



UNIVERSITAS INDONESIA

**PENGARUH PENAMBAHAN SUPERDISINTEGRAN
KOLIDON CL TERHADAP LAJU DISOLUSI GLIKLAZIDA
DARI SISTEM DISPERSI PADAT DENGAN PEMBAWA
POLIVINILPIROLIDON PADA TABLET KEMPA LANGSUNG**

SKRIPSI

**MARISA HAMIDAH
0706197534**

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



UNIVERSITAS INDONESIA

**PENGARUH PENAMBAHAN SUPERDISINTEGRAN
KOLIDON CL TERHADAP LAJU DISOLUSI GLIKLAZIDA
DARI SISTEM DISPERSI PADAT DENGAN PEMBAWA
POLIVINILPIROLIDON PADA TABLET KEMPA LANGSUNG**

SKRIPSI

diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi

**MARISA HAMIDAH
0706197534**

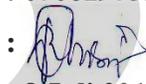
**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
PROGRAM STUDI FARMASI
DEPOK
JULI 2010**

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

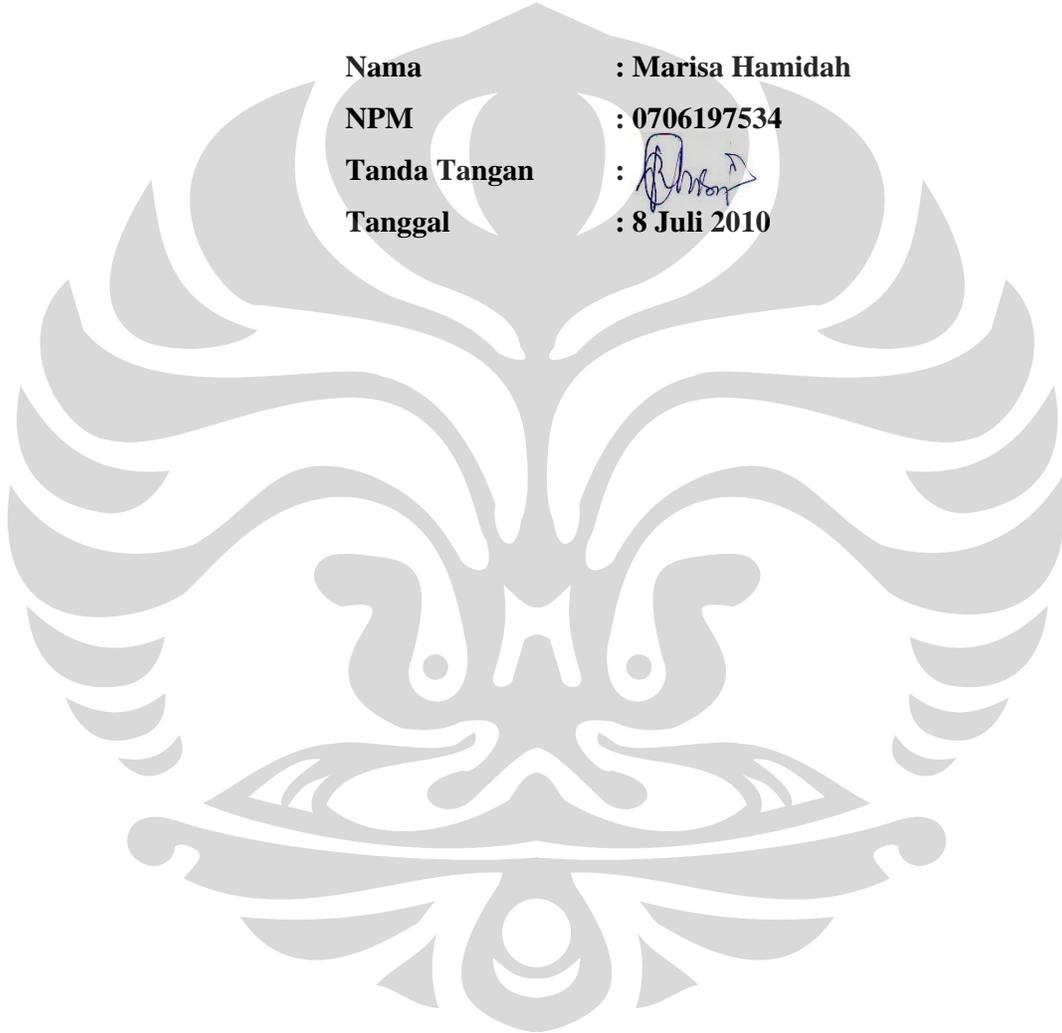
**Skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri,
dan semua sumber baik yang dikutip maupun dirujuk
telah saya nyatakan dengan benar.**

Nama : Marisa Hamidah

NPM : 0706197534

Tanda Tangan : 

Tanggal : 8 Juli 2010



HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh :
Nama : Marisa Hamidah
NPM : 0706197534
Program Studi : Farmasi
Judul Skripsi : Pengaruh Penambahan Superdisintegran Kolidon Cl terhadap Laju Disolusi Gliklazida dari Sistem Dispersi Padat dengan Pembawa Polivinilpirolidon pada Tablet Kempa Langsung

Telah berhasil dipertahankan di hadapan Dewan Penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar sarjana S1 pada Program Studi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Indonesia

DEWAN PENGUJI

Pembimbing : Sutriyo S.Si., M.Si., Apt (.....)

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

Penguji : Dr. Hasan Rachmat M (.....)

Penguji : Drs. Jahja Atmadja (.....)

Penguji : Dr. Arry Yanuar, MS (.....)

Ditetapkan di : Depok

Tanggal : Juli 2010

KATA PENGANTAR

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

1. Sutriyo,S.Si, MSi, Apt selaku pembimbing I dan Dr. Iskandarsyah, MS selaku pembimbing II yang telah membimbing dan mengarahkan penulis.
2. Dr. Yahdiana Harahap, MS selaku Ketua Departemen Farmasi FMIPA UI.
3. Dr. Abdul Mun'im, MS selaku Ketua Program Sarjana Farmasi Ekstensi departemen Farmasi FMIPA UI.
4. Santi Purnasari,S.Si, MS selaku pembimbing akademis yang telah memberikan bimbingan selama penulis menempuh pendidikan di Departemen Farmasi FMIPA UI.
5. Seluruh dosen/staf pengajar Departemen Farmasi FMIPA UI, terutama atas ilmu pengetahuan, didikan, bantuan dan saran selama ini.
6. Seluruh pegawai dan laboran Departemen Farmasi UI terutama pak Imih, mbak Deva, pak Eri, pak Rustam, mbak Tini, mbak Arni, mbak Lilis, pak Ma'ruf dan pak Suroto atas bantuannya selama penulis melakukan penelitian.
7. PT. Deka Medica, dan Fakultas MIPA Departemen Fisika yang telah memberikan bantuan selama penelitian.

8. Keluargaku tercinta, Mama, Papa, adek Amin, nenek, tante eni, om andi dan om eri yang tak henti-hentinya memberikan bantuan, moril dan materiil, perhatian, semangat serta doa.
9. Teman-teman terdekat Teh Yuli, Pika, k'Reni, Fabel, Uci dan mb Restu yang selalu memberikan bantuan dan semangat kepada penulis.
10. Seluruh teman KBI Farmasetika yang telah berjuang dalam suka maupun duka.
11. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan namanya yang juga banyak memberikan bantuan selama penelitian dan penyusunan skripsi ini.

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

Penulis

2010

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

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

Nama : Marisa Hamidah
NPM : 0706197534
Program Studi : Farmasi
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 :

Pengaruh Penambahan Superdisintegran Kollidon Cl terhadap Laju Disolusi Gliklazida dari Sistem Dispersi Padat dengan Pembawa Polivinilpirolidon pada Tablet Kempa Langsung 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 mencatumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Depok

Pada tanggal : 8 Juli 2010

Yang menyatakan



Marisa Hamidah

ABSTRAK

Nama : Marisa Hamidah
Program Studi : Farmasi Ekstensi
Judul : Pengaruh Penambahan Superdisintegran Kollidon Cl terhadap Laju Disolusi Gliklazida dari Sistem Dispersi Padat dengan Pembawa Polivinilpirolidon pada Tablet Kempa Langsung

Gliklazida merupakan obat antidiabetes tipe II golongan sulfonilurea yang berdasarkan BCS (*Biopharmaceutical Classification System*) termasuk ke dalam golongan kelas II yaitu golongan yang memiliki kelarutan yang rendah dan permeabilitas yang tinggi. Salah satu cara untuk meningkatkan kelarutan dari gliklazida dapat dilakukan dengan cara sistem dispersi padat. Pada penelitian ini dispersi padat dibuat menggunakan pembawa PVP dan penambahan superdisintegran Kollidon Cl. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh penambahan superdisintegran Kollidon Cl terhadap laju disolusi tablet gliklazida dalam sistem dispersi padat. Dispersi padat gliklazida-PVP (formula A) dibuat dengan perbandingan 1:1, gliklazida-PVP-kollidon Cl (formula B) 1:1:0,1 dan campuran fisik gliklazida-PVP-kollidon Cl (Formula C) 1:1:0,1 menggunakan metode pelarutan. Hasil menunjukkan kelarutan gliklazida dalam dispersi padat meningkat sebesar 39,27% dibandingkan dengan gliklazida standar sedangkan dengan adanya penambahan superdisintegran kolidon Cl kelarutan gliklazida menurun sebesar 10,30% dibandingkan dengan gliklazida standar sedangkan pada pengujian disolusi tablet peningkatan pelepasan gliklazida dalam dispersi padat meningkat 50,92% dibandingkan campuran fisik dan adanya penambahan superdisintegran kolidon Cl menurun sebesar 30,23% dari campuran fisik. Dari hasil perhitungan disolusi terbanding formulasi tablet yang dibuat tidak menunjukkan adanya persamaan profil disolusi dengan tablet X.

Kata kunci : Gliklazida, Kolidon Cl, dispersi padat, disolusi

xv + 60 hal : 32 gbr
14 tab
6 lamp

Daftar acuan : 29 (1956-2010)

ABSTRACT

Name : Marisa Hamidah
Study program : Pharmacy
Title : Effect of Kollidon Cl as Superdisintegrant on Gliclazide
Dissolution Rate in Solid Dispersion System with
Polyvinylpyrrolidone as Carrier on Direct Compression
Tablet

Gliclazide is a antidiabetes medicine type II group of sulfonylurea, based on BCS (*Biopharmaceutical Classification System*) it included class II which had low solubility and high permeability. One of way to enhance gliclazide solubility is solid dispersion system. In this research, solid dispersion was produced with PVP as a carrier and kollidon Cl as superdisintegrant. The purpose of this research is to know the influence of effect of kollidon Cl on gliclazide dissolution rate in solid dispersion system. The formulation for solid dispersion gliclazide-PVP (formula A) used 1:1 as the comparison, gliclazide-PVP-kollidon Cl and physical mixture used 1:1:0,1 as the comparison. The method which used was solvent. The result of gliclazide solubility in solid dispersion system increased 39,27% than standard of gliclazide and with superdisintegran added, gliclazide solubility decreased 10,30% than standard of gliclazide. In tablet dissolution test, gliclazide solubility increased 50,92% than physical mixture and solid dispersion tablet formulation with kollidon Cl added gliclazide solubility decreased 30,23% than physical mixture. From comparating dissolution account did not represented similarity of dissolution profile with tablet X.

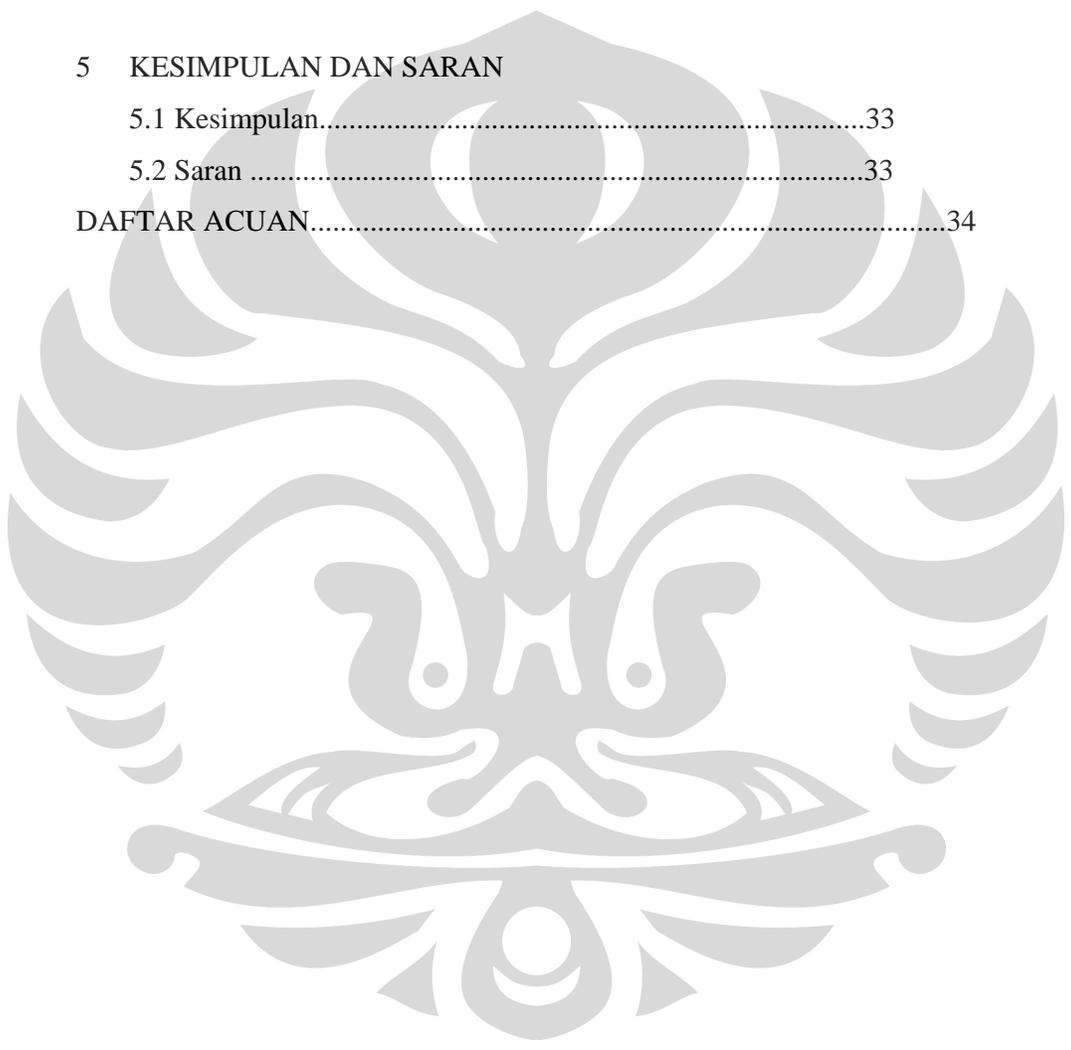
Keyword : Gliclazide, Kollidon Cl, solid dispersion, dissolution

xv + 60 pages : 32 figures
14 tables
6 appendixes
Bibliography : 29 (1956-2010)

DAFTAR ISI

	Halaman
KATA PENGANTAR.....	vi
ABSTRAK.....	viii
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR GAMBAR.....	xii
DAFTAR TABEL.....	xiv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xv
1 PENDAHULUAN	
1.1 Latar belakang.....	1
1.2 Tujuan penelitian.....	2
2 TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Gliklazida	3
2.2 Superdisintegran.....	4
2.3 Kollidon Cl.....	5
2.4 Polivinilpirolidon.....	7
2.5 Kelarutan	7
2.6 Sistem Dispersi Padat.....	9
2.7 Karakterisasi Dispersi Padat.....	11
2.8 Laju Disolusi	13
2.9 Cetak Langsung.....	16
3 METODOLOGI PENELITIAN	
3.1 Tempat dan Waktu	17
3.2 Bahan.....	17
3.3 Alat.....	17
3.4 Cara kerja.....	17
4 HASIL DAN PEMBAHASAN	
4.1 Pembuatan Dispersi Padat.....	25
4.2 Pembuatan Campuran Fisik	25

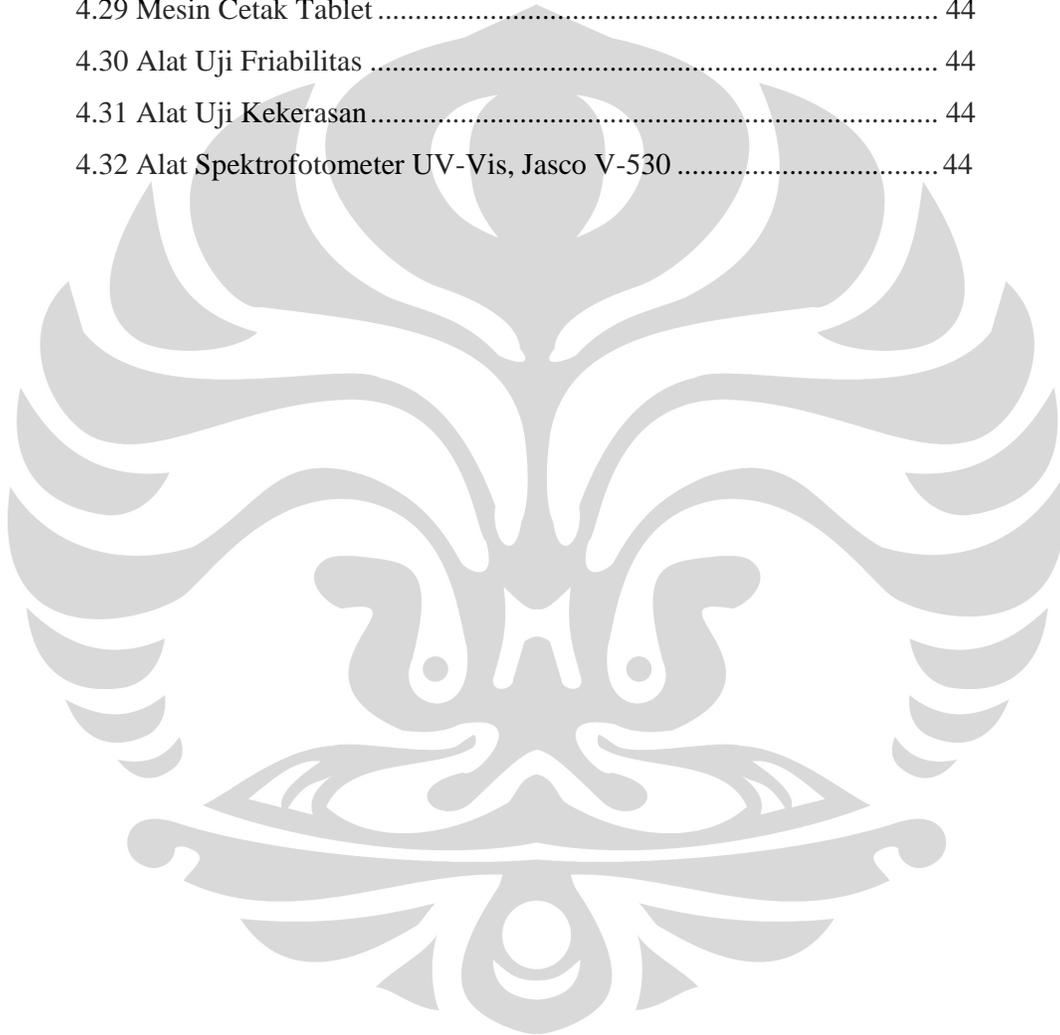
4.3 Pembuatan Kurva kalibrasi	26
4.4 Uji Difraksi Sinar X	26
4.5 Uji DSC	26
4.6 Uji kelarutan Serbuk Dispersi Padat	27
4.7 Evaluasi Massa tablet	28
4.8 Evaluasi Tablet	29
5 KESIMPULAN DAN SARAN	
5.1 Kesimpulan	33
5.2 Saran	33
DAFTAR ACUAN	34



DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2.1 Struktur Gliklazida.....	3
2.2 Struktur Kolidon Cl.....	5
2.3 Proses Pembuatan Kolidon Cl Polimer Jagung.....	6
2.4 Struktur Polivinilpirolidon.....	7
2.5 Skematis Kelarutan.....	9
2.6 Proses Disolusi Obat.....	14
4.7 Dispersi Padat Formula A.....	36
4.8 Dispersi Padat Formula B.....	36
4.9 Dispersi Padat Formula C.....	36
4.10 Dispersi Padat sebelum Diayak.....	36
4.11 Tablet Formula A.....	37
4.12 Tablet Formula B.....	37
4.13 Tablet Formula C.....	37
4.14 Grafik Linearitas Gliklazida dalam Dapar Fosfat pH 7,4.....	38
4.15 Grafik Linearitas Gliklazida dalam NaOH 0,1 N-Aseton.....	38
4.16 Grafik Kelarutan dispersi Padat Gliklazida-PVP, Dispersi Padat Gliklazida-PVP-Kolidon Cl, Campuran Fisik Gliklazida-PVP- Kolidon Cl dan Gliklazida Standar.....	39
4.17 Profil Disolusi Tablet Dispersi Padat Gliklazida-PVP, Dispersi Padat Gliklazida-PVP-Kolidon Cl dan Campuran Fisik Gliklazida-PVP-Kolidon Cl.....	40
4.18 Profil Disolusi Tablet Dispersi Padat Gliklazida-PVP, Dispersi Padat Gliklazida-PVP-Kolidon Cl, Campuran Fisik Gliklazida-PVP-Kolidon Cl dan Tablet X.....	40
4.19 Difraktogram Serbuk Gliklazida Standar.....	41
4.20 Difraktogram Dispersi Padat Gliklazida-PVP.....	41
4.21 Difraktogram Dispersi Padat Gliklazida-PVP-Kolidon Cl.....	41
4.22 Termogram DSC Serbuk Gliklazida Standar.....	42

4.23 Termogram DSC Serbuk PVP	42
4.24 Termogram DSC Serbuk Kolidon Cl.....	42
4.25 Termogram DSC Dispersi Padat Gliklazida-PVP	43
4.26 Termogram DSC Dispersi Padat Gliklazida-PVP-Kolidon Cl	43
4.27 Termogram DSC Campuran Fisik Gliklazida-PVP-Kolidon Cl.....	43
4.28 Flowmeter	44
4.29 Mesin Cetak Tablet	44
4.30 Alat Uji Friabilitas	44
4.31 Alat Uji Kekerasan.....	44
4.32 Alat Spektrofotometer UV-Vis, Jasco V-530	44

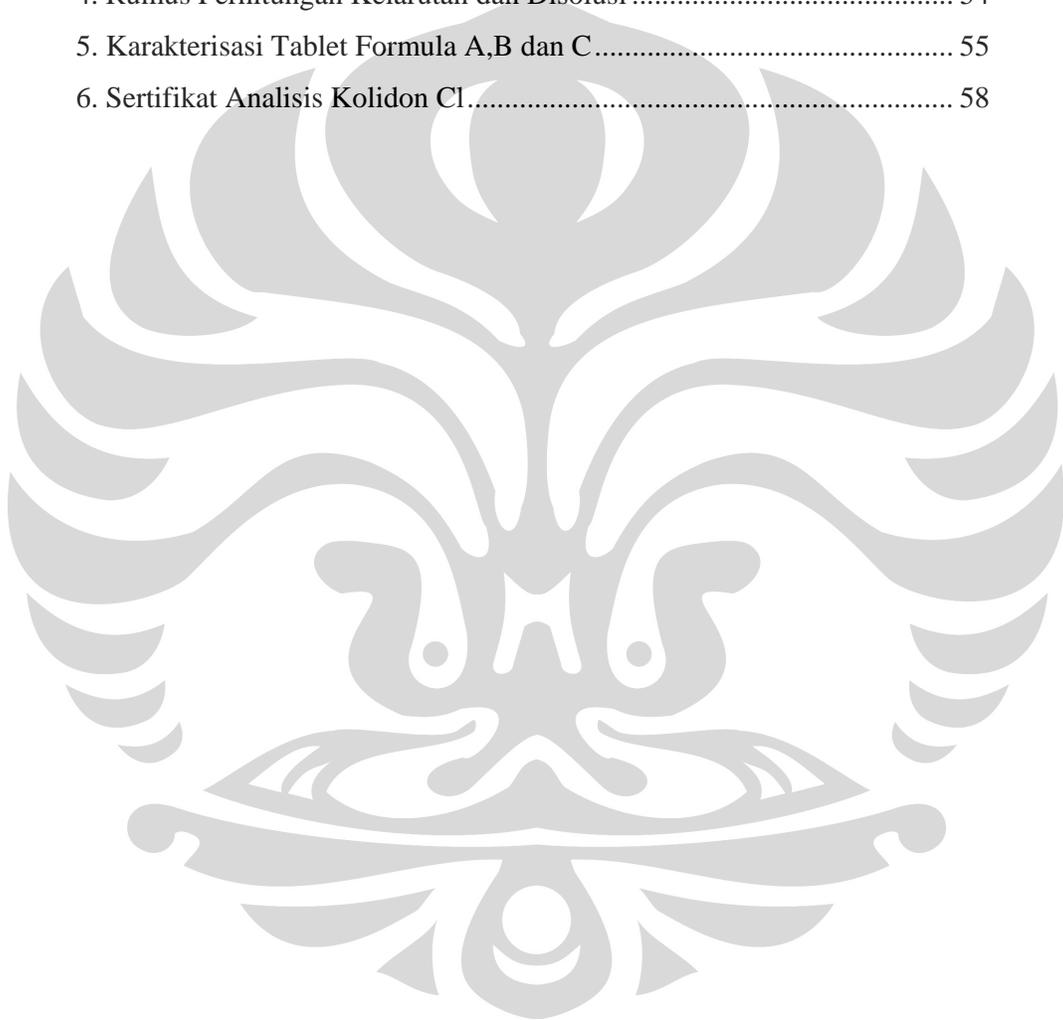


DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
2.1 Klasifikasi Superdisintegran	4
2.2 Istilah Perkiraan Kelarutan.....	8
3.3 Formulasi Dispersi Padat Gliklazida-PVP (1:1) dan Gliklazida-PVP-Kolidon Cl (1:1:0,1)	18
3.4 Formulasi Tablet Dispersi Padat Gliklazida – PVP 1:1, Gliklazida – PVP – Kolidon Cl 1:1:0,1, Campuran Fisik Gliklazida – PVP – Kolidon Cl 1:1:0,1.....	20
3.5 Tabel Indeks Kompresibilitas dan Kategorinya.....	22
4.6 Data Serapan Gliklazida dalam Berbagai Konsentrasi pada Medium Dapar Fosfat pH 7,4 pada Panjang Gelombang 226 nm	45
4.7 Data serapan Gliklazida dalam Berbagai Konsentrasi pada NaOH 0,1 N-Aseton pada Panjang Gelombang 226 nm.....	46
4.8 Kelarutan Gliklazida, dispersi padat Gliklazida-PVP, Dispersi Padat Gliklazida-PVP-Kolidon Cl dan Campuran Fisik Gliklazida-PVP-Kolidon Cl	47
4.9 Karakteristik Massa Tablet	47
4.10 Karakteristik Tablet.....	47
4.11 Data Profil Disolusi Tablet Dispersi Padat Gliklazida-PVP, Dispersi Padat Gliklazida-PVP-Kolidon Cl, Campuran Fisik Gliklazida-PVP-Kolidon Cl dan Tablet X	48
4.12 Perhitungan <i>difference factor</i> dan <i>similarity factor</i> Tablet X dan Dispersi Padat Gliklazida – PVP Medium Dapar Fosfat pH 7.4	49
4.13 Perhitungan <i>difference factor</i> dan <i>similarity factor</i> Tablet X dan Dispersi Padat Gliklazida – PVP – Kolidon Cl Medium Dapar Fosfat pH 7.4.....	49
4.14 Perhitungan <i>difference factor</i> dan <i>similarity factor</i> Tablet X dan Campuran Fisik Gliklazida – PVP – Kolidon Cl Medium Dapar Fosfat pH 7.4	50

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Bagan Pembuatan Dispersi Padat Gliklazida-PVP	51
2. Bagan Pembuatan Dispersi Padat Gliklazida-PVP-Kolidon Cl	52
3. Kompresibilitas Massa Tablet.....	53
4. Rumus Perhitungan Kelarutan dan Disolusi	54
5. Karakterisasi Tablet Formula A,B dan C.....	55
6. Sertifikat Analisis Kolidon Cl.....	58



BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang

Gliklazida merupakan obat antidiabetes tipe II dari generasi kedua golongan sulfonilurea yang bekerja dengan merangsang sekresi insulin di sel beta pankreas. Obat ini digunakan untuk pasien diabetes melitus yang tidak tergantung dengan insulin (*Non Dependent Diabetes Mellitus*). (Sulistia, 1995).

Berdasarkan *Biopharmaceutics Classification System* (BCS) gliklazida termasuk dalam golongan kelas II yaitu obat yang memiliki kelarutan rendah tetapi permeabilitasnya tinggi (Jouyban, 2010) dan memiliki sifat praktis tidak larut dalam air. Hal ini menyebabkan bioavailabilitas gliklazida rendah. Bioavailabilitas sering kali dikaitkan dengan laju disolusi, suatu obat yang memiliki laju disolusi rendah dapat mengakibatkan penurunan daya absorpsi pada saluran cerna. Agar obat dapat diabsorpsi maka obat harus dapat terdisolusi dalam saluran cerna sehingga semakin tinggi konsentrasi obat dalam saluran cerna, semakin besar kemungkinan terjadi absorpsi. Sebelum terjadi absorpsi obat dalam bentuk sediaan tablet mengalami disintegrasi, deagregasi dan disolusi.

Salah satu faktor yang menyebabkan hancurnya tablet adalah jenis disintegran yang digunakan. Syarat suatu bahan yang dapat digunakan sebagai disintegran antara lain bahan tersebut memungkinkan terjadinya proses kapilarisasi cairan, mudah mengembang dan meningkatkan pembasahan tablet. Dalam penelitian ini peneliti menggunakan superdisintegran kolidon Cl karena telah dilaporkan kolidon Cl sebagai disintegran yang lebih baik dibandingkan amilum atau asam alginat, kapasitas penyerapan lebih dari 50%. Namun Proses disintegrasi belum menggambarkan pelarutan sempurna suatu obat. Partikel-partikel kecil hasil disintegrasi akan terdisolusi.

Disolusi merupakan suatu proses di mana suatu zat padat masuk ke dalam pelarut menghasilkan suatu larutan. Laju pelarutan obat di dalam saluran cerna dipengaruhi oleh kelarutan obat tersebut. (Abdou, 1989) Adapun upaya untuk

Universitas Indonesia

meningkatkan kelarutan suatu obat dapat dilakukan dengan beberapa cara yaitu, kompleksasi, mikronisasi dan dispersi padat.

Dispersi padat merupakan dispersi molekuler atau lebih bahan aktif dalam pembawa inert atau matriks pada keadaan padat. Dispersi padat ini dapat meningkatkan kelarutan dengan cara mengubah bentuk kristal menjadi bentuk amorf, dalam bentuk amorf maka kelarutan obat akan dapat ditingkatkan. Pembuatan dispersi padat dapat dilakukan dengan beberapa metode, antara lain metode peleburan dan metode pelarutan.

Sebelumnya penelitian tentang dispersi padat telah dilakukan oleh Sutriyo dkk (2005) tentang pengaruh polivinilpirolidon (PVP) terhadap laju disolusi furosemid dalam sistem dispersi padat dan Biswal dkk (2009) tentang karakterisasi gliklazida-PEG 8000 dalam sistem dispersi padat dalam penelitian ini membuktikan bahwa melalui sistem dispersi padat laju disolusi furosemid dan gliklazida dapat meningkat.

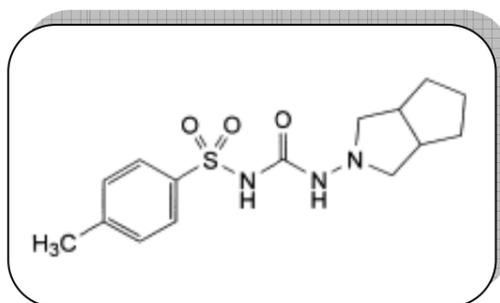
Pada penelitian ini telah dibuat dispersi padat gliklazida dan PVP dengan penambahan superdisintegran kolidon Cl menggunakan metode pelarutan dengan melarutkan pembawa inert yaitu PVP dengan pelarut organik (aseton) dan metode pembuatan tablet dilakukan dengan cetak langsung.

1.2 Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh penambahan kolidon Cl sebagai superdisintegran dan pembawa PVP terhadap laju disolusi gliklazida dari bentuk sediaan tablet menggunakan sistem dispersi padat.

BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Gliklazida



Gambar. 2.1 Struktur Gliklazida (BP, 2007)

Gliklazida merupakan salah satu anti diabetes oral golongan sulfonilurea generasi kedua selain glibenklamid dan glipizid. Pada umumnya mekanisme kerja golongan sulfonilurea yaitu dengan merangsang sekresi insulin di pankreas, meningkatkan performa dan jumlah reseptor insulin pada otot dan sel lemak serta mengurangi produksi glukosa hati. (Sulistia, 1995)

Gliklazida mengandung tidak kurang dari 99.0% dan tidak lebih dari 101.0% (*hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl-3-[(4methylphenyl) sulphonyl] urea*) dihitung dari zat kering.

Gliklazida berbentuk serbuk berwarna putih, praktis tidak larut dalam air, mudah larut dalam metilen klorida, sedikit larut dalam alkohol dan agak larut dalam aseton. (anonim, 2007)

Berdasarkan BCS (*Biopharmaceutical Classification System*) gliklazida termasuk dalam kelas II yaitu memiliki kelarutan yang rendah dan permeabilitas tinggi sehingga akan mempengaruhi bioavailabilitas dari gliklazida.

Bioavailabilitas sediaan oral dari gliklazida adalah kurang dari 80%. Konsentrasi serum puncaknya 2 sampai 4 jam mengikuti dosis oral walaupun telah pernah dilaporkan penundaan hingga 8 jam. (Obaid dkk, 2004)

2.2 Superdisintergran

Disintegran merupakan zat yang ditambahkan ke dalam formulasi tablet dan kapsul untuk memicu penetrasi lembab dari bentuk sediaan dalam cairan disolusi. Salah satu contoh disintegran yang sering digunakan yaitu amilum yang merupakan disintegran pilihan dalam formulasi tablet. Secara umum digunakan lebih dari 5%. Dalam beberapa tahun ini, disintegran terbaru telah dikembangkan yang disebut dengan superdisintegran, disintegran terbaru ini dapat digunakan pada konsentrasi lebih rendah dari amilum dikarenakan superdisintegran ini dapat menjadi bagian yang lebih kecil dari keseluruhan formulasi dibandingkan amilum.

Superdisintegran diklasifikasikan dalam tiga kelas berdasarkan struktur kimia. (swarbrick, 2007)

Tabel 2.1. Klasifikasi superdisintegran

Struktur	Keterangan	Nama dagang
Modifikasi amilum (<i>sodium starch glycolate</i>)	<i>Sodium carboxymethyl starch</i> kelompok <i>Carboxymethyl</i> menginduksi hidrofilisitas and pautan silangnya mereduksi kelarutan.	Explotab [®] Primojel [®] Tablo [®]
Modifikasi selulosa (<i>croscarmellose</i>)	<i>Sodium carboxymethyl cellulose</i> Yang telah dipautsilangkan untuk bahan-bahan yang tidak larut	AcDiSol [®] Nymcel ZSX [®] Primellose [®] Solutab [®]
<i>Cross-linked polyvinylpyrrolidone</i> (<i>Crospovidone</i>)	<i>Cross-linked polyvinylpyrrolidone</i> ; Berat molekul tinggi dan Disilangkan untuk bahan-bahan yang tidak larut..	<i>CrospovidoneM</i> [®] Kolidon Cl [®] <i>PolyplasdoneXL</i>

Mekanisme disintegrasi tablet yaitu :

a. Aksi kapilarisasi

Aksi kapilarisasi merupakan langkah awal dari disintegrasi. Ketika tablet diletakkan di medium yang sesuai, medium berpenetrasi ke dalam tablet, ikatan intermolekular lepas dan tablet pecah menjadi partikel halus. Pada langkah ini pemilihan disintegran yang memiliki tegangan interfasial terhadap air penting untuk membantu disintegrasi membentuk hidrofilik sekitar partikel obat.

b. Pengembangan

Beberapa bahan penghancur apabila terkena air maka ia akan mengembang. Akibat dari pengembangan bahan penghancur tersebut maka partikel penyusun tablet akan terdesak dan pecah. Hancurnya tablet dengan mekanisme seperti ini, dipengaruhi oleh struktur pori tablet. Semakin kecil pori-pori yang ada dalam tablet, maka dengan mengembangnya bahan penghancur akan memberikan tenaga yang cukup besar untuk menghancurkan tablet.

c. Panas pembasahan

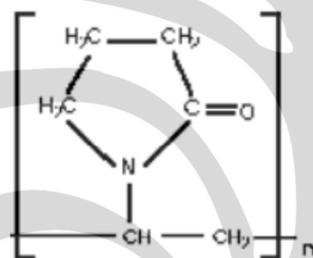
Bahan penghancur yang mempunyai sifat eksotermik ketika terbasahi air, maka akan menghasilkan panas dan mengakibatkan ekspansi udara yang terperangkap dalam tablet ketika proses pengempaan. Akibatnya udara mendesak ke arah luar tablet dan mengakibatkan tablet cepat hancur.

d. Pelepasan gas

Karbon dioksida akan dilepaskan dari tablet yang mengandung bikarbonat/karbonat dan asam sitrat/asam tartat ketika tablet kontak dengan air. Akibat pelepasan gas dari dalam tablet, maka tablet akan pecah atau hancur.

(Swarbrick, 2007 ; disintegrantspharmtech dan Carterpharmaceutical consulting)

2.3 Kolidon Cl

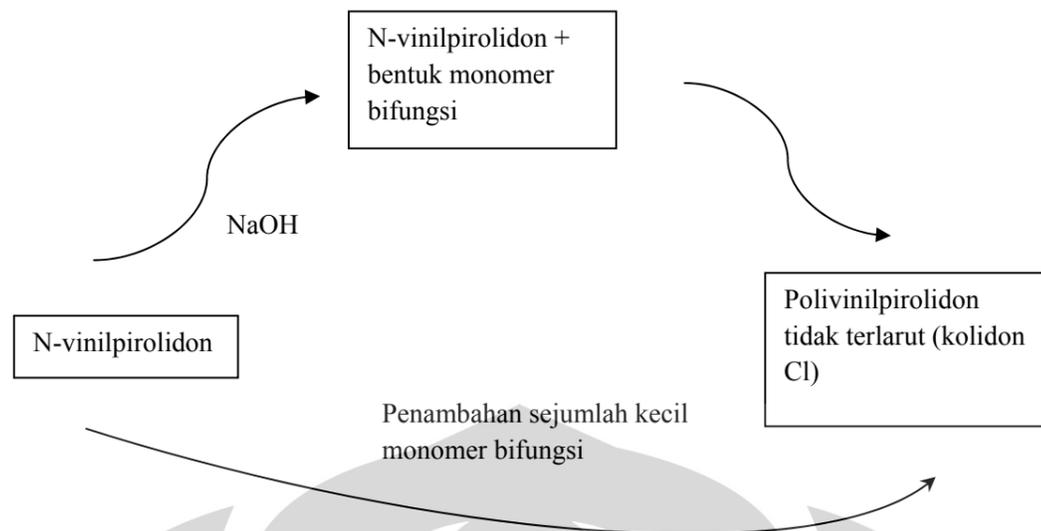


Gambar. 2.2 struktur Kolidon Cl (Excipient, 2006)

Kolidon Cl atau *Crospovidone*, *crospovidonum*, *insoluble polyvinylpyrrolidone*, *crosslinked PVP*.

Kolidon Cl diproduksi dari proses polimerisasi pautan silang PVP tidak terlarut dalam bentuk polimer jagung dari N-vinilpirolidon dengan penambahan natrium

hidroksida pada temperatur di atas 100°C membentuk bifungsi monomer dalam air yang merupakan pautan silang dari polimer.



Gambar 2.3 Proses Pembuatan Kolidon CI Polimer Jagung

Karakterisasi dari kolidon CI serbuk berwarna putih atau hampir putih, berbau khas dan praktis tidak berasa serta tidak larut dalam semua pelarut.

