



UNIVERSITAS INDONESIA

**FORMULASI SEDIAAN GRANUL MUKOADHESIF
KOMBINASI EKSTRAK KULIT BATANG MIMBA
(*Azadirachta indica* A. Juss) DAN KUNYIT (*Curcuma domestica*
Val.)**

SKRIPSI

**KHAIRUNNISYA
0706264753**

**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
PROGRAM STUDI FARMASI
DEPOK
JULI 2011**



UNIVERSITAS INDONESIA

**FORMULASI SEDIAAN GRANUL MUKOADHESIF
KOMBINASI EKSTRAK KULIT BATANG MIMBA
(*Azadirachta indica* A. Juss) DAN KUNYIT (*Curcuma domestica*
Val.)**

SKRIPSI

**Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar
Sarjana Farmasi**

**KHAIRUNNISYA
0706264753**

**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
PROGRAM STUDI FARMASI
DEPOK
JULI 2011**


ii

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

Skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri,
dan semua sumber baik yang dikutip maupun dirujuk
telah saya nyatakan dengan benar.

Nama : Khairunnisya

NPM : 0706264753

Tanda Tangan : 

Tanggal : 5 Juli 2011



HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh :
Nama : Khairunnisya
NPM : 0706264753
Program Studi : Farmasi
Judul Skripsi : Formulasi Sediaan Granul Mukoadhesif Kombinasi Ekstrak Kulit Batang Mimba (*Azadirachta indica* A.Juss) dan Kunyit (*Curcuma domestica* Val.)

Telah berhasil dipertahankan di hadapan Dewan Penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi pada Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Indonesia

DEWAN PENGUJI

Pembimbing I : Sutriyo, M.Si., Apt. (.....)

Pembimbing II : Dr. Abdul Mun'im, M.Si., Apt. (.....)

Penguji I : Dr. Iskandarsyah, M.S., Apt. (.....)

Penguji II : Dr. Anton Bahtiar, M.Biomed., Apt. (.....)

Penguji III : Prof. Dr. Atiek Soemiati, M.S., Apt. (.....)

Ditetapkan di : Depok

Tanggal : 5 Juli 2011

KATA PENGANTAR

Alhamdulillahirabbil'alamin. Puji syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT atas rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan skripsi ini tepat waktu. Penulisan skripsi ini dilakukan dalam rangka memenuhi salah satu syarat untuk mencapai gelar Sarjana Farmasi pada Departemen Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Indonesia.

Penulis menyadari bahwa tanpa bantuan dari berbagai pihak, dari masa perkuliahan sampai pada penyusunan skripsi ini, sangatlah sulit bagi penulis untuk menyelesaikan skripsi ini. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis ingin mengucapkan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Sutriyo, M.Si, Apt. selaku pembimbing I dan Dr. Abdul Mun'im, M.Si, Apt. selaku pembimbing II yang telah memberikan waktu, arahan, dan masukan selama penelitian hingga tersusunnya skripsi ini.
2. Prof. Dr. Yahdiana Harahap, M.S., Apt. selaku Ketua Departemen Farmasi FMIPA UI yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk melakukan penelitian dan penyusunan skripsi ini.
3. Dr. Berna Elya, M.Si., Apt. selaku pembimbing akademis yang telah memberikan banyak bimbingan, perhatian, dan bantuan selama ini.
4. Seluruh dosen Departemen Farmasi FMIPA UI atas ilmu pengetahuan dan didikan selama penulis menempuh pendidikan di Departemen Farmasi FMIPA UI.
5. Seluruh pegawai dan laboran Departemen Farmasi FMIPA UI atas bantuannya selama penulis melakukan penelitian.
6. Ibu Eva Ratna Wijaya dan PT. Lautan Luas yang telah membantu penulis untuk mendapatkan bahan baku penelitian.
7. Keluargaku tercinta, Mama, Bapak, Sifa, dan seluruh keluarga besar yang selalu memberikan dukungan serta semangat dalam menjalani pendidikan di Farmasi, terutama selama masa-masa penelitian.

8. Saudari-saudariku Citra, Tyas, Fika, Desy, Berwi, Marista dan anggota HP-Reses 28 atas persaudaraan yang indah selama ini serta Mega, Isna, Hana, Depe, dan Piwi yang selalu ada saat menjalani suka duka penelitian.
9. Seluruh teman Farmasi Reguler 2007 yang telah berjuang bersama dalam menempuh pendidikan di Farmasi UI, juga kakak-kakak dan adik-adik kelas di Farmasi UI yang telah membantu penulis selama perkuliahan.
10. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu per satu, yang telah memberikan dukungan dan bantuannya selama penulis menempuh pendidikan di Farmasi UI maupun selama penelitian dan penyusunan skripsi ini.

Akhir kata, penulis berharap Allah SWT akan membalas segala kebaikan dari semua pihak yang telah membantu. Penulis menyadari bahwa penulisan skripsi ini masih jauh dari sempurna. Oleh karena itu, penulis akan selalu menerima kritik dan saran demi perbaikan di masa yang akan datang. Semoga skripsi ini dapat memberikan manfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan pada umumnya dan ilmu kefarmasian pada khususnya.

Penulis
2011

**HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA
ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS**

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

Nama : Khairunnisya
NPM : 0706264753
Program Studi : Farmasi
Departemen : Farmasi
Fakultas : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Jenis Karya : Skripsi

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

Formulasi Sediaan Granul Mukoadhesif Kombinasi Ekstrak Kulit Batang Mimba (*Azadirachta indica* A.Juss) dan Kunyit (*Curcuma domestica* Val.)

beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini, Universitas Indonesia berhak menyimpan, mengalihmedia/format-kan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (database), merawat, dan mempublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Depok

Pada tanggal : 5 Juli 2011

Yang menyatakan,



(Khairunnisya)

vii



ABSTRAK

Nama : Khairunnisya

Program Studi : Farmasi

Judul : Formulasi Sediaan Granul Mukoadhesif Kombinasi Ekstrak Kulit Batang Mimba (*Azadirachta indica* A.Juss) dan Kunyit (*Curcuma domestica* Val.)

Ekstrak kulit batang mimba (*Azadirachta indica* A.Juss) dan kunyit (*Curcuma domestica* Val.) diketahui memiliki aktivitas gastroprotektif sehingga digunakan dalam pengobatan tukak lambung. Pemberian kombinasi kedua ekstrak tersebut dapat memberikan efek sinergis sehingga dosis yang digunakan dapat dikurangi. Dalam penelitian ini, kombinasi ekstrak kulit batang mimba dan kunyit diformulasikan menjadi sediaan granul mukoadhesif untuk meningkatkan efektivitasnya dengan memperpanjang waktu tinggal sediaan di lambung. Granul mukoadhesif dibuat dengan metode granulasi basah dalam enam formula menggunakan HPMC, Carbopol, dan kombinasi HPMC dan Carbopol sebagai polimer mukoadhesif. Granul yang dihasilkan dievaluasi meliputi distribusi ukuran partikel, laju alir, kadar air, daya mengembang, daya mukoadhesif dengan uji bioadhesif *in vitro* dan uji *wash off*, serta disolusi. Uji bioadhesif *in vitro* menunjukkan bahwa seluruh formula memiliki daya mukoadhesif yang baik. Uji *wash off* menunjukkan penggunaan kombinasi HPMC dan Carbopol dapat meningkatkan daya mukoadhesif formula. Daya mukoadhesif meningkat dengan peningkatan jumlah HPMC. Hasil penelitian menunjukkan formula dengan kombinasi HPMC dan Carbopol (2:1) memiliki daya mukoadhesif yang terbaik dengan pelekatan 98,67% pada uji bioadhesif *in vitro* dan 38,00% pada uji *wash off*.

Kata kunci : *Azadirachta indica* A.Juss, *Curcuma domestica* Val., granul, mukoadhesif

xiv + 59 halaman : 25 gambar, 11 tabel, 4 lampiran

Daftar acuan : 37 (1990-2010)

ABSTRACT

Name : Khairunnisya

Study Program : Pharmacy

Title : Formulation of Mucoadhesive Granules of Combination Neem Bark (*Azadirachta indica* A.Juss) and Turmeric (*Curcuma domestica* Val.) Extracts

Neem bark (*Azadirachta indica* A.Juss) and turmeric (*Curcuma domestica* Val.) extracts have been found possess gastroprotective effect so that they are used in the treatment of gastric ulcer. Administration of combination of both extracts can give synergistic effect so that the administration dose can be reduced. In this research, combination of neem bark and turmeric extracts were formulated as mucoadhesive granules to improve their effectivenesses by increasing the residence time of dosage form in the stomach. Mucoadhesive granules were prepared by wet granulation method in six formulas using HPMC, Carbopol, and combination of HPMC and Carbopol as mucoadhesive polymers. Granules were evaluated for particle size distribution, flow rate, moisture content, swelling, mucoadhesive strength with bioadhesive *in vitro* test and wash off test, and dissolution. Bioadhesive *in vitro* test showed that all formulas have good mucoadhesive strength. Wash off test showed that combination of HPMC and Carbopol can improve mucoadhesive strength of formulas. Mucoadhesive strength increased with the increasing of HPMC. The result of this research indicated that formula with combination of HPMC and Carbopol (2:1) showed best mucoadhesive strength with percentage of mucoadhesion 98.67% in bioadhesive *in vitro* test and 38.00% in wash off test.

Keywords : *Azadirachta indica* A.Juss, *Curcuma domestica* Val., granules, mucoadhesive

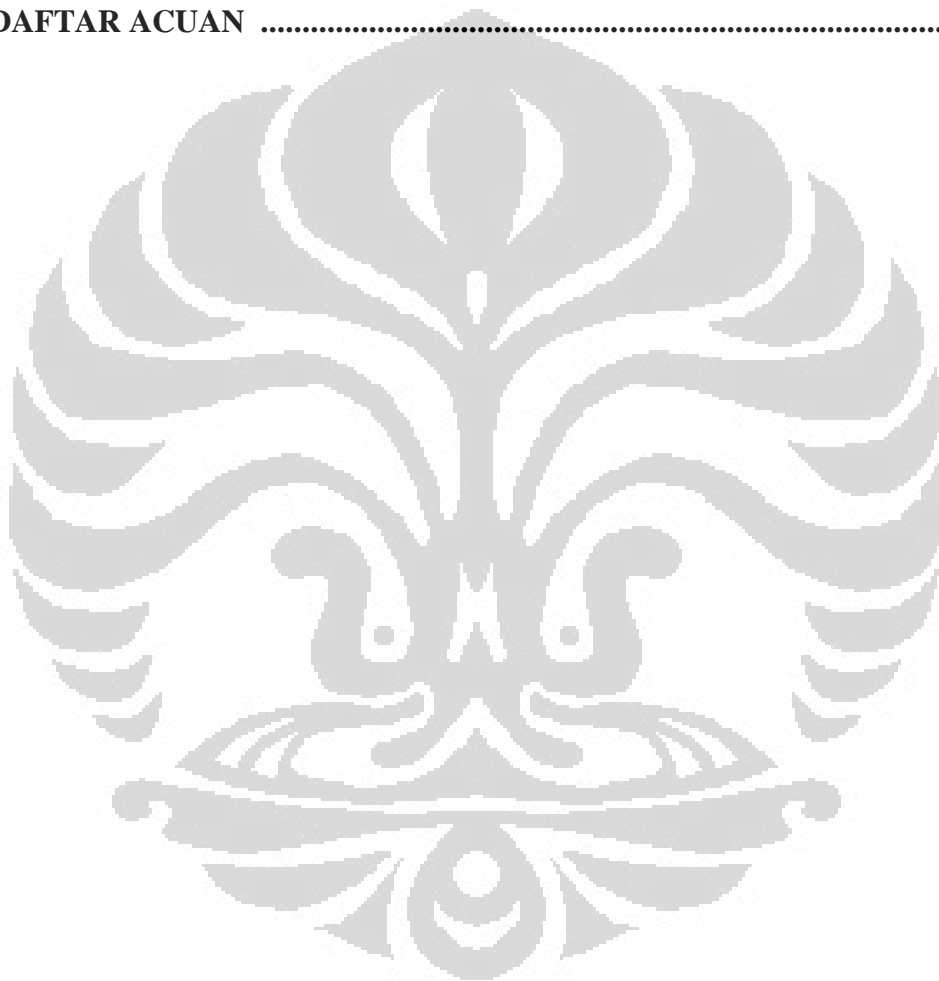
xiv + 59 pages : 25 pictures, 11 tables, 4 appendices

Bibliography : 37 (1990-2010)

DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL	i
HALAMAN JUDUL	ii
HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS	iii
HALAMAN PENGESAHAN	iv
KATA PENGANTAR	v
HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI ILMIAH	vii
ABSTRAK	viii
ABSTRACT	ix
DAFTAR ISI	x
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Tujuan Penelitian	2
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	3
2.1 Mimba (<i>Azadirachta indica</i> A. Juss)	3
2.2 Kunyit (<i>Curcuma domestica</i> Val.)	4
2.3 Mukosa	7
2.4 Sistem Mukoadhesif	8
2.4.1 Teori Mukoadhesi	9
2.4.2 Polimer Mukoadhesif	10
2.4.3 Faktor-faktor yang Mempengaruhi Mukoadhesi	11
2.5 Hidroksipropil Metilselulosa (HPMC)	12
2.6 Carbopol	13
BAB 3 METODE PENELITIAN	15
3.1 Lokasi dan Waktu Penelitian	15
3.2 Alat	15
3.3 Bahan	15
3.4 Cara Kerja	16
3.4.1 Pembuatan Granul Mukoadhesif	16
3.4.2 Evaluasi Granul Mukoadhesif	16
3.4.2.1 Distribusi Ukuran Partikel	16
3.4.2.2 Laju Alir	17
3.4.2.3 Uji Kadar Air	17
3.4.2.4 Uji Daya Mengembang	17
3.4.2.5 Uji Daya Mukoadhesif	17
3.4.2.6 Uji Perolehan Kembali Kurkumin dan Fenol Total dalam granul	19
3.4.2.7 Uji Disolusi	21
BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN	23
4.1 Pembuatan Granul Mukoadhesif	23
4.2 Evaluasi Granul Mukoadhesif	23

4.2.1 Distribusi Ukuran Partikel	23
4.2.2 Laju Alir	24
4.2.3 Uji Kadar Air	24
4.2.4 Uji Daya Mengembang	25
4.2.5 Uji Daya Mukoadhesif	26
4.2.6 Uji Perolehan Kembali Kurkumin dan Fenol Total dalam Granul	28
4.2.7 Uji Disolusi	30
BAB 5 KESIMPULAN DAN SARAN	32
5.1 Kesimpulan	32
5.2 Saran	32
DAFTAR ACUAN	33



DAFTAR GAMBAR

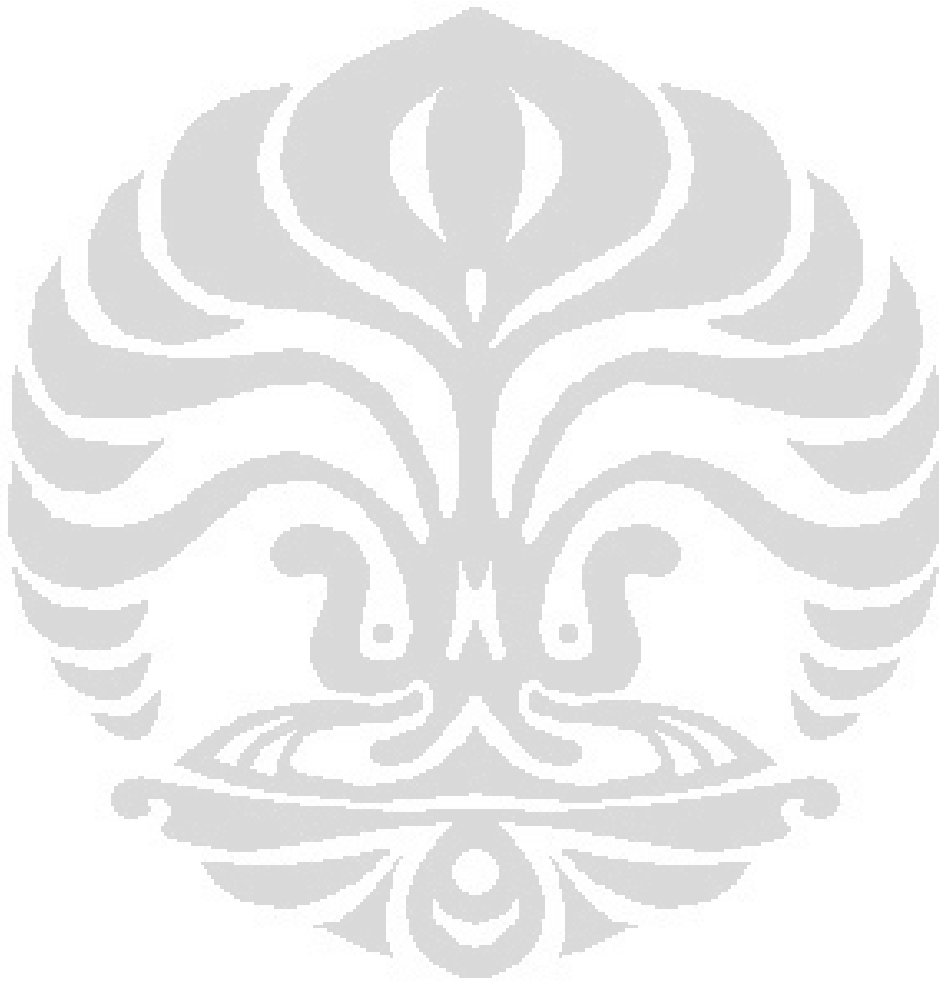
Gambar 2.1	Tanaman mimba, (a) daun, (b) batang, (c) bunga.....	3
Gambar 2.2	(a) tanaman kunyit, (b) rimpang kunyit	5
Gambar 2.3	Struktur kimia senyawa (a) kurkumin, (b) desmetoksikurkumin, dan (c) bisdesmetoksikurkumin	6
Gambar 2.4	Skema struktur musin	7
Gambar 2.5	Proses pelekatan sistem mukoadhesif dengan mukosa	8
Gambar 2.6	Struktur kimia HPMC	12
Gambar 2.7	Unit monomer asam akrilat pada Carbopol.....	13
Gambar 2.8	Skema bentuk taut silang Carbopol	13
Gambar 3.1	Skema alat uji bioadhesif <i>in vitro</i>	18
Gambar 4.1	Granul kombinasi ekstrak kulit batang mimba dan kunyit Formula 1 (F1), Formula 2 (F2), Formula 3 (F3), Formula 4 (F4), Formula 5 (F5), dan Formula 6 (F6)	37
Gambar 4.2	Grafik distribusi ukuran partikel granul	38
Gambar 4.3	Grafik daya mengembang granul.....	38
Gambar 4.4	Grafik hasil uji <i>wash off</i> granul.....	39
Gambar 4.5	Granul F5 yang melekat pada mukosa lambung tikus sebelum uji <i>wash off</i>	40
Gambar 4.6	Granul F5 yang masih melekat pada mukosa lambung tikus setelah uji <i>wash off</i>	40
Gambar 4.7	Spektrum serapan kurkumin dalam metanol dengan konsentrasi 3,012 ppm menunjukkan panjang gelombang maksimum pada 417,0 nm	41
Gambar 4.8	Kurva kalibrasi kurkumin dalam metanol pada panjang gelombang 417,0 nm	41
Gambar 4.9	Spektrum serapan asam gallat dengan konsentrasi 500,400 ppm menunjukkan panjang gelombang maksimum pada 742,0 nm	42
Gambar 4.10	Kurva kalibrasi asam gallat pada panjang gelombang 742,0 nm	42
Gambar 4.11	Spektrum serapan kurkumin dalam medium disolusi dengan konsentrasi 10,28 ppm menunjukkan panjang gelombang maksimum pada 428,0 nm	43
Gambar 4.12	Kurva kalibrasi kurkumin dalam medium disolusi pada panjang gelombang 428,0 nm	43
Gambar 4.13	Grafik disolusi kurkumin dari granul F5 dalam medium HCl 0,1 N dengan natrium lauril sulfat 0,8%	44
Gambar 4.14	(a) ekstrak kental kulit batang mimba, (b) ekstrak kunyit	45
Gambar 4.15	(a) ayakan bertingkat, (b) <i>moisture analyzer</i> , (c) spektrofotometer UV-Vis	46
Gambar 4.16	(a) alat uji <i>wash off</i> , (b) alat uji bioadhesif <i>in vitro</i>	47

DAFTAR TABEL

Tabel 3.1	Formula granul mukoadhesif kombinasi ekstrak kulit batang mimba dan kunyit	16
Tabel 4.1	Hasil uji distribusi ukuran partikel dari keenam formula granul mukoadhesif	48
Tabel 4.2	Hasil evaluasi laju alir dan sudut reposa dari keenam formula granul mukoadhesif	49
Tabel 4.3	Hasil evaluasi kadar air dari keenam formula granul mukoadhesif	49
Tabel 4.4	Hasil uji daya mengembang dari keenam formula granul mukoadhesif	50
Tabel 4.5	Hasil uji bioadhesif <i>in vitro</i> granul mukoadhesif pada mukosa lambung tikus	51
Tabel 4.6	Hasil uji <i>wash off</i> granul mukoadhesif pada mukosa lambung tikus	52
Tabel 4.7	Data kurva kalibrasi kurkumin dalam metanol pada panjang gelombang 417,0 nm	53
Tabel 4.8	Data kurva kalibrasi asam gallat pada panjang gelombang 742,0 nm	53
Tabel 4.9	Data kurva kalibrasi kurkumin dalam medium disolusi pada panjang gelombang 428,0 nm	54
Tabel 4.10	Data hasil uji disolusi F5 pada medium HCl 0,1 N dengan natrium lauril sulfat 0,8 %	54

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1.	Sertifikat analisis ekstrak kunyit	55
Lampiran 2.	Sertifikat analisis HPMC K15M	56
Lampiran 3.	Sertifikat analisis Carbopol 974P	57
Lampiran 4.	Sertifikat analisis Avicel 101	58





BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Tukak lambung adalah rusaknya lapisan mukosa pada lambung. Tukak terbentuk apabila sel-sel mukosa tidak menghasilkan mukus yang adekuat untuk melindungi diri terhadap pencernaan asam atau apabila terjadi produksi asam yang berlebihan di lambung akibat stres, penggunaan antiinflamasi nonsteroid (AINS), atau akibat infeksi bakteri *Helicobacter pylori* (Corwin, 2001; Tjay & Raharja, 2002). Obat-obat yang dapat mengurangi sekresi asam lambung seperti inhibitor pompa proton dan inhibitor reseptor histamin H₂ dapat mengobati tukak lambung. Pengobatan tukak lambung dengan obat-obat tersebut harus dilakukan dalam jangka waktu yang lama untuk mencegah kekambuhan (Tjay & Raharja, 2002). Akan tetapi, penggunaan obat-obatan tersebut terutama untuk jangka waktu yang lama dapat menyebabkan berbagai reaksi yang tidak diinginkan.

