,440
16	0,450	0,420	0,420	0,440
17	0,450	0,420	0,420	0,440
18	0,450	0,430	0,430	0,440
19	0,450	0,420	0,420	0,440
20	0,460	0,420	0,430	0,440
Min	0,440	0,420	0,420	0,430
Maks	0,460	0,430	0,435	0,450
Rata-rata	0,451	0,425	0,425	0,440
SD	0,004	0,005	0,005	0,005
RSD	0,009	0,012	0,013	0,010

## Lampiran 8. Diameter Tablet

Tablet ke	Diameter (cm)			
	F1	F2	F3	F4
1	1,320	1,330	1,320	1,330
2	1,320	1,330	1,330	1,330
3	1,320	1,320	1,320	1,340
4	1,330	1,320	1,320	1,330
5	1,330	1,330	1,320	1,340
6	1,330	1,320	1,320	1,340
7	1,330	1,320	1,320	1,330
8	1,340	1,320	1,330	1,320
9	1,320	1,330	1,320	1,330
10	1,320	1,330	1,330	1,330
11	1,330	1,330	1,330	1,330
12	1,330	1,330	1,330	1,330
13	1,320	1,320	1,320	1,330
14	1,330	1,320	1,320	1,330
15	1,330	1,320	1,330	1,330
16	1,330	1,320	1,320	1,330
17	1,320	1,330	1,330	1,330
18	1,330	1,330	1,330	1,350
19	1,320	1,330	1,320	1,330
20	1,340	1,330	1,320	1,330
Min	1,320	1,320	1,320	1,320
Maks	1,340	1,330	1,330	1,350
Rata-rata	1,327	1,326	1,324	1,332
SD	0,007	0,005	0,005	0,006
RSD	0,005	0,004	0,004	0,005

## Lampiran 9. Kekerasan tablet

Tablet ke	Kekerasan (Kp)			
	F1	F2	F3	F4
1	11,72	14,06	13,45	10,11
2	13,35	12,94	13,15	9,15
3	11,82	14,88	12,53	9,93
4	11,21	13,76	11,62	10,50
5	11,01	14,11	12,84	9,40
6	11,21	14,32	12,13	9,70
7	11,92	13,98	12,33	10,25
8	11,41	13,66	11,41	10,44
9	10,80	12,99	12,13	10,23
10	11,41	13,87	10,70	10,44
11	11,25	14,97	11,11	9,20
12	11,30	13,96	11,82	10,30
13	11,45	14,55	10,80	9,40
14	11,25	14,32	12,33	10,11
15	11,30	12,89	12,23	10,15
16	11,45	13,97	12,43	10,42
17	11,32	14,87	11,41	10,70
18	11,50	12,96	11,51	9,60
19	11,82	13,24	11,31	9,93
20	11,45	14,24	10,90	9,25
Min	10,80	12,89	10,70	9,15
Max	13,35	14,97	13,45	10,70
Rata-rata	11,50	13,93	11,91	9,96
SD	0,51	0,66	0,78	0,48
RSD	0,04	0,05	0,07	0,05

## Lampiran 10. Rumus dan Contoh Perhitungan Kekuatan Gel

$$\text{Kekuatan gel } \left( \frac{\text{g}}{\text{cm}^2} \right) = \frac{\text{tinggi (cm)} \times \frac{96}{5,025} \left( \frac{\text{g}}{\text{cm}} \right)}{0,1922 \text{ cm}^2}$$

Perhitungan Kekuatan Gel Koproses PPS-CMC 4:1

$$= \frac{0,6 \text{ cm} \times 96 \text{ g}/5,025 \text{ cm}}{0,1922 \text{ cm}^2} = 59,64 \text{ g/cm}^2$$

Lampiran 11. Serapan Teofilin dalam Berbagai Konsentrasi pada Medium HCl pH 1,2 pada  $\lambda$  Maksimum 270 nm

No.	Konsentrasi Teofilin (ppm)	Serapan (A)
1	4,000	0,218
2	6,000	0,326
3	8,000	0,432
4	10,000	0,544
5	12,000	0,648
6	14,000	0,753

Perhitungan menggunakan persamaan regresi linear

$$a = 0,0043$$

$$b = 0,0536$$

$$r = 0,99995$$

Persamaan regresi linear

$$y = 0,0043 + 0,0536x$$

Lampiran 12. Serapan Teofilin dalam Berbagai Konsentrasi pada Medium Dapar Fosfat pH 7,2 pada  $\lambda$  Maksimum 270 nm

