



UNIVERSITAS INDONESIA

**PRAGELATINISASI PATI SINGKONG FTALAT
SEBAGAI EKSIPIEN PEMBENTUK FILM
UNTUK SEDIAAN FARMASI**

TESIS

**KURNIA SARI SETIO PUTRI
1006734230**

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



UNIVERSITAS INDONESIA

**PRAGELATINISASI PATI SINGKONG FTALAT
SEBAGAI EKSIPIEN PEMBENTUK FILM
UNTUK SEDIAAN FARMASI**

TESIS

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

**KURNIA SARI SETIO PUTRI
1006734230**

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


ii

SURAT PERNYATAAN BEBAS PLAGIAR

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

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

Depok, 12 Juli 2012



(Kurnia Sari Setio Putri)

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

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

Nama : Kurnia Sari Setio Putri

NPM : 1006734230

Tanda Tangan :




Tanggal : 12 Juli 2012


HALAMAN PENGESAHAN


Tesis ini diajukan oleh :
Nama : Kurnia Sari Setio Putri
NPM : 1006734230
Program Studi : Magister Ilmu Kefarmasian
Judul : Prigelatinisasi Pati Singkong Ftalat sebagai
Eksipien Pembentuk Film untuk Sediaan Farmasi


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

DEWAN PENGUJI

Pembimbing I : Dr. Silvia Surini, M.Pharm.Sc., Apt. ()

Pembimbing II: Prof. Dr. Effionora Anwar, MS., Apt. ()

Penguji I : Dr. Mahdi Jufri, M.Si., Apt. ()

Penguji II : Dr. Iskandarsyah, MS., Apt. ()

Penguji III : Dr. Arry Yanuar, M.Si., Apt. ()

Ditetapkan di : Depok

Tanggal : 12 Juli 2012

KATA PENGANTAR

Alhamdulillahrabbi'l'alamin. Segala puji dan syukur ke hadirat Allah SWT, Rabb Yang Maha Rahim, atas limpahan rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan tesis ini. Penulisan tesis ini dilakukan dalam rangka memenuhi salah satu syarat untuk memperoleh gelar Magister Farmasi di Departemen Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Indonesia.

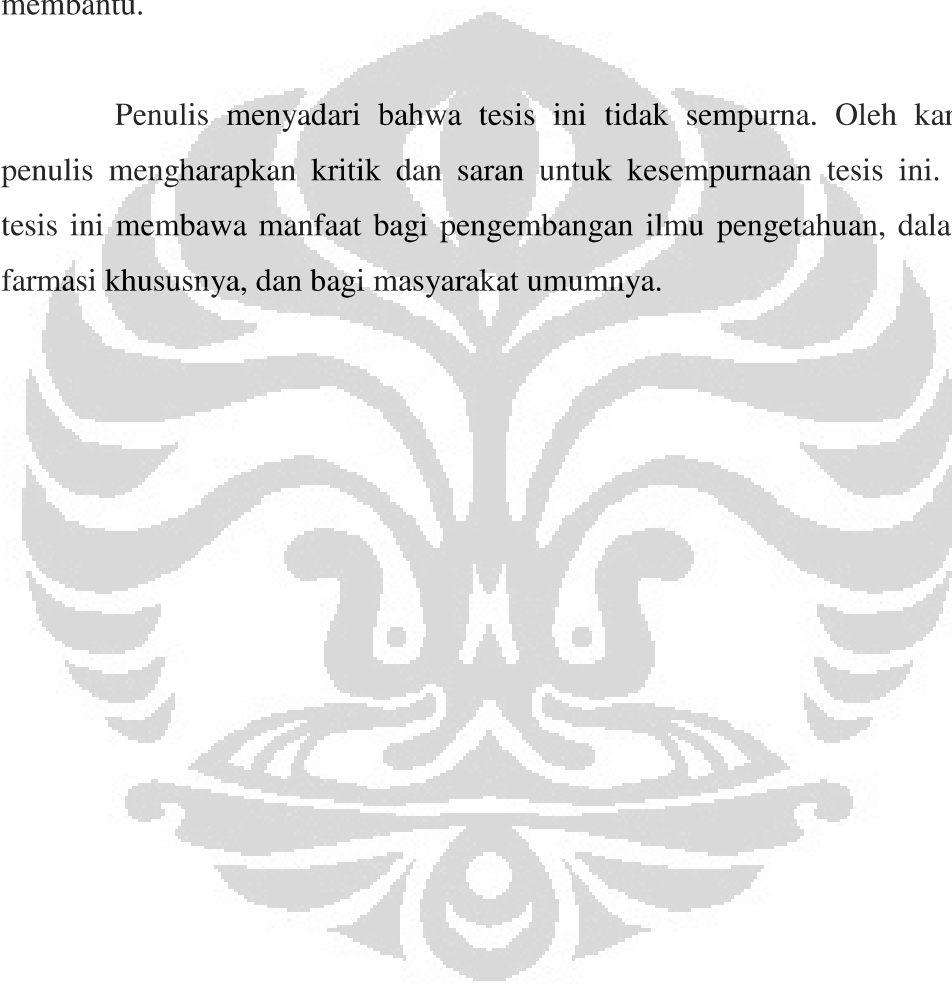
Dalam penulisan tesis ini penulis mendapatkan banyak bantuan, bimbingan dan saran dari berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis ingin mengucapkan terima kasih kepada:

- (1) Ibu Prof. Dr. Yahdiana Harahap, MS., Apt. selaku Ketua Departemen Farmasi FMIPA UI yang telah memberikan kesempatan dan fasilitas selama masa pendidikan dan penelitian berlangsung.
- (2) Ibu Dr. Silvia Surini, M.Pharm.Sc., Apt. selaku pembimbing pertama atas kesabarannya dalam membimbing penulis, memberikan petunjuk dan memberikan banyak masukan selama penelitian hingga tersusunnya tesis ini.
- (3) Ibu Prof. Dr Effionora Anwar, MS., Apt. selaku pembimbing kedua atas saran dan masukan selama penelitian hingga tersusunnya tesis ini.
- (4) Seluruh dosen Departemen Farmasi FMIPA UI atas segala ilmu pengetahuan yang telah diberikan selama ini, terutama Bapak Dr. Iskandarsyah, MS., Apt. dan Bapak Dr. Arry Yanuar, M.Si.,Apt. atas masukan-masukannya selama penelitian.
- (5) Keluarga tercinta: Ibu, Bapak dan Ety, untuk kasih sayang, dukungan dan doa-doa yang tiada henti.
- (6) Adik-adik tersayang: Fungi, Herlina, Charla, Wahyu, Ester, Redho, Willy, Dely dan Tika untuk malam-malam kebersamaan kita di lab.
- (7) Teman-teman sehati: Mbak Fia, Mbak Devfa, Radit, Rida dan Engkom atas dukungan dan ide-ide selama penelitian.
- (8) Bapak Drs. Mohammad Sumarno,Apt. dan Bapak Edi Kristiyanto, S.Si.,Apt atas bantuan bahan yang telah diberikan untuk penelitian ini.

- (9) Sahabat-sahabat: Diny, Dewi, Shita dan Rana, yang selalu mendukung dan mendoakan, meski jarang bertemu.
- (9) Seluruh laboran dan karyawan Departemen Farmasi FMIPA UI, serta staf TU atas seluruh waktu dan bantuannya, terutama selama proses penelitian
- (10) Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu per satu yang telah membantu dalam penyelesaian penelitian dan penulisan tesis ini.

Semoga Allah SWT berkenan membalas segala kebaikan semua pihak yang telah membantu.

Penulis menyadari bahwa tesis ini tidak sempurna. Oleh karena itu, penulis mengharapkan kritik dan saran untuk kesempurnaan tesis ini. Semoga tesis ini membawa manfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan, dalam dunia farmasi khususnya, dan bagi masyarakat umumnya.



Penulis
2012

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

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

Nama : Kurnia Sari Setio Putri
NPM : 100674230
Program Studi : Magister Ilmu Kefarmasian
Departemen : Farmasi
Fakultas : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Jenis karya : Tesis

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 Eksipien Pembentuk Film untuk Sediaan Farmasi

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 : 12 Juli 2012

Yang menyatakan


(Kurnia Sari Setio Putri)

ABSTRAK

Nama : Kurnia Sari Setio Putri
Program Studi : Ilmu Kefarmasian
Judul : Prigelatinisasi Pati Singkong Ftalat sebagai Eksipien Pembentuk Film untuk Sediaan Farmasi

Penelitian ini bertujuan untuk memperluas pemanfaatan pati sebagai eksipien penyalut enterik dan film transdermal melalui pembuatan PPSFt (prigelatinisasi pati singkong ftalat) dengan cara gelatinisasi dan esterifikasi menggunakan ftalat anhidrida dalam suasana basa dan medium berair. PPSFt yang diperoleh dikarakterisasi derajat substitusi (DS), gugus fungsi, sifat termal, dan kelarutannya. PPSFt yang dihasilkan memiliki DS 0,0541 dan lebih larut pada medium basa. Tablet inti ketoprofen dibuat dengan metode granulasi basah kemudian disalut dengan larutan 5% penyalut PPSFt (F1), PPSFt-HPMCP 4:1 (F2) and PPSFt-HPMCP 3:2 (F3) hingga kenaikan bobot tablet sekitar 6%. Tablet salut tersebut menunjukkan penampilan, kekerasan, dan keregangan yang baik. Tablet salut F2 dan F3 tidak hancur selama 1 jam dan tidak melepaskan ketoprofen lebih dari 10% selama dua jam dalam medium asam (pH 1,2). Film transdermal PPSFt menunjukkan sifat mekanis yang baik, termasuk ketahanan pelipatan, elongasi dan kekuatan peregangan. Uji disolusi *in vitro* menunjukkan pelepasan ketoprofen dari seluruh formula film 71,78 – 107,07 % dalam waktu 4 jam melalui mekanisme difusi terkendali. Uji penetrasi *in vitro* menunjukkan bahwa penetrasi ketoprofen dari film sebanyak 72,77 – 108,04% dalam waktu delapan jam dengan kecepatan penetrasi 0,865 – 2,311 mg/cm².jam. Dapat disimpulkan bahwa PPSFt merupakan eksipien yang baik untuk digunakan sebagai penyalut tablet enterik dan pembentuk film transdermal.

Kata Kunci : prigelatinisasi pati singkong ftalat (PPSFt), tablet salut enterik, film transdermal, ketoprofen
xvi +122 halaman ; 19 gambar; 13 tabel; 42 lampiran
Daftar Acuan : 55 (1959-2011)

ABSTRACT

Name : Kurnia Sari Setio Putri
Field of Study : Pharmaceutical Science
Title of Thesis : Prigelatinized Cassava Starch Phthalate as Film-Forming
Excipient in Pharmaceutical Dosage Forms

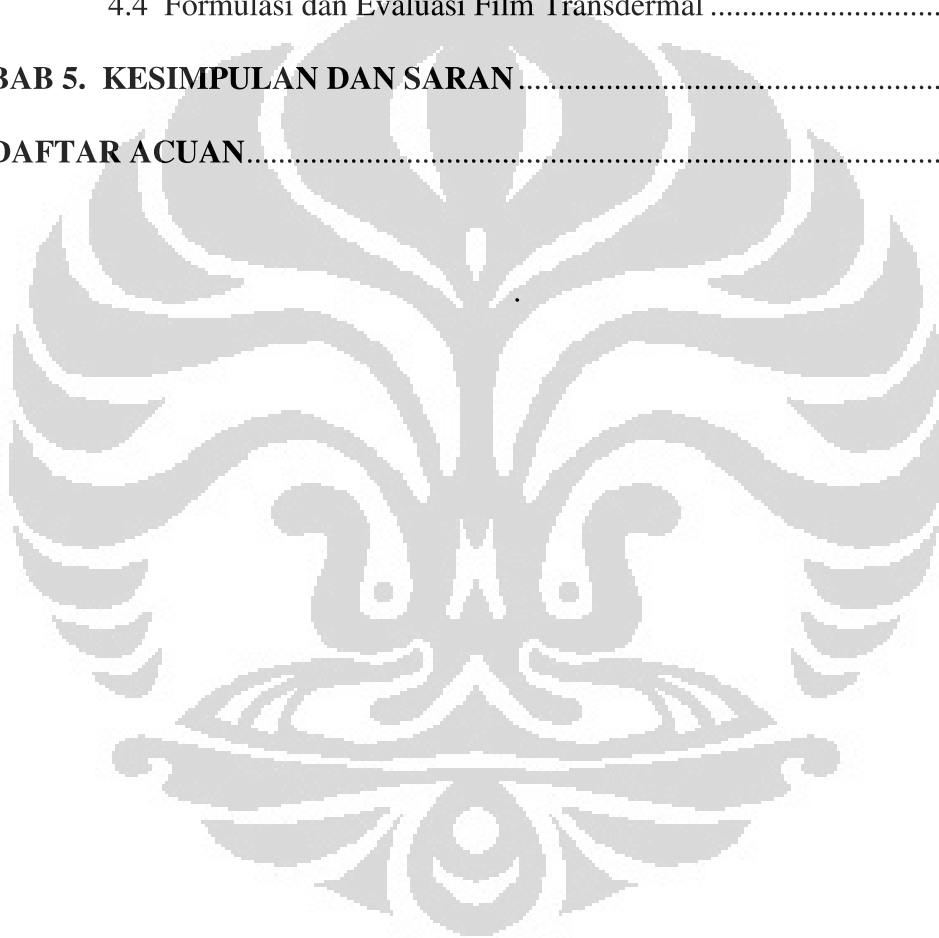
This present study was intended to expand utilization of starch as enteric-coating and transdermal film-forming excipient by producing prigelatinized cassava starch phthalate (PCSPH) from gelatinization and esterification process using phthalic anhydride in base condition of aqueous medium. The obtained PCSPH was characterized, including degree of substitution (DS), functional group, thermal properties and solubility. The produced PCSPH possessed DS of 0,0541 and higher solubility in base medium. Core tablets of ketoprofen were prepared by wet granulation method and then coated with coating solution, containing 5% of PCSPH (F1), PCSPH-HPMCP 4:1 (F2) and PCSPH-HPMCP 3:2 (F3), until the increasing weight of tablets were up to 6%. The coated tablets possessed good appearance, hardness and friability. Tablets F2 and F3 were also remain undisintegrated for 1 hour and retain the dissolution of ketoprofen less than 10% for two hours in acid medium (pH 1,2). Transdermal film which were produced from PCSPH showed good mechanical properties, including folding endurance, elongation and tensile strenght. The *in-vitro* drug release study showed that 71,78 – 107,07% of ketoprofen has been released from transdermal film in 4 hours by diffusion-controlled mechanism. *In-vitro* penetration study showed that 72,77 – 108,04% of ketoprofen able to penetrate through skin membran with the flux of 0,865 – 2,311 mg/cm².hour. Therefore, it can be concluded that PCSPH had good characteristics to be applied as excipient for enteric-coated tablet and transdermal film.

Keywords : prigelatinized cassava starch phthalate (PCSPH), enteric-coated tablet, film transdermal, ketoprofen
xvi +122 pages ; 19 pictures; 13 tables ; 42 appendix
Bibliography : 55 (1959-2011)

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	ii
PERNYATAAN BEBAS PLAGIARISME	iii
HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS.....	iv
HALAMAN PENGESAHAN.....	v
KATA PENGANTAR	vi
LEMBAR PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH	viii
ABSTRAK	ix
ABSTRACT.....	x
DAFTAR ISI.....	xi
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR TABEL.....	xiv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xv
DAFTAR RUMUS	xvi
BAB 1. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Tujuan Penelitian	4
1.3 Hipotesis	5
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1 Pati Singkong	6
2.2 Modifikasi Pati.....	8
2.3 Prigelatinisasi Pati Singkong Ftalat.....	11
2.4 Ftalat Anhidrida	13
2.5 Tablet Salut Film.....	14
2.6 Film Transdermal.....	18
2.7 Ketoprofen.....	21
2.8 Hidroksipropil metil selulosa ftalat (HPMCP)	22
2.9 Pelepasan Obat	23
2.10 Penetrasi Obat	25
BAB 3. METODE PENELITIAN.....	26
3.1 Lokasi dan Waktu Penelitian	26
3.2 Bahan	26
3.3 Alat.....	26
3.4 Cara Kerja	27
3.4.1 Prigelatinisasi Pati Singkong Ftalat	27
3.4.2 Karakterisasi Prigelatinisasi Pati Singkong Ftalat	28
3.4.3 Formulasi Tablet Salut Enterik Ketoprofen	33
3.4.4 Evaluasi Tablet Salut Enterik Ketoprofen.....	35
3.4.5 Formulasi dan Evaluasi Film Transdermal Ketoprofen	39

BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN	44
4.1 Sintesis Prigelatinisasi Pati Singkong Ftalat	44
4.2 Karakterisasi Prigelatinisasi Pati Singkong Ftalat.....	46
4.2.1 Karakterisasi Fisik	46
4.2.2 Karakterisasi Kimia	54
4.2.3 Karakterisasi Fungsional	57
4.3 Formulasi dan Evaluasi Tablet Salut Enterik.....	62
4.3.1 Formulasi dan Evaluasi Tablet Inti Enterik	62
4.3.2 Formulasi dan Evaluasi Tablet Salut Enterik.....	64
4.4 Formulasi dan Evaluasi Film Transdermal	74
BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN	84
DAFTAR ACUAN	80



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Struktur Molekul Amilosa dan Amilopektin	7
Gambar 2.2	Reaksi Esterifikasi PPS dengan Ftalat Anhidrida	13
Gambar 2.3	Struktur Molekul Ftalat Anhidrida	13
Gambar 2.4	Struktur Molekul Ketoprofen	21
Gambar 2.5	Struktur Molekul HPMCP	22
Gambar 4.1	Bentuk fisik serbuk PPSFt dan PPS	47
Gambar 4.2	Mikrograf SEM pati singkong, PPS dan PPSFt.....	49
Gambar 4.3	Kurva endotermik pati singkong, PPS dan PPSFt	50
Gambar 4.4	Higroskopisitas PPSFt dan PPS berbagai kondisi	52
Gambar 4.5	Higroskopisitas PPS dan PPSFt pada hari ke-30	52
Gambar 4.6	Kelarutan PPSFt dalam medium berbagai pH	53
Gambar 4.7	Spektrum Infra Merah PPS dan PPSFt	56
Gambar 4.8	Indeks mengembang PPS dan PPSFt dalam berbagai medium	58
Gambar 4.9	Indeks mengembang PPS dan PPSFt pada jam ke- 8	58
Gambar 4.10	Rheogram PPSFt 3%, 5% , 7%, 10% dan PPS 5%	61
Gambar 4.11	Rheogram larutan penyalut tablet enterik	66
Gambar 4.12	Foto tablet inti dan tablet salut formula F1, F2 dan F3.....	68
Gambar 4.13	Morfologi lapisan salut tablet F1, F2 dan F3	71
Gambar 4.14	Profil Pelepasan Ketoprofen dari Tablet Salut	73
Gambar 4.15	Penampilan fisik film transdermal	74
Gambar 4.16	Morfologi permukaan dan potongan melintang film transdermal ketoprofen	75
Gambar 4.17	Profil Pelepasan Ketoprofen dari Film Transdermal	78
Gambar 4.18	Profil Penetrasi Ketoprofen dari Film Transdermal	81
Gambar 4.19	Fluks Penetrasi Rata-rata dari Film Transdermal	83

DAFTAR TABEL

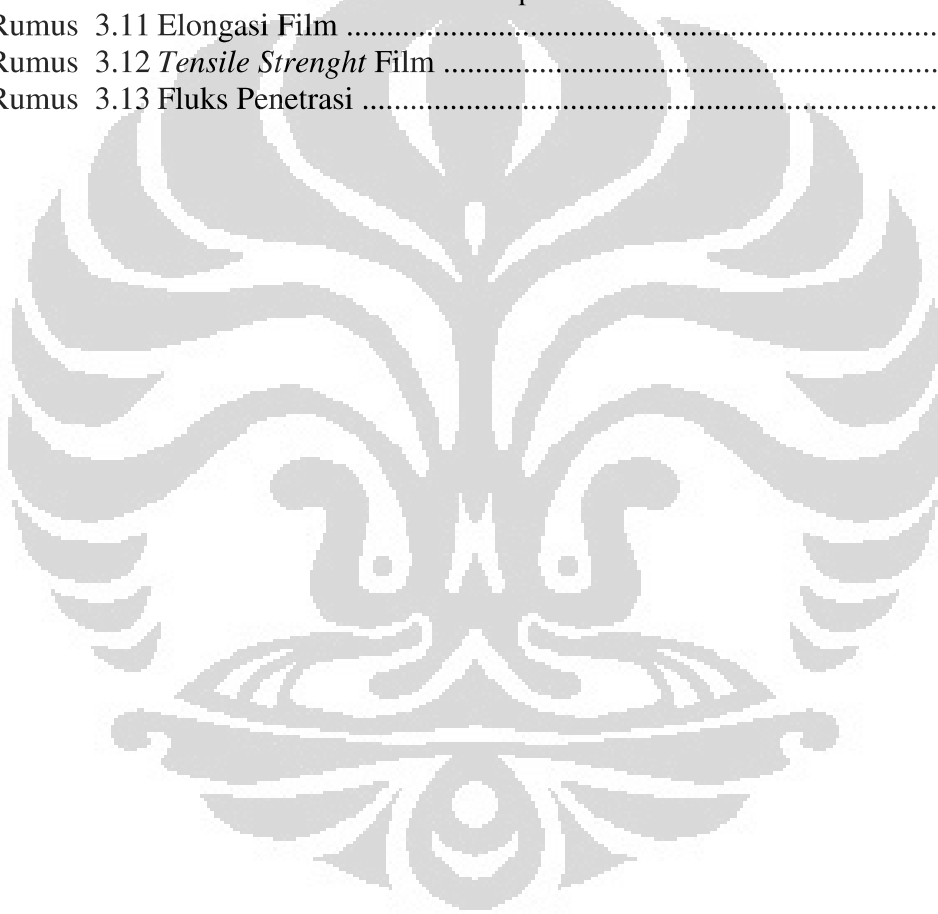
Tabel 2.1	Model Kinetika Pelepasan Obat	22
Tabel 3.1	Indeks Kompresibilitas, Sudut Istirahat, Rasio Hausner dan Kategorinya	32
Tabel 3.2	Formula Tablet Inti Ketoprofen	33
Tabel 3.3	Formula Penyalut Tablet Ketoprofen	34
Tabel 3.4	Formula Film Transdermal Ketoprofen	39
Tabel 4.1	Karakterisasi Fisik PPS dan PPSFt	46
Tabel 4.2	Kurva Endotermik DSC Pati Singkong, PPS dan PPSFt	49
Tabel 4.3	Spektrum IR PPS dan PPSFt	55
Tabel 4.4	Sifat Alir Serbuk PPS dan PPSFt	57
Tabel 4.5	Viskositas PPS dan PPSFt	60
Tabel 4.6	Sifat Alir Granul	63
Tabel 4.7	Karakteristik Tablet Inti	63
Tabel 4.8	Viskositas formula larutan penyalut enterik	65
Tabel 4.9	Kenaikan bobot tablet salut pada percobaan pendahuluan	68
Tabel 4.10	Waktu hancur tablet salut pada percobaan pendahuluan	69
Tabel 4.11	Evaluasi Tablet Salut Enterik Ketoprofen	70
Tabel 4.12	Evaluasi Film Transdermal Ketoprofen	77
Tabel 4.13	Parameter model kinetika pelepasan dari film transdermal	79

