

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

**WISNU YOGASWARA
0606041213**



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

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

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

Oleh:

Wisnu Yogaswara

0606041213



DEPOK

2010

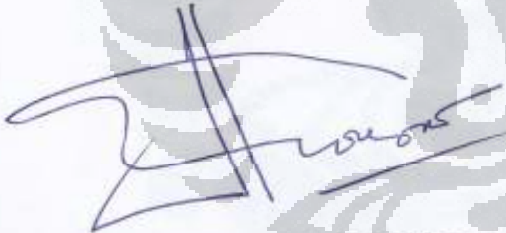
SKRIPSI : PEMANFAATAN EKSIPYEN KOPROSES PRAGELATINISASI PATI SINGKONG DAN ETIL SELULOSA SEBAGAI BAHAN PENYALUT TABLET LEPAS TERKENDALI


NAMA : WISNU YOGASWARA

NPM : 0606041213

SKRIPSI INI TELAH DIPERIKSA DAN DISETUJUI

DEPOK, JANUARI 2010


Prof. Dr. EFFIONORA ANWAR, MS
PEMBIMBING I


Dr. SILVIA SURINI, M.Pharm.Sc.
PEMBIMBING II

Tanggal lulus ujian sarjana:	Januari 2010
Penguji I : Dr. Iskandarsyah, MSi. 
Penguji II : Dra. Maryati K, MSi., Apt. 
Penguji III : Drs. Jahja Atmadja 

KATA PENGANTAR

Syukur *Alhamdulillah*, penulis panjatkan kepada Allah *subhanahu wa ta'ala*, atas rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini. Shalawat dan salam tak lupa tercurah kepada nabi Muhammad *shallallaahu 'alaihi wa sallam*.

Dalam kesempatan ini penulis ingin menyampaikan rasa terima kasih kepada semua pihak yang telah membantu dalam penelitian dan penyusunan skripsi ini, antara lain :

1. Ibu Prof. Dr. Effionora Anwar, MS dan Ibu Dr. Silvia Surini, M.Pharm.Sc. sebagai pembimbing skripsi yang telah membimbing dan mengarahkan penulis selama penelitian sampai penyusunan skripsi ini.
2. Ibu Dr. Yahdiana Harahap, MS selaku Ketua Departemen Farmasi UI yang telah memberikan kesempatan dan fasilitas selama penelitian berlangsung.
3. Ibu Dr. Katrin, MS, selaku pembimbing akademis yang telah memberikan bimbingan selama masa pendidikan di Departemen Farmasi.
4. Bapak Dr. Abdul Mun'im, M.Si, selaku Ketua Program Sarjana Ekstensi yang telah memberikan bantuan untuk kelancaran skripsi ini
5. Ibu Pharm. Dr. Joshita Djajadisastra, MS, Ph.D, selaku Ketua Laboratorium Farmasetika Departemen Farmasi FMIPA UI dan Ibu Dr. Silvia Surini, M.Pharm.Sc. selaku Ketua Laboratorium Tablet

Departemen Farmasi FMIPA UI yang telah memberikan kesempatan dan fasilitas selama penelitian berlangsung.

6. PT Indofarma, IPB, PT Brataco dan Fakultas Teknik Jurusan Metalurgi yang telah memberikan bantuan.
7. Seluruh staf pengajar, laboran terutama bapak Eri dan para karyawan Departemen Farmasi UI terutama Ibu Larmi, Mbak Tini, Bapak Ma'ruf dan Bapak Suroto.
8. Bapak, Ibu, dan Saudara-Saudara yang kucintai dan kuhormati yang selalu mendukung dan mendoakan saya.
9. Mardian, Rena, Lia, Yulita, Ami, Ella dan Deffi yang selalu menemani dan selalu bersama baik suka maupun duka.
10. Rekan-rekan sejawat farmasi ekstensi 2006 dan kawan-kawan KBI Farmasetika yang telah banyak membantu dalam penelitian ini.
11. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan namanya yang juga banyak memberikan bantuan selama penelitian dan penyusunan skripsi ini.

Penulis menyadari dalam penelitian dan penyusunan skripsi ini masih jauh dari sempurna. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi semua pihak yang membutuhkan.

Penulis

2010

ABSTRAK

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 tidak diinginkan dari masing-masing eksipien. Koproses dapat dilakukan untuk meningkatkan fungsi pati sebagai bahan penyalut dalam industri farmasi dikombinasi dengan etil selulosa untuk menghasilkan sediaan lepas terkendali. Eksipien koproses pragelatinisasi pati singkong (PPS) - etil selulosa (EC) dibuat dengan cara mengkombinasikan PPS dan EC dengan rasio 2:1, 3:1, dan 4:1 kemudian dikarakterisasi. Eksipien koproses PPS-EC yang dipilih sebagai bahan penyalut adalah perbandingan 4:1. Eksipien koproses PPS-EC 4:1 dapat digunakan sebagai bahan penyalut yang mengendalikan pelepasan obat.

Kata kunci : koproses, pragelatinisasi pati singkong (PPS), etil selulosa (EC), bahan penyalut.

x + 88 hlm; gbr; tab; lamp.

Daftar acuan : 35 (1979-2009)

ABSTRACT

Co-process is a new concept of two or more excipients that interact at the level of sub-particles. The purpose of co-process is to improve the functionality co-process synergistically and cover unwanted nature of each excipients. Co-process can be done to improve the function of starch as an ingredient in the pharmaceutical industry coated combined with ethyl cellulose to produce off the preparation of control. Pregelatinized cassava starch (PCS) - ethyl cellulose (EC) co-process excipients is made by combining PCS and EC by a ratio of 2:1, 3:1, and 4:1 and characterized. PCS-EC co-process excipients selected as coated material is 4:1 ratio. PCS-EC co-process excipients 4:1 can be used as a coating tablet.

Keywords: co-process, pregelatinized cassava starch (PCS), ethyl cellulose (EC), tablet coating.

x + 88 pages; figures, tables, appendixs.

Reference: 35 (1979-2009)

DAFTAR ISI

	Halaman
KATA PENGANTAR	i
ABSTRAK	iii
ABSTRACT	iv
DAFTAR ISI	v
DAFTAR GAMBAR	vii
DAFTAR TABEL	x
DAFTAR LAMPIRAN	xii
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar belakang	1
B. Tujuan penelitian	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	4
A. Pati Singkong	4
B. Prigelatinisasi Pati Singkong.....	6
C. Etil Selulosa	8
D. Koproces	9
E. Tablet Salut	11

F. Tablet Salut Lepas Terkendali.....	15
G. Teofilin.....	21
H. Eksipien yang digunakan.....	21
BAB III ALAT, BAHAN DAN CARA KERJA	25
A. Alat	25
B. Bahan	25
C. Cara kerja	26
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	44
A. Hasil	44
B. Pembahasan	56
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	73
A. Kesimpulan	73
B. Saran	73
DAFTAR ACUAN	74

DAFTAR GAMBAR

GAMBAR	Halaman
1. Struktur molekul amilosa dan amilopektin	5
2. Struktur kimia etil selulosa	8
3. Proses pembentukan lapis tipis	15
4. Rumus struktur teofilin.....	20
5. Rumus struktur polietilen glikol 6000	23
6. Pola Brabender Pati Singkong	79
7. Bentuk partikel PPS dilihat dengan menggunakan SEM	79
8. Bentuk partikel etil selulosa dengan menggunakan SEM.....	80
9. Bentuk partikel koproses PPS-Etil selulosa 4:1 dengan menggunakan SEM.....	80
10. Bentuk serbuk PPS dan etil selulosa.....	81
11. Bentuk serbuk kasar koproses PPS-Etil selulosa 2:1, 3:1, 4:1 ..	82
12. Bentuk serbuk halus koproses PPS-Etil selulosa 2:1, 3:1, 4:1....	82
13. Diagram batang distribusi ukuran partikel PPS, EC, koproses PPS-EC 2:1, 3:1, dan 4:1.	83
14. Diagram batang higroskopisitas PPS, EC, koproses PPS-EC	

2:1, 3:1 dan 4:1.....	84
15. Rheogram PPS 5% pada spindel 2 alat <i>Viscometer Brookfield</i>	85
16. Rheogram etil selulosa 5% pada spindel 2 alat <i>Viscometer Brookfield</i>	85
17. Rheogram koproses PPS-EC 4:1 5% pada spindel 2 alat <i>Viscometer Brookfield</i>	85
18. Diagram batang viskositas PPS, EC, koproses PPS-EC 2:1, 3:1 dan 4:1 dengan masing-masing konsentrasi 5%, 7,5% dan 10%	86
19. Grafik kekuatan gel	86
20. Termogram DSC dari PPS, EC, koproses PPS-EC 2:1, 3:1 dan 4:1	87
21. Grafik FTIR dari PPS, EC, koproses PPS-EC 2:1, 3:1 dan 4:1	88
22. Foto tablet inti dan tablet salut.....	89
23. Kurva kalibrasi teofilin dalam larutan HCl pH 1,2 dengan λ maksimum 270 nm dan persamaan garis $y = 0,005467 + 0,0539 x$; $r = 0,999939$	90
24. Kurva kalibrasi teofilin dalam larutan dapar pH 7,2 dengan λ maksimum 270 nm dan persamaan garis $y = 0,0002381 + 0,0551 x$; $r = 0,999956$	90

25. Grafik bobot tablet inti.....	91
26. Grafik bobot tablet salut formula 1.....	91
27. Grafik bobot tablet salut formula 2.....	91
28. Grafik bobot tablet salut PPS.....	92
29. Grafik bobot tablet salut etil selulosa.....	92
30. Grafik penambahan bobot tablet salut terhadap tablet inti.....	93
31. Diagram batang diameter rata-rata tablet inti dan tablet salut.....	93
32. Diagram batang tebal rata-rata tablet inti Dan tablet salut.....	94
33. Kurva pelepasan teofilin sebagai fungsi waktu dalam larutan HCl pH 1,2 dan larutan dapar fosfat pH 7,2.....	94
34. Foto rangkaian alat panci penyalut.....	95
35. Foto alat disolusi Electrolab TDT - 08L.....	95
36. Foto rangkaian alat spektrofotometer uv-vis tipe Shimadzu.....	96

DAFTAR TABEL

TABEL	Halaman
1. Contoh eksipien koproses yang telah ada di pasaran	10
2. Komponen yang digunakan sebagai salut lepas terkendali	20
3. Karakterisasi PPS, EC dan koproses PPS-EC	30
4. Formula tablet inti	31
5. Indeks kompresibilitas dan kategorinya.....	32
6. Formulasi penyalut	38
7. Formulasi penyalut bahan pembanding.....	38
8. Evaluasi karakteristik PPS, EC, koproses PPS-EC.....	97
9. Distribusi ukuran partikel PPS, EC,koproses PPS-EC.....	97
10. Data higroskopisitas PPS, EC,koproses PPS-EC dengan Keadaan tertentu	97
11. Data viskositas PPS 5% pada spindel 2 <i>Viscometer Brookfield</i>	98
12. Data viskositas etil selulosa 5% pada spindel 1 <i>Viscometer Brookfield</i>	99
13. Data viskositas koproses PPS-Etil selulosa 5% pada spindel 1 <i>Viscometer Brookfield</i>	99
14. Data viskositas PPS, EC,koproses PPS-EC.....	100

15. Data kurva kalibrasi teofilin dalam medium HCl pH 1,2.....	100
16. Data kurva kalibrasi teofilin dalam medium dapar pH 7,2.....	100
17. Karakteristik tablet inti dan tablet salut.....	101
18. Karakteristik tablet salut PPS dan EC.....	101
19. Nilai viskositas dan pola semprotan tablet salut.....	102
20. Kondisi teknis proses penyemprotan pada tablet.....	102
21. Hasil uji keseragaman ukuran.....	103
22. Hasil uji keseragaman bobot.....	104
23. Hasil uji keseragaman kandungan tablet inti.....	105
24. Data pelepasan teofilin dalam larutan HCl pH 1,2 dan dapar fosfat pH 7,2.....	106

DAFTAR LAMPIRAN

LAMPIRAN	Halaman
1. Rumus perhitungan.....	107
2. Perhitungan viskositas.....	109
3. Perhitungan kandungan zat dalam tablet.....	110
4. Perhitungan jumlah pelepasan teofilin.....	111
5. Sertifikat analisis etil selulosa.....	112
6. Sertifikat analisis etil selulosa.....	113
7. Sertifikat analisis teofilin.....	114
8. Sertifikat analisis laktosa.....	115

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. Koproses menawarkan beberapa keuntungan, yaitu efisiensi kerja, eksipien baru dengan karakteristik yang diinginkan, dan mengembangkan 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. Oleh sebab itu dilakukan modifikasi pati, misalnya menjadi prigelatinisasi pati singkong (PPS). Dibandingkan dengan pati yang belum dimodifikasi, PPS menunjukkan karakteristik eksipien yang lebih baik seperti laju alir, kompresibilitas, daya ikat, viskositas, dan kemampuan mengembang (2). Peningkatan karakteristik tersebut menyebabkan PPS, prigelatinisasi pati singkong suksinat (PPSS), prigelatinisasi pati singkong propionat (PPSP), prigelatinisasi pati singkong hidroksipropil dan pati asetat dapat digunakan sebagai bahan salut selaput (3-6). Berdasarkan penelitian sebelumnya diketahui bahwa peningkatan jumlah PPS yang digunakan akan menyebabkan peningkatan kekerasan dan waktu hancur tablet (7,8). Bahan lain yang dimanfaatkan sebagai penyalut

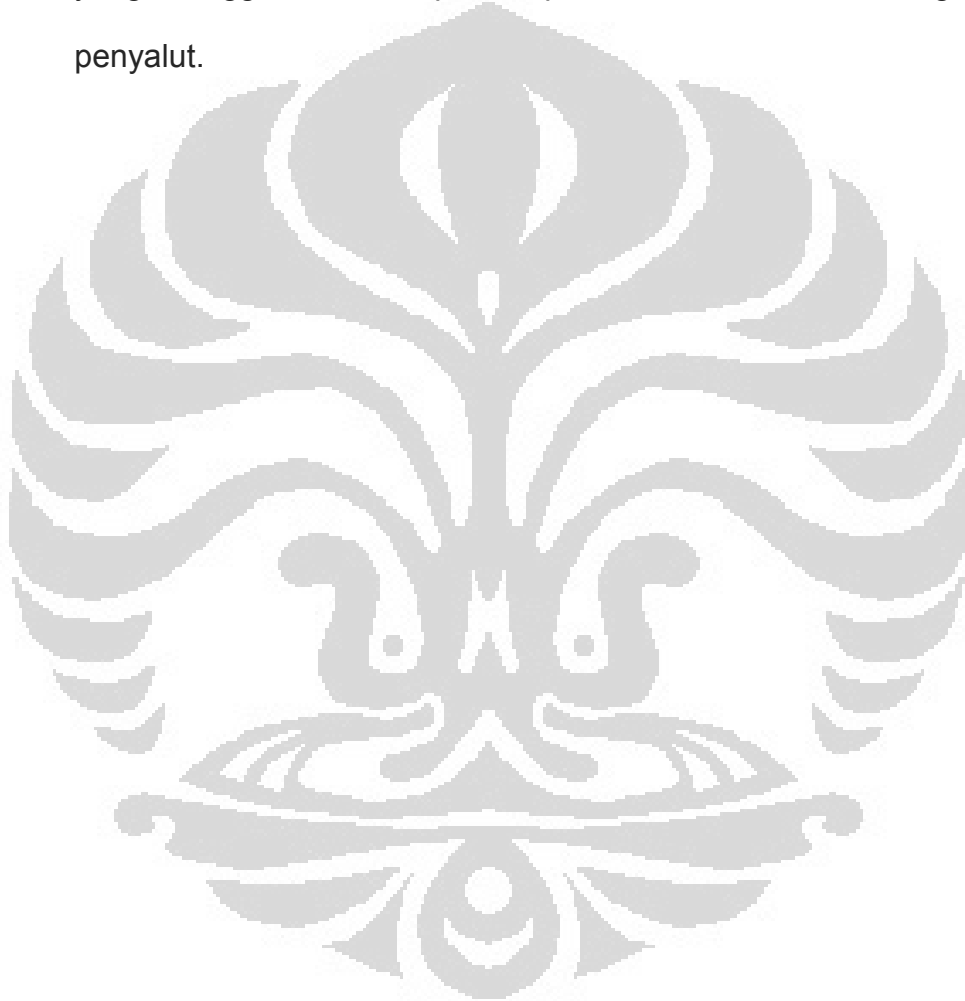
adalah derivat selulosa, misalnya etil selulosa. Etil selulosa (EC) merupakan zat yang stabil namun higroskopis sehingga tablet kurang keras dan cepat waktu hancurnya (9,10).

Pencampuran amilosa tertentu dengan derivat selulosa telah digunakan untuk menghasilkan sediaan lepas terkendali (11). Pelepasan obat dipengaruhi oleh berbagai faktor. Untuk mengendalikan pelepasan obat, bahan penyalut harus tidak larut air atau berupa lapisan yang mengembang dalam air (12). Oleh karena sifat tersebut dimiliki oleh PPS dan EC maka diharapkan eksipien koproses PPS-EC dapat digunakan sebagai bahan penyalut tablet lepas terkendali.

Derivat selulosa memiliki rumus struktur yang mirip dengan pati, tetapi berbeda karakteristiknya. Oleh karena itu, pada penelitian ini dilakukan koproses terhadap PPS dan EC untuk menghasilkan eksipien baru, yaitu eksipien koproses PPS-EC. Pembuatan eksipien koproses PPS-EC 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. Eksipien koproses PPS-EC ini akan dibuat dengan cara mengkombinasikan PPS dan EC dengan rasio 2:1, 3:1, dan 4:1. Eksipien koproses PPS-EC yang dihasilkan akan digunakan sebagai bahan penyalut tablet yang dapat mengendalikan pelepasan obat. Tablet inti yang digunakan dibuat menggunakan metode granulasi basah.

B. Tujuan Penelitian

1. Membuat dan mengkarakterisasi eksipien koproses prigelatinisasi pati singkong (PPS) dan etil selulosa (EC).
2. Membuat formulasi dan mengevaluasi tablet salut lepas terkendali yang menggunakan eksipien koproses PPS dan EC sebagai bahan penyalut.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

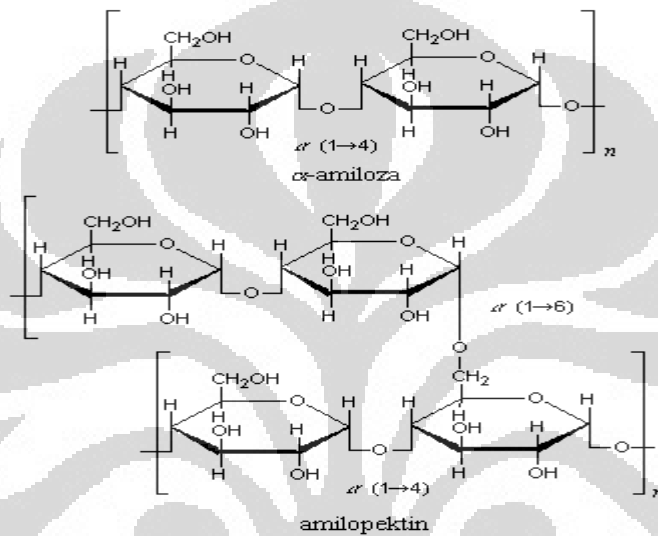
A. Pati Singkong

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-glucose dalam konformasi 4C_1 . Dalam amilosa diikat $-(1\rightarrow4)-$, dengan cincin atom oksigen disisi yang sama. Pada amilopektin, satu residu pada tiap 20 atau lebih diikat $-(1\rightarrow6)-$ 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. Prigelatinisasi Pati Singkong

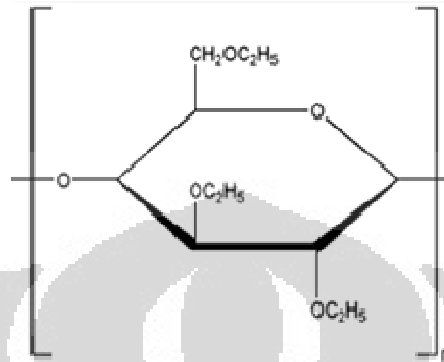
Untuk meningkatkan fungsi pati sebagai eksipien, maka dilakukan modifikasi terhadap pati murni. Salah satu contoh pati yang telah dimodifikasi prigelatinisasi pati. Prigelatinisasi pati adalah pati yang telah mengalami proses gelatinasi dan pengeringan secara cepat. Proses ini melibatkan air dan pemanasan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

Prigelatinisasi 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 $55^{\circ}\text{C} - 65^{\circ}\text{C}$. 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 kedalam ruang pengering (*chamber*). Dengan *Roll dried* dihasilkan partikel yang tampak transparan, tipis, platelet yang tidak teratur, sebagian mirip pecahan kaca. Produk ini dimasak secara simultan dan dikeringkan diatas 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. Etil Selulosa



Gambar 2 . Struktur kimia etil selulosa

Etil selulosa bersifat polimer hidrofobik yang inert dan kurang toksik, stabil dalam penyimpanan dan memiliki sifat kompresibilitas yang baik sehingga sesuai digunakan sebagai matriks lepas lambat (24). Etil selulosa tidak berasa, *free-flowing* dan berbentuk serbuk berwarna putih hingga coklat terang.

Kegunaan utama etil selulosa dalam formulasi sediaan oral ialah sebagai bahan penyalut hidrofobik untuk tablet dan granul (19). Lapisan etil selulosa digunakan untuk modifikasi pelepasan obat, menutupi rasa yang tidak enak, atau untuk meningkatkan stabilitas formulasi, granul yang di lapiasi etil selulosa bertujuan untuk mencegah oksidasi.

