

**PEMANFAATAN EKSIPIEN KOPROSES
PRAGELATINISASI PATI SINGKONG DAN KARBOKSI METIL
SELULOSA SEBAGAI BAHAN PENYALUT TABLET LEPAS TERKENDALI**

YULITA

0706197856



**UNIVERSITAS INDONESIA
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
PROGRAM STUDI SARJANA FARMASI EKSTENSI
DEPOK
2010**

**PEMANFAATAN EKSIPIEN KOPROSES
PRAGELATINISASI PATI SINGKONG DAN KARBOKSI METIL
SELULOSA SEBAGAI BAHAN PENYALUT TABLET LEPAS TERKENDALI**

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

**Oleh:
YULITA
0706197856**



**DEPOK
2010**

SKRIPSI : PEMANFAATAN EKSIPIEN KOPROSES PRAGELATINISASI
PATI SINGKONG DAN KARBOKSI METIL SELULOSA
SEBAGAI BAHAN PENYALUT TABLET LEPAS TERKENDALI
NAMA : YULITA
NPM : 0706197856

SKRIPSI INI TELAH DIPERIKSA DAN DISETUJUI
DEPOK, 4 JANUARI 2010


PROF. DR. EFFIONORA ANWAR, MS 
PEMBIMBING I PEMBIMBING II

Tanggal Lulus Ujian Sidang Sarjana : Januari 2010

Penguji I : Dr. Iskandarsyah, M.Si., Apt.

Penguji II : Dra. Maryati Kurniadi, M.Si., Apt.

Penguji III : Drs. Jahja Atmadja

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. Bapak Dr. Abdul Mun'im, MS selaku pembimbing akademis dan Ketua Program Sarjana Ekstensi yang telah memberikan bimbingan selama penulis menempuh pendidikan di Departemen Farmasi FMIPA UI.
3. Ibu Prof. Dr. Effionora Anwar, MS selaku pembimbing I dan Dr. Silvia Surini, M.Pharm.Sc selaku pembimbing II dan Kepala Laboratorium Formulasi Tablet Departemen Farmasi FMIPA UI yang telah membimbing dan mengarahkan penulis serta memberikan fasilitas selama penelitian sampai penyusunan skripsi.
4. Seluruh dosen/staf pengajar Departemen Farmasi FMIPA UI, terutama atas ilmu pengetahuan, didikan, bantuan dan saran selama ini.
5. Seluruh pegawai dan laboran Departemen Farmasi UI terutama pak Imih, mbak Deva, pak Eri, pak Rustam, mbak Tini, mbak Arni, mbak Lilis, pak Ma'ruf dan pak Suroto atas bantuannya selama penulis melakukan penelitian.

6. PT. Indofarma, IPB, dan Fakultas Teknik Jurusan Metalurgi yang telah memberikan bantuan selama penelitian.
7. Keluargaku tercinta, Mami, Papi, Febiana, Marcho, Fario serta kedua keponakkanku, Elfino dan Ervelyne, yang tak henti-hentinya memberikan bantuan, moril dan materiil, perhatian, semangat serta doa.
8. Teman-teman di Pondok Lalita yang selalu memberikan semangat, khususnya mba Pur, Chis, Desi, Lita, dan Wulan.
9. Seluruh teman KBI Farmasetika dan Kimia serta teman-teman farmasi program ekstensi 2007, terutama Fitri, Icha, dan teman seperjuangan PPS Koproses yang telah berjuang dalam suka maupun duka.
10. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan namanya yang juga banyak memberikan bantuan selama penelitian dan penyusunan skripsi ini.

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

Penulis

2010

ABSTRAK

Koproses merupakan suatu konsep baru dari dua atau lebih eksipien yang berinteraksi pada tingkat subpartikel. Tujuan koproses adalah meningkatkan fungsionalitas bahan secara sinergis dan menutupi sifat yang tidak diinginkan dari masing-masing eksipien. Pada penelitian ini tujuan dilakukannya koproses adalah untuk meningkatkan fungsi pati sebagai bahan penyalut dalam industri farmasi dikombinasi dengan Na-CMC untuk menghasilkan sediaan lepas terkendali. Koproses PPS-CMC dibuat dengan cara mengkombinasikan PPS dan Na-CMC dengan rasio 2:1, 3:1, dan 4:1 kemudian dikarakterisasi. Koproses PPS-CMC yang dipilih sebagai bahan penyalut adalah perbandingan 4:1. PPS-CMC koproses 4:1 dapat digunakan sebagai bahan penyalut yang mengendalikan pelepasan obat selama 6 jam pada tiga kali penyalutan.

Kata kunci : Koproses, Pragelatinisasi Pati singkong (PPS), Natrium Karboksi Metil Selulosa (Na-CMC), tablet salut lepas terkendali
xii + 63 hlm; gbr; tab; lamp.

Daftar acuan : 47 (1979-2009)

ABSTRACT

Coprocessing is a novel concept involves interactions of two or more excipients at the subparticle level. The aimed of coprocessed are providing a synergy of functionality improvements as well as masking the undesirable properties of the individual excipients. The aimed of this study is using coprocessed to improve starch function as a film former combine with sodium carboxymethylcellulose (SCMC) to make controlled release products. Coprocessed pregelatinized starch-SCMC is the result of combining pregelatinized starch and SCMC in ratio 2:1, 3:1, and 4:1, after that the coprocessed is characterized. The well-chosen coprocessed as a film former is ratio 4:1. Coprocessed pregelatinized starch-SCMC 4:1 can be used as film former to controlling the release of drugs for 6 hours for three times coating.

Keyword: coprocess, pregelatinized cassava starch, sodium carboxymethylcellulose, film coated tablet for controlled release

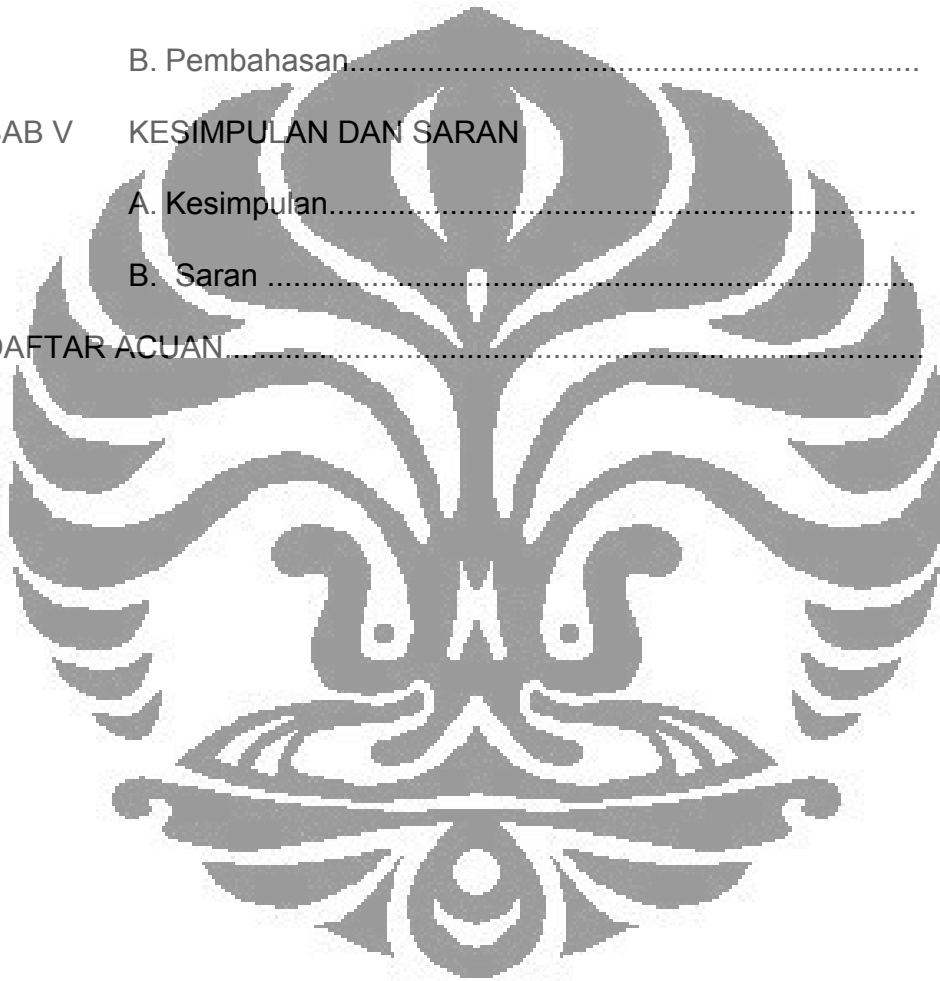
xii + 63 pages: figs; tabs; appendix

bibliography: 47 (1979-2009)

DAFTAR ISI

	Halaman
KATA PENGANTAR.....	i
ABSTRAK.....	iii
DAFTAR ISI.....	v
DAFTAR GAMBAR.....	vii
DAFTAR TABEL.....	x
DAFTAR LAMPIRAN.....	xii
BAB I PENDAHULUAN	
A. Latar belakang.....	1
B. Tujuan penelitian.....	2
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
A. Pati singkong.....	3
B. Prigelatinisasi pati singkong.....	5
C. Karboksi metil selulosa.....	7
D. Koproces.....	8
E. Tablet salut.....	11
F. Tablet salut lepas terkendali.....	15
G. Teofilin.....	20
H. Eksiipien yang digunakan.....	21
BAB III BAHAN DAN CARA KERJA	
A. Lokasi.....	24

B. Bahan.....	24
C. Peralatan.....	24
D. Cara kerja.....	25
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	
A. Hasil.....	42
B. Pembahasan.....	49
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	
A. Kesimpulan.....	64
B. Saran	64
DAFTAR ACUAN.....	65

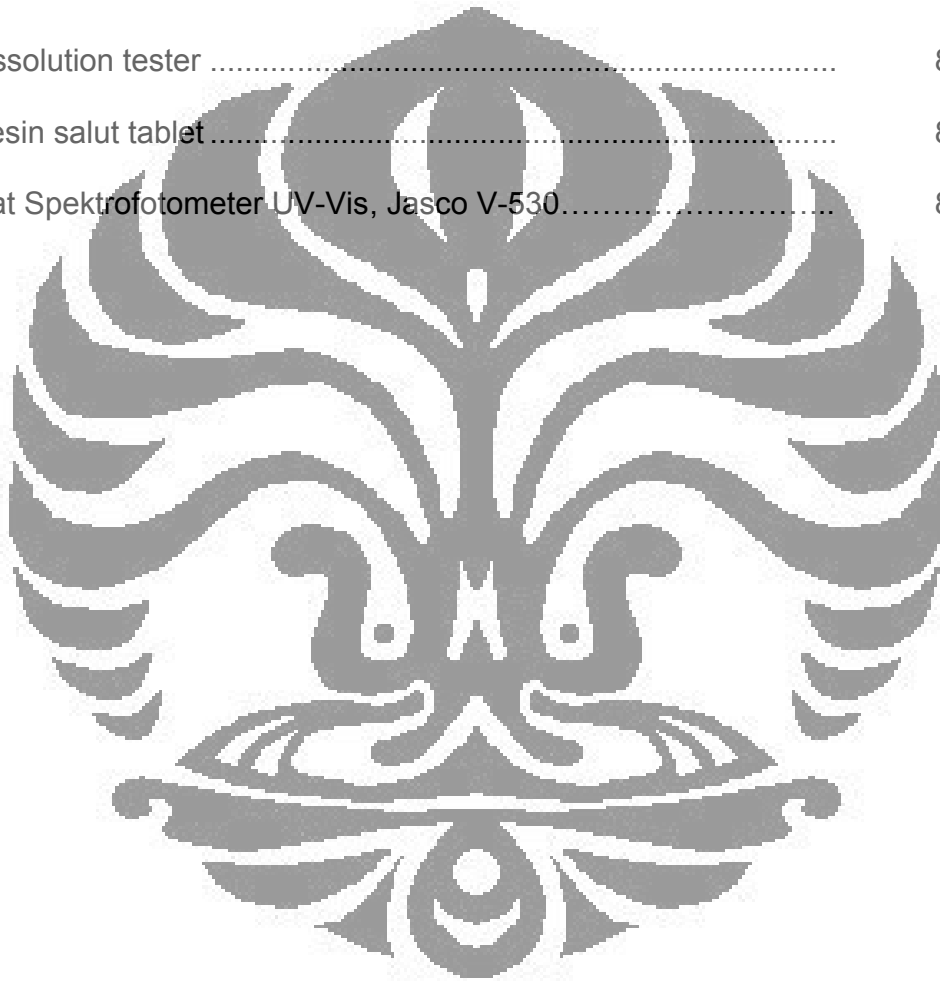


DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Struktur molekul amilosa dan amilopektin	4
2. Rumus struktur karboksi metil selulosa (CMC)	7
3. Proses pembentukan lapis tipis salut	18
4. Rumus struktur teofilin	20
5. Rumus struktur polietilen glikol 4000.....	22
6. Serbuk bahan yang digunakan Pati, Na CMC, koproses PPS- CMC 2:1, koproses PPS-CMC 3:1, koproses PPS-CMC 4:1.....	71
7. Mikrofotograf PPS dengan perbesaran 50X, 500X, dan 1000X..	72
8. Mikrofotograf Na-CMC dengan perbesaran 50X, 500X, dan 1000X.....	73
9. Mikrofotograf koproses PPS-CMC 4:1 dengan perbesaran 50X, 250X, dan 500X.....	74
10. Diagram batang distribusi ukuran partikel pada kecepatan 20 rpm selama 10 menit.....	75
11. Diagram batang distribusi ukuran partikel pada kecepatan 20 rpm selama 20 menit.....	75
12. Diagram batang distribusi ukuran partikel pada kecepatan 30 rpm selama 10 menit.....	76
13. Diagram batang distribusi ukuran partikel pada kecepatan 30 rpm selama 20 menit.....	76

14. Kurva sifat alir pada konsentrasi 5% Pati, Na-CMC, koproses PPS-CMC 2:1, koproses PPS-CMC 3:1, dan koproses PPS-CMC 4:1	77
15. Perbandingan viskositas pada konsentrasi 5%	78
16. Perbandingan kekuatan gel pada konsentrasi 10%	78
17. Hasil pengamatan <i>Differential Scanning Calorimetry</i> (DSC)	79
18. Spektrum infra merah PPS, Na-CMC, koproses PPS-CMC 2:1, koproses PPS-CMC 3:1, dan koproses PPS-CMC 4:1.....	80
19. Spektrum serapan teofilin 9,96 ppm dalam medium asam klorida pH 1,2.....	81
20. Spektrum serapan teofilin 9,96 ppm dalam medium dapar fosfat pH 7,2.....	81
21. Kurva kalibrasi teofilin dalam medium asam klorida pH 1,2 pada panjang gelombang 270 nm.....	82
22. Kurva kalibrasi teofilin dalam medium dapar fosfat pH 7,2 pada panjang gelombang 270 nm.....	82
23. Tablet inti teofilin.....	83
24. Profil pelepasan tablet inti teofilin.....	83
25. Tablet salut teofilin formula 1-4	84
26. Tebal salut lapis tipis yang terbentuk dilihat menggunakan mikroskop optik perbesaran 4X	85
27. Gambar tablet salut formula 3 dalam medium disolusi.....	86
28. Profil pelepasan tablet salut teofilin formula 1-3.....	86
29. Homogenizer	87

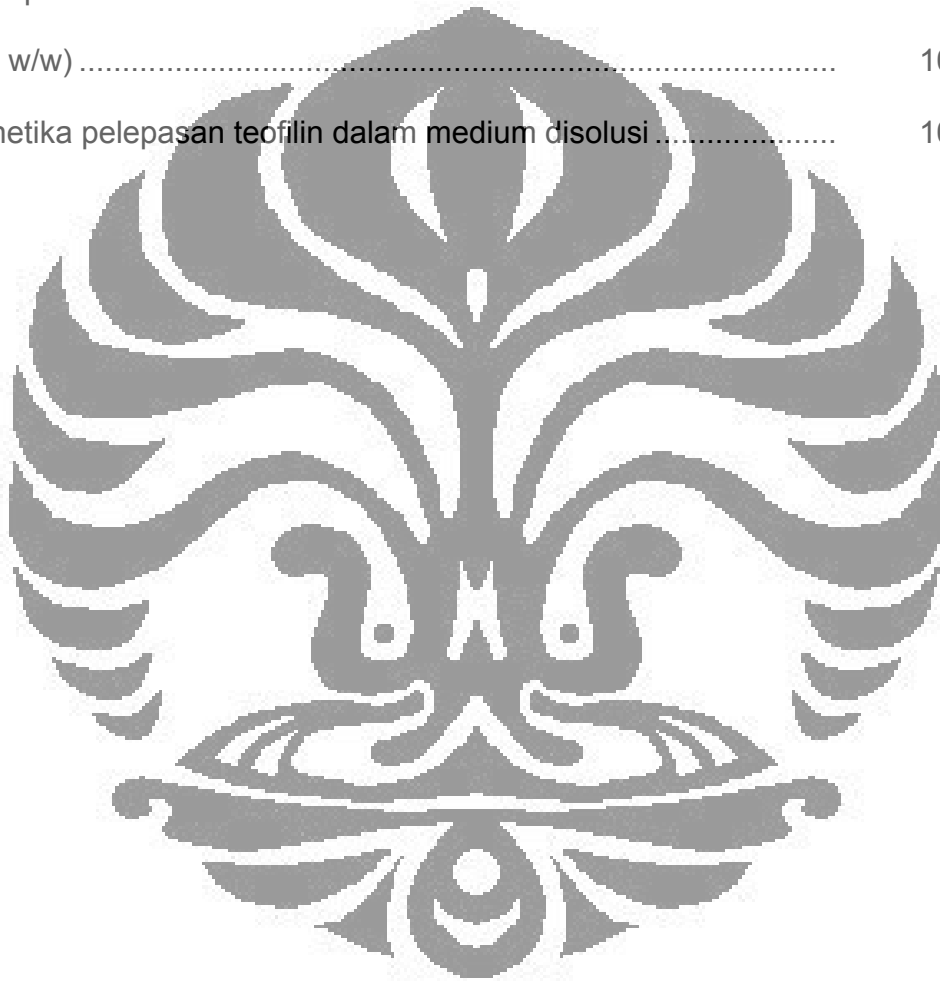
30. Flowmeter	87
31. Fourier Transformation Infra Red (FTIR).....	87
32. Mesin cetak tablet	87
33. Friability tester.....	87
34. Hardness tester.....	88
35. Dissolution tester	88
36. Mesin salut tablet.....	88
37. Alat Spektrofotometer UV-Vis, Jasco V-530.....	88



DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Contoh eksipien koproses yang telah ada di pasaran	10
2. Komponen yang digunakan sebagai salut lepas terkendali.....	19
3. Karakterisasi PPS, Na-CMC dan koproses PPS-CMC.....	29
4. Formula tablet inti.....	31
5. Tabel indeks kompresibilitas dan kategorinya.....	32
6. Formulasi penyalut.....	36
7. Pengukuran bobot PPS selama 7 hari.....	90
8. Pengukuran bobot Na-CMC selama 7 hari.....	90
9. Pengukuran bobot PPS-CMC koproses 2:1 selama 7 hari.....	91
10. Pengukuran bobot PPS-CMC koproses 3:1 selama 7 hari.....	91
11. Pengukuran bobot PPS-CMC koproses 4:1 selama 7 hari.....	92
12. Data pengukuran viskositas PPS 5%.....	92
13. Data pengukuran viskositas Na-CMC 5%	93
14. Data pengukuran viskositas PPS-CMC 2:1 5%.....	94
15. Data pengukuran viskositas PPS-CMC 3:1 5%.....	95
16. Data pengukuran viskositas PPS-CMC 4:1 5%.....	96
17. Data kekuatan gel pada konsentrasi 10%	97
18. Data serapan teofilin dalam berbagai konsentrasi pada medium asam klorida pH 1,2 pada panjang gelombang 270 nm	98
19. Data serapan teofilin dalam berbagai konsentrasi pada medium	

dapar fosfat pH 7,2 pada panjang gelombang 270 nm	99
20. Karakteristik massa tablet dan tablet inti.....	100
21. Data disolusi tablet inti teofilin.....	101
22. Karakteristik tablet salut.....	102
23. Pelepasan kumulatif teofilin secara <i>in vitro</i> dari tablet salut (% w/w)	103
24. Kinetika pelepasan teofilin dalam medium disolusi	104



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Data pengukuran kekerasan tablet inti teofilin.....	106
2. Data ukuran tablet inti teofilin.....	107
3. Pengukuran bobot tablet inti teofilin.....	108
4. Pengukuran viskositas cairan penyalut formula 1-4.....	109
5. Data pengukuran kekerasan tablet salut teofilin.....	109
6. Pengukuran keregasan tablet salut teofilin.....	109
7. Data ukuran tablet salut teofilin.....	110
8. Pengukuran bobot tablet salut teofilin.....	111
9. Sertifikat analisa natrium karboksimetilseulosa.....	112
10. Sertifikat analisa teofilin.....	113
11. Sertifikat analisa laktosa.....	114

BAB I

PENDAHULUAN

A. LATAR BELAKANG

Koproses merupakan suatu konsep baru dari dua atau lebih eksipien yang berinteraksi pada tingkat subpartikel. Tujuan koproses adalah meningkatkan fungsionalitas secara sinergis dan menutupi sifat yang tidak diinginkan dari masing-masing eksipien. Keuntungan koproses ialah dapat mengefisiensikan kerja dan menghasilkan eksipien baru dengan karakter yang diinginkan sehingga dimungkinkan membuat formula yang sulit diproduksi (1).

Koproses dapat dilakukan untuk meningkatkan fungsi pati sebagai eksipien dalam industri farmasi. Pati merupakan eksipien yang murah dan mudah didapat, tetapi terbatas fungsinya. Maka dilakukanlah modifikasi pati, misalnya menjadi pragelatinisasi pati singkong (PPS). Dibandingkan pati alami, PPS menunjukkan karakteristik eksipien yang lebih baik seperti laju alir, kompresibilitas, daya ikat, viskositas, dan kemampuan mengembang (2). Produk modifikasi seperti pragelatinisasi pati singkong suksinat (PPSS), pragelatinisasi pati singkong propionat (PPSP), pragelatinisasi pati singkong hidroksipropil, dan pati asetat dapat digunakan sebagai bahan penyalut (3-6). Berdasarkan penelitian sebelumnya diketahui bahwa peningkatan jumlah PPS yang digunakan akan meningkatkan kekerasan dan waktu hancur tablet

(7,8). Bahan lain yang dimanfaatkan sebagai penyalut adalah derivat selulosa, misalnya karboksimetil selulosa (CMC). CMC merupakan zat yang stabil namun higroskopis sehingga tablet kurang keras dan cepat hancur (9,10). Kombinasi amilosa tertentu dan derivat selulosa telah digunakan untuk menghasilkan sediaan lepas terkendali (11). Sebagai pengendali pelepasan obat, bahan penyalut harus tidak larut air atau berupa lapisan yang mengembang dalam air (12). Sifat ini dimiliki oleh PPS dan CMC.

Pada penelitian ini dilakukan koproses terhadap PPS dan Na-CMC untuk menghasilkan eksipien baru, yaitu PPS-CMC koproses. Pembuatan PPS-CMC koproses bertujuan untuk mendayagunakan pati singkong yang banyak terdapat di Indonesia dan menghasilkan suatu eksipien baru yang dapat meningkatkan efisiensi produksi kerja dari segi waktu, biaya, peralatan dan bahan yang digunakan. PPS-CMC koproses ini akan dibuat dengan cara mengkombinasikan PPS dan Na-CMC dengan rasio 2:1, 3:1, dan 4:1. PPS-CMC koproses akan digunakan sebagai bahan penyalut yang mengendalikan pelepasan obat.

B. TUJUAN PENELITIAN

1. Membuat dan mengkarakterisasi eksipien koproses pragelatinisasi pati singkong dan karboksi metil selulosa
2. Membuat formulasi dan mengevaluasi tablet salut lepas terkendali yang menggunakan eksipien koproses pragelatinisasi pati singkong dan karboksi metil selulosa sebagai bahan penyalut.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

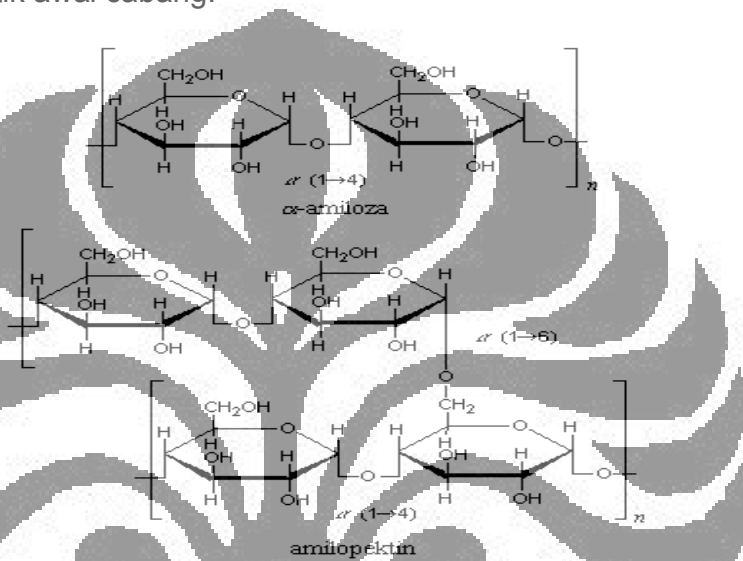
A. PATI SINGKONG

Singkong memiliki banyak karakteristik unggul sebagai bahan dasar pati, yaitu banyak terdapat di Indonesia, murah, mengandung kadar pati dengan tingkat kemurnian yang tinggi, menghasilkan pasta yang jernih dengan viskositas tinggi, rasa yang netral, proses ekstraksi yang lebih mudah dibandingkan dengan sumber pati yang lain, dan stabil. Pati singkong atau tapioka banyak dihasilkan dari Brazil, Thailand, Malaysia, Indonesia dan Nigeria (13). Pati singkong berasal dari umbi akar *Manihot utilissima* Pohl (Familia *Euphorbiaceae*) yang diperoleh melalui proses pengupasan kulit, pencucian, pamarutan, pemerasan atau ekstraksi dan pengeringan.

Pati singkong merupakan polisakarida berbentuk butir tunggal, agak bulat atau bersegi banyak. Hilus ditengah berupa titik, garis lurus atau bercabang tiga. Lamela tidak jelas, konsentris. Butir majemuk sedikit, terdiri dari 2 atau 3 butir tunggal yang tidak sama bentuknya. Pemerian berupa serbuk halus putih. Praktis tidak larut dalam air dingin dan etanol. Komponen utama tapioka ialah pati 73,3–84,9% (amilosa 14% dan amilopektin 86%), lemak 0,7%, protein 0,2%, abu 0,2% dan fosfor (14).

Pati merupakan cadangan karbohidrat dalam bentuk granul pada tanaman yang diisolasi dari umbi tumbuhan dan endosperma biji-bijian. Granul pati terbagi atas 2 struktur polimer glukosa, yaitu amilosa (normalnya

20-30%) dan amilopektin (normalnya 70-80%), lipid, protein, dan ion mineral. Amilosa dan amilopektin mengandung polimer dari unit α -D-glukosa dalam konformasi 4C_1 . Dalam amilosa diikat $-(1 \rightarrow 4)-$, dengan cincin atom oksigen disisi yang sama. Pada amilopektin, satu residu pada tiap 20 atau lebih diikat $-(1 \rightarrow 6)-$ dari titik awal cabang.