Pencarian obat tukak lambung yang lebih baik mengarah ke penggunaan herbal sebagai agen terapi. Beberapa tanaman obat yang ada di Indonesia berpotensi sebagai agen terapi berbagai penyakit, termasuk tukak lambung. Tanaman yang telah dilaporkan memiliki khasiat dalam mengatasi tukak lambung antara lain mimba (*Azadirachta indica* A. Juss) dan kunyit (*Curcuma domestica* Val.).

Ekstrak kulit batang mimba dilaporkan memiliki aktivitas gastroprotektif dengan mengurangi sekresi asam lambung dan menghambat kerusakan oksidatif mukosa lambung. Kemampuan ekstrak kulit batang mimba dalam mengurangi sekresi asam lambung hampir sama poten dengan obat anti tukak yang telah diketahui yaitu ranitidin dan omeprazol (Bandyopadhyay, *et al*, 2002). Ekstrak rimpang kunyit juga dilaporkan memiliki kemampuan dalam mengurangi sekresi asam lambung dan memiliki aktivitas perlindungan terhadap mukosa gastroduodenal (Rafatullah, *et al*, 1990). Uji klinis ekstrak kulit batang mimba (Bandyopadhyay, *et al*, 2004) dan kunyit (Prucksunand, *et al*, 2001) menunjukkan bahwa keduanya dapat mengobati tukak lambung tanpa efek samping yang signifikan. Kombinasi ekstrak batang mimba dan kunyit juga efektif dalam

mengobati tukak lambung. Penggunaan kombinasi ekstrak batang mimba dan kunyit dapat memberikan efek sinergis sehingga pada penggunaan kombinasi kedua bahan tersebut dosis yang digunakan dapat menjadi setengah dosis tunggal efektif (Saputri, Mun'im, & Sari, 2009; Kusumaningtyas, 2010).

Sebagai agen terapi tukak lambung, kombinasi kedua bahan tersebut diformulasikan dalam bentuk sediaan granul mukoadhesif. Sediaan mukoadhesif adalah sediaan yang dirancang untuk melekat pada lapisan mukosa. Bentuk sediaan mukoadhesif dapat memperpanjang waktu tinggal dan waktu kontak obat di tempat aplikasi atau absorpsinya sehingga dapat meningkatkan bioavailabilitas obat (Chowdary & Rao, 2003). Hal tersebut dapat meningkatkan efek terapeutik obat yang terkadang dibatasi oleh waktu tinggal obat yang singkat pada saluran cerna. Pemberian kombinasi ekstrak batang mimba dan kunyit dalam bentuk sediaan mukoadhesif memungkinkan kedua bahan tersebut tertahan dan terlokalisasi di lambung sehingga dapat meningkatkan efeknya dalam mengobati tukak lambung.

Hidroksipropil metilselulosa (HPMC) dan Carbopol dipilih sebagai polimer mukoadhesif karena memiliki sifat mukoadhesif yang istimewa (Yadav, *et al*, 2010). Penggunaan HPMC dan Carbopol sebagai polimer mukoadhesif terbukti dapat membuat sediaan melekat pada mukosa dengan kondisi pH lambung selama lebih dari dua jam (Chowdary & Rao, 2003). HPMC memiliki kapasitas penyerapan air yang lebih terkontrol dibandingkan Carbopol sehingga kombinasi HPMC dengan Carbopol dapat bekerja secara sinergis untuk meningkatkan kekuatan mukoadhesif formulasi (Majithiya, *et al*, 2008).

1.2 Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk memperoleh formulasi granul mukoadhesif kombinasi ekstrak kulit batang mimba dan kunyit.



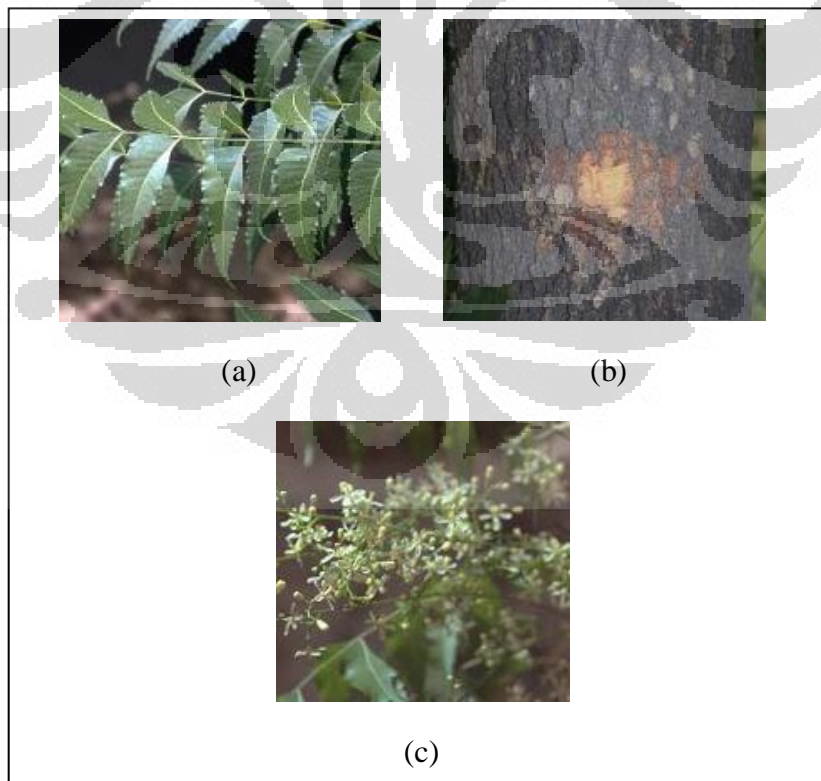
BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Mimba (*Azadirachta indica* A. Juss)

Mimba (*Azadirachta indica* A. Juss) merupakan tanaman yang berasal dari India. Mimba banyak digunakan sebagai obat tradisional karena memiliki aktivitas biologis yang luas (Biswas, *et al*, 2002). Berdasarkan taksonominya, mimba diklasifikasikan sebagai berikut (Hutapea, 1993) :

Divisi : Spermatophyta
Sub divisi : Angiospermae
Kelas : Dicotyledoneae
Bangsa : Meliales
Suku : Meliaceae
Marga : *Azadirachta*
Jenis : *Azadirachta indica* A. Juss.



[Sumber: Dharani, *et al.*, 2010]

Gambar 2.1 Tanaman mimba, (a) daun, (b) batang, (c) bunga

Lebih dari 135 senyawa telah diisolasi dari berbagai bagian tanaman mimba. Senyawa-senyawa yang terkandung meliputi kelompok isoprenoid, termasuk diterpenoid dan triterpenoid seperti limonoid, azadiron dan turunannya, gedunin dan turunannya, nimbin, salanin, dan azadirachtin. Senyawa-senyawa nonisoprenoid yang terkandung antara lain protein (asam-asam amino) dan karbohidrat (polisakarida), polifenol seperti flavonoid dan bentuk glikosidanya, dihidrokalkon, kumarin dan tannin, dan lain-lain (Biswas, *et al*, 2002).

Nimbidin yang diekstraksi dari minyak biji mimba menunjukkan beberapa aktivitas biologi, seperti antiinflamasi, antipiretik, hipoglikemik, antibakteri, dan antifungi. Gedunin yang juga diisolasi dari minyak biji mimba dilaporkan memiliki aktivitas antifungi dan antimalaria. Azadirachtin yang diisolasi dari biji mimba memiliki aktivitas antimalaria (Biswas, *et al*, 2002).

Asam gallat, epikatekin, dan katekin dari batang mimba memiliki aktivitas antiinflamasi dan immunomodulator, sedangkan senyawa lain dari batang mimba yaitu margolon, margolonon, dan isomargolon memiliki aktivitas antibakteri (Biswas, *et al*, 2002). Ekstrak batang mimba juga menunjukkan aktivitas gastroprotektif dan dari penelitian sebelumnya, senyawa yang memiliki efek tersebut adalah senyawa glikosida fenol (Bandyopadhyay, *et al*, 2002). Kadar fenol total tersebut dapat ditentukan dengan mereaksikannya dengan peraksi Folin Ciocalteu kemudian diukur serapannya menggunakan spektrofotometer UV-Vis (Waterhouse, 2002).

Ekstrak kulit batang mimba menunjukkan efek gastroprotektif dengan menghambat sekresi asam lambung dan menghambat kerusakan oksidatif mukosa lambung. Efek penghambatan sekresi asam lambung disebabkan oleh aktivitas penghambatan H^+K^+ -ATPase, sedangkan penghambatan oksidatif mukosa lambung disebabkan oleh penghambatan peroksidasi lipid dan pengubahan radikal hidroksil endogen (Bandyopadhyay, *et al*, 2002).

2.2 Kunyit (*Curcuma domestica* Val.)

Kunyit (*Curcuma domestica* Val.) merupakan tanaman obat yang dibudidayakan secara luas di Asia, seperti di Indonesia, India, Thailand, dan Cina

serta di negara-negara tropis lainnya, termasuk daerah tropis di Afrika (World Health Organization, 1999). Berdasarkan taksonominya, kunyit diklasifikasikan sebagai berikut (Syamsuhidayat & Hutapea, 1991) :

Divisi : Spermatophyta
 Sub divisi : Angiospermae
 Kelas : Monocotyledoneae
 Bangsa : Zingiberales
 Suku : Zingiberaceae
 Marga : Curcuma
 Jenis : *Curcuma domestica* Val.



[Sumber: Jansen, 2005]

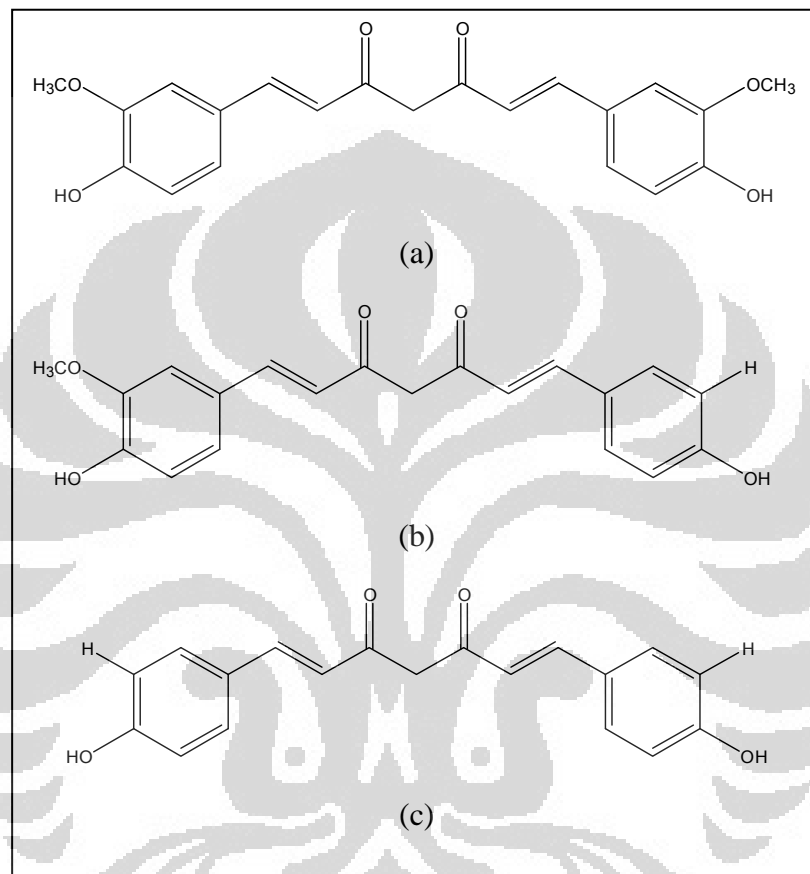
Gambar 2.2 (a) tanaman kunyit, (b) rimpang kunyit

Rimpang kunyit mengandung kurkuminoid yang terdiri dari kurkumin, monodesmetoksikurkumin, dan bisdesmetoksikurkumin. Senyawa kurkuminoid tersebut memberikan warna kuning pada kunyit. Kunyit juga mengandung minyak menguap yang terdiri dari sejumlah monoterpen dan seskuiterpen termasuk zingiberen, kurkumen, α - dan β -turmeron. (World Health Organization, 1999; Braun & Cohen, 2007).

Senyawa kurkumin biasa digunakan sebagai penanda pada ekstrak kunyit. Kurkumin dapat dianalisa dengan metode spektrofotometri (Sittichai, *et al*, 2007), Kromatografi Lapis Tipis (Zhang, *et al*, 2008), serta Kromatografi Lapis Tipis

Universitas Indonesia

Kinerja Tinggi (Paramasivam, *et al*, 2008). Pada metode Kromatografi Lapis Tipis dan Kromatografi Lapis Tipis Kinerja Tinggi, ketiga senyawa kurkuminoid dapat dianalisis secara terpisah, sedangkan pada metode spektrofotometri hanya bisa dilakukan analisis kurkuminoid secara keseluruhan.



[Sumber: *World Health Organization*, 1999]

Gambar 2.3 Struktur kimia senyawa (a) kurkumin, (b) desmetoksikurkumin, dan (c) bisdesmetoksikurkumin (telah diolah kembali)

Kunyit memiliki berbagai efek farmakologi, antara lain antioksidan, antiinflamasi, hepatoprotektif, immunomodulator, antimikroba, serta efek terhadap sistem kardiovaskular seperti antiplatelet dan antihiperlipidemia. Kunyit juga memiliki aktivitas melawan tukak peptik dan dispepsia (*World Health Organization*, 1999; Braun & Cohen, 2007).

Ekstrak kunyit telah dilaporkan memiliki aktivitas anti tukak dengan menghambat sekresi asam lambung dan melindungi mukosa lambung dari

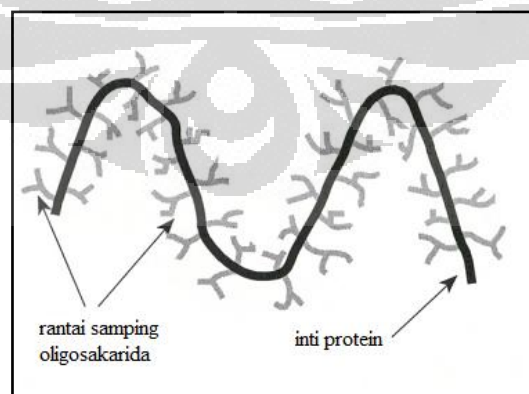
Universitas Indonesia

kerusakan akibat stres, pemberian indometasin, reserpin, sisteamin, dan senyawa-senyawa sitodestruktif lainnya (Rafatullah, *et al*, 1990). Kemampuan ekstrak kunyit dalam menghambat sekresi asam lambung diduga karena aktivitasnya dalam menghambat reseptor histamin H₂ (Kim Dong-Chan, *et al*, 2005).

2.3 Mukosa

Mukosa adalah permukaan lembab yang melapisi berbagai dinding rongga tubuh seperti saluran pencernaan dan pernapasan. Mukosa terdiri dari lapisan epitelia yang permukaannya selalu lembab karena adanya mukus, yaitu suatu cairan viskoelastis yang disekresikan oleh sel-sel goblet. Ketebalan dari lapisan mukus bervariasi di setiap permukaan mukosa, dari 50-450 μm pada lambung hingga kurang dari 1 μm pada rongga mulut. Fungsi utama mukus adalah sebagai pelindung dan pelincir pada epitelia (Smart, 2005; Zate, *et al*, 2010).

Komponen utama mukus adalah air (>95%), musin, lipid, dan garam-garam anorganik. Musin merupakan glikoprotein dengan bobot molekul tinggi ($2-14 \times 10^6$ g/mol) yang tersusun atas rantai protein dengan unit-unit oligosakarida dari lima jenis monosakarida, yaitu L-Fukosa, N-Asetilglukosamin, D-Galaktosa, N-Asetilgalaktosamin, dan asam sialat. Gugus sulfat dan asam sialat pada rantai karbohidrat molekul glikoprotein mukus membuat mukus bersifat polielektrolit anionik pada pH netral (Smart, 2005; Junginger, Verhoef, & Thanou, 2007; Zate, *et al*, 2010).



[Sumber: Lubrizol, 2008]

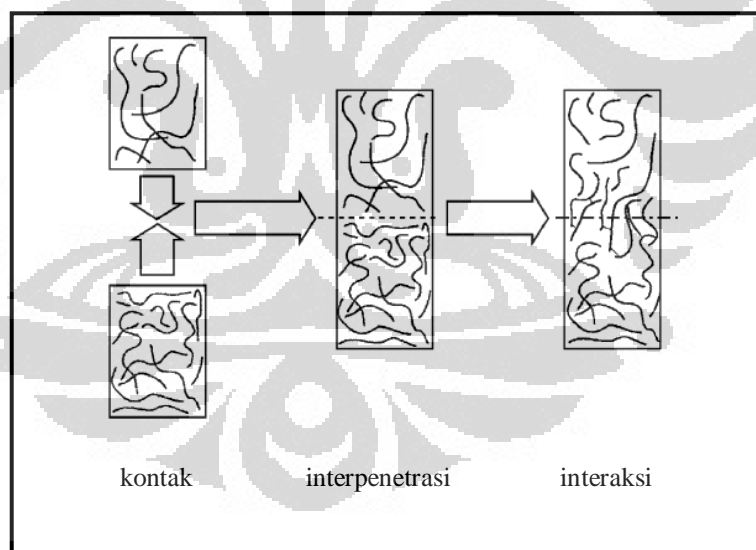
Gambar 2.4 Skema struktur musin (telah diolah kembali)

2.4 Sistem Mukoadhesif

Bioadhesi adalah pelekatan suatu bahan, baik sintesis atau biologis, pada jaringan biologis dalam jangka waktu yang lama. Istilah mukoadhesi mengacu kepada kasus bioadhesi di mana jaringan biologis yang menjadi tempat pelekatan adalah mukosa (Zate, *et al*, 2010). Sistem mukoadhesif digunakan untuk memperpanjang waktu tinggal obat di tempat absorpsinya dan memfasilitasi kontak yang erat antara obat dengan permukaan tempat absorpsinya sehingga dapat meningkatkan bioavailabilitas obat (Chowdary & Rao, 2003).

