



**UNIVERSITAS INDONESIA**

**PENGGUNAAN EKSIPIEN KOPROSES  
PREGELATINISASI PATI SINGKONG DAN ETILSELULOSA  
SEBAGAI MATRIKS PADA TABLET LEPAS TERKENDALI**

**SKRIPSI**

**AFRILILIA ELROZA  
0706197143**

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



**UNIVERSITAS INDONESIA**

**PENGGUNAAN EKSIPIEN KOPROSES  
PREGELATINISASI PATI SINGKONG DAN ETILSELULOSA  
SEBAGAI MATRIKS PADA TABLET LEPAS TERKENDALI**

**SKRIPSI**

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

**AFRILILIA ELROZA  
0706197143**

**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 : Afrilia Elroza

NPM : 0706197143

Tanda Tangan

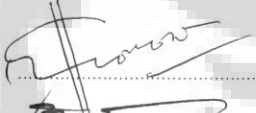


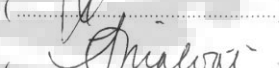

Tanggal : Juli 2010

## HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh :  
Nama : Afrilia Elroza  
NPM : 0706197143  
Program Studi : Ekstensi Farmasi  
Judul Skripsi : Penggunaan Eksipien Koproses Pregelatinisasi Pati Singkong dan Etilselulosa sebagai Matriks pada Tablet Lepas Terkendali

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

### DEWAN PENGUJI

Pembimbing I	: Prof.Dr. Effionora A, MS	(  )
Pembimbing II	: Dr. Hasan Rachmat M., Apt	(  )
Penguji I	: Sutriyo, M.Si	(  )
Penguji II	: Dr. Harmita, Apt	(  )
Penguji III	: Dra. Azizahwati, MS	(  )

Ditetapkan di : Depok  
Tanggal : 19-7-2010

## KATA PENGANTAR

Alhamdulillahirobbil'alamin, segala puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat, nikmat, dan karuniaNya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini sebagai syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi.

Pada kesempatan ini penulis ingin menghaturkan rasa terima kasih kepada pihak-pihak yang dengan penuh ketulusan hati memberikan bimbingan, arahan, dan dukungan kepada penulis selama menjalankan penelitian dan penyusunan skripsi ini. Ucapan terima kasih penulis sampaikan kepada :

1. Ibu Dr. Yahdiana Harahap, MS. selaku Ketua Departemen Farmasi FMIPA UI.
2. Bapak Dr. Abdul Mun'im, MS selaku Ketua Program Ekstensi Departemen Farmasi FMIPA UI.
3. Ibu Prof. Dr. Effionora Anwar, MS. selaku pembimbing pertama dan Bapak Dr. Hasan Rachmat M., Apt selaku pembimbing kedua, atas masukan, petunjuk dan kesabaran dalam membimbing dan mengarahkan penyusun selama penelitian hingga terselesaikannya skripsi ini.
4. Bapak Dr. Arry Yanuar, M.Si selaku pembimbing akademis, yang telah memberikan saran, bantuan dan bimbingan selama penyusun menjalani perkuliahan di Departemen Farmasi UI.
5. Seluruh dosen Departemen Farmasi FMIPA UI atas segala curahan ilmu pengetahuan, didikan, dan nasihat yang telah diberikan selama ini kepada penyusun.
6. Seluruh Laboran dan karyawan Departemen Farmasi FMIPA UI.
7. PT. Indofarma, FATETA IPB, atas bantuan bahan-bahan penelitian yang diberikan.
8. Orang tua dan adik serta Vedi atas kasih sayang, perhatian, kesabaran, ketulusan, kekuatan, dukungan, semangat, serta doa yang senantiasa membuat penyusun pantang menyerah dalam menghadapi masa perkuliahan dan penelitian selama ini.

9. Teman-teman terbaik: Diyah Ayu, Nila Kamala, Riszki Saputri dan Dwijayanti atas pertemanan dan semangatnya. Teman-teman KBI Farmasetika terutama anggota koproses serta KBI Kimia yang selalu berbagi, serta seluruh teman-teman ekstensi angkatan 2007 atas persaudaraan yang tak ternilai selama ini.

Penulis menyadari bahwa masih banyak kekurangan dalam penulisan skripsi ini. Oleh karena itu, penulis mengharapkan kritik dan saran yang membangun sebagai proses penyempurnaan skripsi ini. Semoga skripsi ini dapat memberikan manfaat khususnya dalam bidang 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 : Afrililia Elroza  
NPM : 0706197143  
Program Studi : Ekstensi 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 :

Penggunaan Eksipien Koproses Pregelatinisasi Pati Singkong dan Etilselulosa sebagai Matriks pada Tablet Lepas Terkendali

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

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Depok

Pada tanggal : Juli 2010

Yang menyatakan



( Afrililia Elroza )

## ABSTRAK

Nama : Afrililia Elroza  
Program Studi : Farmasi  
Judul : Penggunaan Eksipien Koproses Pregelatinisasi Pati Singkong dan Etilselulosa sebagai Matriks pada Tablet Lepas Terkendali

Koproses merupakan suatu konsep baru dari dua atau lebih eksipien yang berinteraksi pada tingkat subpartikel. Eksipien koproses dapat digunakan sebagai matriks untuk sediaan lepas terkendali. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui karakteristik eksipien koproses yang dihasilkan dari kombinasi PPS dan etilselulosa serta mengevaluasi kemampuannya sebagai matriks dalam tablet lepas terkendali. Eksipien koproses PPS-etilselulosa dibuat cara mengkombinasikan PPS dan etilselulosa dengan rasio perbandingan (2:1), (3:1) dan (4:1) kemudian dikarakterisasi. Setelah dilakukan karakterisasi bahan, dilakukan pembuatan tablet secara granulasi basah dengan menggunakan teofilin sebagai model obat. Tablet yang dihasilkan dievaluasi menurut evaluasi yang tertera di Farmakope Indonesia. Hasil uji pelepasan obat menunjukkan bahwa tablet yang terbuat dari PPS-etilselulosa (2:1) koproses mampu mengendalikan laju pelepasan obat selama 16 jam.

Kata kunci:

eksipien koproses, pregelatinisasi pati, etilselulosa, tablet lepas terkendali  
xiv + 82 halaman; 30 gambar; 11 tabel; 14 lampiran

Bibliografi : 41 (1979-2010)



## ABSTRACT

Name : Afrillia Elroza  
Study Program : Pharmacy  
Title : Utilization of Coprocessed Excipient Pregelatinized Cassava Starch and Ethylcellulose as Matrix for Controlled Released Tablet

Coprocessing is a novel concept involves interactions of two or more excipients at the subparticle level. Coprocessed excipient can be used as matrix for controlled release dosage form. The aimed of this study is to know the characteristics of co-processed excipient which is produced from combining pregelatinized cassava starch and ethylcellulose and to evaluate its ability as a matrix in sustained release tablet. Coprocessed pregelatinized starch-ethylcellulose is the result of combining pregelatinized starch and ethylcellulose in ratio 2:1, 3:1, and 4:1, after that the coprocessed is characterized. After being characterized, the materials were compresses by using wet granulation method with theophylline as a drug model. The produced tablets were evaluated based on evaluation procedure which was described in the Indonesian Pharmacopoeia. Moreover, drug released test shows that tablets composed of coprocessed PPS-ethylcellulose (2:1) are able to control the release of drug for 16 hours.

Kata kunci:

Coprocessed excipient, pregelatinized starch, ethylcellulose, sustained release tablet

xiv + 82 pages; 30 figures; 11 tables; 14 appendixes

Bibliography : 41 (1979-2010)

## DAFTAR ISI

Halaman

HALAMAN SAMPUL .....	i
HALAMAN JUDUL.....	ii
HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS .....	iii
HALAMAN PENGESAHAN .....	iv
KATA PENGANTAR .....	v
LEMBAR PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH .....	vii
ABSTRAK .....	viii
ABSTRACT .....	ix
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR GAMBAR .....	xii
DAFTAR TABEL.....	xiii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiv
<b>BAB 1. PENDAHULUAN .....</b>	<b>1</b>
1.1. Latar Belakang .....	1
1.2. Tujuan Penelitian .....	2
<b>BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA .....</b>	<b>3</b>
2.1. Koproces.....	3
2.2. Pregelatinisasi Pati Singkong.....	6
2.3. Etilselulosa .....	8
2.4. Sediaan Lepas Terkendali .....	8
2.5. Kinetika Pelepasan .....	10
2.6. Teofilin .....	12
<b>BAB 3. METODE PENELITIAN .....</b>	<b>13</b>
3.1. Lokasi dan Waktu Penelitian .....	13
3.2. Bahan.....	13
3.3. Alat .....	13
3.4. Cara Kerja .....	14
3.4.1. Proses Pembuatan Eksipien Koproces	
PPS-etilselulosa .....	14
3.4.1.1 Pembuatan Pregelatinisasi Pati Singkong .....	14
3.4.1.2 Pelarutan Etilselulosa .....	14
3.4.1.3 Pembuatan Eksipien Koproces PPS-etilselulosa	
.....	14
3.4.2. Karakterisasi PPS, Etilselulosa dan Koproces	
PPS-etilselulosa.....	14
3.4.2.1. Karakterisasi Fisik .....	14
3.4.2.2. Karakterisasi Fungsional .....	17
3.4.2.3. Karakterisasi Kimia .....	18
3.4.3. Pembuatan Massa Granul Tablet	
PPS-etilselulosa Koproces.....	19
3.4.4. Evaluasi Massa Granul Tablet .....	20

3.4.5. Evaluasi Sediaan Tablet .....	20
3.4.5.1. Evaluasi Sifat Fisik Tablet .....	20
3.4.6. Pembuatan Kurva Kalibrasi Teofilin .....	22
3.4.7. Uji Kandungan Obat .....	22
3.4.8. Uji Pelepasan Obat .....	22
<b>BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN .....</b>	<b>24</b>
4.1. Pembuatan Eksipien Koproses PPS-Etilselulosa .....	24
4.2. Karakterisasi PPS, Etilselulosa dan Eksipien Koproses PPS-etilselulosa .....	25
4.2.1. Karakterisasi Fisik .....	25
4.2.1.1. Penampilan Fisik .....	25
4.2.1.2. Bentuk Partikel .....	25
4.2.1.3. Distribusi Ukuran Partikel .....	26
4.2.1.4. Higroskopisitas .....	26
4.2.1.5. Indeks Kompresibilitas, Laju Alir dan Sudut Reposa .....	27
4.2.1.6. Analisis Termal .....	28
4.2.2. Karakterisasi Fungsional .....	28
4.2.2.1. Viskositas .....	28
4.2.2.2. Kekuatan Gel .....	29
4.2.2.3. Analisis Daya Mengembang .....	29
4.2.3. Karakterisasi Kimia .....	30
4.2.3.1. Analisis Gugus Fungsi .....	30
4.3. Pembuatan Massa Granul Tablet Eksipien Koproses PPS-Etilselulosa .....	30
4.4. Evaluasi Massa Granul Tablet .....	30
4.5. Evaluasi Sediaan Tablet .....	31
4.6. Hasil Kurva Kalibrasi .....	32
4.7. Uji Kandungan Obat .....	32
4.8. Uji Pelepasan Obat .....	33
<b>BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>36</b>
5.1. Kesimpulan .....	36
5.2. Saran .....	36
<b>DAFTAR ACUAN .....</b>	<b>37</b>

## DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2.1	Proses yang menggambarkan metode koproses ..... 4
2.2	Struktur kimia amilosa dan amilopektin..... 6
2.3	Struktur kimia etilselulosa ..... 8
2.4	Struktur kimia teofilin (1,3-dimetilxantin) ..... 12
4.1	Mikroskopik granul pati singkong ..... 42
4.2	Penampilan fisik serbuk PPS, etilselulosa dan eksipien koproses..... 42
4.3	Mikrofotograf PPS (a), etilselulosa (b), eksipien koproses (2:1) (c), eksipien koproses (d), eksipien koproses (e) pada perbesaran 50x ..... 43
4.4	Mikrofotograf PPS (a), etilselulosa (b), eksipien koproses (2:1) (c), eksipien koproses (d), eksipien koproses (e) pada perbesaran 1000x ..... 44
4.5	Diagram batang distribusi ukuran partikel ..... 45
4.6	Diagram batang hasil uji higroskopisitas..... 45
4.7	Diagram batang hasil evaluasi karakterisasi bahan ..... 46
4.8	Diagram batang hasil uji viskositas 5% ..... 46
4.9	Kurva sifat alir pada viskositas 5% ..... 47
4.10	Kurva uji daya mengembang pada medium HCl pH 1,2..... 48
4.11	Kurva uji daya mengembang pada medium dapar fosfat pH 7,2 ..... 48
4.12	Hasil evaluasi DSC PPS dan etilselulosa..... 49
4.13	Hasil evaluasi DSC eksipien koproses (2:1), (3:1) dan (4:1) ..... 50
4.14	Spektrum serapan FTIR PPS dan etilselulosa ..... 51
4.15	Spektrum serapan FTIR eksipien koproses (2:1), (3:1) dan (4:1) ..... 52
4.16	Diagram batang hasil evaluasi massa granul tablet ..... 53
4.17	Tablet teofilin..... 54
4.18	Diagram batang hasil evaluasi keseragaman ukuran tablet ..... 55
4.19	Diagram batang hasil evaluasi kekerasan tablet ..... 55
4.20	Diagram batang hasil evaluasi keregangan tablet ..... 56
4.21	Diagram batang hasil evaluasi bobot rata-rata ..... 56
4.22	Spektrum serapan teofilin 10 ppm dalam medium HCl pH 1,2 ..... 57
4.23	Spektrum serapan teofilin 10,02 ppm dalam medium dapar fosfat pH 7,2 ..... 57
4.24	Kurva kalibrasi teofilin dalam medium HCl pH 1,2..... 58
4.25	Kurva kalibrasi teofilin dalam medium dapar fosfat pH 7,2 ..... 58
4.26	Profil pelepasan tablet teofilin ..... 59
4.27	Kinetika pelepasan teofilin model Korsmeyer Peppas dari Formula III (PPS-Etilselulosa 2:1)..... 60
4.28	Kinetika pelepasan teofilin model Higuchi dari Formula III (PPS- Etilselulosa 2:1) ..... 60
4.29	Kinetika pelepasan teofilin model orde 0 dari Formula III (PPS- Etilselulosa 2:1) ..... 61
4.30	Kinetika pelepasan teofilin model orde 1 dari Formula III (PPS- Etilselulosa 2:1) ..... 61

## DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
3.1 Indeks kompresibilitas dan kategorinya .....	16
3.2 Formula tablet (dalam mg) .....	19
3.3 Batas penyimpangan bobot tablet .....	21
4.1 Hasil uji daya mengembang PPS, etilselulosa dan eksipien koproses pada medium HCl pH 1,2 .....	62
4.2 Hasil uji daya mengembang PPS, etilselulosa dan eksipien koproses pada medium dapar fosfat pH 7,2 .....	63
4.3 Hasil evaluasi distribusi ukuran partikel pada kecepatan 30rpm selama 10menit .....	64
4.4 Hasil evaluasi higroskopisitas .....	64
4.5 Hasil evaluasi indeks kompresibilitas, laju alir dan sudut reposa .....	65
4.6 Hasil evaluasi massa granul .....	65
4.7 Hasil evaluasi tablet.....	66
4.8 Hasil evaluasi keregasan tablet .....	66
4.9 Hasil evaluasi keseragaman kandungan obat .....	67
4.10 Hasil uji pelepasan obat dalam medium HCl pH 1,2 dan dapar fosfat pH 7,2 .....	67
4.11 Kinetika pelepasan teofilin .....	68

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Hasil pengukuran viskositas PPS dan etilselulosa 5% .....	69
2. Hasil pengukuran viskositas eksipien koproses (2:1) & (3:1) 5% .....	70
3. Hasil pengukuran viskositas eksipien koproses (4:1) 5% .....	71
4. Hasil evaluasi distribusi ukuran partikel pada kecepatan 30rpm .....	72
5. Hasil evaluasi distribusi ukuran partikel pada kecepatan 40rpm .....	73
6. Hasil evaluasi keseragaman bobot.....	74
7. Hasil evaluasi keseragaman ukuran.....	75
8. Hasil evaluasi kekerasan tablet .....	76
9. Persamaan kurva kalibrasi teofilin pada HCl pH 1,2 .....	77
10. Persamaan kurva kalibrasi teofilin pada dapar fosfat pH 7,2 .....	77
11. Perhitungan pelepasan teofilin dari tablet lepas terkendali .....	78
12. Brabender pati .....	79
13. Sertifikat analisis teofilin.....	80
14. Sertifikat analisis etilselulosa .....	81

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Koproses merupakan suatu konsep baru dari dua atau lebih eksipien yang berinteraksi pada tingkatan partikel. Tujuannya adalah menyediakan sinergi peningkatan fungsional serta menutupi sifat yang tidak diinginkan dari masing-masing eksipien. Eksipien koproses merupakan kombinasi dari dua atau lebih eksipien, memiliki keuntungan yang tidak dapat dimiliki jika hanya dilakukan pencampuran secara fisik walau dalam kombinasi eksipien yang sama. Salah satu keuntungan dari eksipien koproses yaitu menghasilkan produk eksipien baru dengan karakter yang diinginkan (Nachtaegari, Bansal, 2004).

Pada penelitian ini metode koproses diterapkan dalam pembuatan eksipien koproses yang berasal dari pati terpregelatinisasi dan derivat selulosa. Tujuannya adalah untuk meningkatkan fungsi pati sebagai eksipien dalam industri farmasi, karena pati merupakan eksipien yang murah dan mudah didapat tetapi terbatas fungsinya. Pati singkong yang digunakan adalah pati singkong yang dimodifikasi menjadi pregelatinisasi pati singkong (PPS). Pregelatinisasi pati singkong yang diperoleh dengan cara perlakuan hidrotermal yang melibatkan air dan pemanasan menunjukkan karakteristik eksipien yang lebih baik seperti sifat laju alir, kompresibilitas, daya ikat, viskositas, kemampuan mengembang, apabila dibandingkan dengan pati yang belum dimodifikasi (Effionora, Husnul & Arry, 2004; Lizzaba, 1999).

Selain itu, pregelatinisasi pati secara termal telah dibuktikan sangat sesuai digunakan sebagai matriks dalam tablet lepas terkendali karena kemampuannya berinteraksi dengan air dan membentuk gel (Herman, Remon & De Vilder, 1989). Terlihat dari hasil penelitian terdahulu menunjukkan bahwa pati yang telah dimodifikasi seperti pregelatinisasi pati singkong (PPS) dan pregelatinisasi pati singkong suksinat (PPSS) dapat digunakan sebagai matriks tablet lepas terkendali. Namun, penggunaan pregelatinisasi pati singkong (PPS) sebagai matriks

hidrofilik ternyata belum menghasilkan laju disolusi obat yang konstan (Jenny, 1999). Untuk itu penggunaan PPS sebagai matriks hidrofilik dalam sediaan lepas terkendali perlu dikombinasi dengan polimer lain yang diharapkan dapat meningkatkan kemampuan pembentukkan gel yang mampu menahan pelepasan obat dari sediaan.

Polimer yang digunakan ialah etilselulosa yang sudah dikenal luas digunakan dalam formulasi produk farmasi. Salah satu penggunaan etilselulosa yaitu sebagai matriks tablet yang berfungsi menahan laju pelepasan obat.

Pada penelitian ini diterapkan metode koproses antara PPS dan etilselulosa yang diharapkan dapat menghasilkan suatu eksipien baru, yaitu PPS-etilselulosa koproses yang dapat meningkatkan sifat fungsional dan menutupi sifat-sifat yang tidak diinginkan. Selain itu, PPS-etilselulosa koproses diharapkan memiliki sifat fungsional yang lebih baik bila dibandingkan dengan pencampuran fisik sederhana antara PPS dan etilselulosa.

## **1.2 Tujuan Penelitian**

- 1.2.1 Mengkarakterisasi eksipien koproses yang terbuat dari PPS dan etilselulosa.
- 1.2.2 Mengevaluasi sediaan tablet lepas terkendali yang terbuat dari eksipien koproses PPS dan etilselulosa.



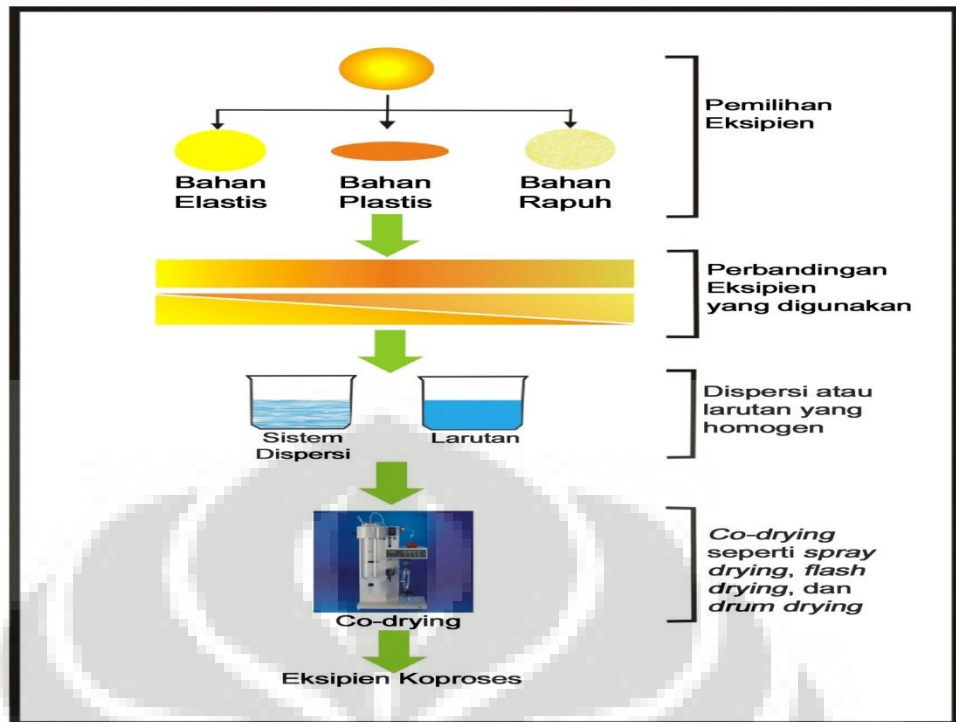
## BAB 2

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Koproses

Koproses merupakan kombinasi dua atau lebih eksipien melalui proses yang sesuai. Eksipien hasil koproses memiliki sifat yang lebih baik dibandingkan eksipien yang dihasilkan melalui pencampuran fisik sederhana. Produk koproses dimodifikasi secara fisik dengan cara yang khusus tanpa mengubah struktur kimianya. Tujuan dari proses ini ialah untuk menghasilkan produk yang mempunyai nilai lebih yang berhubungan dengan fungsinya serta menutupi sifat yang tidak diinginkan dari masing-masing eksipien. Eksipien koproses dibuat dengan cara menggabungkan satu eksipien ke dalam struktur partikel dari eksipien lain menggunakan proses seperti *co-drying*. Metode pengeringan yang dapat digunakan diantaranya *spray drying*, *freeze drying*, dan *drum drying* (Nachægari, Bansal, 2004).

Kombinasi eksipien yang dipilih harus saling melengkapi untuk menutupi sifat yang tidak diinginkan dari masing-masing eksipien dan pada saat yang sama meningkatkan sifat yang diinginkan dari eksipien tersebut. Sebagai contoh, jika eksipien yang digunakan memiliki sifat sebagai pengisi-pengikat dan memiliki sifat penghancur yang lemah, maka dapat dilakukan proses koproses dengan eksipien lain yang memiliki sifat pembasahan dan porositas yang baik sehingga meningkatkan pengambilan air yang akan meningkatkan disintegrasi tablet (Nachægari, Bansal, 2004).



Gambar 2.1. Proses yang menggambarkan metode koproses

[ Sumber :Nachaeagari, Bansal, 2004]

Keuntungan eksipien koproses diantaranya, dapat menghasilkan eksipien baru dengan karakteristik yang diinginkan, produk yang dihasilkan dimodifikasi secara fisik dengan cara khusus tanpa mengalami perubahan struktur kimia bahan dan peningkatan sifat fisikomekanik yaitu peningkatan laju alir dan kompresibilitas. Selain itu, eksipien koproses memiliki beberapa keuntungan diantaranya, produsen farmasi dapat memilih untuk menggunakan eksipien tunggal dengan berbagai sifat fungsional sehingga mengurangi jumlah penggunaan eksipien, mengurangi biaya produksi secara keseluruhan karena terjadinya peningkatan sifat fungsional bahan. Eksipien koproses juga dapat memperbaiki sifat organoleptik seperti pada Avicel CE-15, yang merupakan eksipien koproses dari *Microcrystalline Cellulose* (MCC) dan *guar gum* yang menunjukkan keuntungan pada tablet kunyah karena memperbaiki rasa dimulut, mengurangi tekstur berpasir (Patel, Bhavsar, 2009).

