



UNIVERSITAS INDONESIA

**EKSIPIEN KOPROSES PREGELATINISASI PATI SINGKONG DAN
HIDROKSIPROPILMETIL SELULOSA SEBAGAI MATRIKS SEDIAAN
TABLET LEPAS TERKENDALI**

SKRIPSI

LUHUR CAYEKTIE

0606040772

**FAKULTAS MATEMATIKA ILMU PENGETAHUAN ALAM
PROGRAM STUDI SARJANA FARMASI**

DEPOK

JUNI 2010



UNIVERSITAS INDONESIA

**EKSIPIEN KOPROSES PREGELATINISASI PATI SINGKONG DAN
HIDROKSIPROPILMETIL SELULOSA SEBAGAI MATRIKS SEDIAAN
TABLET LEPAS TERKENDALI**

SKRIPSI

Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi

LUHUR CAYEKTIE

0606040772

FAKULTAS MATEMATIKA ILMU PENGETAHUAN ALAM

PROGRAM STUDI SARJANA FARMASI

DEPOK

JUNI 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 : **Luhur Cayektie**
NPM : **0606040772**
Tanda Tangan : 

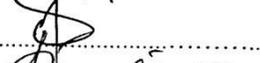
Tanggal : **Juni 2010**

HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh :
Nama : Luhur Cayektie
NPM : 0606040772
Program Studi : Ekstensi Farmasi
Judul Skripsi : Eksipien Koproces Pregelatinisasi Pati Singkong
dan Hidroksipropilmetil Selulosa Sebagai Matriks
Sediaan 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 Sarjana Farmasi Ekstensi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Indonesia

DEWAN PENGUJI

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

Ditetapkan di : Depok

Tanggal : 19 Juli 2010

KATA PENGANTAR

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

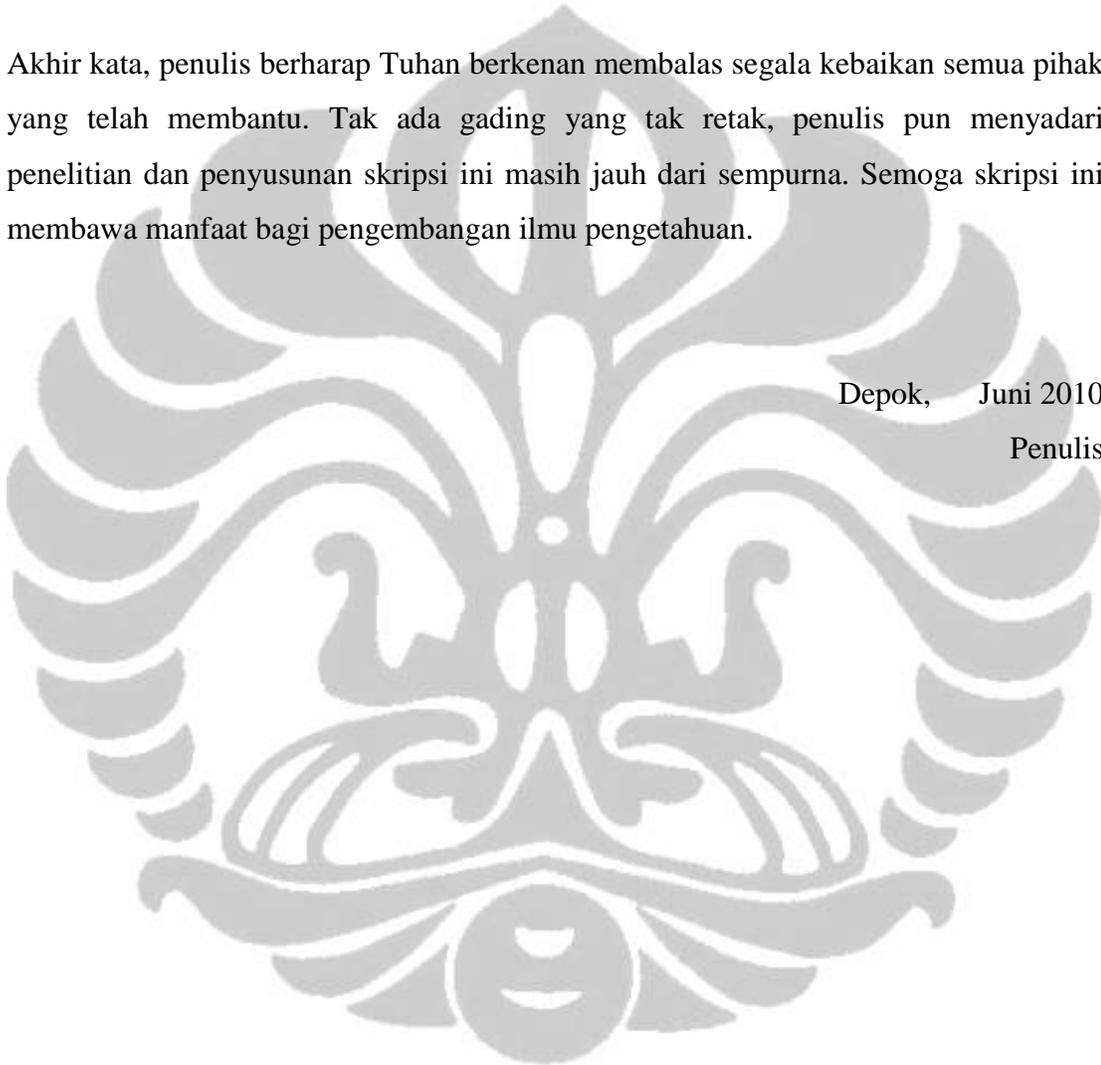
1. Ibu Dr. Yahdiana Harahap, MS selaku Ketua Departemen Farmasi FMIPA UI.
2. Ibu Prof. Dr. Atiek Soemiati, MS selaku pembimbing akademis.
3. Bapak Dr. Hasan Rachmat M selaku pembimbing I yang telah membimbing dan mengarahkan penulis selama penelitian sampai penyusunan skripsi.
4. Ibu Prof. Dr. Effionora Anwar, MS selaku pembimbing II yang telah membimbing dan mengarahkan penulis selama penelitian sampai penyusunan skripsi.
5. Seluruh dosen/staf pengajar Departemen Farmasi FMIPA UI, terutama atas ilmu pengetahuan, didikan, bantuan dan saran selama ini.
6. Seluruh pegawai dan laboran Departemen Farmasi UI terutama pak Imih, mbak Deva, pak Eri, pak Rustam, mbak Tini, mbak Arni, mbak Lilis, pak Edison, mas Slamet, pak Ma'ruf dan pak Suroto atas bantuannya selama penulis melakukan penelitian.
7. AKBP Dra. Lilywati Djaja., Apt selaku atasan saya yang telah memberikan izin waktu dan kesempatan untuk bisa melanjutkan pendidikan.
8. PT. Molex Ayus, IPB, dan PPTP yang telah memberikan bantuan selama penelitian.
9. Keluargaku tercinta, Bapak, Ibu, dan Laras yang tak henti-hentinya memberikan bantuan, moril dan materiil, perhatian, semangat serta doa.
10. Rekan kerja di apotek primkofarma yang selalu memberikan bantuan dan semangat.

11. Seluruh teman KBI Farmasetika dan Kimia serta teman-teman farmasi program ekstensi 2006, terutama Ela, Fitrah, Lita, Rena dan teman seperjuangan PPS Koprotes yang telah berjuang dalam suka maupun duka, sahabat, dan semua pihak yang tidak dapat disebutkan namanya yang juga banyak memberikan bantuan selama penelitian dan penyusunan skripsi ini.

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

Depok, Juni 2010

Penulis



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

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

Nama : Luhur Cayektie
NPM : 0606040772
Program Studi : Farmasi
Departemen : Farmasi
Fakultas : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Jenis karya : Skripsi

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

Eksipien Koproces Pregelatinisasi Pati Singkong dan Hidroksipropilmetil Selulosa Sebagai Matriks Sediaan 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 : Juni 2010

Yang menyatakan



(Luhur Cayektie)

ABSTRAK

Nama : Luhur Cayektie
Program Studi : Farmasi
Judul : Eksiipien Koproses Pregelatinisasi Pati Singkong dan
Hidroksipropilmetil Selulosa Sebagai Matriks Sediaan Tablet
Lepas Terkendali

Koproses merupakan kombinasi dari dua atau lebih bahan yang berinteraksi pada tingkat subpartikel dengan tujuan menyediakan sinergisitas peningkatan fungsional serta menutupi sifat yang tidak diinginkan dari masing-masing eksiipien. Hidroksipropilmetil Selulosa (HPMC) merupakan turunan selulosa yang dapat membentuk gel sehingga dapat digunakan sebagai matriks dalam sediaan lepas terkendali melalui pembentukan hidrogel. Pada penelitian ini akan dibuat kombinasi pregelatinisasi pati singkong (PPS) dengan HPMC melalui metode koproses. Pregelatinisasi pati singkong (PPS) merupakan modifikasi fisika yang dibuat secara mekanik melalui proses putusnya seluruh bagian dari granul dengan adanya air dan pengeringan yang cepat. PPS dicampur dengan HPMC yang sudah dikembangkan dengan perbandingan 2:1, 3:1 dan 4:1. Tablet dibuat menggunakan metode granulasi basah dengan teofilin sebagai model obat. Profil pelepasan obat dari matriks eksiipien koproses menunjukkan bahwa matriks mempunyai sifat yang lebih baik dibandingkan eksiipien penyusunnya, dan matriks mampu menahan pelepasan obat dengan baik. Hidroksipropilmetil selulosa (HPMC) ditambahkan sebagai campuran matriks untuk membantu menahan pelepasan obat dalam 3 perbandingan. Matriks tablet yang terdiri dari eksiipien koproses PPS-HPMC 2:1, 3:1, dan 4:1 menunjukkan profil pelepasan obat yang tertahan selama 40 jam. Kekuatan dalam menahan pelepasan ditunjukkan oleh koproses PPS-HPMC 2:1.

Kata Kunci:

koproses, pps, hidroksipropilmetil selulosa, teofilin, tablet.

xvi + 101 halaman ; 34 gambar; 9 tabel; 15 lampiran

Daftar Pustaka : 44 (1968-2009)

ABSTRACT

Name : Luhur Cayektie
Study program: Pharmacy
Title : Coprocessed Excipients Pregelatinized Cassava Starch and Hydroxypropylmethyl Cellulose as a Matrix of Controlled Release Tablets

Coprocessed is a combination of two or more substances that interact at the level of synergy subparticles with the goal of providing functional improvement as well as cover up undesirable properties of each excipient. Hydroxypropylmethyl cellulose (HPMC) is a derivative of cellulose that can form a gel that can be used as the matrix of the dosage was off controlled by the formation of hydrogel. This research will be a combination pregelatinized cassava starch (PPS) with HPMC through coprocessed method. Pregelatinized cassava starch (PPS) is a modification of mechanical physics generated through the process of breaking all parts of the granules with water and drying fast. PPS blended with HPMC which was developed with a ratio of 2:1, 3:1 and 4:1. The tablets were made using wet granulation method with theophylline as a model drug. Profiles of drug release from coprocessed excipients matrix show that the matrix has better properties compared to excipient composition, and drug release matrix capable of holding well. Hydroxypropylmethyl cellulose (HPMC) is added as a mixture of a matrix to help retarding the release of the drug in three comparisons. Matrix tablets consisting of coprocessed PPS-HPMC 2:1, 3:1, and 4:1 indicate that the drug release profile detained for 40 hours. The resistance shown by the release of coprocessed PPS-HPMC 2:1.

Key word:

coprocessed, pps, hydroxypropylmethyl cellulose, theophylline, tablet.

xvi + 101 pages ; 34 pictures; 9 tabels; 15 apendixes

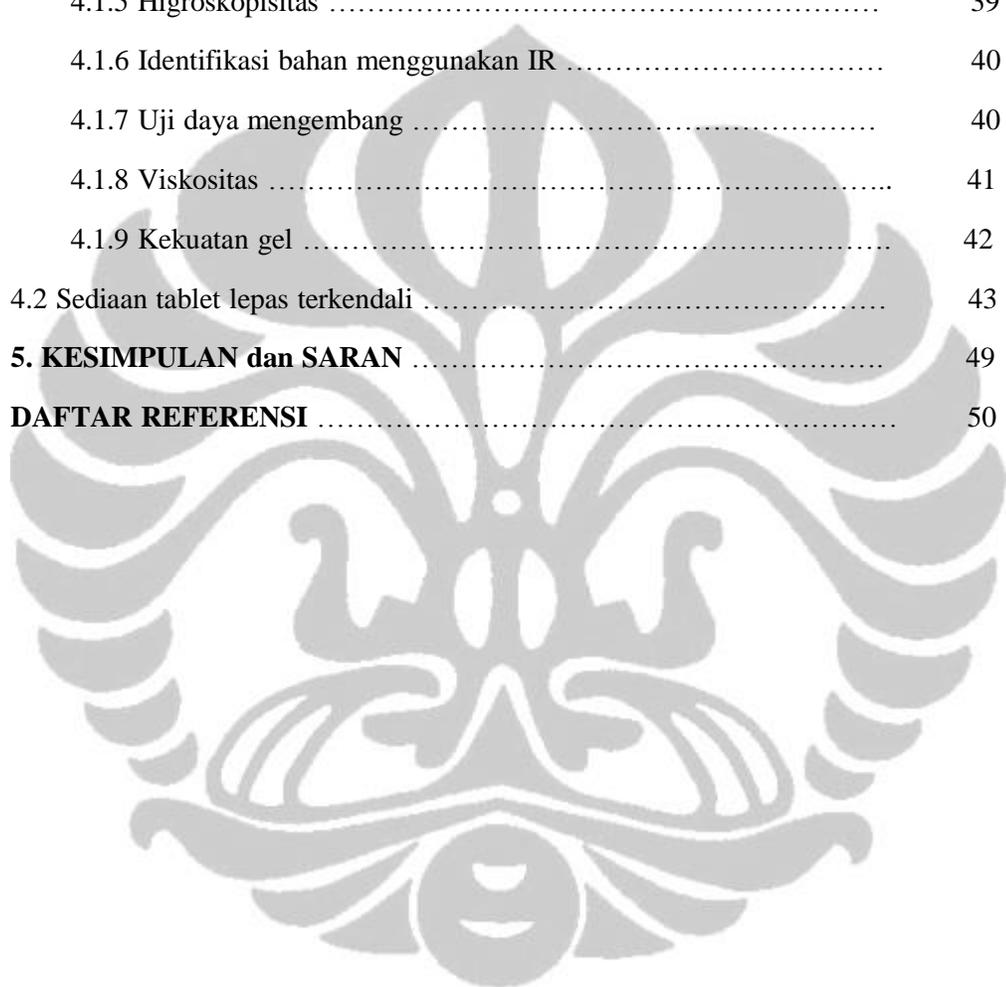
Bibliography : 44 (1968-2009)

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
KATA PENGANTAR	iii
LEMBAR PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH	v
ABSTRAK	vi
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
1. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Tujuan Penelitian	4
1.2.1 Mengkarakterisasi eksipien koproses PPS-HPMC	4
1.2.2 Mengaplikasikan eksipien koproses PPS-HPMC pada sediaan tablet lepas terkendali	4
2. TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Koproses	5
2.2 Pati	10
2.2.1 Pati singkong	10
2.2.2 Pati terpregelatinasi	11
2.3 Hidroksipropilmetil Selulosa	13
2.4 Matriks	14
2.5 Tablet Lepas Terkendali	15
2.6 Evaluasi	19

2.6.1 Evaluasi massa tablet	19
2.6.2 Evaluasi sediaan tablet	21
2.6.2.1 Evaluasi fisik	21
2.6.2.2 Evaluasi kimia	24
2.7 Disolusi	24
2.8 Bahan yang Dipergunakan	26
2.8.1 Teofilin	26
2.8.2 Mg stearat	27
2.8.3 PVP	27
2.8.4 Talk	27
3. METODOLOGI PENELITIAN	28
3.1 Lokasi penelitian	28
3.2 Alat	28
3.3 Bahan	28
3.4 Cara Kerja	29
3.4.1 Pembuatan eksipien koproses	29
3.4.1.1 Pregelatinisasi pati singkong	29
3.4.1.2 Pencampuran HPMC dengan PPS	29
3.4.2 Karakterisasi eksipien koproses	30
3.4.2.1 Karakterisasi fisik	30
3.4.2.2 Karakterisasi kimia	31
3.4.2.3 Karakterisasi fungsional	32
3.4.3 Pembuatan sediaan tablet teofilin	33
3.4.4 Evaluasi massa tablet	34
3.4.5 Evaluasi sediaan tablet	34
3.4.5.1 Evaluasi fisik	34
3.4.5.2 Evaluasi kimia	35
4. HASIL dan PEMBAHASAN	36

4.1 Karakterisasi koproses PPS-HPMC	36
4.1.1 Penampilan fisik	36
4.1.2 Bentuk partikel	37
4.1.3 Distribusi dan ukuran partikel	37
4.1.4 Sifat termal	38
4.1.5 Higroskopisitas	39
4.1.6 Identifikasi bahan menggunakan IR	40
4.1.7 Uji daya mengembang	40
4.1.8 Viskositas	41
4.1.9 Kekuatan gel	42
4.2 Sediaan tablet lepas terkendali	43
5. KESIMPULAN dan SARAN	49
DAFTAR REFERENSI	50



DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2.1. Proses pembuatan eksipien koproses	7
2.2. Struktur kimia HPMC	13
2.3. Tipe modifikasi matriks	15
2.4. Sistem difusi dari suatu depot	16
2.5. Pelepasan obat dari suatu matriks	17
2.6. Sistem matriks yang dapat terkikis	18
2.7. Struktur kimia teofilin.....	26
3.1. Alat FTIR.....	55
3.2. Alat analisis termal	55
3.3. Alat Texture Analyser.....	56
4.1. Gambar serbuk PPS, HPMC, dan koproses PPS-HPMC.....	56
4.2. Mikrofotograf dengan perbesaran 50 kali.....	57
4.3. Mikrofotograf dengan perbesaran 500 kali.....	58
4.4. Mikrofotograf dengan perbesaran 1000 kali.....	59
4.5. Diagram batang distribusi ukuran partikel pada kecepatan 30 rpm selama 20 menit	60
4.6. Diagram batang hasil evaluasi massa serbuk PPS, HPMC, dan eksipien koproses	60
4.7. Spektrum hasil pengamatan DSC.....	61
4.8. Diagram batang hasil uji higroskopisitas	62
4.9. Spektogram PPS	62
4.10 Spektogram HPMC.....	64
4.11 Spektogram koproses PPS-HPMC 2:1	65
4.12 Spektogram koproses PPS-HPMC 3:1	66

4.13	Spektogram koproses PPS-HPMC 4:1	67
4.14.	Grafik hasil uji daya mengembang serbuk HPMC dan eksipien koproses dalam medium HCl pH 1,2 selama 6 jam	68
4.15.	Grafik hasil uji daya mengembang serbuk HPMC dan eksipien koproses dalam medium dapar fosfat pH 7,2 selama 6 jam	68
4.16.	Grafik batang hasil uji viskositas eksipien koproses PPS-HPMC, HPMC,dan PPS pada konsentrasi 5%	69
4.17.	Kurva sifat alir pada konsentrasi 5%	70
4.18.	Grafik batang hasil uji kekuatan gel HPMC dan eksipien koproses pada konsentrasi 10%	71
4.19.	Diagram batang hasil evaluasi massa tablet formula I-VI	71
4.20.	Tablet teofilin dari formula I-VI	72
4.21.	Diagram batang hasil uji keseragaman bobot	72
4.22.	Digram batang hasil uji keseragaman ukuran dari formula I-VI.....	73
4.23.	Diagram batang hasil uji kekerasan tablet dari formula I-VI	73
4.24.	Hasil evaluasi keregasan tablet dari formula I-VI	74
4.25.	Spektum serapan teofilin 10 ppm dalam medium HCl pH 1,2 pada panjang gelombang 270,0 nm	74
4.26.	Spektum serapan teofilin 10,02 ppm dalam medium dapar fosfat pH 7,2 pada panjang gelombang 270,0 nm	75
4.27.	Kurva kalibrasi teofilin dalam medium HCl pH 1,2 pada panjang gelombang 270,0 nm	75
4.28.	Kurva kalibrasi teofilin dalam medium dapar fosfat pH 7,2 pada panjang gelombang 270,0 nm	76
4.29.	Hasil penetapan kadar teofilin pada formula I-VI	76
4.30.	Profil pelepasan teofilin formula I-VI pada suhu 37°C selama 10 jam.....	77
4.31.	Grafik kinetika pelepasan teofilin model Higuchi formula III	78

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
2.1. Hubungan sifat alir terhadap sudut reposita.....	20
2.2. Skala kemampuan mengalir.....	21
2.3. Batas penyimpangan bobot tablet menurut FI III.....	22
2.4. Model kinetika pelepasan obat.....	25
3.1. Perbandingan serbuk PPS dan HPMC.....	29
3.2. Formulasi sediaan tablet lepas terkendali.....	34
4.1. Hasil evaluasi massa serbuk PPS, HPMC, dan koproses PPS-HPMC.....	80
4.2. Hasil uji daya mengembang serbuk HPMC dan ekspiien koproses dalam medium HCl pH 1,2.....	80
4.3. Hasil uji daya mengembang serbuk HPMC dan ekspiien koproses dalam medium dapar fosfat pH 7,2.....	81
4.4. Data hasil evaluasi masa tablet.....	81
4.5. Data serapan teofilin dalam medium HCL pH 1,2 pada panjang gelombang 270.00 nm.....	82
4.6. Data serapan teofilin dalam dapar fosfat pH 7,2 pada panjang gelombang 270.00 nm.....	82
4.7. Data hasil evaluasi penetapan kadar teofilin dalam sediaan tablet.....	83
4.8. Pelepasan kumulatif teofilin secara <i>in vitro</i> (%w/w) pada medium HCl pH 1,2 dan dapar fosfat pH 7,2.....	84
4.9. Kinetika pelepasan teofilin.....	85

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Gambar mikroskopik pati singkong	87
2. Gambar pola brabender pati	88
3. Gambar hasil pengukuran kekuatan gel pada konsentrasi 10%	88
4. Data pengukuran viskositas suspensi PPS-HPMC koproses perbandingan 2:1 pada konsentrasi 5%	90
5. Data pengukuran viskositas suspensi PPS-HPMC koproses perbandingan 3:1 pada konsentrasi 5%	91
6. Data pengukuran viskositas suspensi PPS-HPMC koproses perbandingan 4:1 pada konsentrasi 5%	92
7. Data pengukuran viskositas suspensi HPMC pada konsentrasi 5%	93
8. Data pengukuran viskositas suspensi PPS pada konsentrasi 5%	94
9. Data evaluasi keseragaman bobot	95
10. Data evaluasi keseragaman ukuran tablet	96
11. Data evaluasi kekerasan tablet	97
12. Hasil evaluasi massa tablet dan tablet lepas terkendali teofilin	98
13. Sertifikat analisis teofilin	99
14. Sertifikat analisis HPMC	100
15. Perhitungan hasil uji disolusi	101

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Penggunaan bentuk sediaan oral masih menjadi pilihan utama pasien dibandingkan bentuk sediaan lain. Hal itu disebabkan karena kenyamanan dalam penggunaan dan biaya yang relatif lebih murah dibanding bentuk sediaan lain. Bentuk sediaan dengan sistem penghantaran obat konvensional masih merupakan bentuk sediaan farmasi yang umum digunakan. Untuk mencapai dan mempertahankan konsentrasi efektif obat dalam darah pada rentang waktu yang panjang, diperlukan pengulangan pemberian obat dalam sehari. Bentuk sediaan dengan frekuensi penggunaan yang tinggi seringkali tidak menguntungkan pasien, diantaranya fluktuasi konsentrasi obat dalam darah dan berkurangnya kepatuhan pasien dalam menggunakan obat sehingga dapat terjadi kegagalan terapi (Ansel et al., 1999).

Salah satu upaya dalam menanggulangi masalah ketidakpatuhan pasien dalam mengkonsumsi obat karena banyaknya frekuensi pemberian obat, yaitu dengan membuat sediaan lepas terkendali. Sediaan lepas terkendali merupakan sediaan yang pelepasan zat aktifnya dimodifikasi sehingga tablet tersebut melepaskan dosis awal yang cukup untuk efek terapi yang kemudian disusul dengan dosis pemeliharaan sehingga jumlah zat aktif atau konsentrasi zat aktif dalam darah cukup untuk beberapa waktu tertentu. Umumnya, tujuan penggunaan bentuk sediaan lepas terkendali yaitu untuk mempertahankan kadar terapeutik obat dalam darah dan dalam jaringan dalam kurun waktu yang diperpanjang (Ansel et al., 1999; Shargel et al., 2005; Liebermann, et al., 1990).

Formulasi sediaan lepas terkendali dibuat dengan cara tertentu sehingga pelepasan zat aktif secara terkendali. Pembuatan suatu matriks yang digunakan untuk membuat sediaan lepas terkendali dapat dilakukan dengan membuat zat aktif berada di dalam matriks atau tercampur homogen dengan bahan matriks. Adapun bahan polimer pembentuk matriks yang digunakan dalam sediaan lepas

terkendali adalah eksipien koproses pregelatinasi pati singkong (PPS) dengan hidroksipropilmetil selulosa (HPMC).

Pati merupakan suatu bahan alam yang banyak dihasilkan di Indonesia dan banyak dimanfaatkan baik dalam dunia industri maupun sebagai bahan makanan. Dewasa ini pemanfaatan pati terus dikembangkan hingga diteliti sebagai bahan baku yang dapat dimanfaatkan dalam industri farmasi. Modifikasi pati dikembangkan untuk mengatasi satu atau lebih dari kekurangan yang dimiliki pati dan memperluas penggunaannya. Pati termodifikasi dapat dimanfaatkan sebagai matriks dalam sediaan lepas terkendali (J. Herman et al., 1989).

Pati singkong tanpa adanya suatu proses lebih lanjut memiliki kekurangan-kekurangan, antara lain sifat alir jelek dan kompresibilitas kurang bila digunakan sebagai bahan baku industri farmasi terutama untuk bahan pembawa cetak langsung. Salah satu cara yang dipakai untuk meningkatkan kemampuan pati singkong tersebut adalah dengan melakukan modifikasi dari pati singkong menjadi pati singkong terpregelatinisasi. Pada penelitian terdahulu telah dilakukan karakterisasi terhadap PPS yang menunjukkan karakteristik eksipien yang lebih baik seperti sifat laju alir, kompresibilitas, daya ikat, viskositas, kemampuan mengembang, apabila dibandingkan dengan pati yang belum dimodifikasi (Fitri, 2009). Di lain sisi, diketahui bahwa PPS diperkirakan dapat digunakan sebagai matriks hidrofilik dalam sediaan lepas terkendali karena sifat pati yang dapat menyerap air dan membentuk gel (Lizaba, 1999; Zobel, 1985). Namun, hasil penelitian tersebut menyimpulkan bahwa penggunaan PPS sebagai matriks hidrofilik ternyata belum menghasilkan laju disolusi obat yang konstan (Jenny, 1999). Sehingga perlu dilakukan kombinasi antara PPS dengan polimer lain, yang diharapkan dapat meningkatkan kemampuan pembentukan gel yang mampu menahan pelepasan obat dari sediaan sehingga dapat digunakan sebagai matriks hidrofilik dalam sediaan lepas terkendali.

Matriks yang digunakan dalam sediaan lepas terkendali dapat dibuat dengan menggabungkan dua atau lebih eksipien. Dalam beberapa tahun terakhir, telah dikembangkan eksipien koproses, yaitu eksipien yang dihasilkan dengan

mencampurkan dua atau lebih eksipien. Tujuannya dibuatnya eksipien koproses untuk memperbaiki sifat fungsional bahan. Pati termodifikasi dapat dibuat menjadi eksipien koproses, salah satunya dengan cara menggabungkan pati terpregelatinasi dengan selulosa (Nachaegari, 2004) .