Pelekatan sistem mukoadhesif pada mukosa terjadi melalui tiga tahap, yaitu (Junginger, Verhoef, & Thanou, 2007):

1. Pembasahan dan pengembangan polimer sehingga terjadi kontak antara polimer dengan mukosa
2. Interpenetrasi rantai polimer dan pembelitan rantai polimer dengan rantai musin
3. Pembentukan ikatan kimia yang lemah pada belitan-belitan tersebut



[Sumber: Junginger, Verhoef, & Thanou, 2007]

Gambar 2.5 Proses pelekatan sistem mukoadhesif dengan mukosa (telah diolah kembali)

Ikatan-ikatan kimia yang mungkin terjadi pada proses pelekatan sistem mukoadhesif pada mukosa antara lain (Zate, *et al*, 2010) :

1. Ikatan ionik, yaitu ikatan yang terbentuk antara dua ion dengan muatan yang berlawanan. Kedua ion tersebut saling tarik menarik membentuk ikatan yang kuat.
2. Ikatan kovalen, yaitu ikatan yang terbentuk pada pemakaian elektron bersama antara dua atom. Ikatan ini juga merupakan ikatan yang kuat.
3. Ikatan hidrogen, yaitu ikatan yang terbentuk antara atom H dengan atom-atom yang bersifat elektronegatif seperti O, F, atau N. Ikatan yang terbentuk lebih lemah dibandingkan dengan ikatan ionik atau kovalen.
4. Ikatan van der Waals, yaitu ikatan yang lemah yang terbentuk antara dipol-dipol pada molekul polar.
5. Ikatan hidrofobik, yaitu ikatan yang terjadi karena interaksi gugus-gugus nonpolar saat berada dalam larutan yang mengandung air.

2.4.1 Teori Mukoadhesi

Saat ini terdapat beberapa teori yang menjelaskan mengenai mekanisme adhesi. Teori-teori tersebut antara lain (Smart, 2005; Zate, *et al*, 2010) :

- a. Teori elektronik (*electronic theory*): teori elektronik didasarkan pada alasan bahwa polimer adhesif dan mukosa memiliki muatan elektrik yang berlawanan. Selama kontak antara kedua bahan tersebut, terjadi transfer elektron yang menyebabkan terbentuknya *electrical double layer* pada lapisan antar muka. Gaya tarik pada *electrical double layer* tersebut menentukan kekuatan mukoadhesif.
- b. Teori adsorpsi (*adsorption theory*): menurut teori adsorpsi, bahan adhesif melekat pada mukosa karena adanya interaksi kimia pada kedua permukaan. Interaksi kimia yang terjadi dapat dibedakan menjadi :
 - 1) Interaksi primer (kovalen). Ikatan ini tidak diinginkan dalam proses adhesi karena kekuatannya dapat menyebabkan ikatan yang permanen.
 - 2) Interaksi sekunder (gaya elektrostatik, van der Waals, ikatan hidrogen, dan hidrofobik).
- c. Teori pembasahan (*wetting theory*): teori pembasahan sebagian besar digunakan untuk sistem likuid. Teori ini menganalisa sifat adhesif dan

kemampuan kontak sistem mukoadhesif dari kemampuan sistem tersebut untuk menyebar pada permukaan biologis.

- d. Teori difusi (*diffusion theory*): teori difusi menggambarkan interpenetrasi rantai polimer ke kedalaman yang cukup pada mukus untuk membentuk ikatan adhesif yang semi permanen. Penetrasi polimer tergantung pada koefisien difusi, fleksibilitas rantai polimer, dan waktu kontak.
- e. Teori mekanik (*mechanical theory*): teori mekanik menganggap adhesi terjadi karena tautan (*interlocking*) cairan adhesif pada permukaan kasar yang tidak beraturan.
- d. Teori fraktur (*fracture theory*): teori fraktur mencoba menganalisa gaya yang dibutuhkan untuk memisahkan kedua permukaan setelah adhesi.

2.4.2 Polimer Mukoadhesif

Polimer memainkan peranan yang penting dalam sistem mukoadhesif untuk memperpanjang waktu tinggal obat di tempat yang diinginkan. Polimer untuk sistem mukoadhesif yang paling banyak diteliti adalah makromolekul hidrofilik, baik berupa polimer alami atau polimer sintesis dan semi sintesis, yang memiliki banyak gugus pembentuk ikatan hidrogen seperti gugus hidroksil, karboksil, dan gugus amin. Beberapa contoh polimer mukoadhesif antara lain (Zate, *et al*, 2010):

- a. Polimer kationik, misalnya kitosan.
- b. Polimer anionik, misalnya Carbopol, poli(asam metakrilat), dan natrium alginat.
- c. Polimer non-ionik, misalnya hidroksipropil metilselulosa (HPMC), hidroksietil selulosa, dan metil selulosa.

Polimer yang dapat melekat pada lapisan mukosa dapat dibedakan menjadi tiga kategori, yaitu (Zate, *et al*, 2010):

- a. Polimer yang menjadi lengket saat kontak dengan air
- b. Polimer yang melekat melalui ikatan nonspesifik dan nonkovalen
- c. Polimer yang berikatan dengan reseptor yang spesifik pada permukaan sel

Akhir-akhir ini juga telah dikembangkan polimer-polimer mukoadhesif baru, seperti lektin dan tiomer. Lektin adalah glikoprotein yang dapat mengenali

molekul gula secara spesifik. Lektin dapat berikatan secara non-kovalen pada membran sel sehingga adhesi yang terjadi disebut sitoadhesi. Lektin yang paling umum ditemukan adalah lektin yang diisolasi dari *Abrus precatorius*, *Agaricus bisporus*, *Anguilla anguilla*, *Arachis hypogaea*, *Pandeiraea simplicifolia*, dan *Bauhinia purpurea* (Carvalho, *et al*, 2010).

Tiomer diperoleh dengan penambahan gugus sulfidril pada polimer mukoadhesif. Tiomer dapat membentuk ikatan disulfida dengan domain sistein pada glikoprotein mukus sehingga memiliki sifat mukoadhesif yang lebih baik (Carvalho, *et al*, 2010).

2.4.3 Faktor-faktor yang Mempengaruhi Mukoadhesi

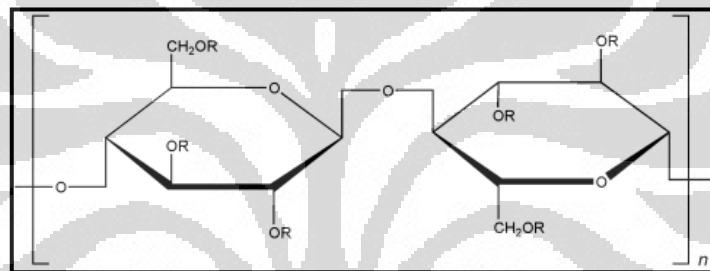
Proses mukoadhesi ditentukan oleh berbagai faktor, baik dari formulasi sistem mukoadhesif, yaitu dari polimer yang digunakan, maupun dari lingkungan tempat aplikasi sistem mukoadhesif tersebut. Faktor-faktor tersebut antara lain (Smart, 2005; Zate, *et al*, 2010):

- a. Konsentrasi polimer: semakin tinggi konsentrasi polimer, maka gaya adhesi akan semakin kuat.
- b. Konformasi polimer: gaya adhesi juga tergantung pada konformasi polimer, contohnya heliks atau linier. Bentuk heliks dapat menyembunyikan gugus-gugus aktif polimer sehingga mengurangi kekuatan adhesi polimer.
- c. Bobot molekul polimer: untuk polimer linear, semakin besar bobot molekul polimer maka kemampuan mukoadhesi akan meningkat.
- d. Fleksibilitas rantai polimer: fleksibilitas rantai polimer penting untuk interpenetrasi dan pembelitan rantai polimer dengan rantai musin. Apabila penetrasi rantai polimer ke mukosa berkurang, maka kekuatan mukoadhesif juga akan berkurang.
- e. Derajat hidrasi: hidrasi yang berlebihan dapat menyebabkan berkurangnya kemampuan mukoadhesi akibat pembentukan mucilago yang licin.
- f. pH: pH akan mempengaruhi muatan pada permukaan mukosa dan polimer sehingga adhesi juga akan dipengaruhi.

- g. Waktu kontak awal: waktu kontak awal antara sistem mukoadhesif dan lapisan mukosa menentukan tingkat pengembangan dan interpenetrasi polimer. Kekuatan mukoadhesif akan meningkat jika waktu kontak awal meningkat.
- h. Variasi fisiologis: kondisi fisiologis yang dapat mempengaruhi mukoadhesi antara lain ketebalan mukus dan pergantian musin.

2.5 Hidroksipropil Metilselulosa (HPMC)

HPMC merupakan polimer derivat selulosa yang juga dikenal dengan nama *methocel* atau metolose. HPMC terdapat dalam bentuk serbuk berwarna putih atau putih krem, tidak berbau, dan tidak berasa. HPMC tersedia secara komersial dalam beberapa tingkat viskositas (Rowe, Sheskey, & Owen, 2006).



R = H, CH₃, atau CH₃CH(OH)CH₂
 [Sumber: Rowe, Sheskey, & Owen, 2006]

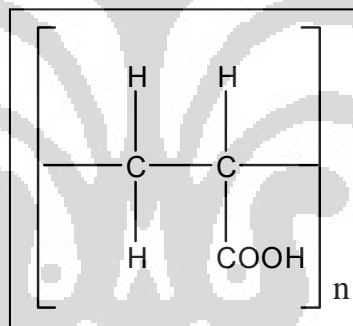
Gambar 2.6 Struktur kimia HPMC

HPMC merupakan polimer nonionik. HPMC memiliki sejumlah besar gugus hidroksil yang bertanggung jawab untuk adhesi. Sifat mukoadhesifnya dianggap disebabkan oleh pembentukan ikatan hidrogen dengan komponen mukus. Kekuatan mukoadhesif yang tinggi dari HPMC mungkin dikarenakan hidrasi HPMC yang terkontrol. Hal tersebut dapat mencegah hidrasi yang berlebihan dan mencegah pembentukan mucilago licin yang dapat lepas dari permukaan mukosa dengan mudah (Majithiya, *et al*, 2008).

Pada penelitian sebelumnya, formulasi sediaan mukoadhesif yang menggunakan HPMC sebagai polimer mukoadhesif menunjukkan daya lekat yang baik. Formula yang mengandung HPMC dapat melekat pada mukosa selama lebih dari 2 jam (Chowdary & Rao, 2003).

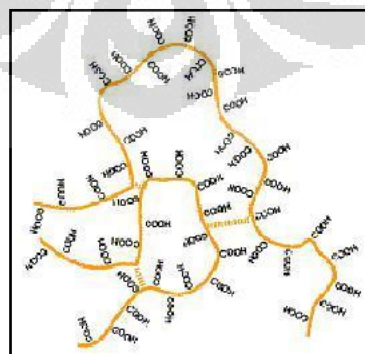
2.6 Carbopol

Carbopol adalah polimer sintesis berbobot molekul tinggi yang terbentuk dari unit monomer asam akrilat yang berulang. Rantai polimer tersebut ditaut silang dengan alil sukrosa atau alil pentaeritritol. Carbopol terdapat dalam bentuk serbuk halus berwarna putih, asam, higroskopis, dan dengan sedikit bau yang khas. Carbopol mengandung 56-68% gugus asam karboksilat (COOH), dihitung dari berat keringnya (Rowe, Sheskey, & Owen, 2006). Carbopol tersedia dalam berbagai tingkat tergantung dari derajat taut silang dan kondisi pembuatan. Carbopol 934P ditaut silang dengan alil sukrosa menggunakan pelarut benzen. Carbopol 71G, 971P, 974P ditaut silang dengan pentaeritritol menggunakan etil asetat. Carbopol mudah menyerap air dan mengembang sehingga banyak digunakan sebagai polimer dalam sediaan lepas terkendali, agen peningkat viskositas dan pensuspensi, serta sebagai polimer bioadhesif (Hosmani, 2006).



[Sumber: Rowe, Sheskey, & Owen, 2006]

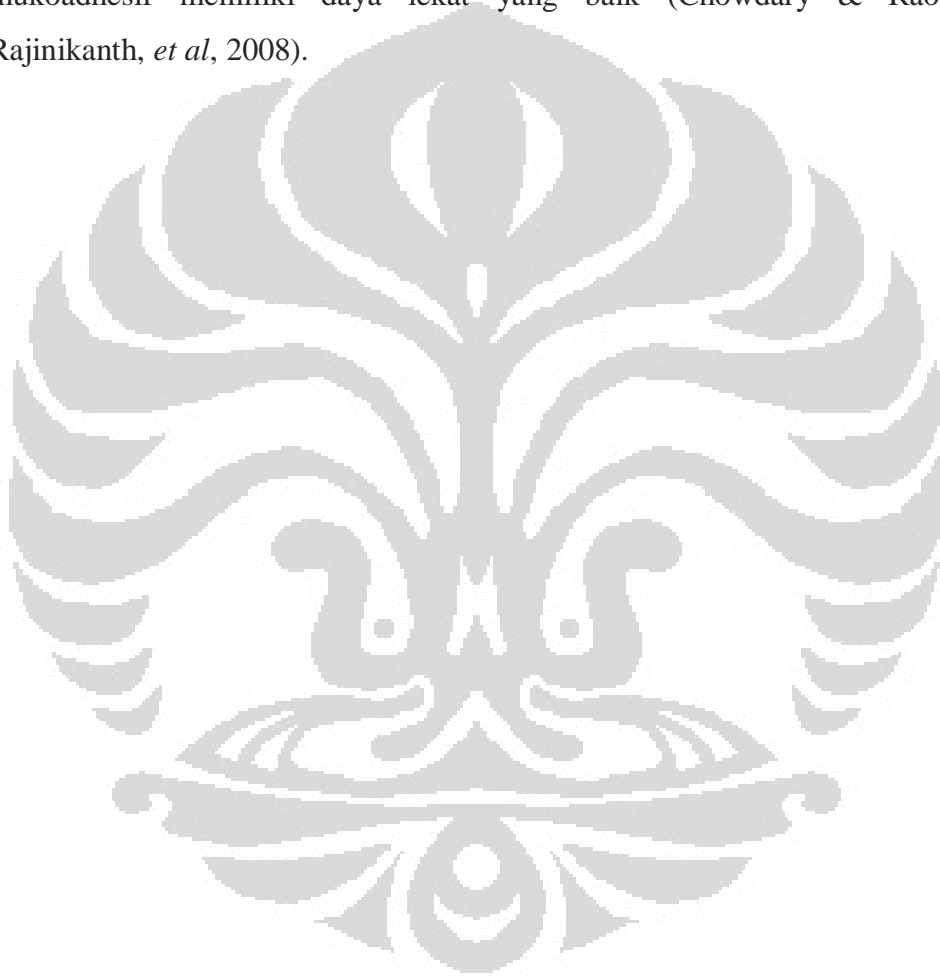
Gambar 2.7 Unit monomer asam akrilat pada Carbopol (telah diolah kembali)



[Sumber: Hosmani, 2006]

Gambar 2.8 Skema bentuk taut silang Carbopol

Carbopol menunjukkan ikatan yang kuat dengan mukus sehingga menghasilkan bioadhesi yang kuat (Hosmani, 2006). Carbopol memiliki gugus karboksilat dalam persentase tinggi yang dapat membentuk ikatan hidrogen dengan residu gula pada rantai oligosakarida membran mukus dan menghasilkan pembentukan jaringan yang lebih kuat antara polimer dan membran mukus (Majithiya, *et al*, 2008). Hasil penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa formulasi sediaan mukoadhesif yang menggunakan Carbopol sebagai polimer mukoadhesif memiliki daya lekat yang baik (Chowdary & Rao, 2003; Rajinikanth, *et al*, 2008).





BAB 3

METODE PENELITIAN

3.1 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Formulasi Tablet dan Laboratorium Farmasetika Departemen Farmasi Fakultas MIPA Universitas Indonesia dari bulan Februari 2011 hingga Mei 2011.

3.2 Alat

Timbangan analitik EB 330 (Mettler Toledo), oven (Inventum, Belanda), *flowmeter* (Erweka, Jerman), ayakan bertingkat (Retsch, Jerman), *moisture analyzer* AMB 50 (Adam, Amerika), pH meter (Eutech, Jerman), *magnetic stirrer* (IKA C-MAG HS 4), *sentrifuge* (Kubota 5100, Jepang), pengaduk ultrasonik (Branson), alat uji bioadhesif *in vitro*, alat uji disintegrasi tablet (Erweka, Jerman), spektrofotometer UV-Vis UV-1800 (Shimadzu, Jepang), alat-alat bedah, dan alat-alat gelas yang biasa digunakan di laboratorium.

3.3 Bahan

Ekstrak kental kulit batang mimba (LIPI Serpong), serbuk ekstrak rimpang kunyit (PT. Phytochemindo Rexa, Indonesia), HPMC K15M (ShinEtsu, Jepang), Carbopol 974P (Lubrizol, Amerika) yang diberikan oleh PT. Lautan Luas, polivinilpirolidon (BASF, Jerman), Avicel PH 101 (Mengtai Chemical, Taiwan) yang diperoleh dari PT. Kimia Farma, asam klorida (Merck, Jerman), NaCl yang diperoleh dari PT. Brataco, metanol (Ajax Chemical, Australia), kurkumin (Merck, Jerman), asam gallat (Merck, Jerman), pereaksi Folin-Ciocalteu (Merck, Jerman), natrium karbonat (JT. Baker, Amerika), natrium lauril sulfat yang diperoleh dari PT. Brataco, lambung yang diisolasi dari tikus putih jantan galur *Sprague Dawley* dengan berat 200-250 gram.

3.4 Cara Kerja

3.4.1 Pembuatan Granul Mukoadhesif

Granul mukoadhesif dibuat sebanyak enam formula dengan formulasi sebagai berikut :

Tabel 3.1 Formula granul mukoadhesif kombinasi ekstrak kulit batang mimba dan kunyit

Bahan	Jumlah (mg)					
	F1	F2	F3	F4	F5	F6
Ekstrak kulit batang mimba	280	280	280	280	280	280
Ekstrak kunyit	56	56	56	56	56	56
HPMC K15M	210	-	105	70	140	-
Carbopol 974P	-	210	105	140	70	-
PVP	36	36	36	36	36	36
Avicel PH 101	318	318	318	318	318	528

Granul mukoadhesif dibuat dengan metode granulasi basah. Ekstrak kental kulit batang mimba dicampur dengan Avicel, kemudian dicampur dengan ekstrak kunyit, HPMC, dan Carbopol hingga homogen. Setelah homogen, larutan PVP dalam alkohol 96% ditambahkan hingga terbentuk massa yang dapat dikepal. Massa yang terbentuk kemudian diayak dengan ayakan nomor 8 dan dikeringkan pada suhu 40°C selama 3 jam. Granul kering kemudian diayak melalui ayakan nomor 18.

3.4.2 Evaluasi Granul Mukoadhesif

3.4.2.1. Distribusi Ukuran Partikel (United States Pharmacopoeial Convention, 2007)

Ukuran dan distribusi ukuran granul dievaluasi dengan ayakan bertingkat (*sieve shaker*). Suatu seri dari lima ayakan dengan nomor 16, 25, 35, 45, dan 60 disusun secara menurun dari ukuran lubang ayakan yang paling besar. Kurang lebih 10 gram granul ditempatkan dalam ayakan yang paling atas, kemudian

mesin pengayak dijalankan dengan kecepatan 10 rpm selama 15 menit. Granul yang tertinggal pada masing-masing ayakan kemudian ditimbang.

3.4.2.2. Laju Alir (*United States Pharmacopoeial Convention, 2007*)

Laju alir ditetapkan dengan menggunakan alat *flowmeter*. Sejumlah granul ditimbang dan dimasukkan ke dalam corong, lalu permukaannya diratakan. Alat dinyalakan dan waktu yang diperlukan seluruh granul untuk mengalir dicatat. Laju alir dihitung dengan satuan gram per detik.

