

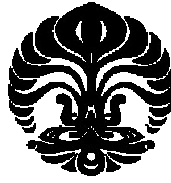
UNIVERSITAS INDONESIA

**PRAGELATINISASI PATI SINGKONG FTALAT SEBAGAI
MATRIKS TABLET LEPAS LAMBAT**

SKRIPSI

**ESTER JUNITA SINAGA
0806398133**

**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
PROGRAM STUDI FARMASI
DEPOK
JULI 2012**



UNIVERSITAS INDONESIA

**PRAGELATINISASI PATI SINGKONG FTALAT SEBAGAI
MATRIKS TABLET LEPAS LAMBAT**

SKRIPSI

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

**ESTER JUNITA SINAGA
0806398133**

**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
PROGRAM STUDI FARMASI
DEPOK
JULI 2012**

SURAT PERNYATAAN BEBAS PLAGIARISME

Saya yang bertanda tangan di bawah ini dengan sebenarnya menyatakan bahwa skripsi ini saya susun tanpa tindakan plagiarisme sesuai dengan peraturan yang berlaku di Universitas Indonesia.

Jika di kemudian hari ternyata saya melakukan plagiarisme, saya akan bertanggung jawab sepenuhnya dan menerima sanksi yang dijatuhkan oleh Universitas Indonesia kepada saya.

Depok, 06 Juli 2012



Ester Junita Sinaga

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

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

Nama : Ester Junita Sinaga

NPM : 0806398133

Tanda Tangan : 




Tanggal : 06 Juli 2012

HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh :
Nama : Ester Junita Sinaga
NPM : 0806398133
Program Studi : Farmasi
Judul Skripsi : Prigelatinisasi Pati Singkong Ftalat sebagai Matriks
Tablet Lepas Lambat

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

DEWAN PENGUJI

Pembimbing I : Dr. Silvia Surini, M.Pharm.Sc., Apt. ()
Penguji I : Sutriyo, M.Si., Apt. ()
Penguji II : Dr. Herman Suryadi, M.S., Apt. ()

Ditetapkan di : Depok
Tanggal : Juli 2012

KATA PENGANTAR

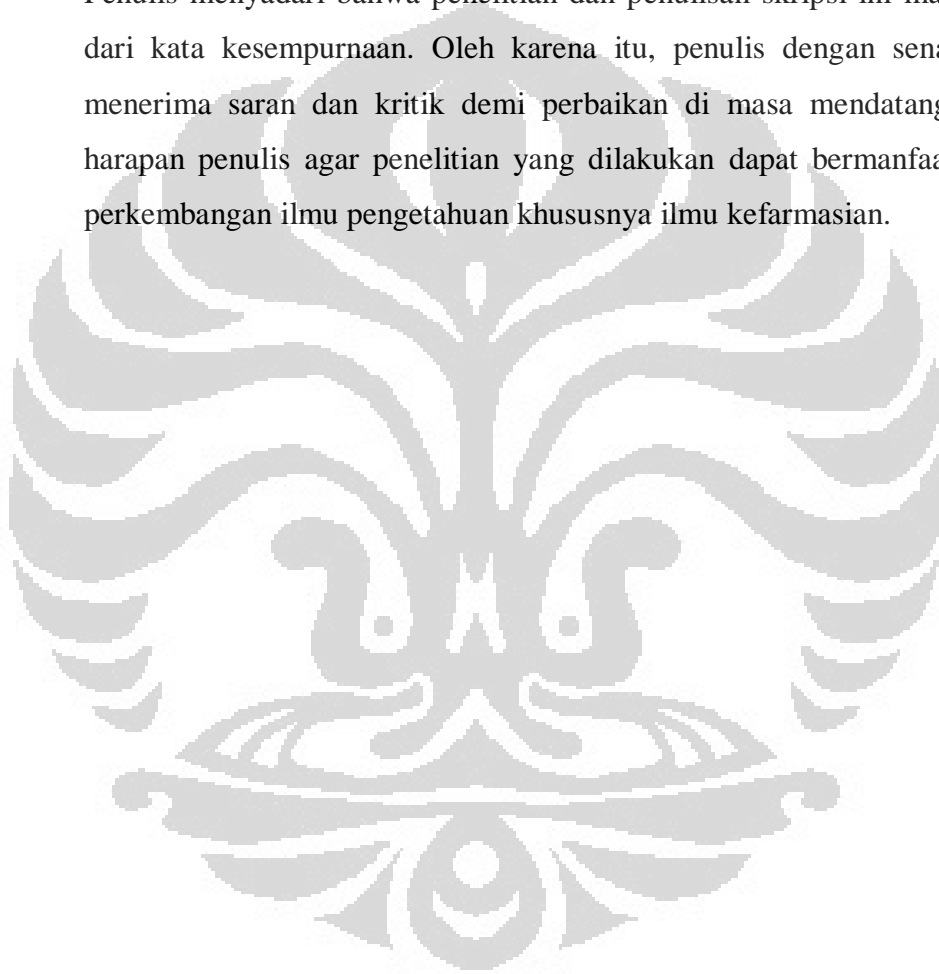
Segala puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Tuhan Yang Maha Esa, karena atas segala berkat dan anugerah-Nya penulis bisa menyelesaikan penelitian dan penyusunan skripsi ini tepat pada waktunya. Penulisan skripsi ini dilakukan dalam rangka memenuhi salah satu syarat untuk mencapai gelar Sarjana Farmasi pada Departemen Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Indonesia. Penulis menyadari bahwa tanpa bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak, dari masa perkuliahan hingga penyusunan skripsi ini, sangatlah sulit bagi penulis untuk menyelesaikan skripsi ini. Oleh karena itu, dalam kesempatan ini dengan segala kerendahan hati, penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih kepada :

1. Prof. Dr. Yahdiana Harahap, MS., selaku Ketua Departemen Farmasi FMIPA UI yang telah memberikan kesempatan untuk melakukan penelitian dan menyelesaikan penulisan skripsi ini.
2. Dr. Silvia Surini, M.Pharm.Sc., Apt., selaku pembimbing atas kesabaran dan waktu yang diberikan dalam membimbing penulis, memberikan banyak masukan yang sangat berarti selama penelitian hingga dapat tersusunnya skripsi ini.
3. Dr. Dra. Berna Elya, Apt., M.Si., selaku pembimbing akademik yang telah banyak memberikan perhatian, bimbingan, saran dan bantuan selama ini.
4. Seluruh dosen Departemen Farmasi FMIPA UI atas segala ilmu pengetahuan dan bimbingannya selama ini.
5. PT.Sanofi Aventis dan PT.Kalbe Farma atas kesediaan untuk memberikan bantuan bahan penelitian.
6. Keluarga tercinta, mama, papa, bang ian, ka ika, ka dia, adikku leo, adikku natan dan adikku alfren terima kasih atas segala kasih sayang, perhatian, dukungan, dan doa yang kalian berikan selama ini dalam memotivasi untuk menyelesaikan pendidikan dan penelitian di farmasi.
7. Teman-teman ku yang sangat kucinta yurika, vanie, evel, ebong, sinsin, gladys, natalia, mba riska, feby terima kasih atas kebersamaan kita selama di perkuliahan ini. Terima kasih juga rekan sepenelitian ka erni yang

bersedia menemani menginap di lab dan juga teman-teman sePPSFt mba nia, mba pia, wahyu,charla, herlina, fungi, redho atas kebersamaan kita dalam suka dan duka selama sintesis PPSFt ini.

8. Seluruh laboran dan karyawan Departemen Farmasi FMIPA UI serta semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu per satu, yang telah memberikan dukungan selama penelitian dan penulisan skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa penelitian dan penulisan skripsi ini masih jauh dari kata kesempurnaan. Oleh karena itu, penulis dengan senang hati menerima saran dan kritik demi perbaikan di masa mendatang. Besar harapan penulis agar penelitian yang dilakukan dapat bermanfaat dalam perkembangan ilmu pengetahuan khususnya ilmu kefarmasian.



Penulis
2012

**HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI
TUGAS AKHIR UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS**

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

Nama : Ester Junita Sinaga
NPM : 0806398133
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 :

Pragelatinisasi Pati Singkong Ftalat sebagai Matriks Tablet Lepas Lambat

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 memublikasikan 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 : 06 Juli 2012
Yang menyatakan



Ester Junita Sinaga

ABSTRAK

Nama : Ester Junita Sinaga
Program Studi : Farmasi
Judul : Prigelatinisasi Pati Singkong Ftalat sebagai Matriks Tablet Lepas Lambat

Prigelatinisasi pati singkong ftalat (PPSFt) merupakan salah satu hasil modifikasi pati singkong. Modifikasi pati dilakukan untuk meningkatkan sifat fungsional eksipien. Pada penelitian ini, telah dibuat dan dikarakterisasi PPSFt dari pati singkong. Proses modifikasi pati singkong dimulai dengan gelatinisasi sempurna dan esterifikasi dengan asam ftalat anhidrida. PPSFt yang dihasilkan dikarakterisasi sifat fisik, kimia, dan fungsionalnya. Kemudian, PPSFt diformulasikan sebagai polimer pembentuk matriks dalam tablet lepas lambat dengan ketoprofen sebagai model obat. Tablet lepas lambat dibuat dengan metode granulasi basah. Tablet lepas lambat dievaluasi dan dipelajari profil pelepasan obatnya. Hasil penelitian menunjukkan derajat substitusi PPSFt sebesar 0,0541, lebih larut dalam medium basa, memiliki kemampuan mengembang yang baik, dan kekuatan gel yang tinggi yaitu 31,90 gf. Seluruh tablet lepas lambat yang diformulasikan memenuhi evaluasi keseragaman ukuran, keseragaman bobot, kekerasan, dan keregasan tablet. Profil pelepasan ketoprofen dari tablet lepas lambat yang mengandung PPSFt sebagai pembentuk matriks (F1, F2, dan F3) memenuhi persyaratan sediaan enterik, yaitu hanya melepaskan 3-4 % ketoprofen dalam medium asam. Dalam medium basa, ketiga formula menunjukkan profil pelepasan obat lepas lambat, yaitu profil pelepasan obat orde nol. Oleh karena itu, formula tablet lepas lambat dapat digunakan sebagai sediaan lepas lambat untuk pemakaian 16 jam (F1 dan F2) dan 32 jam (F3).

Kata Kunci : PPSFt, pati singkong, tablet lepas lambat, matriks, ketoprofen.
xviii+56 halaman : 15 gambar; 18 tabel; 43 lampiran
Daftar Acuan : 39 (1979-2011)

ABSTRACT

Name : Ester Junita Sinaga
Program Study : Pharmacy
Title : Prigelatinized Cassava Starch Phthalate as Matrix for Sustained Release Tablet

PCSPh is one of modified cassava starch. Starch modification were to improve the functional properties of excipient. In this study, PCSPh was prepared from cassava starch and then characterized. Cassava starch was carried out by gelatinization and esterification using phthalic anhydride acid. PCSPh properties were characterized physically, chemically, and functionally. PCSPh was formulated in sustained release tablet as matrix with ketoprofen as a model drug. Furthermore, sustained release tablet was prepared by wet granulation method. Drug release profile of sustained release tablet were evaluated and studied. As results, the degree of substitution PCSPh in aqueous medium was 0.0541, more soluble in alkaline medium, have good Swelling index, and the gel strength in akuadest was 31.90 gf. All sustained release tablet were formulated have uniform size, uniform weight, good hardness and good friability. In addition, drug release of sustained release tablet used PPSPh as matrix (F1, F2, F3) was release 3-4% in HCl solution (pH 1,2). In phosphate solution, the third formula were follow zero order kinetics. This study suggested that tablet could be applied as enteric sustained release tablet and could retard drug release up to 16 hours (F1, F2) and 32 hours (F3) in phosphate solution (pH 7,4).

Key Words : PCSPh, cassava starch, sustained release tablet, matrix, ketoprofen.
xvii+56 pages : 15 pictures; 18 tables, 43 appendices
Bibliography : 39 (1979-2011)

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	ii
SURAT PERNYATAAN BEBAS PLAGIARISME	iii
HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS	iv
HALAMAN PENGESAHAN	v
KATA PENGANTAR	vi
HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH	viii
ABSTRAK	ix
ABSTRACT	x
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR RUMUS	xv
DAFTAR LAMPIRAN	xvi
BAB 1. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Tujuan Penelitian.....	3
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	4
2.1 Modifikasi pati	4
2.2 Prigelatinisasi pati singkong ftalat.....	7
2.3 Sistem sediaan lepas lambat.....	10
2.4 Tablet lepas lambat.....	11
2.5 Metode granulasi basah.....	12
2.6 Ketoprofen	13
2.7 Disolusi	14
2.8 Kinetika pelepasan obat	15
BAB 3. METODE PENELITIAN	18
3.1 Lokasi dan waktu penelitian	18
3.2 Alat	18
3.3 Bahan	18
3.4 Cara Kerja	19
3.4.1 Sintesis Prigelatinisasi Pati Singkong Ftalat	19
3.4.1.1 Prigelatinisasi Pati Singkong	19
3.4.1.2 Ftalatisasi Prigelatinisasi Pati Singkong	19
3.4.2 Karakterisasi Prigelatinisasi Pati Singkong Ftalat	20
3.4.2.1 Karakterisasi Fisik	20
3.4.2.2 Karakterisasi Kimia	21
3.4.2.3 Karakterisasi Fungsional	22
3.4.3 Formulasi Tablet Ketoprofen	26
3.4.4 Evaluasi Tablet Fisik	27
3.4.4.1 Penampilan Fisik	27
3.4.4.2 Keragaman Bobot	27
3.4.4.3 Keseragaman ukuran tablet	27

3.4.4.4 Kekerasan tablet.....	28
3.4.4.5 Keregasan tablet.....	28
3.4.5 Pembuatan Kurva Kalibrasi Ketoprofen	28
3.4.6 Uji Pelepasan Obat	29
BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN	30
4.1 Pembuatan Prigelatinisasi Pati Singkong Ftalat	30
4.1.1 Pembuatan Prigelatinisasi Pati Singkong	30
4.1.2 Pembuatan Prigelatinisasi Pati Singkong Ftalat	31
4.2 Karakterisasi Prigelatinisasi Pati Singkong Ftalat	32
4.2.1 Karakterisasi Fisik	32
4.2.2 Karakterisasi Kimia	37
4.2.3 Karakterisasi Fungsional	40
4.3 Pembuatan Tablet Lepas Lambat	43
4.4 Evaluasi massa tablet	44
4.5 Evaluasi Tablet Lepas Lambat	45
4.6 Profil Pelepasan Obat	47
BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN	52
DAFTAR ACUAN	53

DAFTAR GAMBAR

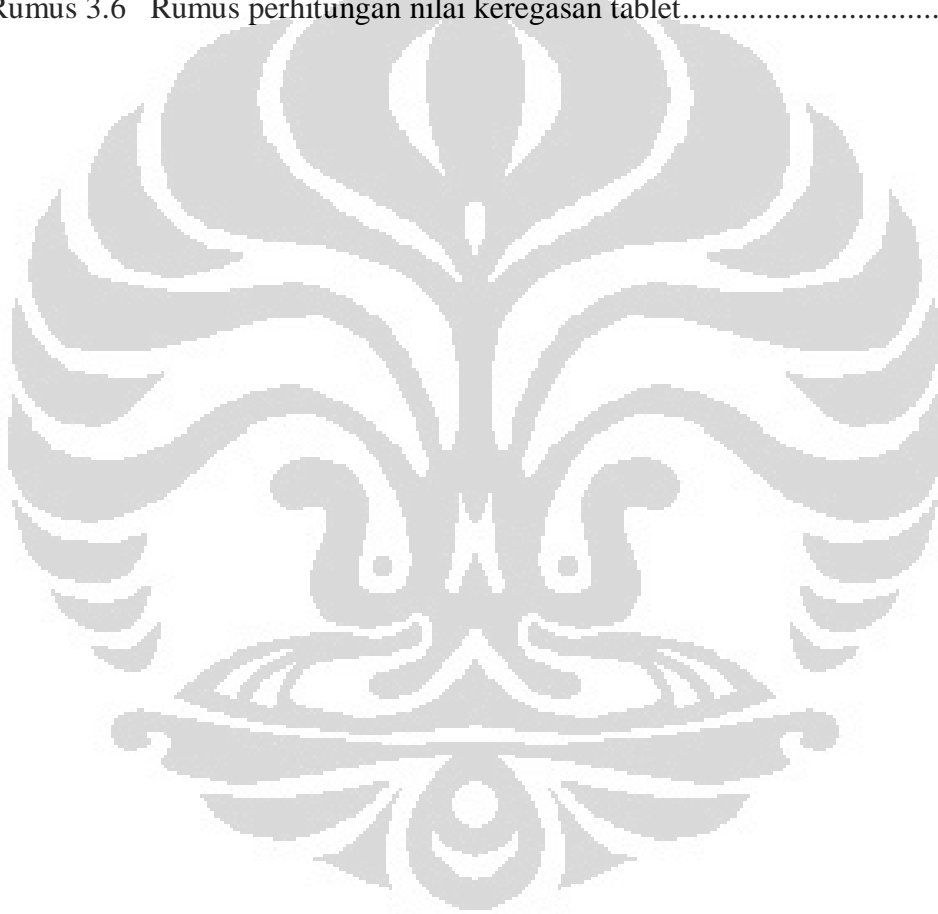
Gambar 2.1	Struktur Kimia Amilosa	4
Gambar 2.2	Struktur Kimia Amilopektin.....	5
Gambar 2.3	Reaksi esterifikasi prigelatinisasi pati singkong dengan asam ftalat anhidrida	9
Gambar 2.4	Dispersi obat diseluruh polimer matriks	10
Gambar 2.5	Skema difusi obat menurut sistem reservoir pada sediaan lepas lambat	11
Gambar 2.6	Rumus Bangun Ketoprofen.....	14
Gambar 4.1	Serbuk PPSFt dan PPS	33
Gambar 4.2	Mikrograf SEM pati singkong, PPS, dan PPSFt	33
Gambar 4.3	Kurva endotermik pati singkong, PPS dan PPSFt	35
Gambar 4.4	Higroskopisitas PPSFt dalam berbagai perlakuan	36
Gambar 4.5	Higroskopisitas PPS dalam berbagai perlakuan	36
Gambar 4.6	Spektrum Infra Merah PPS dan PPSFt	38
Gambar 4.7	Indeks mengembang PPSFt dalam berbagai pH	42
Gambar 4.8	Penampilan Fisik Tablet Lepas Lambat F1-F4	45
Gambar 4.9	Profil Pelepasan Ketoprofen	48

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1	Rumus perhitungan kinetika obat	15
Tabel 2.2	Hubungan eksponen pelepasan n dengan mekanisme pelepasan obat pada model persamaan Korsmeyer-Peppas.....	16
Tabel 2.3	Syarat obat terlarut untuk sediaan lepas terkendali.....	17
Tabel 3.1	Indeks kompresibilitas, sudut istirahat, rasio Hausner dan kategorinya.....	24
Tabel 3.2	Formula tablet ketoprofen.....	26
Tabel 4.1	Perbandingan kurva endotermik DSC pati singkong, PPS dan PPSFt	35
Tabel 4.2	Data kadar air PPSFt, PPS, dan pati singkong.....	37
Tabel 4.3	Data pH PPSFt dan PPS.....	37
Tabel 4.4	Spektrum IR PPS dan PPSFt.....	38
Tabel 4.5	Sifat alir serbuk PPS dan PPSFt.....	40
Tabel 4.6	Kelarutan PPSFt dalam medium berbagai pH.....	41
Tabel 4.7	Kekuatan gel PPSFt dan PPS.....	43
Tabel 4.8	Hasil evaluasi massa tablet lepas lambat.....	44
Tabel 4.9	Hasil keseragaman ukuran tablet lepas lambat.....	46
Tabel 4.10	Hasil evaluasi keseragaman bobot tablet lepas lambat.....	46
Tabel 4.11	Hasil evaluasi kekerasan dan keregasan tablet lepas lambat.....	47
Tabel 4.12	Jumlah kumulatif obat yang dilepaskan.....	50
Tabel 4.13	Data hasil perhitungan kinetika pelepasan ketoprofen dari PPSFt.....	51

DAFTAR RUMUS

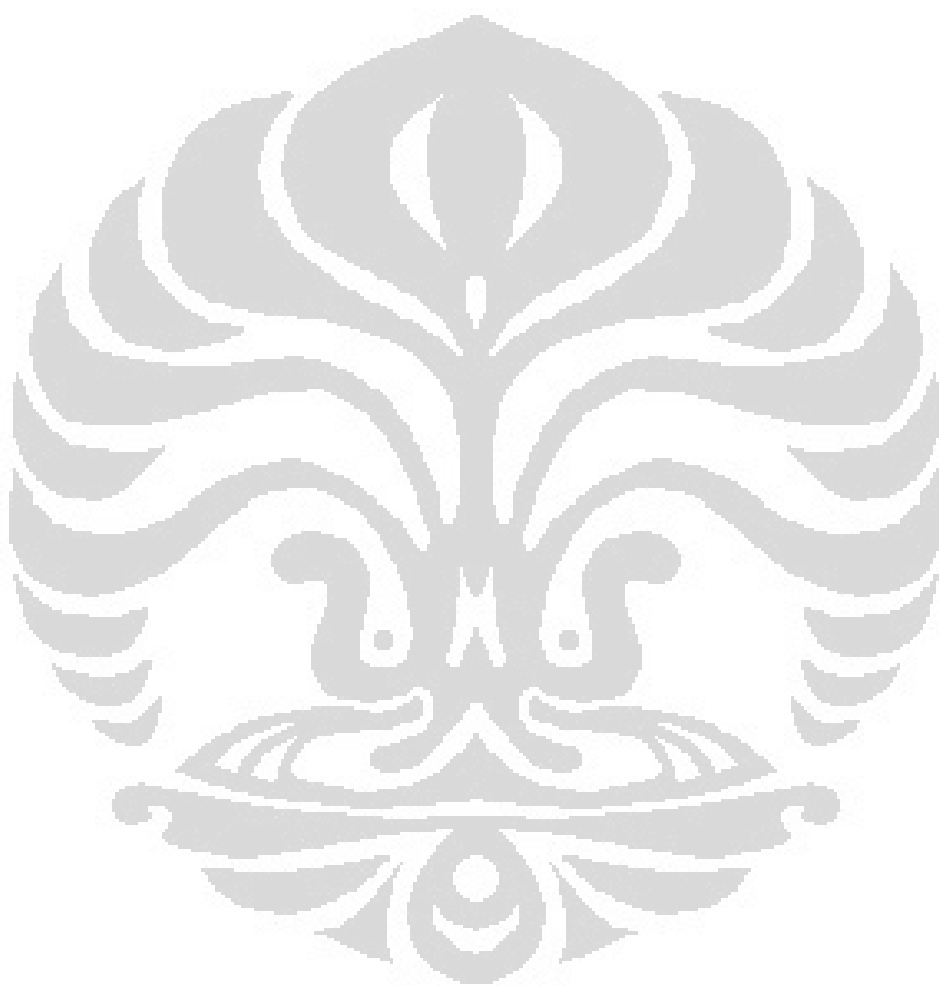
Rumus 3.1	Rumus perhitungan nilai derajat substitusi.....	22
Rumus 3.2	Rumus perhitungan nilai sudut istirahat.....	23
Rumus 3.3	Rumus perhitungan nilai densitas <i>bulk</i>	23
Rumus 3.4	Rumus perhitungan nilai densitas mampat.....	23
Rumus 3.5	Rumus perhitungan nilai indeks mengembang.....	25
Rumus 3.6	Rumus perhitungan koefisien variasi.....	27
Rumus 3.6	Rumus perhitungan nilai keregasan tablet.....	28



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1	Kurva serapan KHP 100 ppm dalam NaOH 1N	58
Lampiran 2	Kurva kalibrasi KHP dalam NaOH 1N pada panjang gelombang 271,8 nm	58
Lampiran 3	Kurva serapan ketoprofen 10 ppm dalam HCl pH 1,2.....	59
Lampiran 4	Kurva kalibrasi ketoprofen dalam HCl pH 1,2.....	59
Lampiran 5	Kurva serapan ketoprofen 10 ppm dalam medium fosfat pH 7,4.....	60
Lampiran 6	Kurva kalibrasi ketoprofen dalam medium fosfat pH 7,4.....	60
Lampiran 7	Kurva endotermik pati singkong.....	61
Lampiran 8	Kurva endotermik PPS	62
Lampiran 9	Kurva endotermik PPSFt	63
Lampiran 10	Hasil uji kadar air pati singkong, PPS, dan PPSFt.....	64
Lampiran 11	Tabel hasil uji higroskopisitas PPSFt dan PPS.....	64
Lampiran 12	Tabel hasil uji pH PPSFt dan PPS.....	65
Lampiran 13	Tabel substitusi ftalat dalam PPSFt.....	65
Lampiran 14	Tabel uji laju alir PPSFt dan PPS.....	66
Lampiran 15	Tabel uji kompresibilitas PPSFt dan PPS.....	67
Lampiran 16	Tabel kekuatan gel PPSFt dan PPS.....	67
Lampiran 17	Indeks mengembang PPSFt dalam medium berbagai pH.....	68
Lampiran 18	Kelarutan PPSFt dalam medium berbagai pH.....	69
Lampiran 19	Indeks mengembang PPSF dalam medium berbagai pH.....	70
Lampiran 20	Ringkasan karakterisasi PPSFt dan PPS.....	71
Lampiran 21	Hasil uji laju alir.....	72
Lampiran 22	Hasil uji sudut istirahat.....	72
Lampiran 23	Hasil uji indeks kompresibilitas.....	73
Lampiran 24	Hasil uji rasio hausner.....	73
Lampiran 25	Hasil uji tebal tablet lepas lambat.....	74
Lampiran 26	Hasil uji diameter tablet lepas lambat.....	75
Lampiran 27	Hasil perbandingan diameter terhadap tebal.....	76
Lampiran 28	Hasil uji keseragaman bobot tablet lepas lambat.....	77
Lampiran 29	Hasil uji kekerasan tablet lepas lambat.....	78
Lampiran 30	Jumlah kumulatif obat terdisolusi.....	79
Lampiran 31	Data uji disolusi tablet lepas lambat ketoprofen F1.....	80
Lampiran 32	Data uji disolusi tablet lepas lambat ketoprofen F2.....	80
Lampiran 33	Data uji disolusi tablet lepas lambat ketoprofen F3.....	81
Lampiran 34	Data uji disolusi tablet lepas lambat ketoprofen F4.....	81
Lampiran 35	Grafik orde nol formula 1.....	82
Lampiran 36	Grafik kinetika orde nol formula 2.....	82
Lampiran 37	Grafik kinetika orde nol formula 3.....	83
Lampiran 38	Grafik kinetika Higuchi formula 4.....	83
Lampiran 39	Sertifikat analisis alkohol 96%.....	84
Lampiran 40	Sertifikat analisis ketoprofen.....	85
Lampiran 41	Sertifikat analisis ketoprofen.....	86

Lampiran 42 Sertifikat analisis laktosa monohidrat.....	87
Lampiran 43 Sertifikat analisis ftalat anhidrida.....	88



BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Indonesia merupakan negara yang memiliki sumber daya alam yang berlimpah. Beberapa sumber alam tersebut kini telah banyak digunakan dalam bidang farmasi sebagai bahan baku dalam pembuatan obat. Salah satunya adalah pati. Pati merupakan karbohidrat yang tersebar dalam tanaman. Dalam industri farmasi, pati telah berkembang penggunaannya terutama sebagai pengisi, pengikat, dan penghancur dalam sediaan tablet. Pati dapat diperoleh dari jagung, kentang, beras, gandum dan singkong (Rowe, Sheskey & Owen, 2006).

Pati singkong merupakan salah satu sumber penghasil pati yang mudah diperoleh di Indonesia dengan harga yang relatif murah. Namun, hingga saat ini penggunaan pati murni dalam industri farmasi masih sangatlah terbatas. Hal ini dikarenakan karakterisasi dari pati tersebut misalnya daya alirnya kurang baik, kompresibilitas yang kurang baik dan tidak memiliki kemampuan pembentuk matriks yang kokoh (Anwar, Yanuar, & Corona, 2004). Oleh karena itu, untuk meningkatkan sifat fungsional dan sifat fisikokimia dari pati dilakukanlah sejumlah modifikasi terhadap pati. Modifikasi pati yang dapat dilakukan adalah modifikasi secara fisik, kimia, dan enzimatis (Chung-wai & Soralek, 2009).

Pragelatinisasi merupakan salah satu metode modifikasi pati secara fisik. Pregelatinisasi pada pati dilakukan dengan memanaskan pati pada suhu diatas suhu gelatinisasinya. Pati yang terpragelatinisasi merupakan hasil modifikasi pati yang dilakukan dengan memecahkan seluruh atau sebagian granul pati sehingga mengubah sifat alir pati. Pragelatinisasi pati tersebut telah terbukti dapat memperbaiki laju alir dari pati dan memiliki sifat kompresibilitas yang lebih baik sehingga dapat digunakan sebagai eksipien dalam sediaan tablet (Rowe, Sheskey & Owen, 2006). Pati terpragelatinisasi juga dapat larut dalam air tanpa pemanasan dan membentuk larutan koloid, sehingga memudahkan penggunaannya (Cui, Xie, & Liu, 2005; BeMiller & Whistler, 2009). Salah satu modifikasi secara kimia yaitu dengan esterifikasi dengan menggunakan ftalat anhidrida. Esterifikasi pati telah terbukti meningkatkan sifat termoplastik, stabilitas termal, hidrofobitas dan

kristalisasinya sehingga memungkinkan untuk dimanfaatkan dalam sediaan dengan profil pelepasan obat yang terkendali (Thakore, Desai, Sarawade, & Devi, 2001).