Pada penelitian terdahulu telah dilakukan evaluasi terhadap metode koproses antara pregelatinasi pati singkong dan karboksimetil selulosa dengan rasio bervariasi menggunakan bahan aktif atenolol. Berdasarkan uji disolusi, menunjukkan bahwa profil pelepasan atenolol dari tablet yang terbuat dari pregelatinasi pati singkong dengan karboksimetil selulosa memenuhi persyaratan untuk pemakaian selama 16 jam (Fitri, 2009).

Pada penelitian ini akan dilakukan metode koproses antara pregelatinasi pati singkong dengan hidroksipropilmetil selulosa yang diharapkan dapat menghasilkan suatu eksipien baru, yaitu koproses PPS-HPMC yang dapat meningkatkan sifat fungsional dan menutupi sifat-sifat yang tidak diinginkan. Selain itu diharapkan memiliki sifat fungsional yang lebih baik jika dibandingkan dengan pencampuran fisik sederhana antara PPS dan HPMC.

Eksipien koproses PPS-HPMC dibuat dengan cara mengkombinasikan antara PPS dan HPMC dengan rasio bervariasi, dan diharapkan produk yang dihasilkan memenuhi persyaratan sebagai eksipien untuk sediaan lepas terkendali. Pada penelitian ini, akan dilakukan karakterisasi eksipien koproses PPS-HPMC, formulasi tablet yang dibuat menggunakan eksipien koproses PPS-HPMC, dan evaluasi sediaan tablet yang dihasilkan.

1.2. Tujuan Penelitian

1.2.1. Mengkarakterisasi eksipien koproses PPS-HPMC

1.2.2. Mengaplikasikan eksipien koproses PPS-HPMC pada sediaan tablet lepas terkendali



BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Koproses

Koproses merupakan suatu cara baru dimana 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 (Rakesh, 2009). Metode koproses juga memberikan peningkatan sifat fungsional lebih baik bila dibandingkan dengan pencampuran fisik yang sederhana. Eksipien koproses dibuat dengan cara menggabungkan satu eksipien ke dalam struktur partikel dari eksipien lain menggunakan proses seperti *co-drying*. Metode pengeringan yang dapat digunakan diantaranya, *vacuum drying*, *spray drying*, *freeze drying*, dan *drum drying* (Nachaevari & Bansal, 2004).

Dari kombinasi dari dua atau lebih eksipien, diharapkan memiliki keuntungan penampilan yang tidak dapat dicapai dengan metoda pencampuran secara fisik biasa dengan eksipien yang sama. Untuk dapat menghasilkan suatu eksipien koproses diperlukan suatu manufaktur khusus. Berdasarkan kekuatannya, sifat bahan padat diklasifikasikan menjadi tiga, yaitu elastis, plastis dan bahan rapuh. Pada umumnya koproses dilakukan dengan mengkombinasikan eksipien yang bersifat plastis dan fragmen yang bersifat rapuh. Kombinasi tersebut mencegah penyimpanan energi elastik yang berlebihan selama proses pengempaan, sehingga menghasilkan sejumlah kecil tekanan relaksasi dan mengurangi kecenderungan terjadinya *capping* dan laminasi (S. Jacob., et al, 2007).

Keuntungan eksipien koproses diantaranya, produk yang dihasilkan dimodifikasi secara fisik dengan cara khusus tanpa mengalami perubahan struktur kimia bahan, adanya pilihan untuk menggunakan eksipien tunggal dengan berbagai sifat fungsional, sehingga mengurangi jumlah penggunaan. Koproses dapat memperbaiki sifat organoleptik seperti pada Avicel CE-15, yang merupakan eksipien koproses dari mikrokristalin selulosa (MCC) dan *guar gum* yang menunjukkan keuntungan pada tablet kunyah karena memperbaiki rasa dimulut,

Universitas Indonesia

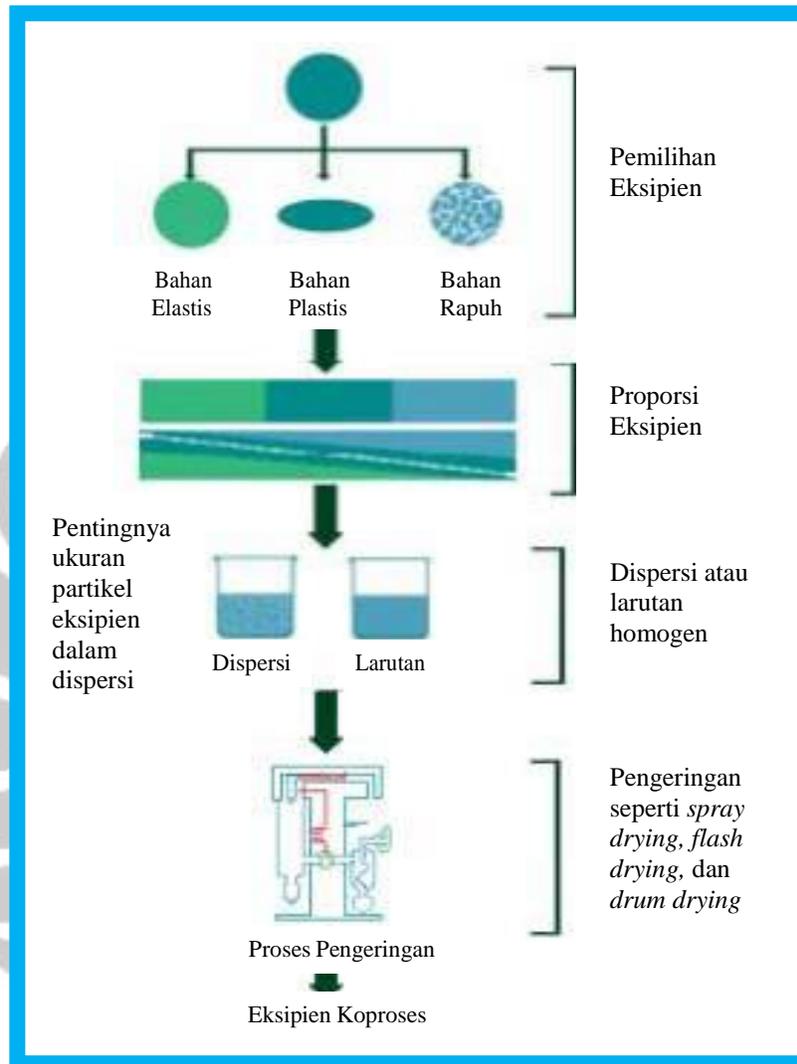
mengurangi tekstur berpasir, dan meminimalkan rasa seperti kapur. Eksiipien koproses memerlukan biaya yang lebih, akan tetapi keseluruhan biaya produksi menurun karena terjadinya peningkatan fungsional dan membutuhkan lebih sedikit persyaratan tes dibandingkan dengan eksiipien tunggal (Nachægari & Bansal, 2004).

Pada awalnya metode koproses ini digunakan pada industri makanan guna memperbaiki stabilitas, kemampuan terbasahi, kelarutan dan sifat pembentukkan gel pada bahan makanan seperti koproses *glucomannan* dan *galactomanan*. Dalam Industri farmasi eksiipien koproses diperkenalkan sekitar akhir 1980an, yaitu dengan dikenalnya koproses mikrokristalin selulosa (MCC) dan kalsium karbonat, kemudian menyusul adanya Cellactose[®] pada tahun 1990an yang merupakan kombinasi antara selulosa dan laktosa, dan pada tahun 1996 dilakukan koproses yang menggabungkan MCC dan koloidal silikon dioksida (Nachægari & Bansal, 2004). Selain itu, telah tersedia pula eksiipien koproses yang didesain untuk sediaan lepas lambat, yaitu Kollidon[®] SR yang terdiri dari polivinil asetat dan povidon (Fussnegger).

Proses yang dilakukan dalam mengembangkan eksiipien koproses yaitu (Nachægari & Bansal, 2004):

1. Mengenali golongan eksiipien yang akan dikoproses dengan mempelajari secara cermat karakteristik bahan dan sifat fungsional yang diinginkan.
2. Memilih perbandingan dari eksiipien yang digunakan.
3. Memperkirakan ukuran partikel yang dibutuhkan untuk dilakukannya koproses. Hal ini menjadi penting ketika salah satu komponen diproses dalam fase terdispersi.
4. Memilih proses pengeringan yang cocok, seperti *spray drying*, *vacuum drying* dan *drum drying*.
5. Optimasi proses.

Skema pengembangan koproses dapat dilihat pada gambar berikut:



Sumber: Nachaegari & Bansal, 2004

Gambar 2.1 Proses pembuatan eksipien koproses

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 dan membutuhkan lebih sedikit persyaratan tes dibandingkan dengan

eksipien tunggal. Eksipien koproses juga dapat memperbaiki sifat organoleptik seperti pada Avicel CE-15, yang merupakan eksipien koproses dari mikrokristalin selulosa (MCC) dan *guar gum* yang menunjukkan keuntungan pada tablet kunyah karena memperbaiki rasa dimulut, mengurangi tekstur berpasir, dan meminimalkan rasa seperti kapur.

Beberapa contoh eksipien koproses yang ada dipasaran antara lain (Fussnegger; Mukesh, 2007; Nachaegari, 2004; Yidan, 2008):

1. Ludipress, terdiri dari bahan pengisi, bahan pengikat, dan bahan penghancur (*disintegrant*) yang mengandung 93,4% α -laktosa monohidrat; 3,2 % Polivinilpirolidon (Kollidon 30); 3,4 % *crospovidone* (Kolidon CL). Ludipress merupakan serbuk dengan sifat alir baik, yang dihasilkan dengan cara menyalut serbuk laktosa dengan polivinilpirolidon dan *crosspovidone*. Kelebihan Ludipress diantaranya: higroskopisitas yang rendah, kemampuan mengalir yang baik, kekerasan tablet tidak bergantung oleh kecepatan mesin. Selain kelebihan tersebut Ludipress juga memiliki kelemahan yaitu, walaupun Ludipress mengandung bahan penghancur namun, tablet yang mengandung Ludipress memiliki waktu hancur lebih lama dibandingkan dengan tablet yang mengandung α -laktosa monohidrat, β -laktosa anhidrat atau laktosa *spray-dried*. Lamanya waktu hancur tablet ini disebabkan oleh polivinilpirolidon yang terkandung dalam Ludipress (Nachaeagari, 2004).
2. Cellactose, merupakan eksipien koproses yang terdiri dari 75 % α -laktosa monohidra dan 25 % selulosa. Kelebihan Cellactose diantaranya memiliki sifat alir yang sangat baik, kompresibilitas sangat baik, peningkatan daya hancur, waktu disintegrasi lebih rendah daripada laktosa dan selulosa, kelembapan lebih rendah daripada MCC tunggal (Nachaeagari, 2004).
3. Pharmatose DCL 40, mengandung 95 % laktosa anhidrat dan 5 % laktisol. Bentuk partikel yang sferis serta distribusi ukuran partikel yang merata menyebabkan Pharmatose DCL 40 memiliki sifat alir yang sangat baik. Kelebihan lainnya adalah sifat higroskopisitasnya yang rendah dan memiliki

daya pengikat yang lebih kuat dibandingkan dengan Ludipress dan Cellactose (Nachaegari, 2004).

4. Ludiflash, eksipien koproses yang terdiri dari manitol 90%, kollidon 5% CL-SF (*crosspovidone*), 5% Kollicoat SR 30D (*Polyvinyl acetate*). Formula Ludiflash membuat air lebih cepat berpenetrasi kedalam tablet sehingga menjadi pilihan tepat untuk eksipien tablet cepat hancur. Keunggulan Ludiflash diantaranya memberikan rasa *creamy* dan lembut di mulut, memiliki kekerasan yang baik, keregasan yang rendah dan higroskopisitas yang rendah. Dalam memprosesnya lebih fleksibel dapat dilakukan dengan kompresi langsung, atau granulasi basah (Yidan, 2008).
5. Starlac, adalah eksipien koproses yang terdiri dari 85% α -laktosa monohidrat dan 15% pati jagung yang dibuat dengan *spray drying*. Laju alir baik, waktu disintegrasi optimal, kekerasan tablet sangat baik merupakan kelebihan yang dimiliki starlac (Nachaegari, 2004).
6. Koproses superdisintegran yang terdiri dari *crospovidone* dan *sodium starch glycolat*, eksipien koproses tersebut memperlihatkan laju alir dan karakteristik kompresi yang baik. Penelitian yang dilakukan oleh Mukesh C.Gohel menyimpulkan bahwa Tablet cefixime tryhidrat dan ibuprofen yang mengandung koproses superdisintegran memperlihatkan waktu disintegrasi cepat dan meningkatkan disolusi obat (C.Mukesh et al.,2007)
7. Kollidon SR, mengandung 80% polivinil asetat dan 20% polivinil pirolidon, Kollidon SR digunakan sebagai eksipien cetak langsung untuk tujuan sediaan lepas lambat, memiliki laju alir yang baik. Sudut reposita $< 30,0^\circ$ yaitu sekitar $21,0^\circ$ (Fussnegger).
8. Prosolv, mengandung MCC 98% dan koloidal silikon dioksida 2%. Kelebihan: kompaktibilitas sangat baik, efisiensi penggunaan lubrikan meningkat, kekuatan tablet baik, tablet yang dihasilkan lebih kuat daripada tablet yang dibuat dari selulosa biasa dengan cara granulasi basah (Nachaegari, 2004).

2.2. Pati

2.2.1. Pati Singkong

Pati adalah polimer glukosa yang merupakan salah satu jenis karbohidrat. Karbohidrat sangat beraneka ragam sifatnya yang membedakan antara karbohidrat yang satu dengan karbohidrat lainnya adalah berdasarkan ukuran molekulnya. Monosakarida adalah satu karbohidrat yang paling sederhana, tidak dapat dihidrolisis menjadi molekul-molekul karbohidrat yang lebih kecil. Monosakarida dapat diikat secara bersama-sama untuk membentuk dimer, trimer dan sebagainya dan akhirnya akan membentuk polimer.

Sebagai pati normal penggunaannya terbatas dalam industri farmasi, karena karakteristiknya yang tidak mendukung seperti daya alir yang kurang baik, tidak punya sifat pengikat sehingga hanya digunakan sebagai bahan pengisi tablet bagi bahan obat yang mempunyai daya alir baik atau sebagai musilago, bahan pengikat dalam pembuatan tablet cara granulasi basah (Lachman, 1986).

Pati merupakan polisakarida paling melimpah kedua di alam. Pati adalah cadangan karbohidrat utama dalam tanaman akar umbi dan biji endosperm dimana ditemukan sebagai granul, tiap jenis mengandung beberapa juta molekul amilopektin disertai dengan jumlah yang lebih besar dari molekul amilosa yang lebih sedikit. Pati merupakan homopolimer glukosa dengan ikatan α glikosidik. Pati terdiri dari dua fraksi, yaitu amilosa dan amilopektin. Amilosa mempunyai struktur lurus dengan ikatan α -(1 \rightarrow 4)-D-glukosa, sedangkan amilopektin mempunyai cabang dengan ikatan α -(1 \rightarrow 6)-D-glukosa (Glicksman, 1982; Grosch, 1987).

Singkong (*Manihot esculenta*) merupakan tanaman panen utama di negara tropis seperti di Indonesia. Akar singkong yang dikenal dengan umbi singkong banyak mengandung pati dan dikonsumsi sebagai makanan, hanya sebagian kecil dari umbi singkong yang diubah menjadi produk industri. Pati singkong merupakan produk yang diekstrak dari akar singkong melalui proses pemisahan.

2.2.2. Pati Terpregelatinasi

Granul pati relatif bersifat inert dan tidak larut didalam air dingin. Pada saat dipanaskan diatas kisaran suhu kritis dalam air, granul pati tergelatinasi. Selama proses gelatinasi, baik susunan bentuk kristal dan molekul (rantai ganda) granul pati terganggu, utamanya entalpi gelatinasi menunjukkan hilangnya susunan molekul. Beberapa perubahan yang irreversibel terjadi; granul mengembang lebih lanjut. Amilosa mulai bedifusi keluar granula sehingga tinggal molekul amilopektin yang berada dalam granula. Gelatinasi pada granul pati gandum normalnya terjadi pada kisaran temperatur 56 – 62° C. Granul pati gandum yang kecil memiliki temperatur gelatinasi yang lebih tinggi dari granul yang besar.

Pati yang terpregelatinasi adalah pati yang telah mengalami proses gelatinasi dan pengeringan secara cepat. Proses yang melibatkan air dan panas tersebut mengakibatkan pecahnya sebagian granula pati yang ada sehingga melepaskan amilosa dan amilopektin (Wade, 1994). Pati ini dapat larut dalam air dingin dan membentuk pasta atau gel dengan pemanasan (Belitz, 1999). Prigelatinisasi Pati Singkong merupakan modifikasi secara fisika, yang dibuat secara mekanik melalui proses putusnya seluruh bagian dari granul dengan adanya air dan pengeringan yang cepat. Pemutusan granul tersebut menyebabkan terlepasnya komponen dari granul pati yaitu amilosa, amilopektin dan lainnya. Prigelatinisasi ini dimaksudkan untuk membuat pati lebih mudah mengalir dan mudah larut dalam air membentuk cairan koloidal.

Berdasarkan metode pembuatan dan rusaknya granula pati, pati terpregelatinasi dibagi menjadi dua bagian, yaitu pregelatinasi sebagian dan pregelatinasi sempurna.

- a. Prigelatinasi sebagian diperoleh dengan melewati dispersi pati dalam air melalui drum panas sehingga massa mengering. Pada prigelatinisasi sebagian, masih ada granula yang memiliki *sifat birefringence*, sehingga dengan mikroskop terpolarisasi, terlihat kristal yang berwarna.
- b. Prigelatinasi sempurna diperoleh dengan memasak pati pada suhu 68-92°C dan mengandung air tidak kurang dari 42% berat kering pati. Pada

pragelatinisasi sempurna sifat *birefringence* benar-benar hilang. Hal itu dapat diamati dengan menggunakan mikroskop terpolarisasi, tidak ada satu pun granul yang masih berbentuk kristal (Zobel, 1985).

Metode pengeringan pada pembuatan pati terpregelatinasi ada beberapa macam, yaitu (Zobel, 1985; Wurzburg, 1989):

a. *Spray dried*

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

b. *Roll dried*

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

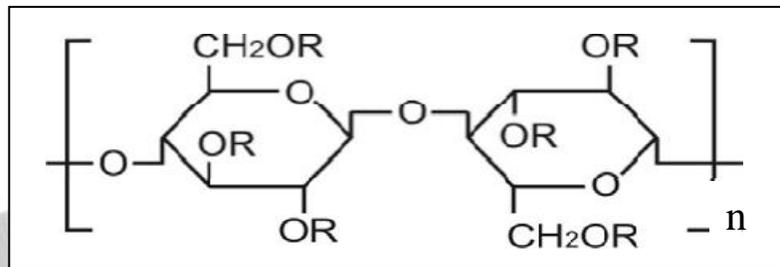
c. *Drum dried*

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

Penggunaan pati singkong terpregelatinasi dalam bidang farmasi sebagai bahan penolong, diantaranya sebagai pengikat dalam granulasi basah, disintegran, pengisi, bahan penolong dalam tablet cetak langsung, hanya saja ada sediaan tablet yang menghasilkan waktu hancur sangat lama (Lizaba, 1999; Rustiana, 1999). Pati terpragelatinisasi juga telah diteliti kegunaannya sebagai matriks hidrofilik dalam sediaan lepas terkendali, hal itu dikarenakan sifatnya yang dapat

menyerap air dan membentuk gel. Selain itu juga, pati singkong terpregelatinasi dapat digunakan sebagai pengendali pelepasan pada sediaan tablet lepas terkendali teofilin (Jenny, 1999).

2.3. Hidroksipropilmetil Selulosa



Sumber: Remington 21st ed, 2006

Gambar 2.2. Struktur kimia Hidroksipropilmetil Selulosa

Hidroksipropilmetil selulosa merupakan suatu eter selulosa, dimana polimer ini dibuat dengan mereaksikan selulosa yang diberi basa dengan metil klorida dan selanjutnya direaksikan dengan propilen oksida.

Hidroksipropilmetil selulosa memiliki titik leleh, dimana pada suhu 190-200°C menjadi coklat, sedangkan pada suhu 225-230°C akan mengarang. Hidroksipropilmetil selulosa menyerap kelembaban dari atmosfer. Jumlah air yang terserap tergantung pada kandungan air awal, temperatur dan kelembaban relatif udara sekitar.

Hidroksipropilmetil selulosa larut dalam air dingin, membentuk larutan koloidal kental, praktis tidak larut dalam kloroform, etanol 95 %, dan eter, tetapi larut dalam campuran etanol dan diklormetan, serta campuran dari metanol dan diklormetan. Beberapa tingkatan hidroksipropilmetil selulosa larut dalam larutan aseton, campuran diklormetan dan propan-2-ol, serta pelarut organik lainnya. Inkompatibilitas hidroksipropilmetil selulosa dengan beberapa agen pengoksidasi. Karena bersifat non ionik, Hidroksipropilmetil selulosa tidak akan membentuk

kompleks dengan garam-garam logam dan ion organik untuk membentuk endapan tidak larut.

2.4. Matriks

Tablet dengan sistem matriks terdiri dari obat yang terdispersi homogen pada suatu matriks polimer. Berdasarkan sifat bahan matriks yang digunakan dan mekanisme pelepasan bahan aktif dari matriksnya, terdapat tiga tipe modifikasi matriks, yaitu (Shargel, 2005);

1. Matriks yang dibentuk oleh bahan matriks yang larut air

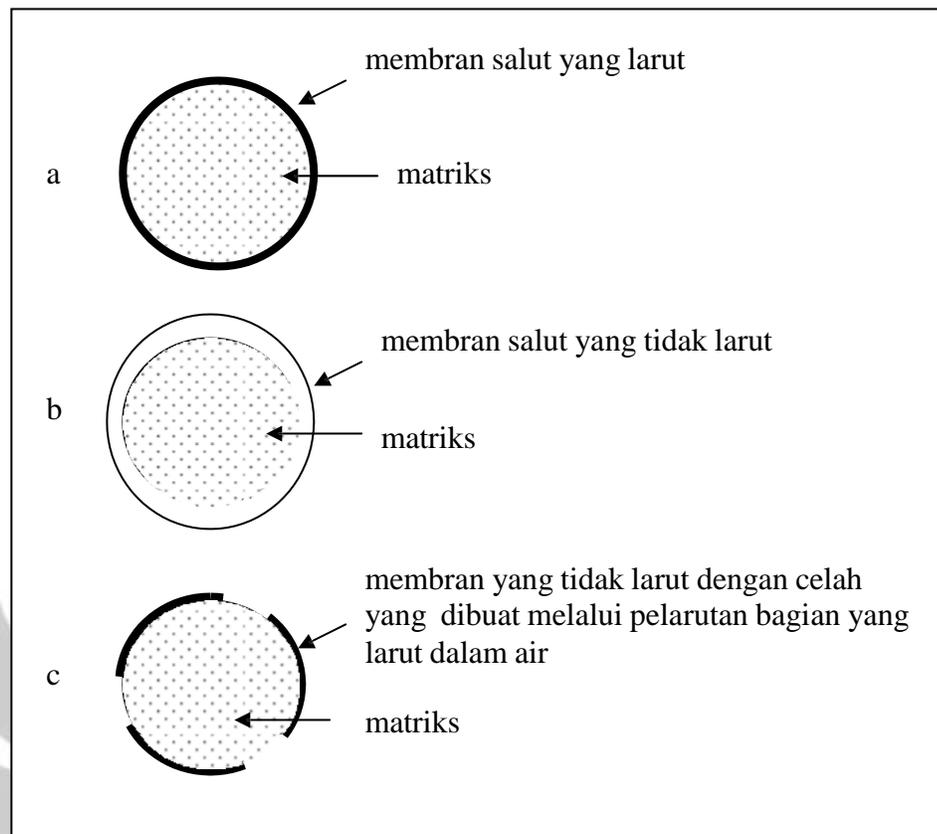
Laju pelepasan obat dari sistem matriks dengan polimer ini mengandalkan pada pengaturan bahan matriks. Jika matriks berpori, maka air akan terpenetasi dengan cepat dan obat akan berdifusi keluar secara cepat. Suatu matriks dengan pori-pori kecil akan menghasilkan waktu pelepasan obat yang lebih panjang, seperti tampak pada Gambar 2.5a.

2. Matriks yang dibuat dari bahan matriks yang tidak larut air

Sistem pelepasan obat dari matriks tipe ini diatur oleh permeabilitas membran. Tipe matriks ini digambarkan pada Gambar 2.5b

3. Matriks yang dibuat dari kombinasi antara bahan matriks yang larut air dan yang tidak larut air

Pada sistem matriks ini, obat terlepas dari pori-pori matriks. Pori-pori terbentuk setelah terjadi proses pelarutan dari bahan matriks yang larut. Tipe matriks ini digambarkan pada Gambar 2.3c.



Gambar 2.3. Tipe modifikasi matriks: (a) sistem matriks dari bahan matriks larut air; (b) sistem matriks dari bahan matriks yang larut air; (c) sistem matriks dengan kombinasi bahan yang larut dan yang tidak larut air

2.5. Tablet Lepas Terkendali

Sediaan lepas terkendali merupakan sediaan yang dirancang untuk memberikan aktivitas terapeutik yang diperlama dengan cara pelepasan obat secara terus-menerus selama periode tertentu dalam sekali pemberian. Pengembangan sediaan lepas lambat adalah untuk mempertahankan konsentrasi zat aktif dalam darah pada konsentrasi efektif. Setelah zat aktif lepas dari bentuk sediaan, zat aktif secara cepat diabsorpsi dengan laju absorpsi mengikuti kinetika orde nol. (Jantzen,2002). Pemilihan rancangan sediaan obat didasarkan pada sifat fisikokimia, farmakologi dan farmakokinetik obat (Shargel, 2005)

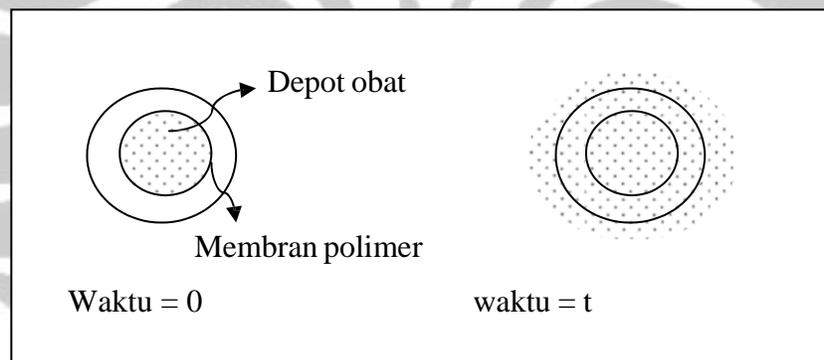
Tujuan dari desain sediaan lepas lambat adalah mengurangi frekuensi dosis atau untuk meningkatkan efektifitas dari lokalisasi aktifitas obat, mengurangi dosis lazim atau menyajikan keseragaman dosis (Jantzen, 2002). Berdasarkan mekanisme kendali pelepasan zat aktif, maka sistem pelepasan terkendali dapat diklasifikasikan sebagai berikut (Grass, 1990).