Proses yang dilakukan dalam mengembangkan eksipien koproses mencakup beberapa langkah berikut (Nachhaegari, Bansal, 2004):

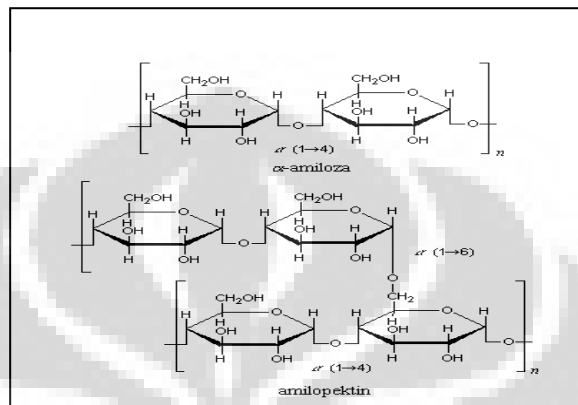
- a. Mengenali golongan eksipien yang akan dilakukan koproses dengan mempelajari secara cermat karakteristik bahan dan sifat fungsional yang diinginkan.
- b. Memilih perbandingan dari eksipien yang digunakan.
- c. Memperkirakan ukuran partikel yang dibutuhkan untuk dilakukannya koproses.
- d. Memilih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

Contoh produk hasil koproses yaitu (Nachhaegari, Bansal, 2004; Patel, Bhavsar, 2009)

1. Cellactose mengandung 75% laktosa yang dikoproses dengan 25% selulosa. Kelebihannya yaitu kompresibilitasnya baik, biayanya murah.
2. Ludipress mengandung laktosa, 3,5% Kollidon 30 dan Kollidon CL. Kelebihan Ludipress yaitu higroskopisitas yang rendah, kemampuan mengalir yang baik, kekerasan tablet tidak bergantung oleh kecepatan mesin.
3. Starlac mengandung 85% laktosa MH dan 15% pati jagung. Kelebihannya yaitu mempunyai laju alir yang baik.
4. Prosolv, mengandung MCC 98% dan koloidal silikon dioksida 2%. Kelebihannya kompaktilitas 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.
5. Avicel CE 15 mengandung MCC dan *guar gum*. Kelebihannya yaitu memberikan rasa lembut di mulut, meminimalkan tekstur berpasir.

## 2.2 Pregelatinisasi Pati Singkong

Pati merupakan cadangan karbohidrat dalam bentuk granul pada tanaman yang diisolasi dari umbi tumbuhan dan endosperma biji-bijian. Pati terdiri dari 2 molekul, yaitu amilosa (normalnya 20-30%) dan amilopektin (normalnya 70-80%).



Gambar 2.2. Struktur kimia amilosa dan amilopektin

[Sumber : Rowe, Sheskey & Weller, 2001]

Pati singkong berasal dari umbi akar *Manihot utilissima* Pohl (Familia *Euphorbiaceae*) yang diperoleh melalui proses pengupasan kulit, pencucian, pamarutan, pemerasan atau ekstraksi dan pengeringan. Pati singkong berupa serbuk sangat halus berwarna putih yang praktis tidak larut dalam air dingin. Granulnya berbentuk butir tunggal, agak bulat atau bersegi banyak. Hilus ditengah berupa titik, garis lurus atau bercabang tiga. Lamela tidak jelas, konsentris (Wurzburg, 1989). Kelebihan pati singkong yaitu memiliki tingkat kemurnian yang tinggi, menghasilkan pasta yang jernih dengan viskositas tinggi, rasa yang netral, proses ekstraksi yang lebih mudah dibandingkan dengan sumber pati yang lain, dan stabil. Dalam bidang farmasi pati digunakan sebagai bahan penolong untuk pembuatan berbagai sediaan farmasi terutama tablet. Pada pembuatan tablet, pati dapat berfungsi sebagai pengisi, pengikat, penghancur dan pelincir.

Pregelatinisasi pati singkong ialah pati yang telah mengalami modifikasi secara termal yang bertujuan menghancurkan seluruh atau sebagian granul pati sehingga mudah mengalir dan dapat dikompres langsung. Pregelatinisasi pati mengandung amilosa 5%, amilopektin 15% dan pati yang belum termodifikasi

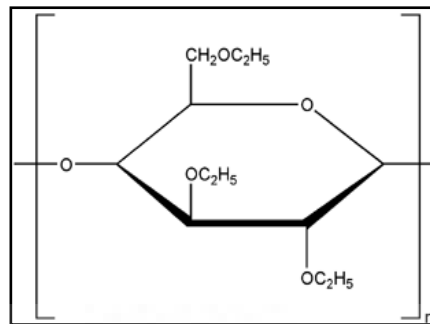
sebanyak 80%. Biasanya digunakan secara pada formulasi kapsul dan tablet sebagai pengikat, diluent dan disintegran (Rowe, Sheskey & Weller, 2001).

Pregelatinisasi pati didahului dengan proses gelatinasi, yaitu proses modifikasi pati dengan memanaskan suspensi pati pada suhu antara 55-65°C. Pada suhu ini granula pati mulai mengembang dengan cepat dan menyerap air dalam jumlah yang cukup banyak. Granula pati dapat dibuat mengembang sangat kuat sehingga strukturnya pecah. Hasil dari proses gelatinasi bersifat *irreversibel* (tidak dapat kembali ke bentuk semula). Suhu saat granula pati pecah disebut suhu gelatinisasi (Wurzburg, 1989). Proses pregelatinasi dilanjutkan dengan melakukan pengeringan secara cepat pada pati hasil proses gelatinisasi.

Berdasarkan metode pembuatan dan rusaknya granula pati, pati terpregelatinisasi terbagi dua golongan yaitu pregelatinisasi sempurna dan pregelatinisasi sebagian. Pregelatinisasi pati sebagian diperoleh dengan cara melewati suspensi pati dalam air melalui drum panas sampai massa mengering. Sedangkan pregelatinisasi pati sempurna diperoleh dengan memasak pati pada suhu 68-92°C dan mengandung air tidak kurang dari 42% berat kering pati sampai terbentuk massa jernih yang kemudian dikeringkan (Rowe, Sheskey & Weller, 2001).

Ada tiga metode pengeringan pada pembuatan pregelatinisasi pati, yaitu menggunakan *spray dried*, *roll dried*, dan *drum dried*. Dengan *spray dried* dihasilkan pregelatinisasi pati berbentuk sferis. Cara pembuatannya mula-mula pati dimasak dalam air kemudian pasta panas disemprotkan kedalam ruang pengering (*chamber*). Dengan *Roll dried* dihasilkan partikel yang tampak transparan, tipis, platelet yang tidak teratur, sebagian mirip pecahan kaca. Produk ini dimasak secara simultan dan dikeringkan diatas roll yang panas. Dengan *extruded or drum dried* dihasilkan partikel yang lebih tebal dan tidak beraturan dibandingkan hasil dari *roll-dried*. Suspensi pati dituangkan pada celah diantara drum dan kedua drum tersebut akan mengeringkan serpihan-serpihan. Massa yang sudah dikeringkan kemudian digiling dan diayak untuk menghasilkan ukuran partikel yang diinginkan.

### 2.3 Etilselulosa



Gambar 2.3. Struktur kimia etilselulosa

[Sumber : Rowe, Sheskey & Weller, 2001]

Etilselulosa tidak berasa, *free-flowing* dan berbentuk serbuk berwarna putih hingga coklat terang. Tidak stabil pada suhu tinggi, dapat menyebabkan perubahan warna. Tidak larut dalam air, gliserin dan propilenglikol, tetapi larut dalam pelarut organik.

Etilselulosa biasa digunakan dalam formulasi oral dan topikal maupun dalam makanan. Selain itu, etilselulosa merupakan bahan tidak menimbulkan alergi dan tidak mengiritasi. Dalam formulasi tablet, digunakan sebagai bahan pengikat yang dicampur kering atau granulasi basah dengan pelarut etanol 95% (Rowe, Sheskey & Weller, 2001). Etilselulosa bersifat polimer hidrofobik yang inert dan kurang toksik, stabil dalam penyimpanan dan memiliki sifat kompresibilitas yang baik sehingga dapat untuk mengontrol laju disolusi tablet sehingga sesuai digunakan sebagai matriks lepas lambat (Quadir et al, 2005).

### 2.4 Sediaan Lepas Terkendali

Produk pelepasan terkendali akhir-akhir ini mendapat perhatian yang cukup besar. Hal ini antara lain disebabkan penggunaan obat yang lebih efisien, dimana pola kadar obat dalam darah yang relatif konstan, sehingga dapat menurunkan frekuensi penggunaan obat. Faktor-faktor tersebut diatas memberikan keuntungan pada pasien jika dibandingkan dengan sediaan konvensional. Dalam sediaan lepas terkendali, obat akan dilepaskan dari bentuk sediaannya dengan kecepatan relatif lambat dan lebih terkontrol. Hal demikian itu

tidak dijumpai pada sediaan konvensional seperti tablet yang hancur dengan cepat (Martodiharjo, 1996).

Sediaan lepas lambat ialah salah satu jenis sediaan lepas terkendali yang memberikan efek pengobatan dalam jangka waktu yang diperpanjang. Dengan kata lain, sediaan lepas lambat mengatur konsentrasi obat pada jaringan yang dituju (Sahasthian et al, 2007).

Secara umum, tujuan dari sediaan lepas lambat ialah mempertahankan tingkat obat dalam darah atau jaringan untuk jangka waktu yang lama. Umumnya berusaha menghasilkan kinetika “orde nol” dari sediaan. Kinetika orde nol merupakan pelepasan obat dari sediaan yang tidak tergantung jumlah obat dalam sistem penghantaran (tingkat pelepasan konstan). Sistem lepas lambat tidak mencapai tipe pelepasan ini dan biasanya mencoba meniru pelepasan orde nol dengan memberikan kinetika pelepasan obat orde satu (tergantung konsentrasi). Tujuan sediaan lepas lambat yaitu untuk mengurangi frekuensi pemberian dosis atau meningkatkan efektifitas obat dengan melokalisasi daerah aksi obat, mengurangi dosis yang di butuhkan atau menyediakan sistem penghantaran obat yang seragam (Reza, Quadir dan Haider, 2003).

Hidrogel berpotensi dalam formula sediaan lepas terkendali (Brazel, Peppas, 2000; Lapidus, Lordi, 1968). Lepasnya zat aktif dari hidrogel melalui mekanisme kontrol difusi, kontrol pengembangan dan kontrol kimia (Lin et al., 2006). Lepasnya obat dari sistem lepas terkendali tersebut tergantung dari beberapa faktor seperti pembasahan matriks polimer oleh cairan, pengembangan polimer, difusi obat melalui *hydrated polymer*, atau larutnya obat dalam cairan karena erosi/terlarutnya polimer, ada pula yang melalui sistem difusi dan erosi sekaligus pada waktu bersamaan (Peppas, 1991).

Hidrogel ialah bentuk jaringan tiga dimensi dari polimer hidrofilik yang mampu menyerap sejumlah air atau cairan biologi dan dapat mempertahankan sejumlah tersebut ketika mengembang. Kemampuan zat aktif berdifusi melalui hidrogel merupakan dasar penggunaan polimer dalam pengembangan sistem lepasnya zat aktif dari sediaan (Amsden, 1988). Posisi hidrogel dalam sediaan obat dapat merupakan matriks. Dalam sistem matriks zat aktif terdistribusi

homogen di dalam hidrogel secara perlahan dilepas ketika terjadi interaksi antara cairan tubuh dengan hidrogel tersebut (Mallapragada, Narasimhan, 1999).

## 2.5 Kinetika Pelepasan

Profil dan kinetika pelepasan obat sangat penting karena keduanya menghubungkan reaksi obat secara *in vivo* dan *in vitro*, dengan cara membandingkan hasil profil farmakokinetika dengan pola profil disolusi (Matthew dan Devi, 2007). Beberapa model matematika dapat digunakan untuk menggambarkan kinetika proses pelepasan obat dari suatu sediaan.

Model yang paling cocok dapat menggambarkan kinetika pelepasan obat dari suatu sediaan tersebut. Beberapa model matematika yang telah diusulkan oleh para ilmuwan diantaranya adalah (Prabakaran et al, 2003):

a. Kinetika pelepasan orde nol

Kinetika ini menggambarkan sistem, dimana pelepasan obat selalu konstan dari waktu ke waktu dan tidak bergantung pada konsentrasinya.

$$Q_t / Q_0 = k_0 t$$

b. Kinetika pelepasan orde satu

Kinetika ini menggambarkan sistem, dimana pelepasan obat yang bergantung dari konsentrasinya.

$$\ln Q_t / Q_0 = k_1 t$$

c. Model Higuchi

Menurut model ini, pelepasan obat dari suatu matriks yang tidak larut berbanding langsung dengan akar waktu dan berdasarkan difusi Fickian.

$$Qt / Q_0 = k_H t^{1/2}$$

d. Persamaan Korsmeyer-Peppas, yang digunakan untuk menjelaskan mekanisme pelepasan obat. Peppas menggunakan nilai  $n$  untuk membedakan sifat mekanisme pelepasan obat.

$$\ln Q_t / Q_0 = n \ln t + \ln k$$



Keterangan:

$Q_t/Q_0$  = fraksi obat yang dilepaskan pada waktu  $t$ .

$k_0, k_1, k_H, k$  = konstanta pelepasan obat.

$n$  = eksponen difusi obat

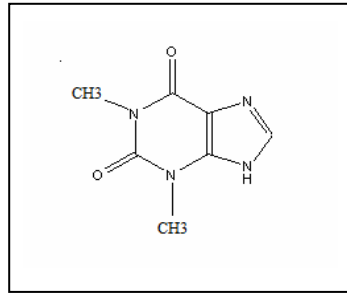
Pelepasan orde nol adalah pelepasan yang diharapkan dalam sediaan lepas terkendali, sementara pelepasan orde satu banyak ditemui pada sediaan konvensional dan beberapa sediaan dengan pelepasan yang dimodifikasi. Ketika suatu obat terlarut di dalam suatu matriks, maka proses pelepasannya dikendalikan oleh difusi seperti yang ditunjukkan oleh persamaan Higuchi (Shoib et al, 2006). Pelepasan berdasarkan Korsmeyer-Peppas menjelaskan mengenai mekanisme pelepasan obat yang diwakili oleh nilai eksponen pelepasannya ( $n$ ). Untuk sediaan dengan geometri sferis, pada nilai  $n > 0,89$ , kecepatan pelepasan obat tidak bergantung terhadap waktu yang mengindikasikan kinetika pelepasan berjalan melalui Orde nol dan mekanismenya dinamakan sebagai *Case-II transport*. Jika nilai  $n$  berada pada rentang  $0,45 < n < 0,89$  maka pelepasannya berjalan melalui dua fenomena yaitu difusi dan relaksasi atau erosi dari polimer yang mekanismenya dinamakan sebagai *Anomalous transport* / difusi Non-Fickian. Namun, jika nilai  $n < 0,45$  maka mengindikasikan pelepasan obat berjalan melalui difusi terkendali dan dinamakan sebagai difusi Fickian (Siepmann & Peppas, 2001).

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

- a. Pada waktu yang sama dengan  $0,25 D$ : 20-50% terdisolusi ( $Q_{0,25}$ ).
- b. Pada waktu yang sama dengan  $0,5 D$ : 45-75% terdisolusi ( $Q_{0,5}$ )
- c. Pada setiap waktu sampai  $1,0 D$ : tidak kurang 75% terdisolusi ( $Q_{1,0}$ ),

$D$  adalah frekuensi pemberian obat atau interval.

## 2.6 Teofilin



Gambar 2.4 Struktur kimia teofilin (1,3-dimetilxantin)

[Sumber : USP 30, 2007]

Teofilin merupakan derivat xantin yang mempunyai gugus metil pada posisi 1 dan 3 dari inti dioksimurin. Teofilin memiliki mekanisme kerja yaitu merangsang SSP yang lebih dalam dan berbahaya dibandingkan dengan derivat metil xantin lainnya, menimbulkan diuresis, merangsang otot jantung dan merelaksasi otot polos terutama bronkus (Ganiswara, 1995).

Teofilin berbentuk serbuk hablur putih, tidak berbau dan rasanya pahit. Bersifat sukar larut dalam air (1:120), tetapi lebih mudah larut dalam air panas. Teofilin agak sukar larut dalam etanol (1:80), kloroform (1: 200). Namun mudah larut dalam larutan alkali hidroksida dan larutan ammonia dan dalam asam mineral (The Pharmaceutical Codex 12<sup>th</sup>, 1984).

Teofilin digunakan sebagai model obat produk lepas terkendali karena pada pemberian oral teofilin diabsorpsi cepat dan sempurna di sepanjang saluran cerna. Karena laju eliminasi (ekskresi dan metabolisme) cepat maka harus diberikan sesering mungkin untuk mempertahankan kadar agar mencapai efek terapi yang diinginkan. Produk teofilin lepas terkendali diindikasikan untuk penderita asma kronis karena pada penderita ini gejala asma muncul hampir setiap hari disebabkan kerja saluran nafas yang sangat hiperaktif sehingga memerlukan stabilitas sepanjang waktu.

Teofilin dapat dianalisis secara kuantitatif dengan menggunakan metode spektrofotometri UV-Vis, teofilin memberikan serapan pada panjang gelombang 270 nm dalam medium asam (Moffat, 1986).

## BAB 3

### METODE PENELITIAN

#### 3.1 Lokasi dan Waktu Penelitian

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

#### 3.2 Bahan

Pati Singkong (PT. Sungai Budi Lampung, Indonesia), etilselulosa (Ethocel<sup>®</sup>) (Colorcon, USA), teofilin (Cina), magnesium stearat, talk, polivinil pirolidon, HCl 37% proanalisis (Merck, Jerman), kalium dihidrogenfosfat proanalisis (Merck, Jerman), kalium hidroksida proanalisis (Merck, Jerman) dan aquadest.

#### 3.3 Alat

*Double drum drier* (R. Simon Dryers), *moisture analyzer* AMB 50 (Adam, USA), neraca analitik (Mettler Toledo), pH meter (Eutech, Jerman), spektrofotometer UV-Vis 1800 (Shimadzu, Jepang), *flowmeter* (Erweka GDT, Jerman), *dissolution tester* (Electrolab TDT-08L Merck, Jerman), *friability tester* (Erweka TAR, Jerman), *hardness tester* (Erweka TBH 28, Jerman), mesin pencetak tablet (Erweka AR400, Jerman), jangka sorong (Vernier Caliper, China), *bulk-tapped density* (pharmeq 245-2E, Indonesia), viskometer Brookfield (Brookfield Synchroelectric, USA), *texture analyzer* (Rheoner 3305, Jerman), *Scanning Electron Microscope* (Jeol JSM 5310 LV), *fourier transform infrared* 8400s (Shimadzu, Jepang), *homogenizer*, oven, desikator, termometer, dan alat-alat gelas.

### 3.4 Cara Kerja

#### 3.4.1 Proses Pembuatan Eksipien Koproses PPS-etilselulosa

##### 3.4.1.1 Pembuatan Pregelatinisasi Pati Singkong

Sejumlah pati singkong ditambahkan aquadest, dicampur rata sampai diperoleh suspensi pati. Pada wadah lain, dididihkan sejumlah aquadest dengan penangas listrik hingga suhu 80°C (perbandingan pati : total aquades = 1 : 5). Masukkan suspensi pati sedikit demi sedikit ke dalam air mendidih sambil diaduk sampai diperoleh pragelatinisasi pati singkong berupa massa jernih yang kental.

##### 3.4.1.2 Pelarutan Etilselulosa

Sejumlah etilselulosa dilarutkan dalam etanol, kemudian dicampur hingga homogen.

##### 3.4.1.3 Pembuatan Eksipien Koproses PPS-etilselulosa

Eksipien koproses PPS-etilselulosa dibuat dengan cara menambahkan etilselulosa yang telah dilarutkan (perbandingan bobot PPS dan etilselulosa adalah (2:1); (3:1) dan (4:1)) sedikit demi sedikit ke dalam massa PPS sambil dilakukan pengadukan dengan *mixer* sampai diperoleh massa yang homogen. Pengadukan dilakukan pada kecepatan yang rendah. Kemudian dilakukan pengeringan dengan menggunakan alat *drum drier*. Lapisan atau serpihan yang diperoleh dihaluskan dengan *blender* lalu diayak dengan ukuran 80 mesh.

#### 3.4.2 Karakterisasi PPS, Etilselulosa dan Koproses PPS-etilselulosa

##### 3.4.2.1 Karakterisasi Fisik

###### a. Penampilan Fisik

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

###### b. Bentuk dan Ukuran Partikel (Gallant, 1976)

Diperiksa menggunakan *Scanning Electron Microscopy* (SEM). Pelapisan menggunakan emas (Au) yang dilakukan dengan alat *Vacum Evaporator S 500 Coating Unit Tablet*. Bahan ditempelkan pada *holder* dengan memakai lem

khusus (*dotite*) lalu dimasukkan dalam *Vacum evaporator*. Pada tingkat vakum tertentu emas dipijar hingga menguap, uap ini akan melapisi bahan yang ditempelkan pada *holder* berisi sampel yang dimasukkan ke dalam alat SEM, lalu diperiksa.

c. Distribusi Ukuran Partikel (Farmakope Indonesia edisi IV, 1995)

Penentuan distribusi ukuran partikel dilakukan dengan metode mikromeritik (ayakan). Pengayak yang sudah ditimbang 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. Pengujian dilakukan selama 10 menit dengan kecepatan 30 rpm. Masing-masing pengayak yang berisi serbuk kemudian ditimbang. Setelah itu dihitung persentase berat serbuk dan dibuat kurva distribusi ukuran partikelnya.

$$\% \text{ Berat serbuk} = \frac{(W_p + W_s) - W_p}{W_o} \times 100\% \quad (3.1)$$

Keterangan:

$W_p$  = Berat pengayak

$W_s$  = Berat serbuk

$W_o$  = Berat serbuk sampel

d. Higroskopisitas (Carstensen & Rhodes, 2000)

Dilakukan dengan cara menimbang bahan yang ditempatkan pada pot plastik dengan menggunakan 4 perlakuan, yaitu pot plastik tanpa tutup, pot plastik dengan tutup, pot plastik tanpa tutup dan silika gel, dan pot plastik dengan tutup dan silika gel. Setiap hari selama 1 minggu perubahan warna serta bobot sampel diamati.

e. Kompresibilitas (Aulton, 1988; USP 30, 2007)

Indeks kompresibilitas merupakan metode yang terkenal, cepat, dan sederhana untuk memperkirakan sifat alir serbuk atau granul. Indeks kompresibilitas ditentukan dengan mengukur berat jenis mampat dan berat jenis *bulk*. Pengukuran berat jenis *bulk* dilakukan dengan alat *bulk-density tester*.

Cara pengerjaan yaitu massa tablet (m) ditimbang, dimasukkan kedalam gelas ukur dan dibaca volume yang terlihat ( $V_1$ ). Gelas ukur diketuk-ketukkan sebanyak 300x sampai volumenya tetap ( $V_2$ ), kemudian dimasukkan nilainya kedalam rumus. Indeks kompresibilitas dan perbandingan rasio hausner kategorinya dapat dilihat pada Tabel 3.1.

$$\text{Indeks kompresibilitas} = \frac{V_1 - V_2}{V_1} \times 100\% \quad (3.2)$$

$$\text{Rasio Hausner} = \frac{B_{\text{mampat}}}{B_{\text{bulk}}} \quad (3.3)$$

Hubungan antara nilai indeks kompresibilitas dengan sifat alir ditunjukkan oleh tabel di bawah ini:

Tabel 3.1 Indeks kompresibilitas dan kategorinya (USP 30, 2007)

Sudut istirahat ( $\alpha$ )	Indeks Kompresibilitas(%)	Rasio Hausner	Keterangan
25° - 30°	<10	1,00 - 1,11	Istimewa
31° - 35°	11 - 15	1,12 - 1,18	Baik
36° - 40°	16 - 20	1,19 - 1,25	Cukup baik
41° - 45°	21 - 25	1,26 - 1,34	Agak baik
46° - 55°	26 - 31	1,35 - 1,45	Buruk
56° - 65°	32 - 37	1,46 - 1,59	Sangat buruk
> 66°	>38	>1,6	Sangat buruk sekali

f. Laju Alir dan Sudut Reposa (Aulton, 1988; USP 30, 2007)

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.