Santayanon & Wootthikanokkhan (2003) telah meneliti bahwa esterifikasi pati dengan propionat anhidrida dalam piridin dapat menurunkan hidrofilisitasnya sehingga pati lebih tahan terhadap lembab dan memperlambat degradasi enzimatisnya. Ftalatisasi pati kentang telah diteliti sebelumnya oleh Thakore (2001) dengan menggunakan pelarut organik (formamid). Dalam penelitian tersebut terbukti bahwa esterifikasi pati dengan ftalat anhidrida dapat meningkatkan sifat termoplastik, stabilitas termal serta hidrofobisitas dari pati.

Selain itu, sejumlah modifikasi ganda telah dilakukan yaitu modifikasi fisik yang dikombinasikan dengan modifikasi kimia terhadap pati. Surini, Anggriani, & Anwar (2009) juga telah membuktikan bahwa prigelatinisasi pati singkong suksinat dengan derajat substitusi (DS) 0,1 dapat dimanfaatkan sebagai eksipien pembentuk mikrosfer mukoadhesif. Anwar, Khotimah, & Yanuar (2006) telah meneliti pemanfaatan prigelatinisasi pati singkong fosfat sebagai eksipien polimer hidrofilik untuk sediaan *controlled release*.

Bentuk sediaan lepas lambat (*sustained release*) merupakan salah satu alternatif yang digunakan untuk menjaga jumlah obat dalam darah atau jaringan yang dilepaskan dalam tubuh. Sistem ini menghasilkan penghantaran obat secara kontinu untuk periode waktu yang sudah ditetapkan. Bentuk sediaan lepas lambat (*sustained release*) mampu untuk memperbaiki avabilitas beberapa obat, menghindari fluktuasi obat dalam darah, meminimalkan efek samping baik lokal dan sistemik, mengurangi frekuensi pemberian obat yang juga meningkatkan kenyamanan dan kepatuhan pasien. Sediaan lepas lambat ini biasanya dirancang untuk obat-obat yang memiliki indeks terapi yang sempit dan waktu paruh yang pendek (Mishra, Bansal, & Sankar, 2005).

Pada penelitian ini akan dilakukan esterifikasi dengan menggunakan ftalat anhidrida pada pati yang telah terprigelatinisasi. Hasil modifikasi tersebut menghasilkan prigelatinisasi pati singkong ftalat (PPSfT) dapat digunakan sebagai matriks dalam sediaan tablet lepas lambat. Tablet lepas lambat dibuat dengan metode granulasi basah dan ketoprofen sebagai model obat. Tablet lepas lambat

ketoprofen dibuat dengan berbagai perbandingan PPSFt dan dievaluasi profil pelepasan obat pada medium asam dan basa. Pada medium asam diharapkan melepaskan obat kurang dari 10 % sehingga dapat digunakan sebagai sediaan enterik. Selain itu, pada medium basa diharapkan memberikan profil pelepasan obat lepas lambat.

1.2 Tujuan Penelitian

1. Memperoleh PPSFt dari prigelatinisasi pati singkong yang kemudian difalatisasi dan mengkarakterisasi PPSFt yang diperoleh.
2. Memformulasi PPSFt sebagai polimer pembentuk matriks dan mengevaluasi tablet lepas lambat yang menggunakan PPSFt sebagai polimer.

1.3 Hipotesis

Hipotesis yang diajukan pada penelitian ini adalah sebagai berikut:

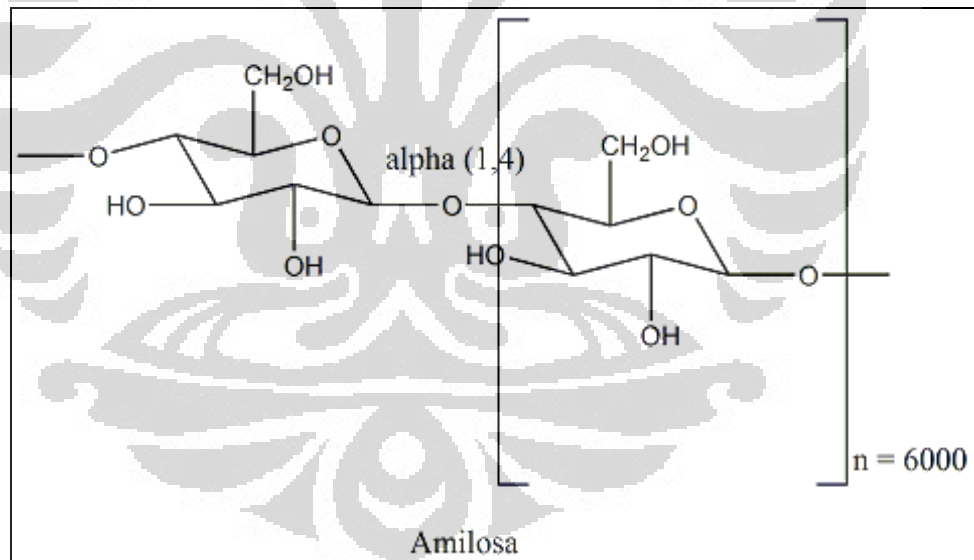
1. Prigelatinisasi pati singkong (PPS) dapat diperoleh dengan cara gelatinisasi sempurna sehingga lebih mudah terdispersi dalam air dingin daripada pati singkong.
2. PPSFt dapat diperoleh dari ftalatisasi PPS dengan ftalat anhidrida dalam medium basa.
3. PPSFt dapat diformulasikan sebagai polimer pembentuk matriks untuk sediaan tablet lepas lambat.

BAB 2

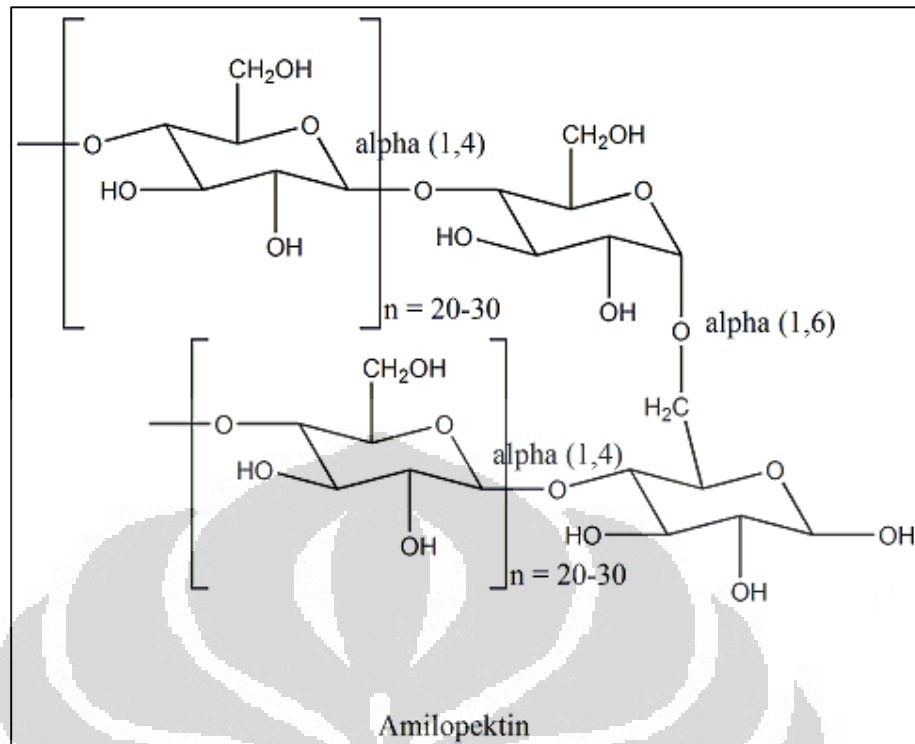
TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Modifikasi Pati

Pati merupakan polisakarida yang tersimpan dalam tanaman dalam bentuk granul dan tidak larut dalam air. Diameter pati berkisar 1-100 μm (Cui, Xie, & Liu, 2005). Pati merupakan makromolekular yang terdiri dari 2 komponen polimer yaitu α -D-glukosa berbentuk lurus dan bercabang dengan perbandingan 1:3. Kedua polimer ini disebut amilosa dan amilopektin. Amilosa merupakan komponen pati yang berbentuk lurus yang mengandung sampai 6000 unit glukosa yang bergabung melalui ikatan α -(1,4)-D-glukosa. Amilopektin merupakan komponen pati yang berbentuk cabang yang terdiri dari 20 sampai 30 unit glukosa bergabung melalui ikatan α -(1,4)-D-glukosa dan α -(1,6)-D-glukosa (Tharanathan, 2005). Pada amilopektin cabang terikat di posisi 1,6 pada rantai utama polimer (Pérez, Baldwin & Gallant, 2009).



Gambar 2.1 Struktur kimia amilosa



Gambar 2.2 Struktur kimia amilopektin

Granul pati biasanya mengandung amilosa 16-28%, namun beberapa pati seperti pati jagung dan pati beras mengandung kadar amilosa yang lebih tinggi yaitu lebih dari 50 % (Dureja, Khatak, S., Khatak, M., & Kalra, 2011). Pati singkong memiliki granul yang berbentuk agak bulat atau bersegi banyak dengan ukuran antara 4-35 μm . Granul pati singkong mengandung 85% pati; 13% air; 0,1% lemak; 0,1% protein; 0,2% abu; dan 0,01% fosfor (Breuninger, Piyachomkwan & Sriroth, 2009). Pati singkong mengandung 14% amilosa dan 86% amilopektin (Kearsley & Dziedzic, 1995). Pemerian pati singkong berupa serbuk halus putih. Pati singkong praktis tidak larut dalam air dingin dan etanol (Departemen Kesehatan RI, 1995).

Pati telah banyak digunakan sebagai salah satu eksipien dalam pembuatan tablet yang berfungsi sebagai pengikat, pengisi, dan juga penghancur. Selain itu, pati juga dapat digunakan sebagai pengisi dalam sediaan kapsul. Konsentrasi pati yang paling umum digunakan sebagai disintegran dalam sediaan tablet adalah 3-25 % w/w. Selain itu, pati juga dapat digunakan dalam bentuk pasta sebagai pengikat tablet dengan konsentrasi 3-20 % w/w (Raymond, Sheskey & Quinn,

2009). Dalam pembuatan tablet cetak langsung, pati tidak dapat digunakan karena sifat alir dan kompresibilitas yang kurang baik. Oleh karena itu, dilakukan modifikasi pati diantaranya modifikasi fisik yang membentuk prigelatinisasi pati (Rowe, Sheskey & Owen, 2006).

Sejumlah modifikasi pati dapat dilakukan untuk memperbaiki sifat dari pati sehingga dapat digunakan secara luas baik di industri farmasi maupun di industri makanan. Pati dapat dimodifikasi secara fisik, kimia dan enzimatik. Adapun modifikasi pati yang telah diteliti antara lain sebagai berikut (Cui, Xiu, & Liu, 2005) :

1. Modifikasi fisik

Modifikasi pati secara fisik dapat dilakukan dengan proses pregelatinisasi, pemanasan, dan juga ekstrusi. Modifikasi fisika yang dilakukan ini dapat memperbaiki sifat fungsional dari pati seperti laju alir, kompresibilitas, dan kelarutannya dapat diperbaiki.

2. Modifikasi kimia

Modifikasi kimia yang dapat dilakukan meliputi modifikasi oksidasi, esterifikasi, eterifikasi, sambung silang, dan kationisasi. Modifikasi pati secara kimia dapat dilakukan dalam bentuk suspensi pati dalam air (reaksi kimia dilakukan dalam medium air sampai sifat yang diinginkan tercapai kemudian hasil suspensi disaring, dicuci, dan dikeringkan), pati dalam bentuk kering dan juga bentuk pasta pati (pati digelatinisasi dalam sejumlah air kemudian dilakukan pengadukan dengan stirer dan kemudian dikeringkan). Modifikasi kimia dari pati ini akan mengubah sifat kelarutan pati, hidrofilisitas dan ketahanannya terhadap suasana asam dan basa fisiologis tubuh.

Reaksi oksidasi dapat dilakukan dengan pereaksi hipoklorit. Kecepatan reaksi dengan hipoklorit sangat dipengaruhi oleh pH. Kecepatan reaksi terjadi sangat cepat pada pH 7 sedangkan kecepatan reaksi terjadi sangat lambat pada pH 10. Sementara itu, pada reaksi sambung silang dengan gugus fosfat dapat digunakan pereaksi seperti sodium metafosfat, sodium tripolifosfat, fosforil klorida.

Reaksi esterifikasi merupakan salah satu modifikasi pati dimana gugus hidroksil dari pati digantikan dengan gugus ester. Pati asetat, suksinat, dan

propionat merupakan hasil esterifikasi menggunakan asam anhidrida. Penggunaan pelarut organik seperti piridin atau formamid dalam reaksi esterifikasi dapat menghasilkan derajat substitusi yang tinggi.

Reaksi eterifikasi menghasilkan stabilitas dan viskositas yang baik pada pati. Hidroksialkil pati seperti hidroksietil dan hidroksipropil merupakan contoh dari hasil eterifikasi pati. Namun yang paling sering digunakan dalam industri makanan adalah hidroksipropil pati.

3. Modifikasi enzimatik

Hidrolisis pati dapat dilakukan dengan asam maupun secara enzimatik. Maltodekstrin dengan berbagai nilai DE merupakan contoh hasil hidrolisis pati. Terhadap pati dapat dilakukan satu atau lebih modifikasi, seperti modifikasi fisika dan kimia, atau modifikasi fisika dan enzimatik.

2.2 Prigelatinisasi Pati Singkong Ftalat

Prigelatinisasi pati singkong ftalat (PPSFt) merupakan modifikasi dari pati singkong. Hasil modifikasi tersebut diharapkan dapat digunakan sebagai matriks dalam sediaan lepas lambat. Modifikasi PPSFt dilakukan dengan dua cara modifikasi yaitu dengan modifikasi secara fisika secara prigelatinisasi pati singkong yang kemudian dilanjutkan dengan modifikasi secara kimia yaitu dengan esterifikasi menggunakan asam ftalat anhidrida.

Proses pembuatan prigelatinisasi pati singkong ftalat yaitu dengan modifikasi pati secara fisika untuk menghasilkan prigelatinisasi pati singkong (PPS). Pati terprigelatinisasi merupakan hasil modifikasi pati yang dilakukan dengan memecahkan seluruh atau sebagian granul pati sehingga mengubah sifat alir pati. Pati terprigelatinisasi, baik sempurna maupun parsial, telah diteliti memiliki laju alir dan kompresibilitas yang lebih baik dibandingkan pati yang tidak termodifikasi sehingga dapat digunakan sebagai pengikat dalam tablet dengan cara kempa langsung (Rowe, Sheskey & Owen, 2006). Selain itu, pati yang telah diprigelatinisasi juga memiliki kemampuan membentuk gel dan kelarutan yang baik pada air dingin (Breuninger, Piyachomkwan & Sriroth, 2009).

Prigelatinisasi terhadap pati dilakukan dengan memanaskan pati pada suhu di atas suhu gelatinisasinya (55 - 80 °C). Pada proses prigelatinisasi, energi

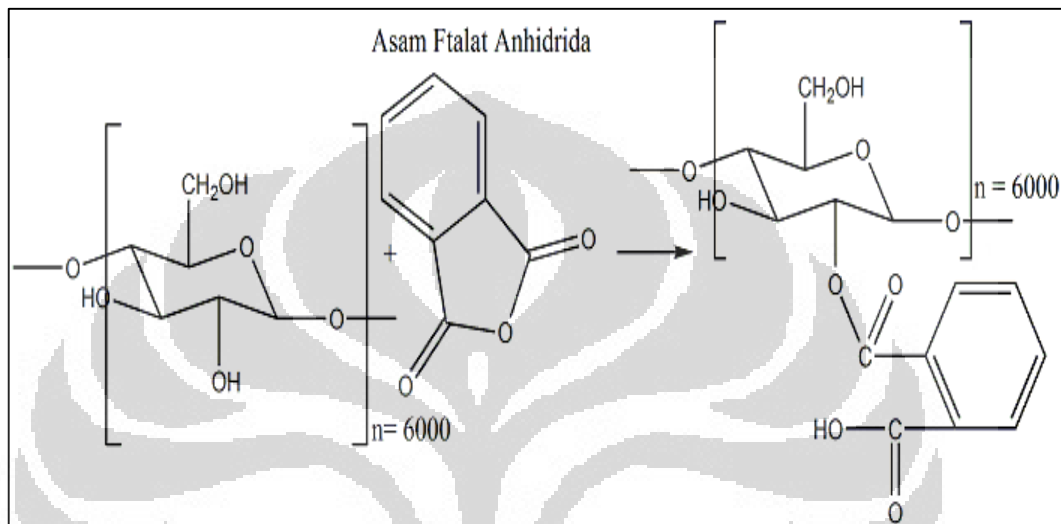
panas yang digunakan menyebabkan granul pati akan mengembang dengan cepat, menyerap air dalam jumlah yang cukup banyak dan menyebabkan granul pecah. Pada suhu 100 – 160 °C, granul pati akan pecah seluruhnya. Perubahan ini terjadi pada suhu gelatinisasi dan hasil dari proses gelatinisasi tersebut bersifat *irreversible* (Swinkels, 1985; Dureja, Khatak, S., Khatak, M., & Kalra, 2011)..

Terdapat dua jenis metode prigelatinisasi pati, yaitu prigelatinisasi sempurna dan prigelatinisasi sebagian. Prigelatinisasi pati sebagian dilakukan dengan mengeringkan suspensi pati dengan *drum drier* pada suhu di atas suhu gelatinisasi pati (sekitar 80°C), sementara prigelatinisasi pati sempurna diperoleh dengan memasak pati pada suhu 62°-72°C sampai terbentuk massa jernih yang kemudian dikeringkan (Swinkels, 1985).

Pada pati terprigelatinisasi sempurna, semua granul pati pecah sedangkan pada pati terprigelatinisasi sebagian tidak semua granul pati tersebut pecah. Ciri terbentuknya prigelatinisasi pati dapat dilihat dari sifat *birefringence* pati yang hilang. *Birefringence* adalah suatu bentuk granul pati normal yang membentuk dua warna bersilang pada permukaan akibat dilewatkan sinar yang terpolarisasi, disebabkan oleh adanya perbedaan indeks refraksi dalam granula pati. Hilangnya sifat *birefringence* terjadi bersamaan dengan pecahnya granula pati saat prigelatinisasi terjadi. Sifat *birefringence* dilihat dengan mikroskop yang dilengkapi sinar yang dapat terpolarisasi (Colonna & Buleon, 2010).

Pada pati prigelatinisasi sempurna, sifat *birefringence* benar-benar hilang. Hal ini bisa diamati dengan menggunakan mikroskop cahaya terpolarisasi, dimana tidak ada satu pun granula yang masih berbentuk kristal. Sedangkan pada pati prigelatinisasi parsial, sifat *birefringence* tidak seluruhnya hilang karena masih terdapat granul pati utuh, sehingga masih terlihat kristal yang berwarna. Pada suhu diatas suhu gelatinisasiasi setiap partikel pati akan mengalami degradasi yang menyebabkan komponen yang terdapat dalam granula keluar terutama amilosa dan amilopektin. Setelah pemanasan, massa tersebut dapat dikeringkan dengan *spray-dried*, *roll-dried*, *extruded*, atau *drum-dried*. Massa yang telah dikeringkan ini dapat diproses lebih lanjut untuk menghasilkan ukuran partikel yang diinginkan (Chung-wai & Soralek, 2009).

Modifikasi pati dengan asilasi merupakan proses esterifikasi pati dengan asam karboksilat. Gugus hidroksil pada pati tersubstitusi oleh asam karboksilat. Reaksi esterifikasi pada pati dapat secara langsung, yaitu melalui reaksi dengan asam karboksilat, dan secara tidak langsung, yaitu melalui reaksi dengan turunan asam karboksilat, seperti anhidrida, asil klorida dan senyawa reaktif lain yang diturunkan dari asam (Jarowenko, 1989).



Gambar 2.3 Reaksi esterifikasi prigelatinisasi pati singkong dengan ftalat anhidrida

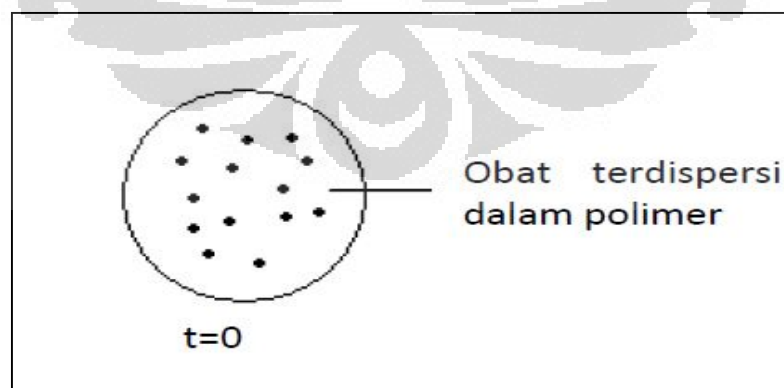
Reaksi esterifikasi antara gugus karboksilat dan gugus hidroksil pati dapat dilakukan pada media berair (*aqueous*) maupun media organik (*non-aqueous*). Derajat substitusi gugus karboksilat pada pati yang diperoleh dari reaksi pada medium organik (piridin) akan lebih besar daripada yang diperoleh pada medium berair (misal air atau alkohol) (Billmers & Tessler, 1994). Namun resiko toksisitas sisa pelarut dari hasil modifikasi dengan menggunakan medium organik akan lebih berbahaya.

Billmers & Tessler (1994) telah membuktikan bahwa esterifikasi pati dapat dilakukan dalam medium berair dengan menggunakan anhidrida asam dan dalam suasana basa pH 8-9 yang dikontrol dengan penambahan NaOH. Meski derajat substitusi (DS) esterifikasi pati dalam medium berair lebih kecil, namun telah terbukti bahwa proses esterifikasi ini mampu menghasilkan pati dengan

derajat substitusi yang cukup yaitu 0,5–1,8 yang dapat menghasilkan pati dengan sifat fungsional yang lebih baik daripada sifat fungsional pati asli.

2.3 Sistem Sediaan Lepas Lambat

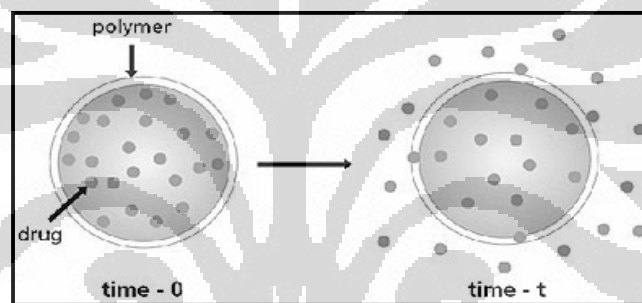
Sistem sediaan lepas lambat dapat dikelompokkan menjadi dua yaitu sistem matriks dan sistem reservoir (membran). Sistem matriks terdiri dari bahan pengendali kecepatan pelepasan obat seperti polimer dengan zat aktif terdispersi secara homogen pada polimer tersebut. Sistem matriks dapat dibedakan menjadi dua kategori yaitu matriks hidrofobik dan hidrofilik. Bahan-bahan yang merupakan matriks hidrofobik antara lain wax, gliserida, asam lemak, dan polimer seperti etilselulosa dan kopolimer metakrilat. Penggunaan bahan yang tidak larut dalam matriks hidrofobik pada suatu formula membantu untuk mempertahankan bentuk matriks tersebut selama pelepasan obat. Mekanisme pelepasan obat pada matriks hidrofobik yaitu obat yang terdispersi dalam matriks dilepaskan secara difusi dan juga erosi. Pada matriks hidrofilik, polimer yang digunakan akan mengembang ketika kontak dengan larutan berair dan membentuk lapisan gel pada permukaan sistem. Pelepasan obat dapat terjadi secara difusi melewati lapisan gel untuk obat yang bersifat larut dan untuk obat yang tidak larut, pelepasan obat dapat secara erosi yang kemudian akan terlarut. Polimer yang umum digunakan dalam matriks hidrofilik antara lain hidroksipropil metilselulosa (HPMC), hidroksipropil selulosa (HPC), hidroksietil selulosa (HEC), dan xanthan gum (Wang & Shmeis, 2006).



[Sumber :Grass & Robinson, 1990]

Gambar 2.4 Dispersi obat diseluruh polimer matriks (telah diolah kembali)

Sistem reservoir meliputi suatu *core* yang terdiri dari bahan serta membran yang terdiri dari polimer. Sistem reservoir merupakan suatu sistem pelepasan obat yang dikontrol oleh difusi obat melewati membran (Wang & Shmeis, 2006). Pada sistem tersebut, obat dienkapsulasi oleh membran polimerik, baik yang berpori maupun tidak. Konsentrasi jenuh obat di dalam reservoir penting untuk menjaga gradien konsentrasi yang konstan melewati membran. Polimer yang digunakan sebaiknya tidak terdegradasi atau tidak terurai selama durasi pelepasan obat agar zat aktif dapat dilepaskan sedikit demi sedikit. Mekanisme pelepasan obat yang terjadi pada sistem reservoir yaitu cairan tubuh membasahi dan berpenetrasi ke dalam sediaan yang kemudian polimer dalam sediaan mengembang dan zat aktif terlarut dalam cairan. Zat aktif yang terlarut akan berdifusi ke dalam tubuh yang kemudian akan diabsorpsi.



Gambar 2.5 Skema difusi obat menurut sistem reservoir pada sediaan lepas lambat

2.4 Tablet Lepas Lambat

Bentuk sediaan lepas lambat merupakan salah satu alternatif yang digunakan untuk menjaga jumlah obat dalam darah atau jaringan yang dilepaskan dalam tubuh. Sistem ini menghasilkan penghantaran obat secara kontinu untuk periode waktu yang sudah ditetapkan. Beberapa keuntungan pengaplikasian sistem ini dalam suatu sediaan yaitu untuk memperbaiki avaiabilitas beberapa obat, menghindari fluktuasi obat dalam darah, meminimalkan efek samping baik lokal dan sistemik, mengurangi frekuensi pemberian obat yang juga meningkatkan kenyamanan dan kepatuhan pasien. Sediaan lepas lambat ini biasanya dirancang untuk obat-obat yang memiliki indeks terapi yang sempit dan waktu paruh eliminasi yang pendek (Mishra, Bansal, & Sankar, 2005). Umumnya, obat dengan

waktu paruh pendek lebih cocok dibuat menjadi sediaan lepas lambat. Namun, untuk obat-obat dengan waktu paruh sangat pendek (< 2 jam), kurang sesuai dijadikan sediaan lepas lambat karena akan membutuhkan jumlah obat yang lebih banyak dalam tiap unit sediaan untuk menjaga efeknya sehingga sediaan yang dihasilkan akan terlalu besar. Demikian pula, obat dengan waktu paruh terlalu panjang (> 8 jam) tidak dapat digunakan dalam sediaan lepas lambat karena memiliki efek yang lama dalam tubuh (Grass & Robinson, 1990).

2.5 Metode Granulasi Basah

Granulasi basah merupakan proses pencampuran partikel zat aktif dan excipien menjadi partikel yang lebih besar dengan menambahkan cairan pengikat dalam jumlah yang tepat sehingga terbentuk massa lembab yang dapat digranulasi. Metode tersebut biasanya digunakan apabila zat aktif tahan terhadap kondisi lembab dan panas. Di samping itu, metode granulasi basah umumnya digunakan untuk zat aktif yang sulit dicetak langsung karena sifat aliran dan kompresibilitasnya tidak baik. Prinsip dari metode granulasi basah adalah membasahi massa tablet dengan larutan pengikat tertentu hingga didapat tingkat kebasahan tertentu pula, kemudian massa basah tersebut digranulasi.