D. Koproses

Eksipien koproses merupakan perkembangan yang sangat penting dalam beberapa tahun terakhir (20). 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 (21). 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 (22). Koproses terhadap eksipien dalam industri farmasi dimulai pada akhir 1980-an, yaitu koproses mikrokristalin selulosa (MCC) dan kalsium karbonat (23). Diikuti oleh cellactose, kombinasi selulosa dan laktosa pada tahun 1990 dan silika mikrokristalin selulosa (SMCC), prosuk dari koproses MCC dan koloid silikon dioksida (24).

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 (22). 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% Kollidon 30, Kollidon CL	Ludipress	BASF AG, Ludwigshaven, Jerman	Higroskopisitas rendah, laju alir baik, kekerasan tablet tidak bergantung pada kecepatan mesin
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 lebih baik, mengurangi sensitifitas pada granulasi basah, kekerasan yang lebih baik, mengurangi keregasan
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

E. Tablet Salut (15, 25)

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 spheris, elips, bikonvek bulat atau 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 sehingga akan menyebabkan cacat pada permukaan tablet yang akan disalut dan menyebabkan salutan menjadi kasar dan tidak rata.

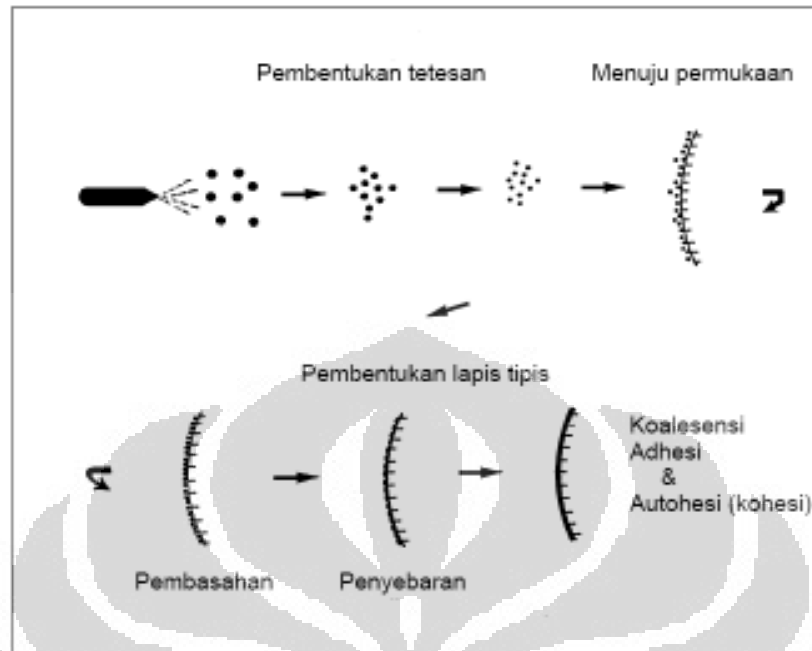
Bahan pembentuk lapis tipis umumnya terdiri dari polimer pembentuk lapis tipis, bahan pembentuk plastik (*plasticizer*), zat warna, dan pelarut. Polimer yang digunakan sebagai pembentuk lapis tipis memenuhi beberapa syarat, yaitu mampu membentuk lapis tipis yang koheren pada permukaan bahan yang akan disalut, larut dalam pelarut yang akan digunakan, stabil terhadap panas, cahaya, kelembaban, udara dan substrat yang akan disalut, tidak memiliki warna, rasa ataupun bau dan inert terhadap bahan aktif maupun bahan tambahan lain dalam larutan penyalut, tidak toksik, tidak memiliki efek farmakologi dan mudah digunakan untuk partikel atau tablet 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-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, isopropanol, 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 yang ada pada umumnya *pan coating* masih banyak digunakan sebagai alternatif pertama karena

peralatan yang cukup sederhana serta kemudahan pengawasan selama proses produksi berlangsung.

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 (26)

Evaluasi yang dilakukan terhadap tablet salut adalah penampilan umum, SEM, keseragaman ukuran, keseragaman dosis, kekerasan, keregasan, waktu hancur, disolusi, uji hidroskopisitas, dan uji daya mengembang.

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 mengonsumsi 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.

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 (27).

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 (28). Dengan memilih campuran dengan ketebalan yang tepat, profil disolusi obat tertentu dapat diubah. Pelepasan termodifikasi dapat dicapai dengan tebal penyalutan 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 palrut (*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 poliglikolat, 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*) (28).

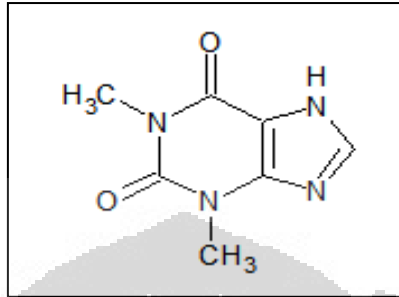


Tabel 2. Komponen yang digunakan sebagai salut lepas terkendali (28)

Salut Enterik			
A. Selulosa		B. Nonselulosa	
1. Cellulose acetate phthalate (CAP)		1. Methacrylic acid polymers'v"	
2. Hydroxypropylmethylcellulose phthalate (HPMcp)		2. Polyvinylacetate phthalate (PVAP)	
		3. Shellaca	
Salut Non-Enterik			
A. Selulosa		B. Nonselulosa	
Ethylcellulose (Ec)		Carnauba wax	
Hydroxyethylcellulose (HEc)		Castor oil	
Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC)		Cetyl alcohol	
Methylcellulose (Mc)		Ethylene vinyl acetate copolymer	
Sodium carboxymethylcellulose (NaCMC)		Hydrogenated vegetable oils	
Triethyl citrate		Polyvinyl alcohol	
		Silicon-based polymers	
<i>Plasticizers</i>			
Benzyl benzoate	Diethyl phthalate	Sorbitol	
Polyethylene glycol	Chlorobutanol	Glycerol	Triacetin
Dibutyl sebacate			

G. Model Obat

1. 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 (29).

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 (14,30).

H. Eksiipien yang Digunakan

1. Pasta amilum (10)

Pasta amilum merupakan bahan pembuat granul yang paling sering digunakan. 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 koehesi tablet yang dapat segera hancur.

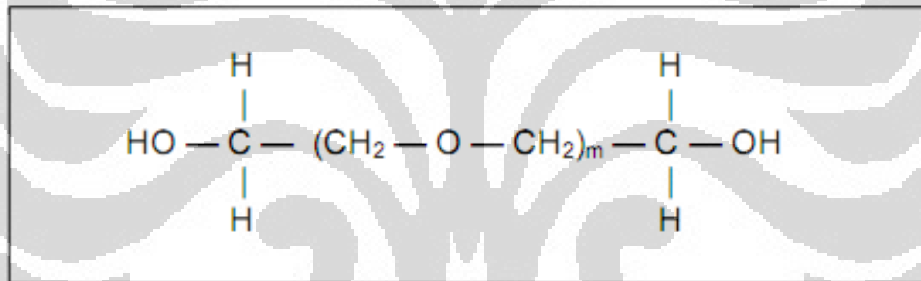
2. Laktosa (10, 26)

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 6000 (10)

Polietilenglikol-6000 merupakan bentuk PEG yang padat dengan jumlah rata-rata gugus oksietilen (m) sebanyak 68-84 dan

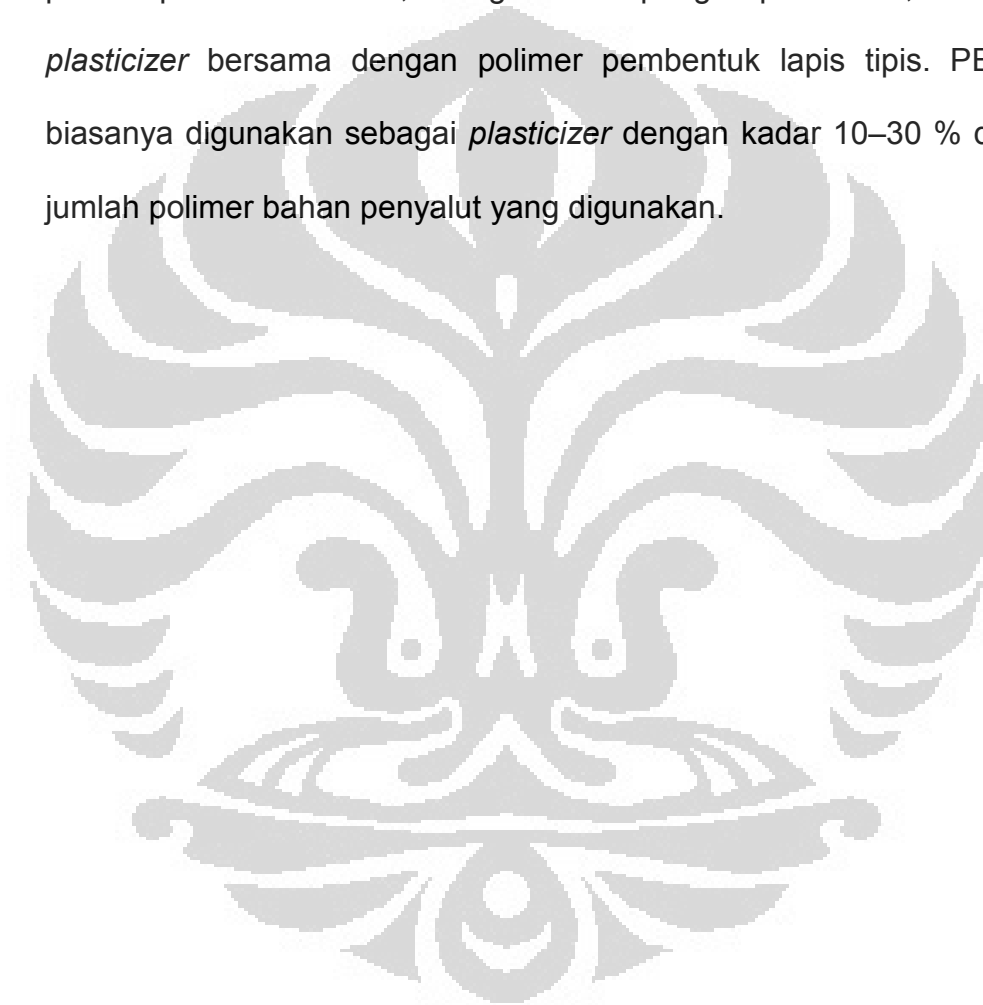
mempunyai jumlah rata-rata berat molekul yakni 7000 - 9000. PEG-6000 merupakan serpihan wax berbentuk padat, berwarna putih, dan serbuk yang mudah mengalir. Kelarutan semua tingkat dari PEG larut dalam air, bercampur dengan PEG lainnya, larut dalam aseton, diklorometan, etanol dan methanol, agak sukar larut dalam hidrokarbon alifatik dan eter, tidak larut dalam lemak, campuran minyak dan minyak mineral. Larutan 95% mempunyai pH 4,5-7,5. PEG 6000 memiliki titik leleh pada 50-58°C dan bersifat tidak higroskopis. Pada suhu 97°C PEG-6000 menghasilkan kekentalan 76-110 cps.



Gambar 5. Rumus struktur polietilen glikol 6000 (20)

Polietilen glikol atau PEG-6000 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-6000 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 6000 dapat digunakan tanpa pencampuran bahan lain, sebagai bahan pengkilap hidrofilik, dan sebagai *plasticizer* bersama dengan polimer pembentuk lapis tipis. PEG-6000 biasanya digunakan sebagai *plasticizer* dengan kadar 10–30 % dari total jumlah polimer bahan penyalut yang digunakan.



BAB III

ALAT, BAHAN DAN CARA KERJA

A. Alat

Vacum rotary evaporator (Rotovapor, Jerman), Double drum drier (R. Simon Dryers, Jerman), ayakan (Retsch, Jerman), pH meter (Eutech, Singapura), moisturizer balance AMB 50 (Adam, Amerika), viscometer brookfield (Brookfield Synchrolectic, Amerika), jangka sorong (Vernier caliper, China), panci dan mesin penyalut AR 400 (Erweka, Jerman), spray gun, flowmeter GDT, friability tester TAR, hardness tester TBH 28, disintegrator ZT3, mesin pencetak tablet AR 400 (Erweka, Jerman), neraca analitik EB-330 (Shimadzu, Jepang), spektrofotometer UV-Vis UV-1800 (Shimadzu, Jepang), dissolution tester Electrolab TDT-08L (Merck, Jerman), bulk-tapped density 245-2E (Pharmeq, Indonesia), texture analyzer 3305 (Rheoner, Jerman), homogenizer EH 2012 (CKL Machinery, Malaysia), oven, desikator, termometer, dan alat-alat gelas.

B. Bahan

Pati singkong (PT Sungai Budi, Indonesia), etil selulosa (Colorcon, Amerika), teofilin (Merck, Amerika), amilum, laktosa (Merck, Amerika), PEG-6000 (Merck, Amerika), asam klorida 37% (Merck, Jerman), kalium dihidrogenfosfat (Merck, Jerman), kalium hidroksida (Merck, Jerman), etanol 96% (Merck, Jerman), dan aquadest.

C. Cara Kerja

1. Proses pembuatan eksipien koproses PPS-EC

a. Pembuatan PPS

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 EC

1 gram etil selulosa didispersikan dalam 5 ml etanol 96%, aduk sampai homogen.

c. Pembuatan eksipien koproses PPS-EC

Pragelatinisasi pati singkong dicampurkan sedikit demi sedikit dengan menggunakan *mixer* kecepatan rendah ke dalam EC yang telah dikembangkan (perbandingan bobot PPS dan EC adalah 4:1, 3:1, dan 2:1 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, EC, dan Koprores PPS-EC

a. Penampilan fisik

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

b. Bentuk dan morfologi 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 ini akan melapisi bahan yang ditempelkan pada *holder* berisi sampel yang dimasukkan kedalam alat SEM, lalu diperiksa.

c. Laju alir

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.

d. 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 6.

e. Distribusi ukuran partikel

Penentuan distribusi ukuran partikel dilakukan dengan metode mikromeritik (ayakan). Pengayak yang sudah ditimbang disusun mulai dari atas, yaitu ayakan 45 mesh, 60 mesh, 80 mesh, 120 mesh, dan 230 mesh. Sejumlah 20 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 kurva distribusi ukuran partikelnya.

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

f. 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.

g. 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.

h. 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.

i. DSC (*Differential Scanning Calorimetry*)

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.

j. FTIR (*Fourier Transformation Infra Red*)

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

Tabel 3. Karakterisasi PPS, EC dan koproses PPS-EC

Karakterisasi	PPS	EC	Koproses PPS-EC
Penampilan fisik	√	√	√
Bentuk dan ukuran partikel	√	√	√
Distribusi ukuran partikel	√	√	√
Hidroskopisitas	√	√	√

Viskositas	√	√	√
Kekuatan gel	√	√	√
DSC	√	√	√
FTIR	√	√	√

3. Pembuatan Tablet Inti

Komposisi tablet inti adalah sebagai berikut:

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 kedalam 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.

4. Evaluasi Massa Tablet

a. 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 6.

$$\text{Hausner Ratio} = \frac{V_2}{V_1} \times 100\%$$

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

Tabel 5. Tabel indeks kompresibilitas dan kategorinya (32)

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

b. Uji laju alir

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.

c. Sudut istirahat

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 6.

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

Keterangan: α = sudut istirahat

h = tinggi serbuk

r = jari-jari serbuk

Ach = kebalikan tangen

5. 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 (26,30)

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. Umumnya kekerasan tablet berkisar antara 4-10 Kp hal ini tergantung pada diameter dan besar tablet yang dibuat.

c. Keregasan/kerapuhan (*friability*) (26,30)

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 $1 \frac{1}{3}$ kali tebal tablet.

e. Keseragaman bobot (26,30)

Sejumlah 20 tablet ditimbang dan dihitung bobot rata-ratanya. Jika ditimbang satu per satu, tidak boleh lebih dari dua tablet yang bobotnya menyimpang dari bobot rata-ratanya lebih besar dari 7,5 % dan tidak satu tablet pun yang menyimpang dari bobot rata-ratanya lebih besar dari 15 %.

f. Keseragaman kandungan

Keseragaman kandungan ditetapkan dengan metode keseragaman bobot atau keseragaman kandungan. 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).

g. Uji disolusi

Uji dilakukan dengan menggunakan alat disolusi tipe dayung 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.

6. 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.

7. 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.

8. 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.

9. Formulasi dan Pembuatan Bahan Penyalut

Tabel 6. Formulasi penyalut

Bahan	Jumlah bahan dalam formula	
	1	2
ekspipien koproses PPS-EC 4:1	2 g	4 g
PEG 6000	0,6 g	1,2 g
<i>sunset yellow</i>	25 mg	25 mg
aquades	Ad 100 ml	

Keterangan: 1 = formula penyalut mengandung 2% polimer

2 = formula penyalut mengandung 4% polimer

Masing-masing bahan ditimbang sesuai dengan formula. Pada lumpang, dikembangkan ekspipien koproses PPS-EC 4:1 dalam aquades ±40 ml, aduk sampai homogen (campuran 1). Di dalam lumpang lain, larutkan *plasticizer* (PEG 6000) dan zat warna dalam aquades, aduk homogen (campuran 2). Tambahkan campuran 2 ke dalam campuran 1, aduk sampai homogen. Tambahkan aquades sampai 100 ml.

Tabel 7. Formulasi penyalut bahan pembanding

Bahan	Jumlah bahan dalam formula	
	3	4
PPS	4 g	-
EC	-	4 g

PEG 6000	1,2 g	1,2 g
<i>sunset yellow</i>	25 mg	25 mg
etanol 96%	-	ad 100 ml
aquades	ad 100 ml	-

Keterangan : 3 = formula penyalut mengandung 4% PPS

4 = formula penyalut mengandung 4% EC

Cara pembuatan larutan penyalut dengan bahan PPS sama dengan penjelasan diatas, sedangkan untuk larutan penyalut dengan bahan EC yaitu semua bahan dilarutkan dalam etanol 96%.

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 kereyahan 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*) (26,30)

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.

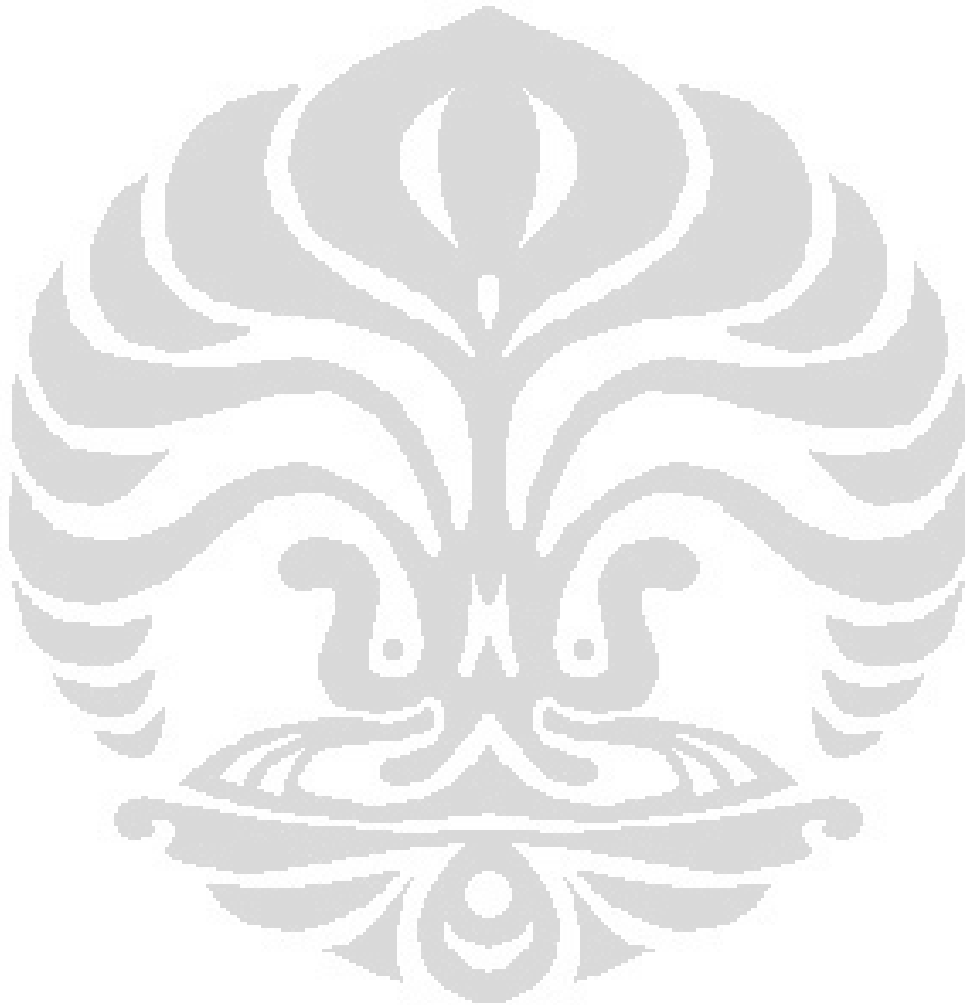
e. Keseragaman bobot (26,30)

Sejumlah 20 tablet ditimbang dan dihitung bobot rata-ratanya. Jika ditimbang satu per satu, tidak boleh lebih dari dua tablet yang bobotnya menyimpang dari bobot rata-ratanya lebih besar dari 7,5 % dan tidak satu tablet pun yang menyimpang dari bobot rata-ratanya lebih besar dari 15 %.

f. Uji disolusi

Uji dilakukan dengan menggunakan alat disolusi tipe 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, 480 dan 600. 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. Pembuatan Eksiapien Koproses PPS-EC

Pragelatinisasi pati singkong didispersikan dalam air dengan konsentrasi 20% b/v pada suhu $>80^{\circ}\text{C}$ sampai didapat massa jernih yang kental. Pemanasan dilakukan pada suhu $>80^{\circ}\text{C}$ agar pati singkong terpragelatinisasi sempurna. EC didispersikan dalam Etanol 96% sehingga diperoleh suspensi EC dengan konsentrasi 20% berupa massa kental yang homogen. Massa pati digabungkan dengan massa EC dengan perbandingan 2:1, 3:1, dan 4:1 kemudian diaduk sampai homogen dengan menggunakan homogenizer pada kecepatan ± 500 rpm selama 15 menit. Kemudian massa dikeringkan dengan *drum drier* dan diayak dengan ayakan 80 mesh sehingga diperoleh eksiapien koproses PPS-EC. Bentuk serbuk kasar dan halus eksiapien koproses PPS-EC 2:1, 3:1 dan 4:1 dapat dilihat pada Gambar 11-12.

