

**KRISTALISASI DAN KARAKTERISASI
KRISTAL PARASETAMOL**

OKI JULITA SARI

0305250468



**UNIVERSITAS INDONESIA
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
DEPARTEMEN FARMASI
PROGRAM EKSTENSI
DEPOK
2008**

**KRISTALISASI DAN KARAKTERISASI
KRISTAL PARASETAMOL**

**Skripsi ini diajukan sebagai salah satu syarat
untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi**

Oleh :

OKI JULITA SARI

0305250468



DEPOK

2008

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT atas segala rahmat dan karuniaNya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul : Kristalisasi dan Karakterisasi Kristal Parasetamol.

Skripsi ini dibuat untuk memenuhi salah satu persyaratan dalam menyelesaikan program studi tingkat sarjana pada Departemen Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu pengetahuan Alam Universitas Indonesia.

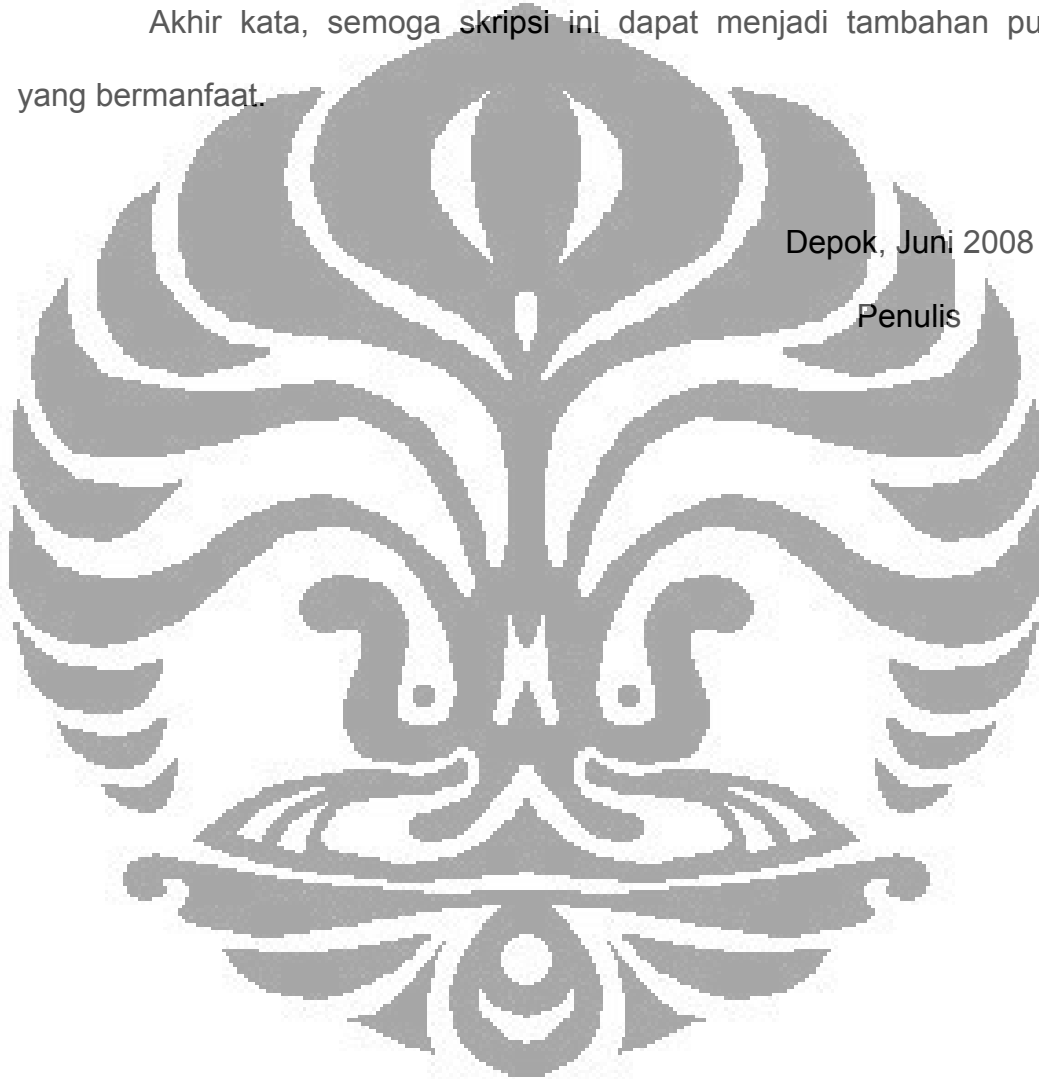
Pada kesempatan ini penulis ingin mengucapkan banyak terima kasih kepada bapak Dr. Arry Yanuar, Msi, Apt. selaku pembimbing I dan Ibu Dr. Silvia Surini, M.Pharm selaku pembimbing II yang telah membimbing dan memberi banyak masukan kepada penulis selama penelitian berlangsung hingga tersusunnya skripsi ini. Penulis juga berterima kasih kepada Dra. Azizahwati, MS selaku pembimbing akademis dan seluruh staf pengajar Departemen Farmasi FMIPA UI yang telah memberikan banyak ilmu kepada penulis. Ucapan terima kasih penulis sampaikan kepada staf laboratorium dan segenap staf karyawan Departemen Farmasi FMIPA UI yang telah banyak membantu selama masa perkuliahan. Selanjutnya penulis mengucapkan terima kasih kepada Nursanti atas bantuan dan kebersamaan selama ini. Juga terima kasih kepada Dina, Ajeng, DJ, Rusti, Ade, Ipeh, Ryeke dan seluruh rekan-rekan ekstensi farmasi 2005 atas kebersamaan dan persahabatan selama ini.

Tak lupa penulis menghaturkan banyak terima kasih dan hormat kepada bapak dan ibu tercinta, Y. Yono Suparyo dan Siti Nurjanah; adikku tersayang, Nur Estia Dewi dan Ali Syukri Zend atas cinta, kasih sayang, dukungan, doa dan harapan selama ini.

Akhir kata, semoga skripsi ini dapat menjadi tambahan pustaka yang bermanfaat.

Depok, Juni 2008

Penulis



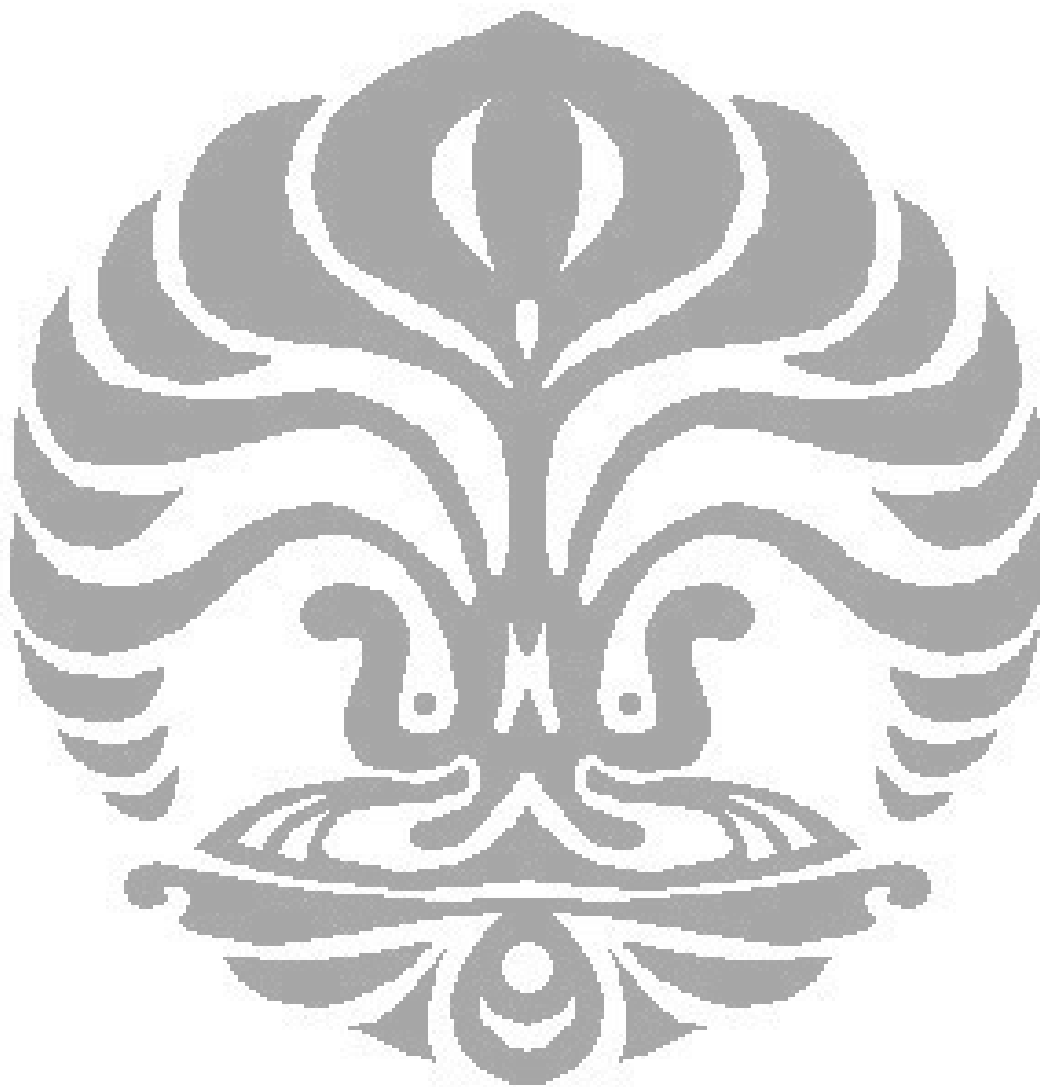
ABSTRAK

Bentuk (*habit*) dan struktur kristal dapat mempengaruhi sifat fisik maupun sifat farmasetik suatu senyawa obat. Pada penelitian ini dilakukan pembuatan dan karakterisasi kristal parasetamol. Tujuan penelitian ini adalah menghasilkan bentuk kristal parasetamol dari berbagai metode dan pelarut dan mengetahui pengaruh bentuk kristal terhadap sifat fisika kimia dan sifat fungsional kristal tersebut. Sifat fisika kristal dikarakterisasi menggunakan metode *scanning electron microscopy*, *powder X-ray diffractometry* dan *differential scanning calorimetry*. Karakterisasi sifat fungsional meliputi sifat alir serbuk dan profil disolusi. Dari kedua metode dan ketiga pelarut dihasilkan sembilan bentuk serbuk kristal berwarna putih. Secara mikroskopik kristal hasil kristalisasi mempunyai bentuk kristal berupa prisma dan lempeng. Kristal hasil kristalisasi mempunyai nilai indeks kompresibilitas, sudut istirahat dan laju alir yang lebih kecil dibandingkan kristal bahan baku. Kristal hasil kristalisasi mempunyai profil disolusi yang sama dengan kristal bahan baku. Kristal hasil kristalisasi mempunyai struktur kristal dan sifat termal yang sama dengan kristal bahan baku. Berdasarkan hasil pengamatan dapat disimpulkan bahwa dari kedua metode dan ketiga pelarut telah dihasilkan kristal parasetamol dengan sifat alir yang baik.

Kata kunci : kristal; parasetamol.

xi + 78 hlm; gbr; lamp; tab.

Bibliografi : 18 (1956 – 2006).



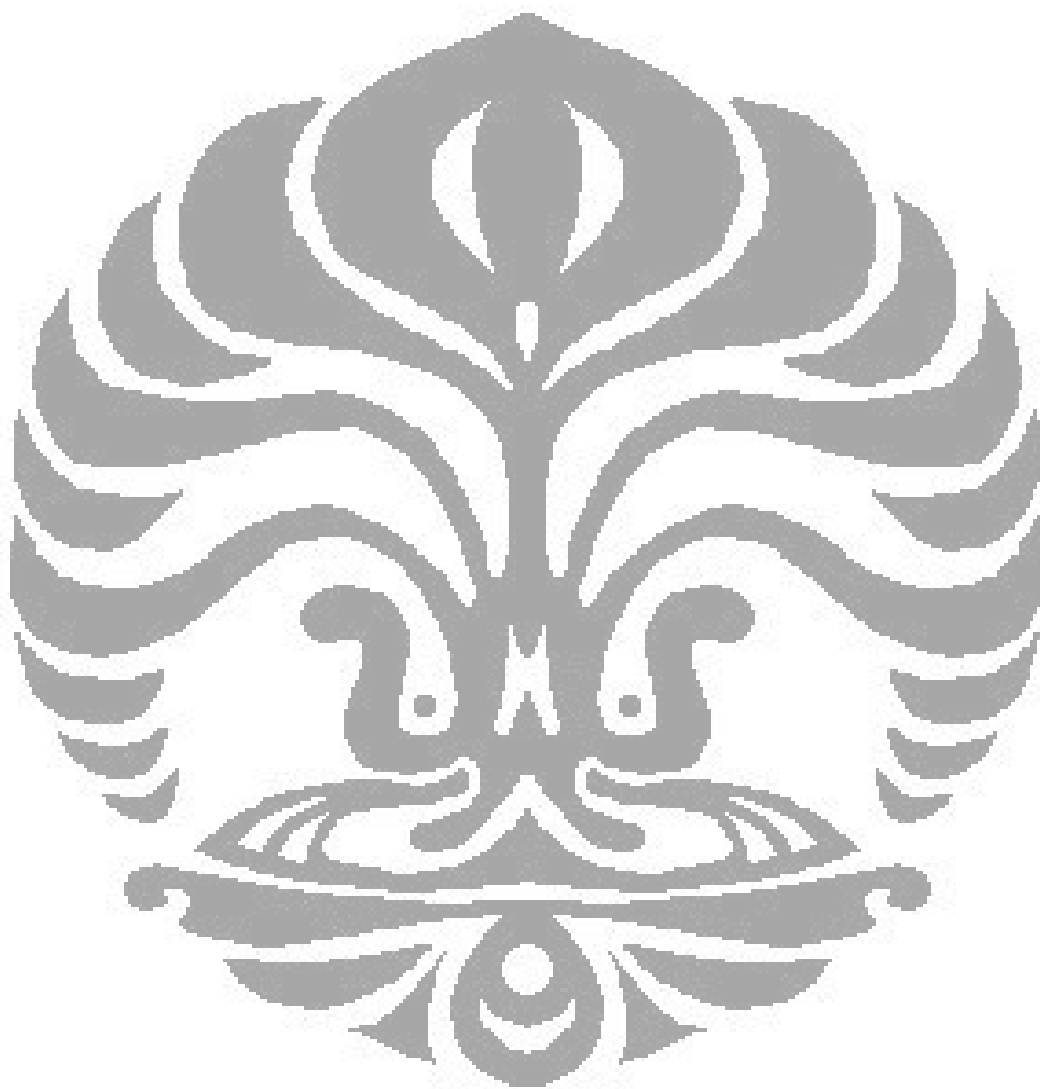
ABSTRACT

The habit and structure of the crystal can affect a physical and pharmaceutical properties of drug. Several crystal form of paracetamol were prepared and characterized in this study. The aims of this study were to find out a crystal form of paracetamol from various methods of crystallization and solvent, and to investigate the effect of that form on physical and functional properties. Crystals were prepared from ethanolic, methanolic and acetic solution and obtained from cooling and evaporation method. Scanning electron microscopy, powder X-ray diffractometry and differential scanning calorimetry were used to characterize the physical properties of crystal. Powder flow and dissolution study were used to investigate the functional properties of crystal. There are nine white crystalline powders that produced from two crystallization method and three solvent in this study. Microscopically, the crystals have prismatic and plate habit. The compressibility index, reposed angle and powder flow rate of the crystals are smaller than a raw material crystal. The crystals and the raw material crystal have similar dissolution profile, crystal structure and thermal properties. The conclusion is that almost crystalline powders that are produced in this experiment perform high flowability property.

Keywords : crystal form; paracetamol.

xi + 78 page; appendix; fig; tab.

Bibliography : 18 (1956 – 2006).



DAFTAR ISI

	Halaman
KATA PENGANTAR	i
ABSTRAK	iii
ABSTRACT	v
DAFTAR ISI	vii
DAFTAR GAMBAR	ix
DAFTAR TABEL	x
DAFTAR LAMPIRAN	xi
BAB I. PENDAHULUAN	
A. Latar belakang	1
B. Tujuan	4
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	
A. Parasetamol	5
B. Kristal	
1. Definisi	6
2. Kristalisasi	9
3. Karakterisasi kristal	11
4. Aplikasi kristal pada bidang farmasi	14

BAB III. BAHAN DAN CARA KERJA	
A. Alat	17
B. Bahan	17
C. Cara Kerja	
1. Pembuatan kristal	17
2. Karakterisasi kristal	21
BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN	
A. Hasil	
1. Pembuatan kristal	27
2. Karakterisasi kristal	28
B. Pembahasan	
1. Pembuatan kristal	30
2. Karakterisasi kristal	32
BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN	
A. KESIMPULAN	43
B. SARAN	44
DAFTAR ACUAN	45

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
1. Hasil pengamatan kristal secara mikroskopik	49
2. Kurva distribusi ukuran partikel kristal parasetamol dan kristal hasil kristalisasi metode pendinginan – <i>shaker</i>	50
3. Kurva distribusi ukuran partikel kristal parasetamol dan kristal hasil kristalisasi metode pendinginan – <i>stirrer</i>	50
4. Kurva distribusi ukuran partikel kristal parasetamol dan kristal hasil kristalisasi metode pendinginan penguapan	51
5. Kurva serapan parasetamol dalam dapar fosfat pH 5,8	51
6. Kurva kalibrasi larutan parasetamol dalam dapar fosfat pH 5,8	52
7. Profil disolusi kristal parasetamol dan kristal hasil kristalisasi metode pendinginan – <i>shaker</i>	52
8. Profil disolusi kristal parasetamol dan kristal hasil kristalisasi metode pendinginan – <i>stirrer</i>	53
9. Profil disolusi kristal parasetamol dan kristal hasil kristalisasi metode penguapan	53
10. Mikrofotograf kristal parasetamol	54
11. Difraktogram serbuk kristal parasetamol	55
12. Termogram DSC kristal parasetamol	56

DAFTAR TABEL

	Halaman
1. Tujuh jenis unit sel primitif fundamental	8
2. Rancangan kerja pembuatan kristal parasetamol	18
3. Kategori indeks kompresibilitas	22
4. Kategori sudut istirahat	23
5. Distribusi ukuran partikel kristal parasetamol	59
6. Hasil pengujian indeks kompresibilitas, sudut istirahat dan laju alir serbuk kristal	60
7. Hasil pengukuran serapan parasetamol dalam dapar fosfat pH 5,8 untuk kurva kalibrasi	61
8. Perbandingan difraktogram serbuk kristal parasetamol	62

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
1. Perhitungan kurva kalibrasi larutan standar parasetamol dalam pelarut dapar fosfat pH 5,8	65
2. Hasil perhitungan uji disolusi serbuk kristal parasetamol	67
3. Perhitungan tabulasi difraktogram sinar-X serbuk	69
4. Tabulasi difraktogram sinar-X serbuk parasetamol	71
5. Nilai $\sin^2 \theta$	74
6. Quadratic form of Miller indices	76
7. Sertifikat analisis parasetamol	78

BAB I

PENDAHULUAN

A. LATAR BELAKANG

Pada saat ahli kimia sintesis telah menetapkan dan meyakini tentang suatu zat sebagai obat potensial, banyak diantaranya menduga bahwa zat tersebut telah siap untuk diformulasikan dan diuji secara klinis. Namun, dewasa ini, setiap tahunnya sejumlah artikel ilmiah menyatakan bahwa kinerja dari sebagian obat sangat tergantung dari parameter yang dimilikinya, yaitu bentuk kristal (*habit*) dan modifikasi struktur kristal. Suatu *habit* kristal obat mungkin ditabletasi secara mudah menghasilkan tablet berkualitas baik, sedangkan *habit* yang lain sangat menyulitkan, meskipun keduanya ternyata mempunyai suhu lebur dan difraktogram sinar-x yang sama. Di lain pihak, suatu modifikasi kristal dapat menunjukkan 5 sampai 10 kali kelarutan absolut dan ketersediaan hayatinya dibandingkan modifikasi atau polimorf lain dari obat yang sama⁽¹⁾. Oleh karena keadaan tersebut, banyak penelitian dilakukan guna menemukan *habit* atau modifikasi kristal suatu zat yang menunjukkan kinerja sebagai obat potensial maupun bahan baku produksi yang baik.

Kristal merupakan salah satu bentuk padat suatu zat. Parameter yang digunakan untuk mengidentifikasi suatu kristal yaitu *habit* dan sistem kristal.

Habit adalah deskripsi tampilan sebelah luar kristal. *Habit* kristal dapat mempengaruhi berbagai karakter farmasi suatu zat yaitu daya semprot suspensi, perilaku materi saat proses pembuatan tablet antara lain sifat alir, kompresibilitas dan disolusi materi kristal⁽¹⁾. Sistem kristal merupakan gambaran hubungan antara dimensi atom atau molekul pembentuk struktur kristal. Sistem kristal dapat diklasifikasikan menjadi 7 kelas. Suatu zat dapat berada pada dua atau lebih struktur kristal. Keadaan tersebut disebut polimorfisme. Karena mempunyai struktur kristal yang berbeda, setiap polimorf mempunyai sifat fisik yang berbeda. Keadaan tersebut juga dapat mempengaruhi karakter farmasi suatu zat.