Metode tersebut membentuk granul dengan cara mengikat serbuk dengan suatu perekat sebagai pengganti pengompakan. Teknik ini membutuhkan larutan, suspensi, atau bubur yang mengandung pengikat untuk dicampurkan ke dalam massa tablet. Zat pengikat tersebut biasanya ditambahkan ke dalam massa tablet, baik dalam bentuk terlarut maupun dalam bentuk serbuk pengikat dilanjutkan dengan penambahan cairan pelarut. Keuntungan metode granulasi basah :

1. Memperoleh sifat alir yang baik karena ukuran dan spherisitas zat meningkat
2. Meningkatkan kompresibilitas
3. Untuk mendapatkan berat jenis yang sesuai
4. Mengontrol pelepasan obat
5. Mencegah pemisahan komponen campuran selama proses
6. Distribusi keseragaman kandungan lebih homogen
7. Meningkatkan kecepatan disolusi

8. Mengurangi kemungkinan udara terperangkap saat pencetakan tablet karena jumlah *fines* berkurang

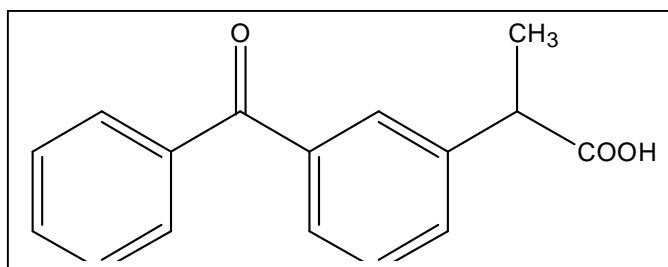
Kekurangan metode granulasi basah:

1. Banyak tahap dalam proses produksi yang harus divalidasi
2. Biaya cukup tinggi
3. Tidak kompatibel untuk zat aktif yang sensitif terhadap lembab dan panas.
4. Melibatkan banyak tahap pengerjaan sehingga membutuhkan ruang kerja, waktu, dan peralatan yang lebih banyak.
5. Kemungkinan kehilangan bahan lebih besar karena massa melekat pada alat.

2.6 Ketoprofen

Ketoprofen memiliki berat molekul 254,3 dengan rumus molekul $C_{16}H_{14}O_3$. Ketoprofen merupakan serbuk hablur putih atau hampir putih, tidak atau hampir tidak berbau. Ketoprofen mudah larut dalam etanol, dalam kloroform dan eter, serta praktis tidak larut dalam air (Departemen kesehatan RI, 1995). Dalam pH gastrointestinal, ketoprofen terionisasi dan bersifat asam lemah. Oleh karena itu dengan peningkatan pH di atas pKa-nya (4,45) kelarutannya akan meningkat. Berdasarkan percobaan, kelarutan ketoprofen pada pH 2.0 adalah 0.205mg/ml dan akan meningkat pada pH 6,8 (40.76 mg/mL) (Shohin, Kulinich, Ramenskaya, & Vasilenko, 2009).

Ketoprofen merupakan obat anti-inflamasi nonsteroid (AINS) yang digunakan sebagai analgetik dan anti inflamasi pada pasien dengan gangguan rematik. Waktu paruh biologi ketoprofen sekitar 2-3 jam. Dosis lazim ketoprofen adalah 100-200 mg per hari. Dalam penggolongan BCS, ketoprofen termasuk obat kelas II, yaitu obat yang permeabilitasnya baik namun kelarutannya rendah. Absorpsi ketoprofen berlangsung baik di lambung, namun seperti halnya obat NSAID lainnya, ketoprofen memiliki efek samping gangguan saluran cerna yaitu dapat mengiritasi lambung, menyebabkan mual dan gastritis. Pemakaian obat ini harus berhati-hati pada pasien dengan tukak lambung (Wilmana, 1995).



Gambar 2.6 Rumus bangun ketoprofen

2.7 Disolusi

Disolusi merupakan proses dimana suatu bahan kimia atau obat menjadi terlarut dalam suatu pelarut. Dalam sistem biologis, disolusi obat di dalam medium cair merupakan kondisi penting yang mempengaruhi absorpsi sistemik. Laju disolusi obat-obat dengan kelarutan dalam air yang sangat kecil akan mempengaruhi laju absorpsi sistemik obat (Shargel, Wu-Pong, & Yu, 2005).

Noyes & Whitney menyatakan bahwa tahap disolusi meliputi proses pelarutan obat pada permukaan partikel padat, yang membentuk larutan jenuh di sekeliling partikel. Obat yang terlarut dalam larutan jenuh, yang disebut *stagnant layer*, berdifusi ke pelarut dari daerah dengan konsentrasi obat tinggi ke daerah dengan konsentrasi obat rendah. Uji disolusi merupakan uji secara *in vitro* yang mengukur kecepatan dan tingkat disolusi atau pelepasan komponen obat dari sediaan, biasanya pada medium cair dibawah kondisi spesifik (Shargel, Wu-Pong, dan Yu, 2005).

Menurut Farmakope Indonesia Edisi Keempat (1995), uji disolusi suatu sediaan tablet dapat dilakukan dengan menggunakan alat terdiri dari sebuah wadah tertutup yang terbuat dari kaca atau bahan transparan lain yang inert, suatu motor, suatu batang logam yang digerakkan oleh motor dan keranjang yang berbentuk silinder (aparatus 1), atau batang logam dengan ujung yang berbentuk dayung (aparatus 2). Wadah tercelup sebagian dalam tangas air yang temperaturnya dipertahankan $37^{\circ} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Medium disolusi yang digunakan sesuai dengan yang tertera dalam masing-masing monografi.

Beberapa kondisi yang dapat mempengaruhi disolusi adalah komponen obat (ukuran partikel, polimorfis, luas permukaan, dan stabilitas kimia di dalam medium), faktor formulasi (bahan pembantu), hidrodinamik (kecepatan agitasi,

bentuk alat disolusi, penempatan tablet di dalam alat), medium (volume, pH, molaritas, kosolven, atau penambahan enzim atau surfaktan), suhu medium, dan apparatus (Shargel, Wu-Pong, dan Yu, 2005)

2.8 Kinetika Pelepasan Obat

Kinetika pelepasan zat aktif dari suatu sediaan yang pelepasannya dimodifikasi dapat diperoleh dengan menggunakan persamaan Higuchi, orde nol, orde satu, dan Korsmeyer-Peppas. Berikut rangkuman rumus keempat model matematika tersebut beserta penjelasannya, yaitu:

Tabel 2.1. Rumus perhitungan kinetika obat

Persamaan	$y = a + bx$
Orde nol	$Q_t/Q_0 = k_0 t$
Orde satu	$\ln Q_t/Q_0 = k_1 t$
Higuchi	$Q_t/Q_0 = k_H t^{1/2}$
Korsmeyer-Peppas	$\ln Q_t/Q_0 = n \ln t + \ln k$

[Sumber : Koester, Ortega, Mayorga, dan Bassani, 2004]

Keterangan : Q_t/Q_0 = fraksi obat yang dilepaskan pada waktu t
 k_0, k_1, k_H, k = konstanta pelepasan obat
 n = eksponen difusi obat

a. Kinetika pelepasan orde nol

Kinetika ini menggambarkan suatu sistem dimana kecepatan pelepasan zat aktif yang konstan dari waktu ke waktu tanpa dipengaruhi oleh konsentrasi zat aktif.

b. Kinetika pelepasan orde satu

Kinetika ini menggambarkan sistem dimana pelepasan zat aktif bergantung pada konsentrasi zat aktif di dalamnya.

c. Model Higuchi

Menurut model ini, pelepasan obat dari suatu matriks yang tidak larut berbanding langsung dengan akar waktu dan berdasarkan difusi Fickian, diartikan bahwa pelepasan zat aktif dipengaruhi oleh waktu. Semakin lama, zat aktif akan

dilepaskan dengan kecepatan yang rendah. Hal tersebut disebabkan jarak difusi zat aktif semakin panjang (Banakar, 1992).

d. Persamaan Korsmeier-Peppas

Pada persamaan Korsmeier-Peppas, harus diperhatikan nilai n (eksponen pelepasan) yang menggambarkan mekanisme pelepasan. Untuk sediaan dengan matriks silindris seperti tablet, hubungan n dengan mekanisme pelepasan obat dapat dilihat pada Tabel 2.2

Tabel 2.2 Hubungan eksponen pelepasan n dengan mekanisme pelepasan obat pada model persamaan Korsmeier-Peppas

n (eksponen pelepasan)	Mekanisme pelepasan
$< 0,45$	<i>Fickian diffusion</i>
$0,45 < n < 0,89$	<i>Anomalous (non-fickian) transport</i>
$> 0,89$	<i>Super case-II transport</i>

[Sumber : Shoaib, Merchant, Tazeen, dan Yousuf, 2006]

Kinetika Korsmeier-Peppas bergantung nilai n . Untuk tablet dengan matriks silindris, jika nilai $n < 0,45$ maka pelepasan obat terjadi berdasarkan mekanisme difusi Fickian. Akan tetapi jika $0,45 < n < 0,89$ maka pelepasan obat berdasarkan difusi non-Fickian atau anomali, yang menggambarkan pelepasan obat dikendalikan oleh gabungan mekanisme difusi dan erosi. Jika $n = 0,89$ maka mekanisme pelepasan obat mengikuti orde nol atau disebut juga mekanisme *case II transport*, yang menggambarkan pelepasan obat terjadi akibat erosi polimer matriks. Jika $n > 0,89$ maka mekanisme pelepasan obat disebut dengan mekanisme *super case II transport* (Shoaib, Merchant, Tazeen, dan Yousuf, 2006). Pada sediaan dengan pelepasan dimodifikasi, terdapat aturan untuk menyatakan jumlah obat terlarut dengan penggunaan sediaan suatu obat yang dihubungkan melalui frekuensi atau interval pemberian obat, yaitu seperti yang ditunjukkan pada Tabel 2.3.

Tabel 2.3 Syarat obat terlarut untuk sediaan lepas terkendali

Q	Persen obat terlarut
$Q_{0,25D}$	20-45 %
$Q_{0,5D}$	45-75 %
Q_{1D}	> 75 %

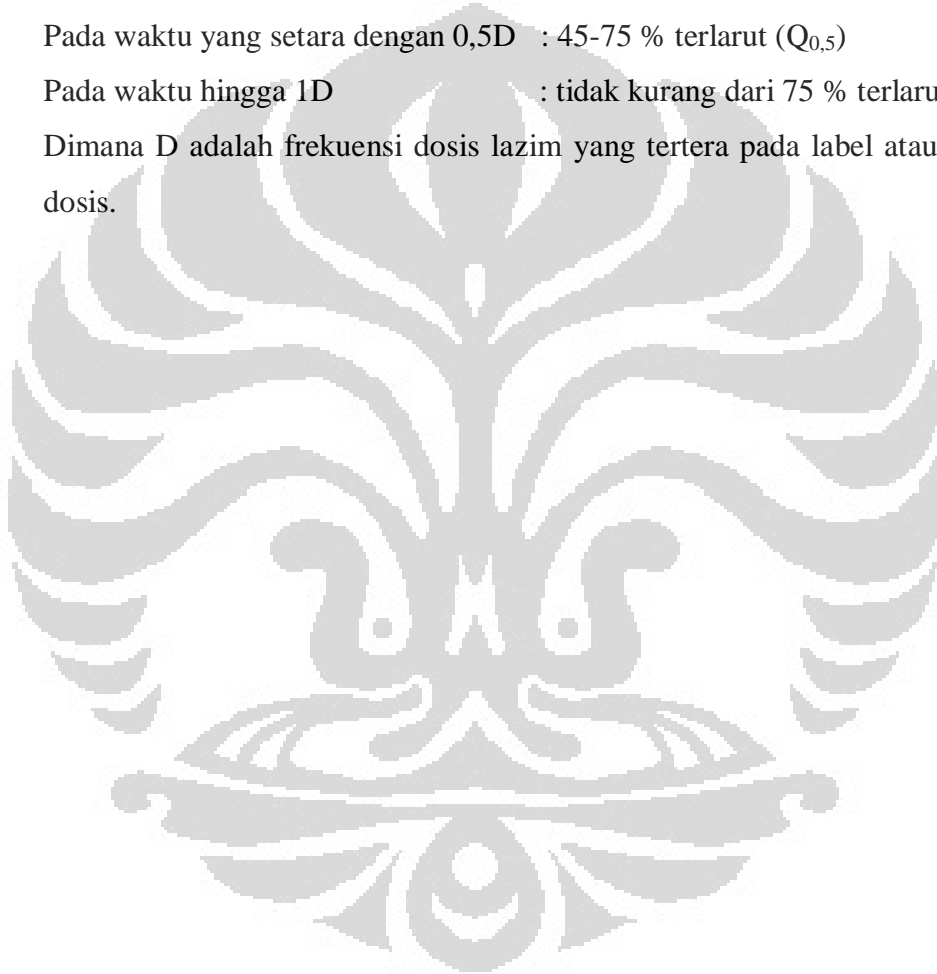
[sumber : Banakar,1992]

Pada waktu yang setara dengan 0,25D : 20-45 % terlarut ($Q_{0,25}$)

Pada waktu yang setara dengan 0,5D : 45-75 % terlarut ($Q_{0,5}$)

Pada waktu hingga 1D : tidak kurang dari 75 % terlarut ($Q_{1,0}$)

Dimana D adalah frekuensi dosis lazim yang tertera pada label atau interval dosis.



BAB 3

METODOLOGI PENELITIAN

3.1 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Formulasi Tablet dan Laboratorium Farmasetika Departemen Farmasi Fakultas MIPA Universitas Indonesia Depok. Waktu pelaksanaannya adalah dari bulan Februari 2012 hingga Mei 2012.

3.2 Alat

Peralatan yang digunakan dalam penelitian ini adalah *double drum drier* (R. Simon Driers, Inggris), *disc mill*, ayakan bertingkat (Retsch GmbH & Co, Jerman), pengaduk magnetik stirer (Ika, Jerman), pH meter (Eutech pH 510, Singapura), mesin pencetak tablet AR400 (Erweka, Jerman), *flowmeter* GDT (Erweka, Jerman), *bulk-tapped density tester* 245-2E (Erweka, Indonesia), jangka sorong (Vernier Caliper, China), *dissolution tester* Electrolab TDT-08L (Merck, Jerman), *hardness tester* TBH 28 (Erweka, Jerman), *friability tester* TAR (Erweka, Jerman), spektrofotometer UV-1800 (Shimadzu, Jepang), *fourier-transform infrared spectrometer* 8400 S (Shimadzu, Jepang), viskometer Brookfield (Brookfield Synchrolectic, USA), sentrifugator (Kubota, Jepang), neraca analitik (Adam AFA – 210 LC, USA), pengaduk magnetik stirer (Ika, Jerman), *thermal analysis* DSC 6 (Perkin Elmer, USA), *scanning electron microscope* (Jeol JSM-5310 LV, Inggris), *texture analyzer* (TA.XT2 Rheoner 3305, Jerman), oven (Mettler, Jerman), desikator, termometer, dan alat-alat gelas.

3.3 Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah pati singkong (PT. Sungai Budi, Indonesia), asam ftalat anhidrida (Merck, Jerman), asam klorida (Merck, Jerman), natrium hidroksida (Merck, Jerman), etanol (Brataco, Indonesia), kalium dihidrogen fosfat proanalisis (Merck, Jerman), kalium bromida (Merck, Jerman), kalium hidrogen ftalat (Merck, Jerman), ketoprofen, laktosa

monohidrat (Merck, Jerman), natrium sulfat anhidrat (Merck, Jerman), povidon, talk, magnesium stearat, aqua destillata.

3.4 Cara Kerja

3.4.1 Sintesis Prigelatinisasi Pati Singkong Ftalat

Sintesis prigelatinisasi pati singkong ftalat (PPS_{Ft}) dilakukan dalam dua tahap, yaitu tahap prigelatinisasi dan tahap esterifikasi. Pada penelitian ini, pati singkong dipregelatinisasi sempurna, kemudian diesterifikasi dengan ftalat anhidrida pada suasana basa ($8 < \text{pH} < 10$).

3.4.1.1 Prigelatinisasi Pati Singkong

Pati singkong dipanaskan dengan sejumlah air hingga di atas suhu gelatinisasinya (diatas 75°C), hingga diperoleh pasta bening. Kemudian dikeringkan dengan *drum drier* pada suhu $80^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$. Serpihan yang diperoleh kemudian dihaluskan dengan *disc mill* dan diayak melalui pengayak 60 mesh (Anwar, Antokalina, dan Harianto, 2006).

3.4.1.2 Ftalatisasi Prigelatinisasi Pati Singkong

Pati terprigelatinisasi yang diperoleh pada tahap pertama dibuat suspensi 10% pati terprigelatinisasi dalam air, kemudian ditambahkan larutan NaOH 10 N sampai tercapai pH 8 tetapi kurang dari 10.

Dibuat larutan flatat anhidrida 16,67 % dalam etanol 96% (sebanyak 50 % terhadap berat PPS kering), lalu teteskan larutan flatat anhidrida tersebut ke dalam larutan pati terprigelatinisasi dan diaduk dengan homogenizer dengan kecepatan 1000 rpm sambil terus menjaga kondisi reaksi pada pH 8-10 dengan cara menambahkan larutan NaOH 10 N. Selama reaksi ditambahkan sedikit demi sedikit natrium sulfat anhidrat sebanyak 5% dari bobot mucilago. Reaksi esterifikasi dilakukan sampai semua larutan ftalat anhidrida telah diteteskan ke dalam larutan pati terprigelatinisasi. Setelah reaksi selesai, larutan tersebut diaduk dengan homogenizer dengan kecepatan 1000 rpm selama 30 menit. Kemudian, larutan didiamkan selama 24 jam. Setelah itu, larutan dinetralkan dengan larutan HCl_(e) sampai mencapai pH 6.5-7 (Billmers & Tessler, 1994).

Kemudian setelah dinetralkan, larutan tersebut dicuci dengan etanol 50% beberapa kali hingga tidak terdeteksi ftalat pada bilasan terakhir, kemudian dikeringkan dengan menggunakan *drum drier* pada suhu $80^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$. Serpihan yang diperoleh kemudian dihaluskan dengan *disc mill* dan diayak melalui pengayak 60 mesh.

3.4.2 Karakterisasi Pragelatinisasi Pati Singkong Ftalat

3.4.2.1 Karakterisasi Fisik

Karakterisasi fisik yang dilakukan terhadap pragelatinisasi pati singkong ftalat meliputi penampilan fisik, bentuk dan morfologi, analisis termal, higroskopisitas, kadar air

a. Penampilan Fisik

Pengamatan organoleptis dilakukan pada hasil sintesis PPSFt meliputi pengamatan terhadap bentuk dan warna dari serbuk PPSFt yang dihasilkan.

b. Pengamatan Bentuk dan Morfologi

Pengamatan dilakukan dengan alat *Scanning Electron Microscope* (SEM) untuk melihat bentuk partikel dan tekstur permukaan PPSFt.

c. Analisis Termal

Analisis termal dilakukan dengan menggunakan alat DSC (*Differential Scanning Calorimeter*). Sebanyak ± 5 mg sampel PPSFt diletakkan pada silinder aluminium berdiameter 5 mm. Silinder tersebut ditutup dengan lempeng aluminium lalu sampel dimasukkan ke alat DSC. Pengukuran dimulai pada suhu 30°C - 350°C dengan kecepatan kenaikan suhu $10^{\circ}\text{C}/\text{menit}$. Proses endotermik dan eksotermik yang terjadi pada sampel tercatat pada *recorder* (Thakore, Desai, Sarawade, dan Devi, 2001).

d. Higroskopisitas (Panjaitan, 2007)

Sampel ditimbang sebanyak 1 gram dan dimasukkan pada pot plastik dengan empat perlakuan:

1. pot tanpa tutup
2. pot dengan tutup
3. pot tanpa tutup dengan silika gel
4. pot dengan tutup dengan silika gel

Masing-masing pot diletakkan dalam desikator pada suhu kamar dengan kelembaban (Rh) 75% yang telah diatur dengan larutan jenuh NaCl. Setiap satu hari sampel diamati terhadap perubahan karakteristik fisiknya, meliputi perubahan warna dan bobotnya selama satu minggu

e. Kadar air

Pengukuran kadar air dilakukan dengan alat *moisture analyzer*. Alat tersebut dipanaskan terlebih dahulu selama kurang lebih 10 menit. Sebanyak ± 1 gram serbuk PPSFt diletakkan ke atas wadah aluminium secara merata dan atur pada suhu 105°C lalu diukur dengan alat *moisture analyzer*. Dicatat nilai yang terbaca pada *moisture analyzer*.

3.4.2.2 Karakterisasi Kimia

Karakterisasi kimia yang dilakukan meliputi derajat keasaman (pH), analisis gugus fungsi dan derajat substitusi PPSF.

a. Pengukuran pH

pH meter dikalibrasi dengan larutan medium pH 4 dan 7. Dibuat larutan 5% PPSFt dalam aquadest. Dilakukan pengukuran pH dengan menggunakan pH meter yang telah dikalibrasi.

b. Analisis Gugus Fungsi

Untuk memastikan substitusi ftalat pada pati maka dilakukan pemeriksaan dengan spektrofotometer IR. Sampel yang akan diuji dicampurkan secara homogen dengan kristal KBr yang sebelumnya sudah dikeringkan dengan

perbandingan sampel dan KBr 1:25, dimasukkan ke dalam *Fourier Transform Infra Red* (FTIR) dan alat dijalankan pada panjang gelombang 400 sampai 4000 cm^{-1} . Pita absorpsi yang spesifik menunjukkan adanya ikatan ester pada bilangan gelombang 1710-1750 cm^{-1} dan gugus aromatis pada bilangan gelombang 600-900 cm^{-1} .

Spektrum IR yang diperoleh dari sampel PPSFt dibandingkan dengan spektrum IR dari sampel PPS.

c. Derajat Substitusi

Derajat substitusi diuji dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis. Larutan blanko yang digunakan adalah larutan kalium hidrogen ftalat. Kalium hidrogen ftalat (KHP) dilarutkan dalam larutan NaOH 1 N dan diukur panjang gelombang maksimumnya pada 271,8 nm dan dibuat kurva kalibrasinya pada konsentrasi 40, 50, 60, 80, 100, 120, dan 200 ppm.

Sejumlah ± 50 mg PPSFt dilarutkan dengan larutan NaOH 1,0 N hingga 25 ml. Kemudian diukur serapannya pada panjang gelombang 271,8 nm. Kadar asam ftalat yang tersubstitusi dihitung dengan memasukkan serapan sampel yang diperoleh ke dalam persamaan regresi linier dari kurva kalibrasi (Jerachaimongkol, Chonhenchob, Naivikul, dan Poovarodom, 2006).

$$\text{Derajat substitusi} = \frac{162 \times \% \text{ ftalat}}{14900 - (148 \times \% \text{ ftalat})} \quad (3.1)$$

3.4.2.3 Karakterisasi Fungsional

Karakterisasi fungsional meliputi sifat alir, kelarutan, daya mengembang, dan kekuatan gel.

a. Sifat alir

Sifat alir serbuk PPSFt ditentukan dari laju alir, sudut istirahat, dan indeks kompresibilitasnya (Lachman, Lieberman, dan Kanig, 1986).

Laju alir serbuk diukur dengan menggunakan *flowmeter*. Sejumlah sampel dimasukkan kedalam corong *flowmeter* dan diratakan tanpa tekanan. Alat dijalankan dan waktu yang diperlukan oleh seluruh sampel untuk mengalir melalui corong dicatat. Laju aliran dinyatakan dalam g/detik.

Sudut istirahat diperoleh dengan mengukur ketinggian dan diameter sampel serbuk yang mengalir tersebut dengan persamaan berikut:

$$\text{tg } \alpha = \frac{H}{R} \quad (3.2)$$

Keterangan : α = sudut istirahat

H = tinggi maksimum kerucut

R = jari – jari serbuk

Indeks kompresibilitas serbuk diukur dengan membandingkan densitas bulk dan densitas mampat. Densitas bulk diukur dengan menimbang sejumlah massa (m) serbuk PPSFt dan dimasukkan ke dalam gelas ukur 100 ml (V_1).

$$\text{Densitas bulk} = \frac{m}{V_1} \quad (3.3)$$

Gelas ukur berisi sampel serbuk PPSFt kemudian diketuk-ketukkan sebanyak 300 kali. Percobaan diulangi kembali dengan 300 ketukan kedua untuk memastikan sampelnya tidak mengalami penurunan volume, kemudian diukur volumenya (V_2).

$$\text{Densitas mampat} = \frac{m}{V_2} \quad (3.4)$$

Sifat alir serbuk dapat dinilai dari sudut istirahat, rasio Hausner dan indeks kompresibilitas seperti tertera pada tabel berikut:

Tabel 3.1 Indeks Kompresibilitas, Sudut Istirahat, Rasio Hausner & Kategorinya

Sudut Istirahat (°)	Indeks Kompresibilitas (%)	Rasio Hausner	Sifat Alir
25 – 30	< 10	1,00 – 1,11	Istimewa
31 – 35	11-15	1,12 – 1,18	Baik
36 – 40	16-20	1,19 – 1,25	Cukup baik
41 – 45	21-25	1,26 – 1,34	Agak baik
46 – 55	26-31	1,35 – 1,45	Buruk
56 – 65	32-37	1,46 – 1,59	Sangat buruk
>66	> 38	>1,60	Sangat buruk sekali

b. Kelarutan

PPSFt ditimbang masing-masing sebanyak 250 mg dan dilarutkan ke dalam berbagai pelarut dengan volume 25 ml. Pelarut yang digunakan yaitu medium asam berupa HCl dengan pH 1,2 dan pH 5; medium basa berupa medium fosfat dengan pH 7,4; larutan NaOH pH 10 dan pH 12. Masing-masing campuran dikocok dengan kecepatan 200 rpm selama 1 jam. Lalu larutan tersebut disentrifugasi dengan kecepatan 4000 rpm selama 10 menit. Kelarutan PPSFt diamati secara visual.

Terhadap larutan PPSFt yang telah dilarutkan dalam berbagai medium tersebut kemudian diuji kelarutannya secara kuantitatif. Larutan tersebut kemudian disaring dan filtratnya dipipet 5,0 ml lalu di tambahkan hingga 25 ml dengan pelarutnya. Kemudian diukur serapannya menggunakan spektrofotometer UV pada panjang gelombang maksimumnya. Sebagai pembanding, digunakan larutan PPSFt dalam NaOH 1 N. Serapan dari larutan sampel dibandingkan dengan larutan standar untuk mengetahui konsentrasi PPSFt yang terlarut dalam

masing-masing medium. Untuk mengetahui panjang gelombang maksimumnya digunakan kalium hidrogen ftalat (KHP) yang dilarutkan dalam larutan dengan berbagai macam pH (1,2; 5; 7,4 10; dan 12) dan diencerkan hingga 10 ppm, kemudian ditentukan titik isobestiknya.

c. Daya mengembang

Serbuk PPSFt dicetak menjadi tablet. Tablet ditimbang berat awalnya lalu dimasukkan ke dalam cawan petri yang berisi 20 ml medium. Medium yang digunakan memiliki berbagai pH (pH 1,2 sampai pH 12). Daya mengembang diukur dengan peningkatan kenaikan bobot tablet PPSFt pada menit ke-1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, 300, 360, dan 480 lalu dihitung indeks mengembangnya dengan menggunakan rumus berikut:

$$\text{Indeks mengembang} = \frac{W_t - W_0}{W_0} \times 100 \% \quad (3.5)$$

W_t = Bobot akhir

W_0 = Bobot awal

d. Kekuatan Gel

Serbuk didispersikan dalam air dengan konsentrasi 10% b/v hingga membentuk gel. Pengukuran dilakukan dengan menggunakan alat *texture analyzer*. Sediaan gel dimasukkan ke dalam wadah sampel kemudian alat penetrasi diturunkan sampai permukaan gel. Kekuatan gel diukur pada saat gel pecah.

3.4.3 Formulasi Tablet Ketoprofen

Metode yang digunakan untuk membuat tablet dengan metode granulasi basah. Tablet yang akan dibuat seberat 700 mg.

Tabel 3.2 Formula tablet ketoprofen

Bahan	F1	F2	F3	F4
Ketoprofen	200	200	200	200
PPSFt	200	300	400	-
PPS	-	-	-	400
Laktosa monohidrat	272	172	72	72
Povidon	14	14	14	14
Mg-stearat	7	7	7	7
Talk	7	7	7	7
Total (mg)	700	700	700	700

Prosedur yang dilakukan untuk membuat tablet lepas lambat ketoprofen adalah dengan menimbang zat aktif ketoprofen, matriks PPSFt, PPS, laktosa monohidrat, dan povidon. Kemudian bahan yang telah ditimbang yaitu PPSFt, PPS, ketoprofen, laktosa monohidrat diaduk hingga menghasilkan massa matriks yang homogen. Setelah homogen, povidon yang telah dilarutkan kedalam etanol ditambahkan kedalam massa yang telah homogen tersebut kemudian diaduk hingga terbentuk massa yang bisa dikepal dengan tangan. Massa yang terbentuk diayak dengan ayakan 8 mesh, kemudian dikeringkan selama 2-3 jam di dalam oven hingga kadar air mencapai 2,5 – 5 %. Setelah itu, massa granul yang sudah dikeringkan diayak dengan ayakan 16 mesh. Kemudian bahan lainnya yaitu Mg-stearat dan talk dimasukkan ke dalam massa sebelumnya dan diaduk hingga terbentuk massa homogen. Massa granul kemudian diuji laju alirnya dan kompresibilitasnya sebelum dicetak. Setelah menguji massa granul, selanjutnya massa granul dicetak menjadi tablet dan kemudian dilakukan evaluasi

3.4.4 Evaluasi Tablet Ketoprofen

3.4.4.1 Penampilan fisik

Evaluasi dilakukan dalam melihat penampilan umum tablet dan pengukuran sejumlah parameter seperti ukuran tablet, bentuk, warna, dan bentuk permukaan.

