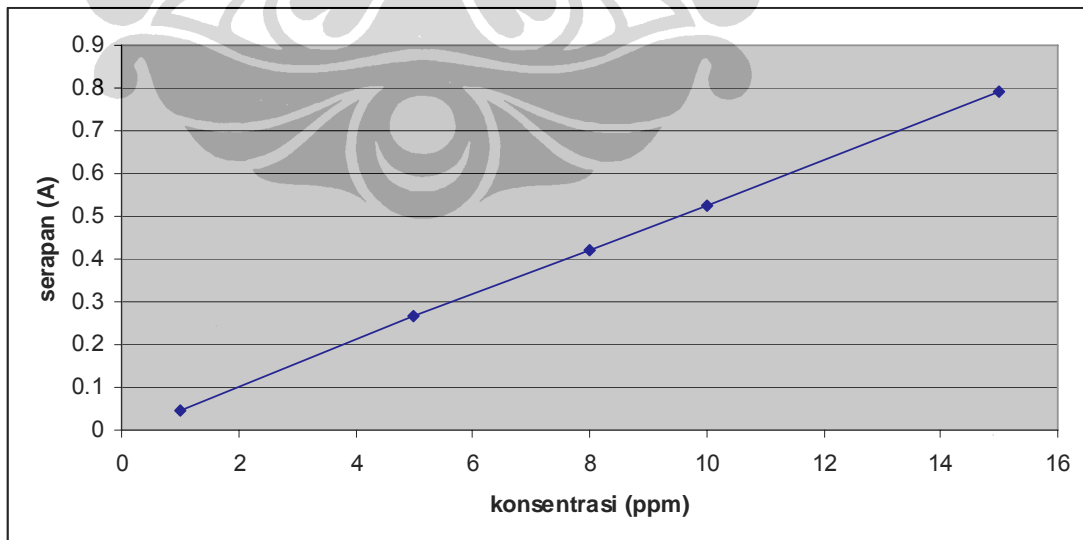
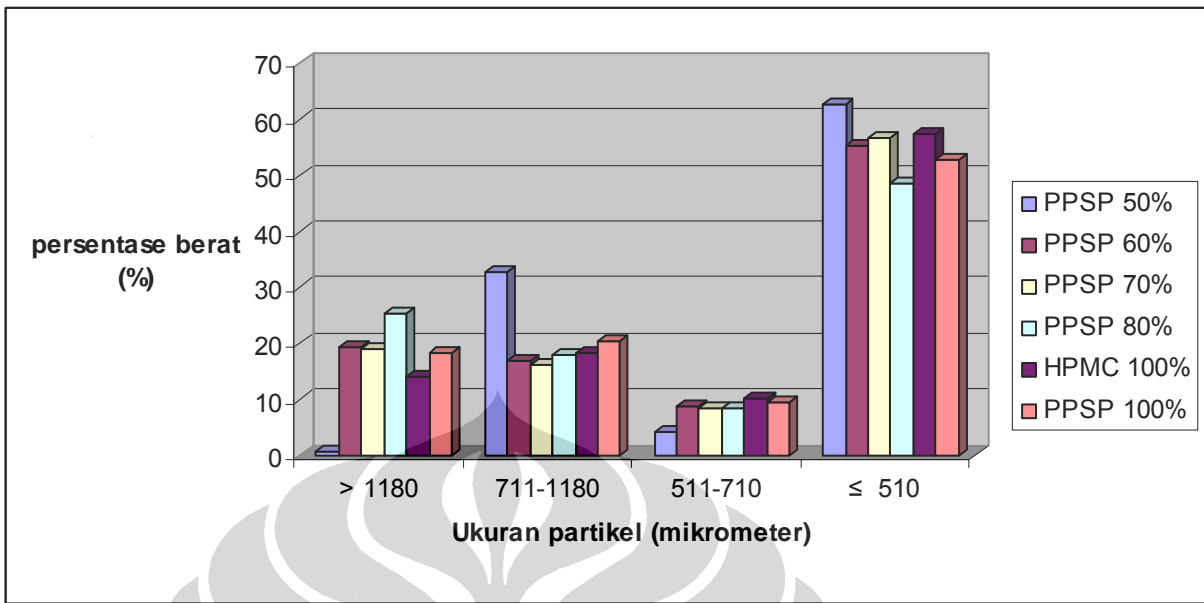


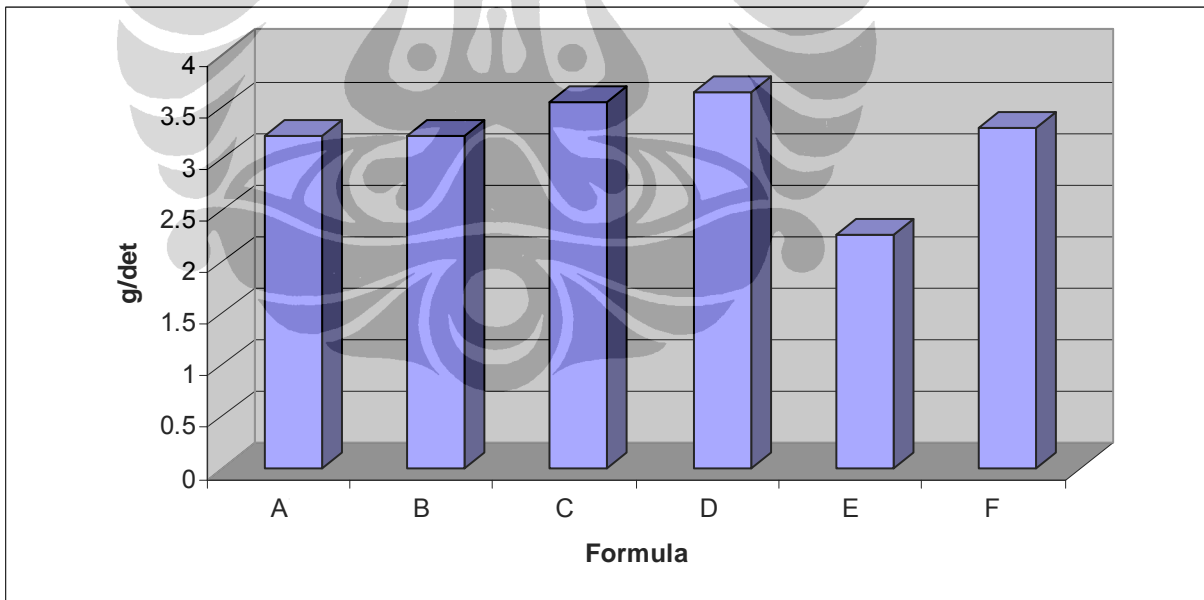
Gambar 5. Kurva Serapan Teofilin dalam HCl dengan λ maksimum 270 nm dengan konsentrasi sebesar 10 ppm