Parasetamol merupakan senyawa golongan analgesik anti piretik non steroid. Sebagai obat, parasetamol sangat potensial guna mengatasi nyeri ringan yang diakibatkan oleh berbagai sebab. Berdasarkan struktur kristalnya terdapat tiga bentuk polimorf kristal parasetamol yaitu monoklin (bentuk I), ortorombik (bentuk II) dan bentuk tidak stabil (bentuk III). Kristal monoklin merupakan bentuk kristal yang umum digunakan pada industri farmasi. Bentuk ini mempunyai struktur dengan sedikit bidang datar. Pada proses pembuatan tablet yang menggunakan kristal bentuk ini dibuat menggunakan proses granulasi basah dan membutuhkan bahan tambahan berupa *plasticizer* pada formulasinya. Sebaliknya, bentuk ortorombik tersusun atas molekul-molekul yang terikat oleh ikatan hidrogen yang tersusun pada baris antiparalel. Bentuk ini mempunyai struktur yang lebih

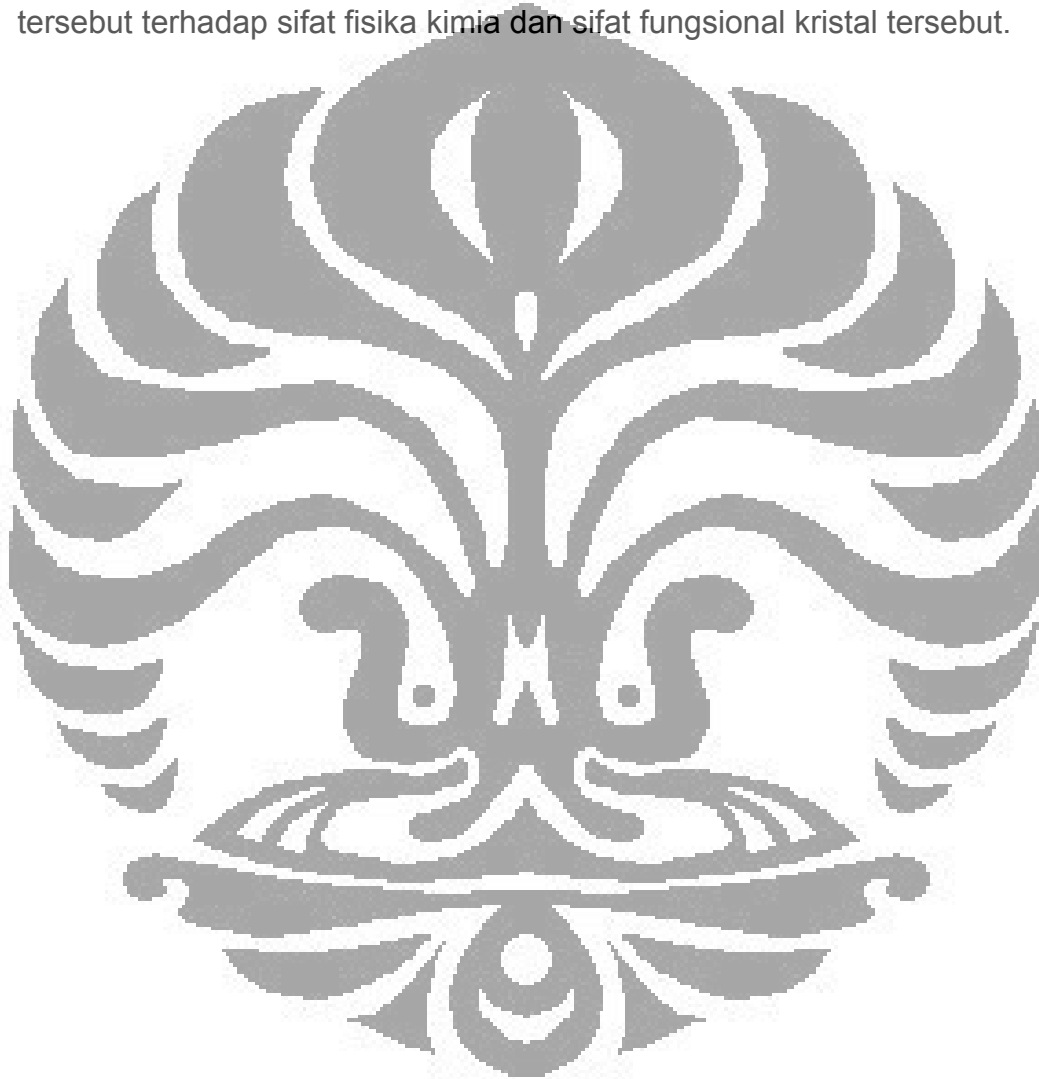
datar sehingga menghasilkan aliran yang bersifat plastis selama proses pengempaan⁽²⁾.

Beberapa penelitian telah dilakukan guna meningkatkan kinerja parasetamol sebagai bahan baku farmasi. Penelitian tersebut didasarkan atas bentuk dan struktur kristal. Pada tahun 2002, Al-Zoubi dan kawan-kawan melakukan perubahan sistem kristal parasetamol yaitu monoklin menjadi ortorombik menggunakan metode kristalisasi pendinginan yang disertai dengan teknik *seeding*^(2,3). Pada tahun 2004, dilakukan modifikasi kristal parasetamol yang digabungkan dengan ibuprofen menggunakan teknik *spherical crystallization*⁽⁴⁾. Dari penelitian-penelitian tersebut dihasilkan bentuk kristal parasetamol dengan kinerja yang lebih baik dibandingkan bentuk kristal yang umum digunakan.

Berdasarkan penelitian terdahulu, dilakukan penelitian untuk menghasilkan kristal parasetamol dengan karakter yang baik menggunakan metode kristalisasi yang sederhana. Pada penelitian ini dilakukan kristalisasi parasetamol menggunakan 2 metode yaitu metode pendinginan dan metode penguapan. Kristal diperoleh dari larutan parasetamol dalam berbagai pelarut yaitu etanol, metanol dan aseton. Kristal yang diperoleh kemudian dikarakterisasi secara fisika dan kimia menggunakan metode mikroskopik meliputi mikroskop optik dan *scanning electron microscopy*, *powder X-ray diffractometry*, *differential scanning calorimetry* dan beberapa metode pengujian sifat fungsional bahan baku farmasi meliputi sifat alir serbuk dan profil disolusi.

B. TUJUAN

Tujuan penelitian ini adalah menghasilkan bentuk kristal parasetamol dari berbagai metode dan pelarut dan mengetahui pengaruh bentuk kristal tersebut terhadap sifat fisika kimia dan sifat fungsional kristal tersebut.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. PARASETAMOL

Parasetamol adalah senyawa derivat para amino fenol. Parasetamol merupakan metabolit fenasetin dengan efek antipiretik yang sama dan telah digunakan sejak tahun 1893. Efek analgesik parasetamol serupa dengan salisilat yaitu menghilangkan atau mengurangi nyeri ringan sampai sedang⁽⁵⁾. Parasetamol berupa serbuk hablur berwarna putih, tidak berbau dan rasanya sedikit pahit. Parasetamol mempunyai kelarutan 1:70 dalam air, 1:20 dalam air mendidih, 1:7 dalam alkohol, 1:13 aseton, 1:40 dalam gliserol, 1:9 dalam propilenglikol, sangat mudah larut dalam kloroform, praktis tidak larut dalam eter dan larut dalam larutan alkali hidroksida. Jarak lebur parasetamol antara 168°C dan 172°C^(6,7).

Parasetamol mempunyai tiga bentuk polimorf yaitu bentuk monoklin (bentuk I), bentuk ortorombik (bentuk II) dan bentuk sangat tidak stabil (bentuk III). Bentuk monoklin umumnya digunakan pada pembuatan tablet. Bentuk ini mempunyai struktur dengan sedikit bidang datar. Pada proses pembuatan tablet, kristal bentuk ini dibuat menggunakan proses granulasi basah dan membutuhkan bahan tambahan berupa *plasticizer* pada formulasinya. Sebaliknya, bentuk ortorombik tersusun atas molekul-molekul

yang terikat oleh ikatan hidrogen yang tersusun pada baris antiparalel. Bentuk ini mempunyai struktur yang lebih datar sehingga menghasilkan aliran yang bersifat plastis selama proses pengempaan. Bentuk ortorombik dapat dihasilkan dari pendinginan lelehan parasetamol secara perlahan dan kristalisasi larutan etanol yang disertai proses *seeding* dengan kondisi terkontrol⁽²⁾.

B. KRISTAL

1. Definisi

Kristal, ideal kristal, adalah bangun padat berbentuk polihedral yang tersusun secara regular yang terikat oleh bidang padat. Kristal terdiri dari unit sel atau unit struktur yang tersusun berulang secara tiga dimensi. Setiap unit mempunyai ukuran yang sama dan terdiri atas molekul dan ion dengan jumlah serta susunan yang sama. Walaupun mempunyai ukuran dan bentuk yang berbeda, sudut antar bidang kristal konstan⁽⁸⁾. Parameter yang digunakan untuk mengidentifikasi suatu kristal yaitu *habit* dan sistem kristal. *Habit* adalah deskripsi tampilan sebelah luar kristal. Jika lingkungan pertumbuhan kristal mempengaruhi bentuk luar tanpa mengubah struktur internal kristal, maka akan dihasilkan berbagai macam *habit*. Perubahan tersebut diintervensi melalui pendekatan seragam molekul-molekul yang mengkristal pada berbagai permukaan bidang kristal. Oleh karena pertumbuhan kristal dapat dihambat atau dihalangi oleh kristal-kristal yang

letaknya berdekatan dan tumbuh serempak atau justru terhalangi oleh dinding wadah. Akibatnya, akan terjadi hambatan pertumbuhan atau pengembangan bidang datar atau jika kristal terlambat mengkristal maka akan dihasilkan bentuk tak teratur. Peristiwa semacam itu disebabkan oleh adanya keterbatasan dalam penempatan ruang antara molekul yang telah mengkristal terlebih dahulu. Bentuk kristal tak teratur dinamakan anhedral atau allotriomorfik. Sedangkan bentuk kristal yang dibatasi bidang datar, dinamakan euhedral atau idiomorfik. Bentuk-bentuk kristal euhedral adalah⁽¹⁾:

a. Kristal tabular/papan.

Terbentuk akibat pertumbuhan sepasang bidang sejajar secara sedang-sedang saja, tanpa ada pengembangan bidang-bidang yang lain.

b. Kristal plat atau lempeng.

Terbentuk akibat pertumbuhan sepasang bidang sejajar secara berlebihan.

c. Kristal prisma.

Kristal yang terbentuk *kolumnar*.

d. Kristal *acicular* atau jarum.

Terbentuk dari kristal prisma yang tumbuh memanjang sehingga tampak seperti jarum.

e. Kristal *bladed* atau bilah.

Adalah kristal acicular

Faktor-faktor yang mempengaruhi *habit* kristal yaitu supersaturasi, kecepatan pendinginan dan tingkat pengadukan larutan, sifat bahan pelarut dan adanya kosoluit, kosolven dan ion asing teradsorpsi dan kondisi kristalisasi.

Suatu kristal ideal dikonstruksikan oleh pengulangan ruang secara teratur dari unit struktur identik. Untuk molekul organik umumnya digunakan dalam bidang farmasi, unit struktur paling sederhana dapat terdiri dari satu atau lebih molekul. Struktur kristal biasanya dijelaskan melalui istilah kisi periodik atau jejaring garis tiga dimensional yang menghubungkan titik-titik dalam strukturnya. Tidak kalah penting artinya untuk memahami bahwa titik-titik dalam kisi dalam dikoneksikan dalam berbagai cara sehingga membentuk sejumlah tertentu kisi yang berbeda. Struktur kristal hanya terbentuk jika unit fundamental tersusun identik dengan setiap titik kisi dan meluas disepanjang masing-masing sumbu kristal melalui pengulangan tradisional. Unit sel dibentuk melalui panjang (a, b dan c) sumbu kristal dan sudut (α, β dan γ) diantara masing-masing sumbu. Konvensi umum yang disepakati adalah bahwa sudut tertentu α menyatakan sudut antar sumbu b dan sumbu c , β adalah sudut antara sumbu a dan sumbu c sedangkan γ adalah sudut antara sumbu a dan sumbu b . Ada tujuh jenis unit sel primitif fundamental dan unit sel ini mencerminkan karakter tujuh kelas kristal⁽¹⁾

Tabel 1. Tujuh jenis unit sel primitif fundamental⁽¹⁾

Sistem	Hubungan antara sisi sel	Hubungan antara sudut sel
Kubus	$a = b = c$	$\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$
Tetragonal	$a = b \neq c$	$\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$
Ortorombik	$a \neq b \neq c$	$\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$

Monoklin	$a \neq b \neq c$	$\alpha = \gamma = 90^\circ, \beta \neq 90^\circ$
Triklinik	$a \neq b \neq c$	$\alpha \neq \beta \neq \gamma \neq 90^\circ$
Heksagonal	$a = b \neq c$	$\alpha = \beta = 90^\circ, \gamma = 120^\circ$
Trigonal	$a = b = c$	$\alpha = \beta = 90^\circ, \gamma \neq 90^\circ$

Bentuk kristal yang pada umumnya dijumpai pada zat aktif adalah polimorf dan solvat. Polimorf kristal memiliki komposisi kimia yang sama tetapi berbeda dalam struktur internal kristal. Perbedaan struktur kristal dalam polimorf semakin tampak jika zat aktif mengkristal dalam berbagai susunan kerapatan kristal dan atau perbedaan konformasi. Solvat yang juga dikenal sebagai polimorf palsu (*pseudopolimorf*) adalah jeratan padat kristal yang mengandung molekul bahan pelarut di dalam struktur kristalnya, baik proporsi stokiometrik atau non stokiometrik. Oleh karena polimorf kristal dan solvat berada dalam susunan kristal dan atau konformasi molekul yang berbeda, demikian pula dalam energi dan entropinya, menyebabkan sifat fisika seperti bobot jenis, kekerasan, kemampuan tabletasi, indeks bias, kelarutan, suhu lebur, entalpi fusi, tekanan uap, laju disolusi, sifat termodinamik dan kinetik lainnya bahkan warnanya, berlainan. Perbedaan dalam sifat fisika dari berbagai bentuk padat memiliki efek penting dalam proses pengolahan zat aktif menjadi sediaan obat⁽¹⁾.

2. Kristalisasi

Kristalisasi dari bentuk larutan dapat dijelaskan dari 3 tahap yaitu (i) supersaturasi larutan, (ii) pembentukan inti kristal dan (iii) pertumbuhan kristal disekitar inti kristal. Supersaturasi dapat dihasilkan dari proses pendinginan,

penguapan, penambahan bahan pengendap, atau dengan reaksi kimia yang dapat mengubah sifat dasar larutan⁽⁸⁾. Inti kristal adalah partikel-partikel kristal yang amat kecil, yang dapat terbentuk secara spontan sebagai akibat dari keadaan larutan yang lewat jenuh. Inti ini dapat juga dihasilkan dengan cara memperkecil kristal-kristal yang ada dalam alat kristalisasi atau dengan menambahkan benih kristal ke dalam larutan lewat jenuh. Pertumbuhan kristal merupakan penggabungan dari dua proses yaitu transportasi molekul-molekul atau ion-ion dari bahan yang akan dikristalisasi dalam larutan ke permukaan kristal dengan cara difusi dan penempatan molekul-molekul atau ion-ion pada kisi kristal. Berdasarkan proses supersaturasi metode kristalisasi adalah sebagai berikut⁽⁹⁾ :

- Pendinginan

Metode ini digunakan untuk bahan-bahan yang kelarutannya berkurang drastis dengan menurunnya suhu. Kondisi lewat jenuh dapat dicapai dengan pendinginan larutan panas yang jenuh.

- Penguapan

Digunakan untuk bahan-bahan yang kelarutannya berkurang sedikit dengan menurunnya suhu. Kondisi lewat jenuh dapat dicapai dengan penguapan pelarut.

- Penguapan pendinginan

Penguapan pendinginan adalah metode kombinasi dari metode penguapan dan metode pendinginan. Dalam hal ini larutan panas yang jenuh dialirkan ke dalam sebuah ruang hampa udara. Panas penguapan diambil

dari larutan itu sendiri, sehingga larutan menjadi dingin dan menjadi lewat jenuh.

- Penambahan bahan lain

Prinsip dari metode ini adalah peristiwa *salting out* dimana terjadi penurunan kelarutan akibat adanya penambahan zat lain. Zat yang ditambahkan kelarutannya lebih tinggi dibanding zat yang akan dikristalisasi, sehingga zat akan terkristalisasi. Pemisahan bahan yang terlarutkan juga dapat dilakukan dengan pemberian pelarut kedua, yang membuat kelarutan bahan yang bersangkutan menjadi turun, contohnya penambahan air ke dalam larutan alkohol yang mengandung bahan padat organik.

3. Karakterisasi Kristal

Teknik yang umum digunakan dalam karakterisasi kristal yaitu kristalografi, spektroskopi, mikroskopi dan termal. Teknik-teknik tersebut digunakan untuk menguji perbedaan aspek struktur, dinamik dan energetik dalam fase padat. Kristalografi sinar-X kristal tunggal menghasilkan informasi struktur polimorfisme sejati. Meskipun demikian, ketatnya syarat sampel membatasi aplikasinya untuk kristal tunggal mutu tinggi. Untungnya telah tersedia teknik alternatif untuk karakterisasi materi yang tidak sempurna atau murni, yakni *powder X-ray diffraction* dan spektroskopi fase padat (NMR, IR dan Raman). Mikroskopi (cahaya dan elektron) membedakan polimorf kristal melalui sifat optik dan sifat morfologinya. Sedangkan teknik termal

membedakan polimorf melalui sifat-sifat termodinamik dan menginformasikan tentang stabilitas hubungan antar polimorf.

a. Mikroskopi⁽¹⁾

Polimorf umumnya berbeda dalam morfologi dan kondisi ini dapat dijadikan kriteria analisis awal yang penting untuk memantau kristalisasi. Bentuk kristal dapat diamati sangat cepat melalui mikroskop optik atau *scanning electron microscopy* (SEM). Kombinasinya dengan metode analitik lain dapat segera membedakan bentuk-bentuk yang ada. Meskipun demikian, kesulitan akan dihadapi jika perbedaan morfologinya sendiri justru disebabkan oleh polimorfisme atau akibat perubahan kondisi pertumbuhan atau pelarutnya. Teknik yang melibatkan kristal dan heteronukleasi polimer dengan memanfaatkan satu faktor kondisi kristalisasi (pelarut, suhu dan lain-lain) membuka peluang menemukan polimorf tanpa terjadi perubahan morfologi. Hal ini menyebabkan metode mikroskopi menjadi penyeleksi primer yang cukup efektif dalam studi lintas cepat.

b. *Powder X-ray diffraction*

Teknik *powder X-ray diffraction* (difraksi sinar-x serbuk) menjadi sangat penting bagi saintis farmasi karena merupakan metode yang paling mudah dan cepat untuk memperoleh informasi fundamental tentang struktur zat kristal dalam bentuknya yang biasa diperoleh. Karena mayoritas senyawa obat dijumpai sebagai serbuk kristal, maka pola serbuk senyawa ini sering kali dipakai sebagai sidik jari yang segera diperoleh untuk menentukan jenis strukturnya⁽¹⁾.

Prinsip dasar teknik difraksi sinar-x yaitu berkas sinar-x monokromatis yang terkolimasi terdifraksi dalam berbagai arah bila jatuh pada hablur yang berotasi atau serbuk hablur yang berorientasi acak. Hablur bertindak sebagai kisi-kisi difraksi tiga dimensi terhadap radiasi ini. Fenomena ini ditunjukkan oleh hukum Braggs yang menyatakan bahwa difraksi (interferensi konstruktif) hanya dapat terjadi bila gelombang yang terhambur dari bagian berbeda dari hablur, dengan arah yang spesifik, melalui jarak tempuh yang perbedaannya merupakan bilangan bulat (n) dari panjang gelombang (λ). Pada keadaan tersebut, gelombang berada dalam fase. Kondisi ini dinyatakan dengan persamaan Bragg :

$$\frac{n\lambda}{2 \sin \theta} = d_{hkl}$$

d_{hkl} adalah jarak interplanar; θ adalah sudut difraksi.