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1	Bagan alur penelitian	92
Lampiran 2	Kurva serapan KHP 100 ppm dalam NaOH 1N	93
Lampiran 3	Kurva kalibrasi KHP dalam NaOH 1 N	93
Lampiran 4	Kurva serapan KHP 100 ppm pada medium berbagai pH	94
Lampiran 5	Kurva serapan ketoprofen 10 ppm dalam HCl pH 1,2	95
Lampiran 6	Kurva kalibrasi ketoprofen dalam HCl pH 1,2	95
Lampiran 7	Kurva serapan ketoprofen 10 ppm dalam dapar fosfat pH 7,4	96
Lampiran 8	Kurva kalibrasi ketoprofen dalam dapar fosfat pH 7,4	96
Lampiran 9	Kurva Fluks Penetrasi dari Film Transdermal F1	97
Lampiran 10	Kurva Fluks Penetrasi dari Film Transdermal F2	98
Lampiran 11	Kurva Fluks Penetrasi dari Film Transdermal F3	99
Lampiran 12	pH PPS dan PPSFt	100
Lampiran 13	Kadar Air Pati Singkong, PPS dan PPSFt	100
Lampiran 14	Higroskopisitas PPS dan PPSFt	100
Lampiran 15	Substitusi ftalat dalam PPSFt	101
Lampiran 16	Kelarutan PPSFt dalam medium berbagai pH	101
Lampiran 17	Indeks Mengembang PPSFt dalam medium berbagai pH	102
Lampiran 18	Indeks Mengembang PPS dalam medium berbagai pH	103
Lampiran 19	Viskositas PPS dan PPSFt	104
Lampiran 20	Karakterisasi PPSFt dibandingkan dengan PPS	105
Lampiran 21	Evaluasi Tablet Inti Ketoprofen	107
Lampiran 22	Bobot Tablet Salut Ketoprofen	108
Lampiran 23	Kenaikan Bobot Tablet Salut Ketoprofen	109
Lampiran 24	Kekerasan Tablet Salut Ketoprofen	109
Lampiran 25	Ketebalan Tablet Salut Ketoprofen	110
Lampiran 26	Waktu Hancur Tablet Salut Ketoprofen.....	111
Lampiran 27	Profil pelepasan obat dari tablet salut enterik	111
Lampiran 28	Keseragaman Ketebalan Film Transdermal Ketoprofen	112
Lampiran 29	Keseragaman Bobot Film Transdermal Ketoprofen	113
Lampiran 30	Kadar Air dalam Film Transdermal Ketoprofen	113
Lampiran 31	pH Permukaan film.....	113
Lampiran 32	Penetapan Kadar dalam Film Transdermal Ketoprofen	114
Lampiran 33	Profil Disolusi Film Transdermal Ketoprofen	114
Lampiran 34	Kinetika Pelepasan Ketoprofen dari Film Transdermal	115
Lampiran 35	Profil Penetrasi Film Transdermal Ketoprofen.....	116
Lampiran 36	Fluks penetrasi ketoprofen dari film transdermal berdasarkan nilai <i>slope</i> kurva jumlah ketoprofen yang terpenetrasi per satuan luas terhadap waktu	116
Lampiran 37	Contoh perhitungan kadar obat terdisolusi/ terpenetrasi	117
Lampiran 38	Contoh Perhitungan Nilai Koefisien Pelepasan dari Beberapa Model Kinetika	118
Lampiran 39	Perhitungan statistik kelarutan PPSFt	119
Lampiran 40	Sertifikat Analisa Ftalat Anhidrida	120
Lampiran 41	Sertifikat Analisa Ketoprofen	121
Lampiran 42	Sertifikat Analisa HPMCP	122

DAFTAR RUMUS

Rumus 3.1	Derajat Subtitusi	30
Rumus 3.2	Sudut Reposa Serbuk	31
Rumus 3.3	Densitas bulk.....	31
Rumus 3.4	Densitas mampat	31
Rumus 3.5	Rasio Hausner	31
Rumus 3.6	Indeks Kompresibilitas	31
Rumus 3.7	Indeks Mengembang PPSFt	33
Rumus 3.8	Keregasan Tablet	36
Rumus 3.9	Kumulatif Obat Terdisolusi/Terpenetrasi.....	39
Rumus 3.10	Kadar Obat Terdisolusi/ Terpenetrasi	39
Rumus 3.11	Elongasi Film	40
Rumus 3.12	<i>Tensile Strenght</i> Film	40
Rumus 3.13	Fluks Penetrasi	42



BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Pati singkong merupakan eksipien yang telah digunakan secara luas dalam sediaan farmasi karena ketersediaan dan harganya yang relatif murah. Namun sejauh ini penggunaan pati murni dalam industri farmasi masih terbatas, yaitu hanya sebagai bahan pengisi dan penghancur tablet. Hal ini dikarenakan karakteristiknya yang tidak mendukung, misalnya daya alir yang kurang baik, tidak punya sifat pembentuk matriks, dan tidak dapat membentuk lapisan film. Oleh karena itu pati murni tidak dapat dimanfaatkan sebagai eksipien pembentuk film untuk sediaan farmasi. Untuk meningkatkan daya guna pati, perlu dilakukan modifikasi, baik secara fisik, kimiawi maupun secara enzimatik.

Pragelatinisasi merupakan salah satu metode modifikasi pati secara fisik. Pregelatinisasi, baik sempurna maupun parsial, telah terbukti dapat memperbaiki daya alir pati dan lebih kompresibel sehingga dapat digunakan sebagai eksipien dalam sediaan tablet dengan metode cetak langsung. Pati terpregelatinisasi juga dapat larut dalam air tanpa pemanasan dan membentuk larutan koloid, sehingga memudahkan penggunaannya (Cui, Xie & Liu, 2005; BeMiller & Whistler, 2009).

Sejumlah modifikasi kimia terhadap pati juga telah diteliti. Reaksi esterifikasi merupakan yang paling banyak diteliti dibanding modifikasi kimia lain seperti *microwave-assisted synthetic*, *microwave and ultrasound irradiation*, reaksi oksidasi atau reaksi sambung-silang. Esterifikasi pati telah terbukti meningkatkan sifat termoplastik, stabilitas termal, hidrofobitas dan kristalinasinya 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 hidrofilitasnya sehingga pati lebih tahan terhadap lembab dan memperlambat degradasi enzimatiknya. Tarvainen et al (2003 & 2004) telah meneliti pemanfaatan pati asetat sebagai bahan penyalut dan pembentuk film. Pati asetat juga terbukti

berpotensi sebagai matriks sediaan dengan pelepasan terkendali (Korhonen, Kanerva, Vidgren, Urtti, & Ketolainen, 2004).

Jerachaimongkol, Chonhenchob, Naivikul, & Poovarodom (2006) telah meneliti bahwa pati yang diasilasi asetat, propionat dan butirat dapat menghasilkan pati dengan sifat mekanik dan pembentukan film yang lebih baik. Fosforilasi pati gandum terbukti dapat meningkatkan stabilitas viskositas pasta pada suhu tinggi (Majzobi, Radi, Farahnaky, Jamalain, & Tongdang, 2009). Penggunaan pati yang dimodifikasi dengan oktenil suksinat anhidrida sebagai bahan penyalut tablet dengan metode penyalutan secara pengempaan telah terbukti mampu menghasilkan tablet dengan pelepasan obat yang spesifik di kolon (Li X., Zhang, Chen, Xie, Li L., & Li B., 2011).

Sejumlah modifikasi ganda, yaitu modifikasi fisik yang dikombinasikan dengan modifikasi kimia terhadap pati, telah dilakukan. Bonanucina dkk (2006) telah membuktikan bahwa pati yang dipragelatinisasi dan diesterifikasi asetat dapat dimanfaatkan sebagai bahan penyalut dan pembentuk film. Anwar dkk (2006) telah meneliti pemanfaatan pragelatinasi pati singkong fosfat sebagai bahan pensuspensi sediaan sirup kering dan sebagai eksipien polimer hidrofilik untuk sediaan *controlled release*. Surini, Anggriani, & Anwar (2009) juga telah membuktikan bahwa pragelatinisasi pati singkong suksinat dengan derajat substitusi (DS) 0,1 dapat dimanfaatkan sebagai eksipien pembentuk mikrosfer mukoadhesif dengan propranolol HCl sebagai model obat.

Ftalatisasi pati kentang telah diteliti sebelumnya oleh Thakore, Desai, Sarawade, & Devi (2001) dengan menggunakan pelarut organik (formamid). Dalam penelitian tersebut terbukti bahwa esterifikasi pati dengan ftalat anhidrida dapat meningkatkan sifat termoplastik, stabilitas termal serta hidrofibisitas dari pati. Penelitian lain yang dilakukan oleh Wagner, Brignal & Long (1959) juga telah membuktikan bahwa asetilasi dan ftalatisasi terhadap pragelatinasi pati jagung dalam medium formamid dan piridin dapat menghasilkan eksipien yang prospektif digunakan sebagai bahan penyalut tablet enterik. Meski demikian, penggunaan pelarut organik (formamid dan piridin) memiliki risiko terhadap kesehatan pasien jika masih terdapat sisa pelarut organik tersebut di dalam eksipien yang dihasilkan. Oleh karena itu sejumlah penelitian dilakukan untuk

esterifikasi pati dalam medium yang mengandung air (*aqueous*) dalam suasana basa (Billmers & Tessler, 1994).

Penyalutan merupakan salah satu solusi bagi beberapa permasalahan yang mungkin timbul pada sediaan tablet seperti ketidaktabilan obat dalam penyimpanan maupun dalam saluran cerna, dan sifat iritatif obat terhadap saluran cerna. Penyalutan sediaan dengan bahan enterik memiliki tujuan yang lebih khusus untuk menghasilkan pelepasan obat yang spesifik di usus halus sehingga dapat melindungi obat yang tidak stabil (dapat terhidrolisis) pada pH asam lambung dan melindungi mukosa lambung dari obat-obat yang dapat mengiritasinya (Lachman, Lieberman, & Schwartz, 1990). Sejumlah eksipien seperti hidroksipropilmetil selulosa ftalat (HPMCP) dan selulosa asetat ftalat (CAP) telah banyak digunakan sebagai bahan penyalut enterik.

Penghantaran transdermal dikembangkan sebagai rute alternatif selain rute oral konvensional, terutama untuk obat-obat yang bioavailabilitasnya rendah di saluran cerna akibat metabolisme lintas pertama maupun karena ketidakstabilan obat di saluran cerna, dan obat-obat yang mengiritasi saluran cerna. Sediaan film merupakan salah satu bentuk sediaan yang dapat ditujukan untuk pemakaian transdermal. Film transdermal merupakan bentuk sediaan fleksibel yang menempel pada daerah spesifik pada kulit dan digunakan sebagai pembawa sediaan obat. Film merupakan bentuk penghantaran obat yang inovatif untuk pemakaian pada kulit dengan tujuan pengobatan sistemik. Bentuk sediaan ini menahan penguapan air dari kulit sehingga kulit menjadi lembab dan dapat meningkatkan transport obat melalui stratum korneum (Nessem, Eid, & El-Houseny, 2011).

Untuk menghasilkan sediaan tablet salut enterik dan film yang baik dibutuhkan eksipien yang memiliki sifat mekanik yang baik (kuat dan lentur) serta dapat menahan pelepasan obat dalam suasana asam lambung. Modifikasi pati singkong melalui proses prigelatinisasi dan esterifikasi ftalat tersebut diharapkan dapat meningkatkan sifat mekanik serta hidrofobitasnya sehingga dapat memperluas pemanfaatan pati untuk digunakan sebagai bahan penyalut tablet dan pembentuk film transdermal. Dengan demikian, eksipien baru ini diharapkan dapat menggantikan penggunaan eksipien impor lain yang harganya lebih mahal.

Lebih lanjut, pemanfaatan pati singkong ini dapat memberdayakan hasil kekayaan alam Indonesia.

Dalam penelitian ini, ketoprofen akan digunakan sebagai model obat. Ketoprofen merupakan obat anti-inflamasi nonsteroid (AINS) yang digunakan sebagai analgetik dan anti inflamasi pada pasien rematik yang banyak digunakan. Pada umumnya, obat AINS seperti ketoprofen dapat mengiritasi lambung, menyebabkan mual dan gastritis. Oleh sebab itu, obat-obat AINS ini sebaiknya tidak digunakan pasien dengan tukak lambung (Wilmana, 1995). Untuk mengatasi efek samping pada saluran cerna tersebut, tablet ketoprofen disalut dengan bahan penyalut yang menahan pelepasan ketoprofen di lambung. Selain itu, ketoprofen juga dapat dibuat dalam bentuk sediaan krim dan gel yang ditujukan untuk menghilangkan rasa nyeri arthritis langsung di loka-aksinya. Sediaan ketoprofen dikembangkan dalam bentuk lapisan film transdermal agar dapat memudahkan pasien dalam penggunaannya hanya dengan menempelkannya di lokasi nyeri. Hal inilah yang menjadi pertimbangan dalam pemilihan ketoprofen sebagai model obat dalam penelitian ini.

Dalam penelitian ini, pati singkong dibuat menjadi pati terpragelatinisasi sempurna terlebih dahulu, selanjutnya diesterifikasi dengan ftalat anhidrida dalam pelarut etanol dalam suasana basa. Pragelatinasi pati singkong ftalat (PPSFt) yang diperoleh kemudian akan dikarakterisasi. Selanjutnya eksipien baru tersebut digunakan sebagai bahan penyalut tablet dan pembentuk film transdermal dengan menggunakan ketoprofen sebagai model obat. Pengujian fisik dan pelepasan obat dilakukan terhadap kedua sediaan tersebut untuk membuktikan pemanfaatan PPSFt sebagai eksipien pembentuk film.

1.2. Tujuan

Tujuan penelitian ini adalah sebagai berikut:

- a. Memodifikasi pati singkong menjadi pragelatinisasi pati singkong ftalat melalui proses gelatinisasi dan esterifikasi dengan ftalat anhidrida.
- b. Mengkarakterisasi pragelatinasi pati singkong ftalat, meliputi karakterisasi fisik, kimiawi dan fungsional.

- c. Memformulasikan prigelatinasi pati singkong ftalat sebagai bahan penyalut tablet dan bahan pembentuk film transdermal dengan ketoprofen sebagai model obat.
- d. Melakukan evaluasi terhadap sediaan tablet salut dan film transdermal yang dibuat dari prigelatinasi pati singkong ftalat.

1.3. Hipotesis

Hipotesis yang diajukan pada penelitian ini adalah sebagai berikut:

- a. Pati singkong dapat dimodifikasi fisik melalui proses gelatinisasi sehingga membentuk prigelatinasi pati singkong (PPS).
- b. Prigelatinasi pati singkong (PPS) dapat dimodifikasi secara kimiawi melalui reaksi esterifikasi dengan ftalat anhidrida sehingga membentuk prigelatinasi pati singkong ftalat (PPSft)
- c. PPSft tahan terhadap suasana asam sehingga prospektif untuk dimanfaatkan sebagai film penyalut tablet untuk tujuan pelepasan obat di usus.
- d. PPSft memiliki sifat pembentukan film yang baik sehingga memungkinkan untuk dimanfaatkan sebagai eksipien pembentuk sediaan film transdermal.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Pati Singkong

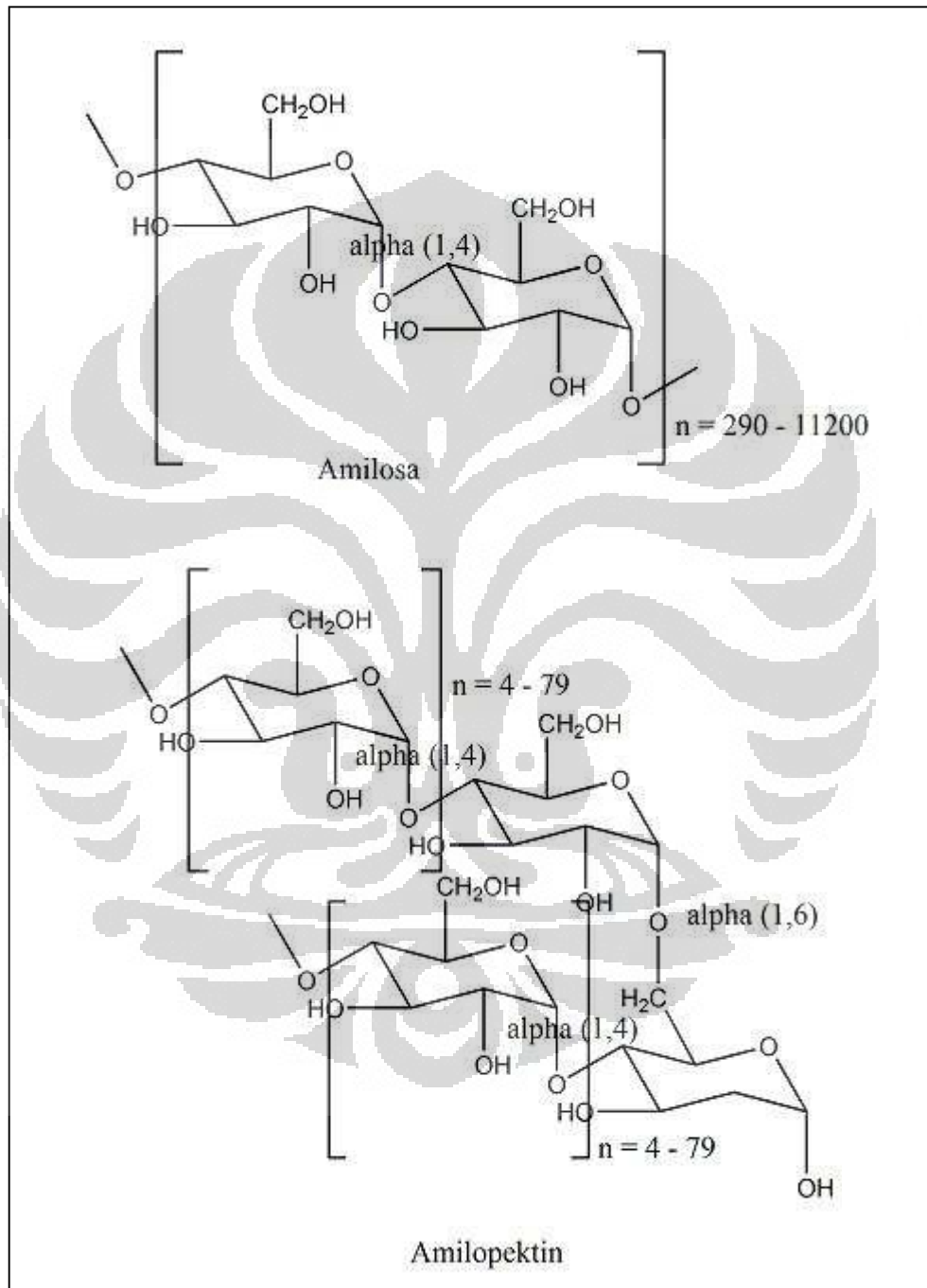
Pati merupakan polisakarida yang berbentuk granul yang tersimpan dalam akar, umbi, batang, daun, biji, dan buah dari tanaman dan tidak larut dalam air. Diameter pati berkisar antara 2-100 μm . Pati berperan penting dalam metabolisme sebagian besar tanaman karena fungsinya sebagai penyedia makanan pada tanaman (Swinkels, 1985).

Pati merupakan kondensasi polimer glukosa dari unit-unit anhidroglukosa dan terdiri dari atom karbon, hidrogen, dan oksigen dengan rumus molekul $(\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5)_n$. Unit-unit glukosa saling terikat melalui atom oksigen C1, yang disebut ikatan glikosida. Ikatan glikosida stabil dalam suasana basa dan terhidrolisis dalam suasana asam (Swinkels, 1985).

Pati merupakan kompleks makromolekular dari dua komponen polimer yaitu α -D-glukosa linear dan bercabang dengan rasio 1:3. Kedua komponen polimer ini disebut sebagai amilosa dan amilopektin (Tharanathan, 2005). Amilosa merupakan komponen pati yang memiliki rantai lurus yang mengandung sampai 6000 unit glukosa yang bergabung melalui ikatan α -(1,4)-D-glukosa. Sedangkan amilopektin merupakan komponen pati yang mempunyai rantai cabang, yang terdiri dari 10 sampai 60 unit glukosa yang bergabung melalui ikatan α -(1,4)-D-glukosa dan α -(1,6)-D-glukosa. Pada amilopektin cabang terikat di posisi 1,6 pada rantai utama polimer (Pérez, Baldwin & Gallant, 2009).