2. Karakterisasi PPS, EC, dan Koproses PPS-EC

a. Penampilan fisik

Secara organoleptis, serbuk PPS, EC, dan koproses PPS-EC 2:1, 3:1, dan 4:1 memiliki sedikit perbedaan warna. Urutan warna dari yang

paling putih sampai putih gading adalah PPS, koproses PPS-EC 4:1, koproses PPS-EC 3:1, koproses PPS-EC 2:1, dan EC. Kelima serbuk tidak memiliki bau yang spesifik.

b. Bentuk dan morfologi partikel

Hasil SEM PPS, EC, dan eksipien koproses PPS-EC 2:1, 3:1, dan 4:1 pada berbagai perbesaran masing-masing ditampilkan pada Gambar 7-9. PPS memiliki bentuk yang tidak beraturan, EC berbentuk seperti batu-batu apabila diperbesar maka memiliki permukaan yang tidak rata. dan koproses PPS-EC berbentuk persegi yang pipih. Tekstur permukaan koproses PPS-EC lebih halus dibandingkan PPS.

c. Laju alir

Serbuk ditimbang seberat 50 g. Kemudian serbuk dimasukkan dalam *flowmeter* dan alat dinyalakan. Pada serbuk PPS tidak dapat mengalir. Laju alir serbuk koproses PPS-EC 2:1, 3:1, 4:1 dan EC masing-masing adalah 15,15 g/detik, 14,28 g/detik, 9,09 g/detik dan 5,2 g/detik. Hal ini ditunjukkan pada Tabel 8.

d. Sudut istirahat

Setelah granul dialirkan dengan menggunakan *flowmeter*, tinggi dan diameter tumpukan granul diukur dengan menggunakan penggaris. Serbuk PPS tidak dapat menunjukkan sudut istirahat karena tidak

mengalir, serbuk EC memiliki sudut istirahat $24,15^{\circ}$ yang berarti termasuk kategori istimewa, sedangkan koproses PPS-EC dengan perbandingan 2:1, 3:1 dan 4:1 berturut-turut adalah $34,5^{\circ}$, $31,94^{\circ}$ dan $27,8^{\circ}$ yang berarti memiliki kategori baik. Seperti ditunjukkan pada Tabel 8.

e. Indeks kompresibilitas

Serbuk PPS saja tidak dapat langsung dicetak untuk tablet, sementara EC dan koproses PPS-EC memiliki indeks kompresibilitas yang lebih baik. Hasil indeks kompresibilitas PPS, EC, koproses PPS-EC 2:1, 3:1, dan 4:1 berturut – turut adalah 29,33%, 11,18%, 27,55%, 21,95%, dan 23,26%. Hal ini ditunjukkan ditunjukkan pada Tabel 8.

f. Distribusi ukuran partikel

Distribusi ukuran partikel dilakukan dengan menggunakan ayakan 45 mesh, 60 mesh, 80 mesh, 120 mesh, dan 230 mesh. Grafik distribusi ukuran partikel pada berbagai kecepatan dan lama pengayakan ditampilkan dalam Gambar 13. Partikel EC memiliki diameter rata-rata yang paling besar, yakni dengan ukuran $>355 \mu\text{m}$ sebanyak 39 %. Partikel koproses PPS-EC 2:1 memiliki diameter rata-rata yang paling kecil, yakni dengan ukuran 126 – 180 μm sebanyak 60,31 %.

g. 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 10, sedangkan grafik pertambahan bobot pada hari ke-7 ditampilkan pada Gambar 14. EC merupakan zat yang higroskopis, sedangkan PPS kurang higroskopis. Penutupan wadah dapat menurunkan pertambahan bobot.

h. Viskositas

Uji viskositas dilakukan pada konsentrasi 5%, 7,5% dan 10%. Data pengamatan viskositas ditampilkan pada Tabel 11-13, sedangkan kurva sifat alir ditampilkan pada Gambar 15-17. Perbandingan viskositas antara EC, PPS dan berbagai perbandingan eksipien koproses PPS-EC dapat dilihat pada Gambar 18. EC memiliki viskositas yang paling rendah dibandingkan dengan bahan-bahan yang lain. Eksipien koproses PPS-EC yang memiliki viskositas tertinggi adalah eksipien koproses PPS-EC dengan perbandingan 2:1, diikuti dengan eksipien koproses PPS-EC dengan perbandingan 3:1. Eksipien koproses PPS-EC 4:1 memiliki viskositas yang paling rendah dibandingkan eksipien koproses lain.

i. Kekuatan gel

Hasil data kekuatan gel pada konsentrasi 10% ditunjukkan pada Tabel 14. Perbandingan kekuatan gel antara PPS, EC, 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.

j. DSC (*Differential Scanning Calorimetry*)

Perbandingan suhu dekomposisi antara EC, PPS dan eksipien koproses ditampilkan pada Gambar 20. EC memiliki suhu dekomposisi yang paling rendah dibandingkan PPS maupun koproses PPS-EC yaitu $47,1^{\circ}\text{C}$. Suhu dekomposisi PPS, kemudian koproses PPS-EC 2:1, 3:1 dan 4:1 berturut-turut adalah $76,2^{\circ}\text{C}$, $72,4^{\circ}\text{C}$, $74,1^{\circ}\text{C}$ dan $73,6^{\circ}\text{C}$

k. FTIR

Perbandingan spektrum antara PPS, EC, dan eksipien koproses PPS-Etil selulosa ditunjukkan oleh Gambar 21. Spektrum FTIR eksipien koproses PPS-EC hampir mirip dengan spektrum FTIR PPS maupun EC.

3. Pembuatan Tablet Inti

Tablet inti dibuat dengan cara granulasi basah, yaitu dengan mencampur teofilin dan laktosa sampai homogen. Masukkan pasta amilum kedalam campuran, aduk sampai diperoleh massa yang dapat dikepal.

Massa diayak dengan ayakan 8 mesh kemudian dikeringkan dalam oven pada suhu 70°C selama 24 jam. Granul diayak kembali dengan ayakan 16 mesh lalu dievaluasi. Evaluasi granul meliputi uji laju alir, sudut istirahat dan kompresibilitas. Granul dicetak menjadi tablet dengan bobot lebih kurang 300 mg pada mesin pencetak tablet kemudian dilakukan evaluasi tablet. Dapat dilihat bentuk tablet inti pada Gambar 22.

4. Evaluasi Massa Tablet Inti

a. Indeks kompresibilitas

Indeks kompresibilitas massa granul adalah 33,33%. Hal ini berarti granul sulit dicetak.

b. Uji laju alir

Flowmeter menunjukkan angka 10,9 detik. Laju alir granul adalah 4,312 g/detik. Granul dapat mengalir.

c. Sudut istirahat

Tinggi tumpukan granul ialah 3,5 cm dan diameternya 9,5 cm. Maka sudut istirahat granul adalah 36,38°. Granul dapat mengalir dengan cukup baik.

5. Evaluasi Tablet Inti

a. Penampilan umum

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 22.

b. Kekerasan

Tablet inti teofilin memiliki rentang kekerasan 16,92 – 19,47 Kp. Data kekerasan tablet inti dapat dilihat pada Tabel 17.

c. Keregasan/kerapuhan (*friability*)

20 tablet dibebasdebukan kemudian ditimbang. Berat awal 20 tablet ialah 6,585 g. Tablet dimasukkan dalam *friability tester* lalu diputar selama 4 menit dengan kecepatan 25 rpm. Tablet dibebasdebukan lagi kemudian ditimbang. Berat akhir ialah 6,585 g. Keregasan tablet inti teofilin adalah 0,0024%.

d. Keseragaman ukuran

Data keseragaman ukuran tablet dapat dilihat pada Tabel 20. Tablet memiliki diameter yang seragam, yaitu 0,92 cm. Tebal tablet berkisar antara 0,53-0,59 cm.

e. Keseragaman bobot

Setelah ditimbang, tablet inti memiliki bobot berkisar antara 290-368 mg, hal ini dapat dilihat pada Tabel 22 dan Gambar 25.

f. Keseragaman kandungan

Keseragaman kandungan ditetapkan dengan metode keseragaman bobot. Bobot tablet berkisar antara 290-368 mg. Kadar zat aktif rata-rata adalah 108,53%. Data evaluasi keseragaman kandungan ditampilkan pada Tabel 23.

g. Uji disolusi

Hasil uji pelepasan teofilin dari tablet inti dalam medium larutan klorida pH 1,2 dan dapar fosfat pH 7,2 ditunjukkan pada Tabel 24. Grafik pelepasan tablet inti ditunjukkan oleh Gambar 33.

6. Penentuan panjang gelombang maksimum

Hasil yang diperoleh menunjukkan panjang gelombang maksimum yang sama pada kedua medium yaitu masing-masing 270 nm.

7. 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 15 dan 16, sedangkan kurva kalibrasi teofilin dalam masing-masing medium ditampilkan pada Gambar 23 dan 24

8. Formulasi dan Pembuatan Bahan Penyalut

Bahan penyalut terdiri dari empat formula yang terdiri dari PPS, EC, eksipien koproses PPS - EC 4:1, PEG 6000, *sunset yellow*, dan aquades. Perbedaan formula 1 dan 2 adalah pada konsentrasi eksipien koproses PPS-EC 4:1, yaitu 2% dan 4%. Sedangkan pada formula 3 dan 4 berbeda di bahan polimernya yaitu formula 3 menggunakan polimer PPS, sedangkan formula 4 menggunakan polimer EC. *Plasticizer* yang digunakan ialah PEG 6000 sebanyak 30% dari jumlah polimer.

Sebelum dilakukan penyalutan, diuji viskositasnya terlebih dahulu yakni Cairan penyalut 2% memiliki viskositas 180 cps. Cairan penyalut 4% memiliki viskositas 250 cps. Cairan penyalut PPS memiliki viskositas 300 cps. Cairan penyalut EC memiliki viskositas 200 cps. Data pengukuran viskositas penyalut ditunjukkan oleh Tabel 19.

9. Penyalutan Tablet Inti

20 tablet inti dimasukkan ke dalam panci penyalut yang sudah bersih dan bebas debu. Cairan penyalut disemprotkan dengan menggunakan *spray gun*. Proses pengeringan dibantu dengan menggunakan *hair dryer*. Satu kali penyalutan selama lebih kurang 3 jam dengan menggunakan 100 ml cairan penyalut dapat menghasilkan 20 tablet salut. Setiap tablet disalut sebanyak tiga kali.

10. Evaluasi Tablet Salut

a. Penampilan umum

Tablet teofilin yang disalut menggunakan eksipien koproses PPS-EC 4:1 dengan konsentrasi 4% berbentuk bulat bikonveks, berwarna kuning mengkilat dengan permukaan licin. Tablet teofilin yang disalut menggunakan eksipien koproses PPS-EC 4:1 dengan konsentrasi 2% berbentuk bulat bikonveks, berwarna kuning dengan permukaan salutan tidak rata, bahkan beberapa salutan terlepas dari tablet. Tablet teofilin yang disalut menggunakan PPS dengan konsentrasi 4 % berbentuk bikonveks berwarna kuning mengkilat dengan permukaan licin. Tablet teofilin yang disalut menggunakan EC dengan konsentrasi 4% berbentuk bulat bikonveks, berwarna kuning muda tidak mengkilat dengan permukaan tidak licin. Keempat tablet salut tidak memiliki bau dan rasa yang spesifik. Gambar tablet salut ditunjukkan oleh Gambar 22.

b. Kekerasan

Tablet salut teofilin yang disalut menggunakan eksipien koproses PPS-EC 4:1 dengan konsentrasi 4% memiliki rentang kekerasan antara 22,22 – 26,8 Kp. Tablet salut teofilin yang disalut menggunakan eksipien koproses PPS-EC 4:1 dengan konsentrasi 2% memiliki rentang kekerasan antara 21,22 – 24,3 Kp. Tablet teofilin yang disalut menggunakan PPS memiliki rentang kekerasan 17,32 – 27,82 Kp. Sementara itu tablet teofilin yang disalut dengan menggunakan EC memiliki rentang kekerasan antara 25,36 – 27,92 Kp. Data kekerasan tablet salut dapat dilihat pada Tabel 17-18.

c. Keregasan/kerapuhan (*friability*) (25,32)

Data evaluasi keregasan tablet salut dapat dilihat pada Tabel 17-18. Keregasan tablet salut teofilin yang disalut menggunakan eksipien koproses PPS - EC 4:1 dengan konsentrasi 4% adalah 0%. Keregasan tablet salut teofilin yang disalut menggunakan eksipien koproses PPS - EC 4:1 dengan konsentrasi 2% adalah 0,0001%. Keregasan tablet salut teofilin yang disalut dengan menggunakan PPS dengan konsentrasi 4% adalah 0,06%. Sementara keregasan tablet salut teofilin yang disalut dengan menggunakan EC dengan konsentrasi 4% adalah 0 %.

d. Keseragaman ukuran

Ukuran diameter tablet salut yang disalut menggunakan eksipien koproses PPS-EC 4:1 dengan konsentrasi 4% adalah 0,94 cm, dan memiliki tebal 0,58 cm. Ukuran diameter tablet salut yang disalut menggunakan eksipien koproses PPS-EC 4:1 dengan konsentrasi 2% adalah 0,94 cm, dan memiliki tebal 0,58 cm. Ukuran diameter tablet salut yang disalut menggunakan PPS dengan konsentrasi 4% adalah 0,94 cm, dan memiliki tebal 0,57 cm. Ukuran diameter tablet salut yang disalut menggunakan EC dengan konsentrasi 4% adalah 0,94 cm, dan memiliki tebal 0,58 cm. Data evaluasi keseragaman ukuran tablet salut dapat dilihat pada Tabel 21.

e. Keseragaman bobot

Bobot tablet salut teofilin yang disalut menggunakan eksipien koproses PPS- EC 4:1 dengan konsentrasi 4% berkisar antara 333 – 338 mg. Bobot tablet salut teofilin yang disalut menggunakan eksipien koproses PPS- EC 4:1 dengan konsentrasi 2% berkisar antara 323 – 328 mg. Bobot tablet salut teofilin yang disalut menggunakan PPS dengan konsentrasi 4% berkisar antara 312 – 323 mg. Sedangkan bobot tablet salut teofilin yang disalut menggunakan PPS dengan konsentrasi 4% berkisar antara 328 – 332 mg. Data evaluasi keseragaman bobot tablet salut dapat dilihat pada Tabel 22.

f. Uji disolusi

Hasil uji pelepasan teofilin dari tablet salut yang disalut menggunakan PPS, EC dan eksipien koproses PPS-EC 4:1 dengan konsentrasi 4% dalam medium larutan klorida pH 1,2 dan dapar fosfat pH 7,2 ditunjukkan pada Tabel 24. Profil pelepasan tablet salut ditunjukkan oleh Gambar 33. Tablet salut yang disalut menggunakan eksipien koproses PPS- EC 4:1 dengan konsentrasi 2% tidak diuji laju disolusinya karena ketidakseragaman salut.

B. PEMBAHASAN

1. Karakterisasi PPS, EC, dan koproses PPS-EC

a. Penampilan fisik

Secara organoleptis, serbuk PPS, EC, dan koproses PPS-EC 2:1, 3:1, dan 4:1 memiliki sedikit perbedaan warna. Urutan warna dari yang paling putih sampai putih gading adalah PPS, koproses PPS-EC 4:1, koproses PPS-EC 3:1, koproses PPS-EC 2:1, dan EC. Kelima serbuk tidak memiliki bau yang spesifik. Hal ini disebabkan karena EC membuat warna serbuk semakin kurang putih, dengan semakin banyaknya jumlah EC dibandingkan PPS maka warna serbuk semakin putih gading.

b. Bentuk dan morfologi partikel

Hasil SEM PPS, EC, dan eksipien koproses PPS – EC 2:1, 3:1, dan 4:1 pada berbagai perbesaran masing-masing ditampilkan pada Gambar 7-9. PPS memiliki bentuk yang tidak beraturan, EC berbentuk seperti batu-batu apabila diperbesar maka memiliki permukaan yang tidak rata. dan koproses PPS-EC berbentuk persegi yang pipih. Tekstur permukaan koproses PPS-EC lebih halus dibandingkan PPS. Dengan bergabungnya PPS dengan EC secara fisika dapat dilihat perubahan bentuk morfologi yang semula dengan bentuk tidak rata ataupun tidak beraturan menjadi persegi pipih dengan permukaan yang lebih halus, hal ini membuktikan bahwa eksipien koproses PPS-EC dapat digunakan sebagai bahan penyalut.

c. Laju alir

Serbuk PPS tidak dapat mengalir karena ukuran partikelnya yang terlalu halus sehingga menghasilkan massa serbuk yang kompak dengan *kohesivitas* yang tinggi. Sedangkan serbuk koproses PPS-EC 2:1, 3:1, 4:1 dan EC dapat mengalir. Hal ini ditunjukkan pada Tabel 8.

d. Sudut istirahat

Semakin landai sudut yang dihasilkan, artinya sudut kemiringan semakin kecil dan semakin baik sifat aliran serbuk tersebut. Nilai sudut istirahat 20° - 40° . Sudut istirahat dipengaruhi oleh *kohesivitas* serbuk,

dimana makin tinggi *kohesivitas* maka partikel – partikel makin mudah berlekatan (35).

Serbuk PPS tidak dapat menunjukkan sudut istirahat karena tidak mengalir, hal ini disebabkan PPS memiliki partikel yang halus, karena partikel halus ini mempunyai *kohesivitas* yang tinggi. Serbuk EC memiliki sudut istirahat $24,15^{\circ}$ yang berarti termasuk kategori istimewa, sedangkan koproses PPS-EC dengan perbandingan 2:1, 3:1 dan 4:1 berturut-turut adalah $34,5^{\circ}$, $31,94^{\circ}$ dan $27,8^{\circ}$ yang berarti memiliki kategori baik. Seperti ditunjukkan pada Tabel 8.

e. Indeks kompresibilitas

Kompresiilitas bahan berhubungan erat dengan ukuran partikel dan distribusinya. Makin kecil ukuran partikel, luas permukaan partikel untuk melekat dengan partikel lain akan semakin bertambah sehingga kompresibilitasnya meningkat (35).

Serbuk PPS saja tidak dapat langsung dicetak untuk tablet, sementara EC dan koproses PPS-EC memiliki indeks kompresibilitas yang lebih baik. Hasil indeks kompresibilitas PPS, EC, koproses PPS-EC 2:1, 3:1, dan 4:1 ditunjukkan pada tabel 8.

f. Distribusi ukuran partikel

Grafik distribusi ukuran partikel ditampilkan dalam Gambar 13. Partikel EC memiliki diameter rata-rata yang paling besar, yakni dengan

ukuran >355 μm sebanyak 39 %. Partikel koproses PPS-EC 2:1 memiliki diameter rata-rata yang paling kecil, yakni dengan ukuran 126 – 180 μm sebanyak 60,31 %. Hal ini menyebabkan koproses PPS-EC 2:1 memiliki laju alir yang kurang baik, karena makin kecil ukuran partikel maka luas permukaan akan bertambah. Hal ini menyebabkan ikatan antar partikel (*kohesivitas*) akan semakin kuat sehingga laju alir serbuk akan berkurang. Ukuran partikel yang besar akan mengurangi *kohesivitas* sehingga laju alir akan meningkat (35).

g. Higroskopisitas

Pengujian higroskopisitas ini dilakukan untuk mengukur besarnya penyerapan uap air yang ada di udara oleh suatu zat. Higroskopisitas adalah kemampuan untuk menyerap lembab oleh bahan padat pada kondisi dan lama penyimpanan. Selain itu juga dapat digunakan untuk memperkirakan perpindahan lembab dalam sediaan padat setelah proses pembuatan (33).

Data pengamatan higroskopisitas ditampilkan pada Tabel 10, sedangkan grafik pertambahan bobot pada hari ke-7 ditampilkan pada Gambar 14. EC merupakan zat yang higroskopis, sedangkan PPS kurang higroskopis. Penutupan wadah dapat menurunkan pertambahan bobot.

h. Viskositas

Uji viskositas dilakukan pada konsentrasi 5%, 7,5% dan 10%. Data pengamatan viskositas ditampilkan pada Tabel 9-13, sedangkan kurva sifat alir ditampilkan pada Gambar 15-17. Perbandingan viskositas antara EC, PPS dan berbagai perbandingan eksipien koproses PPS-EC dapat dilihat pada Gambar 18. EC memiliki viskositas yang paling rendah dibandingkan dengan bahan-bahan yang lain. Eksipien koproses PPS-EC yang memiliki viskositas tertinggi adalah eksipien koproses PPS-EC dengan perbandingan 2:1, diikuti dengan eksipien koproses PPS-EC dengan perbandingan 3:1. Eksipien koproses PPS-EC 4:1 memiliki viskositas yang paling rendah dibandingkan eksipien koproses lain.

i. Kekuatan gel

Kekuatan gel menggambarkan daya tahan gel terhadap tekanan luar dan sifat kohesivitas gel dalam mempertahankan bentuknya. Kekuatan gel diukur dengan alat *Texture Analyzer*

Hasil data kekuatan gel pada konsentrasi 10% ditunjukkan pada Tabel 14. Perbandingan kekuatan gel antara PPS, EC, 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.

j. DSC (*Differential Scanning Calorimetry*)

Sifat termal diukur menggunakan alat *Differential Scanning Calorimetry* (DSC). Alat ini dapat mengukur panas yang hilang atau peningkatan panas sebagai akibat perubahan – perubahan fisika dan kimia dalam suatu sampel sebagai fungsi temperatur. Ketika transisi fase terjadi, energi dapat diserap atau dilepaskan, dan perubahan kebutuhan energi tersebut dapat diukur dan dilot menjadi suatu kurva (34). Salah satu data yang dapat diketahui melalui alat ini adalah suhu dekomposisi dari bahan atau materi yang diukur.