Sekumpulan bidang dalam ruang dapat diberi indeks dalam 3 bilangan bulat, umumnya disebut indeks Miller. Indeks ini merupakan bilangan kebalikan dan dibulatkan sampai bilangan terkecil dari perpotongan suatu bidang sepanjang sumbu sesuai dengan tiga tepi satuan sel yang tidak paralel. Dimensi satuan sel diperoleh dari jarak sepanjang ketiga sumbu a , b dan c dan sudut antara α , β dan γ . Jarak interplanar untuk sekumpulan tertentu bidang paralel hkl dinyatakan dalam $d_{hkl}^{(6)}$.

c. Teknik termal-*differential scanning calorimetry*⁽¹⁾

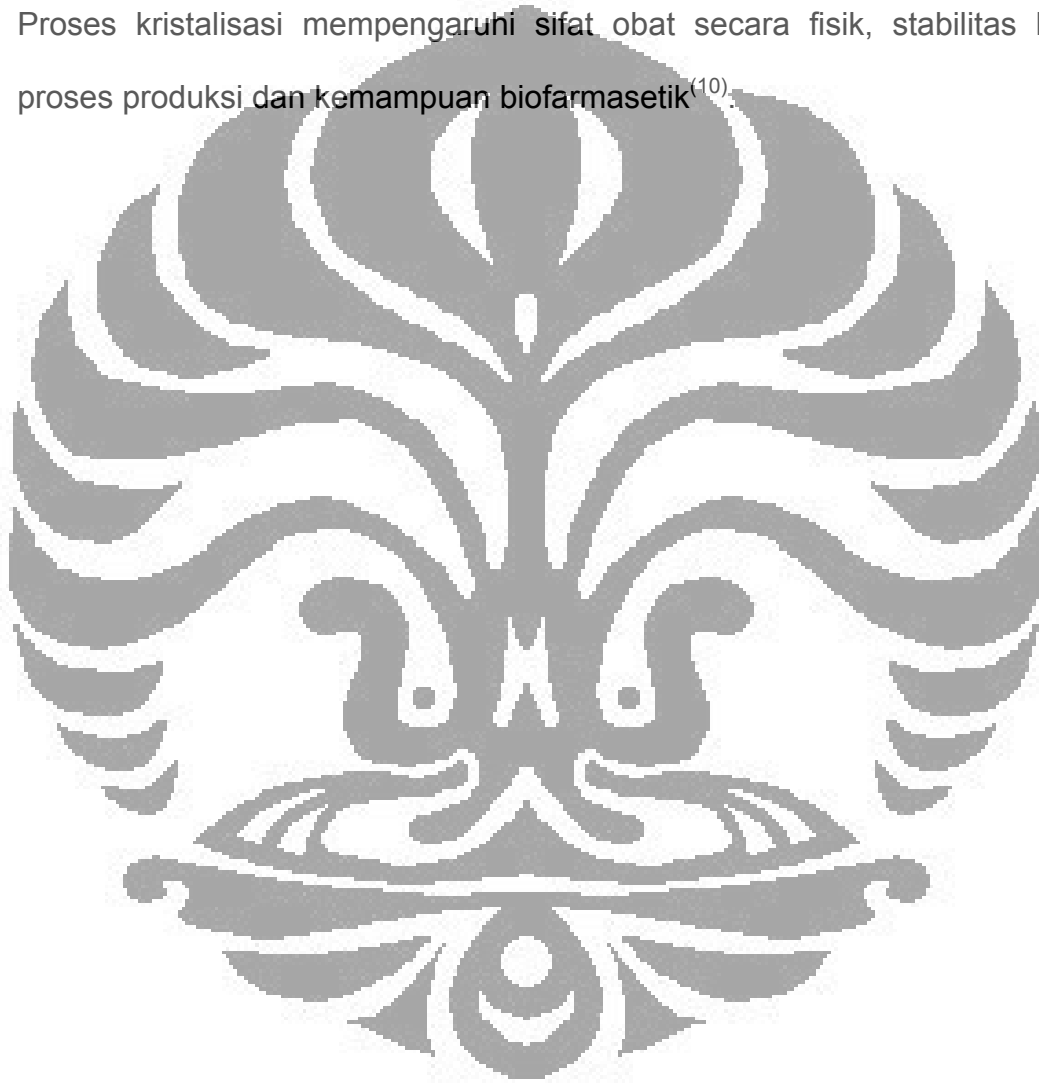
Teknik *differential scanning calorimetry* (DSC) mengukur jumlah energi yang diabsorpsi atau dibebaskan oleh sampel saat dipanaskan, didinginkan atau dipertahankan pada suhu konstan. Energi ini dihubungkan dengan perbedaan dalam aliran panas antara sampel standar dan yang tidak diketahui. Integrasi luas daerah di bawah kurva aliran panas menghasilkan perubahan entalpi berasosiasi dengan peristiwa termal. Data termodinamik yang dapat diperoleh dengan metode ini termasuk titik lebur, kapasitas panas dan panas fusi seperti halnya transisi polimorfik senyawa uji jika terjadi di bawah titik lebur. DSC sangat penting dalam mengeludasi hubungan stabilitas antara polimorf. Meskipun demikian, DSC dapat menyesatkan dalam kasus dimana dekomposisi sampel terjadi selama pemanasan. Produk dekomposisi dapat mengkristal kembali atau mengubah titik lebur senyawa murninya.

Selain teknik-teknik diatas dapat pula dilakukan karakterisasi sifat farmasetik atau fungsional meliputi sifat alir, kompresibilitas maupun kelarutan atau disolusi.

4. Aplikasi Kristal pada Bidang Farmasi

Sebagian besar obat merupakan senyawa yang berbentuk kristal. Kristalinitas dari bahan tersebut sangat besar pengaruhnya terhadap sifat fisiknya. Perubahan *habit* yang signifikan secara farmasetik dapat menyebabkan perubahan kecepatan disolusi, aliran serbuk dan kompresibilitas, dapat mempengaruhi proses produksi sediaan (contoh :

aliran dan kompresibilitas selama proses pembuatan tablet) dan mempengaruhi kegunaan sediaan. Kecepatan disolusi dipengaruhi oleh kondisi permukaan dan rasio volume kristal, sebagai contoh bentuk jarum mengindikasikan bahwa kristal tersebut mempunyai sifat alir yang buruk. Proses kristalisasi mempengaruhi sifat obat secara fisik, stabilitas kimia, proses produksi dan kemampuan biofarmasetik⁽¹⁰⁾.



BAB III

BAHAN DAN CARA KERJA

A. Alat

Shaker, *heater* dan *magnetic stirrer*, pengayak (Retsch, Jerman), *flowmeter* (Erweka GTD, Jerman), *bulk density tester* (Pharmeq, Indonesia), mikroskop optik (Nikon, Jepang), kamera digital (Canon, Jepang), spektrofotometer UV-Vis model 1610 (Shimadzu, Jepang), *differential scanning calorimeter* model DSC 6 (Perkin Elmer), *x-ray diffractometer* model PW-1710 (Philips, Belanda), *scanning electron microscope* model 5310 LV (Jeol, Jepang).

B. Bahan

Parasetamol (ex Cina) dibeli dari PT. Brataco Chemika, etanol 96% teknis, metanol 96% teknis, aseton 96% teknis, KH_2PO_4 (Merck), NaOH (Merck), air suling.

C. Cara Kerja

1. Pembuatan Kristal^(2,11,12)

Rancangan kerja pembuatan kristal adalah sebagai berikut :

Tabel 2. Rancangan kerja pembuatan kristal parasetamol

Metode	Pelarut		
	Etanol	Metanol	Aseton
Pendinginan – <i>shaker</i>	PCT-EDA	PCT-MDA	PCT-ADA
Pendinginan – <i>stirrer</i>	PCT-EDS	PCT-MDS	PCT-ADS
Penguapan	PCT-EU	PCT-MU	PCT-AU

a. Metode pendinginan yang disertai pengadukan menggunakan shaker

i. Pelarut etanol (PCT-EDA)

Sebanyak 50 g parasetamol dilarutkan dalam 150 ml etanol, larutan dipanaskan hingga 50°C. Larutan kemudian didinginkan pada penangas es dengan suhu 0°C hingga suhu larutan 10°C. Setelah suhu larutan 10°C, larutan diaduk menggunakan *shaker* dengan kecepatan konstan ± 50 rpm, pengadukan dilakukan selama 30 menit. Kristal yang didapat dipisahkan, dikeringkan dan simpan dalam desikator.

ii. Pelarut metanol (PCT-MDA)

Sebanyak 50 g parasetamol dilarutkan dalam 150 ml metanol, larutan dipanaskan hingga 50°C. Larutan kemudian didinginkan pada penangas es dengan suhu 0°C hingga suhu larutan 10°C. Setelah suhu larutan 10°C, larutan diaduk menggunakan *shaker* dengan kecepatan konstan ± 50 rpm, pengadukan dilakukan selama 30 menit. Kristal yang didapat dipisahkan, dikeringkan dan simpan dalam desikator.

iii. Pelarut aseton (PCT-ADA)

Sebanyak 50 g parasetamol dilarutkan dalam 250 ml aseton, larutan dipanaskan hingga 50°C. Larutan kemudian didinginkan pada penangas es dengan suhu 0°C hingga suhu larutan 10°C. Setelah suhu larutan 10°C, larutan diaduk menggunakan *shaker* dengan kecepatan konstan \pm 50 rpm, pengadukkan dilakukan selama 30 menit. Kristal yang didapat dipisahkan, dikeringkan dan simpan dalam desikator.

b. Metode pendinginan yang disertai pengadukan menggunakan stirer

i. Pelarut etanol (PCT-EDS)

Sebanyak 50 g parasetamol dilarutkan dalam 150 ml etanol, larutan dipanaskan hingga 50°C. Larutan kemudian didinginkan pada penangas es dengan suhu 0°C hingga suhu larutan 10°C. Setelah suhu larutan 10°C, larutan diaduk menggunakan *magnetic stirrer* dengan kecepatan konstan \pm 50 rpm, pengadukkan dilakukan selama 30 menit. Kristal yang didapat dipisahkan, dikeringkan dan simpan dalam desikator.

ii. Pelarut metanol (PCT-MDS)

Sebanyak 50 g parasetamol dilarutkan dalam 150 ml metanol, larutan dipanaskan hingga 50°C. Larutan kemudian didinginkan pada penangas es dengan suhu 0°C hingga suhu larutan 10°C. Setelah suhu larutan 10°C, larutan diaduk menggunakan *magnetic stirrer* dengan kecepatan konstan \pm 50 rpm, pengadukkan dilakukan selama 30 menit. Kristal yang didapat dipisahkan, dikeringkan dan simpan dalam desikator.

iii. Pelarut aseton (PCT-ADS)

Sebanyak 50 g parasetamol dilarutkan dalam 250 ml aseton, larutan dipanaskan hingga 50°C. Larutan kemudian didinginkan pada penangas es dengan suhu 0°C hingga suhu larutan 10°C. Setelah suhu larutan 10°C, larutan diaduk menggunakan *magnetic stirrer* dengan kecepatan konstan \pm 50 rpm, pengadukkan dilakukan selama 30 menit. Kristal yang didapat dipisahkan, dikeringkan dan disimpan dalam desikator.

c. Metode penguapan

i. Pelarut etanol (PCT-EU)

Sebanyak 50 g parasetamol dilarutkan dalam 150 ml etanol, larutan dipanaskan hingga 50°C. Kemudian larutan didinginkan pada suhu kamar, diamkan hingga pelarut habis menguap. Kristal yang didapat dipisahkan, diayak diatas ayakan nomer 16 dan disimpan dalam desikator.

ii. Pelarut metanol (PCT-MU)

Sebanyak 50 g parasetamol dilarutkan dalam 150 ml metanol, larutan dipanaskan hingga 50°C. Kemudian larutan didinginkan pada suhu kamar, diamkan hingga pelarut habis menguap. Kristal yang didapat dipisahkan, diayak diatas ayakan nomer 16 dan disimpan dalam desikator.

iii. Pelarut aseton (PCT-AU)

Sebanyak 50 g Parasetamol dilarutkan dalam 150 ml aseton, larutan dipanaskan hingga 50°C. Kemudian larutan didinginkan pada suhu kamar,

diamkan hingga pelarut habis menguap. Kristal yang didapat dipisahkan, diayak diatas ayakan nomer 16 dan disimpan dalam desikator.

2. Karakterisasi Kristal

a. Bentuk partikel

Kristal diamati secara mikroskopis menggunakan mikroskop optik. Sejumlah sampel kristal diletakkan pada *object glass* dan ditutup dengan *cover glass*, kemudian diamati dibawah mikroskop dengan perbesaran 40-100 kali. Hasil pengamatan difoto dengan menggunakan kamera digital.

b. Distribusi ukuran partikel^(6,13)

Penentuan distribusi ukuran partikel dilakukan dengan metode mikromeritik (ayakan). Pengayak yang sudah ditimbang (a) :

- Disusun mulai dari atas, yaitu ayakan dengan mesh terkecil (16 mesh) hingga yang terbesar (230 mesh). Sejumlah sampel ± 10 g dimasukkan pada pengayak dengan mesh terkecil kemudian alat dinyalakan selama 20 menit dengan kecepatan 15 rpm. Masing-masing pengayak berisi serbuk kemudian ditimbang (b).
- Setelah itu dicari persentase berat serbuk dan dibuat kurva distribusi ukuran partikelnya.

$$\% \text{ berat serbuk} = [(b-a)/\text{berat sampel}] \times 100\%$$

c. Indeks kompresibilitas

Sampel dimasukkan ke dalam gelas ukur 100 ml lalu diukur volumenya. Kemudian gelas ukur diketuk-ketukan sebanyak 300 kali. Percobaan diulangi dengan 300 ketukan kedua untuk memastikan volume sampel tidak mengalami penurunan, ukur volume sampel. Hitung indeks kompresibilitas sampel dengan rumus :

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

Dimana :

BJ mampat = berat sampel / volume setelah pengetukan (g/ml)

BJ bulk = berat sampel / volume sebelum pengetukan (g/ml)

Tabel 3. Kategori indeks kompresibilitas⁽¹⁴⁾

Indeks kompresibilitas (%)	Tipe aliran
< 5	Istimewa
11 – 15	Baik
16 – 20	Cukup baik
21 – 25	Sedang
26 – 31	Buruk
32 – 37	Sangat Buruk
> 38	Sangat-sangat Buruk

d. Sudut istirahat serbuk⁽¹⁴⁾

Sejumlah sampel ditimbang, kemudian dituang perlahan-lahan sampai ujung corong. Biarkan sampel mengalir dan ukur sudut istirahatnya. dengan menggunakan persamaan :

$$\tan \alpha = \frac{h}{r}$$

Dimana :

α : sudut istirahat

h : tinggi maksimum kerucut

r : jari-jari serbuk

Tabel 4. Kategori sudut istirahat⁽¹⁴⁾

Sudut istirahat (°)	Tipe aliran
25 – 30	Istimewa
31 – 35	Baik
36 – 40	Cukup baik
41 – 45	Sedang
46 – 55	Buruk
56 – 65	Sangat buruk
> 66	Sangat-sangat buruk

e. Laju alir serbuk⁽¹⁴⁾

Sejumlah sampel dimasukkan ke dalam corong *flowmeter* dan diratakan tanpa menekan. Alat dijalankan dan waktu yang diperlukan oleh seluruh

sampel untuk mengalir melalui corong dicatat. Laju aliran dinyatakan dalam g/detik.

f. Profil disolusi^(6,12)

Sebanyak 150,0 mg sampel dilarutkan dalam 5 ml dapar fosfat pH 5,8 dengan suhu $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}$. Kemudian larutan diaduk menggunakan *magnetic stirrer* dengan kecepatan ± 50 rpm, pengadukan dilakukan selama 5 menit. Kemudian larutan disaring. Larutan yang diperoleh diencerkan sebanyak 2500 kali dan diukur serapannya menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum 242,5 nm. Perlakuan diulang dengan lama pengadukan 10, 15 dan 30 menit.

g. Scanning electron microscopy (SEM)⁽¹⁵⁾

Pengamatan mikroskopik dilakukan dengan metode *scanning electron microscopy* (SEM). Sejumlah sampel kristal ditempelkan pada *holder* yang telah dilapisi *tape* konduktor. Kemudian dilakukan pelapisan sampel dengan menggunakan emas (Au) dalam alat vakum evaporator. Sampel dimasukkan dalam mikroskop elektron untuk diperiksa.

h. Powder X-ray diffractometry⁽¹⁵⁾

Sampel kristal dikarakterisasi secara *powder X-ray diffractometry* menggunakan difraktometer sinar-X. Sumber radiasi Cu K α 1; tegangan 40 kV; arus 35 mA.

i. *Differential scanning calorimetry (DSC)*⁽¹⁶⁾

Analisa termal terhadap sampel kristal dilakukan dengan metode *differential scanning calorimetry* (DSC). Alat dikalibrasi menggunakan indium dan seng. Sampel kristal dipanaskan dengan range suhu pemanasan 30°-350°C dan kecepatan peningkatan suhu 10°C/menit diatas panci alumunium pada ruangan yang dialiri oleh gas nitrogen. Suhu lebur dan entalpi masing-masing kristal dicatat.



BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

A. HASIL

1. Pembuatan Kristal

a. Metode pendinginan yang disertai pengadukkan menggunakan *shaker*

Serbuk kristal berwarna putih dihasilkan dari metode pendinginan yang disertai pengadukkan menggunakan shaker. Adapun rendemen kristal untuk masing-masing pelarut adalah sebagai berikut : PCT-EDA 43,6%, PCT-MDA 35% dan PCT-ADA 31,4%.

b. Metode pendinginan yang disertai pengadukkan menggunakan *stirer*

Serbuk kristal berwarna putih dihasilkan dari metode pendinginan yang disertai pengadukkan menggunakan stirer. Adapun rendemen kristal untuk masing-masing pelarut adalah sebagai berikut : PCT-EDS 85%, PCT-MDS 88% dan PCT-ADS 24%.

c. Metode penguapan

Serbuk kristal berwarna putih dihasilkan dari metode penguapan. Adapun rendemen kristal untuk masing-masing pelarut adalah sebagai berikut : PCT-EU 88,4%, PCT MU 83% dan PCT-AU 78,6%.

2. Karakterisasi Kristal

a. Bentuk kristal

Hasil pengamatan kristal secara mikroskopis dapat dilihat pada Gambar 1. Kristal bahan baku (PCT) mempunyai bentuk berupa jarum. Kristal hasil kristalisasi mempunyai bentuk lempeng dan prisma.

b. Distribusi ukuran partikel

Kurva distribusi ukuran partikel kristal dapat dilihat pada Gambar 2, 3 dan 4 serta Tabel 5. Kristal bahan baku mempunyai ukuran yang besar yaitu lebih dari 1180 μ m. Kristal hasil kristalisasi metode pendinginan mempunyai ukuran partikel 63 - 1180 μ m. Kristal hasil kristalisasi metode penguapan mempunyai ukuran partikel lebih besar atau sama dengan 710 μ m.

c. Indeks kompresibilitas

Hasil pengukuran indeks kompresibilitas serbuk kristal dapat dilihat pada Tabel 6. Kristal bahan baku mempunyai nilai indeks kompresibilitas sebesar 40 %. Kristal hasil kristalisasi mempunyai indeks kompresibilitas lebih kecil dibandingkan kristal bahan baku yaitu sebesar 8 – 30 %.

d. Sudut istirahat

Hasil pengukuran sudut istirahat serbuk kristal dapat dilihat pada Tabel 6. Sudut istirahat kristal bahan baku tidak dapat diukur karena serbuk tidak mengalir. Nilai sudut istirahat kristal hasil kristalisasi yaitu $11,77^\circ - 24,77^\circ$.

e. Laju alir serbuk

Hasil pengukuran laju alir serbuk kristal dapat dilihat pada Tabel 6. Serbuk kristal bahan baku tidak mengalir. Kristal hasil kristalisasi mempunyai laju alir lebih kecil atau sama dengan 10g/detik.

f. Profil disolusi

Grafik hasil uji disolusi kristal dapat dilihat pada Gambar 7,8 dan 9. Kristal bahan baku dan kristal hasil kristalisasi mempunyai profil disolusi yang sama.

g. Scanning electron microscopy (SEM)

Hasil SEM kristal dapat dilihat pada Gambar 10. Dari gambar diketahui bahwa kristal bahan baku mempunyai bentuk berupa jarum sedangkan bentuk kristal hasil kristalisasi berupa lempengan dan prisma.

h. X-ray diffractometry

Hasil pengujian difraksi sinar x serbuk sampel kristal dapat dilihat pada Gambar 11 dan Tabel 8. Kristal bahan baku maupun kristal hasil kristalisasi mempunyai pola difraktogram yang sama.

i. *Differential scanning calorimetry* (DSC)

Termogram DSC kristal dapat dilihat pada Gambar 12. Kristal bahan baku maupun kristal hasil kristalisasi mempunyai sifat termal yang sama.

B. PEMBAHASAN

1. Pembuatan Kristal

Pada penelitian ini digunakan 2 metode kristalisasi yaitu metode pendinginan dan metode penguapan. Pada dasarnya kedua metode ini mempunyai prinsip yang sama yaitu menghasilkan kondisi larutan lewat jenuh dengan cara menurunkan suhu larutan. Perbedaan keduanya adalah pada kecepatan pendinginan. Pada metode pendinginan penurunan suhu berlangsung cepat, sedangkan pada metode penguapan penurunan suhu berlangsung cukup lama. Pada masing-masing metode digunakan 3 jenis pelarut yaitu etanol, metanol dan aseton. Ketiga pelarut tersebut digunakan karena pasetamol mudah larut dalam etanol dan metanol serta larut dalam aseton. Selain itu ketiga pelarut cenderung mempunyai titik didih yang rendah dan mudah menguap.

Tahap pertama proses kristalisasi baik untuk metode penguapan dan metode pendinginan yaitu membuat larutan parasetamol dalam pelarut.

Jumlah parasetamol yang dilarutkan diatas angka kelarutannya. Tujuannya agar kristal lebih cepat terbentuk. Larutan kemudian dipanaskan hingga mencapai 50°C, agar menghasilkan larutan yang jernih. Tahap selanjutnya dalam proses kristalisasi yaitu pembentukan keadaan lewat jenuh. Keadaan ini dapat mengakibatkan terjadinya penurunan kelarutan zat terlarut dan terjadinya pembentukan inti kristal. Pada metode pendinginan keadaan lewat jenuh dihasilkan dengan mendinginkan larutan pada penangas es dengan suhu 0°C. Pendinginan dilakukan selama 10-15 menit hingga suhu larutan mencapai 10°C. Setelah itu dilakukan pengadukan larutan. Tujuan pengadukan larutan yaitu mempercepat pertumbuhan kristal dan untuk memperkecil kemungkinan terjadinya penggabungan kristal yang terbentuk. Metode pengadukan yang dilakukan yaitu pengadukan dengan menggunakan *shaker* dan pengadukan menggunakan *magnetic stirrer*. Pengadukan dilakukan selama 30 menit. Pada metode penguapan, keadaan lewat jenuh selain dihasilkan dari pendinginan, juga dihasilkan dari penguapan pelarut. Pendinginan larutan dilakukan pada suhu kamar ($\pm 27^{\circ}\text{C}$) dan berlangsung selama ± 24 jam hingga seluruh pelarut habis menguap yang menghasilkan kristal. Kristal yang dihasilkan kemudian dikeringkan agar seluruh pelarut menguap dan diharapkan tidak terpejap dalam kristal. Pengeringan dilakukan pada suhu kamar atau jika perlu menggunakan oven pada suhu dibawah 80°C.