Laju alir (g/detik) = berat granul/ waktu alir

$$Tg \alpha = \frac{h}{r} \quad (3.4)$$

Keterangan:  $\alpha$  = sudut reposa(°)

h = tinggi bukit (cm)

r = jari-jari alas bukit (cm)

g. Analisis Termal ( Patel & Patel, 2009)

*Differential Scanning Calorimetry* (DSC) digunakan untuk menentukan sifat termal. DSC adalah suatu teknik analisa termal yang mengukur energi yang diserap atau diemisikan oleh sampel sebagai fungsi waktu atau suhu. Sebanyak lebih kurang 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°C - 300°C.

### 3.4.2.2 Karakteristik Fungsional

a. Viskositas (Lieberman, Martin & Gilbert, 1988)

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

b. Kekuatan Gel (Lieberman, Martin & Gilbert, 1988)

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

$$\text{Kekuatan gel (g/cm}^2\text{)} = \frac{T(\text{cm}) \times (96 \text{ g/5,025 cm})}{0,1922 \text{ cm}^2} \quad (3.5)$$

Keterangan :

T = tinggi kurva (cm)

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

Sebanyak 100 mg serbuk koproses PPS-etiselulosa dicetak menjadi tablet, kemudian dicelupkan ke dalam 25 ml media HCl pH 1,2 menggunakan keranjang disolusi kemudian ditimbang tiap selang waktu. Hal tersebut dilakukan juga pada media dapar fosfat dengan pH 7,2. Prosedur yang sama dilakukan terhadap serbuk PPS dan etiselulosa. Penyerapan air ditentukan berdasarkan persamaan berikut:

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

Keterangan :

$W_2$  = berat sesudah mengembang

$W_1$  = berat sebelum mengembang

### 3.4.2.3 Karakterisasi Kimia

a. Analisis Gugus Fungsi (Vogel, 1989)

Analisis gugus fungsi digunakan untuk membuktikan tidak terjadi perubahan gugus fungsi pada koproses. Analisis dilakukan menggunakan spektrofotometer infra merah. Sejumlah 2 mg serbuk sampel dan 98 mg kalium bromida ditimbang lalu digerus hingga halus dan homogen. Kemudian dilakukan pemeriksaan pada daerah bilangan gelombang 4000 - 400  $\text{cm}^{-1}$ . Pemeriksaan tidak



hanya dilakukan pada sampel koproses tetapi juga pada serbuk PPS dan etilselulosa. Spektrum infra merah yang diperoleh kemudian dianalisis.

### 3.4.3 Pembuatan Massa Granul Tablet PPS-etilselulosa Koproses

Tabel 3.2 Formula tablet (dalam mg)

<b>Formula</b>	<b>I</b>	<b>II</b>	<b>III</b>	<b>IV</b>	<b>V</b>
<b>Teofilin</b>	200	200	200	200	200
<b>PPS</b>	430	-	-	-	-
<b>Etilselulosa</b>	-	430	-	-	-
<b>Koproses (2:1)</b>	-	-	430	-	-
<b>Koproses (3:1)</b>	-	-	-	430	-
<b>Koproses (4:1)</b>	-	-	-	-	430
<b>Mg Stearat</b>	14	14	14	14	14
<b>Talk</b>	35	35	35	35	35
<b>PVP</b>	21	21	21	21	21
<b>Total</b>	700	700	700	700	700

Tablet dibuat dengan cara granulasi basah, yaitu dengan mencampur zat aktif kedalam serbuk koproses PPS-etilselulosa. Massa zat aktif dan matriks tersebut ditambahkan larutan pengikat PVP dalam etanol 50% sebanyak 2,5% dari massa formula, kemudian dicampur hingga diperoleh massa yang dapat digenggam. Massa yang diperoleh diayak dengan menggunakan ayakan 8 mesh

dan dikeringkan dengan menggunakan oven pada suhu 40 °C selama 6 jam hingga granul kering. Massa granul dilakukan pengayakan kembali dengan pengayak 16 mesh. Lalu massa granul ditambahkan talk dan magnesium stearat, kemudian diaduk homogen. Massa granul dievaluasi sebelum dicetak menjadi tablet dengan ukuran 700mg, kemudian dilakukan evaluasi tablet.

#### 3.4.4 Evaluasi Massa Granul Tablet

Evaluasi meliputi uji laju alir, sudut reposita dan kompresibilitas sebelum massa dicetak.

#### 3.4.5 Evaluasi Sediaan Tablet

##### 3.4.5.1 Evaluasi Sifat Fisik Tablet

###### a. Penampilan Fisik Tablet

Evaluasi penampilan fisik dari tablet meliputi bentuk, warna dan permukaan tablet, serta ada tidaknya bau, rasa dan kerusakan pada tablet tersebut.

###### b. Keseragaman Bobot (Farmakope Indonesia edisi III, 1979)

Dua puluh tablet ditimbang satu persatu secara seksama dan dihitung bobot rata-rata tablet tersebut. Tablet dianggap memenuhi syarat jika tidak ada dua tablet yang menyimpang dari kolom A dan tidak ada satu tablet pun yang menyimpang dari kolom B. Jika tidak mencukupi 20 tablet, dapat digunakan 10 tablet. Tidak 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 pada kolom B.

Tabel 3.3 Batas penyimpangan bobot tablet

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

c. Keseragaman Ukuran (Farmakope Indonesia edisi III, 1979)

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.

d. Kekerasan Tablet (Farmakope Indonesia edisi III, 1979)

Kekerasan tablet ditentukan dengan alat *hardness tester* Erweka. 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.

e. Keregasan Tablet (Farmakope Indonesia edisi III, 1979; USP 30, 2007)

Keregasan tablet ditentukan dengan menggunakan alat *friability tester* tipe Roche. Sebelumnya 20 tablet dibersihkan dari debu dan ditimbang lalu masukkan 20 tablet tersebut ke dalam alat. Lalu alat dijalankan dengan kecepatan 25 rpm

selama 4 menit (100 kali putaran), alat dibersihkan dari debu kemudian ditimbang kembali. Selisih berat sebelum dan sesudah perlakuan dihitung. Tablet tersebut dinyatakan memenuhi persyaratan jika kehilangan berat tidak lebih dari 1%. Keregasan tablet dihitung dengan menggunakan persamaan sebagai berikut:

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

Keterangan: W1= Berat tablet awal

W2= Berat tablet akhir

#### 3.4.6 Pembuatan Kurva Kalibrasi Teofilin

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

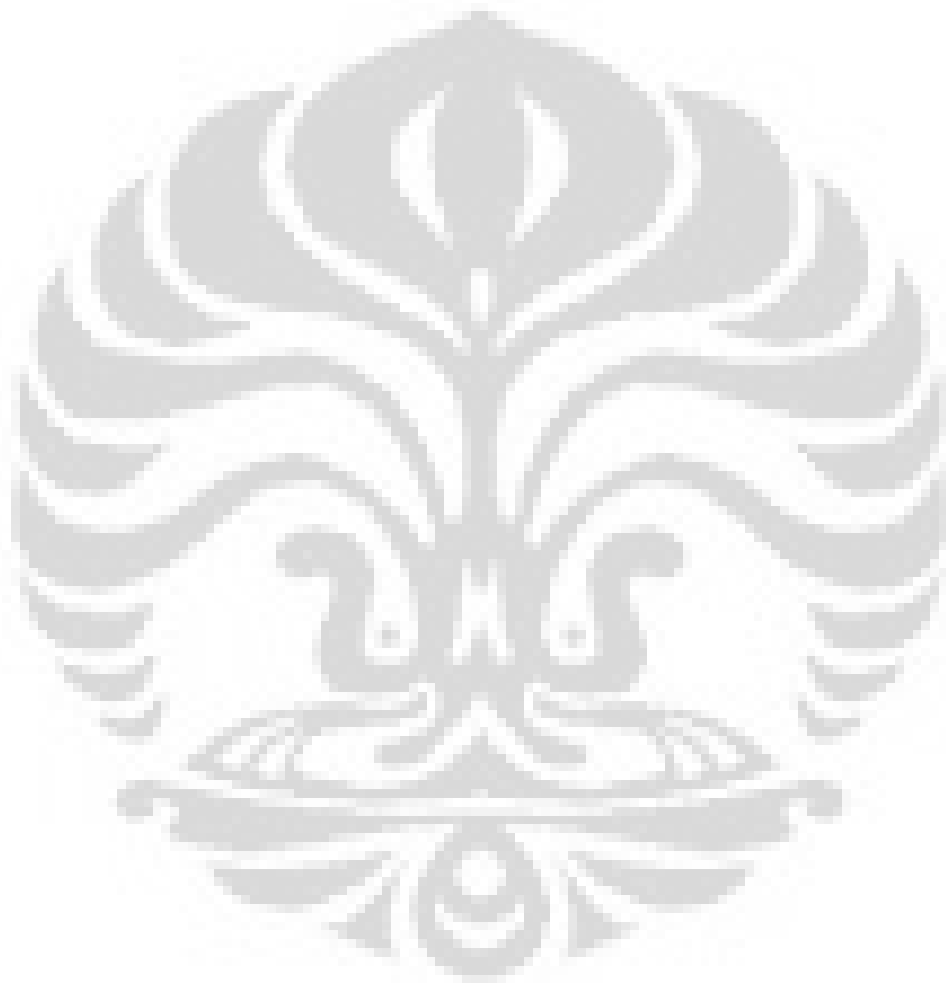
#### 3.4.7 Uji Kandungan Obat (Moffat, 1986)

Sejumlah 20 tablet dihancurkan hingga menjadi serbuk. Kemudian ditimbang sejumlah serbuk yang setara dengan 200 mg teofilin dan dimasukkan ke dalam labu ukur 100,0 ml, lalu dilarutkan dalam HCl. Larutan dicukupkan volumenya dengan HCl, kemudian disaring. Filtrat diencerkan bertingkat hingga diperoleh kadar teofilin sekitar 10 ppm. Ukur serapan larutan ini pada panjang gelombang maksimum (270nm). Pengukuran dilakukan triplo.

#### 3.4.8 Uji Pelepasan Obat

Uji dilakukan dengan menggunakan alat disolusi tipe keranjang dengan kecepatan 100 rpm selama 10 jam. Media uji yang digunakan adalah larutan HCl pH 1,2 selama 2 jam pertama dan larutan dapar fosfat 7,2 selama 8 jam berikutnya. Suhu yang digunakan sesuai dengan suhu tubuh, yaitu  $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ . Cairan sampel diambil sebanyak 10 ml pada menit ke 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 240, 360, 480 dan 600. Serapan diukur dengan menggunakan alat

spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum teofilin. Kemudian persentase obat yang terlepas dihitung serta dibuat profil pelepasannya.



## BAB 4

### HASIL DAN PEMBAHASAN

#### 4.1 Pembuatan Eksiipien Koproses PPS-Etilselulosa

Eksiipien koproses PPS dan etilselulosa yang dihasilkan berupa serbuk putih dengan rendemen yang dihasilkan sebesar  $\pm 80\%$ . Pembuatan eksiipien koproses PPS dan etilselulosa dibuat dengan mencampur PPS dengan etilselulosa, yaitu sejumlah pati singkong didispersikan dalam air kemudian diaduk merata hingga terbentuk suspensi. Sedangkan dalam wadah lain aquadest dipanaskan dengan penangas listrik hingga suhu  $80^{\circ}\text{C}$  (perbandingan pati:total aquadest = 1 : 5) lalu suspensi pati dimasukkan sedikit demi sedikit kedalam air yang sudah mendidih sambil diaduk hingga terbentuk massa jernih yang kental seperti gel. Terbentuknya massa yang mengental dan transparan menunjukkan bahwa pati telah tergelatinisasi karena molekul air yang masuk kedalam molekul pati membuat pati mengembang dan rusak.

Etilselulosa didispersikan dalam etanol sehingga membentuk massa gel. Pencampuran dilakukan menggunakan homogenizer dengan kecepatan  $\pm 200\text{rpm}$ , kecepatan tidak boleh terlalu tinggi agar tidak terjadi sineresis pada gel pati. Selain itu, di harapkan diperoleh campuran dispersi PPS dan etilselulosa yang homogen.

Pengeringan dilakukan menggunakan *double drum drier*, karena lebih efektif dan efisien dari segi waktu dibandingkan dengan menggunakan alat *spray drier*. Suhu yang digunakan selama masa pengeringan ialah  $80^{\circ}\text{C}$  karena pada suhu ini cukup untuk menguapkan air yang terkandung pada massa kental, sehingga setelah melewati *double drum drier* massa tersebut mengering dan terpotong oleh pisau pemotong sehingga dihasilkan lembaran-lembaran tipis. Serpihan-serpihan tersebut kemudian diayak dengan ayakan 80 mesh yang bertujuan untuk mendapatkan serbuk koproses PPS-etilselulosa yang halus dan seragam serta untuk memisahkan kotoran-kotoran yang ikut terbawa saat

pengeringan. Selain itu, bila suhu ditingkatkan lebih tinggi dikhawatirkan serbuk yang dihasilkan akan berwarna kecoklatan.

Terjadinya pengurangan massa koproses yang dihasilkan karena dipengaruhi oleh proses pembuatannya seperti pada saat penuangan massa kental koproses ke dalam *double drum drier* dari wadah terdapat massa yang tertinggal dalam wadah. Lalu pada proses pengeringan terjadinya penggumpalan massa kental disekitar pisau pemotong akibatnya menghasilkan lempengan yang agak tebal, basah dan keras. Lempengan ini mengeras sehingga tidak dapat digunakan. Selain itu, pada proses penghalusan dan pengayakan ada massa serbuk yang tertinggal dalam wadah dan menempel pada ayakan.

## **4.2 Karakterisasi PPS, Etilselulosa dan Eksipien Koproses PPS-etilselulosa**

### **4.2.1 Karakterisasi Fisik**

#### **4.2.1.1 Penampilan Fisik**

Warna serbuk eksipien koproses yang dihasilkan hampir sama pada tiap perbandingan PPS dan etilselulosa yang digunakan yaitu berwarna putih. Hal tersebut disebabkan warna asal pati yang dijadikan PPS dan etilselulosa juga berwarna putih sehingga warna eksipien koproses tidak berbeda jauh dengan bahan asalnya. Pati dan etilselulosa tidak berbau dan berasa sedangkan eksipien koproses berbau seperti sereal dan terasa agak lengket. Penampilan fisik serbuk PPS, etilselulosa, dan koproses PPS-etilselulosa (2:1), (3:1), dan (4:1) terlihat pada Gambar 4.2.

#### **4.2.1.2 Bentuk Partikel**

Bentuk partikel PPS, etilselulosa dan eksipien koproses (2:1), (3:1), dan (4:1) diketahui melalui hasil *Scanning Electron Microscopy* (SEM) pada berbagai perbesaran masing-masing ditampilkan pada Gambar 4.3-4.4.

Hasil pengamatan menggunakan SEM menunjukkan bentuk partikel koproses menyerupai gabungan PPS dan etilselulosa. Etilselulosa berbentuk pipih dengan permukaan halus sedangkan PPS berbentuk pipih namun permukaannya agak kasar. Sehingga bentuk partikel eksipien koproses yang dihasilkan berbentuk

pipih agak kasar dan berongga tetapi lebih halus permukaannya dibandingkan PPS.

#### 4.2.1.3 Distribusi Ukuran Partikel

Pengukuran distribusi ukuran partikel dilakukan dengan cara pengayakan menggunakan ayakan *Retsch* ukuran 45 mesh, 60 mesh, 80 mesh, 120 mesh, dan 230 mesh pada kecepatan 30rpm selama 10menit. Diagram batang distribusi ukuran partikel ditampilkan dalam Gambar 4.5 dan data hasil evaluasinya terdapat pada Tabel 4.3.

Pada Gambar 4.5 dapat dilihat bahwa PPS terdistribusi pada ukuran 126-180  $\mu\text{m}$  dan etilselulosa terdistribusi pada ukuran 251-355  $\mu\text{m}$ . Perbedaan ini disebabkan karena etilselulosa yang digunakan berbentuk granul sehingga memiliki ukuran partikel yang cukup besar bila dibandingkan dengan PPS yang sebelumnya telah dilakukan penghalusan dan diayak sehingga ukuran partikel yang dihasilkan lebih kecil. Eksipien koproses juga seperti PPS yaitu terdistribusi pada ukuran 126-180  $\mu\text{m}$ , hal ini disebabkan proses penghalusan eksipien koproses sama seperti PPS.

Variasi ukuran partikel dapat dipengaruhi oleh kekuatan dan lamanya penghalusan. Hal ini terlihat pada Gambar 4.5 yaitu pada etilselulosa memiliki distribusi ukuran partikel yang hampir seragam karena di proses oleh pabrik dalam skala besar. Berbeda dengan PPS dan eksipien koproses yang pada proses penghalusan dilakukan menggunakan *blender* sehingga adanya partikel yang berukuran *finer* dan ketidakseragaman ukuran partikel kemungkinan karena proses penggilingan yang terlalu halus walaupun sudah dilakukan pengayakan terlebih dahulu untuk mendapatkan ukuran partikel yang seragam.

#### 4.1.2.4 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 silika gel. Grafik



pertambahan bobot pada hari ke-7 ditampilkan pada Gambar 4.6 dan data higroskopisitas terdapat pada Tabel 4.4.

Pengujian higroskopisitas dilakukan untuk mengukur besarnya penyerapan uap air yang ada di udara oleh suatu zat. Tujuannya untuk memperkirakan pengemasan yang digunakan agar bahan tidak cepat lembab. Higroskopisitas adalah kemampuan untuk menyerap lembab oleh bahan padat pada kondisi dan lama penyimpanan. Selain itu juga dapat digunakan untuk memperkirakan perpindahan lembab dalam sediaan padat setelah proses pembuatan.

Hasil pengukuran menunjukkan tidak adanya perubahan bobot pada formula II yaitu etilselulosa. Hal ini disebabkan sifat etilselulosa yang hidrofob sehingga memiliki kemampuan yang rendah dalam menyerap uap air. Sedangkan pada formula I, III, IV dan V terlihat adanya penambahan bobot. Hal tersebut disebabkan formula I merupakan PPS yang bersifat higroskopis sehingga pada formula III, IV dan V memiliki sifat higroskopisitas seperti PPS. Pada formula III, IV dan V terlihat peningkatan bobot hingga 0,5% pada kondisi tanpa tutup. Diketahui bahwa kondisi penyimpanan yang tanpa tutup dan tidak adanya penambahan silika gel memiliki persentase kenaikan bobot paling besar. Walaupun terlihat ada penyimpangan kenaikan bobot pada kondisi penyimpanan yang seharusnya mengurangi daya serap bahan terhadap uap air. Sehingga sebaiknya menggunakan kondisi penyimpanan tertutup dengan penambahan silika gel serta menggunakan ruangan dengan RH rendah. Dari hasil pengamatan diketahui tidak terjadi perubahan warna dari masing-masing bahan.

#### 4.1.2.5 Indeks Kompresibilitas, Laju Alir dan Sudut Reposa

Sudut istirahat dipengaruhi oleh bentuk dan ukuran partikel. Semakin halus ukuran partikel suatu massa/bahan, maka massa tersebut akan sulit mengalir dan membentuk sudut dengan kemiringan yang tinggi. Semakin datar sudut yang dihasilkan menandakan bahwa sudut yang dihasilkan semakin kecil. Ini menandakan bahwa suatu massa memiliki sifat alir yang baik jika sudut istirahat yang dihasilkan  $25^{\circ}$  -  $30^{\circ}$  C (USP 30, 2007). Eksipien koproses (2:1), (3:1) dan (4:1) memiliki sudut istirahat yaitu  $45,64^{\circ}$ ;  $45,97^{\circ}$  dan  $48,36^{\circ}$  yaitu bersifat buruk.

Hasil evaluasi laju alir akan sangat menentukan apakah suatu bahan yang dibuat dapat mengalir dengan baik. Jika dapat mengalir dengan baik maka bahan tersebut dapat digunakan untuk pembuatan tablet secara cetak langsung. Etilselulosa menghasilkan laju alir yang lebih baik dibandingkan PPS, karena etilselulosa berbentuk granul sehingga mengalir dengan baik bila dibandingkan dengan PPS yang berupa serbuk halus sehingga tidak dapat terukur. Pada eksipien koproses terlihat memiliki sifat gabungan kedua bahan asal, terlihat etilselulosa memperbaiki sifat PPS yang tidak dapat mengalir.

Perbandingan nilai indeks kompresibilitas dan laju alir antara PPS, etilselulosa dan eksipien koproses ditunjukkan pada Gambar 4.7 dan Tabel 4.5.

#### 4.1.2.6. Analisis Termal

Sifat termal diukur menggunakan alat *Differential Scanning Calorimetry* (DSC) Ketika terjadi transisi termal maka energi dapat diukur atau dilepaskan, Pada saat pengukuran perubahan kebutuhan energi tersebut dapat diukur dan diplot menjadi suatu kurva. Data yang dapat diketahui melalui alat ini adalah yaitu suhu *glass transition*, suhu lebur dan rekristalisasi (Craig & Reading, 2007).

Hasil karakterisasi menggunakan DSC ditampilkan pada Gambar 4.12-4.13. Puncak endotermik atau suhu melebur PPS terletak pada suhu 76,2°C, sedangkan puncak endotermik etilselulosa pada suhu 47,1°C. Pada eksipien koproses (2:1), (3:1) dan (4:1) memiliki puncak suhu endotermik 72,4°C, 74,1°C dan 73,6°C. Dari hasil analisis terlihat perbedaan puncak suhu endotermik antara eksipien koproses dengan bahan asalnya yaitu PPS dan etilselulosa.

### 4.2.2 Karakterisasi Fungsional

#### 4.2.2.1 Viskositas

Pengukuran viskositas dilakukan pada konsentrasi 5%. Pencampuran antara PPS dan etilselulosa menghasilkan viskositas eksipien koproses PPS-etilselulosa berada diantara viskositas kedua bahan. Viskositas terendah dimiliki oleh etilselulosa dan tertinggi oleh PPS. Eksipien koproses PPS-etilselulosa (4:1) memiliki viskositas tertinggi karena jumlah PPS yang digunakan lebih besar. Oleh

karena itu, peningkatan jumlah PPS yang digunakan dalam pembuatan eksipien koproses akan meningkatkan viskositas eksipien koproses tersebut.

Data viskositas etilselulosa, PPS dan berbagai perbandingan eksipien koproses PPS-Etilselulosa dapat dilihat pada Gambar 4.8 dan 4.9.

#### 4.2.2.2 Kekuatan Gel

Kekuatan gel menggambarkan daya tahan gel terhadap tekanan luar dan sifat kohesivitas gel dalam mempertahankan bentuknya. Kekuatan gel diukur menggunakan alat *Texture Analyzer*. Dalam uji kekuatan gel hanya etilselulosa yang mampu membentuk, dengan kekuatan 584,059 (g/cm<sup>2</sup>) sedangkan PPS tidak mampu membentuk gel. Pada PPS, jumlah amilosa yang mempengaruhi pembentukan gel pada pati sehingga ikatan hidrogen yang terbentuk tidak terlalu kuat untuk memerangkap air dalam gel. Oleh karena itu, eksipien koproses yang dihasilkan tidak memiliki sifat untuk membentuk gel karena sifat PPS yang dominan.

#### 4.2.2.3 Analisis Daya Mengembang

Kekuatan mengembang merupakan parameter yang menunjukkan kemampuan suatu bahan untuk menjadi penghancur. Sehingga semakin tinggi daya mengembang maka semakin cepat bahan tersebut hancur.

Hasil uji daya mengembang terhadap PPS, etilselulosa dan eksipien koproses dapat dilihat pada Gambar 4.10-4.11. Pada gambar tersebut terlihat formula I yang merupakan PPS pada medium asam memiliki daya mengembang yang lebih besar dibandingkan bahan lainnya. Hal tersebut disebabkan sifat PPS yang hidrofilik sehingga lebih mudah terhidrasi oleh medium yang digunakan. Sedangkan kemampuan mengembang terkecil dimiliki oleh formula II yang merupakan etilselulosa yang bersifat hidrofobik. Eksipien koproses (4:1) memiliki daya mengembang yang terbesar dibandingkan dengan koproses lainnya, lalu diikuti dengan (2:1) dan (3:1) yang kemampuan mengembang hampir sama.

Pada medium basa, formula I memiliki tetap memiliki daya mengembang yang paling besar diantara formula lain. Diikuti oleh formula V yang merupakan eksipien koproses (4:1), pada jam keempat terlihat eksipien koproses (4:1) memiliki daya mengembang yang melebihi daya mengembang PPS karena

eksipien koproses tersebut memiliki jumlah PPS yang lebih banyak dibanding eksipien koproses lain. Daya mengembang paling kecil dimiliki formula II yang merupakan etilselulosa.

#### 4.2.3 Karakterisasi Kimia

##### 4.2.3.1 Analisis Gugus Fungsi

Perbandingan spektrum antara PPS, etilselulosa, dan eksipien koproses ditunjukkan oleh Gambar 4.14-4.15. Pada spektrum FTIR terlihat spektrum eksipien koproses menyerupai spektrum PPS dan etilselulosa. Hal ini menunjukkan tidak adanya perbedaan gugus fungsi pada eksipien koproses dengan bahan asal.