1. Sistem pelepasan dengan difusi terkendali

Pada system ini kecepatan pelepasan obat tergantung pada difusinya melalui membrane penghalang inert. Ada dua tipe yang dikenal, yaitu:

a. Sistem depot (reservoir)

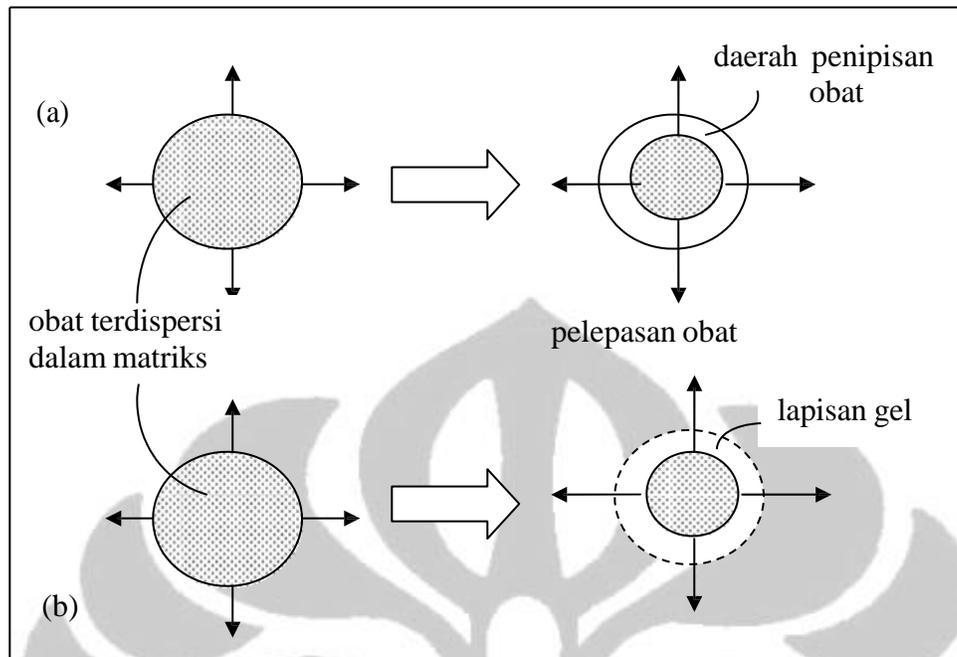
Sistem ini terdiri dari suatu inti dan suatu depot yang dikelilingi oleh membran polimer. Sifat dari membrane ini menentukan kecepatan pelepasan obat dari system.



Gambar 2.4. Sistem difusi dari suatu depot sebelum pelepasan obat, waktu = 0 dan setelah pelepasan obat, waktu = t (Grass, 1990)

b. Sistem matriks

Sistem terdiri dari obat yang terdispersi secara homogen pada polimer matriks seperti pada Gambar (2.5).



Gambar 2.5 Pelepasan obat dari suatu matriks (a) lipofilik, matriks polimer yang tidak mengembang; (b) hidrofilik, matriks polimer yang mengembang (Chien, 1996).

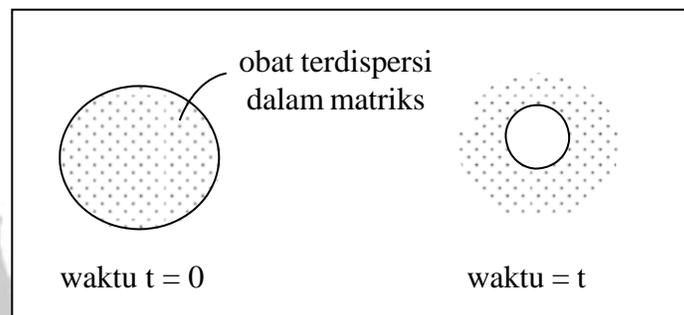
Suatu matriks dapat dibentuk secara sederhana dengan mencampur bahan obat dan bahan matriks secara homogen. Obat yang berada di dalam matriks dalam jumlah yang lebih kecil agar matriks memberikan perlindungan yang lebih besar terhadap air dan obat dapat berdifusi keluar secara lambat.

2. Sistem pelepasan dengan disolusi terkendali

Sistem ini bekerja dengan mengendalikan laju pelarutan obat. Umumnya dicapai dengan mengurangi laju pelarutan melalui pembentukan garam atau turunannya, menyalut obat dengan bahan yang lambat melarut atau membuat dalam bentuk tablet dengan bahan yang lambat melarut.

3. Sistem pelepasan dengan erosi matriks dan kombinasi difusi-disolusi

Sistem pelepasan obat tidak hanya tergantung pada proses difusi atau disolusi saja. Namun, laju pelepasan obat dinyatakan sebagai difusi atau disolusi terkendali saja disebabkan oleh mekanisme pelepasan yang dominan menutupi proses lainnya. pada sistem erosi matriks, obat tidak hanya berdifusi melalui matriks tetapi matriks itu sendiri juga mengalami proses disolusi.



Gambar 2.6. Sistem matriks yang dapat terkikis sebelum pelepasan obat, waktu = 0 dan setelah sebagian obat dilepas melalui difusi dan atau erosi matriks, waktu = t (Grass, 1990).

4. Sistem pelepasan terkendali berdasarkan respon terhadap rangsang (Chien, 1996; Junginger, 1996). Sistem ini dibagi menjadi dua, yaitu:

a. Sistem pelepasan terkendali berdasarkan respon terhadap rangsang dari luar.

Pada sistem ini, laju pelepasan obat dikendalikan oleh pengaruh lingkungan, seperti: tekanan osmotik, tekanan uap, gaya mekanik, sifat magnetik, perbedaan medan listrik, pH, ion, enzim, proses hidrasi dan hidrolisis.

b. Sistem pelepasan terkendali melalui mekanisme umpan balik.

Pada sistem ini, pelepasan obat diatur oleh konsentrasi zat-zat biologis tertentu dalam tubuh melalui mekanisme umpan balik, seperti: pengendalian pelepasan insulin oleh kadar glukosa darah.

2.6. Evaluasi

2.6.1. Evaluasi Massa Tablet

Evaluasi massa tablet yang dilakukan meliputi :

1. Laju alir

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. dinyatakan baik jika mengalir tidak lebih dari 10 detik. Laju alir (g/detik) = berat granul/ waktu alir (Lachman, 1986).

2. Sudut istirahat

Metode corong tegak dan kerucut yang berdiri bebas memakai corong yang dijaga agar ujungnya berada pada suatu ketinggian yang dikehendaki. Granul dituang perlahan sampai ke ujung corong (Shargel., 2005, Lachman., 1986, Anonim, 1994). Sudut repose diperoleh dengan persamaan berikut:

$$\alpha = \arctan \frac{h}{r} \quad (2.1)$$

Keterangan: α = sudut reposa(°)
 h = tinggi srbuk (cm)
 r = jari-jari srbuk (cm)

Tabel 2.1. Hubungan sifat alir terhadap sudut reposita (36)

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

3. Perbandingan Hausner dan uji kompresibilitas

Ditimbang lebih kurang 20 gram sampel lalu dimasukkan dalam gelas ukur 100 ml, lalu diukur volumenya (V_1). Berat jenis bulk = m/V_1 . gelas ukur yang berisi sampel diketuk-ketukan sebanyak 300 kali. Percobaan diulang dengan 300 ketukan kedua untuk memastikan volume sampel tidak mengalami penurunan volume kemudian diukur volumenya (V_2). Berat jenis mampat = m/V_2 . (USP, 2007).

$$\text{Indeks kompresibilitas} = \frac{(\text{BJ mampat} - \text{BJ bulk})}{\text{BJ mampat}} \times 100 \% \quad (2.2)$$

$$\text{Hausner ratio} = \frac{\text{BJ mampat}}{\text{BJ bulk}} \quad (2.3)$$

Tabel 2.2. Skala kemampuan mengalir

Sudut istirahat (α)	Indeks Kompresibilitas(%)	Hausner Ratio	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

2.6.2. Evaluasi Sediaan Tablet

2.6.2.1. Evaluasi Fisik

1. Penampilan fisik tablet

Penampilan fisik suatu tablet merupakan parameter kualitas tablet yang penting guna menjamin penerimaan konsumen. Penampilan fisik dari tablet yang diperhatikan antara lain bentuk, warna dan permukaan tablet, serta ada tidaknya bau, rasa dan kerusakan pada tablet tersebut (Lachman,1986).

2. Keseragaman bobot

Keseragaman bobot dilakukan untuk penentuan awal keseragaman kandungan obat didalam sediaan tersebut. Dengan terjaminnya keseragaman bobot sediaan, diharapkan terjaminnya keseragaman kandungan obat.

Keseragaman bobot dilakukan terhadap 20 tablet sampel. Kedua puluh tablet tersebut ditimbang, lalu ditentukan bobot rata-ratanya. Bobot tablet satu per satu juga ditimbang lalu penyimpangan bobot dari masing-masing tablet terhadap bobot rata-rata tablet ditentukan. Tablet dianggap memenuhi syarat jika tidak ada dua tablet yang menyimpang dari kolom A dan tidak ada satu tablet pun yang

Universitas Indonesia

menyimpang dari kolom B. Jika tidak mencukupi 20 tablet, dapat digunakan 10 tablet. Tidak 1 tablet pun yang bobotnya menyimpang lebih besar dari bobot rata-rata yang ditetapkan kolom A dan tidak 1 tablet pun yang bobotnya menyimpang lebih besar dari bobot rata-rata yang ditetapkan pada kolom A dan tidak 1 tablet pun yang bobotnya menyimpang lebih besar dari bobot rata-rata yang ditetapkan pada kolom B (Anonim, 1979).

Cara perhitungan penyimpangan bobot tablet terhadap bobot rata-rata:

$$\text{Penyimpangan (\%)} = \frac{\text{Bobot 1 tablet} - \text{bobot tablet rata-rata}}{\text{Bobot tablet rata-rata}} \times 100 \% \quad (2.4)$$

Tabel 2.3. Batas penyimpangan bobot tablet menurut Farmakope Indonesia III

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

3. Keseragaman ukuran

Uji ini dilakukan untuk menjamin keseragaman fisik sediaan yang akan mempengaruhi kadar obat yang terkandung didalamnya dan tingkat kepercayaan konsumen terhadap keseragaman penampilan sediaan. Pengukuran dilakukan dengan menggunakan jangka sorong untuk mengukur diameter dan ketebalan. Tablet yang memenuhi persyaratan keseragaman ukuran adalah jika diameter tablet tidak lebih dari 3 kali dan tidak kurang dari $1\frac{1}{3}$ tebal tablet (Anonim, 1979).

4. Kekerasan tablet

Kekerasan tablet ditentukan dengan alat *hardness tester*, untuk menguji kekerasan tablet dan menentukan tekanan kempa yang paling baik digunakan. Kekerasan tablet sangat berpengaruh pada waktu hancur dan profil disolusi sediaan. Pengujian dilakukan dengan cara mengambil sebanyak 20 tablet 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 (Lachman,1986).

5. Keregasan tablet

Keregasan tablet ditentukan dengan menggunakan alat *friability tester*. Evaluasi ini dilakukan untuk menjamin ketahanan produk selama masa distribusi dan penyimpanan agar produk yang dihasilkan tidak mudah pecah (Lachman, 1986). 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:

$$\text{Keregasan tablet} = \frac{W_1 - W_2}{W_1} \times 100\% \quad (2.5)$$

Keterangan:

W1= Berat tablet awal

W2= Berat tablet akhir

2.6.2.2. Evaluasi Kimia

Evaluasi kimia yang dilakukan pada sediaan tablet meliputi:

1. Penetapan kadar

Uji ini dilakukan untuk mengetahui kadar zat aktif yang terkandung dalam sediaan. Evaluasi dilakukan sesuai dengan monografi zat aktif yang prosedurnya sudah ditetapkan dalam buku standar.

2. Uji disolusi

Uji disolusi sediaan tablet dilakukan untuk menunjukkan pelepasan obat dari tablet jika mendekati nilai 100% dan untuk menjamin bahwa laju pelepasan obat seragam pada setiap *batch* dan harus sama dengan laju pelepasan dari *batch* yang telah dibuktikan bioavailabilitas dan efektif secara klinik (Lachman, 1986).

2.7. Disolusi

Disolusi atau pelarutan didefinisikan sebagai proses melarutnya suatu obat dari sediaan padat dalam medium tertentu (Wagner, 1971). Faktor-faktor yang mempengaruhi laju disolusi obat dari sediaan antara lain (Shargel, 2005):

- a. Kelarutan obat yang dipengaruhi oleh struktur, berat molekul, pKa, ukuran partikel, polimorfisme, higroskopisitas, dan interaksi dengan bahan pengisisi.
- b. Luas permukaan yang bersinggungan dengan medium.
- c. Kondisi percobaan.
- d. Peralatan disolusi yang dipergunakan
- e. Formulasi produk obat dan bentuk sediaan.

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

dengan cara memasukkan data hasil disolusi kedalam persamaan kinetika orde nol, orde satu, Higuchi dan Korsmeyer Peppas.

Tabel 2.4. Model kinetika pelepasan obat

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

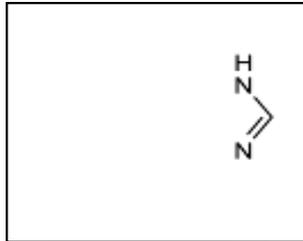
Keterangan: Q_t/Q_0 = % kumulatif obat yang dilepas pada waktu tertentu, k_0 , k_1 , k_H dan K = konstanta pelepasan obat, n = eksponen difusi Peppas.

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

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

2.8. Bahan Yang Dipergunakan

2.8.1. Teofilin



Sumber: Farmakope Indonesia edisi IV, 199

Gambar 2.7. Struktur kimia Teofilin

Teofilin memiliki bobot molekul 180,7 dan rumus molekul $C_7H_8N_4O_2$, serta nama kimia sebagai berikut: 3,7-Dihidro-1,3-dimetilpurin-2,6(1*H*)-ione; 1,3-dimetilxantin.

Teofilin mengandung satu molekul air hidrat atau anhidrat. Mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_7H_8N_4O_2$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan (USP, 2007).

Teofilin berupa serbuk hablur, putih, tidak berbau, rasa pahit, dan stabil di udara. Untuk kelarutannya, teofilin sukar larut dalam air (1:120), tetapi lebih mudah larut dalam air panas, mudah larut dalam larutan alkali hidroksida, agak sukar larut dalam etanol, dalam kloroform dan dalam eter.

Teofilin merupakan alkaloida memiliki sejumlah khasiat antara lain berdaya spasmolitik terhadap otot polos khususnya otot bronchi, menstimulasi jantung dan mendilatasinya. Teofilin juga menstimulasi SSP dan pernafasan, serta bekerja sebagai diuretik lemah dan singkat. Indeks terapetiknya sempit efek optimal pada kadar dalam darah 10-15mcg/ml, sedangkan pada 20 mcg/ml sudah terjadi efek toksik (Anonim, 2006).

2.8.2. Mg Stearat

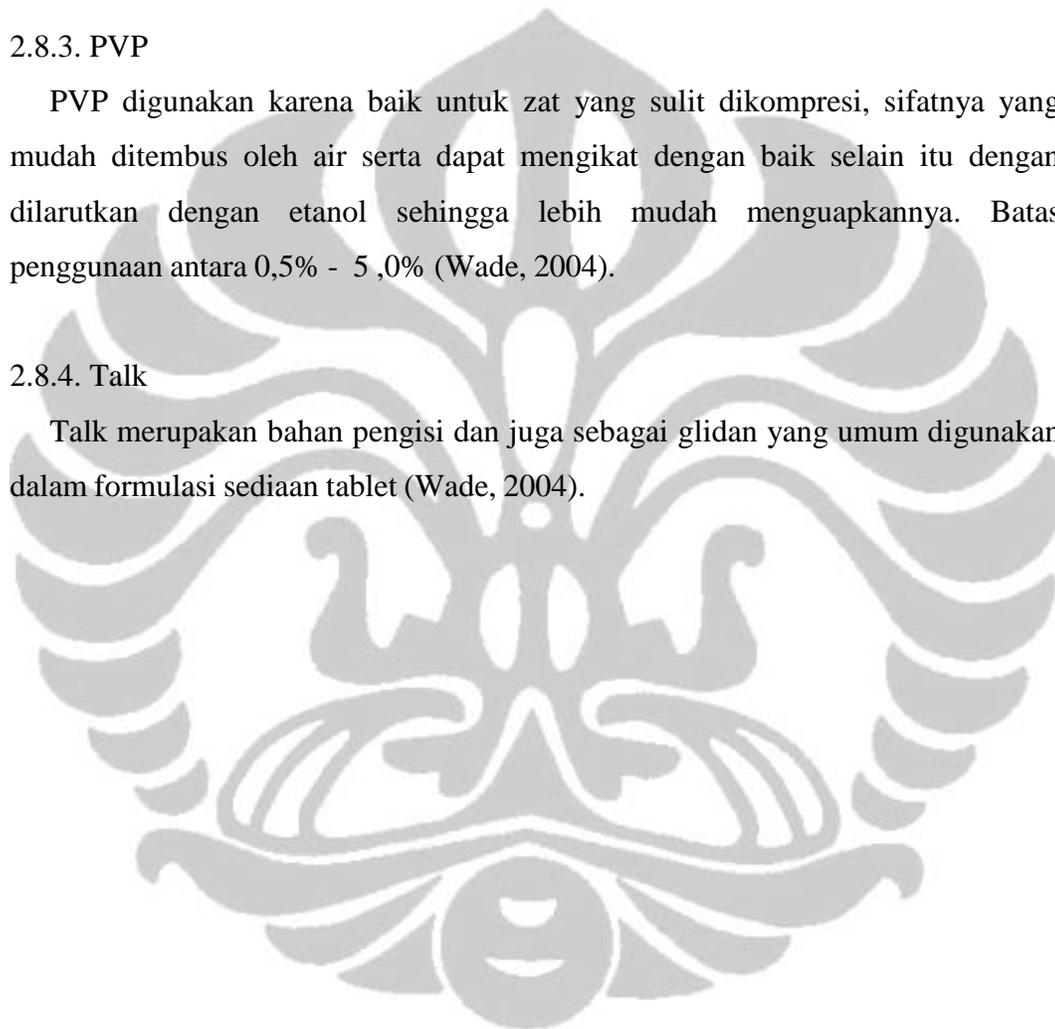
Magnesium stearat biasa digunakan sebagai lubrikan pada formulasi menggunakan pati terpregelatinasi sebanyak 0,25% b/b, tetapi konsentrasi lebih dari itu akan menyebabkan efek buruk pada kekuatan tablet dan disolusi (Wade, 2004).

2.8.3. PVP

PVP digunakan karena baik untuk zat yang sulit dikompresi, sifatnya yang mudah ditembus oleh air serta dapat mengikat dengan baik selain itu dengan dilarutkan dengan etanol sehingga lebih mudah menguapkannya. Batas penggunaan antara 0,5% - 5,0% (Wade, 2004).

2.8.4. Talk

Talk merupakan bahan pengisi dan juga sebagai glidan yang umum digunakan dalam formulasi sediaan tablet (Wade, 2004).



BAB 3

METODOLOGI PENELITIAN

3.1. Lokasi penelitian

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

3.2. Alat

Pencetak tablet *single punch* (Korsch, Jerman), *Double drum drier* (R. Simon Dryers, Inggris), *moisture analyzer* AMB 50 (Adam, Amerika), neraca analitik (Shimadzu EB-330, Jepang), pH meter (Jenway, Jerman), DSC (Perkin Elmer, USA), spektrofotometer UV-Vis (JASCO V-530, Jepang), spektrofotometer FTIR (Shimadzu 8400S, Jepang), *flowmeter* (Erweka GDT, Jerman), *dissolution tester* (Electrolab TDT-08L Merck, Jerman), *friability tester* (Erweka TAR, Jerman), *hardness tester* (Erweka TBH28, Jerman), mesin pencetak tablet (Erweka AR400, Jerman), jangka sorong (Vernier Caliper, China), *bulk-tapped density* (pharmeq 245-2E, Indonesia), viskometer Brookfield (Brookfield Synchroelectric, USA), *homogenizer* EH2012 (CKL Machinery, Malaysia), oven, desikator, termometer, dan alat-alat gelas.

3.3. Bahan

Teofilin (Jillin, Cina), Hidroksipropilmetil Selulosa (Dow Chemical Pacific Ltd., Jerman), Pati singkong (PT. Sungai Budi, Indonesia), Kalium dihidrogen fosfat (Merck, Jerman), Magnesium stearat (Peter Greven, Malaysia), Talk (Haicheng, Cina), HCl pro analisis (Merck, Jerman), Kalium hidroksida (Merck, Jerman), Aquadest (CV. Bening Redjeki, Bogor), Polivinil pirolidon (BASF, Jerman), Etanol (Merck, Jerman).

3.4. Cara Kerja

3.4.1. Pembuatan eksipien koproses

3.4.1.1. Pregelatinisasi pati singkong

Siapkan air untuk melarutkan pati (perbandingan pati dan air 1:5). Sebanyak 100g pati singkong ditambah sebagian air hingga terbentuk dispersi pati, kemudian panaskan sisa air. Masukkan pati yang sudah terdispersi ke dalam air yang sudah dipanaskan sedikit demi sedikit, kemudian dimasak sampai terbentuk massa kental transparan pada suhu antara 80-90°C. Massa yang terbentuk dikeringkan dengan menggunakan *double drum drier* yang telah diatur suhunya yaitu 80°C±5°C. Lapisan atau serpihan-serpihan tipis yang diperoleh ditampung lalu dihaluskan dan diayak hingga diperoleh ukuran 80 mesh.

3.4.1.2. Pencampuran HPMC dengan PPS

Sebanyak 25g HPMC didispersikan dalam air dengan konsentrasi 5% (berat air 20 kali berat HPMC). Serbuk HPMC dilarutkan dalam aquadest pada suhu antara 50-60°C selama 60 menit sambil sesekali diaduk hingga terbentuk gel.

Pregelatinasi pati singkong dicampurkan sedikit demi sedikit dengan menggunakan *mixer* berkecepatan rendah ke dalam HPMC yang telah dikembangkan (dibuat 3 variasi perbandingan bobot PPS dan MC yaitu 4:1, 3:1, 2:1 dihitung dari massa kering). Pengadukan dilakukan sampai diperoleh massa yang homogen atau selama 15 menit. Massa homogen kemudian dikeringkan dengan menggunakan *drum drier*. Lapisan tipis yang diperoleh dihaluskan dan diayak dengan pengayak berukuran 80 mesh.

Tabel 3.1. Perbandingan serbuk PPS dan HPMC

Serbuk	A	B	C
Pregelatinasi Pati Singkong Sempurna	2	3	4
Hidroksipropilmetil Selulosa	1	1	1

3.4.2. Karakterisasi eksipien koproses

3.4.2.1. Karakterisasi fisik

Karakterisasi fisik meliputi bentuk partikel, ukuran partikel, waktu alir, laju alir, sudut ripose, densitas serbuk, indeks kompresibilitas, sifat termal dan viskositas.

a. Penampilan fisik

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

b. Bentuk partikel

Bentuk partikel diperiksa dengan alat *Scanning Electron Microscopy* (SEM) dengan perbesaran 500 kali (Fitri, 2009).

c. Distribusi Ukuran Partikel

Penentuan distribusi ukuran partikel dilakukan dengan metode mikromeritik (ayakan). Pengayak yang sudah ditimbang (a) disusun mulai dari atas, yaitu ayakan dengan mesh terkecil (45 mesh) hingga yang terbesar (230 mesh). Sejumlah 22 gram sampel dimasukkan pada pengayak dengan mesh terkecil. Pengujian dilakukan dengan 4 kondisi, yaitu selama 10 menit dengan kecepatan 20 rpm dan 30 rpm serta selama 20 menit dengan kecepatan 20 rpm dan 30 rpm. Masing-masing pengayak yang berisi serbuk kemudian ditimbang. Setelah itu dihitung persentase berat serbuk dan dibuat diagram distribusi ukuran partikelnya. (Fitri, 2009)

$$\% \text{ berat serbuk} = \frac{(\text{berat pengayak} + \text{serbuk}) - \text{berat pengayak}}{\text{Berat sampel}} \times 100\% \quad (3.6)$$

3.4.2.2. Karakterisasi kimia

Karakterisasi kimia meliputi sifat termal, pengujian kadar air dan FTIR

a. Sifat Termal

Sifat termal diamati dengan menggunakan alat *Differential Scanning Calorimetry* (DSC). Analisis termal dalam pengertian luas adalah pengukuran sifat kimia fisika bahan sebagai fungsi suhu. Penetapan dengan metode ini dapat memberikan informasi pada kesempurnaan kristal, polimorfisma, titik lebur, sublimasi, transisi kaca, penguapan, pirolisis, interaksi padat-padat dan kemurnian. Data semacam ini berguna untuk karakterisasi senyawa yang memandang kesesuaian, stabilitas, kemasan dan pengawasan kualitas. Uji ini bertujuan untuk mengetahui tingkat gelatinisasi pati singkong. Tingkat gelatinisasi ditentukan berdasarkan perubahan entalpi selama sampel pati dipanaskan menggunakan DSC. Sebanyak lebih kurang 5 mg sampel diletakkan pada silinder alumunium berdiameter 5 mm. Silinder tersebut ditutup dengan lempengan alumunium lalu sampel dimasukkan ke dalam alat DSC. pengukuran dilakukan mulai dari suhu 30°-250°C. Proses endotermik dan eksotermik yang terjadi pada sampel tercatat pada rekorder (Clara, 2007).

b. Higroskopisitas

Pengamatan dilakukan dengan cara menimbang kurang lebih satu gram sampel yang ditempatkan pada pot plastik dengan 4 perlakuan, yaitu:

1. pot plastik tanpa tutup
2. pot plastik dengan tutup
3. pot plastik tanpa tutup dengan silika gel
4. pot plastik dengan tutup dengan silika gel

Masing-masing pot plastik ditempatkan dalam desikator pada suhu kamar 25°C dengan kelembaban (Rh) 75%. Setiap satu hari sampel diamati terhadap perubahan karakteristik fisiknya, meliputi perubahan warna dan bobotnya selama satu minggu (Mayvita, 2007).

c. Identifikasi bahan menggunakan IR

Dilakukan uji menggunakan FTIR untuk mengetahui gugus-gugus fungsional yang terdapat dalam pati singkong dan HPMC serta memastikan pada eksipien koproses masih memiliki gugus-gugus fungsional yang terdapat pada PPS dan HPMC sebelum dilakukan koproses. Sejumlah 2 mg serbuk sampel dicampur bersama dengan 98 mg KBr, dan diambil sejumlah kecil untuk dimasukkan dalam plat sampel. Pemeriksaan dilakukan dengan melakukan pengukuran sampel pada bilangan gelombang 500-4000 cm^{-1} .

3.4.2.3. Karakterisasi fungsional

Karakterisasi fungsional meliputi pengujian uji daya mengembang, viskositas dan kekuatan gel

a. Uji daya mengembang

Proses uji daya mengembang ini menggunakan alat bantu berupa keranjang disolusi. Uji ini dilakukan terhadap serbuk PPS, HPMC, dan koproses. Serbuk ditimbang lebih kurang 100.0 mg, kemudian dicetak menjadi tablet. Kemudian timbang bobot awal tablet (W_1). Lalu tablet yang telah ditimbang dimasukkan kedalam keranjang disolusi lalu dicelupkan ke dalam gelas piala 50 ml yang berisi 40 ml medium HCl pH 1,2 dalam penangas air suhu 37°C. Setelah 30 menit, keranjang disolusi diangkat dikeluarkan dari medium, dikeringkan secara hati-hati, lalu ditimbang, diperoleh bobot setelah 1 jam (W_2). Setelah ditimbang, tablet dimasukkan kembali ke dalam medium. Penimbangan dengan prosedur yang sama dilakukan pada interval waktu 1, 2, 3, 4, 5, dan 6 jam. Prosedur yang sama juga dilakukan dengan medium larutan dapar fosfat pH 7,2 selama 6 jam dengan interval waktu 1, 2, 3, 4, 5, dan 6 jam.

Kemampuan mengembang tablet tersebut dihitung dengan rumus berikut:

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

Keterangan:

W1= bobot awal tablet

W2= bobot akhir tablet

b. Viskositas

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

c. Kekuatan gel

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

$$\text{Kekuatan gel } \left(\frac{\text{g}}{\text{cm}^2} \right) = \frac{\text{tinggi (cm)} \times \frac{96}{5,025} (\text{g})}{0,1922 \text{ cm}^2} \quad (3.8)$$

3.4.3. Pembuatan sediaan tablet teofilin

Tablet dibuat dengan metode granulasi basah. Pertama-tama semua bahan dihaluskan. PVP yang disiapkan dibagi dua bagian, untuk satu bagian dibuat larutan pengikat PVP dalam etanol 50% dan satu bagian lagi dicampurkan kering bersama campuran teofilin dan koproses. Lalu teofilin, koproses dan satu bagian PVP kering dicampur hingga homogen. Massa yang telah homogen digranulasi dengan larutan PVP dalam etanol 50% hingga terbentuk massa basah. Massa yang terbentuk kemudian diayak dengan ayakan mesh 8. Granul yang terbentuk dikeringkan dalam oven dengan suhu $\pm 40^\circ \text{C}$ selama 12 jam. Ayak kembali granul dengan menggunakan ayakan mesh 16. Setelah itu granul dicampur dengan

lubrikan dan glidan. Evaluasi massa tablet dengan memeriksa laju alir dan indeks kompresibilitasnya. Kemudian massa tablet dicetak. Parameter yang dibuat konstan pada pencetakan tablet adalah diameter tablet 13 mm, berat tablet 700mg dan kekerasan tablet berkisar 9 kP dengan mengatur tekanan pada mesin.