Dari kedua metode dihasilkan serbuk kristal berwarna putih. Kristal hasil kristalisasi metode pendinginan (PCT-EDA, PCT-MDA, PCT-ADA, PCT-

EDS, PCT-MDS dan PCT-ADS) secara makroskopis cenderung lebih halus dibandingkan kristal yang dihasilkan metode penguapan (PCT-EU, PCT-MU dan PCT AU). Jika dibandingkan dengan kristal bahan baku parasetamol (PCT) kristal yang dihasilkan dari kedua metode relatif lebih kasar. Kristal pada metode pendinginan lebih halus dibandingkan dengan kristal hasil metode penguapan karena pada metode pendinginan terdapat proses pengadukan sehingga kristal yang terbentuk mempunyai ukuran yang kecil dan cenderung tidak tumbuh secara bertumpuk. Kristal hasil kristalisasi mempunyai sifat fisik yang berbeda dengan kristal PCT. Kristal hasil kristalisasi partikelnya tidak saling melekat, sedangkan kristal bahan baku mempunyai sifat sebaliknya. Hal tersebut dapat disebabkan oleh sifat makroskopis kristal bahan baku yang lebih halus dibandingkan kristal hasil kristalisasi.

2. Karakterisasi Kristal

a. Bentuk kristal

Pengamatan mikroskopis merupakan metode penyeleksi awal pada proses karakterisasi kristal. Dari metode ini didapat gambaran bentuk dan morfologi kristal. Tujuan pengamatan mikroskopi pada penelitian ini yaitu untuk mengetahui bentuk kristal, untuk mengamati adanya perbedaan bentuk antara kristal hasil kristalisasi dengan kristal bahan baku parasetamol (PCT)

dan untuk mengamati adanya perbedaan bentuk kristal dari masing-masing metode dan pelarut.

Kristal PCT (Gambar 1) mempunyai bentuk kristal jarum dan permukaan kristal yang halus. Kristal hasil kristalisasi metode pendinginan (Gambar 1) mempunyai 2 bentuk kristal yaitu bentuk prisma dan lempeng serta mempunyai permukaan kristal yang halus. Jumlah kristal dengan bentuk prisma lebih banyak dibandingkan bentuk lempeng. Sedangkan kristal hasil kristalisasi metode penguapan (Gambar 1) berbentuk seperti bongkahan atau patahan dengan permukaan yang kasar. Adanya perbedaan bentuk antara kristal metode pendinginan dan metode penguapan disebabkan oleh adanya faktor kecepatan pendinginan dan pengadukan. Pada metode pendinginan kecepatan pendinginan relatif cepat sehingga pertumbuhan kristal berlangsung cepat. Adanya proses pengadukan mengurangi kemungkinan terjadinya penggabungan partikel kristal. Pada metode penguapan, pendinginan berlangsung lama sehingga pertumbuhan kristal lambat dan kristal yang terbentuk cenderung tumbuh menumpuk. Faktor pelarut tidak terlalu mempengaruhi bentuk dan morfologi kristal yang dihasilkan. Perbedaan hanya terlihat dari ukuran kristal yang dihasilkan. Kristal hasil kristalisasi dengan pelarut metanol ukurannya lebih besar dibanding kristal hasil kristalisasi menggunakan 2 pelarut lainnya.

b. Distribusi ukuran partikel

Distribusi ukuran partikel merupakan gambaran kisaran ukuran partikel atau ukuran partikel rata-rata suatu zat. Hasil pengukuran distribusi ukuran partikel dapat dilihat pada Tabel 5 dan kurva distribusinya dapat dilihat dari Gambar 2, 3 dan 4. Dari data dan kurva tersebut diketahui bahwa bahan baku parasetamol (PCT) mempunyai ukuran partikel yang lebih besar dari 1180 μm . Kristal hasil kristalisasi menggunakan metode pendinginan yang disertai *shaker* mempunyai ukuran partikel 125-500 μm . Kristal hasil kristalisasi menggunakan metode pendinginan yang disertai *stirrer* mempunyai ukuran partikel 63-1180 μm . Kristal hasil kristalisasi menggunakan metode penguapan mempunyai ukuran lebih besar atau sama dengan 710 μm . Perbedaan ukuran antara kristal bahan baku dan kristal hasil kristalisasi disebabkan oleh bentuk kristal. Bentuk kristal bahan baku yang panjang menyebabkan partikel tidak dapat lolos dari lubang ayakan dan tertahan pada ayakan dengan ukuran lubang yang besar. Selain itu sifat partikel yang saling melekat menghambat lolosnya partikel dari ayakan. Kristal hasil kristalisasi mempunyai bentuk relatif tidak panjang yaitu prisma dan partikelnya tidak saling melekat mempermudah partikel untuk lolos dari ayakan. Perbedaan ukuran partikel kristal antar metode kristalisasi disebabkan oleh perbedaan perlakuan pada saat kristalisasi. Pada metode pendinginan yang disertai oleh *shaker* pengadukkan tidak dilakukan secara langsung sehingga menyebabkan masih terjadi penggabungan partikel.

Walaupun masih terdapat penggabungan partikel, pengadukkan yang langsung menggunakan *stirrer* pada metode pendinginan yang disertai *stirrer* menghasilkan ukuran partikel yang kecil. Pada metode penguapan adanya proses pengayakan pada ayakan nomer 16 menyebabkan partikel mempunyai ukuran yang sesuai dengan ukuran lubang ayakan tersebut.

c. Indeks kompresibilitas

Indeks kompresibilitas adalah salah satu parameter untuk menentukan sifat alir serbuk. Indeks kompresibilitas berbanding terbalik dengan sifat alir serbuk. Semakin besar indeks kompresibilitas serbuk maka kemampuan serbuk untuk mengalir.

Tabel 6 menunjukkan hasil pengukuran indeks kompresibilitas serbuk kristal bahan baku dan kristal hasil kristalisasi. Indeks kompresibilitas serbuk kristal bahan baku parasetamol relatif besar yaitu 40 %. Dengan indeks kompresibilitas yang cukup besar maka serbuk bahan baku mempunyai tipe aliran yang sangat-sangat buruk. Serbuk kristal hasil kristalisasi mempunyai indeks kompresibilitas yang berkisar antara 8-30%. Hal tersebut menunjukkan bahwa serbuk kristal hasil kristalisasi mempunyai tipe aliran yang baik kecuali pada kristal PCT-ADS. Indeks kompresibilitas kristal PCT-ADS adalah 30 yang artinya mempunyai kategori tipe aliran buruk. Adanya perbedaan indeks kompresibilitas menunjukkan perbedaan sifat alir kristal. Perbedaan itu terjadi akibat adanya perbedaan bentuk dan ukuran kristal.

Bentuk dan ukuran kristal akan mempengaruhi porositas dan kerapatan serbuk yang selanjutnya akan mempengaruhi indeks kompresibilitas dan sifat alir serbuk. Dengan adanya perbedaan sifat tersebut maka dapat diambil kesimpulan bahwa proses kristalisasi menyebabkan terjadinya perubahan sifat alir serbuk.

d. Sudut istirahat serbuk

Sudut istirahat (*reposed angle*) merupakan salah satu parameter untuk menentukan sifat alir serbuk. Sudut istirahat adalah sudut maksimum yang mungkin terdapat antara permukaan dari setumpuk serbuk dan bidang horizontal. Faktor-faktor yang dapat mempengaruhi sudut istirahat suatu serbuk atau massa antar lain kekasaran permukaan, kecenderungan partikel untuk melekat satu dengan lainnya dan ukuran partikel massa. Semakin besar sudut istirahat suatu massa maka semakin buruk sifat alir massa tersebut.

Tabel 6 menunjukkan hasil pengukuran sudut istirahat serbuk kristal bahan baku dan kristal hasil kristalisasi. Sudut istirahat serbuk bahan baku parsetamol tidak dapat diketahui karena serbuk tidak dapat mengalir. Hal tersebut dikarenakan sifat partikel parasetamol yang cenderung melekat satu sama lain. Serbuk kristal hasil kristalisasi mempunyai sudut istirahat yang kecil yaitu kurang dari 25° kecuali pada kristal hasil kristalisasi dengan metode pendinginan menggunakan pelarut aseton (PCT-ADS). Kristal

tersebut tidak dapat diketahui sudut istirahatnya karena tidak dapat mengalir. Dengan nilai sudut istirahat yang kecil dapat diperkirakan bahwa serbuk kristal mempunyai sifat alir yang baik. Dari perbedaan besarnya sudut kristal antara serbuk bahan baku dan kristal hasil kristalisasi diketahui bahwa proses kristalisasi dapat mengubah sifat alir serbuk kristal.

e. Laju alir serbuk

Laju alir adalah kemampuan sejumlah massa atau serbuk untuk dapat mengalir dalam waktu tertentu. Nilai laju alir ini akan mempengaruhi sifat alir massa atau serbuk tersebut. Semakin cepat suatu massa mengalir maka semakin baik sifat alir massa tersebut.

Tabel 6 menunjukkan hasil pengukuran laju alir serbuk kristal bahan baku dan kristal hasil kristalisasi. Serbuk bahan baku parasetamol mempunyai sifat alir buruk. Bentuk kristal yang panjang dan flat cenderung menyebabkan partikel bahan baku parasetamol mengempak sehingga menyebabkan serbuk mempunyai porositas yang tinggi. Sifat partikel yang saling melekat juga menyebabkan serbuk tidak mengalir dengan baik. Kristal hasil kristalisasi mempunyai laju alir kurang atau sama dengan 10 g/detik kecuali pada kristal hasil kristalisasi dengan metode pendinginan menggunakan pelarut aseton (PCT-ADS). Kristal tersebut tidak dapat mengalir sehingga laju alirnya tidak dapat diukur. Hal tersebut dikarenakan ukuran partikelnya relatif kecil, terlihat dari hasil pengujian distribusi partikel

dengan frekuensi ukuran tertinggi pada 125-180 μm . Kristal hasil kristalisasi yang mempunyai bentuk prisma dan bongkahan sehingga akan membentuk rongga-ronga antar partikel yang longgar dan tidak saling melekat. Bentuk ukuran kristal yang beragam juga menyebabkan porositas serbuk kristal rendah. Porositas serbuk yang rendah menyebabkan serbuk mudah mengalir.

f. Profil disolusi

Pada penelitian ini dilakukan penentuan profil disolusi serbuk kristal. Pengujian dilakukan dalam media disolusi sediaan parasetamol yaitu dapar fosfat pH 5,8. Tujuan pengujian yaitu untuk menggambarkan kemampuan kristal untuk terdisolusi dan menggambarkan ketersediaan hayati kristal. Untuk itu maka uji dilakukan mendekati kondisi uji disolusi yang biasa dilakukan pada sediaan yaitu suhu pengujian 37°C dan kecepatan pengadukan ± 50 rpm.

Secara umum kristal hasil kristalisasi mempunyai kelarutan yang tidak jauh berbeda dengan kristal bahan baku (PCT). Gambar 7 menggambarkan profil disolusi kristal hasil kristalisasi metode pendinginan dengan pengadukan menggunakan *shaker*. Dari gambar tersebut dapat terlihat bahwa jumlah terdisolusi kristal hasil kristalisasi lebih besar dibandingkan kristal PCT walaupun peningkatannya relatif kecil. Jenis pelarut tidak terlalu mempengaruhi jumlah terdisolusi kristal. Hal tersebut dikarenakan tidak

terlihat perbedaan jumlah terdissolusi yang nyata antar kristal dengan pelarut yang berbeda. Kristal-kristal hasil kristalisasi dengan metode pendinginan dengan pengadukan *magnetic stirrer* dan metode penguapan juga mempunyai profil disolusi yang tidak jauh berbeda dibandingkan kristal-kristal metode sebelumnya (Gambar 8 dan 9). Pada kedua metode tersebut pelarut juga tidak mempengaruhi kelarutan kristal. Dari hasil pengujian dapat diketahui bahwa pada dasarnya kristal-kristal hasil kristalisasi mempunyai profil disolusi yang tidak berbeda dibandingkan profil disolusi kristal PCT. Hal tersebut dapat terjadi karena keduanya berbentuk kristal. Telah diketahui bahwa bentuk kristal lebih sukar larut dibandingkan bentuk padat lainnya misalnya amorf karena struktur molekul kristal yang teratur. Selain itu ukuran beberapa bentuk kristal hasil kristalisasi tidak jauh berbeda dibandingkan kristal bahan baku.

g. *Scanning electron microscopy (SEM)*

Pada penelitian ini pengamatan mikroskopik dengan metode SEM dilakukan hanya terhadap kristal bahan baku parasetamol (PCT) dan kristal-kristal hasil kristalisasi metode pendinginan yang disertai pengadukan menggunakan *shaker* (PCT-EDA, PCT-MDA dan PCT-ADA). Alasan pemilihan sampel yaitu dikarenakan kristal-kristal hasil kristalisasi tersebut menunjukkan perbedaan sifat fisik dan sifat fungsional dengan kristal bahan

baku yang lebih baik dibandingkan dengan kristal hasil metode lain. Tujuan pengujian menggunakan SEM yaitu untuk mengetahui bentuk fisik kristal.

Hasil pengamatan kristal secara SEM terlihat pada Gambar 10. Bahan baku parasetamol (PCT) mempunyai bentuk kristal berupa kristal jarum. Hal tersebut terlihat dari adanya sepasang bidang sejajar yang memanjang dan meruncing menyerupai bentuk jarum. Permukaan kristal tersebut rata dan halus. Kristal PCT-EDA mempunyai 2 bentuk kristal yaitu kristal prisma dan kristal lempeng. Beberapa kristal bukan merupakan kristal yang ideal karena bukan merupakan kristal tunggal namun berupa kristal yang tumbuh secara bertumpuk atau bergabung membentuk bongkahan atau lempeng yang tebal. Permukaan kristal PCT-EDA rata dan halus. Kristal PCT-MDA mempunyai bentuk kristal yang identik dengan bentuk kristal PCT-EDA yaitu bentuk kristal prisma dan kristal lempeng. Walaupun demikian kristal PCT-MDA mempunyai ukuran kristal yang lebih besar dibandingkan ukuran kristal PCT-EDA terutama kristal yang berbentuk prisma. Kristal ini juga cenderung tumbuh secara bertumpuk. Permukaan kristal PCT-MDA rata dan halus. Kristal PCT-ADA mempunyai bentuk kristal berupa prisma dengan banyak bidang. Partikel kristal ini juga cenderung mengalami penggabungan.

Dari pembahasan diatas maka dapat diambil kesimpulan bahwa proses kristalisasi telah menyebabkan terjadinya perubahan bentuk dari kristal parasetamol. Perubahan ini mungkin juga diikuti oleh terjadinya perubahan struktur kristal atau terjadinya polimorfisme. Untuk mengetahui

hal tersebut maka dapat dilakukan pengamatan kristal lebih lanjut dengan menggunakan metode kristalografi (difraksi sinar-x serbuk) dan analisa termal.

h. Powder X-ray diffractometry

Pada penelitian ini dilakukan pengujian *powder X-ray diffractometry* (difraksi sinar-x serbuk) pada kristal baik kristal bahan baku maupun kristal hasil kristalisasi. Kristal hasil kristalisasi yang diuji yaitu PCT-EDA, PCT-MDA dan PCT ADA. Uji ini dilakukan sebagai uji lanjutan dari pengamatan mikroskopis menggunakan SEM. Tujuan pengujian yaitu untuk mengetahui adanya perubahan bentuk atau struktur kristal selama proses kristalisasi dan adanya perbedaan bentuk atau struktur akibat pengaruh pelarut secara kristalografi serta adanya sifat polimorfisme.

Pola difraktogram kristal bahan baku dan kristal-kristal hasil kristalisasi ditunjukkan pada gambar 11. Difraktogram dari keempat kristal mempunyai pola yang relatif sama. Hal itu menunjukkan bahwa keempat kristal mempunyai sistem kristal yang sama. Dari data difraktogram serbuk kristal dilakukan identifikasi lebih lanjut guna mengetahui bentuk dan sistem masing-masing kristal. Identifikasi dilakukan terhadap sudut 2θ dengan nilai intensitas relatif (Rel.Int) diatas 10%. Tabel 8 menunjukkan perbandingan difraktogram serbuk kristal parasetamol. Dari hasil tabulasi dan perhitungan (Tabel 8, Lampiran 3) diketahui bahwa keempat kristal mempunyai sistem

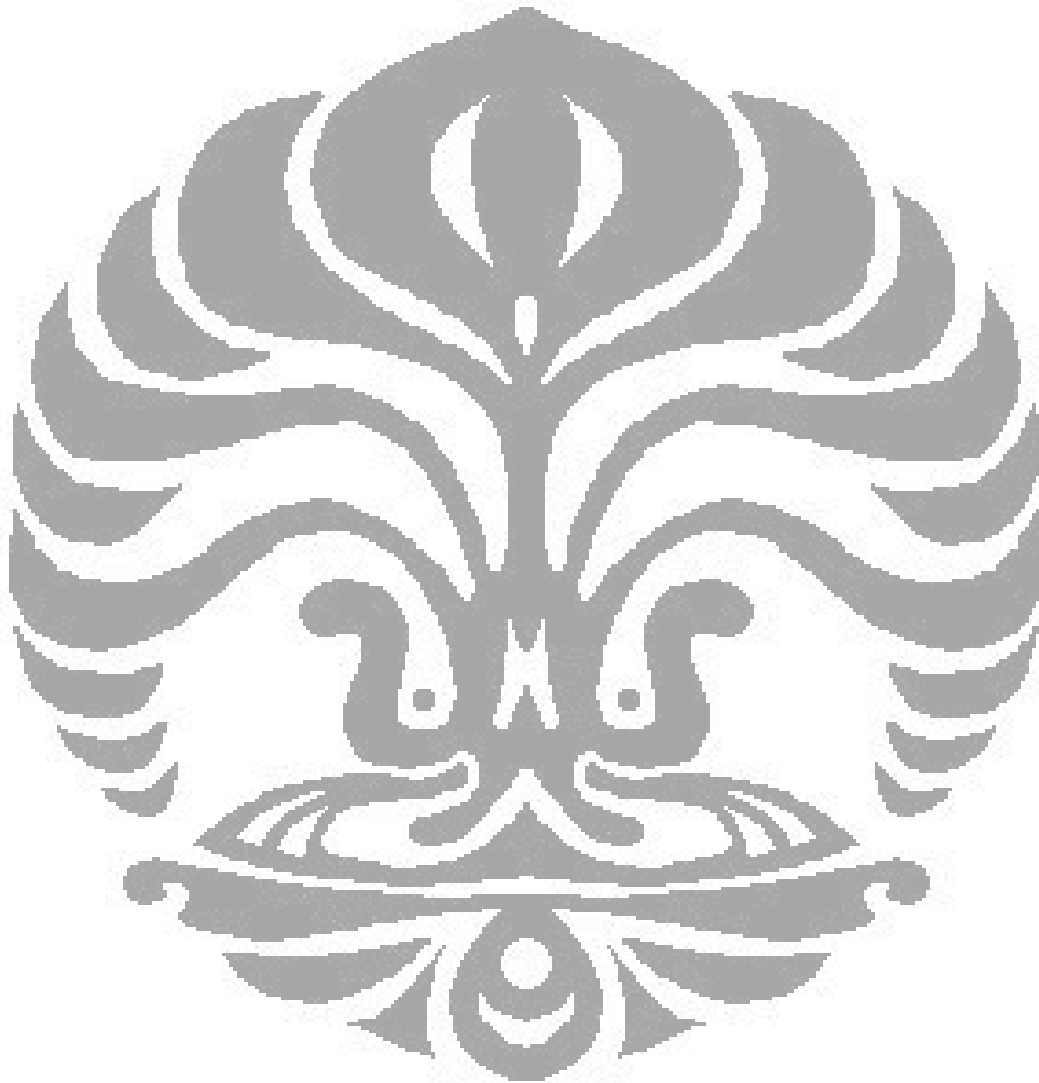
kristal yang sama karena tersusun atas bidang hkl yang sama. Berdasarkan *Quadratic forms of Miller indices* (Lampiran 3) kristal dengan pola bidang tersebut merupakan kristal yang mempunyai struktur kubik sederhana (*simple cubic*).

i. Differential scanning calorimetry (DSC)

Gambar 12 adalah termogram serbuk kristal parasetamol. Termogram kristal bahan baku parasetamol (PCT) menunjukkan kurva transisi endotermik dengan puncak $169,0^{\circ}\text{C}$ dan entalpi leburan (ΔH_f) 166 J/g . Termogram kristal PCT-EDA menunjukkan kurva transisi endotermik dengan puncak $169,4^{\circ}\text{C}$ dan entalpi leburan (ΔH_f) 125 J/g . Termogram kristal PCT-MDA menunjukkan kurva transisi endotermik dengan puncak $169,3^{\circ}\text{C}$ dan entalpi leburan (ΔH_f) 135 J/g . Termogram kristal PCT-ADA menunjukkan kurva transisi endotermik dengan puncak $170,9^{\circ}\text{C}$ dan entalpi leburan (ΔH_f) 125 J/g .

Hasil analisa termal menunjukkan bahwa baik kristal bahan baku parasetamol dan kristal hasil kristalisasi mempunyai sifat termal yang sama, walaupun terjadi pergeseran puncak dan adanya perbedaan entalpi leburan. Terdapat beberapa hal yang dapat mempengaruhi termogram DSC antara lain pengaruh eksperimental dan pengaruh sampel. Pada hasil termogram yang diperoleh adanya perbedaan tersebut mungkin disebabkan oleh pengaruh sampel. Hal tersebut dikarenakan sampel-sampel yang diuji

disiapkan dari larutan yang berbeda. Selain itu bentuk kristal masing-masing sampel juga berbeda sehingga memerlukan energi yang berbeda untuk dapat melebur.



BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

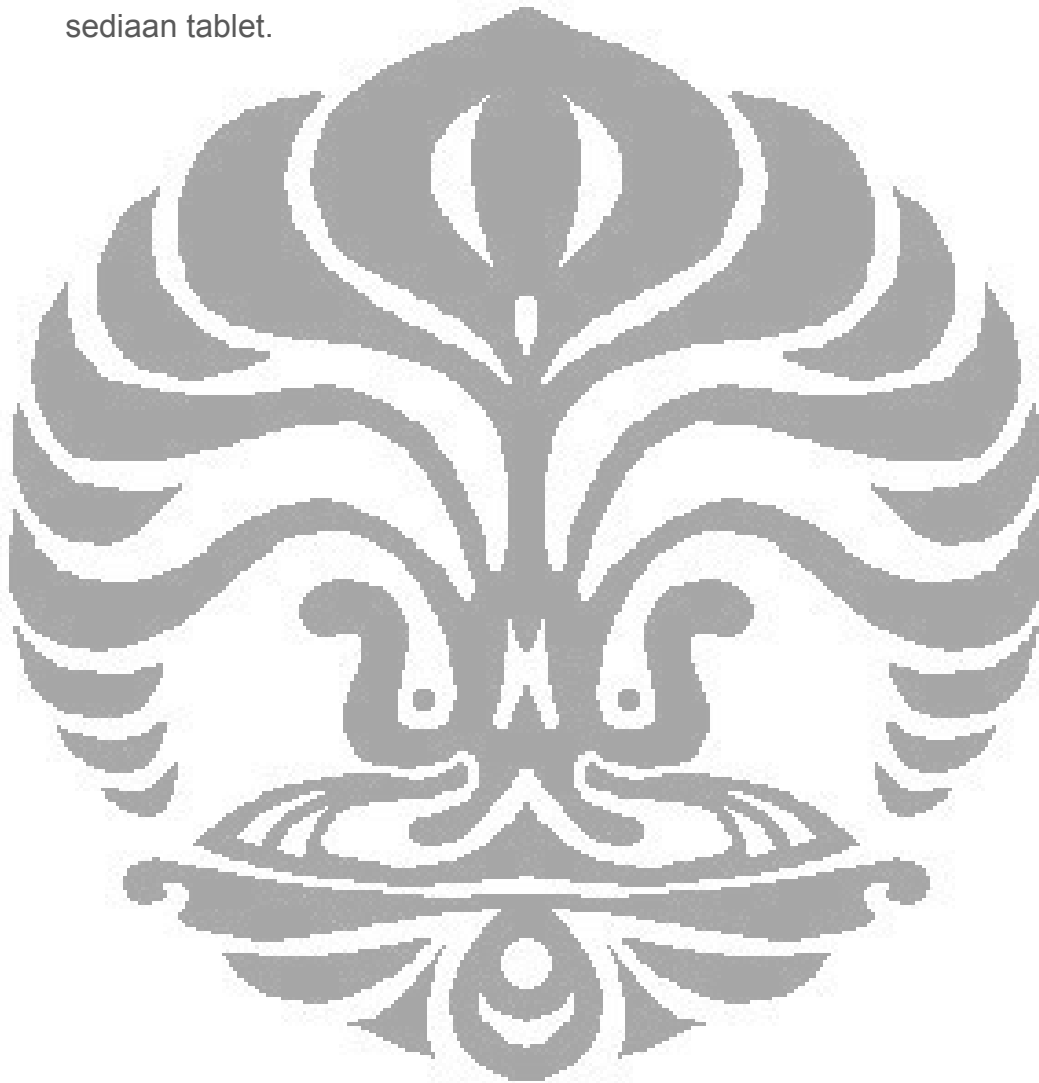
A. KESIMPULAN

1. Serbuk kristal berwarna putih dihasilkan dari kristalisasi parasetamol dengan pelarut etanol, metanol dan aseton menggunakan metode pendinginan dan penguapan.
2. Kristal hasil kristalisasi mempunyai bentuk kristal yang berbeda dari kristal bahan baku. Kristal mempunyai bentuk kristal berupa lempeng dan prisma.
3. Kristal hasil kristalisasi mempunyai nilai indeks kompresibilitas, sudut istirahat dan laju alir yang lebih kecil dibandingkan kristal bahan baku.
4. Kristal hasil kristalisasi mempunyai profil disolusi, struktur kristal dan sifat termal yang sama dengan kristal bahan baku.
5. Kristalisasi kristal parasetamol menggunakan metode pendinginan dan penguapan menghasilkan kristal dengan sifat alir yang lebih baik dibandingkan kristal bahan baku.

B. SARAN

1. Perlu dilakukan optimasi metode dan kondisi kristalisasi.

2. Perlu dilakukan karakterisasi kristal lebih lanjut terutama karakter fungsional.
3. Disarankan untuk melakukan analisa adanya sisa pelarut dalam kristal.
4. Perlu dilakukan aplikasi kristal pada pembuatan sediaan farmasi terutama sediaan tablet.

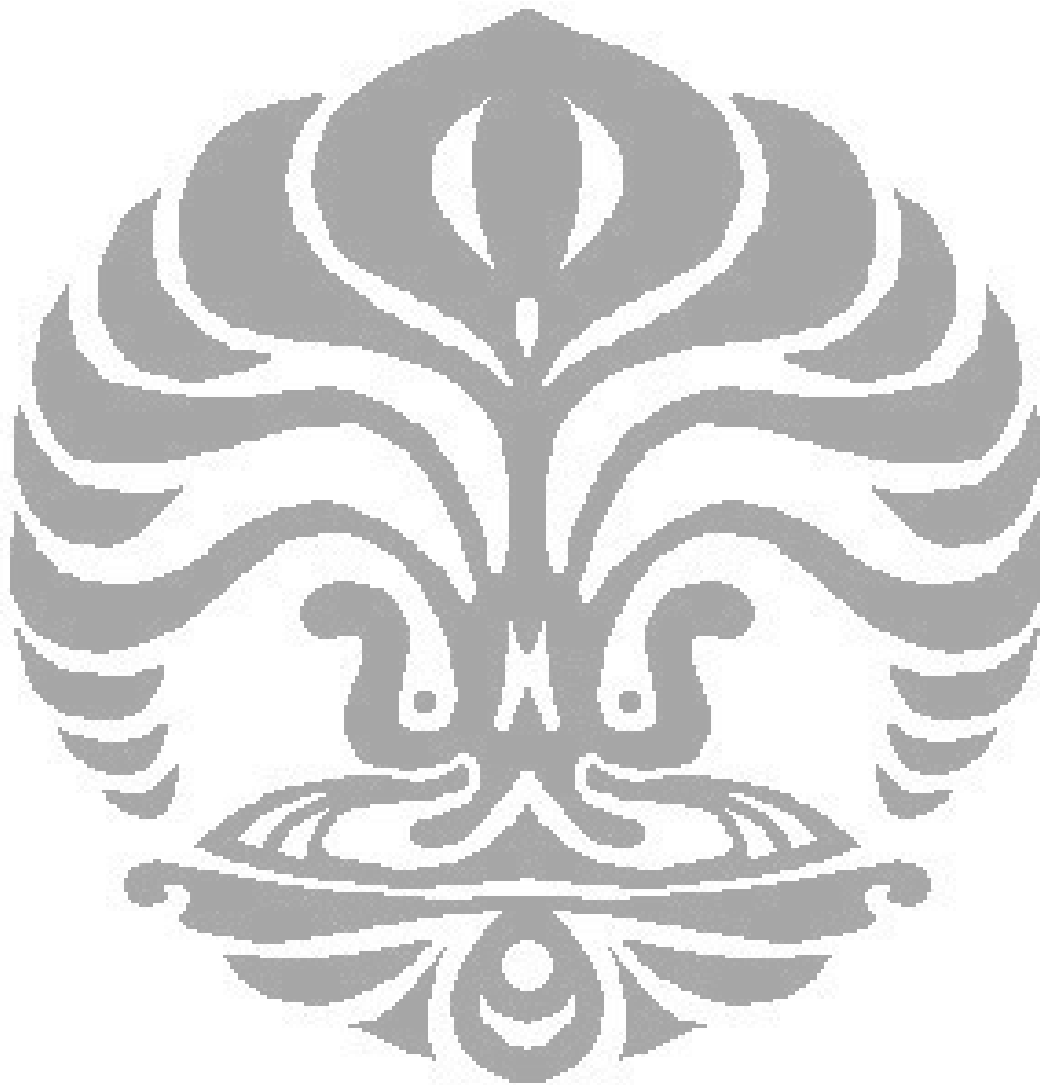


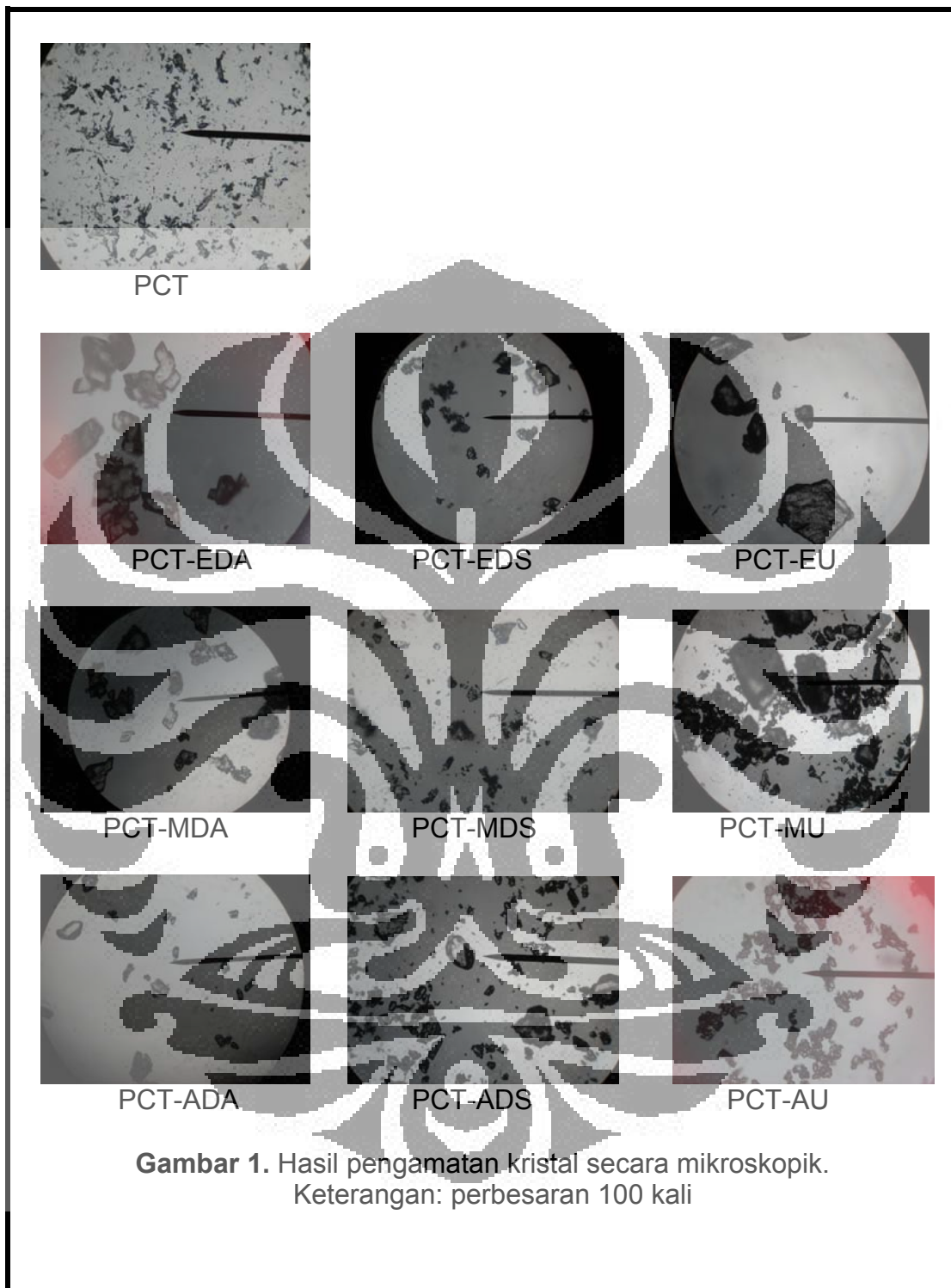
DAFTAR ACUAN

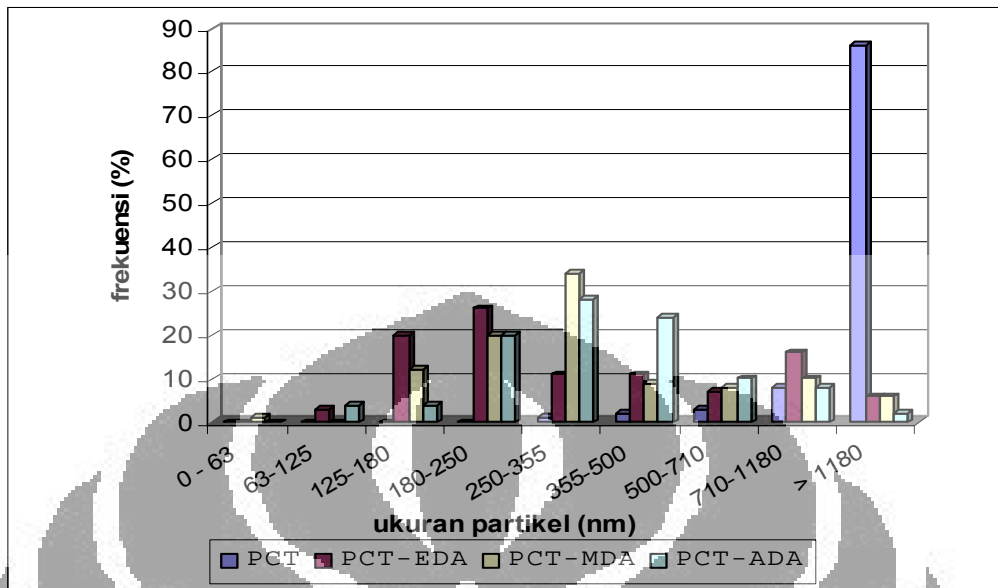
1. Soewandhi, Sundani N. 2006. *Kristalografi Farmasi I*. Penerbit ITB. Bandung : 6, 9, 12-14, 102-105, 117-118, 195-197, 208.
2. Al-Zoubi.N., Kachirimanis. K. & Malamataris. S. 2002. *Effects of harvesting and cooling on crystallization and transformation of orthorhombic paracetamol in ethanolic solution*. European Journal of Pharmaceutical Sciences. Vol 17. 13-21.
3. Al-Zoubi.N, Malamataris. S. 2003. *Effects of initial concentration and seeding procedure on crystallization of orthorhombic paracetamol in ethanolic solution*. International Journal of Pharmaceutics. Vol 260. 123-135.
4. Pawar, Atmaram P., Paradkar, Anant R., Kadam, Shivajirao S. & Mahadik, Kakasaheb R. 2004. *Crystallo-co-agglomeration – : A Novel Technique to Obtain Ibuprofen-Paracetamol agglomerates*. AAPS PharmSciTech; 5 (3) Article 44.
5. Anonim. 1995. *Farmakologi dan Terapi Edisi 4*. Fakultas Kedokteran-Universitas Indonesia. Jakarta : 214.
6. Anonim. 1995. *Farmakope Indonesia Edisi IV*. DepKes RI. Jakarta. 649, 989-992.
7. Anonim. 2005. *Martindale The Extra Pharmacopeia*. 34th edition. Pharmaceutical Press, London. 268.
8. Florence. A.T., Attwood. D. 1988. *Physicochemical Principles of Pharmacy Second edition*. MacMillan Press. London : 21-24.

9. Bernasconi, G., Gerster, H., Hauser, H., Stäuble, H. & Schneiter, E. 1995. *Teknologi Kimia 2*. Terj. dari *Chemische Technologie, teil 2* oleh Lienda Handojo, M. Jakarta: PT. Pradnya Paramita. 192 – 201.
10. Lund, Walter (Ed.). 1994. *The Pharmaceutical Codex Twelfth Edition*. The Pharmaceutical Press. London : 179-181.
11. Nada, A.H., Al-Saidan, S.M. & Mueller, B.W. 2005. *Crystal Modification for Improving the Physical and Chemical Properties of Ibuprofen*. Pharmaceutical Technology. Cleveland. 29.
12. Prasad, Korlakunte V.R., Ristic, Radoljub I. & Sheen, David B. 2002. *Dissolution kinetics of paracetamol single crystals*. International Journal of Pharmaceutics 238 : 29-4.
13. Martin, Alfred, Swarbrick, James & Cammarata, Arthur. 1993. *Farmasi Fisik 2*. Terj. dari *Physical Pharmacy* oleh Yoshita. UI-Press. Jakarta. 1037.
14. Anonim. 2006. *The United States Pharmacopeia 30th and The National Formulary 25th*. The USP Convention Inc. 643.
15. Resenack N, Muller, B. W. 2002. *Ibuprofen Crystal with Optimized Properties*. International Journal of Pharmaceutics 245. 9 – 24.
16. Faroongsarng D., Kadejinda W. & Sunthornpit A. 2000. *Thermal Behavior of a Pharmaceutical Solid Acetaminophen Doped with p-Aminophenol*. AAPS PharmSciTech; 1(3): article 23.
17. Soewandhi, Sundani N. 2006. *Kristalografi Farmasi III*. Penerbit ITB. Bandung. 70-75.
18. Cullity, B.D. 1956. *Element of X-ray Diffraction*. Addison-Wesley Publishing Company, Inc. London. 469-472.

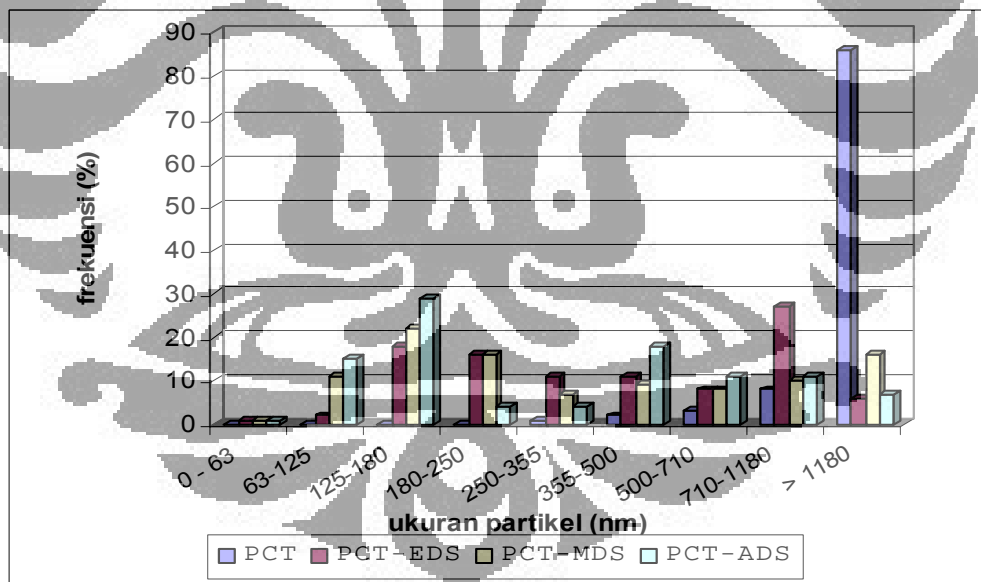




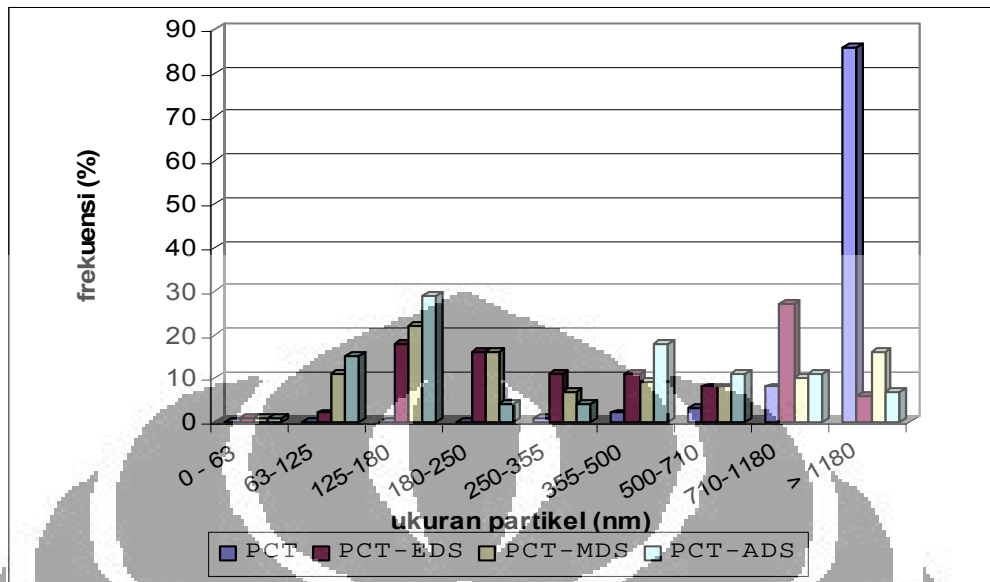




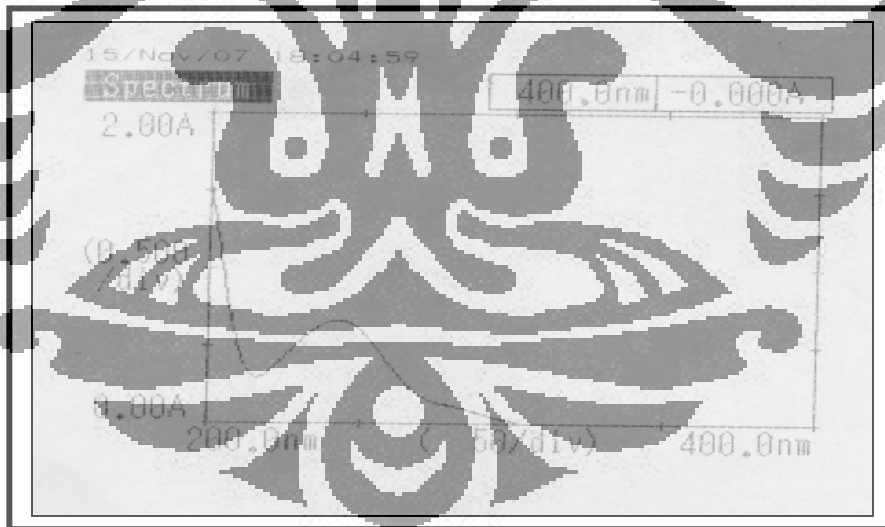
Gambar 2. Kurva distribusi ukuran partikel kristal parasetamol dan kristal hasil kristalisasi metode pendinginan - *shaker*