1.4.4.2 Keragaman Bobot (Farmakope Indonesia IV, 1995)

Uji keragaman bobot dilakukan dengan cara menyiapkan tidak kurang dari 30 satuan tablet, kemudian timbang seksama sepuluh tablet satu per satu dan hitung bobot rata-rata (\bar{X}). Harga simpangan baku relatif atau koefisien variasinya (KV) dihitung. Rumus yang digunakan adalah:

$$KV (\%) = \frac{SD}{\bar{X}} \times 100 \% \quad (3.6)$$

Tablet memenuhi keragaman bobot bila jumlah zat aktif dalam masing-masing sediaan terletak antara 85% hingga 115% dari yang tertera pada etiket, tidak ada satu tablet pun yang terletak diluar rentang 85% hingga 115% dan simpangan baku relatif tidak lebih dari 6%. Jika satu tablet terletak diluar rentang 85% hingga 115% seperti yang tertera pada etiket atau simpangan baku relatif lebih dari 6% lakukan uji 20 satuan tambahan dengan persyaratan tidak lebih dari satu tablet dari 30 tablet terletak diluar rentang 85% hingga 115% dari yang tertera pada etiket, tidak ada satu tablet pun yang terletak diluar rentang 75% hingga 125% dan simpangan baku relatif dari 30 satuan sediaan tidak lebih dari 7,8%

3.4.4.3 Keseragaman ukuran tablet (Farmakope Indonesia III, 1979)

Sebanyak 20 tablet diukur diameter dan tebalnya dengan menggunakan jangka sorong. Uji keseragaman ukuran memenuhi persyaratan apabila diameter tablet tidak lebih dari 3 kali dan tidak kurang dari 1 1/3 kali tebal tablet.

3.4.4.4 Kekerasan Tablet

Masing-masing 10 tablet dari tiap batch diukur kekerasannya. Kekerasan tablet ditentukan dengan alat *hardness tester*, dengan cara meletakkan sebuah tablet tegak lurus pada alat, tekan start kemudian dilihat angka yang tertera pada alat, angka tersebut menunjukkan nilai kekerasan tablet dengan satuan kP.

3.4.4.5 Keregasan Tablet (Lachman, Lieberman, dan Kanig, 1986)

Keregasan tablet ditentukan dengan menggunakan alat *friability tester*. Awalnya 20 tablet dibersihkan dari debu dan ditimbang lalu masukkan 20 tablet tersebut ke dalam alat dan jalankan alat dengan kecepatan 25 rpm selama 4 menit (100 kali putaran). Kemudian keluarkan tablet, bersihkan dari debu dan timbang kembali. Hitung selisih berat sebelum dan sesudah perlakuan.

$$\text{Keregasan tablet} = \frac{W_1 - W_2}{W_1} \times 100 \% \quad (3.7)$$

W_1 : berat awal tablet

W_2 : berat akhir tablet

Tablet tersebut dinyatakan memenuhi persyaratan jika kehilangan berat tidak lebih dari 1% (*United States Pharmacopoeia 30th, 2007*)

3.4.5 Pembuatan kurva kalibrasi ketoprofen

a. Pembuatan Larutan Asam Klorida pH 1,2 dan Larutan Medium Fosfat pH 7,4 (*Farmakope Indonesia III, 1979*)

Larutan asam klorida pH 1,2 dibuat dengan mencampur 50,0 ml kalium klorida 0,2 M dengan 85,0 ml asam klorida 0,2 M dan diencerkan dengan air bebas karbondioksida secukupnya hingga 200,0 ml.

Larutan medium fosfat pH 7,4 dibuat dengan mencampur 50,0 ml kalium dihidrogen fosfat 0,2 M dengan 39,1 ml natrium hidroksida 0,2 M dan diencerkan dengan air bebas karbondioksida secukupnya hingga 200,0 ml.

b. Pembuatan Spektrum Serapan Ketoprofen

Larutan ketoprofen dengan konsentrasi 10 ppm dalam medium fosfat pH 7,4 dan HCl 0,1N diukur serapannya pada panjang gelombang 200–400 nm. Kemudian lihat kurva serapannya.

c. Pembuatan Kurva Kalibrasi Ketoprofen

Dibuat larutan ketoprofen dalam pelarut medium fosfat pH 7,4 dan asam klorida 0,1N dengan konsentrasi 4,0; 5,0; 6,0; 8,0; 10,0; 12,0 ppm. Setiap konsentrasi larutan diukur serapannya dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimumnya. Kemudian dari data–data yang diperoleh dibuat kurva linier dari serapan uv-vis terhadap konsentrasi sehingga didapatkan persamaan linier.

3.4.6 Uji pelepasan obat

Pelepasan ketoprofen dari matriks tablet diuji dengan menggunakan alat disolusi tipe 1 (tipe keranjang) dengan kecepatan 100 rpm selama 10 jam. Medium disolusi yang digunakan adalah sebanyak 900 ml dalam HCl pH 1,2 selama 2 jam pertama dan 900 ml dalam medium fosfat pH 7,4 selama 8 jam berikutnya. Suhu yang digunakan sesuai dengan suhu tubuh, yaitu $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Larutan HCl pH 1,2 dimasukkan kedalam tiga wadah disolusi dan kedalam medium tersebut dimasukkan masing-masing satu tablet ketoprofen. Setelah disolusi berlangsung selama 2 jam pada medium HCl, tablet tersebut dipindahkan ke medium fosfat pH 7,4 yang telah disiapkan ke dalam tiga wadah disolusi. Cairan sampel diambil sebanyak 10 ml pada menit ke 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 240, 360, 480 dan 600. Kadar ketoprofen ditentukan secara spektrofotometri pada panjang gelombang maksimum 258 nm pada medium asam dan 260 nm pada medium basa. Kemudian, jumlah obat dan persentase obat yang dilepaskan dihitung serta dibuat profil pelepasannya.

BAB 4

HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1. Pembuatan Prigelatinisasi Pati Singkong Ftalat

Pembuatan prigelatinisasi pati singkong ftalat dilakukan dengan dua tahap yaitu dengan cara prigelatinisasi dan juga esterifikasi. Prigelatinisasi yang dilakukan pada pati singkong adalah prigelatinisasi sempurna, yang kemudian hasil dari prigelatinisasi sempurna tersebut akan diesterifikasi dengan asam ftalat anhidrida pada suasana basa ($8 < \text{pH} < 10$)

4.1.1 Pembuatan Prigelatinisasi Pati Singkong

Pati singkong yang tergelatinisasi sempurna dibuat dengan cara memanaskan sekitar 20% pati singkong dalam akuadest di atas suhu gelatinisasinya (diatas 75°C hingga terbentuk pasta yang bening, kemudian pasta yang bening tersebut dikeringkan dengan *drum drier* pada suhu $80^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$). Dilakukannya pemanasan dan pengeringan di atas suhu gelatinisasi pati menyebabkan granul pati akan mengembang dengan cepat, sehingga mampu menyerap air dalam jumlah banyak dan menyebabkan seluruh granul pati menjadi pecah. Granul pati yang pecah tersebut bersifat *irreversible*. Pembuatan prigelatinisasi secara sempurna dibandingkan dengan prigelatinisasi pati sebagian karena pada prigelatinisasi sempurna seluruh granul pada pati pecah sedangkan pada prigelatinisasi pati sebagian tidak seluruh granul pati pecah. Maka, pada prigelatinisasi pati singkong sempurna lebih banyak memiliki gugus hidroksil bebas sehingga kemungkinan untuk tersubstitusi oleh gugus ftalat dapat lebih banyak.

Pengeringan yang dilakukan dengan *drum drier* akan menghasilkan prigelatinisasi pati singkong (PPS) yang berbentuk serpihan kering. Kemudian PPS tersebut dihaluskan dengan *disc mill* dan dilakukan pengayakan dengan ayakan 60 mesh untuk menyeragamkan ukuran partikelnya. Namun rendemen yang dihasilkan dari pembuatan prigelatinisasi pati singkong sempurna ini tidak terlalu besar yaitu hanya sebesar 74, 89 %. Hal ini mungkin karena pasta yang dikeringkan terlalu kental sehingga banyak yang tertinggal pada *drum drier* dan

sulit untuk dibersihkan. Selain itu, pengurangan massa pati tersebut dapat juga dikarenakan pada proses penggilingan dan juga pengayakan.

4.1.2 Pembuatan Prigelatinisasi Pati Singkong Ftalat

PPS yang diperoleh kemudian dilarutkan dalam aquadest sehingga terbentuk mucilago 10% PPS. Mucilago yang digunakan 10 % dikarenakan konsentrasi ini merupakan konsentrasi mucilago yang optimal untuk reaksi esterifikasi. Bila konsentrasi PPS yang digunakan lebih besar dari konsentrasi 10 % maka mucilago PPS yang dihasilkan akan sangat kental sehingga sulit untuk dilakukannya reaksi esterifikasi.

Kemudian, ditambahkan larutan NaOH 10 N kedalam mucilago 10% PPS hingga tercapai pH 8 tetapi kurang dari pH 10. Pada medium berair, asam ftalat anhidrida mudah terhidrolisis menjadi asam ftalat yang memiliki dua gugus asam karboksilat. Gugus tersebut akan melepas H^+ dan akan menyebabkan penurunan pH sehingga digunakan NaOH untuk mengontrol pH. Penurunan pH akan menghambat reaksi esterifikasi karena pada pH yang rendah pati akan terhidrolisis. Selain itu, NaOH digunakan sebagai katalisator dalam reaksi esterifikasi, karena pada suasana basa gugus hidroksil pati akan terionisasi membentuk gugus yang lebih aktif dan gugus anhidrida asam akan terbuka, sehingga kedua senyawa tersebut dapat bereaksi.

Konsentrasi ftalat anhidrida yang digunakan sebanyak 50% dari berat PPS kering, dilarutkan dalam etanol 96%, kemudian diteteskan ke dalam larutan pati terprigelatinisasi dengan kecepatan 1 ml per menit dan diaduk sambil terus menjaga kondisi reaksi pada pH 8 dan kurang dari pH 10 dengan cara menambahkan larutan NaOH 10 N. Penambahan Na_2SO_4 anhidrat bertujuan untuk meminimalkan kadar air dalam reaksi. Konsentrasi Na_2SO_4 yang digunakan adalah sebanyak 5% dari mucilago PPS yang ditambahkan sedikit-sedikit ke dalam mucilago untuk menarik molekul air hasil esterifikasi. Biasanya reaksi esterifikasi dilakukan dalam medium organik seperti piridin dimana derajat substitusi yang dihasilkan tinggi. Pada medium aqueous, reaktivitas dari anhidrida asam akan berkurang karena anhidrida asam akan berubah menjadi asam karboksilat yang reaktivitasnya lebih kecil daripada anhidrida asam. Hal ini

menyebabkan derajat substitusi pada medium aqueous akan lebih kecil dibanding derajat substitusi pada medium pelarut organik.

Setelah reaksi selesai, pengadukan diteruskan selama 30 menit, kemudian hasil sintesis didiamkan sampai reaksi esterifikasi selesai (24 jam). Reaksi esterifikasi dianggap telah selesai jika tidak ada lagi perubahan pH. Campuran tersebut kemudian dinetralkan dengan larutan HCl_(e) sampai mencapai pH 6.5 – 7.

Kemudian, kedalam larutan PPSFt yang sudah dinetralkan dengan HCl ditambahkan etanol 50% (dua kali volume PPSFt) hingga terbentuk endapan putih. Endapan yang dihasilkan kemudian dicuci sebanyak 20 kali pencucian dengan jumlah etanol 50 % setengah kali bobot PPSFt hasil sintesis hingga kadar residu ftalat pada bilasan terakhir dibawah limit deteksinya. Residu ftalat dideteksi dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 280 nm.

Endapan tersebut kemudian dikeringkan dengan menggunakan *drum drier* pada suhu $80^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$. Dengan pemanasan tersebut akan diperoleh serpihan kering PPSFt yang kemudian dihaluskan dengan *disc mill* dan diayak melalui pengayak 60 mesh hingga diperoleh serbuk kering PPSFt.

Rendemen dari hasil sintesis PPSFt ini hanya sebesar 67,85 %. Kehilangan bobot yang sangat banyak diperkirakan terjadi pada proses pengendapan dan pencucian dengan etanol 50%. Karena pada pencucian dengan etanol 50 % tidak semua mucilago hasil sintesis dapat diendapkan sehingga endapan yang dapat dicuci dan dikeringkan hanya sedikit. Kehilangan bobot juga dapat terjadi pada proses pengeringan dengan *drum drier*, karena endapan hasil pencucian yang sangat kental.

4.2. Karakterisasi Prigelatinisasi Pati Singkong Ftalat

4.2.1. Karakterisasi Fisik

4.2.1.1. Pemerian dan Organoleptis

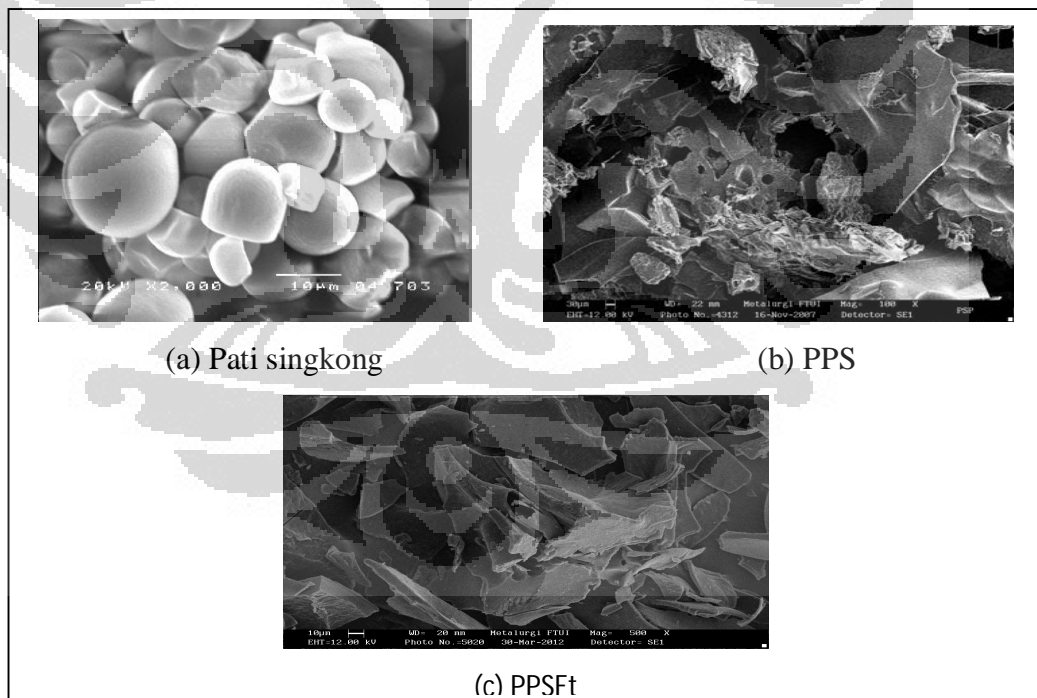
Serbuk PPSFt yang dihasilkan berupa serbuk halus putih-kekuningan yang tidak berbau. Warna serbuk PPSFt yang tidak seputih serbuk pati singkong atau serbuk PPS disebabkan karena dalam proses pembuatannya PPSFt mengalami dua kali pengeringan pada suhu 80°C . Selain itu, berdasarkan pengamatan fisik, serbuk PPS bersifat lebih *voluminus/ bulky* dibandingkan serbuk PPSFt.



Gambar 4.1 Serbuk (A) PPSft dan (B) PPS

4.2.1.2. Bentuk dan Morfologi

Pengamatan morfologi terhadap pati, PPS dan PPSft dilakukan dengan menggunakan SEM (Scanning Electron Microscope). Pada Gambar 4.2 terlihat bahwa granul pati singkong berbentuk utuh dan bulat. Sementara itu, PPS berbentuk serpihan yang tidak beraturan.



Gambar 4.2 Mikrograf SEM (a) pati singkong, (b) PPS dan (c) PPSft dengan perbesaran 100x (a,b) dan 500x (c).

Hal ini terjadi karena proses gelatinisasi yang memecahkan granul-granul pati sehingga bentuk granul tersebut tidak lagi terlihat. Pada Gambar 4.2 juga terlihat bahwa PPS dan PPSFt tidak ada lagi yang berbentuk granula, keduanya telah berbentuk serpihan.

4.2.1.3. Analisis Termal

Sifat termal PPSFt dianalisa dengan menggunakan DSC (*Differential Scanning Calorimeter*). Prinsipnya adalah mengukur besarnya panas yang diserap atau dibebaskan selama proses pemanasan atau pendinginan (Mabrouk, 2004).

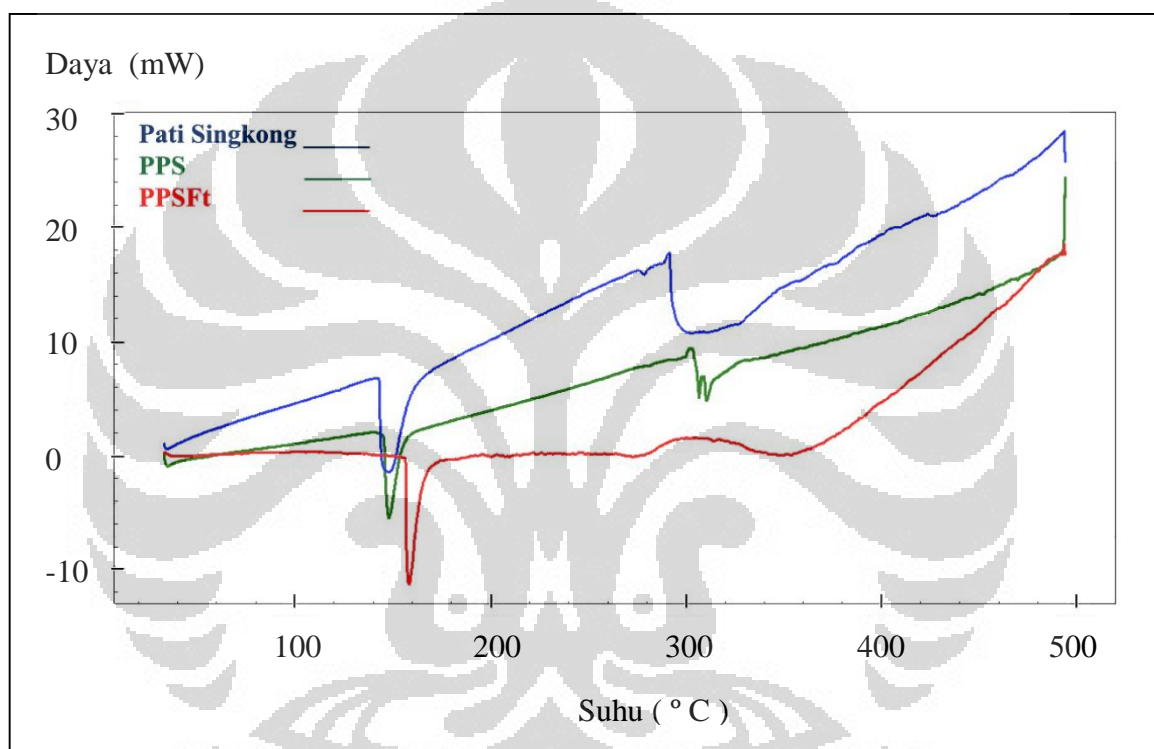
Kurva menurun yang terlihat pada Gambar 4.3 memperlihatkan perbedaan kurva endotermik antara pati singkong, PPS dan PPSFt. Proses endotermik biasanya terjadi pada proses perubahan fase suatu zat, misalnya proses peleburan/pelelehan. Proses endotermik ditandai dengan nilai energi yang negatif, yang berarti bahwa proses peleburan tersebut menyerap panas. Energi panas dibutuhkan oleh zat untuk mengubah bentuknya dari padat menjadi cair.

Pada Tabel 4.1 dapat terlihat perbedaan kurva endotermik antara pati singkong, PPS dan PPSFt. Pati singkong memiliki jarak lebur yang lebih luas dan menyerap energi panas lebih besar dibandingkan PPS dan PPSFt. Hal ini karena pati singkong membutuhkan energi panas yang lebih besar untuk memecah bentuk granulanya. Sementara PPS dan PPSFt tidak menyerap energi panas sebesar pati singkong karena seluruh bentuk granulanya sudah pecah sehingga hanya dibutuhkan lebih sedikit energi untuk proses peleburannya.

Pada Tabel 4.1 juga dapat terlihat bahwa suhu peleburan PPSFt lebih tinggi daripada suhu lebur pati singkong dan PPS. Substitusi gugus ftalat pada pati menyebabkan bobot molekul PPSFt yang lebih tinggi daripada PPS dan pati singkong. Hal ini menyebabkan PPSFt memerlukan suhu yang lebih tinggi untuk meleburkannya dibanding suhu yang diperlukan untuk meleburkan pati singkong dan PPS.

Tabel 4.1 Perbandingan kurva endotermik DSC pati singkong, PPS dan PPSFt

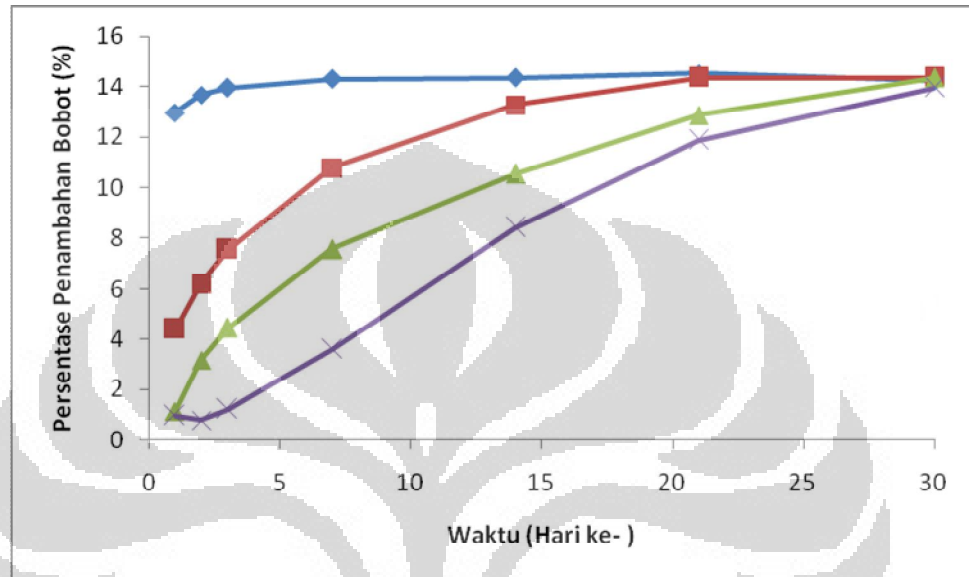
Parameter	PPSFt	PPS	Pati Singkong
Suhu transisi glass	156,58 °C	145,39 °C	143,56 °C
Jarak lebur	156,52 – 164,48 °C	145,18 – 153,96 °C	143,45 – 158,55 °C
Puncak peleburan	158,39 °C	147,91 °C	148,52 °C
Energi peleburan	- 100,78 J/g	- 105,06 J/g	-156,48 J/g

**Gambar 4.3** Kurva endotermik pati singkong, PPS dan PPSFt

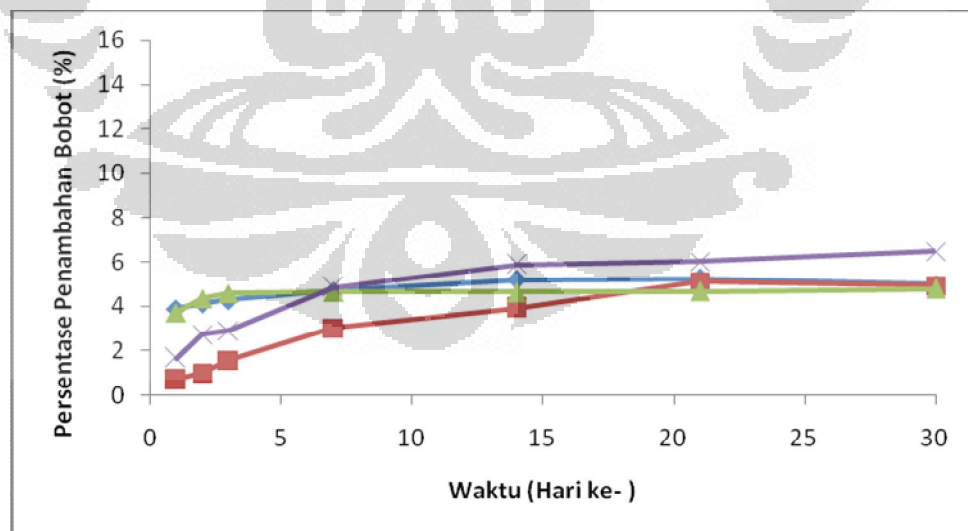
4.2.1.4. Higroskopisitas

Higroskopisitas merupakan kemampuan zat padat untuk menyerap lembab dari udara. Seluruh pati bersifat higroskopis dan mudah menyerap lembab dari udara (Rowe, Sheskey & Owen, 2006). Keseluruhan sampel memiliki kecenderungan sifat higroskopis, hal ini terlihat dengan peningkatan bobot sampel pada setiap waktunya. Pada Gambar 4.4 dan Gambar 4.5 terlihat bahwa sampel yang disimpan pada wadah pot tertutup dengan silika gel memiliki persentase peningkatan bobot terendah. Hal ini menunjukkan penyimpanan sampel sebaiknya

dilakukan dalam wadah tertutup rapat dan diberikan silika gel. Dibandingkan dengan PPS, serbuk PPSFt menyerap lembab lebih banyak sehingga peningkatan bobotnya lebih besar. Hal ini disebabkan karena kadar air di dalam serbuk PPS sudah tinggi sehingga kemampuannya untuk menyerap uap air dari udara lebih kecil dibanding serbuk PPSFt yang kadar airnya kecil.



Gambar 4.4 Higroskopisitas PPSFt dalam berbagai perlakuan; (♦) pot tanpa tutup, (■) pot dengan tutup, (▲) pot dengan silika gel, dan (X) pot dengan tutup dengan silika gel



Gambar 4.5 Higroskopisitas PPS dalam berbagai perlakuan; (♦) pot tanpa tutup, (■) pot dengan tutup, (▲) pot dengan silika gel, dan (X) pot dengan tutup dengan silika gel

4.2.1.4. Kadar Air

Kadar air adalah banyaknya air yang terkandung dalam suatu zat (Departemen Kesehatan RI, 1979). Kadar air ditetapkan dengan pengeringan pada suhu 105°C menggunakan *moisture analyzer*.

Tabel 4.2. Data kadar air PPSFt, PPS, dan pati singkong

Sampel	Kadar air (%)
PPSFt	5,96 ± 0,06
PPS	11,31 ± 0,22
Pati singkong	13,74 ± 0,98

Dapat terlihat pada Tabel 4.2 bahwa pati singkong dan PPS memiliki kadar air yang cukup tinggi. Pati singkong memiliki kadar air sebesar 13,74 ± 0,98%, PPS sebesar 11,31 ± 0,22%, dan PPSFt sebesar 5,96 ± 0,06%. Dibandingkan dengan pati singkong dan PPS, PPSFt memiliki kadar air yang lebih kecil. Hal ini mungkin terkait proses pencucian PPSFt yang menggunakan etanol 50% sehingga pada saat dikeringkan etanol dengan mudah menguap dan hanya sedikit air yang tertinggal di dalam serbuk kering PPSFt tersebut.