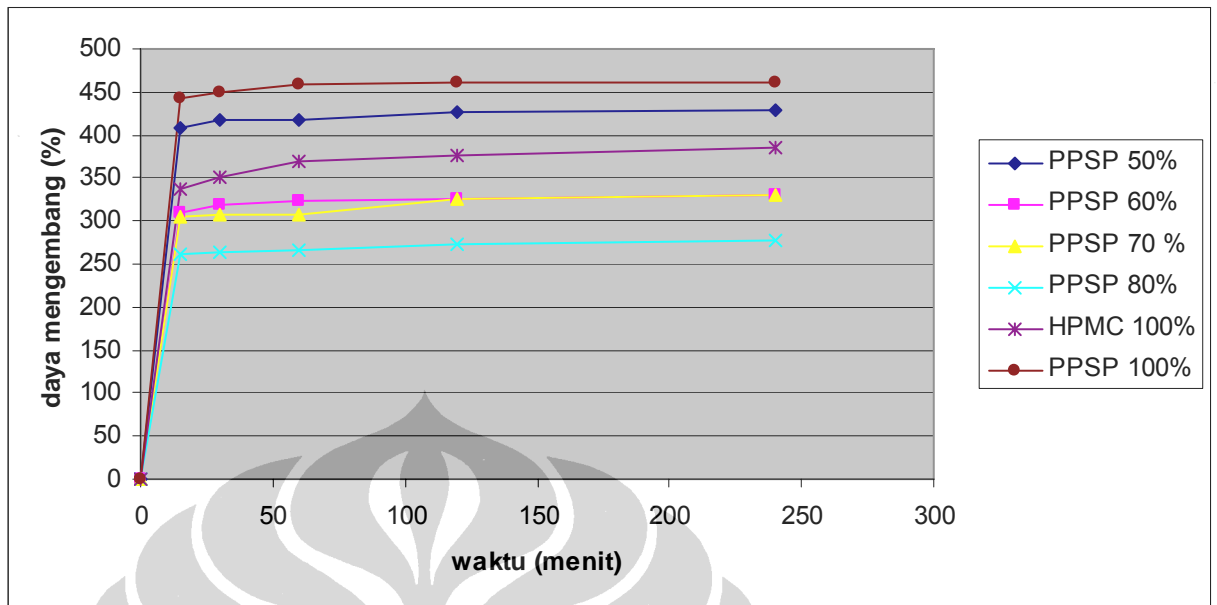
Gambar 6. Kurva Kalibrasi Teofilin dalam HCl 0.1 N dengan λ maksimum 270 nm



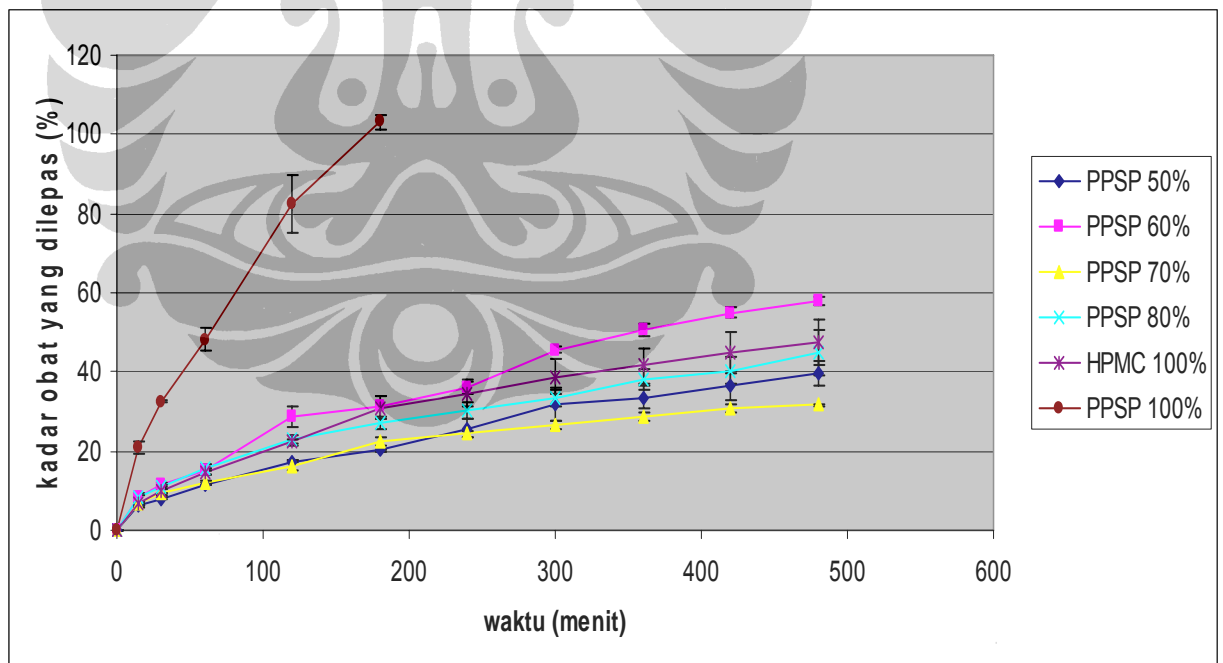
Gambar 7. Distribusi Ukuran Partikel Granul Mengandung Teofilin