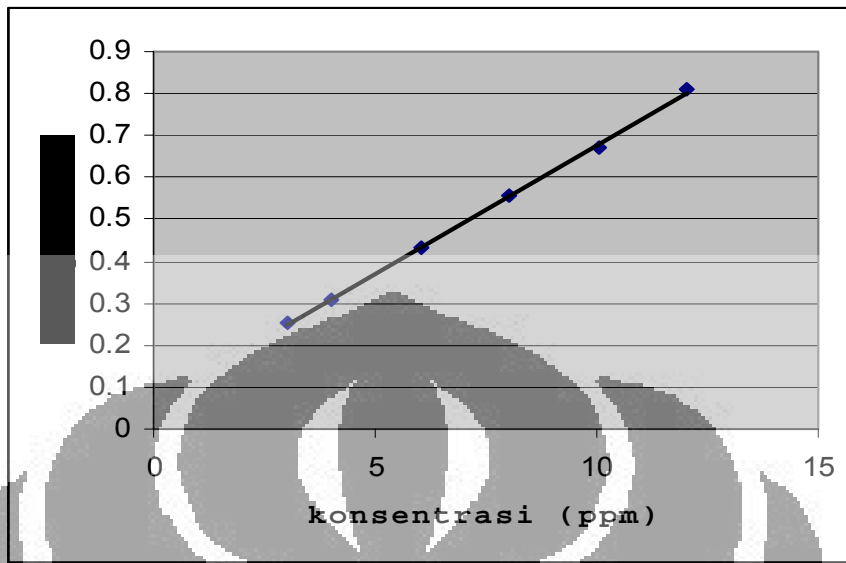
Gambar 3. Kurva distribusi ukuran partikel kristal parasetamol dan kristal hasil kristalisasi metode pendinginan - *stirrer*



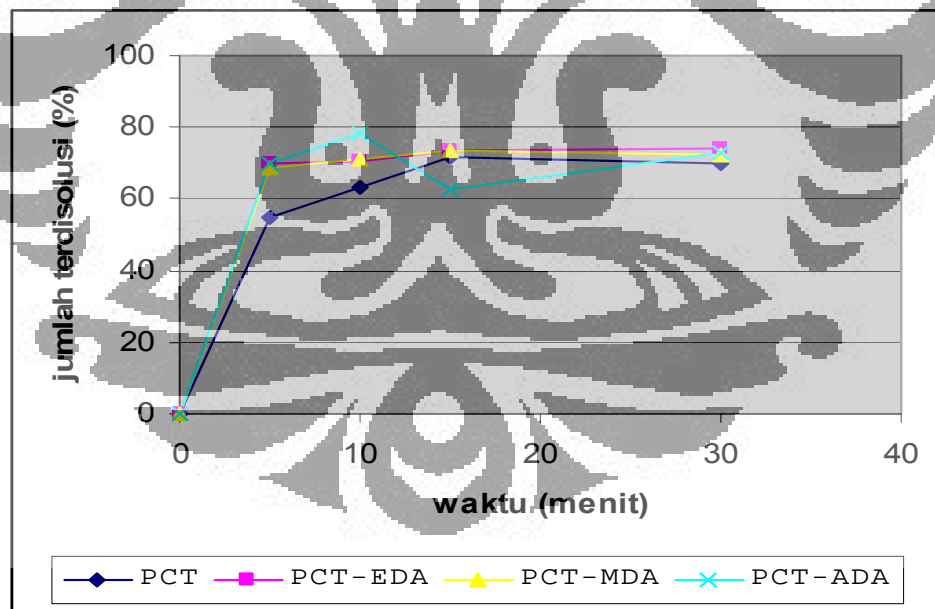
Gambar 4. Kurva distribusi ukuran partikel kristal parasetamol dan kristal hasil kristalisasi metode penguapan



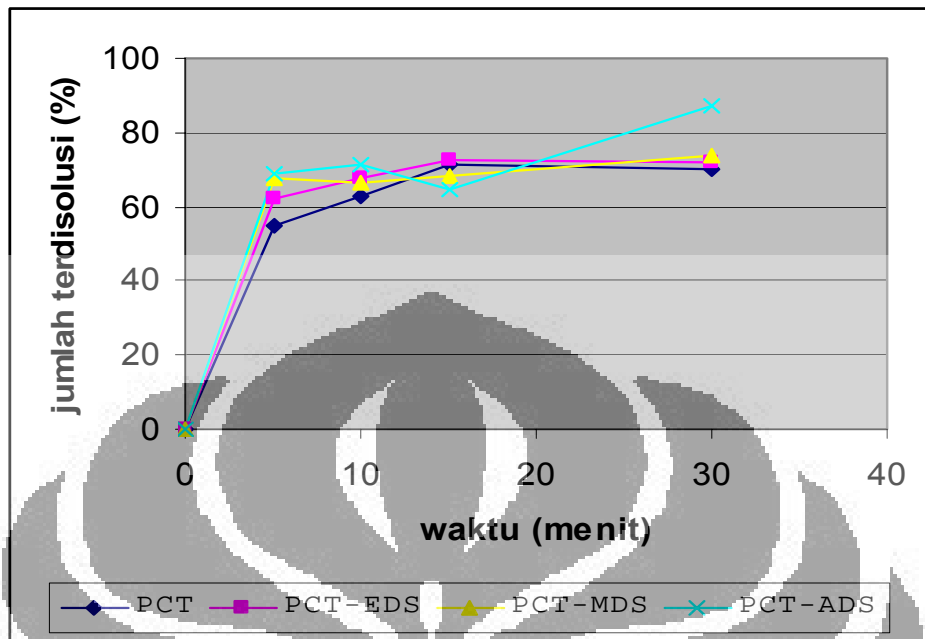
Gambar 5. Kurva serapan parasetamol dalam dapar fosfat pH 5,8
Keterangan : panjang gelombang maksimum (λ_{maks}) 242,5 nm



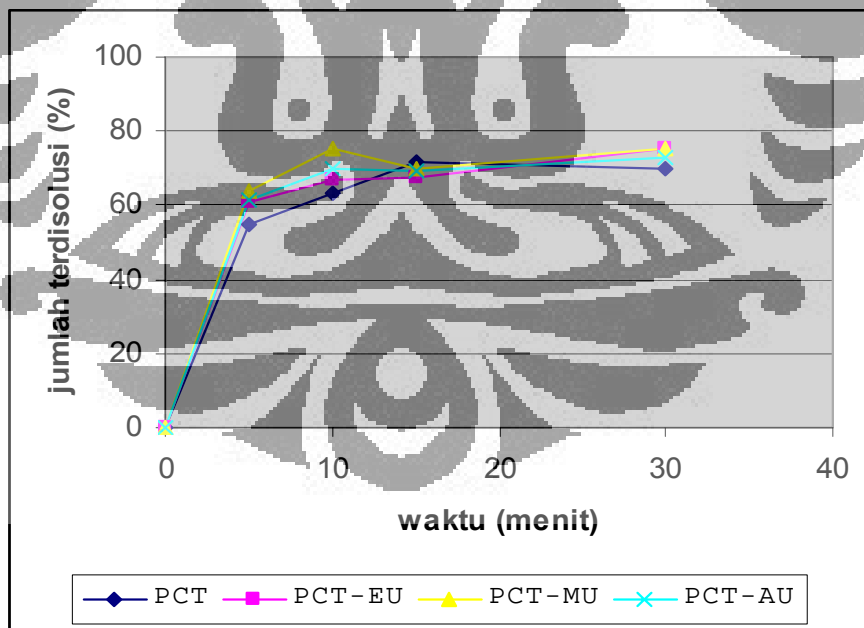
Gambar 6. Kurva kalibrasi larutan parasetamol dalam dapar fosfat pH 5,8



Gambar 7. Profil disolusi kristal parasetamol dan kristal hasil kristalisasi metode pendinginan - *shaker*



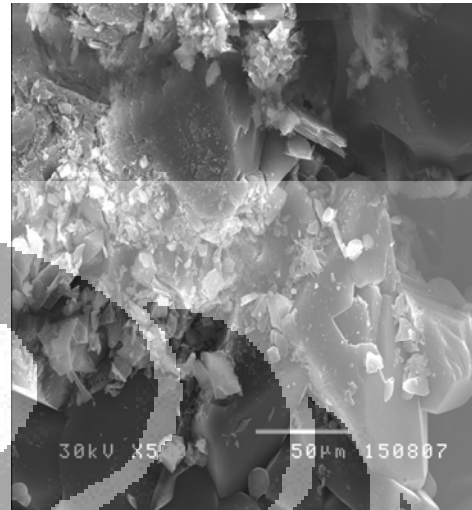
Gambar 8. Profil disolusi kristal parasetamol dan kristal hasil kristalisasi metode pendinginan - *stirrer*



Gambar 9. Profil disolusi dan kristal hasil kristalisasi metode penguapan



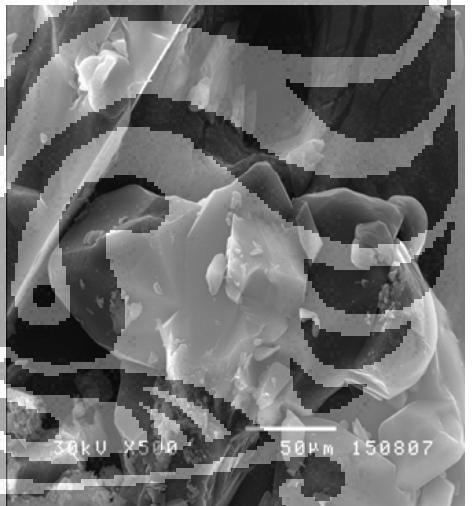
PCT



PCT-EDA

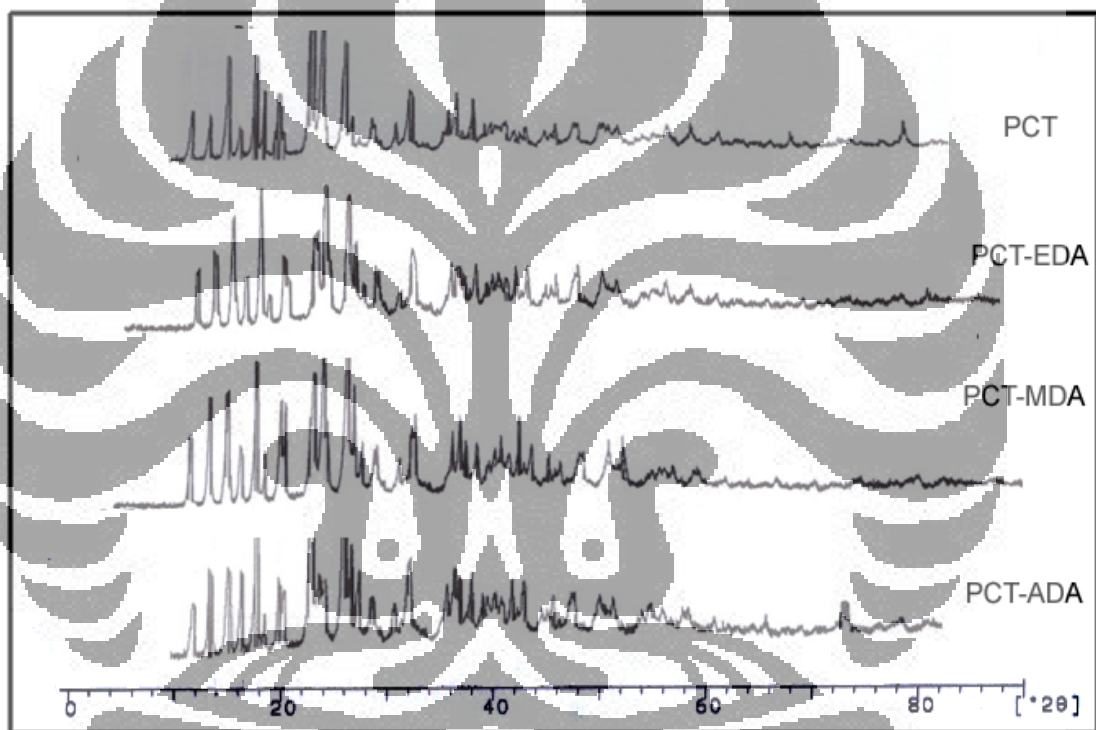


PCT-MDA

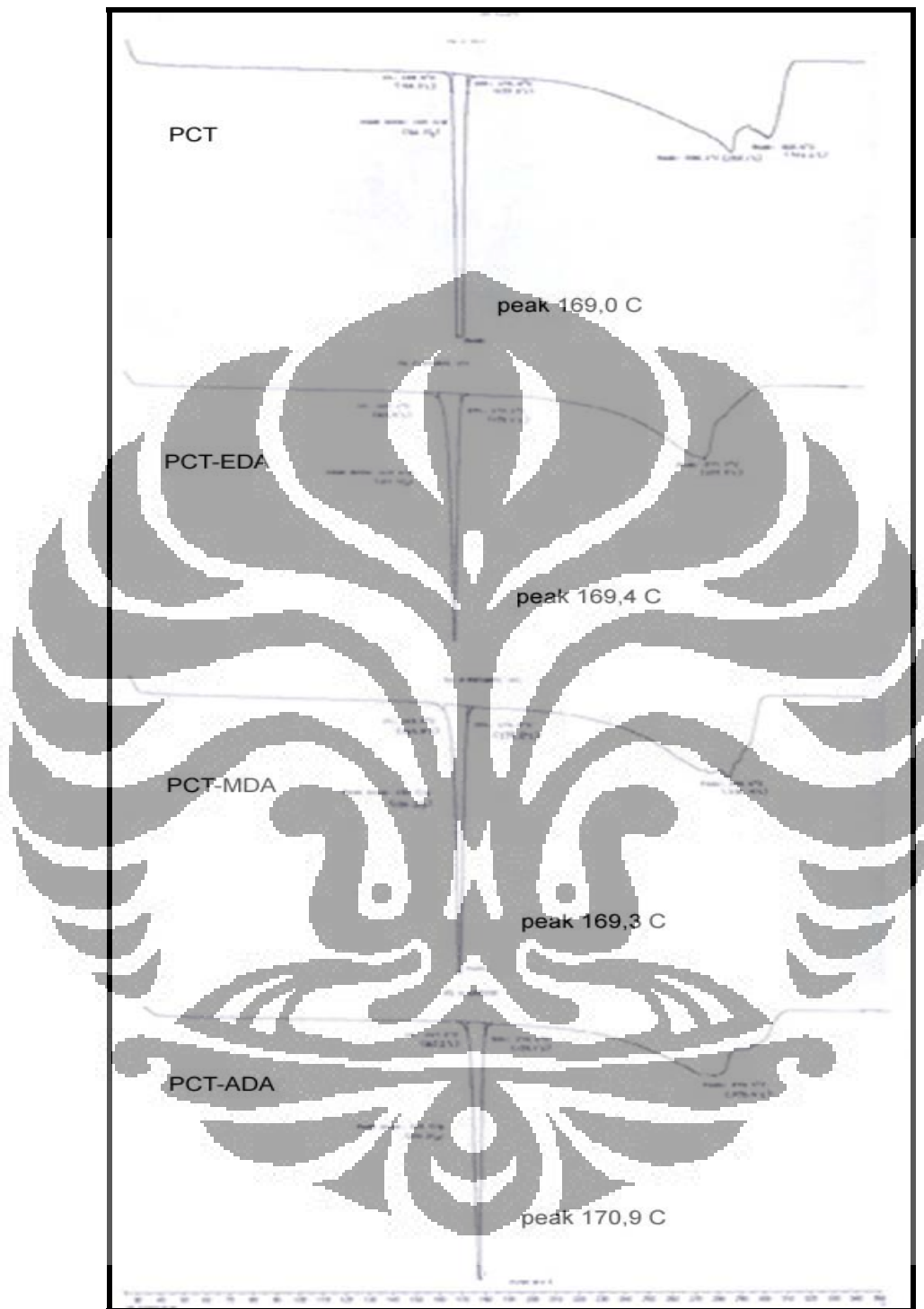


PCT-ADA

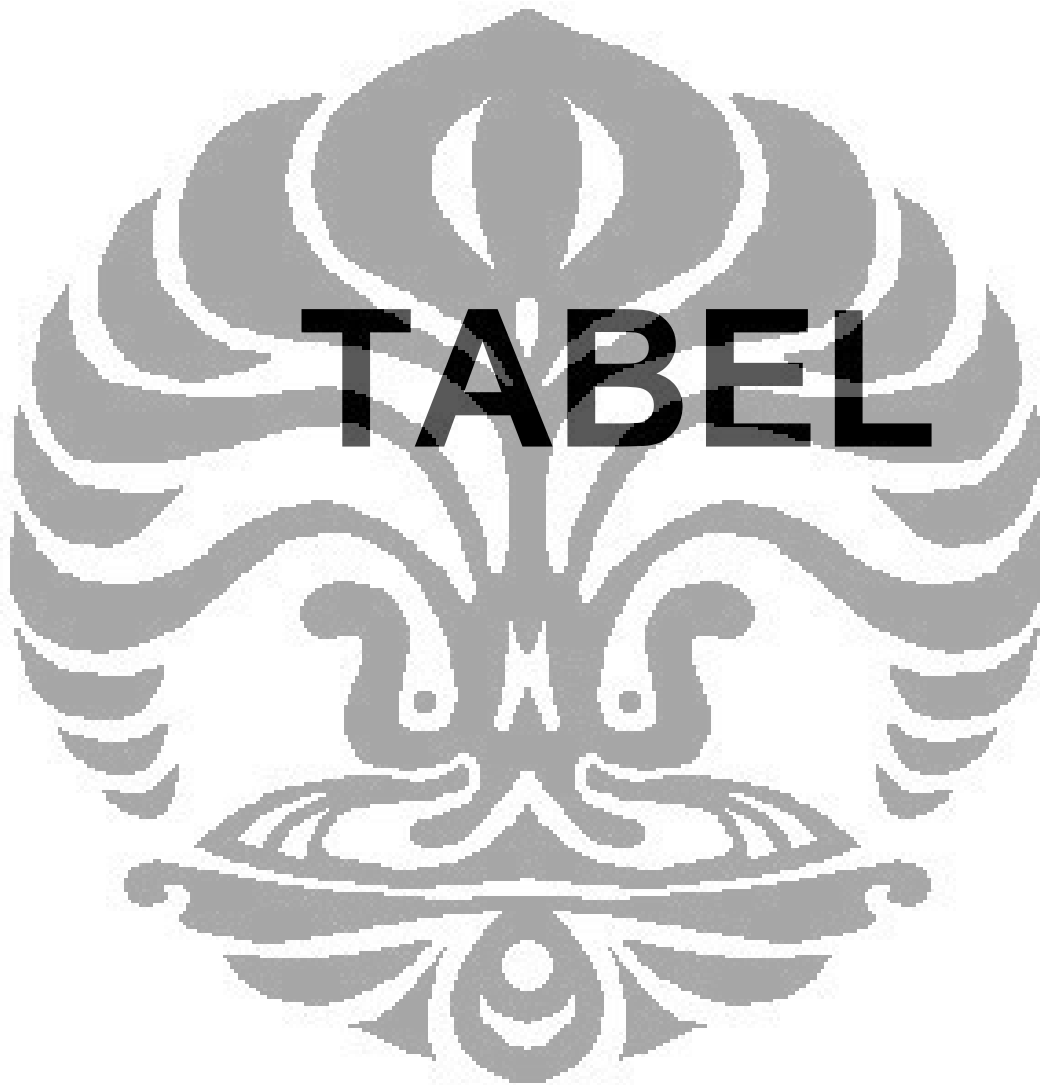
Gambar 10. Mikrofotograf kristal parasetamol
Keterangan : perbesaran 500 kali

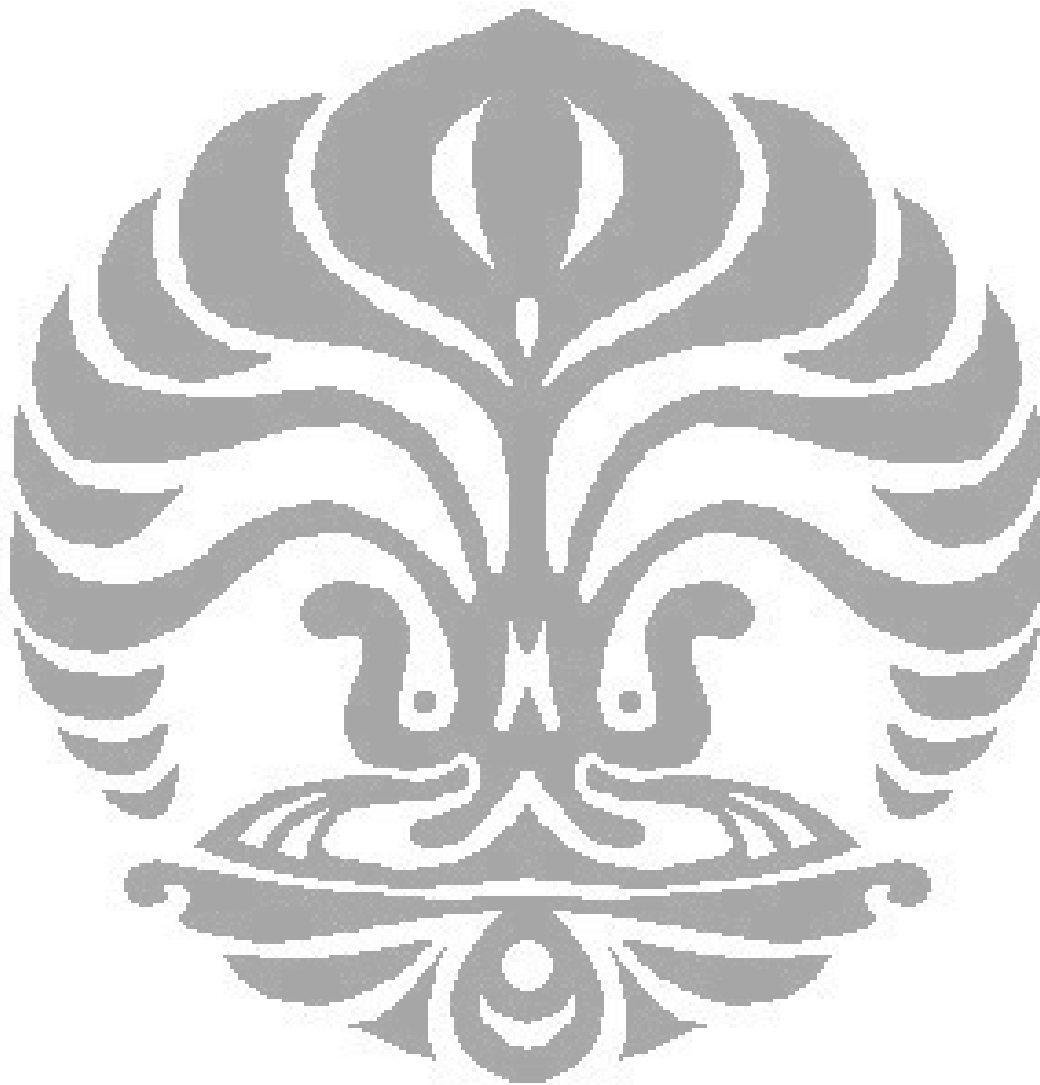


Gambar 11. Difraktogram serbuk kristal parasetamol



Gambar 12. Termogram DSC kristal parasetamol





Tabel 5
Distribusi ukuran partikel kristal parasetamol

Rentang ukuran (μm)	Frekuensi (%)									
	PCT	PCT-EDA	PCT-MDA	PCT-ADA	PCT-EDS	PCT-MDS	PCT-ADS	PCT-EU	PCT-MU	PCT-AU
≤ 63	0	0	1	0	1	1	1	0	0	0
63-125	0	3	0	4	2	11	15	0	1	2
125-180	0	20	12	4	18	22	29	1	2	5
180-250	0	26	20	20	16	16	4	2	4	12
250-355	1	11	34	28	11	7	4	3	4	12
355-500	2	11	9	24	11	9	18	7	8	27
500-710	3	7	8	10	8	8	11	11	1	13
710-1180	8	16	10	8	27	10	11	46	35	25
> 1180	86	6	6	2	6	16	7	30	45	4

Keterangan :

PCT : kristal parasetamol bahan baku.