Gambar 1. Struktur molekul amilosa dan amilopektin

Pati dapat dibedakan menjadi dua, yaitu pati murni (*native starch*) dan pati yang telah dimodifikasi (*modified starch*). Pati murni diproduksi melalui proses pemisahan secara alamiah tanpa penambahan zat ataupun kimiawi lain. Penggunaan pati murni terbatas dalam industri farmasi, yaitu sebagai bahan pengisi tablet bagi bahan obat yang mempunyai daya alir baik atau sebagai musilago, bahan pengikat dalam pembuatan tablet cara granulasi basah. Hal ini dikarenakan karakteristiknya yang tidak mendukung, misalnya daya alir yang kurang baik dan tidak punya sifat pengikat.

B. PRAGELATINISASI PATI SINGKONG

Untuk meningkatkan fungsi pati sebagai eksipien, maka dilakukan modifikasi terhadap pati murni. Salah satu contoh pati yang telah dimodifikasi adalah pragelatinisasi pati. Pragelatinisasi pati adalah pati yang telah mengalami proses gelatinasi dan pengeringan secara cepat. Proses ini melibatkan air dan pemanasan sehingga mengakibatkan pecahnya sebagian atau seluruh granulanya. Berdasarkan metode pembuatan dan rusaknya granula pati, pati terpragelatinisasi terbagi dua golongan yaitu pragelatinisasi sempurna dan pragelatinisasi sebagian. Pada pati terpragelatinisasi sempurna sifat *birefringence* benar-benar hilang. Hal ini bisa diamati dengan menggunakan mikroskop terpolarisasi, dimana tidak ada satu pun granula yang masih berbentuk kristal. Sedangkan pada pati pragelatinisasi parsial, masih ada granul yang memiliki sifat *birefringence*, sehingga terlihat kristal yang berwarna (10). Pragelatinisasi parsial pati bekerja sebagai pengikat dan penghancur. Pragelatinisasi sempurna pati singkong tidak memiliki kemampuan sebagai penghancur, hanya berfungsi sebagai pengikat. Konsentrasi pragelatinisasi pati dalam formula bergantung pada tipe amilum pragelatinisasi. Namun pragelatinisasi pati, baik sempurna maupun parsial, memiliki daya alir yang baik dan kompresibel sehingga dapat digunakan sebagai bahan penolong dalam pembentukan cetak langsung.

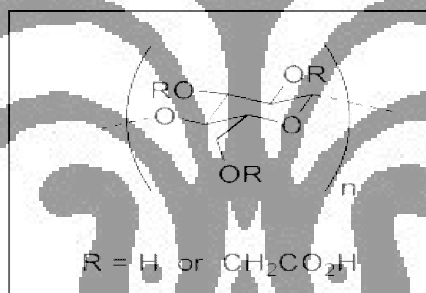
Pragelatinisasi pati singkong sempurna diperoleh dengan memasak pati pada suhu 68-92°C dan mengandung air tidak kurang dari 42% berat kering pati sampai terbentuk massa jernih yang kemudian dikeringkan. Bila

pati mentah dimasukkan ke dalam air dingin, granula pati akan menyerap air dan membengkak. Peningkatan volume granula pati terjadi di dalam air pada suhu 55°C – 65°C. Setelah pengembangan, granula pati dapat kembali ke kondisi semula. Namun, granula pati juga dapat dibuat mengembang luar biasa dan tidak dapat kembali lagi pada kondisi semula. Perubahan tersebut dinamakan gelatinisasi. Suhu pada saat granula pati pecah disebut suhu gelatinisasi. Hal ini dapat dilakukan dengan penambahan air panas. Pati yang telah mengalami gelatinisasi dapat dikeringkan, tetapi molekul-molekulnya tidak dapat kembali lagi ke sifat-sifat semula. Setelah dikeringkan, bahan tersebut masih mampu menyerap air dalam jumlah yang cukup besar.

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

C. KARBOKSI METIL SELULOSA NATRIUM

Karboksimetil selulosa Natrium (Na-CMC) adalah garam Natrium dari polikarboksimetil eter selulosa, mengandung tidak kurang dari 6,5% dan tidak lebih dari 9,5%, Natrium dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan (15). Na-CMC memiliki rumus kimia $[C_6H_7O_2(OH)_x(OCH_2COONa)_y]_n$, dengan n adalah derajat polimerisasi, x bernilai 1,50-2,80 dan y (derajat substitusi) bernilai 0,2-1,50 ($x+y=3$). Na-CMC sering dipakai dalam industri pangan, atau digunakan dalam bahan makanan. Pembuatan Na-CMC adalah dengan mereaksikan NaOH dengan selulosa murni, kemudian ditambahkan Na-kloroasetat (16).



Gambar 2. Rumus struktur karboksi metil selulosa (CMC)

Na-CMC merupakan zat berbentuk serbuk atau granul berwarna putih sampai krem, tidak berbau dan tidak berasa, dan bersifat higroskopis. CMC mudah terdispersi dalam air panas maupun air dingin membentuk larutan koloidal (17). Pada pemanasan dapat terjadi pengurangan viskositas yang bersifat dapat balik (*reversible*) (18). Viskositas larutan CMC dipengaruhi oleh pH, yaitu 6,5-8,5.

Na-CMC berfungsi sebagai pengental, penstabil dan pensuspensi. Na-CMC dapat memberikan kestabilan pada produk. Hal ini dikarenakan Na-

CMC akan terdispersi dalam air lalu membentuk jembatan hidrogen dengan molekul Na-CMC yang lain. Na-CMC yang bersifat hidrofilik akan memerangkap air dan terjadi pembengkakan. Air yang sebelumnya ada di luar granula dan bebas bergerak menjadi tidak dapat bergerak dengan bebas sehingga keadaan larutan lebih mantap dan terjadi peningkatan viskositas (16, 19). Sebagai bahan penyalut, Na-CMC membentuk lapisan tipis yang sangat rapuh, tetapi melekat dengan baik pada tablet. Lapisan yang dikeringkan sebagian sangat lengket, jadi untuk komposisi larutan penyalut, harus dimodifikasi dengan zat aditif lain (15). Selain itu, modifikasi Na-CMC sebagai bahan penyalut lepas terkendali juga dapat dilakukan dengan mengubah bobot molekulnya dengan menggunakan asam fosfat dan inaktivasi enzim (20).

D. KOPROSES

Eksipien koproses merupakan perkembangan yang sangat penting dalam beberapa tahun terakhir (21). Koproses merupakan suatu konsep baru dari dua atau lebih eksipien yang berinteraksi pada tingkat subpartikel. Hal ini menyebabkan perubahan parameter partikel seperti bentuk, ukuran, distribusi ukuran dan perubahan kecil pada tingkat molekul yang disebut perubahan pada tingkat bulk seperti sifat alir, kompresibilitas, dan sensitifitas terhadap lembab (22). Tujuan koproses adalah meningkatkan fungsionalitas secara sinergis dan menutupi sifat yang tidak diinginkan dari masing-masing eksipien. Eksipien yang mengalami koproses dibuat dengan menggabungkan

satu eksipien ke dalam struktur partikel eksipien lain menggunakan proses tertentu seperti pengeringan bersama.

Pada awalnya metode koproses digunakan oleh industri makanan untuk meningkatkan stabilitas, kemampuan terbasahi, kelarutan dan sifat gel pada bahan makanan seperti glukomanan dan galaktomanan koproses (23). Koproses terhadap eksipien dalam industri farmasi dimulai di akhir 1980an, yaitu koproses mikrokristalin selulosa (MCC) dan kalsium karbonat (24). Diikuti oleh cellactose, kombinasi selulosa dan laktosa (1990) dan silika mikrokristalin selulosa (SMCC), produk dari koproses MCC dan koloid silikon dioksida (25).

Eksipien yang telah mengalami koproses memiliki karakteristik yang lebih baik dibandingkan campuran fisik komponen atau masing-masing komponen. Karakteristik tersebut antara lain laju alir, kompresibilitas, keseragaman kandungan, sensitifitas lubrikan, kemampuan disintegrasi dan profil disolusi serta yang terpenting adalah pengembangan kombinasi pengisi-pengikat (23). Kombinasi eksipien harus saling melengkapi untuk menutupi sifat tidak diinginkan dari masing-masing komponen dan pada saat bersamaan menjaga atau meningkatkan sifat eksipien yang diinginkan. Eksipien koproses memiliki beberapa sifat, yaitu tidak adanya perubahan struktur kimia dan peningkatan sifat fisikomekanik (peningkatan laju alir, kompresibilitas, potensi dilusi, mengurangi sensitifitas lubrikan). Koproses juga menawarkan beberapa keuntungan, yaitu efisiensi kerja, menghasilkan

eksipien baru dengan karakteristik yang diinginkan, dan membantu pengembangan formula yang sulit diproduksi (1).

Tabel 1. Contoh eksipien koproses yang telah ada di pasaran (1)

Eksipien Koproses	Nama Dagang	Pabrik	Keuntungan
Laktosa, 3,2%	Ludipress	BASF AG, Ludwigshaven, Jerman	Higroskopisitas rendah, laju alir baik, kekerasan tablet tidak bergantung pada kecepatan mesin
Kollidon 30, Kollidon CL			
Laktosa, 25 % selulosa	Cellactose	Meggle GmbH & Co. Jerman	Kompresibilitas tinggi, enak di lidah
Sukrosa, 3% dekstrin	DiPac		Cetak langsung
MCC, silikon dioksida	Prosolv	Penwest Pharmaceutical Company	Laju alir dan kekerasan lebih baik, mengurangi keregangan dan sensitifitas pada granulasi basah
95% β- laktosa + 5% Lactitol	Pharmatose DCL40	DMV Veghel	Kompresibilitas tinggi, sensitifitas lubrikan yang rendah
85% laktosa MH, 15%pati jagung murni	StarLac	Roquette	Laju alir baik

Koproses telah banyak digunakan dan diteliti, terutama sebagai eksipien dalam pembuatan tablet dengan metode cetak langsung (26-29). Contoh eksipien koproses yang dapat digunakan dalam metode cetak langsung adalah Cellactose[®], Ludipress[®], Starlac[®], Prosolv, Ran Explo-C, dan sebagainya (26, 27). Starlac[®] merupakan eksipien koproses yang berasal dari laktosa monohidrat dan pati jagung melalui *spray drying*. Keuntungan utama starlac[®] adalah kompatibilitas yang tinggi dan waktu hancur yang cepat (28). Eksipien koproses pregelatinasi pati garut dan PVP K-30 juga dapat digunakan dalam pembuatan tablet cetak langsung dan menghasilkan waktu hancur yang memenuhi kriteria (29).

E. TABLET SALUT (15, 30, 31)

Tablet salut dapat dibedakan menjadi empat macam berdasarkan proses dan peralatan yang digunakan, yaitu tablet salut gula, tablet salut tipis (enterik dan non-enterik), penyalutan secara kompresi (*compression coating*), dan penyalutan menurut cara dan konsep baru seperti mikroenkapsulasi. Tujuan penyalutan antara lain adalah untuk menutupi bau, rasa dan warna dari obat, memberikan perlindungan fisik dan kimia pada obat, memodifikasi karakteristik pelepasan obat, melindungi obat dari kondisi lambung dengan salut enterik, meningkatkan stabilitas produk, memperbaiki penampilan obat, dan mempermudah penanganan terutama pada sistem pengisian dan pengemasan kecepatan tinggi.

Tablet inti (*core*) yang akan disalut sebaiknya berbentuk sferis, elips, bikonvek bulat atau bikonvek oval agar tablet dapat berputar dan bergerak bebas didalam panci penyalut. Tablet inti yang ideal umumnya lebih keras daripada tablet biasa. Kekerasan tablet inti penting diperhatikan karena selama proses penyalutan, tablet mengalami gerakan dengan bantingan didalam panci penyalut. Kerapuhan tablet inti harus sekecil mungkin karena tablet yang rapuh akan mudah terkikis dan pecah pada pinggirannya menjadi partikel halus. Hal ini akan menyebabkan cacat pada permukaan tablet yang disalut sehingga salutan menjadi kasar dan tidak rata.

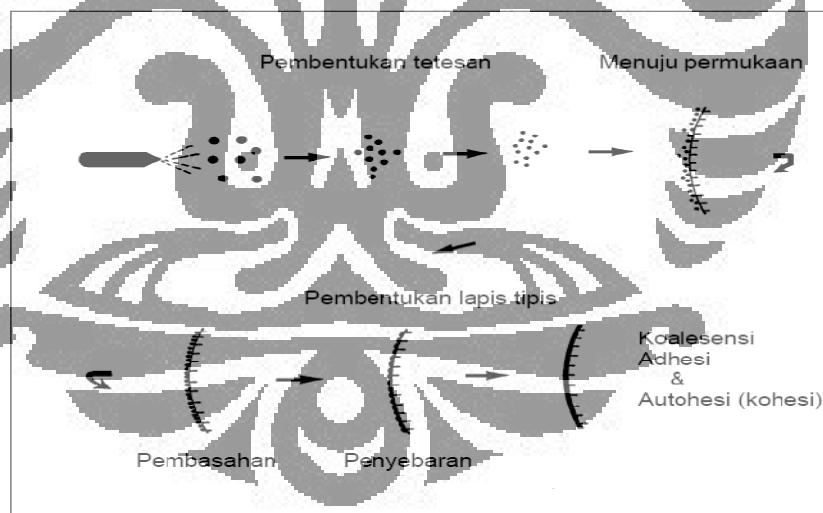
Bahan pembentuk lapis tipis umumnya terdiri dari polimer pembentuk lapis tipis, bahan pembentuk plastik (*plasticizer*), zat warna, dan pelarut. Polimer yang digunakan sebagai pembentuk lapis tipis memenuhi beberapa syarat, yaitu mampu membentuk lapis tipis yang koheren pada permukaan bahan yang akan disalut, larut dalam pelarut yang akan digunakan, stabil terhadap panas, cahaya, kelembaban, udara dan substrat yang akan disalut, tidak memiliki warna, rasa ataupun bau, inert terhadap bahan aktif maupun bahan tambahan lain dalam larutan penyalut, tidak toksik, tidak memiliki efek farmakologi, dan memiliki kemampuan untuk menghasilkan produk yang menarik. Contoh polimer pembentuk lapis tipis adalah Na-CMC, HPMC, etil selulosa, HPMC ftalat, dan sebagainya. *Plasticizer* merupakan bahan dengan berat molekul rendah dan titik didih yang tinggi yang dapat merubah sifat fisik polimer menjadi penyalut yang lebih baik. Apabila digunakan dalam perbandingan yang tepat dengan polimer, bahan ini memberikan fleksibilitas

dengan mengurangi kekakuan molekul. Secara umum *plasticizer* dikategorikan dalam tiga kelompok yaitu poliol (contoh: gliserol, propilen glikol), ester organik (contoh: ester ftalat, triasetin), dan minyak/glisericida (contoh: minyak jarak monoglisericida terasetilasi). Pelarut memiliki fungsi untuk melarutkan atau mendispersikan polimer dan zat tambahan lain, serta membawanya ke permukaan substrat. Pelarut bisa digunakan secara tunggal atau pun kombinasi. Contoh pelarut yang sering digunakan adalah air, etanol, metilen klorida, metanol, aseton, dan aseton. Zat warna digunakan untuk memberikan warna yang nyata dan bagus pada obat. Zat warna digolongkan menjadi tiga, yaitu dye organik (contoh: *Sunset Yellow*), pewarna anorganik (contoh: titanium dioksida), dan pewarna alami (contoh: karmin).

Pemilihan metode penyalutan tergantung kepada fasilitas yang tersedia. Metode penyalutan yang umum adalah penyalutan secara suspensi udara (*fluid bed technology*), penyalutan secara pencelupan (*dip coating*), penyalutan secara kompresi, dan penyalutan dengan panci penyalut (*pan coating*). Dari berbagai pilihan proses penyalutan, pada umumnya *pan coating* masih digunakan sebagai alternatif pertama karena peralatan yang cukup sederhana serta kemudahan pengawasan selama proses produksi.

Pada pembuatan tablet salut dengan metode semprot, larutan penyalut yang disemprot teratomisasi menjadi tetesan-tetesan yang sangat halus. Tetesan halus ini akan membasahi permukaan tablet yang akan dilapis dan menyebar serta berkoalesensi pada permukaan tablet membentuk salut lapis tipis. Pembentukan lapisan tipis biasanya melalui beberapa tahap.

Tahap awal ialah terjadinya penguapan pelarut dengan cepat dari tetesan halus cairan sehingga akan menyebabkan peningkatan konsentrasi polimer (peningkatan viskositas). Kehilangan lebih lanjut pelarut yang berkoalesensi dengan kecepatan yang lebih rendah pada permukaan sediaan yang disalut selanjutnya dikendalikan oleh kecepatan difusi pelarut melalui matriks polimer. Pada tahap ketiga, terjadi mobilisasi molekul polimer pada titik pemadatan. Tahap akhir adalah kehilangan pelarut secara perlahan dari lapis tipis penyalut pada kecepatan yang rendah sekali (dalam skala hari atau lebih) tergantung pada suhu. Kehilangan pelarut dari lapisan penyalut akan berlangsung terus menerus pada kecepatan yang rendah dan akhirnya membentuk lapisan yang tipis.



Gambar 3. Proses pembentukan lapis tipis (32)

Evaluasi yang dilakukan terhadap tablet salut adalah penampilan umum, keseragaman ukuran, keseragaman dosis, kekerasan, keregasan, ketebalan salut lapis tipis, dan disolusi.

F. TABLET SALUT LEPAS TERKENDALI

Sediaan lepas terkendali merupakan bentuk sediaan yang dikembangkan oleh para peneliti. Hal ini dikarenakan sediaan lepas terkendali memiliki banyak keuntungan, antara lain memberikan kadar obat dalam darah yang konstan (tidak mengalami fluktuasi antara suatu nilai maksimum dan minimum) dan menghasilkan respon klinis yang lebih panjang dan konsisten pada pasien, frekuensi penggunaan obat menjadi sedikit sehingga meningkatkan kepatuhan pasien dalam mengkonsumsi obat, serta keuntungan ekonomis, yaitu dosis tunggal obat lepas terkendali akan lebih murah dibandingkan obat dosis berganda dengan dosis yang sebanding. Adapun kerugian yang diberikan oleh sediaan lepas terkendali adalah apabila terjadi efek samping obat yang merugikan atau toksik, maka pembersihan atau pembuangan obat dari sistem sirkulasi akan lebih sulit, pada pemberian oral dapat terjadi variabilitas dalam proses absorpsi obat akibat interaksi dengan bahan-bahan yang ada dalam saluran cerna dan perubahan motilitas saluran cerna, membuatnya lebih sulit, menghasilkan sediaan dengan ukuran yang cukup besar sehingga sulit ditelan, kesalahan pengonsumsi bentuk sediaan lepas lambat akan menimbulkan *dose dumping*, yaitu pelepasan fraksi obat yang lebih dari biasanya atau kecepatan pelepasan obat yang jauh lebih besar dibanding jumlah yang biasa terjadi pada interval dosis dengan bentuk sediaan biasa dan berpotensi menimbulkan kadar plasma yang merugikan (32).

Sejak 50 tahun lalu, salut digunakan untuk membentuk sediaan lepas terkendali. Hal terpenting dalam penyalutan pada produk farmasetik lepas terkendali adalah inti (mengandung obat atau obat dan eksipien) dibungkus oleh satu atau beberapa lapis bahan yang dapat mengatur pelepasan obat ke medium disekitarnya. Bila formulasi penyalutan tidak baik dapat mengakibatkan 2 hal, yaitu lapisan salut tidak bisa melindungi proses pelepasan obat sehingga menyebabkan obat terdegradasi pada lambung atau menyebabkan iritasi pada lapisan mukosa lambung atau terlarutnya lapisan salut dengan tidak sebagaimana mestinya sehingga tablet rusak dan mengganggu pelepasan serta absorpsi obat.

Untuk menghasilkan pelepasan obat yang terkendali, bahan penyalut harus memenuhi 3 syarat, yaitu penyalut harus mengendalikan pola pelepasan obat dalam batas yang disetujui untuk memenuhi syarat farmakokinetik dan farmakodinamik produk obat, semua bahan dalam penyalut harus disetujui oleh pemerintah sesuai dengan cara pemberian pada spesies yang ditujukan, dan bahan penyalut harus tersedia dengan harga yang masuk akal (33).

Pelepasan obat dipengaruhi oleh beberapa faktor. Untuk menghasilkan pelepasan obat yang terkendali, digunakan penyalut yang tidak larut dalam air atau lapisan yang mengembang untuk mendifusikan zat aktif. Penyalut dapat mengontrol pelepasan obat dengan tererosi, meleleh atau menjadi permeabel pada suhu tubuh dan menyebabkan pelepasan obat. Komponen utama penyalut, yaitu polimer, berfungsi sebagai tulang punggung

penyalut. Bahan lain seperti *plasticizer*, meskipun ditambahkan untuk tujuan lain, dapat pula mempengaruhi laju pelepasan obat secara signifikan (34). Dengan memilih campuran dengan ketebalan yang tepat, profil disolusi obat tertentu dapat diubah. Pelepasan termodifikasi dapat dicapai dengan tebal panyalutan lebih dari 30-50 μm dan enkapsulasi penuh (12). Selain campuran yang tepat, keberadaan enzim juga mempengaruhi profil pelepasan obat. Keberadaan enzim pada saluran pencernaan menstimulasi pecahnya salut produk lepas terkendali sehingga obat terlepas pada waktu dan lokasi yang tepat setelah dicerna. Hal ini terbukti pada amilosa rantai pendek dan lurus yang resisten terhadap serangan enzimatik pada usus halus, tetapi terdegradasi oleh mikroflora kolon. Oleh sebab itu, dilakukan pencampuran amilosa tertentu dengan bahan penyalut lain, seperti etilselulosa, untuk menghasilkan sediaan yang melepaskan obat di kolon (11). Perubahan kondisi pada saat proses penyalutan pun dapat mempengaruhi profil disolusi.

Proses penyalutan dapat dikelompokkan menjadi empat, yaitu penyalutan dengan panci penyalut menggunakan penguapan pelarut (*pan coating*), penyalutan secara suspensi udara menggunakan penguapan pelarut (*fluidizedbed coating*), penyalutan secara kompaksional (*compaction coating*), dan penyalutan dengan bahan yang mudah meleleh (*melt coating*). Pada metode dengan panci penyalut dan *fluidizedbed*, pelarut harus ditentukan terlebih dahulu karena akan mempengaruhi bahan yang digunakan pada formulasi penyalut. Prinsip dasar metode *fluidizedbed* adalah mensuspensikan tablet pada kolom udara hangat yang bergerak selama

proses penyalutan. Hal ini meminimalkan abrasi dan menghasilkan tablet multilapis dengan lapisan halus yang memiliki ketebalan dan struktur yang seragam. *Melt coating* dilakukan bila digunakan bahan penyalut dengan titik leleh yang rendah dan termostabil seperti gliserida poligikolat, minyak terhidrogenasi, gliserida, etilen glikol, carnauba wax, dan wax sintetis.

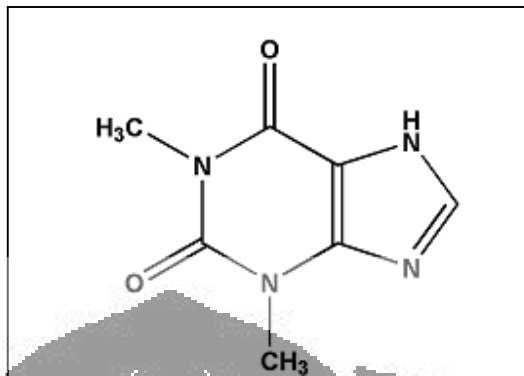
Validasi pada proses penyalutan meliputi evaluasi parameter dasar seperti suhu penyalutan, waktu (lama) penyalutan, peralatan dan komposisi penyalut. Beberapa faktor yang penting untuk menghindari retaknya penyalut ialah bentuk, ukuran, dan karakteristik partikel yang akan disalut, komposisi dan ketebalan polimer penyalut, sifat alami matriks tablet dan perbandingan partikel penyalut dengan total bobot tablet, serta kekuatan kempa yang digunakan pada pembuatan tablet. Bahan yang sering digunakan pada larutan penyalut terdapat pada Tabel 2. Secara umum, bahan tersebut memiliki satu atau lebih dari tiga fungsi berikut, yaitu menghasilkan struktur utama lapisan penyalut, mengontrol transpor obat melewati membran, dan sebagai pembentuk plastik (*plasticizer*) (34). Selain bahan-bahan yang disebutkan pada Tabel 2, pregelatinisasi pati telah digunakan dalam formulasi sediaan lepas terkendali, baik sebagai matriks tablet ataupun sebagai penyalut tablet. Dengan menggunakan kombinasi antara pragelatinisasi pati dan polimer dalam formula, pelepasan zat aktif dari matriks hidrofilik dapat dikendalikan. Hal ini dikarenakan matriks akan mengembang dalam air, menghasilkan membran yang menyebabkan zat aktif dilepaskan dengan perlahan, bertahan dan kontinu melalui difusi

melewati jaringan polimer, erosi lapisan gel, disolusi polimer, atau kombinasi beberapa mekanisme pelepasan. Bobot pragelatinisasi pati yang digunakan dalam sediaan lepas terkendali dapat bervariasi antara 0,01–80%, tetapi lebih disukai sekitar 5%. Polimer yang digunakan memiliki viskositas antara 150–100000 cps. Salah satu polimer yang digunakan adalah CMC (35).

Tabel 2. Komponen yang digunakan sebagai salut lepas terkendali (28)

Selulosa		Nonselulosa	
Salut Enterik			
1. Cellulose acetate phthalate (CAP)		1. Methacrylic acid polymers "v"	
2. Hidroksipropilmetilselulosa ftalat (HPMcp)		2. Polivinilasetat ftalat (PVAP)	
		3. Shellac	
Salut Non-Enterik			
Etilselulosa (Ec)		Carnauba wax	
Hidroksietiliselulosa (HEc)		Castor oil	
Hidroksipropilmetilselulosa (HPMC)		Setil alkohol	
Metilselulosa (Mc)		Kopolimer etilen vinil asetat	
Natrium karboksimetilselulosa (NaCMC)		Hydrogenated vegetable oils	
Trietil sitrat		Polivinil alkohol	
<i>Plasticizers</i>			
Benzil benzoat	Dietil ftalat	Sorbitol	Polietilen glikol
Klorobutanol	Gliserol	Triasetin	Dibutil sebasat

G. TEOFILIN



Gambar 4. Rumus struktur teofilin

Teofilin merupakan salah satu derivat xantin. Teofilin menyebabkan relaksasi otot polos, terutama otot polos bronkus, merangsang SSP, otot jantung dan meningkatkan diuresis. Teofilin sangat bermanfaat dalam pengobatan asma bronkial. Teofilin memiliki variasi dalam kecepatan dan jumlah absorpsi pada setiap individu, dipengaruhi oleh makanan dan waktu pemberian (36).

Teofilin berbentuk serbuk hablur putih, tidak berbau dan rasa pahit. Teofilin stabil di udara. Teofilin sukar larut dalam air (1:180), tetapi lebih mudah larut dalam air panas, mudah larut dalam larutan alkali hidroksida dan dalam amonium hidroksida, agak sukar larut dalam etanol, kloroform dan eter (14,37). Teofilin memiliki kelarutan 12,76 mg/ml dalam medium asam dan 9,13 mg/ml dalam medium basa sehingga laju disolusinya tinggi dalam kedua medium. Teofilin merupakan molekul anhidrat sehingga tidak dipengaruhi oleh perubahan pH. Akibatnya perubahan pH medium tidak mempengaruhi profil pelepasan obat (38).