Amilosa dan amilopektin memiliki sifat yang berbeda dan dapat dipisahkan dengan air panas. Fraksi terlarut disebut amilosa dan fraksi tidak larut disebut amilopektin. Amilosa membentuk kompleks heliks dengan iodum dan menghasilkan warna biru sehingga digunakan untuk identifikasi amilosa dalam pati (Swinkels, 1985). Amilosa memiliki kecenderungan yang besar untuk mengalami retrogradasi dan menghasilkan gel keras dan film yang kuat, sedangkan amilopektin dalam dispersi medium air, lebih stabil dan menghasilkan gel lembut dan film yang lemah (BeMiller & Whistler, 2009). Ketika dipanaskan dalam air, amilopektin akan membentuk lapisan yang transparan, yaitu larutan

dengan viskositas tinggi dan berbentuk lapisan-lapisan seperti untaian tali. Pada amilopektin cenderung tidak terjadi retrogradasi (Belitz, Grosch, Schieberle, 2009).



[Sumber : Rowe, Sheskey & Owen, 2009]

Gambar 2.1. Struktur molekul amilosa dan amilopektin (telah diolah kembali)

Granul pati biasanya mengandung amilosa 16-28%, namun beberapa pati seperti pati jagung dan pati beras mengandung kadar amilosa yang lebih tinggi (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 (Koarsley & Dziedzic, 1995). Pemerian pati singkong berupa serbuk halus putih. Pati singkong praktis tidak larut dalam air dingin dan etanol (Departemen Kesehatan RI, 1995).

Pati singkong memiliki kelebihan dibanding pati pati jagung, kentang, maupun *waxy corn*. Pati singkong dapat menghasilkan sol pati yang lebih jernih dan kental serta tidak membentuk gel yang keruh saat pendinginan (Wurzburg, 1989). Dibanding pati lain, pati singkong memiliki kandungan amilosa yang lebih rendah dan berat molekul amilosa dan amilopektin yang lebih tinggi. Kandungan protein dan lipid dalam pati singkong juga sangat rendah, dan merupakan ciri khas yang membedakan pati singkong dengan pati sereal (BeMiller & Whistler, 2009).

2.2. Modifikasi Pati

Pati telah banyak digunakan dalam pembuatan tablet sebagai bahan pengisi, penghancur dan pengikat tablet. Pati adalah disintegran tablet yang umum digunakan pada konsentrasi 3%-15%. Pati digunakan dalam bentuk pasta sebagai pengikat tablet dengan konsentrasi 5%–25%. Pati juga digunakan sebagai pengisi kapsul. Dalam pembuatan tablet cetak langsung, pati tidak dapat digunakan karena sifat alir dan kompresibilitas yang kurang baik. Untuk mengatasi hal itu, modifikasi pati dapat dilakukan, diantaranya modifikasi fisik membentuk prigelatinisasi pati (Rowe, Sheskey & Owen, 2009).

Sejumlah modifikasi terhadap pati telah dilakukan untuk memperbaiki sifat alami pati sehingga dapat digunakan secara luas dalam industri makanan dan industri farmasi. Jenis modifikasi pati yang telah diteliti antara lain sebagai berikut (Cui, Xie, & Liu, 2005):

1. Modifikasi Fisika

Modifikasi fisika yang dilakukan terhadap pati antara lain meliputi proses pragelatinisasi, pemanasan dan ekstrusi. Melalui modifikasi fisika ini, sifat fungsional pati seperti laju alir, kompresibilitas dan kelarutannya tanpa pemanasan dapat diperbaiki.

2. Modifikasi Kimia

Modifikasi kimia dilakukan melalui reaksi oksidasi, esterifikasi, eterifikasi, sambung-silang dan kationisasi. Modifikasi pati secara kimia dapat dilakukan terhadap pati dalam keadaan kering, dalam bentuk suspensi pati dalam air atau dalam bentuk pasta pati. 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. Sementara itu, sodium tripolifosfat, fosforil klorida dan sodium metafosfat merupa pereaksi yang dapat digunakan pada reaksi sambung-silang pati dengan gugus fosfat.

Pati asetat, propionat dan suksinat merupakan contoh hasil esterifikasi/asilasi pati menggunakan pereaksi asam anhidrida. Penggunaan pelarut organik (formamid atau piridin) dalam reaksi esterifikasi ini dapat menghasilkan pati termodifikasi dengan derajat substitusi yang tinggi. Namun penggunaan pelarut organik sangat beresiko bagi kesehatan pasien jika sisa reaksinya tidak terbuang seluruhnya setelah proses sintesis.

Hidroksipropil pati merupakan contoh hasil eterifikasi pati dengan gugus hidroksipropil.

3. Modifikasi Enzimatik

Hidrolisis pati dapat dilakukan baik dengan asam maupun secara enzimatik. Maltodekstrin dengan berbagai nilai DE merupakan contoh hasil hidrolisis pati. Pemanfaatan maltodekstrin dalam industri makanan dan farmasi juga sudah sangat luas.

Terhadap pati dapat dilakukan satu atau lebih modifikasi, seperti modifikasi fisika dan kimia, atau modifikasi fisika dan enzimatik.

Pada modifikasi kimia pati, semua gugus hidroksil amilosa dan amilopektin dapat mengalami oksidasi dan reduksi, karena pembentukan ikatan hidrogen. Gugus hidroksil ini juga dapat membentuk garam dan berperan pada pembentukan eter dan ester. Ester pati dapat dibentuk dari asam organik.

Gugus kimia lain dapat tersubstitusi (baik berupa ikatan ester maupun eter) pada beberapa posisi gugus hidroksil pati, baik pada bagian amilosa maupun amilopektin. Pada setiap satu *anhydroglucose unit* (AGU) terdapat tiga gugus hidroksil yang dapat disubstitusi dengan gugus lain, yaitu gugus hidroksil sekunder pada C-2 dan C-3, serta 1 gugus hidroksil primer pada C-6. Karena sifat steriknya, gugus hidroksil pada C-2 dan C-6 lebih reaktif dibanding pada C-3. Kereaktifan gugus hidroksil pada C-2 ini sekitar 60-65%. Pada ester pati dengan DS dibawah 0,073, maka gugus ester tersebut akan tersubstitusi pada posisi C-2 terlebih dahulu. Gugus ester akan mulai tersubstitusi pada C-6 setelah DS lebih dari 0,073 (Van de Burgt et al, 2000; Bai, 2008).

Struktur makromolekul pati juga mempengaruhi reaktivitasnya. Ikatan hidrogen inter- dan intramolekuler dapat menurunkan kelarutan bahan dan membatasi aksesibilitas reagen ke sisi reaktif potensial. Keadaan ini mempengaruhi reaktivitas pati secara kuantitatif. Oleh karena itu, pemilihan reagen dan kondisi reaksi yang tepat diperlukan. Karakter granul juga mempengaruhi reaktivitas pati. Reaksi pati terjadi pada permukaan atau dalam granul pati, tergantung dari kemampuan penetrasi reagen (Lin, 2010).

2.3. Prigelatinisasi Pati Singkong Ftalat

Prigelatinisasi pati singkong ftalat (PPSFt) merupakan hasil dari modifikasi dari pati singkong secara fisika melalui proses gelatinisasi pati singkong, yang kemudian dilanjutkan dengan modifikasi secara kimia yaitu dengan esterifikasi menggunakan ftalat anhidrida.

Proses awal 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 bahan penolong dalam sediaan dengan cara kempa langsung (Rowe, Sheskey & Owen, 2006). Prigelatinisasi pati juga memiliki kemampuan membentuk gel dan kelarutan yang baik pada air dingin (Breuninger, Piyachomkwan & Sriroth, 2009).

Gelatinisasi terhadap pati dilakukan dengan memanaskan pati pada suhu di atas suhu gelatinasinya (55 - 80 °C). Pada proses gelatinisasi, 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 gelatinasi dan hasil dari proses gelatinasi tersebut bersifat *irreversible* (Swinkels, 1985; Dureja, Khatak S, Khatak M & Kalra, 2011).

Terdapat dua jenis metode gelatinisasi pati, yaitu gelatinisasi sempurna dan gelatinisasi sebagian. Gelatinisasi pati sebagian dilakukan dengan mengeringkan suspensi pati dengan *drum drier* pada suhu di atas suhu gelatinasi 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).

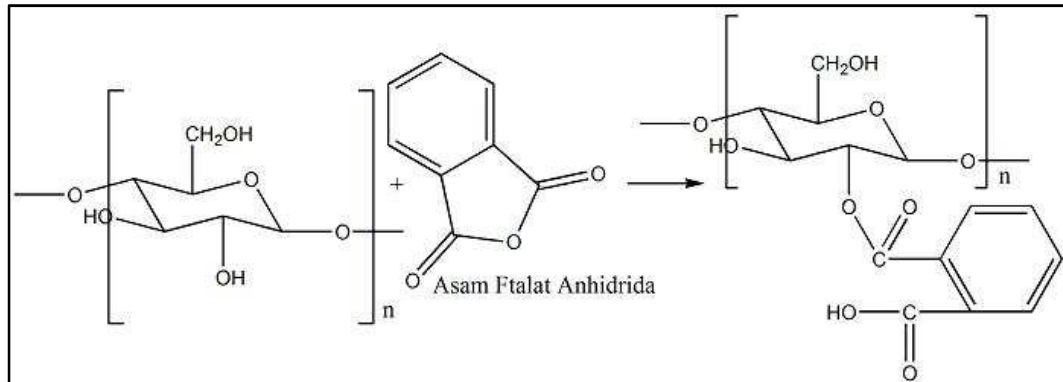
Pada pati prigelatinisasi sempurna, sifat *birefringence* benar-benar hilang. Hal ini bisa diamati dengan menggunakan mikroskop cahaya terpolarisasi, dimana tidak ada satu pun granula yang masih berbentuk kristal. Sedangkan pada pati prigelatinisasi parsial, sifat *birefringence* tidak seluruhnya hilang karena masih terdapat granul pati utuh, sehingga masih terlihat kristal yang berwarna. Suhu

gelatinasi pati singkong adalah 66°C-75°C sehingga proses gelatinisasi pati singkong dapat dilakukan pada suhu sekitar 80°C (Anwar, Antokalina & Harianto, 2006). Pada suhu diatas suhu gelatinisasi setiap partikel pati akan mengalami degradasi yang akan 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).

Pragelatinisasi pati telah digunakan sebagai pengikat, pengisi dan penghancur tablet. Pragelatinisasi pati juga digunakan sebagai pengisi kapsul keras pada konsentrasi 5%-75%. Bila dibandingkan dengan pati, pragelatinisasi pati memiliki laju alir dan kompresibilitas yang lebih baik sehingga dapat digunakan sebagai pengikat tablet dengan cara kempa langsung pada konsentrasi 5%-10% (Rowe, Sheskey & Owen, 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). Pada banyak penelitian, asam anhidrida dan asil klorida lebih banyak digunakan sebagai pereaksi dalam proses asilasi ini karena lebih reaktif dibanding asam karboksilat. Gugus hidroksil pada pati akan tersubstitusi oleh gugus karboksilat dari asam.

Reaksi esterifikasi antara gugus karboksilat dan gugus hidroksil pati dapat dilakukan pada media berair (*aqueous*) maupun media organik (*non-aqueous*) (Jarowenko, 1989). Derajat substitusi gugus karboksilat pada pati yang diperoleh dari reaksi pada medium organik (misal piridin) akan lebih besar daripada derajat substitusi yang diperoleh pada medium berair (misal air atau alkohol), namun resiko toksisitas sisa pelarut dari hasil modifikasi dengan menggunakan medium organik akan lebih berbahaya.

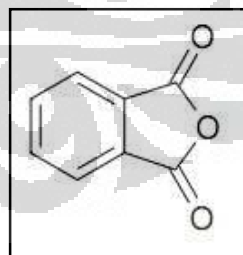


Gambar 2.2. Reaksi esterifikasi pregelatinisasi pati dengan ftalat anhidrida

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 (0.5–1.8) yang dapat menghasilkan pati dengan sifat fungsional yang lebih baik daripada sifat fungsional pati asli.

Salah satu sifat fungsional yang diharapkan adalah kemampuan pati tersebut untuk membentuk film dengan karakteristik yang baik sehingga dapat dimanfaatkan sebagai sediaan film maupun bahan film penyalut.

2.4. Ftalat Anhidrida



[Sumber : Bayer Chemicals, 2004]

Gambar 2.3. Struktur ftalat anhidrida (telah diolah kembali)

Ftalat anhidrida memiliki nama lain yaitu anhidrida asam ftalat; 1,3-Isobenzofurandion; Isobenzofuran-1,3-dion; anhidrida asam 1,2-Benzendikarboksilat; 1,3-Dihidro-1,3-dioksoisobenzofuran; 1,3-Dioksoftalan; 1,3-

Ftalandion; Ftalandion. Ftalat anhidrida memiliki rumus molekul $C_8H_4O_3$ dengan berat molekul 148,12 g/mol.

Ftalat anhidrida digunakan terutama sebagai intermediet dalam proses kimia (Bayer Chemicals, 2004). Penggunaan produk dari ftalat anhidrida adalah ester ftalat sebagai *plasticizer* (56%), resin poliester tak jenuh (17%), dan kurang dari 10% pemanfaatan sebagai intermediet dalam sektor pertanian dan farmasetik (Bizzari, 2001). Ftalat anhidrida berwujud serpihan atau jarum-jarum putih, memiliki titik lebur $132^{\circ}C$ dan titik didih $284,5^{\circ}C$ pada 1013 hPa. Toksisitas akut ftalat anhidrida (LD_{50}) pada tikus adalah 1530 mg/kg BB. Densitas ftalat anhidrida yaitu 1,527 g/mL pada suhu $20^{\circ}C$. Koefisien partisi n-oktanol/air ($\log K_{ow}$) = 1,6. Ftalat anhidrida terhidrolisis dengan cepat menjadi asam ftalat bila berkontak dengan air pada pH 6,8 – 7,24 dengan waktu paruh 0,5 – 1 menit pada $25^{\circ}C$, membentuk asam ftalat dengan konstanta disosiasi 2,8 – 5,4. Paparan udara menyebabkan ftalat anhidrida mengalami fotodegradasi membentuk radikal hidroksil. Ftalat anhidrida bersifat biodegradabel.

2.5. Tablet Salut Film

Tablet adalah sediaan padat kompak yang dibuat secara kempa cetak dalam suatu bentuk tabung pipih atau sirkuler, kedua permukaan rata atau cembung, mengandung satu jenis zat aktif atau lebih, dengan atau tanpa zat tambahan. Zat tambahan yang digunakan dapat berupa zat pengisi, pengikat, penghancur, pelicin, ataupun zat lain yang diperlukan (Departemen Kesehatan RI, 1995). Diantara beberapa bentuk sediaan farmasi yang ada, bentuk tablet masih banyak menjadi pilihan konsumen karena beberapa alasan sebagai berikut (Lachman, Lieberman & Kanig, 1986):

- a. Dosisnya tepat berdasarkan hasil uji keseragaman sediaan, baik uji keseragaman bobot maupun kandungan
- b. Mudah pengemasan dan distribusinya
- c. Mudah dibawa dan mudah pemakaiannya
- d. Obat lebih stabil
- e. Rasa dan baunya dapat ditutupi dengan penyalutan
- f. Dapat diproduksi untuk profil pelepasan khusus.

Penyalutan merupakan solusi bagi beberapa permasalahan yang mungkin timbul pada sediaan tablet. Penyalutan gula pada tablet ditujukan untuk menutupi rasa dan bau yang tidak enak dan agar lebih menarik bagi pasien. Penyalutan film dilakukan dapat dengan tujuan untuk meningkatkan kestabilan produk (melindungi obat dari oksidasi, cahaya dan kelembaban serta melindungi obat dari sifat fisiologis tubuh), untuk memisahkan beberapa zat aktif tak tercampur yang ingin diberikan bersama, dan sebagai identifikasi produk serta memberikan profil pelepasan obat yang diinginkan. Penyalutan sediaan dengan bahan enterik memiliki tujuan yang lebih khusus untuk menghasilkan pelepasan obat yang spesifik di usus halus sehingga dapat melindungi obat yang tidak stabil (dapat terhidrolisis) pada pH asam lambung dan melindungi mukosa lambung dari obat-obat yang dapat mengiritasinya (Lachman, Lieberman, & Schwartz, 1990).

Dua komponen utama yang perlu diperhatikan dalam pembuatan sediaan tablet salut adalah tablet inti dan bahan penyalut yang digunakan. Tablet inti dibuat dengan cara mengempa (kompresi) menggunakan mesin yang mampu menekan bahan bentuk serbuk atau granul dengan menggunakan berbagai macam bentuk *punch* atau ukuran dan *die*. Metode pembuatan tablet yang dipilih tergantung dari bahan aktif yang akan dibuat menjadi sediaan tablet. Tablet inti dapat dibuat dengan tiga metode, yaitu granulasi basah, granulasi kering atau metode kempa langsung.

Tablet inti yang akan disalut idealnya berbentuk sferis, elips, bikonvek bulat atau bikonvek oval agar tablet dapat berputar dan bergerak bebas di dalam panci penyalut. Kekerasan tablet inti yang ideal umumnya antara 6-10kP tergantung pada ukuran diameter panci penyalut. Kekerasan tablet inti penting diperhatikan karena selama proses penyalutan, tablet mengalami gerakan dengan bantingan di dalam panci penyalut. Kerapuhan tablet inti yang akan disalut harus sekecil mungkin karena tablet yang rapuh akan mudah terkikis dan pecah pada pinggirannya menjadi partikel halus sehingga akan menyebabkan cacat pada permukaan tablet yang akan disalut dan menyebabkan lapisan film yang dihasilkan menjadi kasar dan tidak rata.

Pada saat proses penyemprotan larutan penyalut, larutan penyalut teratomisasi menjadi tetesan-tetesan yang sangat halus yang akan membasahi

permukaan tablet yang akan dilapis. Kemudian tetesan-tetesan halus tersebut menyebar pada permukaan tablet dan berkoalesensi membentuk suatu lapis tipis. Proses pembentukan lapis tipis dan struktur internal dari lapisan kering penyalut sangat bergantung dari kecepatan penguapan pelarut dan kondisi pengeringan yang berlangsung selama proses penyalutan (Lachman, Lieberman, & Schwartz, 1990). Syarat polimer pembentuk lapis tipis, yaitu:

- a. mempunyai kemampuan untuk membentuk lapis tipis yang koheren pada permukaan bahan yang akan disalut dan pada kondisi penyalutan,
- b. larut dalam pelarut yang akan digunakan dan kondisi yang ditentukan; misalnya harus mudah larut dalam air, lambat larut dalam air, atau kelarutan yang bergantung pada pH,
- c. stabil terhadap panas, cahaya, kelembaban, udara dan substrat yang akan disalut,
- d. tidak memiliki warna, rasa ataupun bau dan inert terhadap bahan aktif maupun bahan tambahan lain dalam larutan penyalut,
- e. tidak toksik, tidak memiliki efek farmakologis dan mudah digunakan untuk partikel atau tablet, dan
- f. memiliki kemampuan untuk menghasilkan produk yang menarik.

Suatu *plasticizer* dapat ditambahkan ke dalam larutan penyalut, seperti propilenglikol, gliserol atau polietilenglikol (PEG 200-400) untuk meningkatkan kekuatan dan fleksibilitas lapisan penyalut.

Polietilenglikol 400 merupakan bentuk PEG cair dengan jumlah rata-rata berat molekul yakni 300-480. PEG 400 larut dalam air, metanol, etanol, aseton dan metilen klorida, sedikit larut dalam eter dan hidrokarbon alifatik tetapi tidak larut dalam parafin cair, lemak, dan minyak. Sebagai *plasticizer*, polietilenglikol menurunkan suhu *glass-transition* dari bentuk amorf polimer pembentuk film sehingga dapat memperbaiki sifat mekanik lapisan film yang dihasilkan dengan cara meningkatkan elastisitasnya sehingga film lebih lentur dan tidak mudah sobek (Lachman, Lieberman, & Schwartz, 1990). Penggunaan PEG pada kadar 0,25% - 0,5% dapat menurunkan *tensile strength* dan permeabilitas lembab suatu

film (*water vapor permeability rate/ WVPR*) serta meningkatkan elongasinya (Nessem, Eid & El-Houseny, 2011).

Gliserin adalah suatu cairan kental, higroskopis, jernih, tidak berwarna, dengan rasa yang manis dengan tingkat kemanisan 0,6 kali sukrosa. Gliserin dapat digunakan sebagai humektan, emolien, pelarut, penstabil untuk vitamin, kosolven, *plasticizer*, dan pengawet. Gliserin digunakan secara luas dalam formulasi farmasi, termasuk sebagai *plasticizer* dalam formula penyalut lapis tipis. Karena sifatnya sebagai humektan dan emolien, gliserin juga dapat digunakan untuk meningkatkan penetrasi obat dari sediaan transdermal ke dalam kulit. (Rowe, Sheskey & Owen, 2009).

Pada proses penyalutan, beberapa parameter perlu diperhatikan untuk mendapatkan lapisan penyalut yang rata dan tidak mudah retak, yaitu suhu pengeringan, kecepatan penyemprotan, viskositas larutan penyalut serta kekerasan dan keregasan tablet inti (Lachman, Lieberman & Kanig, 1986).

Pemilihan metode penyalutan tergantung kepada fasilitas yang tersedia dan bentuk sediaan salut yang diinginkan. Metode penyalutan yang umum adalah (Lachman, Lieberman & Kanig, 1986) :

- a. Penyalutan secara suspensi udara (*fluid bed technology*)
- b. Penyalutan secara pencelupan (*dip coating*)
- c. Penyalutan secara kompresi
- d. Penyalutan dengan panci penyalut (*pan coating*)

Dari berbagai pilihan proses penyalutan yang ada, pada umumnya *pan coating* masih banyak digunakan sebagai alternatif pertama karena peralatan yang cukup sederhana serta kemudahan pengawasan selama proses produksi berlangsung. Proses penyalutan menggunakan panci penyalut dan untuk memudahkan gerak tablet di dalam panci penyalut dibantu dengan pemasangan penyangga didalam panci penyalut. Bahan penyalut yang digunakan dibuat dalam bentuk larutan dan disemprotkan ke tablet dengan bantuan *spray gun* atau dengan cara dituang. Pengeringan dilakukan dengan cara mengalirkan udara panas dan penghisapan udara melalui bagian terbuka dari panci penyalut secara bergantian.