PCT-EDA : kristal hasil kristalisasi dengan pelarut etanol metode pendinginan-*shaker*.

PCT-MDA : kristal hasil kristalisasi dengan pelarut metanol metode pendinginan-*shaker*.

PCT-ADA : kristal hasil kristalisasi dengan pelarut aseton metode pendinginan-*shaker*.

PCT-EDS : kristal hasil kristalisasi dengan pelarut etanol metode pendinginan-*stirrer*.

PCT-MDS : kristal hasil kristalisasi dengan pelarut metanol metode pendinginan-*stirrer*.

PCT-ADS : kristal hasil kristalisasi dengan pelarut aseton metode pendinginan-*stirrer*.

PCT-EU : kristal hasil kristalisasi dengan pelarut etanol metode penguapan.

PCT-MU : kristal hasil kristalisasi dengan pelarut metanol metode penguapan.

PCT-AU : kristal hasil kristalisasi dengan pelarut aseton metode penguapan.

Tabel 6
Hasil pengujian indeks kompresibilitas, sudut istirahat dan laju alir serbuk

Metode kristalisasi	Jenis kristal	Indeks Kompresibilitas (%)	Sudut istirahat (°)	Laju alir (g/detik)
	PCT	40	-	tidak mengalir
Pendinginan - <i>shaker</i>	PCT-EDA	17,6	17,88	8,33
	PCT-MDA	18,75	17,61	10
	PCT-ADA	20	11,77	6,25
Pendinginan - <i>stirrer</i>	PCT-EDS	8,3	9,16	3,45
	PCT-MDS	18,75	24,77	10
	PCT-ADS	30	-	tidak mengalir
Penguapan	PCT-EU	17,6	18,72	3,84
	PCT-MU	21,4	17,35	2,9
	PCT-AU	20	17,35	10

Tabel 7

Hasil pengukuran serapan parasetamol dalam dapar fosfat pH 5,8 untuk kurva kalibrasi

Konsentrasi (ppm)	Serapan (A)
3,021	0,255
4,016	0,308
6,024	0,434
8,032	0,557
10,04	0,669
12,024	0,811

Persamaan regresi linier : $y = 0,0650 + 0,0613x$

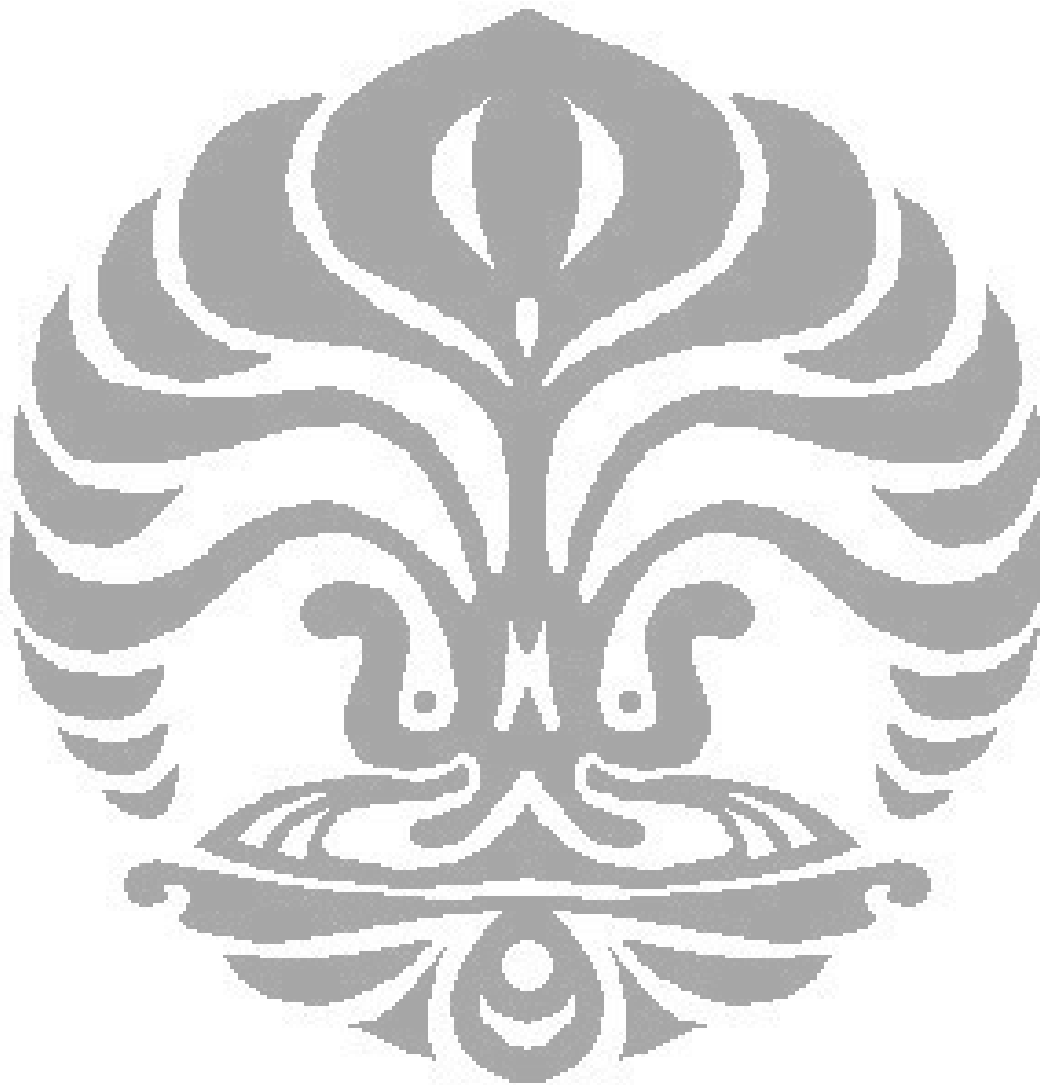
$r = 0,99946$

Tabel 8

Perbandingan difraktogram serbuk kristal parasetamol

2θ PCT	Rel.Int (%)	2θ PCT- EDA	Rel.Int (%)	2θ PCT- MDA	Rel.Int (%)	2θ PCT- ADA	Rel.Int (%)	hkl
12,21	25,6	12,16	41	12,18	19,8	12,2	28	220
						13,595	23,6	310
						13,745	71	310
13,945	11,1	13,89	100	13,9	100	13,91	100	310
				15,31	13,5			320
15,675	40,8	15,55	33,1	15,605	30,3	15,545	47,9	320
		16,77	19,7	16,815	16,5	16,77	29,1	-
17,995	22,8							-
18,19	49,9			18,03	18,1	18,025	32,8	411,330
18,325	44,6	18,22	30,6	18,21	38,1	18,26	98,6	411,330
18,935	15,8	18,945	13,8					311
19,06	11,2							311
20,24	15					20,29	19,2	332
20,5	31,5	20,41	21,2	20,47	18,1	20,45	32,1	332
				20,825	20,9			-
23,115	30,8					23,09	16	-
23,305	63,2	23,42	47,6	23,5	54	23,525	76,3	520,432
23,57	77,1							520,432
		24,045	14,2			24,155	27	-
24,475	100			24,39	76,2	24,335	84,6	-
		24,405	77,1			24,45	85,8	440
26,305	16,7			26,565	86,9	26,505	85,8	610
26,66	37,8	26,47	57,2			26,645	48,7	611,532
				27,13	14,9			-
						27,13	14,5	620
						27,235	14,7	620
		27,87	22,5			27,915	14	621,540,443
						29,05	11,1	630,542
32,56	10,3							642
32,805	11,3					32,815	10,3	722,544
						36,99	13,5	-

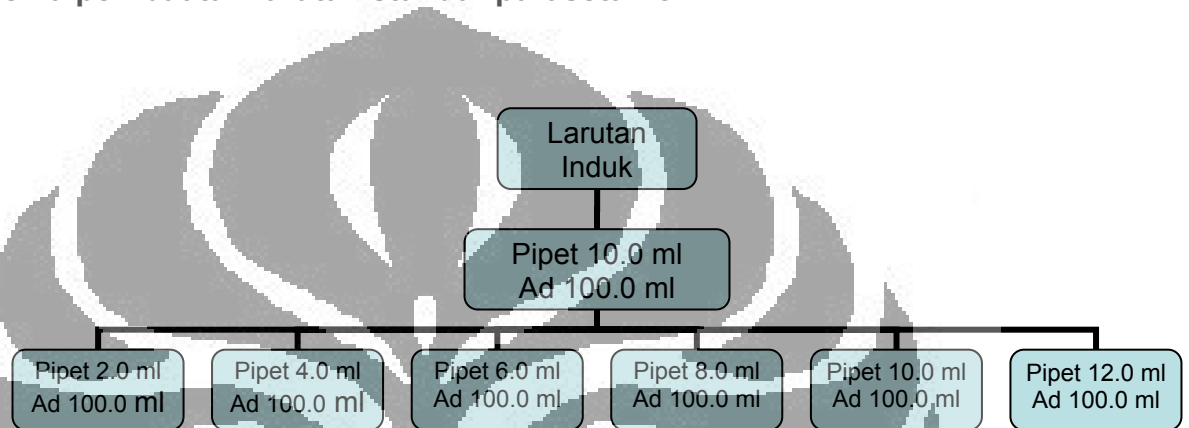




Lampiran 1

Perhitungan kurva kalibrasi larutan standar parasetamol

a. Skema pembuatan larutan standar parasetamol



b. Perhitungan kurva kalibrasi larutan standar parasetamol

Larutan induk :

$$\text{Parasetamol} = \frac{50.2 \text{ mg}}{100 \text{ ml}} \times 1000 \mu\text{g/mg} = 502 \mu\text{g/ml} = 502 \text{ ppm}$$

$$\text{Pipet 10.0 ml} = \frac{10.0 \text{ ml}}{100 \text{ ml}} \times 502 \text{ ppm} = 50.2 \text{ ppm}$$

Konsentrasi untuk kurva kalibrasi

$$\diamond \quad \text{Pipet 3.0 ml} : \frac{3.0 \text{ ml}}{100 \text{ ml}} \times 50.2 \text{ ppm} = 3.012 \text{ ppm}$$

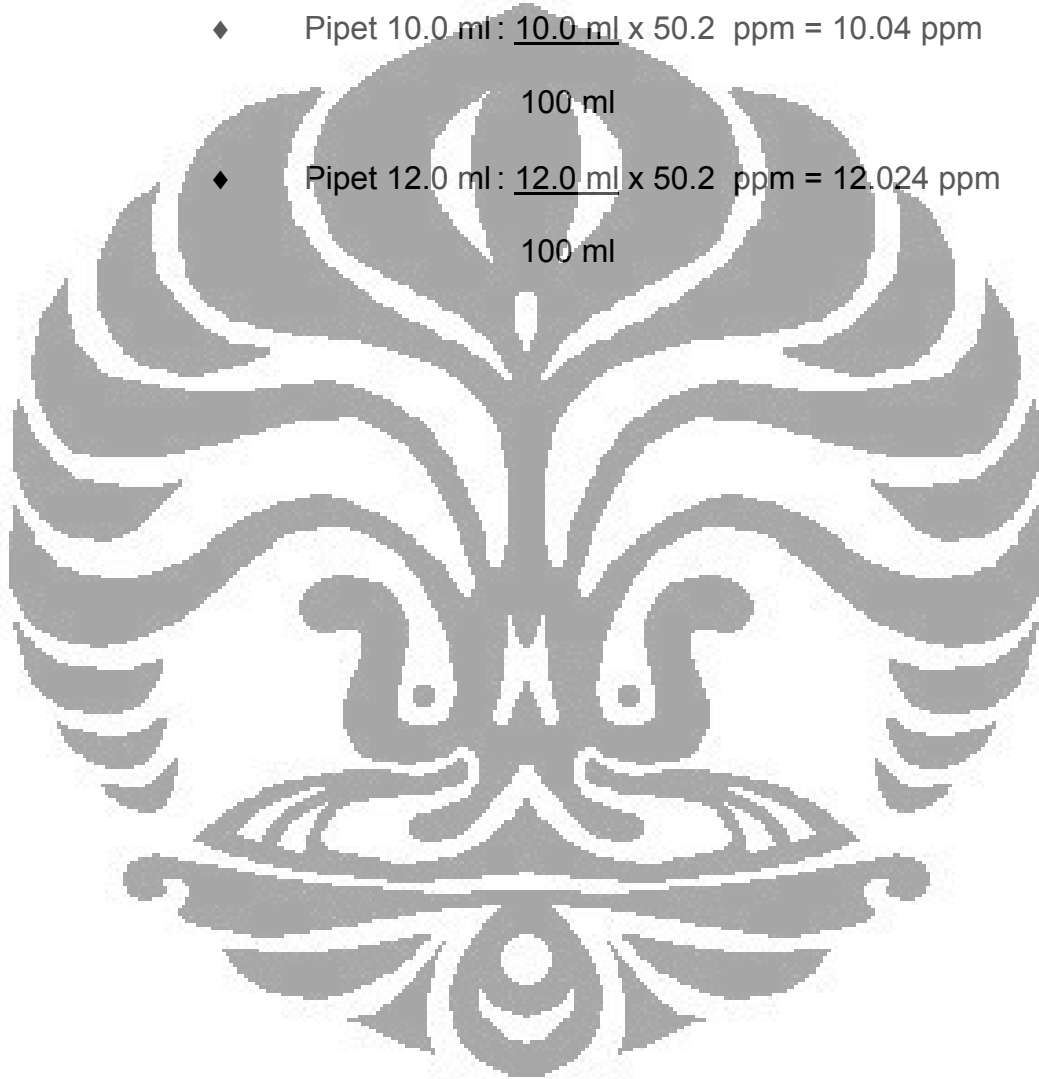
$$\diamond \quad \text{Pipet 4.0 ml} : \frac{4.0 \text{ ml}}{100 \text{ ml}} \times 50.2 \text{ ppm} = 4.016 \text{ ppm}$$

◆ Pipet 6.0 ml : $\frac{6.0 \text{ ml}}{100 \text{ ml}} \times 50.2 \text{ ppm} = 6.024 \text{ ppm}$

◆ Pipet 8.0 ml : $\frac{8.0 \text{ ml}}{100 \text{ ml}} \times 50.2 \text{ ppm} = 8.032 \text{ ppm}$

◆ Pipet 10.0 ml : $\frac{10.0 \text{ ml}}{100 \text{ ml}} \times 50.2 \text{ ppm} = 10.04 \text{ ppm}$

◆ Pipet 12.0 ml : $\frac{12.0 \text{ ml}}{100 \text{ ml}} \times 50.2 \text{ ppm} = 12.024 \text{ ppm}$



Lampiran 2

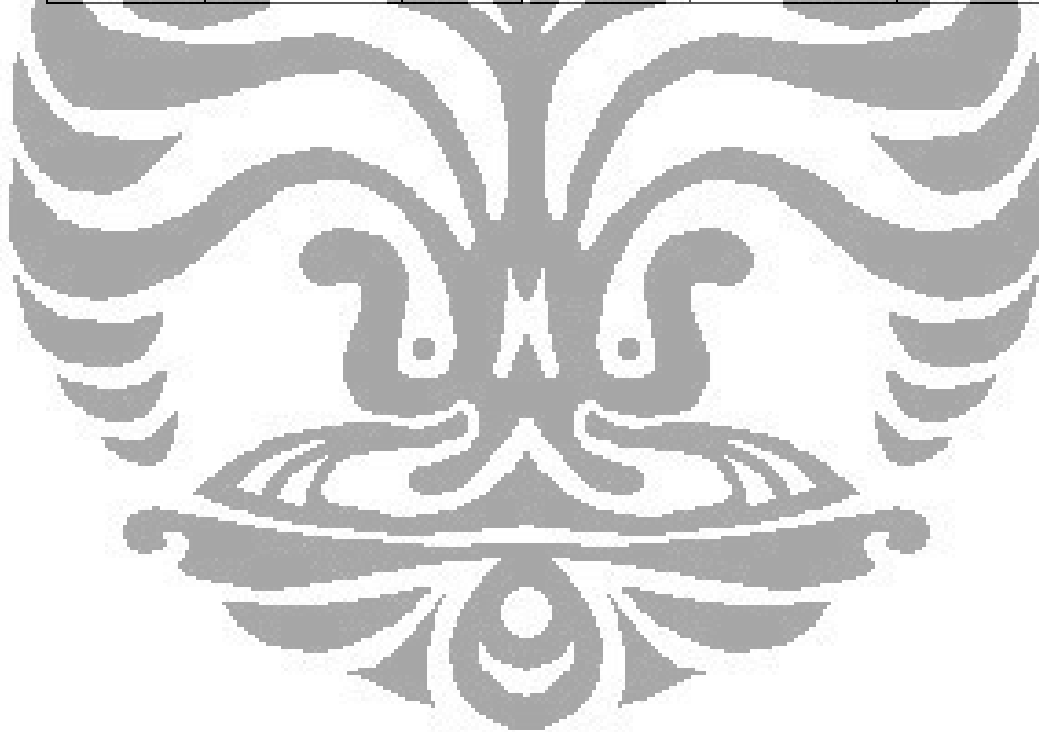
Hasil perhitungan uji disolusi serbuk kristal parasetamol

t (menit)	Sampel	A	C (ppm)	Jumlah terdisolusi (mg)	% terdisolusi
5	PCT	0,472	6,6395	82,9337	54,99
	PCT-EDA	0,577	8,3524	104,405	69,60
	PCT-MDA	0,572	8,2707	103,3837	68,83
	PCT-ADA	0,581	8,4176	105,2202	70,01
	PCT-EU	0,517	7,3736	92,71	61,08
	PCT-MU	0,535	7,6672	95,84	63,68
	PCT-AU	0,519	7,4062	92,5775	61,55
	PCT-EDS	0,522	7,4551	93,1887	62,04
	PCT-MDS	0,564	8,1403	101,7537	67,65
	PCT-ADS	0,573	8,2871	103,5887	68,92
10	PCT	0,530	7,5856	94,82	63,05
	PCT-EDA	0,584	8,4665	105,8312	70,32
	PCT-MDA	0,593	8,6134	107,6675	71,35
	PCT-ADA	0,645	9,4616	118,2708	78,59
	PCT-EU	0,599	8,0587	100,7337	66,75
	PCT-MU	0,620	9,0538	113,2287	75,04
	PCT-AU	0,579	8,3849	104,8112	69,59
	PCT-EDS	0,566	8,1729	102,1612	67,97
	PCT-MDS	0,553	7,9608	99,51	66,16
	PCT-ADS	0,593	8,6134	107,6675	71,49
15	PCT	0,592	8,5971	107,4637	71,64
	PCT-EDA	0,607	8,8417	110,5121	73,63
	PCT-MDA	0,609	8,8744	110,93	73,66
	PCT-ADA	0,528	7,5530	94,4172	62,89
	PCT-EU	0,563	8,1239	101,5487	67,43
	PCT-MU	0,582	8,4339	105,4237	69,91
	PCT-AU	0,574	8,3034	103,7925	69,15
	PCT-EDS	0,599	8,7113	108,8912	72,40
	PCT-MDS	0,569	8,2218	102,7725	68,15
	PCT-ADS	0,540	7,7488	96,86	64,53

Lampiran 2

(lanjutan)

t (menit)	Sampel	A	C (ppm)	Jumlah terdisolusi (mg)	% terdisolusi
30	PCT	0,581	8,1476	105,22	69,87
	PCT-EDA	0,639	9,3638	117,405	73,98
	PCT-MDA	0,601	8,7438	109,2975	72,48
	PCT-ADA	0,605	8,8091	97,4712	73,02
	PCT-EU	0,620	9,0538	113,1725	75,09
	PCT-MU	0,619	90,375	112,9687	75,21
	PCT-AU	0,603	8,7765	109,7062	72,94
	PCT-EDS	0,596	8,6623	108,2787	71,75
	PCT-MDS	0,609	8,8744	110,93	73,61
	PCT-ADS	0,710	10,5220	131,525	87,45



Lampiran 3

Perhitungan tabulasi difraktogram sinar-X serbuk⁽¹⁷⁾

Perhitungan tabulasi difraktogram sinar-X serbuk adalah sebagai berikut :

- Tentukan nilai $\sin^2\theta$ menggunakan tabel (lampiran 8) atau alat hitung.