#### 4.3 Pembuatan Massa Granul Tablet Eksipien Koproses PPS-Etilselulosa

Pada penelitian ini, seluruh formula dibuat dengan metode granulasi basah dan dicetak menjadi tablet dengan berat masing-masing tablet sekitar 700mg. Dengan metode ini diharapkan meningkatkan sifat alir teofilin yang tidak mengalir walaupun bahan lain sebagai matriks tablet memiliki sifat alir yang baik, selain itu diharapkan tablet yang dihasilkan lebih kompak dan tidak regas.

#### 4.4 Evaluasi Massa Granul Tablet

Seluruh granul dari tiap formula memiliki sifat alir yang baik dinilai berdasarkan indeks kompresibilitasnya yang dapat dilihat dari Gambar 4.16 dan Tabel 4.6. Indeks kompresibilitasnya berkisar dari baik hingga istimewa. Laju alirnya berkisar antara 3-11 gram/detik.

Bila dilihat dari evaluasi laju alirnya, formula III memiliki laju alir yang paling baik, yaitu 3.378 gram/detik. Namun, formula dengan laju alir tertinggi dimiliki formula I, yaitu: formula dengan sistem matriks yang terdiri dari PPS 100%.

Pada formula V, PPS penyusun matriks merupakan jumlah tertinggi dibandingkan dengan formula lainnya, namun nilai laju alir PPS tidak mendominasi laju alir massa tablet. Pada penelitian tersebut, formula III, IV dan V yang memiliki laju alir yang tidak berbeda secara bermakna dan nilai indeks kompresibilitas yang sama. Namun formula yang memiliki laju terbaik adalah

formula III, dimana matriksnya merupakan eksipien koproses PPS-etilselulosa (2:1).

Karakteristik granul akan sangat mempengaruhi karakteristik tablet yang dihasilkan. Granul dengan sifat alir yang baik akan lebih mudah mengalir saat proses pencetakan berlangsung sehingga diperoleh bobot dan ukuran tablet yang lebih seragam dibandingkan dengan formula lain. Granul dengan matriks eksipien koproses pada formula III, IV dan V memiliki laju alir yang baik karena sifat tidak mengalir PPS diperbaiki oleh adanya etilselulosa. Sehingga terlihat dengan semakin banyak jumlah etilselulosa pada eksipien koproses menyebabkan laju alir granul semakin baik, hal tersebut terlihat pada formula III yang memiliki jumlah etilselulosa lebih banyak dibandingkan formula eksipien koproses lainnya. Hal tersebut dibuktikan pada formula III yang memiliki standar deviasi terkecil pada keseragaman bobot dan ukuran dibandingkan dengan formula lain.

Berdasarkan hasil yang ditunjukkan pada tabel mengenai evaluasi granul, terlihat bahwa semua granul yang dihasilkan memenuhi persyaratan kadar air siap cetak, yaitu 3-5 %. Kadar air tertinggi pada granul terdapat pada formula V yaitu 4,36% dan tertinggi pada PPS yaitu 3,81%.

#### **4.5 Evaluasi Sediaan Tablet**

Setelah massa granul dicetak, diperoleh tablet berbentuk bulat pipih dengan kedua permukaan yang rata pada sisi pinggir tablet namun tekstur permukaannya agak kasar. Warna tablet pada tiap formula seragam hampir sama yaitu berwarna putih hingga putih kekuningan, warna yang paling putih dimiliki tablet etilselulosa sedangkan warna tablet PPS dan eksipien koproses ialah putih kekuningan dan terlihat agak kotor, dapat dilihat pada Gambar 4.17.

Evaluasi keseragaman ukuran dan bobot menunjukkan hasil akhir yang baik untuk seluruh formula. Tablet pada semua formula memenuhi keseragaman ukuran yang telah disyaratkan dalam Farmakope Indonesia, yaitu: diameter tabletnya tidak kurang dari  $1\frac{1}{3}$  dan tidak lebih dari 3 kali tebal tablet. Tablet dari seluruh formula memiliki diameter yang hampir sama yaitu sekitar 130 mm dengan ketebalan berkisar 4,21 - 5,69 mm.

Uji keseragaman bobot yang ditunjukkan menampakkan bahwa tablet dari semua formula memenuhi persyaratan Farmakope Indonesia, yaitu: tidak ada satu pun tablet yang bobotnya menyimpang lebih dari 5% dari bobot rata-rata tablet. Seluruh tablet dari formula memiliki bobot yang relatif seragam antara 698,5 – 700,7 mg.

Pada penelitian ini, nilai keregasan tablet semua formula pada penelitian tersebut memenuhi persyaratan, yaitu: 20 tablet yang diujikan tidak kehilangan berat lebih dari 1%. Keregasan tablet umumnya berhubungan dengan kekerasan tablet. Nilai kekerasan tablet yaitu 7,4-11 kP, sedangkan nilai keregasan berkisar 0,18 – 0,58 %, formula yang paling regas adalah formula II. Formula yang memiliki kekerasan paling rendah adalah formula III. Sebaliknya, formula yang paling tidak regas dan memiliki kekerasan tablet yang tertinggi adalah formula I.

#### 4.6 Hasil Kurva Kalibrasi

Pembuatan kurva kalibrasi teofilin dalam dua medium yang berbeda dilakukan menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 270nm. Dari serapan yang didapat setelah dilakukan pengukuran lalu diplot dengan konsentrasi yang digunakan maka menghasilkan persamaan garis sebagai berikut:

- Medium HCl pH 1,2  
 $y = 0,0053x + 0,004 \quad r = 0,9999$
- Medium dapar fosfat pH 7,2  
 $y = 0,056x + 0,005 \quad r = 0,9999$

Data kurva kalibrasi tablet teofilin terdapat pada Gambar 4.24-4.25.

#### 4.7 Uji Kandungan Obat

Evaluasi lain yang dilakukan pada penelitian tersebut adalah uji kandungan obat. Dengan menerapkan prinsip penetapan kadar teofilin dalam sediaan, evaluasi itu dilakukan dengan menggunakan spektrofotometri UV-Vis dalam pelarut HCl pada panjang gelombang 270 nm. Kemudian perhitungan kadar menggunakan persamaan hasil pengukuran kurva kalibrasi yang telah

dilakukan. Terlihat pada Tabel 4.9 kadar teofilin pada kelima formula tablet berkisar antara 97,33-101,92%. Sehingga, kelima formula yang diujikan memenuhi syarat yang tercantum pada Farmakope Indonesia edisi IV, yaitu tablet teofilin mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 102,0% dari jumlah teofilin yang tertera di etiket.

#### 4.8 Uji Pelepasan Obat

Uji pelepasan obat tidak hanya dilakukan pada formula tablet eksipien koproses tetapi juga pada formula dengan matriks yang tersusun dari etilselulosa dan PPS. Hal ini dilakukan untuk mengetahui karakteristik pelepasan obat dari matriks hidrofilik PPS dan etilselulosa sebagai pembanding. Disolusi tablet menggunakan dua medium yaitu HCl pH 1,2 selama 2 jam yang dimaksudkan untuk mewakili cairan lambung dan medium kedua ialah dapar fosfat selama 8 jam untuk mewakili cairan usus.

Hasil uji pelepasan obat yang dilakukan pada tiap formula dengan menggunakan 3 tablet sebagai sampel triplo menunjukkan hasil dan profil pelepasan obat yang tidak berbeda secara bermakna antar formula. Perhitungan laju pelepasan obat menggunakan persamaan pada kurva kalibrasi yaitu  $y = 0,005467 + 0,0539x$  pada medium HCl pH 1,2 dan persamaan  $y = 0,0002381 + 0,0551x$  pada medium dapar fosfat.

Pelepasan obat tercepat terjadi pada formula I dengan matriks PPS yaitu 104% teofilin telah dilepaskan dalam waktu 10 jam. Namun, pelepasan obat terlama sebesar 36% teofilin dalam waktu 10 jam dimiliki oleh formula II yaitu tablet dengan matriks etilselulosa. Pada formula matriks eksipien koproses terlihat matriks koproses (2:1), (3:1) dan (4:1) memiliki persentase pelepasan yang tidak berbeda secara bermakna. Hasil profil pelepasan formula tablet dapat dilihat pada Gambar 4.26.

Berdasarkan data yang ditunjukkan pada Tabel 4.10 formula III, IV, dan V memiliki profil pelepasan obat yang tidak berbeda secara bermakna, yaitu 80-87% dalam waktu 10 jam dan formula I memiliki pelepasan obat sebesar 100% dalam waktu 10 jam. Formula I merupakan formula dengan kandungan PPS sebagai penyusun matriks, PPS merupakan polimer hidrofilik yang dibuat dari

pati singkong yang telah mengalami proses gelatinasi, sehingga dapat mengembang pada suhu tubuh. Karakteristik daya mengembangnya sangat besar sehingga membuatnya mudah mengalami disintegrasi matriks saat bertemu dengan medium disolusi. Sedangkan formula II memiliki pelepasan obat 35%, hal ini disebabkan etilselulosa mempunyai sifat tidak larut dalam air sehingga bila digunakan sebagai matriks tablet mampu menahan pelepasan obat.

Pada formula V pelepasannya paling tinggi dibandingkan pelepasan obat pada formula III dan IV. Hal ini disebabkan formula V memiliki jumlah PPS paling tinggi dibandingkan formula lainnya sehingga pelepasannya menyerupai pelepasan obat dengan matriks yang mengandung PPS. Namun jumlah kumulatif obat yang dilepaskan selama 10 jam antara formula III, IV dan V tidak berbeda secara bermakna. Tingginya jumlah obat yang dilepas di akhir periode uji disolusi disebabkan oleh erosi matriks yang terjadi setelah hidrasi sempurna pada lapisan terluar. Pada fase tersebut, lapisan gel yang terhidrasi sempurna mulai terdispersi diikuti dengan penetrasi cairan terus menerus hingga tablet terdispersi dan hilang sempurna.

Berdasarkan hasil uji pelepasan obat dapat diketahui mekanisme pelepasan teofilin dari formula tablet. Data disolusi 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 (Matthew, Devi, 2007; Prabakaran et al, 2003).

Berdasarkan Tabel 4.11, terlihat formula I, II, III, IV dan V tablet yang diformulasi mengikuti kinetika persamaan orde nol, hal tersebut berdasarkan koefisien korelasi yang tinggi. Karena mengikuti kinetika orde nol pelepasan obat dari sediaan tidak bergantung pada konsentrasi obat dan selalu konstan dari waktu ke waktu.

Untuk mengetahui mekanisme pelepasan obat data hasil disolusi dimasukkan ke dalam persamaan Korsmeyer Peppas, pada persamaan ini yang



perlu diperhatikan adalah nilai  $n$  (eksponen pelepasan) yang menggambarkan mekanisme pelepasan obat. Untuk 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. Mekanisme non-Fickian menggambarkan pelepasan obat yang dikendalikan melalui gabungan mekanisme difusi dan erosi. Nilai  $n > 0,89$  menandakan kecepatan pelepasan obat tidak tergantung waktu yang mengindikasikan kinetika pelepasan berjalan melalui orde nol dan mekanismenya dinamakan sebagai *Case II transport*. Kinetika orde nol menggambarkan pelepasan obat akibat erosi polimer matriks. (Merchant et al, 2006; Siepmann & Peppas, 2001). Berdasarkan hasil yang ditampilkan pada tabel, diketahui mekanisme pelepasan semua formula sama. Nilai  $n$  semua formula berada pada rentang  $n > 0,89$  yang berarti pelepasan obatnya mengikuti mekanisme *Super case II transport* (Dash, Murthy, Nath & Chowdhury, 2010).

Dengan memperhatikan seluruh evaluasi terhadap kelima formula tablet yang menggunakan kombinasi PPS dan etilselulosa, dapat disimpulkan kelima formula memenuhi persyaratan tablet yang tertera pada Farmakope Indonesia. Dari tabel terlihat pada formula II (formula etilselulosa) jumlah obat yang dilepas selama 8 jam yaitu  $36,75 \pm 0,88$  memenuhi syarat  $Q_{0,25}$  yaitu dapat digunakan selama 32 jam dan pada formula III (formula PPS-Etilselulosa 2:1) jumlah obat yang dilepas selama 8 jam berada pada kisaran 45-75% yaitu sebanyak  $74,03 \pm 0,77\%$  sehingga memenuhi syarat  $Q_{0,5}$ . Dengan demikian dapat disimpulkan formula III digunakan untuk sediaan lepas terkendali selama 16 jam.

Berdasarkan hasil uji pelepasan tablet teofilin dapat disimpulkan bahwa eksipien koproses (2:1) dapat menahan pelepasan obat sehingga dapat digunakan untuk sediaan lepas terkendali. Untuk eksipien koproses pada perbandingan lain pelepasannya mendekati persyaratan yang ditentukan namun perlu dilakukan pengembangan formula dan eksipien lebih lanjut agar pelepasan obat dari dalam sediaan itu dapat memenuhi persyaratan sediaan yang dikonsumsi sehari satu kali.

## **BAB 5**

### **KESIMPULAN DAN SARAN**

#### **5.1 KESIMPULAN**

- 5.1.1 Eksipien koproses PPS-etilselulosa memiliki karakteristik yang lebih baik dibandingkan dengan PPS
- 5.1.2 Tablet dengan eksipien koproses PPS-etilselulosa (2:1); (3:1) dan (4:1) memenuhi persyaratan tablet yang tertera pada Farmakope Indonesia.

#### **5.2 SARAN**

- 5.2.1 Perlunya dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai rasio perbandingan eksipien koproses
- 5.2.2 Perlunya dilakukan optimasi formula tablet yang lebih sesuai menggunakan eksipien koproses sebagai matriks tablet

## DAFTAR ACUAN

- Amsden, B. (1988). *Solute diffusion within hydrogel: mechanism and models*. *Macromolecules*, 31:82-95.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. (1995). *Farmakope Indonesia, edisi IV*. Jakarta.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. (1979). *Farmakope Indonesia edisi III*. Jakarta.
- Anonim. (1984). *The pharmaceutical codex* 12<sup>th</sup> Ed. London: The Pharmaceutical Press. pp, 1067-1073
- Anwar, Effionora. Husnul Khotimah and 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, Michael E. (1988). *Pharmaceutics : The Science of Dosage Form Design*. London: Churchill Livingstone, 247-248.
- Banakar, U.V. (1992). *Pharmaceutical dissolution testing*. New York: Marcel Dekker, 320-322.
- Bernabe, P., C. Peniche, W. Argüelles-Monal. (2005). *Swelling behavior of chitosan / pectin polyelectrolyte complex membranes. Effect of thermal cross-linking*. *Polymer Bulletin* 55: 367–375
- Brazel, C.S., Peppas, N.A. (2000). *Modelling of drug release from swellable polymers*. *Eur. J. Pharm. Biopharm*, 49(1):47-52

- Carstensen, JT. dan Rhodes, C.T. (2000). *Drug Stability Principle and Practices*. 3<sup>rd</sup> New York : Marcel Dekker, 215-219
- Craig, Duncan Q.M. dan Reading, M. (2007). *Thermal analysis of Pharmaceuticals*. Boca Raton : CRC Press, 1-20.
- Dash, Suvakanta, Murthy, P.N., Nath, Lilakanta & Chowdhury, P. (2010). *Kinetic modeling on drug release from controlled drug delivery systems*. Acta Poloniae Pharmaceutica-Drug Research, vol.67 no.3 pp, 217-223.
- Gallant, DJ. (1976). *Electron Microscopy of Starch and Starch Products*. Dalam Radley, JA (ed). Examination and Analysis of Starch and Starch Products. London: Applied Science, 33-37
- Ganiswara, G.S. (1995). *Farmakologi dan terapi edisi IV*. Bagian farmakologi FKUI. Jakarta: Gaya Baru, 226-233.
- Herman, J., Remon, J.P., De Vilder, J. (1989). *Modified starches as hydrophilic matrices for controlled oral delivery. 1. Production and characterization of thermally modified starches*, Int. J. Pharm. 56 (1989) 51–63.
- Integrated Cassava project. *Cassava starch production*. <http://www.cassavabiz.org/postharvest/starch03.htm>. 27 Desember 2009.
- Jenny. (1999). *Penggunaan pati singkong terpregelatinasi sebagai matriks hidrofilik dalam sediaan tablet lepas terkendali teofilin*. Depok: Skripsi Sarjana Departemen Farmasi FMIPA Universitas Indonesia.
- Lachman, L., Lieberman, H.A. & Kanig, J.L. (1986). *The theory dan practice of industrial pharmacy, 3rd edition*. Philadelphia: Lea & Febriger, 678-685; 893-896; 934

- Lieberman, HA., Martin, M.R. & Gilbert, SB. (1988). *Pharmaceutical Dosage Form : Disperse Sistem*. Vol 1, 2<sup>nd</sup> edition. New York : Marcel Dekker, 403-426.
- Lin, C.C., Metters, A.T., (2006). *Hydrogels in controlled release formulation: network design and mathematical modeling*. *Adv. Drug Delivery. Rev.*, 58:1379-1408.
- Lipidus, H. & Lordi, N.G. (1968). *Drug released from compressed hydrophilic matrices*. *J. Pharm. Sci* 57: 1292-1301.
- Lizzaba. (1999). *Penggunaan pati singkong terpregelatinasi yang dibuat dengan air 55% pada suhu 100 °C dalam tablet piridoksin hidroklorida cetak langsung*. Depok: Skripsi Sarjana Departemen Farmasi FMIPA Universitas Indonesia.
- Mallapragada, S.K. & Narasimhan, B. (1999). *Drug delivery system*. In, AF von Racum, ed. *Handbook of Biomaterial Evaluation, Scientific, Technical and Clinical Testing of Implant Materials*. 27:425-437.
- Martodiharjo, S. (1996). *Pelepasan teofilin secara terkontrol dari matriks HPMC viskositas tinggi*. *Majalah Farmasi Indonesia*: 7, 152-161.
- Mathew, S.T. & Devi, S.G. (2007). *Formulation and Evaluation of Ketorolac Tromethamine-loaded Albumin Microspheres for Potential Intramuscular Administration*. *AAPS PharmSciTech*. 8(1): Artikel 14.
- Merchant, H. A., Haris M. S., Jawaia T., & Rabia I. Y. (2006). *Once-Daily Tablet Formulation and In Vitro Release Evaluation of Cefpodoxime Using Hydroxypropil Methylcellulose: A Technical Note*. *AAPS PharmSciTech*;7(3) Artikel 78. 3-5.

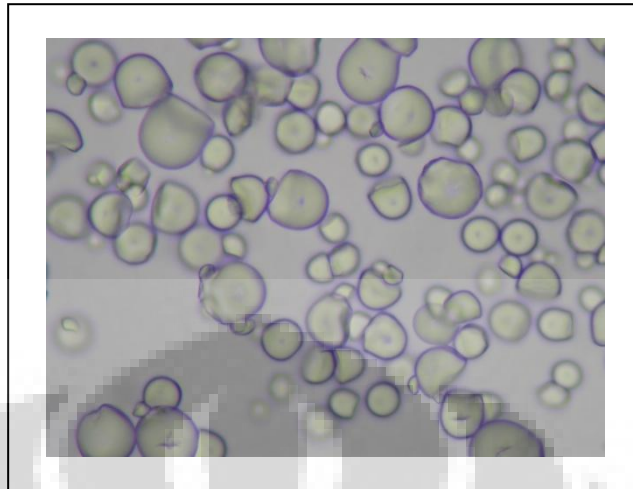
- Moffat, A.C (editor). (1986). *Clarke's Isolation and Identification of Drugs 2<sup>nd</sup> Edition*. London: The Pharmaceutical Press, 1011.
- Nachaegari, S.K. & Bansal, A.K. (2004). *Coprocessed excipients for solid dosage forms*. Pharmaceutical Technology. <http://pharmtech.findpharma.com/pharmtech/article/articleDetail.jsp?id=81434>. 4 Agustus 2009, pukul 10.50.
- Patel, S.S. & Patel, N.M. (2009). *Development of directly compressible co-processed excipient for dispersible tablets using 3<sup>2</sup> full factorial design*. Int. J. of Pharm and Pharmaceutical Sciences, vol 1, issue 1, 125-148.
- Patel, Rakesh P. & Bhavsar, Mansi. (2009). *Directly compressible materials via co-processing*. Int J. of PharmTech Research, 1(3): 745-753.
- Prabakaran, D., Singh, P., Kanaujia, P. & Vyas, S.P. (2003). *Effect of Hydrophilic Polymer on The Release of Diltiazem Hydrochloride from Elementary Osmotic Pumps*. Int J. Pharmaceutics 259: 173 – 179.
- Peppas, N.A. (1991). *Physiologically responsive gels*. J. Bioact. Compat. Polym. 6: 241-246.
- Quadir, Mohiuddin A., Eva Chanda, Syed Shabbir Haider, MD. Selim Reza & Bidyut Kanti Datta. (2005). *Evaluation of ethylcellulose as matrices for controlled release drug delivery*. Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences, vol.18, no.2: pp.29-34
- Reza, Md Selim., Mohiuddin Abdul Qadir, Syed Shabbir Haider. (2003). *Comparative evaluation of plastic, hydrophobic and hydrophilic polymers as matrices for controlled-release delivery*. J. Pharm Pharmaceutical Sci, 6(2):282-291.

- Rowe, C. Ray, Heskey, Paul J. & Weller, P.J. (2001). *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. London : The Pharmaceutical Press, 491-492.
- Sahasathian, Teerawat, Teerachai Kerdcholpetch, Akapol Chanweroch, Narong Praphairaksit, Narumon Suwonjandee, & Nongnuj Muangsin. (2007). *Sustained release of amoxicillin from chitosan tablets*. Arch Pharm Res Vol 30, No 4: 526-53.
- Shoaib, M. Harris, Jaweria Tazeen, Hamid A. Merchant & Rabia I. Yousuf. (2006). *Evaluation of drug release kinetics from ibuprofen matrix tablets using HPMC*. Pak. J. Pharm. Sci., vol 19(2) : 119-124.
- Siepmann, J. & Peppas, N.A. (2001). *Modelling of Drug Release from Delivery Systems Based Hydroxypropil methylcellulose (HPMC)*. *Advanced Drug Delivery Reviews* 48.139-157.
- The USP Convention. (2007). *National Formulary Vol.25. The United States Pharmacopeia XXX*. Rockville, 242, 643.
- Vogel, J. Arthur. (1989). *Textbook of quantitative chemical analysis 5<sup>th</sup> Ed*. New York: John Wiley&Sons, 741.
- Wurzburg O.B. (1989). *Introduction of modified starch*. Dalam: Wurzburg O.B Modified Starches: Properties and Uses. Florida : CRCPress, 4-10.