H. EKSIPIEN YANG DIGUNAKAN

1. Pasta amilum (10)

Pasta amilum merupakan salah satu bahan pembuat granul. Pada formulasi tablet digunakan pasta amilum yang baru dipersiapkan sebagai pengikat pada granulasi tablet dengan konsentrasi 5-25% w/w. Pada pembuatan tablet dengan metode granulasi basah, pasta amilum akan menghasilkan massa yang keras. Selain itu, bila diformulasi dengan baik, pasta amilum menghasilkan kohesi tablet yang dapat segera hancur.

2. Laktosa (10, 32)

Laktosa yang digunakan pada formulasi granulasi basah adalah laktosa hidrat. Laktosa merupakan bahan pengisi yang paling banyak digunakan karena tidak bereaksi dengan hampir semua bahan obat dengan harga terjangkau. Dalam bentuk serbuk halus, laktosa digunakan untuk pembuatan tablet dengan metode granulasi basah. Hal ini dikarenakan laktosa mampu bercampur baik dengan bahan-bahan lain dalam formulasi dan dapat meningkatkan efisiensi pengikat. Umumnya, formulasi yang menggunakan laktosa menghasilkan granul yang cepat kering, menunjukkan laju pelepasan obat yang baik dengan waktu hancur yang tidak terlalu peka terhadap perubahan kekerasan tablet. Penggunaan laktosa juga menunjukkan disintegrasi yang cepat dan keregasan yang baik.

3. Polietilenglikol 4000 (32, 34)

Polietilenglikol-4000 merupakan bentuk PEG yang padat dengan jumlah rata-rata gugus oksietilen (m) sebanyak 68-84 dan mempunyai jumlah rata-rata berat molekul yakni 3000-3700. PEG-4000 berbentuk serbuk licin putih atau potongan putih kuning gading, praktis tidak berbau dan tidak berasa. PEG-4000 mudah larut dalam air, etanol, dan kloroform, praktis tidak larut dalam eter. Selain itu dapat bercampur dengan PEG yang lain dalam berbagai perbandingan. Larutan 95% mempunyai pH 4,5-7,5. PEG 4000 memiliki titik leleh pada 50-53°C dan bersifat tidak higroskopis. Pada suhu 97°C PEG-4000 menghasilkan kekentalan 76-110 cps.



Gambar 5. Rumus struktur polietilen glikol 4000 (21)

Polietilenglikol atau PEG-4000 merupakan bentuk polimer kondensasi dari reaksi etilen oksida dan air dengan adanya katalis pada tekanan rendah. Reaksi kimia yang dapat terjadi pada PEG, yaitu esterifikasi ataupun eterifikasi, terutama terjadi karena adanya 2 terminal gugus hidroksil. Walaupun demikian, semua PEG dapat

mengalami oksidasi dengan adanya sisa peroksida dan hasil kedua dari auto-oksidasi.

PEG dengan berat molekul tinggi seperti PEG-4000 dapat masuk ke sirkulasi sistemik dan diekskresi secara utuh melalui urin. Toksisitas PEG cukup rendah dan relatif stabil sehingga banyak digunakan sebagai pembawa. Sebagai penyalut, PEG 4000 dapat digunakan tanpa pencampuran bahan lain, sebagai bahan pengkilap hidrofilik, dan sebagai *plasticizer* bersama dengan polimer pembentuk lapis tipis. PEG-4000 biasanya digunakan sebagai *plasticizer* dengan kadar 10–30 % dari total jumlah polimer bahan penyalut yang digunakan.



BAB III

BAHAN DAN CARA KERJA

A. LOKASI

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

B. BAHAN

Pati singkong (PT. Sungai Budi), Natrium Karboksimetilselulosa (Dai-ichi), Teofilin (RRC), amilum (PT. Sungai Budi), laktosa (Belanda), PEG-4000 (PT. Kimia Farma), asam klorida 37% proanalisis (Merck, Jerman), kalium dihidrogenfosfat proanalisis (Merck, Jerman), kalium hidroksida proanalisis (Merck, Jerman), *Sunset yellow* dan aquadest.

C. PERALATAN

Vacum rotary evaporator (Rotovapor), *Double drum drier* (R. Simon Dryers), *discmill*, ayakan (Retsch), pH meter (Eutech Instrument pH 510), *moisturizer balance* (Adam AMB 50), *viscometer brookfield* (Brookfield Synchrolectic), *Scanning Electron Microscope* (Jeol JSM 5310 LV), *flowmeter* (Erweka GDT), panci dan mesin penyalut, panci pengkilap (Erweka AR 400),

spray gun, jangka sorong (Butterfly), *friability tester* (Electrolab TDT-08L), *hardness tester* (Erweka TBH 28), *disintegrator* (Erweka ZT3), neraca analitik (Shimadzu EB-330, Jepang), spektrofotometer UV-Vis (JASCO V-530, Jepang), *dissolution tester* (Electrolab TDT-08L Merck, Jerman), mesin pencetak tablet (Erweka AR400, Jerman), *bulk-tapped density* (pharmeq 245-2E, Indonesia), *texture analyzer* (Rheoner 3305, Jerman), *homogenizer EH2012 (CKL Machinery, Malaysia)*, Mikroskop optik (Nixon Eclipse E 200, Jepang), oven, desikator, termometer, dan alat-alat gelas.

D. CARA KERJA

1. Proses Pembuatan Eksipien Koproses PPS-CMC

a. Pembuatan pragelatinisasi pati singkong

Sejumlah pati singkong ditambahkan aquades, aduk rata sampai diperoleh suspensi pati. Pada wadah lain, didihkan sejumlah aquades dengan pemanas listrik hingga suhu $>80^{\circ}\text{C}$ (perbandingan pati : total aquades = 1 : 5). Masukkan suspensi pati sedikit demi sedikit ke dalam air mendidih sambil diaduk sampai diperoleh pragelatinisasi pati singkong berupa massa jernih yang kental.

b. Pengembangan natrium karboksimetilselulosa

Sejumlah Na-CMC didispersikan dalam air sampai diperoleh konsentrasi 5% (berat air 20 kali berat CMC). Serbuk Na-CMC disebar diatas air hangat dengan suhu $\pm 70^{\circ}\text{C}$ selama 15 menit.

Kemudian diaduk dengan menggunakan mixer pada kecepatan tertinggi sampai homogen atau selama 10 menit.

c. Pencampuran eksipien koproses PPS-CMC

Pragelatinisasi pati singkong dicampurkan sedikit demi sedikit dengan menggunakan *mixer* kecepatan rendah ke dalam CMC yang telah dikembangkan (perbandingan bobot PPS dan CMC adalah 4:1 (serbuk A), 3:1 (serbuk B), dan 2:1 (serbuk C) dihitung dari massa kering). Pengadukan dilakukan sampai diperoleh massa yang homogen atau selama 15 menit. Massa homogen kemudian dikeringkan menggunakan *drum dried*. Lapisan tipis yang diperoleh dihaluskan dan diayak dengan pengayak berukuran 80 mesh.

2. Karakterisasi PPS, Na-CMC, dan Koproses PPS-CMC

a. Penampilan fisik

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

b. Bentuk dan ukuran partikel (24)

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

dalam *Vacum evaporator*. Pada tingkat vakum tertentu emas dipijar hingga menguap, uap akan melapisi bahan yang tertempel di *holder* berisi sampel yang dimasukkan kedalam alat SEM, lalu diperiksa.

c. Distribusi ukuran partikel

Penentuan distribusi ukuran partikel dilakukan dengan metode mikromeritik (ayakan). Pengayak yang sudah ditimbang disusun mulai dari atas, yaitu ayakan dengan mesh terkecil (45 mesh) hingga yang terbesar (230 mesh). Sejumlah 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.

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

d. Higroskopisitas

Dilakukan dengan cara menimbang bahan yang ditempatkan pada pot plastik dengan menggunakan 4 perlakuan, yaitu pot plastik tanpa tutup, pot plastik dengan tutup, pot plastik tanpa tutup dan silika gel, dan pot plastik dengan tutup dan silika gel. Masing-masing

pot plastik ditempatkan dalam desikator menggunakan suhu kamar 25°C dan kelembaban (Rh) 70 %. Setiap hari selama 1 minggu perubahan warna serta bobot sampel diamati.

e. Viskositas

Serbuk didispersikan dalam air dengan konsentrasi 5% (b/v) hingga membentuk suspensi. Pengukuran dilakukan dengan menggunakan viskometer Brookfield dengan kecepatan putaran spindle diatur mulai dari 0,5, 1, 2, 2,5, 5, 10, dan 20 rpm dan kembali dari 20, 10, 5, 2,5, 2, 1 dan 0,5 rpm. Hasil pembacaan skala dicatat untuk menghitung viskositas dan membuat kurva sifat aliran.

f. 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.

g. DSC (*Differential Scanning Calorimetry*) (40)

Differential Scanning Calorimetry (DSC) digunakan untuk menentukan sifat termal. Sebanyak kurang lebih 5 mg sampel diletakkan pada silinder aluminium berdiameter 5 mm. Silinder

tersebut ditutup dengan lempengan aluminium lalu sampel dimasukkan ke dalam alat DSC. Pengukuran dilakukan mulai dari suhu 30°C - 250°C. Proses endotermik dan eksotermik yang terjadi pada sampel tercatat pada rekorder.

h. FTIR (*Fourrier Transformation Infra Red*)

Sejumlah serbuk sampel diencerkan dengan kalium bromida untuk mengetahui adanya perubahan gugus fungsi pada koproses PPS-CMC. Pemeriksaan dilakukan dengan menggunakan *Fourrier Transformation Infra Red* (FTIR) pada bilangan gelombang 500 sampai 4000 cm⁻¹.

Tabel 3. Karakterisasi PPS, Na-CMC dan koproses PPS-CMC

Karakterisasi	PPS	Na-CMC	Koproses PPS-CMC
Penampilan fisik	√	√	√
Bentuk dan ukuran partikel	√	√	√
Distribusi ukuran partikel	√	√	√
Higroskopisitas	√	√	√
Viskositas	√	√	√
Kekuatan gel	√	√	√
DSC	√	√	√
FTIR	√	√	√

3. Pembuatan Larutan Asam Klorida pH 1,2 dan Dapar Fosfat 7,2

a. Pembuatan larutan asam klorida pH 1,2

Larutan asam klorida pH 1,2 dibuat dengan mengencerkan asam klorida 0,2 N dalam air bebas karbondioksida.

b. Pembuatan larutan dapar fosfat pH 7,2

Larutan dapar fosfat pH 7,2 dibuat dengan mencampur 50,0 ml kalium dihidrogenfosfat 0,2 M dengan 34,7 ml kalium hidroksida 0,2 N dan diencerkan dengan air bebas karbondioksida hingga 200,0 ml, kemudian diaduk dan diatur pH-nya hingga 7,2.

4. Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Teofilin

Penentuan panjang gelombang maksimum teofilin dilakukan pada medium larutan asam klorida pH 1,2 dan dapar fosfat pH 7,2. Larutan teofilin dibuat dengan konsentrasi 10 µg/ml pada medium asam klorida pH 1,2 dan dapar fosfat pH 7,2. Kemudian ukur serapan larutan tersebut dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 200-400 nm.

5. Pembuatan Kurva Kalibrasi Teofilin

Pembuatan kurva kalibrasi teofilin dalam larutan fosfat pH 7,2 dan larutan asam klorida pH 1,2 masing-masing dilakukan dengan cara membuat larutan teofilin dalam larutan asam klorida pH 1,2 dengan

konsentrasi sebesar 4, 6, 8, 10, 12, dan 14 µg/ml serta dalam larutan dapar fosfat pH 7,2 dengan konsentrasi sebesar 4,8; 6,4; 8; 9,6; 11,2 dan 12,8 µg/ml. Larutan diukur pada panjang gelombang maksimum teofilin.

6. Pembuatan Tablet Inti

Tabel 4. Formula tablet inti

Komposisi	Jumlah bahan (mg)
Teofilin	200
Pasta amilum 10%	75
Laktosa	25
Total	300

Tablet inti dibuat dengan cara granulasi basah, yaitu dengan mencampur teofilin dan laktosa sampai homogen. Masukkan pasta amilum ke dalam campuran, aduk sampai diperoleh massa yang dapat dikepal. Massa diayak dan dikeringkan. Massa kering diayak kembali dan dievaluasi sebelum dikempa. Evaluasi meliputi uji laju alir, sudut istirahat dan kompresibilitas. Tablet dicetak pada mesin pencetak tablet dan dilakukan evaluasi tablet.

7. Evaluasi Massa Tablet

b. Perbandingan Hausner dan uji kompresibilitas

Massa tablet (m) ditimbang, dimasukkan kedalam gelas ukur, baca volume yang terlihat (V_1). Gelas ukur diketuk-ketukkan sebanyak 300x selama 1 menit sampai volumenya tetap (V_2). Masukkan nilainya kedalam rumus. Kategori perbandingan Hausner dan indeks kompresibilitas dapat dilihat pada tabel 5.

$$= \frac{2}{1} \times 100\%$$

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

Tabel 5. Tabel indeks kompresibilitas dan kategorinya (41)

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

c. Uji laju alir (42)

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

d. Sudut istirahat (42)

Massa tablet dimasukkan kedalam alat *flowmeter*. Massa yang jatuh setelah alat dinyalakan akan membentuk suatu kerucut pada dasar dari corong, diukur tinggi (h) dan jari-jari dari kerucut (r) lalu dimasukkan ke rumus. Tipe aliran serbuk berdasarkan nilai sudut istirahat dapat dilihat pada Tabel 5.

$$\alpha = \text{Arc tan } (h/r)$$

Keterangan: α = sudut istirahat

h = tinggi serbuk

r = jari-jari serbuk

8. Evaluasi Tablet Inti

a. Penampilan umum

Evaluasi penampilan umum tablet meliputi ukuran, warna, ada/tidaknya bau, rasa, bentuk, konsistensi, serta cacat fisik seperti serpihan, keretakan, kontaminasi (seperti tetesan minyak dan

kotoran), tekstur permukaan (halus/kasar), dan penampilan (mengkilap/kusam).

b. Kekerasan

Tablet harus memiliki kekuatan atau kekerasan tertentu, serta tahan terhadap kerenyahan agar dapat bertahan terhadap guncangan mekanik pada saat pembuatan, penyimpanan dan pendistribusian. Alat pengujian kekerasan tablet yang digunakan adalah alat uji Erweka. Umumnya kekerasan tablet berkisar antara 4-10 Kp hal ini tergantung pada diameter dan besar tablet yang dibuat.

c. Keregasan/kerapuhan (*friability*) (30,38)

Pada umumnya tablet harus cukup keras untuk tahan pecah waktu dikemas, didistribusikan sampai ditangani secara normal, tapi tablet juga harus cukup lunak untuk melarut dan menghancurkan dengan sempurna begitu digunakan konsumen atau dapat dipatahkan di antara jari. Keregasan atau kerapuhan tablet merupakan parameter kekuatan mekanis tablet. Alat uji yang digunakan adalah friabilator tipe Roche. Keregasan tablet inti tidak boleh lebih dari 0,5 %.

d. Keseragaman ukuran

Keseragaman ukuran tablet dilakukan dengan mengukur diameter masing-masing tablet menggunakan jangka sorong.

Keseragaman ukuran tablet dipengaruhi sifat alir, keseragaman densitas dan stabilitas *punch* pada alat cetak tablet. Menurut Farmakope Indonesia III, kecuali dinyatakan lain, diameter tablet tidak lebih dari tiga kali dan tidak kurang dari 1 1/3 kali tebal tablet.

e. Keseragaman bobot dan keseragaman dosis

Penetapan keseragaman bobot dilakukan dengan menimbang saksama 10 tablet, satu per satu dan hitung bobot rata-rata. Hitung jumlah zat aktif dari masing-masing tablet dengan anggapan zat aktif terdistribusi homogen. Keseragaman kandungan dilakukan dengan menetapkan kadar 10 tablet satu per satu sesuai dengan penetapan kadar dalam masing-masing monografi. Kecuali dinyatakan lain persyaratan keseragaman dosis dipenuhi bila jumlah zat aktif dari masing-masing tablet terletak antara 85,0% hingga 115,0% dari yang tertera pada etiket dan simpangan baku relatif kurang dari atau sama dengan 6,0% (14).

f. Disolusi

Uji dilakukan dengan menggunakan alat disolusi tipe 2 dengan kecepatan 50 rpm selama 10 jam. Media disolusi yang digunakan adalah larutan pH 1,2 selama 2 jam pertama dan larutan dapar fosfat 7,2 selama 8 jam berikutnya. Suhu yang digunakan sesuai dengan suhu tubuh, yaitu $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Cairan sampel diambil sebanyak 10

ml pada menit ke 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 240, 360, 480 dan 600. Serapan diukur dengan menggunakan alat Spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum teofilin. Kemudian jumlah obat dalam cairan dan persentase obat yang terlepas dihitung serta dibuat profil pelepasannya.

9. Formulasi dan Pembuatan Bahan Penyalut

Tabel 6. Formulasi penyalut

Bahan	Jumlah bahan dalam formula			
	1	2	3	4
PPS	4 g	-	-	-
Na-CMC	-	1 g	-	-
Koproses PPS-CMC 4:1	-	-	4 g	2 g
PEG 4000	1,2 g	0,5 g	2 g	1 g
<i>sunset yellow</i>	25 mg	25 mg	25 mg	25 mg
Aquades	Ad 100 ml			

Keterangan: formula 1 = penyalut mengandung 4%PPS

formula 2 = penyalut mengandung 1% Na-CMC

formula 3 = penyalut mengandung 4% PPS-CMC 4:1

formula 4 = penyalut mengandung 2% PPS-CMC 4:1

Masing-masing bahan ditimbang sesuai dengan formula. Pada lumpang, dikembangkan polimer dalam aquades ± 40 ml, aduk sampai homogen (campuran 1). Di dalam lumpang lain, larutkan *plasticizer* (PEG 4000) dan zat warna dalam aquades, aduk homogen (campuran 2). Tambahkan campuran 2 ke dalam campuran 1, aduk sampai homogen. Tambahkan aquades sampai 100 ml.

10. Pengukuran Viskositas Bahan Penyalut

Gelas piala diisi dengan 500 ml cairan yang akan diukur viskositasnya. Pasang spindel dan turunkan sedemikian rupa hingga batas spindel tercelup ke dalam cairan yang akan diukur viskositasnya. Alat dinyalakan dengan menekan tombol ON, kemudian atur pada 20 rpm. Biarkan viskometer menunjukkan nilai yang konstan. Setelah minimum 30 detik, biarkan motor dan catat *dial reading* yang terbaca. Viskositasnya dihitung dengan mengalikan *dial reading* dengan faktor koreksi.

11. Persiapan Peralatan dan Penyalutan Tablet Inti

Panci untuk penyalutan dibersihkan dari karat, debu dan kotoran lain. Karat dibersihkan menggunakan cairan anti karat. Debu dan kotoran lain dibersihkan terlebih dahulu dengan menggunakan kertas tissue yang telah dibasahi tinner, kemudian dibilas dengan air. Setelah bersih,

biarkan panci sampai kering kemudian pasang pada mesin berputar (*dynamo*) Korsch.

Alat penyemprot larutan penyalut (*spray gun*) dibilas dengan air. Kemudian selang angin yang menghubungkan *spray gun* dengan kompresor dipasang. Menutup semua katup tempat angin keluar. Kemudian kompresor dinyalakan sampai jarum pengukur tekanan angin menunjukkan angka 25 psi. Lakukan orientasi pola semprotan dengan menggunakan air sampai didapat pola semprotan yang halus. Persiapkan *hair dryer* sebagai penghasil udara panas 50-70°C yang berguna untuk mempercepat proses pengeringan.

Ke dalam panci penyalut yang bersih dimasukkan sejumlah tablet inti, selanjutnya panci diputar dengan kecepatan 15-20 rpm sambil disemprotkan cairan penyalut sedikit demi sedikit sampai rata pada permukaan tablet sambil disemprotkan udara panas (50-70°C). Setelah proses penyemprotan selesai, tablet dibiarkan dalam panci penyalut yang tetap berputar sampai dingin. Dilakukan evaluasi pada tablet salut.

12. Evaluasi Tablet Salut

a. Penampilan umum

Evaluasi penampilan umum tablet salut meliputi ukuran, warna, ada/tidaknya bau, rasa, bentuk, konsistensi, serta cacat fisik seperti serpihan, keretakan, kontaminasi (seperti tetesan minyak dan

kotoran), tekstur permukaan (halus/kasar), dan penampilan (mengkilap/kusam).

b. Kekerasan

Tablet harus memiliki kekuatan atau kekerasan tertentu, serta tahan terhadap kerenyahan agar dapat bertahan terhadap guncangan mekanik pada saat pembuatan, penyimpanan dan pendistribusian. Alat penguji kekerasan tablet yang digunakan adalah alat uji Erweka.

c. Keregasan/kerapuhan (*friability*)

Pada umumnya tablet harus cukup keras untuk tahan pecah waktu dikemas, didistribusikan sampai ditangani secara normal, tapi tablet juga harus cukup lunak untuk melarut dan menghancurkan sempurna begitu digunakan konsumen. Alat uji yang digunakan adalah *friabilator* tipe Roche.

d. Keseragaman ukuran

Keseragaman ukuran tablet dilakukan dengan mengukur diameter masing-masing tablet menggunakan jangka sorong. Keseragaman ukuran tablet dipengaruhi sifat alir, keseragaman densitas dan stabilitas *punch* pada alat cetak tablet. Menurut

Farmakope Indonesia III, kecuali dinyatakan lain, diameter tablet tidak lebih dari tiga kali dan tidak kurang dari $1 \frac{1}{3}$ kali tebal tablet.

e. Ketebalan salut lapis tipis

Ketebalan salut lapis tipis yang terbentuk diuji dengan menggunakan mikroskop optik. Tablet salut dihancurkan dengan menggunakan *hardness tester*. Kepingan tablet dan penyalut diiris setipis mungkin dengan menggunakan silet, letakkan diatas kaca obyek. Tetesi dengan sedikit air, tutup dengan kaca penutup, segera amati di bawah mikroskop dengan perbesaran yang sesuai. Amati dan catat tebal salut lapis tipis yang terbentuk. Skala lensa okuler yang digunakan adalah 0 - 100 μm . Satu μm pada lensa okuler menunjukkan bahwa ukuran yang sebenarnya adalah 0,99 μm .

f. Keseragaman dosis

Keseragaman dosis ditetapkan dengan metode keseragaman bobot. Penetapan keseragaman bobot dilakukan dengan menimbang saksama 10 tablet, satu per satu dan hitung bobot rata-rata. Hitung jumlah zat aktif dari masing-masing tablet dengan anggapan zat aktif terdistribusi homogen. Kecuali dinyatakan lain persyaratan keseragaman dosis dipenuhi bila jumlah zat aktif dari masing-masing tablet terletak antara 85,0% hingga 115,0% dari yang tertera pada

etiket dan simpangan baku relatif kurang dari atau sama dengan 6,0% (14).

g. Disolusi

Uji dilakukan dengan menggunakan alat disolusi tipe 2 (dayung) dengan kecepatan 50 rpm selama 10 jam. Media disolusi yang digunakan adalah larutan asam klorida pH 1,2 selama 2 jam pertama dan larutan dapar fosfat 7,2 selama 8 jam selanjutnya. Suhu yang digunakan sesuai dengan suhu tubuh, yaitu $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Cairan sampel diambil sebanyak 10 ml pada menit ke 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 240, 360, dan 480. Serapan cairan sampel diukur dengan menggunakan alat Spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum teofilin. Kemudian jumlah obat dalam cairan dihitung dan dibuat profil pelepasannya.

BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

A. HASIL

1. Karakterisasi PPS, Na-CMC, dan Koproses PPS-CMC

a. Penampilan fisik

Secara organoleptis, serbuk PPS, Na-CMC, dan koproses PPS-CMC 2:1, 3:1, dan 4:1 memiliki sedikit perbedaan warna (Gambar 6). Urutan warna dari yang paling putih sampai putih gading adalah PPS, koproses PPS-CMC 4:1, koproses PPS-CMC 3:1, koproses PPS-CMC 2:1, dan Na-CMC. Serbuk-serbuk tidak memiliki bau yang spesifik. Na-CMC dan koproses PPS-CMC terasa lengket di lidah.

b. Bentuk dan ukuran partikel

Hasil SEM Na-CMC, PPS dan eksipien koproses 2:1, 3:1, dan 4:1 pada berbagai perbesaran masing-masing ditampilkan pada Gambar 7-9. Na-CMC berbentuk silinder panjang dan terpilin dengan permukaan kasar sampai halus. PPS dan koproses PPS-CMC memiliki bentuk yang tidak beraturan. Tekstur permukaan koproses PPS-CMC lebih halus dibandingkan PPS.

c. Distribusi ukuran partikel

Distribusi ukuran partikel dilakukan dengan menggunakan ayakan 45 mesh, 60 mesh, 80 mesh, 120 mesh, dan 230 mesh. Diagram batang distribusi ukuran partikel pada berbagai kecepatan dan lama pengayakan ditampilkan dalam Gambar 10-13. Partikel Na-CMC memiliki ukuran partikel yang paling kecil. Partikel yang paling besar adalah partikel PPS-CMC 3:1.

d. Higroskopisitas

Higroskopisitas bahan diukur dengan menghitung pertambahan bobot tiap harinya selama 7 hari pada empat perlakuan, yaitu dalam pot tidak diberi tutup, dalam pot tidak diberi tutup tetapi diberi silika gel, dalam pot diberi tutup tetapi tidak diberi silika gel, dan dalam pot diberi tutup dan diberi silika gel. Data pengamatan higroskopisitas ditampilkan pada Tabel 7-11. Na-CMC merupakan zat yang higroskopis, sedangkan PPS kurang higroskopis. Penutupan wadah dapat menurunkan pertambahan bobot.

e. Viskositas

Uji viskositas dilakukan pada konsentrasi 5%. Data pengamatan viskositas ditampilkan pada Tabel 12-16, sedangkan kurva sifat alir ditampilkan pada Gambar 14. Perbandingan viskositas antara Na-CMC, PPS dan berbagai perbandingan eksipien koproses PPS-CMC dapat

dilihat pada Gambar 15. Na-CMC memiliki viskositas yang sangat tinggi dibandingkan PPS. Eksipien koproses PPS-CMC yang memiliki viskositas tertinggi adalah eksipien koproses PPS-CMC dengan perbandingan 2:1, diikuti dengan eksipien koproses PPS-CMC dengan perbandingan 3:1. Eksipien koproses PPS-CMC 4:1 memiliki viskositas yang paling rendah dibandingkan eksipien koproses lain.

f. Kekuatan gel

Hasil data kekuatan gel pada konsentrasi 10% ditunjukkan pada tabel 17. Rumus untuk menghitung kekuatan gel adalah

$$\frac{(\quad)}{2} = \frac{0,1922 \times \frac{96 \text{ g}}{5,025 \text{ cm}}}{2}$$

Perbandingan kekuatan gel antara PPS, Na-CMC, dan eksipien koproses ditampilkan pada Gambar 16. PPS tidak memiliki kemampuan untuk membentuk gel. Peningkatan jumlah PPS yang digunakan akan menyebabkan penurunan kekuatan gel eksipien koproses.

g. DSC (*Differential Scanning Calorimetry*)

Perbandingan suhu dekomposisi antara Na-CMC, PPS dan eksipien koproses ditampilkan pada Gambar 17. Suhu dekomposisi dari PPS, Na-CMC, koproses PPS-CMC 2:1, 3:1, dan 4:1 berturut-turut adalah 76,2⁰C, 78,7⁰C, 71,7⁰C, 71,9⁰C, dan 73,9⁰C.

h. FTIR

Perbandingan spektrum antara PPS, Na-CMC, dan eksipien koproses ditunjukkan oleh Gambar 18. Spektrum FTIR eksipien koproses PPS-CMC hampir mirip dengan spektrum FTIR PPS maupun Na-CMC.