No.	Konsentrasi Teofilin (ppm)	Serapan (A)
1	4,008	0,228
2	6,012	0,342
3	8,016	0,455
4	10,020	0,565
5	12,024	0,676
6	14,028	0,790

Perhitungan menggunakan persamaan regresi linear

$$a = 0,00507$$

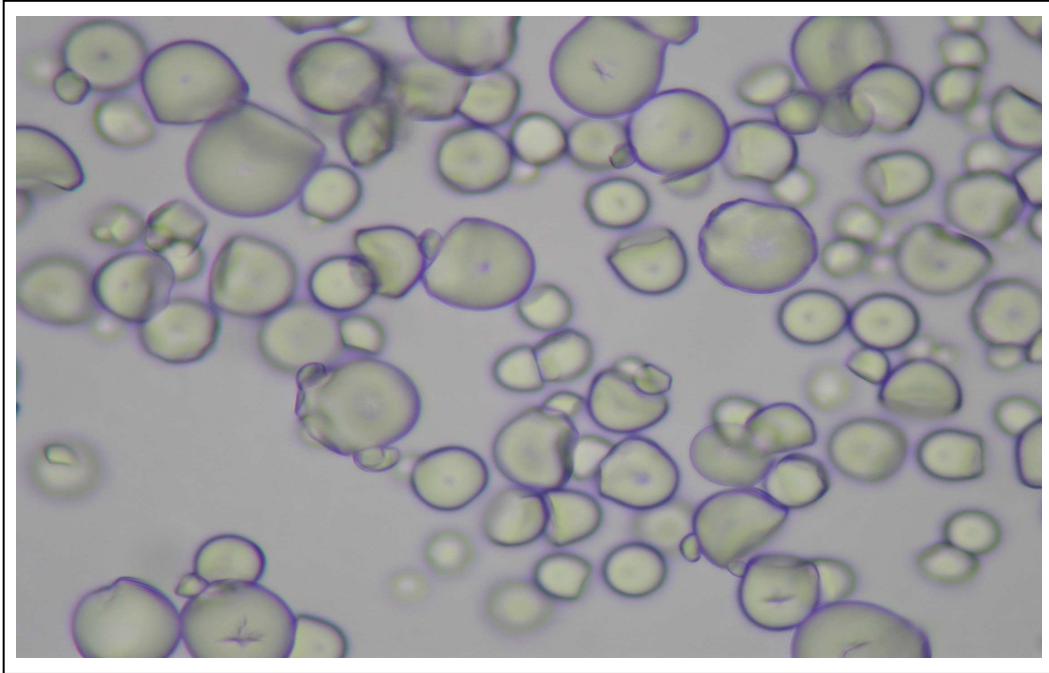
$$b = 0,0559$$

$$r = 0,99998$$

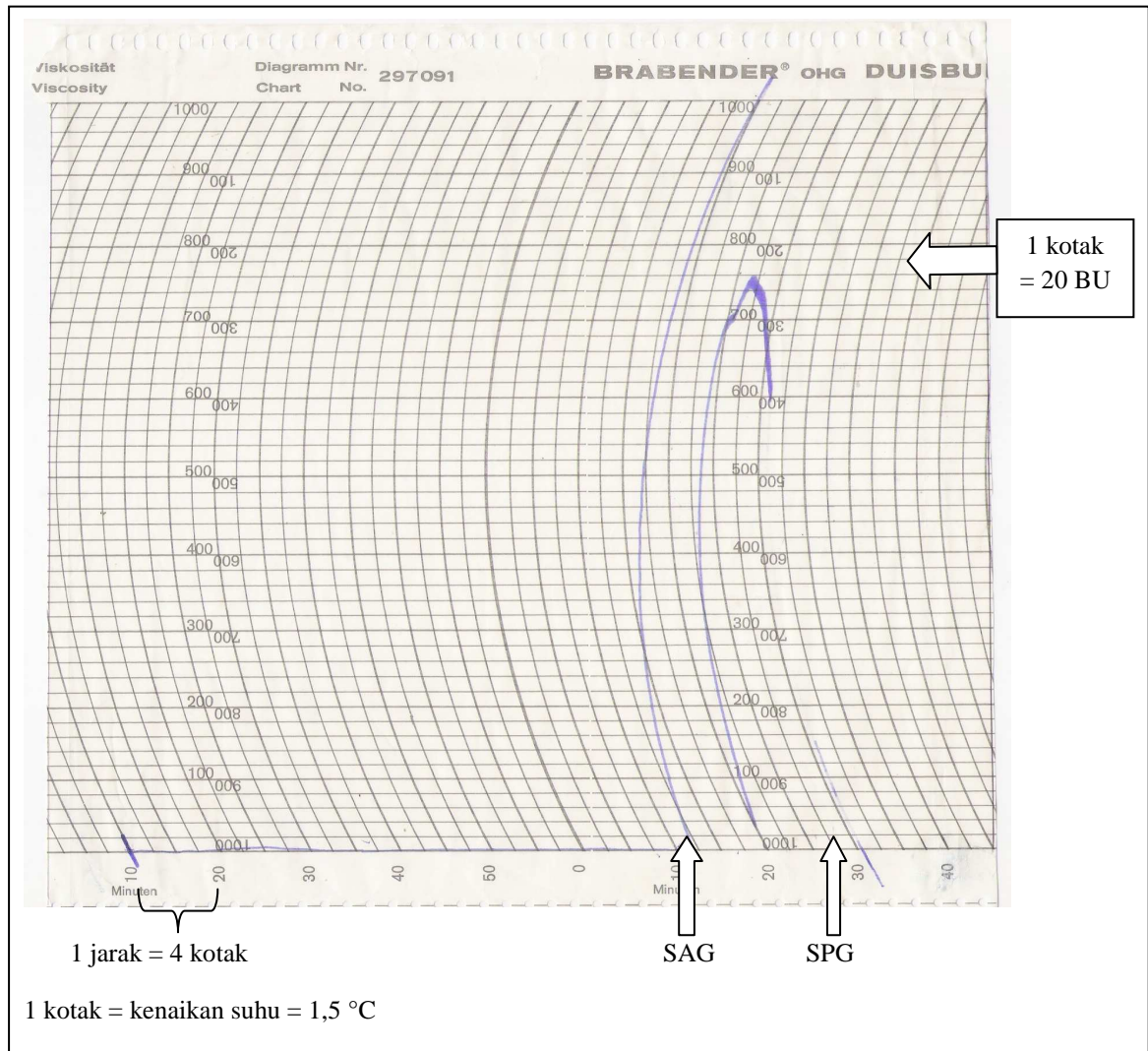
Persamaan regresi linear

$$y = 0,00507 + 0,0559x$$

Lampiran 13. Mikroskopik Pati Perbesaran 40x (*optical zoom 3x*)



## Lampiran 14. Pola Brabender Pati



Keterangan :

Sumbu X menggambarkan suhu, sumbu Y menggambarkan viskositas

$$\begin{aligned} \text{Suhu Awal Gelatinasi (SAG)} &= 30^{\circ}\text{C} (\text{suhu awal perlakuan}) + ((6 \times 4) \times 1,5^{\circ}\text{C}) \\ &= 66^{\circ}\text{C} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Suhu Puncak Gelatinasi (SPG)} &= 30^{\circ}\text{C} (\text{suhu awal perlakuan}) + ((7 \times 4) + 3) \times 1,5^{\circ}\text{C} \\ &= 76,5^{\circ}\text{C} \end{aligned}$$

$$\text{Viskositas Puncak Gelatinasi} = 1000 + 700 + (3 \times 20) = 1760 \text{ Brabender Unit (BU)}$$