# GAMBAR

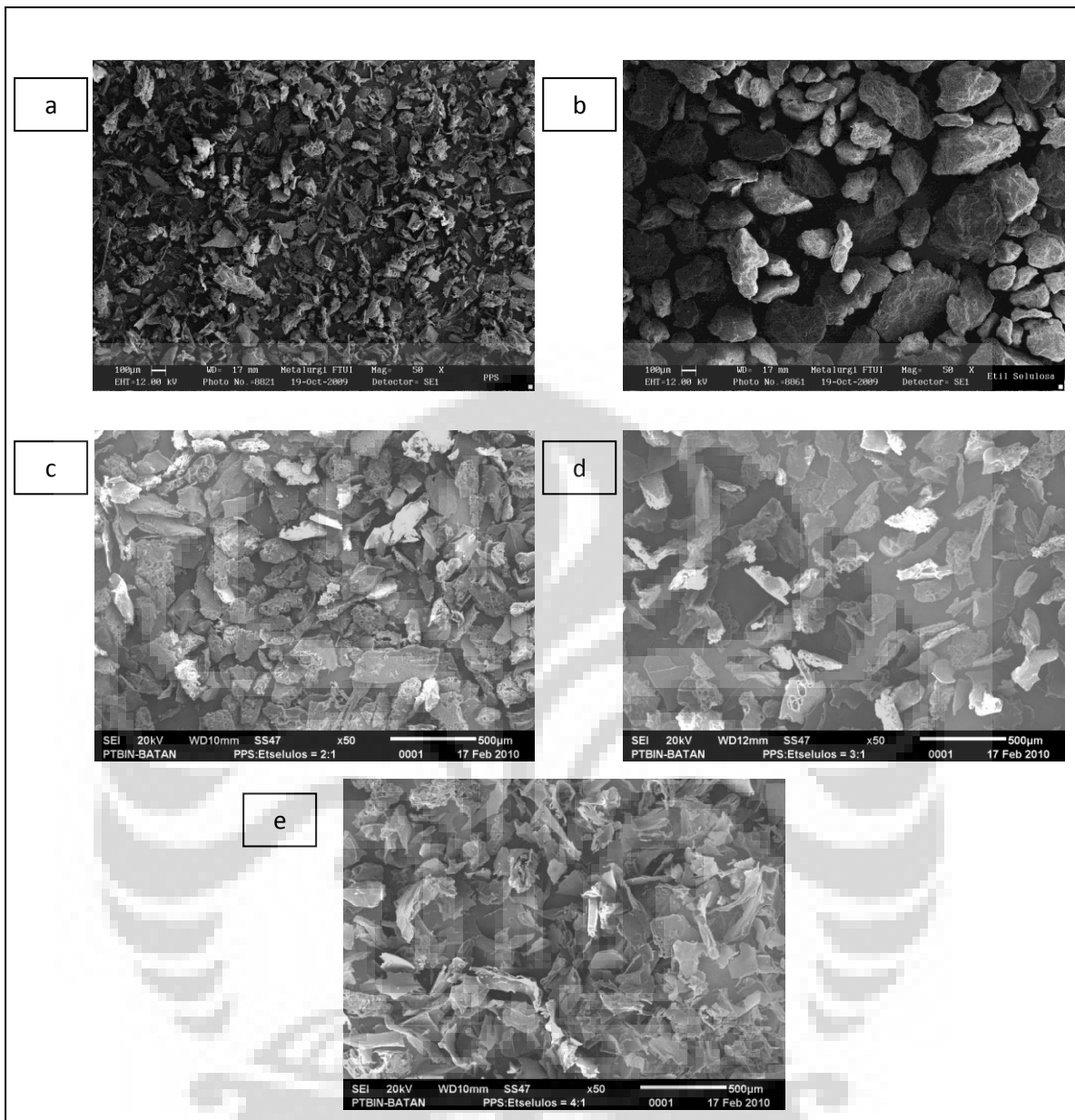




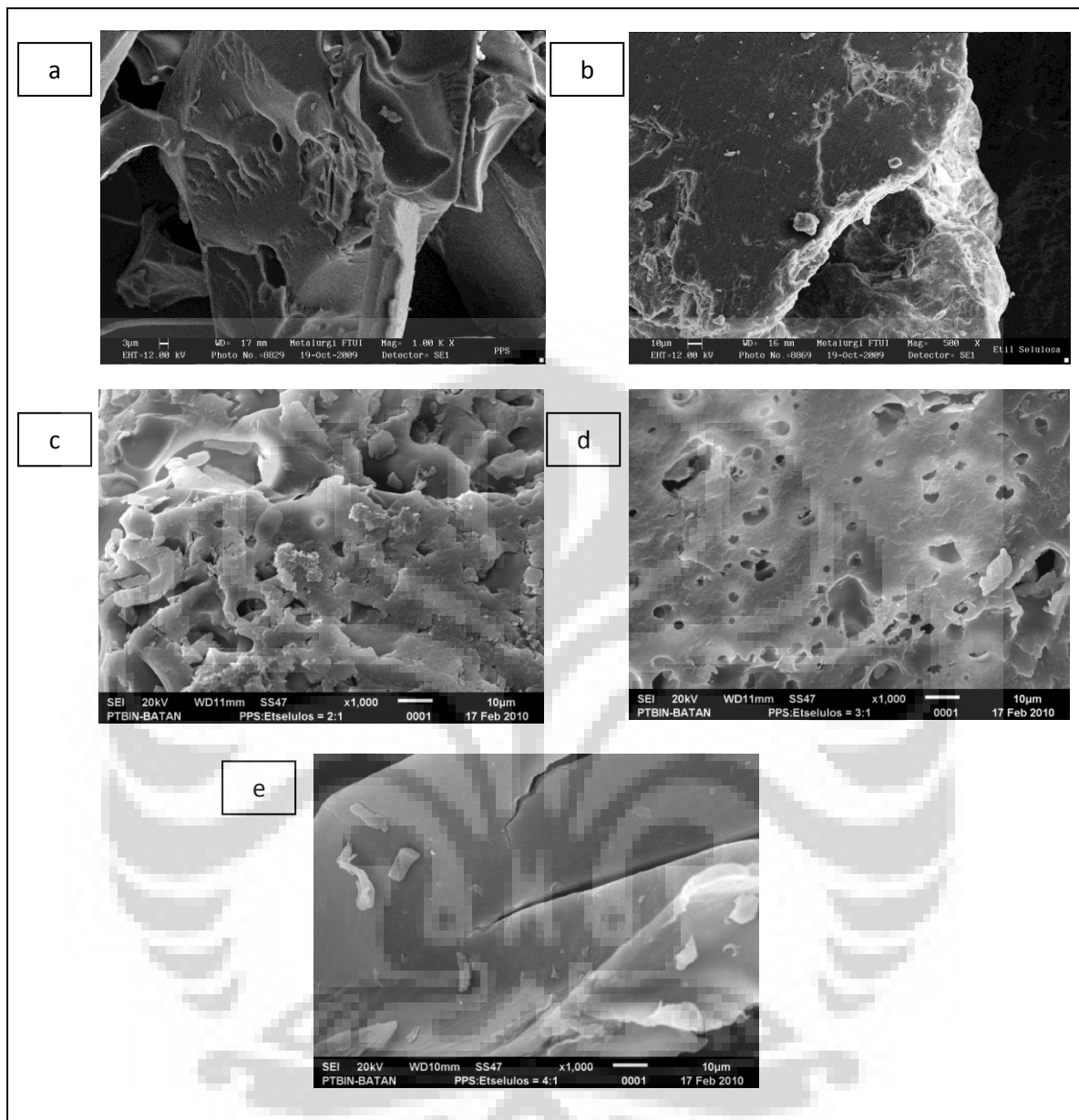
Gambar 4.1 Mikroskopik granul pati singkong



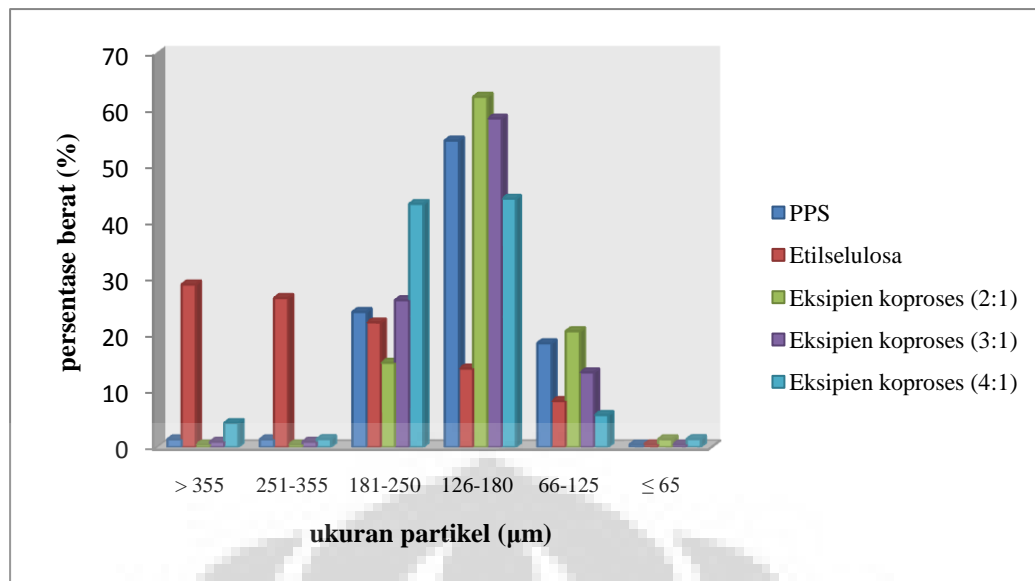
Gambar 4.2 Penampilan fisik serbuk PPS, etilselulosa dan eksipien koproses



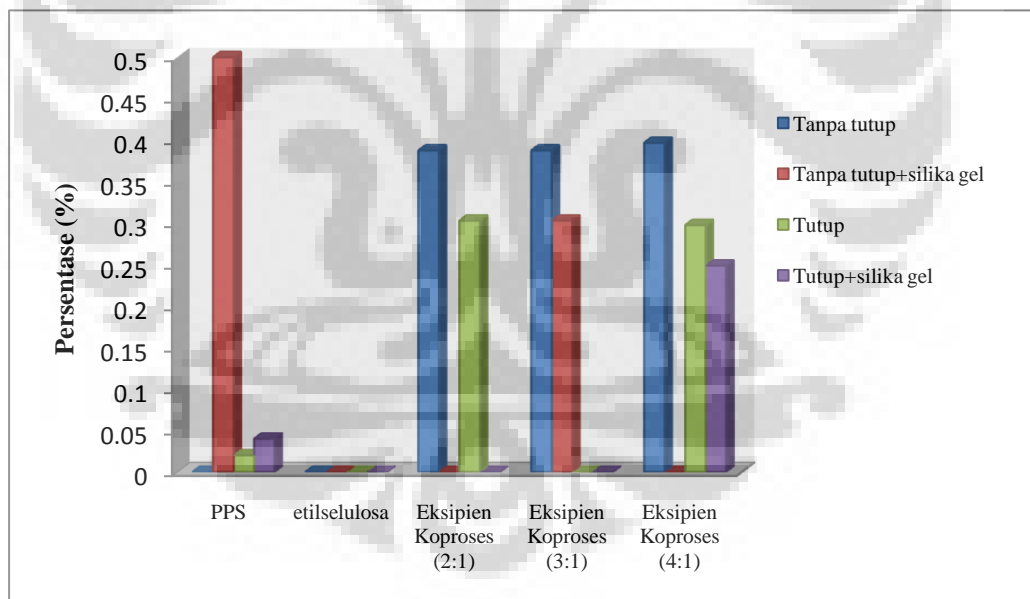
Gambar 4.3 Mikrofotograf PPS (a), etilselulosa (b), eksipien koproses (2:1) (c), eksipien koproses (3:1) (d), eksipien koproses (4:1) (e) pada perbesaran 50x



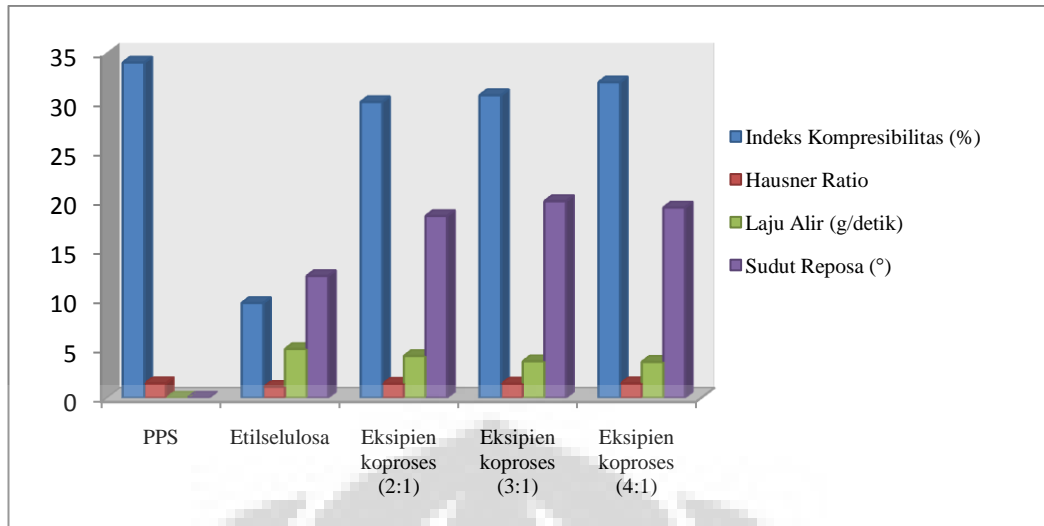
Gambar 4.4 Mikrofotograf PPS (a), etilselulosa (b), eksipien koproses (2:1) (c), eksipien koproses (3:1) (d), eksipien koproses (4:1) (e) pada perbesaran 1000x



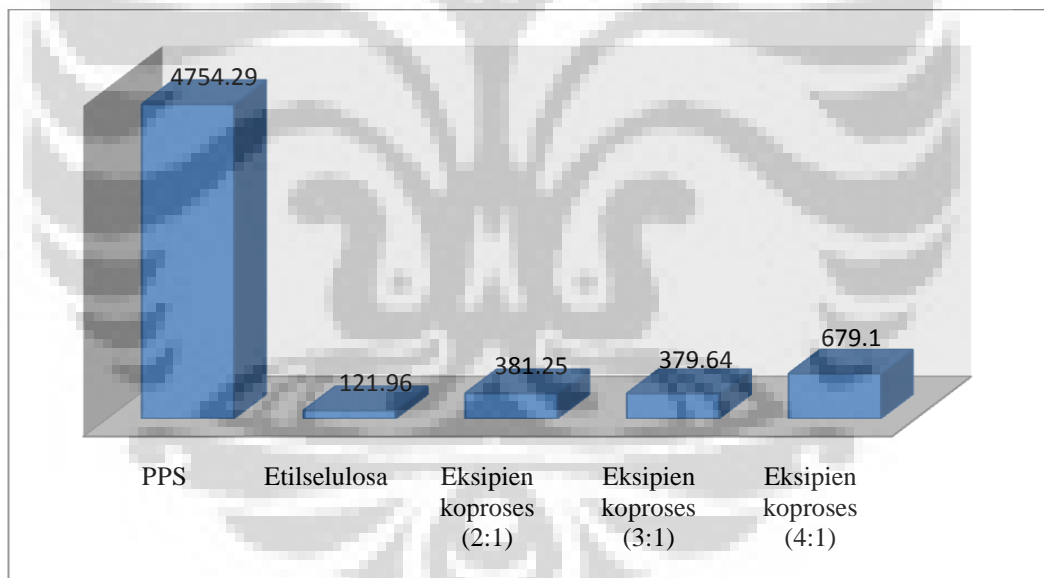
Gambar 4.5 Diagram batang distribusi ukuran partikel



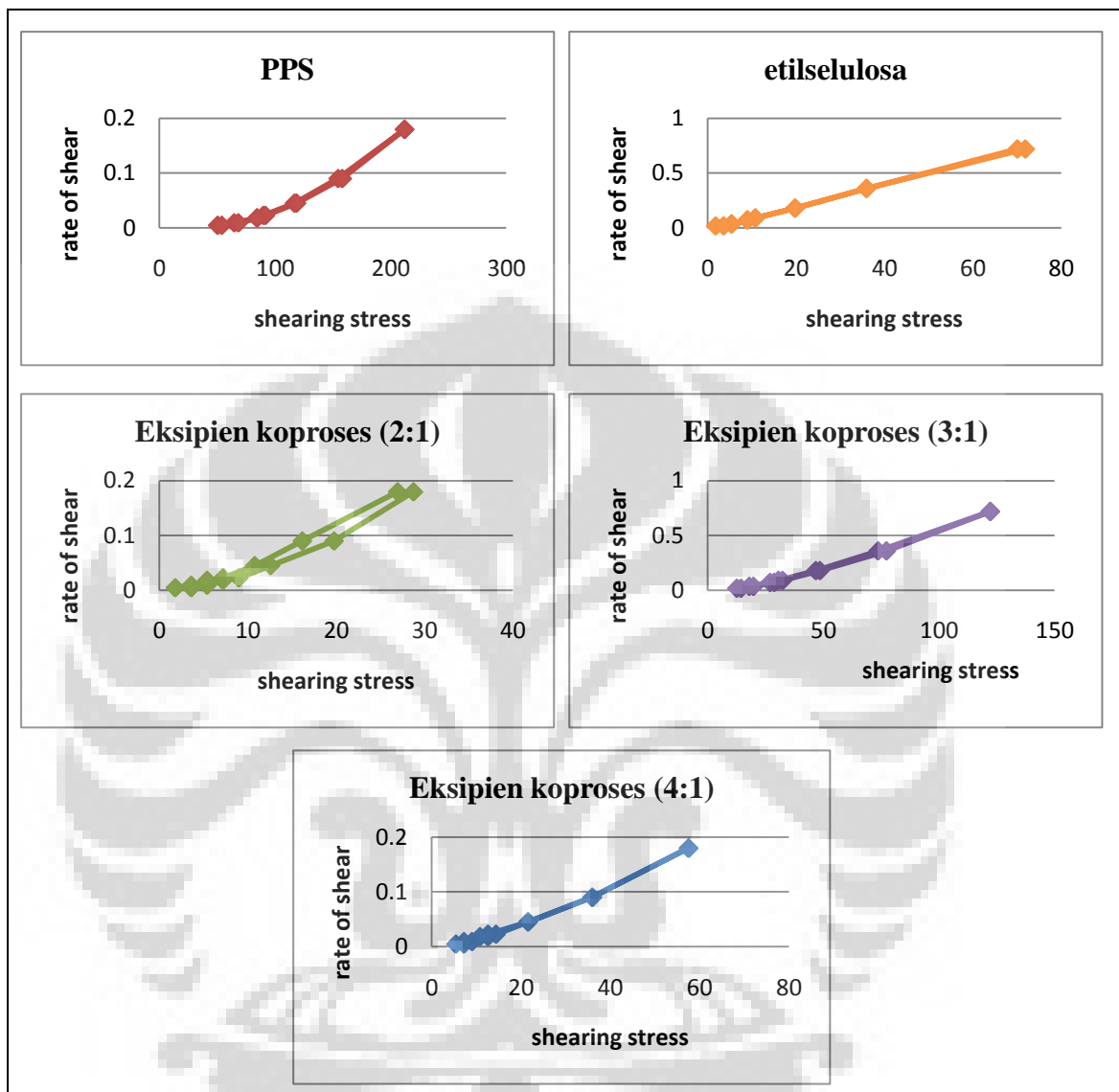
Gambar 4.6 Diagram batang hasil uji higroskopisitas



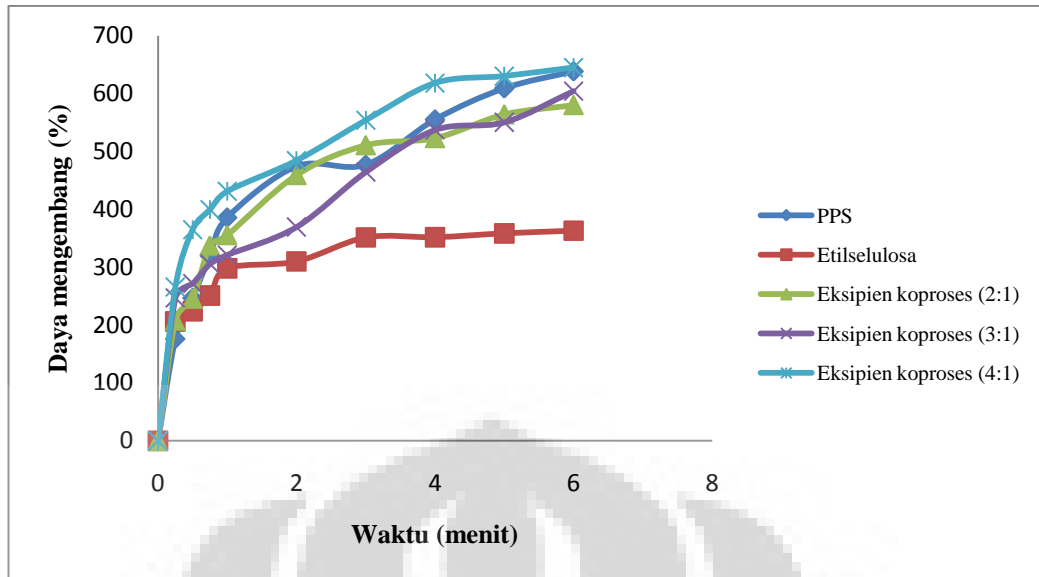
Gambar 4.7 Diagram batang hasil evaluasi karakterisasi bahan



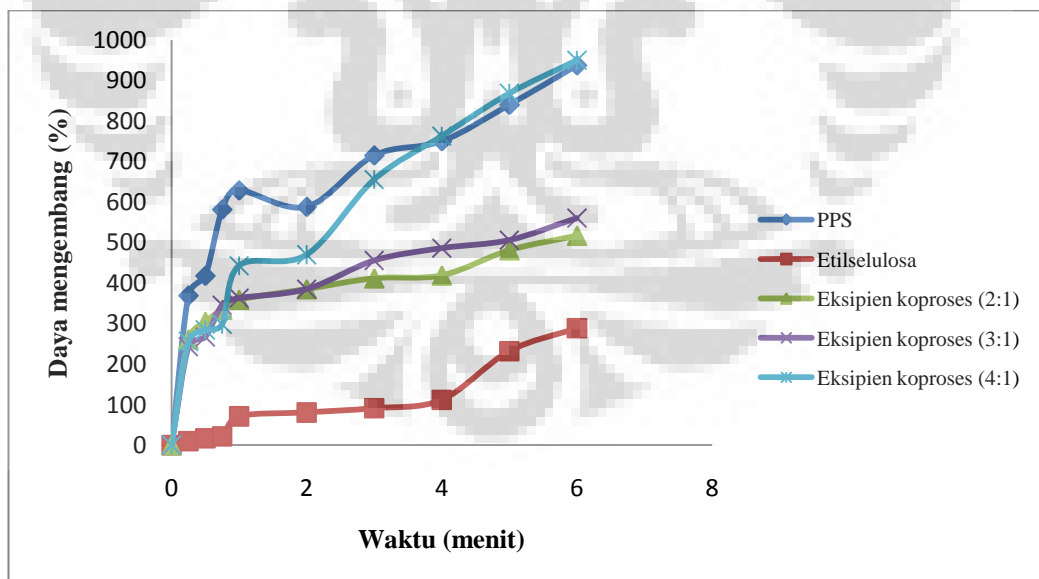
Gambar 4.8 Diagram batang hasil uji viskositas 5%



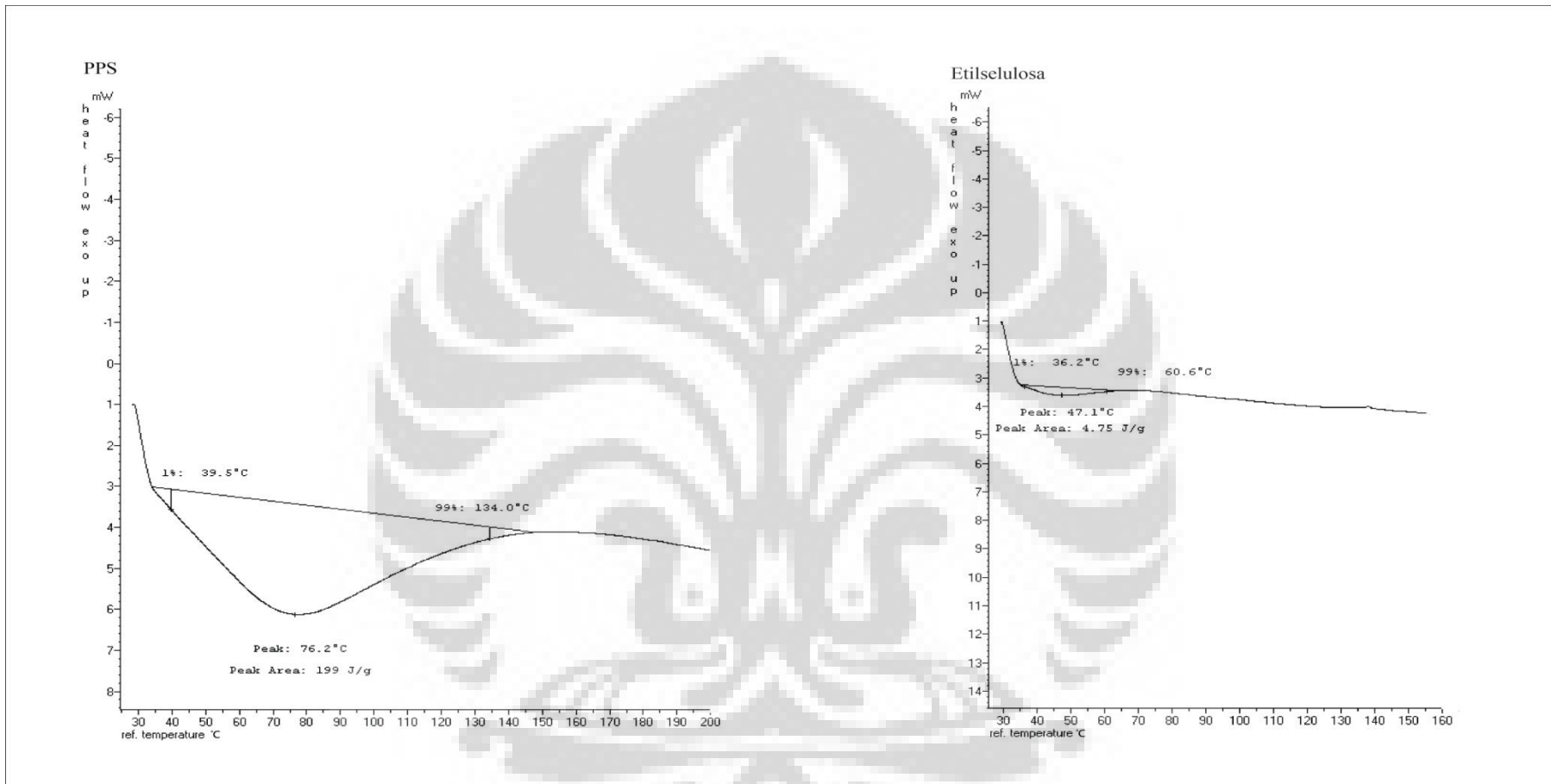
Gambar 4.9 Kurva sifat alir pada viskositas 5%