Perbandingan suhu dekomposisi antara EC, PPS dan eksipien koproses ditampilkan pada Gambar 20. EC memiliki suhu dekomposisi yang paling rendah dibandingkan PPS maupun koproses PPS-EC yaitu $47,1^{\circ}\text{C}$. Suhu dekomposisi PPS, kemudian koproses PPS-EC 2:1, 3:1 dan 4:1 berturut-turut adalah $76,2^{\circ}\text{C}$, $72,4^{\circ}\text{C}$, $74,1^{\circ}\text{C}$ dan $73,6^{\circ}\text{C}$. Hal ini menunjukkan bahwa proses modifikasi baik secara fisika maupun kimia yang melibatkan suhu tinggi dapat menurunkan suhu dekomposisi produk.

k. FTIR

Perbandingan spektrum antara PPS, EC, dan eksipien koproses ditunjukkan oleh Gambar 21. Spektrum FTIR eksipien koproses PPS-EC hampir mirip dengan spektrum FTIR PPS maupun EC. Pada grafik ini telah ditunjukkan bahwa dengan adanya penyatuan PPS dengan EC

secara fisika tidak terlalu mempengaruhi perubahan struktur kimia yang cukup berarti.

1. Tablet inti

Untuk dapat dicetak langsung, massa tablet harus memenuhi persyaratan sifat alir dan indeks kompresibilitas. Sifat aliran serbuk akan mempengaruhi keseragaman bobot tablet dan keseragaman kandungan berdasarkan kecepatan dan volume serbuk yang akan mengisi cetakan tablet. Sedangkan kompresibilitas penting untuk mengetahui apakah massa tablet mempunyai kemampuan dicetak (kompresibel) yang baik.

Pada formula tablet inti yang mengandung laktosa hidrat sebagai pengisi. Pasta amilum berfungsi sebagai pengikat menghasilkan daya alir masa yang baik. Bahan antilekat yang digunakan dalam formula tablet inti ternyata dapat berfungsi dengan baik. Sehingga pada waktu pencetakan tablet tidak ada masa yang melekat dibagian *die* dan *punch*. Massa tablet inti memiliki laju alir 4,312 gr/detik; sudut istirahat $36,38^\circ$ dimana termasuk dalam kategori cukup baik yang berarti serbuk dapat mengalir bebas dan indeks kompresibilitasnya 33,33 % yang termasuk dalam kategori sangat buruk.

Disamping komposisi formula, pencampuran bahan merupakan faktor yang penting dalam meningkatkan aliran masa. Pada tahap pencampuran pertama, serbuk teofilin, laktosa monohidrat dan pasta amilum yang sebelumnya telah dibuat dicampur homogen. Laktosa monohidrat berfungsi

sebagai bahan pengisi yang memungkinkan pencetakkan zat aktif. Pasta amilum juga berfungsi sebagai bahan pengikat yang mampu memberikan sifat alir yang baik untuk proses granulasi basah, pengikat menaikkan kohesi bagi tablet dan penghancur yang membantu hancurnya dan melarutnya tablet setelah ditelan.

2. Penyalutan tablet inti serbuk teofilin

Pada proses penyalutan tablet perlu dilakukan pengaturan kesesuaian antara kecepatan penyemprotan larutan penyalut, kehalusan partikel yang disemprotkan, suhu, dan kecepatan pengeringan selama proses. Selain itu, juga diperhatikan kecepatan perputaran panci. Kecepatan yang terlalu rendah dapat menyebabkan kelembaban yang berlebihan ditempat-tempat tertentu, sehingga tablet melekat satu sama lain atau melekat didinding panci. Sedangkan kecepatan yang tinggi akan menyebabkan salutan yang dihasilkan menjadi kasar karena tablet sebelum kering disalut dengan penyalut lagi. Pola semprotan yang ideal berupa kabut halus akan menghasilkan permukaan tablet salut yang rata dan warna yang lebih homogen.

Pada formula larutan penyalut digunakan koproses PPS-EC 4:1 sebagai polimer yang merupakan pembentuk lapis tipis (*film former*), EC digunakan sebagai polimer pembanding karena telah terbukti dapat membentuk lapis tipis yang baik. Untuk meningkatkan elastisitas, fleksibilitas

lapis tipis, perekatan terhadap tablet supaya tidak mudah pecah, mudah lepas dan tidak mudah rapuh digunakan *plasticizer* yaitu PEG 6000, untuk melarutkan polimer digunakan aquadest. Dimana kedua polimer tersebut dapat larut dan bercampur dengan pelarut tersebut. Pada formula ini digunakan pewarna untuk memudahkan dalam proses penyalutan apakah sudah terbentuk selaput yang rata, meningkatkan estetika dan identifikasi sediaan.

Pada proses penyalutan, pola penyemprotan pada semua formula diatur sehalus mungkin dengan melakukan penyemprotan awal pada suatu kertas putih untuk melihat pola penyemprotan yang akan disemprotkan ke tablet, hal ini dilakukan untuk benar-benar menyakinkan bahwa penyalut yang keluar dari semprotan berupa kabut halus untuk menghindari basahnya tablet secara berlebihan dan diperoleh salutan lapis tipis yang halus dan merata apabila telah dihasilkan berupa kabut halus maka siap disemprotkan ke tablet inti pada panci penyalut.

3. Evaluasi tablet inti dan tablet salut

Pada tablet inti dan tablet yang telah disalut dilakukan evaluasi meliputi uji visual, uji keseragaman bobot, uji keseragaman ukuran, kekerasan tablet, keregasan tablet..

a. Uji visual

Tablet inti yang dihasilkan menunjukkan tablet berwarna putih dengan permukaan licin, cembung, dan agak mengkilat. Tepi tablet inti kurang rata dan halus. Secara keseluruhan tablet inti memenuhi persyaratan penampilan tablet inti yang baik (Gambar 22).

Berdasarkan uji pendahuluan maka diperoleh 2 formula terbaik, dimana dalam formula ini yang digunakan sebagai bahan penyalut adalah koproses PPS - EC 4:1 dan sebagai bahan penyalut pembanding digunakan EC dengan konsentrasi 5 % dalam larutan penyalut. Dari hasil pengamatan pada formula 1 diperoleh tablet salut yang berwarna kuning, cembung, halus, dan agak mengkilat. Pada formula 2 diperoleh tablet salut berwarna kuning tapi agak lebih muda dari tablet salut formula 1, cembung, halus, dan agak mengkilat.

Warna pada tablet salut formula 1 dan 2 agak berbeda dikarenakan penggunaan polimer yang sama dengan konsentrasi yang berbeda. Pada formula 1 menggunakan koproses PPS – EC 4:1 konsentrasi 2% sedangkan pada formula 2 menggunakan koproses PPS – EC 4:1 konsentrasi 4% (Gambar 22).

Pada formula 2 tablet salut yang dihasilkan lebih halus dari formula 1, hal ini kemungkinan disebabkan formula 2 memiliki viskositas yang lebih tinggi dibandingkan dengan formula 1 sehingga pola semprotan yang dihasilkan oleh *spay gun* berbeda dimana pada formula 2 pola semprotannya

berupa kabut halus sehingga larutan penyalut yang sampai ke tablet sedikit demi sedikit dan membuat tablet jadi lebih halus. Sedangkan pada formula 1 pola semprotan yang dihasilkan lebih besar sehingga larutan yang sampai ke tablet lebih banyak sehingga dapat menyebabkan tablet lebih lama kering dan larutan penyalut berikutnya sudah disemprotkan sehingga terjadi sedikit penumpukan penyalut dan menyebabkan tablet kasar.

Warna pada tablet salut PPS dan EC agak berbeda dikarenakan penggunaan polimer yang berbeda dengan konsentrasi yang sama. Pada formula 3 menggunakan PPS sedangkan pada formula 4 menggunakan koproces EC (Gambar 22). Dapat dilihat bahwa warna dari tablet salut yang disalut menggunakan EC berwarna lebih muda dibandingkan dengan tablet salut yang disalut menggunakan PPS.

Hal ini disebabkan karena polimer EC dilarutkan di dalam etanol 96%, sedangkan PPS dilarutkan dalam aquadest, pada saat penyemprotan larutan penyalut yang berisi EC yang dilarutkan dalam etanol 96% pada saat keluar dari spray gun lebih mudah pada saat penyemprotan, dan larutan ini juga lebih cepat mengering dibandingkan dengan larutan penyalut PPS, hal ini disebabkan etanol 96% lebih cepat menguap. Sehingga pola semprotan yang dihasilkan juga lebih kecil dan dapat menyebabkan tablet lebih cepat mengering.

b. Keseragaman bobot

Hasil uji keseragaman bobot dari tablet inti diperoleh bobot rata-rata tablet sebesar 290-320 mg, tablet salut formula 1 diperoleh dengan bobot rata-rata 331 ± 4 mg, formula 2 diperoleh dengan bobot rata-rata 331 ± 3 mg, tablet salut dengan penyalut PPS diperoleh dengan bobot rata-rata 319 ± 4 mg. sedangkan tablet salut dengan penyalut EC diperoleh dengan bobot rata-rata 330 ± 3 (Tabel 17) Jumlah massa tablet yang diisikan kedalam cetakan yang akan ditekan menentukan berat tablet yang dihasilkan. Perbedaan bobot dapat terjadi karena proses pengaliran massa tablet dari *hopper* ke *die* kurang baik sehingga pengisian *die* saat pencetakan tidak seragam. Menurut Farmakope Indonesia edisi III, tablet dengan dengan bobot lebih dari 300 mg tidak boleh lebih dari 2 tablet yang masing-masing bobotnya menyimpang dari bobot rata-ratanya lebih besar dari 5 % dan tidak satu tablet pun yang bobotnya menyimpang dari bobot rata-ratanya lebih dari 10 %. Pada uji keseragaman bobot tablet hasilnya tidak melebihi 5 % sehingga tablet inti dan tablet salut memenuhi persyaratan uji keseragaman bobot.

Hasil pemeriksaan persen kenaikan bobot tablet salut formula 1 dan 2 menunjukkan penambahan bobot sebesar masing - masing 4,8% dan 6,49%, sedangkan pada penambahan bobot pada tablet salut PPS dan EC menunjukkan nilai masing - masing 1,53% dan 5,82% terhadap tablet inti (Tabel 17-18). Hasil ini masih memenuhi persyaratan penambahan bobot tablet salut selaput yaitu sebesar 2-5%. Kenaikan bobot rata-rata tablet salut

terhadap tablet inti membuktikan bahwa larutan penyalut menempel pada permukaan tablet sehingga terbentuk lapis tipis.

c. Uji keseragaman ukuran

Uji keseragaman ukuran dilakukan dengan cara mengukur diameter dan tebal tablet menggunakan jangka sorong. Pada umumnya diameter tablet konstan namun ketebalan tablet dapat bervariasi. Tebal tablet dapat berubah dengan berubahnya tekanan *punch* dan volume pengisian *die*. Pada tekanan yang konstan, ketebalan tablet bervariasi dengan berubahnya pengisian *die*, distribusi ukuran partikel, kepadatan campuran partikel yang dikempa. Sedangkan pada pengisian *die* yang konstan, tebal tablet berubah dengan berubahnya tekanan *punch*.

Dari hasil uji dapat dilihat bahwa ada peningkatan ukuran tablet antara tablet inti dengan tablet salut. Tablet salut formula 1 dan 2 mengalami kenaikan diameter dan tebal rata-rata bila dibandingkan terhadap diameter dan tebal rata-rata tablet inti. Hal ini dikarenakan pada permukaan tablet salut itu terbentuk salut lapis tipis yang diperoleh dari proses penyalutan sehingga diameter dan ketebalan tablet bertambah.

Ketebalan lapis tipis pada tablet yang telah disalut dihitung dari selisih tebal rata-rata tablet salut dan tebal rata-rata tablet inti, lalu hasilnya dibagi dua. Dari perhitungan dengan cara demikian diperoleh tebal lapis tipis pada tablet salut formula 1 dan 2 berturut-turut adalah sebesar 0,10775 mm dan

0,121 mm. Dari hasil perhitungan ini dapat dilihat bahwa terjadi peningkatan ukuran tablet salut. Formula 1 dan 2 memiliki ketebalan dan diameter yang sama karena pada formula ini digunakan polimer yang sama yaitu koproses PPS – EC 4:1. Meskipun dari hasil uji diperoleh peningkatan ketebalan dan diameter tetapi tablet inti dan kedua formula tablet salut tetap memenuhi persyaratan keseragaman ukuran tablet yaitu diameter tidak lebih dari 3 kali dan tidak kurang dari $1 \frac{1}{3}$ tebal tablet. (Tabel 17)

d. Uji kekerasan

Kekerasan tablet seperti halnya ketebalan tablet merupakan fungsi dari isi *die* dan tekanan *punch*. Pada penambahan tekanan *punch* maka nilai kekerasan akan meningkat dan ketebalan tablet akan berkurang. Sedangkan pada tekanan yang tetap, kekerasan tablet akan meningkat dengan meningkatnya isi *die* dan berkurang dengan berkurangnya isi *die*. Umumnya semakin besar tekanan *punch* maka tablet semakin keras, sifat alir masa juga menentukan kekerasan tablet.

Tablet inti harus memenuhi kekerasan yang cukup karena selama proses penyalutan tablet akan mengalami guncangan fisik didalam panci penyalut dan memperlambat absorbsi pelarut pada waktu dilakukan penyalutan. Tablet inti yang dihasilkan memiliki kekerasan yang melewati kekerasan tablet biasa (6-10 Kp) yaitu sebesar 16,92-19,7 Kp. Dari hasil uji kekerasan tablet inti dan tablet salut juga dapat dilihat bahwa terjadi

peningkatan kekerasan terhadap tablet inti. Hal tersebut dikarenakan massa penyalut membentuk ikatan adhesi pada permukaan tablet yang turut memperbesar kekerasan tablet serta memperbesar gaya yang diperlukan untuk mematahkan selaput yang berbanding lurus dengan kekerasan tablet sehingga nilai kekerasan tablet salut bahkan bisa bertambah antara 50-140% untuk pertambahan berat tablet sebesar 4,89 dan 9,29%. (Tabel 17)

e. Uji keregasan tablet

Uji keregasan tablet bertujuan untuk mengetahui ketahanan tablet terhadap pengaruh mekanis selama proses pembuatan, pengemasan, dan pendistribusian. Uji kekerasan tablet berkaitan dengan uji keregasan umumnya tablet dengan kekerasan yang tinggi akan memiliki keregasan yang rendah. Tablet diuji ketahanannya terhadap benturan akibat jatuh bebas dan gesekan. Tablet inti yang akan disalut sebaiknya memiliki nilai keregasan yang serendah mungkin untuk menjaga bentuk dan keregasan tablet selama proses penyalutan. Jika keregasannya terlalu tinggi akan menyebabkan terbentuknya partikel halus yang akan menempel pada permukaan tablet selama proses penyalutan sehingga menghasilkan lapisan tipis yang kasar dan tidak rata.

Hasil pengujian keregasan menunjukkan baik tablet inti maupun tablet salut memenuhi nilai persyaratan keregasan tablet yang baik yaitu $< 0,8 \%$. Nilai keregasan tablet inti 0,0024%. Nilai keregasan tablet salut formula 1 dan

2 adalah 0,0001% dan 0% (Tabel 17), sedangkan nilai keregasan tablet salut PPS dan tablet salut EC adalah 0,06 dan 0% (Lampiran 1 dan Tabel 17). Nilai keregasan tablet salut lebih rendah dari tablet inti. Hal ini kemungkinan dikarenakan lapisan salut lapis tipis yang terbentuk mampu menutupi permukaan tablet inti, sehingga tablet tahan terhadap goresan dan guncangan selama proses pengujian berlangsung.

f. Uji disolusi

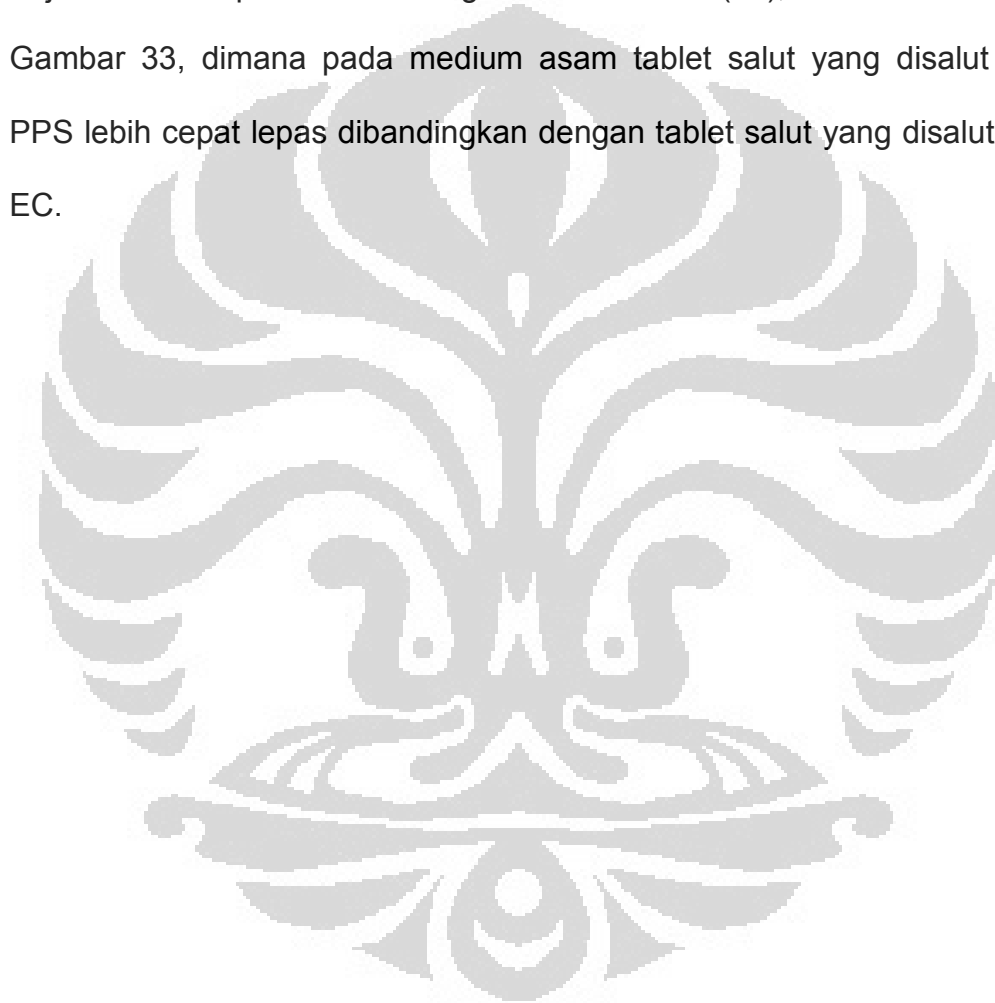
Tujuan dilakukan uji ini adalah untuk mengetahui ada atau tidaknya pengaruh pemberian penyalutan pada tablet inti terhadap laju pelepasan obat dari tablet salut teofilin yang disalut dengan polimer PPS, EC, eksipien koproses PPS-EC 4:1 dengan konsentrasi masing-masing 4%. Sementara itu tidak dilakukannya uji disolusi pada tablet teofilin yang disalut dengan eksipien koproses PPS-EC 4:1 pada konsentrasi 2% dikarenakan tablet salut yang dihasilkan tidak seragam, bahkan ada lapisan penyalut yang terlepas.

Uji pelepasan obat dalam penelitian ini dilakukan dalam dua medium, yaitu larutan klorida pH 1,2 dan larutan dapar fosfat pH 7,2 dengan waktu pengujian masing - masing selama sepuluh jam. Suhu di dalam medium dijaga sesuai dengan suhu normal tubuh manusia yaitu $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ dengan pengadukan kontinu pada kecepatan 50 rpm.

Berdasarkan hasil yang ditampilkan pada Tabel 24 serta profil pelepasan pada Gambar 33, diketahui bahwa tablet yang telah disalut

dengan PPS, EC dan eksipien koproses PPS-EC 4:1 menunjukkan profil pelepasan obat yang lebih lambat dibandingkan dengan tablet inti.

Pelepasan obat teofilin dari tablet salut menggunakan polimer PPS juga dipengaruhi oleh medium disolusi. Dalam medium asam erosi pada PPS terjadi karena pati akan mengalami hidrolisis (36), hal ini terlihat pada Gambar 33, dimana pada medium asam tablet salut yang disalut dengan PPS lebih cepat lepas dibandingkan dengan tablet salut yang disalut dengan EC.



BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

A. KESIMPULAN

Dari hasil penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan :

1. Dari hasil uji karakteristik disimpulkan bahwa eksipien koproses PPS-EC memiliki karakteristik yang lebih baik apabila dibandingkan dengan eksipien induknya.
2. Tablet salut lapis tipis teofilin dengan menggunakan eksipien koproses PPS-EC 4:1 dapat digunakan sebagai bahan penyalut yang mengendalikan pelepasan obat dan memenuhi persyaratan FI III dalam hal keseragaman bobot, keseragaman ukuran, kekerasan, keregasan, dan disolusi.