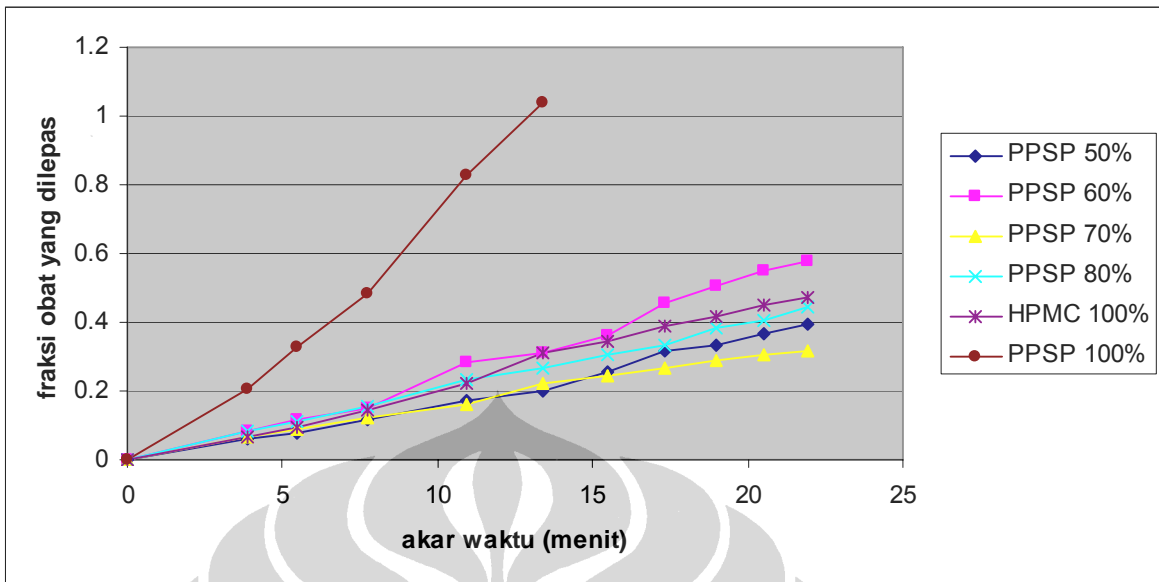
Gambar 8. Laju Alir Granul Mengandung Teofilin



Gambar 9. Daya Mengembang Granul Mengapung Teofilin



Gambar 10. Profil Pelepasan Granul Mengapung Teofilin Berdasarkan Waktu



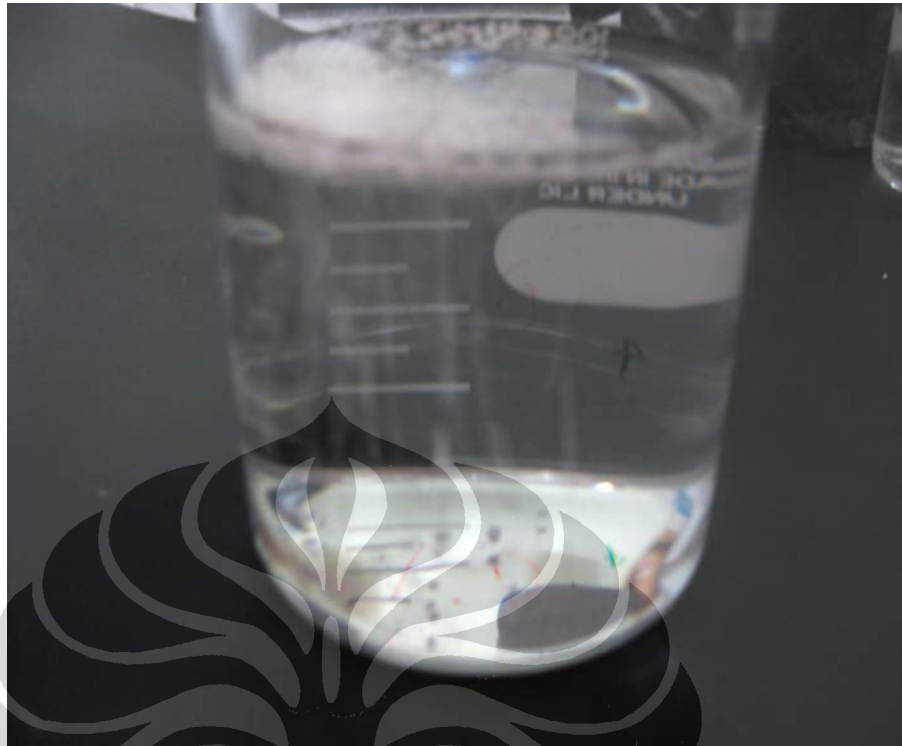
Gambar 11. Profil Pelepasan Granul Mengandung Teofilin Berdasarkan Akar Waktu