Gambar 4.10 Kurva uji daya mengembang pada medium HCl pH 1,2

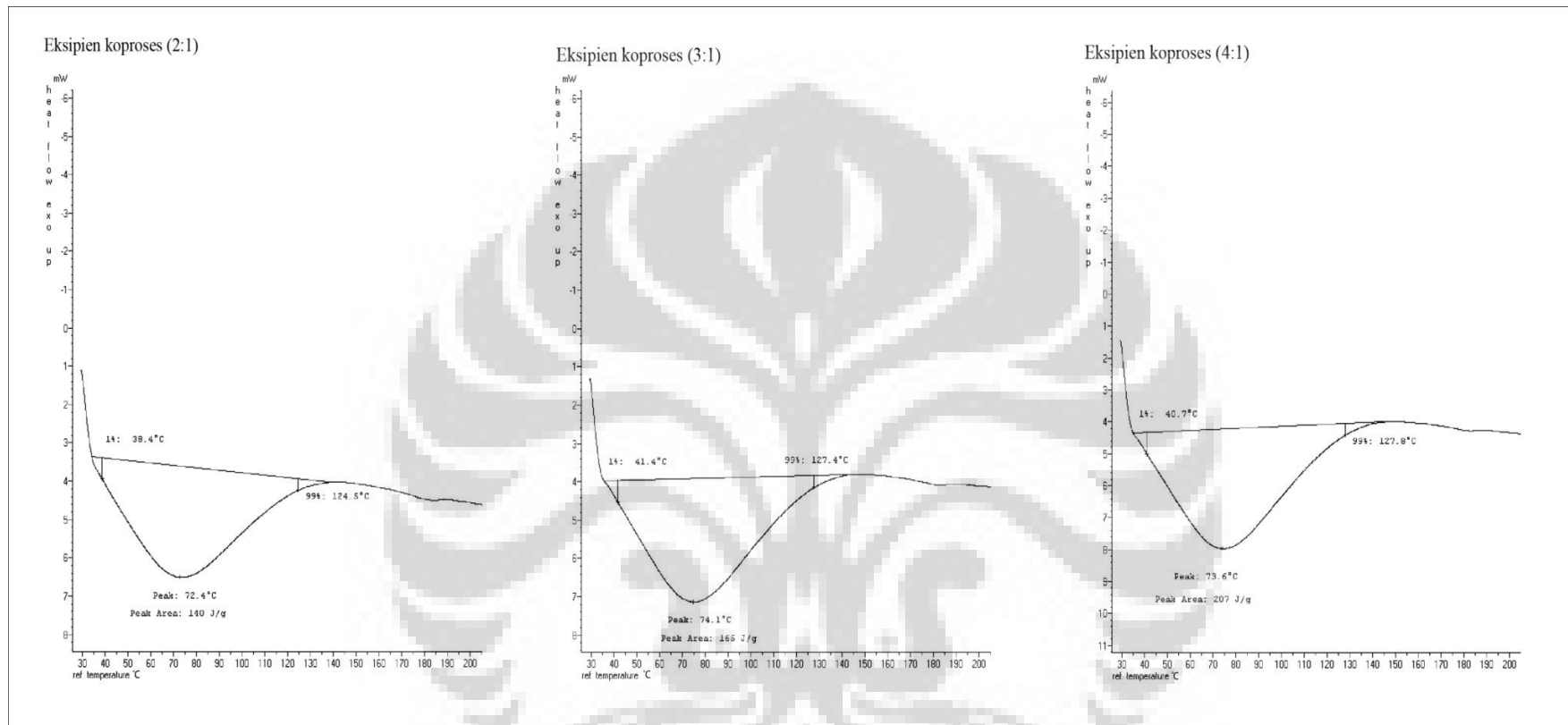


Gambar 4.11 Kurva uji daya mengembang pada medium dapar fosfat pH 7,2

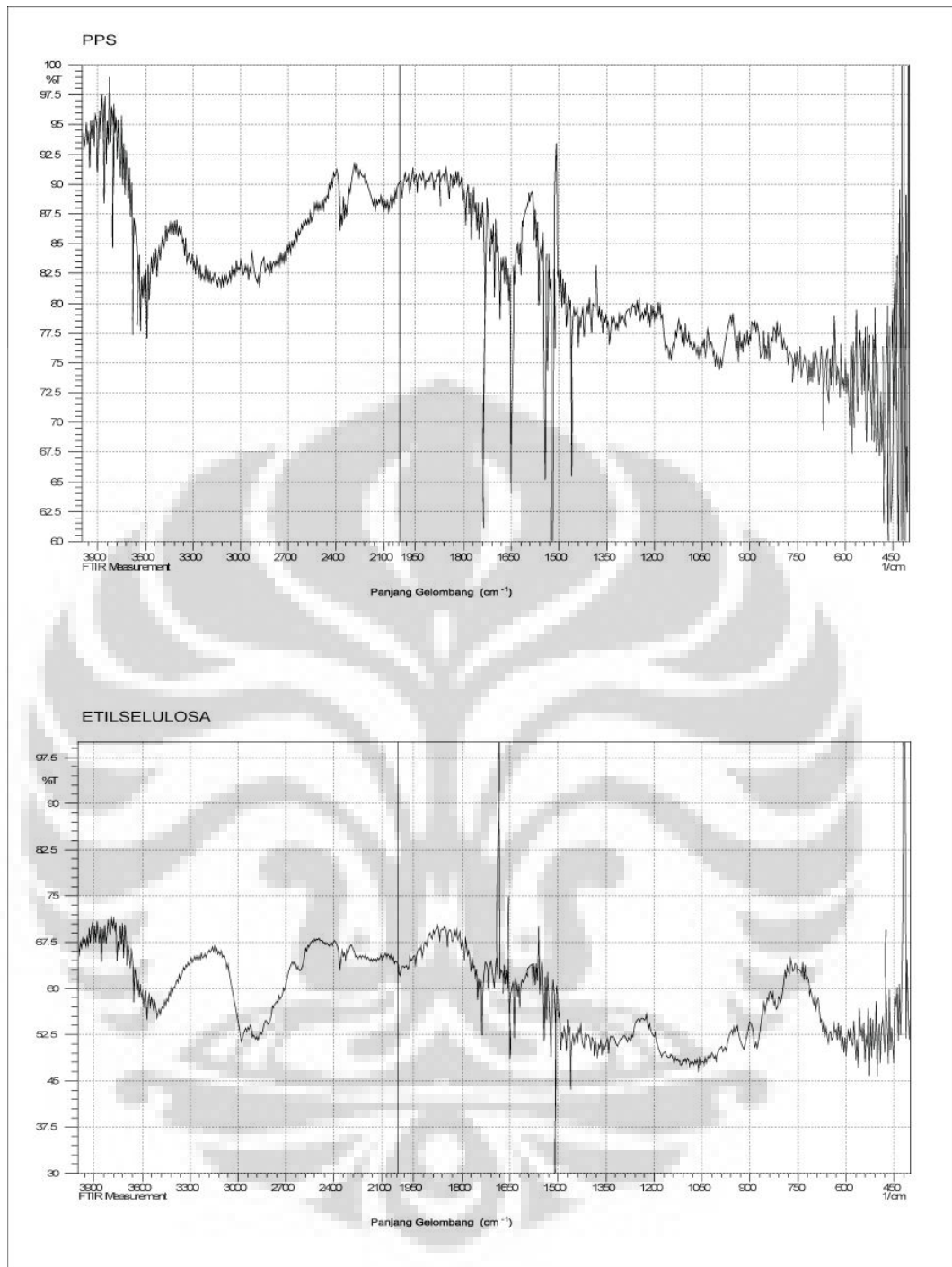


Gambar 4.12 Hasil evaluasi DSC PPS dan etilselulosa

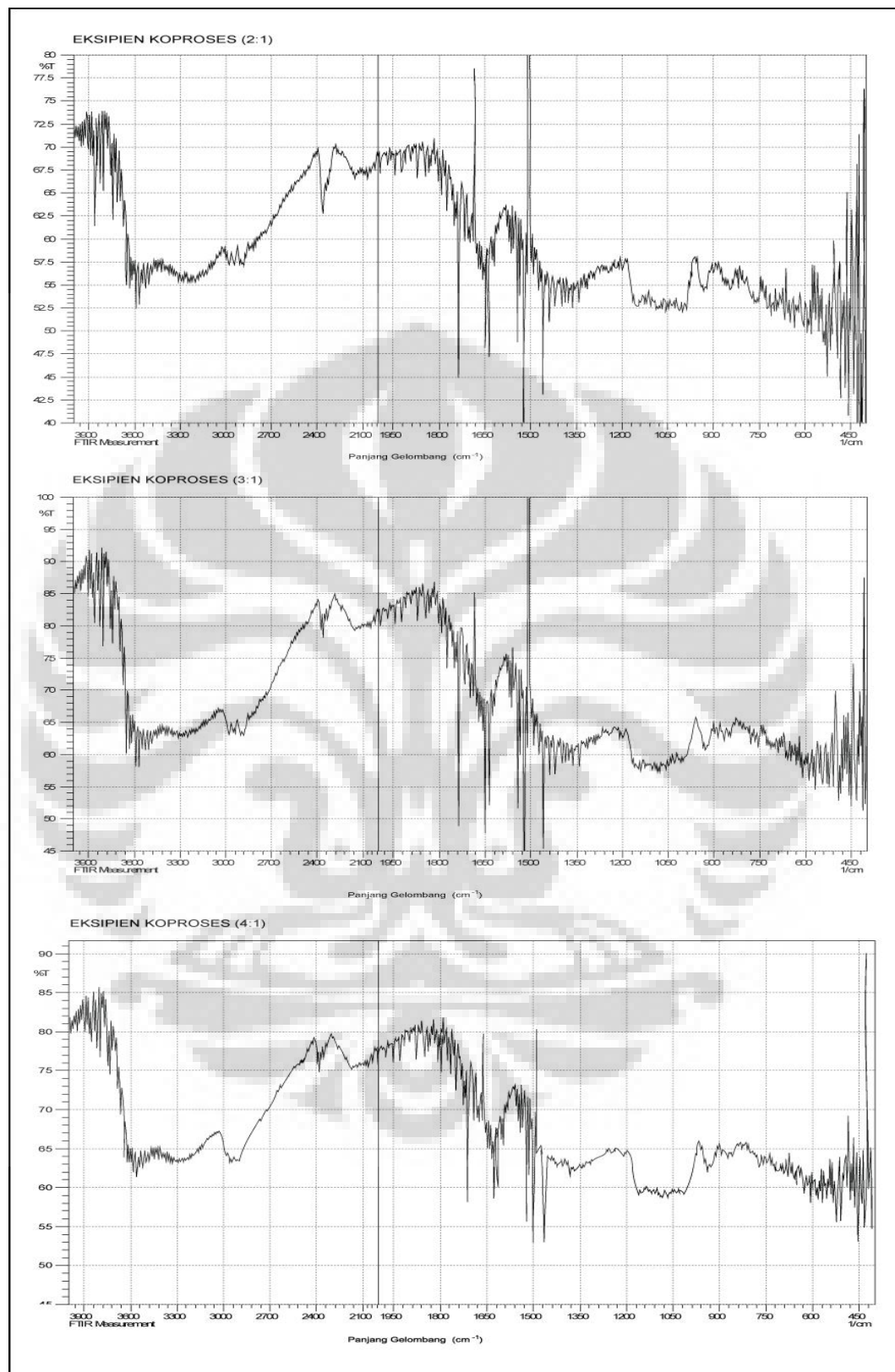




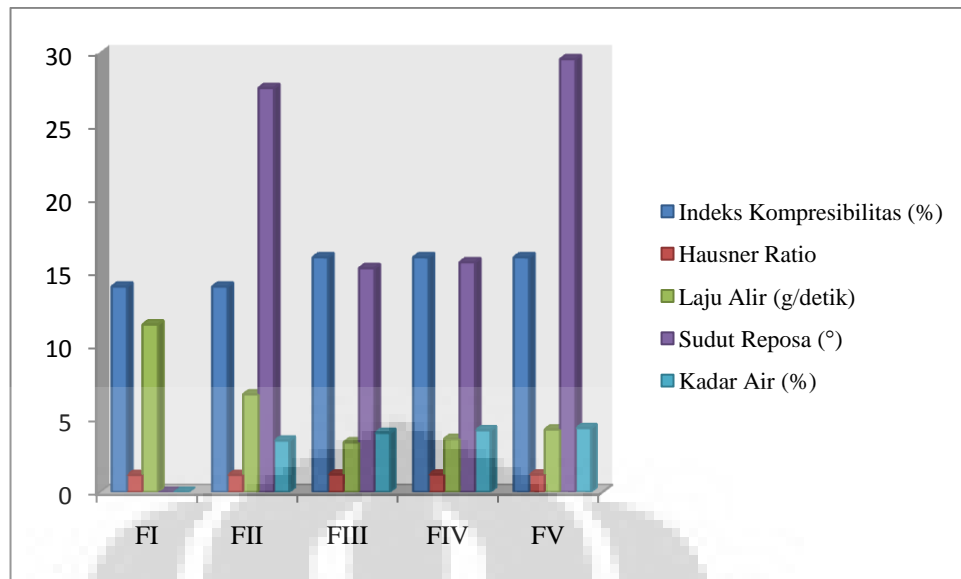
Gambar 4.13 Hasil evaluasi DSC eksipien koproses (2:1), (3:1) dan (4:1)



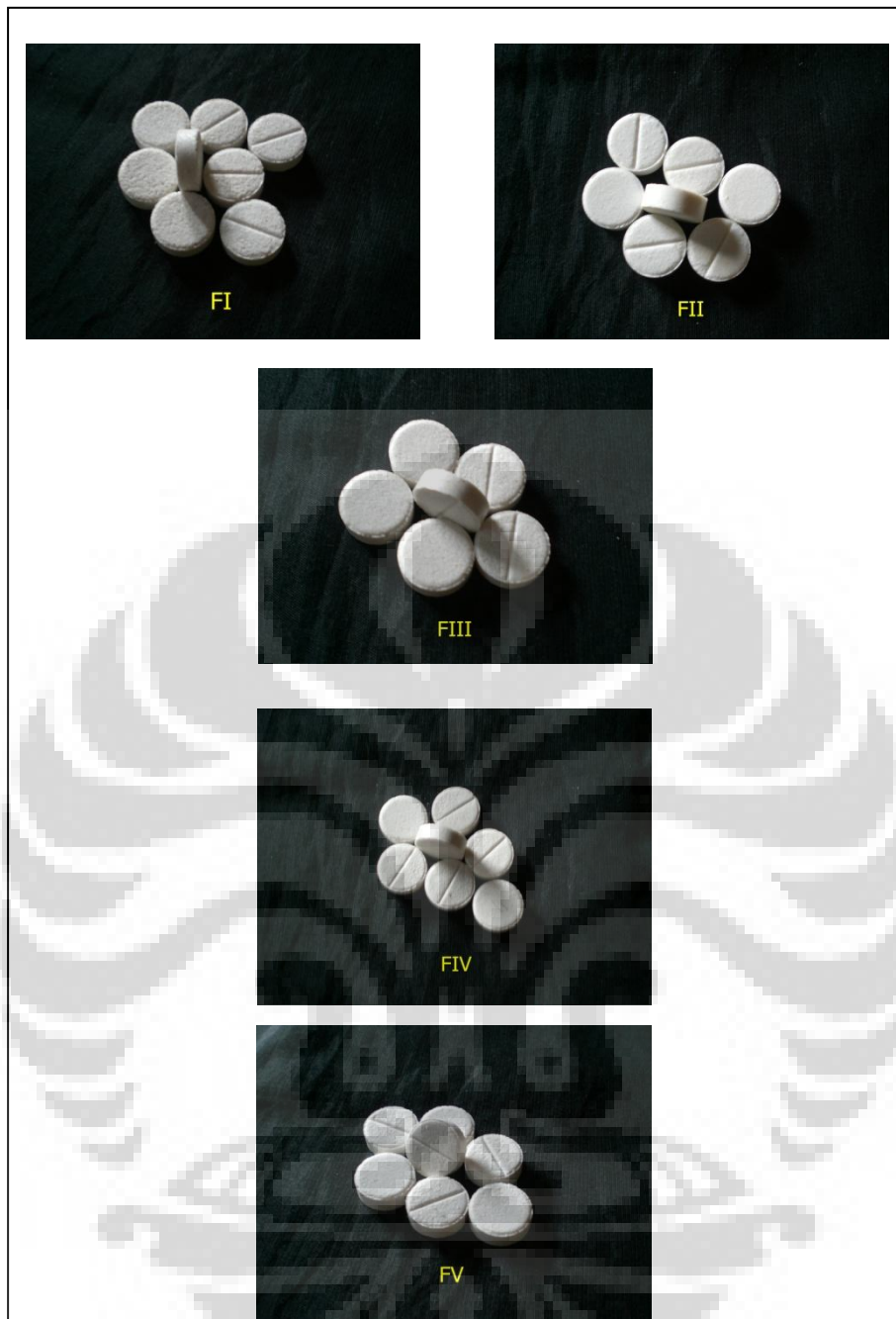
4.14 Spektrum serapan FTIR PPS dan etilselulosa



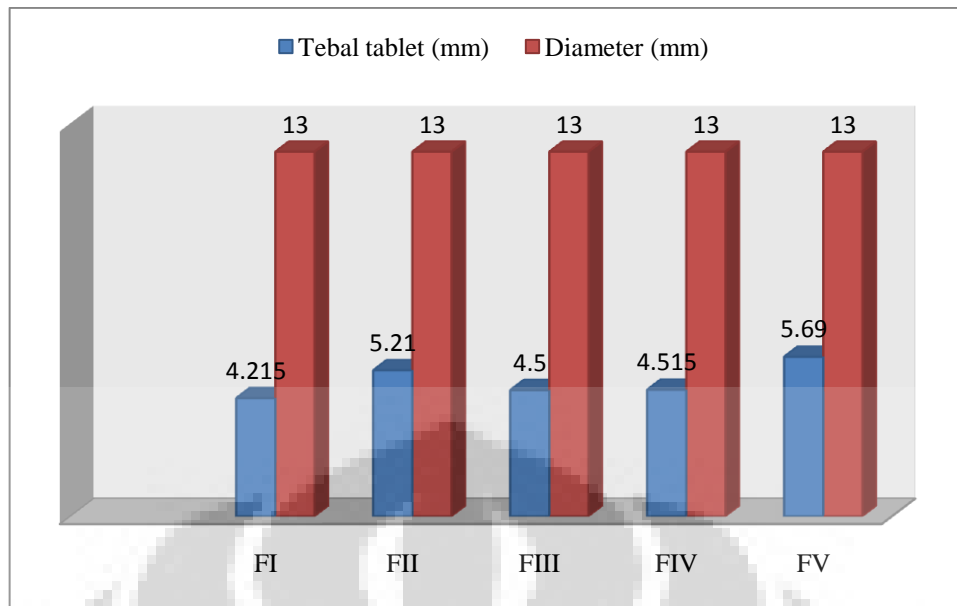
4.15 Spektrum serapan FTIR eksiapien koproses (2:1), (3:1) dan (4:1)



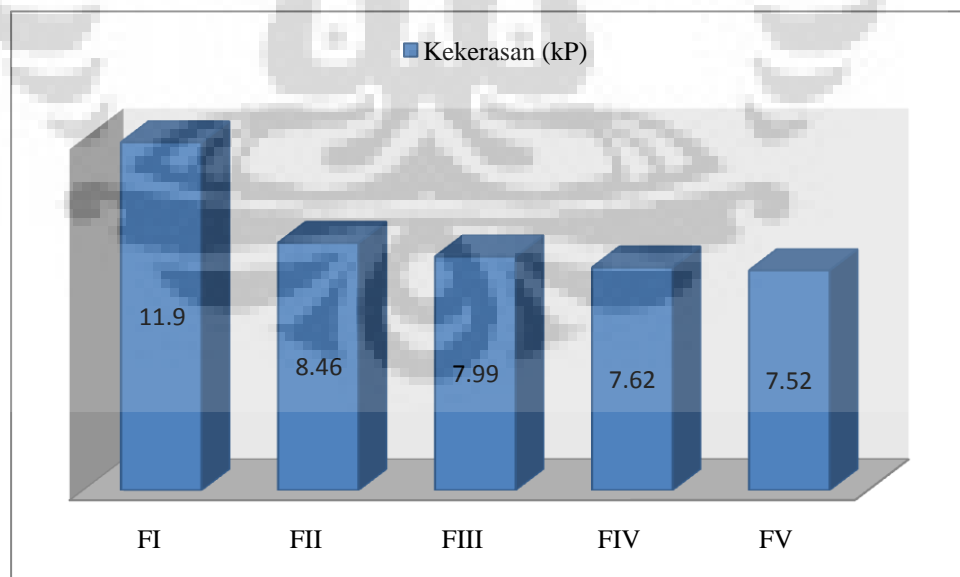
Gambar 4.16 Diagram batang hasil evaluasi massa granul tablet



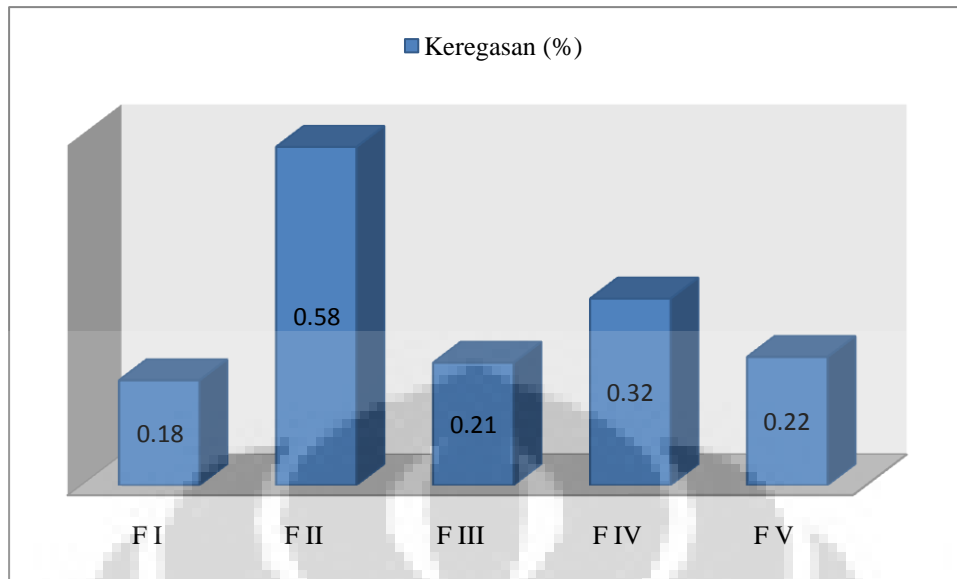
Gambar 4.17 Tablet teofilin.