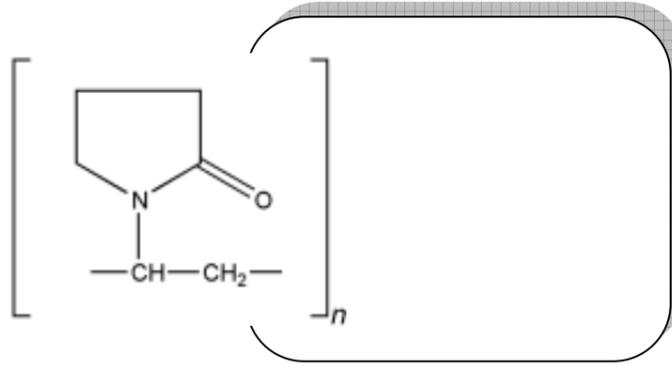
Fungsi utama dari kolidon CI adalah sebagai superdisintegran tablet untuk meningkatkan laju disintegrasi dan disolusi. Seperti bahan terlarut, kolidon CI dapat memperbaiki bioavailabilitas beberapa zat aktif yang sukar larut.

Kolidon CI telah dilaporkan sebagai disintegran yang lebih baik dibandingkan amilum atau asam alginat, kapasitas penyerapan lebih dari 50% dari beratnya dalam air. Memiliki *bulk density* rendah (0.26 g/ml), didistribusikan ke dalam matriks tablet sehingga dapat meningkatkan daerah permukaan dan aksi kapilaritas. (buhler, 2008)

Penggunaan kolidon CI dalam pembuatan tablet dengan metode cetak langsung, granulasi basah maupun kering konsentrasinya 2-5%. (wade dan weller, 2006)

Universitas Indonesia

2.4 Polivinilpirolidon (wade dan weller, 2006)



Gambar. 2.4 Struktur Polivinilpirolidon (Excipient, 2006)

Polivinilpirolidon (PVP) merupakan suatu polimer yang dihasilkan dari polimerisasi yang mempunyai variasi perpanjangan rantai dan berat molekul yang berbeda. Berat molekulnya berkisar antara 10.000 – 700.000 dengan rumus molekul $(C_4H_8NO)_n$.

Dalam formulasi farmasetika PVP lebih sering digunakan dalam bentuk sediaan padat seperti tablet. Dalam formulasi sediaan tablet PVP berfungsi sebagai pengikat dengan metode granulasi basah dan dalam pembuatan dispersi padat digunakan sebagai bahan pembawa. PVP digunakan sebagai pelarut dalam formulasi oral dan parenteral serta PVP dapat meningkatkan laju disolusi dari obat yang kelarutan tidak baik dalam sediaan padat.

PVP berbentuk serbuk, berwarna putih sampai putih krem, tidak berbau dan higroskopis. Mudah larut dalam asam, kloroform, etanol 96%, keton, metanol dan air. Praktis tidak larut dalam eter, hidrokarbon dan minyak mineral.

2.5 Kelarutan

Kelarutan obat merupakan jumlah milliliter pelarut di mana akan larut 1 gram zat terlarut. Untuk zat yang kelarutannya tidak diketahui pasti, harga kelarutannya digambarkan dalam kompendia farmasi dengan menggunakan istilah umum tertentu, seperti dalam tabel 2.2. Kelarutan obat dalam *Merck Index* dinyatakan dalam berbagai satuan.

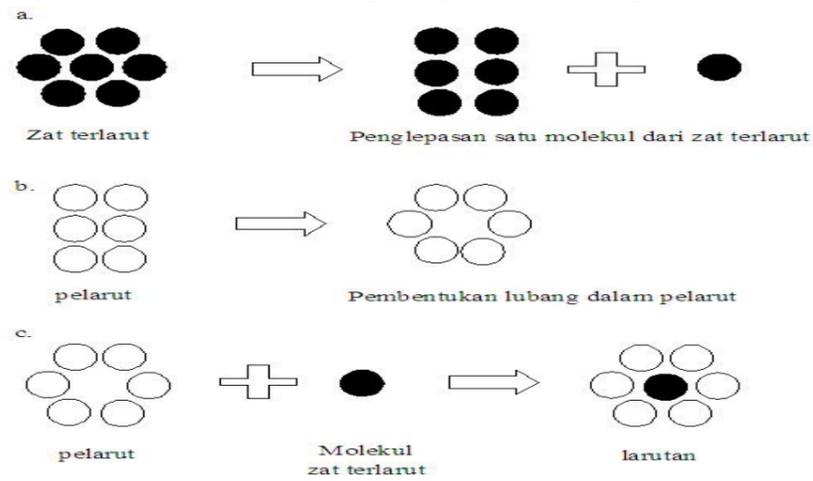
Tabel 2.2 istilah perkiraan kelarutan

Istilah	Bagian pelarut yang dibutuhkan untuk 1 bagian zat terlarut
Sangat mudah larut	Kurang dari 1 bagian
Mudah larut	1 sampai 10 bagian
Larut	10 sampai 30 bagian
Agak sukar larut	30 sampai 100 bagian
Sukar larut	100 sampai 1000 bagian
Sangat sukar larut	1000 sampai 10000 bagian
Praktis tidak larut	Lebih dari 10000 bagian

Mekanisme pelarutan zat terlarut dibagi dalam tiga tahapan yaitu :

- a. Tahap pertama menyangkut pemindahan satu molekul dari fase terlarut pada temperatur tertentu. Kerja yang dilakukan dalam memindahkan satu molekul dari zat terlarut sehingga dapat lewat ke wujud uap membutuhkan pemecahan ikatan antara molekul – molekul yang berdekatan. Kerja pemecahan ikatan antara 2 molekul yang berdekatan adalah $2w_{22}$, di mana notasi 22 adalah interaksi antara molekul zat terlarut, lubang yang ditinggalkannya tertutup dan setengah dari energi yang diterima kembali. Penerimaan energi potensial atau kerja *netto* untuk proses ini adalah w_{22} .
- b. Tahap kedua menyangkut pembentukan lubang dalam pelarut yang cukup besar untuk menerima molekul zat terlarut. Kerja yang dibutuhkan untuk tahap ini adalah w_{11} , di mana angka itu adalah energi interaksi antara molekul – molekul pelarut.
- c. Molekul zat terlarut akhirnya ditempatkan dalam lubang dalam pelarut dan pertambahan kerja atau penurunan energi potensial dalam langkah ini adalah w_{12} . Angka 12 adalah energi interaksi zat terlarut dengan pelarut. Lubang dalam pelarut yang terbentuk dalam 2, sekarang tertutup dan penurunan tambahan dalam energy w_{12} terjadi, menyangkut kerja *netto* dalam tahap ini adalah $2w_{12}$.

Secara skematis kelarutan dapat digambarkan sebagai berikut :



Gambar. 2.5 skematis kelarutan (Martin, Swarbrick dan Cammarata, 1993)

2.6 Sistem Dispersi Padat

Pada tahun 1961 Sekiguchi dan Obi memperkenalkan teknologi dispersi padat pada industri farmasetika sebagai formulasi untuk sediaan lepas cepat oral yang memiliki kelarutan dalam air yang buruk. Alasan utama dikembangkannya teknologi dispersi padat adalah untuk meningkatkan disolusi dan memperbaiki bioavailabilitas obat yang kelarutan dalam air buruk.

Dispersi padat yang terbentuk dengan pemilihan pembawa yang sesuai memiliki fungsi meningkatkan kelarutan zat aktif yang membentuk interaksi antara molekul pembawa dan zat aktif. Pada saat pembentukan dispersi padat molekul – molekul zat aktif akan terdispersi dan terperangkap dalam jaringan polimer pembawa dan saat pemanasan dapat terjadi perubahan keadaan fisik zat aktif menjadi bentuk amorf.

Mekanisme peningkatan kelarutan pada dispersi padat :

- a. Pengecilan ukuran partikel
- b. Bahan pembawa yang mudah larut air akan membentuk lapisan difusi yang mengelilingi setiap partikel obat, sehingga akan memperoleh efek pelarutan pada bahan obat
- c. Mereduksi atau menghilangkan agregasi dan aglomerasi dari partikel obat

d. Pembasahan (*wettability*) dan dispersibilitas yang baik dari partikel obat pada cairan gastrointestinal (GIT) akibat peningkatan luas permukaan efektif obat untuk kontak dengan cairan GIT akibat peningkatan luas permukaan efektif obat untuk kontak dengan cairan GIT

e. Kemungkinan terbentuknya polimorfisa meta stabil pada saat pembentukan dispersi padat.(Abdou, 1989 ; swarbrick, 2007)

Dengan berbagai mekanisme diatas laju disolusi obat dapat ditingkatkan sehingga bioavailabilitas obat juga dapat meningkat secara signifikan.(10)

Dispersi padat merupakan campuran dari zat aktif dengan pelarut dan pembawa. Dispersi padat lepas cepat adalah tipe sediaan yang menggunakan pembawa larut air seperti PEG dan PVP.

Pembuatan dispersi padat dapat dilakukan dengan beberapa metode, antara lain: metode peleburan (*hot-melting method*) dan metode pelarutan (*solvent method*)

a. Metode Peleburan

Pada metode ini komponen zat aktif dan pembawa dileburkan pada temperatur atau di atas temperatur zat aktif dan pembawa. Hasil leburan didinginkan dengan cepat sehingga diperoleh massa padat yang kemudian dihaluskan dan diayak untuk menghasilkan serbuk. Metode ini secara teknik sederhana dan ekonomis tetapi tidak dapat digunakan pada bahan obat atau pembawa yang tidak stabil pada peleburan atau pada bahan yang mudah menguap pada proses pembuatan dengan temperatur tinggi.

b. Metode Pelarutan

Metode ini menggunakan pelarut organik untuk melarutkan zat aktif dan pembawa. Dispersi padat yang dihasilkan tidak akan menyebabkan terjadinya dekomposisi zat aktif maupun pembawa dan umumnya digunakan untuk bahan yang tidak tahan pemanasan. Kelemahannya, penguapan pelarut organik yang digunakan akan memakan waktu yang relatif lama serta penggunaan pelarut organik.

Dispersi padat dapat meningkatkan laju disolusi dengan cara yaitu mereduksi ukuran partikel, mengubah dalam karakteristik permukaan partikel

obat untuk memperbaiki pembasahan dan membentuk energi yang lebih besar pada bentuk padatan (contoh : bentuk amorf). (liu, 2000)

2.7 Karakterisasi Dispersi padat

2.7.1 DSC (*Differential Scanning Calorimetry*)

suatu sampel yang dipanaskan atau didinginkan maka akan terjadi perubahan struktur atau komposisi. Perubahan ini dihubungkan dengan perubahan panas. *Differential Scanning Calorimetry* (DSC) digunakan untuk mengukur aliran panas di dalam dan di luar bahan. Metode ini pertama kali dikembangkan oleh Le Chatelier pada tahun 1887.(swarbrick, 2007)

Prinsip dasar yang mendasari DSC adalah ketika sampel mengalami perubahan fisik seperti fase transisi, kenaikan panas atau penurunan panas dibutuhkan untuk dialirkan pada sampel dan pembanding untuk mempertahankan keduanya pada suhu yang sama. Kenaikan suhu atau penurunan suhu tergantung pada proses termodinamika yang terjadi (eksotermik dan endotermik). Dengan mengamati perbedaan aliran panas antara sampel dan pembanding. DSC mampu mengukur jumlah energi yang diserap atau dilepaskan selama transisi. DSC dapat juga digunakan untuk mengamati fase perubahan yang lebih tersembunyi seperti transisi gelas. DSC digunakan secara luas pada lingkup industri sebagai alat pengendali kualitas produk karena kemampuannya dalam mengevaluasi kemurnian sampel dan untuk meneliti polimer yang digunakan pada pengobatan. (Dean, 1995 ; Pungor, 1995)

Teknik ini menggunakan dua metode pengukuran. Metode pertama disebut *heat flux* DSC, alat ini mengukur temperatur berbeda. Melalui kalibrasi, temperatur berbeda ditransformasikan ke dalam aliran panas. Oleh karena itu terdapat faktor panas dengan temperatur yang bervariasi. Metode yang kedua disebut dengan *power compensation* DSC, dua pemanas individu digunakan untuk memonitor laju panas individu dari dua oven individu. Sistem mengendalikan temperatur yang berbeda antara sampel dan baku. Jika terdapat banyak temperatur yang berbeda, panas individu dikoreksi dengan cara temperatur dijaga pada kedua tempat yang sama. Ketika terjadi proses endotermik atau eksotermik, alat menyalurkan energi tambahan untuk menjaga temperatur tetap sama pada kedua tempat. (Swarbrick, 2007)

Universitas Indonesia

2.7.2 XRD (*X-Ray Diffractometer*)

Sinar X ditemukan pada tahun 1895 oleh fisikawan Jerman Roentgen. Tidak seperti sinar biasanya, sinarnya *invisible* tetapi ditembakkan pada garis lurus dan memberikan efek film fotografi dalam cara yang sama dengan cahaya.

Pada tahun 1912 sinar X dikembangkan, pada tahun itu fenomenal difraksi sinar X melalui kristal ditemukan dan penemuan ini secara simultan menyediakan metode baru untuk menginvestigasi stuktur partikel. Difraksi secara tidak langsung dapat menyatakan ukuran struktur hingga 10^{-8} cm dan diaplikasikan untuk masalah metalurgi.

Sinar X digunakan dalam difraksi dengan panjang gelombang antara 0,5 – 2,5 Å, yang mana panjang gelombang cahaya *visible* hingga 6000Å. spektrum sinar X terletak pada spektrum sinar gamma dan sinar ultraviolet. (Cullity, 1956)

Teknik difraksi sinar X menjadi sesuatu hal yang penting bagi ilmuwan farmasetika sejak difraksi sinar X menunjukkan metode yang lebih mudah dan cepat untuk mendapatkan informasi struktur kristal dari suatu zat. Difraksi sinar X telah digunakan pada dua bidang utama, untuk karakterisasi sidik jari material kristal dan penentuan strukturnya.

Setiap padatan kristal mempunyai pola unik karakter serbuk sinar X yang dapat digunakan sebagai sidik jari untuk identifikasi.pada saat bahan telah diidentifikasi, kristalografi sinar X dapat dipakai untuk menentukan strukturnya. Melalui sinar X difraksi ini kita dapat mengetahui seberapa banyak fase kristal yang terkandung dalam suatu bahan.

Sinar X didifraksi oleh kristal seperti cahaya tampak yang didispersikan menjadi spektrum warna oleh *ruled grating* (sekeping gelas dengan garis sejajar yang sama). Hal ini disebabkan sinar X mempunyai panjang gelombang yang hampir sama dengan jarak antara atom atau molekul kristal. Pola difraksi sinar X pada kristal datar, menjadi mungkin untuk menentukan jarak dari berbagai lempengan kisis kristal. (Adeyeye dan Harry, 2008)

2.8 Laju disolusi

Laju disolusi dapat didefinisikan sejumlah obat yang terlarut dalam larutan per unit waktu di bawah kondisi bentuk padatan atau cairan yang terstandar, suhu dan komposisi larutan.

Disolusi mempunyai tipe spesifik reaksi heterogen tertentu yang dikategorikan dalam tiga kelas yaitu :

- a. Reaksi atau interaksi pada antarmuka lebih cepat dibandingkan transportasi reaktan dan produk antar muka. Dalam hal ini kecepatan dapat dikendalikan oleh proses distribusi.
- b. Reaksi pada proses antarmuka kecepatannya lebih rendah dibandingkan dengan proses distribusi dan kecepatannya dikendalikan secara bertahap.
- c. Kecepatan yang konstan dari kedua proses adalah ekuivalen dan dalam hal ini kecepatan disolusi difraksi dari kedua kecepatan reaksi pada antarmuka yang sama baiknya dengan kecepatan proses distribusi. (Abdou, 1989)

proses disolusi suatu obat dipengaruhi oleh dua faktor yaitu, disintegrasi tablet dan deagregasi partikel dalam tablet. (Hanson, 1990)

Noyes dan Whitney serta para peneliti lainnya telah mempelajari laju disolusi obat padat. Menurut pengamatan mereka, tahapan dalam disolusi melibatkan proses disolusi obat pada permukaan partikel padat, sehingga membentuk larutan jenuh di sekitar partikel. Obat yang terlarut dalam larutan jenuh dikenal sebagai lapisan tetap, berdifusi ke pelarut sisanya dari daerah konsentrasi tinggi ke daerah konsentrasi rendah.

Laju disolusi obat dapat dijelaskan dengan persamaan Noyes dan Whitney sebagai berikut :

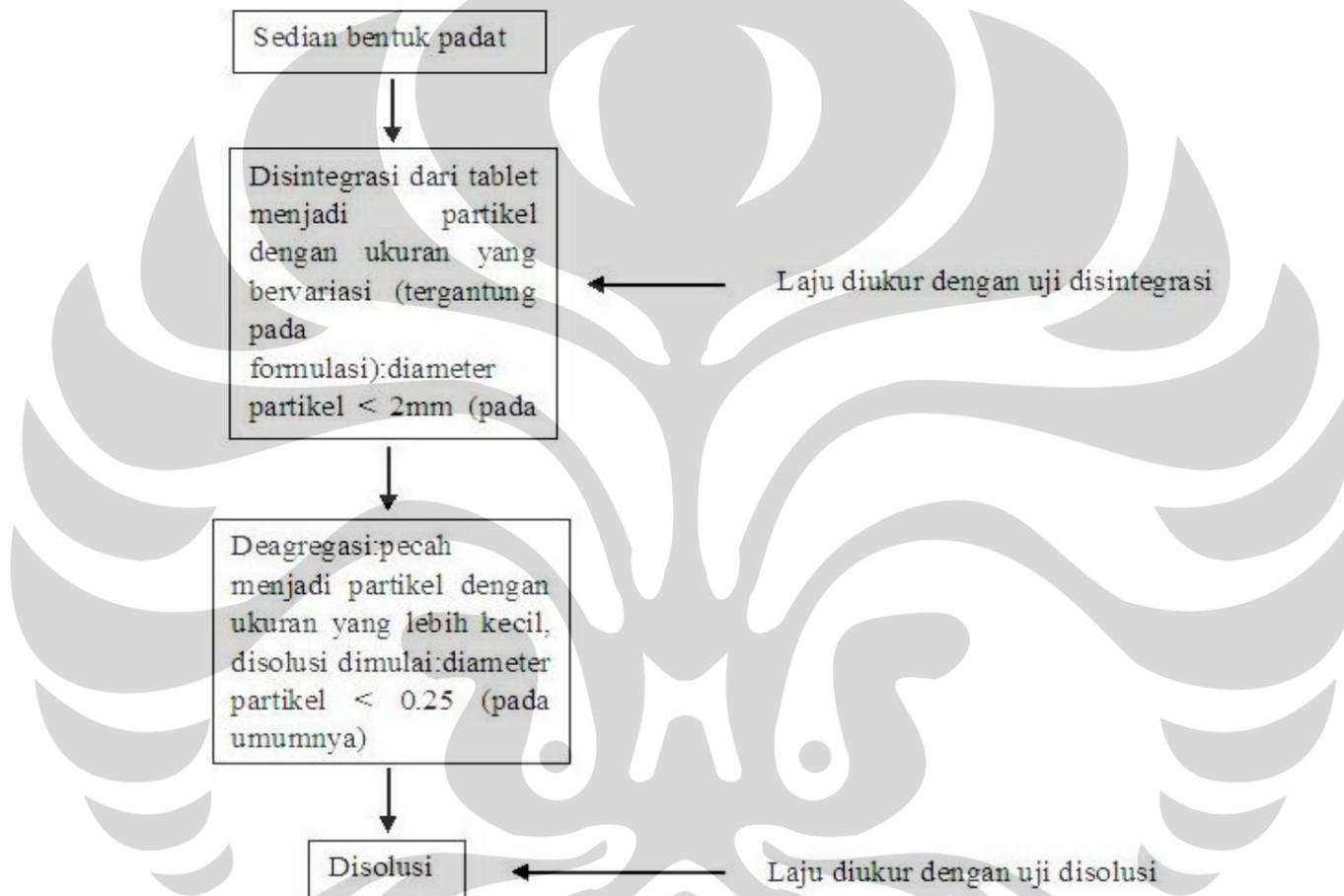
$$\frac{dC}{dt} = \frac{DAK}{h} (C_s - C) \quad 2.1$$

$\frac{dC}{dt}$ adalah laju disolusi obat, D adalah konstanta laju difusi, A adalah luas permukaan kontak antara partikel dan medium, C_s adalah konsentrasi obat pada lapisan tetap, C adalah konsentrasi obat dalam pelarut di luar lapisan tetap, K adalah koefisien partisi dan h adalah ketebalan lapisan tetap.