Alat-alat yang digunakan untuk proses penyalutan dengan panci penyalut (*pan coating*) adalah :

a. Panci penyalut

Panci berbentuk bulat atau heksagonal, terbuat dari tembaga atau besi dengan stainless steel, berdiameter 8 inci – 6 kaki, dan dilengkapi dengan penyangga untuk memperbaiki gerakan tablet dalam panci. Panci dipasang dengan kemiringan 30-50° untuk mempermudah proses penyemprotan.

b. Alat penghisap udara

Alat ini dihubungkan dengan panci penyalut oleh semacam pipa, untuk menghisap debu yang menempel pada tablet yang akan disalut dan uap pelarut selama proses penyalutan.

c. Alat peniup udara panas

Alat ini juga dihubungkan dengan panci penyalut oleh semacam pipa, berguna untuk membantu mempercepat penguapan pelarut agar tablet tidak terlalu basah.

d. *Liquid flow regulator*

Alat ini digunakan untuk menghisap larutan penyalut dari wadahnya dan mengalirkannya ke alat penyemprot yang terpasang di dalam panci penyalut. Dengan alat ini kecepatan aliran dan kecepatan penyemprotan dapat dikontrol.

e. *Spray gun*

Alat ini berguna untuk mengubah cairan penyalut menjadi partikel-partikel halus berbentuk kabut ketika disemprotkan. Prinsip kerjanya yaitu sewaktu larutan penyalut mengalir melalui celah *spray gun* dalam waktu bersamaan datang aliran udara bertekanan tinggi sehingga larutan penyalut akan terdispersi menjadi partikel halus yang diperlukan untuk membuat lapis tipis yang homogen pada permukaan tablet.

2.6. Film Transdermal

Sistem penghantaran obat transdermal (TDDS = *transdermal drug delivery system*) merupakan bentuk sediaan alternatif yang memiliki sejumlah kelebihan dibanding sediaan oral konvensional. TDDS memberikan sistem penghantaran yang dapat menghindarkan obat dari metabolisme lintas pertama obat di hati sehingga dapat meningkatkan bioavailabilitas obat, menurunkan frekuensi pemberian obat dan memberikan profil obat yang stabil dalam darah. Sediaan

TDDS juga memungkinkan pasien untuk menghentikan pengobatan dengan segera jika diinginkan (Langer, 2004).

Sediaan film sebagai bagian dari TDDS dikembangkan sebagai rute alternatif untuk pemberian sediaan secara oral untuk obat-obat yang bioavailabilitasnya rendah di saluran cerna. Film transdermal merupakan bentuk sediaan fleksibel yang menempel pada daerah spesifik pada kulit dan digunakan sebagai pembawa sediaan obat.

Film merupakan bentuk penghantaran obat yang inovatif untuk pemakaian pada kulit dengan tujuan pengobatan sistemik. Bentuk sediaan ini menahan penguapan air dari kulit sehingga kulit menjadi lembab dan dapat meningkatkan transport obat melalui stratum korneum (Nessem, Eid & El-Houseny, 2011).

Secara umum, suatu film dapat berupa “sistem matriks” dimana obat didispersikan bersama dengan eksipien atau bahan mukoadhesif, atau “sistem reservoir”. Bahan mukoadhesif dapat didispersikan pada matriks obat atau berada pada lapisan terpisah untuk mendapatkan sediaan film yang dapat melekat di kulit. Film dapat mengandung lapisan penyangga (*backing layer*) yang dapat melindungi film dari lingkungan. Film dengan matriks yang dapat melarut akan melepaskan obat ke menembus membran. Polimer yang digunakan dapat juga berfungsi untuk mengatur kecepatan pelepasan obat dari sediaan film (Touitou & Barry, 2007).

Obat dari sediaan film transdermal dapat berpenetrasi ke dalam kulit melalui dua jalur, yaitu jalur transapendageal dan jalur transepidermal. Jalur absorpsi transapendageal merupakan jalur masuknya obat melalui kelenjar keringat dan folikel rambut, karena adanya pori-pori di antaranya yang memungkinkan obat berpenetrasi melaluinya. Namun demikian, jalur apendageal hanya mencakup 0,1% area untuk penyerapan di kulit sehingga jalur ini dianggap kurang potensial sebagai jalur absorpsi dibandingkan jalur transepidermal (Touitou & Barry, 2007).

Jalur absorpsi transepidermal merupakan jalur masuknya obat melintasi epidermis. Epidermis memiliki luas permukaan 100 - 1000 kali lebih luas dibanding jalur transapendageal sehingga jalur transepidermal merupakan jalur

utama untuk absorpsi percutan banyak senyawa. Jalur absorpsi transepidermal dapat melalui jalur berliku di antara sel-sel stratum korneum (jalur interseluler) dan difusi obat langsung menembus sel stratum korneum (jalur intraseluler) (Touitou & Barry, 2007).

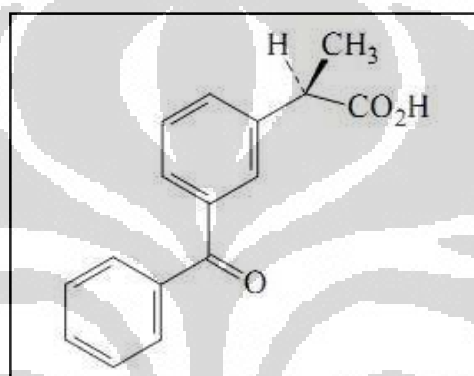
Faktor-faktor yang mempengaruhi absorpsi percutan adalah sifat-sifat fisikokimia dari obat, sifat pembawa yang digunakan, dan kondisi fisiologi kulit. Dari sifat-sifat tersebut, dapat diuraikan faktor-faktor yang dapat mempengaruhi absorpsi percutan antara lain (Touitou & Barry, 2007):

- a. Harga koefisien partisi obat yang tergantung dari kelarutannya dalam minyak dan air.
- b. Kondisi pH akan mempengaruhi tingkat disosiasi serta kelarutan obat yang lipofil.
- c. Konsentrasi obat.
- d. Profil pelepasan obat dari pembawanya, bergantung pada afinitas zat aktif terhadap pembawa, kelarutan zat aktif dalam pembawa, dan pH pembawa.
- e. Komposisi sistem tempat pemberian obat, yang ditentukan dari permeabilitas stratum korneum yang disebabkan hidrasi dan perubahan struktur lipid.
- f. Peningkatan suhu kulit dapat menyebabkan perubahan difusi yang disebabkan oleh peningkatan kelarutan obat.
- g. Pembawa yang dapat meningkatkan kelembaban kulit akan mendorong terjadi absorpsi obat melalui kulit.
- h. Waktu kontak obat dengan kulit.
- i. Ketebalan kulit. Absorpsi percutan lebih besar jika obat digunakan pada kulit dengan lapisan tanduk yang tipis daripada yang tebal.
- j. Bahan-bahan peningkat penetrasi (*enhancer*) dapat meningkatkan permeabilitas kulit dengan cara mengubah sifat fisikokimia stratum korneum sehingga mengurangi daya tahan difusi. Contohnya: DMSO, DMF, DMA, urea, dan lain-lain.
- k. Adanya sirkulasi darah *in situ* pada kulit akan meningkatkan absorpsi obat.

Aplikasi bentuk sediaan transdermal sangat terbatas, hanya dapat diaplikasikan untuk obat-obat dengan dosis rendah, obat dengan bobot molekul

yang rendah dan obat dengan kelarutan dalam air dan minyak lebih besar daripada 1 mg/ml. Untuk obat-obat dengan kelarutan rendah dalam air dan minyak, seperti obat NSAID, perlu ditambahkan bahan peningkat penetrasi (*penetration enhancer*) untuk meningkatkan penetrasi obat dari sediaan film menembus kulit (Nessem, Eid & El-Houseny, 2011). Senyawa polihidroksi seperti gliserin, selain dapat berfungsi sebagai *plasticizer* dalam sediaan film transdermal, juga dapat berfungsi sebagai peningkat penetrasi.

2.7. Ketoprofen



Gambar 2.4. Struktur Molekul Ketoprofen (Tettey-Amlalo, 2005)

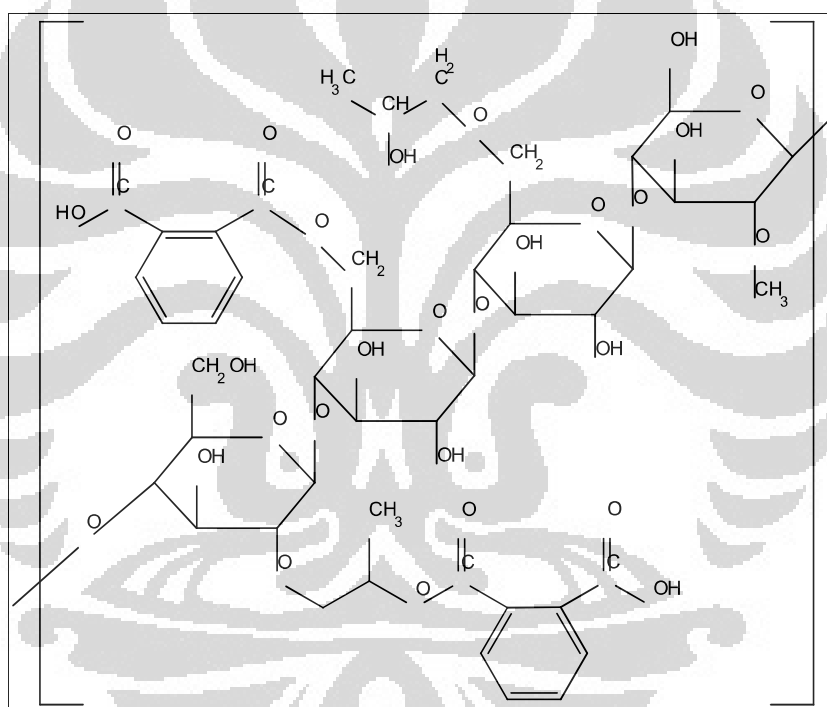
Ketoprofen merupakan suatu obat anti-inflamasi nonsteroid (NSAID) yang digunakan sebagai analgetik dan anti inflamasi pada pasien rematik. Ketoprofen mudah larut dalam aseton, etanol dan metilen klorida serta larut dalam kloroform, eter dan benzen. Titik leburnya berkisar $94^{\circ}\text{C} - 97^{\circ}\text{C}$ (USP, 2007).

Kelarutan ketoprofen dalam air bergantung pada pH medium. 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 0,205 mg/mL dan akan meningkat pada pH 6,8 (40,76 mg/mL) (Shohin, Kulinich, Ramenskaya & Vasilenko, 2007).

Dosis lazim ketoprofen adalah 100 mg per pemakaian. Dalam penggolongan BSC, 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 dapat mengiritasi lambung, menyebabkan mual dan gastritis. Pemakaian obat ini harus berhati-hati pada pasien dengan tukak lambung. (Wilmana, 1995). Untuk mengatasi efek samping pada saluran cerna tersebut, ketoprofen dibuat dalam bentuk sediaan krim dan gel yang ditujukan untuk menghilangkan rasa nyeri arthritis langsung di loka-aksinya. Oleh karena itu, ketoprofen dipilih sebagai model obat dalam sediaan ini untuk dapat menghasilkan sediaan tablet salut sekaligus sediaan film transdermal untuk tujuan pengobatan oral dan transdermal.

2.8. Hidroksipropil metil selulosa ftalat (HPMCP)



Gambar 2.5. Struktur molekul HPMCP (Rowe, Sheskey & Owen, 2009)

Hidroksipropilmetil selulosa ftalat (HPMCP) merupakan polisakarida β -1,4 anhidroglukosa, dengan berat molekul 20.000-200.000, yang gugus hidroksilnya tersubstitusi oleh gugus ester metil (18-24%), 2-hidroksipropil (5-10%) atau ftalil (21-35%) (Rowe, Sheskey & Owen, 2009)

. HPMCP berupa serbuk granul putih, tidak berbau dengan sedikit rasa agak asam, praktis tidak larut dalam air, namun larut dalam medium basa. HPMCP tidak larut pada medium asam namun mengembang dan cepat melarut

pada pH usus. Oleh karena itu HPMCP banyak digunakan sebagai bahan penyalut enterik untuk tablet dan granul. Larutan penyalut HPMCP biasanya dibuat pada konsentrasi 5-10% dalam campuran etanol-air (80:20).

HPMCP tersedia dalam tiga tipe yaitu HPMCP HP 50, HP 55 dan HP 555. Tipe HPMCP menandakan kelarutannya pada medium dengan pH tertentu. HPMCP HP 50 dapat larut pada medium dengan pH mulai 5,0 sementara HPMCP HP 55 terlarut pada pH 5,5. HPMCP HP 555 dapat larut pada medium pH 5,5 dan memiliki bobot molekul yang lebih besar daripada HPMCP HP 55.

2.9. Pelepasan Obat (Siepmann & Peppas, 2001 ; Bassani, Koester, Mayorg, & Ortega, 2004)

Suatu sediaan farmasi dapat memberikan efek farmakologis dalam tubuh manusia jika zat aktifnya sudah dilepaskan dari sediaanannya. Terutama untuk zat aktif yang memiliki kelarutan yang rendah dalam medium biologis, proses disolusi menjadi tahapan yang sangat menentukan ketersediaan (bioavailabilitas) zat aktif tersebut untuk diabsorpsi ke dalam pembuluh darah, disirkulasi menuju loka-aksinya hingga akhirnya memberikan efek farmakologis. Uji disolusi *in vitro* seringkali dilakukan untuk mendapatkan gambaran profil pelepasan obat dari sediaan di dalam tubuh sebenarnya.

Pelepasan obat dari sediaan dapat berlangsung dengan tiga mekanisme utama, yaitu melalui mekanisme difusi, erosi serta kombinasi difusi-erosi polimer pembawa. Mekanisme pelepasan obat dari sediaan terutama dipengaruhi oleh jenis polimer yang membentuk matriks sediaan tersebut. Mekanisme dan kecepatan pelepasan zat aktif dari sediaan dapat dianalisis dengan mencocokkan profil pelepasan obat dengan beberapa persamaan kinetika sebagai berikut:

Tabel 2.1. Model Kinetika Pelepasan Obat

Model	Persamaan
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	$Q_t/Q_0 = k t^n$

Keterangan: Q_t/Q_0 = fraksi obat yang dilepas pada waktu tertentu;

k_0 , k_1 , k_H dan k = konstanta pelepasan obat;

n = eksponen difusi Peppas

Pelepasan obat dari sediaan yang mengikuti kinetika orde nol memiliki kecepatan pelepasan yang konstan dari waktu ke waktu tanpa terpengaruh oleh konsentrasi obat dalam sediaan. Kinetika pelepasan ini adalah pelepasan obat yang ideal yang diinginkan dari suatu sediaan pelepasan terkendali sehingga dapat menghasilkan kadar obat yang konstan dalam darah. Sediaan yang menunjukkan profil pelepasan obat yang mengikuti kinetika orde satu menandakan bahwa pelepasan obat dari dalam sediaan tersebut bergantung dari konsentrasi obat yang tersisa di dalam sediaan. Seiring waktu, kadar obat yang tersisa di dalam sediaan makin berkurang sehingga gradien konsentrasi antara di dalam sediaan dan di medium disolusi makin berkurang, sehingga kecepatan pelepasan obat menurun.

Kinetika Higuchi menjelaskan kecepatan pelepasan obat yang konstan sebanding dengan akar waktu. Kinetika Higuchi banyak digunakan untuk menjelaskan pelepasan obat dari suatu sediaan yang obatnya terdistribusi homogen di dalam suatu matriks. Obat dengan pelepasan yang sesuai dengan kinetika Higuchi dapat diasumsikan pelepasannya melalui mekanisme difusi terkendali. Kecepatan pelepasan obat dari sediaan yang mengikuti kinetika Higuchi akan menurun seiring waktu akibat bertambahnya jarak difusi dari dalam matriks ke medium disolusi. Seringkali persamaan Higuchi tidak dapat menjelaskan kinetika pelepasan obat yang tidak difasilitasi mekanisme difusi terkendali. Oleh karena itu Peppas mencoba menjelaskan mekanisme pelepasan yang lebih luas dengan rumus yang berbeda.

Persamaan Korsmeyer-Peppas menjelaskan mekanisme pelepasan obat dari sediaan yang berdasarkan mekanisme difusi Fickian, mekanisme erosi/disolusi atau mekanisme difusi-erosi. Nilai n (eksponen difusi Peppas) yang lebih kecil dari 0,5 menandakan pelepasan obat yang berdasarkan mekanisme difusi Fickian, sedangkan jika nilai $n > 0,5$ dan $< 0,1$ menandakan mekanisme non-Fickian, yaitu mekanisme pelepasan yang disebabkan oleh proses difusi dan tererosinya polimer pembawa sediaan. Nilai n yang mendekati 1 juga menandakan

bahwa profil pelepasan obat pada sediaan tersebut mendekati kinetika orde nol ($Q_t/Q_0 = k_0 t$), sedangkan nilai n yang mendekati 0,5 menandakan profil pelepasan yang mengikuti kinetika Higuchi pada sediaan tersebut ($Q_t/Q_0 = k_H t^{1/2}$)

2.10. Penetrasi Obat (Krista dan Bucks, 2003)

Pada sediaan transdermal, uji disolusi terkadang tidak dapat menggambarkan dengan tepat keberhasilan suatu obat dari sediaan diabsorpsi melalui membran kulit. Uji penetrasi *in vitro* dilakukan untuk memberikan gambaran penetrasi obat ke dalam kulit manusia, meliputi pengukuran kecepatan dan jumlah obat yang menembus kulit serta jumlah obat yang tertahan pada kulit. Salah satu cara untuk mengukur jumlah obat yang terpenetrasi melalui kulit yaitu dengan menggunakan sel difusi Franz. Sel difusi Franz terbagi atas dua komponen yaitu kompartemen donor dan kompartemen reseptor yang dipisahkan oleh membran. Membran yang digunakan dapat berupa kulit manusia atau kulit hewan.

Membran yang sering digunakan dalam percobaan adalah membran kulit abdomen tikus betina *Sprague-Dawley*. Meski terdapat beberapa perbedaan antara kulit manusia dengan kulit tikus, namun telah dilaporkan bahwa kulit tikus yang telah dicukur bulunya memiliki permeabilitas yang mirip dengan permeabilitas kulit manusia. Hal inilah yang menjadi dasar penggunaan kulit tikus sebagai membran pada pengujian penetrasi *in vitro*.

Kulit tikus yang digunakan harus dicukur terlebih dahulu rambutnya untuk mengurangi kemungkinan menempelnya zat aktif yang akan diaplikasikan pada keratin rambut yang dapat mengurangi jumlah zat aktif untuk mencapai stratum korneum. Pada saat pencukuran rambut tikus, kulit tikus tidak boleh terluka karena akan meningkatkan penetrasi zat aktif sehingga hasil pengujian menjadi tidak valid. Adanya variasi dalam ketebalan kulit dapat mempengaruhi hasil uji penetrasi sehingga diusahakan ketebalan kulit yang digunakan pada seluruh pengujian kurang lebih sama, yaitu sekitar 0,6 mm.

Fluks/ laju penetrasi dihitung berdasarkan Hukum Ficks I dengan cara memplot kadar obat yang terpenetrasi per satuan luas (sumbu y) terhadap waktu (sumbu x).

BAB 3

METODE PENELITIAN

3.1. Lokasi

Lokasi penelitian adalah di Laboratorium Farmasetika, Laboratorium Teknologi Farmasi dan Laboratorium Kimia Farmasi Kuantitatif Departemen Farmasi FMIPA UI, Depok. Penelitian dilaksanakan dari bulan September 2011 hingga Mei 2012.

3.2. Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah pati singkong (PT. Sungai Budi Lampung, Indonesia), asam ftalat anhidrida (Merck, Jerman), etanol 96% (Merck, Jerman), natrium sulfat anhidrat (Merck, Jerman), polietilenglikol 400, gliserin (Brataco, Indonesia), HCl (Merck, Jerman), NaOH (Merck, Jerman), ketoprofen (Sanofi Aventis, Perancis), primogel, PVP, avicel PH 101, talkum, kalium dihidrogen fosfat (Merck, Jerman), kalium bromida (Merck, Jerman), kalium hidrogen ftalat (Merck, Jerman), kalium dihidrogen fosfat (Merck, Jerman), talk (Haichin, Cina), Avicel® PH 101 (Mingtai Chemical, Cina), Primogel® (DMW International, Belanda), polivinil pirolidon (BASF Chemical Company, Jerman), hidroksipropil metilselulosa ftalat (Shin-Etsu Chemical, Jepang), dan aqua destillata.

3.3. Alat

Peralatan yang digunakan dalam penelitian ini adalah *drum drier* (R. Simon Dryers, Inggris), *disc mill*, satu set pengayak (Retsch, Jerman), spektrofotometer UV-1800 (Shimadzu, Jepang), *fourier-transform infrared spectrometer* 8400 S (Shimadzu, Jepang), viskometer brookfield (Brookfield Synchrolectic, USA), pH meter (Eutech pH 510, Singapura), neraca analitik (Adam AFA – 210 LC, USA), pengaduk magnetik (Ika, Jerman), *thermal analyzer* DSC 6 (Perkin Elmer, USA), mikrometer (Din – 863/11, Inggris), SEM (*scanning electron microscope* Jeol JSM-5310 LV, Inggris), *texture analyzer*

(TA.XT2 Rheoner 3305, Jerman), oven (Mommert, Jerman), mesin pencetak tablet (Korsch, Jerman), *friability tester* tipe TAR (Erweka, Jerman), alat uji waktu hancur tipe ED-2 (Electrolab, Jerman), alat disolusi tipe TDT-08L (Electrolab, Jerman), *hardness tester* tipe TBH 28 (Erweka, Jerman), *flowmeter* tipe GDT (Erweka, Jerman), *bulk density tester* (Erweka, Jerman), jangka sorong (Venier Caliper, Cina), homogenizer (EH 2012 CKL Machinery, Malaysia), mesin penyalut tipe AR (Erweka, Jerman), panci penyalut, *spraying-gun* (Meiji, Jepang), kompresor (Swan), desikator, *moisture balance* AMB 50 (Adam, Inggris), mikrometer sekrup (Din – 863/11, Inggris), termometer, dan alat-alat gelas.