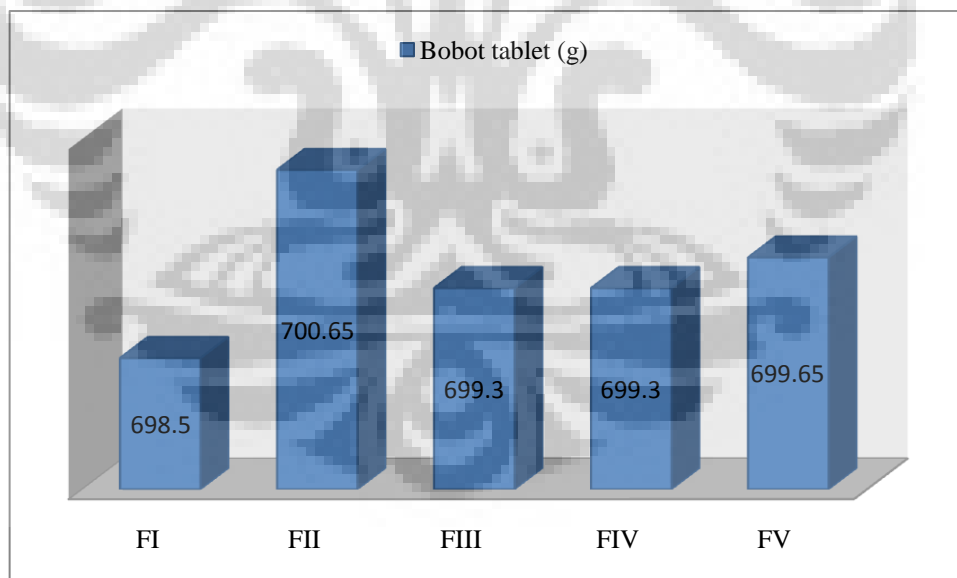
Gambar 4.18 Diagram batang hasil evaluasi keseragaman ukuran tablet



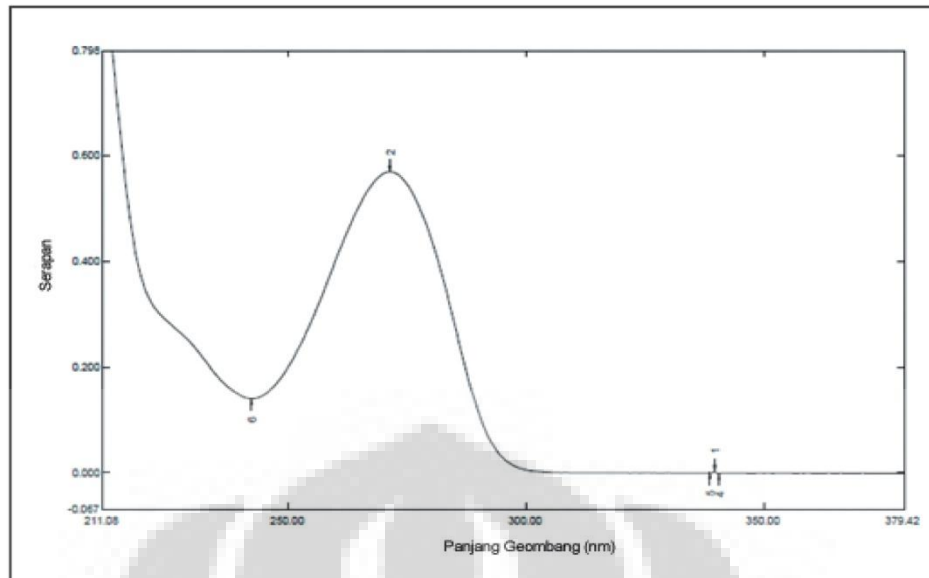
Gambar 4.19 Diagram batang hasil evaluasi kekerasan tablet



Gambar 4.20 Diagram batang hasil evaluasi keregasan tablet

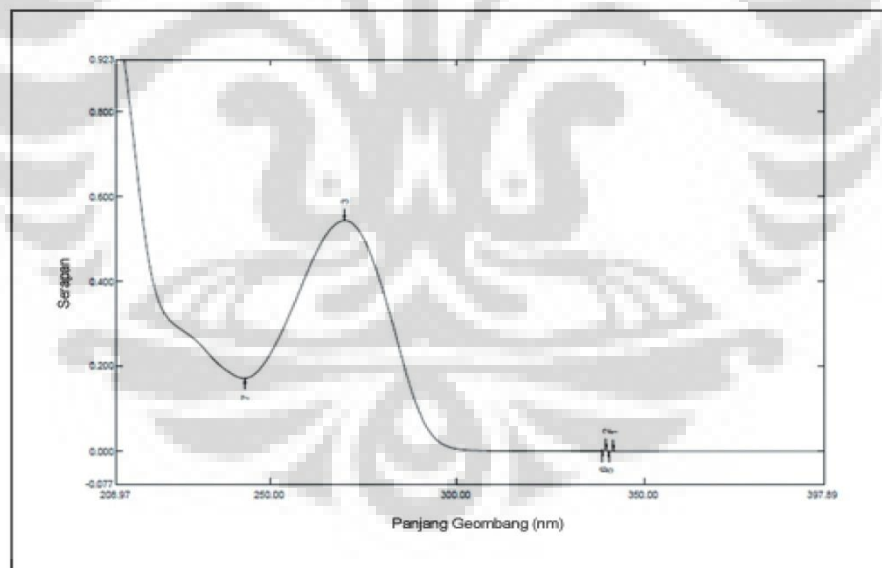


Gambar 4.21 Diagram batang hasil evaluasi bobot rata-rata



Keterangan : panjang gelombang maksimum 270nm

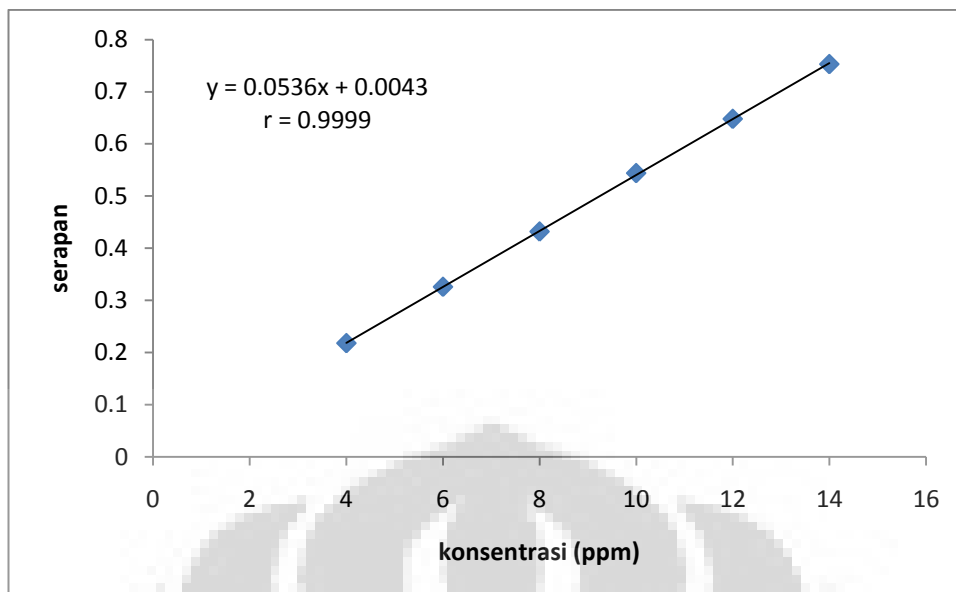
Gambar 4.22 Spektrum serapan teofilin 10 ppm dalam medium HCl pH 1,2



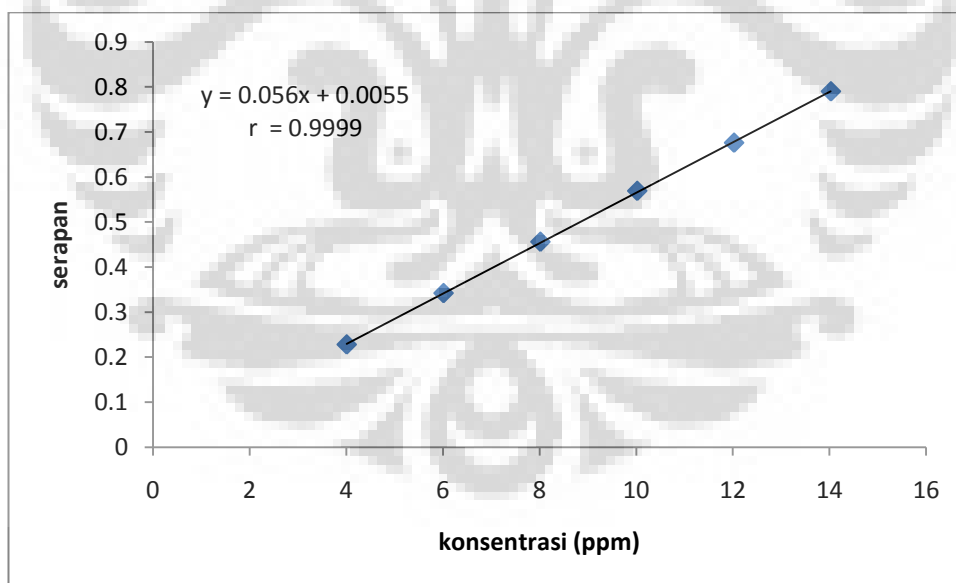
Keterangan : panjang gelombang maksimum 271,4nm

Gambar 4.23 Spektrum serapan teofilin 10,02 ppm dalam medium dapar fosfat pH 7,2

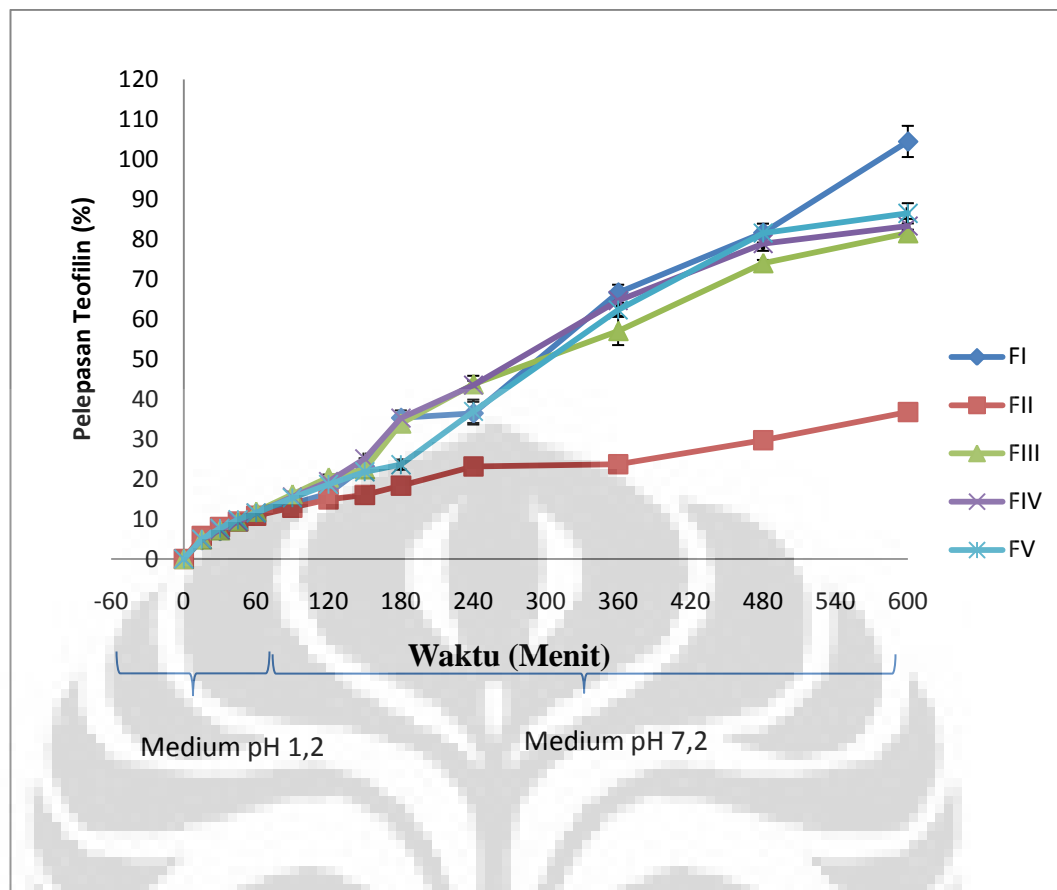




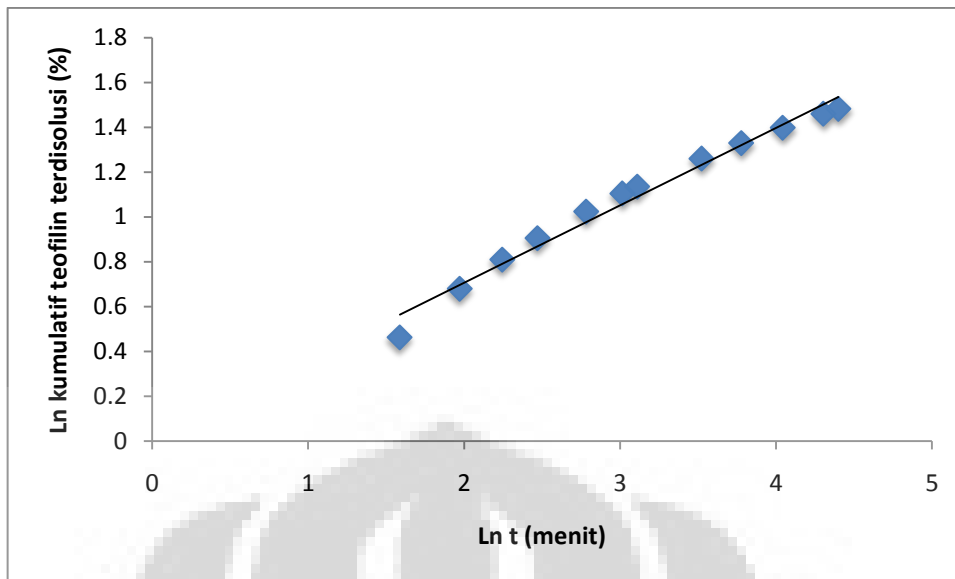
Gambar 4.24 Kurva kalibrasi teofilin dalam medium HCl pH 1,2



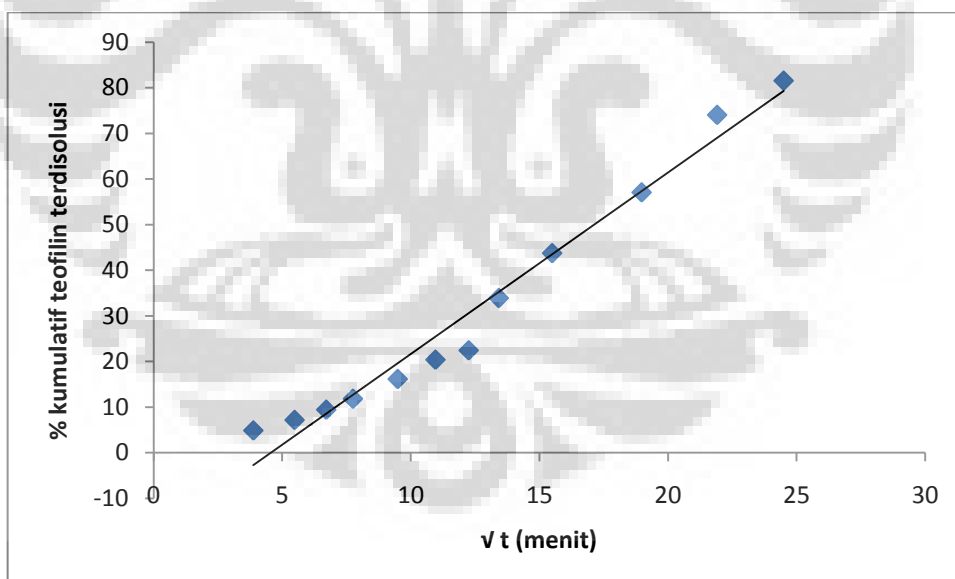
Gambar 4.25 Kurva kalibrasi teofilin dalam medium dapar fosfat pH 7,2



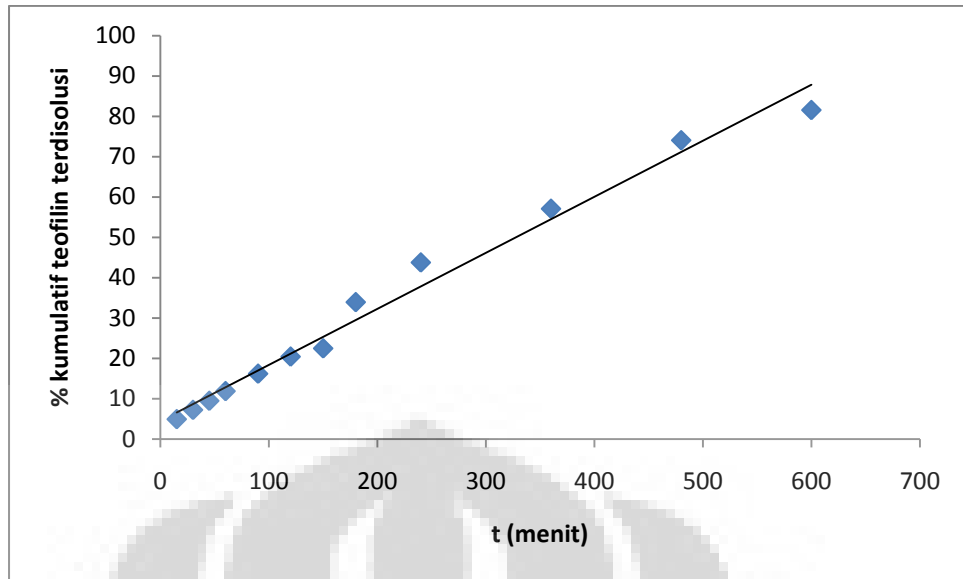
Gambar 4.26 Profil pelepasan tablet teofilin



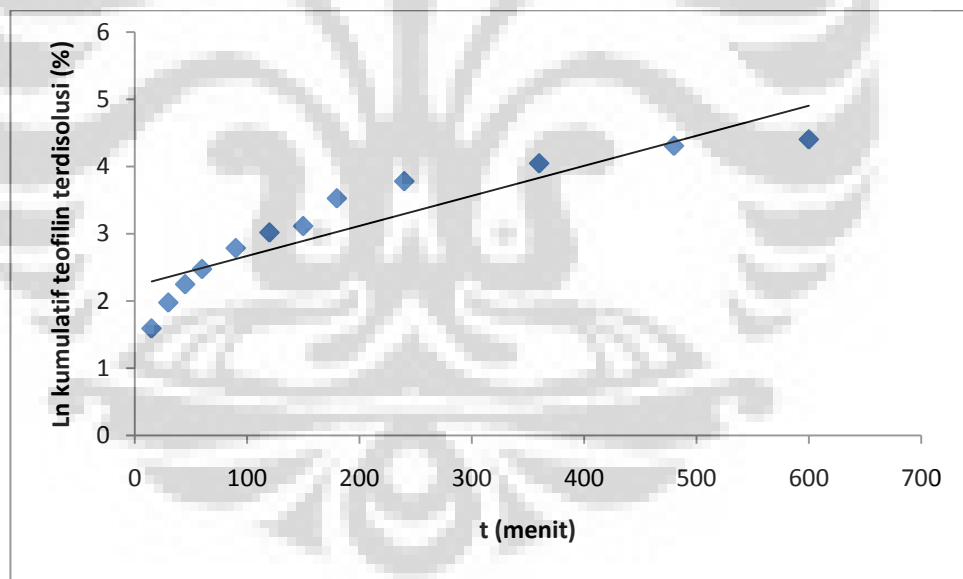
Gambar 4.27 Kinetika pelepasan teofilin model Korsmeyer Peppas dari Formula III (PPS-Etilselulosa 2:1)



Gambar 4.28 Kinetika pelepasan teofilin model Higuchi dari Formula III (PPS-Etilselulosa 2:1)



Gambar 4.29 Kinetika pelepasan teofilin model orde 0  
Formula III (PPS-Etilselulosa 2:1)



Gambar 4.30 Kinetika pelepasan teofilin model orde 1 Formula  
III (PPS-Etilselulosa 2:1)

# TABEL

Tabel 4.1 Hasil uji daya mengembang PPS, etilselulosa dan eksipien koproses pada medium HCl pH 1,2

Waktu (jam)	Daya mengembang (%)														
	PPS			etilselulosa			Eksipien Koproses (2:1)			Eksipien Koproses (3:1)			Eksipien Koproses (4:1)		
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0.25	176,31	±	201,96	206,22	±	13,63	207,97	±	40,64	246,90	±	60,53	265,65	±	66,58
0.5	246,75	±	220,33	224,00	±	27,45	245,80	±	12,51	271,62	±	48,82	364,81	±	22,86
0.75	319,84	±	231,58	251,06	±	42,58	337,55	±	26,38	305,51	±	4,10	399,47	±	27,5
1	385,81	±	132,95	298,00	±	23,85	355,57	±	47,10	321,01	±	19,30	430,89	±	16,19
2	474,30	±	345,98	309,82	±	34,89	459,22	±	48,17	369,30	±	55,43	484,07	±	8,03
3	476,91	±	267,74	351,23	±	23,68	510,74	±	89,15	464,27	±	8,09	553,66	±	48,8
4	555,23	±	279,91	351,64	±	24,26	523,01	±	78,05	537,05	±	50,29	617,88	±	2,35
5	609,07	±	312,44	358,37	±	33,77	564,03	±	66,26	550,24	±	40,60	629,88	±	6,11
6	638,48	±	358,80	362,92	±	40,2	580,02	±	45,82	604,23	±	29,48	644,72	±	4,63

Tabel 4.2 Hasil uji daya mengembang PPS, etilselulosa dan eksipien koproses pada medium dapar fosfat pH 7,2

Waktu (jam)	Daya mengembang (%)														
	PPS			etilselulosa			Eksipien Koproses (2:1)			Eksipien Koproses (3:1)			Eksipien Koproses (4:1)		
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0.25	369,08	±	92,25	9,95	±	14,08	261,45	±	81,56	242,94	±	54,93	256,01	±	62,94
0.5	417,82	±	41,01	16,97	±	23,99	304,56	±	59,47	267,03	±	42,34	284,44	±	26,96
0.75	581,36	±	127,54	21,66	±	30,63	334,50	±	50,93	345,84	±	61,14	298,2	±	15,83
1	628,41	±	74,70	70,97	±	21,95	359,14	±	51,72	362,89	±	78,53	442,99	±	177,85
2	587,96	±	142,32	80,69	±	15,19	385,08	±	72,65	385,19	±	77,91	469,92	±	162,22
3	714,83	±	217,50	91,01	±	10,21	411,84	±	75,24	455,79	±	20,08	655,42	±	186,23
4	749,86	±	133,99	111,77	±	4,8	419	±	72,01	486,27	±	21,52	762,75	±	175,3
5	839,60	±	187,73	231,97	±	3,78	481,14	±	30,62	506,16	±	21,74	867,98	±	119,5
6	937,01	±	156,58	288,62	±	53,62	516,96	±	51,09	560,51	±	91,30	949,75	±	113,71

Tabel 4.3 Hasil evaluasi distribusi ukuran partikel pada kecepatan 30rpm selama 10menit

Ukuran Partikel ( $\mu\text{m}$ )	Persentase Berat (%)				
	PPS	etilselulosa	Eksipien Koprores (2:1)	Eksipien Koprores (3:1)	Eksipien Koprores (4:1)
> 355	1,38	28,85	0,47	0,95	4,27
251-355	1,38	26,44	0,47	0,95	1,42
181-250	23,96	22,12	14,95	26,07	43,13
126-180	54,38	13,94	62,15	58,29	44,08
66-125	18,43	8,17	20,56	13,27	5,69
$\leq 65$	0,46	0,48	1,40	0,47	1,42

Tabel 4.4 Hasil evaluasi higroskopisitas

Kondisi Perlakuan	PPS	etilselulosa	Eksipien Koprores (2:1)	Eksipien Koprores (3:1)	Eksipien Koprores (4:1)
Tanpa tutup	0	0	0,39	0,39	0,39
Tanpa tutup+silika gel	0,5	0	0	0,30	0
Tutup	0,02	0	0,30	0	0,29
Tutup+silika gel	0,04	0	0	0	0,25



Tabel 4.5 Hasil evaluasi indeks kompresibilitas, laju alir dan sudut reposa

Parameter	PPS	etilselulosa	Eksipien Koproces (2:1)	Eksipien Koproces (3:1)	Eksipien Koproces (4:1)
Indeks Kompresibilitas (%)	34	9,62	30	30,69	32
Rasio Hausner	1,32	1,11	1,43	1,44	1,47
Laju Alir (g/detik)	tidak mengalir	4,95	4,24	3,7	3,65
Sudut Reposa (°)	tidak mengalir	23,66	45,64	46,97	48,36

Tabel 4.6 Hasil evaluasi massa granul

Parameter	FI	FII	FIII	FIV	FV
Indeks Kompresibilitas (%)	14	14	16	16	16
Hausner Ratio	1,16	1,16	1,19	1,19	1,19
Laju Alir (g/detik)	11,42	6,651	3,378	3,62	4,26
Sudut Reposa (°)	33,69	27,55	36,87	38,66	39,52
Kadar Air (%)	3,81	3,5	4,02	4,21	4,36

Tabel 4.7 Hasil evaluasi tablet

Parameter	FI	FII	FIII	FIV	FV
Kekerasan (kP)	1,169±0,77	0,878±0,84	0,798±0,46	0,763±0,51	0,741±0,58
Keregasan (%)	0,11	0,58	0,21	0,32	0,22
Bobot (mg)	698,5±1,70	700,65±1,93	699,3±1,42	699,3±1,60	699,65±1,95
Tebal (mm)	42	52	45	45	57
Diameter (mm)	13	13	13	13	13