2. Pembuatan Larutan Asam Klorida pH 1,2 dan Dapar Fosfat 7,2

Larutan asam klorida pH 1,2 dibuat dengan mengencerkan larutan asam klorida 0,2 N dalam aquades bebas karbondioksida. pH larutan asam klorida yang diperoleh dicek dengan pH meter, didapatkan larutan asam klorida dengan pH 1,24. Larutan dapar fosfat dibuat dengan mencampur larutan kalium dihidrogenfosfat 0,2 M dengan larutan kalium hidroksida 0,2 N dan diencerkan dengan aquades bebas karbondioksida. pH larutan dapar fosfat yang diperoleh dicek dengan pH meter, didapatkan larutan dapar fosfat dengan pH 7,26.

3. Penentuan panjang gelombang maksimum

Penentuan panjang gelombang maksimum teofilin dibuat dalam bentuk larutan teofilin dengan konsentrasi 10 ppm dalam medium larutan asam klorida pH 1,2 dan larutan dapar fosfat pH 7,2. Hasil yang diperoleh menunjukkan panjang gelombang maksimum yang sama pada kedua medium yaitu masing-masing 270 nm. Kurva serapan teofilin dalam ke dua medium ditampilkan pada Gambar 19 dan 20.

4. Pembuatan kurva kalibrasi

Pembuatan kurva kalibrasi teofilin dalam dua medium menghasilkan persamaan garis sebagai berikut:

- Medium asam klorida pH 1,2

$$y = 0,005467 + 0,0539 x \quad r = 0,999939$$

- Medium dapar fosfat pH 7,2

$$y = 0,0002381 + 0,0551 x \quad r = 0,999956$$

Data serapan teofilin pada berbagai konsentrasi dalam kedua medium ditunjukkan pada Tabel 18 dan 19, sedangkan kurva kalibrasi teofilin dalam masing-masing medium ditampilkan pada Gambar 21 dan 22.

5. Pembuatan Tablet Inti

Tablet inti dibuat dengan cara granulasi basah. Evaluasi granul meliputi uji laju alir, sudut istirahat, indeks kompresibilitas, dan perbandingan hausner. Laju alir granul adalah 4,312 g/detik dengan sudut istirahat 36,38°. Indeks kompresibilitas massa granul adalah 33,33%. Perbandingan hausner menunjukkan angka 1,5. Hal ini berarti granul dapat mengalir, tetapi sulit dicetak. Granul dicetak menjadi tablet dengan bobot lebih kurang 300 mg pada mesin pencetak tablet kemudian dilakukan evaluasi tablet.

6. Evaluasi Tablet Inti

Data karakteristik massa tablet dan tablet inti dapat dilihat pada Tabel 20. Tablet inti teofilin berbentuk bulat bikonveks, berwarna putih mengkilat dengan permukaan licin, tetapi pinggiran tablet kurang rata. Tablet inti tidak berbau dan tidak berasa. Gambar tablet inti ditunjukkan oleh Gambar 23. Tablet inti teofilin memiliki kekerasan rata-rata $18,36 \pm 0,92$ Kp. Keregasan tablet inti teofilin ialah 0,24%. Tablet inti memiliki diameter yang seragam, yaitu 0,92 mm. Tebal rata-rata tablet $0,557 \pm 0,015$ mm. Bobot tablet berkisar antara 290-331 mg dengan simpangan baku relatif 3,67%. Hasil uji pelepasan teofilin dari tablet inti dalam medium pH 1,2 dan dapar fosfat pH 7,2 ditunjukkan pada Tabel 21. Profil pelepasan tablet inti ditunjukkan oleh Gambar 24.

7. Formulasi dan Pembuatan Bahan Penyalut

Bahan penyalut terdiri dari empat formula. Formula 1 menggunakan PPS 4% dan *plasticizer* 30%. Formula 2 menggunakan Na-CMC 1% dan *plasticizer* 50%. Formula 3 dan 4 menggunakan eksipien koproses PPS-CMC 4:1, yaitu 4% dan 2% dengan *plasticizer* 50%. *Plasticizer* yang digunakan ialah PEG 4000 sebanyak 50% dari jumlah polimer.

8. Viskositas Cairan Penyalut

Viskositas diukur pada kecepatan 20 rpm. Viskositas cairan penyalut formula 1-4 adalah 180 cps, 450 cps, 1227 cps, dan 267,5 cps.

9. Penyalutan Tablet Inti

20 tablet inti dimasukkan ke dalam panci penyalut yang bersih dan bebas debu. Cairan penyalut disemprotkan dengan *spray gun*. Satu kali penyalutan membutuhkan penyemprotan selama lebih kurang 4 jam dengan menggunakan 100 ml cairan penyalut dan dapat menghasilkan 20 tablet salut. Setiap tablet disalut sebanyak tiga kali.

10. Evaluasi Tablet Salut

Seluruh tablet salut teofilin berbentuk bulat bikonveks. Tablet salut teofilin formula 1 berwarna kuning dengan permukaan tidak licin. Formula 2 menghasilkan tablet salut berwarna kuning tua mengkilat dengan permukaan licin. Formula 3 menghasilkan tablet salut berwarna kuning, tidak mengkilat dengan permukaan licin. Formula 4 menghasilkan tablet salut berwarna kuning dengan permukaan salut tidak rata, bahkan beberapa salut terlepas dari tablet. Keempat tablet salut tidak memiliki bau dan rasa spesifik. Gambar tablet salut ditunjukkan oleh Gambar 25.

Kekerasan tablet salut dari formula 1-4 adalah $22,85 \pm 3,86$ Kp, $23,3 \pm 1,04$ Kp, $23,85 \pm 2,05$, dan $22,78 \pm 1,08$ Kp. Keregasan tablet dari formula 1-4, yaitu 0,06%, 0,05%, 0,01%, dan 0,07%. Karakteristik tablet salut teofilin ditampilkan pada Tabel 22. Ketebalan salut lapis tipis yang terbentuk diukur dengan menggunakan mikroskop optik dengan perbesaran 4x (Gambar 23). Tebal lapis tipis yang terbentuk pada formula 1-4 berturut-turut adalah 12,6-15,15 μm , 7,07-7,58 μm , 7,425-9,9 μm , dan 0-6,93 μm . Kenaikan bobot rata-

rata tablet salut teofilin formula 1-4 secara berurutan adalah 1,53%, 1,65%, 2,99%, dan 1,05%.

Hasil uji pelepasan teofilin dari tablet salut formula 1-3 dalam medium pH 1,2 dan dapar fosfat pH 7,2 ditunjukkan pada Tabel 23. Membran yang terbentuk oleh salut lapis tipis formula 3 dalam medium disolusi pada waktu tertentu ditampilkan pada Gambar 27. Profil pelepasan tablet salut formula 1-3 ditunjukkan oleh Gambar 28. Tablet salut yang disalut menggunakan eksipien koproses PPS-CMC 4:1 dengan konsentrasi 2% (formula 4) tidak diuji laju disolusinya karena ketidakseragaman salut.

B. PEMBAHASAN

1. Karakterisasi PPS, Na-CMC, dan Koproses PPS-CMC

Perbedaan warna serbuk koproses PPS-CMC terjadi karena perbedaan perbandingan PPS dan Na-CMC yang digunakan. Pati memiliki penampilan fisik berupa serbuk putih, sedangkan Na-CMC berupa serbuk berwarna putih gading. Peningkatan jumlah pati yang digunakan menyebabkan warna koproses PPS-CMC semakin putih. Oleh sebab itu koproses PPS-CMC 4:1 lebih putih dibandingkan koproses PPS-CMC 3:1 dan 2:1 (Gambar 6). Eksipien koproses terasa lengket dilidah karena adanya kemampuan mengabsorpsi air dan membentuk gel. Karakteristik ini merupakan pengaruh dari Na-CMC.

Berdasarkan hasil SEM, bentuk partikel koproses PPS-CMC, diwakilkan oleh koproses PPS-CMC 4:1, lebih menyerupai bentuk partikel

PPS (Gambar 7-9). Hal ini dikarenakan jumlah PPS yang digunakan lebih banyak dibandingkan jumlah Na-CMC. Akan tetapi, Na-CMC juga memberi pengaruh pada partikel koproses, yaitu pada tekstur permukaan partikel. Tekstur permukaan koproses PPS-CMC lebih halus dibandingkan PPS.

Na-CMC diproduksi dalam skala besar menggunakan mesin sehingga memiliki ukuran partikel yang kecil dan cukup seragam. Serbuk koproses PPS-CMC memiliki ukuran partikel yang lebih besar. Hal ini disebabkan penghalusan ukuran partikel dilakukan secara manual. Oleh karena koproses PPS-CMC hasil pengeringan berupa lembaran, maka ukuran partikel koproses PPS-CMC dapat disesuaikan dengan kebutuhan. Kecepatan dan lama pengukuran juga mempengaruhi distribusi ukuran partikel, terutama pada koproses PPS-CMC 3:1. Pada kecepatan 20 rpm, partikel koproses PPS-CMC 3:1 mencapai $>355 \mu\text{m}$, tetapi pada kecepatan 30 rpm, partikel 125-249 μm (Gambar 10-13). Hal ini berarti partikel koproses PPS-CMC cukup rapuh.

Persentase peningkatan bobot paling besar pada Na-CMC, PPS, dan koproses PPS-CMC terjadi pada hari kedua pengukuran. Kemudian terjadi penurunan persentase kenaikan bobot pada hari ketiga pengukuran. Hal ini terjadi pada keempat perlakuan. Persentase kenaikan bobot Na-CMC sangat tinggi bila dibandingkan dengan serbuk lainnya. Hal ini menunjukkan bahwa Na-CMC merupakan zat yang paling higroskopis. Eksi-pien koproses PPS-CMC juga menghasilkan kenaikan bobot dengan persentase yang lebih kecil dibandingkan Na-CMC. Jadi, pencampuran Na-CMC dan PPS secara

koproses dapat menghasilkan eksipien koproses dengan higroskopisitas lebih rendah.

Pengukuran viskositas dilakukan pada konsentrasi 5%. Hal ini dikarenakan Na-CMC memiliki viskositas yang sangat tinggi, sedangkan PPS memiliki viskositas yang rendah. Konsentrasi 5% merupakan konsentrasi maksimum Na-CMC dan konsentrasi minimum PPS yang dapat diukur oleh *viscometer* Brookfield. Pencampuran kedua bahan tersebut menghasilkan koproses PPS-CMC yang memiliki viskositas diantara viskositas kedua bahan (Gambar 15). koproses PPS-CMC 2:1 memiliki viskositas yang paling tinggi dibandingkan kedua eksipien koproses lainnya karena jumlah CMC yang digunakan lebih besar. Sebaliknya, koproses PPS-CMC 4:1 memiliki viskositas yang paling rendah karena jumlah Na-CMC yang digunakan lebih sedikit. Jadi, peningkatan jumlah Na-CMC yang digunakan dalam pembuatan eksipien koproses akan meningkatkan viskositas eksipien koproses tersebut.

Besar kekuatan gel eksipien koproses PPS-CMC sangat dipengaruhi oleh rasio PPS dan CMC yang digunakan. Hal ini dikarenakan PPS tidak memiliki kemampuan dalam membentuk gel sebab PPS tidak mampu menyusun ikatan silang untuk membentuk struktur tiga dimensi yang dapat memerangkap air didalamnya (38). Maka semakin besar PPS yang digunakan, kekuatan gel semakin rendah (Gambar 16).

Na-CMC memiliki suhu dekomposisi yang lebih besar daripada PPS. Suhu dekomposisi Na-CMC adalah $78,7^{\circ}\text{C}$, sedangkan suhu dekomposisi PPS ialah $76,2^{\circ}\text{C}$. Eksipien koproses PPS-CMC memiliki suhu dekomposisi

yang lebih rendah daripada kedua eksipien induknya. Secara berurutan suhu dekomposisi eksipien koproses PPS-CMC 2:1, 3:1, dan 4:1 adalah 71,7⁰C, 71,9⁰C, dan 73,9⁰C. Perbedaan suhu dekomposisi antar eksipien koproses PPS-CMC tidak terlalu jauh. Peningkatan jumlah PPS yang digunakan menghasilkan sedikit peningkatan suhu dekomposisi.

Spektrum FTIR yang dihasilkan oleh PPS, Na-CMC dan eksipien koproses PPS-CMC hampir mirip. Hal ini menunjukkan tidak adanya perbedaan gugus fungsi antara kelima eksipien tersebut. Percobaan ini membuktikan bahwa koproses tidak menyebabkan perubahan gugus fungsi, sesuai dengan yang diharapkan (1).

2. Tablet Inti

Tablet inti teofilin dibuat dengan metode granulasi basah. Metode ini dipilih untuk menghasilkan tablet yang keras dan tidak rapuh. Bahan-bahan yang digunakan dalam pembuatan tablet inti antara lain laktosa sebagai pengisi dan pasta amilum 10% sebagai pengikat. Laktosa dipilih sebagai pengisi karena bercampur baik dan tidak bereaksi dengan model obat, dapat meningkatkan efisiensi pengikat serta menghasilkan tablet yang tidak rapuh. Pasta amilum dipilih untuk menghasilkan tablet yang keras. Pada pembuatan tablet ini tidak digunakan disintegran karena tablet diinginkan untuk tidak cepat hancur dengan pelepasan zat aktif yang bertahap. Bobot tablet yang dibuat adalah 300 mg.

Evaluasi massa granul menunjukkan laju alir granul adalah 4,312 g/detik dengan sudut istirahat sebesar $36,38^{\circ}$ dan indeks kompresibilitas sebesar 33,33%. Data ini menunjukkan massa granul mudah mengalir, tetapi sulit dicetak. Tablet inti yang dihasilkan memberikan penampilan fisik berbentuk bulat bikonveks, berwarna putih mengkilat dengan permukaan licin, tetapi pinggiran tablet kurang rata (Gambar 23).

Evaluasi kekerasan dan keregasan tablet inti menyatakan bahwa tablet cukup keras dan tidak rapuh sehingga memenuhi persyaratan sebagai tablet inti. Uji kekerasan tablet berkaitan dengan uji keregasan umumnya tablet dengan kekerasan yang tinggi akan memiliki keregasan yang rendah. Kekerasan tablet merupakan fungsi dari isi *die* dan tekanan *punch*. Penambahan tekanan akan meningkatkan kekerasan tablet. Namun, pada tekanan yang tetap, kekerasan tablet akan meningkat dengan meningkatnya isi *die*. Uji keregasan tablet bertujuan untuk mengetahui ketahanan tablet terhadap pengaruh mekanis (benturan akibat jatuh bebas dan gesekan) selama proses pembuatan, pengemasan, dan pendistribusian. Tablet inti yang akan disalut sebaiknya memiliki nilai keregasan yang serendah mungkin agar bentuknya terjaga selama proses penyalutan. Bila keregasan tablet inti terlalu tinggi, maka partikel halus yang terpisah dari tablet akan menempel dengan tetesan penyalut pada permukaan tablet selama proses penyalutan. Akibatnya terbentuk lapis tipis yang kasar dan tidak rata pada permukaan tablet.

Evaluasi keseragaman ukuran dilakukan dengan cara mengukur diameter dan tebal tablet menggunakan jangka sorong. Uji keseragaman ukuran menunjukkan bahwa tablet inti memiliki ukuran yang seragam dengan diameter tablet adalah 0,92 cm, tidak lebih dari tiga kali dan tidak kurang dari $1 \frac{1}{3}$ kali tebal tablet yang berkisar antara 0,53-0,59 cm (Tabel 21). Pada umumnya tablet memiliki diameter yang konstan, tetapi ketebalan tablet bervariasi. Seperti kekerasan tablet, faktor yang sangat menyebabkan variasi tebal tablet adalah tekanan *punch* dan volume pengisian *die*. Bila tekanan konstan, ketebalan tablet bervariasi dengan berubahnya pengisian die, distribusi ukuran partikel, dan kepadatan campuran partikel yang dikempa. Sedangkan bila pengisian *die* konstan, tebal tablet dapat berubah dengan berubahnya tekanan *punch*. Tekanan *punch* meningkat akan menyebabkan peningkatan kekerasan tablet dan pengurangan tebal tablet.

Tablet inti memenuhi persyaratan keseragaman bobot, yaitu dengan kadar obat berkisar antara 96,67–110,33% dan simpangan baku relatif sebesar 3,67%. Rentang kadar yang cukup besar disebabkan massa tablet kurang mengalir dengan baik. Bobot tablet sangat ditentukan oleh jumlah massa tablet yang diisikan ke dalam cetakan yang akan ditekan. Kurang baiknya laju alir massa tablet menyebabkan pengisian *die* saat pencetakan tablet tidak seragam.

Tablet inti teofilin didisolusi selama 10 jam dalam medium asam klorida dan dapar fosfat. Selama 120 menit dalam medium asam klorida pH 1,2, pelepasan obat dari tablet inti terjadi secara bertahap dengan cukup

cepat, yaitu sekitar 11,30% pada 15 menit pertama dan 31,78% setelah 120 menit. Dalam medium dapar fosfat pH 7,2 terjadi sedikit penurunan pelepasan obat. Hal ini dikarenakan medium sudah cukup jenuh. Setelah 10 jam disolusi, persentase obat yang terlepas dari tablet inti adalah $\pm 83,89\%$. Hal ini sesuai dengan teori, yaitu dikarenakan teofilin memang memiliki kelarutan yang tinggi, baik pada medium asam maupun basa (38). Akan tetapi formula tablet inti tidak mengandung *disintegrant* serta dikempa dengan tekanan yang tinggi, maka meskipun disolusi telah dilakukan selama 10 jam, pelepasan obat belum mencapai 100%.

3. Penyalutan Tablet Inti

Formula 3 dan 4 menggunakan eksipien koproses PPS-GMC 4:1 (serbuk, C) sebagai polimer pembentuk lapis tipis (*film former*). Eksipien koproses 4:1 dipilih karena memiliki viskositas dan kekuatan gel yang cukup tinggi dan memenuhi kriteria sebagai pembentuk lapis tipis. Untuk meningkatkan elastisitas, fleksibilitas, dan perekatan terhadap tablet supaya tidak mudah pecah, tidak mudah lepas dan tidak rapuh digunakan *plasticizer*, yaitu PEG 4000. PEG 4000 merupakan salah satu *plasticizer* yang dipilih bila polimer pembentuk lapis tipis yang digunakan larut dalam air (35). Pewarna ditambahkan untuk memudahkan pengamatan pembentukan selaput dalam proses penyalutan, meningkatkan estetika dan identifikasi sediaan. Pewarna yang dipilih adalah *sunset yellow*. Sebagai pelarut digunakan aquades.

Eksipien koproses PPS-CMC 4:1 dapat membentuk larutan koloid bila dicampur dengan air. PEG 4000 dan *sunset yellow* pun dapat larut dalam air.

Pada proses penyalutan, dilakukan optimasi pola semprotan terlebih dahulu, yaitu dengan penyemprotan awal pada suatu kertas putih. Hal ini dilakukan untuk memastikan bahwa penyalut yang keluar dari semprotan berupa kabut halus sehingga tidak terjadi pembasahan tablet secara berlebihan dan diperoleh salut lapis tipis yang halus dan merata.

4. Tablet Salut

Berdasarkan uji pendahuluan, diketahui bahwa eksipien koproses PPS-CMC 4:1 dengan konsentrasi 5% tidak dapat digunakan sebagai penyalut. Hal ini dikarenakan viskositas yang sangat tinggi sehingga tidak dapat disemprotkan. Oleh karena itu, konsentrasi eksipien koproses PPS-CMC 4:1 yang digunakan adalah 2% dan 4%. Demikian pula dengan Na-CMC. Oleh karena viskositas yang sangat tinggi maka formula 2 menggunakan Na-CMC 1%. Selain itu, Jumlah *plasticizer* yang digunakan juga ditentukan oleh uji pendahuluan. Penggunaan PEG 4000 sebesar 30% dari total koproses PPS-CMC 4:1 ternyata tidak menghasilkan salutan yang baik. Lapis tipis yang dihasilkan sangat kasar dan tidak menempel pada tablet. Oleh karena itu, konsentrasi *plasticizer* ditingkatkan menjadi 50% dari total polimer yang digunakan. Formula 1 menggunakan PPS 4% dan *plasticizer* 30% dari total polimer karena tablet salut yang dihasilkan sudah cukup baik.

Formula 1, 2, dan 3 menghasilkan tablet salut berwarna kuning dengan permukaan licin. Namun, formula 4 menghasilkan tablet salut berwarna kuning dengan permukaan tidak rata dan beberapa salutan terlepas dari tablet (Gambar 23). Pada satu kali penyalutan, formula 4 menghasilkan tablet salut dengan permukaan yang licin dan rata, tetapi peningkatan jumlah penyalutan menyebabkan salutan terlepas dari tablet. Hal ini disebabkan viskositas koproses PPS-CMC 4:1 pada konsentrasi 2% cukup rendah sehingga cairan penyalut kurang menempel pada tablet. Perbedaan viskositas cairan penyalut menghasilkan pola semprotan yang berbeda. Formula 1-3 memiliki viskositas yang lebih tinggi sehingga pola semprotannya berupa kabut halus dan membuat permukaan tablet salut jadi lebih halus. Formula 4 menghasilkan pola semprotan yang lebih besar sehingga larutan yang sampai ke tablet lebih banyak. Akibatnya cairan penyalut pada tablet lebih lama kering, sedangkan kecepatan penyalutan dilakukan pada kondisi yang sama. Sebelum terbentuk lapisan pada permukaan tablet, larutan penyalut berikutnya sudah disemprotkan sehingga terjadi sedikit penumpukan penyalut dan menyebabkan permukaan tablet kasar bahkan terjadi pelepasan salut lapis tipis dari tablet seperti yang telah diuraikan diatas.

Kenaikan kekerasan tablet salut pada formula 1-4 secara berurutan adalah 24,73%, 32,15%, 30,18%, dan 24,34%. Hal ini menunjukkan tablet salut lebih keras dibandingkan tablet inti. Peningkatan kekerasan tablet salut dikarenakan salut lapis tipis yang terbentuk cukup keras dan harus turut

dihancurkan juga. Peningkatan kekerasan pada formula 4 lebih rendah daripada ketiga formula lainnya. Hal ini dikarenakan tablet yang disalut dengan formula 4 tidak menghasilkan penyalutan yang seragam. Hasil juga menunjukkan bahwa Na-CMC menghasilkan salut lapis tipis yang lebih keras dibandingkan dengan PPS. Hal ini menjelaskan alasan Na-CMC dan koproses PPS-CMC membutuhkan *plasticizer* dalam konsentrasi yang lebih tinggi daripada PPS.

Nilai keregasan tablet salut teofilin formula 1-4 secara berurutan adalah 0,06%, 0,05%, 0,01%, dan 0,07%. Hasil pengujian keregasan menunjukkan tablet salut memenuhi nilai persyaratan keregasan tablet yang baik. Nilai keregasan tablet salut lebih rendah daripada tablet inti. Hal ini dikarenakan lapisan salut lapis tipis yang terbentuk mampu menutupi permukaan tablet inti, sehingga tablet tahan terhadap perubahan mekanis (benturan dan gesekan) selama proses pengujian berlangsung. Tablet yang disalut menggunakan formula 3 menghasilkan keregasan yang paling kecil. Hal ini berarti koproses PPS-CMC dapat memperbaiki kerapuhan salut Na-CMC maupun PPS.

Tablet salut formula 1 memiliki diameter berkisar antara 0,93-0,94 mm dengan tebal tablet berkisar antara 0,56-0,58 mm. Tablet salut formula 2 memiliki diameter berkisar antara 0,93-0,94 mm dengan tebal tablet berkisar antara 0,54-0,55 mm. Tablet salut formula 3 memiliki diameter berkisar antara 0,93-0,94 mm dengan tebal tablet berkisar antara 0,56-0,57 mm. Tablet salut formula 4 memiliki diameter berkisar antara 0,92-0,93 mm

dengan tebal tablet berkisar antara 0,53-0,56 mm. Dari hasil tersebut, terlihat terjadi peningkatan ukuran tablet salut bila dibandingkan dengan tablet inti. Kenaikan diameter dan tebal rata-rata pada tablet salut formula 4 tidak seragam dan tidak jauh berbeda dengan diameter dan tebal rata-rata tablet inti. Hal ini dikarenakan formula 4 hanya mengandung 2% polimer dan tidak menghasilkan penyalutan yang baik. Tablet salut formula 1-3 mengalami kenaikan diameter dan tebal rata-rata yang seragam bila dibandingkan diameter dan tebal rata-rata tablet inti. Hal ini dikarenakan terjadi penyalutan yang seragam pada permukaan tablet inti. Akibatnya terbentuk salut lapis tipis yang meningkatkan ukuran tablet.

Berdasarkan hasil pengukuran yang dilakukan menggunakan mikroskop optik, tebal salut lapis tipis yang dihasilkan pada formula 1-4 berturut-turut adalah 12,6-15,15 μm , 7,07-7,58 μm , 7,43-9,9 μm , dan 0-6,93 μm . Pengukuran ini cukup sesuai dengan pengukuran menggunakan jangka sorong. Namun, untuk mendapatkan data yang lebih baik, perlu dilakukan uji SEM pada tablet salut. Berdasarkan pengukuran ini, dapat disimpulkan bahwa satu kali penyalutan menggunakan formula 3, akan menghasilkan salut lapis tipis sebesar 2,44-3,3 μm .

Pada formula 1-4 secara berurutan diperoleh kenaikan bobot sebesar 1,53%, 1,65%, 2,99%, dan 1,05%. Peningkatan bobot terjadi karena adanya penyalutan. Penyalutan menggunakan formula 4 kurang baik seperti yang telah diuraikan sebelumnya sehingga hanya terjadi sedikit peningkatan bobot tablet. Selain itu, formula 4 hanya mengandung 2% polimer (viskositas 267,5

cps) sehingga kenaikan bobotnya juga menjadi lebih kecil. Penyalutan menggunakan formula 3 menghasilkan tablet salut yang baik dengan peningkatan bobot sebesar 2,99%. Oleh karena penyalutan tablet dilakukan sebanyak tiga kali, berarti satu kali penyalutan dengan formula 1-3 akan meningkatkan bobot tablet sebesar $\pm 0,51\%$, $\pm 0,55\%$ dan $\pm 1\%$. Untuk mendapatkan tablet salut, yang mengendalikan pelepasan obat, diperlukan penyalutan yang lebih banyak sampai terjadi peningkatan bobot sebesar $\pm 20\%$. Oleh karena itu, untuk mendapatkan tablet salut lepas terkendali, diperkirakan perlu dilakukan 20-40 kali penyalutan (43).