3.4. Cara Kerja

3.4.1. Sintesis Pragelatinisasi Pati Singkong Ftalat

Sintesis pragelatinisasi pati singkong ftalat (PPSft) dilakukan dalam dua tahap, yaitu tahap gelatinisasi dan tahap esterifikasi. Pada penelitian ini, pati singkong digelatinasi sempurna, kemudian diesterifikasi dengan ftalat anhidrida pada suasana basa (pH 8-10).

3.4.1.1. Gelatinisasi Pati Singkong

Pati singkong dimasak dengan sejumlah air di atas suhu gelatinasinya (diatas 70°C), hingga diperoleh pasta bening. Kemudian dikeringkan dengan *drum drier* pada suhu 80°C ± 5°C. Hasil berupa serpihan dihaluskan dengan *disc mill* dan diayak melalui pengayak 60 mesh sehingga diperoleh PPS (pragelatinisasi sempurna pati singkong) (Anwar, Khotimah & Yanuar, 2006).

3.4.1.2. Ftalatisasi Pragelatinasi Pati Singkong

Pati terpragelatinasi yang diperoleh pada tahap pertama dibuat suspensi 10% PPS dalam air. Ke dalam larutan tersebut ditambahkan larutan NaOH 10 N sampai tercapai pH 8-10.

Dibuat larutan 20% ftalat anhidrida dalam etanol 96% (sebanyak 50% PPS kering), lalu ditetaskan ke dalam larutan pati terpragelatinisasi dan diaduk dengan kecepatan 1000 rpm sambil terus menjaga kondisi reaksi pada pH 8-10 dengan

cara menambahkan larutan NaOH 10 N. Untuk menarik air hasil reaksi esterifikasi, ditambahkan natrium sulfat anhidrat (5% dari mucilago PPS) selama reaksi. Setelah reaksi selesai, pengadukan diteruskan hingga 30 menit kemudian, lalu didiamkan 24 jam sampai reaksi esterifikasi selesai. Larutan tersebut kemudian dinetralkan dengan larutan HCl_(e) sampai mencapai pH 6.5 – 7 (Billmers & Tessler, 1994).

Setelah esterifikasi selesai, larutan tersebut dicuci dengan etanol 50% beberapa kali hingga tidak terdeteksi ftalat pada bilasan terakhir (diidentifikasi dengan tidak adanya serapan secara spektrofotometri UV-Vis), 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 Prigelatinasi Pati Singkong Ftalat

3.4.2.1. Karakterisasi Fisik

Karakterisasi fisik yang dilakukan terhadap prigelatinisasi pati singkong ftalat (PPSft) meliputi evaluasi bentuk dan morfologi, sifat termal, sifat alir, kadar air, higroskopisitas dan kelarutan.

a. Penampilan Fisik

Pengamatan organoleptis dilakukan pada sampel PPSft meliputi pengamatan terhadap bentuk dan warna serbuk PPSft yang dihasilkan.

b. Bentuk dan Morfologi

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

c. Sifat Termal

Analisis termal dilakukan dengan alat DSC (*Differential Scanning Calorimeter*). Sampel ditimbang sebanyak ± 4 mg, letakkan pada silinder aluminium berdiameter 5 mm. Silinder tersebut ditutup dengan lempeng aluminium lalu sampel dimasukkan ke alat DSC. Pengukuran dimulai pada suhu

30°C-500°C dengan kecepatan kenaikan suhu 10 °C/ menit. Proses endotermik dan eksotermik yang terjadi pada sampel tercatat pada *recorder*.

d. Kadar Air

Pengukuran kadar air dilakukan dengan alat *moisture balance*. Alat tersebut dipanaskan terlebih dahulu pada suhu 105°C selama kurang lebih 10 menit. Sebanyak kurang lebih 1 gram serbuk sampel ditaburkan di atas wadah alumunium secara merata, kemudian alat *moisture balance* dipanaskan pada suhu 105°C. Nilai yang terbaca pada *moisture balance* dicatat.

e. Higroskopisitas

Higroskopisitas suatu bahan diketahui dengan menghitung penambahan bobot suatu bahan yang disimpan dalam waktu tertentu. Sejumlah 1 gram sampel PPSFt 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 dan kelembaban RH 70% yang telah diatur dengan larutan jenuh NaCl. Setiap minggu sampel diamati terhadap perubahan fisik (warna dan bobot) selama 1 bulan (Cartensen & Rhodes, 2000).

f. 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; aquadest; medium basa berupa medium dapar fosfat dengan pH 7,4; larutan NaOH pH 10 dan pH 12 serta larutan NaOH 1 N. Masing-masing campuran dikocok dengan kecepatan 200 rpm selama 1 jam. Larutan tersebut kemudian disentrifugasi dengan kecepatan 4000 rpm selama 10 menit untuk mengendapkan PPSFt yang tidak terlarut di dalam medium. Filtratnya kemudian dipipet 5,0 mL dan ditambahkan medium

pelarutnya hingga 25,0 mL, kemudian diukur serapannya menggunakan spektrofotometer UV pada titik isobestiknya (Aiedeh & Taha, 1999).

Titik isobestik diperoleh dengan cara mengukur serapan larutan 100 ppm kalium hidrogen ftalat dalam medium berbagai macam pH.

3.4.2.2. Karakterisasi Kimia

Karakterisasi kimia yang dilakukan meliputi derajat keasaman, analisis gugus fungsi dan derajat substitusi PPSFt.

a. Derajat Keasaman (pH)

Dibuat larutan PPSFt dengan konsentrasi 10% kemudian pHnya diukur dengan menggunakan pH meter.

b. Analisis Gugus Fungsi (Aiedeh & Taha, 1999)

Untuk memastikan substitusi ftalat pada pati maka dilakukan pemeriksaan dengan spektrofotometer IR. Sampel dicampurkan dengan kristal KBr, yang sebelumnya sudah dikeringkan, dengan perbandingan sampel dan KBr 1:1, kemudian dikempa menjadi tablet. Tablet ini dimasukkan ke dalam *Fourier Transform Infra Red* (FTIR) dan alat dijalankan pada bilangan gelombang 400 sampai 4000 cm^{-1} . Pita absorpsi yang spesifik menunjukkan adanya ikatan ester pada bilangan gelombang 1710-1750 cm^{-1} .

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

c. Derajat Substitusi (Aiedeh & Taha, 1999 ; Cui, Xie, & Liu, 2005)

Derajat substitusi diuji dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis. Sejumlah ± 50 mg PPSFt dilarutkan dalam larutan NaOH 1,0 N, kemudian diukur serapannya pada panjang gelombang 271,8 nm (panjang gelombang maksimum KHP). Kadar ftalat dalam PPSFt dihitung dengan menggunakan persamaan regresi linier dari kurva kalibrasi larutan KHP dalam NaOH 1N.

$$\text{Derajat substitusi} = \frac{162 \times \% \text{ ftalat}}{14.900 - (148 \times \% \text{ ftalat})}$$

(3.1)

3.4.2.3. Karakterisasi Fungsional

a. Sifat Alir Serbuk (Lachman, Lieberman, & Kanig, 1986)

Sifat alir serbuk PPSFt ditentukan dari laju alir, sudut istirahat serbuk dan indeks kompresibilitasnya.

Sudut istirahat diperoleh dengan mengukur ketinggian dan diameter sampel serbuk yang mengalir melalui alat corong alir dengan persamaan berikut:

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

Keterangan : α = sudut istirahat
 H = tinggi maksimum kerucut
 R = jari – jari serbuk

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).

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

$$\text{Rasio Hausner} = \frac{\text{Densitas mampat}}{\text{Densitas bulk}} \quad (3.5)$$

$$\text{Indeks kompresibilitas} = \frac{\text{Densitas mampat} - \text{Densitas bulk}}{\text{Densitas mampat}} \times 100\% \quad (3.6)$$

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.

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 dan 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. Viskositas dan Sifat Alir

Gelas piala diisi dengan 250 mL dispersi sampel PPSFt dalam aquadest dengan konsentrasi 3%, 5%, 7% dan 10%*b/v*. Pemeriksaan dilakukan dengan menggunakan alat viskometer *Brookfield* dengan kecepatan spindle pada 0,5; 1; 2; 2,5; 5; 10; dan 20 rpm, kemudian diputar kembali dengan kecepatan 20; 10; 5; 2,5; 2; 1 dan 0,5 rpm. Hasil pembacaan skala dicatat. Viskositas dihitung dengan menggunakan faktor koreksi, dan dibuat kurva sifat alir.

c. Indeks Mengembang

Indeks mengembang diuji dengan menggunakan serbuk PPSFt yang dicetak menjadi bentuk tablet, masing-masing seberat ± 500 mg. Masing-masing tablet dimasukkan ke dalam cawan petri yang berisi 10 ml medium asam berupa HCl dengan pH 1,2 dan pH 5; aquadest ; medium basa berupa medium dapar

fosfat dengan pH 7,4; larutan NaOH pH 10 dan pH 12. Indeks mengembang diukur dengan mengukur peningkatan bobot tablet PPSFt hingga jam ke-8, lalu menghitungnya menggunakan rumus berikut:

$$\text{Indeks Mengembang} = \frac{\text{Bobot akhir} - \text{Bobot awal}}{\text{Bobot awal}} \times 100\% \quad (3.7)$$

3.4.3. Formulasi Tablet Salut Enterik Ketoprofen

3.4.3.1. Formulasi Tablet Inti Ketoprofen

Tablet inti dibuat dengan metode granulasi basah dengan larutan PVP 5% sebagai pengikatnya. Sejumlah PVP dalam formula dilarutkan dalam etanol 96% hingga terbentuk larutan PVP 5%. Ketoprofen, Avicel PH 101 dan Primogel dicampur homogen, kemudian dibasahi dengan larutan PVP. Granul basah tersebut diayak dengan pengayak mesh 8, kemudian dikeringkan dengan oven pada suhu 40°C selama 1 jam. Granul kering kemudian diayak kembali dengan pengayak mesh 18 dan ditambahkan talkum dan magnesium stearat.

Massa tersebut kemudian dikarakterisasi sifatnya sebelum dikempa dengan KORSCH Tableting Machine dengan diameter 9,1 mm, 15,5 mm *filling depth* dan kekuatan pengempaan 9N.

Tabel 3.2. Formula Tablet Inti Ketoprofen

Komponen	Formula per tablet	Formula per batch
	(mg)	400 tablet (gram)
Ketoprofen	100	40
Avicel PH 101	180,5	72,2
Primogel	9	3,6
PVP	6	2,4
Talkum	3	1,2
Magnesium Stearat	1,5	0,6

3.4.3.2. Formulasi Tablet Salut Ketoprofen

Tablet inti di atas kemudian disalut dengan *pan coating*, menggunakan larutan penyalut dengan parameter penyalutan yang telah dioptimasi. Polietilenglikol 400 dan gliserin ditambahkan sebagai *plasticizer* dalam formula film penyalut.

Tabel 3.3. Formula Penyalut Tablet Ketoprofen

Formula	F1	F2	F3
PPSFt (g)	5	4	3
HPMCP (g)	-	1	2
Gliserin (g)	1,5	1,5	1,5
PEG 400 (g)	1	1	1
Aquadest ad (mL)	100	-	-
NH ₄ OH 0,03% ad (mL)	-	100	100

3.4.3.4. Prosedur Penyalutan Tablet Ketoprofen

Sebelum memulai penyalutan, panci untuk penyalutan yang akan digunakan dibersihkan dari karat, debu, dan kotoran lain. Setelah benar-benar bersih biarkan panci sampai kering kemudian panci dipasang pada mesin berputar. Alat penyemprot larutan penyalut (*spray gun*) dibilas dengan air. Selang angin dipasang yang menghubungkan *spray gun* dengan kompresor. Tutup semua katup tempat angin keluar kemudian kompresor dinyalakan hingga jarum pengukur tekanan angin menunjukkan angka 25 psi. Lakukan orientasi pola semprotan dengan menggunakan air sampai didapat pola semprotan yang halus. Alat peniup udara panas dipersiapkan sebagai penghasil udara panas 50°-70° C yang pengeringan tablet.

Sejumlah tablet inti dimasukkan ke dalam panci, mesin pemutar panci dijalankan dengan kecepatan 15 – 20 putaran per menit. *Spray gun* kosong tanpa larutan difungsikan, udara disemprotkan pada panci untuk menerbangkan sisa-sisa debu dan serbuk halus dari tablet. Alat peniup udara panas difungsikan untuk menciptakan suhu yang panas pada tablet dan panci. *Spray gun* diisi dengan larutan penyalut. Lakukan orientasi penyemprotan terlebih dahulu diluar panci

sampai didapat pola semprotan yang halus dengan cara mengatur katup tempat angin masuk pada *spray gun* dan katup tempat angin keluar dari kompresor catat berapa tekanannya. Lakukan penyemprotan sedikit demi sedikit dan merata pada permukaan tablet. Setelah proses penyemprotan, tablet dibiarkan dalam panci yang tetap berputar tanpa udara panas sampai pada suhu lingkungannya. Tablet salut tersebut kemudian ditimbang kembali dan disimpan pada wadah yang bersih dan kering.

3.4.4. Evaluasi Tablet Salut Ketoprofen

3.4.4.1. Evaluasi Massa Tablet Ketoprofen

Evaluasi massa tablet meliputi evaluasi sifat alir massa tablet sebelum dikempa. Metode pengujian sama seperti metode yang digunakan saat karakterisasi fisik serbuk PPSFt.

3.4.4.2. Evaluasi Tablet Inti Ketoprofen

a. Penampilan umum

Evaluasi dilakukan dalam melihat penampilan umum tablet dan pengukuran sejumlah parameter seperti ukuran tablet, bentuk, warna, bentuk permukaan, serta deteksi adanya cacat fisik.

b. Keseragaman Ukuran dan Bobot

Uji keseragaman ukuran dilakukan terhadap 20 tablet dari tiap betas dengan mengukur diameter dan ketebalan tablet dengan menggunakan jangka sorong. Keseragaman bobot dilakukan dengan menimbang 20 tablet sampel dengan neraca analitik. Simpangan baku relatif dari kedua puluh tablet tersebut tidak boleh melebihi 6% (Departemen Kesehatan RI, 1995)

c. 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 pada tekanan berapa tablet tersebut pecah. Satuan kekerasan yang digunakan adalah kP.

d. Keregasan Tablet (Lachman, Lieberman, & 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.

$$\text{Keregasan tablet} = \frac{\text{Bobot awal tablet} - \text{Bobot akhir tablet}}{\text{Bobot awal tablet}} \times 100\% \quad (3.8)$$

Tablet tersebut dinyatakan memenuhi persyaratan jika kehilangan berat tidak lebih dari 1%.

e. Uji Waktu Hancur (Departemen Kesehatan RI, 1995)

Perlengkapan untuk menguji daya hancur dalam USP menggunakan 6 tabung gelas sepanjang 3 inci yang terbuka dari bagian atas, sedangkan di bagian bawah keranjang ada saringan ukuran 10 *mesh*. Untuk menguji waktu hancur tiap tabung diisi oleh satu tablet, kemudian keranjang diletakkan dalam beaker berisi satu liter air, cairan lambung buatan, atau cairan usus buatan pada pada $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Keranjang itu bergerak turun naik dan tablet harus tetap berada 2,5 cm dari permukaan atas cairan dan 2,5 cm dari dasar beaker. Gerakan turun naik keranjang berisi tablet diatur oleh sebuah motor yang bergerak sepanjang 5 sampai 6 cm pada frekuensi 28 sampai 32 kali per menit.

Agar syarat USP terpenuhi tablet harus hancur dan semua partikel harus dapat menembus saringan mesh 10 dalam waktu yang ditentukan. Tablet dinyatakan hancur jika tidak ada bagian tablet yang tertinggal di atas kasa atau tidak mempunyai inti yang jelas. Waktu yang tertera pada alat dicatat sebagai waktu hancur tablet. Waktu yang diperlukan untuk menghancurkan tablet tidak lebih dari 15 menit. Bila ada satu atau lebih tablet yang tidak hancur sempurna maka percobaan diulangi dengan 12 tablet lainnya.

f. Penetapan Kadar Ketoprofen (USP, 2007)

Larutan standar dibuat dengan cara menimbang secara seksama 50 mg ketoprofen dan dimasukkan ke dalam labu ukur 50 mL. Lalu ditambahkan dapar fosfat pH 7,4. Kemudian diencerkan dengan dapar fosfat pH 7,4 hingga garis batas, dan dihomogenkan lalu disaring. Larutan tersebut kemudian diencerkan dengan dapar fosfat pH 7,4 hingga diperoleh konsentrasi 10 ppm dilakukan pengukuran serapan dari panjang gelombang 200 – 400 nm dan menggunakan dapar fosfat pH 7,4 sebagai blanko. Dari serapan yang terbaca, ditentukan panjang gelombang maksimumnya.

Dari larutan standar dibuat larutan dengan konsentrasi 4, 5, 6, 8, 10 dan 12 ppm, kemudian diukur serapannya pada panjang gelombang maksimumnya. Dari data tersebut dibuat kurva kalibrasinya.

Sebanyak 20 tablet inti ketoprofen digerus. Sejumlah serbuk yang setara dengan 100 mg ketoprofen tersebut dimasukkan ke dalam labu ukur 100 mL, lalu ditambahkan lebih kurang 50 mL dapar fosfat pH 7,4 dan disonikasi selama lebih kurang 1 menit. Kemudian diencerkan dengan dapar fosfat pH 7,4 hingga garis batas, dan dihomogenkan lalu disaring. Pipet 1,0 mL larutan tersebut dan dimasukkan ke dalam labu takar 100 mL, kemudian cukupkan volumenya dengan dapar fosfat pH 7,4 hingga garis batas. Serapan larutan sampel diukur pada panjang gelombang maksimum sesuai yang diperoleh pada spektrum serapan. Kadar sampel dihitung dengan menggunakan data yang diperoleh dari kurva kalibrasi.

Pengukuran kadar ketoprofen dalam tablet dilakukan triplo. Kadar ketoprofen dalam tablet tidak boleh kurang dari 95% dan tidak lebih dari 105%.

3.4.4.3. Evaluasi Tablet Salut Film Ketoprofen

Evaluasi tablet salut dilakukan seperti evaluasi pada tablet inti meliputi: uji visual, keseragaman ukuran, keseragaman bobot, kekerasan, keregasan dan penentuan waktu hancur. Keseluruhan metode evaluasi tablet salut sama seperti tablet inti, kecuali prosedur uji waktu hancur tablet salut yang berbeda dengan tablet inti. Selain itu juga dilakukan uji pelepasan ketoprofen dari tablet salut.

a. Uji Waktu Hancur (Departemen Kesehatan RI, 1995)

Sejumlah 6 tablet dimasukkan masing-masing ke dalam tabung dari keranjang yang dibawahnya terdapat kasa baja ukuran 10 mesh. Cairan lambung buatan (HCl 0,1 N) pH 1,2 bersuhu $37^{\circ} \pm 0,5^{\circ} \text{C}$ sebanyak 900 mL sebagai media. Setelah alat dijalankan selama 1 jam, angkat keranjang dan amati semua tablet. Persyaratan yang tertera tidak boleh satu pun tablet salut yang hancur, retak, ataupun melunak. Tablet tersebut kemudian dipindahkan ke medium cairan usus buatan (dapar fosfat pH 7,4) bersuhu $37^{\circ} \pm 0,5^{\circ} \text{C}$ dan pengujian diteruskan selama 45 menit. Tablet dinyatakan hancur jika tidak ada bagian tablet yang tertinggal di atas kasa atau tidak mempunyai inti yang jelas. Waktu yang tertera pada alat dicatat sebagai waktu hancur tablet. Setelah 45 menit seluruh tablet harus hancur sempurna.

b. Uji Pelepasan Obat (USP, 2007)

Uji pelepasan ketoprofen dilakukan menggunakan alat disolusi tipe 1 (tipe basket) dalam dua tahap, yaitu :

1) Tahap asam

Dilakukan pada suhu $37^{\circ} \pm 0,5^{\circ} \text{C}$ menggunakan larutan HCl 0,1 N sebanyak 900 mL dan kecepatan putaran pengadukan sebesar 100 rpm. Pengambilan sampel dilakukan pada menit ke 15, 30, 45, 60, 90 dan 120 sebanyak 10 ml, kemudian diukur serapannya dengan spektrofotometer UV pada panjang gelombang 260 nm. Setelah 120 menit, tablet dipindahkan ke labu disolusi berisi dapar fosfat pH 7,4.

2) Tahap dapar

Pengujian tahap dapar dilakukan dengan memindahkan tablet dari larutan HCl 0,1 N ke larutan dapar fosfat pH 7,4 pada suhu $37^{\circ} \pm 0,5^{\circ} \text{C}$, kecepatan putaran pengadukan sebesar 100 rpm. Pada menit ke-10, 20, 30 dan 45, sejumlah 10 mL larutan disolusi diambil dan diukur serapannya dengan spektrofotometer UV pada panjang gelombang 260 nm.

$$W_t = (V_m \cdot C) + (V_s \cdot \sum_{t=0}^{t(n-1)} C) \quad (3.9)$$

$$\% \text{ obat terdisolusi} = \frac{W_t}{W_o} \times 100\% \quad (3.10)$$

Keterangan:

W_t = jumlah kumulatif ketoprofen terdisolusi/terpenetrasi pada waktu t (mg)

W_o = banyaknya ketoprofen yang terdapat dalam tablet/ film (mg)

C = konsentrasi ketoprofen yang terdisolusi pada waktu t (mg/mL)

V_m = volume medium disolusi (ml)

V_s = volume cairan sampel yang diambil (ml)

3.4.5. Formulasi dan Evaluasi Film Transdermal Ketoprofen

3.4.5.1. Formulasi Film Transdermal Ketoprofen

Film PPSFt yang mengandung ketoprofen dibuat dengan melarutkan ketoprofen dalam NH_4OH 21%, kemudian dicampurkan dengan larutan PPSFt dalam aquadest. Ke dalam campuran larutan tersebut ditambahkan PEG 400 dan gliserol sebagai *plasticizer*, kemudian diaduk hingga homogen menggunakan pengaduk magnetik. Sebanyak 15 mL larutan tersebut kemudian dituangkan ke dalam cetakan film berukuran 7 x 7 cm kemudian ditempatkan pada suhu 50°C untuk menguapkan pelarut. Film yang dihasilkan kemudian dipotong dengan ukuran 1 x 1 cm dan ditempelkan pada *backing layer*.