3.4.2.3. Uji Kadar Air (*Soewandhi & Sutrisni, 2006*)

Kadar air ditentukan dengan menggunakan alat *moisture analyzer*. Alat dipanaskan terlebih dahulu. Setelah itu, sebanyak kurang lebih 2 gram granul ditimbang dan diletakkan pada alumunium dalam alat. Alat kemudian dinyalakan dan akan mati setelah mencapai kadar air yang konstan. Nilai kadar air yang terbaca pada alat dicatat.

3.4.2.4. Uji Daya Mengembang (*Majithiya, et al, 2008*)

Sebanyak 200 mg granul dimasukkan ke dalam 10 mL HCl 0,1 N pH 1,2 pada suhu 37°C. Pada menit ke 15; 30; 60; dan 120 granul diambil, kelebihan air diserap dengan kertas saring, kemudian granul ditimbang kembali. Daya mengembang granul dihitung dengan rumus:

$$\% \text{ daya mengembang} = \frac{W_t - W_o}{W_o} \times 100 \quad (3.1)$$

W_t = bobot granul pada waktu tertentu

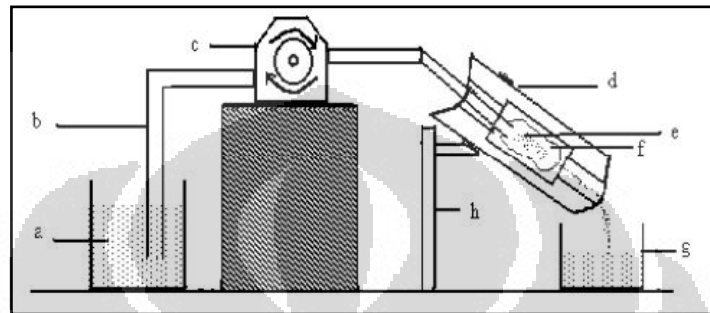
W_o = bobot awal granul

3.4.2.5. Uji Daya Mukoadhesif

a. Uji Bioadhesif *in vitro* (*Indrawati, et al, 2005*)

Uji dilakukan menggunakan mukosa lambung yang diisolasi dari tikus putih jantan. Lambung dibuka, dicuci dengan larutan NaCl fisiologis, kemudian dilekatkan pada penyokong alumunium dengan bantuan lem sianoakrilat.

Sebanyak 50 granul diletakkan di atas jaringan tersebut, dibiarkan berkontak selama 10 menit, kemudian ditempatkan pada sel silindris dengan kemiringan 45° . Granul yang telah melekat pada jaringan lambung dielusi dengan cairan lambung buatan pada suhu $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ selama 10 menit dengan kecepatan 22 mL/menit. Granul yang melekat dihitung setiap 5 menit selama 10 menit.



Keterangan: a = wadah yang berisi HCl 0,1 N
 b = selang
 c = pompa peristaltik
 d = sel silindris
 e = mukosa
 f = granul
 g = wadah penampung
 h = statif

[Sumber: Gattani, Savaliya, & Belgamwar, 2010]

Gambar 3.1 Skema alat uji bioadhesif *in vitro*

b. Uji *Wash Off* (Indrawati, *et al*, 2005)

Uji *wash off* dilakukan dengan menggunakan alat uji disintegrasi (alat uji waktu hancur) tablet. Jaringan lambung tikus putih yang sudah dicuci dengan larutan NaCl fisiologis dilekatkan pada kaca objek menggunakan lem sianokrilat dan ujungnya dikunci dengan parafilm. Sebanyak 50 granul diletakkan pada mukosa lambung secara merata, kemudian ditempatkan pada tabung kaca dan dimasukkan ke dalam alat uji disintegrasi. Alat digerakkan naik turun dengan kecepatan 30 kali per menit. Medium yang digunakan adalah cairan lambung buatan dengan suhu $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Jumlah granul yang masih menempel dihitung setiap 30 menit selama 2 jam.

3.4.2.6. Uji Perolehan Kembali Kurkumin dan Fenol Total dalam Granul

a. Pembuatan Kurva Kalibrasi Kurkumin

Kurkumin standar ditimbang secara seksama sebanyak ± 50 mg, kemudian dimasukkan ke labu ukur 50,0 mL dan dilarutkan dengan metanol sehingga diperoleh larutan dengan konsentrasi 1000 ppm. Dari larutan tersebut dipipet 10,0 mL, dimasukkan ke labu ukur 100,0 mL, dan dicukupkan volumenya dengan metanol sehingga diperoleh larutan dengan konsentrasi 100 ppm. Dari larutan 100 ppm dipipet 10,0 mL, dimasukkan ke labu ukur 100,0 mL, dan dicukupkan volumenya sehingga diperoleh larutan dengan konsentrasi 10 ppm. Dari larutan 10 ppm dipipet masing-masing sebanyak 1,0; 2,0; 3,0; 4,0; 5,0; dan 6,0 mL, dimasukkan ke labu ukur 10,0 mL, dan dicukupkan volumenya sehingga diperoleh larutan dengan konsentrasi 1, 2, 3, 4, 5, dan 6 ppm. Larutan dengan konsentrasi 3 ppm dilihat spektrum serapannya dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis dan ditentukan panjang gelombang maksimumnya pada 200-600 nm (Sittichai, *et al*, 2007). Serapan larutan-larutan yang lain diukur serapannya pada panjang gelombang maksimum yang diperoleh. Setelah diperoleh data serapan, dicari persamaan kurva kalibrasinya.

b. Pembuatan Kurva Kalibrasi Asam Gallat

Untuk penentuan kadar fenol total, digunakan asam gallat sebagai standar. Sebanyak ± 500 mg standar asam gallat ditimbang secara seksama, dimasukkan ke labu ukur 100,0 mL, kemudian dilarutkan dalam 10 mL metanol dan diencerkan dengan air hingga 100,0 mL sehingga didapatkan larutan dengan konsentrasi 5000 ppm. Dari larutan tersebut dibuat seri pengenceran sehingga diperoleh larutan dengan konsentrasi 500, 1000, 1500, 2000, 2500, dan 3000 ppm. Dari masing-masing larutan dipipet sebanyak 0,2 mL, kemudian ditambahkan 15,8 mL air dan 1,0 mL pereaksi Folin-Ciocalteu. Larutan dikocok dan didiamkan selama 8 menit pada suhu kamar. Setelah itu, ke dalam masing-masing labu ukur ditambahkan 3,0 mL larutan natrium karbonat. Larutan dikocok dan didiamkan selama 2 jam pada suhu kamar. Larutan dengan konsentrasi 100 ppm dilihat spektrum serapannya dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis dan ditentukan panjang gelombang maksimumnya pada 600-800 nm (Waterhouse,

Universitas Indonesia

2002). Larutan-larutan yang lain diukur serapannya pada panjang gelombang maksimum yang diperoleh. Setelah diperoleh data serapan, dicari persamaan kurva kalibrasinya.

c. Penetapan Kadar Fenol Total dalam Ekstrak Kulit Batang Mimba

Ekstrak kulit batang mimba ditimbang secara seksama sebanyak ± 250 mg dan dilarutkan dengan metanol dalam labu ukur 10,0 mL. Hasil penyarian tersebut dipipet sebanyak 0,2 mL, kemudian ditambahkan 15,8 mL air dan 1,0 mL pereaksi Folin-Ciocalteu. Larutan dikocok dan didiamkan selama 8 menit pada suhu kamar. Setelah itu, ke dalam larutan ditambahkan 3,0 mL larutan natrium karbonat. Larutan dikocok dan didiamkan selama 2 jam pada suhu kamar kemudian diukur serapannya dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum asam gallat. Kadar fenol total dihitung dengan persamaan kurva kalibrasi asam gallat yang diperoleh.

d. Penetapan Kadar Kurkumin dalam Granul

Sejumlah granul dihaluskan dan ditimbang secara seksama sebanyak ± 50 mg, kemudian disari dengan metanol hingga hasil penyarian tidak berwarna. Hasil penyarian digabungkan dalam labu ukur 25,0 mL dan dicukupkan volumenya dengan metanol.

Sebanyak 1,0 mL hasil penyarian dipipet, kemudian dimasukkan ke labu ukur 25,0 mL dan dicukupkan volumenya dengan metanol. Serapan larutan tersebut diukur dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum kurkumin. Kadar kurkumin dalam granul dihitung dengan persamaan kurva kalibrasi kurkumin.

e. Penetapan Kadar Fenol Total dalam Granul

Sejumlah granul dihaluskan dan ditimbang secara seksama sebanyak ± 50 mg, kemudian disari dengan metanol hingga hasil penyarian tidak berwarna. Hasil penyarian digabungkan dalam labu ukur 25,0 mL dan dicukupkan volumenya dengan metanol.

Sebanyak 0,2 mL hasil penyarian dipipet kemudian ditambahkan 15,8 mL air dan 1,0 mL pereaksi Folin-Ciocalteu. Larutan dikocok dan didiamkan selama 8 menit pada suhu kamar. Setelah itu, ke dalam larutan ditambahkan 3,0 mL larutan natrium karbonat. Larutan dikocok dan didiamkan selama 2 jam pada suhu kamar kemudian diukur serapannya dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum asam gallat. Kadar fenol total dihitung dengan persamaan kurva kalibrasi asam gallat.

3.4.2.7. Uji Disolusi

a. Pembuatan Kurva Kalibrasi Kurkumin dalam Medium Disolusi

Medium disolusi yang digunakan adalah HCl 0,1 N pH 1,2 dengan natrium lauril sulfat 0,8 %. Kurkumin standar ditimbang secara seksama sebanyak ± 50 mg, dilarutkan dengan metanol dalam labu ukur 50,0 mL, dan dicukupkan volumenya sehingga diperoleh larutan dengan konsentrasi 1000 ppm. Dari larutan tersebut dipipet 10,0 mL, dimasukkan ke labu ukur 100,0 mL, dan dicukupkan volumenya dengan medium disolusi sehingga diperoleh larutan dengan konsentrasi 100 ppm. Dari larutan 100 ppm dibuat seri pengenceran sehingga diperoleh larutan dengan konsentrasi 4, 6, 8, 10, dan 12 ppm. Larutan dengan konsentrasi 10 ppm dilihat spektrum serapannya dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis dan ditentukan panjang gelombang maksimumnya pada 200-600 nm. Serapan larutan-larutan yang lain diukur serapannya pada panjang gelombang maksimum yang diperoleh. Setelah diperoleh data serapan, dicari persamaan kurva kalibrasinya.

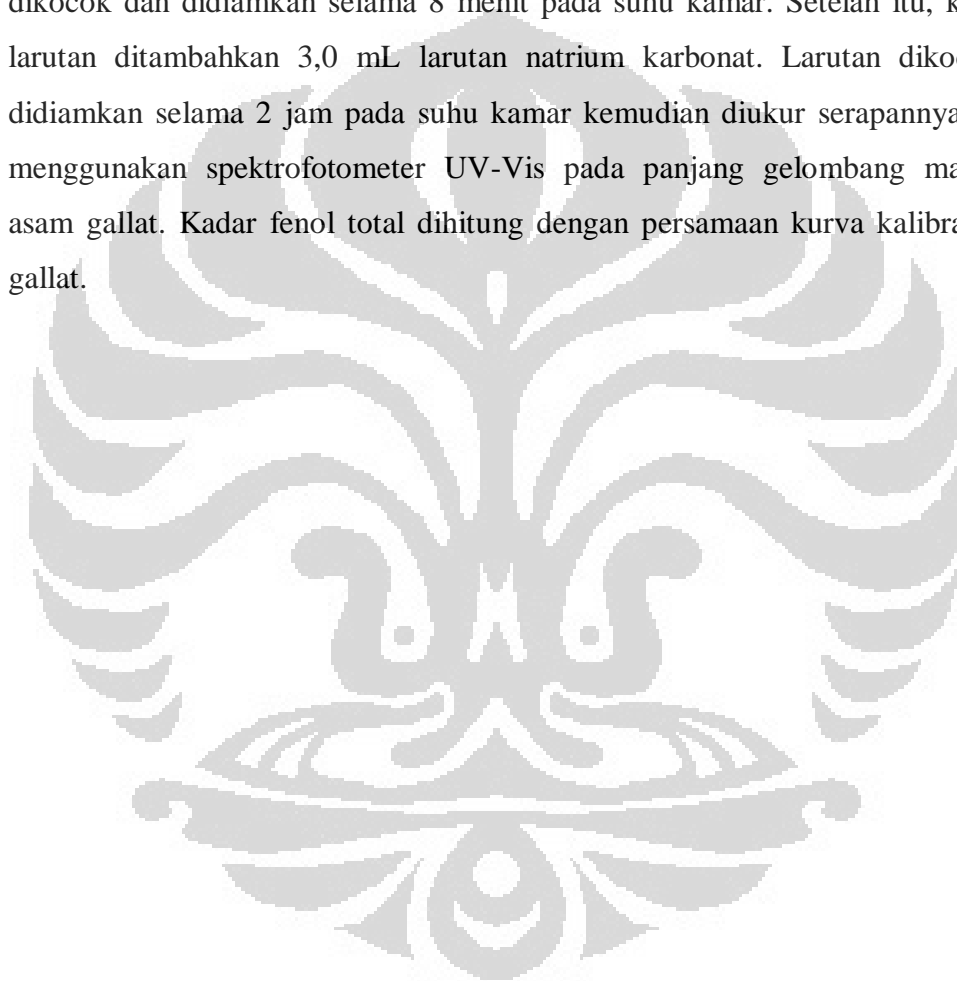
b. Uji Disolusi

Uji disolusi dilakukan dengan metode yang dimodifikasi untuk formula yang terbaik berdasarkan uji bioadhesif *in vitro* dan uji *wash off*. Medium yang digunakan adalah 200 mL HCl 0,1 N pH 1,2 yang mengandung natrium lauril sulfat 0,8 % pada suhu 37°C. Sebanyak ± 200 mg granul ditimbang secara seksama dan dimasukkan ke dalam medium disolusi, kemudian diadakan menggunakan *magnetic stirrer* dengan kecepatan 100 rpm. Pengambilan sampel sebanyak 10 mL dilakukan pada menit ke 15, 30, 45, 60, 90, dan 120. Sampel yang

Universitas Indonesia

diambil digantikan dengan medium yang baru dengan volume yang sama. Sampel tersebut diukur serapannya menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum kurkumin dalam medium disolusi. Kadar kurkumin yang terdisolusi dihitung dengan persamaan kurva kalibrasi kurkumin dalam medium disolusi.

Untuk penetapan kadar fenol total, sampel dipipet sebanyak 0,2 mL kemudian ditambahkan 15,8 mL air dan 1,0 mL pereaksi Folin Ciocalteu. Larutan dikocok dan didiamkan selama 8 menit pada suhu kamar. Setelah itu, ke dalam larutan ditambahkan 3,0 mL larutan natrium karbonat. Larutan dikocok dan didiamkan selama 2 jam pada suhu kamar kemudian diukur serapannya dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum asam gallat. Kadar fenol total dihitung dengan persamaan kurva kalibrasi asam gallat.





BAB 4

HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Pembuatan Granul Mukoadhesif

Granul mukoadhesif kombinasi ekstrak kulit batang mimba dan kunyit dibuat dalam enam formulasi. Formula 1 (F1) dibuat menggunakan HPMC sebagai polimer mukoadhesif. Formula 2 (F2) dibuat menggunakan Carbopol sebagai polimer mukoadhesif. Formula 3 (F3), formula 4 (F4), dan formula 5 (F5) dibuat menggunakan kombinasi HPMC dan Carbopol sebagai polimer mukoadhesif dengan perbandingan polimer masing-masing 1:1, 1:2, dan 2:1. Formula 6 (F6) dibuat tanpa menggunakan polimer mukoadhesif.

Seluruh formula dibuat dengan metode granulasi basah. Granul dibuat dengan metode granulasi basah karena lebih mudah dan dapat menghasilkan granul yang lebih kompak. Granul yang dihasilkan dari seluruh formulasi berwarna kuning kecokelatan.

4.2 Evaluasi Granul Mukoadhesif

4.2.1 Distribusi Ukuran Partikel

Penentuan distribusi ukuran partikel granul dilakukan dengan metode ayakan bertingkat agar granul dapat dipisahkan berdasarkan ukurannya. Hal tersebut penting karena untuk uji bioadhesif *in vitro* dan uji *wash off* diperlukan granul dengan ukuran yang seragam agar luas permukaan granul yang berkontak dengan mukosa seragam. Granul dari seluruh formula paling banyak terdistribusi pada ukuran <250 μm karena pada ukuran tersebut *finer* juga terdistribusi. Formula yang mengandung polimer tunggal (F1 dan F2) banyak terdistribusi pada rentang ukuran 710-1180 μm , yaitu 17,82% untuk F1 dan 23,38% untuk F2. Pada penggunaan polimer kombinasi (F3, F4, dan F5) granul lebih banyak terdistribusi pada rentang ukuran yang lebih kecil, yaitu pada rentang ukuran 250-355 μm . Pada rentang ukuran tersebut, granul F3 terdistribusi sebanyak 19,91%, granul F4 terdistribusi sebanyak 20,90%, dan granul F5 terdistribusi sebanyak 20,90%. Formula yang mengandung polimer kombinasi memiliki ukuran granul yang lebih

kecil dikarenakan adanya gaya adhesi antar polimer yang menyebabkan granul lebih kuat sehingga dihasilkan partikel-partikel dengan ukuran kecil saat diayak.

Hasil evaluasi terhadap distribusi ukuran partikel granul dari keenam formula dapat dilihat pada Tabel 4.1 dan Gambar 4.2. Dilihat dari hasil distribusi ukuran partikel keenam formula, granul dengan ukuran 710-1180 μm cukup banyak dihasilkan dan cukup besar untuk diamati sehingga granul yang akan digunakan untuk uji selanjutnya adalah granul dengan rentang ukuran 710-1180 μm .

4.2.2 Laju Alir

Hasil evaluasi terhadap laju alir granul dari keenam formula dapat dilihat pada Tabel 4.2. Evaluasi terhadap laju alir dimaksudkan untuk memperkirakan kemampuan granul mengalir saat dibuat sediaannya, misalnya kapsul, serta kemampuan granul menyebar dalam lambung. Kemampuan granul untuk mengalir dilihat dari banyaknya granul yang mengalir tiap detik serta dari sudut reposanya. Laju alir terbesar dimiliki oleh granul F6 yaitu 5,25 g/detik, sedangkan laju alir terkecil dimiliki oleh granul F5 yaitu 3,96 g/detik. Granul F5 memiliki laju alir yang lebih kecil kemungkinan dikarenakan granul F5 mengandung lebih banyak HPMC. Hal tersebut terlihat dari granul yang mengandung HPMC tunggal memiliki laju alir yang lebih kecil dibandingkan granul yang mengandung Carbopol tunggal.

Berdasarkan sudut reposanya, granul yang dihasilkan dari keenam formula menunjukkan sifat mengalir yang baik. Granul F1, F4, dan F6 dengan sudut reposita masing-masing $29,51^\circ$, $30,64^\circ$, dan $30,14^\circ$ masuk ke dalam kategori sifat alir istimewa, sedangkan granul F2, F3, dan F5 dengan sudut reposita masing-masing $32,65^\circ$, $32,52^\circ$, dan $32,77^\circ$ masuk ke dalam kategori sifat alir baik (*United States Pharmacopoeial Convention*, 2007).

4.2.3 Uji Kadar Air

Granul dari keenam formula memiliki kadar air antara 3,58-4,96 %. Kadar air terendah dimiliki oleh granul F2, sedangkan kadar air tertinggi dimiliki oleh

granul F6. Hasil evaluasi kadar air granul dari keenam formula secara lengkap dapat dilihat pada Tabel 4.3.

Tinggi rendahnya kadar air dipengaruhi oleh lama pengeringan. Lama pengeringan dipengaruhi oleh kebasahan granul saat dikeringkan. Semakin basah granul, maka waktu yang dibutuhkan akan semakin lama. Pada penelitian ini dituhkan waktu pengeringan selama 3 jam pada suhu 40°C untuk memperoleh kadar air kurang dari 5%. Selain itu, kondisi pengeringan seperti oven yang sering dibuka juga akan mempengaruhi hasil.