B. SARAN

1. Modifikasi formula penyalut dengan mengkombinasi eksipien koproses PPS-EC dengan perbandingan lain dapat dilakukan untuk mengetahui karakteristik dari tablet salut.
2. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut penggunaan eksipien koproses PPS-EC sebagai penyalut lapis tipis tablet lepas terkendali bersama *plasticizer* dengan berbagai variasi jenis dan konsentrasi.

DAFTAR ACUAN

1. Nachaegari, K. dan Arvind K. B. 2004. *Coprocessed excipients for Solid Dosage Forms*. Pharmaceutical Technology. Diakses dari <http://www.pharmtech.findpharma.com/pharmtech/article/articleDetail.jsp?id=8144> pada tanggal 8 Juni 2009, pkl. 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, Vol. 3 (3).
4. Jannah, M. 2000. *Penelitian Pendahuluan Uji Daya Guna Pati Singkong Terpregelatinasi Sebagai Bahan Salut Selaput Tablet*. Depok: Skripsi Sarjana Departemen Farmasi FMIPA Universitas Indonesia.
5. Sugiyati, R. 2007. *Penggunaan Pregelatinasi Pati Singkong Propionat Sebagai Bahan Penyalut Lapis Tipis Tablet*. Depok: Skripsi Sarjana Departemen Farmasi FMIPA Universitas Indonesia.
6. Merawati, M. 2009. *Tablet Salut Lapis Tipis Ekstrak Bawang Putih (*Allium sativum* Linn.) Menggunakan Pregel Pati Singkong Hidroksipropil Sebagai Bahan Penyalut*. Depok: Skripsi Sarjana Departemen Farmasi FMIPA Universitas Indonesia.

7. Endahsari, R. 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 dan Kitamori N. 1995. *Behavior of pregelatinized starch during granulation and its influence on tablet properties*. Japan: Chemical and pharmaceutical bulletin vol. 43, no 12, 2264-2266.
9. Krochta, J. M. dan Mulder-Johson, C. D. 1997. *Edible and Biodegradable Polymer Films: Challenges and Opportunities*. Food Technology, 51(2). Dalam, T. Bourtoom. 2008. *Edible Film and Coating : Characteristics and Properties*. International Food Research Journal, 15 (3). Thailand.
10. Wade, A dan P.J. Weller. 2006. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 5th Edition. London: The pharmaceutical Press. 485,491.
11. Botham R. L. 1994. *Gums and Stabilizers for the Food Industry*. Oxford University Press. London: 187-195.
12. Swarbrick, J. 2007. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, Ed 3, Volume 1. New York: Informa Healthcare USA. 1732.
13. Klanarong, S. 2002. *Modification of Cassava Starch*. X Poland: International Starch Convention.
14. Anonim. 1995. *Farmakope Indonesia*, edisi IV. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.

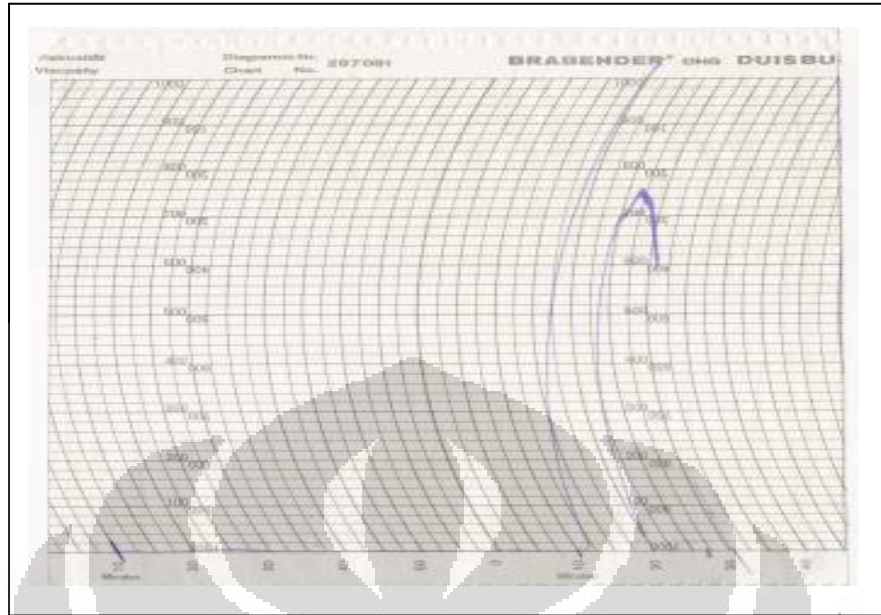
15. Banker, G. S. dan Anderson, N. R. 1994. *Tablet*. Dalam : Lachman, L., Lieberman, H.A., Kaning, J.L. *Teori dan Praktek Farmasi Industri* Vol 2 edisi ketiga. Terjemahan Siti Suyatmi. UI-Press , Jakarta: 643-788.
16. Fennema, O. R., M. Karen dan D. B. Lund. 1996. *Principle of Food Science*. Connecticut: The AVI Publishing.
17. Katdare, A. dan Mahesh. 2006. *Excipient Development for Pharmaceutical, Biotechnology, and Drug Delivery Systems*. USA: Taylor & Francis Group, LLC.
18. Tranggono, S. 1991. *Bahan Tambahan Makanan (Food Additive)*. Yogyakarta. PAU Pangan dan Gizi UGM.
19. Belitz, H. D. dan W. Grosch. 1986. *Food Chemistry*. New York: Springer Verlag Berlin Heldenberg.
20. Moreton, R. C. 1996. *Tablet excipients to the year 2001: a look into the crystal ball*. Drug Dev Ind Pharm:11–23.
21. York, P. 2001. *Molecules, materials science & medicines*. Pharm J. 267:437–440.
22. Modliszewski, J. J dan Ballard A. D. 1996. *Coprocessed galactomannan-glucomannan*. US Patent No. 5,498,436.
23. Mehra D.K., West K.P. dan Wiggins J.D. 1988. *Coprocessed microcrystalline cellulose and calcium carbonate composition and its preparation*. US Patent No. 4,744,987.

24. Bolhius G. K. dan Chowhan Z. T. 1996. *Materials for direct compaction*. In: Alderborn G, Nystrom C, eds. *Pharmaceutical Powder Compaction Technology*. New York: Marcel Dekker, Inc., 419–500.
25. Cole, G. 1995. *Pharmaceutical Coating Technology*. USA: Taylor & Francis Group, LLC. 7-49,442.
26. Lieberman, A. H. 1996. *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablet*, Volume 3. New York and Bassel: Marcel Dekker Inc, 93-113.
27. Mathiowitz, E. 1999. *Encyclopedia of Controlled Drug Delivery*, Volume 1&2. New York: John Wiley & Sons. 299-309.
28. Wheatley T.A. dan Steuernagel C.R. 1997. *Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms*, 2nd ed. New York: Dekker. 50.
29. Ganiswara, G.S. 1995. *Farmakologi dan Terapi*, Ed. IV. Bagian farmakologi FKUI. Jakarta: Gaya Baru. 81-88, 218, 226-233.
30. Anonim. 1979. *Farmakope Indonesia*, edisi III. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 532, 597-598.
31. Anonim. 1993. *Martindale The Extra Pharmacopeia*, 30th Edition. London: The Pharmaceutical Press, 23-24.
32. Anonim. 1977. *The Pharmaceutical Codex*, 11th edition. London: The Pharmaceutical Press.
33. Carstensen, J. T. dan Rhodes, C. T. 2000. *Drug Stability Principles and Practice*. 3rd edition. Marcell Dekker Inc., New York : 215, 229

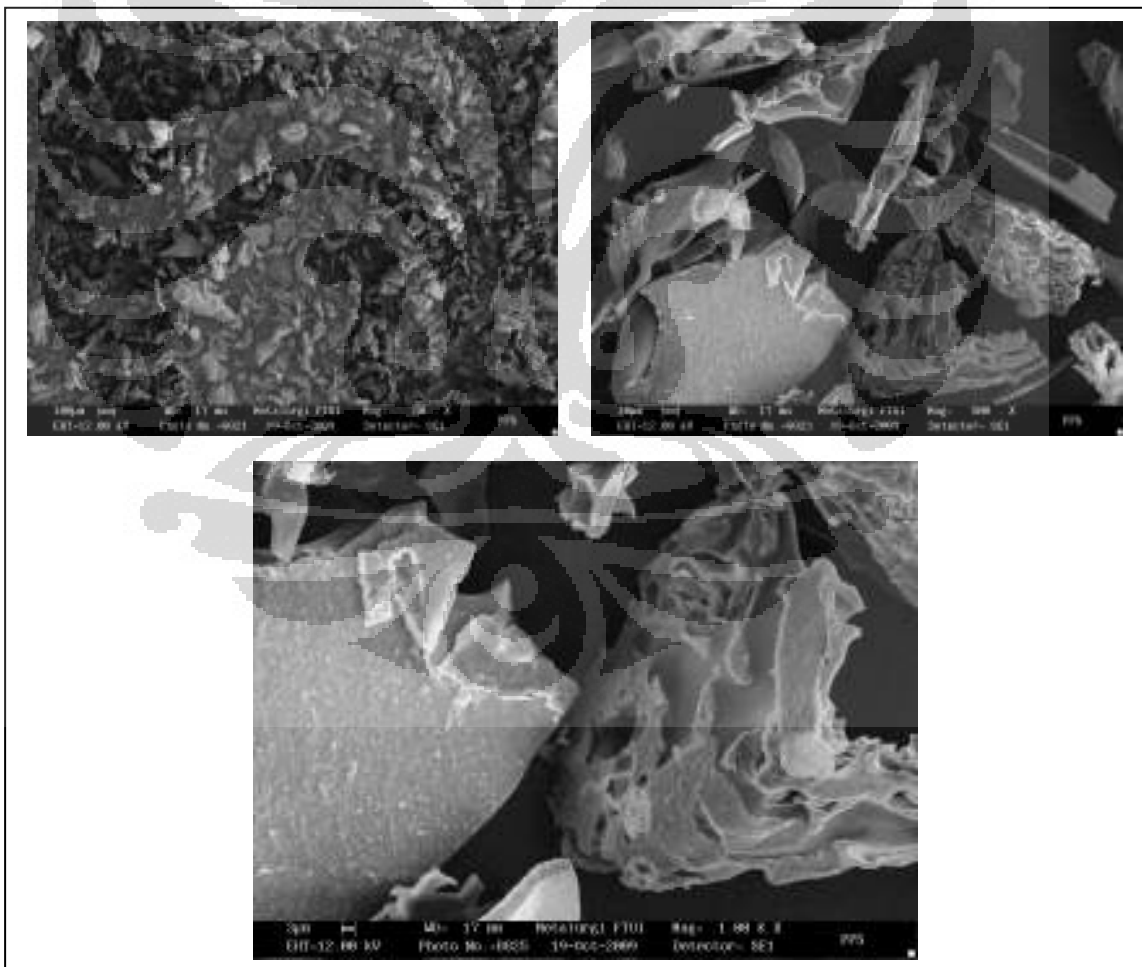
34. Augustin, S. 2003. *Preparative DSC: a tool for identifying phase transitions in carbohydrate system*. <http://www.bio.cmu.edu/courses/03438/lec500/DSC.html>. pada tanggal 25 November 2009 pukul 17.35 WIB
35. Marshal, K. 1989. *Kompresi dan Konsolidasi Serbuk Bahan Padat*. Dalam: Lachman, L., Lieberman, HA., Kanig, JL., (eds). *Teori dan Praktek Farmasi Industri*. Edisi ketiga. Diterjemahkan oleh Siti Suyatmi UI-Press: 56-98, 140-452
36. Swinkles, J. J. M. 1985. *Source of Starch, Its Chemistry and Physics*. Dalam: *Starch Conversion Technology* Ed. By G.M.A Van Beynum & J.A Roles. Marcell Dekker, New York: 1



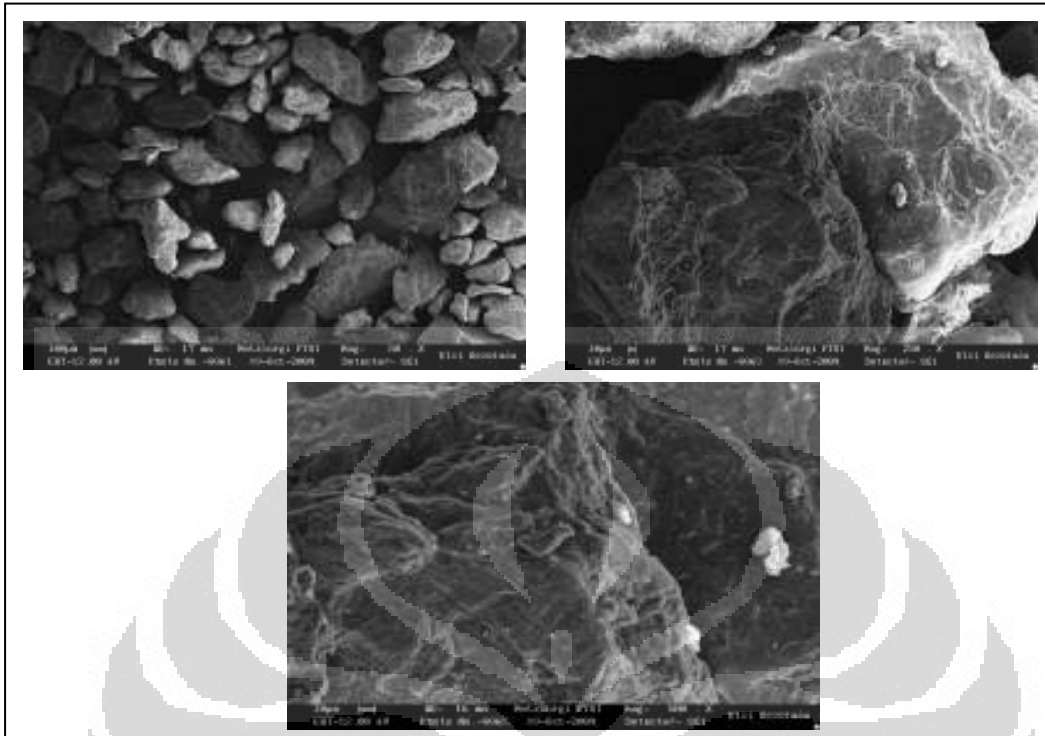
GAMBAR



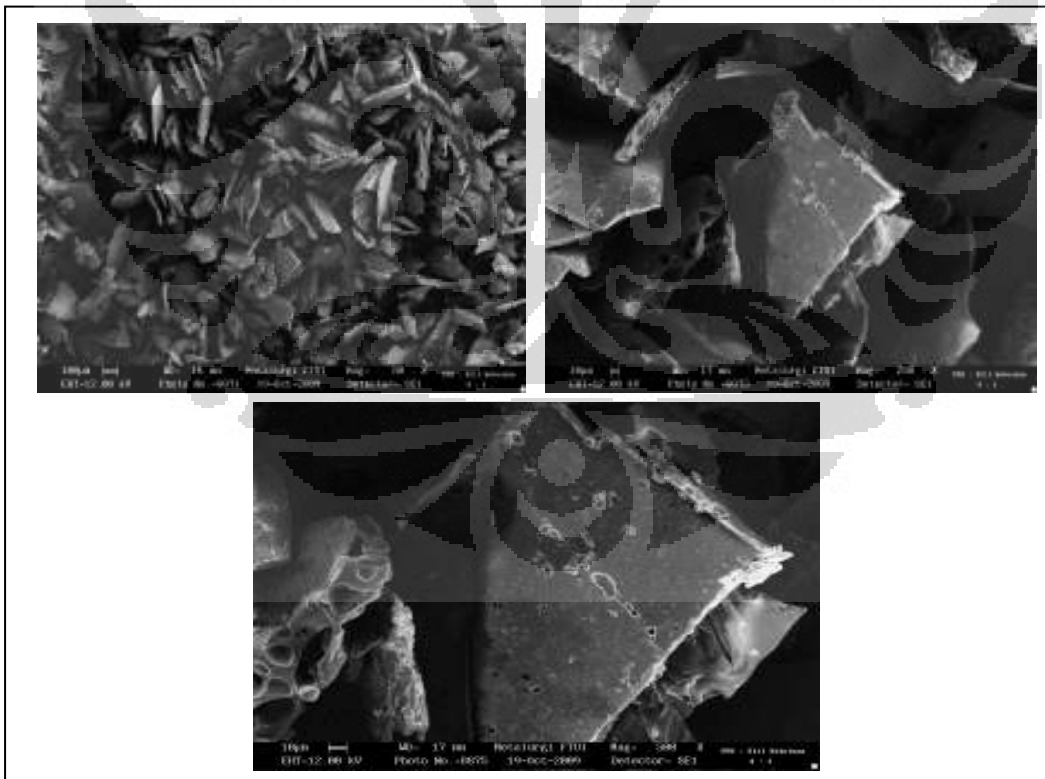
Gambar 6. Pola Brabender Pati Singkong



Gambar 7. Bentuk partikel PPS dilihat dengan menggunakan SEM



Gambar 8. Bentuk partikel etil selulosa dengan menggunakan SEM



Gambar 9. Bentuk partikel koproses PPS-Etil selulosa 4:1 dengan menggunakan SEM



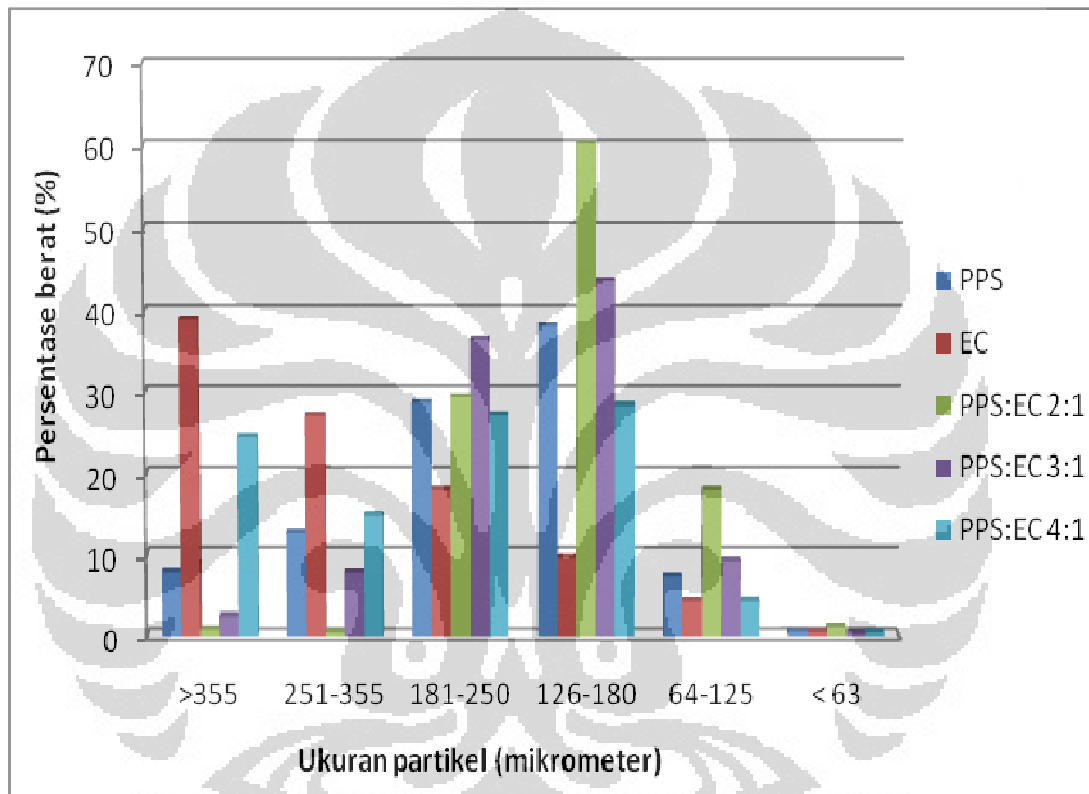
Gambar 10. Bentuk serbuk PPS dan etil selulosa



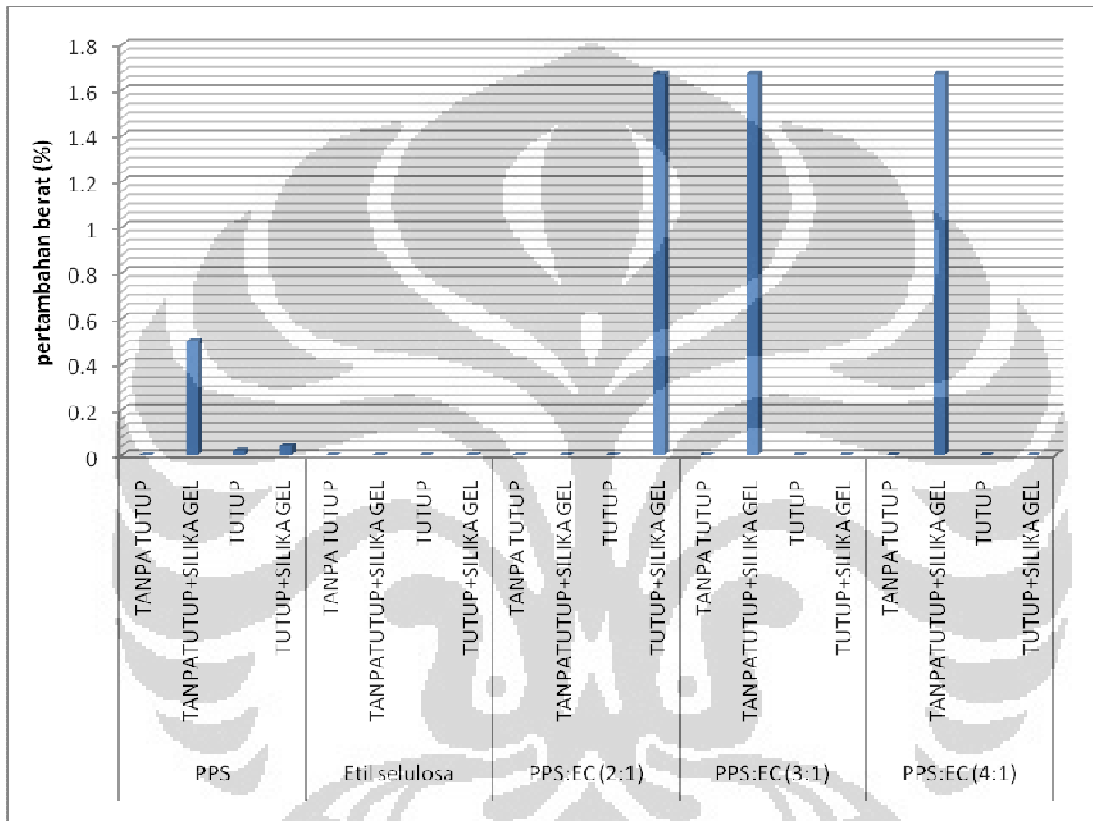
Gambar 11. Bentuk serbuk kasar koproses PPS:EC 2:1;3:1;4:1