Tabel 3.4. Formulasi Film Transdermal Ketoprofen

Formula	F1	F2	F3
Ketoprofen (g)	5	5	5
PPSFt (g)	5	10	15
NH_4OH 21% (mL)	5	5	5
Gliserin (g)	2	4	6
PEG 400 (g)	0,5	1	1,5
Aquadest ad (mL)	150	150	150

3.4.5.2. Evaluasi Film Transdermal Ketoprofen

a. Organoleptis Film (Nessem, Eid & El-Houseny, 2011).

Berat sediaan film transdermal ketoprofen diukur dengan timbangan analitik. Keseragaman ketebalan film diukur dengan mikrometer pada lima titik yang berbeda. Morfologi film diamati dengan menggunakan alat SEM (*Scanning Electron Microscope*).

b. pH permukaan (Mohamed MI, Haider, Mohamed A, & Mohamed MA, 2011)

pH permukaan film diukur dengan cara menempatkan film dalam wadah berisi 5 mL aquadest selama 2 jam. Setelah 2 jam, pH diukur dengan cara menyentuh elektroda pH meter ke permukaan film dan ditunggu hingga terjadi keseimbangan pH selama 1 menit.

c. Sifat Mekanis Film (Nessem, Eid & El-Houseny, 2011)

Daya tahan pelipatan diukur dengan melipat film sebanyak 300 kali secara terus menerus. Daya tahan dapat dilihat dari jumlah pelipatan yang dilakukan di tempat yang sama sampai film sobek.

Sifat mekanis dari film sampel diukur dengan alat *Texture Analyzer*. Film ditempatkan pada dua alat penjepit pada jarak 2 cm, kemudian ditarik dengan penjepit atas dengan kecepatan 100 mm/menit. Gaya dan pemanjangan diukur sampai film sobek. Kekuatan peregangan (*tensile strenght*) dan persen pemanjangan (elongasi) dapat dihitung dengan rumus berikut:

$$\text{Persen pemanjangan} = \frac{\text{Pertambahahan panjang film}}{\text{Panjang awal}} \times 100\% \quad (3.11)$$

$$\text{Kekuatan peregangan} = \frac{\text{Gaya maksimum saat film sobek (N)}}{\text{Luas permukaan film (mm}^2\text{)}} \quad (3.12)$$

d. Uji Mukoadhesivitas Film

Sepotong film (1x1 cm²) ditempelkan di atas jaringan kulit tikus Sprague Dawley yang dibasahi dengan air suling dan di biarkan kontak selama 50 detik. Jaringan diletakkan pada lempeng yang tersedia pada alat *texture analyzer* dengan posisi jaringan dan film menghadap ke atas. Alat dinyalakan dan *probe* diatur agar memberikan gaya sebesar 150 gF dengan kecepatan 0.5 mm/detik. Setelah itu, *probe* diangkat dengan kecepatan 1 mm/detik. Gaya yang dibutuhkan untuk melepas film dari kulit tikus diukur. Kurva antara waktu dengan besar gaya yang diperlukan akan terekam pada alat hingga film terlepas dari permukaan jaringan. Pengukuran akan didapatkan dalam bentuk kekuatan bioadesif dalam satuan gram force (gF).

e. Penetapan Kadar Ketoprofen dalam Film

Penetapan kadar ketoprofen dalam film dilakukan dengan melarutkan film berukuran 1 x 1 cm dalam dapar fosfat pH 7,4 hingga 50,0 mL. Larutan tersebut kemudian dipipet 1,0 mL dan diencerkan dengan dapar fosfat pH 7,4 hingga 50,0 mL. Serapan larutan tersebut diukur dengan spektro UV-Vis pada panjang gelombang 260 nm. Percobaan dilakukan tiga kali.

f. Uji Pelepasan Obat *In Vitro*

Uji pelepasan obat *in vitro* dilakukan dengan menggunakan alat disolusi yang dimodifikasi, berupa gelas piala dan pengaduk magnetik. Sebanyak 250 mL medium dapar fosfat pH 7,4 dimasukkan ke dalam beaker glass, kemudian suhunya diatur pada suhu $32 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Film berukuran 1 x 1 cm yang telah dilekatkan pada *backing layer*, dilekatkan pada kaca objek, lalu dimasukkan ke dalam gelas piala yang berisi dapar fosfat pH 7,4 tersebut. Alat disolusi tersebut dijalankan pada kecepatan 50 rpm. Sebanyak 5 mL sampel diambil pada menit ke-5, 10, 15, 20, 25, 30, 45, 60, 90, 120, 180 dan 240. Sebanyak 5 mL dapar fosfat pH 7,4 digunakan untuk mengganti volume sampel yang diambil.

g. Uji Penetrasi Obat *In Vitro* (Nessem, Eid, & El-Houseny, 2011)

Uji penetrasi dilakukan menggunakan sel difusi Franz dengan luas area difusi dan volume kompartemen tertentu. Kompartemen reseptor diisi dengan dapar fosfat pH 7,4 dan dijaga suhunya sekitar $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ serta diaduk dengan pengaduk magnetik kecepatan 300 rpm.

Membran yang digunakan adalah membran abdomen kulit tikus betina *Sprague-Dawley* usia 8 – 10 bulan dengan berat ± 200 gram. Tikus dikorbkan dengan menggunakan eter, kemudian bulunya dicukur dengan hati-hati. Setelah itu kulit tikus disayat pada bagian perut dengan ketebalan $0,6 \pm 0,1$ mm. Kemudian kulit tikus direndam dalam medium yang akan digunakan (dapar fosfat pH 7,4) selama 30 menit setelah itu disimpan dalam suhu 4°C . Kulit dapat digunakan pada rentang waktu 24 jam.

Kulit abdomen tikus kemudian diletakkan di antara kompartemen donor dengan kompartemen reseptor dengan posisi stratum korneum menghadap ke atas. Film ketoprofen dengan ukuran tertentu ditempatkan pada kulit kemudian bagian atas sel difusi Franz. Kemudian pada menit ke-15, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, 300, 360, 420, 480 diambil sampel sebanyak 0,5 mL dari kompartemen reseptor menggunakan *syringe* dan segera digantikan dengan larutan dapar fosfat pH 7,4 sejumlah volume yang sama. Setelah itu, sampel dimasukkan ke dalam labu tentukur 5,0 mL, kemudian dicukupkan volumenya dengan pelarut dapar fosfat pH 7,4 yang digunakan. Sampel diukur serapannya pada panjang gelombang maksimum 260 nm dengan spektrofotometer UV-Vis. Percobaan dilakukan sebanyak tiga kali. Jumlah kumulatif ketoprofen yang terpenetrasi dihitung dengan rumus (3.11), seperti perhitungan kumulatif pelepasan (disolusi) obat.

Fluks/ laju penetrasi dihitung berdasarkan Hukum Ficks I berikut:

$$J = \frac{Wt}{A \times t}$$

(3.13)

Keterangan:

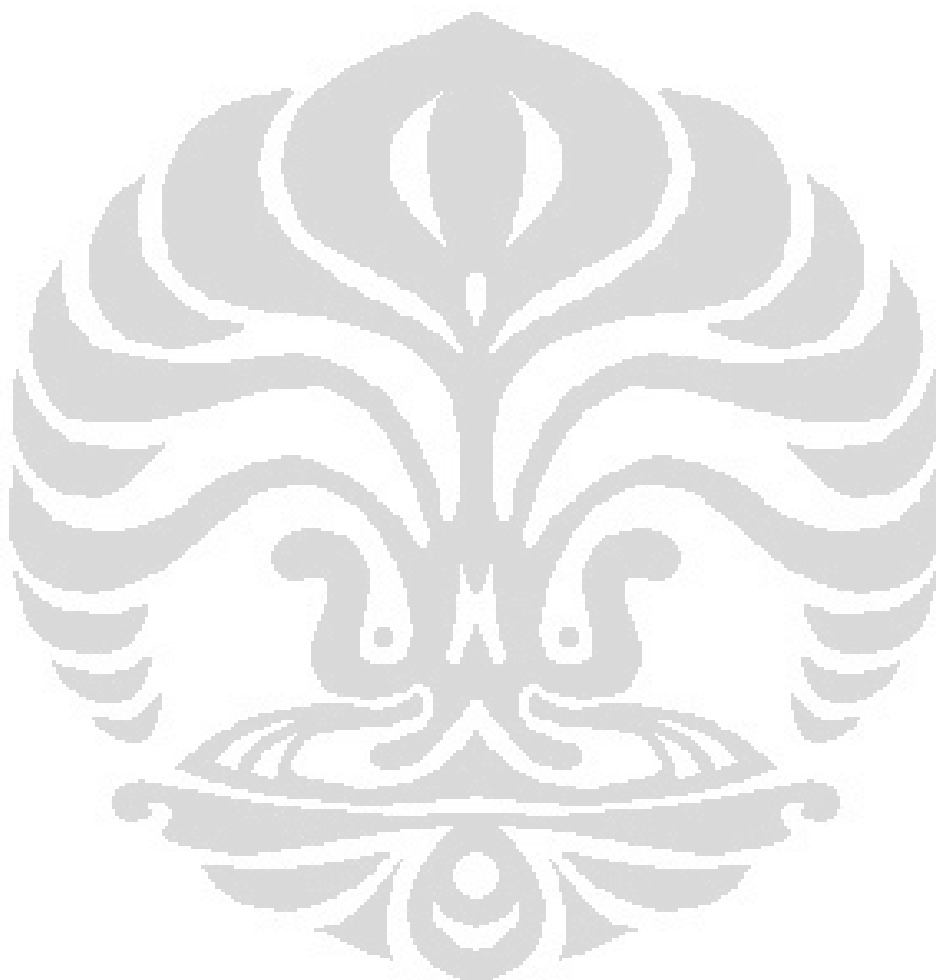
J = Fluks ($\text{mg cm}^{-2} \text{jam}^{-1}$)

Wt = Jumlah kumulatif ketoprofen yang melalui membran (mg)

A = Luas area difusi (cm^2)

t = Waktu (jam)

Fluks dihitung dengan cara memplot kadar obat yang terpenetrasi per satuan luas (sumbu y) terhadap waktu (sumbu x). Dari kurva tersebut akan diperoleh persamaan garis $y = bx + a$ yang dapat dikorelasikan dengan Hukum Ficks I di atas, sehingga diperoleh nilai fluks dari gradien (koefisien b) persamaan tersebut.



BAB 4

HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1. Sintesis Prigelatinisasi Pati Singkong Ftalat

Sintesis prigelatinisasi pati singkong ftalat (PPSFt) dilakukan dalam dua tahap, yaitu tahap gelatinisasi dan tahap esterifikasi. Pada penelitian ini, pati singkong digelatinisasi sempurna, kemudian diesterifikasi dengan ftalat anhidrida pada suasana basa (pH di atas 8 dan di bawah 10).

Prigelatinasi pati singkong sempurna dibuat dengan memasak 20% pati singkong dalam aquadest di atas suhu gelatinasinya (diatas 75°C), hingga diperoleh pasta bening, kemudian dikeringkan dengan *drum drier* pada suhu 80°C ± 5°C. Dengan pemanasan dan pengeringan di atas suhu gelatinasinya, granul pati akan mengembang dengan cepat, menyerap air dalam jumlah banyak dan menyebabkan seluruh granul pati pecah. Pecahnya granul pati ini bersifat *irreversible*. Jika dibandingkan dengan prigelatinasi pati sebagian dimana hanya sebagian granul pati yang pecah, maka PPS sempurna memiliki lebih banyak gugus hidroksil bebas yang memungkinkan untuk tersubstitusi oleh gugus ftalat.

Pengeringan dengan *drum drier* akan menghasilkan serpihan kering PPS yang kemudian dihaluskan dengan *disc mill* dan diayak melalui pengayak 60 mesh untuk menyeragamkan ukuran partikel. Rendemen dari proses pembuatan prigelatinasi pati singkong sempurna ini hanya sebesar 74,89 % dikarenakan pasta pati yang terlalu kental sehingga banyak yang tertinggal di *drum drier* dan sulit dibersihkan. Proses penggilingan dan pengayakan juga dapat menyebabkan pengurangan massa yaitu karena terdapat serbuk tertinggal pada *disc mill* dan pengayak.

Pati terprigelatinasi sempurna yang diperoleh pada tahap pertama di atas kemudian dilarutkan dalam aquadest sehingga terbentuk mucilago 10% PPS. Ini adalah konsentrasi mucilago PPS yang optimal untuk reaksi esterifikasi ini karena konsentrasi PPS yang lebih tinggi lagi akan menghasilkan mucilago PPS yang sangat kental dan justru menghambat reaksi esterifikasi.

Ke dalam mucilago 10% PPS tersebut ditambahkan larutan NaOH 10 N sampai tercapai kondisi diatas pH 8 hingga di bawah pH 10. Pada suasana basa,

gugus hidroksil pati akan terionisasi dan gugus anhidrida asam akan terbuka, sehingga kedua senyawa tersebut dapat bereaksi. Flatat anhidrida, sebanyak 50% dari berat PPS kering, dilarutkan dalam etanol 96%, lalu diteteskan ke dalam larutan pati terpragelatinisasi dengan kecepatan 1 ml per menit dan diaduk sambil terus menjaga kondisi reaksi pada pH 8-10 dengan cara menambahkan larutan NaOH 10 N secara kontinu.

Untuk memperoleh hasil sintesis dengan derajat substitusi yang tinggi, reaksi esterifikasi idealnya dilakukan dalam medium organik seperti piridin. Pada medium berair, reaktivitas anhidrida asam akan berkurang karena anhidrida asam akan berubah menjadi asam karboksilat yang reaktivitasnya lebih kecil daripada anhidrida asam. Hal ini menyebabkan derajat substitusi polimer yang disintesis pada medium berair akan lebih kecil dibanding derajat substitusi polimer yang sama yang disintesis pada medium pelarut organik. Untuk meminimalkan kadar air dalam reaksi, maka selama reaksi ditambahkan NaSO_4 anhidrat (sebanyak 5% dari mucilago PPS) sedikit-sedikit ke dalam mucilago untuk menarik molekul air hasil esterifikasi tersebut. Pemakaian larutan NaOH pada konsentrasi tinggi (10N) juga merupakan salah satu cara untuk meminimalkan kadar air dalam reaksi tersebut.

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 pada larutan hasil sintesis tersebut. Campuran tersebut kemudian dinetralkan dengan larutan $\text{HCl}_{(e)}$ sampai mencapai pH 6.5 – 7.

Ke dalam larutan PPSFt yang sudah dinetralkan ditambahkan etanol 50% (dua kali volume PPSFt) hingga terbentuk endapan putih. Endapan tersebut kemudian dicuci sebanyak 20 kali pencucian, masing-masing dengan etanol 50% setengah kali bobot PPSFt hasil sintesis, hingga tidak terdeteksi flatat pada bilasan terakhir (diidentifikasi dengan tidak adanya serapan atau *peak* secara spektrofotometri 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 45,23%. Kehilangan bobot yang sangat banyak diperkirakan terjadi pada proses pengendapan dan pencucian dengan etanol 50%. Karena tidak semua mucilago hasil sintesis dapat diendapkan dengan penambahan etanol 50% tersebut, maka 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 sehingga banyak yang menempel di *drum drier* saat dikeringkan.

4.2. Karakterisasi Prigelatinisasi Pati Singkong Ftalat

4.2.1. Karakterisasi Fisik

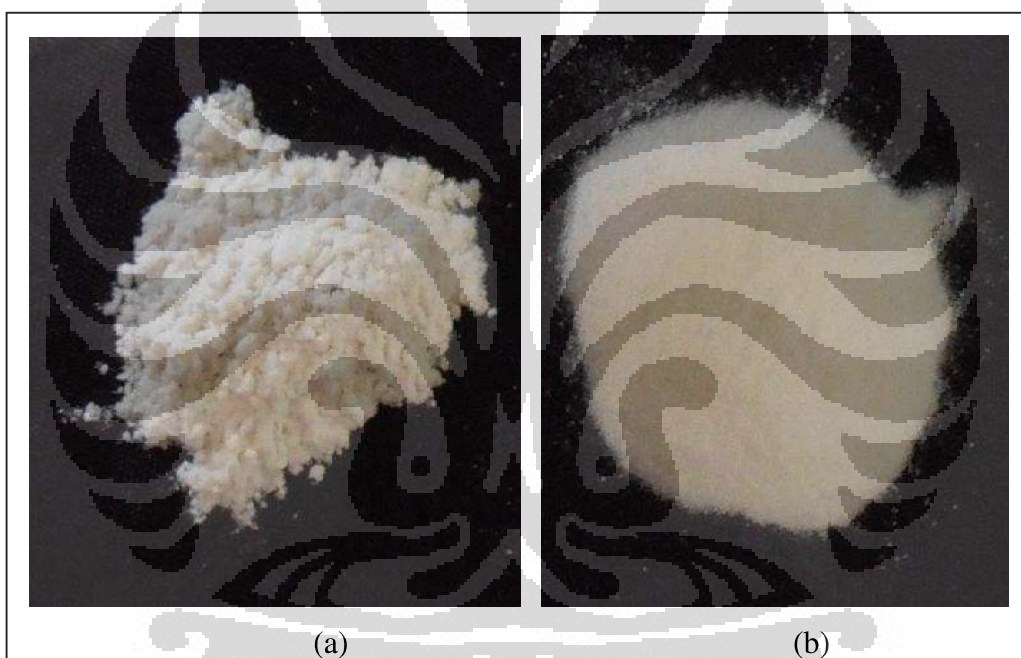
Tabel 4.1. Karakterisasi fisik PPS dan PPSFt

Parameter	PPS	PPSFt
Bentuk Fisik	Serbuk putih, tidak berbau, <i>voluminous</i>	Serbuk putih kekuningan, tidak berbau
Morfologi (Mikrograf SEM)	Serpihan dengan bentuk tidak beraturan, dan berongga	Serpihan dengan bentuk tidak beraturan, tidak berongga, lebih padat
Densitas	0,137 ± 0,006 g/ml	0,563 ± 0,011 g/ml
Kadar Air	11,31% ± 0,221%	5,76% ± 0,060%
pH	6,69 ± 0,32	5,72 ± 0,11
Higroskopisitas (Persen kenaikan bobot)		
- Pot tanpa tutup	4,98 %	14,23 %
- Pot dengan tutup	4,91 %	14,25 %
- Pot tanpa tutup + silika gel	4,78 %	14,35 %
- Pot dengan tutup + silika gel	6,47 %	13,93 %

4.2.1.1. Pemerian dan Organoleptis

Serbuk PPSFt yang dihasilkan dari proses sintesis di atas berupa serbuk halus putih-kekuningan yang tidak berbau (Gambar 4.1). 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.

Berdasarkan pengamatan fisik, serbuk PPS berifat lebih *voluminous/bulky* dibandingkan serbuk PPS. Hal ini didukung oleh hasil uji densitas serbuk PPS dan PPSFt, dimana terlihat densitas serbuk PPS lebih kecil dibandingkan densitas serbuk PPSFt, sehingga dapat disimpulkan bahwa serbuk PPS memang lebih *voluminous* dibanding serbuk PPSFt.