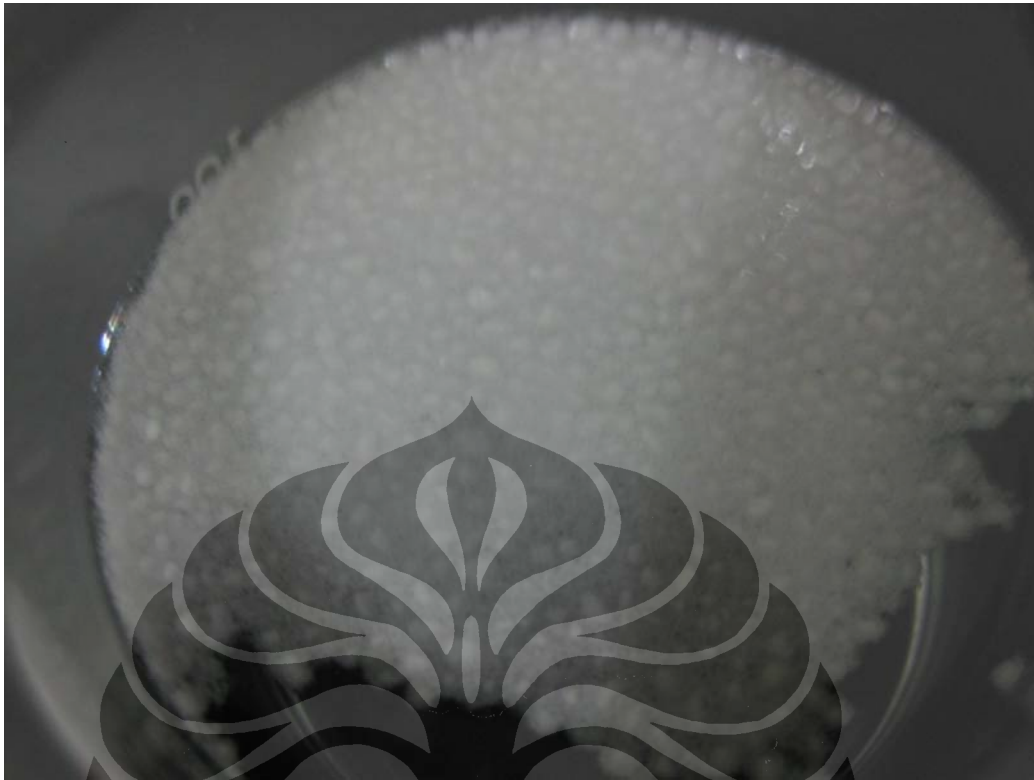
Gambar 12. Formula Granul Mengapung Teofilin



Gambar 13. Serbuk Prigelatinisasi Pati Singkong Propionat



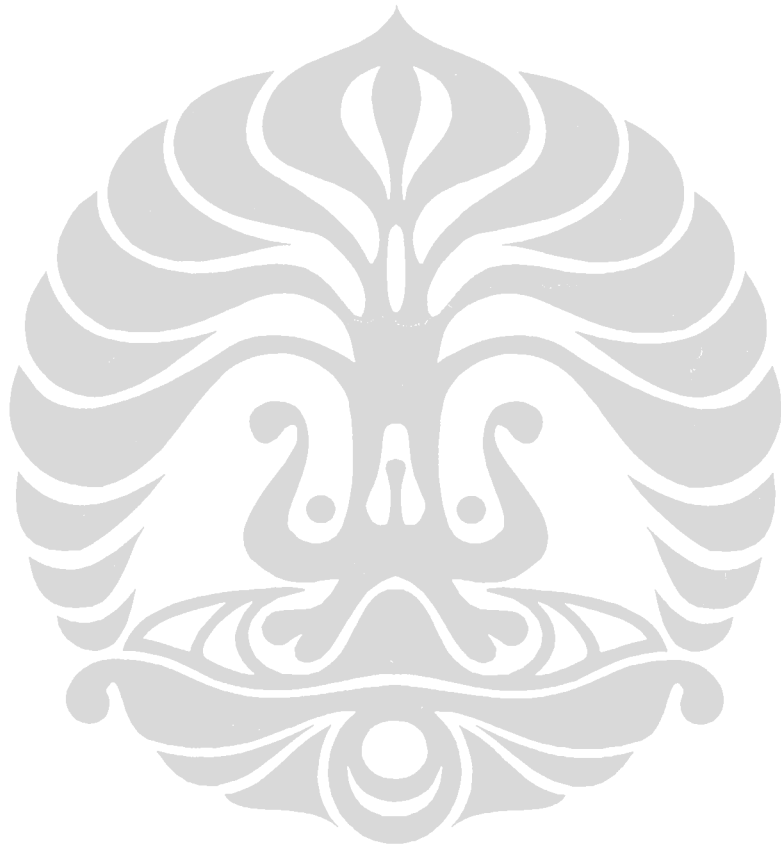
Gambar 14. Granul Mengapung Teofilin Setelah 1 Detik Kontak dengan Medium Asam



Gambar 15. Granul Teofilin Mengapung dalam Medium Asam (tampak atas)



Gambar 16. Granul Teofilin Mengapung dalam Medium Asam pada Jam Kelima (tampak samping)



Tabel 3. Data kurva kalibrasi Teofilin dalam HCl 0.1 N pada λ maksimum

270nm

Konsentrasi (ppm)	Serapan (A)
1	0,0472
5	0,2672
8	0,4195
10	0,5243
15	0,7899
Persamaan kurva kalibrasi	$Y = -8,4771 \cdot 10^{-3} + 0,0535X$
Koefisien korelasi	$R = 0,99997$