Berdasarkan peningkatan bobot tablet, dapat diketahui nilai transfer efisiensi (TE) penyalutan pada penelitian ini. TE merupakan nilai (persentase) efisiensi metode dan peralatan menyalut. Peningkatan TE mengurangi biaya produksi, meningkatkan produktifitas dan kualitas. TE ditentukan dengan membandingkan berat salut yang terbentuk dengan bobot total bahan padat yang digunakan. Bobot salut yang terbentuk merupakan selisih tablet salut dengan tablet inti (44,45). TE pada penelitian ini sangat rendah, yaitu 0,03% (formula 1), 0,12% (formula 2), 0,05% (formula 3), dan 0,04% (formula 4). Hal ini terutama disebabkan keterbatasan alat dan teknik yang dimiliki operator. Pada penelitian ini digunakan penyemprot tradisional yang memiliki derajat atomisasi tinggi sehingga cairan penyalut tersebar percuma. Jarak dan sudut penyemprot serta jumlah penyemprotan juga sangat mempengaruhi TE. Oleh karena penyalutan dilakukan secara manual, kondisi penyalutan diusahakan sedemikian rupa agar konsisten. Namun, nilai TE yang dihasilkan masih tidak

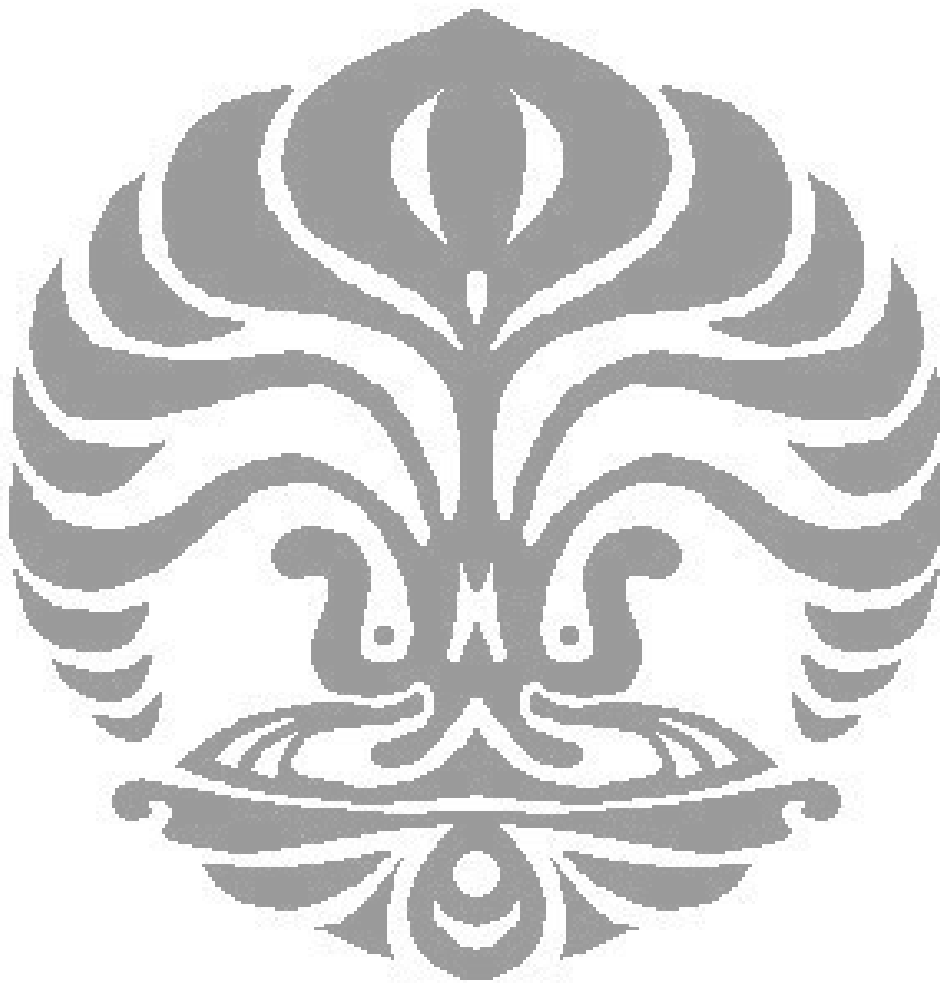
baik. Dengan demikian dapat dikatakan bahwa peralatan penyalut yang digunakan pada penelitian ini tidak efisien.

Uji disolusi tidak diterapkan pada tablet salut formula 4 karena tablet salut yang dihasilkan tidak seragam. Oleh karena itu, uji disolusi hanya diterapkan pada tablet salut formula 1-3. Obat dilepas secara lambat dalam medium asam klorida pH 1,2 selama 1 jam pertama, yaitu sekitar 10,8%. Hal ini terjadi karena adanya lapisan penyalut yang dapat menahan terlepasnya obat dari tablet ke medium. Pada awal pengujian, lapisan penyalut mulai mengembang didalam medium disolusi dan membentuk membran yang menahan pelepasan obat. Selama 1 jam pertama dalam medium asam, pelepasan teofilin dari formula 3 menyerupai formula 1. Pada 5 jam berikutnya (menit ke-60 sampai menit ke-300), terjadi peningkatan laju pelepasan obat. Adanya perbedaan konsentrasi obat didalam dan diluar membran lapis tipis menyebabkan terjadinya proses difusi. Medium disolusi mulai berpenetrasi kedalam membran lapis tipis sehingga konsentrasi obat yang tinggi didalam membran lapis tipis berpenetrasi melalui membran menuju medium disolusi. Pada 4 jam berikutnya (menit ke-360 sampai menit ke-600) terjadi sedikit penurunan pelepasan obat. Hal ini dikarenakan lapisan penyalut telah tererosi dan tidak dapat berfungsi sebagai penahan pelepasan obat sehingga perbedaan konsentrasi didalam dan diluar membran tidak berbeda terlalu jauh. Setelah 10 jam disolusi, persentase obat yang terlepas dari tablet salut formula 3 adalah $\pm 80\%$. Jumlah ini tidak berbeda jauh dengan pelepasan teofilin yang disalut oleh Na-CMC. Persentase pelepasan

obat yang cukup besar ini disebabkan jumlah penyalutan yang kurang memadai. Namun, berdasarkan perbandingan dengan data disolusi tablet inti, penyalutan tablet menggunakan formula 3 dapat menahan pelepasan obat terutama pada awal disolusi di dalam medium asam klorida pH 1,2. Setelah 6 jam, lapisan penyalut telah tererosi sehingga kadar obat yang terlepas dari tablet salut sama dengan kadar obat yang terlepas dari tablet inti. Data ini cukup menunjukkan bahwa eksipien koproses PPS-CMC 4:1 dapat digunakan sebagai polimer pembentuk lapis tipis dan dapat menahan pelepasan obat selama waktu tertentu. Penggunaan koproses PPS-CMC 4:1 sebagai polimer pembentuk lapis tipis untuk mengendalikan pelepasan obat perlu diteliti lebih lanjut, terutama dalam menentukan jumlah penyalutan yang harus dilakukan agar dapat menahan pelepasan obat.

Untuk mengetahui kinetika pelepasan obat dari masing-masing formula maka dibuat kurva antara jumlah kumulatif pelepasan teofilin dengan waktu. Selanjutnya hasil pelepasan obat dihubungkan dengan persamaan Higuchi, Orde nol, dan Orde satu (Tabel 24). Berdasarkan linieritas, yaitu nilai r yang paling mendekati satu, maka dapat diketahui kinetika pelepasan teofilin dari tablet salut. Pelepasan zat aktif yang mengikuti persamaan Higuchi menunjukkan bahwa jumlah obat yang terlepas sebanding dengan akar waktu. Pelepasan zat aktif yang berjalan dengan orde nol memiliki kecepatan pelepasan zat aktif yang konstan terhadap waktu dan tidak dipengaruhi oleh konsentrasi zat aktif. Sedangkan pelepasan zat aktif yang berjalan dengan orde satu memiliki kecepatan pelepasan zat aktif yang dapat

diperkirakan dengan proses eksponensial, yaitu pelepasan obat dipengaruhi oleh jumlah zat aktif yang tertinggal dalam sediaan (46,47). Pada Tabel 24 terlihat bahwa ketiga formula cenderung mengikuti pelepasan zat aktif berdasarkan persamaan Higuchi.



BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

A. KESIMPULAN

1. Eksipien PPS-CMC koproses tidak memiliki perbedaan gugus fungsi maupun suhu ternaol yang bermakna, tetapi memiliki karakteristik yang lebih baik dibandingkan PPS maupun Na CMC.
2. Eksipien PPS-CMC koproses 4:1 dengan konsentrasi 4% dapat digunakan sebagai bahan penyalut lapis tipis yang dapat menahan laju pelepasan obat selama 6 jam.

B. SARAN

1. Modifikasi formula penyalut dengan menggunakan eksipien PPS-CMC koproses pada perbandingan lain dapat dilakukan untuk mengetahui karakteristik dari tablet salut.
2. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai jumlah penyalutan yang diterapkan untuk menghasilkan tablet salut lepas terkendali.
3. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut penggunaan PPS-CMC koproses sebagai penyalut lapis tipis tablet lepas terkendali bersama *plasticizer* dengan berbagai variasi jenis dan konsentrasi.

DAFTAR ACUAN

1. Nachaegari, S.K., and A.K. Bansal. 2004. Pharmaceutical technology: *Coprocessed excipients for solid dosage forms*. pp. 52-64. <http://www.pharmtech.findpharma.com/pharmtech/article/articleDetail.jsp?id=8144>. 8 Juni 2009, pk 15.20.
2. Suprihati. 1999. *Karakteristik pati singkong terpregelatinasi sebagai bahan penolong tablet cetak langsung*. Depok: Skripsi Sarjana Departemen Farmasi FMIPA Universitas Indonesia.
3. Anwar, E. 1999. Usaha peningkatan mutu pati singkong dan pembuatan derivatnya sebagai bahan pendukung dalam industri farmasi: Karakterisasi pregelatinized amyllum. *Warta Litbang Kesehatan*. **3** (3).
4. Miftakhul Janah. 2000. *Penelitian pendahuluan uji daya guna pati singkong terpregelatinasi sebagai bahan salut selaput tablet*. Depok: Skripsi Sarjana Departemen Farmasi FMIPA Universitas Indonesia.
5. Sugiyati. 2007. *Penggunaan pregelatinasi pati singkong propionat sebagai bahan penyalut lapis tipis tablet*. Depok: Skripsi Sarjana Departemen Farmasi FMIPA Universitas Indonesia.
6. Meila Merawati. 2009. *Tablet salut lapis tipis ekstrak bawang putih (*Allium sativum* Linn.) menggunakan pregel pati singkong hidrosipropil sebagai bahan penyalut*. Depok: Skripsi Sarjana Departemen Farmasi FMIPA Universitas Indonesia.
7. Riana Endahsari. 1999. *Pati singkong terpregelatinasi sebagai bahan penolong tablet papaverin HCl cetak langsung*. Depok: Skripsi Sarjana Departemen Farmasi FMIPA Universitas Indonesia.
8. Makino, T., Yamanaka, M., and Kitamori, N. 1995. Behavior of pregelatinized starch during granulation and its influence on tablet properties. Japan: *Chem. and Pharm. Bull.* **43** (12): 2264-2266.

9. Krochta, J.M., and C.D. Mulder-Johnson. 1997. Edible and biodegradable polymer films: Challenges and opportunities. *Food Tech.* **51**(2): 61-74.
10. Wade, A., and P.J. Weller. 2006. *Handbook of pharmaceutical excipients* 5th Ed. London: The pharmaceutical Press. pp. 485,491.
11. Gidley, M.J. 2001. Using nature to tailor hydrocolloid systems. In: Phillips, G.O., P.A. Williams, and N.E. Wales (eds). *Gums and stabilizers for the food industry*. London: Oxford University Press. **11**: 281-285.
12. Felton, L.A. 2007. Film coating of oral solid dosage form. In : Swarbrick, J. (ed.). *Encyclopedia of pharmaceutical technology* 3rd Ed. New York: Informa Healthcare USA. **1**: 1732.
13. Sriroth, K., K. Piyachomwan, K. Sangseethong, and C. Oates. 2002. *Modification of cassava starch*. International Starch Convention X, 11-14 June, Poland.
14. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1995. *Farmakope Indonesia edisi IV*. Jakarta.
15. Banker, G.S., and N.R. Anderson. 1986. Tablets. In: Lachman, L., H.A. Lieberman, and J.L. Kanig (eds.). *The theory and practice of industrial pharmacy* 3rd Ed. Philadelphia: Lea&Febiger. **2** (1): 293-345.
16. Fennema, O. R., M. Karen, and D. B. Lund. 1996. *Principle of food science. Connecticut: The AVI Publishing*.
17. Gupta, P., S.K. Nachaegari, and A.K. Bansal. 2006. Improved excipient functionality by coprocessing. In: Katdare, A., and M. Chaubal (eds.). *Excipient development for pharmaceutical, biotechnology, and drug delivery systems*. USA: Taylor & Francis Group, LLC. **9**:109-124.
18. Tranggono, S., Haryadi, Suparmo, A. Murdiati, S. Sudarmadji, K. Rahayu, S. Naruki, dan M. Astuti. 1991. *Bahan tambahan makanan (food additive)*. Yogyakarta. PAU Pangan dan Gizi UGM.

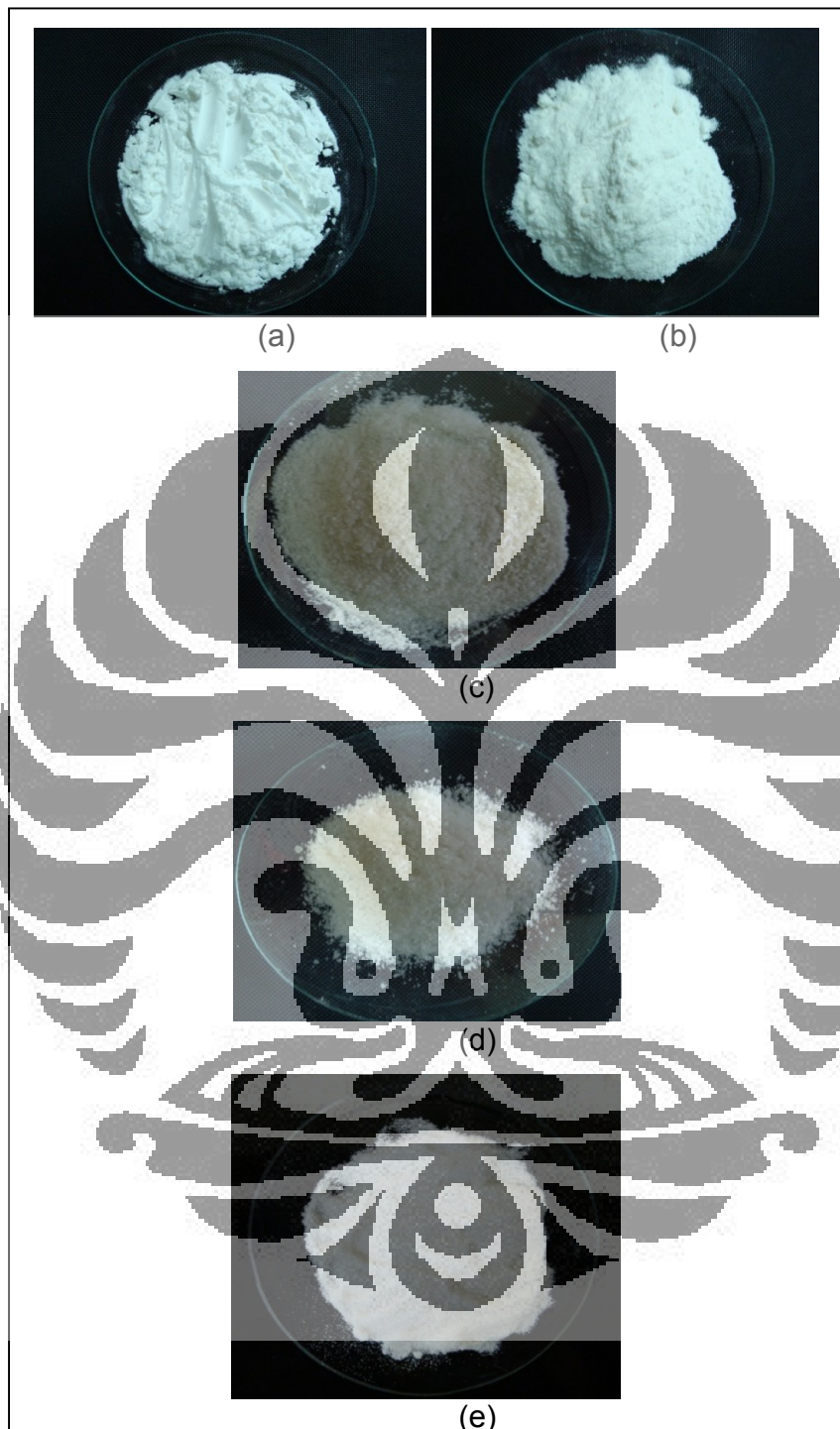
19. Belitz, H. D., and W. Grosch. 1986. *Food chemistry*. New York: Springer Verlag Berlin Heldenberg.
20. Boekema, R.H.A, H.W.C Vaessen-van Hoven, and A.M.C. Petronella. 2008. *Tablet Coating Made From Modified Carboxymethylcellulose Materials*. <http://www.faqs.org/patents/app/20080274182>. 5 Agustus 2009, pk. 17.52.
21. Moreton, R.C. 1996. Tablet excipients to the year 2001: a look into the crystal ball. *Drug Dev. Ind. Pharm.* **22**:11–23.
22. York, P. 2001. Molecules, materials science & medicines. *Pharm J.* **267**:437–440.
23. Modliszewski, J.J., and A.D. Ballard. 1996. *Coprocessed galactomannan-glucomannan*. US Patent No. 5498436.
24. Mehra, D.K., K.P. West, and J.D. Wiggins. 1988. *Coprocessed microcrystalline cellulose and calcium carbonate composition and its preparation*. US Patent No. 4744987.
25. Bolhuis, G.K., and Z.T. Chowhan. 1996. Materials for direct compaction. In: Alderborn, G., and C. Nystrom (eds.). *Pharmaceutical powder compaction technology*. New York: Marcel Dekker, Inc. pp. 419–500.
26. Gohel, M.C. 2005. *A review of co-processed directly compressible excipients*. *J. Pharm Pharmaceut Sci.* **8** (1): 76-93.
27. Avachat, A., and V.J. Ahire. 2007. *Characterization and evaluation of spray dried co-processed excipients and their application in solid dosage forms*. *Ind. J. PharmSci.* **69** (1): 85-90.
28. Hauschild, K., and K.M. Picker. 2004. *Evaluation of a new co-processed compound based on lactose and maize starch for tablet formulation*. *AAPS PharmSci.* **6** (2): Article 16. DOI: 10.1208/ps060216.

29. Nur Faidah. 2009. Pengaruh proses pregelatinasi pada pati garut (*Marantha Arundinaceae*) sebagai eksipien co-process dengan PVP K-30 terhadap waktu hancur tablet cetak langsung. Jember: Tesis Paska Sarjana Fakultas Farmasi Universitas Jember.
30. Hogan, J.E. 1995. *Film-coating materials and their properties*. In: Cole, G. (ed.). *Pharmaceutical coating technology*. USA: Taylor & Francis Group, LLC. pp. 7-49,442.
31. *Pharmpedia*. 2005. *Tablet: Tablet coating*. [http://www.pharmpedia.com/Tablet:Tablet coating](http://www.pharmpedia.com/Tablet:Tablet%20coating). 20 Agustus 2009, pk 11.18.
32. Porter, S.C., and C.H. Bruno. 1990. Coating of pharmaceutical solid-dosage forms. In: Lieberman, A.H., L. Lachman, and J.B. Schwartz (eds.). *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablet*. New York: Marcel Dekker. 3: 93-113.
33. Rhodes, C.T., and S.C. Porter. 1999. Coatings. In: Mathiowitz, E. (ed.) *Encyclopedia of controlled drug delivery 1&2*. New York: John Wiley & Sons. pp. 299-309.
34. Harris, M.R., and I. Ghebre-Sellassie. 2008. Aqueous polymeric coating for modified-release oral dosage forms. In: McGinity, J.W., and L.A. Felton (eds.). *Aqueous polymeric coatings for pharmaceutical dosage forms*, 3rd Ed. *Drugs and The PharmSci*. New York: Dekker. 176 (2): 50.
35. Vandecruys, R.P.G., and E.M.J. Jans. 2000. *Pregelatinized Starch in A Controlled Release Formulation*. World Intellectual Property Organization. <http://www.wipo.int/pctdb/en/wo.jsp?IA=WO2000%2F59477&WO=2000%2F59477&DISPLAY=DESC.htm>. 29 Agustus 2009, pk. 10.59.
36. Ganiswara, G.S. 1995. *Farmakologi dan terapi* edisi IV. Bagian farmakologi FKUI. Jakarta: Gaya Baru. Hal. 81-88, 218, 226-233.
37. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1979. *Farmakope Indonesia* edisi III. Jakarta: Hal. 532, 597-598

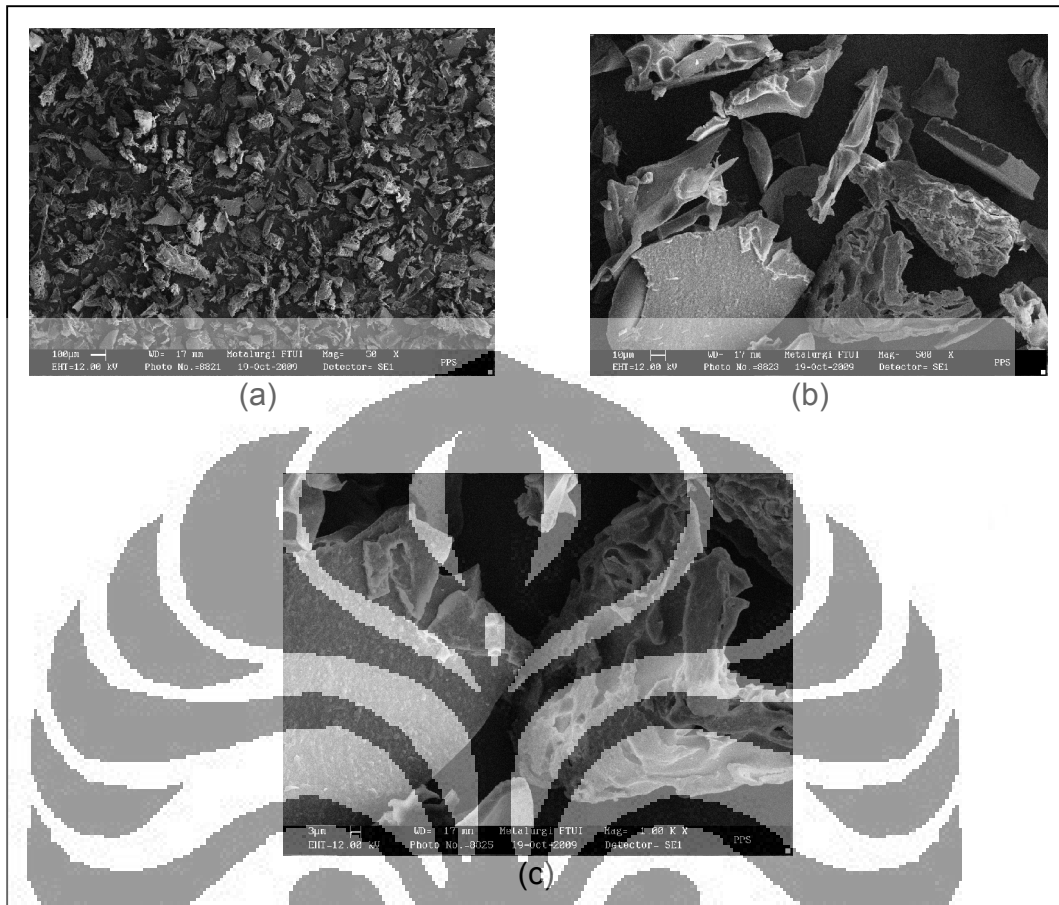
38. Anonim. 1984. *The pharmaceutical codex* 12th Ed. London: The Pharmaceutical Press. pp. 1067-1073
39. Anonim. 1993. *Martindale the extra pharmacopeia* 30th Ed. London: The Pharmaceutical Press. pp: 23-24
40. Turk, C.T., Hasçıçek, and N. Gonul. 2009. Evaluation of drug-polymer interaction in polymeric microsphere containing diltiazem hydrochloride. *J. Thermal Analysis and Calorimetry*. **95** (3): 856-869.
41. Carr, R.L. 1965. Evaluating flow properties of solids. *Chem. Eng.* **72**: 163-168
42. Aulton, E.M. 1988. *Pharmaceutic: The science of dosage form design*. Churchill Livingstone. pp. 243.
43. Sangalli, M.E., A. Maroni, A. Foppoli, L. Zema, F. Giordano, and A. Gazzaniga. 2004. Different HPMC viscosity grades as coating agents for an oral time and/or site-controlled delivery system: A study on process parameters and in vitro performances. *Eur. J. PharmSci.* **22**: 496-476.
44. Jolley, S.T., and C.F. Williams. 2002. *Powder-coating compositions containing transfer efficiency-enhancing additives*. US Patent No. 6342551
45. AQMD. 1989. *Spray equipment transfer efficiency test procedure for equipment user*. South Coast Air Quality Management District. pp. 4
46. Banakar, U.V. 1992. *Pharmaceutical dissolution testing*. *Drugs and The PharmSci*. New York: Marcel Dekker, Inc. **49**:320-322.
47. Lordi, N.G. 1986. Sustained release dosage form. In: Lachman, L., H.A. Lieberman, and J.L. Kanig (eds.). *The theory and practice of industrial pharmacy* 3rd Ed. Philadelphia: Lea&Febiger. **2** (3): 430-470.