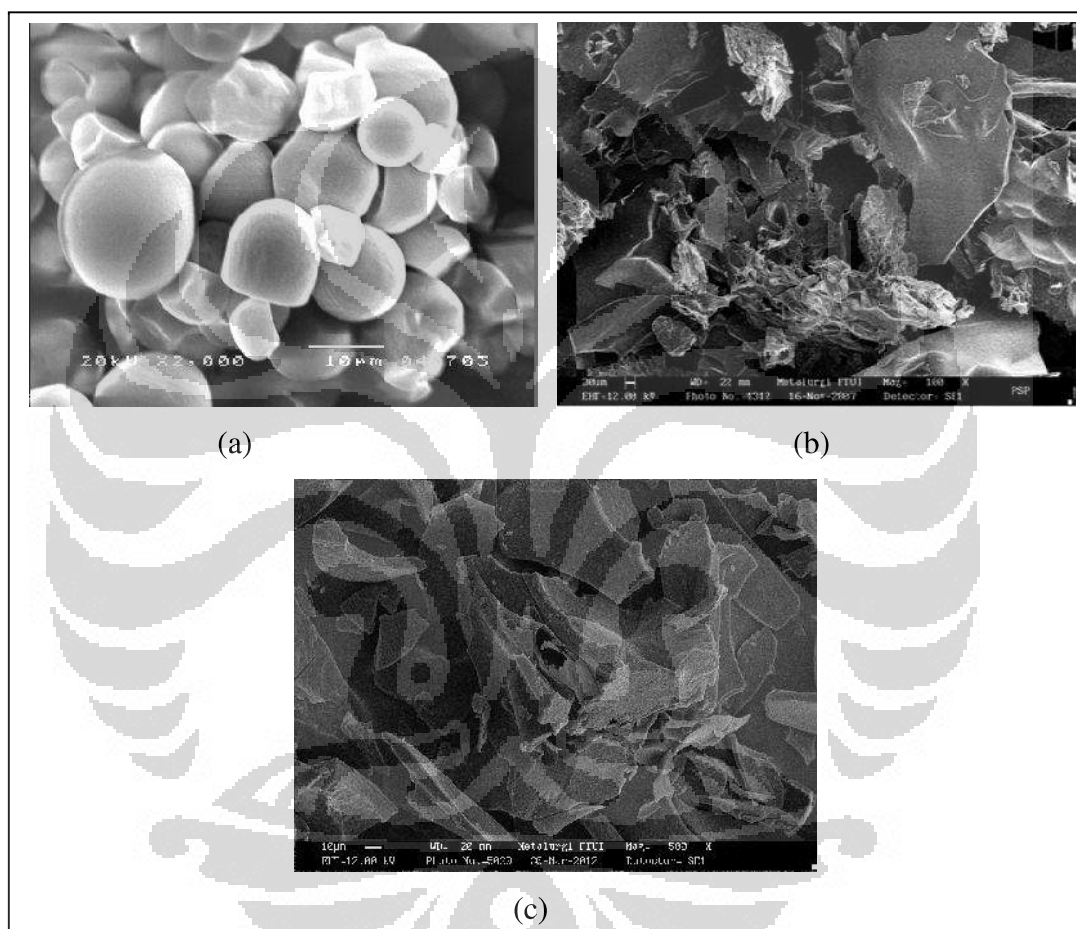
Gambar 4.1. Bentuk fisik serbuk (a) PPSFt dan (b) PPS

4.2.1.2. Bentuk dan Morfologi

Pengamatan morfologi terhadap pati, PPS dan PPSft dilakukan dengan menggunakan SEM (*Scanning Electron Microscope*). Gambar 4.2 menunjukkan bahwa granul pati singkong berbentuk utuh, bulat dan agak menyerupai topi baja. Sementara itu, PPS berbentuk serpihan yang tidak beraturan. Hal ini terjadi karena proses gelatinisasi saat pembentukan PPS yang memecahkan granul-granul pati sehingga bentuk granul tersebut tidak lagi terlihat. Pada Gambar 4.2 juga terlihat bahwa baik PPS dan PPSFt tidak ada lagi yang berbentuk granula, keduanya

berbentuk serpihan. Bentuk serpihan ini dihasilkan dari proses pengeringan yang menggunakan *double drum-drier* sehingga membentuk lempeng-lempeng tipis, yang ketika dihaluskan dengan disc mill menghasilkan serbuk berbentuk serpihan.

Gambar 4.2 juga menunjukkan bahwa serpihan PPS lebih berongga dibanding serpihan PPSFt. Hal ini yang diperkirakan berkontribusi pada sifat PPS yang lebih *bulky/ voluminus* dibandingkan PPSFt.



Gambar 4.2. Mikrograf SEM (a) pati singkong (perbesaran 100 kali), (b) PPS (perbesaran 500 kali) , (c) PPSFt (perbesaran 500 kali)

4.2.1.3. Sifat Termal

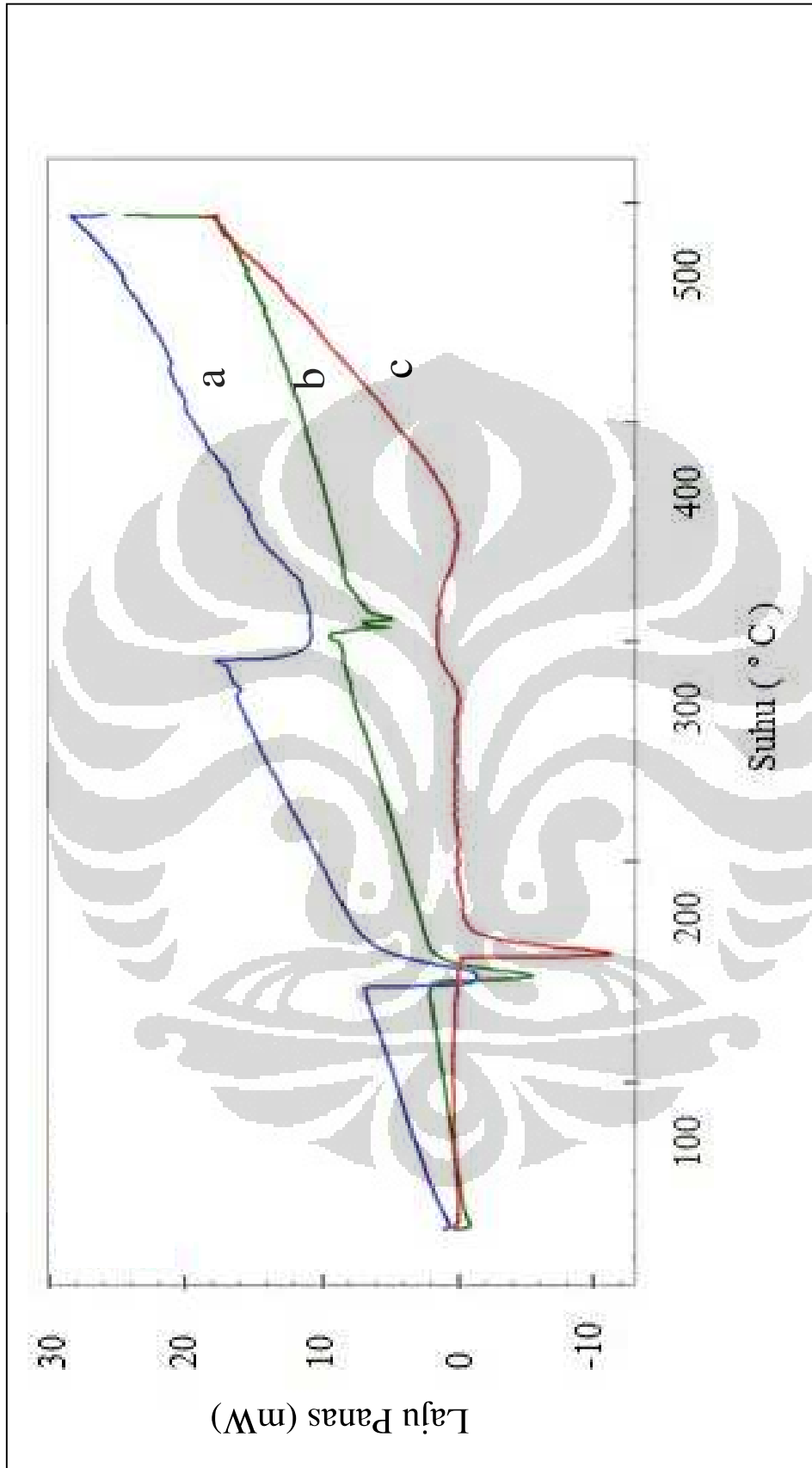
Sifat termal PPSFt dianalisa dengan menggunakan DSC (*Differential Scanning Calorimeter*). DSC digunakan untuk pengukuran secara kualitatif, dimana kemurnian sampel dapat dilihat dari titik lebur. Prinsipnya adalah mengukur besarnya panas yang diserap atau dibebaskan selama proses pemanasan atau pendinginan (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 energi panas. Energi panas dibutuhkan oleh zat untuk mengubah bentuknya dari padat menjadi cair.

Tabel 4.2 menunjukkan adanya 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. Tabel 4.2 juga memperlihatkan 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 4.2. Perbandingan kurva endotermik DSC pati singkong, PPS dan PPSFt

Parameter	PPSFt	PPS	Pati Singkong
Jarak lebur (°C)	156,52 – 164,48	145,18 – 153,96	143,45 – 158,55
Energi peleburan (J/g)	- 100,78	- 105,06	-156,48



Gambar 4.3. Kurva endotermik (a) pati singkong, (b) PPS dan (c) PPSFt

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 balance*.

Pati singkong dan PPS memiliki kadar air yang cukup tinggi (5 – 12%). Namun nilai ini masih sesuai dengan yang dipersyaratkan oleh USP, yaitu kurang dari 16% untuk syarat kadar air pati singkong dan kurang dari 14% untuk syarat kadar air PPS (Rowe, Sheskey & Owen, 2009). Dari data ini, sifat alir pati singkong dan PPS yang buruk dapat dipahami karena kadar air dalam suatu eksipien dapat mempengaruhi laju alir eksipien tersebut. Kadar air yang tinggi dapat menyebabkan buruknya laju alir suatu eksipien karena daya lekat antar partikelnya menjadi besar (Martin, Bustamante, & Chun, 1993).

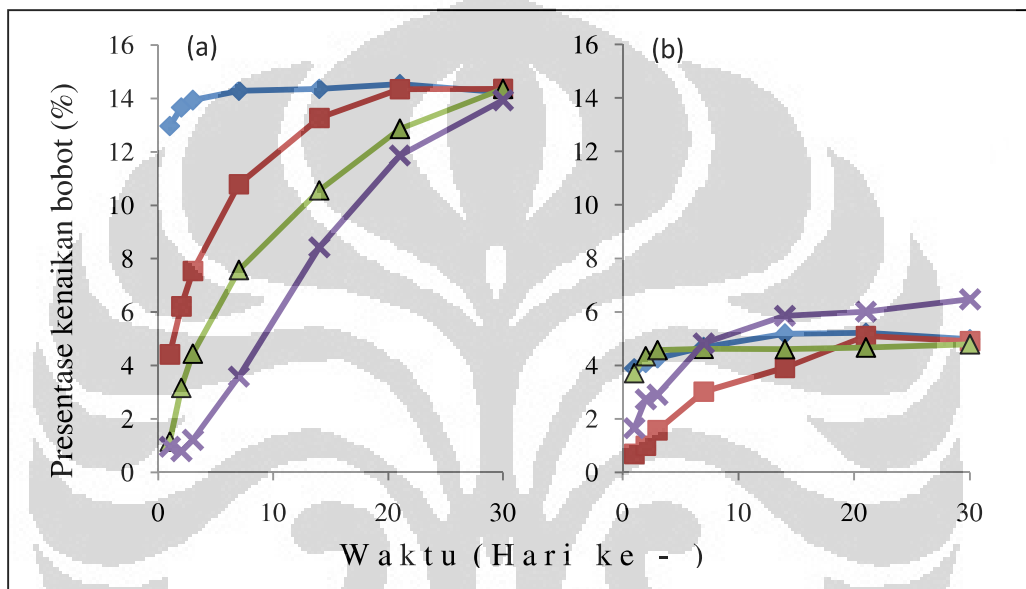
Pengukuran kadar air menunjukkan kadar air PPSFt yang lebih rendah (5,76% ± 0,060%) daripada kadar air PPS (11,31% ± 0,221%). Hal ini mungkin terkait proses pencucian PPSFt yang menggunakan etanol 50% sehingga pada saat dikeringkan etanol dengan mudah menguap dan hanya sedikit air yang tertinggal di dalam serbuk kering PPSFt tersebut. Rendahnya kadar air dalam serbuk PPSFt ini menyebabkan laju alir serbuk PPSFt menjadi lebih cepat (11,53 ± 2,20 gram/detik) dibandingkan dengan laju alir PPS (1,95 ± 0,38 gram/ detik).

4.2.1.5. Higroskopisitas

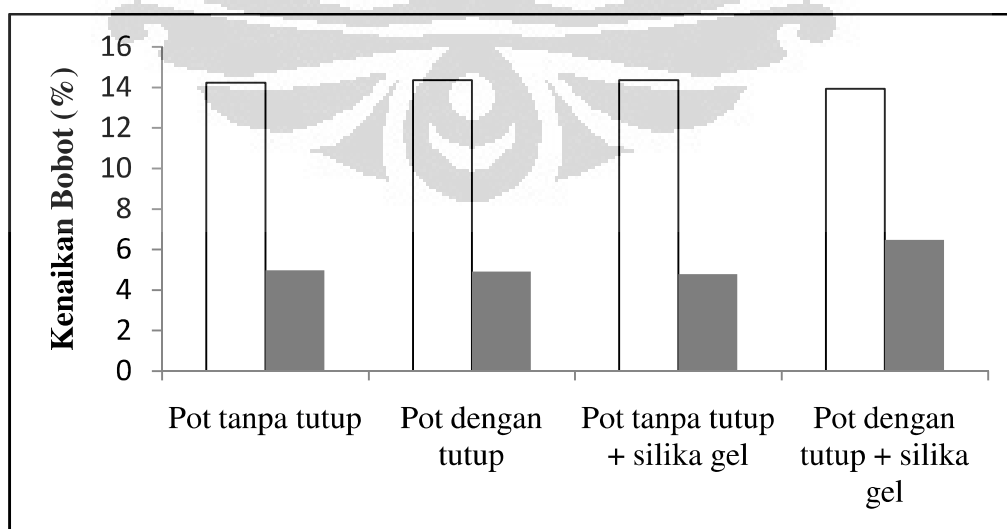
Higroskopisitas merupakan kemampuan zat padat untuk menyerap lembab dari udara. Seluruh pati bersifat higroskopis dan mudah menyerap lembab dari udara (Rowe, Sheskey & Owen, 2009). Hal ini menyebabkan penentuan higroskopisitas pati dan turunannya menjadi penting dilakukan untuk dapat menentukan kondisi penyimpanan yang sesuai sehingga dapat mengurangi absorpsi lembab yang berlebihan oleh pati.

Keseluruhan sampel memiliki kecenderungan sifat higroskopis, hal ini terlihat dengan peningkatan bobot sampel pada setiap waktunya. Pada Gambar 4.4 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 (Gambar 4.5). Hal ini disebabkan karena kadar air di dalam serbuk PPS sudah sangat besar sehingga kemampuannya untuk menyerap uap air dari udara akan lebih kecil dibanding serbuk PPSFt yang kadar airnya kecil. Serbuk PPSFt hanya mengandung sedikit air dan terdapat banyak gugus hidroksil di dalam strukturnya sehingga memungkinkan absorpsi air yang lebih banyak.



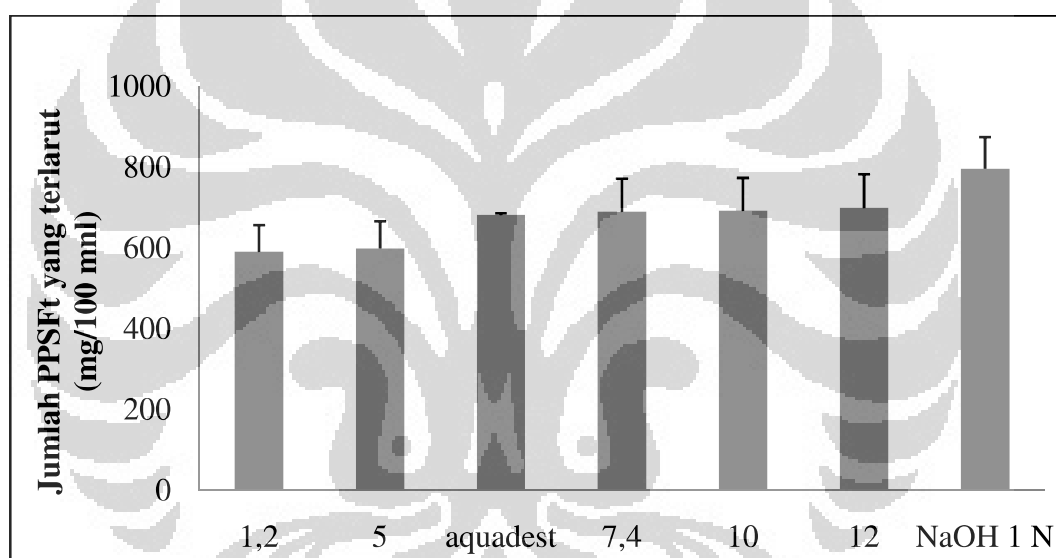
Gambar 4.4 Higroskopisitas (a) PPSFt dan (b) PPS dalam berbagai kondisi; (♦) pot tanpa tutup, (■) pot dengan tutup, (▲) pot dengan silika gel, dan (×) pot dengan tutup dengan silika gel



Gambar 4.5. Higroskopisitas PPSFt (□) dan PPS (■) pada hari ke-30

4.2.1.6. 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 sejumlah 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 255 nm (titik isobestik).



Gambar 4.6. Kelarutan PPSFt dalam medium berbagai pH
Setiap nilai merupakan rata-rata \pm SD (n = 3)

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. Gambar 4.6 menunjukkan bahwa kelarutan PPSFt meningkat seiring bertambahnya pH medium. Berdasarkan perhitungan statistik (Lampiran 36), terdapat perbedaan yang bermakna antara kelarutan PPSFt dalam medium asam pH 1,2 dengan kelarutannya dalam medium basa NaOH 1N. Hal ini dapat dipahami karena gugus ftalat yang tersubstitusi pada pati dapat terionisasi pada pH basa. Larutan PPSFt dalam NaOH 1 N terlihat paling jernih, yang berarti bahwa seluruh PPSFt terlarut. Sesuai dengan hasil yang diperoleh

pada Gambar 4.6, PPSFt merupakan eksipien yang prospektif dimanfaatkan sebagai eksipien untuk menahan pelepasan obat di lambung, misalnya untuk sediaan enterik.

4.2.2. Karakterisasi Kimia

4.2.2.1. Derajat Keasaman (pH)

Derajat keasaman diukur terhadap larutan 5% PPSFt dan PPS dalam aquadest. Larutan PPSFt 5% dalam aquadest menunjukkan pH sebesar $5,72 \pm 0,11$, sementara larutan PPS 5% memiliki pH $6,69 \pm 0,32$. Terlihat perbedaan derajat keasaman yang bermakna antara PPS dan PPSFt. Meski jumlah gugus ftalat yang tersubstitusi pada pati sangat sedikit, namun menyebabkan perubahan pH yang bermakna pada pati. Adanya gugus ftalat pada PPSFt menyebabkan sifatnya lebih asam dibanding PPS.

4.2.2.2. 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 dapat 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.

Kadar ftalat sebesar $4,74 \pm 0,16\%$ setara dengan nilai derajat substitusi ftalat sebesar $0,0541 \pm 0,00186$. Hal ini berarti terdapat sekitar lima gugus ftalat yang tersubstitusi pada tiap 100 unit anhidroglukosa PPS. Substitusi ftalat diperkirakan terjadi pada gugus reaktif pati, yaitu pada C posisi 2, 3, dan 6,

dengan kemungkinan terjadi substitusi terbesar pada posisi C-2 karena reaktivitasnya yang paling besar (Van de Burg et al., 2000).

Derajat substitusi PPSFt sebesar 0,0541 ini diperoleh dari sintesis PPS dengan ftalat anhidrida sebanyak 50% dari berat PPS. Dibandingkan dengan substitusi PPS dengan asam alifatik seperti asetat anhidrida atau propionat anhidrida, substitusi PPS dengan ftalat menghasilkan derajat substitusi yang paling kecil. Hal ini mungkin disebabkan oleh bentuk aromatis dari asam ftalat yang strukturnya lebih besar dan lebih sukar masuk di sela-sela struktur mucilago pati sehingga lebih sulit tersubstitusi.

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.

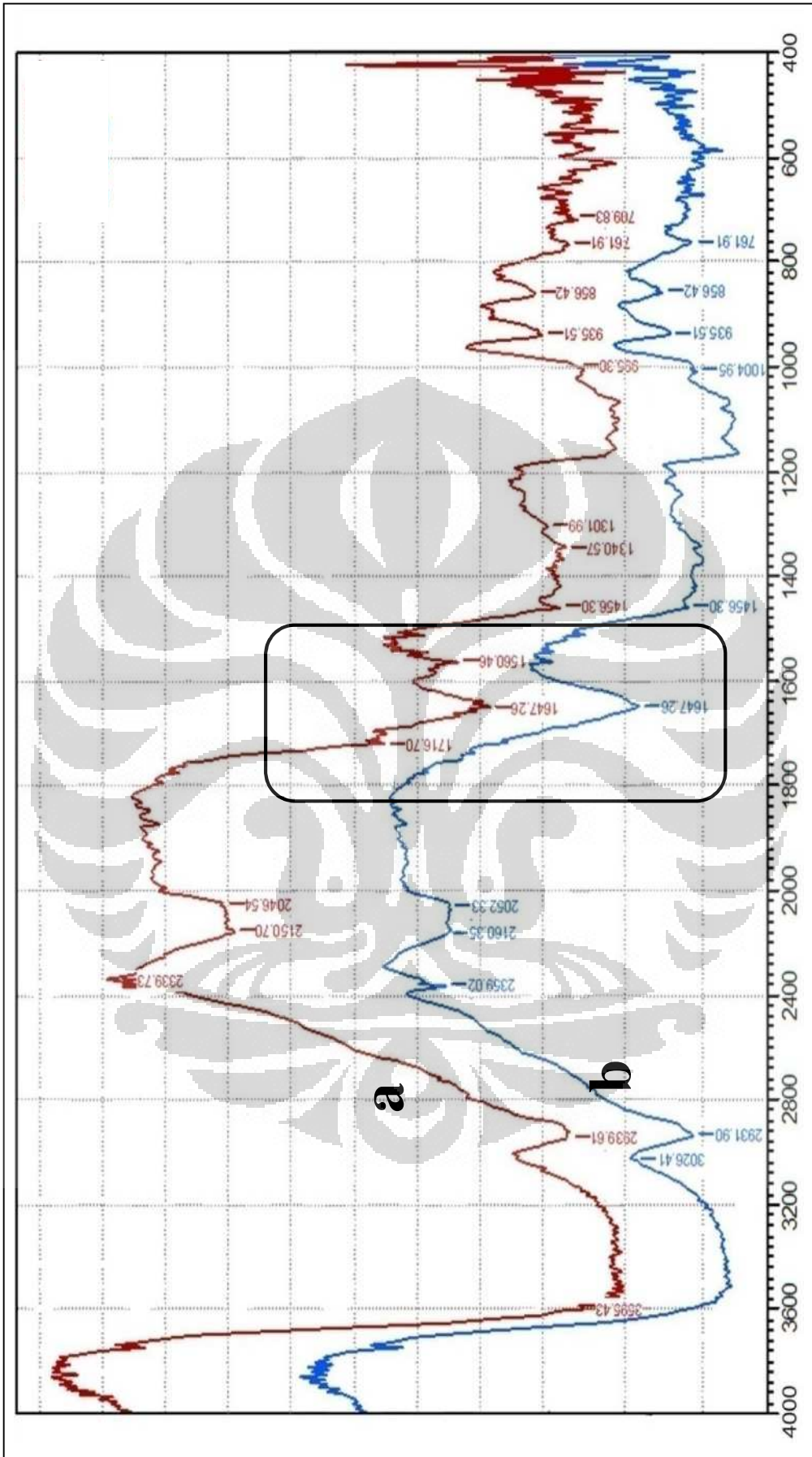
4.2.2.3. Analisis Gugus Fungsi

Analisa gugus fungsi dengan menggunakan spektrofotometer infra merah dilakukan untuk memastikan adanya substitusi ftalat ke dalam PPS. Gambar 4.7 memperlihatkan adanya perbedaan spektrum PPS dan PPSFt pada bilangan gelombang sekitar $1500 - 1700 \text{ cm}^{-1}$.