Dari persamaan Noyes dan Whitney dapat dilihat bahwa kinetika disolusi dipengaruhi oleh fisikokimia obat, formulasi dan pelarut. Selain ketiga faktor di atas, suhu medium dan laju pengadukan juga mempengaruhi laju disolusi. Peningkatan pada suhu akan meningkatkan energi kinetik molekul dan konstanta difusi D . Sebaliknya peningkatan pengadukan dari medium pelarut akan mengurangi ketebalan h lapisan tetap sehingga proses disolusi menjadi lebih cepat.

Faktor – faktor yang dapat mempengaruhi laju disolusi dari sediaan obat dapat digolongkan pada tiga kategori utama yaitu, faktor yang berkaitan dengan sifat fisikokimia obat, faktor yang berkaitan dengan bentuk sediaan dan faktor yang berkaitan dengan alat disolusi dan parameter uji. Sifat fisikokimia obat yang mempengaruhi laju disolusi yaitu kelarutan, ukuran partikel, keadaan hidrasi, solvasi dan kompleksasi. (abdou, 1989)

Proses Disolusi Sediaan Obat



Gambar. 2.6 proses disolusi obat (Hanson, 1990)

Jumlah obat yang larut ditentukan dengan mengambil cairan sampel dalam medium disolusi pada selang waktu tertentu dan dianalisa, umumnya menggunakan spektrofotometer UV Vis. Jumlah obat yang larut dalam suatu waktu tertentu, Q dinyatakan sebagai suatu persentase dari kandungan yang tertera di dalam label. Hasil Uji disolusi diplot sebagai konsentrasi terhadap waktu merupakan profil disolusi. Interpretasi uji disolusi dilakukan sampai tiga tahap S_1 , S_2 , S_3

S_1 : 6 unit sediaan → masing-masing unit sediaan tidak lebih kecil dari $Q + 5\%$, jika syarat tersebut tidak terpenuhi pengujian dilanjutkan ke siklus 2.

S_2 : 6 unit sediaan → rata – rata dari 12 unit sediaan ($S_1 + S_2$) adalah sama atau lebih besar dari pada Q dan tidak satu unit sediaan yang lebih kecil dari $Q-15\%$, jika syarat tersebut tidak terpenuhi pengujian dilanjutkan ke siklus 3.

S_3 : 12 unit sediaan → rata – rata dari 24 unit sediaan ($S_1+S_2+S_3$) adalah sama atau lebih besar dari pada Q, tidak lebih dari 2 unit sediaan yang kurang dari $Q-15\%$ dan tidak ada satu unit sediaan yang kurang dari $Q-25\%$. (Depkes RI, 1995)

2.8.1 Disolusi Terbanding (Dressman dan Johannes, 2005)

Petunjuk dari FDA (*Food and Drug Association*) untuk industri dalam uji disolusi pada bentuk sediaan padat oral lepas cepat serta petunjuk bioavailabilitas dan bioekivalensi untuk bentuk sediaan oral, menggambarkan pendekatan matematika menggunakan *difference factor* (f_1) dan *similarity factor* (f_2) yang ditemukan oleh Moore dan Flanner (1996) untuk membandingkan profil disolusi.

Difference factor (f_1) digunakan untuk menghitung persentase perbedaan di antara profil disolusi pada tiap waktu dan mengukur kesalahan relatif di antara profil disolusi dengan persamaan berupa $\{[t = 1^n |R_t - T_t|] / [t = 1^n R_t]\} \times 100$. *Similarity factor* (f_2) digunakan untuk mengukur persamaan dalam persen (%) di antara profil disolusi dengan persamaan $50 \log \{[1 + (1/n) |R_t - T_t|^2]^{-0.5}\} \times 100$.

Pada kedua persamaan di atas n adalah jumlah dari pengambilan sampel waktu yang digunakan, R_t adalah kadar zat aktif terdisolusi dari produk pembanding pada waktu, t dan T_t adalah kadar zat aktif terdisolusi dari produk uji pada waktu t. Nilai *difference factor* (f_1) berada pada rentang 0 – 15% sedangkan nilai *similarity factor* (f_2) yaitu 50 – 100%.

2.9 Cetak Langsung

Metode cetak langsung digunakan untuk pencetakan tablet secara langsung dari serbuk zat aktif dan bahan tambahan yang sesuai (pengisi, disintegran dan lubrikan). Tidak ada pengerjaan serbuk melalui prosedur granulasi basah atau kering.

Keuntungan dari metode cetak langsung adalah sederhana untuk dilakukan dan ekonomis, tidak membutuhkan banyak peralatan, tahapan proses yang singkat, tidak memerlukan tenaga yang besar. Ada keuntungan lainnya yaitu tablet dapat pecah menjadi partikel yg besar dibandingkan agregat granular dengan meningkatkan daerah permukaan maka disolusi pelepasan obat menjadi lebih cepat.

Metode cetak langsung dapat digunakan untuk obat yang memiliki potensi yang rendah, dosis zat aktif yang tinggi dan metode ini tidak untuk tablet yang berukuran besar seperti parasetamol. (Swarbrick, 2007)



BAB 3

METODOLOGI PENELITIAN

3.1 Tempat dan Waktu

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Farmasetika dan Formulasi tablet Departemen Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Indonesia. Waktu Pelaksanaannya adalah dari bulan Maret hingga Mei 2010.

3.2 Bahan

Gliklazida (PT Dixa Medica, Indonesia), Kolidon Cl (BASF, Indonesia), Polivinilpirolidon, Avicel PH 102 (Mingtai Chemical Co Ltd), Natrium hidroksida (Merck, Jerman), Aseton (PT. Mitra Selaras, Indonesia), Kalium dihidrogenfosfat (Merck, Jerman), Aquadest, Magnesium stearat (PT. Sungai Budi Indonesia, Indonesia), Talk (PT. Sungai Budi Indonesia, Indonesia), Diamicron[®] (Darya Varia, Indonesia).

3.3 Alat

Alat uji disolusi (Electrolab TDT-08L, India), mesin pencetak tablet (Korsch, Jerman), Jangka sorong (Butterfly), neraca analitik (Shimadzu EB-330, Jepang), Spektrofotometer UV-VIS (JASCO V-530, Jepang), Alat uji Keregasan tablet (Erweka, Jerman), Alat uji kekerasan tablet (Erweka TBH 28, Jerman), alat uji waktu hancur (Erweka ZT 3, Jerman), *sieve* pengayak (Retsch), *bulk tapped density tester* (pharmeq 245-2E, Indonesia), *flowmeter* (Erweka GPT, Jerman), alat *X-ray Diffractometer* (Philips diffractometer PW 3710, Jepang), alat *Differential Scanning Calorimetry* (DSC-50 Shimadzu, Jepang), lemari pengering dan alat-alat gelas.

3.4 Cara Kerja

Pembuatan dispersi padat gliklazida – PVP menggunakan perbandingan 1:1 sedangkan pembuatan dispersi padat gliklazida – PVP – kolidon Cl dan campuran fisik gliklazida – PVP – kolidon Cl menggunakan perbandingan 1:1:0,1. (lihat tabel. 3.3)

Universitas Indonesia

Tabel. 3.3 Formulasi Dispersi Padat Gliklazida-PVP (1:1) dan Gliklazida-PVP-Kolidon Cl (1:1:0,1)

Bahan	DP G-PVP	DP G-PVP-K
Gliklazida (gram)	8	8
PVP (gram)	8	8
Kolidon Cl (gram)	-	0,8
Aseton (ml)	360	360

Keterangan :

DP : Dispersi Padat

G : Gliklazida

K : Kolidon Cl

3.4.1 Pembuatan Dispersi padat Gliklazida – PVP

Dispersi padat gliklazida – PVP dibuat dengan metode pelarutan. gliklazida dan PVP ditimbang masing – masing 8 gram, kemudian PVP dilarutkan dalam aseton hingga terbentuk larutan jernih dengan menggunakan pengaduk magnetik, selanjutnya gliklazida didispersikan ke dalam larutan PVP, perbandingan berat gliklazida – PVP yang digunakan 1:1. Setelah selesai pengadukan, larutan gliklazida – PVP dituang ke dalam cawan penguap, kemudian pelarut diuapkan sambil diaduk dengan batang pengaduk, selanjutnya seluruh massa dikeringkan dalam lemari pengering pada suhu 40⁰C selama 48 jam, lalu digerus dan dilewatkan dalam ayakan ukuran 80 mesh. (Vijayalakshmi, Kusum, Benson dan Srinagesh, 2008)

3.4.2 Pembuatan Dispersi padat Gliklazida – PVP – Kolidon Cl

Dispersi padat gliklazida – PVP – kolidon Cl dibuat dengan metode pelarutan. Gliklazida, PVP ditimbang 8 gram dan kolidon Cl ditimbang 0,8 gram, kemudian PVP dilarutkan dalam aseton hingga terbentuk larutan jernih dengan menggunakan pengaduk magnetik, selanjutnya gliklazida dan kolidon Cl didispersikan ke dalam larutan PVP. Perbandingan berat gliklazida – PVP – Kolidon Cl yang digunakan 1:1: 0.1. Setelah selesai pengadukan larutan gliklazida – PVP – kolidon Cl dituang ke dalam cawan penguap, kemudian pelarut diuapkan sambil diaduk dengan batang

Universitas Indonesia

pengaduk, selanjutnya seluruh massa dikeringkan dalam lemari pengering pada suhu 40°C selama 48 jam, lalu digerus dan dilewatkan dalam ayakan ukuran 80 mesh.

3.4.3 Preparasi Serbuk Campuran Fisik

Sejumlah serbuk gliklazida, kolidon Cl dan PVP dengan perbandingan 1:1:0.1 ditempatkan ke dalam mortir. Campuran dibuat dengan triturasinya sederhana dalam mortir porselin, kemudian diayak dengan ayakan mesh 80 dan disimpan dalam wadah gelas yang kedap udara.

3.4.4 Karakterisasi Dispersi Padat

3.4.4.1 Uji Kelarutan

Ditimbang sejumlah 27,8 mg gliklazida standar ; 50,8 mg dispersi padat gliklazida – PVP; 60,2mg gliklazida – PVP – kolidon Cl dan 49,88 mg campuran fisik gliklazida – PVP – kolidon Cl. lalu masukkan ke dalam 50 ml larutan dapar fosfat pH 7,4 kemudian dilakukan pengadukan dengan menggunakan alat pengaduk magnetik pada kecepatan 100 rpm pada suhu 37°C. Pengambilan sampel dilakukan pada 30 menit, 1,2,4,8,12 dan 24 jam sebanyak 10 ml. setiap kali pengambilan sampel ditambahkan 10 ml larutan dapar fosfat dengan suhu yang sama (Jalali dkk, 2010)

3.4.4.2 DSC (Differential Scanning Calorimetry)

Differential Scanning Calorimetry (DSC) digunakan untuk menentukan sifat termal. dispersi padat gliklazida – PVP, gliklazida – PVP – kolidon Cl dan campuran fisik gliklazida – PVP – kolidon Cl 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 25°C - 250°C dengan kenaikan suhu 10°C/menit. Proses endotermik dan eksotermik yang terjadi pada sampel tercatat pada rekorder. (Biswal, Sahoo dan Murthy, 2009)

3.4.4.3 XRD (X-Ray Diffractometer)

Pola difraksi sinar-X dispersi padat gliklazida – PVP, gliklazida – PVP – Kolidon Cl dan campuran fisik gliklazida – PVP – kolidon Cl direkam dengan Philips difraktometer PW 3710 untuk serbuk pada interval 20° - $90^{\circ}/2\theta$ pada kecepatan sudut $0.02^{\circ}/0.5$ detik menggunakan sumber radiasi kobalt. (Biswal, Sahoo dan Murthy, 2009)

Tabel 3.4

Formulasi Tablet Dispersi Padat Gliklazida – PVP 1:1, Gliklazida – PVP – Kolidon Cl 1:1:0,1, Campuran Fisik Gliklazida – PVP – Kolidon Cl 1:1:0,1

Komponen	Formula A		Formula B		Formula C	
	mg	%	mg	%	mg	%
DP G-PVP 1:1	160	80	-	-	-	-
DP G-PVP-K 1:1:0.1	-	-	168	84	-	-
CF G-PVP-K 1:1:0.1	-	-	-	-	168	84
Kolidon Cl	4	2	-	-	-	-
Avicel PH 102	28	14	24	12	24	12
Mg stearat	2	1	2	1	2	1
Talk	6	3	6	3	6	3

Keterangan :

DP : Dispersi padat
CF : Campuran Fisik
G : Gliklazid
K : Kolidon Cl

3.4.5 Pembuatan tablet

Tablet dispersi padat gliklazida – PVP, gliklazida – PVP – kolidon Cl dan campuran fisik gliklazida – PVP – kolidon Cl dibuat secara cetak langsung. Dispersi padat gliklazida – PVP dicampurkan dengan kolidon Cl dan avicel hingga homogen. Setelah homogen, campuran ditambahkan dengan Mg-stearat dan talk, kemudian dicampur hingga homogen. Pembuatan tablet dispersi padat gliklazida – PVP –

Universitas Indonesia

kolidon Cl dan campuran fisik gliklazida – PVP – kolidon Cl dilakukan dengan cara yang sama seperti tablet dispersi padat. Selanjutnya dicetak langsung dengan bobot rata – rata tablet 200 mg.

3.4.6 Pembuatan dapar fosfat pH 7.4

Larutan Kalium dihidrogen fosfat basa 0.2 M sebanyak 50 ml, dicampurkan dengan 39.1 ml NaOH 0.2 LV, kemudian diencerkan dengan air hingga 200 ml. Pengukuran dilakukan dengan menggunakan pHmeter (Depkes RI, 1995)

3.4.7 Pembuatan Kurva Kalibrasi Gliklazida dalam medium fosfat pH 7.4

Ditimbang seksama 50,0mg gliklazida standar, kemudian dilarutkan dengan dapar fosfat 7,4 dalam labu ukur 250,0 ml hingga terlarut seluruhnya dan tambahkan hingga batas. Kemudian dipipet dan dimasukkan dalam labu ukur 100,0 ml dengan larutan dapar fosfat pH 7.4 hingga diperoleh konsentrasi 1, 2, 5,10, 15 dan 20 ppm. Serapan masing – masing larutan diukur dengan spektrofotometer pada panjang gelombang 226nm. Kemudian dibuat persamaan kurva kalibrasi dalam persamaan $y=a+bx$.

3.4.8 Pembuatan Kurva Kalibrasi Gliklazida dalam NaOH 0,1N-Aseton

Ditimbang seksama 50,0mg gliklazida standar, kemudian dilarutkan dengan aseton sebanyak 3 ml dalam labu ukur 50.0 ml hingga terlarut seluruhnya dan tambahkan NaOH 0,1N hingga batas diperoleh larutan 1000ppm. Pipet 2,0 ml larutan 1000 ppm ke dalam labu ukur 10,0 ml kemudian tambahkan NaOH 0,1 N hingga batas. Kemudian dipipet dan dimasukkan dalam labu ukur 100,0 ml dengan larutan NaOH 0,1 N hingga diperoleh konsentrasi 2, 4, 6, 8, 10 dan 12 ppm. Serapan masing – masing larutan diukur dengan spektrofotometer pada panjang gelombang 226nm. Kemudian dibuat persamaan kurva kalibrasi dalam persamaan $y=a+bx$.

3.4.9 Evaluasi Massa Tablet

3.4.9.1 Uji kompresibilitas

Massa tablet (m) ditimbang, dimasukkan kedalam gelas ukur, baca volume yang terlihat (V_1). Gelas ukur diketuk-ketukkan sampai volume tetap selama 1 menit sampai volumenya tetap (V_2). Masukkan nilainya kedalam rumus. Indeks kompresibilitas dapat dilihat pada tabel 3.5.

$$\text{Indeks kompresibilitas} = \frac{V_1 - V_2}{V_1} \times 100\% \quad 2.2$$

Tabel 3.5 Tabel Indeks Kompresibilitas dan Kategorinya (codex, 1984)

Sudut istirahat (α)	Indeks Kompresibilitas (%)	Sifat alir
25° - 30°	<10	Istimewa
31° - 35°	11 - 15	Baik
36° - 40°	16 - 20	Cukup baik
41° - 45°	21 - 25	Agak baik
46° - 55°	26 - 31	Buruk
56° - 65°	32 - 37	Sangat buruk
> 66°	>38	Sangat buruk sekali

3.4.9.2 Uji laju alir (Aulton, 1988)

Digunakan alat *flowmeter*. Massa tablet ditimbang, lalu ditempatkan pada wadah berbentuk corong dan alat dijalankan. Jumlah waktu yang dibutuhkan massa tablet untuk melewati corong tersebut dicatat. Laju alir yang ideal kurang dari 10 g/detik.

3.4.10 Evaluasi Tablet

3.4.10.1 Penampilan umum

Evaluasi penampilan umum tablet meliputi ukuran, warna, bau, rasa, bentuk, tekstur permukaan (halus/kasar), dan penampilan (mengkilap/kusam).

3.4.10.2 Kekerasan

Tablet harus memiliki kekuatan atau kekerasan tertentu, serta tahan terhadap guncangan mekanik pada saat pengemasan, penyimpanan dan pendistribusian. Alat pengujian kekerasan tablet yang digunakan adalah alat uji *Hardness tester*. Umumnya kekerasan tablet berkisar antara 4-10 kP hal ini tergantung pada diameter dan besar tablet yang dibuat.

3.4.10.3 Keregasan/kerapuhan (*friability*)

Dibebaskan 20 tablet dengan bantuan kuas halus. Timbang seksama dengan timbangan analitik, kemudian masukkan ke dalam tabung alat uji berputar selama 4 menit dengan kecepatan 25 rpm, keluarkan tablet, dibebaskan kembali dan timbang. Kerapuhan tablet dinyatakan sebagai selisih bobot sebelum dan setelah pengujian dibagi bobot mula-mula dikalikan 100%. Tablet dikatakan memenuhi syarat keregasan bila keregasan hasil uji tidak lebih dari 1%.

3.4.10.4 Keseragaman ukuran

Keseragaman ukuran tablet dilakukan dengan mengukur diameter masing-masing tablet menggunakan jangka sorong. Keseragaman ukuran tablet dipengaruhi sifat alir, keseragaman densitas dan stabilitas *punch* pada alat cetak tablet. Menurut Farmakope Indonesia III, kecuali dinyatakan lain, diameter tablet tidak lebih dari tiga kali dan tidak kurang dari 1 1/3 kali tebal tablet. (Depkes RI, 1974)

3.4.10.5 Uji Disolusi

Uji disolusi dilakukan terhadap tablet dispersi padat gliklazida – PVP, gliklazida – PVP – kolidon Cl dan campuran fisik gliklazida – PVP – kolidon Cl menggunakan alat tipe 2 (tipe dayung) dengan kecepatan 100 rpm. Medium disolusi yang digunakan adalah 900 ml dapar fosfat pH 7.4 dengan temperatur $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$. Pengambilan sampel dilakukan setelah pengujian berjalan selama 5, 15, 45 dan 60 menit. Volume obat yang terdisolusi diukur dengan spektrofotometer UV pada panjang gelombang 226 nm. (British Pharmacopea, 2006)

- a. Profil disolusi ditentukan dari masing – masing produk (12 tablet) yaitu tablet dispersi padat gliklazid – PVP, gliklazid – PVP – kolidon Cl dan campuran fisik gliklazid – PVP – Kolidon Cl yang dibandingkan dengan tablet X.
- b. Nilai rata – rata kadar zat aktif terdisolusi dari 12 tablet (tablet tablet dispersi padat Gliklazid – PVP, Gliklazid – PVP – Kolidon Cl dan campuran fisik Gliklazid – PVP – Kolidon Cl pada masing – masing interval waktu, digunakan untuk menghitung *Difference Factor* (f_1) dan *Similarity Factor* (f_2) menggunakan rumus berikut :

$$f_1 = \{[\sum_{t=1}^n |R_t - T_t|] / [\sum_{t=1}^n R_t]\} \times 100 \quad 2.3$$

$$f_2 = 50 \log \{[1 + (1/n) \sum_{t=1}^n |R_t - T_t|^2]^{-0.5} \times 100\} \quad 2.4$$

nilai *Difference Factor* (f_1) yaitu 0 – 15% sedangkan nilai *Similarity Factor* (f_2) yaitu 50 – 100%

keterangan :

n : jumlah sampling waktu yang digunakan

R_t : kadar zat aktif terdisolusi dari produk pembanding pada waktu t (mg)

T_t : kadar zat aktif terdisolusi dari produk uji pada waktu t (mg)

3.4.10.6 Penetapan Kadar

Penetapan gliklazida dilakukan dengan metode spektrofotometri. Ditimbang dan diserbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang seksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 200 mg, kocok dengan 10 ml aseton lalu tambahkan NaOH 0.1 N hingga 100 ml. larutan disaring dengan kertas saring. pipet 1 ml larutan lalu diencerkan 250 kali dengan NaOH 0.1 N hingga didapatkan konsentrasi 8 ppm dan ukur serapan dengan panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 226 nm. (Sapkal, Kirol, Bhusari dan Daud, 2007)

BAB 4

HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Pembuatan Dispersi Padat

Dispersi padat gliklazida-PVP dan gliklazida-PVP-Kolidon Cl yang dihasilkan berupa serbuk berwarna putih dengan perbandingan 1:1 dan 1:1:0,1. (lihat gambar 4.7 dan 4.8)

Pada awal penelitian ini, terlebih dahulu dilakukan pembuatan dispersi padat gliklazida dalam pembawa PVP dengan perbandingan 1:1 dan dengan penambahan superdisintegran kolidon Cl dengan perbandingan 1:1:0,1. Pembuatan dispersi padat ini bertujuan untuk meningkatkan kecepatan melarut gliklazida yang berdasarkan BCS (*Biopharmaceutical Classification System*) memiliki kelarutan yang rendah. Salah satu cara untuk meningkatkan kelarutan yaitu membuat sediaan tablet dengan dispersi padat. Dalam penelitian ini dispersi padat dibuat dengan metode pelarutan. Metode ini dipilih karena memiliki beberapa keuntungan, salah satunya yaitu mencegah terjadinya dekomposisi obat atau pembawa karena pada saat penguapan pelarut organik tidak diperlukan temperatur tinggi. Dispersi padat dibuat dengan menggunakan pelarut aseton karena pelarut aseton dapat melarutkan zat aktif di mana kelarutan gliklazida dalam aseton yaitu 1:45, gliklazida lebih mudah larut dalam diklorometan yaitu 1:20 tetapi dikarenakan diklorometan memiliki ketoksikan yang tinggi maka peneliti lebih memilih aseton sebagai pelarut.