Tabel 3.2. Formulasi sediaan tablet lepas terkendali

Bahan	Formula (mg)					
	I	II	III	IV	V	VI
Teofilin	200	200	200	200	200	200
PPS	430	-	-	-	-	344
HPMC	-	430	-	-	-	86
Koproses PPS-HPMC	-	-	430	430	430	-
PVP	21	21	21	21	21	21
Mg Stearat	14	14	14	14	14	14
Talk	35	35	35	35	35	35
Total	700	700	700	700	700	700

Keterangan: Perbandingan koproses PPS-HPMC pada formula III (2:1), IV (3:1), V (4:1); Formula VI menggunakan campuran PPS-HPMC (4:1).

3.4.4. Evaluasi massa tablet

Evaluasi terhadap massa tablet, yaitu laju alir serbuk, sudut istirahat, perbandingan Husner dan indeks kompresibilitas.

3.4.5. Evaluasi sediaan tablet

3.4.5.1. Evaluasi fisik

Evaluasi fisik tablet meliputi pengujian fisik tablet, keseragaman bobot, keseragaman ukuran, kekerasan tablet, dan keregasan tablet.

3.4.5.2. Evaluasi kimia

Evaluasi kimia tablet meliputi penetapan kadar teofilin dalam sediaan tablet dan uji disolusi.

a. Penetapan kadar

Uji ini dilakukan dengan cara menghancurkan sejumlah 20 tablet hingga menjadi serbuk. Kemudian ditimbang secara seksama sejumlah serbuk yang setara dengan 200 mg teofilin dan dimasukkan ke dalam labu ukur 100,0 ml, lalu dilarutkan dalam HCl pH 1,2. Volume dicukupkan dengan HCl pH 1,2 sampai batas dan disaring. Diambil 1 ml larutan dan dimasukkan ke dalam labu 50 ml dan dicukupkan hingga batas dengan HCl pH 1,2. Penentuan kadar teofilin dilakukan dengan spektrofotometer UV-Visibel pada panjang gelombang maksimum teofilin dalam HCl pH 1,2. Percobaan dilakukan sebanyak tiga kali. Kadar teofilin dalam tablet harus berada dalam rentang persyaratan kadar yang ditentukan FI IV yaitu kadar teofilin berada pada rentang 97-102 %. (Anonim, 1994).

b. Uji Disolusi

Sebanyak 3 tablet dari masing- masing formula dilakukan uji disolusi dengan menggunakan alat uji disolusi tipe I (keranjang). Media disolusi yang digunakan adalah 900 ml larutan HCl pH 1,2 dan 900 ml larutan dapar fosfat pH 7,2 pada suhu $37 \pm 0,5$ ° C dan kecepatan 100 rpm dengan jarak pengaduk dayung dari dasar adalah 2,5 cm.

Selama 2 jam pertama dalam media HCl pH 1,2 dan 8 jam selanjutnya dalam media dapar fosfat pH 7,2. Pengambilan sampel sebanyak 10 ml dilakukan pada menit ke 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 240, 360, 480, dan 600, dan volume sampel yang diambil segera digantikan dengan media yang segar mempertahankan agar volume tetap konstan. Sampel diukur serapannya dengan spektrofotometer pada panjang gelombang maksimum teofilin. Jumlah obat dan persentase obat yang terlepas dihitung dan dibuat profil pelepasan obat.

BAB 4

HASIL dan PEMBAHASAN

4.1 Karakterisasi koproses PPS-HPMC

4.1.1 Penampilan fisik

Pada pembuatan PPS dihasilkan serbuk berwarna putih, dan hasil perolehan kembali sebesar 80%. Pada pembuatan PPS-HPMC koproses pada berbagai perbandingan dihasilkan tiga macam serbuk. Perolehan kembali dari ketiga serbuk sebesar 84.71%. Berkurangnya perolehan kembali bahan kering yang dihasilkan, disebabkan oleh massa yang terlalu kental yang dikeringkan menggunakan *drum dryer*. Secara organoleptis, serbuk PPS, HPMC, dan koproses 2:1, 3:1, dan 4:1 memiliki perbedaan. Urutan serbuk, dari warna putih bersih hingga putih gading adalah PPS, koproses 4:1, koproses 3:1, koproses 2:1, dan HPMC. Serbuk PPS tidak memiliki bau, sedangkan serbuk koproses dan HPMC sedikit berbau spesifik. Ditampilkan dalam Gambar 4.1.

Koproses PPS-HPMC dibuat secara manual, dan dari hasil yang telah dikeringkan berupa lembaran tipis dengan menggunakan *drum dryer*. Penghalusan dilakukan dengan menggunakan blender untuk memperoleh ukuran partikel yang disesuaikan dengan kebutuhan dan ukuran partikel koproses diseragamkan dengan menggunakan mikromeritik. Ukuran partikel koproses yang digunakan dalam sediaan yaitu partikel berukuran 80 mesh.

Bahan yang dipergunakan, yaitu PPS dan HPMC, dimana PPS berupa serbuk berwarna putih bersih sedangkan HPMC yang dipergunakan berupa serbuk dengan warna putih kekuningan. Sehingga pada saat dipergunakan untuk menghasilkan koproses PPS-HPMC, serbuk yang dihasilkan memiliki derajat warna yang berbeda-beda. Peningkatan jumlah PPS akan meningkatkan derajat putih yang dihasilkan, seperti pada koproses PPS-HPMC dengan perbandingan 4:1 dibandingkan dengan perbandingan 3:1 dan 2:1.

4.1.2 Bentuk partikel

Hasil SEM PPS, HPMC, dan eksipien koproses 2:1, 3:1 dan 4:1 pada berbagai perbesaran ditampilkan pada Gambar 4.2-4.4. Dari gambar tampak serbuk HPMC memiliki bentuk silinder panjang dengan permukaan kasar hingga halus. Pada PPS dan koproses memiliki bentuk lempeng yang tidak beraturan. Tekstur permukaan koproses PPS-HPMC lebih halus dibandingkan PPS.

Berdasarkan data SEM, diperoleh gambar permukaan partikel PPS, HPMC, dan koproses PPS-HPMC. Dari ketiga perbandingan koproses PPS-HPMC, pada perbandingan 4:1 lebih menyerupai bentuk PPS dibandingkan pada perbandingan 3:1 dan 2:1. Tekstur permukaan partikel koproses PPS-HPMC dengan perbandingan 2:1 tampak lebih berpori dibandingkan pada perbandingan 3:1 dan 4:1. Hal ini disebabkan oleh peningkatan jumlah HPMC pada tiap perbandingan. Umumnya semakin bulat bentuk partikel, maka sifat alir semakin baik dan semakin tidak beraturan maka sifat alir semakin jelek. Dari gambar diperoleh informasi bahwa bentuk partikel eksipien koproses berbentuk lempengan dan bertekstur kasar. Selain itu pula pada perbandingan 4:1 pori-pori partikel semakin halus dibandingkan 3:1 dan 2:1. Sehingga secara keseluruhan, eksipien koproses memiliki sifat sulit mengalir dan kecepatan mengalir partikel yang buruk. Hal ini menunjukkan bahwa koproses PPS-HPMC tidak mungkin dapat digunakan sebagai bahan penolong utama sebagai pengikat dalam pembuatan tablet cetak langsung.

4.1.3 Distribusi dan ukuran partikel

Untuk mengetahui distribusi ukuran partikel dilakukan dengan menggunakan ayakan 45 mesh, 60 mesh, 80 mesh, 120 mesh, dan 120 mesh. Hasil yang diperoleh ditampilkan dalam bentuk diagram batang, pada berbagai kecepatan pengayakan dan lama pengayakan, pada Gambar 4.5. Ukuran partikel paling kecil yaitu HPMC, sedangkan partikel dengan ukuran paling besar adalah koproses PPS-HPMC 2:1. Hal ini dapat disebabkan oleh metode penghalusan yang dilakukan menggunakan blender sehingga tidak seragam. Ukuran partikel

koproses yang digunakan dalam sediaan yaitu partikel berukuran 80 mesh, hal ini dimaksudkan agar ukuran partikel yang digunakan seragam. Dari hasil yang diperoleh, distribusi ukuran partikel dipengaruhi oleh lama pengukuran dan besarnya kecepatan pengayakan. Dengan penambahan waktu dan kecepatan pengayakan, maka semakin banyak serbuk koproses PPS-HPMC yang berukuran antara 63-125 μm , dibandingkan jumlah serbuk PPS. Hal ini disebabkan karena meningkatnya jumlah HPMC dalam perbandingan koproses, sehingga serbuk yang dihasilkan semakin ringan.

Evaluasi terhadap indeks kompresibilitas, laju alir dan sudut reposa bertujuan untuk memperkirakan kemampuan serbuk untuk mengalir, sehingga pada saat diformulasikan untuk dibuat sediaan tablet, maka tablet yang dihasilkan seragam dan kompak. Hasil pengujian ditampilkan pada Gambar 4.6 dan Tabel 4.1. Dari data yang diperoleh, indeks kompresibilitas serbuk PPS masuk dalam kategori baik, sedangkan HPMC buruk. Kombinasi bahan dalam koproses menghasilkan indeks kompresibilitas yang masuk dalam kategori buruk hingga buruk sekali, sehingga akan menyulitkan dalam proses pencetakan tablet. Sudut reposa serbuk PPS memiliki kriteria istimewa, sedangkan HPMC sangat buruk. Kombinasi dari kedua bahan dalam koproses, tidak diperoleh sudut reposa. Hal ini disebabkan karena serbuk tidak dapat mengalir. Kemampuan serbuk PPS dan HPMC untuk mengalir cukup baik, tetapi koproses PPS-HPMC yang dihasilkan menunjukkan bahwa serbuk koproses tidak dapat mengalir, sehingga serbuk koproses tidak dapat digunakan pada formulasi untuk metode cetak langsung.

4.1.4 Sifat termal

Analisis termal bertujuan untuk mengetahui kecenderungan bahan, baik PPS, HPMC, dan koproses terhadap energi panas. Analisis ini dilakukan dengan mengukur suhu puncak yang terjadi ketika energi atau panas diserap dan dibebaskan oleh bahan pada saat bahan tersebut dipanaskan, didinginkan atau ditahan pada tekanan tetap. Alat yang digunakan akan menghitung jumlah energi yang diserap atau dibebaskan .

Data yang diperoleh dari analisis DSC dapat digunakan untuk mempelajari kalor reaksi, kinetika, kapasitas kalor, transisi fase, kestabilan termal, kemurnian, komposisi sampel, titik kritis, dan diagram fase. Termogram hasil analisis DSC dari suatu bahan polimer akan memberikan informasi titik transisi kaca (T_g), yaitu suhu pada saat polimer berubah dari bersifat kaca menjadi seperti karet, titik kristalisasi (T_c), yaitu pada saat polimer berbentuk kristal, titik leleh (T_m), yaitu saat polimer berwujud cairan, dan titik dekomposisi (T_d), yaitu saat polimer mulai rusak. Dalam proses produksi, suhu penyimpanan produk harus berada dibawah suhu titik transisi kaca (T_g) untuk menghindari ketidakstabilan produk. Pada suhu di atas suhu titik transisi kaca, zat dapat mengalami dekomposisi yang berupa peleburan atau rekristalisasi. Pada spektrum analisis termal, suhu melebur ditunjukkan dengan puncak endotermik sementara suhu rekristalisasi ditunjukkan dengan puncak eksotermik. Oleh karena itu, analisis termal sangat bermanfaat dalam proses produksi untuk menjaga suhu pengolahan agar dapat menghindari dekomposisi yang tidak diinginkan (Craig & Reading, 2007). Hasil analisis DSC antara PPS, HPMC dan eksipien koproses ditampilkan pada Gambar 4.7. Data suhu puncak endotermis berturut-turut dari PPS, HPMC, koproses PPS-HPMC 4:1, 3:1, dan 2:1 adalah 76.2°C , 67.0°C , 74.2°C , 73.8°C , dan 71.0°C . Dari data tersebut menunjukkan puncak endotermis eksipien koproses PPS-HPMC tidak berbeda jauh dengan eksipien penyusunnya, yaitu PPS dan HPMC, sehingga dengan penggabungan kedua eksipien PPS dengan HPMC tidak menunjukkan terjadinya perubahan fisik.

4.1.5 Higroskopisitas

Higroskopisitas bahan diukur dengan menghitung penambahan bobot tiap harinya selama 7 hari pada empat perlakuan, yaitu dalam pot tidak diberi tutup, dalam pot tidak diberi tutup tetapi diberi silika gel, dalam pot diberi tutup tetapi tidak diberi silika gel, dan dalam pot diberi tutup dan diberi silika gel. Hasil yang diperoleh ditampilkan dalam bentuk diagram batang pada Gambar 4.8. Penutupan wadah dan penggunaan silika gel dapat menurunkan penambahan bobot.

Peningkatan bobot serbuk yang diuji dipengaruhi oleh adanya kandungan uap air dalam udara yang terikat dalam serbuk. Peningkatan bobot serbuk tertinggi terjadi pada PPS, sedangkan pada koproses PPS-HPMC, peningkatan bobot tertinggi pada perbandingan 2:1. Hal ini disebabkan karena konsentrasi HPMC yang semakin besar, dimana HPMC memiliki kemampuan untuk membentuk gel jika berinteraksi dengan air. Kandungan air dalam hidrogel berpengaruh terhadap sifat-sifatnya, seperti permeabilitas, sifat mekanik, dan biokompatibilitas (Satish, 2004).

4.1.6 Identifikasi bahan menggunakan IR

Perbandingan spektrum antara PPS, HPMC, dan eksipien koproses ditunjukkan oleh Gambar 4.9-4.13. Spektrum FTIR eksipien koproses PPS-HPMC pada berbagai perbandingan hampir mirip dengan spektrum FTIR PPS maupun HCMC. Spektrum FTIR yang dihasilkan oleh PPS, HPMC dan eksipien koproses PPS-HPMC hampir mirip. Hal ini menunjukkan tidak adanya perbedaan gugus fungsi antara kelima eksipien tersebut. Dari pengujian ini membuktikan bahwa dalam proses pencampuran koproses tidak menyebabkan perubahan gugus fungsi, sesuai dengan yang diharapkan (Satish, 2004).

4.1.7 Uji daya mengembang

Uji daya mengembang dilakukan selama enam jam pada masing-masing medium. Data hasil pengujian ini ditampilkan pada Gambar 4.14-4.15 dan Tabel 4.2-4.3. Dari data, HPMC pada medium HCl memiliki kecenderungan untuk mengembang, sedangkan dalam medium dapar fosfat memiliki kecenderungan penurunan pengembangan gel, hal ini disebabkan karena gel mengalami sineresis. Sedangkan untuk eksipien koproses dalam medium HCl, secara keseluruhan cenderung meningkat pengembangan gel yang dihasilkan tetapi pada jam ke enam mengalami penurunan. Eksipien koproses pada medium dapar fosfat, secara keseluruhan mengalami peningkatan pengembangan gel, tetapi hanya pada perbandingan 2:1 yang menunjukkan penurunan pada jam ke enam. Sifat

pengembangan gel dipengaruhi oleh konsentrasi PPS dan HPMC dalam tiap perbandingan. Sifat PPS yang sangat hidrofilik, tablet dengan peningkatan konsentrasi PPS dalam formula menjadi cepat terhidrasi sedangkan HPMC dengan adanya proses hidrasi maka akan membentuk gel. Semakin tinggi konsentrasi HPMC maka kecenderungan untuk membentuk gel semakin besar.

4.1.8 Viskositas

Uji viskositas dilakukan pada konsentrasi 5%. Perbandingan viskositas antara PPS, HPMC dan berbagai perbandingan eksipien koproses PPS-HPMC dapat dilihat pada Gambar 4.13. Kurva sifat alir ditampilkan pada Gambar 4.17. Perbandingan viskositas antara PPS, HPMC dan berbagai perbandingan eksipien koproses PPS-HPMC dapat dilihat pada Gambar 4.16. HPMC yang digunakan dalam penelitian memiliki viskositas yang sangat tinggi dibandingkan PPS. Sedangkan untuk koproses PPS-HPMC dengan urutan viskositas tertinggi hingga terendah adalah eksipien koproses PPS-HPMC dengan perbandingan 2:1, 3:1, dan 4:1.

Pada pengukuran viskositas dari kelima serbuk dilakukan pada konsentrasi 5%, karena pada konsentrasi tersebut merupakan konsentrasi maksimum HPMC dan konsentrasi minimum PPS dapat diukur dengan menggunakan alat viskometer Brookfield. HPMC yang digunakan memiliki nilai viskositas tinggi sedangkan PPS memiliki nilai viskositas yang lebih rendah, sehingga penggabungan dari kedua bahan menghasilkan viskositas yang sedang.

Pada koproses PPS-HPMC, hasil yang diperoleh menunjukkan dengan peningkatan konsentrasi PPS maka viskositas akan berkurang. Nilai viskositas pada berbagai perbandingan memberikan hasil viskositas serbuk koproses PPS-HPMC (2:1)>(3:1)>(4:1). Kemampuan PPS untuk meningkatkan viskositas ditentukan oleh banyaknya granula pati yang sudah pecah yang mengakibatkan komponen didalamnya keluar dalam bentuk aslinya, seperti amilosa, amilopektin, dan mineral. Amilosa dan amilopektin dalam suspensi dapat bergerak bebas menyusun diri melakukan ikatan hidrogen dengan air membentuk ikatan heliks

atau heliks ganda. Selanjutnya akan membentuk struktur tiga dimensi yang dapat menjerat sebagian besar dari air yang tersedia, akibatnya viskositas campuran menjadi meningkat. HPMC dalam air dingin membentuk larutan koloid kental yang berubah menjadi gel jika dipanaskan. Sehingga dengan penggabungan kedua eksipien, akan meningkatkan viskositas PPS, akan tetapi dapat menurunkan viskositas HPMC. Pada Gambar 4.17 dapat dilihat kurva sifat aliran serbuk dengan konsentrasi 5%. Hasilnya memperlihatkan sifat aliran gabungan PPS dan HPMC bersifat pseudoplastis. Sifat aliran pseudoplastis ditunjukkan oleh bentuk kurva yang melengkung ke arah kiri. Sifat aliran pseudoplastis menunjukkan bahwa viskositas suspensi PPS dan HPMC mengalami penurunan seiring dengan peningkatan kecepatan geser.

4.1.9 Kekuatan gel

Perbandingan kekuatan gel antara PPS, HPMC, dan eksipien koproses ditampilkan pada Gambar 4.18. PPS tidak memiliki kemampuan untuk membentuk gel. Hasil tertinggi pada HPMC, sedangkan pada perbandingan eksipien koproses, kekuatan gel tertinggi pada perbandingan 2:1, dan terendah pada perbandingan 4:1. Kekuatan gel dari kelima serbuk dilakukan pada konsentrasi 10%. Besar kekuatan gel eksipien koproses PPS-HPMC sangat dipengaruhi oleh perbandingan PPS dan HPMC yang digunakan. HPMC memiliki kemampuan membentuk gel yang lebih besar dibandingkan PPS. Sehingga semakin banyak PPS yang dipergunakan dalam satu perbandingan maka kekuatan gel koproses yang dihasilkan akan berkurang. Hasil kekuatan gel dari koproses PPS-HPMC dari ketiga perbandingan, hasil optimum didapat pada perbandingan 2:1.

Eksipien koproses PPS-HPMC merupakan matriks hidrogel. Adanya hidrogel dalam sediaan obat dapat merupakan matriks atau sistem reservoir. Lepasnya zat aktif masuk ke dalam cairan biologis bisa melalui sistem difusi terkontrol, dimana zat aktif berdifusi melalui membran hidrogel. Sistem matriks zat aktif terdistribusi homogen di dalam hidrogel dan secara perlahan dilepas ke dalam

organ ketika terjadi interaksi antara cairan tubuh dengan hidrogel tersebut (Mllagpragada & Narasimhan, 1999). Matriks hidroksipropilmetil selulosa dapat membentuk lapisan hidrogel yang berviskositas tinggi bila kontak dengan cairan medium pelarut. Gel ini merupakan penghalang fisik lepasnya obat dari matriks secara cepat (Martodiharjo, 1996). Sedangkan PPS tidak dapat membentuk gel yang kuat. Dengan mengkombinasikan PPS dengan HPMC, diharapkan akan terbentuk senyawa eksipien baru yang dapat membentuk gel yang cukup kuat dibandingkan dengan PPS sendiri. PPS adalah hasil hidrolisis sempurna dari pati (Belitz, 1999).

4.2. Sediaan tablet lepas terkendali

Metode yang dipilih dalam pembuatan tablet yang menggunakan eksipien koproses PPS-HMC adalah metode granulasi basah. Hal ini disebabkan kemampuan mengalir serbuk bersifat buruk. Serbuk yang memiliki kemampuan sifat alir yang buruk tidak dapat dibuat tablet dengan metode granulasi kering maupun cetak langsung. Data hasil evaluasi massa tablet dari formula I hingga VI dapat dilihat pada Tabel 4.4 dan ditampilkan dalam Gambar 4.19.

Evaluasi massa granul terhadap indeks kompresibilitas, laju alir dan sudut reposa untuk mengetahui kemampuan granul untuk mengalir, sehingga dihasilkan tablet yang seragam dan kompak. Hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa semakin tinggi konsentrasi PPS dalam koproses, maka kemampuan mengalir granul akan menjadi lebih baik. Hal ini disebabkan bentuk PPS yang tidak terlalu halus seperti HPMC, sehingga memiliki kemampuan mengalir yang jauh lebih baik dibandingkan HPMC. Granul yang dihasilkan dari eksipien koproses yang dibuat, menunjukkan perbaikan dari sifat PPS dan HPMC baik dalam kriteria indeks kompresibilitas, laju alir, dan sudut reposa.

Granul dari keenam formula memiliki kadar air antara 3.78-6.56%. Oleh karena itu, granul kelima formula memenuhi persyaratan kadar air yang terkandung dalam granul. Kadar air dalam granul ini merupakan salah satu faktor

yang akan mempengaruhi pencetakan tablet. Kadar air yang terlalu besar akan menyebabkan tablet lengket serta permukaan tablet menjadi tidak licin, namun jika kadar air dalam granul terlalu kecil tablet akan mudah pecah dan sulit dihasilkan tablet dengan kekerasan yang diinginkan. Kadar air yang tinggi dalam granul juga dapat mengakibatkan granul sukar mengalir, sehingga ukuran tablet yang dihasilkan tidak seragam baik bobot, ketebalan maupun diameternya. Hasil yang diperoleh, tablet yang dihasilkan dari keenam formula memiliki ukuran yang seragam.

Tablet yang dihasilkan dari keenam formula berbentuk silinder pipih dengan tekstur permukaan yang tidak rata, hasil ditampilkan pada Gambar 4.20. Dari keenam formula, menunjukkan hasil yang baik dalam hal evaluasi tablet. Semua tablet dari keenam formula tersebut juga memenuhi keseragaman bobot yaitu tidak ada satu tablet pun yang bobotnya menyimpang lebih dari 5% dari bobot rata-rata tablet. 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.

Uji kekerasan dan keregasan tablet menyatakan bahwa tablet cukup keras dan tidak rapuh sehingga memenuhi persyaratan tablet. Hasil yang diperoleh ditampilkan pada Gambar 4.23-4.24. Uji kekerasan tablet berkaitan dengan uji keregasan, tablet dengan kekerasan yang tinggi akan memiliki keregasan yang rendah. Kekerasan tablet masing-masing formula dikontrol dengan tekanan pengempaan yang sama yaitu sebesar 9 kP, dengan bertujuan agar kekerasan tidak mempengaruhi disolusi obat dari tablet, akan tetapi nilai kekerasan yang dihasilkan tidak persis sama. Hasil yang diperoleh, formula dengan tingkat kekerasan tertinggi pada formula I, sedangkan tingkat keregasan tertinggi pada formula V. Sehingga dengan peningkatan konsentrasi PPS maka kekerasan tablet akan meningkat, karena sifat PPS memiliki daya ikat yang baik (Jenny, 1999). Sedangkan nilai keregasan yang kurang dari 1 % menunjukkan bahwa kombinasi PPS dan HPMC dapat terikat kuat dengan larutan pengikat PVP. Pada formula VI memiliki nilai keregasan yang mendekati formula III.

Untuk mengetahui kadar zat aktif dalam suatu sediaan perlu dilakukan uji penetapan kadar teofilin. Pada tahap ini dilakukan pembuatan kurva kalibrasi teofilin, dan diperoleh panjang gelombang maksimum teofilin pada 270 nm. Gambar spektrum serapan teofilin dan kurva kalibrasi teofilin ditampilkan pada Gambar 4.25-26, serta data serapan teofilin ditampilkan pada Tabel 4.5-6. Berdasarkan hasil percobaan, diketahui bahwa kadar teofilin dari semua formula adalah berkisar antara 97.96-101.38% , ditampilkan pada Gambar 4.29 dan Tabel 4.7 dan masih memenuhi persyaratan kadar obat untuk teofilin yang tertera pada Farmakope Indonesia, yaitu kadar teofilin pada range antara 97.0-102.0%.

Uji disolusi dilakukan untuk mengetahui profil pelepasan obat dari tablet yang dihasilkan dari keenam formula. Uji disolusi dilakukan pada dua medium disolusi, yaitu dalam larutan HCl pH 1.2 selama 2 jam dan dalam larutan dapar fosfat pH 7.2 selama 8 jam. Larutan tersebut mewakili kondisi fisiologis obat dalam tubuh, yaitu dalam lambung dan dalam lumen usus.

Data hasil uji disolusi dari kelima formula dapat dilihat pada Tabel 4.8 dan grafik pelepasan teofilin ditampilkan pada Gambar 4.30. Dari data tersebut, dapat diketahui bahwa pelepasan teofilin terbesar dihasilkan oleh formula I yang menggunakan PPS sebagai matriksnya, dimana pelepasan akumulatif selama 10 jam sebesar 91.28%. Untuk pelepasan teofilin terkecil dihasilkan oleh formula III yang menggunakan koproses PPS-HPMC 2:1, dimana pelepasan akumulatif selama 10 jam sebesar 39.87%.

Pada awal uji disolusi, secara keseluruhan teofilin dilepas secara lambat dalam medium larutan HCl dan mulai meningkat seiring dengan penambahan waktu. Dari data, diperoleh bahwa jumlah teofilin yang dilepaskan pada menit ke -15 hingga menit ke -90 antara formula III, IV, V, dan VI tidak berbeda jauh, dan pada menit berikutnya kecepatan pelepasan obat tampak berbeda. Perbedaan yang cukup jelas terlihat pada formula I yang menggunakan PPS dan formula II yang menggunakan HPMC. Adanya PPS dalam formula tablet juga mampu menahan pelepasan obat dari sediaan karena kemampuan PPS yang mampu menyerap air dan membentuk gel. Pada penelitian terdahulu diketahui bahwa laju pelepasan

obat dari matriks yang mengandung PPS di medium asam dan basa tidak berbeda secara bermakna, hal itu dimungkinkan karena kecepatan pembentukan dan viskositas gel yang terbentuk dari pati singkong terpregelatinasi tidak dipengaruhi oleh pH lingkungan (Jenny, 1999). HPMC dapat berinteraksi dengan air dan membentuk gel. Gel yang terbentuk merupakan penghalang fisik lepasnya obat dari matriks secara cepat. Pembentukan gel dari HPMC diawali dengan proses pembentukan lapisan hidrasi. Kecepatan pembentukan hidrasi dipengaruhi oleh ukuran partikel HPMC. Semakin kecil ukuran partikel maka proses terjadinya hidrasi akan semakin cepat, sehingga kemampuannya untuk membentuk gel semakin cepat. Hal ini terlihat dari data pengukuran ukuran partikel bahwa ukuran partikel HPMC paling kecil diantara ukuran partikel dari kelima bahan serbuk.