Tabel 4. Distribusi Ukuran Partikel Granul Mengandung Teofilin

Ukuran partikel (μm)	Banyaknya serbuk yang tertinggal pada ayakan (%)					
	Formula A	Formula B	Formula C	Formula D	Formula E	Formula F
> 1180	0,47	19,32	19,10	25,37	14,13	18,23
711-1180	32,71	16,72	15,97	17,89	18,32	20,22
511-710	4,21	8,83	8,34	8,27	10,30	9,45
\leq 510	62,61	55,32	56,59	48,48	57,25	52,78

Tabel 5. Hasil Evaluasi Laju Alir Granul Mengapung Teofilin

Parameter	Formula					
	A	B	C	D	E	F
Laju alir (gram/detik)	3,33	3,21	3,63	3,55	2,52	3.32
	3,07	3,29	3,57	3,66	2,14	3.28
	3,28	3,21	3,47	3,74	2,15	3.3
rata-rata	3,23	3,23	3,56	3,65	2,27	3.31
SD	0,11	0,04	0,07	0,08	0,18	0.16
KV (%)	3,47	1,11	1,96	2,11	7,84	4.73

Tabel 6. Hasil Evaluasi Kandungan Obat Granul Mengapung Teofilin

No	Kandungan Teofilin (% w/w)					
	A	B	C	D	E	F
1	105,38	105,97	105,99	106,73	102,96	105,64
2	105,51	106,09	105,82	106,6	102,74	105,32
3	105,25	105,88	105,64	106,69	102,35	105,55
rata-rata	105,339	105,98	105,82	106,67	102,68	105,50
SD	0,105	0,0848	0,1418	0,0547	0,2506	0,1347
KV (%)	0,0996	0,0801	0,134	0,0513	0,2441	0,1277

Tabel 7. Hasil Evaluasi Keterapungan Granul Mengapung Teofilin

Parameter	Formula					
	A	B	C	D	E	F
Waktu mulai mengapung	1 detik	1 detik	1 detik	1 detik	1 detik	1 detik
Lamanya mengapung	48 jam	40 jam	50 jam	44 jam	45 jam	12 jam

Tabel 8. Hasil Evaluasi Daya Mengembang Granul Mengapung Teofilin

Formula	Daya mengembang (%)				
	15 menit	30 menit	60 menit	120 menit	240 menit
A	409,13 ± 13,37	417,05 ± 10,97	417,47 ± 10,96	425,96 ± 15,63	428,86 ± 17,12
B	310,68 ± 4,6	319,45 ± 1,2	324,19 ± 3,68	326,66 ± 2,05	329,78 ± 0,49
C	306,08 ± 3,11	306,58 ± 2,9	307,15 ± 11,39	325,46 ± 1,27	330,84 ± 0,71
D	262 ± 5,86	264,4 ± 4,24	267,19 ± 5,50	273,36 ± 6,41	278,12 ± 7,10
E	337,95 ± 6,16	349,86 ± 2,48	370,23 ± 5,31	375,25 ± 0,85	385,57 ± 2,12
F	443,42 ± 4,13	450,58 ± 4,65	458,98 ± 5,01	460,09 ± 4,23	461,21 ± 4,01

Tabel 9. Hasil Evaluasi Pelepasan Obat Granul Mengapung Teofilin

Waktu (menit)	Kadar obat yang dilepas (%)					
	A	B	C	D	E	F
15	6,07 ± 0,22	8,35 ± 1,14	6,75 ± 0,24	8,24 ± 0,73	6,54 ± 0,44	20,74 ± 1,56
30	8,04 ± 0,22	11,49 ± 0,56	9,16 ± 0,31	10,92 ± 0,43	9,73 ± 0,49	32,56 ± 0,28
60	11,68 ± 0,20	15,16 ± 1,29	12,18 ± 0,54	15,48 ± 0,36	14,65 ± 0,65	48,20 ± 2,81
120	17,29 ± 0,27	28,51 ± 2,56	16,34 ± 1,36	23,10 ± 1,14	22,20 ± 0,82	82,58 ± 7,27
180	20,11 ± 0,39	31,23 ± 2,53	22,33 ± 0,98	26,92 ± 1,41	30,86 ± 2,91	103,07 ± 1,72
240	25,76 ± 2,26	35,99 ± 1,55	24,30 ± 0,64	30,36 ± 2,02	34,55 ± 3,36	
300	31,73 ± 3,92	45,62 ± 0,57	26,51 ± 1,05	33,56 ± 2,29	38,86 ± 4,27	
360	33,47 ± 2,86	50,53 ± 1,41	28,73 ± 0,86	38,14 ± 2,79	41,64 ± 4,52	
420	36,66 ± 3,57	54,84 ± 1,35	30,59 ± 1,04	40,38 ± 3,42	44,89 ± 5,23	
480	39,63 ± 3,14	57,96 ± 1,04	31,69 ± 0,33	44,66 ± 5,73	47,39 ± 5,69	