GAMBAR

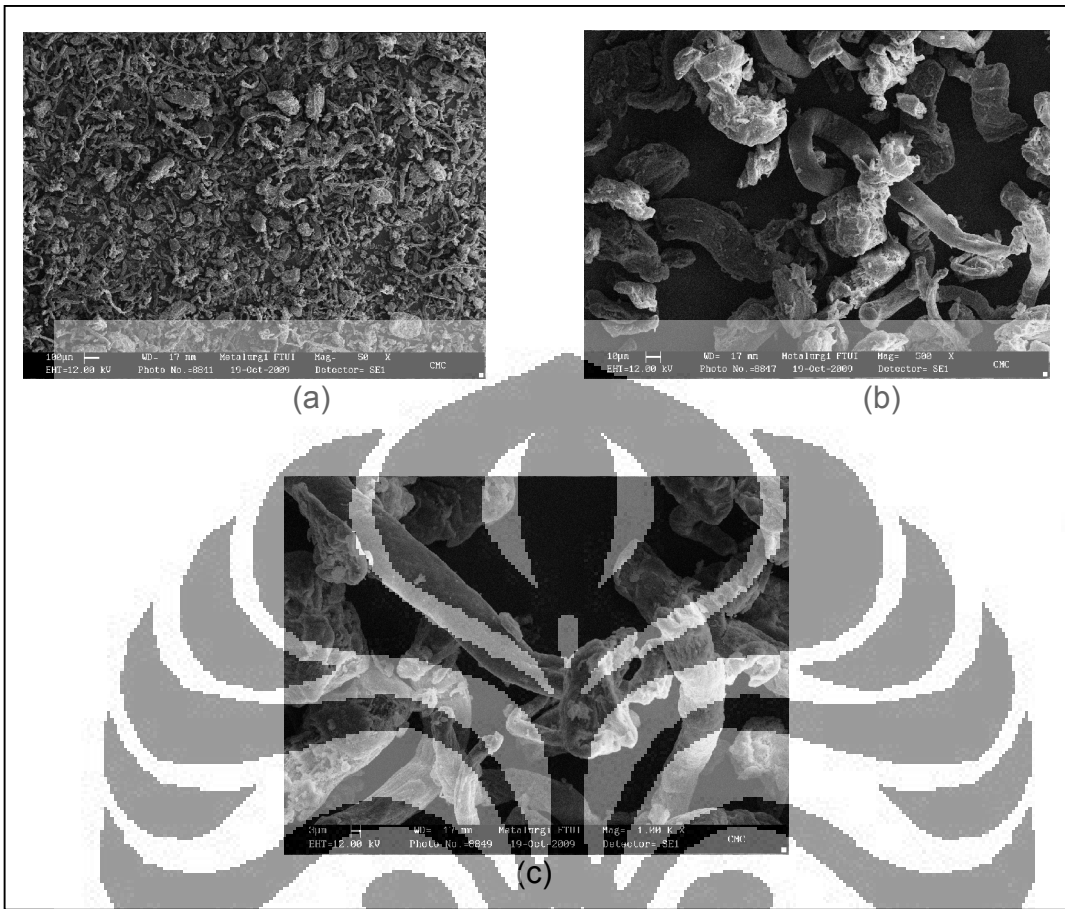




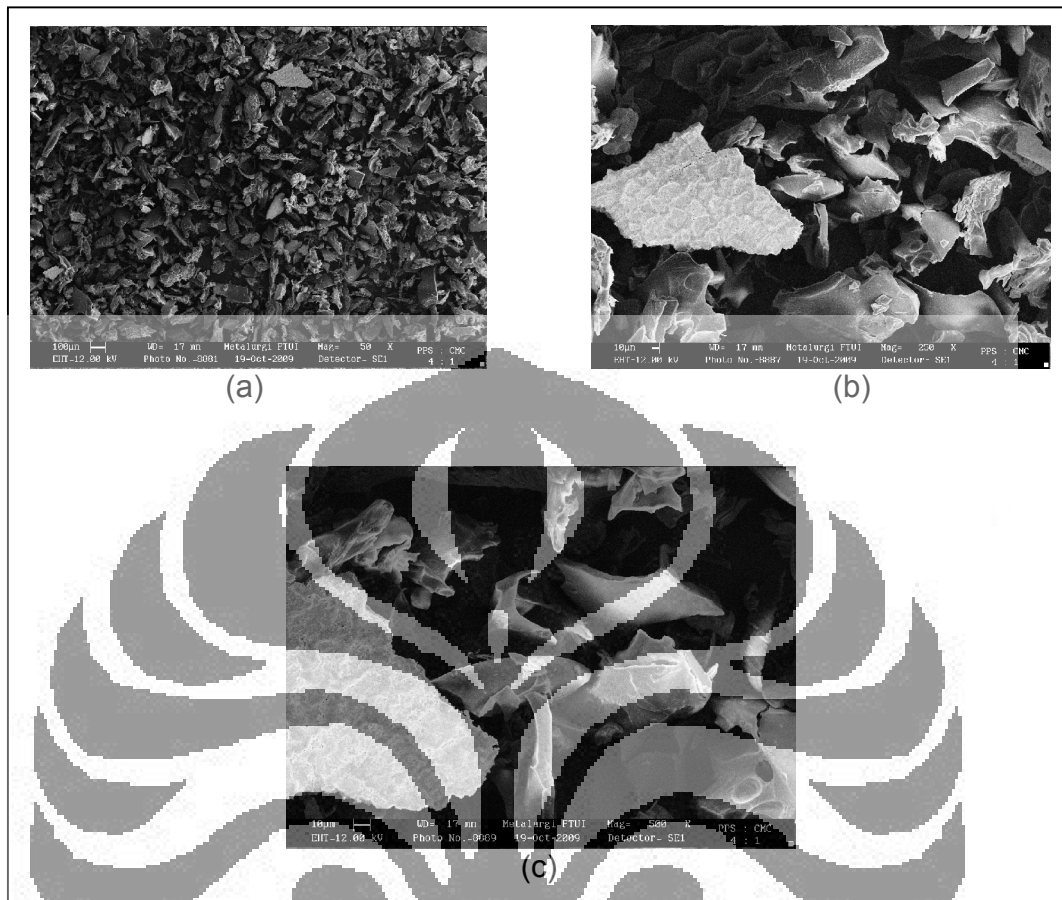
Gambar 6. Serbuk bahan yang digunakan (a) Pati, (b) Na CMC, (c) koproses PPS-CMC 2:1 80 mesh, (d) koproses PPS-CMC 3:1 80 mesh, dan (e) koproses PPS-CMC 4:1 80 mesh



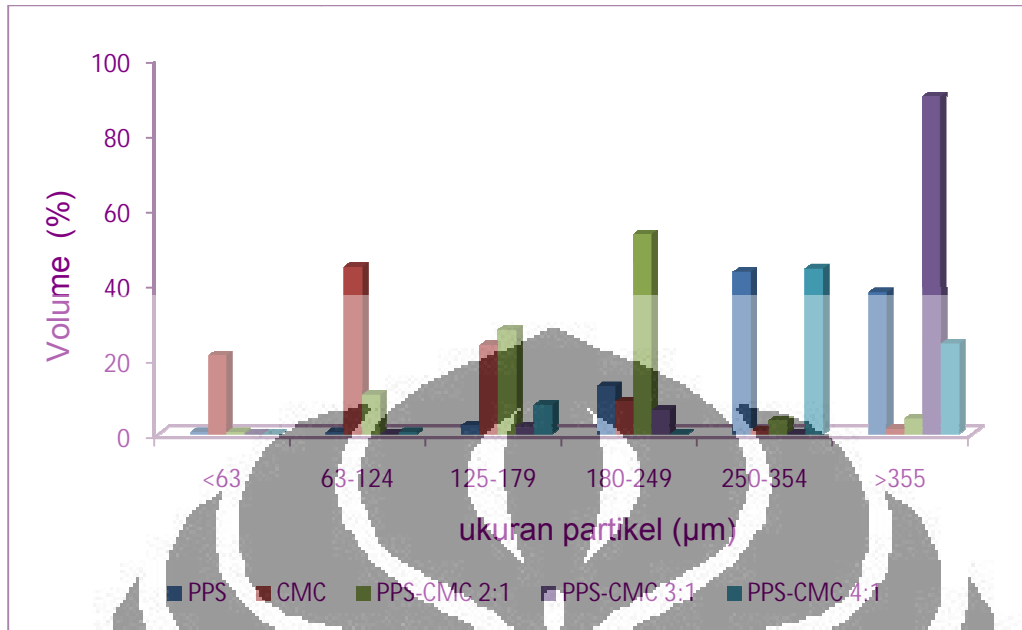
Gambar 7. Mikrofotograf PPS dengan perbesaran (a) 50X, (b) 500X, dan (c) 1000X



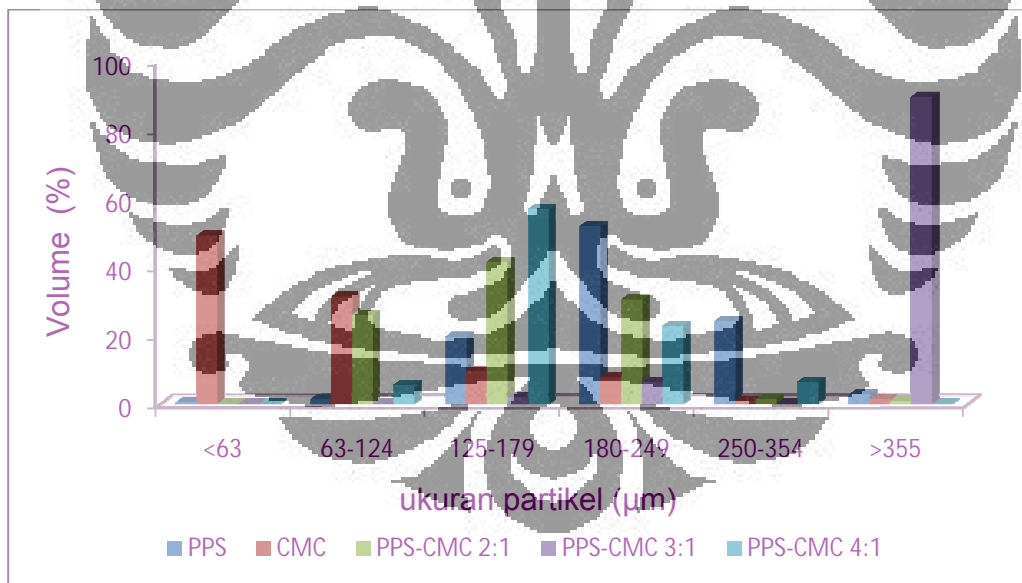
Gambar 8. Mikrofotograf Na-CMC dengan perbesaran (a) 50X, (b) 500X, dan (c) 1000X



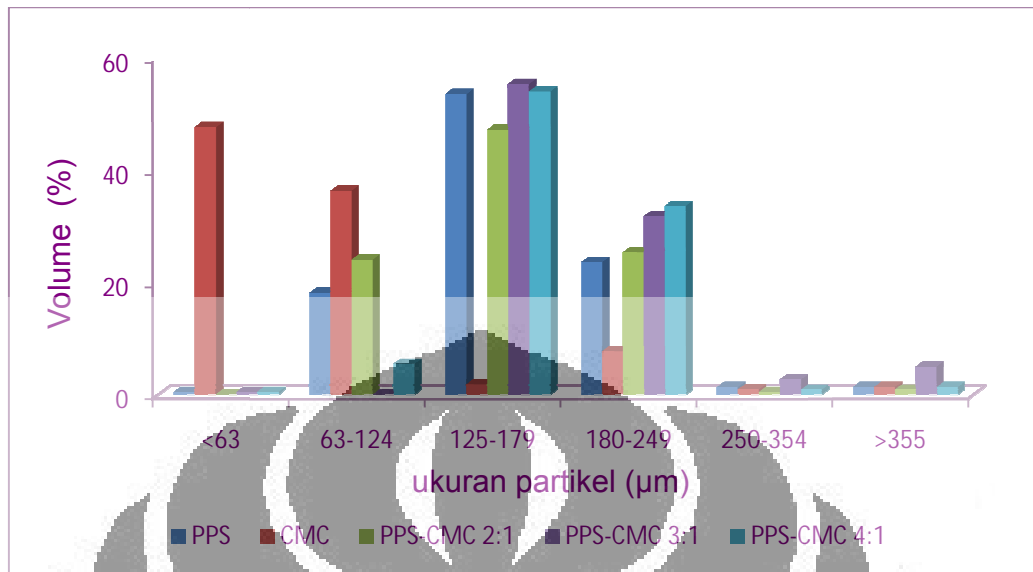
Gambar 9. Mikrofotograf koproses PPS-CMC 4:1 dengan perbesaran (a) 50X, (b) 250X, dan (c) 500X



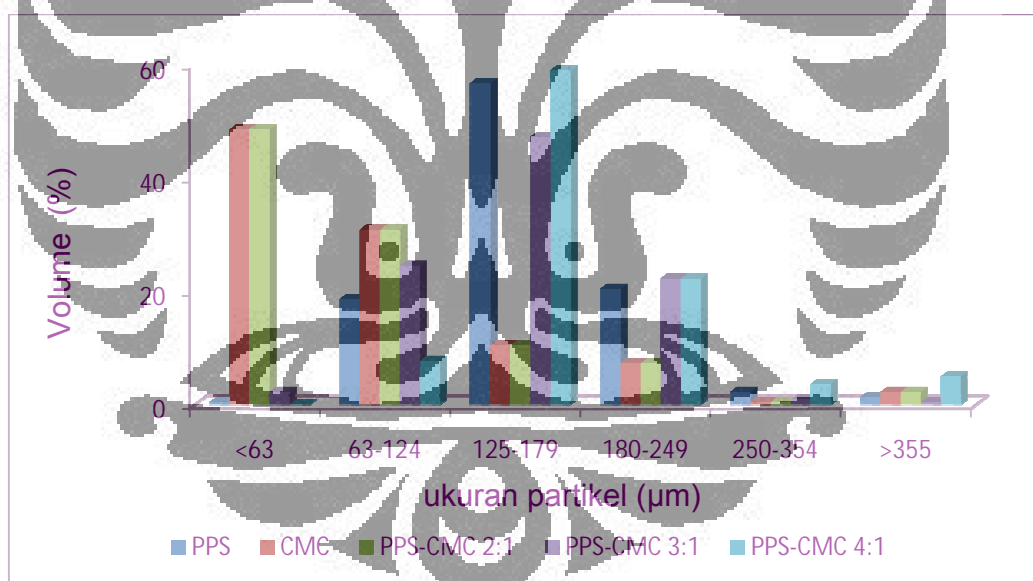
Gambar 10. Diagram batang distribusi ukuran partikel pada kecepatan 20 rpm selama 10 menit



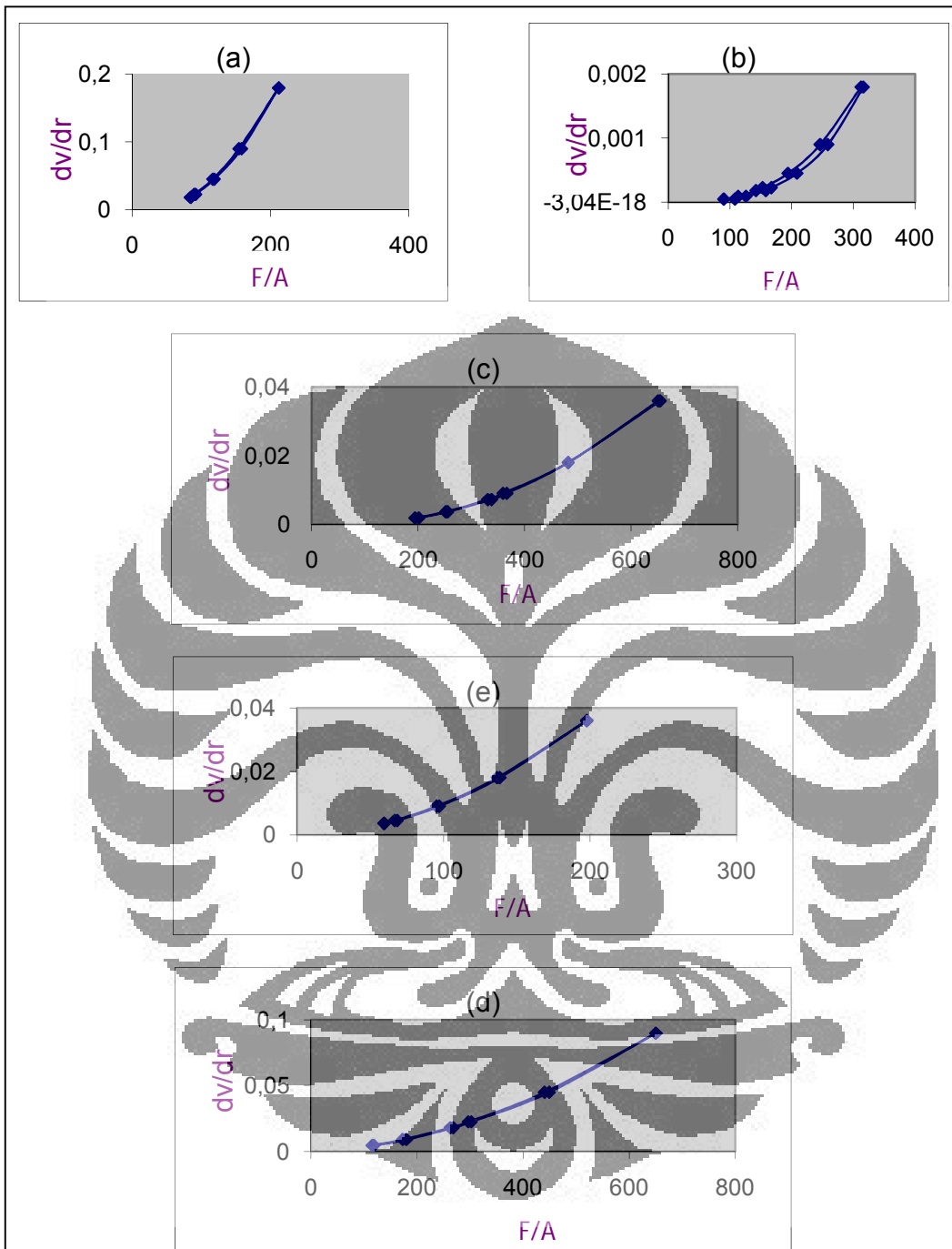
Gambar 11. Diagram batang distribusi ukuran partikel pada kecepatan 20 rpm selama 20 menit



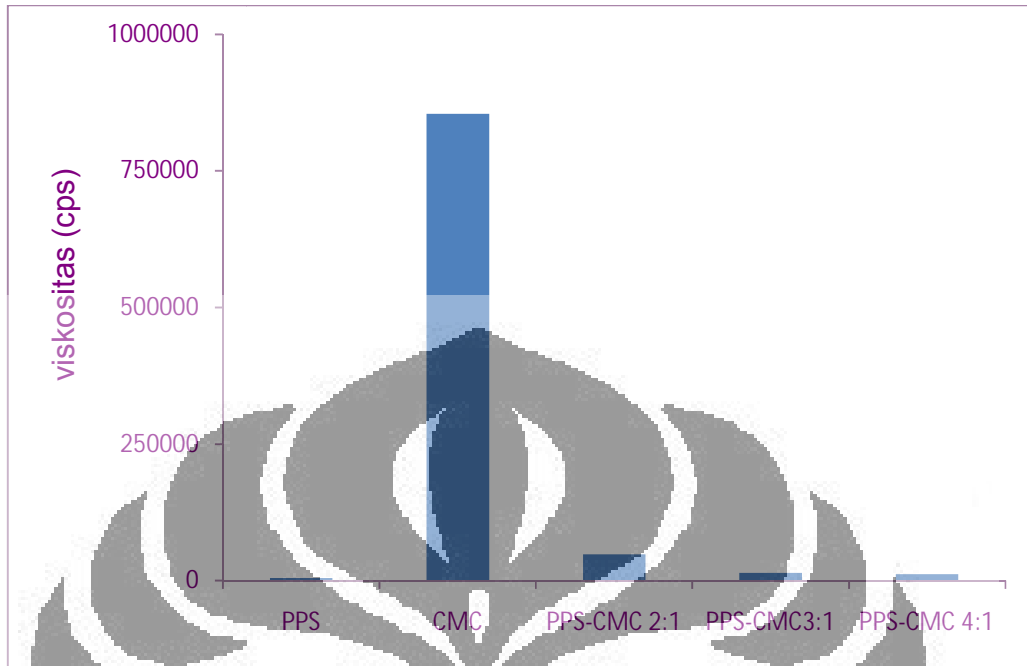
Gambar 12. Diagram batang distribusi ukuran partikel pada kecepatan 30 rpm selama 10 menit



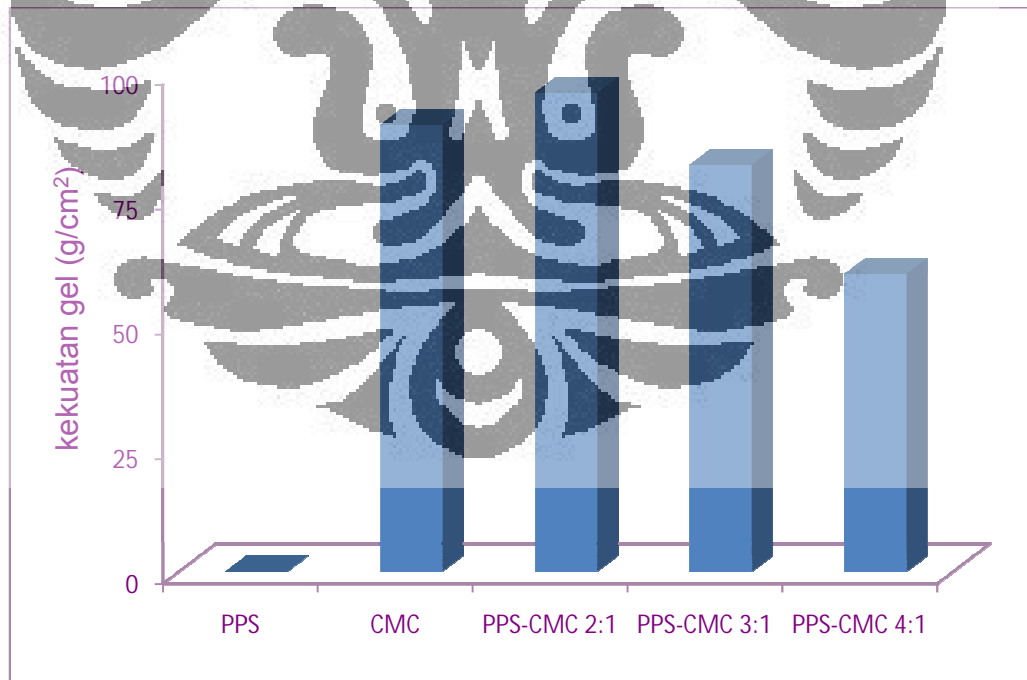
Gambar 13. Diagram batang distribusi ukuran partikel pada kecepatan 30 rpm selama 20 menit



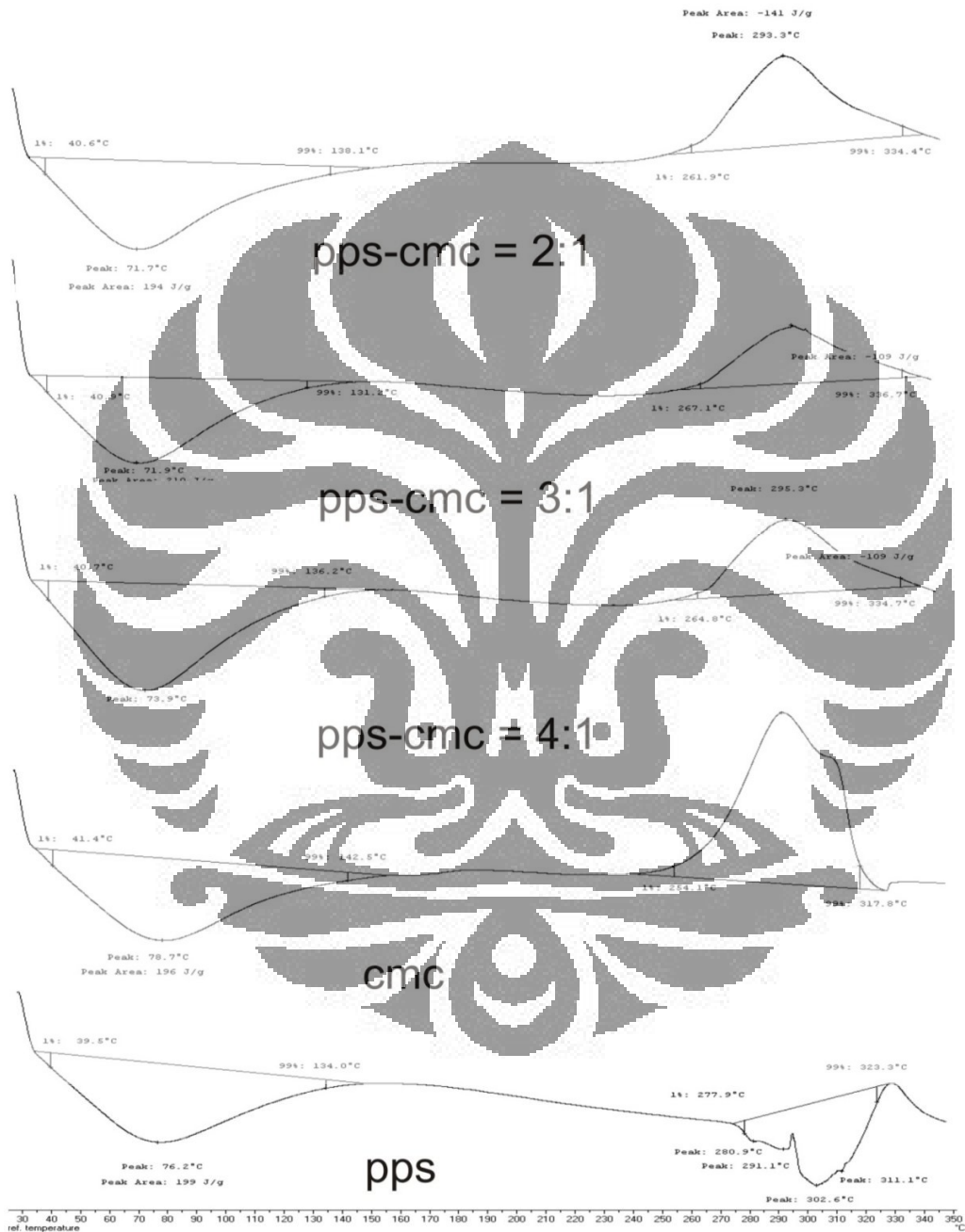
Gambar 14. Kurva sifat alir pada konsentrasi 5% (a) Pati, (b) Na-CMC, (c) koproses PPS-CMC 2:1, (d) koproses PPS-CMC 3:1, dan (e) koproses PPS-CMC 4:1



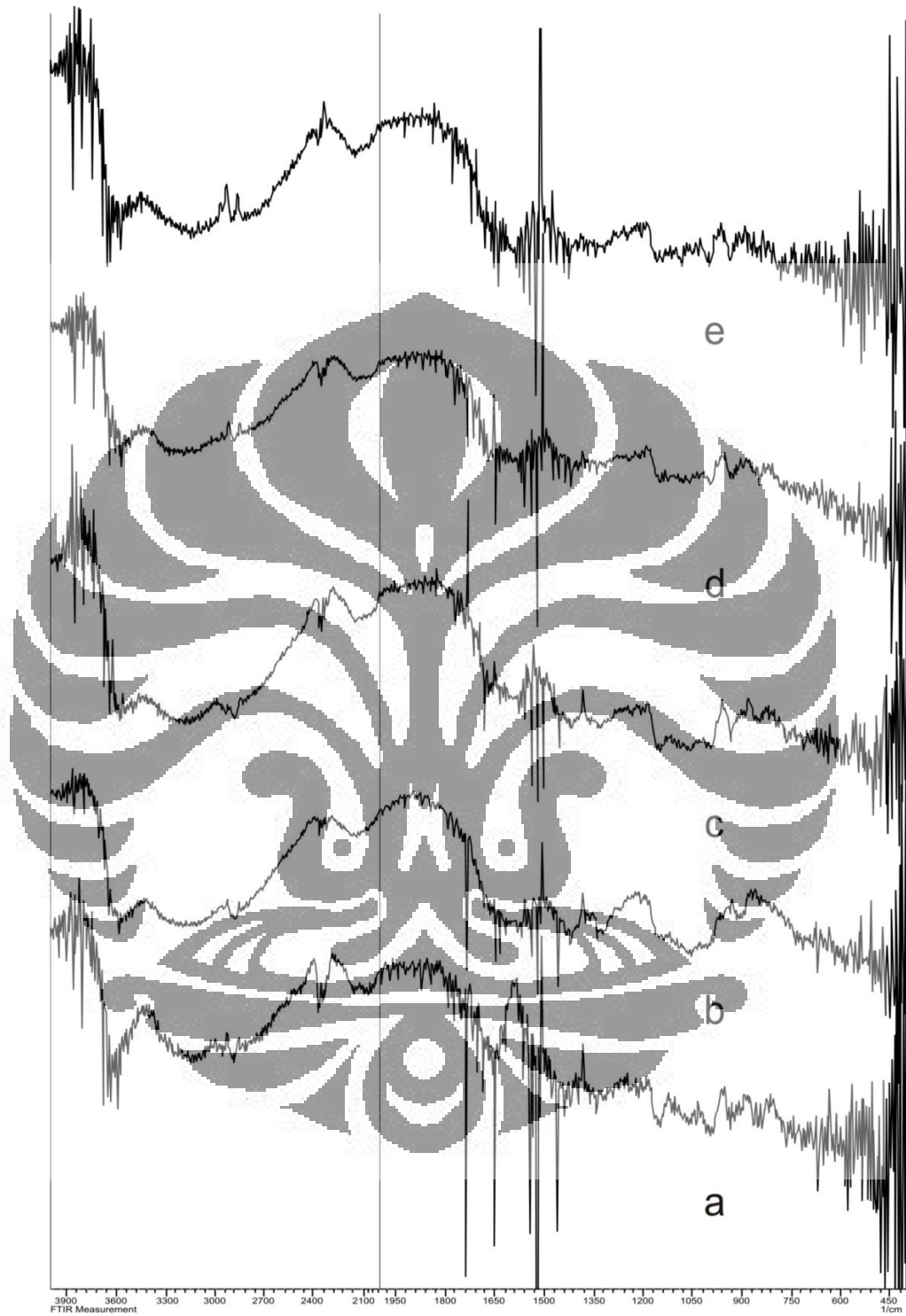
Gambar 15. Perbandingan viskositas pada konsentrasi 5%