Pada formula III, IV, dan V, dengan adanya koproses PPS-HPMC dengan berbagai perbandingan PPS-HPMC menunjukkan perbaikan dalam menahan laju pelepasan teofilin secara keseluruhan. Hal ini dibuktikan pula, dengan pencampuran biasa antara PPS-HPMC sebagai matriks, masih kurang menahan jika dibandingkan menggunakan koproses dengan perbandingan yang sama. Dari data disolusi keenam formula, menunjukkan bahwa semakin tinggi konsentrasi HPMC dalam formula, maka akan semakin memperlambat teofilin untuk terdisolusi. Pelepasan teofilin tercepat dari keenam formula dihasilkan oleh formula VI (PPS-HPMC 4:1 dengan pencampuran secara fisik).

Peningkatan jumlah teofilin yang terlepas terjadi ketika pada saat obat berada dalam medium larutan dapar fosfat yang dimulai pada menit ke 150. Hasil uji disolusi dalam medium larutan HCl pH 1.2 dan dapar fosfat pH 7.2 memberikan keterangan bahwa dalam pH asam lambung, teofilin dilepaskan secara terkendali, sedangkan dalam pH cairan lumen usus teofilin dilepas dengan cepat. Hal ini disebabkan salah satunya oleh sifat fisikokimia teofilin. Jika zat aktif mudah larut dalam larutan medium, maka laju pelepasan zat aktif akan lebih cepat jika dibandingkan dengan zat aktif yang sukar larut. Teofilin memiliki nilai pKa mendekati 7.6 maka kelarutannya dalam medium larutan dapar fosfat pH 7.2 akan menjadi lebih besar. Akibatnya jumlah teofilin yang terlepas dalam medium

larutan dapar fosfat akan lebih besar dibandingkan dalam larutan HCl pH 1.2. Dari data, dapat dilihat bahwa semakin tinggi viskositas dan kekuatan gel maka kecepatan pelepasan teofilin semakin lambat. Viskositas yang tinggi menyebabkan gel yang terbentuk akan relatif sulit terkikis oleh aliran dalam medium yang dipengaruhi oleh pengadukan. Semakin tinggi viskositas dan kekuatan gel maka koefisien difusi suatu difusan semakin kecil dan akhirnya kecepatan pelepasan teofilin dari matriks akan semakin kecil. Hasil pelepasan paling lambat ditunjukkan oleh koproses PPS-HPMC 2:1.

Untuk mengetahui kinetika pelepasan teofilin dari kelima formula, dibuat kurva antara jumlah kumulatif pelepasan teofilin terhadap waktu. Hasil pelepasan teofilin yang didapat dihubungkan dengan persamaan Higuchi, Orde nol, Orde satu, dan Peppas, data ditampilkan pada Tabel 4.9. 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 jumlah obat yang dilepas terhadap akar waktu akan linier jika pelepasan obat dari matriks dikendalikan oleh difusi. Lapidus dan Lordi menyatakan bahwa hubungan antara banyaknya obat yang dilepas dan waktu adalah linier jika pelepasan obat dikontrol oleh erosi matriks, sedangkan hubungan antara banyaknya obat yang dilepas terhadap akar waktu linier jika pelepasan obat dikontrol oleh difusi obat melewati matriks (Lapidus, 1968).

Representasi kinetika pelepasan teofilin model Higuchi, ditampilkan untuk formula III pada Gambar 4.31. Dari Tabel 4.9, keenam formula tablet memperlihatkan pelepasan teofilin mengikuti persamaan Higuchi. Harga koefisien korelasi yang tinggi dari ketiga formula yang dibuat, menggunakan koproses menunjukkan bahwa mekanisme pelepasan obat lebih dominan dengan mekanisme difusi dibandingkan erosi. Pada formula I merupakan matriks yang hanya mengandung PPS memperlihatkan kinetika persamaan Higuchi dan mekanisme pelepasan obat mengikuti orde nol (Jenny, 2009). Pada formula II, III,

IV, dan V merupakan matriks yang mengandung koproses PPS-HPMC memiliki mekanisme pelepasan teofilin yang dikontrol oleh mekanisme difusi karena harga koefisien korelasi dari plot akar waktu lebih besar dibandingkan harga koefisien korelasi dari plot waktu. Dari Tabel 4.8 terlihat bahwa teofilin yang terdisolusi dari ketiga formula yang menggunakan koproses PPS-HPMC berada pada kisaran 39.87%-44.81%. Jika digunakan aturan Banakar kisaran ini berada pada nilai $Q_{(0.25)}$ (20-50%), sehingga dapat diketahui bahwa ketiga formula yang menggunakan koproses sebagai pembentuk matriksnya, dapat digunakan dengan lama kerja 40 jam. Untuk formula dengan koproses PPS-HPMC 2:1 39.87%, koproses PPS-HPMC 3:1 41.01%, dan koproses PPS-HPMC 4:1 44.81% (Banacar, 1992).



BAB 5

KESIMPULAN dan SARAN

5.1. Kesimpulan

- 5.1.1 Berdasarkan hasil karakterisasi, diperoleh serbuk eksipien koproses PPS-HPMC 2:1, 3:1 dan 4:1 berwarna putih dan ringan, terdistribusi pada rentang ukuran partikel 63 μm - 125 μm , dengan sifat alir pseudoplastis, nilai indeks kompresibilitas secara berturut-turut adalah 31,34; 32,67 dan 29,66%. Laju alir eksipien koproses PPS-HPMC pada semua perbandingan tidak mengalir. Hasil kekuatan gel dan suhu dekomposisi serbuk koproses PPS-HPMC 2:1, 3:1 dan 4:1 berturut-turut adalah 36,78; 33,55; 23,11 g/cm^2 dan 71,0; 73,87; 74,27 $^{\circ}\text{C}$. Hasil pencampuran HPMC dan PPS tidak merubah gugus fungsional dari PPS dan HPMC.
- 5.1.2 Keenam formula memenuhi semua persyaratan tablet yang tertera pada Farmakope Indonesia. Tablet yang mengandung eksipien koproses PPS-HPMC 2:1, 3:1 dan 4:1 memiliki sifat menahan pelepasan tablet dengan hasil pelepasan selama 10 jam berturut-turut 39,87; 41,01; dan 44,81 % dan memenuhi persyaratan untuk pemakaian selama 40 jam.

5.2 Saran

- 5.2.1 Perlunya dilakukan penelitian tentang koproses PPS-HPMC dengan perbandingan yang berbeda, dengan metode pengeringan menggunakan alat *spray drying* dan metode pengeringan lainnya.
- 5.2.2 Perlunya dilakukan penelitian tentang uji stabilitas terhadap sediaan tablet lepas terkendali yang menggunakan eksipien koproses PPS-HPMC.

DAFTAR REFERENSI

- Allen, L.V , H.C. Ansel. (1999). Davis, S.S. 2005. *Pharmaceutical Dossage Forms and Drug Delivery System*, 7th edition. Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia.
- Anonim. (2007). *Farmakologi Dan Terapi*. Edisi 5. Departemen farmakologi Dan Terapeutik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Jakarta: Departemen Farmakologi Dan Terapeutik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.332-333.
- Anonim. (2007). United States Pharmacopeia edisi 30 volume II National Formularium 25. Rockville.
- Anonim.(2006). *Remington The Science and Practice of Pharmacy*. 21st ed, Lippincott Williams & Wilkins. University of The Sciences. Philadelphia.
- Banacar, & V., U. (1992). *Pharmaceutical Dissolution Testing*. New York: `Marcel Dekker, Inc
- Belitz HD, Grosch W. (1999). *Food Chemistry*. Springer Publishing, Germany.
- C, Mukesh, Rajesh K.P, Bansari K. B., and Aarobi R.S. (2007). *Preparation and Assessment of Novel Coprocessed Superdisintegrant Consisting of Crospovidone and Sodium Starch Glycolate: A Technical Note*. AAPS PharmSciTech; 8(1) Article 9.1-7.
- Carr, R.L. (1965). *Evaluating flow properties of solids*. Chem. Eng. 72: 163-168
- Chien YW. (1996). *Controlled and Modulated-Release Drug-Delivery-System*. Dalam: Swarbicks J. Boy.an JC, *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. Vol 3. Marcel Dekker Inc. New York. 282-311.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. (1979). *Farmakope Indonesia Edisi III*. Jakarta.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. (1995). *Farmakope Indonesia Edisi IV*. Jakarta.
- Dewi, P. (2009). *Penggunaan Pragelatinasi Pati Singkong Suksinat dalam*

Universitas Indonesia

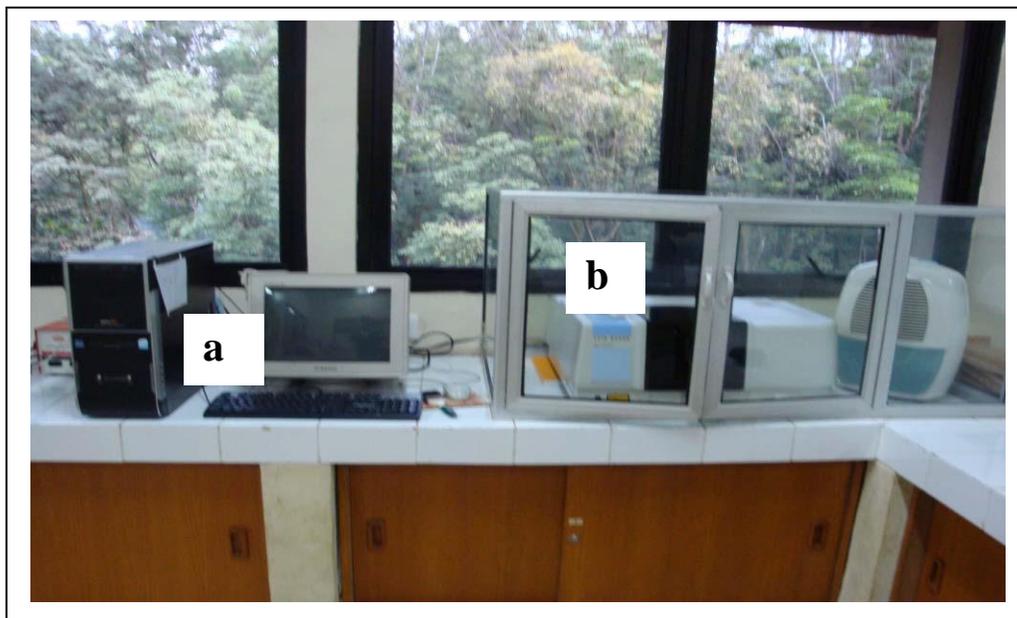
- Sediaan Lepas Lambat Mukoadhesif*. Skripsi Sarjana Departemen Farmasi FMIPA UI. Depok.
- Fitri M. (2009). *Formulasi dan Karakterisasi Tablet yang Dibuat Menggunakan Eksipien Koprotes Pragelatinasi Pati Singkong dan CMC*. Skripsi Sarjana Departemen Farmasi FMIPA UI. Depok.
- Fussnegger, B. Tanpa tahun. Kollidon® SR: A polyvinyl acetate based excipient for DC-sustained-release oral dosage forms.
- Glicksman, M. (1982). *Food Hydrocoloids*. CRC Press, Inc., Boca Raton, Florida.
- Grass EM, Robinson JR. (1990). *Controlled-Release Drug Delivery System*. Dalam: Banker GS, Rhodes T, eds. *Modern Pharmaceutics*. 2nd ed. Marcel Dekker Inc, New York .
- Grosch, H.D.B. (1987). *Food Chemistry*.. Alih bahasa oleh D Hadzyev, Springer verlag Berlin, Heidelberg, New York.
- J. Herman., J.P. Remon., J. De Vilder. (1989). *Modified starch as hydrophylic matrices for controlled oral delivery*. J. Pharm Sci, Vol 56: 51-63
- Jantzen, G.M. & Joseph R. (2002). *Sustained- and Controlled Release Drug Delivery Systems*. Dalam: *Modern Pharmaceutics Fourth Edition*, Ed. by Gilbert S. B. and Cristopher T. R. New York & Basel: Marcel Dekker, Inc.
- Jenny. (1999). *Penggunaan Pati Singkong Terpregelatinasi sebagai Matriks Hidrofilik dalam Sediaan Lepas Terkendali Teofilin*. Skripsi Sarjana Farmasi FMIPA UI. Depok.
- John G. Wagner. (1971). *Biopharmaceutics and Relevant Pharmacokinetics*, 1st ed., Drug Intelligence Publications, Hamilton, Illinois
- Junginger HE. (1996). *Hydrogels*. Dalam: Swarbick J, Boylan, eds. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. Vol 7. Marcel Dekker Inc, New York: 441-66.
- Lachman L, Lieberman HA. Kanig JL. (1986). *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, 3rd edition. Philadelphia: Lea & Febiger.
- Lan, Yidan. (2008). *A New Excipient for Fast Disintegrating Oral Dosage*

Forms.

- Lapidus, H., Lordi N.G., (1968). *Drug Release from Compressed Hydrophilic Matrics*. J. Pharm Sci, Vol 57, No 8 August 1968: 1292-1301.
- Liebermann, Herbert A, Leon Lachman, and Joseph B. Scwartz., (ed), (1990). *Pharmaceutical Dossage Form: Tablets Volume 1&3*. Marcell Dekker, New York.
- Lizzaba. (1999). *Penggunaan Pati Singkong Terpregelatinasi yang dibuat dengan air 55% pada suhu 100 °C dalam Tablet Piridoksin Hidroklorida Cetak Langsung*. Skripsi Sarjana Departemen Farmasi FMIPA UI. Depok.
- Mallapragada, S.K, Narasimhan, B. (1999). *Drug Delivery Systems*. In, AF von Racum, ed. Handbook of Biomaterial Evaluation, Scientific, Technical and Critical Testing of Implant Materials. 27: 425-437.
- Mayvita. (2007). *Formulasi Tablet Lepas Terkendali Menggunakan Pregel Pati Singkong Propionat Sebagai Eksipien Dalam Sediaan Farmasi*. Skripsi Departemen Farmasi FMIPA UI. Depok.
- Moffat, A.C. (1986). *Clarke's Isolation and Identification of Drugs*, 2nd edition. London: The Pharmaceutical Press.
- Nachaegari, S. K., & Bansal, A.K. (2004). *Coprosessed excipients for Solid Dosage Forms Pharmaceutical Technology*.
- Panjaitan C. (2007). *Karakterisasi pati Singkong Terpregelatinasi Propionat sebagai Eksipien dalam Sediaan Farmasi*. Depok: Skripsi Sarjana Farmasi FMIPA UI.
- Rakesh P. Patel dan Ms. Mansi Bhavsar. (2009). *Directly Compressible Materials via Co-Processing*, International Journal of PharmTech Research, Vol.1, No.3, pp 745-753, Department of Pharmaceutics & Pharma. Technology Department, S.K. Patel College of Pharmaceutical Education and Research, GanpatUniversity, Gujarat, India.
- Reza, M.S., M.A. Quadir dan S.S. Haider. (2003). *Comparative Evaluation of Plastics, Hydrophobic and Hydrophilic Polymers as Matrices for Controlled Release Drug Delivery*. J. Pharm. Pharmaceut.Sci.6(2):280-283.

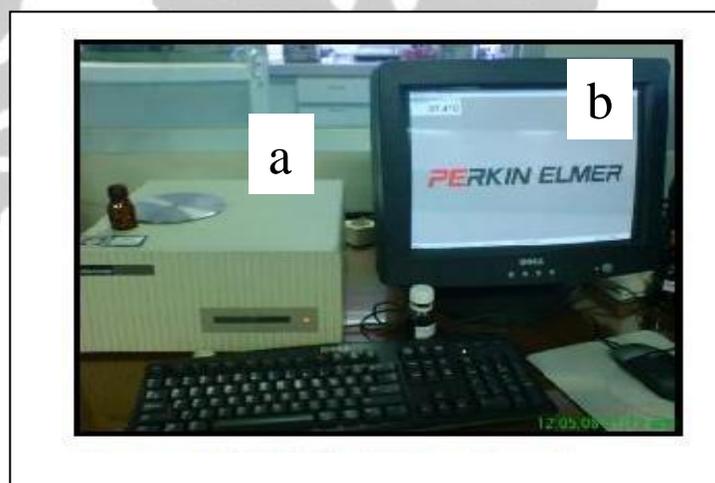
- Rustiana N. (1999). *Kombinasi Antara Pati Singkong Terpregelatinasi dari Pati Singkong Sebagai Bahan penolong Tablet Parasetamol Cetak Langsung*. Skripsi Sarjana Departemen Farmasi FMIPA UI. Depok.
- S. Jacob et al., (2007). *Novel Co-Processed Excipients of Mannitol and Microcrystalline Cellulose for Preparing Fast Dissolving Tablets of Glipizide*. Indian Journal of Pharmaceutical Sciences; 69(5): 633-639.
- Shargel, L., Wu Pong, S. Yu, ABC. (2005). *Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics*. 5th ed. Mcgroww-Hill, New York.
- Siswanto, Agus, dan Soebagy S.S., (2007). *Optimasi Formula Sediaan Tablet Lepas Lambat Teofilin dengan Bahan Matrik HPMC, Na CMC, dan Xanthan Gum*. Majalah Farmasi Indonesia, 17(3), 143-147.
- Suprihati. (1997). *Karakteristik Pati Singkong Terpregelatinasi Sebagai Bahan Penolong Tablet Cetak Langsung*. Skripsi Sarjana Departemen Farmasi FMIPA UI. Depok.
- The USP Convention Inc. The National Formulary Vol.2.(1990). *The United States Pharmacopoeia XXII*. Rockville.
- The USP Convention Inc. The National Formulary Vol.25.(2007). *The United States Pharmacopoeia XXX*. Rockville.
- Wade, A dan P.J. Weller.(1994). *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 2nd Edition. London: The pharmaceutical Press.
- Whistler, Roy L. Bemiller, James N dan Eugene F Paschall. (1984). *Starches Chemistry and Technology*. 2nd edition. Academy Press Inc. 291-296, 324-343, 670-672
- Zobel H.F, Stephen A.M. (1985). *Starch: Structure, Analysis and Application*. Dalam: Stephen A.M (ed). food Polysaccharides and their Application. Marcel Dekker, New York. 22-24, 27-29.





Gambar 3.1 Alat FTIR

keterangan: a. Pemproses data
b. Spektrofotometer Inframerah FTIR

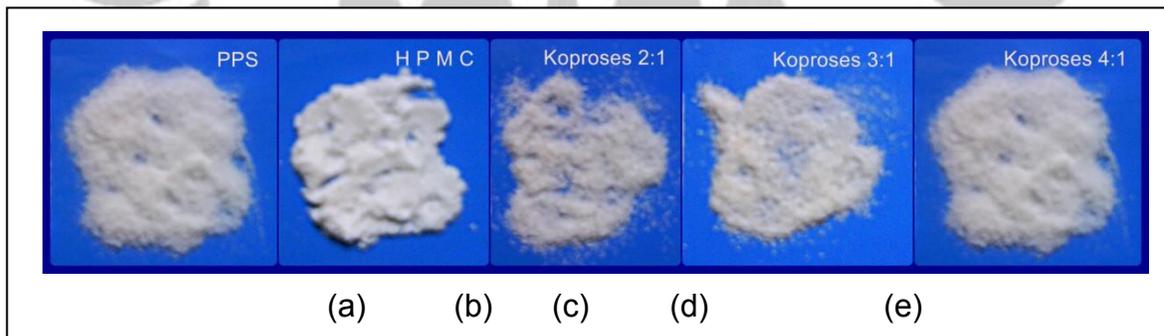


Gambar 3.2 Alat analisis termal

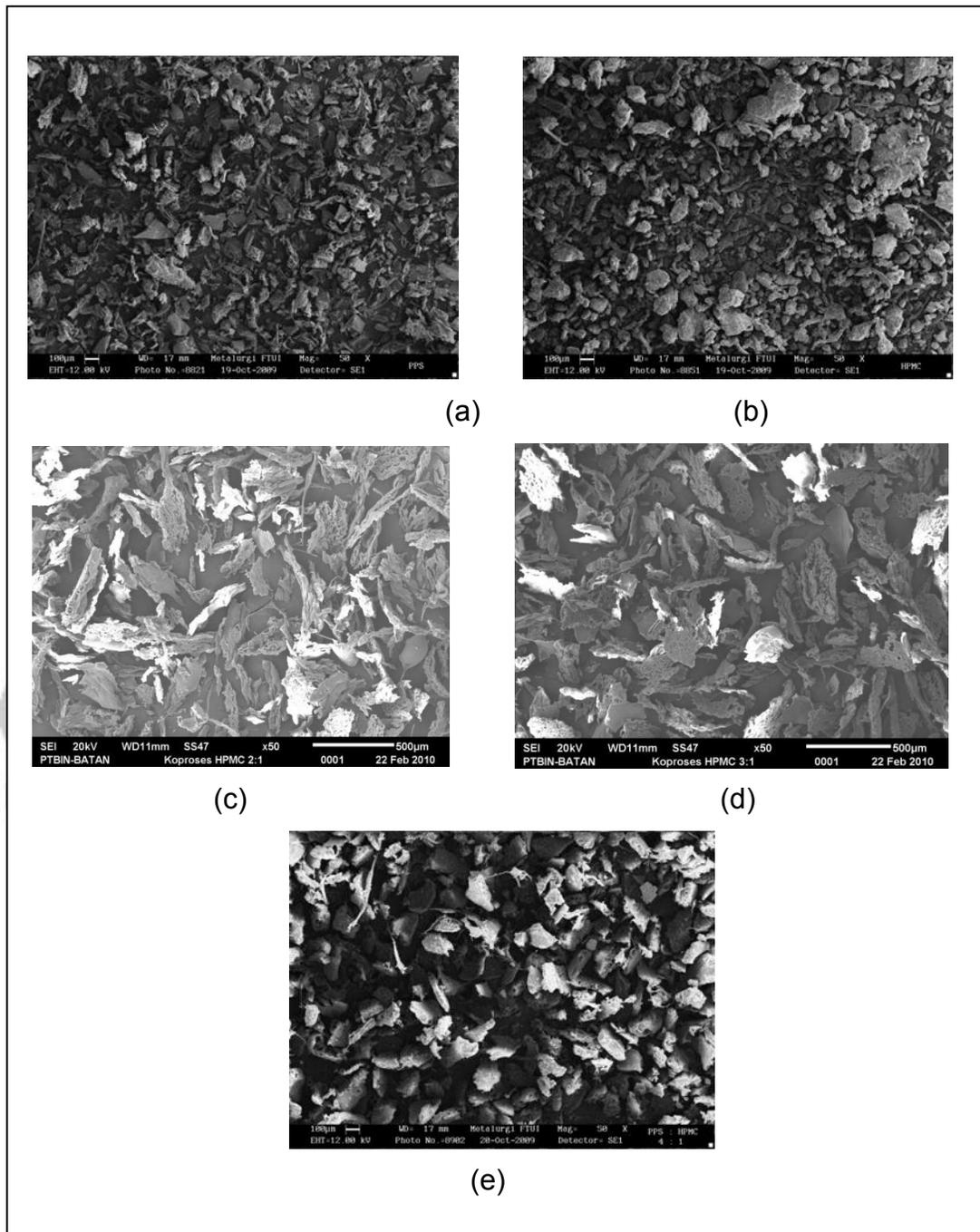
keterangan : a. alat Differential Scanning Colorymetry (DSC)
b. pemproses data



Gambar 3.3 Alat Texture Analyser

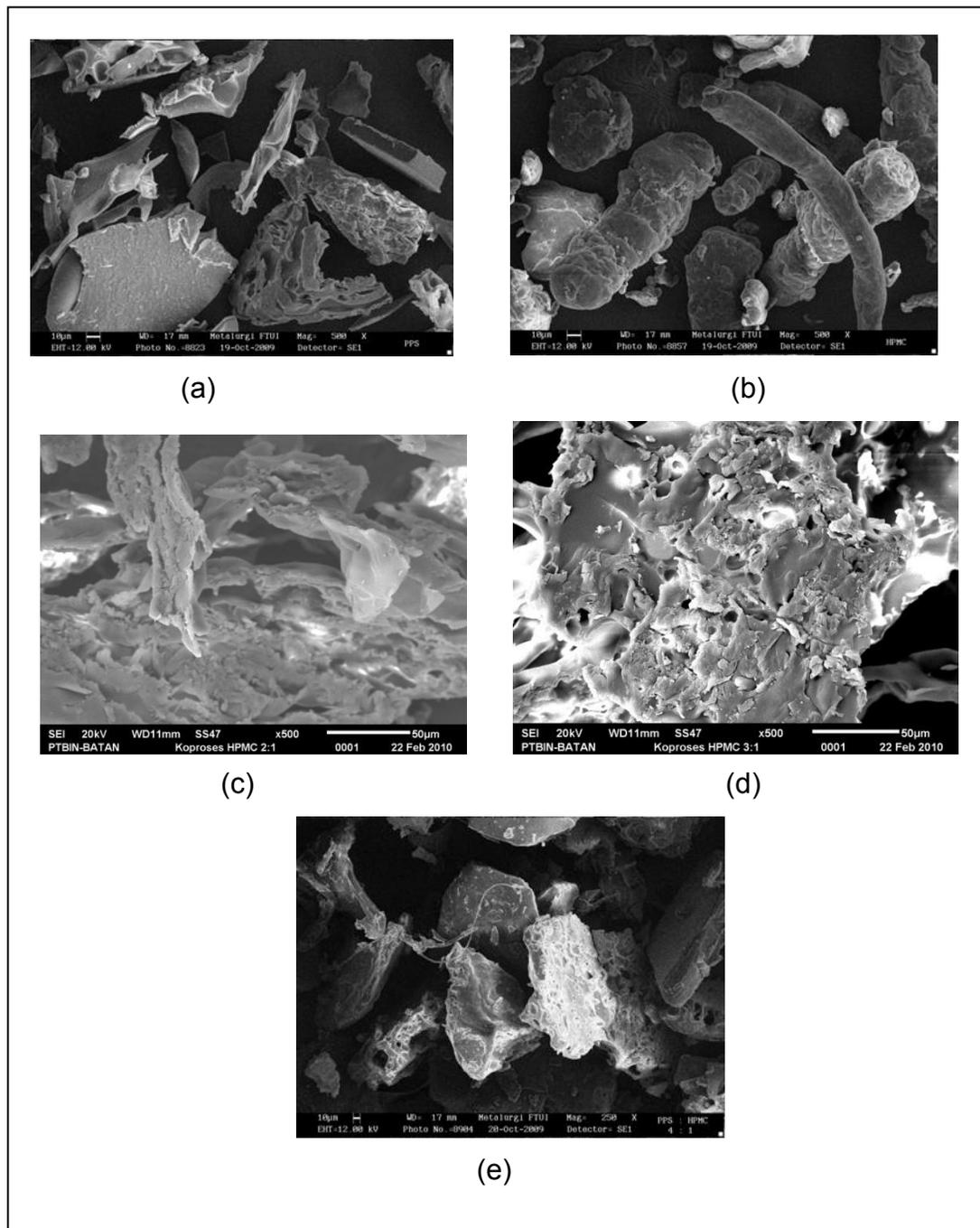


Gambar 4.1. Gambar serbuk (a) PPS, (b) HPMC, (c) Koproses PPS-HPMC 2:1, (d) Koproses PPS-HPMC 3:1, (e) koproses PPS-HPMC 4:1