Contoh :

Nilai $\sin^2\theta$ serbuk kristal PCT berdasarkan tabel (lampiran 5)

2θ	I/I _i	$\sin^2\theta$
12.21	25.6	0.0113
13.945	11.1	0.0144
15.675	40.8	0.0184
17.995	22.8	0.0239
18.19	49.9	0.0245

- Catat tiga harga $\sin^2\theta$ pertama. Kemudian bagi masing-masing harga sedemikian rupa dengan sejumlah bilangan sampai diperoleh besaran yang sama dalam ketiga kolom. Harga $\sin^2\theta$ dengan besaran yang sama adalah $\sin^2\theta (100)$

Contoh :

Difraktogram serbuk kristal PCT (lampiran 4)

Bilangan pembagi	$\sin^2\theta(1)$	$\sin^2\theta(2)$	$\sin^2\theta(3)$
1	0.0113	0.0144	0.0184
2	0.0056	0.0072	0.0092
3	0.0037	0.0048	0.0061
4	0.0025	0.0036	0.0046
5	0.0022	0.0028	0.0036
6	0.0018	0.0024	0.0030
7	0.0016	0.0020	0.0026
8	0.0014	0.0018	0.0023
9	0.0012	0.0016	0.0020
10	0.0011	0.0014	0.0018
11	0.0010	0.0013	0.0017
12	0.0009	0.0012	0.0015
13	0.0008	0.0011	0.0014

Maka $\sin^2\theta = 0,0014$

- Tentukan nilai s dengan membagi setiap harga $\sin^2\theta$ dengan $\sin^2\theta(100)$.

Contoh (lampiran 4) :

$$s = \frac{0.0113}{0.0014} = 8.071$$

- Tentukan nilai hkl berdasarkan nilai s dengan tabel *quadratic form of Miller indices* (lampiran 6).

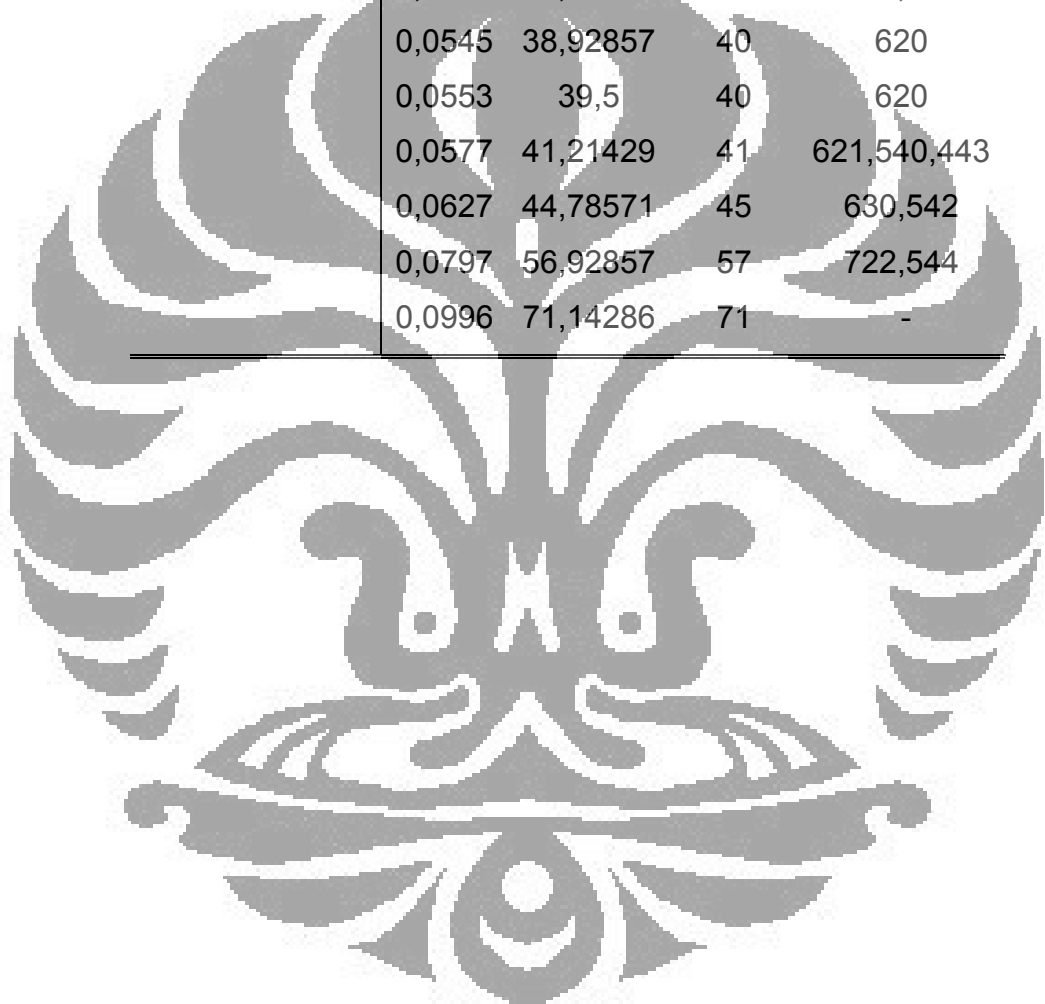
Lampiran 4

Tabulasi difraktogram sinar-X serbuk parasetamol

Bentuk kristal	$\sin^2\theta$	Sapprox	s	hkl
PCT	0,0113	8,071429	8	220
	0,0144	10,28571	10	310
	0,0184	13,14286	13	320
	0,0239	17,07143	17	-
	0,0245	17,5	18	411,330
	0,025	17,85714	18	411,330
	0,0267	19,07143	19	331
	0,0272	19,42857	19	331
	0,0308	22	22	332
	0,0314	22,42857	22	332
	0,0397	28,35714	28	-
	0,0404	28,85714	29	520,432
	0,0411	29,35714	29	520,432
	0,0447	31,92857	31	-
	0,0514	36,71429	37	610
	0,0529	37,78571	38	611,532
	0,0778	55,57143	56	642
0,0797	56,92857	57	722,544	
PCT-EDA	0,0109	7,785714	8	220
	0,0144	10,28571	10	310
	0,018	12,85714	13	320
	0,0208	14,85714	15	-
	0,025	17,85714	18	411,330
	0,0267	19,07143	19	331

	0,0314	22,42857	22	332
	0,0411	29,35714	29	520,432
	0,0432	30,5714	31	-
	0,0447	31,92857	32	440
	0,0529	37,78571	38	611,532
	0,0577	41,21429	41	621,540,443
PCT-MDA	0,0109	7,785714	8	220
	0,0144	10,28571	10	310
	0,0175	12,5	13	320
	0,0184	13,14286	13	320
	0,0213	15,21429	15	-
	0,0245	17,5	18	411,330
	0,025	17,85714	18	411,330
	0,0314	22,42857	22	332
	0,0326	23,28571	23	-
	0,0411	29,35714	29	520,432
	0,0432	30,85714	31	-
	0,0521	37,21429	37	610
	0,0545	38,92857	39	-
PCT-ADA	0,0113	8,071429	8	220
	0,0136	9,714286	10	310
	0,014	10	10	310
	0,0144	10,28571	10	310
	0,018	12,85714	13	320
	0,0208	14,85714	15	-
	0,0245	17,5	18	411,330
	0,025	17,85714	18	411,330
	0,0308	22	22	332
	0,0314	22,42857	22	332

0,0397	28,35714	28	-
0,0411	29,35714	29	520,432
0,0432	30,85714	31	-
0,0439	31,35714	31	-
0,0447	31,92857	32	440
0,0521	37,21429	37	610
0,0529	37,78571	38	611,532
0,0545	38,92857	40	620
0,0553	39,5	40	620
0,0577	41,21429	41	621,540,443
0,0627	44,78571	45	630,542
0,0797	56,92857	57	722,544
0,0996	71,14286	71	-



Lampiran 5

Nilai $\sin^2 \theta^{(18)}$

θ°										Differences					
	.0	.1	.2	.3	.4	.5	.6	.7	.8	.9	.01	.02	.03	.04	.05
00	.0000	0000	0000	0000	0000	0001	0001	0001	0002	0002					
1	.0003	0004	0004	0005	0006	0007	0008	0009	0010	0011					
2	.0012	0013	0015	0016	0018	0019	0021	0022	0024	0026					
3	.0027	0029	0031	0033	0035	0037	0039	0042	0044	0046					
4	.0049	0051	0054	0056	0059	0062	0064	0067	0070	0073					
5	.0076	0079	0082	0085	0089	0092	0095	0099	0102	0106	Interpolate				
6	.0109	0113	0117	0120	0124	0128	0132	0136	0140	0144					
7	.0149	0153	0157	0161	0166	0170	0175	0180	0184	0189					
8	.0194	0199	0203	0208	0213	0218	0224	0229	0234	0239					
9	.0245	0250	0256	0261	0267	0272	0278	0284	0290	0296					
10	.0302	0308	0314	0320	0326	0332	0338	0345	0351	0358	1	1	2	2	3
1	.0364	0371	0377	0384	0391	0397	0404	0411	0418	0425	1	1	2	3	3
2	.0432	0439	0447	0454	0461	0468	0476	0483	0491	0498	1	1	2	3	4
3	.0506	0514	0521	0529	0537	0545	0553	0561	0569	0577	1	2	2	3	4
4	.0585	0593	0602	0610	0618	0627	0635	0644	0653	0661	1	2	3	3	4
15	.0670	0679	0687	0696	0705	0714	0723	0732	0741	0751	1	2	3	4	4
6	.0760	0769	0778	0788	0797	0807	0816	0826	0835	0845	1	2	3	4	5
7	.0855	0865	0874	0884	0894	0904	0914	0924	0934	0945	1	2	3	4	5
8	.0955	0965	0976	0986	0996	1007	1017	1028	1039	1049	1	2	3	4	5
9	.1060	1071	1082	1092	1103	1114	1125	1136	1147	1159	1	2	3	4	6
20	.1170	1181	1192	1204	1215	1226	1238	1249	1261	1273	1	2	3	5	6
1	.1284	1296	1308	1320	1331	1343	1355	1367	1379	1391	1	2	4	5	6
2	.1403	1415	1428	1440	1452	1464	1477	1489	1502	1514	1	2	4	5	6
3	.1527	1539	1552	1565	1577	1590	1603	1616	1628	1641	1	3	4	5	6
4	.1654	1667	1680	1693	1707	1720	1733	1746	1759	1773	1	3	4	5	7
25	.1786	1799	1813	1826	1840	1853	1867	1881	1894	1908	1	3	4	5	7
6	.1922	1935	1949	1963	1977	1991	2005	2019	2033	2047	1	3	4	6	7
7	.2061	2075	2089	2104	2118	2132	2146	2161	2175	2190	1	3	4	6	7
8	.2204	2219	2233	2248	2262	2277	2291	2306	2321	2336	1	3	4	6	7
9	.2350	2365	2380	2395	2410	2425	2440	2455	2470	2485	2	3	5	6	8
30	.2500	2515	2530	2545	2561	2576	2591	2607	2622	2637	2	3	5	6	8
1	.2653	2668	2684	2699	2715	2730	2746	2761	2777	2792	2	3	5	6	8
2	.2808	2824	2840	2855	2871	2887	2903	2919	2934	2950	2	3	5	6	8
3	.2966	2982	2998	3014	3030	3046	3062	3079	3095	3111	2	3	5	6	8
4	.3127	3143	3159	3176	3192	3208	3224	3241	3257	3274	2	3	5	7	8
35	.3290	3306	3323	3339	3356	3372	3398	3405	3422	3438	2	3	5	7	8
6	.3455	3472	3488	3505	3521	3538	3555	3572	3588	3605	2	3	5	7	8
7	.3622	3639	3655	3672	3689	3706	3723	3740	3757	3773	2	3	5	7	8
8	.3790	3807	3824	3841	3858	3875	3892	3909	3926	3943	2	3	5	7	8
9	.3960	3978	3995	4012	4029	4046	4063	4080	4097	4115	2	3	5	7	9
40	.4312	4149	4166	4183	4201	4218	4235	4252	4270	4287	2	3	5	7	9
1	.4304	4321	4339	4356	4373	4391	4408	4425	4443	4460	2	3	5	7	9
2	.4477	4495	4512	4529	4547	4564	4582	4599	4616	4634	2	3	5	7	9
3	.4651	4669	4686	4703	4721	4738	4756	4773	4791	4808	2	3	5	7	9
4	.4826	4843	4860	4878	4895	4913	4930	4948	4965	4983	2	3	5	7	9
45	.5000	5017	5035	5052	5070	5087	5105	5122	5140	5157	2	3	5	7	9
6	.5147	5192	5209	5227	5244	5262	5279	5297	5314	5331	2	3	5	7	9
7	.5349	5366	5384	5401	5418	5436	5453	5471	5488	5505	2	3	5	7	9
8	.5523	5540	5557	5575	5592	5609	5627	5644	5661	5679	2	3	5	7	9
9	.5696	5713	5730	5748	5765	5782	5799	5817	5834	5851	2	3	5	7	9

Lampiran 5

(lanjutan)

θ°										Differences					
	.0	.1	.2	.3	.4	.5	.6	.7	.8	.9	.01	.02	.03	.04	.05
50	.5868	5885	5903	5920	5937	5954	5971	5988	6005	6022	2	3	5	7	9
1	.6040	6057	6074	6091	6108	6125	6142	6159	6176	6193	2	3	5	7	9
2	.6210	6227	6243	6260	6277	6294	6311	6328	6345	6361	2	3	5	7	8
3	.6378	6395	6412	6428	6445	6462	6479	6495	6515	6528	2	3	5	7	8
4	.6545	6562	6578	6595	6611	6628	6644	6661	6677	6694	2	3	5	7	8
55	.6710	6726	6743	6759	6776	6792	6808	6824	6841	6857	2	3	5	7	8
6	.6873	6889	6905	6921	6938	6954	6970	6986	7002	7018	2	3	5	7	8
7	.7034	7050	7066	7081	7097	7113	7129	7145	7160	7176	2	3	5	6	8
8	.7192	7208	7223	7239	7254	7270	7285	7301	7316	7332	2	3	5	6	8
9	.7347	7363	7378	7393	7409	7424	7439	7455	7470	7485	2	3	5	6	8
60	.7500	7515	7530	7545	7560	7575	7590	7605	7620	7635	2	3	5	6	8
1	.7650	7664	7679	7694	7709	7723	7738	7752	7767	7781	2	3	5	6	8
2	.7796	7810	7825	7839	7854	7868	7882	7896	7911	7925	1	3	4	6	7
3	.7939	7953	7967	7981	7995	8009	8023	8037	8051	8065	1	3	4	6	7
4	.8078	8092	8106	8119	8133	8147	8160	8174	8187	8201	1	3	4	6	7
65	.8214	8227	8241	8245	8267	8280	8293	8307	8320	8333	1	3	4	5	7
6	.8346	8359	8371	8384	8397	8410	8423	8435	8448	8461	1	3	4	5	7
7	.8473	8486	8498	8511	8523	8536	8548	8560	8572	8585	1	3	4	5	6
8	.8597	8609	8621	8633	8645	8657	8669	8680	8692	8704	1	2	4	5	6
9	.8716	8727	8739	8751	8762	8774	8785	8796	8808	8819	1	2	4	5	6
70	.8830	8841	8853	8864	8875	8886	8897	8908	8918	8929	1	2	3	5	6
1	.8940	8951	8961	8972	8983	8993	9004	9014	9024	9035	1	2	3	4	6
2	.9045	9055	9066	9076	9086	9096	9106	9116	9126	9135	1	2	3	4	5
3	.9145	9155	9165	9174	9184	9193	9203	9212	9222	9231	1	2	3	4	5
4	.9240	9249	9259	9268	9277	9286	9295	9304	9313	9321	1	2	3	4	5
75	.9330	9339	9347	9356	9365	9373	9382	9390	9398	9407	1	2	3	4	4
6	.9415	9423	9431	9439	9447	9455	9463	9471	9479	9486	1	2	3	3	4
7	.9494	9502	9509	9517	9524	9532	9539	9546	9553	9561	1	2	2	3	4
8	.9568	9575	9582	9589	9596	9603	9609	9616	9623	9629	1	1	2	3	4
9	.9636	9642	9649	9655	9662	9668	9674	9680	9686	9692	1	1	2	3	3
80	.9698	9704	9710	9716	9722	9728	9733	9739	9744	9750	1	1	2	2	3
1	.9755	9761	9766	9771	9776	9782	9787	9792	9797	9801					
2	.9806	9811	9816	9820	9825	9830	9834	9839	9843	9847					
3	.9851	9856	9860	9864	9868	9872	9876	9880	9883	9887					
4	.9891	9894	9898	9901	9905	9908	9911	9915	9918	9921					
85	.9924	9927	9930	9933	9936	9938	9941	9944	9946	9949	Interpolate				
6	.9951	9954	9956	9958	9961	9963	9965	9967	9969	9971					
7	.9973	9974	9976	9978	9979	9981	9982	9984	9985	9987					
8	.9988	9989	9990	9991	9992	9993	9994	9995	9996	9996					
9	.9997	9998	9998	9999	9999	9999	1.00	1.00	1.00	1.00					

Lampiran 6

Quadratic forms of Miller indices⁽¹⁸⁾

$h^2+k^2+l^2$	Cubic				Hexagonal	
	Simple	Face-centered	Body-centered	Diamond	$h^2+k^2+l^2$	hk
1	100	1	10
2	110	...	110	...	2	
3	111	111	...	111	3	11
4	200	200	200	...	4	20
5	210	5	
6	211	...	211	...	6	
7	7	21
8	220	220	220	220	8	
9	300, 221	9	30
10	310	...	310	...	10	
11	311	311	...	311	11	
12	222	222	222	...	12	22
13	320	13	31
14	321	...	321	...	14	
15	15	
16	400	400	400	400	16	40
17	410, 322	17	
18	411, 330	...	411, 330	...	18	
19	331	331	...	331	19	32
20	420	420	420	...	20	
21	421	21	41
22	332	...	332	...	22	
23	23	
24	422	422	422	422	24	
25	500, 430	25	50
26	510, 431	...	510, 431	...	26	
27	511, 333	511, 333	...	511, 333	27	33
28	28	42
29	520, 432	29	
30	521	...	521	...	30	
31	31	51
32	440	440	440	440	32	
33	522, 441	33	
34	530, 433	...	530, 433	...	34	
35	531	531	...	531	35	
36	600, 442	600, 442	600, 442	...	36	60
37	610	37	43
38	611, 532	...	611, 532	...	38	
39	39	52
40	620	620	620	620	40	
41	621, 540, 443	41	
42	541	...	541	...	42	
43	533	533	...	533	43	61
44	622	622	622	...	44	
45	630, 542	45	
46	631	...	631	...	46	
47	47	
48	444	444	444	444	48	44
49	700, 632	49	70, 53

Lampiran 6

(Lanjutan)

$h^2+k^2+l^2$	Cubic				Hexagonal	
	hkl				$h^2+k^2+l^2$	Hk
	Simple	Face-centered	Body-centered	Diamond		
50	710, 550, 543	...	710, 550, 543		50	
51	711, 551	711, 551	...	711, 551	51	
52	640	640	640		52	62
53	720, 641				53	
54	721, 633, 552	...	721, 633, 552		54	
55					55	
56	642	642	642	642	56	
57	722, 544				57	71
58	730	...	730		58	
59	731, 553	731, 553	...	731, 553	59	



Lampiran 7

Sertifikat analisis parasetamol

12/09/2007 13:34 0251377710 BTC BGR PAGE 01

UP : Ibu Oki

FROM: PT. BRATACO CHEMICALS
TO: PT. BRATACO CHEMICALS
REF. ID: 2007 12143RM P1

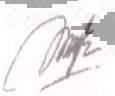
HASIL PEMERIKSAAN

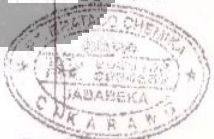
BRATACO CHEMIKA

Nama Bahan : Parasetamol
No Batch : J 624/16 (06125071)
Ex : China
E.D : 12-2010

Jenis Pemeriksaan	Persyaratan	Hasil
Pemerian	Setbuk hablur, putih, tidak berbau, rasa pahit	sesuai
Kelarutan	larut dalam air, mengendap mudah larut dalam etanol	sesuai
Suhu Lebur	158°C - 172°C	167,2°C
Susut Pengeringan	Tidak lebih dari 0.5%	0.2%
Kadai	99.0% - 101.0%	99.95%

Kesimpulan : Memenuhi Syarat

Pemeriksa :

Nur K. Amarawati, S.Farm
Analisis

Cikarang, 13 April 2007
Perwakilan Jawab

Dra. Tri Hartati
Apoteker
SIK 3836/B