4.2 Pembuatan Campuran Fisik

Campuran fisik yang dihasilkan berupa serbuk berwarna putih dengan perbandingan 1:1:0,1. (lihat gambar 4.9)

Campuran fisik dibuat bertujuan sebagai pembanding untuk dispersi padat. Hasil serbuk campuran fisik dan dispersi padat tidak memiliki perbedaan secara visual. Ini dikarenakan bahan serbuk yg digunakan sama.

4.3 Pembuatan Kurva Kalibrasi dalam Dapar Fosfat pH 7,4 dan NaOH 0,1N – Aseton

Dari kurva kalibrasi Gliklazida dalam dapar fosfat pH 7,4 pada panjang gelombang 226nm diperoleh persamaan garis $y = 0.0306 + 0.0478x$ dengan $r = 0,9999$ dan dalam NaOH 0,1 N- aseton dengan panjang gelombang yang sama diperoleh persamaan garis $y = 2,3333 \times 10^{-3} + 0,0453x$ dengan $r = 0,9992$.

4.4 Uji Difraksi Sinar X

Berdasarkan uji difraksi sinar X, data pola difraksi sinar X serbuk gliklazida menunjukkan sifat kristalinitas karena adanya puncak-puncak yang khas pada difraktogram, sedangkan pada difraktogram dispersi padat masih terdapat puncak kristal gliklazida namun intensitas puncak tersebut lebih rendah dibandingkan dengan intensitas puncak gliklazida standar. Hal ini menandakan masih adanya fase kristal gliklazida dalam dispersi padat. Gambar difraktogram dapat dilihat pada gambar 4.19, 4.20 dan 4.21. Berdasarkan uji difraksi sinar X yang dilakukan pada dispersi padat menunjukkan penurunan intensitas puncak – puncak difraktogram yang disebabkan karena adanya penurunan ukuran Kristal karena adanya proses penggerusan dan penyakan pada proses pembuatan dispersi padat.

4.5 Uji DSC (Differential Scanning Calorimetry)

Hasil analisis termal dengan DSC menunjukkan gliklazida standar mempunyai puncak endotermis yang tajam pada $168,3^{\circ}\text{C}$ dengan energi 100 J/g, dispersi padat gliklazida-PVP puncak gliklazida menjadi $164,8^{\circ}\text{C}$ dan energi PVP menjadi $59,0^{\circ}\text{C}$ dengan energi 73,6 J/g, dispersi padat gliklazida-PVP-kolidon Cl, puncak gliklazida

menjadi $160,5^{\circ}\text{C}$ dan puncak PVP $73,0^{\circ}\text{C}$ dengan energi $39,6\text{ J/g}$ sedangkan puncak kolidon Cl tidak terlihat pada termogram hal ini disebabkan karena jumlah kolidon Cl yang ditambahkan dalam formula hanya sedikit sehingga puncak kolidon Cl tidak terlihat pada termogram dan campuran fisik gliklazida-PVP-kolidon Cl, puncak gliklazida tetap $168,3^{\circ}\text{C}$ dan PVP menjadi $74,6^{\circ}\text{C}$ dengan energi $41,7\text{ J/g}$ serta puncak kolidon Cl tidak terlihat sama seperti pada formula dispersi padat gliklazida-PVP-kolidon Cl (lihat gambar. 4.22, 4.23, 4.24 dan 4.25). terjadinya puncak endotermis pada termogram disebabkan oleh penyerapan energi panas oleh sampel untuk mendekomposisi Gliklazida. energi yang dihasilkan dari dispersi padat gliklazida – PVP, gliklazida – PVP – kolidon Cl dan campuran fisik gliklazida – PVP – kolidon Cl berbeda dengan energi gliklazida standar pada gambar 4.22, 4.23, 4.24 dan 4.25 terjadi penurunan energi, hal ini disebabkan adanya perubahan struktur kristal dari formulasi yang dibuat dan semakin kecil energi maka akan mempengaruhi kelarutan dari sediaan yang telah dibuat karena energi kecil yang dihasilkan akan dapat mempercepat kelarutan sediaan tersebut.

4.6 Uji Kelarutan Serbuk Dispersi Padat

Hasil uji kelarutan dispersi padat gliklazida-PVP dan gliklazida-PVP-kolidon Cl, campuran fisik dan standar gliklazida selama 24 jam menggunakan alat pengaduk magnetik dengan medium dapar fosfat pH 7,4 dengan kecepatan 40 rpm pada suhu 37°C diperoleh hasil sebagai berikut : (DP GP 1:1) 111,9% ; (DP GPK 1:1:0,1) 116,1% ; CF GPK (1:1:0,1) 72,07% dan Gliklazida standar 80,35%. (lihat gambar 4.16)

Berdasarkan hasil uji kelarutan serbuk gliklazida, dispersi padat gliklazida-PVP 1:1 dan dispersi padat gliklazida-PVP-kolidon Cl 1:1:0,1 serta campuran fisik gliklazida-PVP-kolidon Cl (1:1:0,1) menunjukkan bahwa kelarutan gliklazida dalam sistem dispersi padat dengan PVP dan dengan penambahan kolidon Cl lebih tinggi dibandingkan dengan serbuk gliklazida standar. Peningkatan yang terjadi pada dispersi padat gliklazida-PVP-kolidon Cl. Hal ini disebabkan karena terjadinya interaksi antara molekul – molekul gliklazida dan PVP saat proses pembentukan

dispersi padat. Molekul – molekul gliklazida akan terdispersi dan terperangkap dalam jaringan polimer PVP dan saat pemanasan terjadi perubahan ukuran kristal gliklazida.

Peningkatan kelarutan gliklazida dalam bentuk dispersi padat dibandingkan dengan serbuk gliklazida dapat disebabkan karena pengecilan ukuran partikel saat preparasi dispersi padat, kemungkinan terjadinya perubahan bentuk kristal dan interaksi kimia antara zat aktif dengan pembawa yang digunakan.

Peningkatan kelarutan serbuk gliklazida dibandingkan dengan campuran fisik dapat disebabkan karena campuran fisik yang kurang homogen sehingga memungkinkan terjadinya penurunan pembasahan zat aktif terhadap medium yang digunakan sehingga absorpsi partikel koloidal hidrofobik PVP kecil terhadap partikel hidrofobik Gliklazida.

4.7 Evaluasi Massa Tablet

4.7.1 Kompresibilitas

Hasil uji kompresibilitas menggunakan *tapped bulk density tester* untuk massa tablet formula A diperoleh indeks carr yaitu 18,82 %, formula B diperoleh indeks carr yaitu 16,47 % dan formula C diperoleh indeks carr yaitu 14,12 %.

4.7.2 Laju alir

Hasil uji laju alir menggunakan flowmeter untuk massa tablet formula A diperoleh 7,68 gram/detik, formula B diperoleh 7,34 gram/detik dan formula C diperoleh 6,12 gram/detik.

Hasil evaluasi massa tablet memenuhi syarat untuk dicetak langsung dengan persentase kompresibilitas yang cukup baik dan laju alir yang kurang dari 10 gram perdetik.

4.8 Evaluasi tablet

4.8.1 Uji visual

Tablet formula A,B dan C memiliki permukaan yang halus, berbentuk bulat, tepi licin dan berwarna putih.

4.8.2 Keseragaman ukuran

Ketebalan tablet pada ketiga formula memiliki ukuran yang sama yaitu 0,37 mm dan 0,84 mm dapat diterima dan memenuhi persyaratan Farmakope Indonesia edisi III yaitu diameter tablet tidak lebih dari 3 kali dan tidak kurang dari $1\frac{1}{3}$ kali tebal tablet.

Pada umumnya tablet memiliki diameter yang konstan, tetapi ketebalan tablet bervariasi. Seperti kekerasan tablet, faktor yang sangat menyebabkan variasi tebal tablet adalah tekanan *punch* dan volume pengisian *die*. Bila tekanan konstan, ketebalan tablet bervariasi dengan berubahnya pengisian *die*, distribusi ukuran partikel, dan kepadatan campuran partikel yang dikempa. Sedangkan bila pengisian *die* konstan, tebal tablet dapat berubah dengan berubahnya tekanan *punch*. Tekanan *punch* meningkat akan menyebabkan peningkatan kekerasan tablet dan pengurangan tebal tablet.

4.8.3 Kekerasan

Formula tablet A memiliki kekerasan 4,62 kP, formula tablet B 4,84 kP dan formula tablet C 5,08 kP.

Kekerasan merupakan parameter yang menunjukkan daya tahan tablet terhadap guncangan mekanis. Kekerasan merupakan fungsi dari beberapa faktor seperti pengisian *die* dan beban kompresi, serta sifat kohesif bahan penyusun massa tablet terutama bahan pengikat.

4.8.4 Keregasan

Nilai keregasan untuk formula A yaitu 0,58 %, formula B 0,68 % dan formula C 0,51 %

Parameter lain yang digunakan untuk mengukur kekuatan tablet adalah keregasan. Tablet yang tahan terhadap guncangan dan abrasi memiliki kekregasan antara 0,5 – 10%. Nilai keregasan tablet diperoleh dari persentase selisih bobot tablet awal dengan bobot tablet setelah mengalami guncangan mekanis pada alat *friabilator*. Nilai keregasan dari ketiga formula tablet memenuhi syarat.

4.8.5 Waktu Hancur

Pada ketiga formula tablet diperoleh waktu hancur yaitu formula tablet A 3 menit, formula B 7 menit dan formula C 5 menit.

Langkah pertama bagi tablet untuk melepaskan kandungan zat aktif adalah hancurnya tablet menjadi partikel – partikel kecil, untuk kemudian terlarut dalam cairan gastrointestinal, kecepatan hancurnya tablet dapat diukur dengan menentukan waktu hancur tablet. Terdapat beberapa faktor yang mempengaruhi waktu hancur tablet, diantaranya kekerasan tablet dan komponen penyusun tablet terutama bahan penghancur. Formula tablet A memiliki waktu hancur yang lebih cepat dibandingkan dengan formula tablet C dikarenakan pada formula tablet A dibuat dalam bentuk dispersi padat dan adanya penambahan superdisintegran sehingga dapat mempercepat waktu hancur tablet.

Formula tablet B waktu hancurnya lebih lama dibandingkan formula tablet C, hal ini disebabkan karena pada formula tablet B penambahan superdisintegran dilakukan di dalam formulasi dispersi padatnya sehingga hal ini dapat memperlambat penetrasi air yang menyebabkan waktu hancurnya lebih lama dibandingkan formula C yang penambahan superdisintegran di luar walaupun formula C merupakan campuran fisik.

Adanya penambahan superdisintegran di luar formulasi dispersi padat (pada formula tablet campuran fisik) adalah salah satu penyebab meningkatnya laju disolusi karena superdisintegran mengalami kontak langsung dengan air maka ia akan mengembang. Akibat dari pengembangan superdisintegran tersebut maka partikel penyusun tablet akan terdesak dan pecah.

4.8.6 Penetapan Kadar

British Pharmacopoeae mencantumkan bahwa tablet gliklazida mengandung gliklazida tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. Pada formula tablet A diperoleh kadar 103,87 % formula tablet B 104,74 % dan formula tablet C 101,44 %. Persentase kadar ketiga formula tablet memenuhi syarat monografi.

4.8.7 Uji Disolusi

Hasil uji disolusi yang dilakukan formula tablet A, B dan C menggunakan alat uji disolusi tipe II dengan medium dapar fosfat pH 7,4 diperoleh hasil, formula tablet A mengalami kenaikan gliklazida terdisolusi sebesar 50,92% dari formula tablet C sedangkan formula tablet B mengalami penurunan gliklazida terdisolusi sebesar 30,23% (lihat tabel. 4.11). Selanjutnya dilakukan perhitungan *similarities* dan *differences* dengan membandingkan dengan tablet innovator yaitu tablet X (lihat tabel 4.12, 4.13 dan 4.14)

Berdasarkan hasil uji disolusi yang dilakukan dalam medium dapar fosfat pH7,4 menggunakan alat tipe II, menunjukkan bahwa dalam bentuk sediaan tablet persentase terdisolusi formula tablet A lebih besar dibandingkan dengan formula tablet C sedangkan formula tablet C persentase terdisolusinya lebih besar dibandingkan formula tablet B.

Peningkatan disolusi dalam bentuk tablet disebabkan telah terjadi perubahan susunan kristal gliklazida dalam dispersi padat dengan PVP. Suatu senyawa dapat

berada dalam bermacam – macam sistem kristal yang berbeda atau amorf. Susunan molekuler amorf berbeda satu dengan lainnya dan menyebabkan perbedaan sifat fisik seperti suhu lebur yang berpengaruh terhadap kelarutannya.

Kemungkinan lain dapat disebabkan karena pengecilan ukuran partikel saat preparasi dispersi padat. Ukuran partikel yang semakin kecil mengakibatkan kenaikan keseluruhan luas permukaan partikel dan memperbesar penetrasi air ke dalam partikel serta menaikkan laju disolusi.

Dari persamaan Noyes dan Whitney dapat dilihat bahwa kecepatan disolusi dapat dipengaruhi oleh laju pengadukan. Peningkatan pengadukan dari medium disolusi akan mengurangi ketebalan lapisan tetap sehingga laju disolusi menjadi lebih cepat.

Pada disolusi dalam penelitian menggunakan disolusi terbanding, membandingkan formula yang telah dibuat dengan produk dagang tablet X. setelah dilakukan perhitungan dengan disolusi terbanding formula dispersi padat dari semua formula tablet yang dibuat tidak memenuhi syarat persamaan yaitu 50-100% dan perbedaan yaitu 0-15%. Formula tablet yang telah dibuat tidak memiliki persamaan dengan produk dagang tablet X dan memiliki perbedaan yang besar. Hal ini disebabkan karena persentase terdisolusi formula tablet yang dibuat dengan produk dagang tablet X memiliki perbedaan yg cukup jauh sehingga menyebabkan perbedaan yang cukup jauh juga dalam perhitungan disolusi terbanding sehingga menyebabkan formula tablet tidak memiliki profil disolusi yang sama dengan tablet X.

BAB 5

KESIMPULAN DAN SARAN

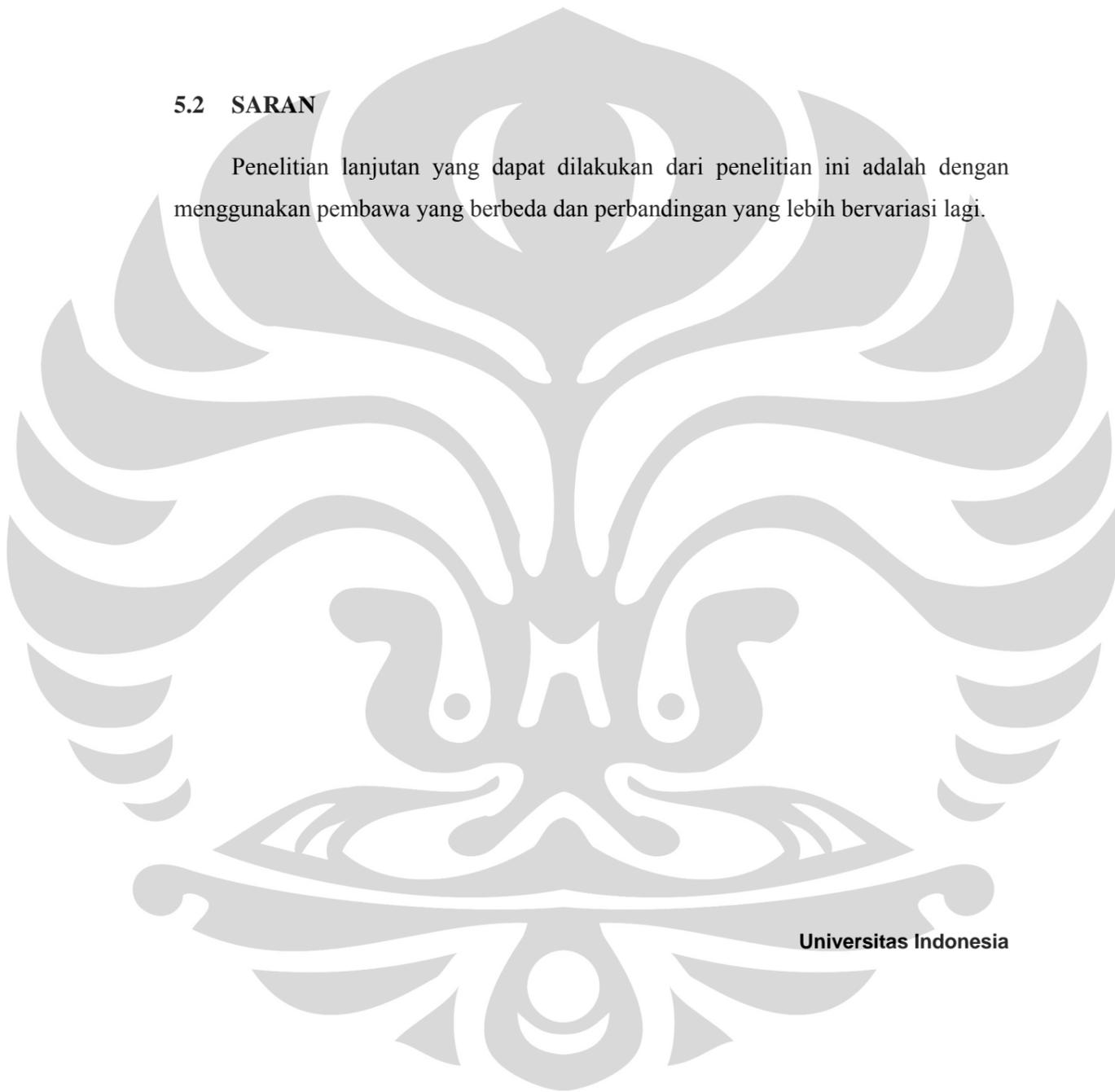
5.1 KESIMPULAN

5.1.1 Pembuatan dispersi padat dengan menggunakan pembawa PVP dapat meningkatkan laju disolusi tablet gliklazida

5.1.2 Penambahan superdisintegran kolidon Cl lebih efektif di luar formulasi dispersi padat dibandingkan di dalam formulasi dispersi padat untuk peningkatan laju disolusi tablet gliklazida

5.2 SARAN

Penelitian lanjutan yang dapat dilakukan dari penelitian ini adalah dengan menggunakan pembawa yang berbeda dan perbandingan yang lebih bervariasi lagi.