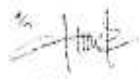


## Lampiran 15. Sertifikat Analisis Teofilin

HASIL PEMERIKSAAN = <b>PT. BRATACO</b>		
Nama Bahan	Theophyllin Anhydrous	
Batch	: J 0521/09 (200906018)	
Fx	: Citra	
E.D	: 05-2013	
Grade	: Iama	
-----		
Jenis pemeriksaan	Persyaratan FI IV	Hasil
Pemerian	Serbuk habtur putih, tidak berbau, rasa pahit, stabil di udara	sesuai
Kelarutan	Sukar larut dalam air, mudah larut dalam air panas, mudah larut dalam larutan alkali hidroksida dan dalam ammonium hidroksida, agak sukar larut dalam etanol, kloroform dan eter	sesuai
Identifikasi	Menurut cara identifikasi pada F, I ed. III	sesuai
Koasaman	Larutkan 250 mg dalam 75 ml air, tambahkan 10% merah metil LP diperlukan tidak lebih dari 1,0 ml natrium hidroksida 0,02 N untuk mengubah warna merah menjadi kuning	sesuai
Jarak lebur	270-274°C	271,2
Susut pengeringan	Hidrat antara 7,5% dan 9,5%. Anhidrat tidak lebih 0,5%	0,2%
Kadar	97,0% - 102,0%	99,65%
-----		
Kesimpulan	Memenuhi syarat	