Tabel 10. Formula Percobaan Pendahuluan Granul Mengapung Teofilin

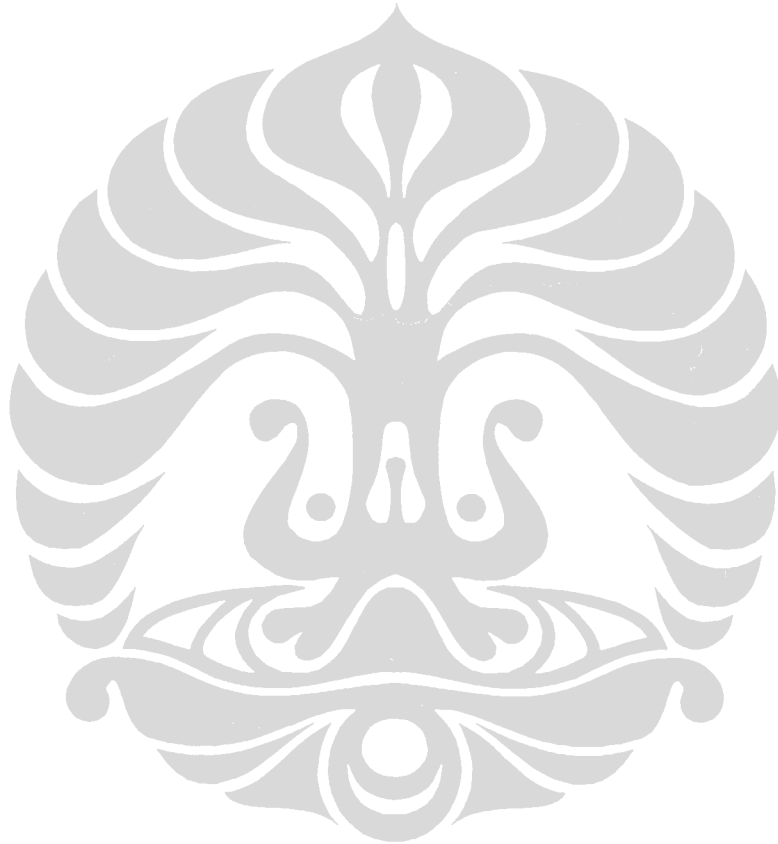
Bahan	Formula (mg)									
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X
Teofilin	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200
PPSP	279	139	279	139	279	139	139	139	139	139
HPMC	-	140	-	140	-	140	-	-	-	-
Etil selulosa	-	-	-	-	-	-	140	140	-	-
Na alginat	-	-	-	-	-	-	-	-	140	140
PVP	21	21	21	21	21	21	21	21	21	21
Laktosa	200	200	-	-	94	94	-	-	-	94
Pembentuk gas :										
Asam tartrat	-	-	56	56	-	-	56	56	56	-
Asam sitrat	-	-	38	38	-	-	38	38	38	-
Natrium bikarbonat	-	-	106	106	106	106	106	106	106	106

Tabel 11. Model Kinetika Pelepasan pada Granul Mengapung Teofilin

Formula		Higuchi	Orde nol	Orde satu	Peppas
A	r^2	0,9895	0,9819	0,8843	0,9932; n = 0,5556
	k	0,01975	$7,253 \cdot 10^{-4}$	$3,735 \cdot 10^{-4}$	0,01248
B	r^2	0,9886	0,9739	0,8637	0,9899; n = 0,5783
	K	0,02841	$1,079 \cdot 10^{-4}$	$3,849 \cdot 10^{-4}$	0,01625
C	r^2	0,9927	0,9414	0,8394	0,9959; n = 0,4589
	K	0,0143	$5,328 \cdot 10^{-4}$	$3,002 \cdot 10^{-4}$	0,0192
D	r^2	0,9971	0,9675	0,8535	0,9979; n = 0,487
	K	0,01975	$7,442 \cdot 10^{-4}$	$3,209 \cdot 10^{-4}$	0,02148
E	r^2	0,9953	0,9481	0,8164	0,9967; n = 0,5847
	k	0,02342	$8,743 \cdot 10^{-4}$	$3,770 \cdot 10^{-5}$	0,01354

Tabel 12. Syarat Obat yang Terlarut pada Sediaan Termodifikasi

Q	% obat terlarut
$Q_{0.25}$	20-45
$Q_{0.5}$	46-75
$Q_{1.0}$	> 75



Lampiran 1
Sertifikat Analisis Teofilin

湖南制药厂
HUNAN PHARMACEUTICAL FACTORY
中国湖南省长沙市浏阳河路412号
412 LIU YANG HE ROAD, CHANGSHA, HUNAN CHINA
TEL. FAX:(0731)

CERTIFICATE OF ANALYSIS

PRODUCT: THEOPHYLLINE ANHYDROUS QUANTITY: 1000G
BATCH NO.: 95060 NO. OF PACKAGE: 40 DRIBS

ANALYSIS RESULTS:
CHARACTERISTICS: A WHITE, CRYSTALLINE POWDER, ODORLESS.
IDENTIFICATION: PASSED
MELTING POINT: 272-273 C
ACIDITY: PASSED
CLARITY AND COLOR OF SOLUTION: PASSED
HEAVY METALS: <0.001M
RELATED SUBSTANCES: PASSED
LOSS ON DRYING: <0.5%
SULPHATED ASH: <0.1%
ASSAY AS C₇H₈N₄O₂ ON DRY BASIS: 99.5%

CONCLUSION: THIS PRODUCT COMPLEES WITH THE STANDARDS OF B. P. 93.