DAFTAR ACUAN

- Abdou, H.M. (1989). *Dissolution Bioavailability and Bioequivalence*. Pennsylvania: Mack Publishing Co.
- Adeyeye, M.C. & Harry. G. B. (2008). *Preformulation in Solid Dosage Form Development*. USA : Informa health care Inc.
- Anonim. (1984). *The pharmaceutical codex* 12th Ed. London: The Pharmaceutical Press.
- Anonim. (2006). *British Pharmacopoeia 2007*. Inggris : Data and crown.
- Aulton, E.M. (1988). *Pharmaceutic: The science of dosage form design*. Churchill Livingstone.
- Biswal, S, Sahoo, J, & Murthy. P.N. (2009). *Tropical Journal of Pharmaceutical Research : Characterization of Gliclazide-PEG 8000 Solid Dispersion* 8(5).Nigeria : Pharmacotherapy Group.
- Buhler, V. (2008). *Kollidon : Polyvinylpyrrolidone excipients for the Pharmaceutical Industry*. Jerman : BASF the Chemical company.
- Carterpharmaceuticalconsulting.*Disintegrants*.5Februari2010.<http://www.carterpharmaceuticalconsulting.com/The-role-of-disintegrants>.Diunduh pada tanggal 5 Februari 2010 pukul 10.30.
- Choudary,D., S. Kumar.(2009).*Enhancement of Solubility and Dissolution of Glipizide by Solid Dispersion (kneading) Technique*. <http://www.asiapharmaceuticsjournal.com>. Diunduh pada tanggal 26 januari 2010 pada pukul 11.00 WIB
- Cullity, B.D. (1956). *Element of X-ray Diffraction*. USA : Addison Wesley publishing company Inc.
- Dean, J. A.(1995). *The Analytical Chemistry Handbook*. NewYork : McGraw Hill Inc.
- Depkes RI. (1995). *Farmakope Indonesia edisi IV*. Jakarta.
- Depkes RI.(1974) *Farmakope Indonesia edisi III*. Jakarta.
- Disintegrantspharmtech.*Disintegrants*.<http://www.disintegrantspharmtech.com/Tablet-formulation-of-tablet/Disintegrants>. Diunduh pada tanggal 5 Februari 2010 pukul 10.00.
- Dressman, J & Johannes, K. (2005). *Pharmaceutical Dissolution Testing*. Newyork : Taylor and Francis.

Universitas Indonesia

- Hanson, W.A. (1990). *Handbook of Dissolution Testing 2nd ed.* California : Aster publishing corporation.
- Jalali, et al. (2010). *Cogrinding as an Approach to Enhance Dissolution Rate of Poorly Water-Soluble Drug (Gliclazide)*. Iran. www.elsevier.com/local/powtec. diakses pada tanggal 13 maret 2010 pukul 11.45 WIB
- Jouyban, A. (2010). *Handbook Data for Pharmaceutical*. Newyork : CRC Press Taylor and Francis Group.
- Lieberman, A.H. (1990). *Pharmaceutical Dosage Form : Tablet vol 3*. Newyork and bassel : Marcel Dekker Inc.
- Liu, R. (2000). *Water Insoluble Drug Formulation 2nd edition*. London : CRC Press
- Obaid, et al. (2004). *Pharmacokinetic Differences of Some Generic Tablet Gliclazide 80 mg on Pakistani Population*, vol 17 no 1. Pakistan. Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences.
- Patil, M.P. & Naresh. J.G. (2009). *Preparation and Characterization of Gliclazide PEG4000 Solid Dispersions*. India : Actafarm.
- Pungor, E. (1995). *A Practical Guide to Instrumental Analysis*. Boca Ralon-Florida.
- Sapkal, VA Kilor, KP Bhusari & AS Daud. (2007). *Evaluation of Some Method for Preparing Gliclazide- β -Cyclodextrin Inclusion Complexes*. Nigeria. Faculty of Pharmacy, University of Benin.
- Sulistia G. (1995). *Farmakologi dan terapi ed IV*. Jakarta : Fakultas Kedokteran UI.
- Sutriyo, Rosmaladewi & Febrian HF. (2005). *Pengaruh Polivinilpirolidon terhadap Laju Disolusi Furosemid dalam Sistem Dispersi Padat* vol II, no 1. Depok. Majalah Ilmu Kefarmasian
- Swarbrick, J. (2007). *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology 3rd ed vol 6*. USA : Pharmaceutech Inc.
- Vijayalakshmi, P, Kusum D.V., Benson, M.K., & Srinagesh. S. (2008). *Current Trends in Biotechnology and pharmacy : Formulation Development and invivo characterization of Solubilitray Enhanced Gliclazide Tablets* vol 2 (3) 456 461. India : Department of Pharmaceutics Bharat institute of technology.
- Wade, A & P.J. Weller. 2006 *Handbook of Excipient 5th Ed*. London : the pharmaceutical Press.

GAMBAR





Gambar.4.7 Dispersi Padat Formula A



Gambar. 4.8 Dispersi Padat Formula



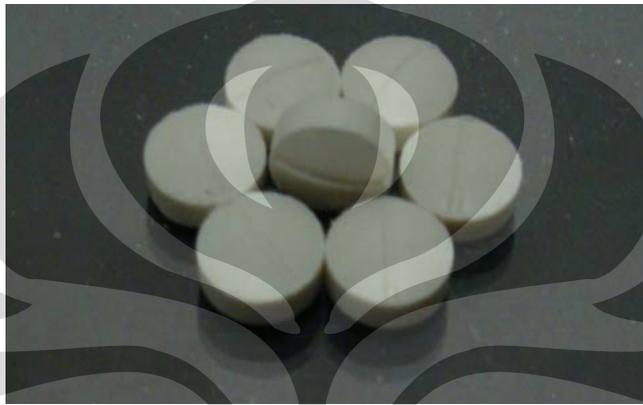
Gambar. 4.9 Dispersi Padat Formula



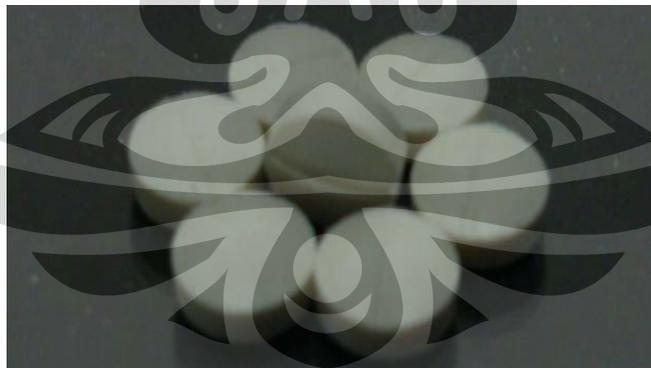
Gambar. 4.10 Dispersi Padat Sebelum Diayak



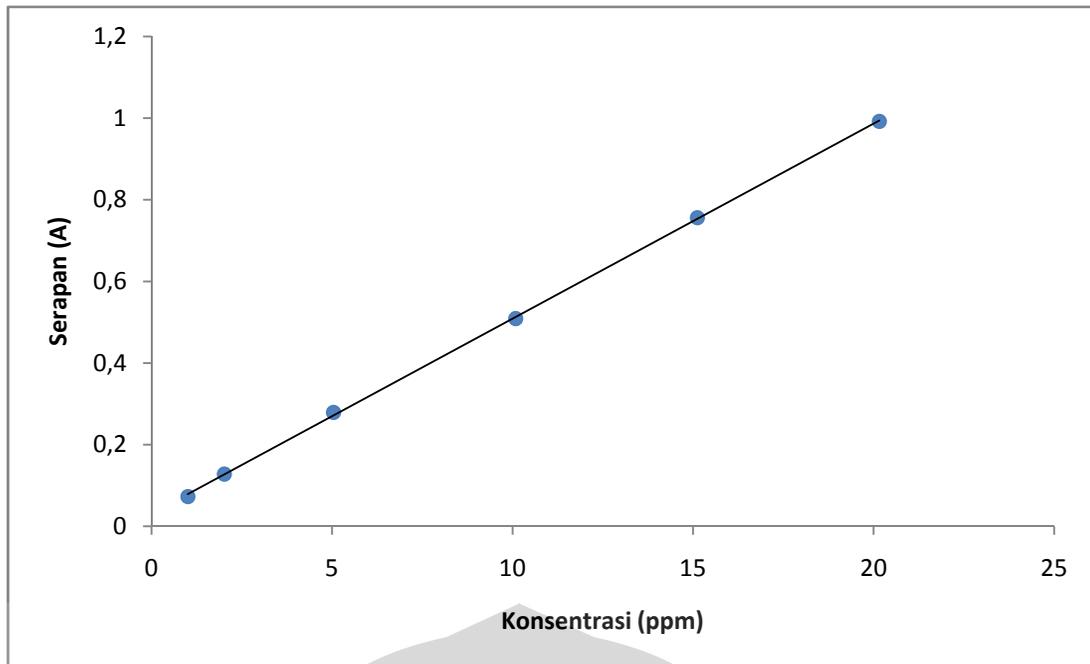
Gambar. 4.11 tablet Formula A



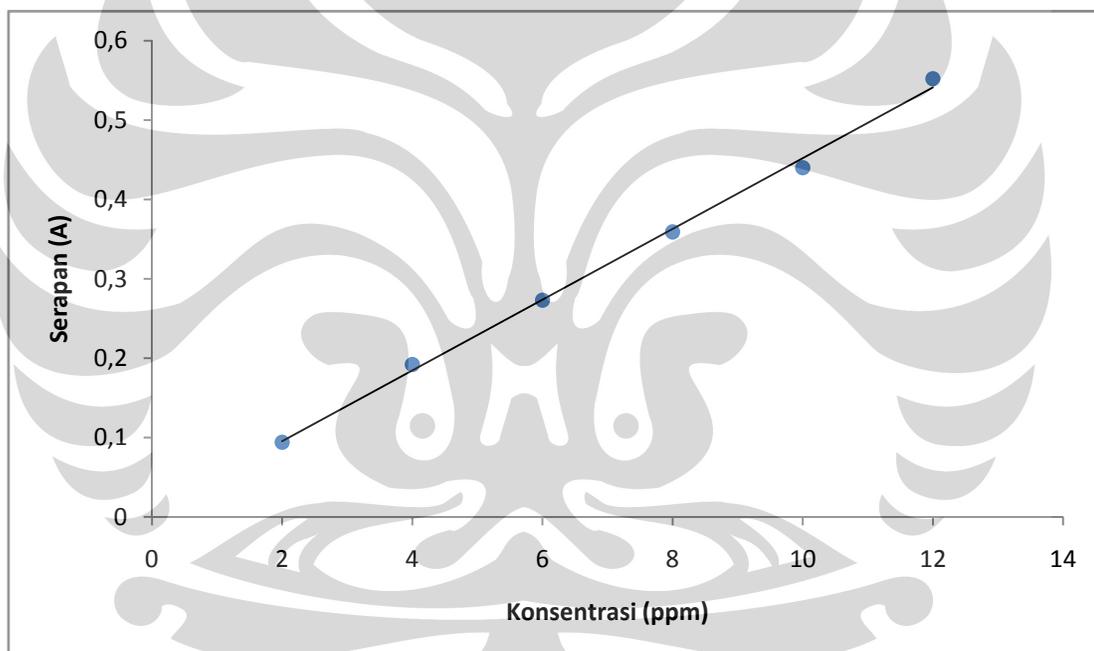
Gambar. 4.12 tablet Formula B



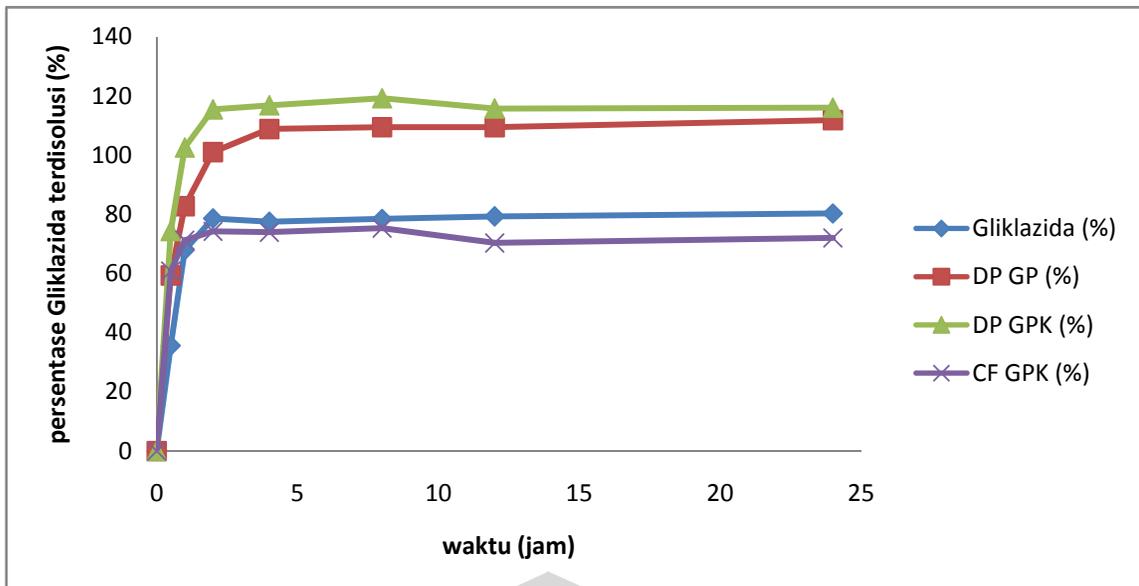
Gambar. 4.13 tablet Formula C



Gambar. 4.14 Grafik Linearitas Gliklazida dalam Dapar Fosfat pH 7,4



Gambar. 4.15 Grafik linearitas Gliklazida dalam NaOH 0,1 N – Aseton



Gambar. 4.16 grafik Kelarutan Dispersi Padat Gliklazida-PVP, Gliklazida-PVP-Kolidon Cl, Campuran Fisik Gliklazida-PVP-Kolidon Cl dan Gliklazida Standar dalam Medium Dapar Fosfat

Keterangan :

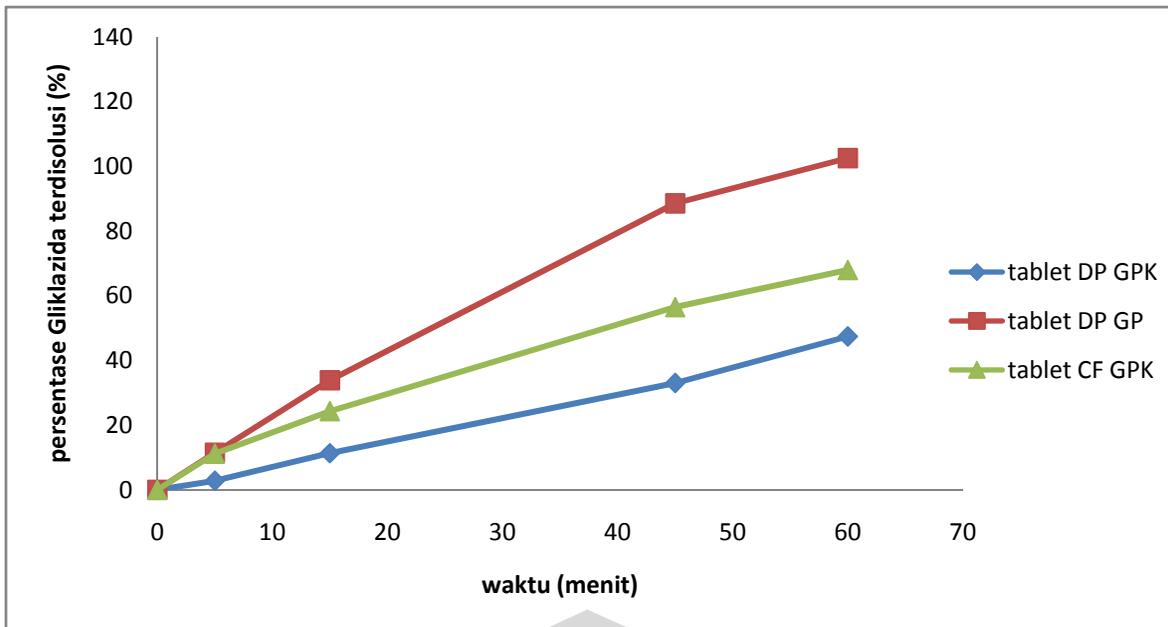
DP : Dispersi Padat

CF : Campuran Fisik

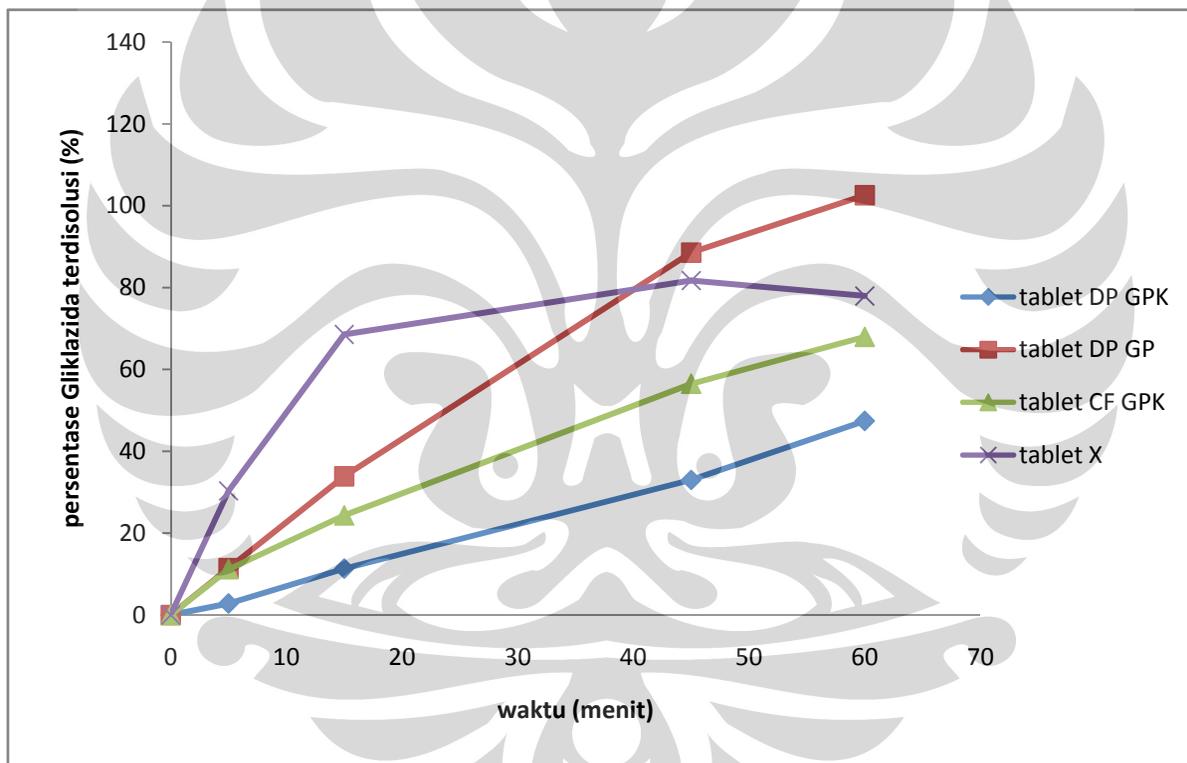
G : Gliklazida

P : PVP

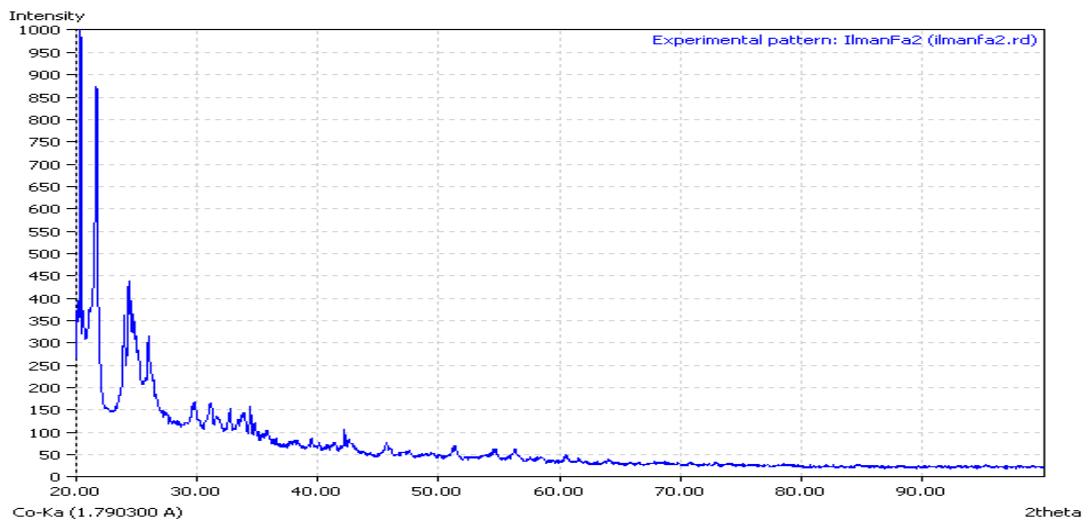
K : Kolidon Cl



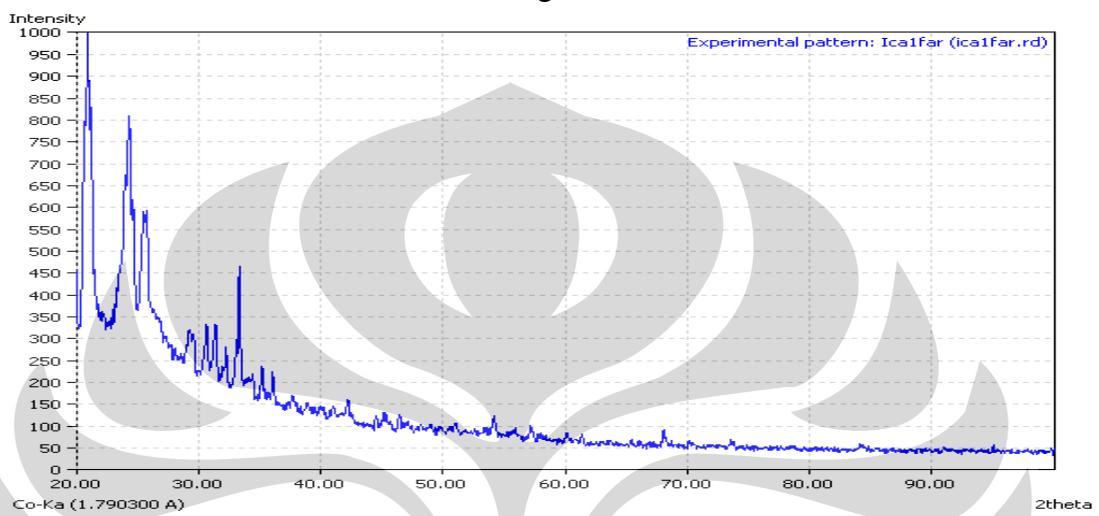
Gambar. 4.17 Profil Disolusi Tablet Dispersi Padat Gliklazida-PVP, Gliklazida-PVP-Kolidon Cl dan Campuran Fisik Gliklazida-PVP-Kolidon Cl dalam Medium Dapar Fosfat