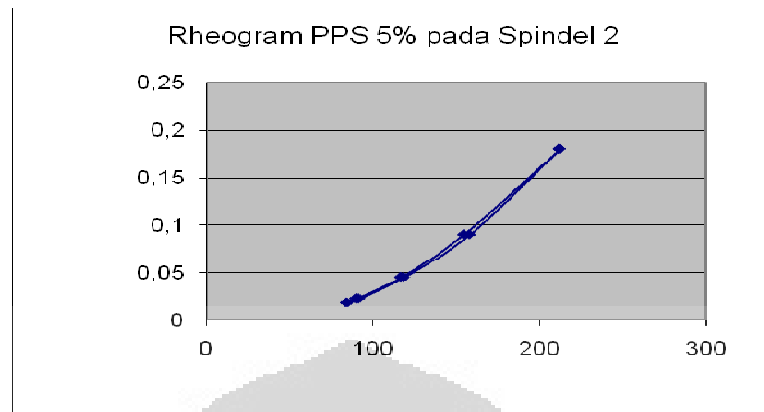
Gambar 12. Bentuk serbuk halus koproses PPS:EC 2:1;3:1;4:1



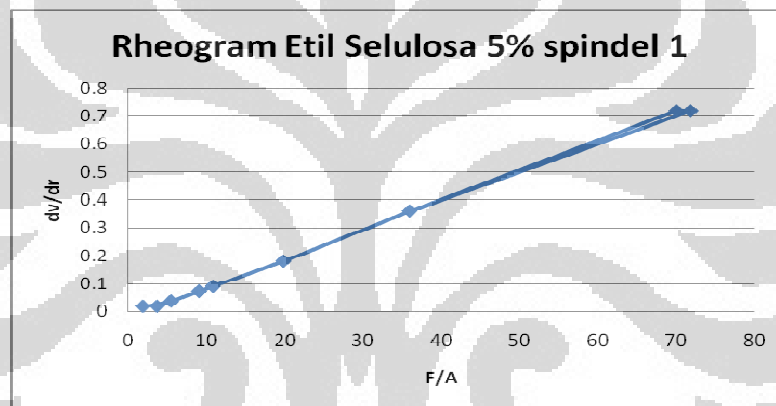
Gambar 13. Diagram batang distribusi ukuran partikel PPS, EC, koproses PPS-EC 2:1, 3:1 dan 4:1



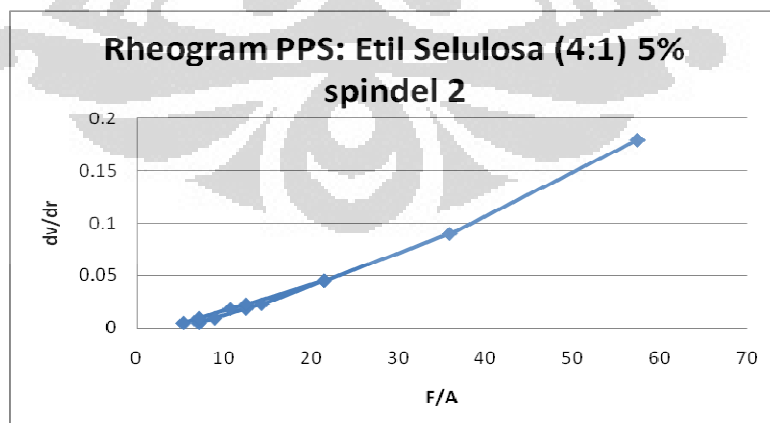
Gambar 14. Diagram higroskopisitas PPS, EC, koproses PPS-EC 2:1, 3:1 dan 4:1



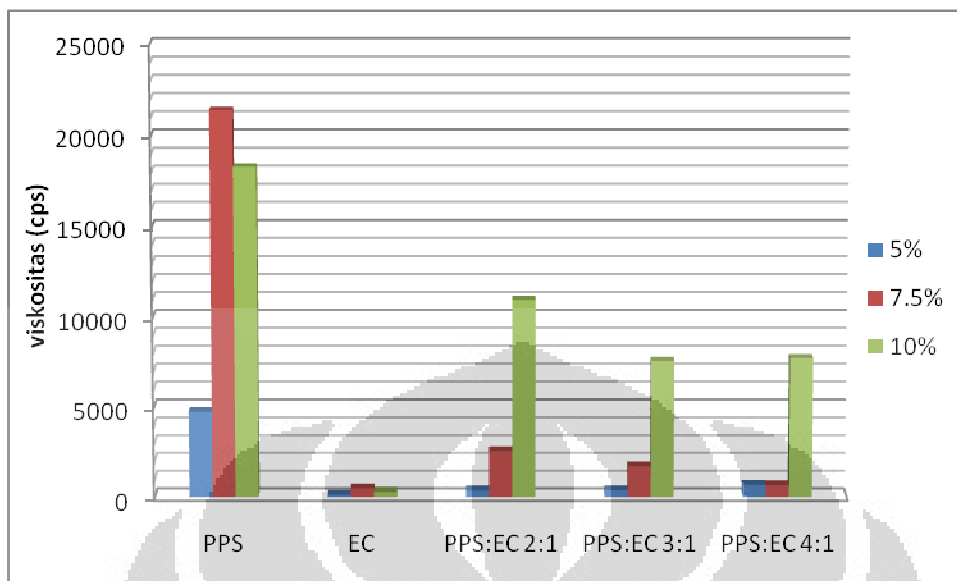
Gambar 15. Rheogram PPS 5% pada spindel 2 alat *Viscometer Brookfield*



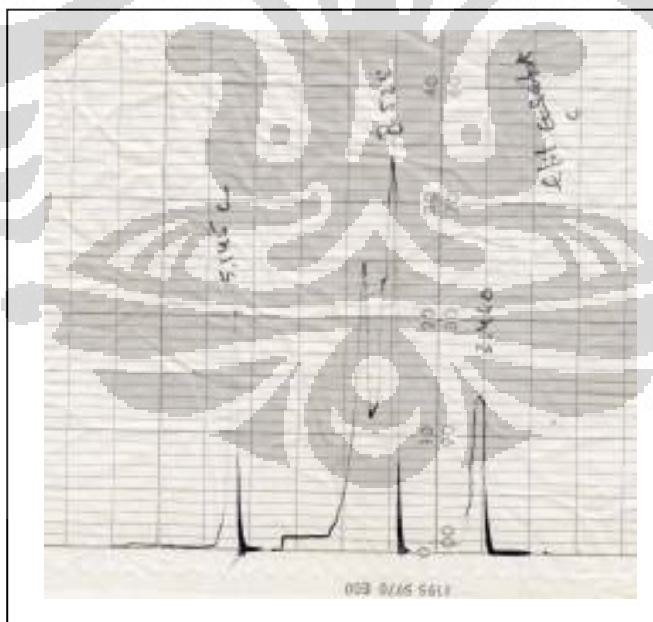
Gambar 16. Rheogram etil selulosa 5% pada spindel 1 alat *Viscometer Brookfield*



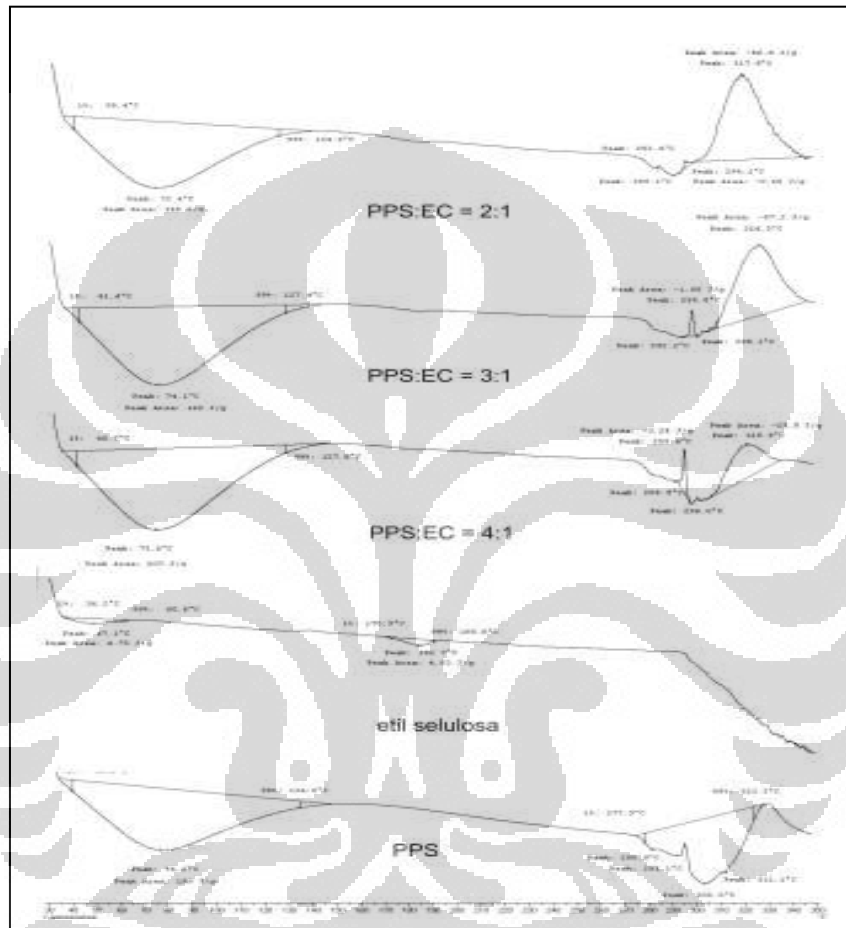
Gambar 17. Rheogram koproses PPS-EC 4:1 5% pada sindel 2 alat *Viscometer Brookfield*



Gambar 18. Diagram viskositas PPS, EC, koproses PPS-EC 2:1, 3:1 dan 4:1 dengan masing-masing konsentrasi 5%, 7,5% dan 10%

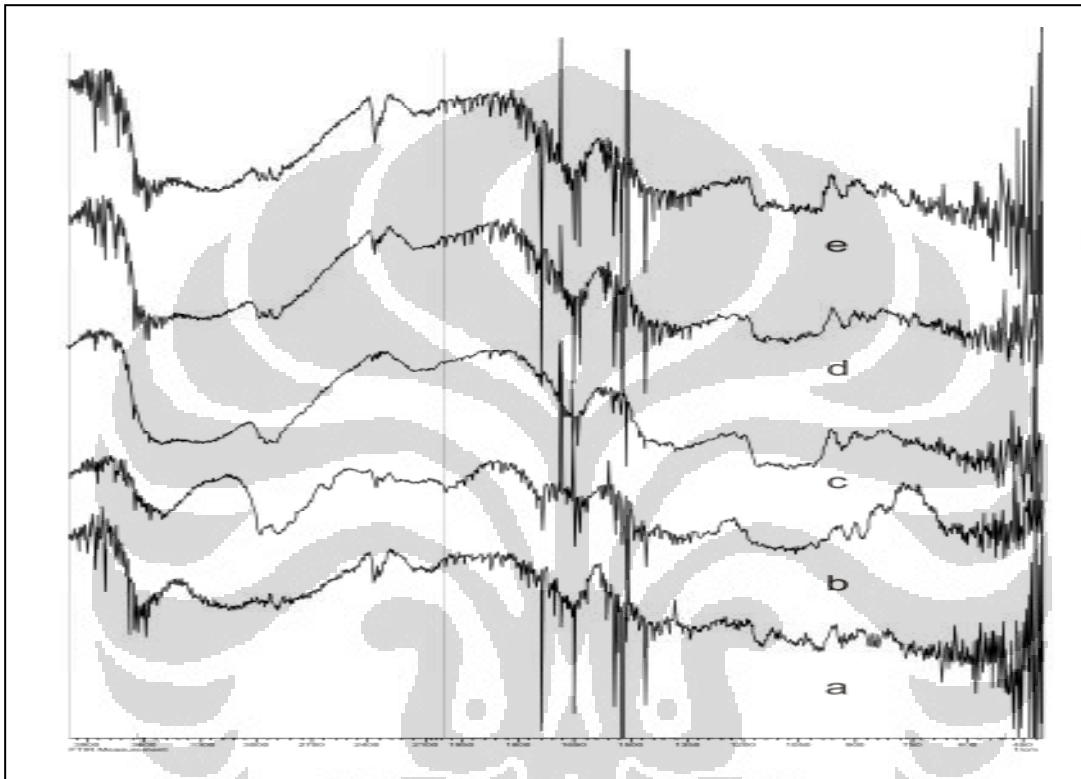


Gambar 19. Grafik kekuatan gel

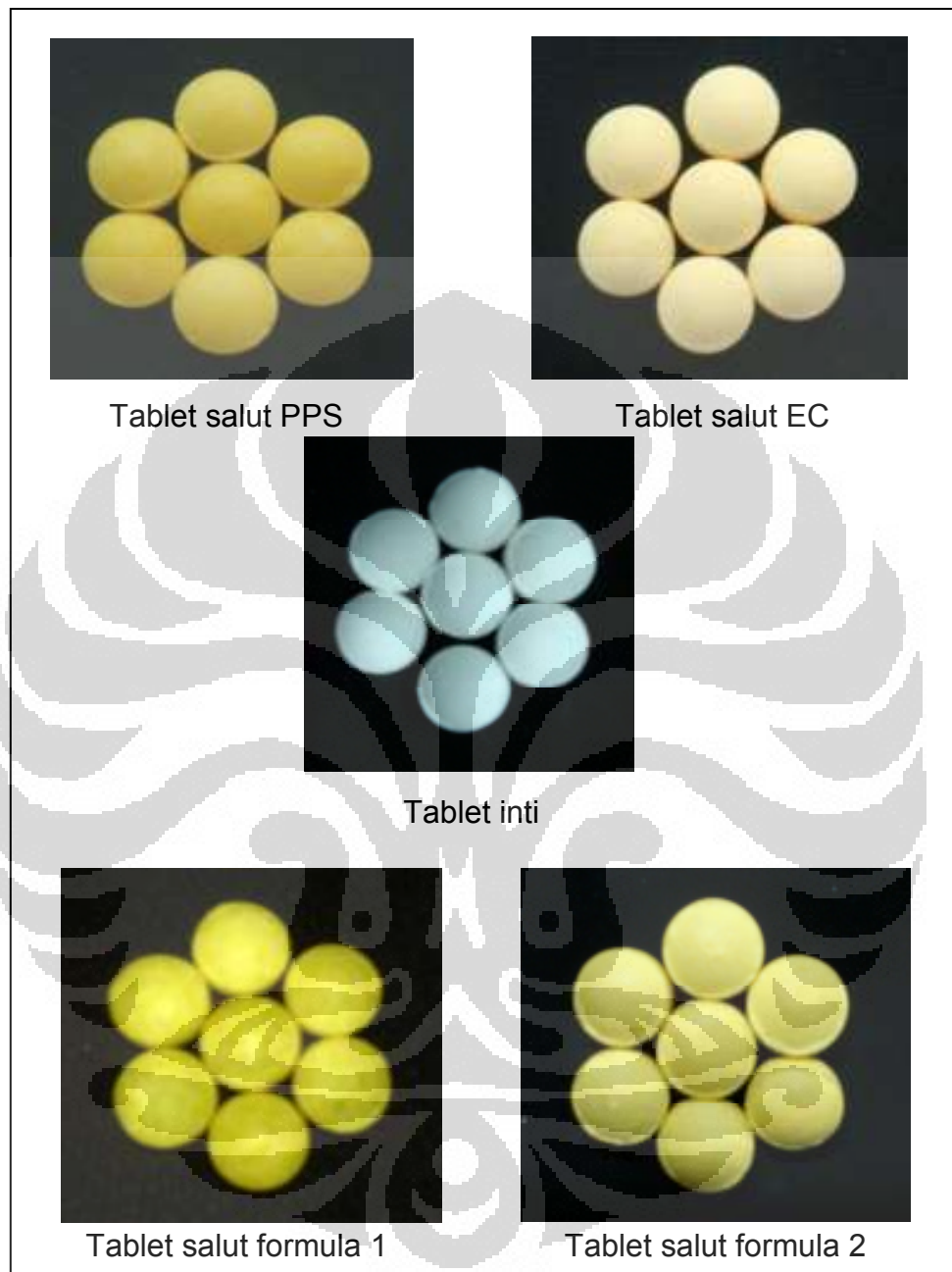


Gambar 20. Termogram DSC dari PPS, Etil Selulosa dan koproses PPS-Etil Selulosa

Keterangan : PPS memiliki temperatur dekomposisi 76,2^oC
 Etil selulosa memiliki temperatur dekomposisi 47,1^oC
 Koproses PPS-EC 4:1 memiliki temperatur dekomposisi 73,6^oC
 Koproses PPS-EC 3:1 memiliki temperatur dekomposisi 74,1^oC
 Koproses PPS-EC 4:1 memiliki temperatur dekomposisi 72,4^oC



Gambar 21. Grafik FTIR dari (a) PPS, (b) etil selulosa, (c) koproses PPS-Etil selulosa 4:1, (d) koproses PPS-Etil selulosa 3:1, dan (e) koproses PPS-Etil selulosa 2:1.

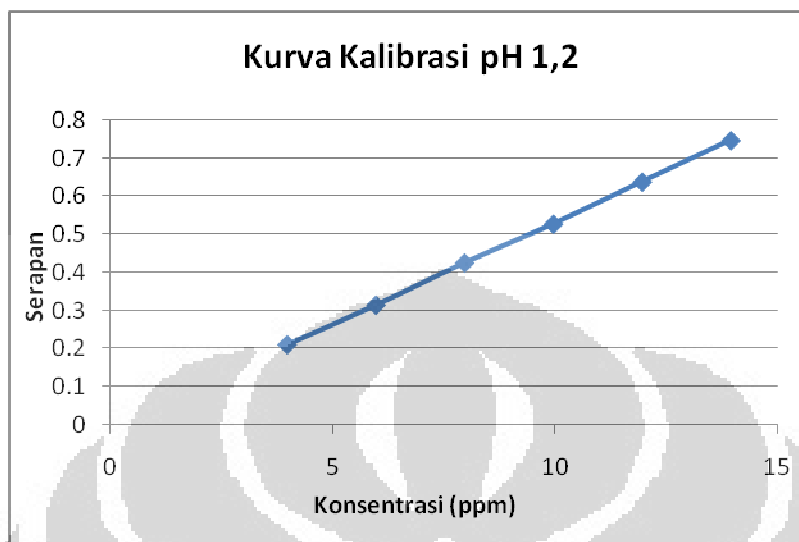


Gambar 22. Foto tablet inti dan tablet salut

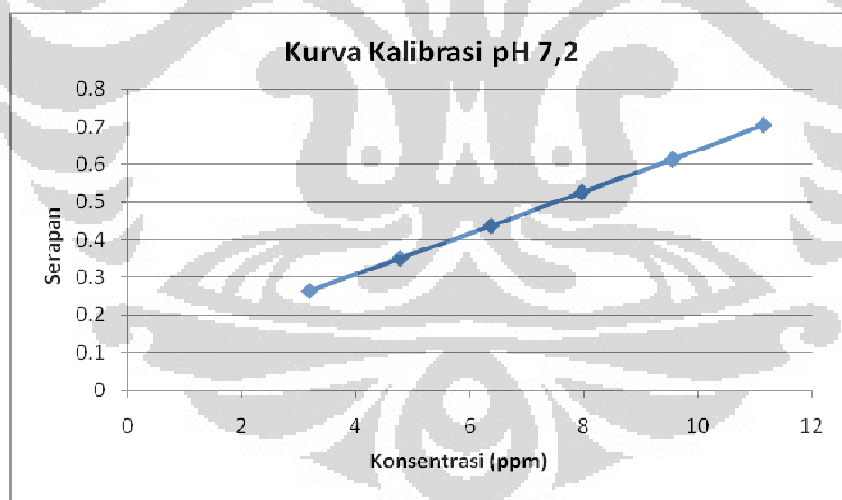
Keterangan :

Tablet salut formula 1 = tablet inti yang disalut dengan larutan penyalut formula 1

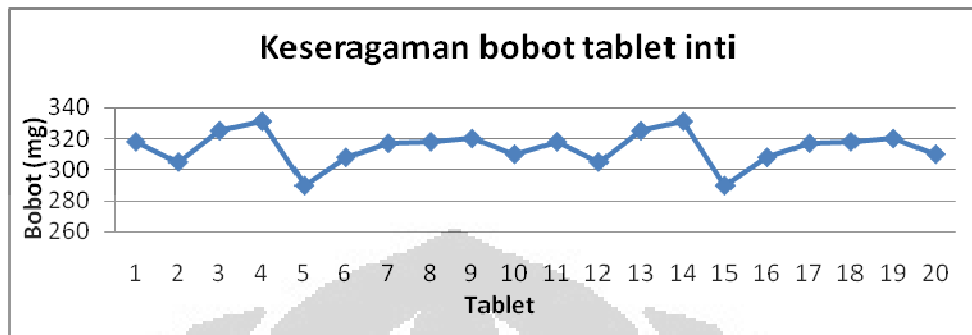
Tablet salut formula 2 = tablet inti yang disalut dengan larutan penyalut formula 2