INSPECTOR: 李永平 APPROVED BY: 李俊刚

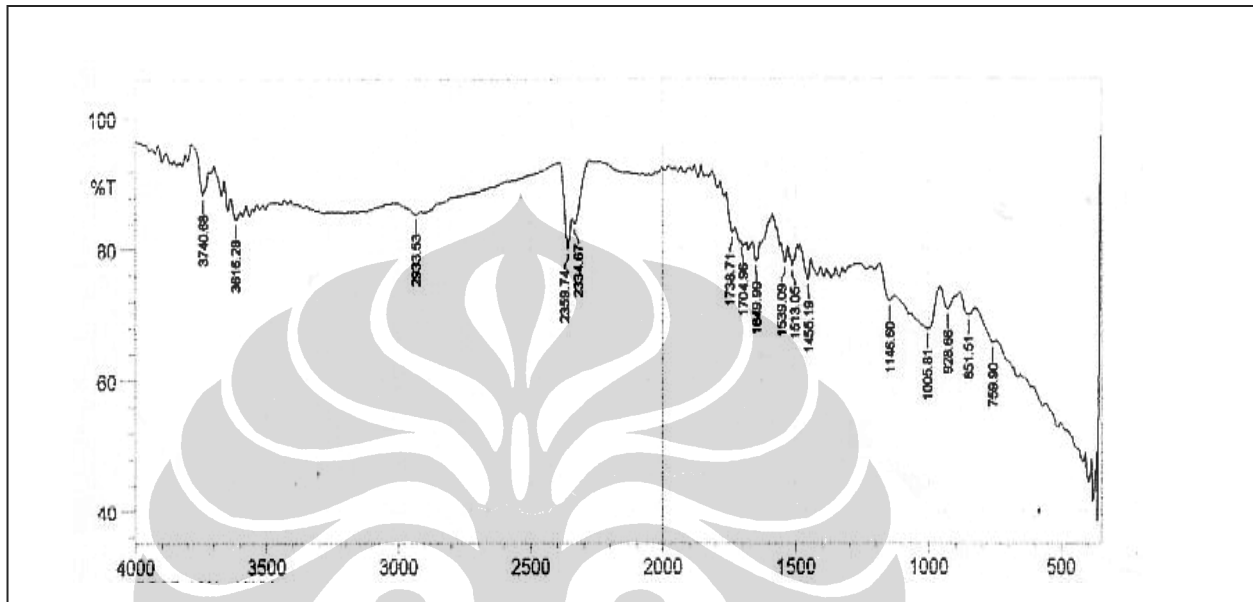
湖南制药厂
中心化验室

Li Ling mi

Lampiran 2
Karakteristik Fungsional Prigelatinasi Pati Singkong Propionat

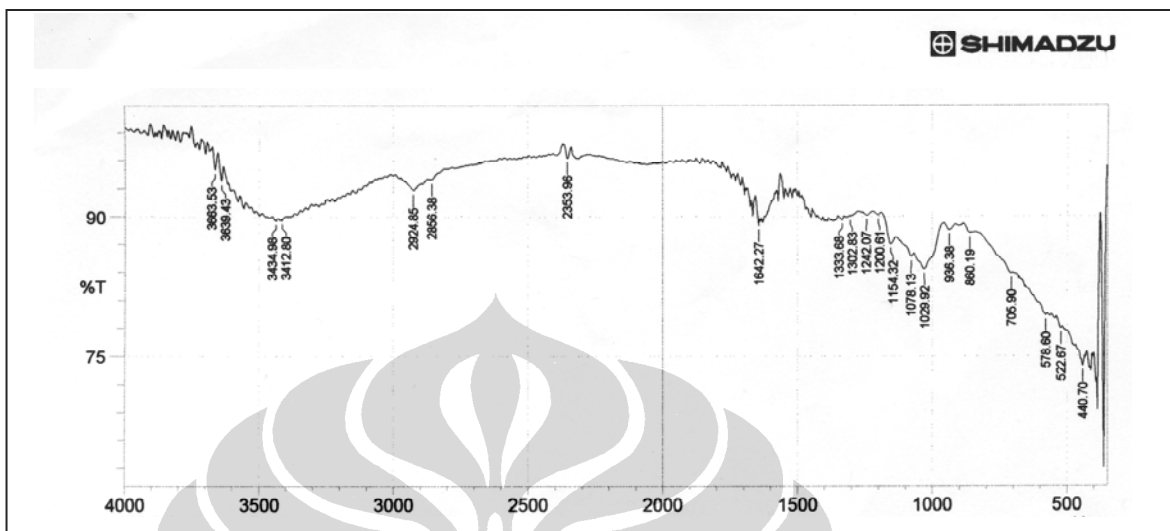
No	Percobaan	Hasil
1	Derajat Substitusi	0,092 ± 0,00005
2	Indeks Kompresibilitas (%)	12,05 ± 0,00
3	Laju alir (gram/detik)	3.3 ± 0.282
4	Sudut reposita (°)	21,07 ± 0,63
5	Kekuatan gel (gf)	
	5%	5,25
	10%	6,60
	15%	15,30

Lampiran 3
Spektrum IR Pragelatinisasi Pati Singkong Propionat



Keterangan: terlihat puncak pada bilangan gelombang 1736,71 cm^{-1} yang menunjukkan adanya ikatan ester

Lampiran 4
Spektrum IR Pragelatinisasi Pati Singkong




Keterangan: Tidak ada puncak pada bilangan gelombang 1736,71 cm⁻¹

Lampiran 5
Sertifikan Analisis Hidroksipropil metilselulosa (HPMC)

Shin-Etsu 2007/07/19 (1/1)

Certificate of Analysis



Shin-Etsu Chem Co., Ltd.
Naoetsu Plant Quality Assurance Department
28-1, Nishifukushima, Kubiki-ku,
Joetsu-shi, Niigata, Japan

Product Name: **METOLOSE**
(Hypromellose, USP)

Grade: 90SH-4000

Substitution Type: 2208

Viscosity Type: 4000 cP

Lot Number: 6125248

Quantity: 280kg

Manufacture Date: 2006/12/16

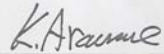
Recommended Re-Evaluation Date #: 2009/12/15

Analysis Date: 2006/12/18

Issue No.: DS120070702188002-1-01

Remark:
Monographs <467> Organic Volatile Impurities (OVI) Requirements : meets the requirements.
This product complies with the specifications described in the current USP.
This product is manufactured in accordance with GMP.
* Shin-Etsu Chemical recommends that the customer's quality control unit may re-evaluate the quality of this material on its own responsibility prior to use after the Recommended Re-Evaluation date.
Storage Conditions: Store containers sealed and in a dry place. Keep away from heat or sunlight.