Pemeriksa



**Nur Komarwati**  
Analis

Cikarang, 18\_08\_2009

Pendukung Jawab



Apoteker  
S.I.K. 3936/B

HEAD OFFICE	BRANCH OFFICE
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>JAKARTA</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>1 Gedung Sate No. 101 Jakarta Pusat Telp. (021) 5210100 Fax. (021) 5210101 Email: headoffice@brataco.com</li> <li>2 MegaKencana No. 1 Jakarta Selatan Telp. (021) 8800111 Fax. (021) 8800112</li> <li>3 The Grand Plaza No. 1000 Jakarta Barat Telp. (021) 6640200 Fax. (021) 6640201</li> <li>4 Kuningan No. 100 Jakarta Selatan Telp. (021) 6724000 Fax. (021) 6724001</li> </ul> </li> <li>• <b>SEMARANG</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>1 Gedung Sate No. 101 Semarang Pusat Telp. (061) 4233100 Fax. (061) 4233101</li> <li>2 Gedung Kuningan No. 100 Semarang Selatan Telp. (061) 4233100 Fax. (061) 4233101</li> </ul> </li> <li>• <b>BOGOR</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>1 Gedung Sate No. 101 Bogor Pusat Telp. (021) 8333100 Fax. (021) 8333101</li> </ul> </li> <li>• <b>YOGYAKARTA</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>1 Gedung Sate No. 101 Yogyakarta Pusat Telp. (0271) 5210100 Fax. (0271) 5210101</li> </ul> </li> <li>• <b>MAKASSAR</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>1 Gedung Sate No. 101 Makassar Pusat Telp. (0411) 4233100 Fax. (0411) 4233101</li> </ul> </li> </ul>	<p><b>SUBBRANCH OFFICE:</b> WANGKARANG, BOPKOP, KENDAL, CILONG, TIRANIDARA, SOLO, PURWOREJO, PEJAL, MALANG, BOGOR, DEWASAR, POKONGKANG, MALANG</p> <p>The most wide Chain store and Specialty Distributor</p>

## Lampiran 16. Sertifikat Analisis Karboksimetilselulosa

2009 13:46 FROM CBC CO.LTD JAKARTA TO PT.DAICHI DKR P.01  
 05:13:39 : CBC (株) 横浜 JAKARTA OFFICE : 0662220606 # 1/2  
 2009年05月13日 13時46分 横浜工場 No. 0524 (1/2)

**DAI-ICHI KOGYO SEIYAKU CO.,LTD.**  
 ● 18th FL, Tennos Central Tower 2-2-24 Higashi-shinagawa Shinagawa-ku, Tokyo 140-0002 Japan  
 ● Tel: +81-3-5463-3878 ● Fax: +81-3-5403-5171

*CBC/JKT  
 M.S. Dew/*

Tokyo, 12-May-2009

To whom it may concern : Container 1  
 NYKu 30B3815

Certificate of Analysis

Commodity	CELLOGEN F-SH					
Order No.:	21E26536					
Lot No.:	558368	558369	558370	5543C9	5543D1	5543D2
Quantity (kg):	560	2,160	2,200	2,940	2,920	2,220
Moisture(%):	7.2	7.3	7.2	6.3	6.4	6.1
NaCl(%):	0.46	0.47	0.47	0.11	0.12	0.12
D.S.:	0.56	0.60	0.66	0.64	0.62	0.62
Viscosity(mPa.s): (1% aq. Soln.)	438	425	435	378	463	500
pH: (1% aq. Soln.)	6.8	6.8	6.8	6.7	6.8	6.7
Manufacturing Date:	MAR.27.2009	MAR.27.2009	MAR.27.2009	MAR.26.2009	MAR.28.2009	MAR.28.2009
Expiry Date:	MAR.29.2010	MAR.20.2010	MAR.25.2010	MAR.27.2010	MAR.27.2010	MAR.27.2010

We hereby certify that the analysis outcome of above  
 meets the standard specification for export at our laboratory.

DAI-ICHI KOGYOSEIYAKU CO.,LTD.  
*Yasuko*