4.2.4 Uji Daya Mengembang

Uji daya mengembang granul dilakukan dalam medium HCl 0,1 N karena sediaan granul yang dibuat ditujukan sebagai sediaan mukoadhesif di lambung. Daya mengembang granul diamati berdasarkan perubahan bobot granul pada interval waktu yang telah ditentukan. Untuk memudahkan proses pengamatan, digunakan keranjang yang biasa digunakan sebagai alat disolusi tipe 1.

Daya mengembang granul dipengaruhi oleh kemampuan polimer dalam menyerap air. Hal tersebut penting untuk proses mukoadhesif karena tahap pertama dalam proses mukoadhesif adalah pembasahan dan pengembangan polimer sehingga terjadi kontak antara polimer dengan mukosa (Junginger, Verhoef, & Thanou, 2007).

Formula yang mengandung Carbopol tunggal (F2) menunjukkan daya mengembang yang paling besar dibandingkan formula yang mengandung HPMC tunggal (F1) maupun kombinasi Carbopol dan HPMC (F3, F4, dan F5) yaitu sebesar 677,25%. Hal tersebut dikarenakan Carbopol memiliki kemampuan menyerap air yang sangat besar (Hosmani, 2006). Pada kondisi pH asam, sifat mengembang Carbopol dipengaruhi oleh gugus karboksilatnya yang tidak bermuatan yang saat terhidrasi membentuk ikatan hidrogen dengan air yang diserap sehingga merelaksasi rantai polimer Carbopol (Majithiya, *et al*, 2008). Granul F2 mengembang dengan cepat dalam waktu 30 menit. Setelah itu, kenaikan daya mengembang granul tidak terlihat secara signifikan.

HPMC memiliki kemampuan menyerap air atau hidrasi yang terkontrol (Majithiya, *et al*, 2008) sehingga granul yang mengandung HPMC tunggal (F1)

Universitas Indonesia

mengembang secara perlahan-lahan. Dalam waktu 120 menit, granul F1 terus mengalami peningkatan daya mengembang hingga 530,56%. Dengan adanya HPMC yang memiliki kemampuan hidrasi yang lebih terkontrol, formula yang mengandung polimer kombinasi antara HPMC dan Carbopol (F3, F4, dan F5) memiliki daya mengembang yang lebih rendah dibandingkan formula yang mengandung Carbopol tunggal. Pada formula tersebut, daya mengembang granul meningkat seiring dengan peningkatan jumlah Carbopol dalam formula yaitu 463,05% untuk F5 (HPMC-Carbopol = 2:1), 513,45% untuk F3 (HPMC-Carbopol = 1:1), dan 570,35% untuk F4 (HPMC-Carbopol = 1:2).

Granul F6 memiliki daya mengembang yang paling rendah, yaitu hanya 126,13%. Hasil uji daya mengembang granul F6 menunjukkan penurunan daya mengembang setelah 15 menit karena granul telah pecah. Granul F6 mudah pecah saat berkontak dengan medium air karena granul F6 tidak mengandung polimer mukoadhesif, melainkan hanya mengandung Avicel sebagai pengisi.

4.2.5 Uji Daya Mukoadhesif

Uji daya mukoadhesif granul dilakukan dengan dua metode, yaitu uji bioadhesif *in vitro* dan uji *wash off*. Uji bioadhesif *in vitro* dimaksudkan untuk melihat seberapa kuat pelekatan granul pada mukosa lambung dalam waktu 10 menit, sedangkan uji *wash off* dilakukan untuk melihat sifat mukoadhesif granul selama 2 jam. Kedua uji tersebut dilakukan dengan menggunakan jaringan mukosa lambung dan cairan lambung buatan (tanpa enzim) karena granul yang dibuat ditujukan sebagai sediaan mukoadhesif di lambung.

Berdasarkan hasil uji bioadhesif *in vitro*, granul dari seluruh formula memiliki pelekatan yang sangat baik. Pelekatan tertinggi sebesar 100,00% dimiliki oleh F1 yaitu formula yang mengandung HPMC tunggal, sedangkan pelekatan terendah sebesar 81,33% dimiliki oleh F6 yaitu formula yang tidak mengandung polimer mukoadhesif. F6 menunjukkan pelekatan yang baik dalam waktu 10 menit kemungkinan dikarenakan PVP yang digunakan sebagai pengikat juga memiliki daya mukoadhesif. Selain itu, Avicel yang merupakan selulosa kemungkinan juga memiliki daya mukoadhesif walaupun tidak sebesar turunan selulosa yang lain seperti HPMC.

Formula yang mengandung polimer mukoadhesif memiliki persen pelekatan yang tidak berbeda jauh. Pada penggunaan polimer tunggal, formula yang mengandung HPMC tunggal (F1) menunjukkan pelekatan yang lebih baik dibandingkan formula yang mengandung Carbopol tunggal (F2). F1 memiliki pelekatan 100,00% setelah 10 menit, sedangkan F2 memiliki pelekatan 98,67%. F3, F4, dan F5 yang mengandung polimer kombinasi memiliki pelekatan masing-masing sebesar 99,33%, 99,33%, dan 98,67%.

Hasil uji *wash off* menunjukkan pelekatan granul pada mukosa lambung selama 2 jam antara 11%-38%. Pelekatan tertinggi dimiliki oleh F5 (HPMC-Carbopol = 2:1) dengan pelekatan 38,00%. Seluruh formula yang mengandung polimer mukoadhesif (F1-F5) memiliki daya mukoadhesif yang lebih baik dibandingkan formula yang tidak mengandung polimer mukoadhesif (F6). Pada penggunaan polimer tunggal, F1 (HPMC tunggal) menunjukkan daya mukoadhesif yang lebih baik dibandingkan F2 (Carbopol tunggal). Hal tersebut dikarenakan HPMC memiliki kecepatan hidrasi yang lebih terkontrol sehingga hidrasi yang berlebihan (*over hydration*) dan pembentukan mucilago licin yang dapat membuat granul mudah lepas dari mukosa dapat dicegah (Majithiya, *et al.*, 2008). Selain itu, bentuk taut silang dari Carbopol menyebabkan berkurangnya mobilitas rantai polimer (Smart, 2005). Fleksibilitas rantai polimer penting untuk interpenetrasi dan pembelitan polimer dengan rantai musin sehingga ikatan-ikatan kimia dapat terbentuk. Oleh karena itu, keterbatasan pergerakan rantai polimer akan mengurangi daya mukoadhesif polimer tersebut. Akan tetapi, pada menit ke 120, pelekatan granul F1 lebih rendah dibandingkan F2. Hal tersebut mungkin dikarenakan pada menit ke 120 granul F1 telah banyak terhidrasi membentuk lapisan gel yang mudah lepas dari mukosa.

Pada penggunaan polimer kombinasi, daya mukoadhesif granul meningkat seiring dengan peningkatan jumlah HPMC dalam formula (F4<F3<F5). Hal tersebut sesuai dengan hasil uji *wash off* granul yang mengandung polimer tunggal (F1 dan F2) dan juga hasil uji bioadhesif *in vitro* di mana daya mukoadhesif yang lebih baik ditunjukkan oleh HPMC. Secara umum, kombinasi antara HPMC dan Carbopol menunjukkan daya mukoadhesif yang lebih baik dibandingkan HPMC tunggal maupun Carbopol tunggal. HPMC dan Carbopol

Universitas Indonesia

terbukti dapat bekerja secara sinergis untuk meningkatkan daya mukoadhesif formula.

Selain dari polimer yang digunakan, daya mukoadhesif juga dapat dipengaruhi oleh variasi biologis tiap individu seperti ketebalan mukus dan pergantian mukus. Pada uji ini digunakan jaringan mukosa lambung dari tikus yang berbeda sehingga variasi biologis tersebut juga dapat mempengaruhi hasil. Hal tersebut terlihat dari simpangan baku hasil uji yang cukup besar.

4.2.6 Uji Perolehan Kembali Kurkumin dan Fenol Total dalam Granul

Hasil uji perolehan kembali kurkumin dan fenol total dalam granul dapat menjadi gambaran apakah dalam proses pembuatan granul banyak ekstrak yang terbuang. Kurkumin digunakan sebagai senyawa penanda pada ekstrak kunyit, sedangkan senyawa fenol total digunakan sebagai penanda pada ekstrak kulit batang mimba.

4.2.6.1 Pembuatan Kurva Kalibrasi

Larutan kurkumin yang dibuat dalam medium metanol memberikan serapan maksimum pada panjang gelombang 417,0 nm. Spektrum serapan kurkumin dalam metanol dengan konsentrasi 3,012 ppm dapat dilihat pada Gambar 4.7. Data kurva kalibrasi kurkumin dalam metanol dapat dilihat pada Tabel 4.7 dan gambar kurva kalibrasinya ditunjukkan pada Gambar 4.8. Persamaan kurva kalibrasi yang diperoleh yaitu $y = 0,17319x - 0,00260$ dengan nilai $r = 0,99978$.

Untuk penentuan kadar fenol total, asam gallat dipilih sebagai standar yang mewakili senyawa fenol pada ekstrak kulit batang mimba. Asam gallat dipilih sebagai standar karena ketersediaannya sebagai senyawa fenol yang murni, stabil, dan lebih murah dibandingkan yang lainnya (Mongkolsilp, 2004). Spektrum serapan asam gallat menunjukkan panjang gelombang (λ) maksimum pada 742,0 nm. Spektrum serapan asam gallat dengan konsentrasi 500,400 ppm dapat dilihat pada Gambar 4.9. Data kurva kalibrasi asam gallat dapat dilihat pada Tabel 4.8 dan gambar kurva kalibrasinya ditunjukkan pada Gambar 4.10.

Persamaan kurva kalibrasi yang diperoleh yaitu $y = 0,0000826x - 0,012$ dengan nilai $r = 0,9990$.

4.2.6.2 Penetapan Kadar Fenol Total dalam Ekstrak Kulit Batang Mimba

Penetapan kadar fenol total dalam ekstrak kulit batang mimba dilakukan untuk mengetahui kandungan fenol total dalam ekstrak tersebut sehingga perolehan kembali fenol total dalam granul dapat ditentukan. Penetapan kadar kurkumin dalam ekstrak kunyit tidak dilakukan karena jumlah kurkumin yang terkandung sudah tercantum pada sertifikat analisis ekstrak kunyit yang digunakan.

Untuk penetapan kadar fenol total, digunakan metode kolorimetri dengan pereaksi Folin-Ciocalteu. Metode Folin-Ciocalteu kolorimetri didasarkan pada reaksi reduksi pereaksi Folin-Ciocalteu. Reaksi reduksi tersebut menghasilkan warna biru yang memberikan serapan pada panjang gelombang maksimum 765 nm. Intensitas serapan pada panjang gelombang maksimum tersebut sebanding dengan konsentrasi fenol yang terkandung (Waterhouse, 2002).

Berdasarkan hasil penetapan kadar, diperoleh rata-rata kandungan fenol dalam ekstrak kental kulit batang mimba sebesar 4,31%. Dalam penelitian yang pernah dilakukan sebelumnya oleh Bandyopadhyay, *et al* (2002), fenol total yang terkandung dalam ekstrak kulit batang mimba dapat mencapai 10%. Hal tersebut dikarenakan penetapan kadar fenol total dilakukan dengan menggunakan metode Kromatografi Cair Kinerja Tinggi yang lebih sensitif dibandingkan dengan metode kolorimetri.

4.2.6.3 Uji Perolehan Kembali Kurkumin dan Fenol Total dalam Granul

Uji perolehan kembali kurkumin dan fenol total dalam granul dilakukan untuk F5, yaitu formula yang terbaik berdasarkan uji bioadhesif *in vitro* dan uji *wash off*. F5 juga diuji disolusinya sehingga perlu diketahui kadar ekstrak yang terkandung di dalamnya.

Hasil uji perolehan kembali kurkumin dalam granul F5 menunjukkan rata-rata perolehan kembali sebesar 100,90%, sedangkan hasil uji perolehan kembali fenol total dalam granul F5 menunjukkan rata-rata perolehan kembali sebesar

Universitas Indonesia

103,98%. Hal tersebut menunjukkan bahwa selama proses pembuatan granul tidak banyak ekstrak yang terbuang.

Pada saat uji perolehan kembali fenol total dalam granul, diperoleh fenol total yang lebih besar dari seharusnya. Hal tersebut dikarenakan kurkumin yang terkandung dalam ekstrak kunyit juga bereaksi dengan pereaksi Folin-Ciocalteu. Kurkumin memiliki struktur fenol sehingga dapat bereaksi dengan pereaksi tersebut. Oleh karena itu, perolehan kembali fenol total di sini merupakan perolehan kembali dari senyawa fenol dalam ekstrak kulit batang mimba dan kurkumin dari kunyit.

4.2.7 Uji Disolusi

Uji disolusi dilakukan untuk F5, yaitu formula yang terbaik berdasarkan uji bioadhesif *in vitro* dan uji *wash off*. Medium yang digunakan adalah HCl 0,1 N yang mengandung natrium lauril sulfat sebesar 0,8%.

Untuk menghitung jumlah kurkumin yang terdisolusi, dibuat kurva kalibrasi kurkumin dalam medium disolusi yang digunakan. Larutan kurkumin yang dibuat dalam medium disolusi memberikan serapan maksimum pada panjang gelombang 428,0 nm. Spektrum serapan kurkumin dalam medium disolusi dengan konsentrasi 10,28 ppm dapat dilihat pada Gambar 4.11. Data kurva kalibrasi kurkumin dalam medium disolusi dapat dilihat pada Tabel 4.9 dan gambar kurva kalibrasinya ditunjukkan pada Gambar 4.12. Persamaan kurva kalibrasi yang diperoleh yaitu $y = 0,066x - 0,019$ dengan nilai $r = 0,9995$.

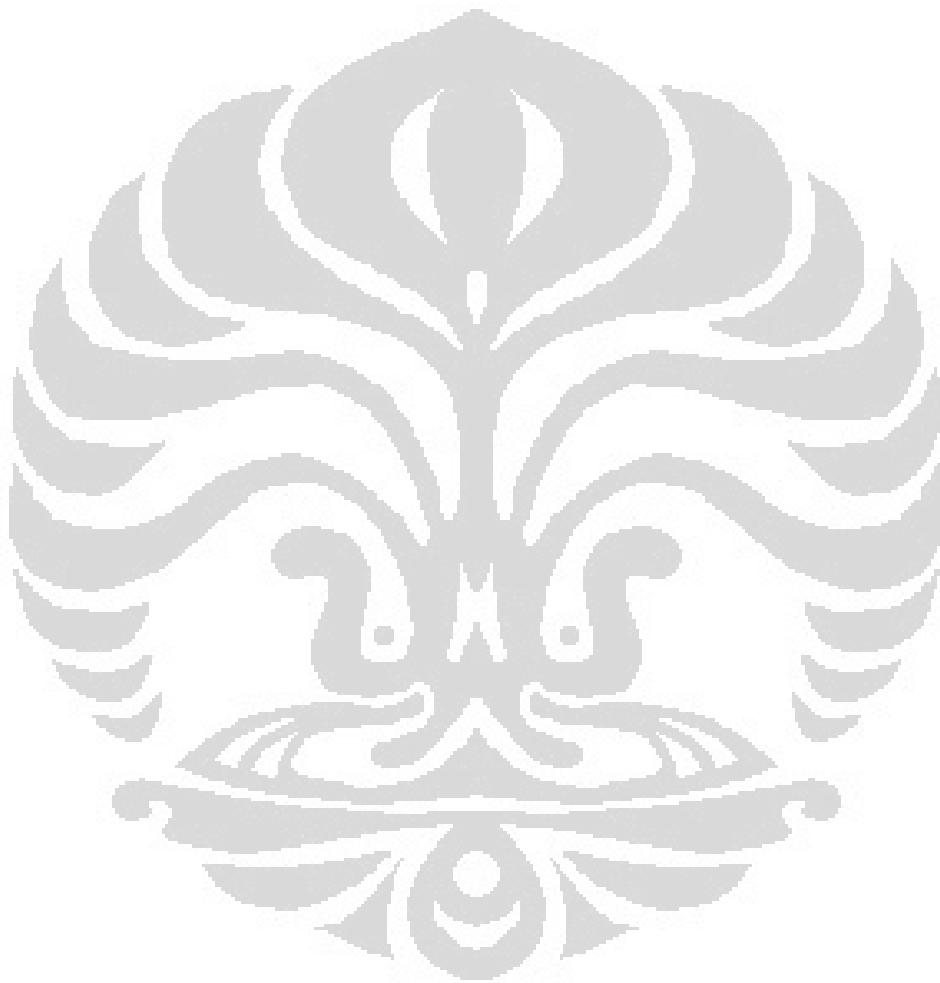
Medium disolusi yang digunakan adalah HCl 0,1 N yang mengandung natrium lauril sulfat 0,8% karena kurkumin memiliki sifat sukar larut air, termasuk dalam medium asam. Metode disolusi dengan penambahan natrium lauril sulfat 0,8% juga merupakan metode disolusi terpilih dari penelitian yang dilakukan oleh Sittichai, *et al* (2007), tentang pengembangan standar disolusi untuk kapsul kunyit.

Jumlah kurkumin dari granul F5 yang terdisolusi dalam waktu 60 menit adalah sebesar 39,53%. Hasil disolusi tersebut lebih kecil dari hasil disolusi kurkumin dari kapsul kunyit dalam penelitian yang dilakukan oleh Sittichai, *et al* (2007). Pada penelitian tersebut, jumlah kurkumin yang terdisolusi dalam waktu

Universitas Indonesia

60 menit sebesar 75-80%. Pada penelitian ini, disolusi sebesar 78,00% baru tercapai setelah 120 menit. Hal tersebut kemungkinan dikarenakan kurkumin membutuhkan waktu untuk berdifusi keluar dari matriks yang dibentuk oleh polimer.

Penentuan jumlah fenol total yang terdisolusi tidak dilakukan karena hasil disolusi fenol total setelah direaksikan dengan pereaksi Folin-Ciocalteu memberikan serapan yang sangat kecil, bahkan hampir tidak memberikan serapan.





BAB 5

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

1. Penggunaan polimer kombinasi antara HPMC dan Carbopol dapat meningkatkan daya mukoadhesif formula granul mukoadhesif.
2. Formula granul mukoadhesif yang terbaik adalah formula 5 (HPMC-Carbopol = 2:1) dengan persen pelekatan pada mukosa lambung tikus sebesar 98,67% berdasarkan uji bioadhesif *in vitro* dan 38,00% berdasarkan uji *wash off*.

5.2 Saran

Agar dapat diberikan dalam pengobatan, selanjutnya perlu dilakukan uji khasiat dari sediaan granul mukoadhesif kombinasi ekstrak kulit batang mimba dan kunyit yang dibuat dan juga perlu dibandingkan dengan sediaan lain dari kombinasi kedua ekstrak tersebut, terutama sediaan yang bukan mukoadhesif. Selain itu, diperlukan juga penelitian untuk memperoleh metode yang tepat untuk menentukan kadar fenol total dan kurkumin dari bentuk kombinasi ekstrak kulit batang mimba dan kunyit.