4.2.2. Karakterisasi Kimia

4.2.2.1. Derajat Keasaman (pH)

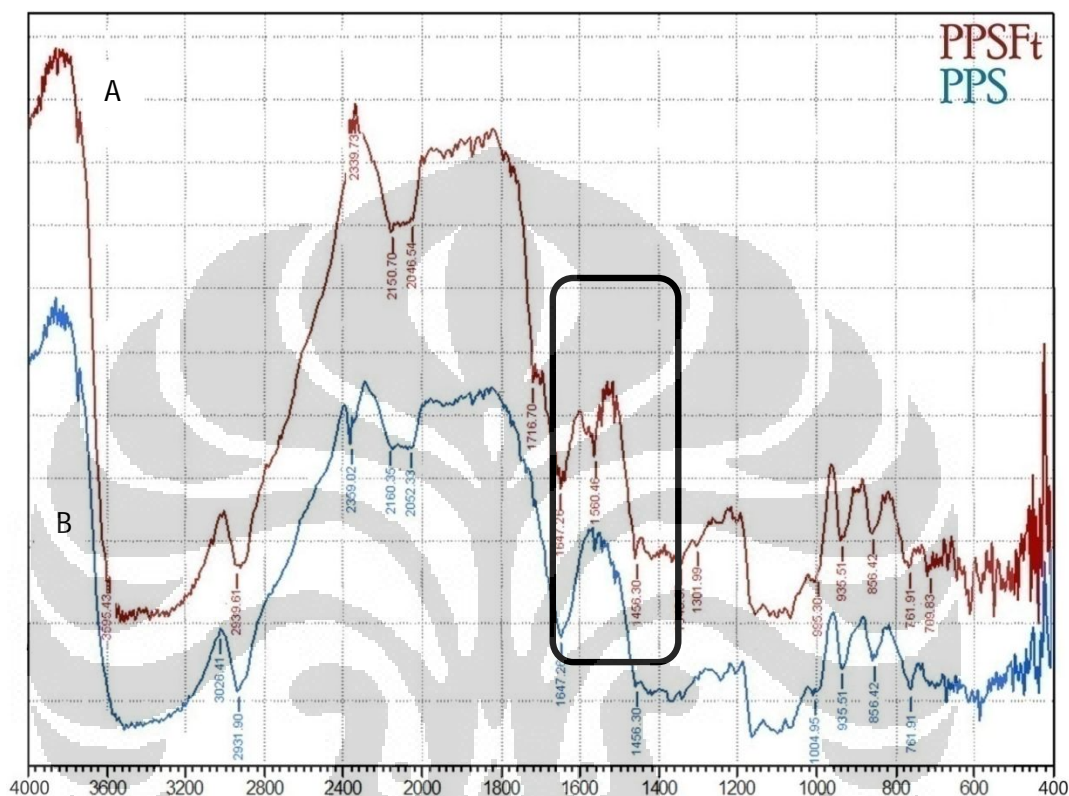
Derajat keasaman diukur terhadap larutan 5% PPS dan PPSFt dalam aquadest bebas CO₂. Pada Tabel 4.3 terlihat adanya perbedaan antara derajat keasaman PPSFt dan PPS. pH PPSFt lebih asam dibandingkan dengan pH pada PPS. Hal tersebut kemungkinan dikarenakan adanya substitusi gugus ftalat pada PPSFt sehingga menyebabkan pH PPSFt lebih asam.

Tabel 4.3. Data pH PPSFt dan PPS

Sampel	pH
PPSFt	5,72 ± 0,13
PPS	6,69 ± 0,38

4.2.2.2. Analisis Gugus Fungsi

Analisa gugus fungsi dengan menggunakan spektrofotometer infra merah dilakukan untuk memastikan adanya substitusi ftalat ke dalam PPS. Pada Gambar 4.6 terlihat adanya perbedaan spektrum PPS dan PPSFt pada bilangan gelombang sekitar 1500 – 1700 cm^{-1} .



Gambar 4.6. Spektrum Infra Merah (A) PPSFt dan (B) PPS

Tabel 4.4. Spektrum IR PPS dan PPSFt

Bilangan Gelombang (cm^{-1})	Spektrum IR PPSFt	Interpretasi
1475 – 1600	1500,49 (sedang)	C=C gugus aromatis
1700 – 1725	1716,70 (lemah)	C=O ester

Gambar 4.6 dan Tabel 4.4 menjelaskan terdapat dua pita serapan yang berbeda antara spektrum PPS dan PPSFt. Pada PPSFt terdapat puncak dengan intensitas sedang pada bilangan gelombang 1500,49 cm^{-1} yang menandakan adanya ikatan rangkap C=C senyawa aromatis dari ftalat, serta puncak dengan

intensitas lemah pada bilangan gelombang $1716,70\text{ cm}^{-1}$ yang menandakan adanya gugus karbonil ($\text{C}=\text{O}$) senyawa ester. Kedua puncak tersebut mengindikasikan terjadinya senyawa ester antara asam ftalat dengan gugus hidroksil pati.

4.2.2.3. Derajat Substitusi

Perhitungan derajat substitusi dilakukan untuk mengetahui banyaknya pati yang tersubstitusi oleh gugus ftalat. Pengukuran kadar ftalat dalam pati dilakukan dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 271,8 nm. Kurva kalibrasi ftalat dibuat dengan menggunakan larutan kalium hidrogen ftalat dalam NaOH 1N.

Larutan sampel dibuat dengan melarutkan serbuk PPSFt dalam larutan NaOH 1N. Larutan NaOH 1N digunakan sebagai pelarut karena hanya dalam larutan NaOH 1N inilah PPSFt dapat membentuk larutan jernih, sehingga diasumsikan bahwa seluruh ftalat sudah terlarut di dalamnya dan dapat dideteksi dengan spektrofotometer UV-Vis. Konsentrasi ftalat dalam larutan sampel tersebut kemudian dihitung dengan mengkonversikan serapan yang diperoleh dari hasil pengukuran ke persamaan kurva kalibrasi di atas.

Derajat substitusi ftalat dalam PPS adalah $0,054 \pm 0,002$. Hal ini berarti terdapat 5 gugus ftalat yang tersubstitusi pada tiap 100 unit anhidroglukosa PPS. Gugus hidroksil pada unit anhidroglukosa PPS yang dapat tersubstitusi oleh gugus ftalat adalah gugus hidroksil pada posisi C-2, C-3 dan C-6, namun gugus hidroksil yang paling reaktif adalah gugus hidroksil pada posisi C-2, sehingga diperkirakan gugus ester yang terbentuk antara ftalat dan gugus hidroksil pada C-2.

Derajat substitusi ini akan mempengaruhi sifat-sifat fungsional PPSFt, terutama kelarutannya. Makin tinggi derajat substitusinya, kelarutan PPSFt dalam medium asam akan menurun karena gugus karboksilat ftalat hanya terionisasi pada suasana basa. Sifat inilah yang memungkinkan PPSFt dimanfaatkan untuk menahan pelepasan obat di lambung.

4.2.3. Karakterisasi Fungsional

4.2.3.1. Sifat Alir

Sifat alir merupakan faktor penting dalam pembuatan sediaan tablet. Aliran massa tablet yang baik dapat menjamin keseragaman bobot tablet yang dihasilkan (Lieberman, Lachman, dan Schwartz, 1990). Meski demikian, sifat alir suatu serbuk tidak hanya dinilai dari satu aspek, namun dinilai dari beberapa aspek yang meliputi laju alir, sudut reposa, nilai Carr's Index dan Rasio Hausner. Laju alir merupakan parameter sifat alir yang paling mudah diinterpretasikan. Semakin cepat laju alir suatu serbuk, maka sifat alirnya semakin baik. Laju alir dipengaruhi oleh ukuran partikel dan kadar air. PPSFt memiliki laju alir yang lebih besar daripada PPS seperti terlihat pada Tabel 4.5. Hal ini dikarenakan PPSFt memiliki kadar air yang lebih kecil dibanding PPS, seperti terlihat pada Tabel 4.2. Kadar air yang tinggi dapat menyebabkan buruknya laju alir suatu eksipien karena daya lekat antar partikelnya menjadi besar.

Selain laju alir, sifat alir juga dipengaruhi oleh sudut reposa. Sudut reposa merupakan sudut maksimum yang mungkin terdapat antara permukaan setumpuk serbuk dan bidang horizontal, yang mengindikasikan gaya gesek antar partikel serbuk. Semakin kecil (landai) sudut reposa, sifat alir suatu serbuk semakin baik dan sebaliknya.

Seperti terlihat pada Tabel 4.5, ditinjau dari laju alirnya serbuk PPSFt tampak memiliki sifat alir yang lebih baik daripada PPS. Namun demikian, ditinjau dari parameter lain, baik PPS maupun PPSFt tergolong memiliki sifat alir yang tidak terlalu baik.

Tabel 4.5. Sifat alir serbuk PPS dan PPSFt

Parameter	PPSFt	PPS
Laju Alir (gram/det)	11,53 ± 2,20	1,95 ± 0,38
Sudut reposa	37,14 ⁰ ± 1,38 ⁰	38,70 ⁰ ± 1,46 ⁰
Hausner ratio	1,45 ± 0,06	1,36 ± 0,02
Carr index	30,78 ± 2,91	26,73 ± 1,31

4.2.3.2. Kelarutan

Kelarutan yang dimaksud dalam penelitian ini bukanlah nilai kelarutan jenuh PPSFt dalam medium uji. Kelarutan PPSFt, dalam penelitian ini, dihitung dari jumlah ftalat yang terlarut dalam medium uji. Pada penelitian ini, kelarutan PPSFt diuji dalam lima pelarut dengan pH yang bervariasi. Penetapan kadar ftalat terlarut dilakukan dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang isobestik, yaitu panjang gelombang dimana ftalat pada larutan berbagai pH memiliki nilai serapan yang sama. Kurva kalibrasi dibuat dengan menggunakan larutan KHP dalam NaOH 1N yang diukur pada panjang gelombang 258 nm (titik isobestik).

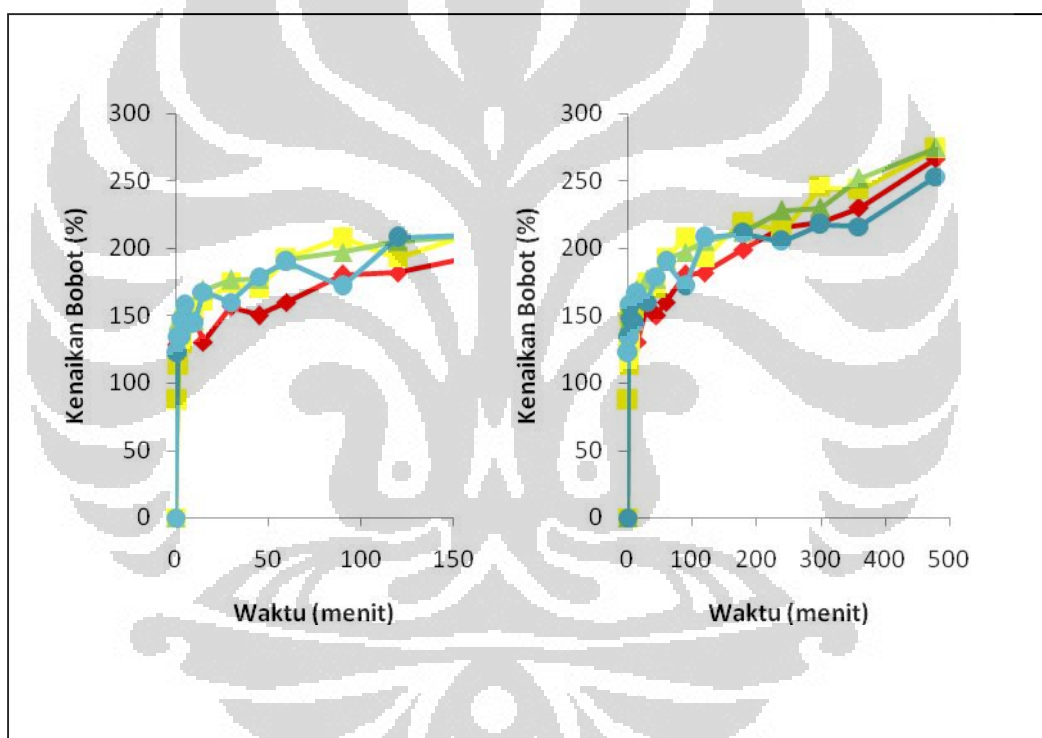
Secara kualitatif, larutan PPSFt dalam basa terlihat lebih jernih dibanding larutan PPSFt dalam medium asam. Hal ini berarti PPSFt lebih larut pada medium basa dibanding pada medium asam. Tidak terlihat perbedaan yang bermakna antara kelarutan PPSFt dalam semua medium basa (pH 7,4, pH 10 dan pH 12). Namun terlihat dengan jelas bahwa kelarutan PPSFt lebih besar dalam medium basa (pH 7,4, pH 10 dan pH 12) dibanding dalam dalam medium asam (pH 1,2 dan pH 5). Dapat terlihat pada Tabel 4.6, kelarutan PPSFt meningkat seiring bertambahnya pH medium. Hal ini dapat dipahami karena gugus ftalat yang tersubstitusi pada pati dapat terionisasi pada pH basa. Kelarutan PPSFt dalam larutan NaOH 1N diuji sebagai pembandingan karena pada medium ini larutan PPSFt terlihat paling jernih, yang berarti bahwa seluruh PPSFt terlarut pada medium ini.

Tabel 4.6. Kelarutan PPSFt dalam medium berbagai pH

Medium	Kelarutan PPSFt (g/100 ml)
Larutan HCl pH 1,2	589,38 ± 66,35
Larutan HCl pH 5	597,93 ± 67,55
Medium fosfat pH 7,4	688,35 ± 82,22
NaOH pH 10	690,80 ± 81,83
NaOH pH 12	698,13 ± 83,53
NaOH pH 14	795,28 ± 78,30

4.2.3.3. Daya Mengembang

Daya mengembang suatu eksipien dalam suatu medium dapat mempengaruhi pelepasan obat dari eksipien tersebut pada medium tertentu. Uji indeks mengembang dilakukan pada medium berbagai pH (pH 1,2 sampai pH 12). Kondisi ini dibuat untuk mengetahui sifat eksipien dalam lambung, usus dan kolon. Indeks mengembang diperoleh dengan menghitung kenaikan bobot tablet PPSFt dalam berbagai medium pada selang waktu tertentu. Pada waktu 120 menit, PPSFt mengembang lebih cepat pada medium basa dibandingkan pada medium asam. Namun pada selang waktu selanjutnya indeks mengembang PPSFt dalam medium asam maupun basa tidak berbeda secara bermakna.



Gambar 4.7. Indeks mengembang PPSFt dalam medium asam pH 1,2

(♦), aquadest (■), medium basa pH 7,4 (▲), dan medium basa pH 10 (●) selama 120 menit dan 480 menit

4.2.3.4 Kekuatan Gel

Kekuatan gel merupakan daya tahan suatu gel terhadap tekanan luar dan menggambarkan sifat kohesivitas gel dalam mempertahankan bentuknya. Setiap sampel dibuat larutan 10% kemudian dipanaskan pada suhu $\pm 80^{\circ}\text{C}$ agar dapat

mengembang membentuk gel lalu didinginkan pada suhu $\pm 4^{\circ}\text{C}$ selama 2 jam hingga membentuk gel padat. Hasil menunjukkan bahwa PPSFt memiliki kekuatan gel yang lebih besar dari PPS. Hal ini memungkinkan aplikasi PPSFt sebagai matriks sediaan lepas terkendali.

Tabel 4.7 Kekuatan gel PPSFt dan PPS

	PPSFt	PPS
Kekuatan gel	31,90 \pm 2,17	12,64 \pm 1,30

4.3 Pembuatan Tablet Lepas Lambat

Pembuatan tablet lepas lambat ini dengan menggunakan metode granulasi basah. Tahap awal pembuatan tablet lepas lambat adalah dengan mencampur beberapa bahan yaitu ketoprofen, PPSFt, PPS dan laktosa monohidrat hingga homogen. Kemudian, massa yang telah homogen tersebut dicampur dengan povidon sebanyak 2 % dari total massa tablet yang sebelumnya telah dilarutkan dalam etanol hingga terbentuk massa yang bisa dikepal. Massa tersebut dikeringkan ke dalam oven selama 2-3 jam. Setelah itu, massa yang telah dikeringkan di oven ditambahkan Mg-stearat dan talk hingga homogen. Setelah semua eksipien dan bahan aktif tercampur secara homogen, selanjutnya dilakukan evaluasi massa tablet seperti uji laju alir, uji sudut reposita, uji indeks kompresibilitas, dan uji rasio hausner.

Formula 1 sampai 3 menggunakan PPSFt sebagai matriks dalam sediaan tablet lepas lambat ini. Jumlah PPSFt yang digunakan pada formula 1 adalah satu kali dari ketoprofen sebagai model zat aktifnya. Jumlah PPSFt yang digunakan pada formula 1,2, dan 3 masing-masing sebanyak satu, satu setengah, dan dua kali dari jumlah ketoprofen sebagai model zat aktifnya. Sebagai formula pembanding yaitu formula 4 menggunakan PPS sebagai matriks dengan konsentrasi PPS dua kali dari ketoprofen.

4.4 Evaluasi Massa Tablet

Evaluasi massa tablet yang dilakukan meliputi uji laju alir, uji sudut istirahat, uji indeks kompresibilitas, dan uji rasio Hausner.

Tabel 4.8 Hasil evaluasi massa tablet lepas lambat

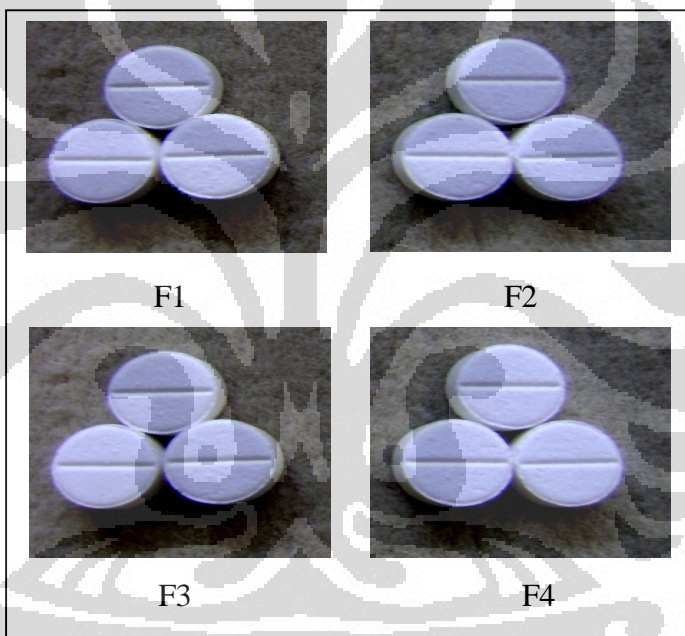
Formula	Laju Alir (gram/detik)	Sudut Istirahat ($^{\circ}$)	Indeks Kompresibilitas (%)	Rasio Hausner
1	$5,59 \pm 0,23$	$29,84 \pm 0,58$	$4,00 \pm 0,00$	$1,04 \pm 0,00$
2	$5,98 \pm 0,08$	$30,32 \pm 0,52$	$6,00 \pm 0,00$	$1,06 \pm 0,00$
3	$6,21 \pm 0,05$	$30,66 \pm 0,17$	$5,33 \pm 1,15$	$1,06 \pm 0,01$
4	$6,02 \pm 0,15$	$27,76 \pm 0,31$	$9,52 \pm 0,00$	$1,10 \pm 0,00$

Sifat alir merupakan faktor penting dalam pembuatan tablet. Aliran massa tablet yang baik dapat menjamin keseragaman bobot tablet yang dihasilkan (Lieberman, Lachman, & Schwartz, 1990). Sifat alir yang baik akan membuat pengisian *die* terpenuhi secara merata sehingga keseragaman bobot tablet tidak menyimpang (Lachman, Lieberman & Kanig, 1986). Meski demikian, sifat alir suatu serbuk tidak hanya dinilai dari satu aspek, namun dinilai dari beberapa aspek yang meliputi laju alir, sudut reposa, nilai Carr's Index dan rasio Hausner. Laju alir merupakan parameter sifat alir yang paling mudah diinterpretasikan. Semakin cepat laju alir suatu serbuk, maka sifat alirnya semakin baik. Laju alir dipengaruhi oleh ukuran partikel dan kadar air. Selain laju alir, sifat alir juga dipengaruhi oleh sudut reposa (Lieberman, Lachman, & Schwartz, 1990). Sudut reposa merupakan sudut maksimum yang mungkin terdapat antara permukaan setumpuk serbuk dan bidang horizontal, yang mengindikasikan gaya gesek antar partikel serbuk. Semakin kecil (landai) sudut reposa, sifat alir suatu serbuk semakin baik dan sebaliknya (Lieberman, Lachman, & Schwartz, 1990).

Berdasarkan evaluasi pada Tabel 4.7 hasil evaluasi sudut istirahat, seluruh formula termasuk kedalam kategori yang memiliki sifat alir istimewa. Begitu juga dengan indeks kompresibilitas dan rasio Hausner dari seluruh formula termasuk kedalam kategori istimewa.

4.5 Evaluasi Tablet Lepas Lambat

Evaluasi penampilan fisik tablet dilakukan dengan cara mengamati bentuk, warna, dan permukaan tablet serta ada tidaknya bau dan rasa pada tablet. Dari keempat formula yang telah dioptimasi didapatkan penampilan fisik tablet yaitu tablet berbentuk bulat pipih, berwarna putih dengan satu garis tengah, tidak berbau dan juga tidak berasa.



Gambar 4.8 Penampilan fisik tablet lepas lambat F1-F4

Keseragaman ukuran dievaluasi dengan mengukur tebal dan diameter tablet dengan menggunakan jangka sorong. Keseragaman ukuran yang dihasilkan dari pengukuran 20 tablet secara acak, menunjukkan bahwa seluruh formula telah memenuhi syarat Farmakope Indonesia edisi III yaitu diameter tablet tidak lebih dari tiga kali dan tidak kurang dari satu sepertiga tebal tablet.

Tabel 4.9 Hasil keseragaman ukuran tablet lepas lambat

Formula	Rata-rata ± SD		
	Tebal (cm)	Diameter (cm)	d/tebal
1	0,44 ± 0,000	1,31 ± 0,000	2,98 ± 0,00
2	0,44 ± 0,000	1,31 ± 0,000	2,98 ± 0,00
3	0,44 ± 0,002	1,32 ± 0,000	2,97 ± 0,01
4	0,46 ± 0,000	1,31 ± 0,005	2,86 ± 0,01

Tablet memenuhi keragaman bobot bila jumlah zat aktif dalam masing-masing sediaan terletak antara 85-115% dari yang tertera pada etiket, dan tidak ada satu tablet pun yang terletak diluar rentang 75-125% dan koefisien variasi (KV) tidak lebih dari 6% (Departemen Kesehatan RI, 1995). Dari hasil evaluasi keragaman bobot dapat disimpulkan, bahwa seluruh formula memiliki keragaman bobot yang memenuhi persyaratan keragaman bobot ($KV \leq 6\%$) dan jumlah zat aktif masing-masing sediaan berkisar antara (85-115%). Aliran massa tablet yang baik dapat menjamin keseragaman bobot tablet yang dihasilkan (Lieberman, Lachman, & Schwartz, 1990). Sifat alir yang baik akan membuat pengisian *die* terpenuhi secara merata sehingga keseragaman bobot tablet tidak menyimpang (Lachman, Lieberman & Kanig, 1986).

Tabel 4.10 Hasil evaluasi keseragaman bobot tablet lepas lambat

Formula	Koefisien variasi (KV) (%)	Jumlah zat aktif (%)
1	0,06	99,87 - 100,08
2	0,07	99,89 - 100,10
3	0,05	99,91 - 100,09
4	0,14	99,74 - 100,22

Tabel 4.11 Hasil evaluasi kekerasan dan keregasan tablet lepas lambat

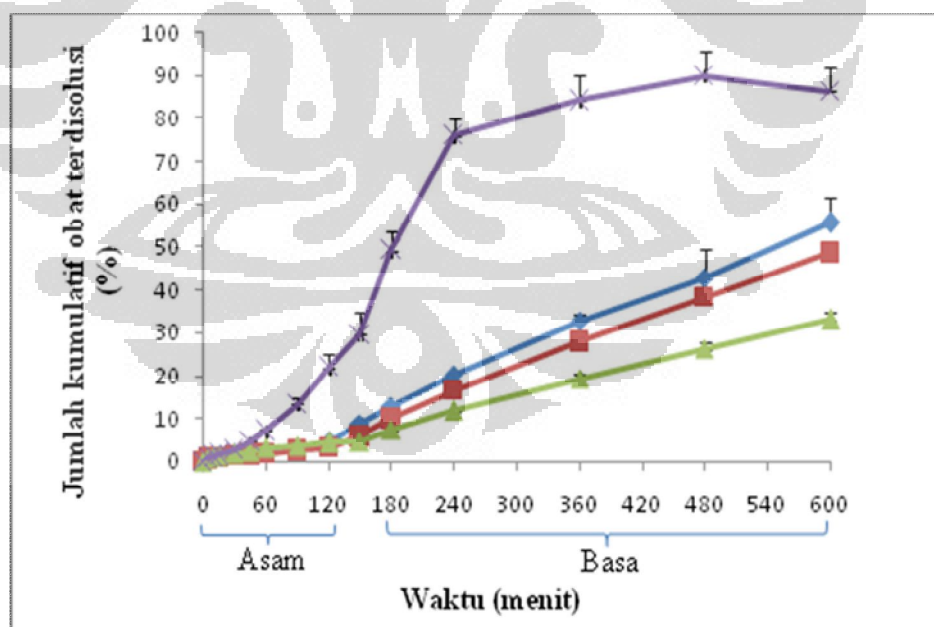
Formula	Kekerasan (Kp)	Keregasan (%)
1	11,60 ± 0,76	0,19
2	10,12 ± 0,72	0,64
3	9,49 ± 1,24	0,63
4	11,67 ± 0,34	0,37

Kekerasan berguna sebagai metode pengontrolan fisik selama proses pembuatan. Keregasan tablet berguna untuk mengetahui ketahanan tablet terhadap guncangan yang terjadi selama proses pembuatan, pengemasan dan pendistribusian (Lachman, Lieberman, & Kanig, 1994). Uji kekerasan tablet biasanya berkaitan dengan uji keregasan tablet karena umumnya tablet dengan kekerasan tinggi memiliki keregasan yang rendah. Kekerasan tablet lepas lambat ditunjukkan pada Tabel 4.11. Kekerasan tertinggi dimiliki oleh formula 4, sedangkan kekerasan terendah dimiliki oleh formula 3. Kekuatan tablet selanjutnya dapat dilihat dari keregasan pada tablet tersebut. Menurut *United State Pharmacopoeia* 30, untuk uji keregasan tablet kehilangan bobot tidak boleh lebih dari 1 %. Hasil evaluasi menunjukkan bahwa keempat formula tersebut memenuhi syarat dimana kehilangan bobot yang diperoleh tidak lebih dari 1 %. Hal tersebut mungkin dikarenakan penggunaan povidon sebagai pengikat yang berpengaruh terhadap kekerasan tablet. Selain itu, PPSFt yang merupakan golongan dari pati juga memiliki sifat sebagai pengikat sehingga kemungkinan dapat mempengaruhi kekerasan dan keregasan dari tablet tersebut.

4.6 Profil Pelepasan Obat

Tablet yang dibuat dengan menggunakan PPSFt sebagai matriks diharapkan mampu menahan pelepasan obat pada kondisi asam dan juga mampu memberikan profil pelepasan obat secara perlahan pada kondisi basa. Dalam pembuatan tablet lepas lambat, uji disolusi merupakan uji yang sangat penting

untuk mengetahui pelepasan obat dari matriks tablet tersebut. Profil pelepasan obat ketoprofen dari matriks PPSFt dapat terlihat pada Gambar 4.9. Formula 1 hingga 3 merupakan formula tablet dengan menggunakan matriks PPSFt, sedangkan formula 4 menggunakan matriks PPS. Pada Gambar 4.9 terlihat bahwa seluruh formula yang menggunakan PPSFt sebagai matriks pada 2 jam pertama mampu menahan pelepasan obat dalam medium asam dengan jumlah kumulatif yang dilepaskan tidak melebihi 10 %. Hal tersebut menunjukkan bahwa seluruh formula memenuhi persyaratan untuk tablet enterik dimana jumlah obat yang dilepaskan dalam medium asam tidak boleh lebih dari 10 % (Shargel, Wu-Pong, dan Yu, 2005). Bila dibandingkan dengan formula 4 yang menggunakan PPS sebagai matriks, jumlah kumulatif obat yang dilepaskan pada 2 jam pertama dalam medium asam jauh lebih besar dibandingkan dengan ketiga formula lainnya. Hal tersebut disebabkan oleh kelarutan PPSFt dalam medium asam lebih kecil dibandingkan dengan kelarutannya dalam medium basa. Selain itu, adanya dua gugus karboksilat bebas menyebabkan PPSFt hanya terionisasi dalam suasana basa sehingga obat yang dilepaskan dalam medium asam relatif kecil.



Gambar 4.9 Profil pelepasan ketoprofen dari tablet lepas F1 (♦), F2(■), F3 (▲), dan F4 (X) dalam medium HCl pH 1,2 selama 2 jam yang kemudian dilanjutkan dalam medium fosfat pH 7,4 selama 8 jam. Setiap titik menggambarkan nilai rata-rata ± SD (n=3)

Pada Gambar 4.9 dapat terlihat juga total pelepasan obat dalam medium basa. Bila dibandingkan antara formula 1 yang perbandingan zat aktif dengan matriks 1:1 dan formula 3 yang perbandingan zat aktif dengan matriks 1:2 terlihat perbedaan pelepasan obat diantara formula tersebut. Hal ini dikarenakan pada formula 3 jumlah matriks yang digunakan lebih besar dua kalinya dibanding formula 1. Selain itu, antara formula 1 dan formula 2 dengan perbandingan zat aktif dengan matriks 1:1,5 pelepasan obat tidak terlalu berbeda. Oleh karena itu, semakin meningkatnya jumlah matriks PPSFt yang digunakan maka pelepasan obat yang dihasilkan akan semakin kecil. Sedangkan pada formula keempat dengan PPS sebagai matriks jumlah kumulatif obat yang dilepaskan lebih besar dibandingkan dengan ketiga formula lainnya yang menggunakan PPSFt sebagai matriks. Hal tersebut dikarenakan bahwa PPSFt memiliki kekuatan gel yang lebih besar dibandingkan dengan PPS. Kekuatan gel yang besar pada PPSFt akan lebih mampu menahan pelepasan obat dibandingkan dengan PPS. Hal tersebut dikarenakan PPSFt mampu untuk membentuk struktur tiga dimensi yang dapat memerangkap air didalamnya.