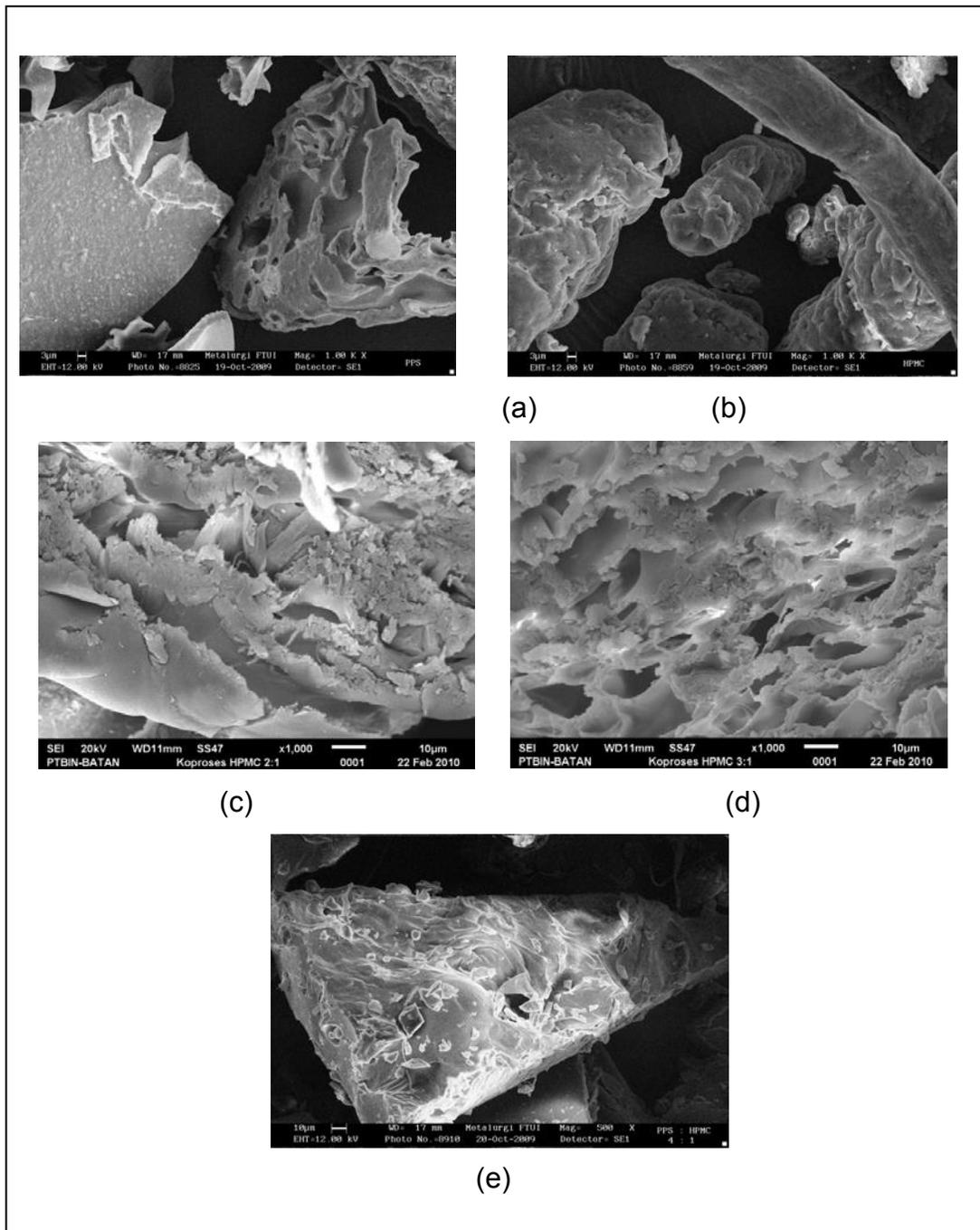
Gambar 4.2. Mikrofotograf dengan perbesaran 50kali

(a) PPS, (b) HPMC, (c) Koproses PPS-HPMC 2:1, (d) Koproses PPS-HPMC 3:1, (e) Koproses PPS-HPMC 4:1



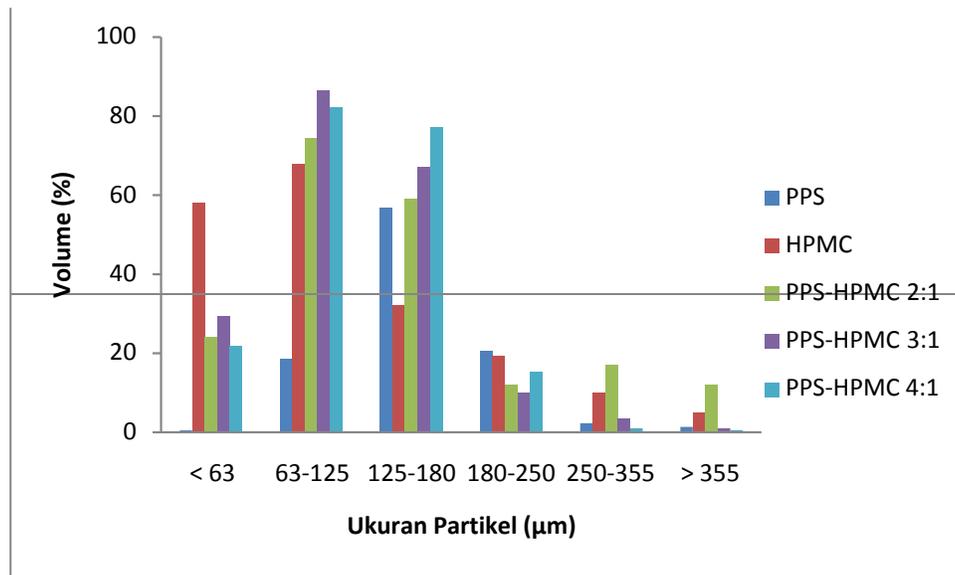
Gambar 4.3. Mikrofotograf dengan perbesaran 500 kali

(a) PPS, (b) HPMC, (c) Koproses PPS-HPMC 2:1, (d) Koproses PPS-HPMC 3:1, (e) Koproses PPS-HPMC 4:1

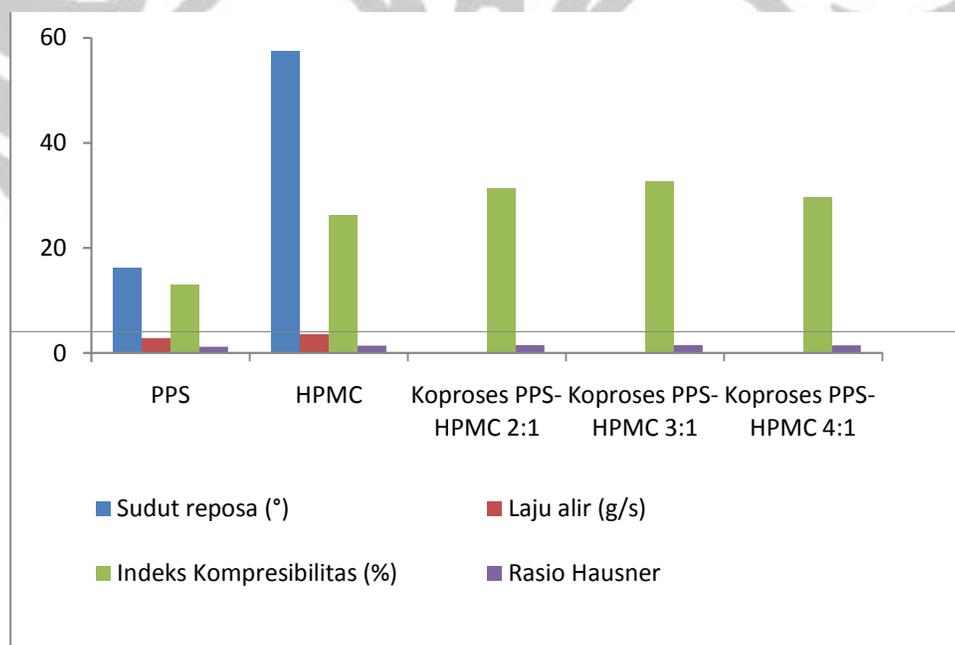


Gambar 4.4. Mikrofotograf dengan perbesaran 1000 kali

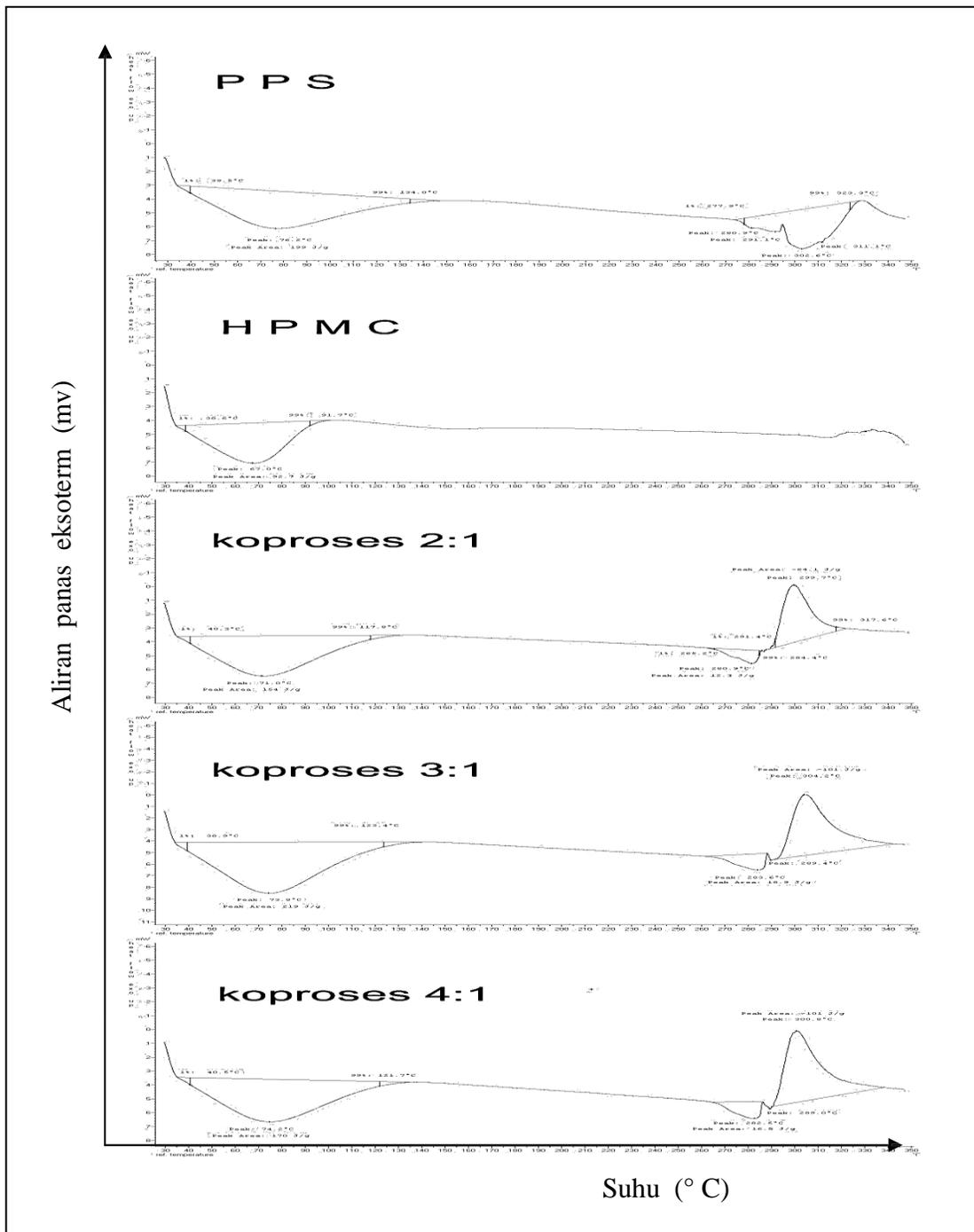
(a) PPS, (b) HPMC, (c) Koproses PPS-HPMC 2:1, (d) Koproses PPS-HPMC 3:1, (e) Koproses PPS-HPMC 4:1



Gambar 4.5. Diagram batang distribusi ukuran partikel pada kecepatan 30 rpm selama 20 menit



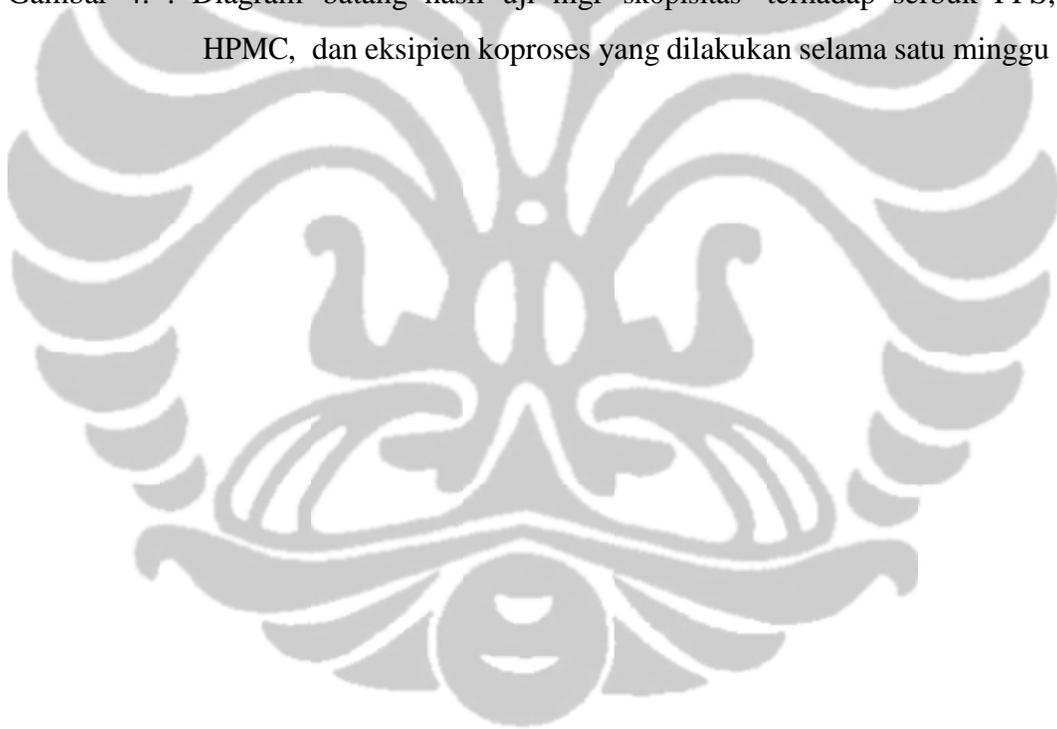
Gambar 4.6. Diagram batang hasil evaluasi massa serbuk PPS, HPMC, dan Eksipien koproses

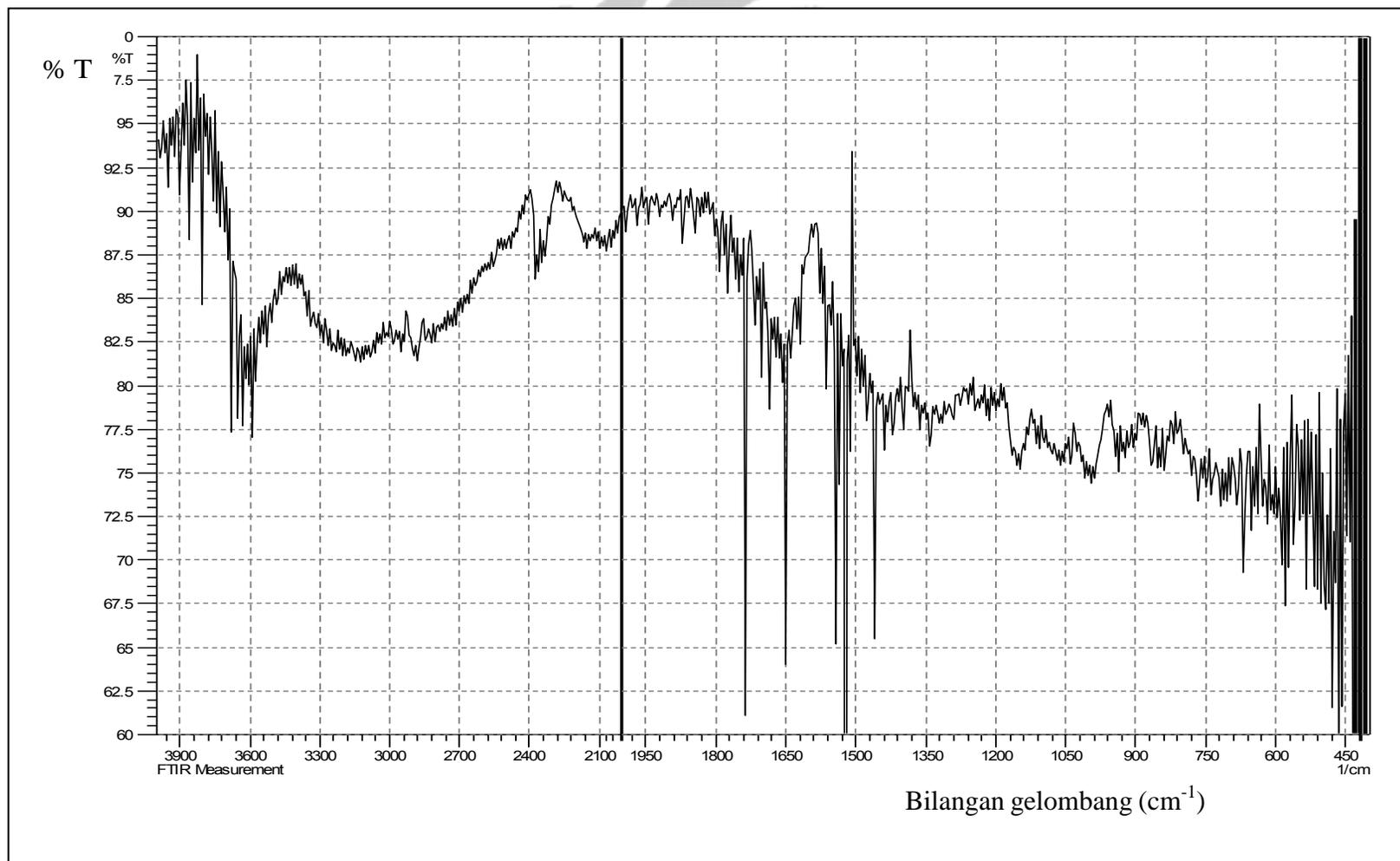


Gambar 4.7. Spektrum hasil pengamatan *Differential Scanning Calorimetry* (DSC). Suhu dekomposisi dari PPS, HPMC, koproses PPS-HPMC 4:1, 3:1, dan 2:1 berturut-turut adalah 76,2⁰C, 67⁰C, 74, 27⁰C, 73,87⁰C, dan 71,0⁰C.

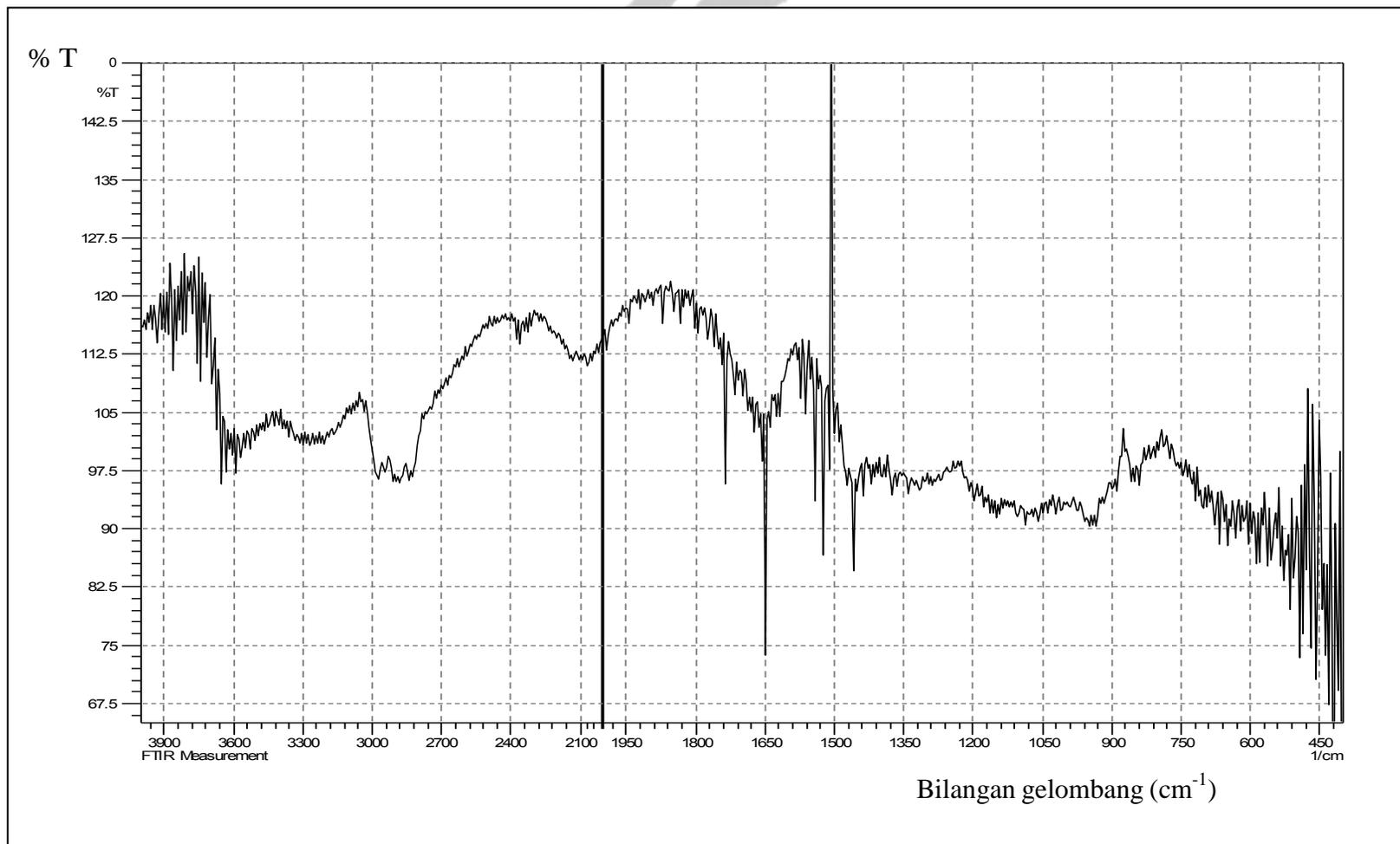


Gambar 4. . Diagram batang hasil uji higroskopisitas terhadap serbuk PPS, HPMC, dan eksipien koproses yang dilakukan selama satu minggu