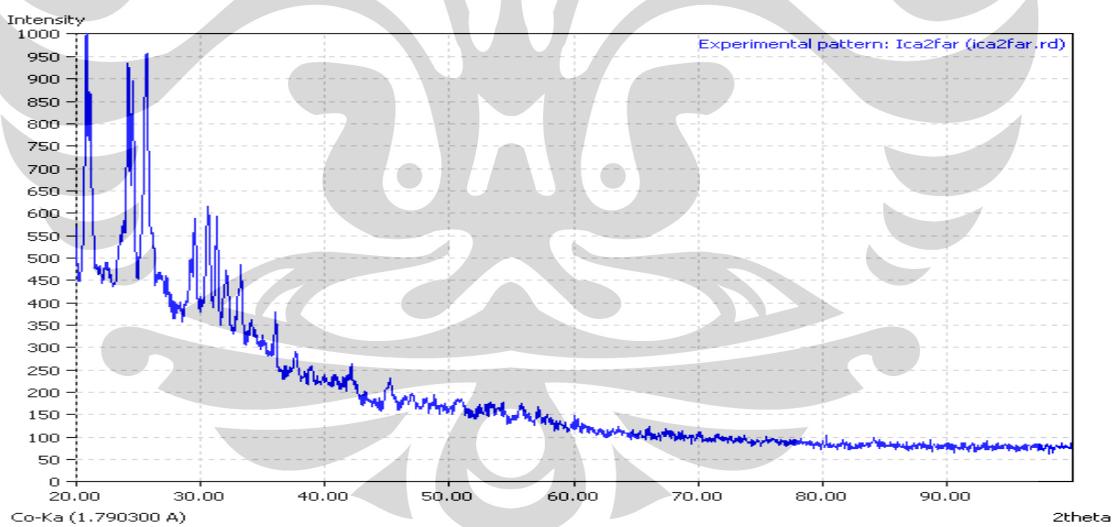
Gambar. 4.18 Profil Disolusi tablet Dispersi padat Gliklazida-PVP, Gliklazida-PVP-Kolidon Cl, Campuran Fisik Gliklazida-PVP-Kolidon Cl dan Tablet X dalam Medium Dapar Fosfat



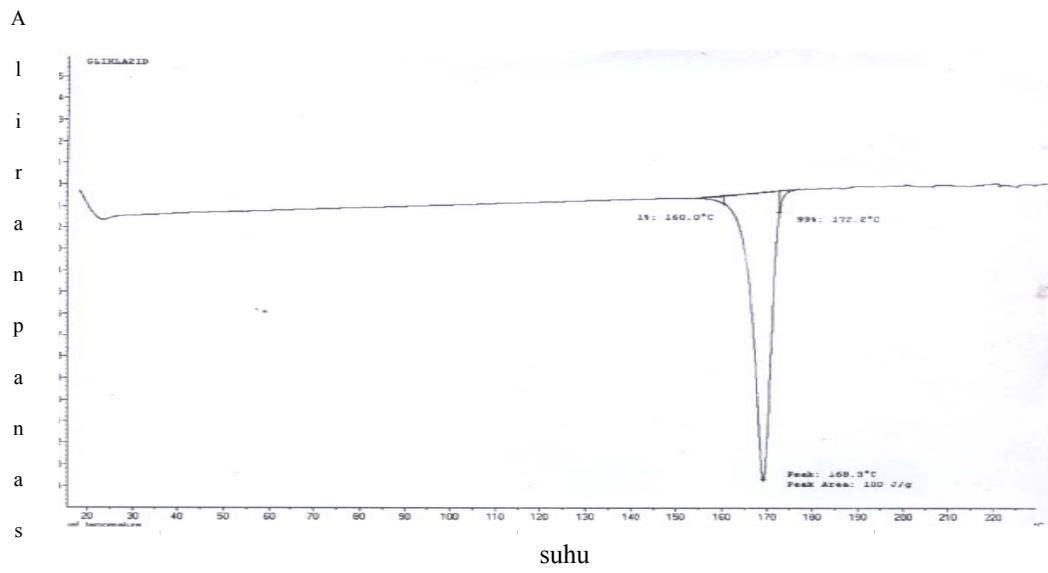
Gambar . 4.19 Difraktogram Gliklazida Standar



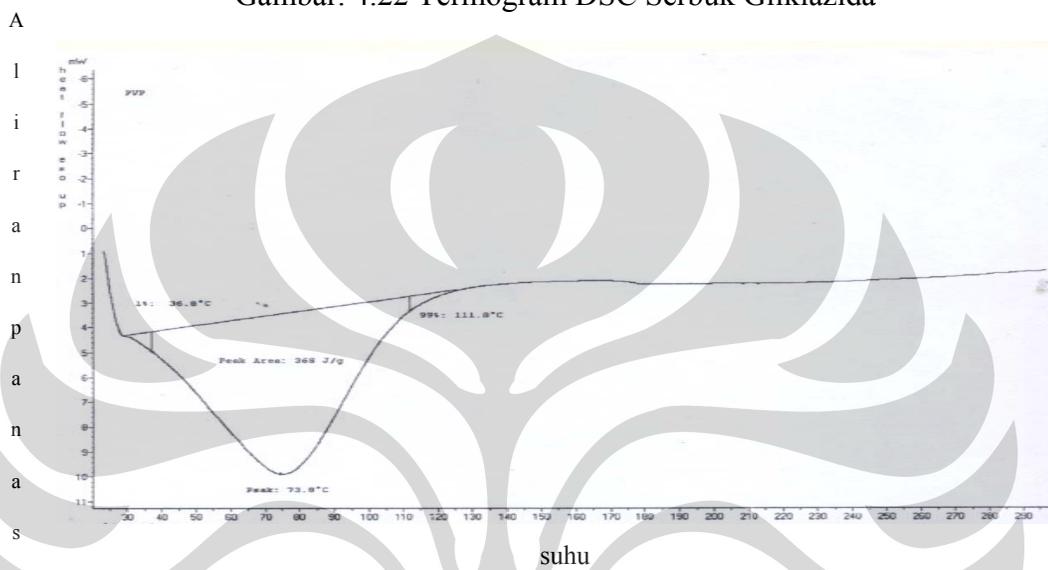
Gambar. 4.20 Difraktogram Dispersi Padat Gliklazida-PVP



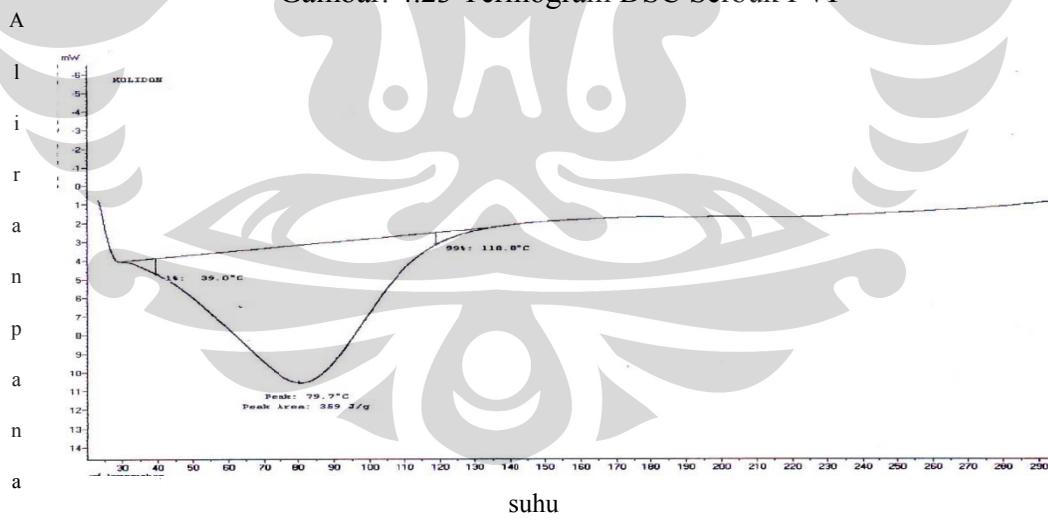
Gambar. 4.21 Difraktogram Dispersi Padat Gliklazida-PVP-Kolidon Cl



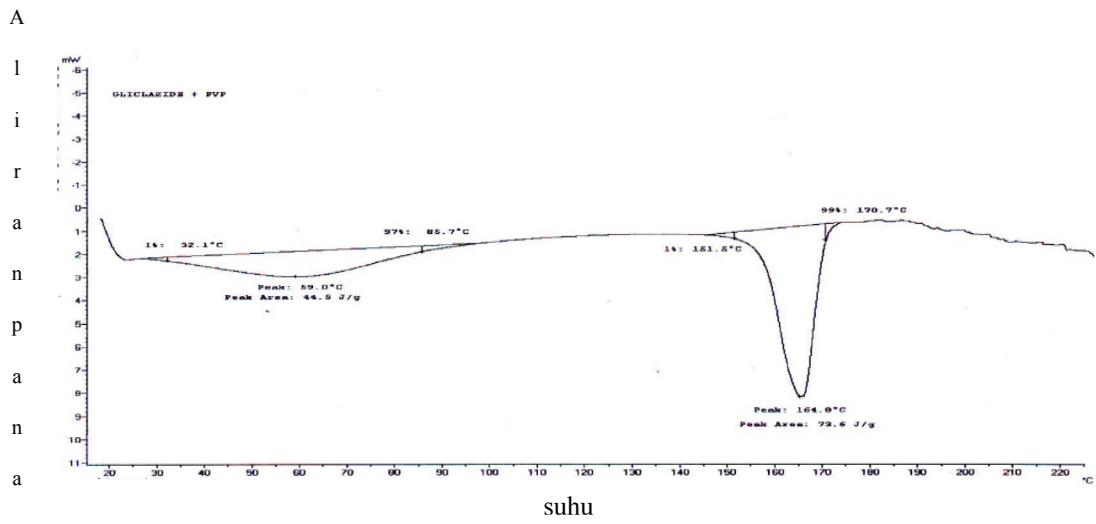
Gambar. 4.22 Termogram DSC Serbuk Gliklazida



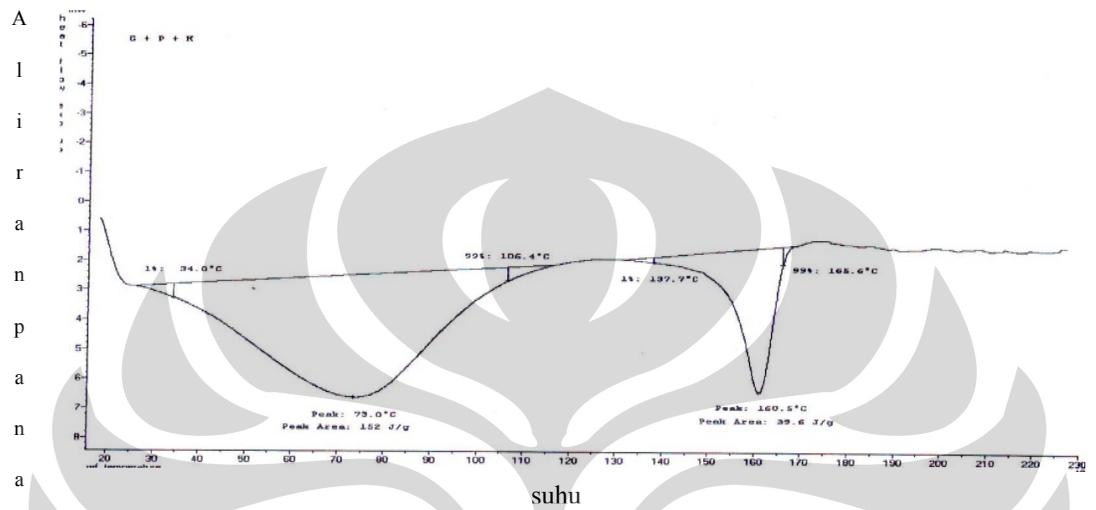
Gambar. 4.23 Termogram DSC Serbuk PVP



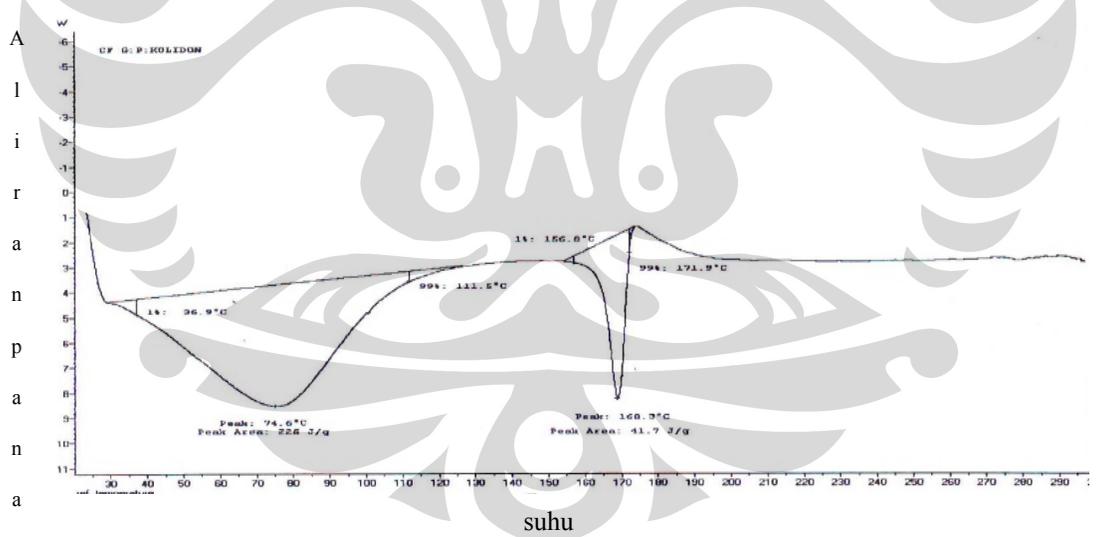
Gambar. 4.24 Termogram DSC Serbuk Kolidon Cl



Gambar. 4.25 Termogram DSC Dispersi Padat Gliklazida-PVP



Gambar.4.26 Termogram DSC Dispersi Padat Gliklazida-PVP-Kolidon Cl



Gambar. 4.27 Termogram DSC Campuran Fisik Gliklazida-PVP-Kolidon Cl



Gambar.4.28 Flowmeter



Gambar.4.29 Mesin Cetak Tablet



Gambar.4.30 Alat Uji Friabilitas



Gambar. 4.31 Alat Uji Kekerasan

Gambar.4.32 Alat Spektrofotometer
UV-Vis, Jasco V-530



Tabel,4.6

Data serapan Gliklazida dalam Berbagai Konsentrasi pada Medium Dapar Fosfat pH 7,4 pada Panjang Gelombang 226 nm

Konsentrasi (ppm)	Serapan (y)
1,008	0,073
2,016	0,128
5,040	0,279
10,087	0,509
15,120	0,756
20,160	0,992

Perhitungan menggunakan persamaan regresi linear

$$a = 0,0306$$

$$b = 0,0478$$

$$r = 0,9999$$

Persamaan regresi linear :

$$y = 0.0306 + 0.0478x$$

Tabel.4.7

Data serapan Gliklazida dalam Berbagai Konsentrasi pada NaOH 0,1 N-Aseton pada Panjang Gelombang 226 nm

Konsentrasi (ppm)	Serapan (y)
2,024	0,094
4,048	0,192
6,072	0,273
8,096	0,359
10,12	0,470
12,144	0,552

Perhitungan menggunakan persamaan regresi linear

$$a = 2,3333 \times 10^{-3}$$

$$b = 0,0453$$

$$r = 0,9992$$

Persamaan regresi linear :

$$y = 2,3333 \times 10^{-3} + 0.0453x$$

Tabel.4.8

Kelarutan Gliklazida, Dispersi Padat Gliklazida-PVP, Gliklazida-PVP-Kolidon Cl dan Campuran Fisik Gliklazida-PVP-Kolidon Cl

Waktu (jam)	Gliklazida (%)	DP GP (%)	DP GPK (%)	CF GPK (%)
0	0	0	0	0
0,5	35,63	59,38	74,37	60,87
1	67,97	82,79	102,6	71,28
2	78,63	101,1	115,5	74,29
4	77,52	108,9	116,9	74
8	78,51	109,5	119,3	75,38
12	79,35	109,5	115,8	70,38
24	80,35	111,9	116,1	72,07

Tabel.4.9 Karakteristik Massa Tablet

NO	Parameter uji	Formula A	Formula B	Formula C
1.	Laju alir	7,68	7,34	6,12
2.	Indeks kompresibilitas	18,82	16,47	14,12

Tabel.4.10 Karakteristik Tablet

NO	Parameter Uji	Formula A	Formula B	Formula C
1.	Penampilan	berbentuk Bulat dan berwarna putih	berbentuk Bulat dan berwarna putih	berbentuk Bulat dan berwarna putih
2.	Kekerasan (Kp)	4,63	4,89	4,39
3.	Keregasan(%)	0,58	0,68	0,51
4.	Diameter	0,84	0,84	0,84
5.	Ketebalan	0,37	0,37	0,37
6.	Waktu hancur (menit)	3	7	5
7.	Kadar (%)	103,87	104,74	101,44

Tabel.4.11

Data profil Disolusi Tablet Dispersi Padat Gliklazida-PVP, Gliklazida-PVP-Kolidon Cl, Campuran Fisik Gliklazida-PVP-Kolidon Cl dan Tablet X

Waktu (t)	rata-rata (%)			
	tablet GPK	tablet GP	tablet CF GPK	Tablet X
0'	0	0	0	0
5'	2,8	11,44	11,18	30,33
15'	11,33	33,88	24,32	68,56
45'	33,01	88,56	56,49	81,73
60'	47,42	102,58	67,97	77,96