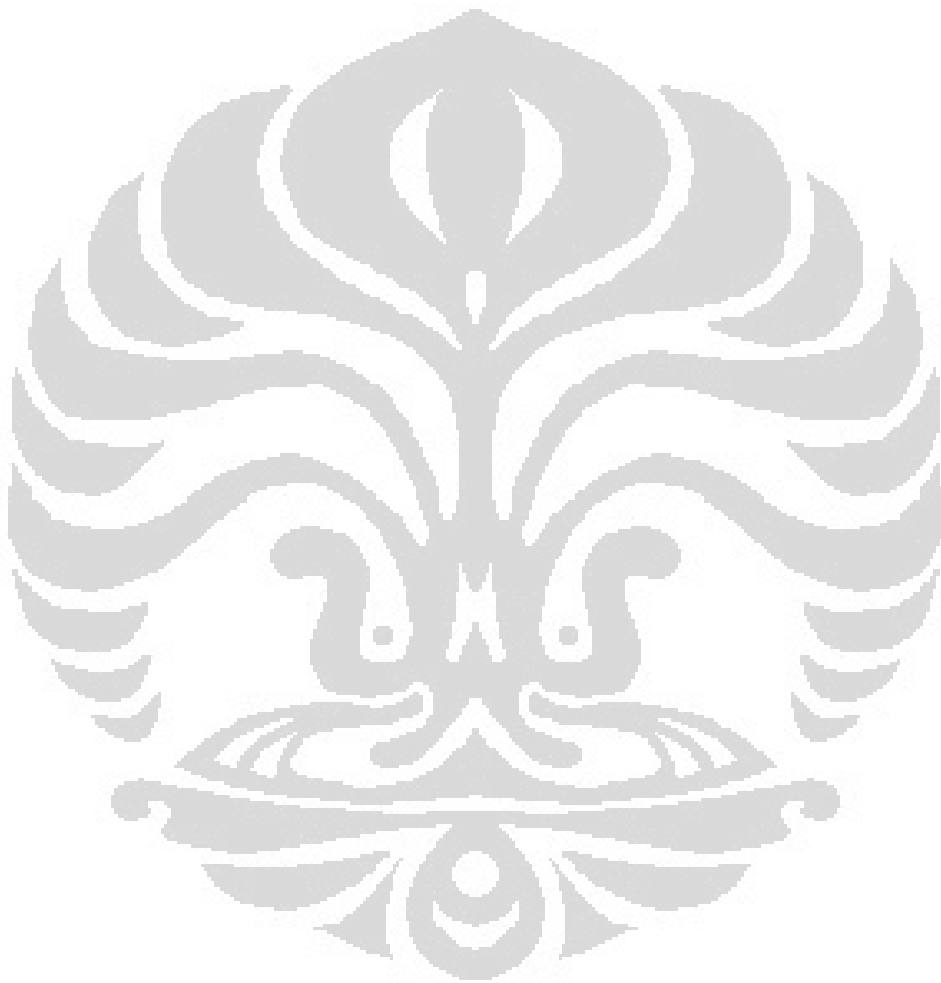
DAFTAR ACUAN

- Bandyopadhyay, U., *et al.* (2002). Gastroprotective effect of Neem (*Azadirachta indica*) bark extract: Possible involvement of H⁺K⁺ ATPase inhibition and scavenging of hydroxyl radical. *Life Sci.*, Vol. 71, No. 24, 2845-2865.
- Bandyopadhyay, U., *et al.* (2004). Clinical studies on the effect of Neem (*Azadirachta indica*) bark extract on gastric secretion and gastroduodenal ulcer. *Life Sci.*, Vol. 75, No. 24, 2867-2878.
- Biswas, K., *et al.* (2002). Biological activities and medicinal properties of neem (*Azadirachta indica*). *Current Science*, Vol. 82, No. 11, 1336-1345.
- Braun, L., & Cohen, M. (2007). Herbs and natural supplements, an evidence-based Guide (2nd ed). Marrickville: Elsevier.
- Carvalho, F. C., *et al.* (2010). Mucoadhesive drug delivery systems. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol. 46, No. 1, 1-17.
- Chowdary, K. P. R. & Rao, Y. S. (2003). Design and *in vitro* and *in vivo* evaluation of mucoadhesive microcapsules of glipizide for oral controlled release: a technical note. *AAPS PharmSciTech*, Vol. 4, No. 3, 1-6.
- Corwin, E. J. (2001). Buku saku patofisiologi (Brahm U. Pendit, Penerjemah). Jakarta: EGC.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. (1995). Farmakope Indonesia Edisi IV. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Dharani, N., *et al.* (2010). Common antimalarial trees and shrubs of East Africa. Mei 31, 2011. <http://www.worldagroforestry.org>.
- Gattani, S. G., Savaliya, P. J., & Belgamwar, V. S. (2010). Floating-mucoadhesive beads of clarithromycin for the treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Chem. Pharm. Bull.*, Vol. 58, No. 6, 782-787.
- Hosmani, A. H. (2006). Carbopol and its pharmaceutical significance: a review. Desember 30, 2010. <http://www.pharmainfo.net/reviews/carbopol-and-its-pharmaceutical-significance-review>.
- Hutapea, J.R. (1993). Inventaris tanaman obat Indonesia (Vol. II). Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan.

- Indrawati, T., *et al.* (2005). Uji daya lekat mukoadhesif secara *in vitro* beberapa eksipien polimer tunggal dan kombinasinya pada lambung dan usus tikus. *Jurnal Matematika dan Sains*, Vol. 10, No. 2, 45-51.
- Jansen, P. C. M. (2005). *Curcuma longa*, L. Mei 31, 2011. http://database.prota.org/PROTAhtml/Curcuma%20longa_En.htm.
- Junginger, H. E., Verhoef, J. C., & Thanou, M. (2007). Drug delivery: mucoadhesive hydrogels. Dalam James Swarbrick (Ed.). *Encyclopedia of pharmaceutical technology* (3rd ed., Vol. 1). New York: Informa Healthcare USA.
- Kim Dong-Chan, *et al.* (2005). *Curcuma longa* extract protects against gastric ulcers by blocking H2 histamine receptors. *Biol. Pharm. Bull.*, Vol. 28, No. 12, 2220-2224.
- Kusumaningtyas, D. (2010). Uji efektivitas gastroprotektif kombinasi ekstrak rimpang kunyit dan kulit batang mimba. Skripsi Sarjana Farmasi FMIPA UI, Depok.
- Lubrizol. (2008). Bioadhesion. *Pharmaceutical Bulletin*, Vol. 23, 1-20.
- Majithiya, R. J., *et al.* (2008). Enhancement of mucoadhesion by blending anionic, cationic, & nonionic polymers. Januari 15, 2011. <http://www.drugdeliverytech-online.com/drugdelivery/200802>.
- Mongkolsilp, S., *et al.* (2004). Radical scavenging activity and total phenolic content of medicinal plants used in primary health care. *SWU J. Pharm. Sci.*, Vol. 9, No. 1, 32-35.
- Paramasivam, M., *et al.* (2008). Occurrence of curcuminoids in *Curcuma longa*: A quality standardization by HPTLC. *Bangladesh J. Pharmacol.*, Vol. 3, 55-58.
- Prucksunand, C., *et al.* (2001). Phase II clinical trial on effect of the long turmeric (*Curcuma longa* Linn) on healing of peptic ulcer. *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health*, Vol. 32, No. 1, 208-215.
- Rafatullah, S., *et al.* (1990). Evaluation of turmeric (*Curcuma longa*) for gastric and duodenal antiulcer activity in rats. *Journal of Ethnopharmacology*, Vol. 29, 25-34.
- Rajinikanth, P. S., *et al.* (2008). Formulation and evaluation of clarithromycin microspheres for eradication of *Helicobacter pylori*. *Chem. Pharm. Bull.*, Vol. 56, No. 12, 1658-1664.

- Rowe, R. C., Sheskey, P. J., & Owen, S. C. (2006). *Handbook of Pharmaceutical Excipients 5th edition*. London: Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association.
- Saputri, F. C., Mun'im, A., & Sari, S. P. (2009). Aktivitas gastroprotektif kombinasi ekstrak rimpang kunyit (*Curcuma domestica* Linn) dan kulit batang mimba (*Azadirachta indica* A. Juss). *Jurnal Bahan Alam Indonesia*, Vol. 7, No. 1, 44-46.
- Sittichai, N., *et al.* (2007). An approach to developing dissolution standards for turmeric capsules I: basket rotating method. *Thai J. Pharm. Sci.*, Vol. 31, 83-90.
- Smart, J. D. (2005). The basics and underlying mechanisms of mucoadhesion. *Advanced Drug Delivery Reviews*, Vol. 57, 1556-1568.
- Soewandhi, S. N., & Sutrisni, N. N. W. (2006). Formulasi pelet ekstrak bawang putih (*Allium sativum*) yang disalut dengan etermanan dan uji mukoadhesifnya. *Jurnal Sains dan Teknologi Farmasi*, Vol. 11, No. 2, 48-57.
- Syamsuhidayat, S. S., Hutapea, J. R. (1991). Inventaris tanaman obat Indonesia (Vol. I). Departemen Kesehatan Republik Indonesia Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan.
- Tjay, T. H. & Raharja, K. (2002). Obat-obat penting. Jakarta: PT Elex Media Komputindo.
- United States Pharmacopoeial Convention. (2007). *The United States Pharmacopoeia, 30th revision and The National Formulary, 25th edition*. Rockville: United States Pharmacopoeial Convention.
- Waterhouse, A. L. (2002). Determination of total phenolics. Dalam *Current Protocols in Food Analytical Chemistry*. John Wiley & Sons.
- World Health Organization. (1999). WHO monographs on selected medicinal plants (Vol. 1). Geneva: World Health Organization.
- Yadav, V. K., *et al.* (2010). Mucoadhesive polymers: means of improving the mucoadhesive properties of drug delivery system. *J. Chem. Pharm. Res.*, Vol. 2, No. 5, 418-432.
- Zate, S. U., *et al.* (2010). Gastro retentive bioadhesive drug delivery system: a review. *International Journal of PharmTech Research*, Vol. 2, No. 2, 1227-1235.

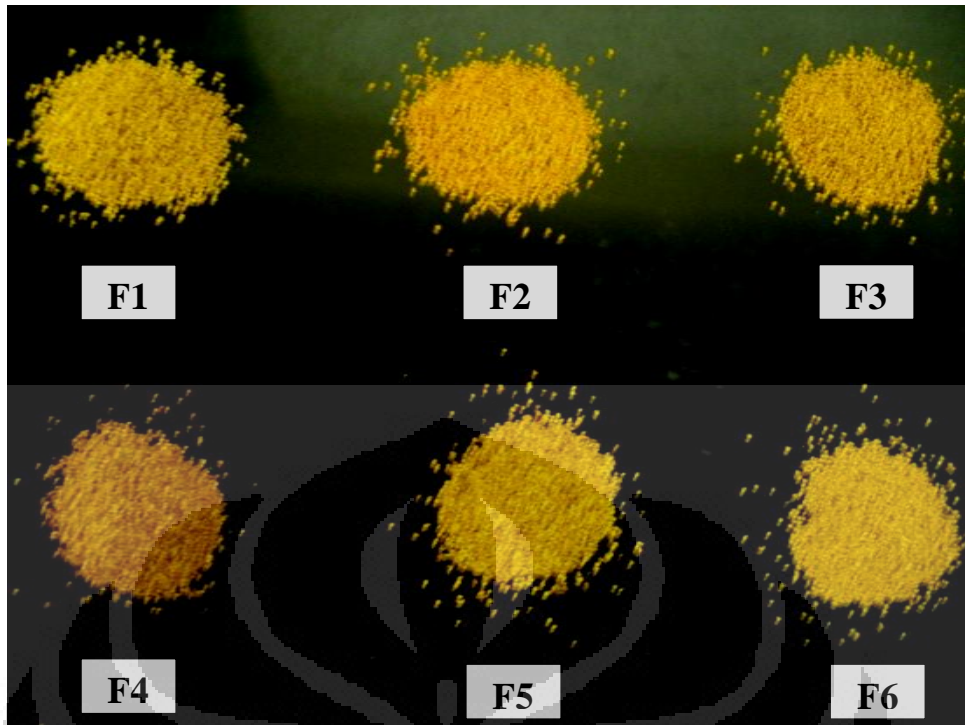
Zhang, J. S. (2008). Qualitative and quantitative analysis of four species of Curcuma rhizomes using twice development thin layer chromatography. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, Vol. 48, 1024-1028.



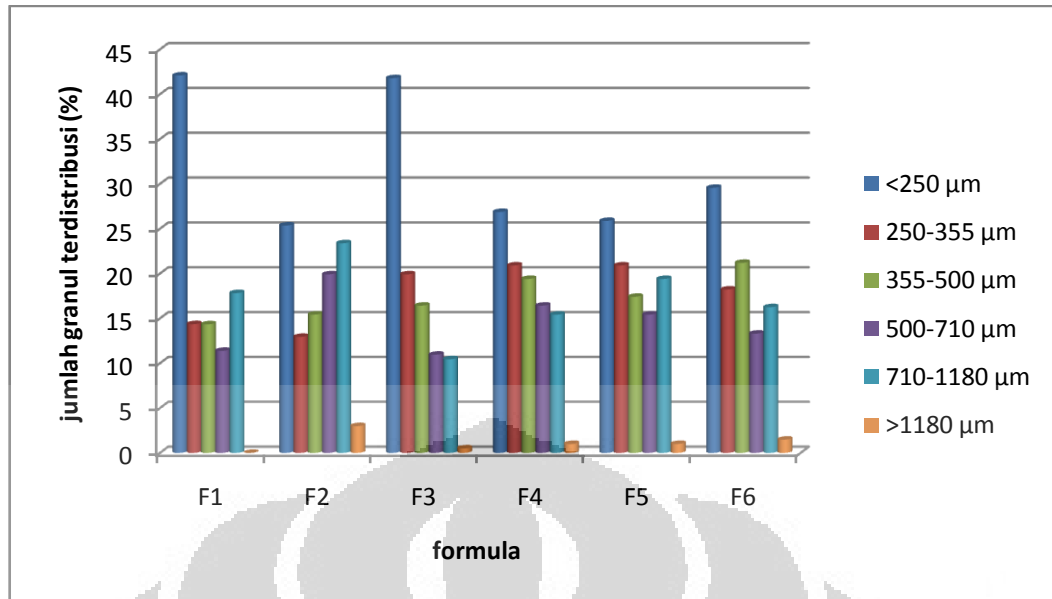




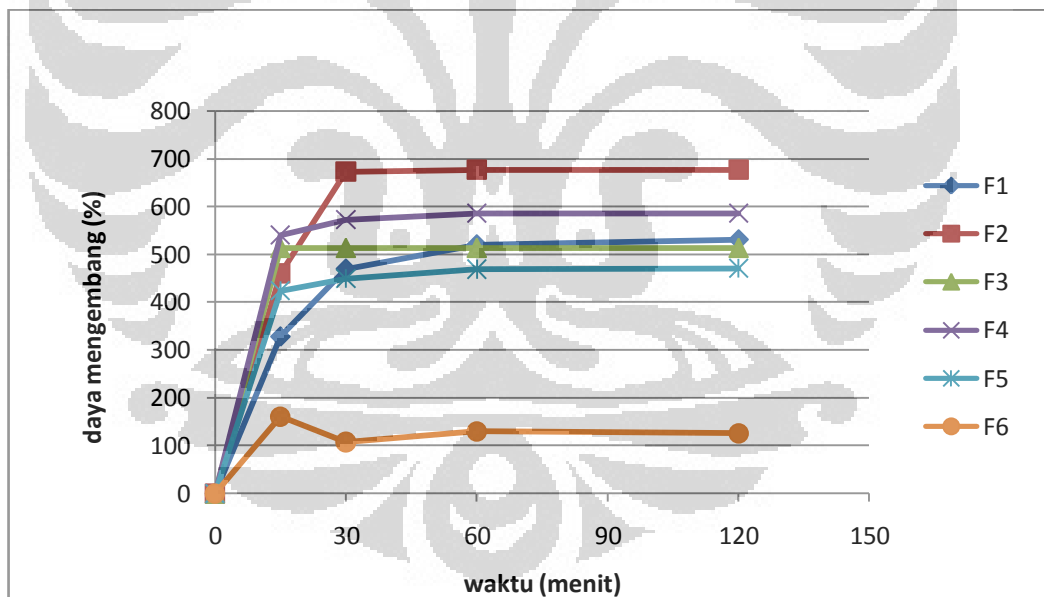
GAMBAR



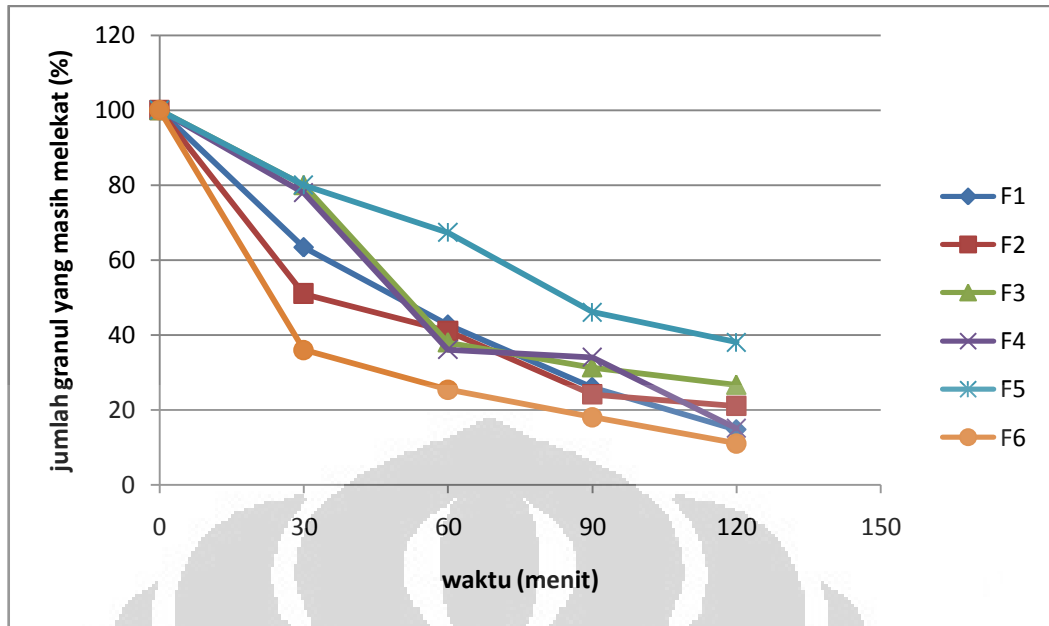
Gambar 4.1 Granul kombinasi ekstrak kulit batang mimba dan kunyit Formula 1 (F1), Formula 2 (F2), Formula 3 (F3), Formula 4 (F4), Formula 5 (F5), dan Formula 6 (F6)



Gambar 4.2 Grafik distribusi ukuran partikel granul. Setiap titik menggambarkan nilai rata-rata ($n=3$)



Gambar 4.3 Grafik daya mengembang granul. Setiap titik menggambarkan nilai rata-rata ($n=3$)



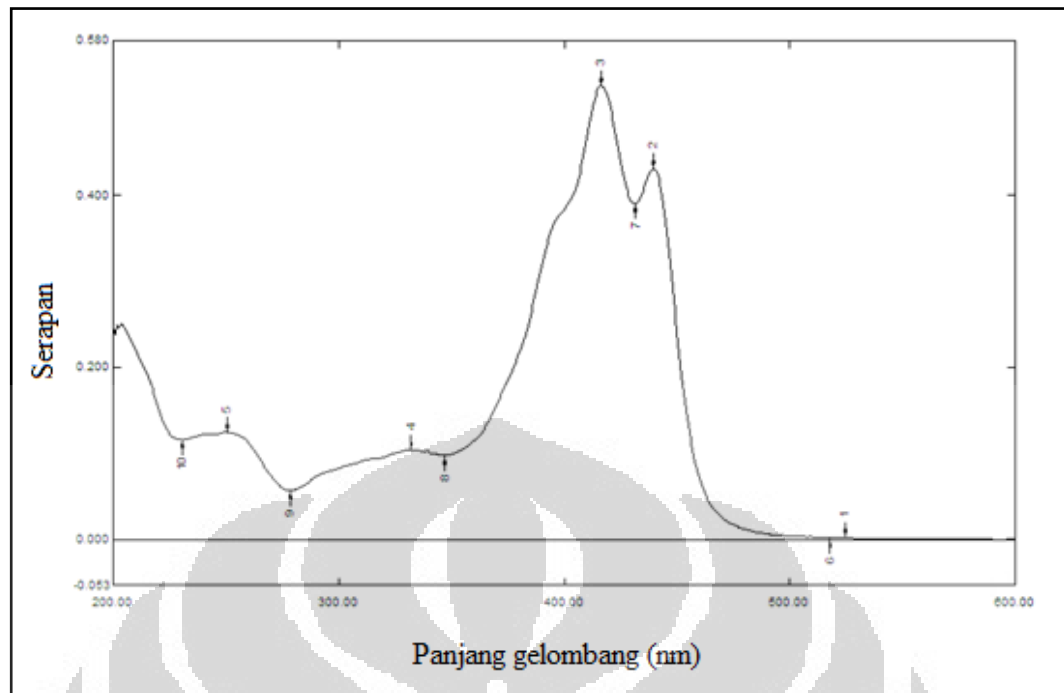
Gambar 4.4 Grafik hasil uji *wash off* granul. Setiap titik menggambarkan nilai rata-rata (n=3)