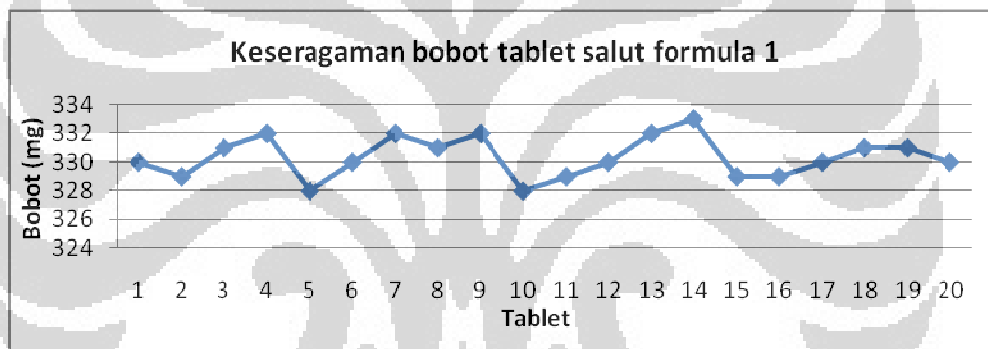
Gambar 23. Kurva kalibrasi teofilin dalam larutan HCl pH 1,2 dengan λ maksimum 270 nm dan persamaan garis $y = 0,005467 + 0,0539 x$; $r = 0,999939$



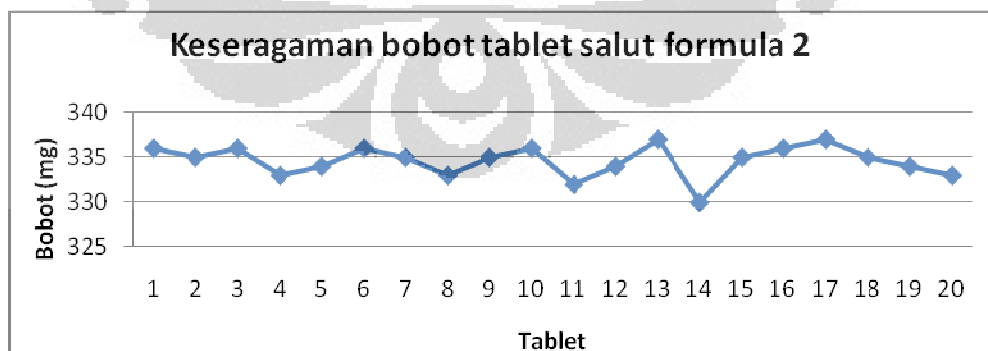
Gambar 24. Kurva kalibrasi teofilin dalam larutan dapar pH 7,2 dengan λ maksimum 270 nm dan persamaan garis $y = 0,0002381 + 0,0551 x$; $r = 0,999956$



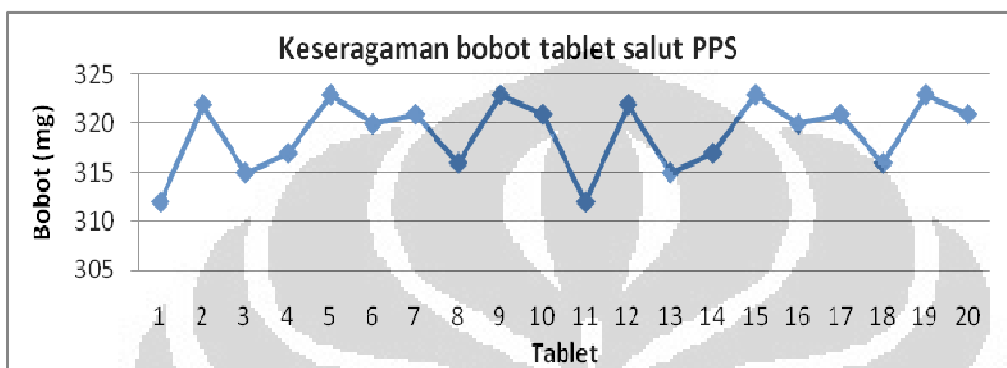
Gambar 25. Grafik bobot tablet inti



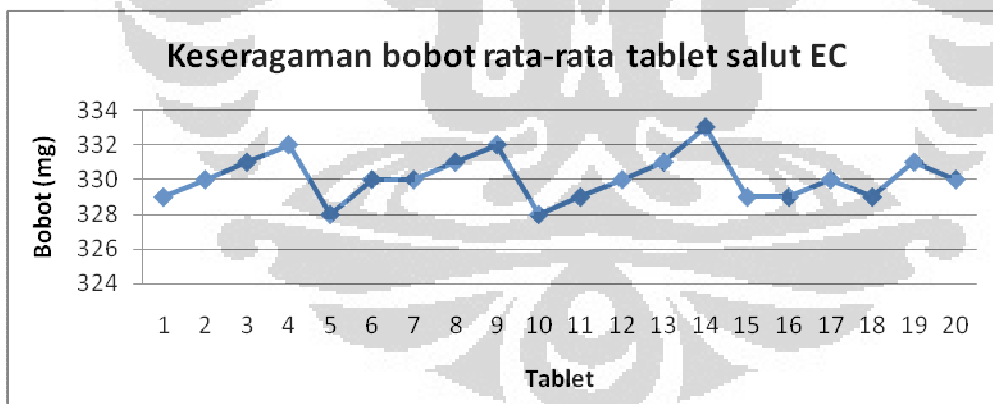
Gambar 26. Grafik bobot tablet salut formula 1



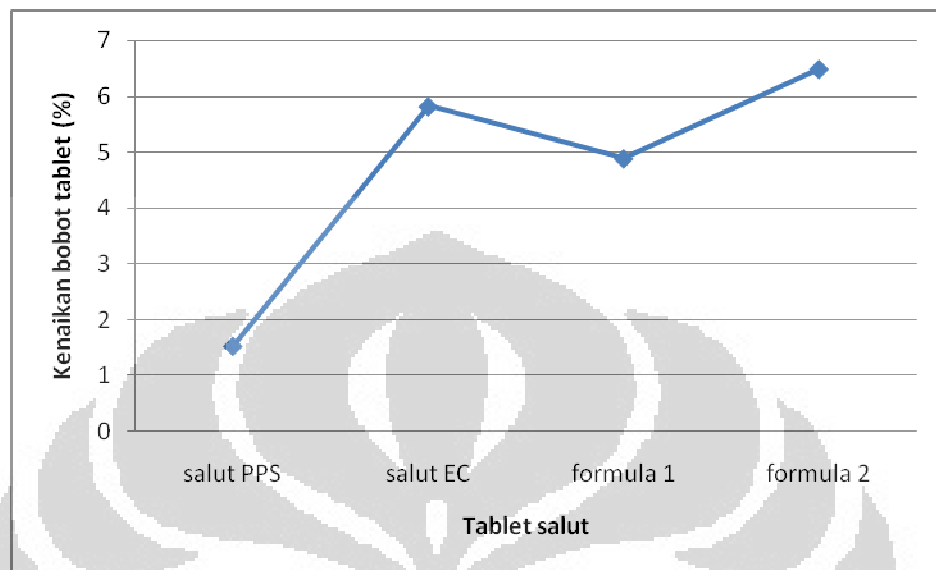
Gambar 27. Grafik bobot tablet salut formula 2



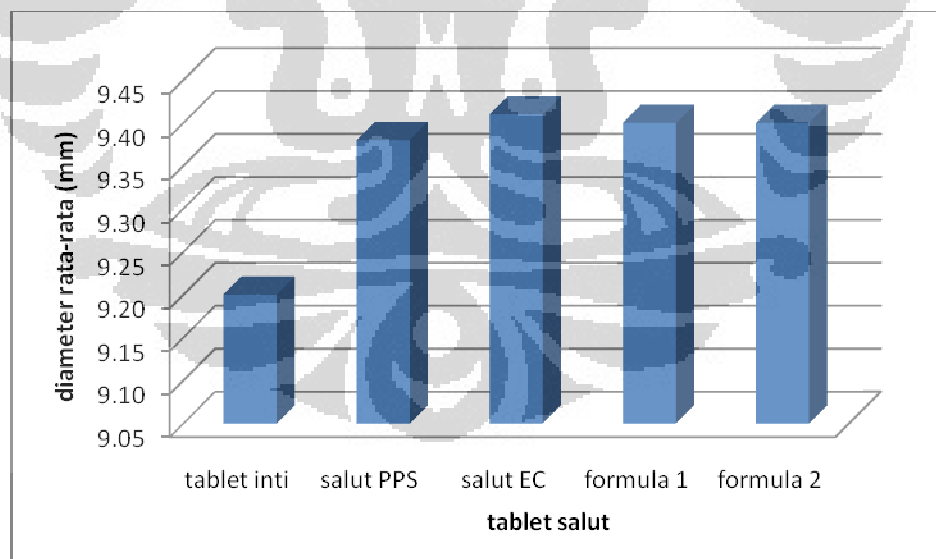
Gambar 28. Grafik bobot tablet salut PPS



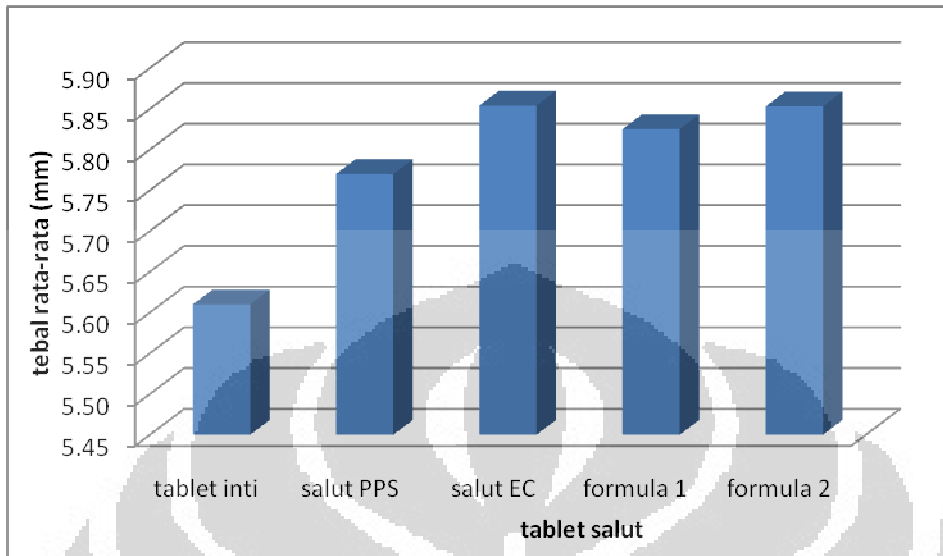
Gambar 29. Grafik bobot tablet salut etil selulosa



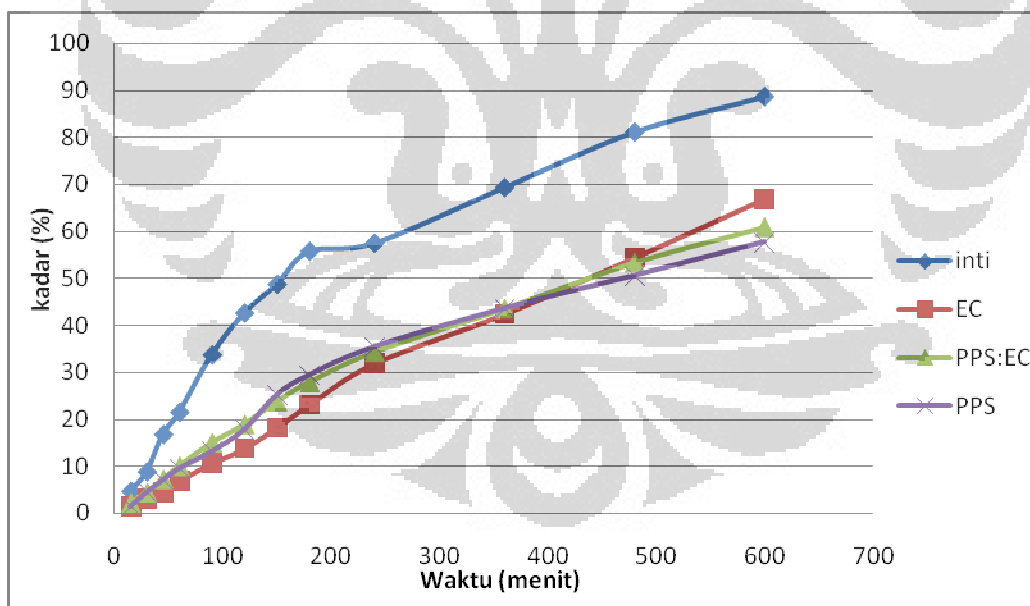
Gambar 30. Grafik pertambahan bobot tablet salut terhadap tablet inti



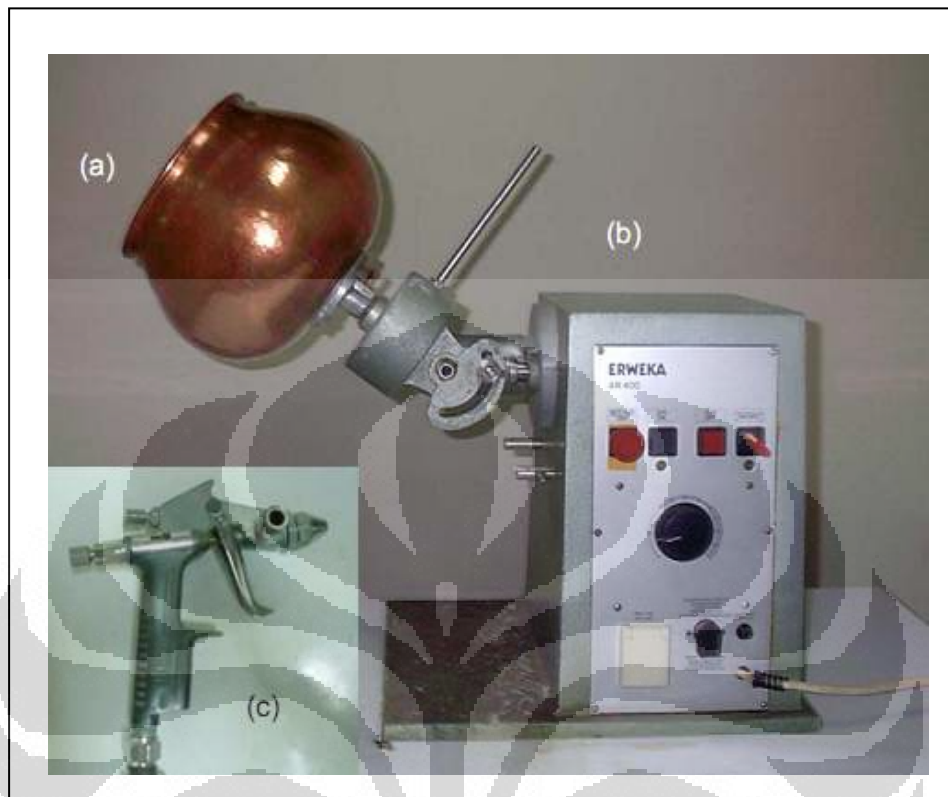
Gambar 31. Diagram batang diameter rata-rata tablet inti dan tablet salut



Gambar 32. Diagram batang tebal rata-rata tablet inti dan tablet salut



Gambar 33. Kurva pelepasan teofilin sebagai fungsi waktu dalam (a) larutan HCl pH 1,2 dan (b) larutan dapar fosfat pH 7,2




Gambar 34. Foto rangkaian alat panci penyalut
Keterangan : panci penyalut (a), mesin pemutar panci (b), *spray gun* (c).



Gambar 35. Foto alat disolusi Electrolab TDT - 08L



Gambar 36. Foto rangkaian alat spektrofotometer UV-Vis UV 1800 Shimadzu



TABEL

Tabel 8.

Evaluasi karakteristik PPS, EC, koproses PPS-EC 2:1, 3:1 dan 4:1

No.	Parameter	PPS	EC	PPS-EC 2:1	PPS-EC 3:1	PPS-EC 4:1
1.	Laju Alir	-	5,2 g/detik	15,15 g/detik	14,28 g/detik	9,09 g/detik
2.	Sudut Istirahat	Tidak ada	24,15 ^o	34,5 ^o	31,94 ^o	27,80 ^o
3.	Indeks Kompresibilitas	29,33%	11,18%	27,55%	21,95%	23,26%

Tabel 9.

Distribusi ukuran partikel PPS, EC, koproses PPS-EC 2:1, 3:1 dan 4:1

Ukuran partikel (μm)	Banyaknya serbuk yang tertinggal di ayakan (%)				
	PPS	EC	PPS:EC 2:1	PPS:EC 3:1	PPS:EC 4:1
>355	7,98	39	0,79	2,45	24,51
251-355	12,77	27,23	0,47	7,90	15,02
181-250	28,72	18,05	29,37	36,44	27,31
126-180	38,19	9,59	60,31	43,61	28,45
64-125	7,39	4,21	18,05	9,28	4,24
≤ 63	0,59	0,51	1,16	0,33	0,48

Tabel 10.

Data higroskopisitas PPS, EC, koproses PPS-EC 2:1, 3:1 dan 4:1 dengan keadaan tertentu

Hari	KETERANGAN	%
PPS	tanpa tutup	0
	tanpa tutup + silika gel	0,5
	tutup	0,02
	tutup+silika gel	0,04
Etil selulosa	tanpa tutup	0
	tanpa tutup + silika	0

	gel	
	tutup	0
	tutup + silika gel	0
PPS:EC (2:1)	tanpa tutup	0
	tanpa tutup+silika gel	0
	tutup	0
	tutup + silika gel	1,67
PPS:EC (3:1)	tanpa tutup	0
	tanpa tutup + silika gel	1,67
	tutup	0
	tutup + silika gel	0
PPS:EC (4:1)	tanpa tutup	0
	tanpa tutup + silika gel	1,67
	tutup	0
	tutup + silika gel	0

Tabel 11. Data Viskositas PPS 5% pada spindel 2 *Viscometer Brookfield*

Spindel	Kecepatan (rpm)	Dial Reading (dr)	Faktor Koreksi (F)	Viskositas ($\eta = dr \times F$)	Shearing Stress ($F/A = dr \times 7,187$)	Rate of Share ($dv/dr = F/A \times 1/\eta$)
2	0,5	7	1600	11200	50	0,004491875
	1	9	800	7200	65	0,00898375
	2	11,75	400	4700	84	0,0179675
	2,5	12,5	320	4000	90	0,022459375
	5	16,25	160	2600	117	0,04491875
	10	21,5	80	1720	155	0,0898375
	20	29,5	40	1180	212	0,179675
	20	29,5	40	1180	212	0,179675
	10	22	80	1760	158	0,0898375
	5	16,5	160	2640	119	0,04491875
	2,5	12,75	320	4080	92	0,022459375
	2	11,75	400	4700	84	0,0179675
	1	9,5	800	7600	68	0,00898375
	0,5	7,5	1600	12000	54	0,004491875

Tabel 12. Data Viskositas etil selulosa 5% pada spindel 1 *Viscometer Brookfield*

Spindel	Kecepatan (rpm)	Dial Reading (dr)	Faktor Koreksi (F)	Viskositas ($\eta = dr \times F$)	Shearing Stress ($F/A = dr \times 7,187$)	Rate of Share ($dv/dr = F/A \times 1/\eta$)
1	0,5	0,25	400	100	1,79675	0,0179675
	1	0,75	200	150	5,39025	0,035935
	2	1,25	100	125	8,98375	0,07187
	2,5	1,5	80	120	10,7805	0,0898375
	5	2,75	40	110	19,76425	0,179675
	10	5	20	100	35,935	0,35935
	20	10	10	100	71,87	0,7187
	20	9,75	10	97,5	70,07325	0,7187
	10	5	20	100	35,935	0,35935
	5	2,75	40	110	19,76425	0,179675
	2,5	1,5	80	120	10,7805	0,0898375
	2	1,25	100	125	8,98375	0,07187
	1	0,75	200	150	5,39025	0,035935
	0,5	0,5	400	200	3,5935	0,0179675

Tabel 13. Data Viskositas koproses PPS-Etil selulosa 4:1 5% pada spindel 1 *Viscometer Brookfield*

Spindel	Kecepatan (rpm)	Dial Reading (dr)	Faktor Koreksi (F)	Viskositas ($\eta = dr \times F$)	Shearing Stress ($F/A = dr \times 7,187$)	Rate of Share ($dv/dr = F/A \times 1/\eta$)
1	0,5	2	400	800	14,374	0,0179675
	1	3	200	600	21,561	0,035935
	2	4	100	400	28,748	0,07187
	2,5	4,5	80	360	32,3415	0,0898375
	5	6,75	40	270	48,51225	0,179675
	10	10,75	20	215	77,26025	0,35935
	20	17	10	170	122,179	0,7187
	20	16,75	10	167,5	120,38225	0,7187
	10	10,25	20	205	73,66675	0,35935
	5	6,5	40	260	46,7155	0,179675
	2,5	4,25	80	340	30,54475	0,0898375
	2	3,5	100	350	25,1545	0,07187
	1	2,5	200	500	17,9675	0,035935
	0,5	1,75	400	700	12,57725	0,0179675

Tabel 14.

Data viskositas PPS, EC, koproses PPS-EC 2:1, 3:1, dan 4:1

No.	Bahan	5% (cps)	7,5% (cps)	10% (cps)
1.	PPS	4754,28	21384,52	18276,78
2.	EC	121,96	481,42	295,71
3.	PPS:EC 2:1	363,84	2566,785	10964,28
4.	PPS:EC 3:1	379,64	1722,23	7571,065
5.	PPS:EC 4:1	678,845	666,78	7729,64

Tabel 15.