Pada Tabel 4.12 dapat terlihat jumlah kumulatif obat yang dilepaskan dalam medium asam dan juga medium basa. Hasil tersebut menunjukkan bahwa PPSFt sebagai matriks dapat melepaskan obat di basa karena memiliki kemampuan mengembang pada medium ini. Pada formula keempat dengan PPS sebagai matriks jumlah kumulatif obat yang dilepaskan lebih besar dibandingkan dengan ketiga formula lainnya yang menggunakan PPSFt sebagai matriks. Hal tersebut dikarenakan bahwa PPSFt memiliki kekuatan gel yang lebih besar dibandingkan dengan PPS.

Menurut Banakar (1992), terdapat aturan untuk menentukan penggunaan suatu sediaan obat berdasarkan jumlah obat yang terdisolusi pada waktu tertentu. Untuk dapat menggunakan aturan ini perlu diketahui jumlah obat yang terdisolusi selama 8 jam pada medium basa dari masing-masing formula.

Tabel 4.12 Jumlah kumulatif obat yang dilepaskan

Formula	Jumlah kumulatif obat yang dilepaskan dalam medium asam	Jumlah kumulatif obat yang dilepaskan dalam medium basa	Total jumlah kumulatif obat yang dilepaskan
1	4,26 ± 0,77	51,23 ± 6,74	55,49 ± 6,00
2	3,18 ± 0,16	45,35 ± 1,37	48,53 ± 1,28
3	4,35 ± 0,55	28,59 ± 1,84	32,94 ± 1,98
4	21,95 ± 2,85	64,39 ± 7,97	86,34 ± 5,37

Berdasarkan Tabel 4.12 jumlah obat yang dilepaskan selama 8 jam di basa dari formula 1 dan 2 berada pada kisaran 45-75 %. Dengan demikian formula 1 dan 2 dapat digunakan untuk sediaan lepas lambat selama 16 jam. Sedangkan jumlah kumulatif obat yang dilepaskan selama 8 jam di basa pada formula 3 berada pada kisaran 20-45 %. Dengan demikian formula 3 dapat digunakan untuk sediaan lepas lambat selama 32 jam.

Selanjutnya, profil pelepasan obat yang telah diperoleh dari keempat formula dicocokkan dengan menganalisis terhadap kinetika pelepasan obat antara lain seperti kinetika pelepasan orde nol, orde satu, Higuchi, dan juga Korsmeyer-Peppas. Jika suatu sediaan mengikuti kinetika pelepasan orde nol maka kecepatan pelepasan obatnya konstan dari waktu ke waktu tanpa dipengaruhi oleh konsentrasi dari obat tersebut. Kemudian, jika pelepasan obat dari sediaan tersebut mengikuti orde satu maka kecepatan pelepasan obatnya bergantung pada konsentrasi obat tersebut. Kinetika pelepasan obat higuchi dimana menjelaskan bahwa profil pelepasan obat bergantung pada akar waktu. Setiap persamaan kinetika yang dicocokkan dengan pelepasan obat dalam sediaan maka akan diperoleh nilai konstanta pelepasan obat (k), koefisien korelasi (r), dan nilai eksponen difusi peppas (n). Hasil perhitungan kinetika pelepasan obat lepas lambat ketoprofen dari matriks dapat dilihat pada Tabel 4.13 dimana formula 1, 2, dan 3 mengikuti kinetika orde nol sedangkan formula 4 mengikuti kinetika

Higuchi. Kinetika pelepasan orde nol mengacu pada proses pelepasan obat yang konstan dalam jumlah yang sama tiap satuan waktu. Kinetika pelepasan orde nol ini sangat sesuai untuk sediaan *sustained release* yang bertujuan untuk menjaga jumlah obat yang dilepaskan dalam tubuh sehingga mampu menghindari terjadinya fluktuasi obat. Kinetika pelepasan Higuchi menunjukkan bahwa jumlah obat yang dilepaskan sebanding dengan akar kuadrat waktu.

Tabel 4.13 Data hasil perhitungan kinetika pelepasan ketoprofen dari matriks PPSFt

Formula	Parameter	Orde nol	Higuchi
1	r	0,986 ± 0,001	0,923 ± 0,008
	k	0,121 ± 0,014	2,538 ± 0,281
2	r	0,983 ± 0,001	0,910 ± 0,003
	k	0,106 ± 0,002	2,204 ± 0,053
3	r	0,985 ± 0,001	0,919 ± 0,004
	k	0,069 ± 0,003	1,453 ± 0,071
4	r	0,914 ± 0,002	0,936 ± 0,009
	k	0,226 ± 0,012	5,202 ± 0,220

Pada penelitian ini, telah dilakukan modifikasi terhadap PPS menjadi PPSFt melalui reaksi esterifikasi. Modifikasi tersebut dapat meningkatkan kelarutan dari PPSFt seiring dengan meningkatnya pH. Selain itu, dengan adanya substitusi ftalat pada PPS menyebabkan PPSFt memiliki kekuatan gel yang lebih besar dibandingkan dengan PPS dan merubah sifat kelarutannya dari PPS tersebut. Oleh karena itu, PPSFt hasil sintesis dapat digunakan sebagai matriks tablet lepas lambat dengan ketoprofen sebagai model obat. Seluruh formula dengan PPSFt sebagai matriks mampu menahan pelepasan obat dalam medium asam yaitu medium HCl pH 1,2 dan mampu melepaskan obat secara perlahan dalam medium basa yaitu medium fosfat pH 7,4 sehingga PPSFt dapat diaplikasikan untuk matriks tablet lepas lambat.

BAB 5

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

1. Prigelatinisasi pati singkong ftalat (PPSFt) telah berhasil disintesis dari gelatinisasi pati singkong dan esterifikasi dengan ftalat anhidrida dalam medium aqueous dengan derajat substitusi sebesar 0,0541 dan memiliki kekuatan gel yang tinggi yaitu 31,90 gf.
2. Seluruh tablet lepas lambat yang diformulasikan memenuhi evaluasi keseragaman ukuran, keseragaman bobot, kekerasan, dan keregasan tablet.
3. Formulasi tablet ketoprofen lepas lambat yang mengandung PPSFt sebagai pembentuk matriks (F1, F2, dan F3) memenuhi persyaratan sediaan enterik, yaitu hanya melepaskan 3-4 % ketoprofen dalam medium asam.
4. Formula tablet ketoprofen lepas lambat (F1, F2, F3) menunjukkan profil pelepasan obat lepas lambat, yaitu profil pelepasan obat orde nol dan dapat digunakan sebagai untuk pemakaian 16 jam (F1 dan F2) dan 32 jam (F3).

5.2 Saran

Penggunaan PPSFt sebagai matriks dalam sediaan lepas lambat dapat dibuat dalam ukuran tablet yang lebih kecil untuk mengurangi jumlah penggunaan PPSFt dalam massa tablet sehingga dapat dibandingkan profil disolusi dalam ukuran tablet yang berbeda. Selain itu, pemilihan obat yang tepat menjadi salah satu pertimbangan untuk dapat melihat profil pelepasan obat tersebut dalam medium asam dan juga basa.

DAFTAR ACUAN

- Aideh, K., & Taha, M.O. (1999). Synthesis of Chitosan Succinate and Chitosan Pthalate and their evaluation as Suggested Matrices in Orally Administered, Colon-Specific Drug Delivery Systems. *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem*, 332, 103 – 107
- Anwar, E., Yanuar, A & Corona, H. Jakarta. (2004). 3 hlm. *Kemampuan Pregelatinisasi Pati Singkong Mensubstitusi Mikrokristal Selulosa sebagai Eksipien Tablet yang Dibuat dengan Cara Cetak Langsung*. Sains Indonesia Vol IX FMIPA UI.
- Anwar, E., Khotimah, K., & Yanuar, A. (2006). An approach of pregelatinized cassava starch phosphate esters as hydrophilic polymer excipient for controlled release tablet. *J. Med. Sci*, 6(6), 923-929.
- Banakar, U. V. (1992). *Pharmaceutical Dissolution Testing*. New York : Marcel Dekker
- BeMiller, J., & Whistler, R. (2009). *Starch: Chemistry and Technology* (3rd ed, pp. 629-657). New York: Academic Press, Elsevier Inc.
- Billmers, R.L., & Tessler, M.M. (1994). Method of Preparing Intermediate DS Starch Esters in Aqueous Solution. *US Patent*, 5,321,123.
- Breuninger, W., Piyachomkwan, K., & Sriroth, K. (2009). Tapioca/cassava starch: Production and use. In J. BeMiller & R. Whistler. *Starch chemistry and technology* (3rd ed, pp. 541-568). New York: Academic Press, Elsevier Inc.
- Chowdarry, K.P.R., Suresh, B., Sangeeta, B., & Kamalakara Reddy, G. (2003). *Design and Evaluation of Diltiazem Mucoadhesive Tablets For Oral Controlled Release*. Saudi Pharmaceutical Journal Vol 11, No.4 , October 2003
- Chung-wai, C., & Solarek, D. (2009). Modification of starches. In J. BeMiller & R. Whistler. *Starch chemistry and technology* (3rd ed, pp. 629-656). New York: Academic Press, Elsevier Inc
- Colonna, P., & Buleon, A. (2010). Thermal transitions of starches. In Andréa C. Bertolini. *Starches: Characterization, properties, and applications* (pp. 71-102). Boca Raton: CRC Press, Taylor & Francis Group.
- Cui, S.W., Xie, S.X., & Liu, Q. (2005). Starch Modifications and Applications. In *Food Carbohydrates: Chemistry, Physical Properties, and Applications*. Florida: CRC Press Taylor & Francis Group, LLC.

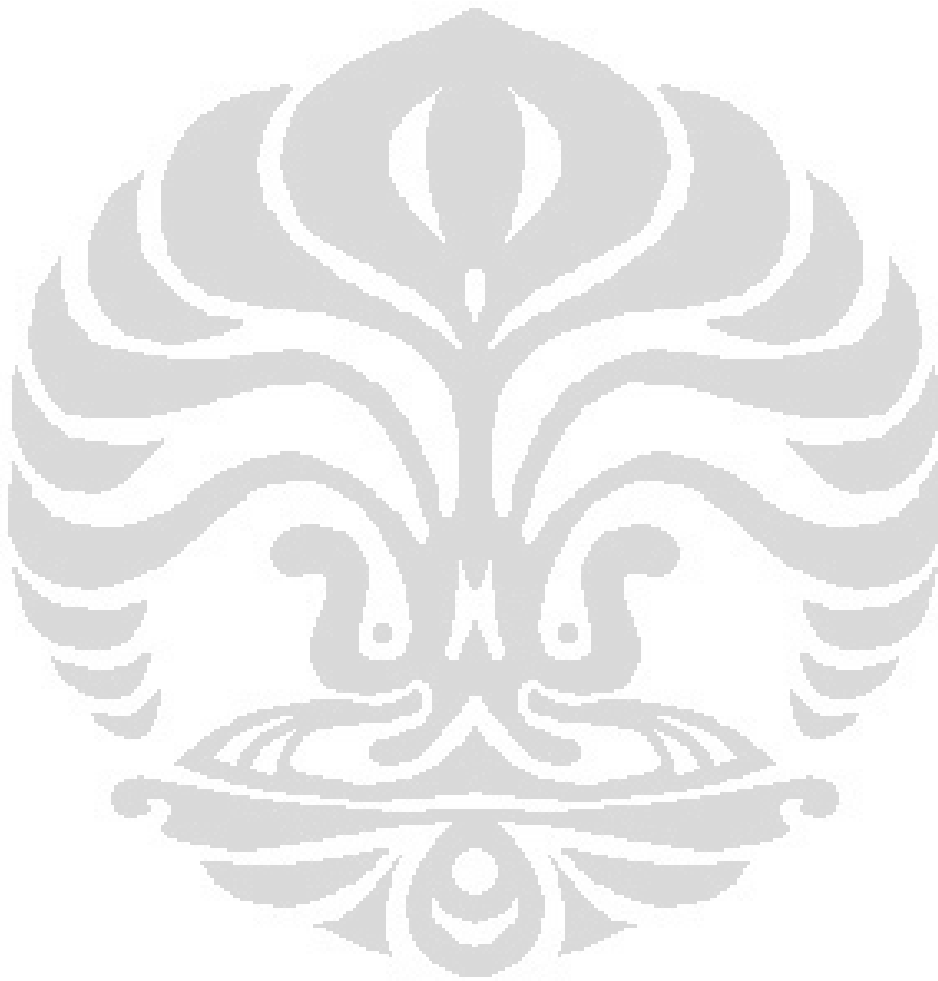
- Departemen Kesehatan RI. (1979). *Farmakope Indonesia*, edisi III. Jakarta: Departemen Kesehatan RI.
- Departemen Kesehatan RI. (1995). *Farmakope Indonesia*, edisi IV. Jakarta: Departemen Kesehatan RI
- Dureja, H., Khatak, S., Khatak, M., & Kalra, M. (2011). Amylose Rich Starch as an Aqueous Based Pharmaceutical Coating Material– Review. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research*, 3(1), 08-12.
- Grass, G.M & J.R. Robinson. (1990). Sustained- and Controlled Release Drug Delivery System. Dalam: *Modern Pharmaceutics Second Edition*, Ed. By Gylbert S.B and Christopher T.R. New York & Basel: Marcel Dekker, Inc, P. 647-650.
- Jarowenko., W. (1989). Acetylated Starch and Miscellaneous Organic Esters. In: Wuzburg O.B *Modified Starces : Properties and Uses* (pp. 51-73). CRC Press Inc Florida.
- Jerachaimongkol, S., Chonhenchob, V., Naivikul, O., & Poovarodom, N. (2006). Modification of Cassava Starch by Esterification and Properties of Cassava Starch Ester Films. *Kasetsart J. (Nat. Sci.)*, 40, 148 – 151.
- Koester, L. S., Ortega, G. G., Mayorga, P., & Bassani, V. L. (2004). Mathematical evaluation of in vitro release profiles of HPMC matrix tablet containing carbamazepine associated to β -cyclodextrin. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*.(58(1)), 177-179
- Lachman, L., Lieberman, H.A., & Kanig, J. L. (1986). *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy (2nd ed)*. Philadelphia: Lea dan Febiger. 139- 164, 648-705.
- Lachman, L., Lieberman, H.A., & Schwartz, J.B. (1990). *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablet (3rd Edition, vol 1-3)*. New York: Marcel Dekker Inc.
- Mabrouk, Patricia Ann.(2004). Differential Scanning Calorimetry (DSC) (Presentation). *Bioanalytical chemistry*.
- Misra, B., Bansal, A., & Sankar, C. (2005). *Development and In Vitro Evaluation of Hydrophilic Matrix Tablets of Diltiazem Hydrochloride*. India
- MW, Kearsley & Dzedzic, S.Z.(1995). *Handbook of Starch Hydrolysis Products and Their Derivates*. Blackie Academic & Profesional, London :7-15, 23-24.
- Panjaitan, C. (2007). *Karakterisasi pati Singkong Terpregelatinisasi Propionat sebagai Eksipien dalam Sediaan Farmasi*. Skripsi Sarjana Farmasi. Depok: FMIPA UI.

- Pérez, S., Baldwin, P.M., & Gallant, D. J. (2009). Structural features of starch granules I. In J. BeMiller & R. Whistler. *Starch chemistry and technology* (3rd ed, pp. 149-192). New York: Academic Press, Elsevier Inc.
- Rowe, R. C., Sheskey, P. J., & Owen, S. C. (2006). *Handbook of pharmaceutical excipients* (5th ed, pp. 124-127, 691-694, 725-733). London: Pharmaceutical Press.
- Raymond, R. C., Sheskey, P.J., & Quinn, M. E.(2009). Handbook of pharmaceutical excipients (6th ed,pp. 123-125, 691-694). USA : Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association.
- Santayanon, R. & Wootthikanokkhan, J. (2003). Modification of cassava starch by using propionic anhydride and properties of the starch-blended polyester polyurethane. *Carbohydrate Polymers*, 51, 17–24.
- Shargel, L., Wu-Pong, dan A.B.C. Yu. (2005). *Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics* 5th Edition. Amerika Serikat : Mc Graw Hill.
- ShoaiB, H. M., Merchant, H. A., Tazeen, J., & Yousuf, R. I.(2006). Once-daily tablet formulation and in vitro release evaluation of cefpodoxime using hydroxypropyl methylcellulose : A technical note. *AAPS PharSciTech*; 7(3) Article 78
- Shohin, I.E., Kulinich, J.I., Ramenskaya, G.V., & Vasilenko, G.F. (2009). Evaluation of In Vitro Equivalence for Drugs Containing BCS Class II Compound Ketoprofen. *Dissolution Technologies*, 26 – 29.
- Surini, S., Anggriani, V., & Anwar, E. (2009). *Study of Mucoadhesive Microspheres Based on Pregelatinized Cassava Starch Succinate as a New Carrier for Drug Delivery*. *Journal of Medical Sciences*, 9: 249-256.
- Swinkels, J.J.M. (1985). Source of Starch, Its Chemistry and Physics. In Van Beynum GMA dan Roels JA. *Starch Conversion Technology*, (pp. 15-46). New York & Basel: Marcel Dekker Inc.
- Thakore, I.M, Desai, S., Sarawade, B.D., & Devi, S. (2001). Studies on biodegradability, morphology and thermomechanical properties of LDPE/modified starch blends. *European Polymer Journal*, 37, 151–160.
- Tharanathan, R. N. (2005). Starch-Value addition by modification. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 45, 371–384.
- Uner, Melike., Umit, G., Yener, G., & Altinkurt, T. (2004). *A new approach for preparing a controlled release ketoprofen tablets by using beeswax*. New York: Academic Press, Elsevier Inc

United States Pharmacopoeia 30th edition. (2007). USA: The Official Compendia of Standards.

Wang, Z., & Shmeis, R.A. (2006). Dissolution Controlled Drug Delivery System. Dalam : *Design of Controlled Release Drug Delivery Systems*, ed.By Xiaoling Li & Bhaskara R.J. New york : McGraw-Hill, Inc, P. 154-184

Wilmana, P.F. (1995). *Farmakologi dan Terapi* (Edisi 4, pp. 218). Jakarta: Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran UI.

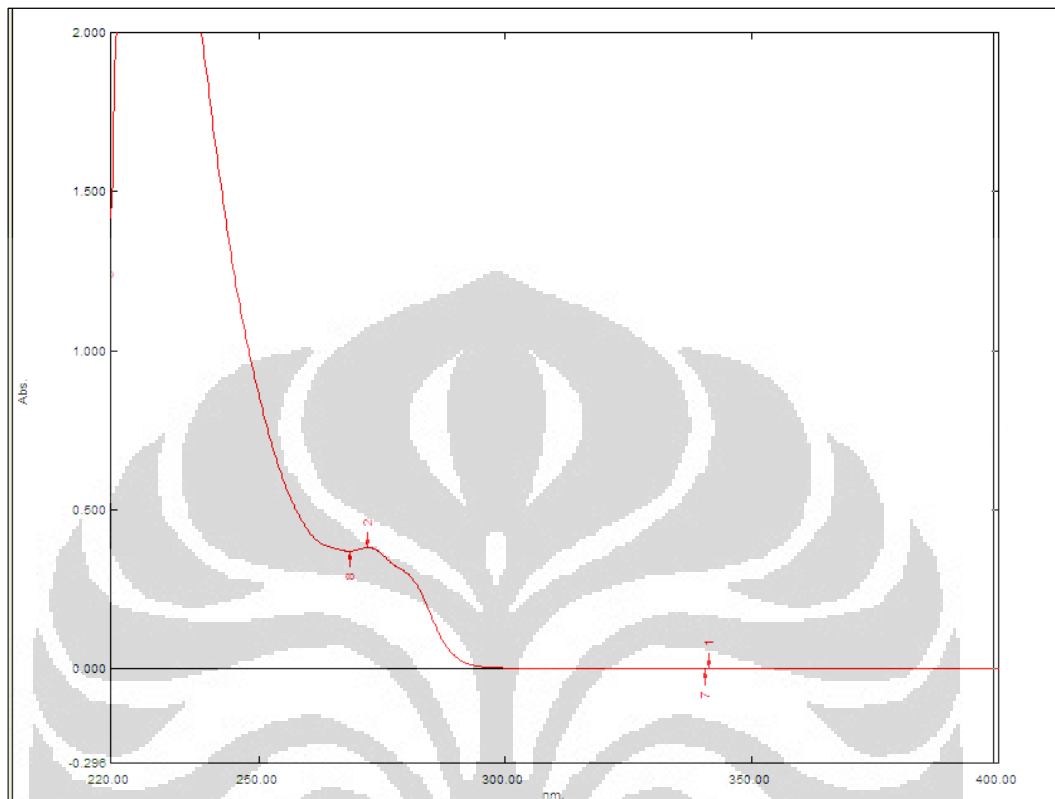




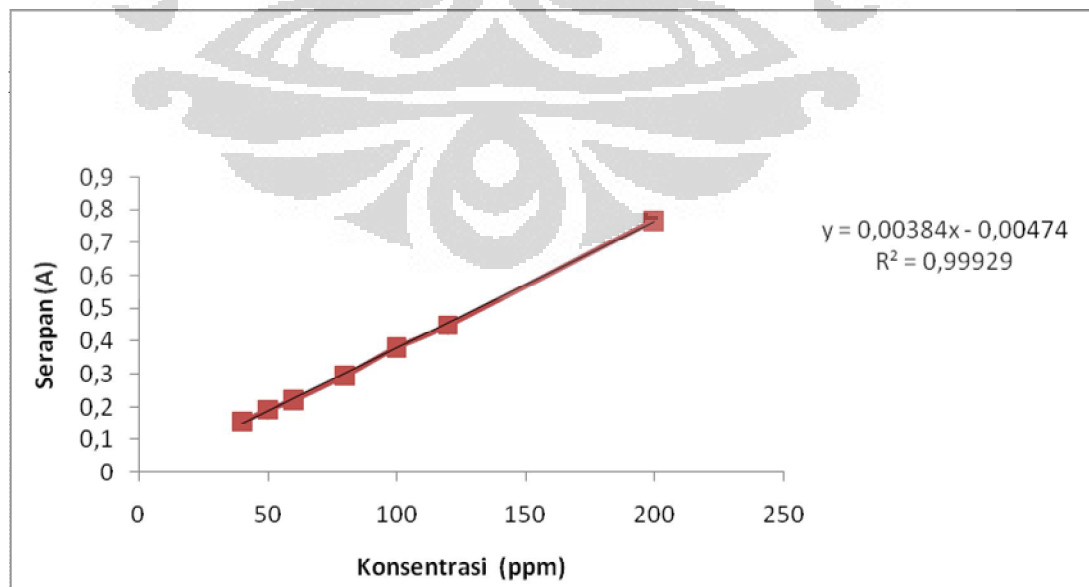
LAMPIRAN

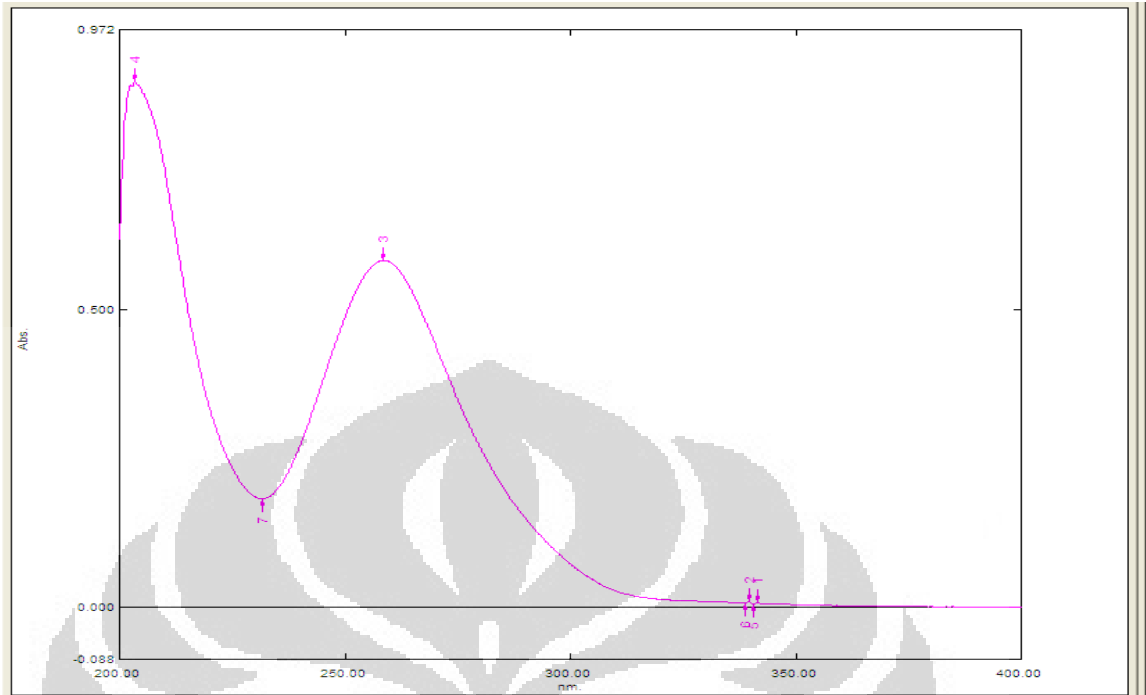
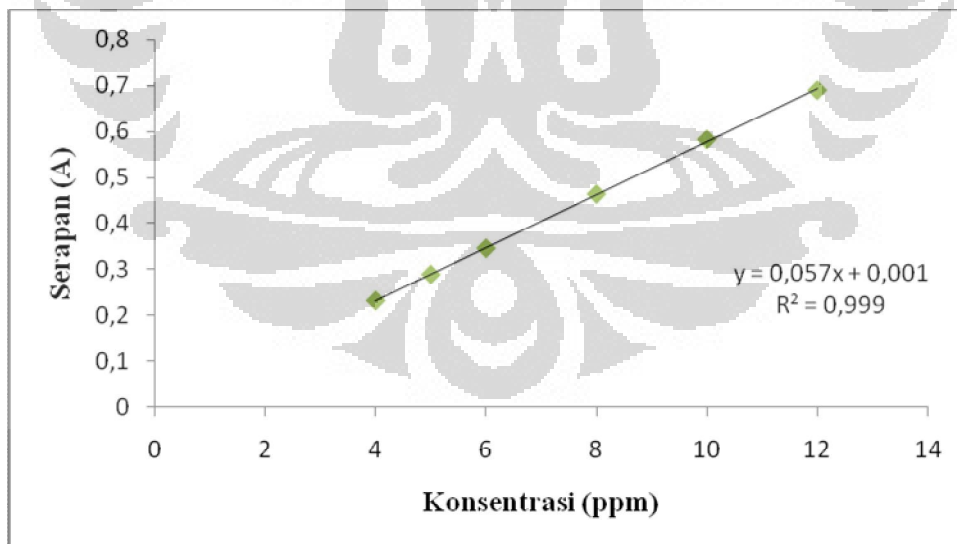
Universitas Indonesia