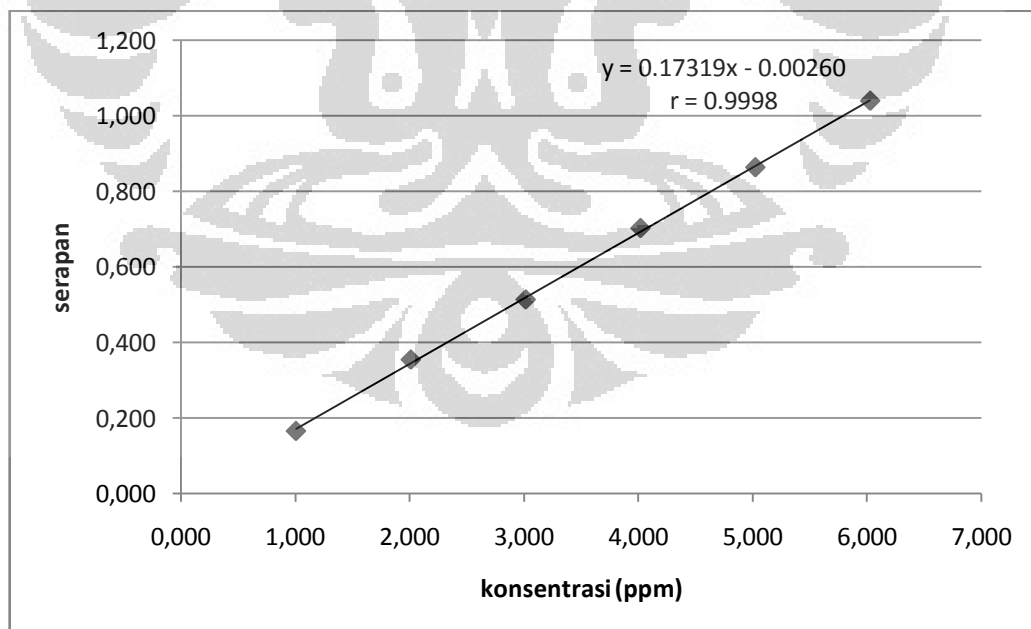
Gambar 4.5 Granul F5 yang melekat pada mukosa lambung tikus sebelum uji *wash off*



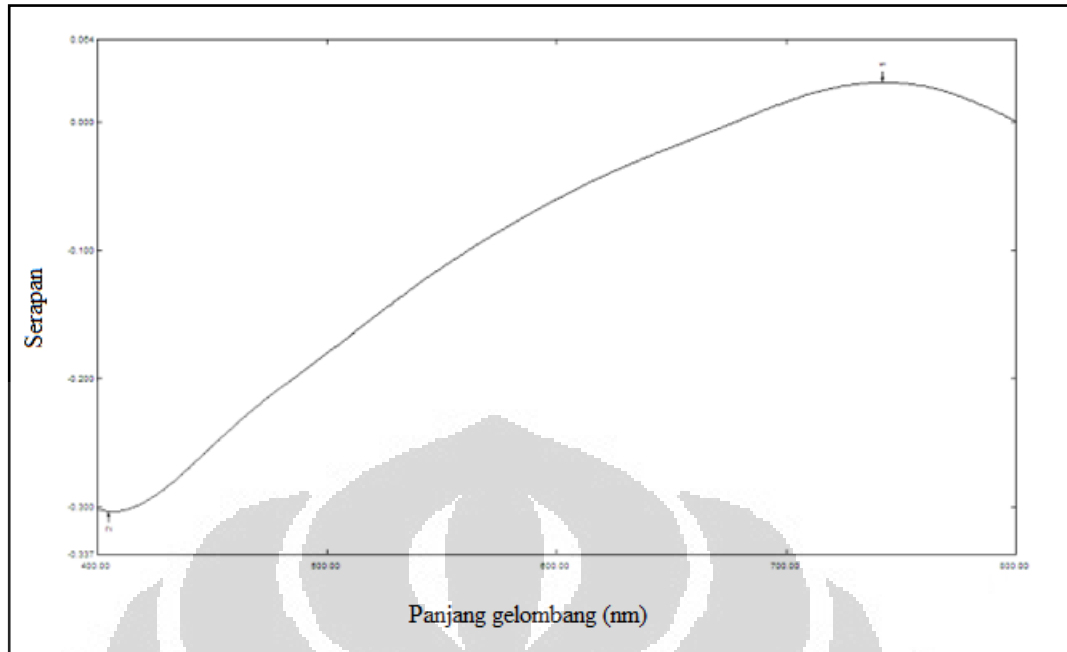
Gambar 4.6 Granul F5 yang masih melekat pada mukosa lambung tikus setelah uji *wash off*



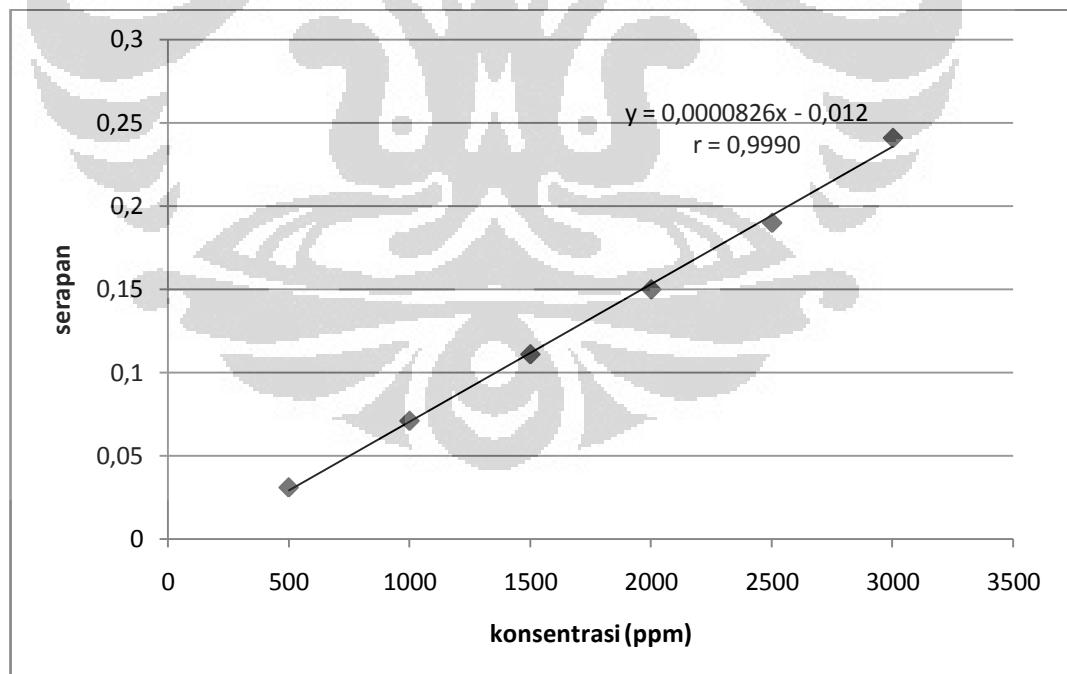
Gambar 4.7 Spektrum serapan kurkumin dalam metanol dengan konsentrasi 3,012 ppm menunjukkan panjang gelombang maksimum pada 417,0 nm



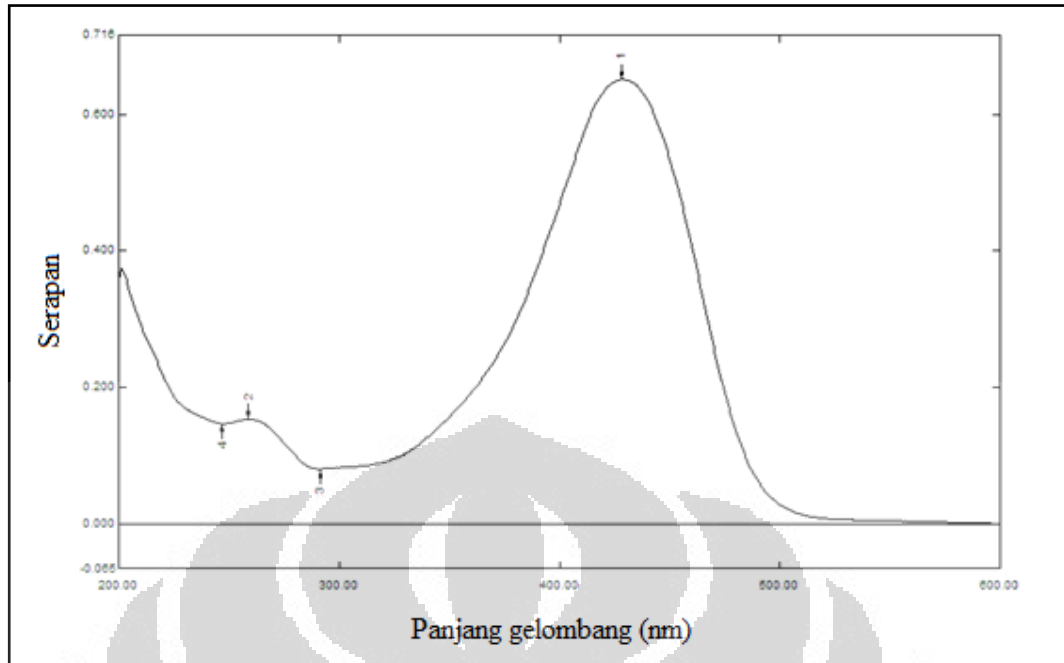
Gambar 4.8 Kurva kalibrasi kurkumin dalam metanol pada panjang gelombang 417,0 nm



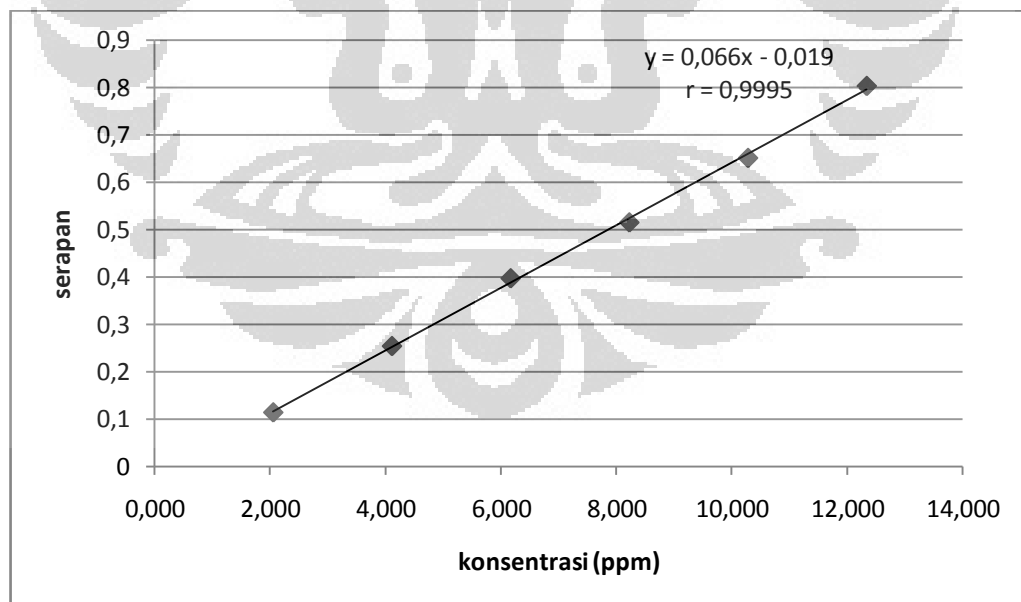
Gambar 4.9 Spektrum serapan asam gallat dengan konsentrasi 500,400 ppm menunjukkan panjang gelombang maksimum pada 742,0 nm



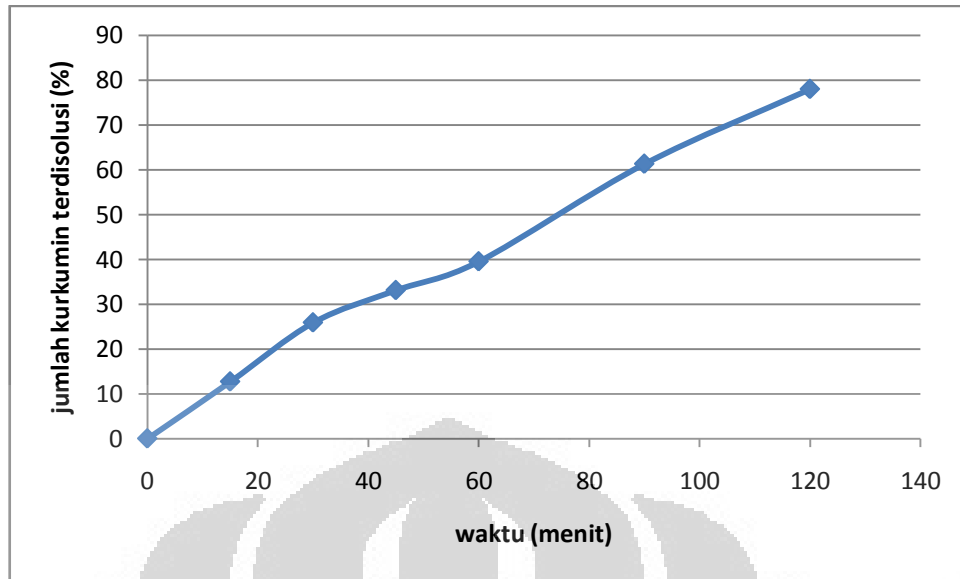
Gambar 4.10 Kurva kalibrasi asam gallat pada panjang gelombang 742,0 nm



Gambar 4.11 Spektrum serapan kurkumin dalam medium disolusi dengan konsentrasi 10,28 ppm menunjukkan panjang gelombang maksimum pada 428,0 nm



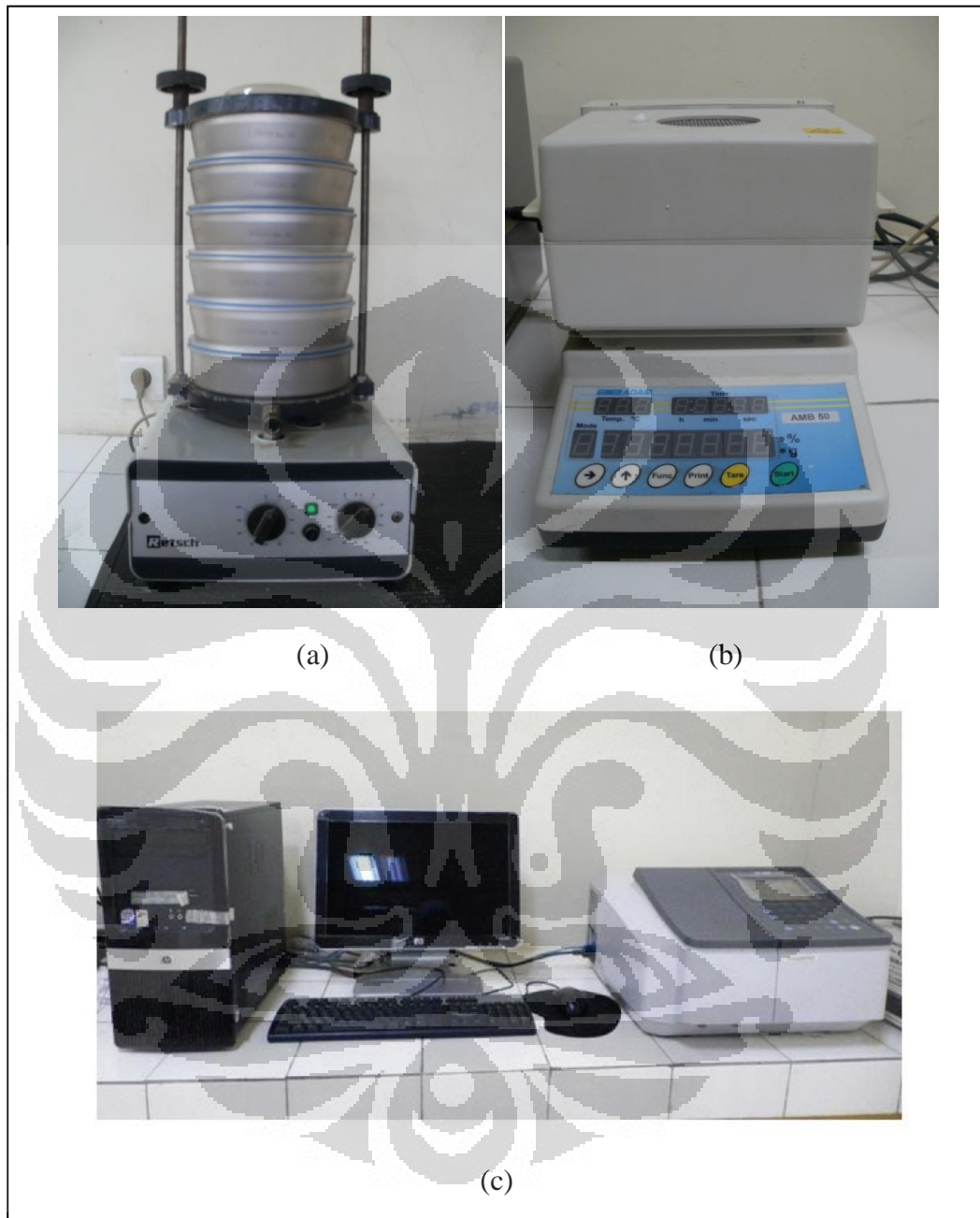
Gambar 4.12 Kurva kalibrasi kurkumin dalam medium disolusi pada panjang gelombang 428,0 nm



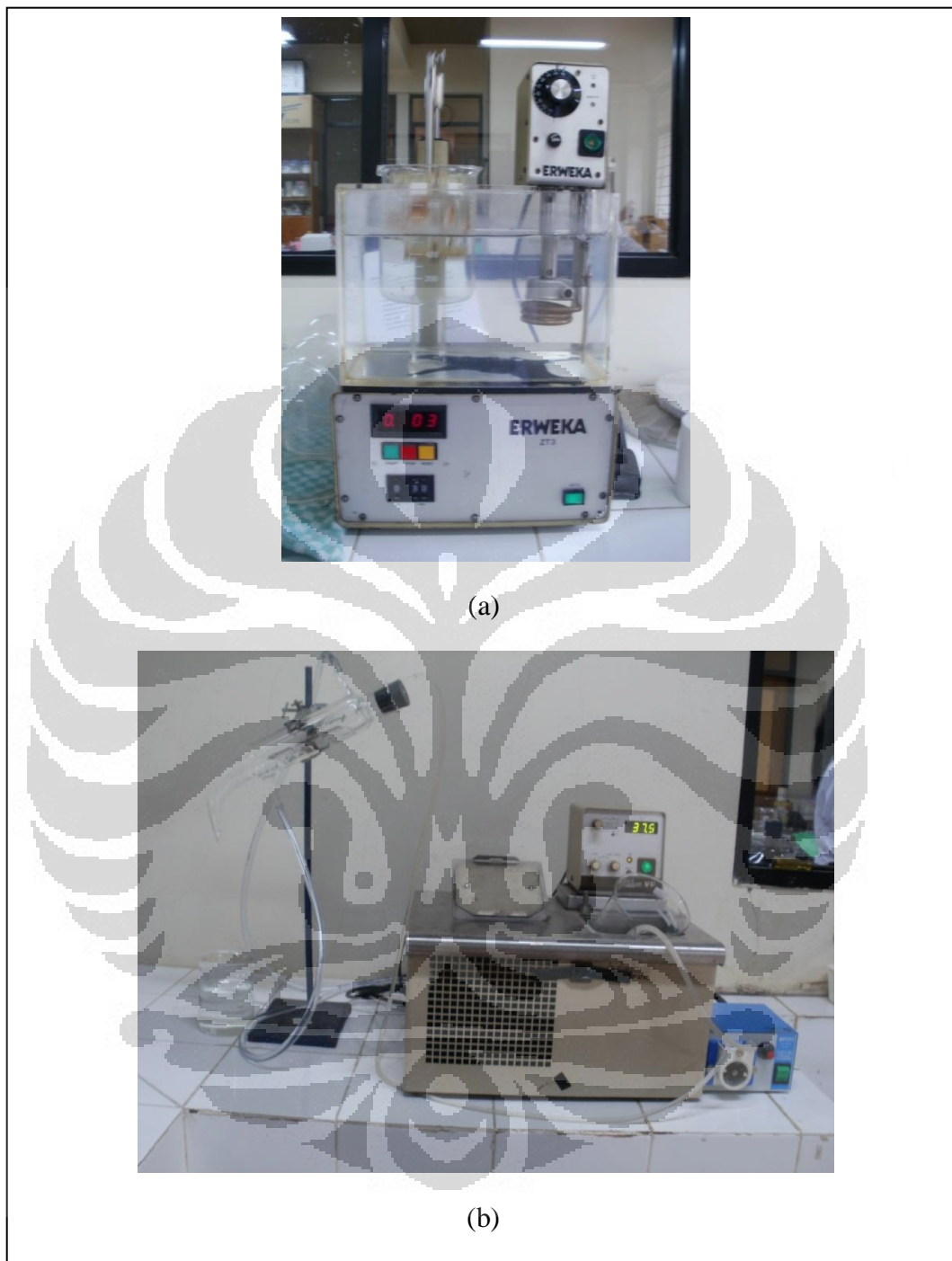
Gambar 4.13 Grafik disolusi kurkumin dari granul F5 dalam medium HCl 0,1 N yang mengandung natrium lauril sulfat 0,8%. Setiap titik menggambarkan nilai rata-rata (n=3)