Test Item	Unit	Test Result	Specification
Appearance		White to Slightly Off-White Powder	
Identification A		Conforms	Conforms
Identification B		Conforms	Conforms
Identification C		Conforms	Conforms
Apparent Viscosity	cP	4460	3000 - 5600
Loss on Drying	%	0.7	5.0 Max.
Residue on Ignition	%	0.17	1.5 Max.
Heavy Metals	%	Not more than 0.001	Not more than 0.001
Methoxyl Content	%	23.1	19.0 - 24.0
Hydroxypropoxyl Content	%	9.3	4.0 - 12.0



KIYOSHI ARAUME
General Manager, Q. A. Dept.

Shin-Etsu No. : 17065596-05-01

Issue:
Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.
Cellulose Department
6-1, Ohtemachi 2-chome, Chiyoda-ku, Tokyo, Japan
TEL 81-3-3246-5261 FAX 81-3-3246-5372

Judgment:
Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.
Naoetsu Plant Quality Assurance Department
28-1, Nishifukushima, Kubiki-ku,
Joetsu-shi, Niigata, Japan

Recycled Paper

Lampiran 6
Sertifikat Analisis Natrium bikarbonat

7-0528 249

CERTIFICATE OF ANALYSIS

AGC ASAHI GLASS CO., LTD.
Chemicals Company

Attn: To whom it may concern

Product: Sodium Bicarbonate (Food Additive Grade)	ACC Order No.: 60111651	Inspection Status: Conformity
Ex-Works: 7-Aug-07	Issued: 2-Aug-07	Analysis Results:
Lot No. 8070729	Expiry Date: 23-Jul-08	

Item	Unit	Specification	Inspection Status
1 Sodium Bicarbonate (NaHCO ₃)	%	99.0min	99.7
2 Sodium Carbonate (Na ₂ CO ₃)	%	1.0max	<0.1
3 Chloride (or Cl)	%	0.02max	<0.001
4 Ammonium Salt		Sodium Bicarbonate is heated, no odor of ammonia is evolved	Conformity
5 Arsenic (as As ₂ O ₃)	μg/g	2.0max	<0.06
6 Heavy Metals (as Pb)	μg/g	10max	Cl
7 Clarity of solution		Clear	Conformity
8 Description		Occurs as white crystalline powder or crystalline lumps under limit	Conformity
9 Contamination		0.25max	<0.01
10 Loss on drying	%	Responds to all tests for Sodium Sulfate and for Bicarbonate	Conformity
11 Identification			
12			
13			
14			
15			
16			
17			
18			
19			
20			

*This specification is under The Japanese Specifications and Standards for Food Additives. (the current edition)
Note: The issue of this analysis shall be recognized as authorized values herein given by the Manager, Quality Assurance Department

Signature: _____

Lampiran 7
Perhitungan Jumlah Kumulatif Pelepasan Teofilin

$$W_t = (V_1 \cdot C) + (V_2 \cdot \sum_{t_0}^{t(n-1)} C)$$

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

Keterangan:

W_t = Jumlah kumulatif teofilin yang terdisolusi pada waktu t

W_0 = Banyaknya teofilin yang terdapat dalam granul

C = Konsentrasi teofilin yang terdisolusi pada waktu t

V_1 = Volume medium disolusi

V_2 = Volume cairan yang dipipet

Lampiran 8
 Hasil Uji ANOVA Satu Arah terhadap Profil Pelepasan Obat Kelima Formula

Tujuan : untuk mengetahui ada tidaknya perbedaan profil pelepasan obat masing-masing formula

Hipotesis : H_0 = tidak ada perbedaan bermakna antara profil pelepasan kelima formula

Taraf nyata : $\alpha = 0.05$

Kriteria pengujian : Jika signifikansi < 0.05 ; maka H_0 ditolak
 Jika signifikansi > 0.05 ; maka H_0 diterima

Hasil perhitungan :

	Jumlah kuadrat	Df	Kuadrat rata-rata	F	Sig
Antar kelompok	1063.694	4	265.9235	1.407	2.61
Dalam kelompok	8503.3004	45	188.9622		
Total	9566.9944	49			

Karena $\alpha = 2.61 (<0.05)$ maka H_0 diterima, artinya tidak ada perbedaan yang bermakna antara profil pelepasan kelima formula

Lampiran 9
Perhitungan Nilai Koefisien Pelepasan dari beberapa Model Kinetika

MODEL	PERSAMAAN
Orde Nol	$Q_t/Q_o = k_o \cdot t$
Orde Satu	$\ln Q_t/Q_o = k_1 \cdot t$
Higuchi	$Q_t/Q_o = k_H \cdot t^{1/2}$
Korsmeyer-Peppas	$Q_t /Q_o = k \cdot t^n$

Dengan mengolah data hasil disolusi menjadi persamaan $y = bx + a$, maka dapat dihitung nilai-nilai koefisien berikut:

$K_o, k_1,$ dan $k_H = b$ $\ln k = a \rightarrow k = \text{arc In } a$

$n = b$

Contoh perhitungan model kinetika Korsmeyer-Peppas dari formula A :

t (waktu)	Qt/Qo	ln t (x)	ln Qt/Qo (y)
15	0.0607	2.7081	-2.8018
30	0.0803	3.4012	-2.522
60	0.1167	4.0934	-2.1481
120	0.1729	4.7875	-1.755
180	0.2011	5.193	-1.604
240	0.2575	5.4806	-1.3567
300	0.3172	5.7038	-1.1482
360	0.3346	5.8861	-1.0948
420	0.3665	6.0403	-1.0038
480	0.3962	6.1738	-0.9258

$$y = 0.5555 x - 4.3839$$

$$n = b = 0.5555 \qquad \ln k = -4.3839 \rightarrow k = 0.01247$$