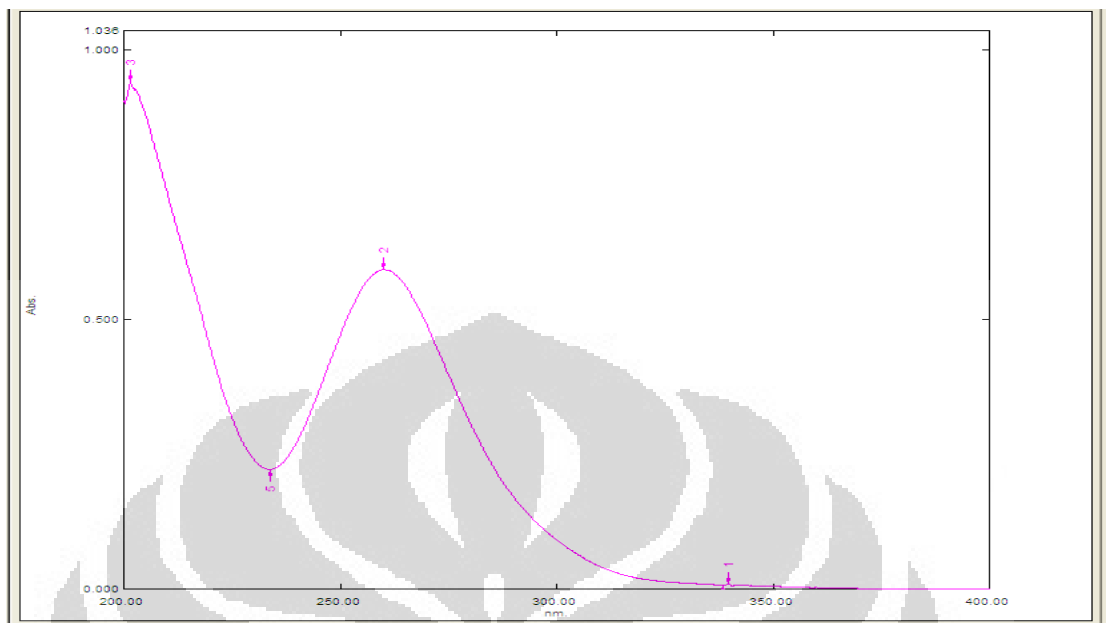
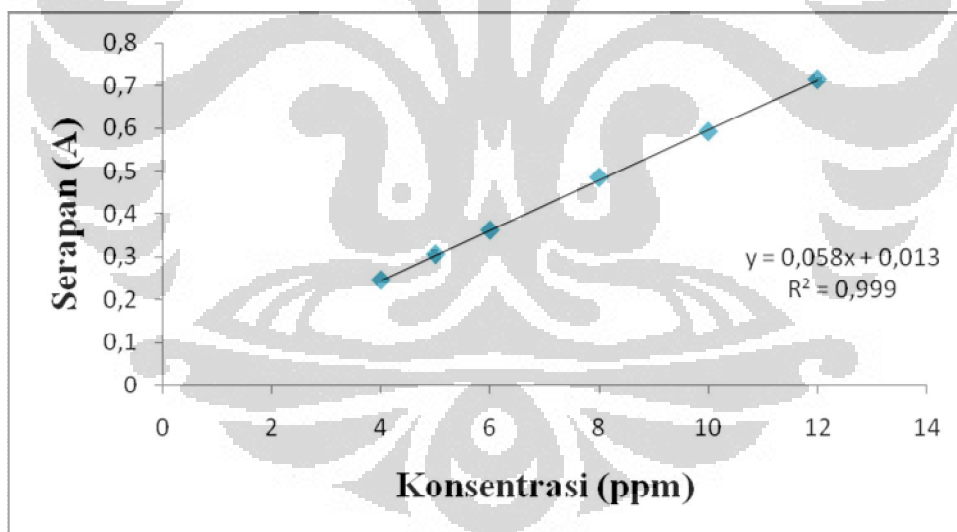
Lampiran 1 Kurva serapan KHP (Kalium Hidrogen Ftalat) 100 ppm dalam NaOH 1N



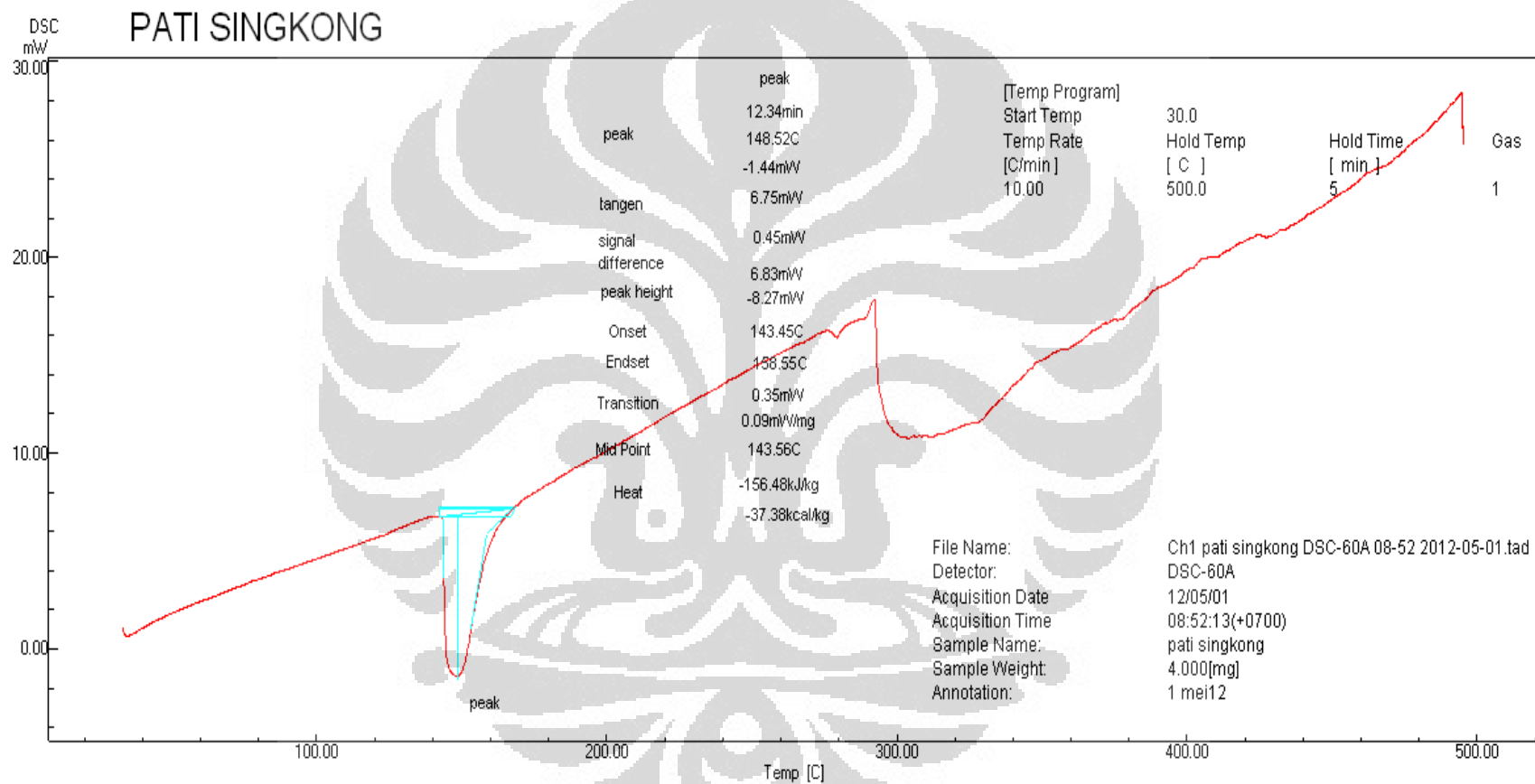
Lampiran 2 Kurva Kalibrasi KHP dalam NaOH 1 N pada panjang gelombang 271,8 nm



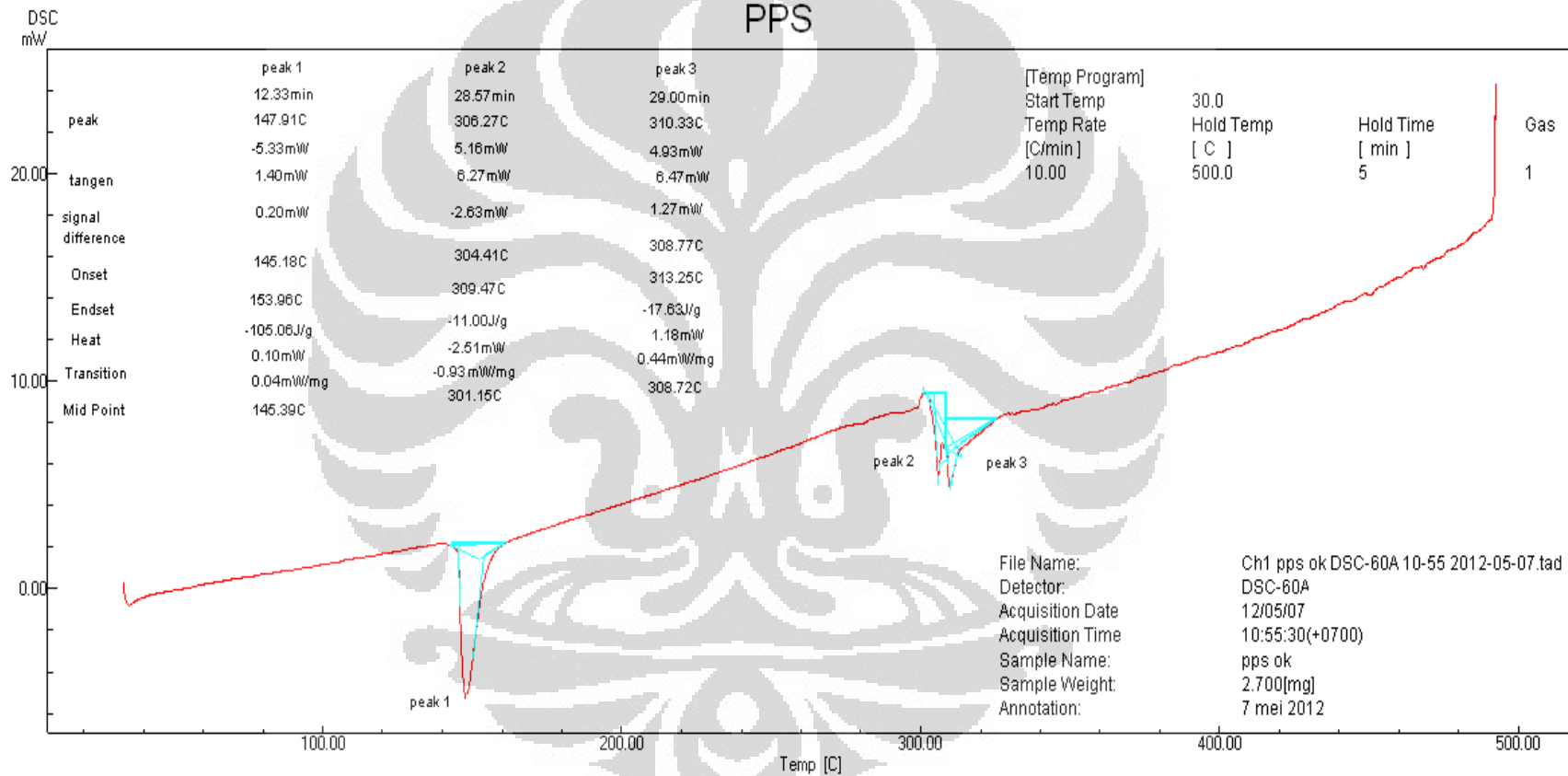
Lampiran 3 Kurva serapan ketoprofen 10 ppm dalam HCl pH 1,2**Lampiran 4** Kurva kalibrasi ketoprofen dalam HCl pH 1,2

Lampiran 5 Kurva serapan ketoprofen 10 ppm dalam medium fosfat pH 7,4**Lampiran 6** Kurva kalibrasi ketoprofen dalam medium fosfat pH 7,4

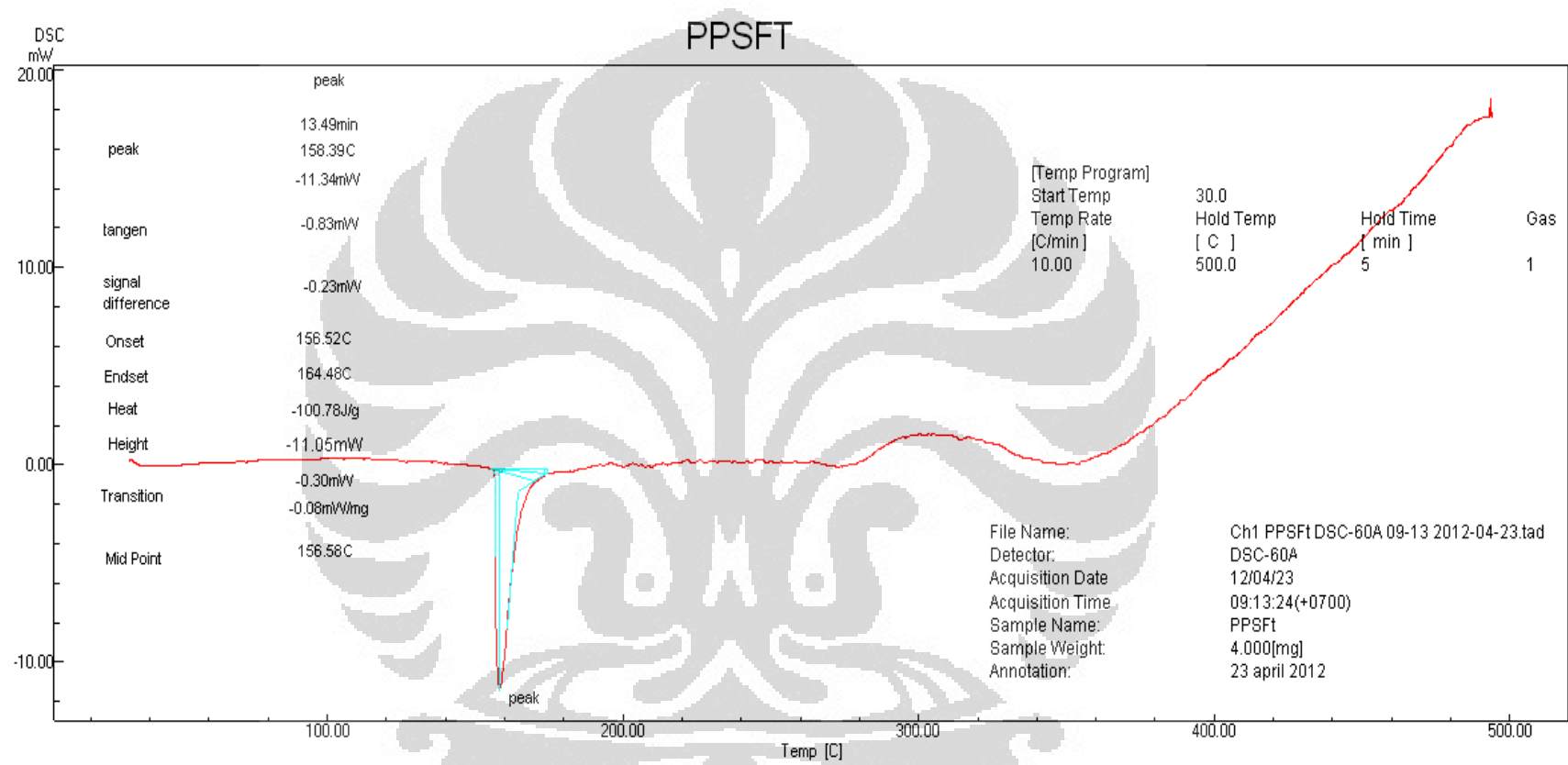
Lampiran 7. Kurva endotermik pati singkong



Lampiran 8. Kurva endotermik PPS



Lampiran 9. Kurva endotermik PPSFt



Lampiran 10. Hasil uji kadar air Pati Singkong, PPS, dan PPSFt

No.	Kadar Air (%)		
	Pati Singkong	PPSFt	PPS
1	14,83	5,90	11,52
2	13,45	5,97	11,34
3	12,93	6,02	11,08
Rata-rata	13,74	5,96	11,31
SD	0,98	0,06	0,22

Lampiran 11. Tabel hasil uji higroskopisitas serbuk PPSFt dan PPS

Perlakuan	Bahan	Persentase Perubahan Berat						
		Hari ke-1	Hari ke-2	Hari ke-3	Hari ke-7	Hari ke-14	Hari ke-21	Hari ke-30
Pot tanpa tutup	PPSFt	12,96	13,66	13,93	14,29	14,36	14,54	14,23
	PPS	3,89	4,10	4,27	4,68	5,18	5,18	4,98
Pot dengan tutup	PPSFt	4,42	6,21	7,54	10,78	13,27	14,34	14,35
	PPS	0,69	1,00	1,58	3,02	3,91	5,10	4,91
Pot tanpa tutup + silika gel	PPSFt	1,15	3,17	4,45	7,57	10,55	12,85	14,35
	PPS	3,71	4,34	4,57	4,62	4,61	4,66	4,78
Pot dengan tutup + silika gel	PPSFt	0,96	0,79	1,22	3,59	8,42	11,86	13,93
	PPS	1,66	2,73	2,90	4,83	5,85	6,01	6,47

Lampiran 12. Tabel hasil uji pH serbuk PPSFt dan PPS

Percobaan ke-	pH	
	PPSFt	PPS
1	5,59	7,11
2	5,72	6,61
3	5,85	6,35
Rata-rata	5,72	6,69
SD	0,13	0,38626

Lampiran 13. Tabel substitusi ftalat dalam PPSFt

Sampel	Persentase ftalat (%)	Derajat Substitusi
1	4,8827	0,0558
2	4,7739	0,0545
3	4,5758	0,0521
Rata-rata	4,7441	0,0541
SD	0,1556	0,00186

Lampiran 14. Tabel uji laju alir PPSFt dan PPS

PPSFt		
Bobot (gram)	Waktu (detik)	Laju alir (g/det)
40,2	4,52	8,89
40,7	2,85	14,28
39,3	3,45	11,39
38,8	3,36	11,55
Rata-rata		11,53 ± 2,20

PPS		
Bobot (gram)	Waktu (dtk)	Laju alir (g/dtk)
12,7	7,55	1,68
11,8	5,33	2,214
Rata-rata		1,947 ± 0,38

Lampiran 15. Tabel uji kompresibilitas PPSFt dan PPS

PPSFt

Bobot serbuk (g)	Vol awal (ml)	Vol akhir (ml)	Bulk density (g/ml)	Tapped density (g/ml)	Hausner Ratio	Carrs index
24,2	60	43	0,403	0,563	1,395	28,333
18,2	50	33	0,364	0,552	1,515	34,000
20,1	50	35	0,402	0,574	1,429	30,000
Rata-rata			0,390	0,563	1,446	30,778
SD			0,02	0,01	0,06	2,91

PPS

Bobot serbuk (g)	Vol awal (ml)	Vol akhir (ml)	Bulk density (g/ml)	Tapped density (g/ml)	Hausner Ratio	Carrs index
4,7	50	36	0,094	0,131	1,39	28,24
5,1	50	37	0,102	0,138	1,35	26,09
5,3	50	37	0,106	0,143	1,35	25,87
Rata-rata			0,101	0,137	1,363	26,733
SD			0,006	0,006	0,023	1,31

Lampiran 16. Tabel kekuatan gel PPSFt dan PPS

Kekuatan gel PPSFt (gf)	Kekuatan gel PPS (gf)
33,7	12,5
30,2	11
29,9	11,9
34,7	13,5
31	14,3
31,90 ± 2,17	12,64 ± 1,30

Lampiran 17. Indeks mengembang PPSFt dalam medium berbagai pH

Waktu (menit)	Indeks Mengembang (%)																	
	Aquadest		pH 1,2		pH 6,8		pH 7,4		pH 10		pH 12							
0	0,00	± 0,00	0,00	± 0,00	0,00	± 0,00	0,00	± 0,00	0,00	± 0,00	0,00	± 0,00	0,00	± 0,00	0,00	± 0,00	0,00	± 0,00
1	86,96	± 10,53	128,04	± 28,54	118,33	± 38,65	127,63	± 33,36	122,33	± 60,91	121,95	± 32,58						
2	112,69	± 3,61	129,32	± 34,15	126,77	± 24,16	146,11	± 15,37	133,62	± 40,71	125,25	± 20,42						
3	130,35	± 16,26	137,23	± 35,34	148,09	± 31,25	154,55	± 6,09	133,56	± 17,86	144,04	± 28,42						
4	128,75	± 21,29	136,45	± 25,09	155,15	± 25,67	143,16	± 38,08	147,55	± 18,47	142,46	± 7,74						
5	149,52	± 17,46	145,31	± 23,83	171,65	± 5,82	155,45	± 24,93	157,31	± 44,56	143,94	± 4,78						
10	154,97	± 24,42	147,91	± 25,44	180,43	± 5,59	146,01	± 35,14	144,43	± 30,97	147,29	± 33,05						
15	160,22	± 10,66	130,42	± 33,16	196,94	± 11,67	169,12	± 11,52	167,40	± 11,98	154,05	± 17,46						
30	173,67	± 24,71	156,40	± 26,96	187,43	± 15,91	176,55	± 27,15	160,06	± 29,11	166,05	± 28,41						
45	170,38	± 22,96	150,17	± 9,16	192,65	± 25,64	177,15	± 25,87	178,81	± 17,07	178,65	± 21,36						
60	192,06	± 3,09	160,11	± 14,76	199,95	± 18,83	191,39	± 17,22	189,77	± 51,28	186,21	± 43,03						
90	207,29	± 29,81	180,46	± 18,74	200,60	± 18,09	196,99	± 16,43	172,02	± 72,46	207,57	± 35,03						
120	192,52	± 14,66	181,84	± 24,28	220,55	± 21,52	205,14	± 35,72	208,01	± 44,06	205,27	± 26,15						
180	220,11	± 19,49	199,02	± 24,38	226,61	± 1,19	211,65	± 26,36	210,87	± 56,11	211,27	± 31,01						
240	212,77	± 39,18	215,10	± 29,78	245,47	± 17,78	228,17	± 12,18	205,17	± 44,69	218,87	± 46,48						
300	245,33	± 32,73	219,54	± 22,61	232,01	± 19,89	229,81	± 10,49	217,51	± 51,79	205,53	± 52,18						
360	243,28	± 14,26	229,97	± 23,04	208,54	± 68,54	251,79	± 23,57	216,13	± 52,69	248,07	± 17,00						
480	273,55	± 15,66	266,75	± 19,67	234,41	± 87,46	274,77	± 31,45	253,35	± 47,07	262,26	± 38,85						

Lampiran 18. Kelarutan PPSFt dalam medium berbagai pH

Percobaan ke-	Kelarutan PPSFt (mg/100 ml)							
	pH 1,2	pH 5	pH 6,8	pH 7,4	pH 10	pH 12	Aquadest	NaOH 1 N
1	663,304	674,302	680,717	782,446	784,279	793,443	676,135	804,441
2	569,824	545,996	669,720	652,307	655,973	663,304	684,383	712,794
3	534,999	573,490	649,557	630,312	632,144	637,643	681,634	868,594
Rata-rata	589,38	597,93	666,66	688,35	690,80	698,13	680,72	795,28
SD	66,35	67,55	15,80	82,22	81,83	83,53	4,20	78,30

Lampiran 19. Indeks mengembang PPS dalam medium berbagai pH

Waktu (menit)	Indeks Mengembang (%)															
	Aquadest		pH 1,2		pH 6,8		pH 7,4		pH 10		pH 12					
0	0,00	± 0,00	0,00	± 0,00	0,00	± 0,00	0,00	± 0,00	0,00	± 0,00	0,00	± 0,00	0,00	± 0,00	0,00	± 0,00
1	96,21	± 16,10	123,6	± 36,60	59,49	± 7,90	67,57	± 8,61	62,17	± 2,92	66,82	± 1,25				
2	114,79	± 3,52	127,244	± 47,33	63,41	± 6,36	77,57	± 9,82	69,71	± 4,89	84,08	± 17,51				
3	123,09	± 14,00	169,936	± 68,67	67,44	± 5,22	91,24	± 6,97	72,10	± 3,84	96,87	± 1,18				
4	122,53	± 4,62	171,722	± 79,99	71,12	± 5,11	99,86	± 12,43	74,96	± 4,48	100,55	± 3,09				
5	121,76	± 12,14	274,622	± 178,14	73,59	± 5,36	110,80	± 18,21	79,20	± 5,92	103,80	± 7,26				
10	123,29	± 3,61	290,922	± 91,77	79,34	± 4,27	124,37	± 12,60	91,49	± 2,94	112,02	± 6,86				
15	123,42	± 2,80	308,211	± 51,88	87,18	± 9,82	130,54	± 7,20	100,44	± 8,70	126,32	± 15,39				
30	132,67	± 2,89	303,133	± 61,17	94,82	± 9,67	138,36	± 15,11	114,89	± 8,72	160,73	± 42,00				
45	150,23	± 12,85	275,889	± 28,29	143,02	± 17,18	143,21	± 14,62	124,51	± 6,97	157,87	± 25,97				
60	159,62	± 16,44	383,667	± 57,11	144,53	± 23,47	149,81	± 12,36	130,54	± 8,35	180,38	± 17,61				
90	175,89	± 38,35	441,522	± 98,73	153,90	± 21,91	154,48	± 12,23	136,39	± 7,10	191,37	± 14,38				
120	216,22	± 7,36	422,944	± 49,16	165,14	± 27,93	169,12	± 0,61	151,69	± 6,66	209,37	± 24,14				
180	269,89	± 26,17	441,222	± 52,28	217,51	± 31,54	194,08	± 5,62	270,92	± 20,22	272,45	± 58,05				
240	296,94	± 39,43	629,4333	± 74,95	210,73	± 14,55	208,12	± 18,41	350,51	± 48,72	271,12	± 59,94				
300	295,89	± 77,67	522,522	± 50,50	223,97	± 11,84	252,28	± 23,55	359,28	± 55,42	352,72	± 128,72				
360	278,94	± 41,37	587,578	± 60,80	251,12	± 15,86	314,70	± 37,32	258,11	± 144,24	382,22	± 112,88				
480	287,56	± 7,08	527,711	± 48,30	244,42	± 17,57	325,14	± 48,19	336,10	± 39,87	378,80	± 69,58				

Lampiran 20 . Ringkasan karakterisasi PPSFt dan PPS

Parameter	PPSFt	PPS
Bentuk Fisik	Serbuk putih kekuningan, tidak berbau	Serbuk ringan, putih, tidak berbau, voluminus
Densitas (g/ml)	0,563 ± 0,011 g/ml	0,137 ± 0,006 g/ml
Morfologi	Serpihan dengan bentuk tidak beraturan, tidak berongga, lebih padat	Serpihan dengan bentuk tidak beraturan, dan berongga
Analisis Sifat Termal	Tg : 156,58°C Jarak lebur: 156,52 – 164,48 °C Puncak peleburan: 158,39°C Energi peleburan: -100,78 J/g	Tg: 145,39°C Jarak lebur: 145,18 – 153,96 °C Puncak peleburan: 147,91 °C Energi peleburan: - 105,06 J/g
Kadar Air	5,96% ± 0,06%	11,31% ± 0,22%
pH	5,72 ± 0,13	6,69 ± 0,38
Derajat Substitusi	0,0541 ± 0,0017	-
Spektrum Infra Merah	1500,49 (sedang) → C=C aromatis 1716,70 (lemah) → C=O asam karboksilat	-
Laju Alir	11,53 g/detik	1,95 g/detik
Kelarutan dalam Aquadest	680,72 ± 4,20 mg/100ml	-
Kekuatan gel	31,90 ± 2,17	12,64 ± 1,30

Lampiran 21 Hasil uji laju alir

Percobaan	Formula			
	1	2	3	4
1	5,41	5,93	6,16	5,91
2	5,50	5,94	6,20	5,96
3	5,86	6,07	6,26	6,19
Rata-rata (g/detik)	5,59	5,98	6,21	6,02
SD	0,23	0,08	0,05	0,15

Lampiran 22 Hasil Uji Sudut Istirahat

Percobaan	Formula			
	1	2	3	4
1	30,17	29,74	30,47	27,45
2	30,17	30,76	30,76	27,75
3	29,17	30,46	30,76	28,07
Rata-rata (°)	29,84	30,32	30,66	27,76
SD	0,58	0,52	0,17	0,31

Lampiran 23 Hasil Uji Indeks Kompresibilitas

Percobaan	Formula			
	1	2	3	4
1	4,00	6,00	4,00	9,52
2	4,00	6,00	6,00	9,52
3	4,00	6,00	6,00	9,62
Rata-rata (%)	4,00	6,00	5,33	9,52
SD	0,00	0,00	1,15	0,00

Lampiran 24 Hasil Uji Rasio Hausner

Percobaan	Formula			
	1	2	3	4
1	1,04	1,06	1,04	1,10
2	1,04	1,06	1,06	1,10
3	1,04	1,06	1,06	1,10
Rata-rata	1,04	1,06	1,05	1,10
SD	0,00	0,00	0,01	0,00

Lampiran 25 Hasil Uji Tebal Tablet Lepas Lambat

Tablet ke-	F1	F2	F3	F4
	Tebal (cm)	Tebal (cm)	Tebal (cm)	Tebal (cm)
1	0,44	0,44	0,44	0,46
2	0,44	0,44	0,44	0,46
3	0,44	0,44	0,445	0,46
4	0,44	0,44	0,44	0,46
5	0,44	0,44	0,44	0,46
6	0,44	0,44	0,445	0,46
7	0,44	0,44	0,445	0,46
8	0,44	0,44	0,44	0,46
8	0,44	0,44	0,44	0,46
10	0,44	0,44	0,445	0,46
11	0,44	0,44	0,445	0,46
12	0,44	0,44	0,44	0,46
13	0,44	0,44	0,44	0,46
14	0,44	0,44	0,44	0,46
15	0,44	0,44	0,44	0,46
16	0,44	0,44	0,44	0,46
17	0,44	0,44	0,44	0,46
18	0,44	0,44	0,44	0,46
19	0,44	0,44	0,445	0,46
20	0,44	0,44	0,445	0,46
Rata-rata	0,44	0,44	0,442	0,46
SD	0,00	0,00	0,002	0,00