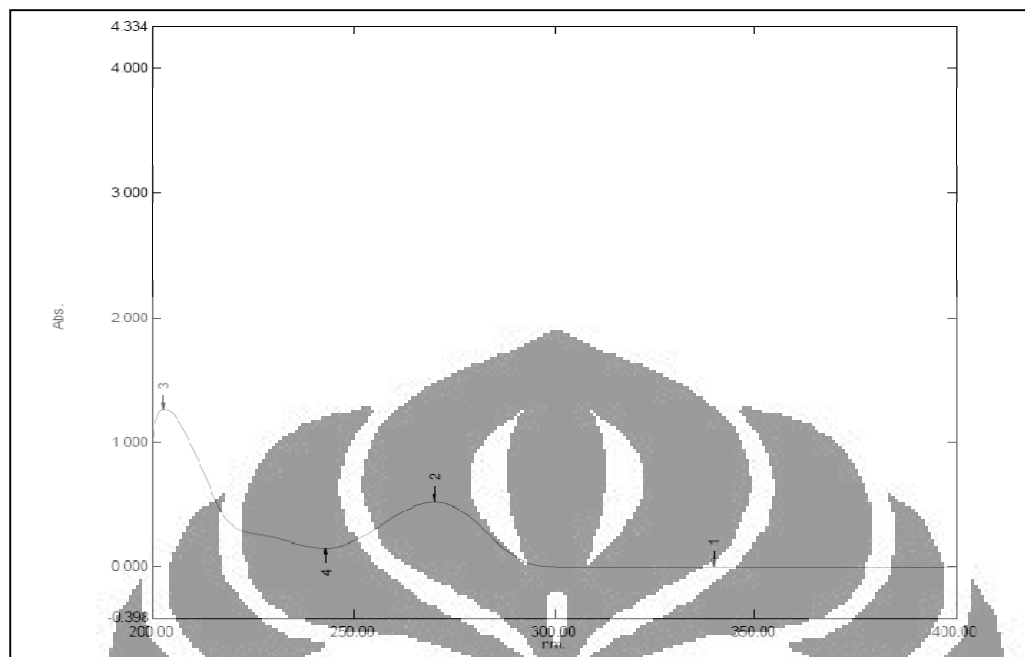
Gambar 16. Perbandingan kekuatan gel pada konsentrasi 10%



Gambar 17. Hasil pengamatan *Differential Scanning Calorimetry* (DSC)



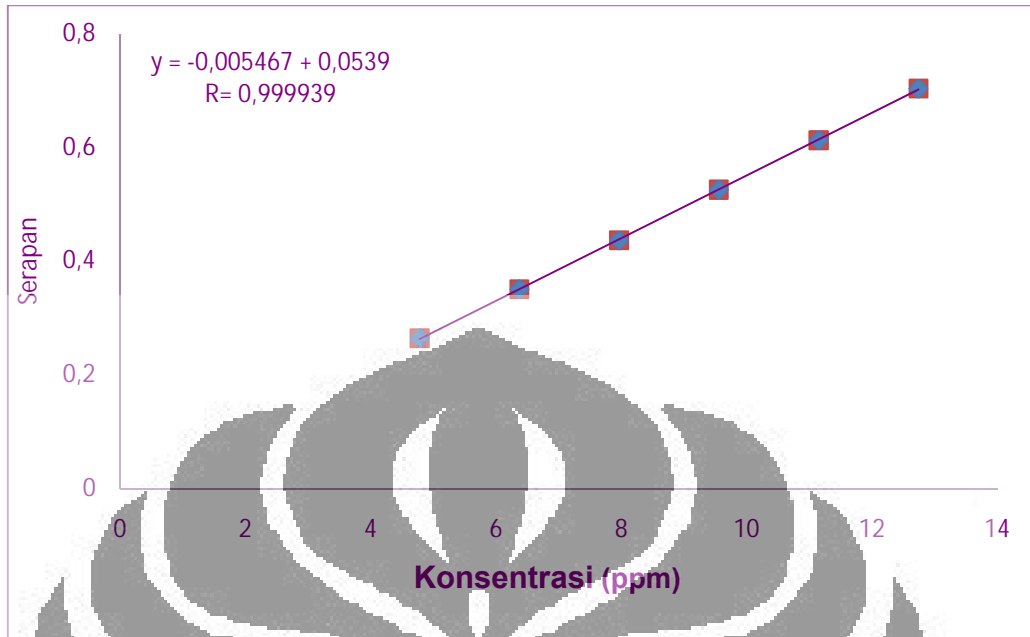
Gambar 18. Spektrum infra merah: a) PPS, b) Na-CMC, c) PPS-CMC 4:1, d) PPS-CMC 3:1, e) PPS-CMC 2:1



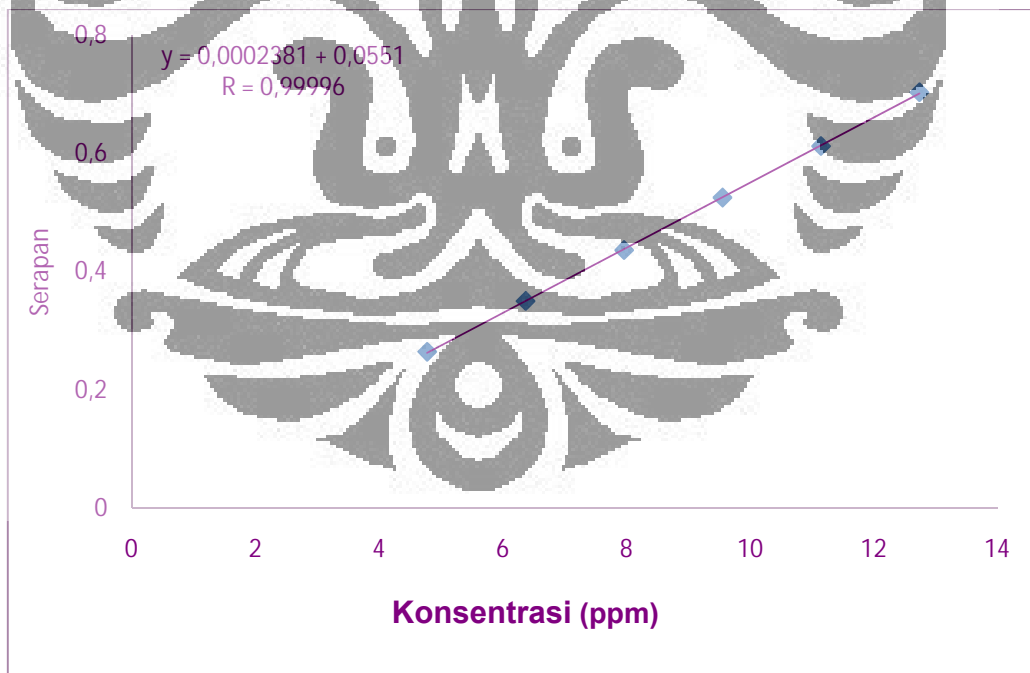
Gambar 19. Spektrum serapan teofilin 9,96 ppm dalam medium asam klorida pH 1,2



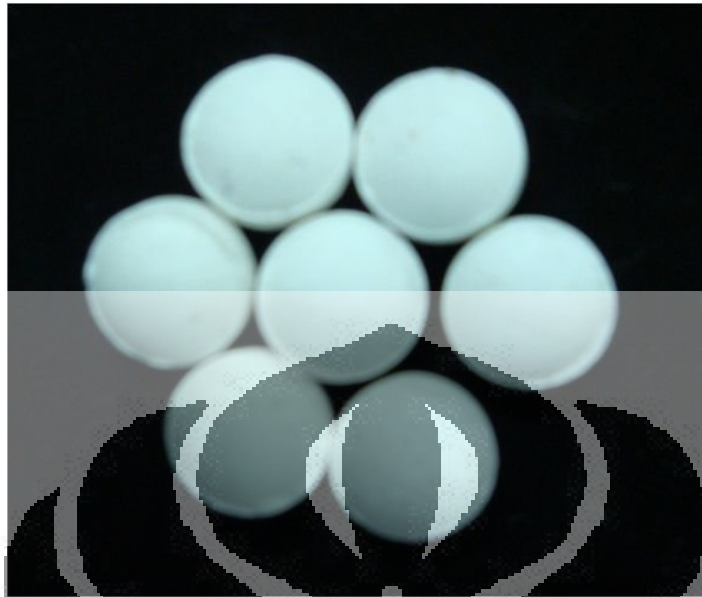
Gambar 20. Spektrum serapan teofilin 9,96 ppm dalam medium dapar fosfat pH 7,2



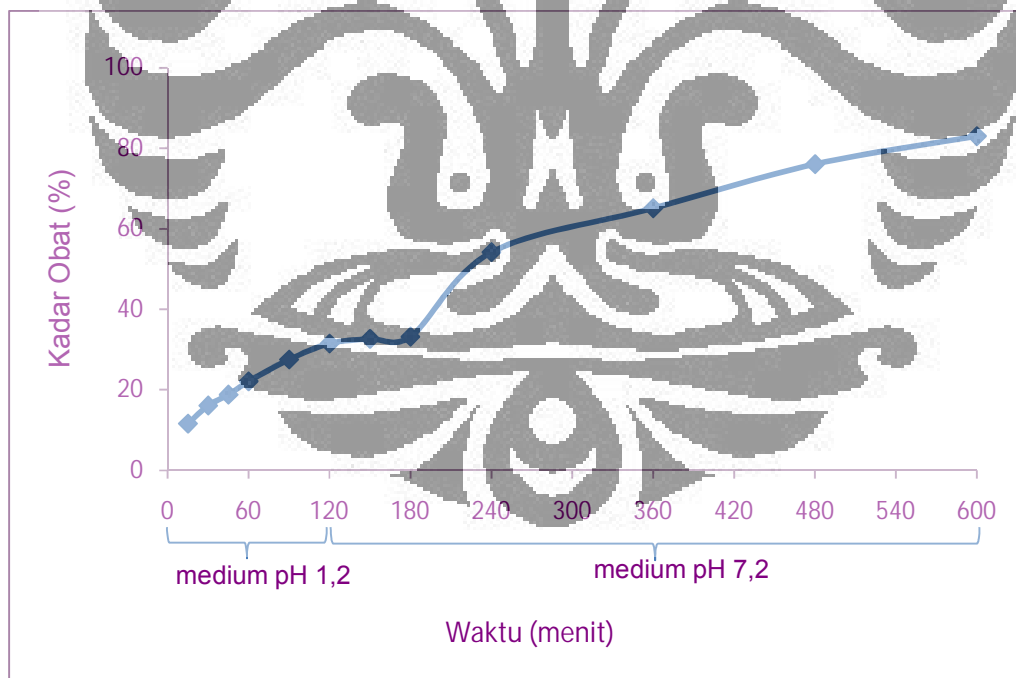
Gambar 21. Kurva kalibrasi teofilin dalam medium asam klorida pH 1,2 pada panjang gelombang 270 nm



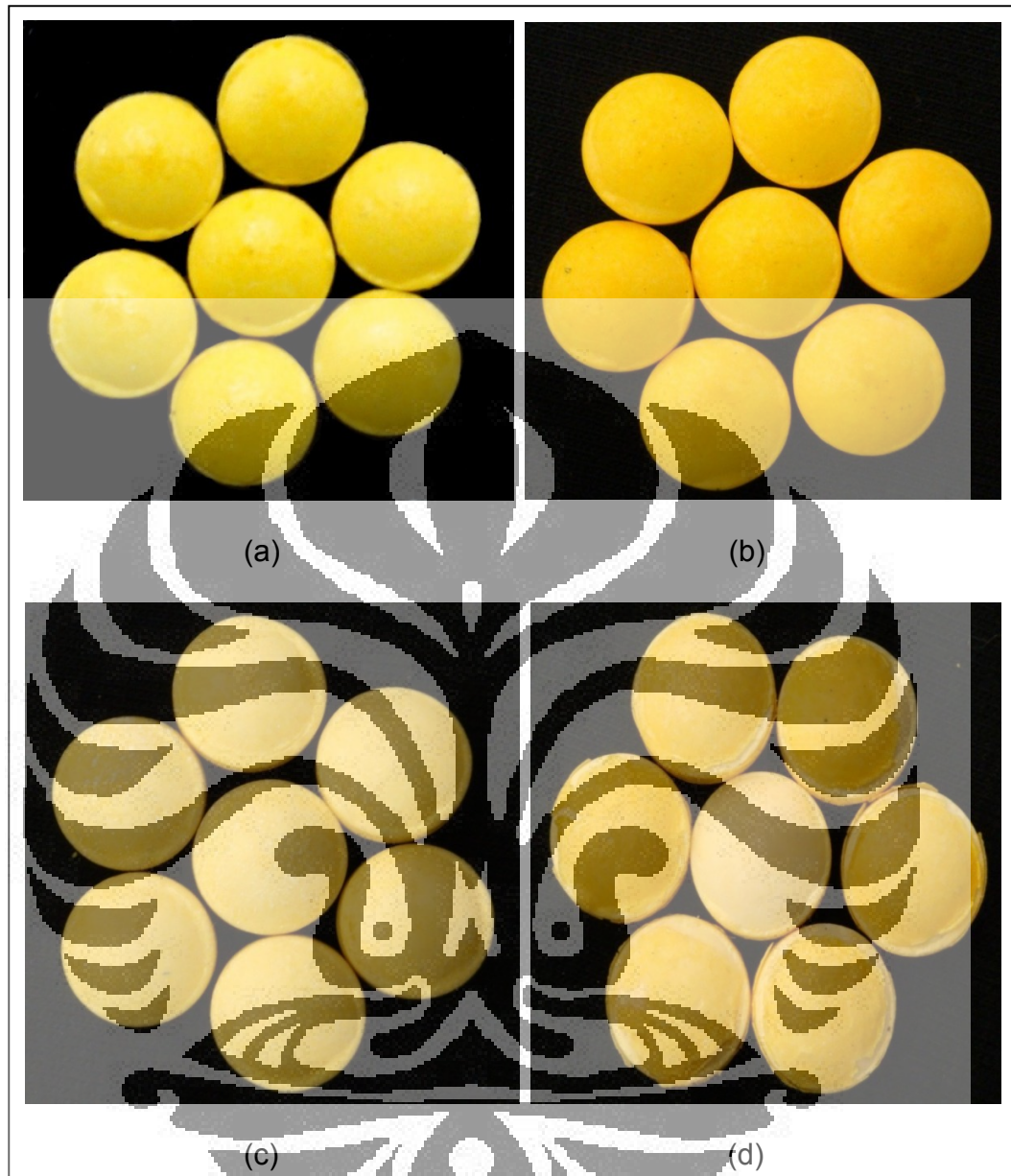
Gambar 22. Kurva kalibrasi teofilin dalam medium dapar fosfat pH 7,2 pada panjang gelombang 270 nm



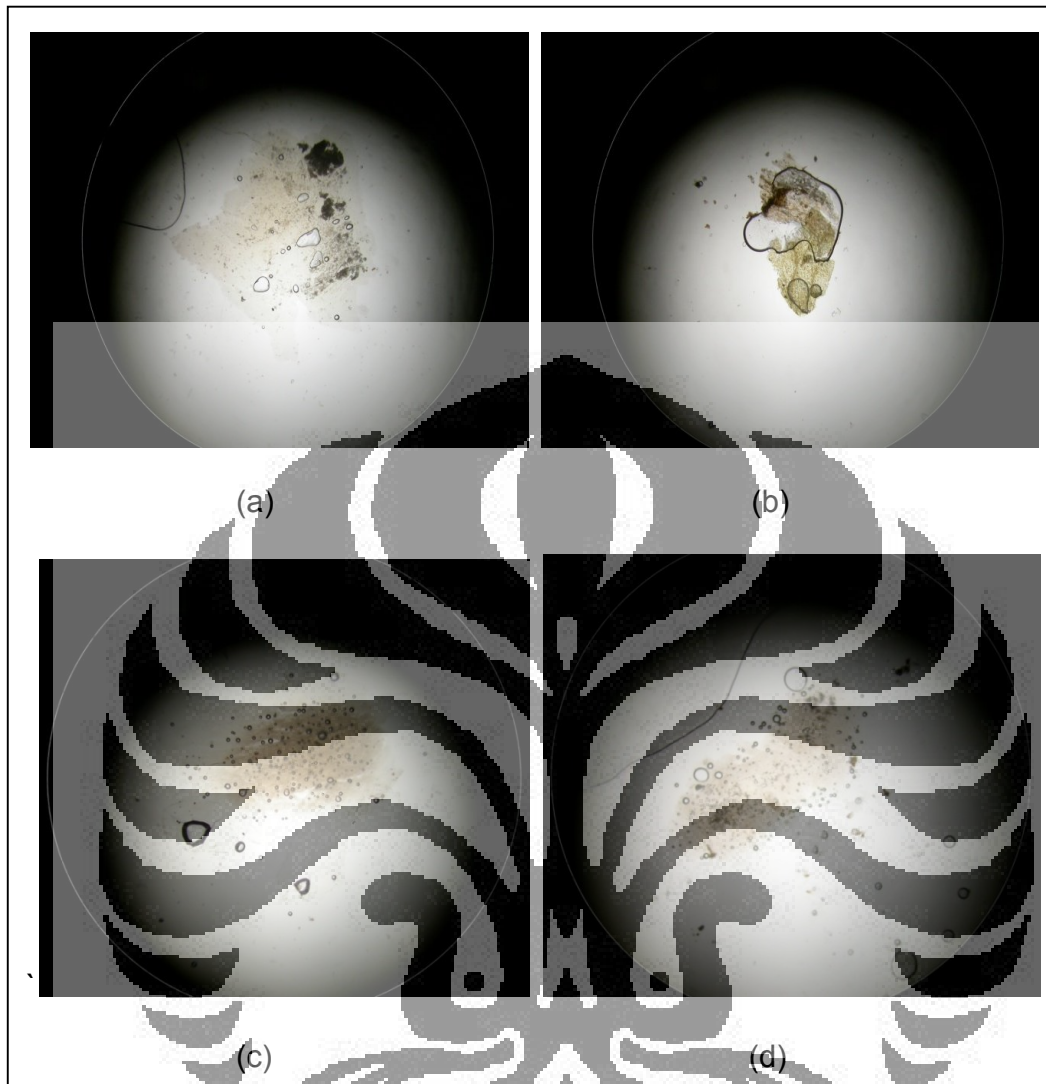
Gambar 23. Tablet inti teofilin



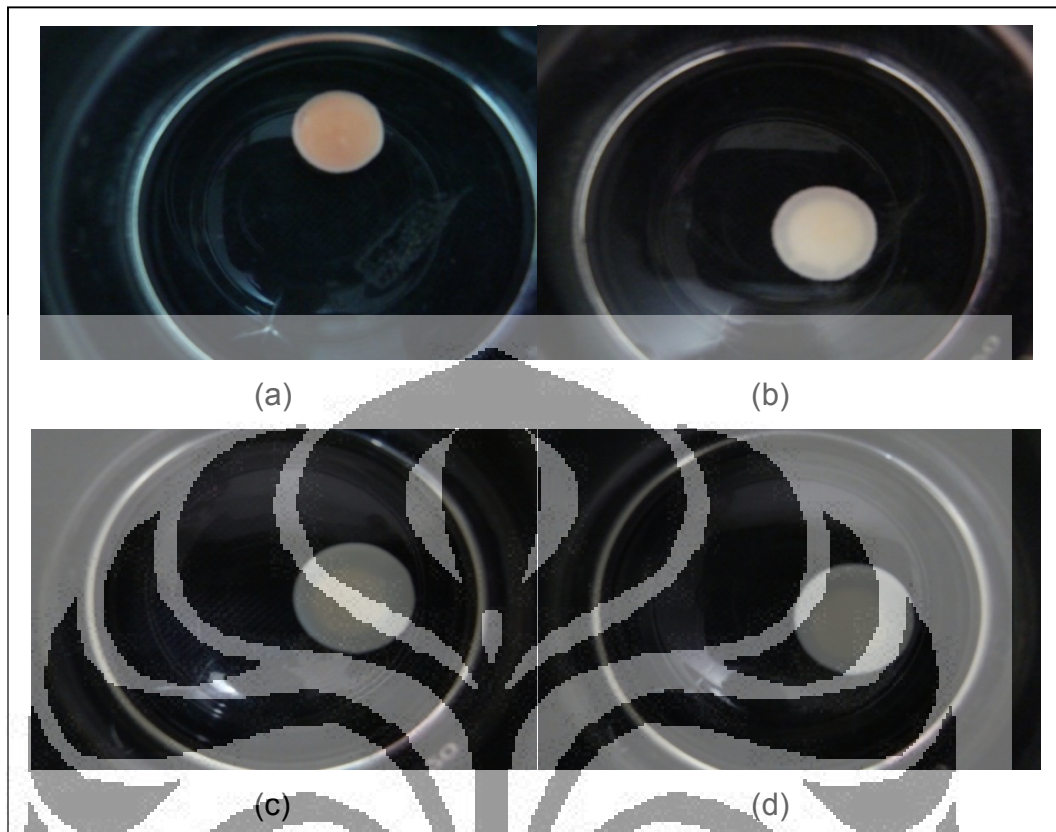
Gambar 24. Profil pelepasan tablet inti teofilin



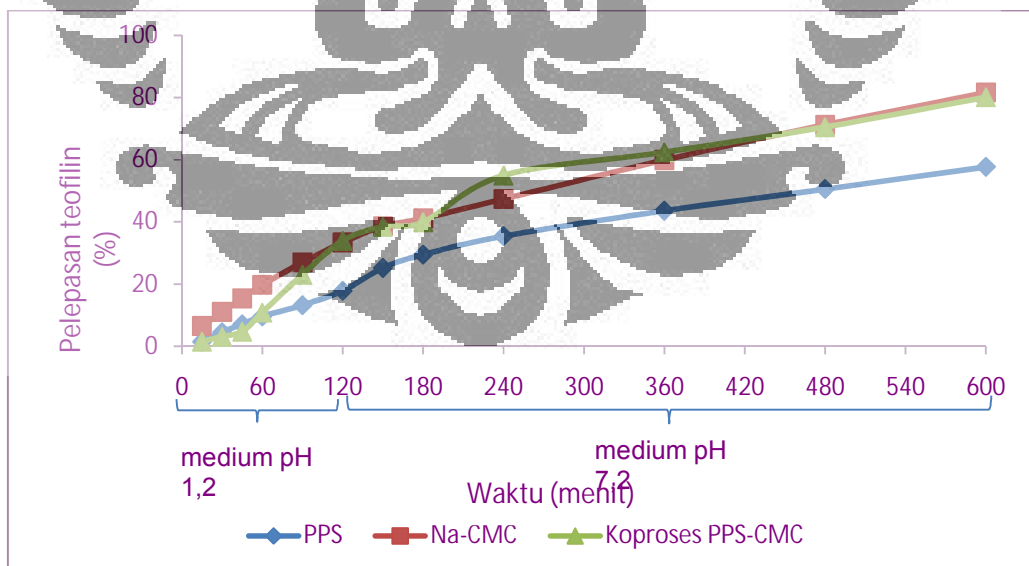
Gambar 25. Tablet salut teofilin (a) formula 1, (b) formula 2, (c) formula 3, dan (d) formula 4



Gambar 26. Tebal salut lapis tipis yang terbentuk dilihat menggunakan mikroskop optik perbesaran 4X (a) formula 1, (b) formula 2, (c) formula 3, dan (d) formula 4.