Tabel 4.8 Hasil evaluasi keregasan tablet

Formula	F (%)
I	0,18
II	0,58
III	0,21
IV	0,33
V	0,22

Tabel 4.9 Hasil evaluasi keseragaman kandungan obat

Tablet	Kandungan obat (%)				
	I	II	III	IV	V
1	102,228	99,4456	96,4086	98,3442	101,3
2	103,155	100,373	99,2071	96,945	102,228
3	100,373	100,837	100,606	96,7118	101,764
Rata-rata	101,919	100,218	98,7407	97,3336	101,764
SD	1,41657	0,70831	2,13738	0,88292	0,4637
KV	1,38991	0,70677	2,16464	0,90711	0,45566

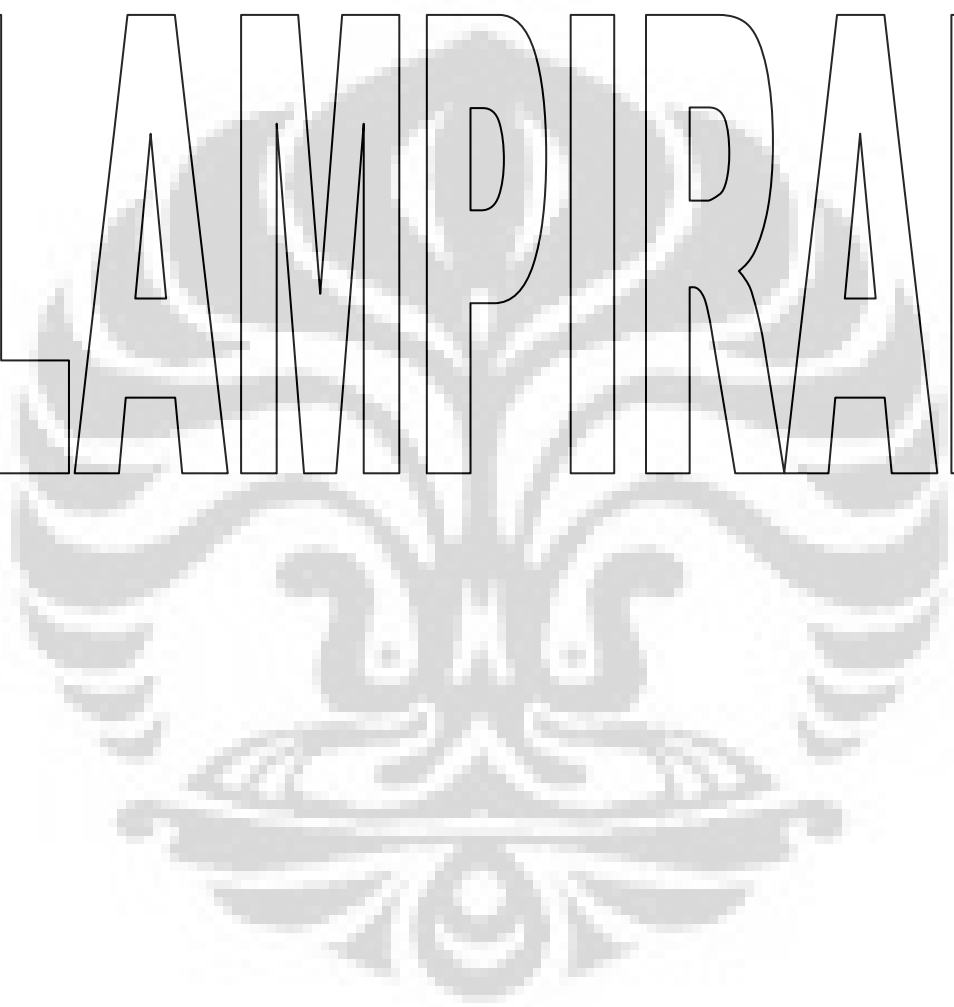
Tabel 4.10 Hasil uji pelepasan obat dalam medium HCl pH1,2 dan dapar fosfat pH 7,2

Medium	Waktu (menit)	% Teofilin terdisolusi				
		I	II	III	IV	V
	0	0	0	0	0	0
HCl pH 1,2	15	4,64±0,23	5,74±0,22	4,89±0,22	4,87±0,21	4,94±0,15
	30	6,93±0,22	7,98±0,15	7,19±0,23	7,31±0,17	7,7±0,25
	45	9,37±0,65	9,37±0,2	9,44±0,31	9,27±0,32	9,83±0,24
	60	10,81±0,36	10,8±0,35	11,84±0,28	11,48±0,16	11,56±0,31
	90	13,8±0,01	12,87±0,37	16,16±0,66	15,54±0,17	15,32±0,41
	120	16,45±0,01	14,93±0,26	17,60±0,73	19,39±1,11	18,68±0,79
Dapar Fosfat pH 7,2	150	23,15±0,9	16,05±0,27	22,44±0,7	25,09±0,87	21,82±1,14
	180	35,3±1,86	18,33±0,72	33,9±1,51	35,26±1,09	23,6±1,27
	240	36,46±2,84	23,16±0,58	43,74±2,07	43,49±1,98	36,93±2,92
	360	66,66±1,93	23,72±0,44	57,05±3,56	64,68±3,93	62,31±1,72
	480	81,63±1,16	29,72±0,94	74,03±0,77	78,87±1,79	81,51±2,37
	600	104,44±3,9	36,75±0,88	81,52±0,49	83,27±0,9	86,47±2,53

Tabel 4.11 Kinetika pelepasan teofilin

Formula	Parameter	Kinetika Pelepasan			
		Higuchi	Orde 0	Orde 1	Peppas
I	r	0,93077	0,99562	0,93868	0,98756
	k	30,3857	0,17294	0,00499	0,33894
	n				1,02898
II	r	0,96498	0,98207	0,91384	0,99405
	k	16,2643	0,04853	0,00268	0,38244
	n				0,94192
III	r	0,98648	0,99181	0,91197	0,98938
	k	3,97315	0,13898	0,00447	0,34535
	n				1,01552
IV	r	0,98447	0,98773	0,91251	0,98946
	k	4,23029	0,1475	0,00461	0,34235
	n				1,02251
V	r	0,96741	0,99083	0,94272	0,98761
	k	4,2605	0,15165	0,00463	0,33763
	n				1,0415

# LAMPDIRAN



Lampiran 1.  
 Hasil pengukuran viskositas PPS dan etilselulosa 5%

Formula	Spindel	Kecepatan (rpm)	Dial Reading (dr)	Faktor Koreksi (F)	Viskositas ( $\eta = dr \times F$ )
PPS	2	0,5	7	1600	11200
		1	9	800	7200
		2	11,75	400	4700
		2,5	12,5	320	4000
		5	16,25	160	2600
		10	21,5	80	1720
		20	29,5	40	1180
		20	29,5	40	1180
		10	22	80	1760
		5	16,5	160	2640
		2,5	12,75	320	4080
		2	11,75	400	4700
		1	9,5	800	7600
		0,5	7,5	1600	12000
		Etilselulosa	1	0,5	0,25
1	0,75			200	150
2	1,25			100	125
2,5	1,5			80	120
5	2,75			40	110
10	5			20	100
20	10			10	100
20	9,75			10	97,5
10	5			20	100
5	2,75			40	110
2,5	1,5			80	120
2	1,25			100	125
1	0,75			200	150
0,5	0,5			400	200

## Lampiran 2.

Hasil pengukuran viskositas eksipien koproses (2:1) &amp; (3:1) 5%

Formula	Spindel	Kecepatan (rpm)	Dial Reading (dr)	Faktor Koreksi (F)	Viskositas ( $\eta = dr \times F$ )
<b>Eksipien Koproses (2:1)</b>	1	0,5	2	400	800
		1	3	200	600
		2	4	100	400
		2,5	4,5	80	360
		5	6,75	40	270
		10	10,75	20	215
		20	17	10	170
		20	16,75	10	167,5
		10	10,25	20	205
		5	6,5	40	260
		2,5	4,25	80	340
		2	3,5	100	350
		1	2,5	200	500
0,5	1,75	400	700		
<b>Eksipien Koproses (3:1)</b>	1	0,5	2	400	800
		1	2,75	200	550
		2	4	100	400
		2,5	4,5	80	360
		5	6,75	40	270
		10	10,75	20	215
		20	17	10	170
		20	17	10	170
		10	10,25	20	205
		5	6,5	40	260
		2,5	4,25	80	340
		2	3,75	100	375
		1	2,5	200	500
0,5	1,75	400	700		

Lampiran 3.  
 Hasil pengukuran viskositas eksipien koproses (4:1) 5%

Formula	Spindel	Kecepatan (rpm)	Dial Reading (dr)	Faktor Koreksi (F)	Viskositas ( $\eta = dr \times F$ )
<b>Eksipien</b>					
<b>Koproses</b>					
(4:1)	1	0,5	4	400	1600
		1	5,5	200	1100
		2	8	100	800
		2,5	9	80	720
		5	13,5	40	540
		10	20,5	20	410
		20	31	10	310
		20	30,25	10	302,5
		10	18,25	20	365
		5	11,25	40	450
		2,5	7	80	560
		2	6	100	600
		1	3,75	200	750
		0,5	2,5	400	1000



Lampiran 4. Hasil evaluasi distribusi ukuran partikel pada kecepatan 30rpm

Ukuran Partikel ( $\mu\text{m}$ )	Persentase berat (%)									
	PPS		etilselulosa		Eksipien Koproses (2:1)		Eksipien Koproses (3:1)		Eksipien Koproses (4:1)	
	10menit	20menit	10menit	20menit	10menit	20menit	10menit	20menit	10menit	20menit
> 355	1,38249	1,36364	28,8462	29,0043	0,46729	0,94787	0,94787	0,99502	4,2654	1,4218
251-355	1,38249	2,27273	26,4423	25,974	0,46729	0,47393	0,94787	0,49751	1,4218	0,94787
181-250	23,9631	20,4545	22,1154	23,3766	14,9533	13,7441	26,0664	22,3881	43,128	27,0142
126-180	54,3779	56,8182	13,9423	12,987	62,1495	62,0853	58,2938	59,204	44,0758	58,7678
66-125	18,4332	18,6364	8,17308	8,22511	20,5607	21,327	13,2701	16,4179	5,6872	10,4265
$\leq 65$	0,46083	0,45455	0,48077	0,4329	1,40187	1,4218	0,47393	0,49751	1,4218	1,4218

Lampiran 5. Hasil evaluasi distribusi ukuran partikel pada kecepatan 40rpm

Ukuran Partikel ( $\mu\text{m}$ )	Persentase berat (%)									
	PPS		etilselulosa		Eksipien Koproces (2:1)		Eksipien Koproces (3:1)		Eksipien Koproces (4:1)	
	10menit	20menit	10menit	20menit	10menit	20menit	10menit	20menit	10menit	20menit
> 355	2,07469	1,34529	28,5714	28,2051	0,93023	0,46512	4,2654	0,98039	0,46296	0,47393
251-355	2,48963	1,79372	25,974	26,4957	0,46512	0,46512	1,4218	0,4902	0,46296	0,47393
181-250	31,1203	31,8386	23,8095	23,9316	17,6744	17,2093	43,128	31,3725	32,8704	24,1706
126-180	48,9627	47,0852	12,5541	12,3932	60,9302	61,3953	44,0758	54,4118	57,4074	63,5071
66-125	14,5228	17,0404	8,22511	8,11966	18,6047	19,0698	5,6872	12,2549	8,7963	10,9005
$\leq 65$	0,82988	0,89686	0,8658	0,8547	1,39535	1,39535	1,4218	0,4902	0	0,47393

Lampiran 6.  
Hasil evaluasi keseragaman bobot

Tablet ke	Bobot tablet (mg)				
	I	II	III	IV	V
1	697	698	699	701	699
2	698	698	702	698	698
3	697	699	700	702	700
4	702	701	699	699	703
5	697	696	702	698	699
6	697	703	701	697	705
7	699	703	699	698	702
8	701	700	701	698	698
9	698	703	700	699	701
10	698	703	699	699	698
11	699	702	698	700	698
12	701	700	698	699	700
13	698	702	699	702	698
14	697	700	698	702	699
15	698	702	698	698	701
16	698	700	700	697	698
17	697	701	698	700	698
18	699	700	698	701	698
19	702	702	700	699	700
20	697	700	697	699	700
Rata-rata	698,5	700,65	699,3	699,3	699,65
SD	1,70	1,93	1,42	1,59	1,95
KV	0,24	0,28	0,20	0,23	0,28

Lampiran 7.  
Hasil evaluasi keseragaman ukuran

Tablet ke	Ketebalan (mm)				
	I	II	III	IV	V
1	4,2	5,2	4,5	4,5	5,7
2	4,2	5,2	4,5	4,5	5,7
3	4,2	5,2	4,5	4,5	5,7
4	4,2	5,2	4,5	4,5	5,6
5	4,2	5,2	4,5	4,5	5,7
6	4,3	5,2	4,5	4,5	5,7
7	4,2	5,2	4,5	4,5	5,7
8	4,3	5,2	4,5	4,5	5,7
9	4,2	5,2	4,5	4,5	5,6
10	4,2	5,3	4,5	4,5	5,7
11	4,2	5,2	4,5	4,6	5,7
12	4,2	5,2	4,5	4,6	5,7
13	4,2	5,2	4,5	4,6	5,7
14	4,2	5,3	4,5	4,5	5,7
15	4,2	5,2	4,5	4,5	5,7
16	4,2	5,2	4,5	4,5	5,7
17	4,2	5,2	4,5	4,5	5,7
18	4,2	5,2	4,5	4,5	5,7
19	4,3	5,2	4,5	4,5	5,7
20	4,2	5,2	4,5	4,5	5,7
Rata-rata	4,21	5,21	4,5	4,52	5,69
SD	0,04	0,03	0	0,04	0,03
KV	0,89	0,59	0	0,81	0,54
Diameter (mm)	13	13	13	13	13

Lampiran 8.  
 Hasil evaluasi kekerasan tablet

Tablet ke	Kekerasan Tablet (kP)				
	I	II	III	IV	V
1	13,45	7,33	8,15	7,4	6,82
2	13,15	8,15	7,84	7,54	7,13
3	12,35	9,07	7,64	7,74	8,56
4	11,62	7,54	8,29	8,02	8,05
5	12,84	9,99	7,87	7,67	6,62
6	12,13	7,23	8,33	7,12	8,86
7	12,33	8,15	7,32	6,97	7,64
8	11,41	9,78	8,54	8,56	7,13
9	12,13	8,56	7,79	7,88	7,03
10	10,7	8,56	8,00	7,43	7,84
11	11,11	8,97	8,23	7,56	7,13
12	11,82	9,37	7,69	7,22	7,64
13	10,8	9,17	7,3	8,42	7,23
14	12,33	8,05	8,46	8,68	7,95
15	12,23	7,84	7,27	8,05	6,82
16	11,41	8,86	8,37	7,54	7,74
17	11,51	8,05	8,59	7,21	7,23
18	11,31	7,33	8,87	7,1	7,64
19	10,9	7,84	7,86	7,0	7,95
20	12,43	9,37	7,54	7,4	7,44
Rata-rata	11,89	8,46	7,99	7,62	7,52
SD	0,77	0,84	0,46	0,51	0,58
KV	6,47	9,88	5,77	6,67	7,70

## Lampiran 9.

Persamaan kurva kalibrasi teofilin pada HCl pH 1,2

Konsentrasi (ppm)	Serapan
4	0,218
6	0,326
8	0,432
10	0,544
12	0,648
14	0,753
$y = 0,053x + 0,004$	
$r = 0,9999$	

## Lampiran 10.

Persamaan kurva kalibrasi teofilin pada dapar fosfat pH 7,2

Konsentrasi (ppm)	Serapan
4,008	0,228
6,012	0,342
8,016	0,456
10,02	0,569
12,024	0,676
14,028	0,79
$y = 0,056x + 0,005$	
$r = 0,9999$	

## Lampiran 11.

## Perhitungan pelepasan teofilin dari tablet lepas terkendali

Jumlah pelepasan teofilin dari lepas terkendali (mg) :

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

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

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

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

Keterangan

Y = serapan teofilin

Yz = serapan teofilin pada jam ke-

fp = faktor pengenceran

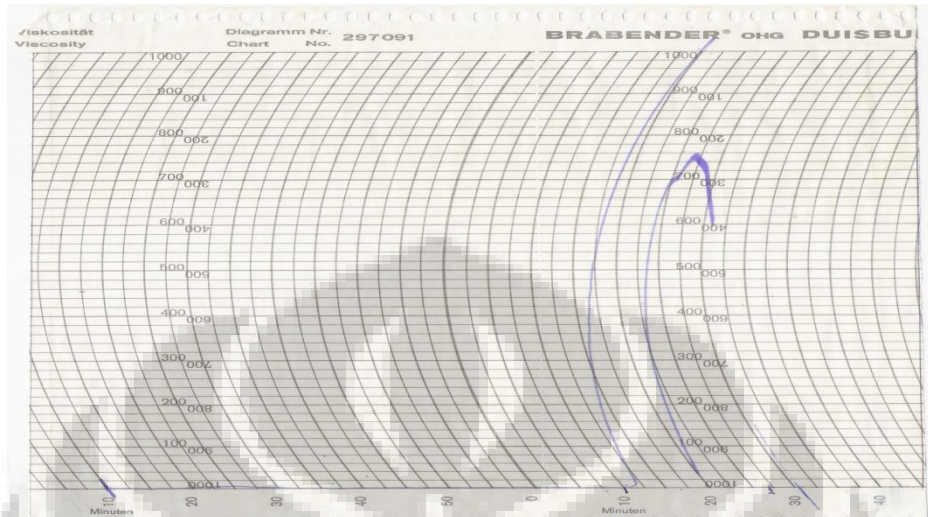
M = volume medium yang digunakan

S = volume pengambilan sampel

a = intersep

b = slope

## Lampiran 12. Brabender Pati



Perhitungan suhu gelatinasi pati singkong :

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

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

Perhitungan viskositas maksimum pati singkong :

$$\begin{aligned} \text{Viskositas maksimum} &= 1000 + 700 + (3 \times 20) \\ &= 1760 \text{ brabender unit} \end{aligned}$$



Lampiran 13. Sertifikat analisis teofilin

HASIL PEMERIKSAAN = **PT.BRATACO**

Nama Rata-rata: Theophyllin Anhydrous  
 Batch : J 0521/09 (200906018)  
 Ex : China  
 E.D : 05-2013  
 Grade : Farma

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
Kerasaman	Larutkan 250 mg dalam 75 ml air, tambahkan 1 ml merah metil LP, diperlukan tidak lebih dari 1,0 ml larutan 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 Komarawati  
Analisis

Cikarang 18-08-2009

Panungguy Jayab

Apoteker

S.I.K. 3836/B

**HEAD OFFICE :** Jl. Congklingsari No. 111A, Cikarang Baru, Cikarang - 40132, West Java - Indonesia. Telp. (021) 8927080 Fax. (021) 8927081 Email: info@brataco.com

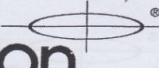
**BRANCH OFFICE :**

- JAKARTA : Jl. Mega Kencana No. 2, Jakarta Timur, Jakarta - 13140, Indonesia. Telp. (021) 8927081 Fax. (021) 8927080
- BANDUNG : Jl. Hutan Ronggo, Bandung - 40134, Indonesia. Telp. (022) 850011 Fax. (022) 850012
- SEMARANG : Jl. Pemuda No. 50, Semarang - 50132, Indonesia. Telp. (061) 510101 Fax. (061) 510102
- PADANG : Jl. Pemuda No. 1, Padang - 25132, Indonesia. Telp. (075) 757101 Fax. (075) 757102
- SURABAYA : Jl. Pemuda No. 1, Surabaya - 60132, Indonesia. Telp. (031) 510101 Fax. (031) 510102
- MEDAN : Jl. Pemuda No. 1, Medan - 20132, Indonesia. Telp. (061) 410101 Fax. (061) 410102

**SUBBRANCH OFFICE :** TANGERANG, BOGOR, DEPOK, KARANGSIANG, CILINDAR, BOJONEgara, SOLO, SURABAYA, YOGYAKARTA, PECCAL, MALANG, BENGKALU, SEMANGI, PELEMBANG, MALISSAR

The National Chemicals and Ingredients Company

## Lampiran 14. Sertifikat analisis etilselulosa

**Colorcon** 

Page 1 of 2

**Certificate of Analysis**

Product Name: EC - ETHOCEL 20 CP STD. PREM. NF/FCC/EP/JPE 50LB-B 40/P 4821  
 Product Number: ID48271  
 Material Description: White to Tan Powder  
 Lot No: SG198316  
 VBN: UJ16013T01  
 Quantity Supplied: 45.4 KG  
 Ship To: PT Menjangan Sakti ID  
 Bill To: PT Menjangan Sakti ID  
 Customer Ord NO: CCSP445763  
 Customer PO NO: PH-864

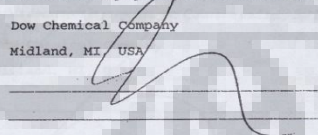
---

Compliance Statement: This Product meets all agreed upon specifications

Test	Method	Specifications		Result	Analyst
		Minimum	Maximum		
ACETALDEHYDE, PPM	USP/NF	0	100	GM	Manufacturer
ACIDITY/ ALKALINITY	USP/NF	PASS		GM	Manufacturer
APPEARANCE	White to Tan Powder	PASS		GM	Manufacturer
ARSENIC, PPM	JPE	0	2	GM	Manufacturer
CHLORIDES, %	USP/NF	0.00	0.05	0.02 %	Manufacturer
ETHOXYL, %	USP/NF	48.0	49.5	49.0 %	Manufacturer
ETHOXYL/ ANHYDROGLUCOSE	21 CFR	0.0	2.6	GM	Manufacturer
HEAVY METALS, PPM	USP/NF	0	10	GM	Manufacturer
IDENTIFICATION	USP/NF	PASS		GM	Manufacturer
IDENTIFICATION 2	PhEur (B)	PASS		GM	Manufacturer
IDENTIFICATION 3	FCC	PASS		GM	Manufacturer
IDENTIFICATION 4	JPE (1)	PASS		GM	Manufacturer
IDENTIFICATION 5	JPE (2)	PASS		GM	Manufacturer
LEAD, PPM	FCC	0	3	GM	Manufacturer
LOSS ON DRYING, %	USP/NF	0.0	2.0	0.6 %	Manufacturer
MICRO AEROBIC TPC, CFU	DOW	0	100	GM	Manufacturer
MICRO E. COLI	DOW	ABSENT		GM	Manufacturer
MICRO M&Y, CFU	DOW	0	100	GM	Manufacturer
MICRO P. AERUGINOSA	DOW	ABSENT		GM	Manufacturer

*This Product was manufactured in a facility that is registered with the United States FDA under the provisions of the Bioterrorism Preparedness and Response Act.*

*The information contained in this document is proprietary to Colorcon and may not be used or disseminated inappropriately*

Manufactured By: Dow Chemical Company      Date Of Manufacture: 16-OCT-2006  
 Manufacturing Site: Midland, MI, USA      Re-evaluation Date: 15-OCT-2009  
 Approved By:       Date: 04-FEB-2008  
 Title: \_\_\_\_\_



Certificate of Analysis

Product Name: EC - ETHOCEL 20 cP STD. PREM. NF/FCC/EP/JPE 50LB-B 40/P 482  
 Product Number: ID48271  
 Material Description: White to Tan Powder  
 Lot No: SG198316  
 VBN: UJ16013T01  
 Quantity Supplied: 45.4 KG  
 Ship To: PT Menjangan Sakti ID  
 Bill To: PT Menjangan Sakti ID  
 Customer Ord NO: CCSP445763  
 Customer PO NO: PH-864

Compliance Statement: This Product meets all agreed upon specifications

Test	Method	Specifications		Result	Analyst
		Minimum	Maximum		
MICRO SALMONELLA IN 25GM	DOW	ABSENT		GM	Manufacturer
MICRO STAPH AUREUS	DOW	PASS		GM	Manufacturer
RESIDUE ON IGNITION, %	USP/NF	0.0	0.4	0.3 %	Manufacturer
VISCOSITY USP, CPS	USP/NF	18.0	22.0	20.4 CPS	Manufacturer
VISCOSITY USP % SOLUTION, USP/NF	USP/NF	5	5	5 %	Manufacturer

GM: Manufacturer guarantees compliance based on process knowledge and audit testing.

*This Product was manufactured in a facility that is registered with the United States FDA under the provisions of the Bioterrorism Preparedness and Response Act.*

*The information contained in this document is proprietary to Colorcon and may not be used or disseminated inappropriately*

Manufactured By: Dow Chemical Company      Date Of Manufacture: 16-OCT-2006  
 Manufacturing Site: Midland, MI, USA      Re-evaluation Date: 15-OCT-2009  
 Approved By: \_\_\_\_\_      Date: 04-FEB-2008  
 Title: \_\_\_\_\_