Lampiran 26 Hasil Uji Diameter Tablet Lepas Lambat

Tablet ke-	F1	F2	F3	F4
	Diameter (cm)	Diameter (cm)	Diameter (cm)	Diameter (cm)
1	1,31	1,31	1,31	1,31
2	1,31	1,31	1,31	1,31
3	1,31	1,31	1,31	1,31
4	1,31	1,31	1,31	1,31
5	1,31	1,31	1,31	1,32
6	1,31	1,31	1,31	1,32
7	1,31	1,31	1,31	1,31
8	1,31	1,31	1,31	1,32
8	1,31	1,31	1,31	1,32
10	1,31	1,31	1,31	1,31
11	1,31	1,31	1,31	1,32
12	1,31	1,31	1,31	1,32
13	1,31	1,31	1,31	1,31
14	1,31	1,31	1,31	1,32
15	1,31	1,31	1,31	1,32
16	1,31	1,31	1,31	1,31
17	1,31	1,31	1,31	1,31
18	1,31	1,31	1,31	1,32
19	1,31	1,31	1,31	1,32
20	1,31	1,31	1,31	1,31
Rata-rata	1,31	1,31	1,31	1,32
SD	0,00	0,00	0,00	0,01

Lampiran 27. Tabel hasil perbandingan diameter terhadap tebal

Tablet ke-	F1	F2	F3	F4
1	2,98	2,98	2,98	2,85
2	2,98	2,98	2,98	2,85
3	2,98	2,98	2,94	2,85
4	2,98	2,98	2,98	2,85
5	2,98	2,98	2,98	2,87
6	2,98	2,98	2,94	2,87
7	2,98	2,98	2,94	2,85
8	2,98	2,98	2,98	2,87
8	2,98	2,98	2,98	2,87
10	2,98	2,98	2,94	2,85
11	2,98	2,98	2,94	2,87
12	2,98	2,98	2,98	2,87
13	2,98	2,98	2,98	2,85
14	2,98	2,98	2,98	2,87
15	2,98	2,98	2,98	2,87
16	2,98	2,98	2,98	2,85
17	2,98	2,98	2,98	2,85
18	2,98	2,98	2,98	2,87
19	2,98	2,98	2,94	2,87
20	2,98	2,98	2,94	2,85
Rata-rata	2,98	2,98	2,97	2,86
SD	0,00	0,00	0,01	0,01

Lampiran 28 Hasil Uji Keseragaman Bobot Tablet Lepas Lambat

No	Formula I			Formula II			Formula III			Formula IV		
	Bobot (mg)	Jumlah zat aktif (mg)	Jumlah zat aktif (%)	Bobot (mg)	Jumlah zat aktif (mg)	Jumlah zat aktif (%)	Bobot (mg)	Jumlah zat aktif (mg)	Jumlah zat aktif (%)	Bobot (mg)	Jumlah zat aktif (mg)	Jumlah zat aktif (%)
1	699,4	199,83	99,87	702,1	200,6	100,02	701,2	200,34	100,09	706,2	201,77	100,22
2	700,9	200,26	100,08	702,6	200,74	100,10	700,4	200,11	99,97	705,6	201,60	100,14
3	700,1	200,03	99,97	702,5	200,71	100,08	700,7	200,20	100,01	705,2	201,49	100,08
4	700,6	200,17	100,04	701,2	200,34	99,89	700	200,00	99,91	703,5	201,00	99,84
5	700,2	200,06	99,98	702	200,57	100,01	700,7	200,20	100,01	704,8	201,37	100,03
6	700,9	200,26	100,08	701,9	200,54	99,99	700,6	200,17	100,00	704,1	201,17	99,93
7	700,4	200,11	100,01	702,3	200,66	100,05	700,2	200,06	99,94	704,3	201,23	99,96
8	700,2	200,06	99,98	702,2	200,63	100,04	701	200,29	100,06	704,9	201,40	100,04
9	700,5	200,14	100,02	701,2	200,34	99,89	700,7	200,20	100,01	704,8	201,37	100,03
10	700,2	200,06	99,98	701,3	200,37	99,91	700,5	200,14	99,98	702,8	200,80	99,74
Rata-rata	700,34	200,10	100,00	701,93	200,55	100,00	700,60	200,17	100,00	704,62	201,32	100,00
SD	0,44	0,13	0,06	0,53	0,15	0,07	0,35	0,10	0,05	0,99	0,38	0,14
KV (%)		0,06			0,07			0,05		0,14		

Lampiran 29 Hasil Uji Kekerasan Tablet Lepas Lambat

Tablet ke-	F1 (Kp)	F2 (Kp)	F3 (Kp)	F4 (Kp)
1	11,51	10,39	10,90	12,13
2	11,62	9,07	10,49	11,31
3	11,31	9,58	9,07	11,51
4	10,39	11,11	10,29	11,82
5	12,13	10,09	8,15	11,31
6	12,64	10,49	8,05	11,92
Rata-rata	11,60	10,12	9,49	11,67
SD	0,76	0,71	1,24	0,34

Lampiran 30 Jumlah Kumulatif Obat Terdisolusi (%)

Waktu (menit)	F1	F2	F3	F4
0	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00
5	0,67 ± 0,09	0,66 ± 0,06	0,96 ± 0,40	0,98 ± 0,14
10	0,86 ± 0,18	0,75 ± 0,01	1,24 ± 0,32	1,17 ± 0,01
15	1,06 ± 0,18	0,94 ± 0,09	1,33 ± 0,35	1,50 ± 0,10
30	1,52 ± 0,18	1,26 ± 0,08	1,90 ± 0,41	2,58 ± 0,14
45	1,95 ± 0,22	1,63 ± 0,13	2,39 ± 0,19	4,43 ± 0,35
60	2,39 ± 0,22	1,88 ± 0,13	3,07 ± 0,47	7,05 ± 0,41
90	3,12 ± 0,14	2,49 ± 0,14	3,51 ± 0,49	13,42 ± 1,45
120	4,26 ± 0,77	3,18 ± 0,16	4,35 ± 0,55	21,95 ± 2,85
150	8,78 ± 0,09	5,66 ± 0,30	4,55 ± 0,23	29,62 ± 5,10
180	12,91 ± 0,47	9,79 ± 0,32	7,24 ± 0,49	49,18 ± 4,38
240	20,32 ± 0,73	16,69 ± 0,56	11,77 ± 0,31	75,93 ± 4,13
360	32,65 ± 1,42	27,86 ± 1,02	19,28 ± 1,19	84,06 ± 5,77
480	42,76 ± 6,80	38,09 ± 0,72	26,13 ± 1,42	89,86 ± 5,81
600	55,49 ± 6,00	48,53 ± 1,28	32,94 ± 1,98	86,34 ± 5,37

Lampiran 31. Data uji disolusi tablet lepas lambat ketoprofen F1

waktu	Wt			% terdisolusi			Rata-rata
0	0	0	0	0	0	0	0
5	1,525477	1,307106	1,166724	0,762738	0,653553	0,583362	0,666551
10	1,869983	1,961144	1,304471	0,934991	0,980572	0,652236	0,855933
15	2,436499	2,169948	1,739965	1,21825	1,084974	0,869983	1,057735
30	3,305442	3,191924	2,61688	1,652721	1,595962	1,30844	1,519041
45	4,277331	4,022218	3,425338	2,138666	2,011109	1,712669	1,954148
60	5,181629	4,861352	4,320451	2,590815	2,430676	2,160225	2,393905
90	6,501005	6,286447	5,9426	3,250503	3,143224	2,9713	3,121675
120	10,2365	8,05435	7,270295	5,11825	4,027175	3,635147	4,260191
150	17,37983	17,55782	17,76115	8,689914	8,778911	8,880574	8,783133
180	25,83154	24,86957	26,75832	12,91577	12,43479	13,37916	12,90991
240	40,36285	39,35199	42,22701	20,18142	19,676	21,11351	20,32364
360	62,03791	66,61239	67,24256	31,01896	33,30619	33,62128	32,64881
480	69,81407	92,65613	94,06503	34,90703	46,32806	47,03251	42,75587
600	97,12024	118,2093	117,6268	48,56012	59,10465	58,81339	55,49272

Lampiran 32. Data uji disolusi tablet lepas lambat ketoprofen F2

Waktu	Wt			% terdisolusi			rata-rata
0	0	0	0	0	0	0	0
5	1,463085	1,244714	1,244714	0,731542	0,622357	0,622357	0,658752
10	1,541733	1,492513	1,492513	0,770867	0,746256	0,746256	0,75446
15	1,823847	2,086066	1,711716	0,911924	1,043033	0,855858	0,936938
30	2,592444	2,311681	2,635078	1,296222	1,155841	1,317539	1,256534
45	3,416153	2,960693	3,381317	1,708076	1,480347	1,690659	1,62636
60	4,030329	3,538648	3,698787	2,015165	1,769324	1,849393	1,877961
90	5,274835	4,699792	4,970849	2,637418	2,349896	2,485425	2,490913
120	6,719861	6,091785	6,272201	3,359931	3,045893	3,136101	3,180641
150	11,73771	10,63058	11,61388	5,868855	5,315288	5,806939	5,663694
180	18,92365	19,65699	20,18026	9,461823	9,828496	10,09013	9,793483
240	32,07738	33,9771	34,08142	16,03869	16,98855	17,04071	16,68932
360	53,57609	57,65849	55,91118	26,78804	28,82925	27,95559	27,85763
480	75,73432	77,77813	75,00766	37,86716	38,88907	37,50383	38,08669
600	96,31837	99,92822	94,96564	48,15919	49,96411	47,48282	48,53537

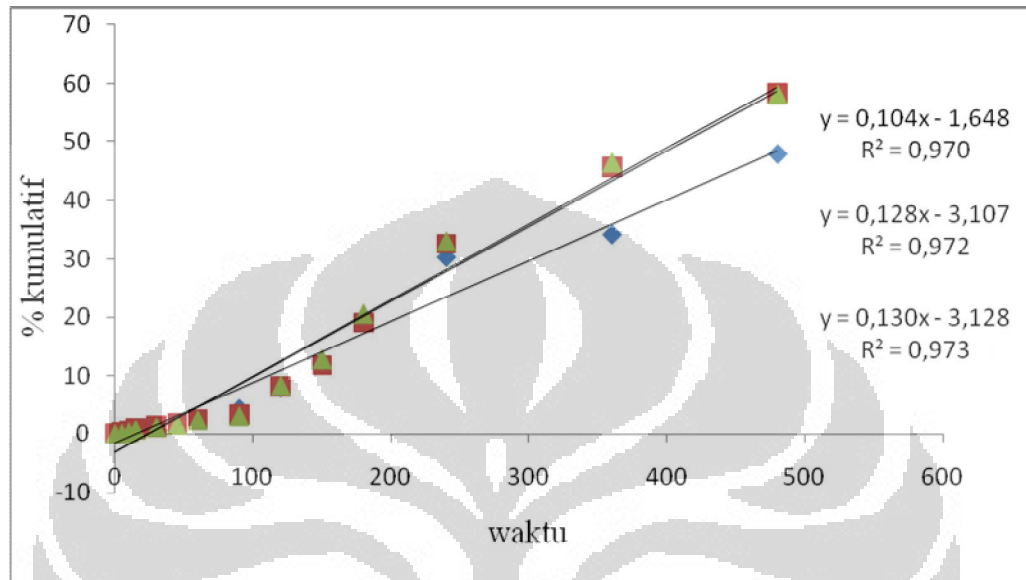
Lampiran 33. Data uji disolusi tablet lepas lambat ketoprofen F3

Waktu	Wt			% terdisolusi			rata-rata
0	0	0	0	0	0	0	0
5	1,837435	1,759445	2,289775	0,918718	0,879723	1,144887	0,981109
10	2,341386	2,356118	2,330815	1,170693	1,178059	1,165407	1,171386
15	3,225061	2,834419	2,917955	1,61253	1,41721	1,458977	1,496239
30	4,851369	5,407868	5,211508	2,425685	2,703934	2,605754	2,578458
45	8,460693	8,446308	9,651508	4,230347	4,223154	4,825754	4,426418
60	14,41334	13,16655	14,70485	7,206672	6,583276	7,352426	7,047458
90	27,74341	23,59714	29,1688	13,87171	11,79857	14,5844	13,41823
120	48,40269	37,50338	45,78821	24,20134	18,75169	22,89411	21,94905
150	66,59616	47,58334	63,5164	33,29808	23,79167	31,7582	29,61598
180	107,9229	90,7077	96,47266	53,96146	45,35385	48,23633	49,18388
240	144,6836	149,9744	160,8938	72,34182	74,98721	80,44688	75,9253
360	157,3715	180,3261	166,6622	78,68573	90,16303	83,3311	84,05995
480	185,9289	186,9144	166,3003	92,96446	93,45719	83,15014	89,85726
600	169,7077	184,6005	163,7531	84,85383	92,30025	81,87655	86,34354

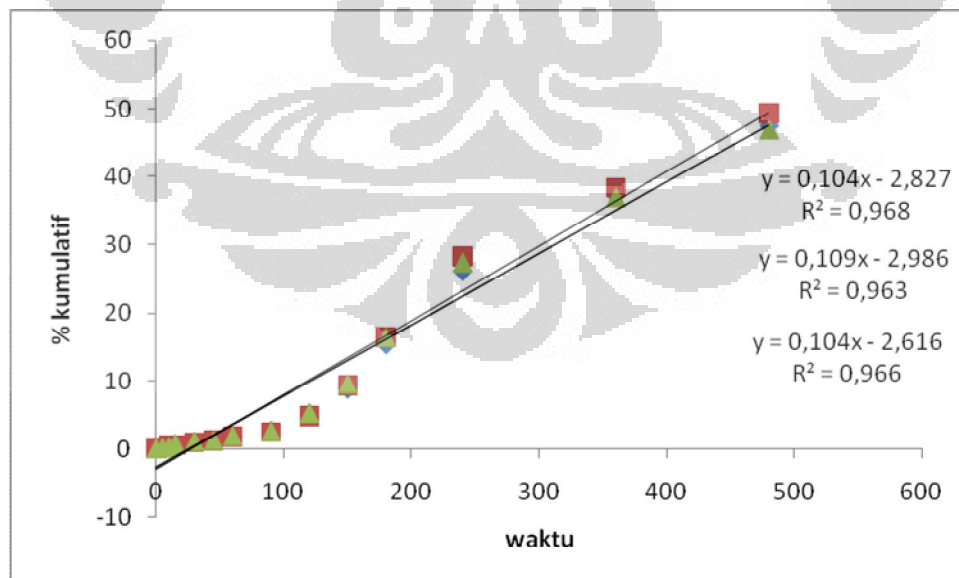
Lampiran 34. Data uji disolusi tablet lepas lambat ketoprofen F4

Waktu	Wt			% terdisolusi			rata-rata
0	0	0	0	0	0	0	0
5	1,182322	1,821837	2,804506	0,591161	0,910919	1,402253	0,968111
10	1,944159	2,294419	3,210017	0,97208	1,14721	1,605009	1,241433
15	2,074801	2,475667	3,463709	1,0374	1,237834	1,731854	1,335696
30	2,861768	4,156049	4,421733	1,430884	2,078024	2,210867	1,906592
45	4,405927	4,778544	5,202808	2,202964	2,389272	2,601404	2,39788
60	5,062218	6,780069	6,584749	2,531109	3,390035	3,292374	3,071173
90	6,037227	7,056291	7,997019	3,018614	3,528146	3,99851	3,51509
120	7,428007	9,237712	9,439792	3,714003	4,618856	4,719896	4,350919
150	8,756869	8,931642	9,627847	4,378435	4,465821	4,813923	4,552726
180	14,53526	13,46063	15,44534	7,267628	6,730315	7,722671	7,240205
240	23,00888	23,38795	24,23629	11,50444	11,69397	12,11815	11,77219
360	37,15168	37,22542	41,3242	18,57584	18,61271	20,6621	19,28355
480	50,98573	50,2876	55,51159	25,49286	25,1438	27,7558	26,13082
600	64,54448	62,75716	70,35336	32,27224	31,37858	35,17668	32,9425

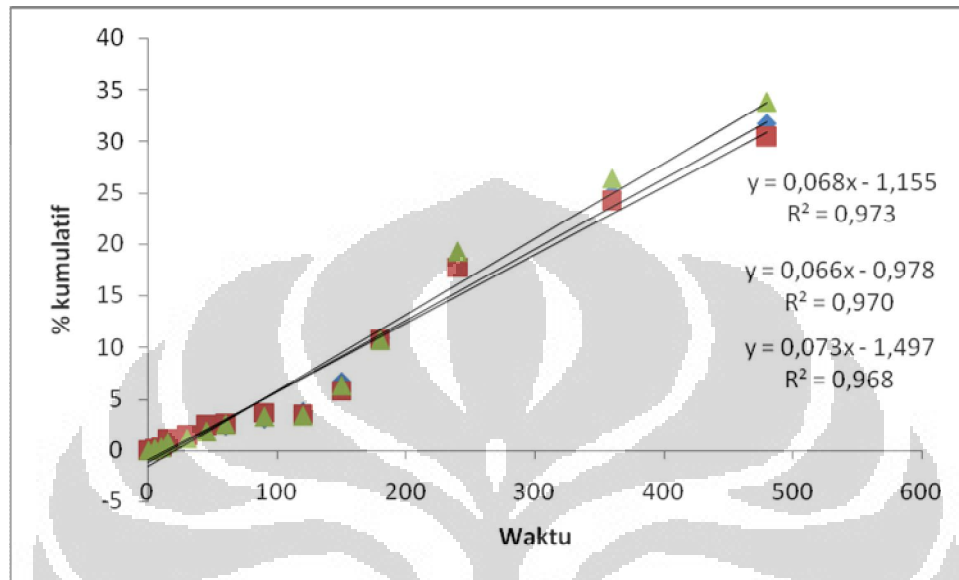
Lampiran 35. Grafik orde nol Formula 1



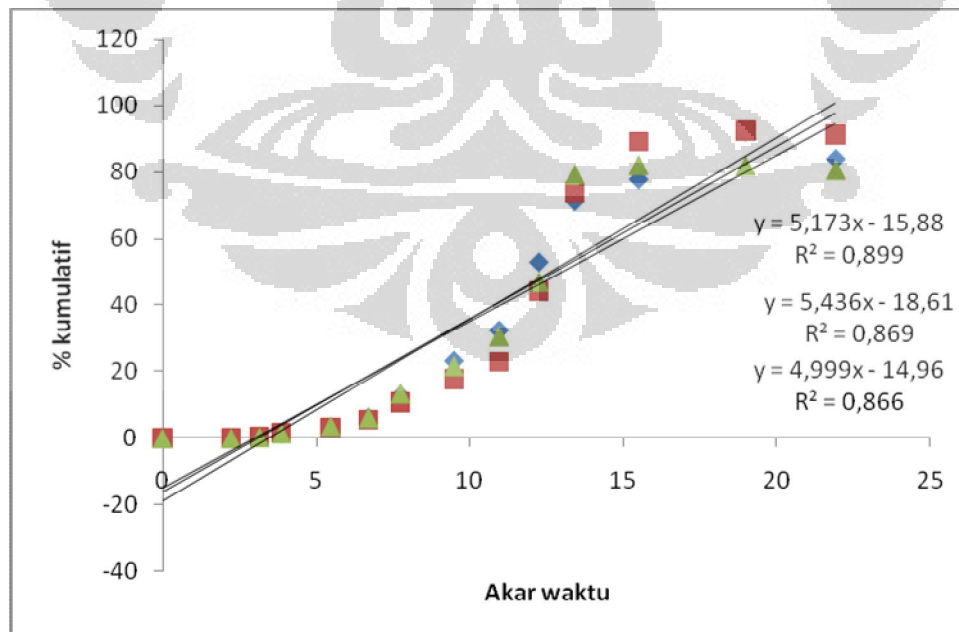
Lampiran 36. Grafik kinetika orde nol formula 2



Lampiran 37. Grafik kinetika orde nol formula 3



Lampiran 38. Grafik kinetika higuchi formula 4



Lampiran 39. Sertifikat analisi alkohol 96%

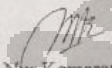
HASIL PEMERIKSAAN

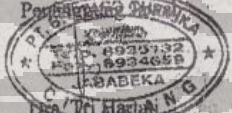
BRATACO CHEMIKA

Nama Bahan : Alkohol 96%
No Batch : J 1995/08
Ex : lokal

Jenis Pemeriksaan	Hasil Pemeriksaan
Pemerian	Cairan jernih mudah menguap, tidak berwarna, bau khas, mudah terbakar
Kelarutan	Bercampur dengan air dan praktis bercampur dengan semua pelarut organik
Identifikasi	5 ml etanol tambah beberapa tts iod 0.1 N tambah 5 ml NaOH 1N; Endapan kuning iodoform (bau)
Methanol test	1tts etanol + 1tts $KmNO_4$ 1:20 + 1 tts Asam fosfat 1:20 + beberapa tts Na ₂ Di sulfite 1:20 kocok ad jernih lalu tambahkan 5 ml campuran asam krotaotropat 50 mg dan asam sulfat P 75 ml dan air 33,3 ml : tidak ungu
Keasaman	Sesuai (dibutuhkan 0,2 ml NaOH 0,02 N untuk menetralkan)
Zat Tak Larut Dalam Air	Sesuai (tetap jernih setelah ditambahkan air dengan volume sama)
Permanganat Test Time	18.10 menit
Berat Jenis	0,8100 g/ml
Kadar	95,7 %
Indeks Bias	1,360

Kesimpulan : Memenuhi Syarat FI IV

Pemeriksa

Nur Komarawati
Analisis

Cikarang 25 November 2008
Periksa

Dra. Tri Harta N G
Apoteker
SIK 3836/B

KANTOR PUSAT : Jl. Cideng Barat No. 78 Jakarta Pusat 10150 Telp. (021) 3622733 (Hunting 5 Lines)
Fax. : (021) 3622825. Email : brataco@india.net.id

KANTOR CABANG :

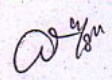
- JAKARTA : Jl. Mangga Besar V No. 5, Jakarta 11180
Telp. : (021) 8120312 (Hunting 3 Lines), (021) 6200113 (Hunting 3 Lines) Fax. : (021) 6292430
- BUNDAWA : Jl. Tejar No. 68 Telp. (031) 6322887, 6407667, 5325057 Fax. (031) 5310485
- SEMARANG : Jl. Pangeran Timur No. 4 Telp. (024) 414960, 412900 Fax. (024) 412300
- BANDUNG : Jl. Klenteng No. 8 Telp. (022) 677129, 630807, 630800 Fax. (022) 631979
- TERBESAN JAKARTA No. 77 G Telp. : (022) 7104277, 7210306-310 Fax. : (022) 7101277

U- BDD

Lampiran 40. Sertifikat analisis ketoprofen

2188_01 - I EN

June 07, 2010

3x 000 311 4477 

sanofi aventis
Because health matters

CERTIFICATE OF ANALYSIS
KETOPROFEN
2188

Batch number: 0918217513 ✓

Manufacturing date : December 29, 2009
Expiry date : December 29, 2014
Analytical method : 2188 PV 08
Storage conditions : Storage: controlled room temperature (up to 25°C).
Inspection lot number : 6360104

Tests	Analytical results	Specifications
Infrared identification	Complies	Complies
U.V. identification	Complies	Complies
Specific absorbance at the maximum about 255 nm	647	615 to 665
Appearance	Crystalline powder	Crystalline powder
Colour	Complies	White to slightly white
Specific optical rotation (c=1, dehydrated ethanol)*	0	-1 to 1 °
Appearance of acetonic solution (1g + 10ml)	< Standard I	<= standard I
Colour of acetonic solution (1g+10 ml)	< Y7	<= Y6
Capillary melting point (*)	95	94 to 97 °C
Assay † (0.1N NaOH) (on dried basis)	100.0	99.0 to 100.5 †
Loss on drying†(60°C; under vacuum)	0.1	<= 0.5 †
Sulphated ash †	< 0.1	<= 0.1 †
Heavy metals †(as lead)	< 0.0010	<= 0.0010 †
RP 28686 (Impurity C) †	< 0.1	<= 0.2 †
RP 28055 (Capril) (Impurity O) †	< 0.02	<= 0.15 †
RP 22551 (Impurity E) †	< 0.1	<= 0.2 †
RP 19421 (Impurity B) †	< 0.1	<= 0.2 †
RP 33601 (Impurity D) †	0.1	<= 0.2 †
RP 24075 (Impurity A) †	< 0.1	<= 0.2 †
RP 24336 (Impurity F) †	< 0.1	<= 0.2 †
Number of others detectable impurities > 0,10 †	0	0
Total impurities (except A and C)†	0.1	<= 0.4 †

Page 01 out of 02

Centre de Production de Viny - 9, Quai Jules Guesde - Viny sur Seine Cedex - France - Tél : +33 (0)1.85.71.85.11 - Fax : +33(0)1.85.71.82.13 - www.sanofi-aventis.com

Lampiran 41. Sertifikat analisis ketoprofen

2188_01 - 1 EN

3x

a

sanofi aventis
Because health matters

June 07, 2010

CERTIFICATE OF ANALYSIS
KETOPROFEN
2188

Batch number : 0918217513

Tests	Analytical results	Specifications
Cyclohexane %	0.009	<= 0.100 %
Benzene %	< 0.0001	<= 0.0002 %
Xylene %	0.020	<= 0.100 %

This batch complies with the specifications of European Pharmacopoeia.
Produced by the Production Center of Vitry, 9 qual Jules Guesde, 94400 Vitry sur Seine

The certificate of analysis has been produced by a validated Laboratory Information Management System and signed electronically the February 25, 2010 at 10:13:20 by Pascal JUGE
Site Quality Manager

Page 02 out of 02

Centre de Produits de Vitry - 9, Qual Jules Guesde - Vitry sur Seine Cedex - France - Tél : +33 (0)1 55 71 26 11 - Fax : +33 (0)1 55 71 22 13 - www.sanofi-aventis.com

Lampiran 42. Sertifikat analisis laktosa monohidrat

14AL00400
B/03/12/0189

DFE pharma

Certificate of analysis

Page 1/2

<p>Issue date 23.01.2012</p> <p>Purchase order 2011001363</p> <p>Delivery item 80487059 000010</p> <p>Order item 369977 000010</p> <p>Total Quantity Item 20.000 KG</p>	<p>PT. Global Chemindo Megatrading Kawasan Industri Pulogadung Jl. Pulo Kambing Raya Kav. IIE No.6 13926 Jakarta Indonesia</p>
---	--

Material:
Lactose HMS Impalpable grade (NZ).
Lactose USP/NF, Ph. Eur., JP
In multi layer paper bag with a poly-ethylene innerbag contents 25 kg net.
Manufacturing site : Ponterra Limited, Kaponga, New Zealand
Product name : Lactose Impalpable HMS
Conforms to USP/NF, Ph. Eur., JP, Lactose monohydrate monograph, current at time of manufacture.
Product description: A white or almost white, crystalline powder freely But slowly soluble in water, practically insoluble in ethanol

Residual solvents
(CFMP/ICH/283/95) : No class 1,2,3 solvents are used during production


Identification : Complies with Pharmacopoeia when tested

Manuf. batch no. : CV070022 ✓ Manuf. date : 07.10.2011 ✓ Quantity: 20.000 KG ✓
Supplier lot no. : CV070022 Expiry date: 05.10.2014 ✓

Characteristic	Unit	SPECIFICATION		Value
		Lower Limit	Upper Limit	
Water (Kp) ✓	%	4,5	5,5	5,1
Loss on drying ✓	%		0,5	0,1
Specific rotation 20 °C anhydr ✓NON		54,4	55,9	55,2
Residue on ignition/Sulph. Ash ✓%			0,10	< 0,10
Absorb.1% , 1cm at 370-300 nm ✓NON			0,07	0,01
Absorb.1% , 1cm at 210-220 nm ✓NON			0,25	0,03
Absorb.10% , 1cm at 400 nm ✓NON			0,04	0,00
Appearance of Solution [Ph. Eur] ✓ Clear and not more coloured than ref. BY7			Passes test	Passes test
Clarity and Colour of Solution ✓ Clear and colourless			Passes test	Passes test

(This is an electronic document valid without signature)


© Copyright: DFE-Ponterra Ingredients GmbH & Co. KG



GLOBAL CHEMINDO MEGATRADING
reliable partner in raw material business

PAGE : 1 OF 2

Lampiran 43. Sertifikat analisis ftalat anhidrida



Certificate of Analysis

8.00592.1000 Phthalic anhydride for synthesis
 Batch S6106992

<p>Assay (morpholine method) Melting range lower value upper value Identity (IR)</p>	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="2" style="text-align: left;">Batch Values</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: right;">101.2</td> <td style="text-align: left;">%</td> </tr> <tr> <td style="text-align: right;">131.2</td> <td style="text-align: left;">°C</td> </tr> <tr> <td style="text-align: right;">133.0</td> <td style="text-align: left;">°C</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: left;">passes test</td> </tr> </tbody> </table>	Batch Values		101.2	%	131.2	°C	133.0	°C	passes test	
Batch Values											
101.2	%										
131.2	°C										
133.0	°C										
passes test											

Date of examination (DD.MM.YYYY): 21.07.2010
Minimum shelf life (DD.MM.YYYY): 31.07.2015

Dr. Wolfgang Bolkart
 responsible laboratory manager quality control

This document has been produced electronically and is valid without a signature

Merck KGaA, Frankfurter Straße 250, 64293 Darmstadt (Germany); +49 6151 72-0
 SA-7 2077188/005920000/000000 V.996 Date: 10.12.2010

Page 1 of 1