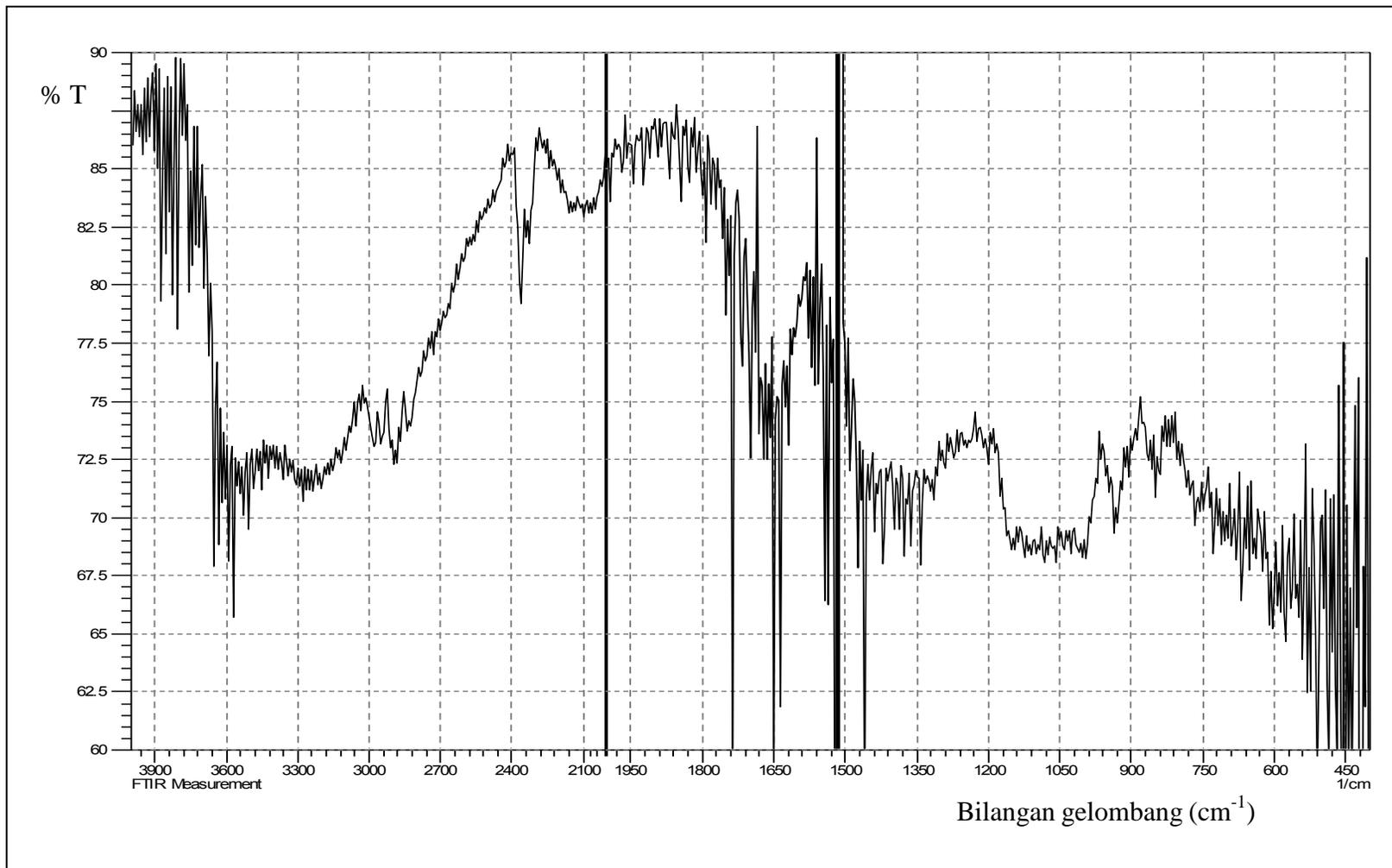




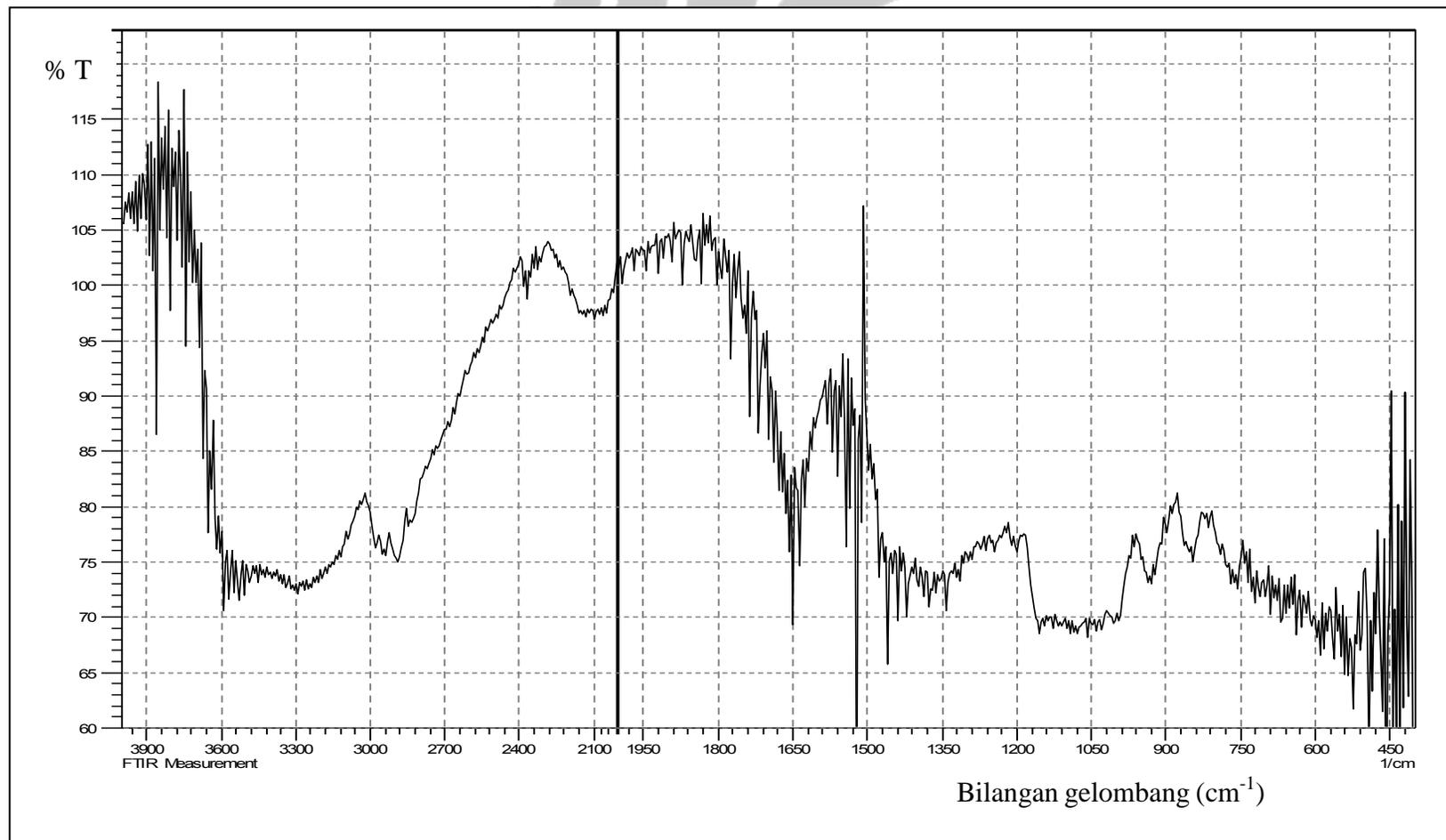
Gambar 4.9. Spektogram PPS



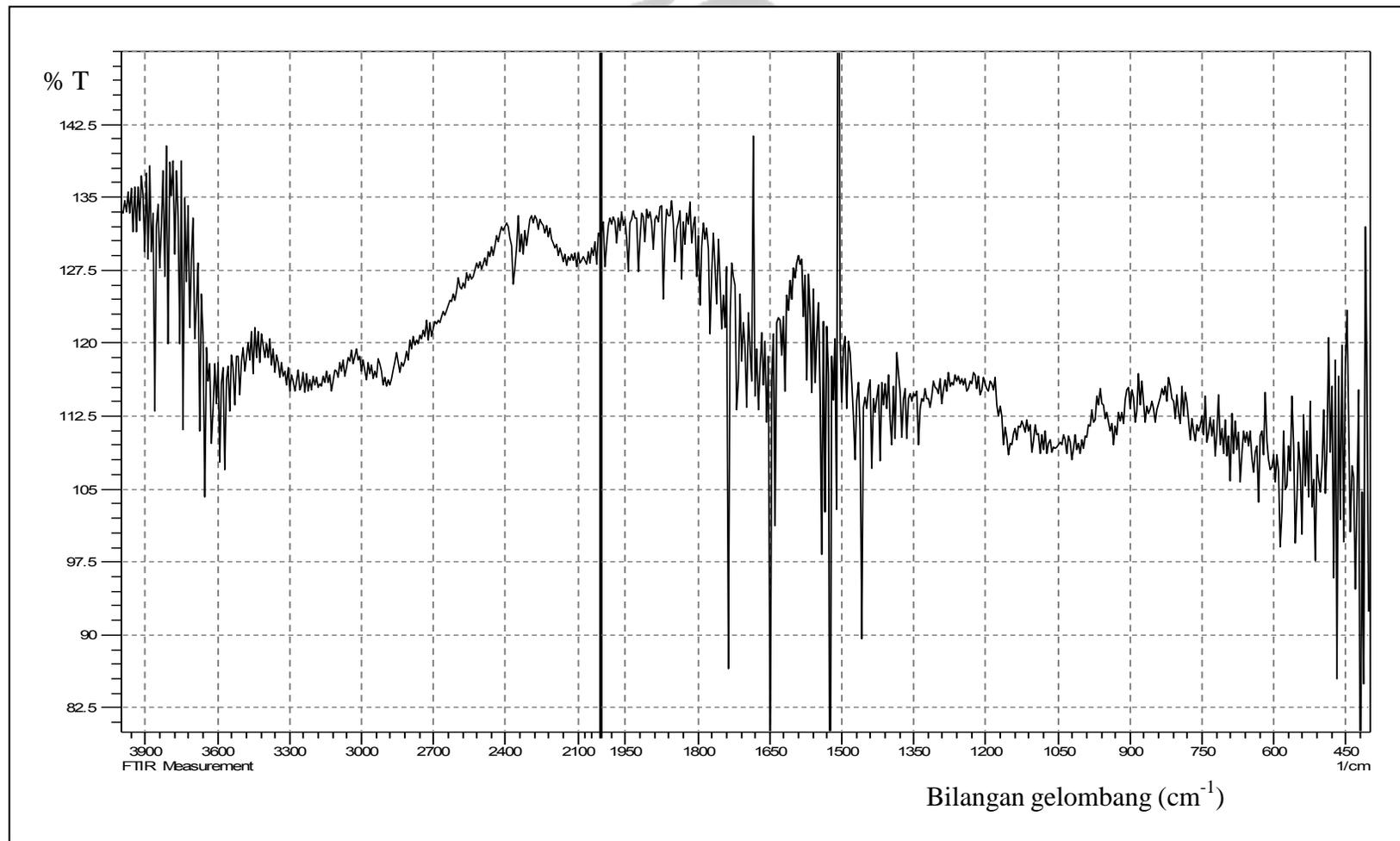
Gambar 4.10. Spektogram HPMC



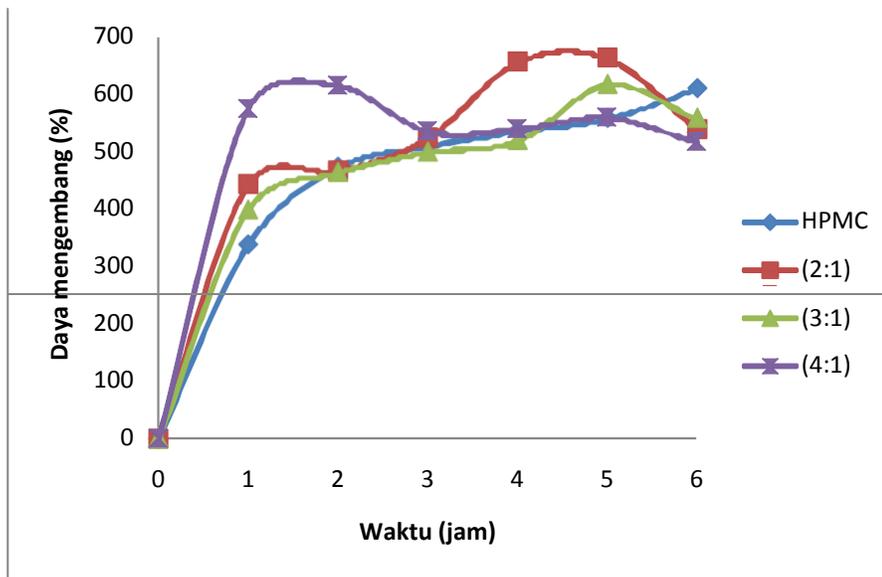
Gambar 4.11. Spektrogram koproses PPS-HPMC 2:1



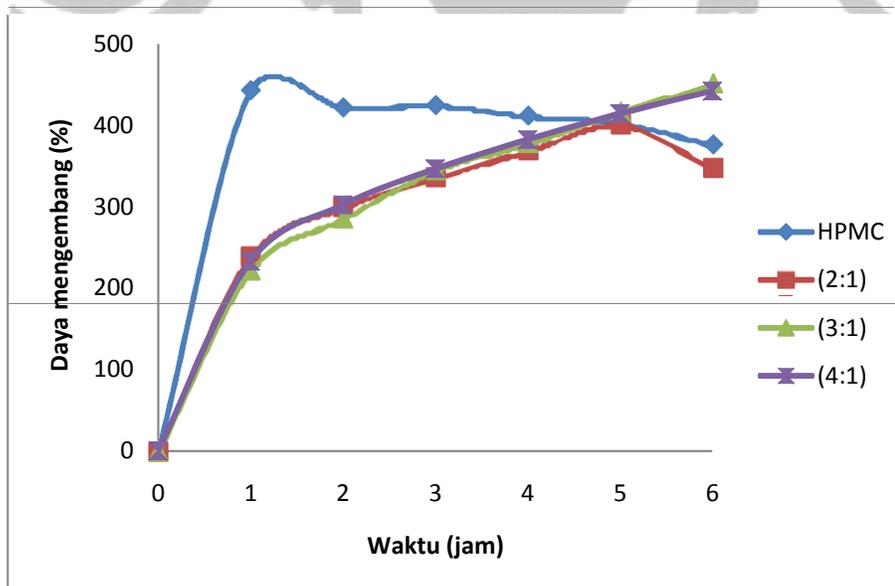
Gambar 4.12. Spektogram Koprores PPS-HPMC 3:1



Gambar 4.13. Spektogram kproses PPS-HPMC 4:1



Gambar 4.14. Gambar grafik hasil uji daya mengembang serbuk HPMC dan eksipien koproses dalam medium HCl pH 1.2 selama 6 jam

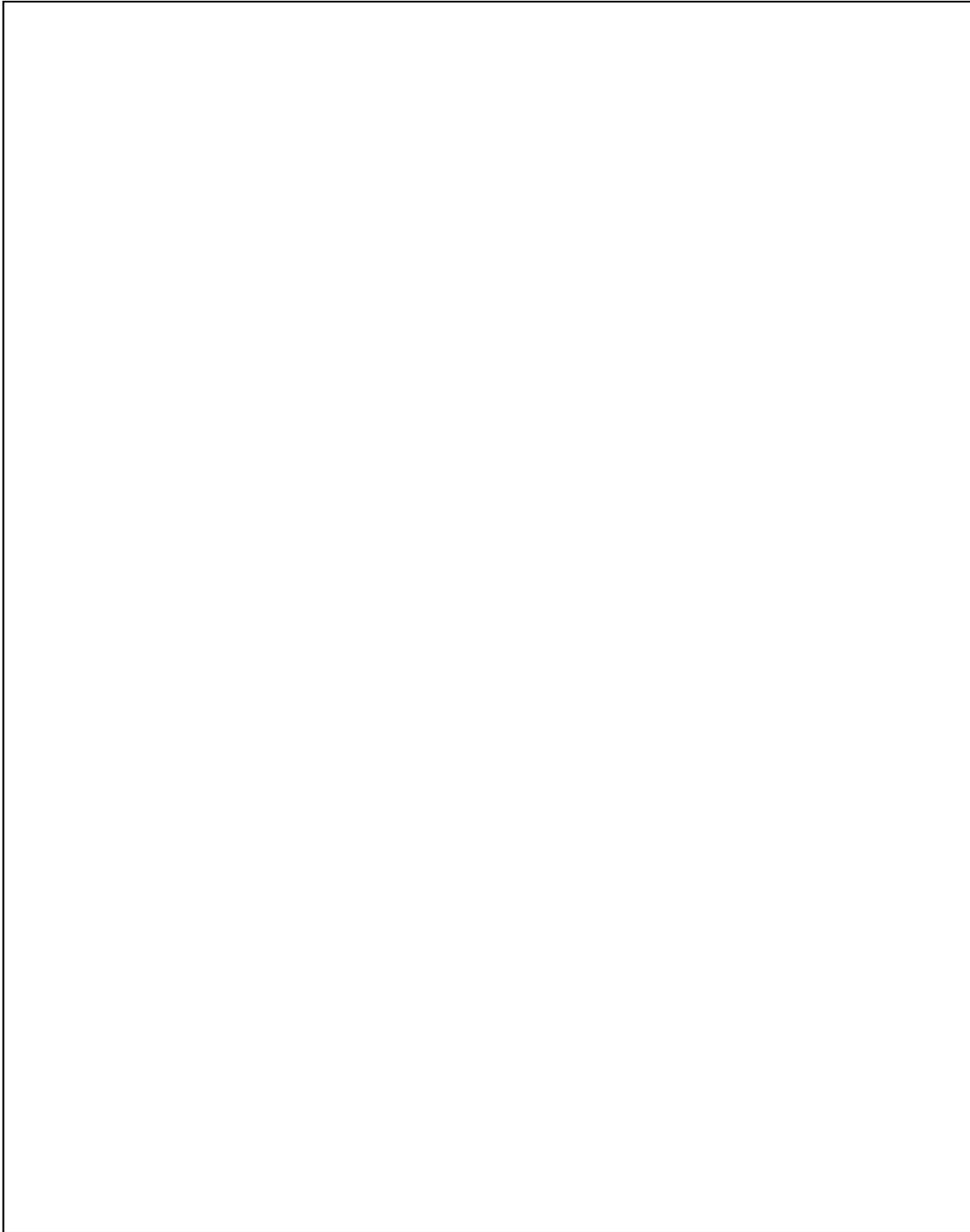


Gambar 4.15. Gambar grafik hasil uji daya mengembang serbuk HPMC dan eksipien koproses dalam medium dapar fosfat pH 7.2 selama 6 jam

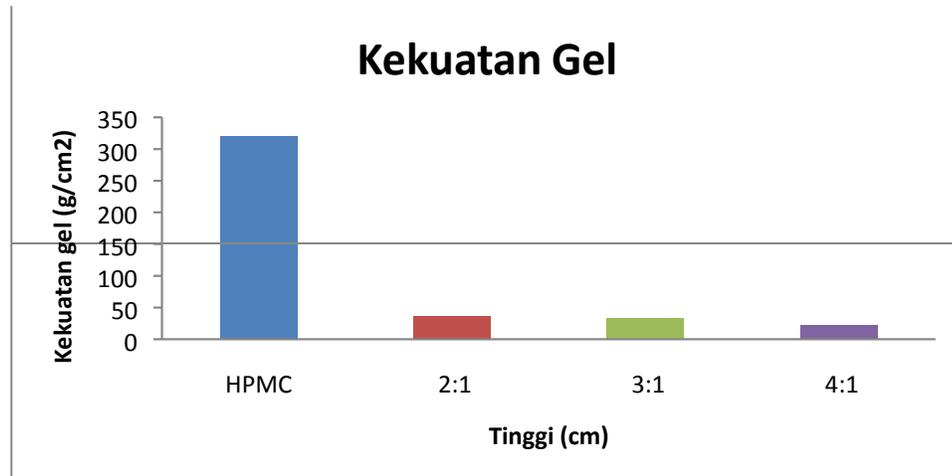


Gambar 4.16. Gambar grafik batang hasil uji viskositas eksipien koproses PPS-HPMC, HPMC, dan PPS pada konsentrasi 5%.

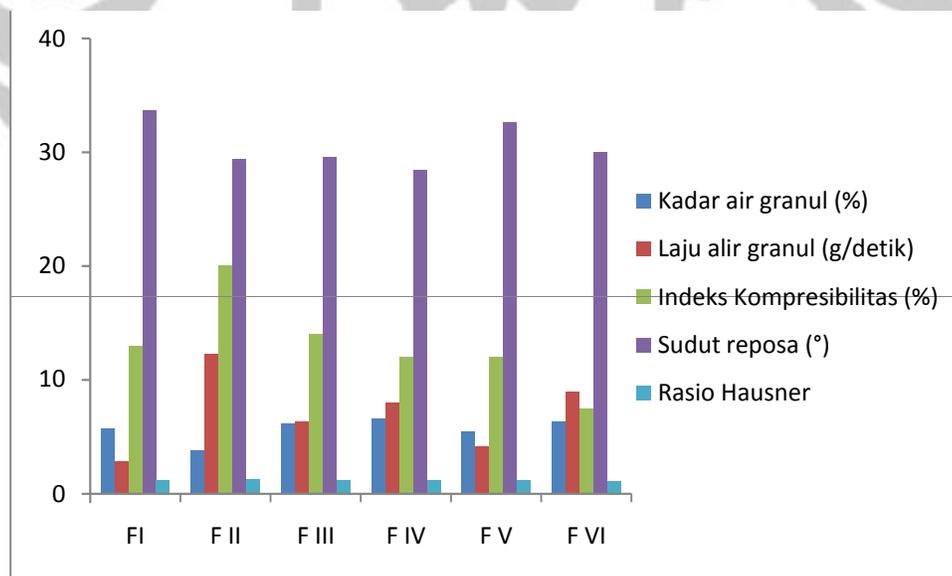
Koproses PPS-HPMC 2:1 (14460.71 Cps), 3:1 (10085.17 Cps), 4:1 (8575 C s), HPMC (22671.43 Cps), dan PP (4754.28 ps).



Gambar 4.17. Kurva sifat alir pada konsentrasi 5% (a) Pati, (b) HPMC, (c) koproses PPS-HPMC 2:1, (d) koproses PPS-HPMC 3:1, dan (e) koproses PPS-HPMC 4:1



Gambar 4.18. Grafik batang hasil uji kekuatan gel HPMC dan eksipien koproses pada konsentrasi 10%. Kekuatan gel HPMC (319.57 g/cm²), Koproses PPS-HPMC 2:1 (36.78g/cm²), Koproses PPS-HPMC 3:1 (33.55 g/cm²), dan Koproses PPS-HPMC 4:1 (23.11 g/cm²)



Gambar 4.19 .Diagram batang hasil evaluasi massa tablet dari formula I-VI



Gambar 4.20. Tablet teofilin dari formula I-VI

(a). PPS, (b) HPMC, (c) Koproses PPS-HPMC 2:1, (d) Koproses PPS-HPMC 3:1, (e) Koproses PPS-HPMC 4:1, dan (f) PPS-HPMC 4:1



Gambar 4.21. Diagram batang hasil uji keseragaman bobot tablet dari formula I-VI

Bobot rata-rata pada F I (696.25 mg), F II (716.05 mg), F III (702.3 mg), F IV (702.35 mg), F V (703.3 mg), F VI (703.3 mg).



Gambar 4.22. Diagram batang hasil uji keseragaman ukuran (diameter dan tebal tablet) dari formula I-VI

Ketebalan tablet rata-rata F I (0.33 cm), F II (0.35 cm),
 F III (0.32 cm), F IV (0.31 cm), F V (0.30 cm), F VI (0.30 cm).
 Diameter tablet formula I-VI (1.30 cm)



Gambar 4. 23. Diagram batang hasil uji kekerasan tablet dari formula I-VI

Kekerasan tablet rata-rata F I (11.91 kP), F II (6.82 kP),
 F III (8.26 kP), F IV (8.05 kP), F V (7.88 kP), F VI (12.49 kP).

Universitas Indonesia



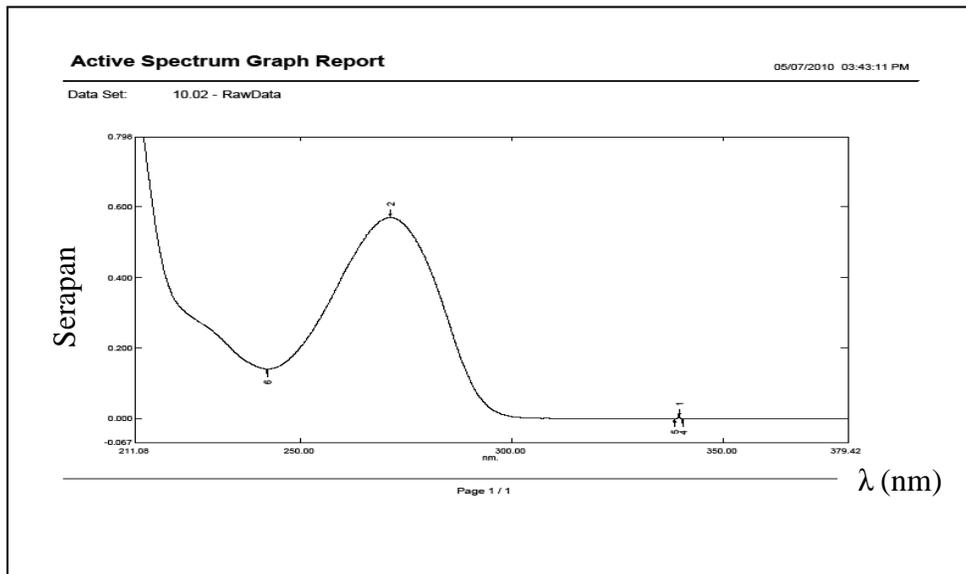
Gambar 4.24. Hasil evaluasi keregasan tablet dari formula I-VI

Keregasan tablet F I (0.24%), F II (0.39 %), F III (0.12 %),
F IV (0.9 %), F V (0.46 %), F VI (0.11 %).

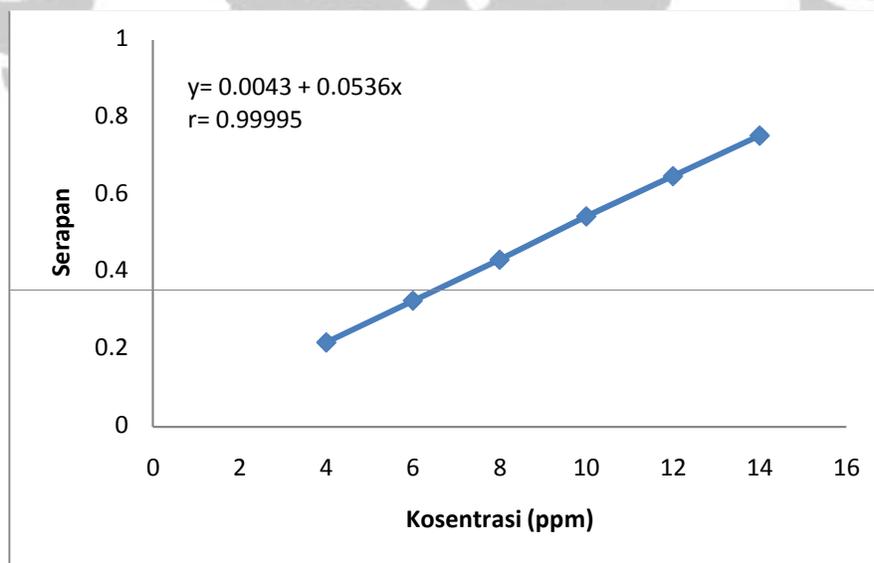


Gambar 4.25. Spektrum serapan Teofilin 10 ppm dalam medium HCl pH 1,2 pada panjang gelombang 270,0 nm dengan spektrofotometer uv-visibel

Universitas Indonesia



Gambar 4.26. Spektrum serapan Teofilin 10,02 ppm dalam medium dapar fosfat pH 7,2 pada panjang gelombang 270,0 nm dengan spektrofotometer uv-visibel



Gambar 4.27. Kurva kalibrasi teofilin dalam medium HCl pH 1,2 pada panjang gelombang 270,0 nm

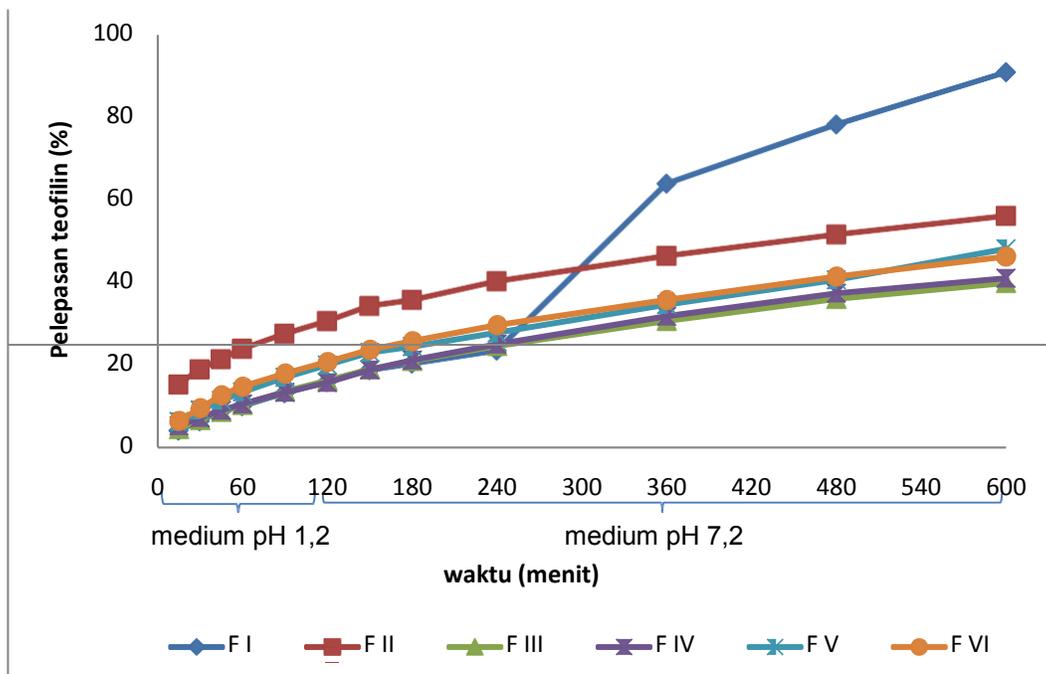


Gambar 4.28. Kurva kalibrasi teofilin dalam medium buffer fosfat pH 7,2 pada panjang gelombang 270,0 nm

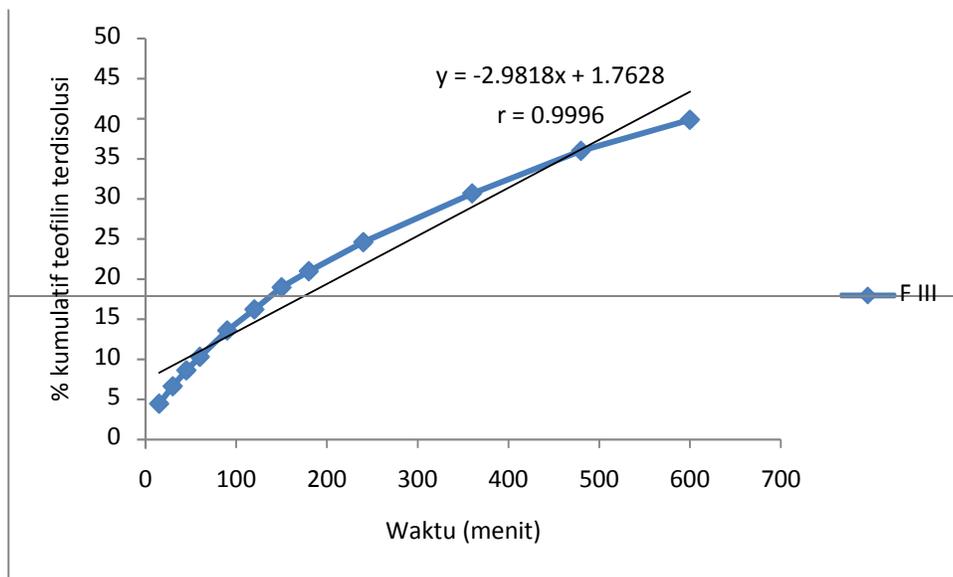


Gambar 4.29. Hasil penetapan kadar teofilin pada formula I-VI

Besar kandungan obat pada FI (97.96%), F II (100.14%),
F III (100.45%), F IV (100.3%), F V (101.38%), F VI (99.98 %).



Gambar 4.30. Profil pelepasan teofilin formula I-VI pada suhu 37°C selama 10 jam. Pengujian dilakukan pada medium HCl pH 1.2 selama 2 jam, selanjutnya dalam medium dapar fosfat pH 7.2 selama 8 jam.