Data kurva kalibrasi teofilin dalam medium HCl pH 1,2

Konsentrasi (ppm)	Serapan
3,984	0,211
5,976	0,315
7,968	0,426
9,96	0,528
11,952	0,639
13,944	0,748

Keterangan: λ maksimum 270 nm dengan persamaan garis $y = 0,005467 + 0,0539 x$; $r = 0,999939$

Tabel 16.

Data kurva kalibrasi teofilin dalam medium dapar pH 7,2

Konsentrasi (ppm)	Serapan
3,184	0,265
4,776	0,351
6,368	0,437
7,96	0,526
9,552	0,613
11,144	0,704

Keterangan: λ maksimum 270 nm dengan persamaan garis $y = 0,0002381 + 0,0551 x$; $r = 0,999956$

Tabel 17.
Karakteristik tablet inti dan tablet salut

No	Parameter	Tablet inti	Tablet salut	
			Formula 1	Formula 2
1.	Uji Visual	Berwarna putih, permukaan licin, cembung, dan agak mengkilat.	berwarna kuning, cembung, halus, dan agak mengkilat.	berwarna kuning tapi agak lebih muda, cembung, halus, dan agak mengkilat
2.	Bobot rata-rata (mg)	290-320	331±4	335 ± 3
3.	Kenaikan bobot (%)		4,8	6,49
4.	Keseragaman ukuran:			
	a. Diameter (mm)	9,2	9,4	9,4
	b. Tebal (mm)	5,6 ± 0,3	5,8 ± 0,6	5,8 ± 0,8
5.	Kekerasan (Kp)	16,92-19,7	21,3 ± 1,5	24,2 ± 1,75
6.	Keregasan (%)	0,0024	0,0001	0

Tabel 18.
Karakteristik tablet salut PPS dan EC

No	Parameter	Tablet salut	
		Penyalut PPS	Penyalut EC
1.	Uji Visual	berwarna kuning, cembung, halus, dan agak mengkilat.	berwarna kuning tapi agak lebih muda, cembung, halus, dan agak mengkilat
2.	Bobot rata-rata (mg)	319±4	330 ± 3
3.	Kenaikan bobot (%)	1,53	5,82
4.	Keseragaman ukuran:		
	a. Diameter (mm)	9,38	9,41
	b. Tebal (mm)	5,7 ± 0,1	5,85 ± 0,03
5.	Kekerasan (Kp)	17,32 – 27,82	25,36 – 27,92
6.	Keregasan (%)	0,06	0

Tabel 19.

Nilai viskositas dan pola semprotan tablet salut

Formula ke	Viskositas (cps)	Pola penyemprotan
1	180	kabut halus
2	250	kabut halus
Larutan penyalut PPS	300	kabut halus
Larutan penyalut EC	200	kabut halus

Tabel 20.

Kondisi teknis proses penyemprotan pada tablet

No.	Variabel penyemprotan	Kondisi
1.	Tekanan udara kompresor	20-25 Psi
2.	Kecepatan putaran panci	15-20 rpm
3.	Sudut panci terhadap penyangga	50°
4.	Suhu proses penyemprotan	40°- 60°
5.	Jarak tablet dengan spray gun	20-25 cm
6.	Lama penyalutan	3 jam
7.	Waktu pengeringan tablet salut	5 menit

Tabel 21.
Hasil uji keseragaman ukuran

No	Tablet inti		Tablet salut formula 1		Tablet salut formula 2		Tablet salut PPS		Tablet salut EC	
	Diam eter (mm)	Tebal (mm)	Diam eter (mm)	Tebal (mm)	Diam eter (mm)	Tebal (mm)	Diam eter (mm)	Tebal (mm)	Diam eter (mm)	Tebal (mm)
1.	9,2	5,8	9,4	5,82	9,4	5,83	9,3	5,7	9,41	5,83
2.	9,2	5,9	9,4	5,85	9,4	5,85	9,4	5,8	9,41	5,85
3.	9,2	5,7	9,4	5,86	9,4	5,86	9,4	5,8	9,41	5,86
4.	9,2	5,7	9,4	5,82	9,4	5,88	9,4	5,6	9,41	5,88
5.	9,2	5,5	9,4	5,8	9,4	5,88	9,4	5,8	9,41	5,86
6.	9,2	5,5	9,4	5,8	9,4	5,88	9,3	5,7	9,41	5,88
7.	9,2	5,5	9,4	5,82	9,4	5,83	9,4	5,8	9,41	5,83
8.	9,2	5,9	9,4	5,85	9,4	5,85	9,4	5,8	9,41	5,85
9.	9,2	5,5	9,4	5,85	9,4	5,82	9,4	5,8	9,41	5,82
10.	9,2	5,3	9,4	5,82	9,4	5,87	9,4	5,8	9,41	5,87
11.	9,2	5,5	9,4	5,83	9,4	5,83	9,3	5,7	9,41	5,88
12.	9,2	5,5	9,4	5,81	9,4	5,84	9,4	5,8	9,41	5,84
13.	9,2	5,6	9,4	5,8	9,4	5,85	9,4	5,8	9,41	5,85
14.	9,2	5,7	9,4	5,82	9,4	5,86	9,4	5,8	9,41	5,86
15.	9,2	5,5	9,4	5,85	9,4	5,87	9,4	5,8	9,41	5,87
16.	9,2	5,7	9,4	5,85	9,4	5,88	9,3	5,7	9,41	5,88
17.	9,2	5,8	9,4	5,82	9,4	5,85	9,4	5,8	9,41	5,85
18.	9,2	5,5	9,4	5,83	9,4	5,84	9,4	5,8	9,41	5,84
19.	9,2	5,3	9,4	5,8	9,4	5,84	9,4	5,8	9,41	5,84
20.	9,2	5,8	9,4	5,81	9,4	5,85	9,4	5,8	9,41	5,85
X	9,2	5,61	9,4	5,825	9,4	5,85	9,38	5,77	9,41	5,854
SD	0	0,017	0	0,019	0	0,019	0,041	0,057	0	0,018

Tabel 22.

Hasil uji keseragaman bobot

No	Tablet inti (mg)	Tablet salut formula 1 (mg)	Tablet salut formula 2 (mg)	Tablet salut PPS (mg)	Tablet salut EC (mg)
1.	318	330	336	312	329
2.	305	329	335	322	330
3.	325	331	336	315	331
4.	331	332	333	317	332
5.	290	328	334	323	328
6.	308	330	336	320	330
7.	317	332	335	321	330
8.	318	331	333	316	331
9.	320	332	335	323	332
10.	310	328	336	321	328
11.	318	329	332	312	329
12.	305	330	334	322	330
13.	325	332	337	315	331
14.	331	333	330	317	333
15.	290	329	335	323	329
16.	308	329	336	320	329
17.	317	330	337	321	330
18.	318	331	335	316	329
19.	320	331	334	323	331
20.	310	330	333	321	330
X	314,2	330,35	334,6	319	330,1
SD	0,011218	1,424411	1,759186	0,038	1,33377

Tabel 23.
Hasil uji keseragaman kandungan tablet inti

No.	Tablet inti	
	Berat (mg)	Kadar (%)
1.	318	106
2.	305	101,67
3.	325	108,33
4.	331	110,33
5.	290	96,67
6.	318	102,67
7.	317	105,67
8.	318	106
9.	320	106,67
10.	310	103,33
X	314,2	104,734
SD	11,218	3,643

Tabel 24.


Data pelepasan teofilin dalam larutan HCl pH 1,2 dan larutan dapar pH 7,2

Waktu (menit)	Jumlah pelepasan teofilin (%)			
	Tablet inti	Tablet salut PPS	Tablet salut EC	Tablet salut formula 2
15	4,70	1,46	1,26	2,22
30	8,83	4,50	3,02	4,43
45	16,80	7,09	4,26	7,23
60	21,52	9,57	6,82	10,02
90	33,75	13,17	10,52	14,99
120	42,66	17,80	13,68	18,91
150	48,74	25,16	18,13	23,8
180	55,80	29,43	22,97	27,89
240	57,51	35,39	31,79	34,35
360	69,34	43,58	42,30	43,58
480	81,17	50,54	54,27	53,38
600	88,69	57,69	66,77	60,92

Keterangan :

Untuk t_{15} s.d. t_{120} : volume medium disolusi (M) = 900 ml; faktor pengenceran (fp) = 10; volume aliquot (S) = 10 ml; persamaan garis: $y = 0,005467 + 0,0539x$.

Untuk t_{150} s.d. t_{600} : volume medium disolusi (M) = 900 ml; faktor pengenceran (fp) = 10; volume aliquot (S) = 10 ml; persamaan garis: $y = 0,0002381 + 0,0551x$.



LAMPIRAN

Lampiran 1.

Rumus perhitungan

1. Laju alir serbuk (gram/detik)

$$\text{Laju alir serbuk} = \frac{\text{berat serbuk yang mengalir}}{\text{waktu dibutuhkan serbuk untuk mengalir}}$$

Contoh perhitungan:

$$\begin{aligned} \text{Laju alir} &= \frac{50 \text{ gram}}{5,5 \text{ detik}} \\ &= 9,09 \text{ gram/detik} \end{aligned}$$

2. Kompresibilitas (%)

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

Contoh perhitungan:

$$\begin{aligned} \text{Indeks kompresibilitas} &= \frac{(9,72\text{g}/37\text{ml} - 9,72\text{g}/50\text{ml})}{9,72\text{g}/37\text{ml}} \times 100 \% \\ &= 19,03 \% \end{aligned}$$

3. Sudut diam (°)

$$\text{Sudut diam } (\alpha) = \arctan \frac{2H}{D}$$

H : tinggi serbuk terhadap bidang datar

D : diameter serbuk pada bidang datar

Contoh perhitungan:

$$\begin{aligned} \text{Sudut diam } (\alpha) &= \arctan \frac{2 \times 2,5}{10,2} \\ &= 26,11^\circ \end{aligned}$$

4. Keregasan tablet

$$\text{Keregasan} = \frac{M1 - M2}{M1} \times 100 \%$$

Keterangan :

M1 = berat tablet sebelum uji

M2 = berat tablet setelah uji

Contoh perhitungan:

$$\begin{aligned} \text{Keregasan tablet} &= \frac{(6,938 - 6,904) \text{ gram}}{6,938} \times 100 \% \\ &= 0,49 \% \end{aligned}$$

Lampiran 2.
Perhitungan viskositas

Viskositas dengan *viscometer brookfield*

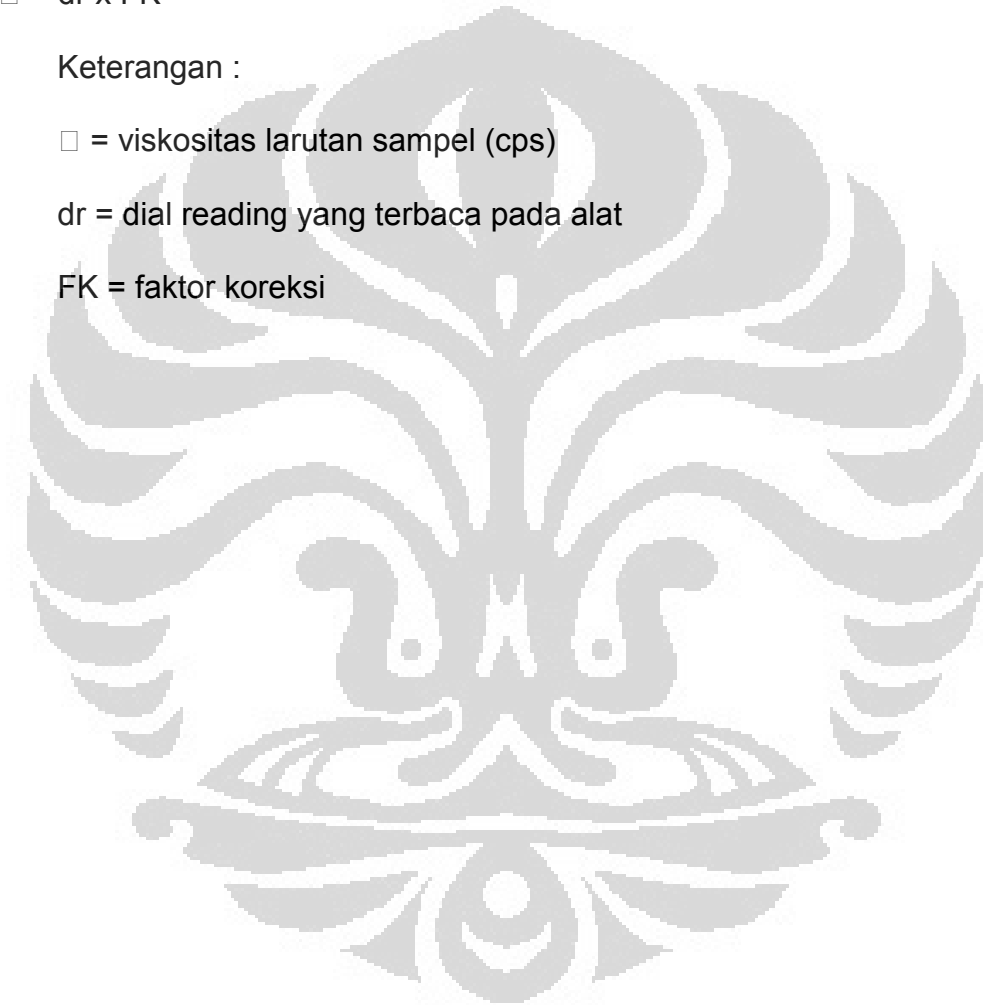
$$\eta = dr \times FK$$

Keterangan :

η = viskositas larutan sampel (cps)

dr = dial reading yang terbaca pada alat

FK = faktor koreksi



Lampiran 3.

Perhitungan kandungan zat dalam tablet

1. Persamaan garis yang diperoleh $y = a + bx$

$$2. \text{Kadar (mg)} = \frac{(y-a) \times fp}{b \times 1000}$$

Keterangan :

y = serapan teofilin

x = konsentrasi teofilin (ppm)

fp = faktor pengenceran

a = koefisien intersep

b = slope

Contoh perhitungan :

$$\text{Persamaan garis: } y = 0,005467 + 0,0539 x$$

$$\text{Kadar (mg)} = \frac{(0,528 - 0,005467) \times 10 \times 900 \text{ ml}}{0,0539 \times 1000}$$

$$= 87,25 \text{ mg}$$

Kadar yang tertera di etiket = 90 mg

$$\% \text{ kadar} = \frac{87,25 \text{ mg} \times 100 \%}{90 \text{ mg}}$$

$$= 96,94 \%$$

Lampiran 4.

Perhitungan jumlah pelepasan teofilin

1. Persamaan garis yang diperoleh $y = a + bx$

2. Jumlah pelepasan teofilin dari tablet (mg)

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

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

$$\text{c. menit ke-60} = \frac{(y_{60}-a) \times fp \times M}{b \times 1000} + \frac{(y_{30}-a) \times fp \times S}{b \times 1000} + \frac{(y_{15}-a) \times fp \times S}{b \times 1000}$$

$$\text{d. menit ke-600} = \frac{(y_{600}-a) \times fp \times M}{b \times 1000} + \dots + \frac{(y_{15}-a) \times fp \times S}{b \times 1000}$$

Keterangan

y = serapan teofilin

y_z = serapan teofilin pada menit ke- z

x = konsentrasi teofilin (ppm)

fp = faktor pengenceran

M = volume medium disolusi


S = volume aliquot

a = koefisien intersep

b = slope

Lampiran 5.

Sertifikat analisis etil selulosa

 Page 1 of 2

Certificate of Analysis

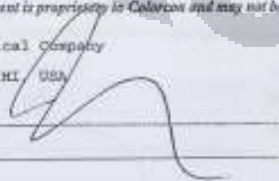
Product Name: EC - ETHOCEL 20 cP STD. PRSM. NP/PC/EP/JPE 50LB-B 40/P 48Z.
 Product Number: 1048271
 Material Description: White to Tan powder
 Lot No: 10198316
 VBN: 0716013701
 Quantity Supplied: 45.4 KG
 Ship To: PT Menjangan Sakti ID
 Bill To: PT Menjangan Sakti ID
 Customer Ord NO: CCEP445761
 Customer PO NO: PH-864

Compliance Statement: This Product meets all agreed upon specifications:

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


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

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

Manufactured By: Dow Chemical Company
 Manufacturing Site: Midland, MI USA
 Approved By: 
 Title: _____

Date Of Manufacture: 15-OCT-2006
 Re-evaluation Date: 15-OCT-2009
 Date: 04-FEB-2008

Lampiran 6.
Sertifikat analisis etil selulosa

 Page 2 of 2

Certificate of Analysis

Product Name: **EC - KROCKA 20 SP STD. 4902. SP/POC/29/JEN 1050-a 10/P 497**

Product Number: **2048271**

Material Description: **White to Tan Powder**

Lot No: **02196318**

Yield: **0216317901**

Quantity Supplied: **45.4 KG**

Ship To: **PT Megajaya Sakti ID**

Bill To: **PT Megajaya Sakti ID**

Customer Ord No: **0029445703**

Customer PO No: **20-264**

Compliance Statement: This Product meets all agreed upon specifications

Test	Method	Specifications		Result	Analyst
		Minimum	Maximum		
NDRO SALMONELLA IN 25CM	COM	ABSENT		CM	Manufacturer
NDRO STAPH AUREUS	COM	PASS		CM	Manufacturer
RESIDUE ON IGNITION, %	USP/SC	0.0	0.4	0.2 %	Manufacturer
VISCOSITY USP, CPS	USP/SC	10.0	22.0	20.4 CPS	Manufacturer
VISCOSITY USP & SOLUTION, USP/SC &		1	5	3.5	Manufacturer

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

This Product was manufactured in a facility that is registered with the United States FDA under the provisions of the Biologics Production and Reporting Act.

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

Manufactured By: **Dow Chemical Company** Date Of Manufacture: **16-OCT-2008**

Manufacturing Site: **Muskegon, MI, USA** Re-evaluation Date: **15-OCT-2009**

Approved By: _____ Date: **04-FEB-2008**

Title: _____

Lampiran 7.

Sertifikat analisis teofilin

HASIL PEMERIKSAAN - PT. BRATACO

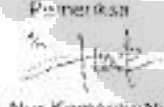
Nama Rekan : Theophyllin Anhydrous
 Batch : J 0521/09 (200906018)
 Fr : Cipta
 E.D : 05-2013
 Grade : farmo


Jenis pemeriksaan : **Persyaratan F.I.V** Hasil

Pemerian	Berbuk hablur putih, tidak berbau, rasa pahit, stabil di udara	sesuai
Kelarutan	Sukar larut dalam air, mudah larut dalam air panas, mudah larut dalam larutan alkali hidroksida dan dalam ammonium hidroksida, agak sukar larut dalam etanol, kloroform dan eter	sesuai
Identifikasi	Menurut cara identifikasi pada F.I ed. III	sesuai
Kerasaman	Larutkan 250 mg dalam 75 ml air, tambahkan 1 ml merkuri metil perfluorid diperlukan tidak lebih dari 1.0 ml natrium hidroksida 0.02N 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

Cikarang, 18.08.2009
 Pondokagung, Javab

Pemeriksa : 
 Nur Komarawati
 Analis



 ABOTEKER
 S.I.K. 3036/B

HEAD OFFICE : Jember
BRANCH OFFICE :
 • Jember
 • Blora
 • Semarang
 • Yogyakarta
 • Surabaya
 • Medan

SUB BRANCH OFFICE : TAMPALING, BOGOR, PADANG, ALBION, SINGKAPURA, SONGGOK, MALANG, BUKHARA, DEWASARI, PANGANE, MUGASARI
 Penerimaan dan Pengiriman Debitur

Lampiran 8.

Sertifikat analisis laktosa




SERTIFIKAT ANALISA


Nama Bahan : Laktosa (Saccharum Lactis)
 No Batch : J097151
 Jenis Pemeriksaan : Pemeriksaan (F11) Hasil Pemeriksaan

Pemerian	Serbuk, putih, tidak berbau, rasanya manis	sesuai
Kelarutan	larut 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, menggelembung, kemudian terbakar, terjadi buugul terbakar, sisa arang mengenduk	positif
Kejernihan dan warna larutan	1 g dalam 10 ml air mendidih, terbentuk busakan jernih, tidak berwarna	sesuai
Logam Berat	< 5 ppb	< 5 ppb
Kadar Air	Tidak lebih dari 5,5%	4,6%
Keasaman-Kebasan	pH (10% b/v) 4,0 - 6,5	5,4

Kesimpulan: Memuenuhi Syarat

Cikarang, 10 Februari 2014

Pemeriksa 
 Yeyen Sri Dhaniasanti
 Analis


 Kepala Pengawas Jawab
 Dra. Tri Hartati
 Apoeker
 SIK 3836/B

KANTORPUBAT : Jl. Gedung Barat No. 79 Jakarta Pusat telp. (021) 35227333 (Hunting 5 Line)
 Fax (021) 3452826 Email: brataco@ptbrataco.com

KANTORCABANG :
 • JAKARTA : Jl. Mangga Besar V/S Jakarta 11180
 Telp. (021) 1010000 (Hunting 3 Line) (021) 8280113 (Hunting 3 Line) Fpx : (021) 6754430
 • SURABAYA : Jl. Tidar No. 88 telp. (031) 8333333, 8333333 Fax: (031) 8319466
 • SEMARANG : Jl. Pektrenan Timur No. 4 Telp. (024) 4100000 Fax: (024) 412300
 • BANTEUNG : Jl. Karang No. 8 Telp. (022) 677128 010007000000 Fax: (022) 631909
 • MEDAN : Jl. Anulata Lubis No. 27 A telp. (061) 864154, 883192 Fax: (061) 864114
KANTORPERUSAHAAN : PALMIRAN, BATANG, LAMPUNG, BAKIRKAM, LUNJUNG PANDANG, BANJARMASIN, MENADO dan DOMPADAN