Gambar 27. Gambar tablet salut formula 3 dalam medium disolusi (a) 10 menit, (b) 120-menit, (c) 240 menit, (d) 480 menit



Gambar 28. Profil pelepasan tablet salut teofilin formula 1-3



Gambar 29. Homogenizer



Gambar 30. Flowmeter



Gambar 31. Fourier Transformation Infra Red (FTIR)



Gambar 32. Mesin cetak tablet



Gambar 33. Friability tester



Gambar 34. Hardness tester



Gambar 35. Dissolution tester



Gambar 36. Mesin salut tablet



Gambar 37. Alat Spektrofotometer UV-Vis, Jasco V-530



Tabel 7. Pengukuran bobot PPS selama 7 hari

PPS	Bobot pada hari ke (gram)						
	1	2	3	4	5	6	7
Tanpa tutup, tanpa silika	5,418	5,446	5,447	5,449	5,450	5,452	5,454
Tanpa tutup + silika	5,976	6,000	6,019	6,028	6,038	6,047	6,057
Tutup, tanpa silika	5,763	5,769	5,774	5,778	5,779	5,783	5,787
Tutup + silika	6,881	6,891	6,897	6,903	6,909	6,916	6,926

Tabel 8. Pengukuran bobot Na-CMC selama 7 hari

CMC	Bobot pada hari ke (gram)						
	1	2	3	4	5	6	7
Tanpa tutup, tanpa silika	4,707	4,809	4,823	4,833	4,838	4,838	4,838
Tanpa tutup + silika	5,840	5,928	5,955	5,974	5,987	6,000	6,013
Tutup, tanpa silika	5,743	5,761	5,774	5,783	5,794	5,805	5,813
Tutup + silika	6,981	7,005	7,020	7,038	7,050	7,065	7,081

Tabel 9. Pengukuran bobot PPS-CMC koproses 2:1 selama 7 hari

PPS-CMC 2:1	Bobot pada hari ke (gram)						
	1	2	3	4	5	6	7
Tanpa tutup, tanpa silika	4,698	4,719	4,725	4,728	4,730	4,732	4,735
Tanpa tutup + silika	6,033	6,047	6,062	6,073	6,083	6,092	6,105
Tutup, tanpa silika	5,842	5,848	5,853	5,857	5,859	5,863	5,867
Tutup + silika	6,801	6,812	6,819	6,827	6,833	6,849	6,851

Tabel 10. Pengukuran bobot PPS-CMC koproses 3:1 selama 7 hari

PPS-CMC 3:1	Bobot pada hari ke (gram)						
	1	2	3	4	5	6	7
Tanpa tutup, tanpa silika	4,687	4,701	4,704	4,705	4,708	4,709	4,711
Tanpa tutup + silika	5,895	5,916	5,927	5,939	5,949	5,959	5,969
Tutup, tanpa silika	5,693	5,695	5,698	5,699	5,699	5,701	5,703
Tutup + silika	6,984	6,992	6,997	7,004	7,008	7,016	7,024

Tabel 11. Pengukuran bobot PPS-CMC koproses 4:1 selama 7 hari

PPS-CMC 4 :1	Bobot pada hari ke (gram)						
	1	2	3	4	5	6	7
Tanpa tutup, tanpa silika	4,698	4,707	4,709	4,710	4,712	4,713	4,715
Tanpa tutup + silika	6,123	6,145	6,159	6,174	6,188	6,200	6,214
Tutup, tanpa silika	5,750	5,757	5,758	5,759	5,759	5,762	5,764
Tutup + silika	6,938	6,949	6,955	6,963	6,968	6,976	6,985

Tabel 12. Data pengukuran viskositas PPS 5%

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

Tabel 13. Data pengukuran viskositas Na-CMC 5%

Spindel	Kecepatan (rpm)	Dial Reading (dr)	Faktor Koreksi (F)	Viskositas ($\eta = dr \times F$)	Shearing Stress ($F/A = dr \times 7,187$)	Rate of Shear ($dv/dr = F/A \times 1/\eta$)
7	0,5	15	160000	2400000	108	4,49188E-05
	1	17,5	80000	1400000	126	8,98375E-05
	2	22	40000	880000	158	0,000179675
	2,5	23,25	32000	744000	167	0,000224594
	5	29	16000	464000	208	0,000449188
	10	36	8000	288000	259	0,000898375
	20	44	4000	176000	316	0,00179675
	20	43,5	4000	174000	313	0,00179675
	10	34,25	8000	274000	246	0,000898375
	5	27	16000	432000	194	0,000449188
	2,5	21,25	32000	680000	153	0,000224594
	2	19,75	40000	790000	142	0,000179675
	1	15,75	80000	1260000	113	8,98375E-05
	0,5	12,5	160000	2000000	90	4,49188E-05

Tabel 14. Data pengukuran viskositas PPS-CMC 2:1 5%

Spindel	Kecepatan (rpm)	Dial Reading (dr)	Faktor Koreksi (F)	Viskositas ($\eta = dr \times F$)	Shearing Stress ($F/A = dr \times 7,187$)	Rate of Shear ($dv/dr = F/A \times 1/\eta$)
3	0,5	27	4000	108000	194	0,00179675
	1	35	2000	70000	252	0,0035935
	2	46	1000	46000	331	0,007187
	2,5	50	800	40000	359	0,00898375
	5	67	400	26800	482	0,0179675
	10	90,5	200	18100	650	0,035935
	10	91	200	18200	654	0,035935
	5	67	400	26800	482	0,0179675
	2,5	51	800	40800	367	0,00898375
	2	47	1000	47000	338	0,007187
	1	35,5	2000	71000	255	0,0035935
	0,5	28	4000	112000	201	0,00179675
	4	0,5	13	8000	104000	93
1		17	4000	68000	122	0,00179675
2		22	2000	44000	158	0,0035935
2,5		24	1600	38400	172	0,004491875
5		32,5	800	26000	234	0,00898375
10		44	400	17600	316	0,0179675
20		61	200	12200	438	0,035935
20		61	200	12200	438	0,035935
10		45	400	18000	323	0,0179675
5		35,5	800	28400	255	0,00898375
2,5		24,5	1600	39200	176	0,004491875
2		22,5	2000	45000	162	0,0035935
1		17	4000	68000	122	0,00179675
0,5		13,5	8000	108000	97	0,000898375

Tabel 15. Data pengukuran viskositas PPS-CMC 3:1 5%

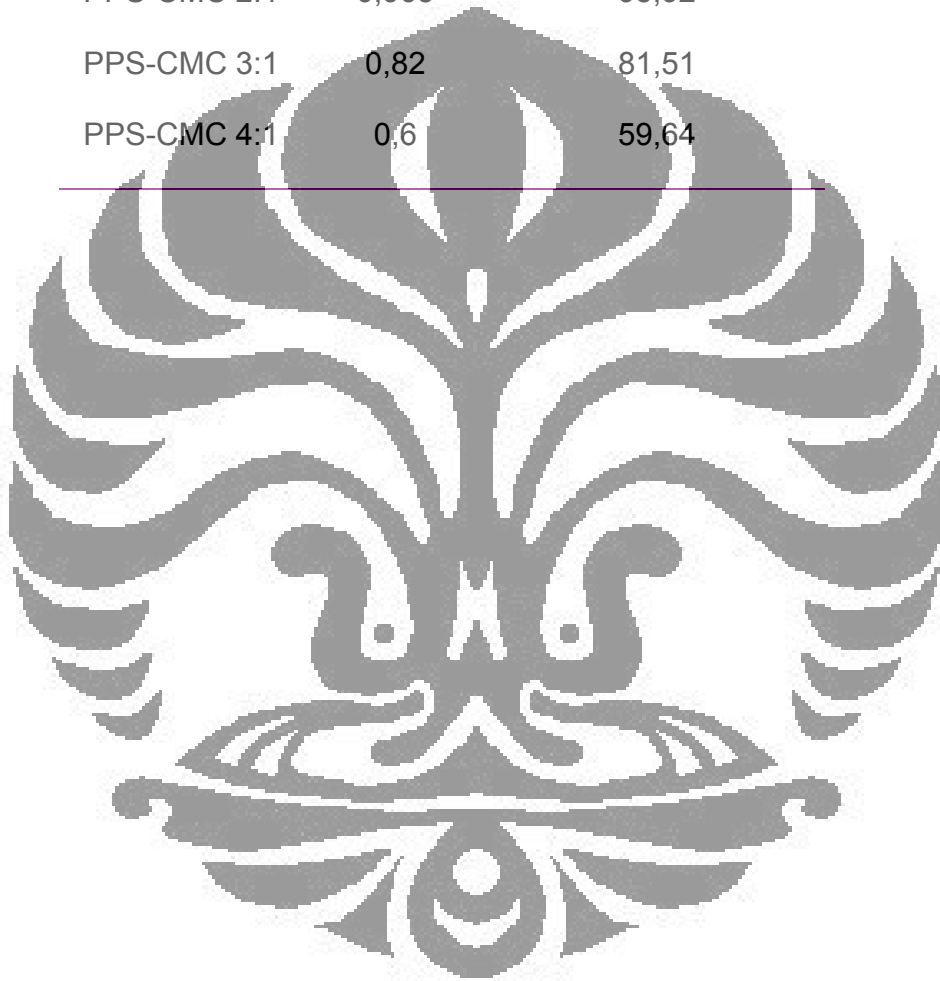
Spindel	Kecepatan (rpm)	Dial Reading (dr)	Faktor Koreksi (F)	Viskositas ($\eta = dr \times F$)	Shearing Stress ($F/A = dr \times 7,187$)	Rate of Shear ($dv/dr = F/A \times 1/\eta$)	
2	0,5	16,5	1600	26400	119	0,004491875	
	1	25	800	20000	180	0,00898375	
	2	37,25	400	14900	268	0,0179675	
	2,5	42	320	13440	302	0,022459375	
	5	62,5	160	10000	449	0,04491875	
	10	90,5	80	7240	650	0,0898375	
	10	90,5	80	7240	650	0,0898375	
	5	61,25	160	9800	440	0,04491875	
	2,5	41,25	320	13200	296	0,022459375	
	2	36,5	400	14600	262	0,0179675	
	1	24	800	19200	172	0,00898375	
	0,5	16	1600	25600	115	0,004491875	
	3	0,5	6,5	4000	26000	47	0,00179675
		1	10	2000	20000	72	0,0035935
2		14,75	1000	14750	106	0,007187	
2,5		16,75	800	13400	120	0,00898375	
5		25	400	10000	180	0,0179675	
10		36,25	200	7250	261	0,035935	
20		53,25	100	5325	383	0,07187	
20		53,5	100	5350	385	0,07187	
10		36,75	200	7350	264	0,035935	
5		25	400	10000	180	0,0179675	
2,5		16,75	800	13400	120	0,00898375	
2		14,75	1000	14750	106	0,007187	
1		10	2000	20000	72	0,0035935	
0,5		6,75	4000	27000	49	0,00179675	

Tabel 16. Data pengukuran viskositas PPS-CMC 4:1 5%

Spindel	Kecepatan (rpm)	Dial Reading (dr)	Faktor Koreksi (F)	Viskositas ($\eta = dr \times F$)	Shearing Stress ($F/A = dr \times 7,187$)	Rate of Shear ($dv/dr = F/A \times 1/\eta$)	
3	1	12	2000	24000	86	0,0035935	
	2	17	1000	17000	122	0,007187	
	2,5	19	800	15200	137	0,0090	
	5	27	400	10800	194	0,0179675	
	10	38,75	200	7750	278	0,035935	
	20	55,5	100	5550	399	0,07187	
	20	55,5	100	5550	399	0,07187	
	10	38,75	200	7750	278	0,035935	
	5	27	400	10800	194	0,0179675	
	2,5	18,75	800	15000	135	0,0090	
	2	16,75	1000	16750	120	0,0072	
	1	11,75	2000	23500	84	0,0036	
	4	2	8,25	2000	16500	59	0,0036
		2,5	9,5	1600	15200	68	0,0045
5		13,5	800	10800	97	0,0090	
10		19,25	400	7700	138	0,0180	
20		27,5	200	5500	198	0,035935	
20		27,5	200	5500	198	0,035935	
10		19	400	7600	137	0,0179675	
5		13,25	800	10600	95	0,0090	
2,5		9,25	1600	14800	66	0,0045	
2		8,25	2000	16500	59	0,0035935	

Tabel 17. Data kekuatan gel pada konsentrasi 10%

Bahan	Tinggi (cm)	Kekuatan gel (g/cm ²)
PPS	0	0
CMC	0,9	89,459
PPS-CMC 2:1	0,965	95,92
PPS-CMC 3:1	0,82	81,51
PPS-CMC 4:1	0,6	59,64



Tabel 18. Data serapan teofilin dalam berbagai konsentrasi pada medium asam klorida pH 1,2 pada panjang gelombang 270 nm

No	Kadar teofilin (ppm)	Serapan (A)
1	4,776	0,265
2	6,368	0,351
3	7,96	0,437
4	9,552	0,526
5	11,144	0,613
6	12,736	0,704

Perhitungan menggunakan persamaan regresi linear

$$a = 0,005467$$

$$b = 0,0539$$

$$r = 0,999939$$

Persamaan regresi linear

$$y = 0,005467 + 0,0539 x$$

Tabel 19. Data serapan teofilin dalam berbagai konsentrasi pada medium dapar fosfat pH 7,2 pada panjang gelombang 270 nm

No	Kadar teofilin (ppm)	Serapan (A)
1	4,776	0,265
2	6,368	0,351
3	7,96	0,437
4	9,552	0,526
5	11,144	0,613
6	12,736	0,704

Perhitungan menggunakan persamaan regresi linear

$$a = 0,0002381$$

$$b = 0,0551$$

$$r = 0,999956$$

Persamaan regresi linear

$$y = 0,0002381 + 0,0551 x$$

Tabel 20. Karakteristik massa tablet dan tablet inti

No.	Parameter uji	Hasil
<u>Karakteristik massa tablet</u>		
1.	Laju alir granul	4,312 g/detik
2.	Sudut istirahat	36,38°
3.	Indeks kompresibilitas	33,33%
4.	Perbandingan hausner	1,5
<u>Karakteristik tablet inti</u>		
1.	Penampitan	bulat bikonveks, putih mengkilat, permukaan licin, tepi tablet kurang rata
2.	Kekerasan (Kp)	18,36 ± 0,92
3.	Keregasan (%)	0,24
4.	Diameter (mm)	0,92
5.	Ketebalan (mm)	0,557 ± 0,015
6.	Bobot (g)	314,2 ± 11,53
7.	Kadar (%)	120,27 ± 5,5

Tabel 21. Data disolusi tablet inti teofilin

Waktu (menit)	Pelepasan kumulatif teofilin dari tablet inti (mg)				Pelepasan kumulatif teofilin (%w/w)
	A	B	C	Rata-rata	
15	23,18	23,01	21,63	23,18	11,30±0,43
30	33,15	31,66	31,97	32,18	16,13±0,39
45	36,10	37,85	36,71	37,60	18,44±0,44
60	45,04	43,23	45,01	44,18	22,21±0,52
90	54,16	56,49	55,69	55,05	27,72±0,59
120	63,15	64,79	62,74	63,01	31,78±0,54
150	2,17	2,15	3,26	2,33	33,04±0,41
180	3,23	3,02	3,75	3,38	33,45±0,40
240	43,64	49,97	43,24	45,38	54,59±2,43
360	68,76	70,60	64,06	67,26	65,68±2,16
480	91,42	97,75	84,07	89,14	77,32±3,93
600	109,39	98,77	104,49	103,06	83,89±2,261

Tabel 22. Karakteristik tablet salut

No.	Parameter uji	Hasil			
		Formula 1	Formula 2	Formula 3	Formula 4
1. Penampilan:					
	Bentuk	bulat	bulat	bulat	bulat
		bikonveks	bikonveks	bikonveks	bikonveks
	Warna	kuning	kuning tua	kuning	kuning
	Permukaan	kurang licin	licin	licin	tidak rata
2.	Kekerasan(Kp)	22,85±3,86	23,3±1,04	23,85±2,05	22,78±1,08
3.	Keregasan (%)	0,06	0,05	0,01	0,07
4.	Diameter (mm)	0,94±0,004	0,94±0,005	0,92±0,004	0,94±0,005
5.	Tebal (mm)	0,58±0,007	0,55±0,005	0,55±0,009	0,56±0,005
6.	Tebal salut(µm)	12,6-15,15	7,07-7,58	7,43-9,9	0-6,93
7.	Kenaikan bobot (% w/w)	1,53	1,65	2,99	1,05

Tabel 23. Pelepasan kumulatif teofilin secara *in vitro* dari tablet salut (% w/w)

Waktu (menit)	Formula 1	Formula 2	Formula 3
0	0	0	0
15	1,46±0,21	6,46±0,02	1,46±0,33
30	4,50 ±0,95	11,01±0,09	3,06±1,16
45	7,09±1,59	15,40±0,06	4,70±0,98
60	9,57±1,82	19,73±0,33	10,80±7,99
90	13,17±1,45	26,99±0,13	22,99±1,33
120	17,80±2,86	33,40±0,08	33,89±2,76
150	25,16±3,33	38,6±0,25	38,45±3,29
180	29,43±2,71	41,12±0,29	39,9±0,54
240	35,39±1,91	47,34±0,23	54,91±11,1
360	43,58±1,87	59,89±0,62	62,38±4,8
480	50,54±2,17	71,22±0,63	70,48±4,03
600	57,69±2,15	81,58±0,36	80,07±7,75

Tabel 24. Kinetika pelepasan teofilin dalam medium disolusi

Formula	Parameter	Higuchi		Orde 0	Orde 1	Peppas
		r	r ²			
1	r	0,9958	0,9917	0,9718	0,8081	0,9835
	a	-11,2981		5,4703	1,8559	-1,8008
	b	2,8582		0,0969	0,0047	0,959
2	r	0,9991	0,9981	0,9762	0,8508	0,9946
	a	-7,9238		13,3605	2,7095	0,1494
	b	3,6333		0,1234	0,0035	0,6786
3	r	0,9870	0,9743	0,9467	0,7653	0,9653
	a	-16,4521		8,1637	1,9423	-2,4527
	b	4,1154		0,1372	0,0054	1,1426

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

r = linearitas

a = konstanta regresi (y intersep) = nilai y pada saat x=0

b = koefisien arah (slope)



Lampiran 1. Data pengukuran kekerasan tablet inti teofilin

Tablet inti teofilin	Kekerasan (Kp)
1	18,55
2	19,06
3	17,73
4	16,92
5	19,47
6	18,45

Rentang kekerasan tablet : 16,92 – 19,06 Kp

Kekerasan rata-rata : 18,32 Kp

Simpangan deviasi : 0,92 Kp

Lampiran 2. Data ukuran tablet inti teofilin

Tablet inti teofilin	Diameter (mm)	Tebal (mm)
1	0,92	0,58
2	0,92	0,55
3	0,92	0,57
4	0,92	0,57
5	0,92	0,55
6	0,92	0,55
7	0,92	0,55
8	0,92	0,55
9	0,92	0,55
10	0,92	0,53
11	0,92	0,55
12	0,92	0,55
13	0,92	0,56
14	0,92	0,57
15	0,92	0,55
16	0,92	0,57
17	0,92	0,58
18	0,92	0,55
19	0,92	0,53
20	0,92	0,58

Diameter tablet inti : 0,92 mm

Rentang ketebalan tablet : 0,53 – 0,58 mm

Tebal rata-rata tablet : 0,557 mm

Simpangan deviasi : 0,015 mm

Lampiran 3. Pengukuran bobot tablet inti teofilin

Tablet inti teofilin	Bobot (g)	Kadar teofilin (%)
1	0,318	106
2	0,305	101,67
3	0,325	108,33
4	0,331	110,33
5	0,290	96,67
6	0,308	102,67
7	0,317	105,67
8	0,318	106
9	0,320	106,67
10	0,310	103,33

Rentang bobot tablet : 0,290 – 0,325 g

Bobot tablet rata-rata : 314,2 g

Simpangan deviasi : 11,53

Simpangan baku relatif : 3,67%

Lampiran 4. Pengukuran viskositas cairan penyalut formula 1-4

Formula	Spindel	Kecepatan (rpm)	Dial Reading (dr)	Faktor Koreksi (F)	Viskositas ($\eta = dr \times F$)
1	1	20	18	10	180
2	1	20	45	10	450
3	1	20	26,75	10	267,5
4	1	20	30,5	40	1220

Lampiran 5. Data pengukuran kekerasan tablet salut teofilin

Tablet	Kekerasan (Kp)			
	Formula 1	Formula 2	Formula 3	Formula 4
1	25,38	21,91	21,71	21,40
2	21,81	23,65	23,95	23,23
3	17,32	24,56	26,60	22,73
4	19,98	22,34	21,61	24,53
5	24,77	23,13	23,44	21,59
6	27,82	24,21	25,79	22,86
Rata-rata	22,85±3,86	23,3±1,04	23,85±2,05	22,78±1,08
Kenaikan (%)	24,73	32,15	30,18	24,34

Lampiran 6. Pengukuran keregasan tablet salut teofilin

Formula	Bobot awal (g)	Bobot akhir (g)	Keregasan (%)
1	6,41	6,406	0,06
2	6,195	6,192	0,05
3	6,5168	6,5160	0,01
4	6,2632	6,2608	0,07

Lampiran 7. Data ukuran tablet salut teofilin

Tablet	Formula 1		Formula 2		Formula 3		Formula 4	
	Diameter (mm)	Tebal (mm)	Diameter (mm)	Tebal (mm)	Diameter (mm)	Tebal (mm)	Diameter (mm)	Tebal (mm)
1	0,93	0,57	0,93	0,54	0,92	0,55	0,93	0,56
2	0,94	0,58	0,93	0,54	0,92	0,55	0,93	0,56
3	0,94	0,58	0,93	0,55	0,92	0,54	0,94	0,57
4	0,94	0,56	0,94	0,55	0,92	0,55	0,94	0,57
5	0,94	0,58	0,93	0,55	0,92	0,55	0,94	0,56
6	0,93	0,57	0,93	0,55	0,92	0,53	0,94	0,56
7	0,94	0,58	0,94	0,55	0,93	0,54	0,93	0,57
8	0,94	0,58	0,94	0,55	0,93	0,56	0,93	0,56
9	0,94	0,58	0,93	0,55	0,92	0,55	0,94	0,56
10	0,94	0,58	0,94	0,54	0,92	0,53	0,94	0,56
11	0,93	0,57	0,94	0,54	0,93	0,56	0,93	0,57
12	0,94	0,58	0,94	0,55	0,92	0,55	0,94	0,56
13	0,94	0,58	0,93	0,55	0,92	0,55	0,94	0,57
14	0,94	0,58	0,93	0,55	0,92	0,56	0,94	0,56
15	0,94	0,58	0,94	0,55	0,92	0,55	0,94	0,56
16	0,93	0,57	0,93	0,55	0,93	0,54	0,93	0,56
17	0,94	0,58	0,93	0,54	0,92	0,54	0,93	0,56
18	0,94	0,58	0,94	0,54	0,92	0,56	0,94	0,57
19	0,94	0,58	0,93	0,55	0,92	0,55	0,94	0,56
20	0,94	0,56	0,93	0,55	0,92	0,55	0,93	0,56
AVE	0,938	0,576	0,934	0,547	0,922	0,548	0,936	0,563
SD	0,004	0,007	0,005	0,005	0,004	0,009	0,005	0,005

Lampiran 8. Pengukuran bobot tablet salut teofilin

Tablet salut teofilin	Bobot (g)			
	Formula 1	Formula 2	Formula 3	Formula 4
1	0,312	0,3203	0,3243	0,3144
2	0,322	0,3218	0,3364	0,3059
3	0,315	0,3148	0,3212	0,3094
4	0,317	0,3205	0,3281	0,3271
5	0,323	0,3192	0,3125	0,3161
6	0,320	0,3213	0,3250	0,3246
7	0,321	0,3225	0,3284	0,3240
8	0,316	0,3194	0,3252	0,3155
9	0,323	0,3151	0,3078	0,3119
10	0,321	0,3187	0,3268	0,3260
AVE	0,319	0,3194	0,3236	0,3175
SD	0,0038	0,0026	0,0082	0,0075
CV	1,18	0,82	2,53	2,36
kenaikan bobot (%w/w)	1,53	1,65	2,99	1,05
TE (%)	0,03	0,12	0,05	0,04

Transfer Efisiensi (TE) = $(G/Q) \times 100$

G = berat salut yang terbentuk = berat tablet salut – berat tablet inti

Q = bobot bahan padat yang disemprotkan

= bobot cairan penyalut (N) x fraksi bobot bahan padat penyalut (M)

N = bobot awal (alat + cairan penyalut) – bobot akhir (alat + sisa penyalut)

M = ditentukan dengan menggunakan teknik perbedaan bobot syringe

TE dimodifikasi dengan anggapan Q = bobot bahan padat yang digunakan

(N= bobot awal bahan penyalut; M = 1)

Lampiran 9. Sertifikat analisa natrium karboksimetilselulosa

2009 13:46 FROM CBC CO.LTD JAKARTA TO PT.DAICHI DKR P.01
 05:13:39 :CBC (株)大塚店 JAKARTA OFFICE :0562220606 # 1/2
 ZUYUO RAISEI :PQUM 5-1222R No. 0529 1.1
DAI-ICHI KOGYO SEIYAKU CO.,LTD.
 ● 18th Fl.Tanno Central Tower 2-2-24 Higashi-shinagawa Shinagawa-ku,Tokyo 140-0002 Japan
 ● Tel: +81-3-5463-3878 ● Fax: +81-3-5403-5171

CBC/JKT
 M.S. Dew/

Tokyo, 12-May-2009

To whom it may concern :

Container 1
 NYKU 3033815

Certificate of Analysis

Commodity:	CELLOCEN F-SH					
Order No:	21E26536					
Lot No.:	558368	558369	558370	5543C9	5543D1	5543D2
Quantity (kg):	560	2,160	2,200	2,940	2,920	2,220
Moisture(%):	7.2	7.3	7.2	6.3	6.4	6.4
NaCl(%):	0.46	0.47	0.47	0.41	0.12	0.12
D.S.:	0.66	0.66	0.66	0.64	0.62	0.62
Viscosity(mPa.s): (1% aq. Soln.)	438	425	435	378	463	500
pH: (1% aq. Soln.)	6.8	6.8	6.8	6.7	6.8	6.7
Manufacturing Date:	MAR27,2009	MAR27,2009	MAR27,2009	MAR28,2009	MAR28,2009	MAR28,2009
Expiry Date:	MAR28,2010	MAR28,2010	MAR28,2010	MAR27,2010	MAR27,2010	MAR27,2010

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

DAI-ICHI KOGYOSEIYAKU CO.,LTD.

Yasuko

Lampiran 10. Sertifikat analisa teofilin

HASIL PEMERIKSAAN : **PT. BRATACO**

Nama Raksan : Theophyllin Anhydrous
 Batch : J 0521/09 (200906018)
 Fx : Clusa
 E. D : 05-2013
 Grade : farma

Jenis pemeriksaan	Persyaratan F.I.V	Hasil
Pemerian	Serbuk hablus putih, tidak berbau, rasa pahit, stabil di udara	sesuai
Kelarutan	Sukar larut dalam air, mudah larut dalam air panas, mudah larut dalam larutan alkali hidroksida dan dalam ammonium hidroksida, sukar larut dalam etanol, kloroform dan eter	sesuai
Identifikasi	Menurut cara identifikasi pada F.I ed. III	sesuai
Kegrasman	Larutkan 250 mg dalam 70 ml air, tambahkan 1 ml merkuri metil LP, dipertakan tidak lebih dari 1.0 ml larutan hidroksida 0,02 N untuk mengubah warna merah menjadi kuning	sesuai
Jarak lebur	270-274°C	271.2
Susut pengeringan	Hidrat antara 7.5% dan 9.5%, Anhidrat tidak lebih 0.5%	0,2%
Kadar	97.0%- 102.0%	99.65%

Kesimpulan : Memenuhi syarat

Pemeriksa



Nur Komarawati
 Analis

Surabaya, 18 Juli 2009

Pemeriksa



Apteker
 S.I.K. 3836/B

PT. BRATACO
 Jember, Indonesia
 HEAD OFFICE : Jember, Indonesia
 REGIONAL OFFICE :
 • JAWA
 • BANTEN
 • SUMBAWA
 • TOMBURA
 • SURABAYA
 • MELANG
 SUBSIDIARY OFFICE :
 TANGERANG, BOGOR, KARANG, CIBINONG, PALANGKA, SOLO, PURWOREJO, PEGAYATAN, MALANG, SURABAYA, PASIRANG, MELUBANG

Lampiran 11. Sertifikat analisa laktosa



SERTIFIKAT ANALISA

Nama Bahan	Laktose (Saccharum Lactis)	Hasil Pengukuran
No Batch	1093104	
Uraian Pemeriksaan	(Pemeriksaan / TID)	
Pemerian	Sebuk, putih, tidak berbau, rasa agak manis	sesuai
Kedalaman	Leleh dalam 5 bagian air, 1 bagian air mendidih, sukar larut dalam etanol, praktis tidak larut dalam kloroform dan dalam eter	sesuai
Identifikasi	Jika dipanaskan meleleh, berkilauan, kenyal dan terbakar, menjadi gumpalan terbakar, sisa arang mengenduk	positif
Keternihan dan warna laktosa	3 g dalam 10 ml air mendidih, terbentuk larutan jernih, tidak berwarna	sesuai
Logam Berat	< 5 ppb	< 5 ppb
Kadar Air	Tidak lebih dari 5,5%	4,0%
Kerasaman-Kebasaan	pf (10% b/v) 4,0 - 6,5	5,4

Kesimpulan Memenuhi Syarat

Cekungan, 10 Februari 2004

Pemeriksa



Petugas Jawab

Yeyen Sri Dhanayanti

Dra. Tri Haradi

Anglis

Apoteker
SIK 3836/B

- KANTOR RUBAT** : Jl. Cideng Barat No. 71 Jakarta Pusat 10110, Telp. (021) 3522133 (Hunting 3 Line)
Fax (021) 3431428
KAWORCABANG :
 • **JAKARTA** : Jl. Mangrove No. 115 Jakarta 11150
 Telp. (021) 6200101 (Hunting 3 Line), (021) 6201113 (Hunting 3 Line) Fax: (021) 6201430
 • **BURABAYA** : Jl. Tidar No. 89 Telp. (031) 5322817, 5407887, 532505 Fax: (031) 6510456
 • **BEKAS** : Jl. Pelerongan Tengah No. 4 Telp. (024) 410600, 412300 Fax: (024) 412300
 • **BANDUNG** : Jl. Kemangko II Telp. (022) 677109, 633007, 630006 Fax: (022) 631979
 • **MECAN** : Jl. Terusan Jatiwino 77 B Telp. (0229) 710127, 7210308-110 Fax: (022) 710127
KAMEREFREKUAN :
 • **PELEMBANG** : RUMAH PADANG LAURIPUNG BANGKAPALU, UJUNG BANDA, BANJARABAI, MENADEN, DEHPASAR