Gambar 4.31. Grafik kinetika pelepasan teofilin model Higuchi formula III (Koproses PPS-HPMC 2:1)



Tabel 4.1. Hasil evaluasi massa serbuk PPS, HPMC, dan koproses PPS-HPMC

Evaluasi	PPS	HPMC	Koproses		
			2:1	3:1	4:1
Sudut reposa (°)	16.31	57.5	0	0	0
Laju alir (g/detik)	2.76	3.5	0	0	0
Indeks kompresibilitas (%)	13	26.33	31.34	32.67	29.66
Rasio Hausner	1.15	1.37	1.46	1.49	1.42

Tabel 4.2. Hasil uji daya mengembang serbuk HPMC dan eksipien koproses dalam medium HCl pH 1.2

Waktu (jam)	Daya mengembang (%)			
	HPMC	Koproses		
		2:1	3:1	4:1
0	0	0	0	0
1	338.3±64.68	443.61±20.51	399.02±46.27	575.67±105.05
2	473.73±68.41	466.90±57.27	464.20±2.98	616.46±114.39
3	510.50±30.84	524.43±82.69	499.72±11.48	536.90±49.67
4	536.18±14.29	656.88±33.12	520.07±28.52	540.54±39.09
5	558.49±2.97	663.95±103.70	617.66±6.61	560.73±3.15
6	610.56±35.24	539.05±32.94	559.11±61.15	518.34±12.24

Tabel 4.3. Hasil uji daya mengembang serbuk HPMC dan eksipien koproses dalam medium dapar fosfat pH 7.2

Waktu (jam)	Daya mengembang (%)			
	HPMC	Koproses		
		2:1	3:1	4:1
0	0	0	0	0
1	42.72±113.91	239.05±16.57	221.99±8.64	232.96±15.63
2	421.64±99.85	299.45±4.87	285.71±3.88	302.18±5.81
3	424.50±112.38	336.02±9.40	336.02±8.38	346.63±5.70
4	411.57±103.63	368.98±3.73	378.26±1.65	382.25±6.59
5	402.98±114.51	400.68±0.68	416.63±4.32	414.35±1.07
6	376.35±107.22	347.53±107.02	451.36±10.02	442.04±2.36

Tabel 4.4. Data hasil evaluasi massa tablet

Evaluasi	Formula					
	F I	F II	F III	F IV	F V	F VI
Kadar air granul (%)	5.7	3.78	6.13	6.56	5.43	6.31
Laju alir massa tablet (g/detik)	2.82	12.28	6.32	8.02	4.15	8.97
Sudut reposita (°)	33.69	29.41	29.60	28.42	32.65	30.04
Indeks kompresibilitas (%)	13	20	14	12	12	7.5
Hausner ratio	1.15	1.25	1.16	1.14	1.14	1.08

Tabel 4.5. Data serapan teofilin dalam medium HCl pH 1,2 pada panjang gelombang 270.00 nm

Konsentrasi (ppm)	Serapan (A)
4.0	0.218
6.0	0.326
8.0	0.432
10.0	0.544
12.0	0.648
14.0	0.753
$y = 0.0043 + 0.0536x$	
$r = 0,99995$	

Tabel 4.6. Data serapan teofilin dalam dapar fosfat pH 7,2 pada panjang gelombang 270.00 nm

konsentrasi (ppm)	Serapan (A)
4.008	0.228
6.012	0.342
8.016	0.455
10.020	0.565
12.024	0.676
14.028	0.790
$y = 0.0507 + 0.0559x$	
$r = 0,99998$	

Tabel 4.7. Data hasil evaluasi penetapan kadar teofilin dalam sediaan tablet

Tablet	Kadar teofilin (% w/w)					
	F I	F II	F III	F IV	F V	F VI
1	98.27	99.21	101.07	99.21	102.47	100.61
2	99.21	101.07	99.67	102.01	101.07	99.67



Tabel 4.8. Pelepasan kumulatif teofilin secara *in vitro* (% w/w) pada medium HCl pH 1,2 dan dapar fosfat pH 7,2

Medium	Waktu (menit)	Teofilin terdisolusi					
		F I	F II	F III	F IV	F V	F VI
	0	0	0	0	0	0	0
HCl pH 1.20	15	4.57±0.21	13.61±0.53	4.48±0.25	5.23±0.26	6.22±0.51	6.49±2.09
	30	6.87±0.2	17.12±0.64	6.65±0.25	7.22±0.33	9.13±0.54	9.56±2.09
	45	9.19±0.37	19.52±0.49	8.63±0.28	8.99±0.72	11.52±0.48	12.07±1.44
	60	10.5±0.08	21.93±0.71	10.33±0.33	10.53±1.14	13.56±0.60	14.77±1.47
	90	13.63±0.06	25.61±0.56	13.61±0.47	13.36±2.03	17.20±0.47	17.97±1.28
	120	16.33±0.03	28.82±0.73	16.22±0.43	15.74±2.68	20.30±0.35	20.77±1.22
	150	19.21±0.22	32.51±0.8	18.99±0.5	18.81±2.49	23.24±0.39	23.71±1.27
Dapar fosfat pH 7.20	180	20.82±0.09	33.86±0.89	21.00±0.54	21.16±2.15	24.67±0.61	25.79±1.22
	240	23.93±0.97	37.17±0.86	24.62±0.62	25.03±1.81	27.86±0.88	29.69±1.15
	360	64.31±0.43	42.87±0.82	30.68±0.84	31.81±1.41	33.60±1.34	35.80±1.13
	480	78.62±0.76	47.93±1.48	36.1±0.94	37.38±1.40	38.99±1.46	41.45±1.11
	600	91.28±1.46	52.15±0.74	39.87±0.91	41.01±1.40	44.81±2.27	46.29±1.29

Tabel 4.9. Kinetika pelepasan teofilin

Formula	Parameter	Higuchi	Orde 0	Orde 1	Peppas
I	r	0.9438	0.9823	0.9574	0.9714
	a	-24.401	-0.9546	2.0117	-0.9533
	b	4.3248	0,1564	0,0048	0,8195
II	r	0.9967	0.9609	0.8942	0.9992
	a	7.6479	18.7458	2.9668	1.5874
	b	1.8658	0.0625	0.002	0.3703
III	r	0.9996	0.9778	0.8875	0.9991
	a	-2.8918	0.7422	2.0918	-0.1319
	b	1.7628	0.0599	0.0033	0.6051
IV	r	0.9985	0.9831	0.9021	0.9987
	a	-3.0736	7.4473	2.1719	0.0124
	b	1.8117	0.062	0.0032	0.5812
V	r	0.9983	0.9832	0.8954	0.9993
	a	-1.7398	9.6833	2.393	0.3715
	b	1.9677	0.0673	0.0029	0.5436
VI	r	0.9732	0.9732	0.8761	0.8761
	a	10.9330	10.9330	2.4718	2.4718
	b	0.0649	0.0649	0.0027	0.0027

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

r= linearitas

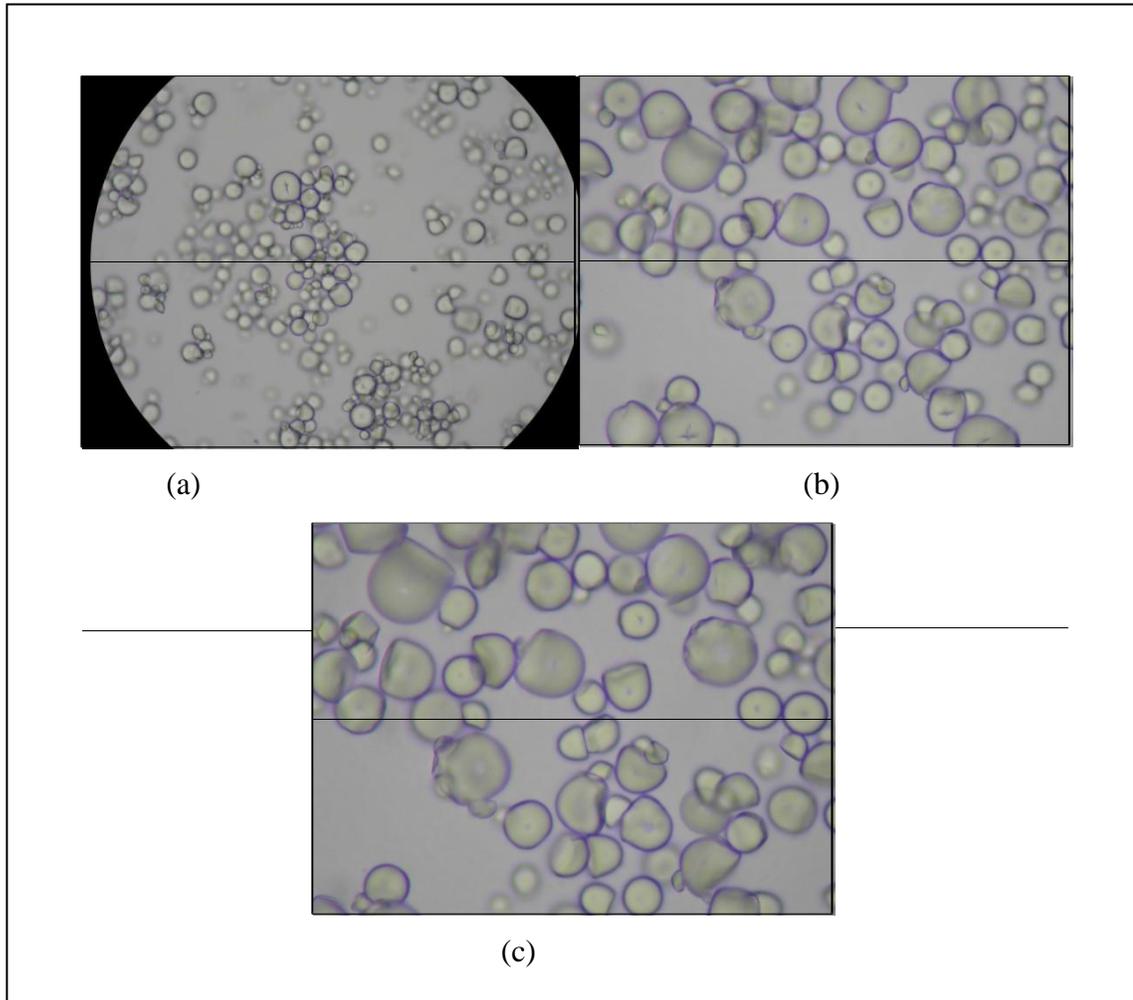
a= konstanta regresi (y intersep)

b= koefisien arah (slope)

LAMPIRAN



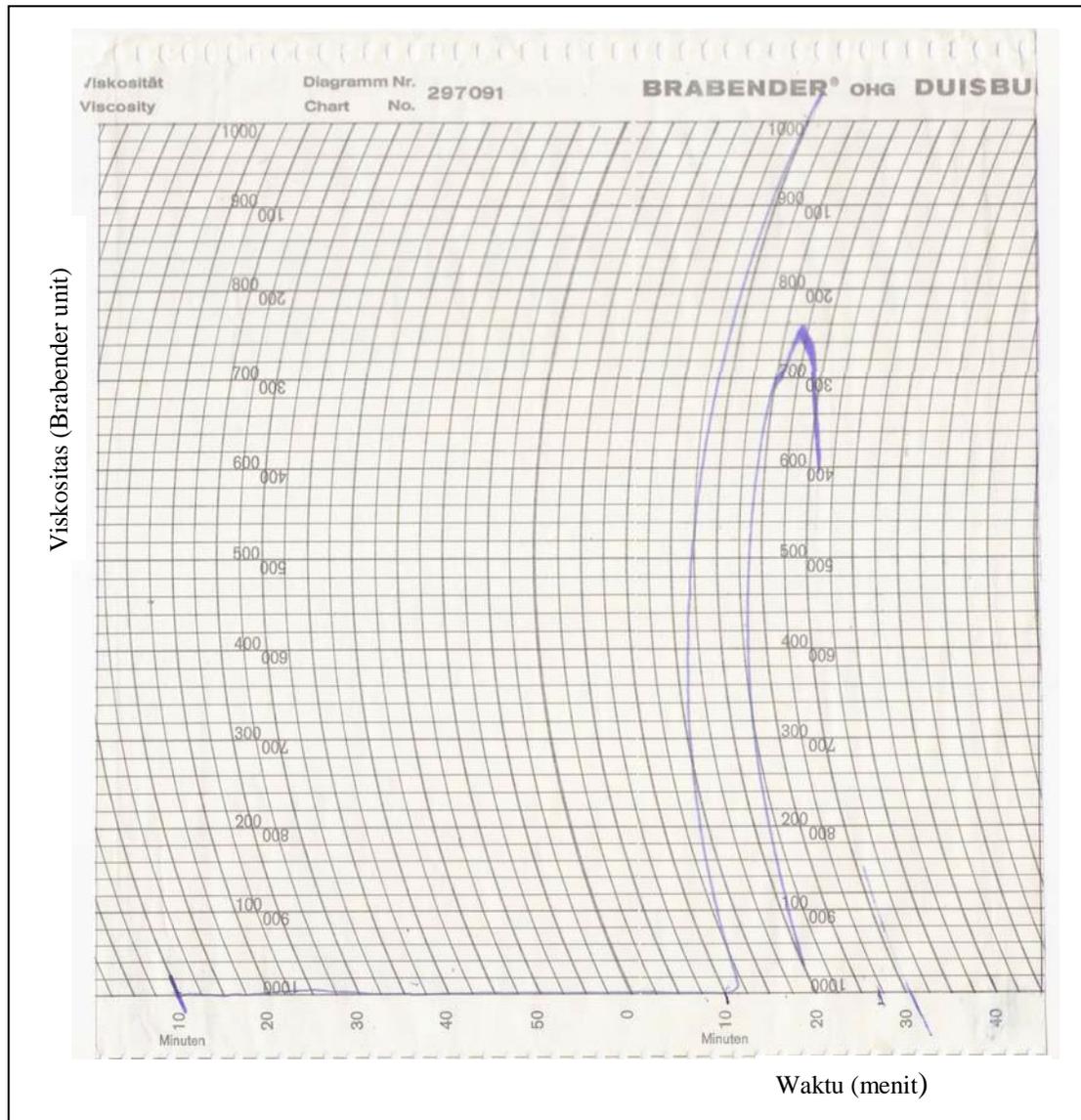
Lampiran 1. Gambar mikroskopik pati singkong



Gambar Mikroskopik pati singkong perbesaran 40 kali

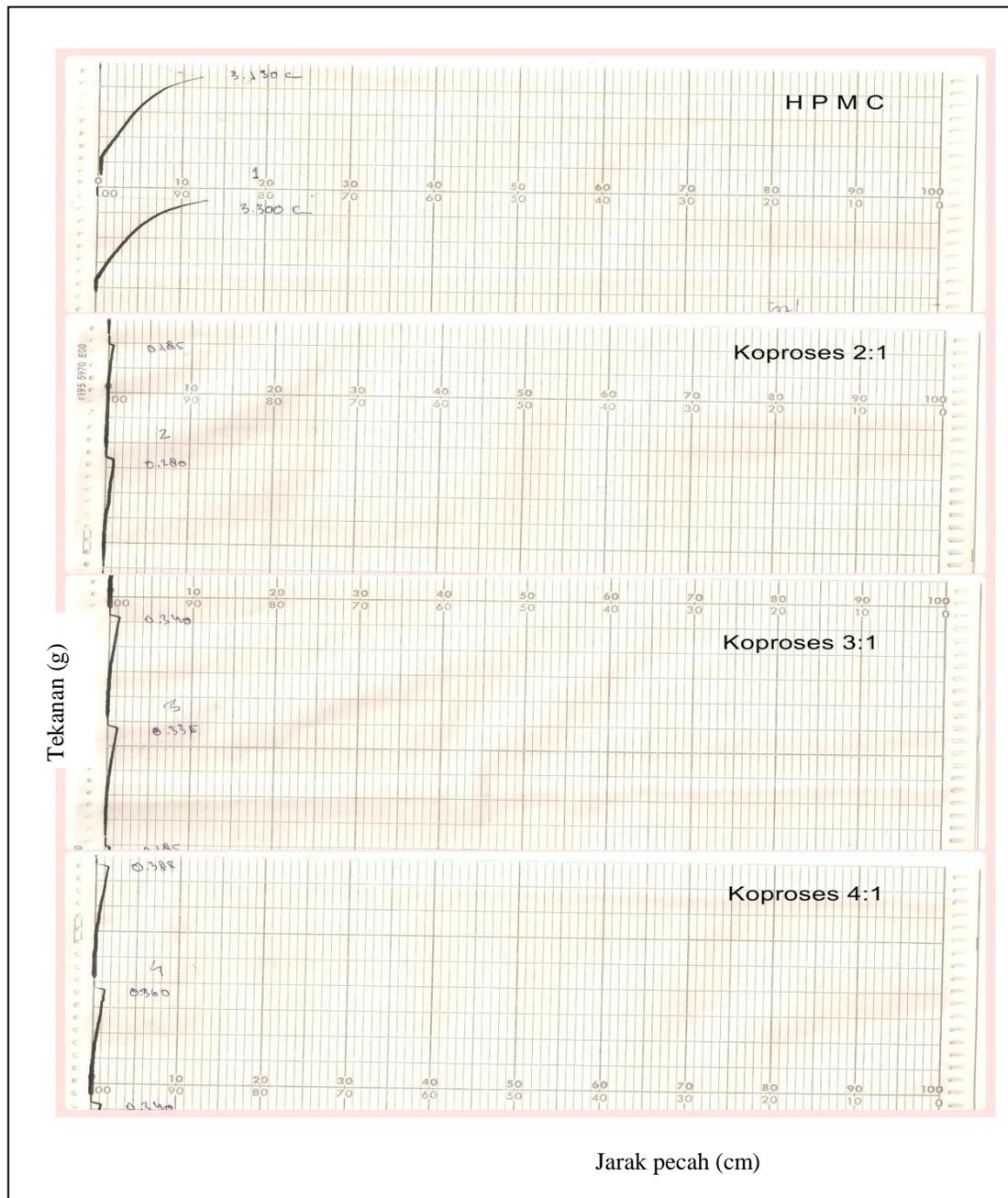
Perbesaran optik: (a) 2 kali, (b) 3 kali, (c) 4 kali

Lampiran 2.. Gambar pola brabender pati



Keterangan: Suhu awal gelatinisasi = 66 °C
 Suhu puncak gelatinisasi = 76.5 °C
 Viskositas = 1760 Brabender unit

Lampiran 3. Gambar hasil pengukuran kekuatan gel pada konsentrasi 10 %



Keterangan : Jarak pecah = kedalaman probe menembus bahan (cm)

Tekanan = tekanan balik ke atas bahan (g)

Lampiran 4. Data pengukuran viskositas suspensi PPS-HPMC koproses perbandingan 2:1 pada konsentrasi 5%

Spindel	Kecepatan (rpm)	Dial reading (dr)	Faktor Koreksi (f)	Viskositas ($\eta = dr \times f$)
3	0.5	7	4000	28000
	1	10	2000	20000
	2	16	1000	16000
	2.5	18	800	14400
	5	28.5	400	11400
	10	42.5	200	8500
	20	64.5	100	6450
	20	65	100	6500
	10	43	200	8600
	5	27.5	400	11000
	2.5	17	800	13600
	2	15	1000	15000
	1	9.5	2000	19000
	0.5	6	4000	24000

Lampiran 5. Data pengukuran viskositas suspensi PPS-HPMC koproses perbandingan 3:1 pada konsentrasi 5%

Spindel	Kecepatan (rpm)	Dial reading (dr)	Faktor Koreksi (f)	Viskositas ($\eta = dr \times f$)
3	0.5	3.5	4000	14000
	1	6	2000	12000
	2	10	1000	10000
	2.5	12.5	800	10000
	5	20.5	400	8200
	10	34.5	200	6900
	20	53	100	5300
	20	53	100	5300
	10	37	200	7400
	5	24	400	9600
	2.5	15	800	12000
	2	10.5	1000	10500
	1	7	2000	14000
	0.5	4	4000	16000

Lampiran 6. Data pengukuran viskositas suspensi PPS-HPMC koproses perbandingan 4:1 pada konsentrasi 5%

Spindel	Kecepatan (rpm)	Dial reading (dr)	Faktor Koreksi (f)	Viskositas ($\eta = dr \times f$)
3	0.5	2.5	4000	10000
	1	5	2000	10000
	2	8	1000	8000
	2.5	10	800	8000
	5	17	400	6800
	10	28.5	200	5700
	20	43	100	4300
	20	42.5	100	4250
	10	28	200	5600
	5	18	400	7200
	2.5	11.5	800	9200
	2	10	1000	10000
	1	6.5	2000	13000
	0.5	4.5	4000	18000

Lampiran 7 . Data pengukuran viskositas suspensi HPMC pada konsentrasi 5%

Spindel	Kecepatan (rpm)	Dial Reading (dr)	Faktor Koreksi (f)	Viskositas ($\eta = dr \times f$)
7	0.5	4.5	160000	720000
	1	7.5	80000	600000
	2	12	40000	480000
	2.5	14	32000	448000
	5	21	16000	336000
	10	31	8000	248000
	20	44	4000	176000
	20	44	4000	176000
	10	31.5	8000	252000
	5	22	16000	352000
	2.5	15	32000	480000
	2	13	40000	520000
	1	8.5	80000	680000
	0.5	5.5	160000	880000

Lampiran 8. Data pengukuran viskositas suspensi PPS pada konsentrasi 5%

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

Lampiran 9. Data evaluasi keseragaman bobot

Tablet ke	Bobot tablet (mg)					
	I	II	III	IV	V	VI
1	696	716	702	700	703	705
2	694	716	705	704	705	704



Rata-rata	696.25	716.05	702.5	702.55	703.5	703.5
SD	4.80	2.14	1.66	1.66	1.13	1.39
KV	0.69	0.30	0.24	0.24	0.16	0.20

Lampiran 10. Data evaluasi keseragaman ukuran tablet

Tablet ke	Ketebalan (cm)					
	FI	FII	FIII	FIV	FV	FVI
1	0.43	0.35	0.32	0.31	0.3	0.4
2	0.43	0.35	0.32	0.32	0.3	0.41
						4
						4
						4
						11
						11
						4
						4
						11
						4
						4
						11
						11
						11
						11
						4
						4
						4
						4
Rata-rata	0.43	0.35	0.32	0.31	0.30	0.40
SD	0.0055	0.0037	0.0044	0.0037	0.0031	0.0050
KV	1.29	1.05	1.38	1.18	1.02	1.24
Diameter tablet (cm)	1.30	1.30	1.30	1.30	1.30	1.3

Lampiran 11. Data evaluasi kekerasan tablet

Tablet ke	Kekerasan Tablet (kP)					
	F I	F II	F III	F IV	F V	F VI
1	13.45	5.91	7.72	7.28	6.72	11.72
2	13.15	6.93	8.73	8.31	8.76	10.63
Rata-rata	11.91	6.82	8.26	8.05	7.88	12.49
SD	0.78	0.56	0.67	0.67	1.07	1.36
KV	6.52	8.19	8.09	8.39	13.57	10.92

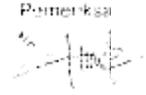
Lampiran 12. Hasil evaluasi massa tablet dan tablet lepas terkendali teofilin

No.	Evaluasi	Hasil					
		F I	F II	F III	F IV	F V	F VI
<u>Karakteristik massa tablet</u>							
1	Kadar air granul (%)	5.7	3.78	6.13	6.56	5.43	6.31
2	Laju alir massa tablet (g/detik)	2.82	12.28	6.32	8.02	4.15	8.97
3	Sudut reposa (°)	33.69	29.41	29.60	28.42	32.65	30.04
4	Indeks kompresibilitas (%)	13	20	14	12	12	7.5
5	Hausner ratio	1.15	1.25	1.16	1.14	1.14	1.08
<u>Karakteristik tablet</u>							
1	Penampilan	bentuk silinder, warna putih hingga putih kekuningan, tekstur permukaan agak kasar					
2	Bobot tablet (mg)	696.25±4.8	716.05±2.14	702.3±1.66	702.35±1.66	703.3±1.33	703.3±1.39
3	Diameter tablet (mm)	1.30	1.30	1.30	1.30	1.30	1.30
4	Tebal tablet (mm)	0.43±0.05	0.35±0.004	0.32±0.004	0.31±0.004	0.30±0.003	0.40±0.005
5	Kekerasan (kP)	11.91±0.78	6.82±0.56	8.26±0.67	8.05±0.67	7.88±1.07	12.49±1.36
6	Keregasan (%)	0.24	0.39	0.12	0.09	0.46	0.11
7	Kadar (%)	97±1.42	100.14±0.93	100.45±0.71	100.3±1.5	101.38±0.97	99.83±0.71

Lampiran 13. Sertifikat analisis teofilin

HASIL PEMERIKSAAN : PT. BRATACO		
Nama Bahan	Theophyllin Anhydrous	
Batch	: J 0521/09 (200906018)	
Fx	: Gung	
L.D	: 05-2013	
Grade	: Nama	

Jenis pemeriksaan	Persyaratan F.I.V	Hasil
Pemerian	Serbuk hablur putih, tidak berbau, rasa pahit, stabil di udara	sesuai
Kelarutan	Sukar larut dalam air, mungkin 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
Kuasaman	Larutkan 250 mg dalam 75 ml air, tambahkan 10 ml merkuri metil LP, dipipetkan tidak lebih dari 1.0 ml dalam hidrokksida 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		
<p style="text-align: center;">Pemeriksa</p> <p style="text-align: center;"> Nur Komarawan Analis</p> <p style="text-align: right;">Cikarang, 18...08...2009 Pondongguru Jawab  S.I.K. 3936/B</p>		
<p>HEAD OFFICE : Gedung Bina Mitra Blok B Komplek PT. BRATACO, Jl. Raya Cikarang - Purabaya, Cikarang, Jawa Barat 40132 BRATACO : Gedung Bina Mitra Blok B Komplek PT. BRATACO, Jl. Raya Cikarang - Purabaya, Cikarang, Jawa Barat 40132 DAHUR : Gedung Bina Mitra Blok B Komplek PT. BRATACO, Jl. Raya Cikarang - Purabaya, Cikarang, Jawa Barat 40132 BANGKALAN : Gedung Bina Mitra Blok B Komplek PT. BRATACO, Jl. Raya Cikarang - Purabaya, Cikarang, Jawa Barat 40132 SURABAYA : Gedung Bina Mitra Blok B Komplek PT. BRATACO, Jl. Raya Cikarang - Purabaya, Cikarang, Jawa Barat 40132 MELANG : Gedung Bina Mitra Blok B Komplek PT. BRATACO, Jl. Raya Cikarang - Purabaya, Cikarang, Jawa Barat 40132</p> <p>BRATACO OFFICE : TANGERANG, BOPKENG, KARANG, CANGKUNG, TONGKALAPA, SOLO, PONDONGGURU, PEDAL, MELANG, BOJANG, BANGKALAN, PONDONGGURU, MELANG The first choice for your lab and inpatient laboratory</p>		

Lampiran 14. Sertifikat analisis HPMC



Certificate of Analysis

The Dow Chemical Company

COPY ARCHIVE
DOW CHEMICAL PACIFIC LIMITED
PORT OF JAKARTA TANJUNG PRIOK
JAKARTA JR SSS0515091 INDONESIA

Cust P.O : 040/05/40150729 Divy Note: 24429740 10
Material : METHOCEL* J12M S Hydroxypropyl Methylcellulose Spec : 0053976-S
Cust Mtl :
Ship from : DOW EUROPE GMBH STADE 03 GERMANY

It is hereby certified, that the material indicated above has been inspected and tested in accordance with the testing parameters set forth in the product specification and, unless agreed otherwise, conform in all respects to the specification relevant there to.

Feature	Units	Results WH261907C1	Limits	
			Minimum	Maximum
Methoxyl DOWM 100755	%	18,6	16,5	20,0
Hydroxypropoxyl DOWM 101662	%	24,9	23,0	32,0
Viscosity, 2% in water DOWM 101662	cPs	12,548	10,000	16,500
Moisture as packaged DOWM 100667	%	3,6	---	7,0
Sodium Chloride DOWM 100187	%	6,6	---	9,0
Particle Size, thru 40 U.S. Std Sieve DOWM 100669	%	99	---	99

Julie Wright
Quality Systems Specialist, METHOCEL*, ETHOCEL* AND FORTEFIBER*

For inquiries please contact Customer Service or local sales.
English : 800-232-2436 French : 800-565-1255

- Trademark of The Dow Chemical Company

Universitas Indonesia

Lampiran 15. Perhitungan hasil uji disolusi

Cara perhitungan jumlah kumulatif teofilin yang dilepaskan oleh matriks PPS, HPMC, dan koproses PPS-HPMC pada waktu tertentu:

$$W_t = (V1.C) + (V2. \sum_{t_0}^{t(n-1)} C)$$

$$\% \text{ disolusi} = \frac{W_t}{W_0} \times 100\%$$

Keterangan :

W_t = Jumlah kumulatif teofilin yang terdisolusi pada waktu t

W_0 = Banyaknya teofilin yang terdapat dalam tablet

C = Konsentrasi teofilin yang terdisolusi pada waktu t

V1 = Volume medium disolusi

V2 = Volume cairan yang dipipet