Tabel.4.12

Perhitungan *difference factor* dan *similarity factor* Tablet X dan Dispersi Padat Gliklazida – PVP Medium Dapar Fosfat pH 7.4

waktu(menit)	Tt (mg)	Rt (mg)	(Rt – Tt)	(Rt – Tt) ²	<i>Similarity factor (%)</i>	<i>Difference factor (%)</i>
5	9,15	24,26	15,11	228,31		
15	27,20	50,87	23,67	560,27		
45	71,25	66,26	4,99	24,90	38,17	30,70
60	83,26	63,97	19,29	372,10		
Jumlah		205,36	63,06	1185,58		

Tabel.4.13

Perhitungan *difference factor* dan *similarity factor* Tablet X dan Dispersi Padat Gliklazida – PVP – Kolidon CI Medium Dapar Fosfat pH 7.4

waktu(menit)	Tt (mg)	Rt (mg)	(Rt – Tt)	(Rt – Tt) ²	<i>Similarity factor (%)</i>	<i>Difference factor (%)</i>
5	2,24	24,26	22,02	484,88		
15	9,09	50,87	41,78	1745,57		
45	26,54	66,26	39,72	1577,68	23,79	62,91
60	38,35	63,97	25,62	656,38		
Jumlah		205,36	129,19	4464,51		

Tabel.4.14

Perhitungan *difference factor* dan *similarity factor* Tablet X dan Campuran Fisik Gliklazida – PVP – Kolidon Cl Medium Dapar Fosfat pH 7.4

waktu(menit)	Tt (mg)	Rt (mg)	(Rt – Tt)	(Rt – Tt) ²	<i>Similarity factor (%)</i>	<i>Difference factor (%)</i>
5	8,94	24,26	15,32	234,70		
15	19,55	50,87	31,32	980,94		
45	45,51	66,26	20,75	430,56	34,12	37,09
60	55,19	63,97	8,78	77,09		
Jumlah		205,36	76,17	1723,29		

$$f_1 = \{[\sum_{t=1}^n |R_t - T_t|] / [\sum_{t=1}^n R_t]\} \times 100$$

$$f_2 = 50 \log \{[1 + (1/n) \sum_{t=1}^n |R_t - T_t|^2]\}^{-0.5} \times 100$$

$$n = 4$$

$$\text{jumlah sampel} = 12$$

Keterangan:

Rt = kadar zat aktif terdisolusi dari produk pembanding pada waktu t (mg)

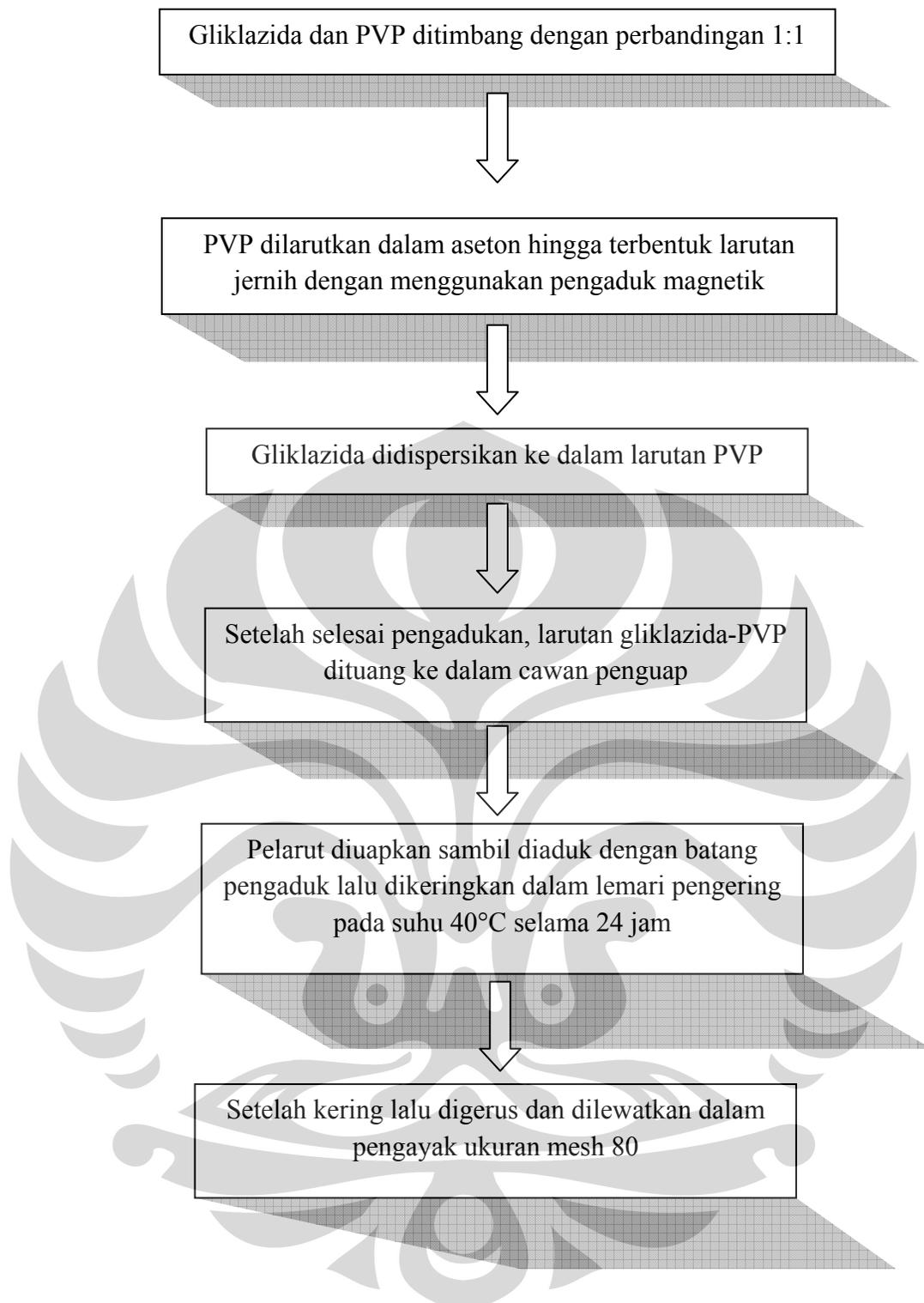
Tt = kadar zat aktif terdisolusi dari produk uji pada waktu t (mg)

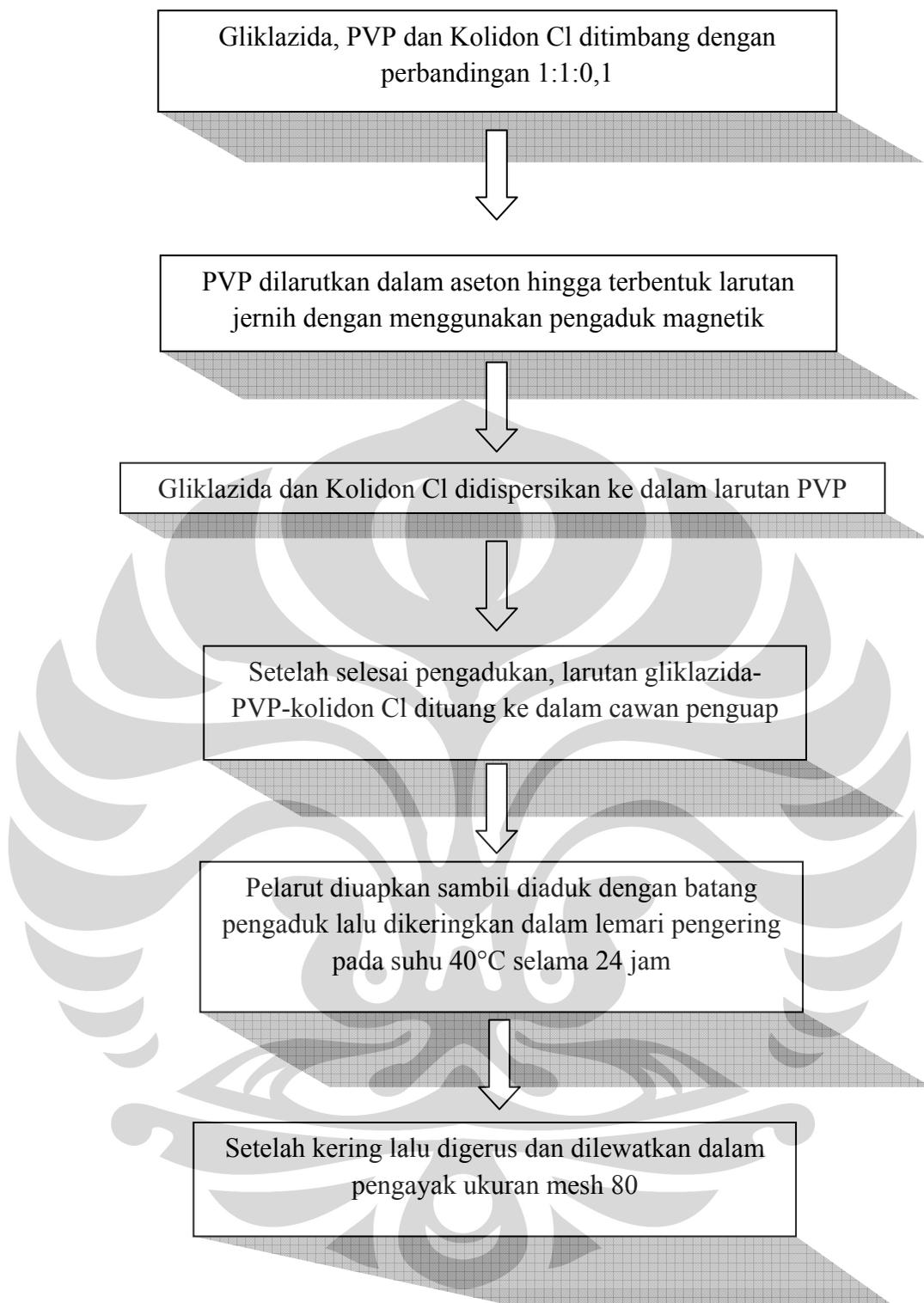
n = jumlah dari sampling waktu yang digunakan

nilai *Difference Factor* (f_1) yaitu 0 – 15% sedangkan nilai *Similarity Factor* (f_2) yaitu 50 – 100%

LAMPIRAN



Lampiran.1 Bagan Pembuatan Dispersi Padat Gliklazida-PVP

Lampiran.2 Bagan Pembuatan Dispersi Padat Gliklazida-PVP-Kolidon Cl

Lampiran.3 Karakterisasi Massa Tablet

Kompresibilitas massa tablet

Formula	Volume awal	volume akhir	% Kompresibilitas	Keterangan
A	85	69	18,82	cukup baik
B	85	71	16,47	cukup baik
C	85	73	14,12	Baik

$$\text{Indeks kompresibilitas} = \frac{V_1 - V_2}{V_1} \times 100\%$$



Lampiran.4 Rumus Perhitungan Kelarutan dan Disolusi

Persamaan garis yang diperoleh dari $y = a + bx$

Perhitungan kandungan zat dalam sampel

$$kadar (mg) = \frac{(y - a) \times fp \times M}{b \times 1000}$$

Jumlah Pelepasan Gliklazida dari tablet (mg)

$$\text{Menit ke-5} = \frac{(y_5 - a) \times fp \times M}{b \times 1000}$$

$$\text{Menit ke-15} = \frac{(y_{15} - a) \times fp \times M}{b \times 1000} + \frac{(y_5 - a) \times fp \times S}{b \times 1000}$$

$$\text{Menit ke-45} = \frac{(y_{45} - a) \times fp \times M}{b \times 1000} + \frac{(y_5 - a) \times fp \times S}{b \times 1000} + \frac{(y_{15} - a) \times fp \times S}{b \times 1000}$$

$$\text{Menit ke-60} = \frac{(y_{60} - a) \times fp \times M}{b \times 1000} + \dots + \frac{(y_{45} - a) \times fp \times S}{b \times 1000}$$

Perhitungan Difference factor dan Similarity factor (%)

$$f_1 = \left\{ \frac{[\sum_{t=1}^n |R_t - T_t|]}{[\sum_{t=1}^n R_t]} \right\} \times 100$$

$$f_2 = 50 \log \left\{ \left[1 + \frac{1}{n} \sum_{t=1}^n |R_t - T_t|^2 \right]^{-0.5} \right\} \times 100$$

Keterangan :

Y = serapan Gliklazida

y_z = serapan Gliklazida pada menit ke-z

x = konsentrasi Gliklazida (ppm)

fp = factor pengenceran

M = volume medium disolusi

S = volume sampling

a = koefisien intersep

b = slope

n = jumlah dari *sampling* waktu yang digunakan

R_t = kadar zat aktif terdisolusi dari produk pembanding pada waktu t (mg)

T_t = kadar zat aktif terdisolusi dari produk uji pada waktu t (mg)

Lampiran 5. Karakterisasi Tablet fFormula A, B dan C

Ketebalan Tablet

No	formula A	Formula B	formula C
1	0,57	0,56	0,56
2	0,57	0,57	0,56
3	0,57	0,57	0,57
4	0,58	0,57	0,57
5	0,57	0,57	0,57
6	0,58	0,57	0,57
7	0,56	0,56	0,57
8	0,56	0,58	0,57
9	0,57	0,58	0,58
10	0,57	0,57	0,58

Rata-rata : 0,57

Diameter Tablet

No	formula A	Formula B	formula C
1	0,89	0,89	0,89
2	0,89	0,89	0,89
3	0,89	0,89	0,89
4	0,89	0,89	0,89
5	0,89	0,89	0,89
6	0,89	0,89	0,89
7	0,89	0,89	0,89
8	0,89	0,89	0,89
9	0,89	0,89	0,89
10	0,89	0,89	0,89

Keseragaman Bobot Tablet

No	formula A	Formula B	formula C
1	0,203	0,205	0,211
2	0,204	0,201	0,203
3	0,203	0,204	0,204
4	0,203	0,201	0,209
5	0,206	0,211	0,208
6	0,209	0,209	0,208
7	0,204	0,203	0,203
8	0,207	0,205	0,205
9	0,205	0,205	0,206
10	0,209	0,204	0,206
11	0,211	0,211	0,208
12	0,215	0,204	0,214
13	0,204	0,212	0,211
14	0,208	0,206	0,213
15	0,205	0,215	0,209
16	0,203	0,205	0,208
17	0,205	0,214	0,204
18	0,213	0,204	0,205
19	0,203	0,209	0,206
20	0,209	0,208	0,201
	4,129	4,136	4,142
rata-rata	0,20645	0,2068	0,2071

Standar Deviasi : 0,0003

KV : 0,145

Kekerasan Tablet

No	formula A	Formula B	formula C
1	4,45	4,21	4,64
2	4,32	4,51	4,81
3	4,55	5,61	5,37
4	4,65	5,33	5,29
5	4,23	4,6	5,74
6	4,89	4,78	5,66
7	5,01	5,56	4,71
8	4,61	4,29	4,45
9	4,33	4,59	5,71
10	5,22	4,89	4,39
Rata-rata	4,63	4,84	5,08

Standar Deviasi : 0,2256

KV : 0,0465

Keregasan Tablet

formula	bobot awal (g)	bobot akhir (g)	keregasan(%)
A	4,129	4,105	0,58
B	4,136	4,108	0,68
C	4,142	4,121	0,51

Lampiran.6 Sertifikat Analisis Kolidon Cl



Certificate of Analysis

BASF SE

Please note that the certificates of analysis are also conveniently available online and around the clock at www.worldaccount.basf.com

Fax No 0062215262493

P.T. BASF INDONESIA

Plaza Great River, 10th & 11th Floor

12950 Jakarta Selatan

Indonesia

2009-10-12

GKAM320

Fr.Nina Dominique Kaeppl

+49 621 60-51484

Certificate No 1144

Page 1 of 4

Certificate of Analysis according to DIN 55350-18-4.2.2

Kollidon® CL

0,5KG PE-Bottle

Purchase Order/Customer Product#

4511071492

50000696

Material

50000696

Order

3005496714 000020

Delivery

3087671638 000020

Lot

47626656P0

Lot/Qty

1.000 KG

Total

1.000 KG

Test Parameter	Requirements	UoM	Results
Identification	must conform		conforms
Peroxides	Max.: 400	mg/kg	33
pH-value (1 % suspension in water)	Min.: 5.0 Max.: 7.5		5.9
Water soluble substances	Max.: 1.00	g/100g	0.19
N-Vinylpyrrolidone (GC)	Max.: 10	mg/kg	<2
Arsenic *	must conform (max.: 2 mg/kg)		conforms
Heavy metals *	must conform (max.: 10 mg/kg)		conforms
Loss on drying	Max.: 5.0	g/100g	1.5
Water	Max.: 5.00	g/100g	2.14
Residue on ignition *	must conform (max.: 0.10 g/100g)		conforms

The aforementioned data shall constitute the agreed contractual quality of the product at the time of passing of risk. The data are controlled at regular intervals as part of our assurance program. Neither these data nor the properties of product specimens shall imply any legally binding guarantee of certain properties or of fitness for a specific purpose. No liability of ours can be derived therefrom.



This is a computer-generated document. No signature is required.

"lanjutan"

BASF
The Chemical Company

Certificate of Analysis

BASF SE

Please note that the certificates of analysis are also conveniently available online and around the clock at www.worldaccount.basf.com

Fax No 0062215262493

P.T. BASF INDONESIA

Plaza Great River, 10th & 11th Floor

12950 Jakarta Selatan

Indonesia

2009-10-12

GKA/M320

Fr.Nina Dominique Kaepfel

+49 621 60-51484

Certificate No 1144

Page 2 of 4

Certificate of Analysis according to DIN 55350-18-4.2.2

Kollidon® CL

0,5KG PE-Bottle

Purchase Order/Customer Product#

4511071492

50000696

Material

50000696

Order

3005496714 000020

Delivery

3087671638 000020

Lot

47626656P0

Lot/Qty

1.000 KG

Total

1.000 KG

Test Parameter	Requirements	UoM	Results
Residual solvents **	must conform		conforms
Nitrogen (anhydrous basis)	Min.: 12.0 Max.: 12.8	g/100g	12.8
Total aerobic microbial count (TAMC)	Max.: 100	CFU/g	<10
Total combined yeasts/moulds count (TYMC)	Max.: 10	CFU/g	<10
bile-tolerant gram-negative bacteria	Max.: 10	CFU/g	<1
Escherichia coli	Max.: 0	CFU/g	0
Staphylococcus aureus	Max.: 0	CFU/g	0
Pseudomonas aeruginosa	Max.: 0	CFU/g	0

The aforementioned data shall constitute the agreed contractual quality of the product at the time of passing of risk. The data are controlled at regular intervals as part of our assurance program. Neither these data nor the properties of product specimens shall imply any legally binding guarantee of certain properties or of fitness for a specific purpose. No liability of ours can be derived therefrom.



This is a computer-generated document. No signature is required.

"lanjutan"

BASF
The Chemical Company

Certificate of Analysis
BASF SE

Please note that the certificates of analysis are also conveniently available online and around the clock at www.worldaccount.basf.com

Fax No 0062215262493

P.T. BASF INDONESIA
Plaza Great River, 10th & 11th Floor
12950 Jakarta Selatan
Indonesia

2009-10-12
GKA/M320
Fr.Nina Dominique Kaepfel
+49 621 60-51484
Certificate No 1144
Page 3 of 4

Certificate of Analysis according to DIN 55350-18-4.2.2

Kollidon® CL
0.5KG PE-Bottle
Purchase Order/Customer Product#
4511071492
50000696

Material	50000696
Order	3005496714 000020
Delivery	3087671638 000020
Lot	47626856P0
Lot/Qty	1.000 KG
Total	1.000 KG

*Test is verified on random samples only.
** Not tested, since no organic solvents are likely to be present.

The product meets the requirements of the following monographs:

"Crosprovidone" of Ph.Eur.6.Edition Supplm.6.3 (Type A), USP31/NF26, JPE 2004

Manufacturer: BASF SE
Carl-Bosch-Str.38
67056 Ludwigshafen
Germany

QC-Reference-No.

09C00511

Production date

01.2009

Release date

13.02.2009

Retest date

01.2012

The aforementioned data shall constitute the agreed contractual quality of the product at the time of passing of risk. The data are controlled at regular intervals as part of our assurance program. Neither these data nor the properties of product specimens shall imply any legally binding guarantee of certain properties or of fitness for a specific purpose. No liability of ours can be derived therefrom.



This is a computer-generated document. No signature is required.