Gambar 4.14 (a) ekstrak kental kulit batang mimba, (b) ekstrak kunyit



Gambar 4.15 (a) ayakan bertingkat, (b) *moisture analyzer*, (c) spektrofotometer UV-Vis



Gambar 4.16 (a) alat uji *wash off*, (b) alat uji bioadhesif *in vitro*



Tabel 4.1 Hasil uji distribusi ukuran partikel dari keenam formula granul mukoadhesif

Ukuran Partikel (μm)	Jumlah granul terdistribusi (%)					
	F1	F2	F3	F4	F5	F6
<250	42,09 \pm 1,29	25,36 \pm 4,75	41,79 \pm 1,11	26,87 \pm 1,60	25,87 \pm 0,18	29,56 \pm 0,21
250-355	14,36 \pm 0,90	12,94 \pm 1,50	19,91 \pm 1,55	20,90 \pm 1,55	20,90 \pm 1,55	18,22 \pm 0,57
355-500	14,34 \pm 1,90	15,43 \pm 2,22	16,42 \pm 0,82	19,40 \pm 1,97	17,41 \pm 0,58	21,19 \pm 0,84
500-710	11,38 \pm 0,54	19,91 \pm 1,55	10,95 \pm 0,08	16,42 \pm 0,59	15,42 \pm 0,60	13,30 \pm 0,79
710-1180	17,82 \pm 0,25	23,38 \pm 0,54	10,45 \pm 0,63	15,42 \pm 0,60	19,40 \pm 0,57	16,25 \pm 0,58
>1180	0,00 \pm 0,00	2,99 \pm 0,02	0,50 \pm 0,70	1,00 \pm 0,01	1,00 \pm 0,01	1,48 \pm 0,69

Tabel 4.2 Hasil evaluasi laju alir dan sudut reposita dari keenam formula granul mukoadhesif

Formula	Laju Alir (g/detik)	Sudut Reposa (°)
1	4,23 ± 0,08	29,51 ± 0,23
2	4,62 ± 0,07	32,65 ± 0,51
3	4,80 ± 0,18	32,52 ± 0,73
4	4,64 ± 0,17	30,64 ± 0,93
5	3,96 ± 0,08	32,77 ± 0,63
6	5,25 ± 0,30	30,14 ± 0,37

Tabel 4.3 Hasil evaluasi kadar air dari keenam formula granul mukoadhesif

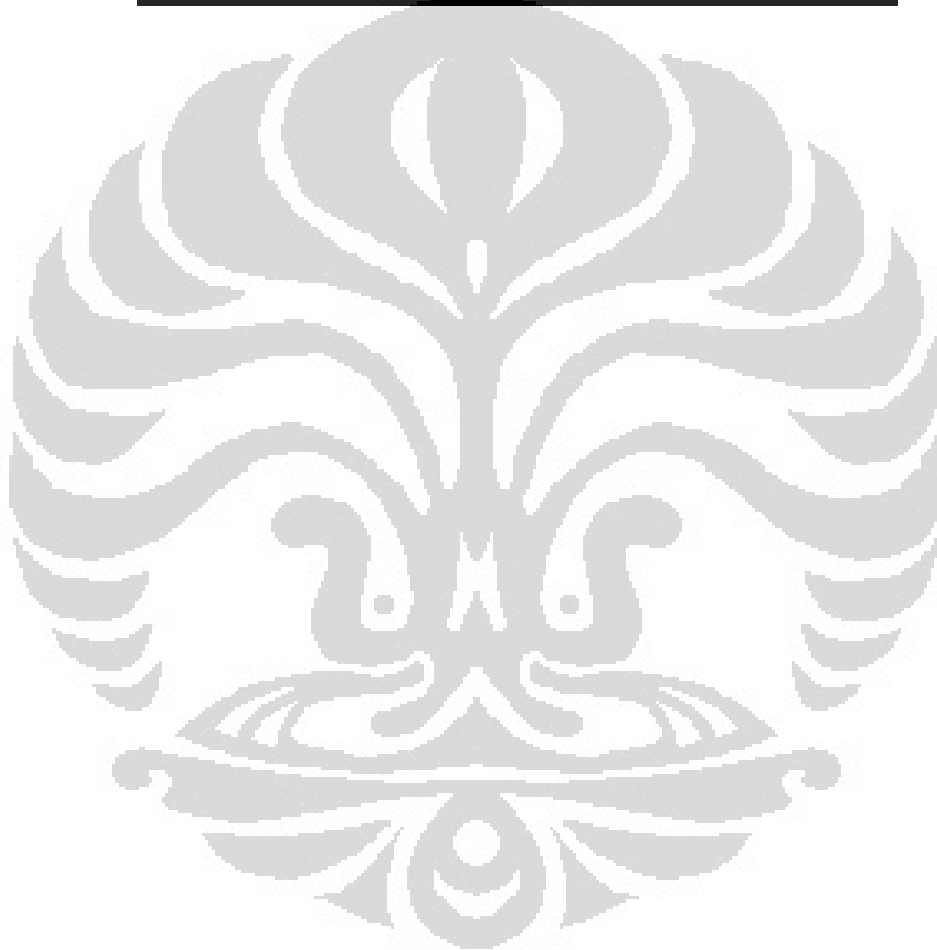
Formula	Kadar Air (%)
F1	4,38 ± 0,24
F2	3,58 ± 0,33
F3	4,43 ± 0,40
F4	4,21 ± 0,28
F5	3,93 ± 0,34
F6	4,96 ± 0,32

Tabel 4.4 Hasil uji daya mengembang dari keenam formula granul mukoadhesif

Waktu (menit)	Daya Mengembang (%)					
	F1	F2	F3	F4	F5	F6
15	327,78 ± 7,86	460,62 ± 10,43	513,45 ± 3,31	540,35 ± 9,92	423,38 ± 3,71	160,47 ± 14,20
30	469,44 ± 3,93	673,70 ± 2,47	513,45 ± 3,31	573,10 ± 6,62	449,03 ± 8,94	107,62 ± 7,91
60	520,10 ± 4,85	677,25 ± 2,55	513,45 ± 3,31	586,14 ± 10,17	468,78 ± 3,43	129,84 ± 2,33
120	530,56 ± 11,79	677,25 ± 2,55	513,45 ± 3,31	586,14 ± 10,17	470,55 ± 2,63	126,13 ± 6,84

Tabel 4.5 Hasil uji bioadhesif *in vitro* granul mukoadhesif pada mukosa lambung tikus

Formula	Jumlah Granul yang Masih Melekat (%)	
	5 menit	10 menit
F1	100,00 ± 0,00	100,00 ± 0,00
F2	98,67 ± 1,15	98,67 ± 1,15
F3	99,33 ± 1,15	99,33 ± 1,15
F4	99,33 ± 1,15	99,33 ± 1,15
F5	98,67 ± 1,15	98,67 ± 1,15
F6	81,33 ± 2,31	80,00 ± 0,00



Tabel 4.6 Hasil uji *wash off* granul mukoadhesif pada mukosa lambung tikus

Waktu (menit)	Jumlah Granul yang Masih Melekat (%)					
	F1	F2	F3	F4	F5	F6
0	100,00 ± 0,00	100,00 ± 0,00	100,00 ± 0,00	100,00 ± 0,00	100,00 ± 0,00	100,00 ± 0,00
30	63,33 ± 7,02	51,00 ± 1,41	80,00 ± 2,83	78,00 ± 2,83	80,00 ± 5,29	36,00 ± 5,66
60	42,67 ± 5,03	41,00 ± 4,24	38,00 ± 5,66	36,00 ± 5,66	67,33 ± 4,62	25,33 ± 16,17
90	26,00 ± 10,39	24,00 ± 2,83	31,33 ± 7,57	34,00 ± 2,83	46,00 ± 6,00	18,00 ± 2,83
120	14,67 ± 3,06	21,00 ± 1,41	26,67 ± 8,08	15,00 ± 4,24	38,00 ± 3,46	11,00 ± 4,24

Tabel 4.7 Data kurva kalibrasi kurkumin dalam metanol pada panjang gelombang 417,0 nm

Konsentrasi ($\mu\text{g/mL}$)	Serapan (A)
1,004	0,165
2,008	0,354
3,012	0,513
4,016	0,702
5,020	0,863
6,024	1,039

Tabel 4.8 Data kurva kalibrasi asam gallat pada panjang gelombang 742,0 nm

Konsentrasi ($\mu\text{g/mL}$)	Serapan (A)
500,400	0,031
1000,800	0,071
1501,200	0,111
2001,600	0,148
2502,000	0,187
3002,400	0,241

Tabel 4.9 Data kurva kalibrasi kurkumin dalam medium disolusi pada panjang gelombang 428,0 nm

Konsentrasi ($\mu\text{g/mL}$)	Serapan (A)
2,056	0,114
4,112	0,254
6,168	0,397
8,224	0,515
10,280	0,651
12,336	0,803

Tabel 4.10 Data hasil uji disolusi F5 pada medium HCl 0,1 N dengan natrium lauril sulfat 0,8 %

Waktu (menit)	Jumlah Kurkumin Terdisolusi (%)
15	12,72 \pm 1,55
30	25,90 \pm 0,43
45	33,11 \pm 3,11
60	39,53 \pm 1,33
90	61,31 \pm 0,80
120	78,00 \pm 0,52



LAMPIRAN

Lampiran 1. Sertifikat analisis ekstrak kunyit

PT PHYTOCHEMINDO REKSA
Your Partner in Herbal Health

CERTIFICATE OF ANALYSIS

Product Name : Curcuma domestica C 95
 Indonesian Name : Kunyit
 Product Code : 1C06C95
 Batch No. : 0798

GENERAL DATA
 Plant Species : Curcuma domestica Rhizome
 Ratio Botanical Extract : 80 : 1
 Preservatives : NA

PHYSICS - CHEMICALS DATA

ITEM	STANDARD	RESULT
Appearance	Orange-Yellow	Conform
Mesh Size 80	Min. 90% Pass	Conform
Water Content	Max. 10%	1.05%
Curcuminoid	Min. 95%	95.45%
Solvent Residue	Max. 0.05%	Conform
Heavy Metal	Max. 5 ppm	Conform
Solubility	Not soluble in water	Conform

MICROBIOLOGICAL DATA

ITEM	STANDARD	RESULT
Total Aerobic Bacteria	Max. 10 ⁶ CFU/g	Conform
Fungi	Max. 10 ³ CFU/g	Conform
E. Coli	Negative	Negative
Staphylococcus A.	Negative	Negative
Salmonella	Negative	Negative
Pseudomonas aeruginosa	Negative	Negative

JUDGEMENTS : PASSED

Date of Issue : *April 27, 2009*
 Issue by : *[Signature]*
 Quality Control : *[Signature]*

Jl. Merdeka Barat No. 105 Cirebon, Gunung Putri, Bogor 16864 - Indonesia Telp. (02-21) 867 1937, 8680 2478 Fax. (02-21) 867 1078
 E-mail : phytochem@chem.net.id Website : www.phytochemindo.com

Lampiran 2. Sertifikat analisis HPMC K15M

Shin-Etsu 2009/03/15 (1/1)

Certificate of Analysis

Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. Quality Assurance Department
Naoetsu Plant 28-1 Nishifukushima, Kubiki-mura,
Nakakubiki-gun, Niigata Prefecture, Japan

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

Grade: 90SH-15000

Substitution Type: 2208

Viscosity Type: 15000 cP

Lot Number: 902529

Quantity: 1kg

Manufacture Date: 2009/02/08

Expiration Date: 2012/02/08

Analysis Date: 2009/02/10

Issue No.: DS120090301216002-1-01

Remark:
This material does not require OVI testing, under the USP-NF <467> stipulation that "... based on knowledge of the manufacturing process and controlled handling and storage... there is no potential for the specific toxic solvents to be present ... if tested, will comply with established standards."
This product complies with the specifications described in the current USP.
This product is manufactured in accordance with GMP.

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	13700	11250 - 21000
Loss on Drying	%	2.1	5.0 Max.
Residue on Ignition	%	0.19	1.5 Max.
Heavy Metals	%	Not more than 0.001	Not more than 0.001
Methoxyl Content	%	23.0	19.0 - 24.0
Hydroxypropoxyl Content	%	9.4	4.0 - 12.0

K. Araume
KIYOSHI ARAUME
General Manager, Q. A. Dept.

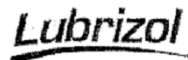
Shin-Etsu No. : 14007656-02-01

Issue:
Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.
Cellulose Division
5-1, 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-mura,
Nakakubiki-gun, Niigata, Japan

Recycled Paper

Lampiran 3. Sertifikat analisis Carbopol 974P



CERTIFICATE OF ANALYSIS

CABOPOL 974P

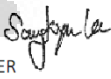
MANUFACTURE DATE : 2009/SEPT /24

EXPIRATE DATE : 2011/SEPT /24

LOT NUMBER : 0100784823

	SPECIFICATION LIMITS		ACTUAL VALUE	TEST METHOD
0.5% VISCOSITY	29400 - 39400	CPS	38430	BFG-4301
BENZENE	< 2.0	PPM	2	BFG-SA064
ETHYL ACETATE	< 0.50	%	0,2	BFG-SA009
HEAT LOSS	< 2.0	%	2	BFG-SA004
TOTAL HEAVY METALS	< 20	PPM	<20	BFG-SA012
SULPHATED ASH	< 2.5	%	<2.5	USP/NF
FREE ACRYLIC ACID	< 0.25	%	0.01	BFG-SA005
CARBOXYLIC ACID CONTENT	56.0 - 68.0	%	56.63	BFG-1318A

WHERE THE ACTUAL VALUES FOR HEAT LOSS IS NOT GIVEN, THE LUBRIZOL STATISTICAL QUALITY CONTROL PROGRAM DETERMINES THESE VALUES TO BE WITHIN SPESIFICATION LIMITS

S. K. LEE 

LABORATORY MANAGER

Lubrizon Advanced Materials

The information contained herein is believed to be reliable, but no representations, warranties or guarantees of any kind are made as to its accuracy for particular applications or the results to be obtained therefrom. The information is based on laboratory work with small scale equipment and does not necessarily indicate and product performance. Because of the variations in methods, conditions and equipment used commercially in processing these materials, no warranties or guarantees are made as to the suitability of the products for the applications intended.

Future's testing and product performance are the responsibility of the user. Lubrizon Advanced Materials shall not be liable for and the customer assumes all risk and liability of any use or handling of any material beyond Lubrizon Advanced Materials' direct control. THE SELLER MAKES NO WARRANTIES, EXPRESS OR IMPLIED, INCLUDING, BUT NOT LIMITED TO, THE IMPLIED WARRANTIES OF MERCHANTABILITY OR FITNESS FOR A PARTICULAR PURPOSE. Nothing contained herein is to be construed as permission, recommendation, or as an inducement to practice any patented invention without permission of the patent owner.

Lampiran 4. Sertifikat analisis Avicel 101

PT. KIMIA FARMA
Plant Jakarta
KF Plant Jakarta Jl. Rawasalem V No.1 Kawasan Industri Puloasutarna Jakarta Timur
Phone : 021-4609354 Fax : 021-4603143

09 FEB 2011

Hasil Pemeriksaan Laboratorium

BAHAN BAKU

No. BTBS	: GRA1-11000130	No. LA / HPL	: QAJ1-11000130
Tgl. BTBS	: 24/01/2011	Tgl. Sampling	: 25/01/2011
Gudang / Lokasi	: Plant Jakarta Bahan	Tgl. Mulai Periksa	: 26/01/2011
Nama Barang	: 2000121 MICROCRYSTALLINE CELLULOSE PH. 101	Tgl. Selesai Periksa	: 07/02/2011
		Diperiksa Oleh	: Afifi
Merek Produsen	: Mingtai Chem - Taiwan	Tgl. Periksa Ulang	: 07/02/2013
Jumlah Barang	: 34 zak @ 20 kg = 680 kg	MFD	: 17/11/2010
Jumlah Sample	: 240 Gram	ED	: 17/11/2015
	4 x 10 g (1 - 4) Secara Kimia ; 4 x 50 g (1 - 4) Secara Mikrobiologi	Pemasok	: PT. TIGAKA DISTRINDO PERKASA
Diambil Oleh	: Andi BP	No. Batch/lot	: C1011059

Pemeriksaan	Hasil	Syarat	Unit	Metode
Pemeriksaan	1 - 4 = Serbuk berwarna hampir putih, tidak berbau	Serbuk kristal berwarna putih atau hampir putih		USP 27
Identifikasi	1 - 4 = Memenuhi Pengujian	Memenuhi Pengujian		USP 27
pH (5 g dalam 40 ml air)				MPF0008
- No.1	5.35	5 - 7		MPF0008
- No.2	5.25	5 - 7		MPF0008
- No.3	5.38	5 - 7		MPF0008
- No.4	5.35	5 - 7		MPF0008
Substansi-substansi yang larut dalam air				USP 27
- No.1	0.16	< 0.24	%	USP 27
- No.2	0.16	< 0.24	%	USP 27
- No.3	0.13	< 0.24	%	USP 27
- No.4	0.15	< 0.24	%	USP 27
Kecepatan Pengeringan (105°C, 3 Jam)				USP 27
- No.1	4.34	< 7	%	USP 27
- No.2	4.07	< 7	%	USP 27
- No.3	4.17	< 7	%	USP 27
- No.4	4.22	< 7	%	USP 27
Uji Batas Mikroba				PROTAP PJ LP.033
- Total Aerobic Mikrobial Count		< 1000	/g	PROTAP PJ LP.033
- No.1	5	< 1000	/g	PROTAP PJ LP.033
- No.2	5	< 1000	/g	PROTAP PJ LP.033
- No.3	<10	< 1000	/g	PROTAP PJ LP.033
- No.4	<10	< 1000	/g	PROTAP PJ LP.033
- TPC Jamur		< 100	/g	PROTAP PJ LP.033
- No.1	0	< 100	/g	PROTAP PJ LP.033
- No.2	0	< 100	/g	PROTAP PJ LP.033




mal 1/2

(lanjutan)

Pemeriksaan	Hasil	Syarat	Unit	Metode
- No.3	0	<	100 /g	PROTAP P1 LP.033
- No.4	0	<	100 /g	PROTAP P1 LP.033
- <i>Staphylococcus aureus</i>	1 - 4 = Memenuhi Pengujian	Negatif		PROTAP P1 LP.033
- <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 - 4 = Memenuhi Pengujian	Negatif		PROTAP P1 LP.033
- <i>Escherichia coli</i>	1 - 4 = Memenuhi Pengujian	Negatif		PROTAP P1 LP.033
- <i>Salmonella species</i>	1 - 4 = Memenuhi Pengujian	Negatif		PROTAP P1 LP.033

Kesimpulan : Diluluskan

Note

Authorization	In Charge / Position	Signature	Date Time	Notes
Prepare by	<u>Lusia Hendrike</u> Supervisor Pemeriksaan Bahan Baku		7/2/2011	
Verified by	<u>Dra. Hedi Kardoko</u> Asisten Pengawasan Mutu		7/2/2011	
Approved by	<u>Dra. Tia Mutiainingsih</u> Manager Pemastian Mutu		8/2	

11/2/12