Gambar 4.7 dan Tabel 4.3 menjelaskan terdapat dua pita serapan yang berbeda antara spektrum PPS dan PPSFt. Pada PPSFt terdapat puncak dengan intensitas sedang pada panjang gelombang $1500,49 \text{ cm}^{-1}$ yang menandakan adanya ikatan rangkap C=C senyawa aromatis dari ftalat, serta puncak dengan intensitas lemah pada panjang gelombang $1716,70 \text{ cm}^{-1}$ yang menandakan adanya gugus karbonil (C=O) senyawa ester. Kedua puncak tersebut mengindikasikan terjadinya senyawa ester antara asam ftalat dengan gugus hidroksil pati.

Tabel 4.3. 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 4.7. Spektrum Infra Merah (a) PPSFt dan (b) PPS

4.2.3. Karakterisasi Fungsional

4.2.3.1. Sifat Alir Serbuk

Meski sifat alir serbuk bukan merupakan sifat utama yang diperlukan dalam pemanfaatan eksipien pembentuk film, namun sifat alir ini merupakan karakterisasi fungsional eksipien yang penting diketahui untuk pemanfaatan eksipien tersebut dalam sediaan farmasi lainnya, misalnya sebagai pembawa dalam sediaan tablet.

Laju alir merupakan parameter sifat alir yang paling mudah diinterpretasikan. Semakin cepat laju alir suatu serbuk, maka sifat alirnya semakin baik. 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. 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.

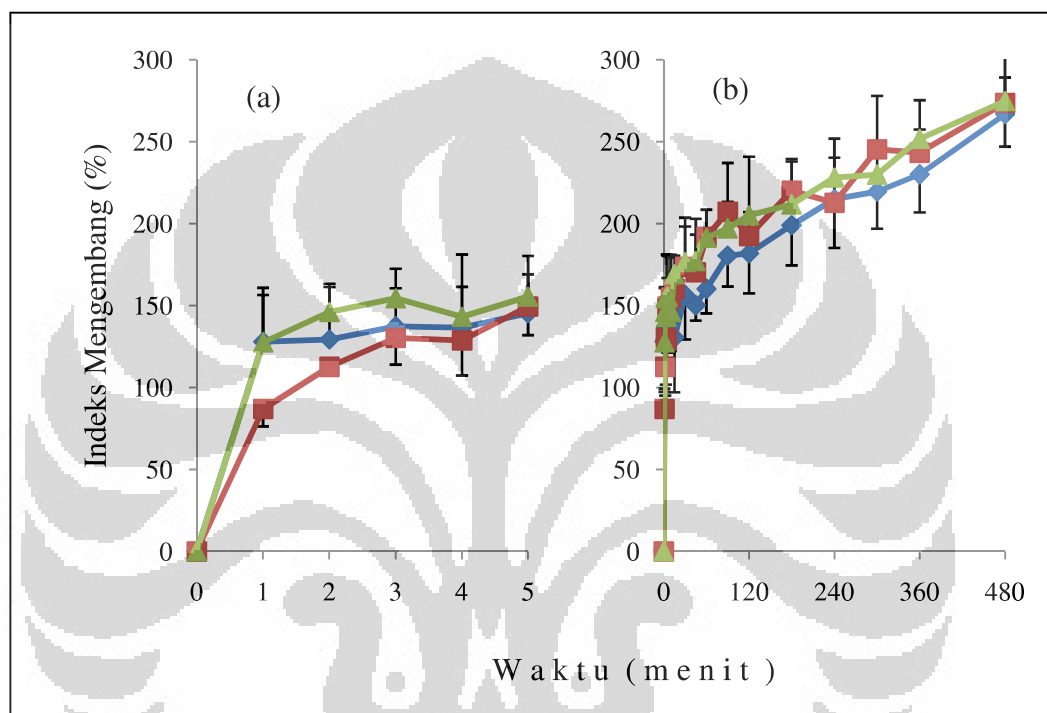
Seperti terlihat pada Tabel 4.4, ditinjau dari laju alirnya serbuk PPSFt tampak memiliki sifat alir yang lebih baik daripada PPS. Namun demikian, ditinjau dari parameter lain, baik PPS maupun PPSFt tergolong memiliki sifat alir yang tidak terlalu baik. Dengan demikian, PPSFt perlu dikombinasikan dengan bahan tambahan lain dalam pembuatan tablet sehingga menghasilkan massa tablet yang sifat alirnya lebih baik.

Tabel 4.4. Sifat alir serbuk PPS dan PPSFt

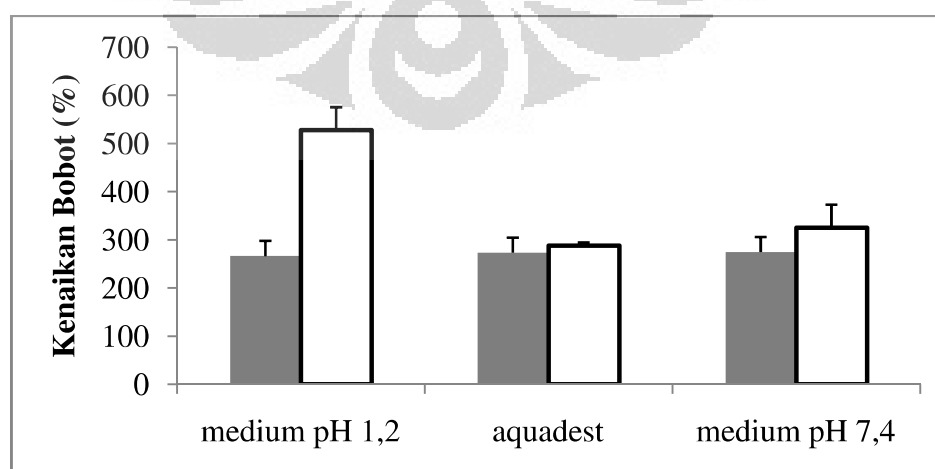
Parameter	PPSFt	PPS
Laju Alir (gram/det)	11,53 ± 2,20	1,95 ± 0,38
Sudut Reposa	37,14 ° ± 1,38° (Cukup baik)	38,70° ± 1,46° (Cukup baik)
Hausner Ratio	1,45 ± 0,06 (Buruk)	1,36 ± 0,02 (buruk)
Carr Index	30,78 ± 2,91 (Buruk)	26,73 ± 1,31 (buruk)

4.2.3.4. Indeks Mengembang

Indeks 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). Indeks mengembang diperoleh dengan menghitung kenaikan bobot tablet PPSFt dalam berbagai medium pada selang waktu tertentu.



Gambar 4.8 Indeks mengembang PPSFt dalam (◆) medium HCl pH 1,2 , (■) aquadest dan (▲) medium fosfat pH 7,4 selama (a) 5 menit dan (b) 480 menit



Gambar 4.9. Indeks mengembang PPSFt (■) dan PPS (□) pada jam ke-8

Gambar 4.8 menunjukkan bahwa pada lima menit pertama, PPSFt mengembang dengan cepat di medium basa (pH 7,4), namun pada selang waktu selanjutnya indeks mengembang PPSFt dalam medium asam maupun basa tidak berbeda secara bermakna.

Gambar 4.8 dan Gambar 4.9 menunjukkan bahwa indeks mengembang PPSFt lebih kecil dibandingkan dengan indeks mengembang PPS dalam medium dan pada waktu yang sama. Gambar 4.9 ini juga menunjukkan bahwa di medium asam, indeks mengembang PPSFt jauh lebih kecil jika dibandingkan dengan indeks mengembang PPS. Penurunan kemampuan mengembang ini terkait perubahan struktur pati saat bereaksi dengan gugus ftalat. Selain terjadi substitusi gugus ftalat pada pati, terdapat juga kemungkinan terjadinya reaksi sambung-silang antar gugus anhidroglukosa dan gugus ftalat. Adanya struktur sambung-silang ini menyebabkan kemampuan air untuk berpenetrasi masuk ke struktur amilosa dan amilopektin menjadi semakin sulit sehingga kemampuan pati untuk mengembang menjadi berkurang. Berdasarkan hasil ini, PPSFt potensial digunakan sebagai eksipien untuk sediaan dengan pelepasan terkendali.

4.2.3.4. Viskositas dan Rheologi

Pengujian viskositas dan rheologi ini dibutuhkan untuk menentukan kadar PPSFt yang optimal dalam larutan penyalut tablet dan larutan pembentuk film. Viskositas yang terlalu tinggi dapat menyebabkan hasil penyalutan yang tidak halus dan pembentukan film dengan ketebalan yang kurang homogen.

Uji viskositas dilakukan dengan menggunakan viskometer Brookfield terhadap larutan PPSFt 3%, 5%, 7%, dan PPSFt 10% dalam aquadest. Tabel 4.5 menunjukkan bahwa semakin tinggi konsentrasi PPSFt, viskositasnya semakin tinggi. Hal ini dapat dipahami karena PPSFt merupakan polimer hidrofilik. Ketika PPSFt didispersikan pada medium yang dapat membuat strukturnya mengembang, akan terbentuk dispersi koloid. Oleh karena itu, peningkatan jumlah polimer akan berbanding lurus dengan peningkatan viskositas.

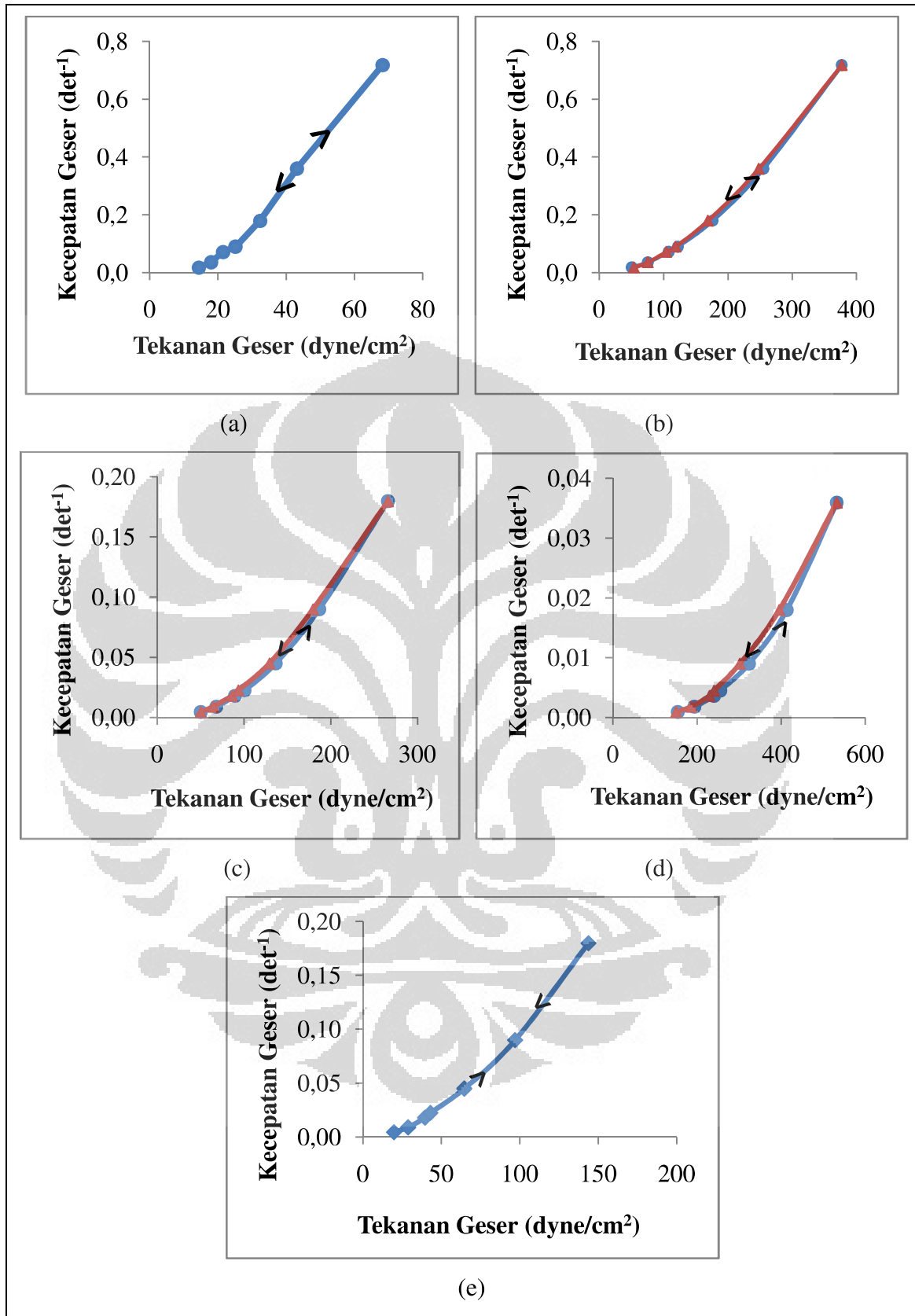
Pada konsentrasi yang sama (5%), larutan PPS menunjukkan viskositas yang lebih besar dibanding viskositas larutan PPSFt. Hal ini terkait indeks mengembang PPS dan PPSFt dalam air. PPS dapat menyerap air lebih baik dan

membentuk larutan koloid yang kental. Sementara itu, PPSFt memiliki indeks mengembang dalam air yang lebih kecil daripada PPS akibat kemungkinan terbentuknya ikatan sambung-silang di dalam struktur pati dan ftalat sehingga hanya membentuk dispersi yang viskositasnya lebih rendah.

Tabel 4.5. Viskositas PPS dan PPSFt

Kecepatan (rpm)	Viskositas (cps)				
	PPSFt 3%	PPSFt 5%	PPSFt 7%	PPSFt 10%	PPS 5%
0,5	800	2800	11200	172000	4400
1	500	2100	7600	108000	3200
2	300	1500	5000	67000	2200
2,5	280	1360	4480	56800	1920
5	180	980	3040	36000	1440
10	120	710	2080	23000	1080
20	95	525	1480	14800	800
10	120	690	2000	22000	1080
5	180	940	2880	33600	1440
2,5	280	1320	4160	53600	1920
2	300	1450	4800	64000	2200
1	500	2100	7200	104000	3200
0,5	800	3000	11200	168000	4800

Terlihat perbedaan antara sifat alir PPS dan PPSFt. Gambar 4.10 menunjukkan bahwa larutan PPS 5% dalam aquadest memiliki sifat aliran pseudoplastik, artinya viskositas larutan akan berkurang seiring dengan meningkatnya *rate of shear* (kecepatan geser). Dengan meningkatnya *shearing stress* (tekanan geser), molekul-molekul PPS yang secara normal tidak beraturan akan tersusun lurus beraturan searah dengan arah aliran, sehingga viskositas dari bahan tersebut akan berkurang dan menyebabkan meningkatnya *rate of share*. Seperti halnya larutan PPS 5%, larutan PPSFt 3% juga memiliki sifat alir pseudoplastik, namun seiring bertambahnya konsentrasi PPSFt sifat alirnya berubah.



Gambar 4.10. Rheogram larutan (a) PPSFt 3% ; (b) PPSFt 5% ; (c) PPSFt 7% ; (d) PPSFt 10% dan (e) PPS 5% dalam aquadest

Larutan PPSFt 5%, 7% dan 10% dalam aquadest memiliki sifat aliran pseudoplastik-tiksotropik, dimana viskositas larutan akan berkurang seiring dengan meningkatnya *rate of shear* (kecepatan geser) namun saat kecepatan geser kembali diturunkan viskositas larutan tidak segera kembali seperti semula. Hal ini terjadi karena pada saat *stress* diiadakan, struktur molekul polimer tidak segera kembali seperti semula, akibat adanya substitusi ftalat diantara struktur amilosa dan amilopektin, sehingga tidak dengan segera membentuk gel kembali. Restorasi konsistensi polimer tersebut berlangsung setahap demi setahap untuk kembali membentuk gel dengan kekentalan semula (Martin, Bustamante & Chun, 1993).

4.2.3.5. Kekuatan Gel

Kekuatan gel merupakan daya tahan suatu gel terhadap tekanan luar dan menggambarkan sifat kohesivitas gel dalam mempertahankan bentuknya. Kekuatan gel diukur terhadap sampel gel yang dibuat dengan cara membuat larutan sampel 10% lalu didinginkan pada suhu $\pm 4^{\circ}\text{C}$ selama 2 jam hingga membentuk gel padat. PPSFt memiliki kekuatan gel yang lebih besar ($31,90 \pm 2,17$ gF) dibandingkan PPS ($12,64 \pm 1,30$ gF). Hal ini memungkinkan aplikasi PPSFt sebagai matriks sediaan lepas terkendali dan sebagai basis gel.

Berdasarkan hasil karakterisasi fisik, kimia dan fungsional yang tertera di atas, PPSFt menunjukkan sifa-sifat yang potensial untuk digunakan sebagai bahan pembentuk film, baik untuk penyalut tablet enterik maupun film transdermal.

4.3. Formulasi dan Evaluasi Tablet Salut Enterik Ketoprofen

4.3.1. Formulasi dan Evaluasi Tablet Inti Ketoprofen

Tablet inti dibuat dengan metode granulasi basah dengan larutan PVP 5% sebagai pengikatnya. Metode granulasi basah dipilih karena pada percobaan pendahuluan telah dicoba metode cetak langsung dan granulasi kering, namun menghasilkan serbuk dengan sifat alir yang buruk sehingga hasil pengempaan tidak seragam. Metode granulasi basah menghasilkan granul dengan sifat alir yang baik sehingga tablet yang dihasilkan lebih kompak, tidak regas dan memiliki

bobot dan ukuran yang seragam. Hasil perolehan kembali dari proses granulasi basah ini sebesar 95,85%.

Sebelum dicetak, granul dievaluasi terlebih dahulu untuk mengetahui sifat alirnya. Tabel 4.6 memperlihatkan bahwa granul ketoprofen yang akan dicetak menjadi tablet memiliki sifat alir yang cukup baik. Sifat alir yang baik ini menyebabkan granul dapat mengalir dengan baik di *hoper* mesin pencetak tablet sehingga menghasilkan tablet dengan karakteristik yang homogen. Tabel 4.7 membuktikan bahwa pencetakan granul yang sifat alirnya baik tersebut menghasilkan tablet inti yang seragam bobot dan ukurannya (RSD < 6%)

Tabel 4.6. Sifat alir granul ketoprofen

Parameter	PPS
Laju Alir	8,01 ± 0,15 gram/det
Sudut Reposa	39,37 ± 0,59 ° (buruk)
Hausner Ratio	1,310 ± 0,03 (agak baik)
Carr Index	23,67 ± 1,53 (agak baik)

Tabel 4.7. Karakteristik tablet inti

Parameter	Hasil
Bobot	300,54 ± 1,69 mg (RSD = 0,56%)
Tebal	4,74 ± 0,03 mm
Kekerasan	24,87 ± 1,572 Kp
Keregasan	0,092%
Waktu hancur	6,57 ± 0,72 menit
Penetapan Kadar	98,31 ± 3,68 %

Tablet inti ini memiliki kekerasan yang cukup besar, seperti tercantum pada Tabel 4.7. Hal ini disebabkan oleh proses granulasi basah yang dilakukan. Penggunaan larutan PVP sebagai larutan pengikat nampaknya berkontribusi pada kohesivitas antar partikel granul sehingga menghasilkan tablet yang sangat kompak saat dikempa.

Penggunaan larutan pengikat PVP ini selain menghasilkan tablet dengan kekerasan yang tinggi sekaligus menghasilkan tablet dengan keregasan yang sangat kecil ($< 0,1\%$). Hasil ini merupakan karakteristik yang baik bagi suatu tablet inti yang akan disalut. Regasnya tablet inti dapat menyebabkan hasil penyalutan yang tidak sempurna. Putaran panci penyalut dapat menyebabkan tablet inti terkikis dan kehilangan bobot selama proses penyalutan, sehingga disyaratkan keregasan yang seminimal mungkin bagi tablet inti yang akan disalut untuk meminimalkan kehilangan bobot selama penyalutan.

Meski kekerasan tablet inti ini sangat besar, namun tablet inti ini masih memenuhi syarat waktu hancur, yaitu tidak lebih dari 15 menit (Departemen Kesehatan RI, 1995). Hal ini disebabkan oleh konsentrasi penghancur (Primogel) yang optimal di dalam formula, sehingga meski kekerasannya tinggi, namun saat air masuk ke dalam tablet, primogel segera mengembang dengan cepat dan menyebabkan tablet segera hancur. Dengan demikian, tablet inti ketoprofen ini memiliki karakteristik yang masih sesuai dengan persyaratan yang ada.

Tablet inti yang dihasilkan berwarna putih dengan diameter 9,1 mm dan berbentuk bulat bikonveks. Bentuk ini sesuai untuk tablet inti yang akan disalut agar mudah berputar di panci penyalut. Tablet yang berbentuk datar tidak dapat disalut karena tidak dapat berputar dengan baik di mesin penyalut dan menyebabkan penyalutan tidak merata di seluruh bagian tablet.

Berdasarkan seluruh hasil evaluasi di atas, maka dapat disimpulkan bahwa tablet yang dihasilkan memenuhi spesifikasi yang dipersyaratkan sebagai tablet inti, sehingga selanjutnya dapat disalut dengan larutan penyalut enterik.

4.3.2. Formulasi dan Evaluasi Tablet Salut Ketoprofen

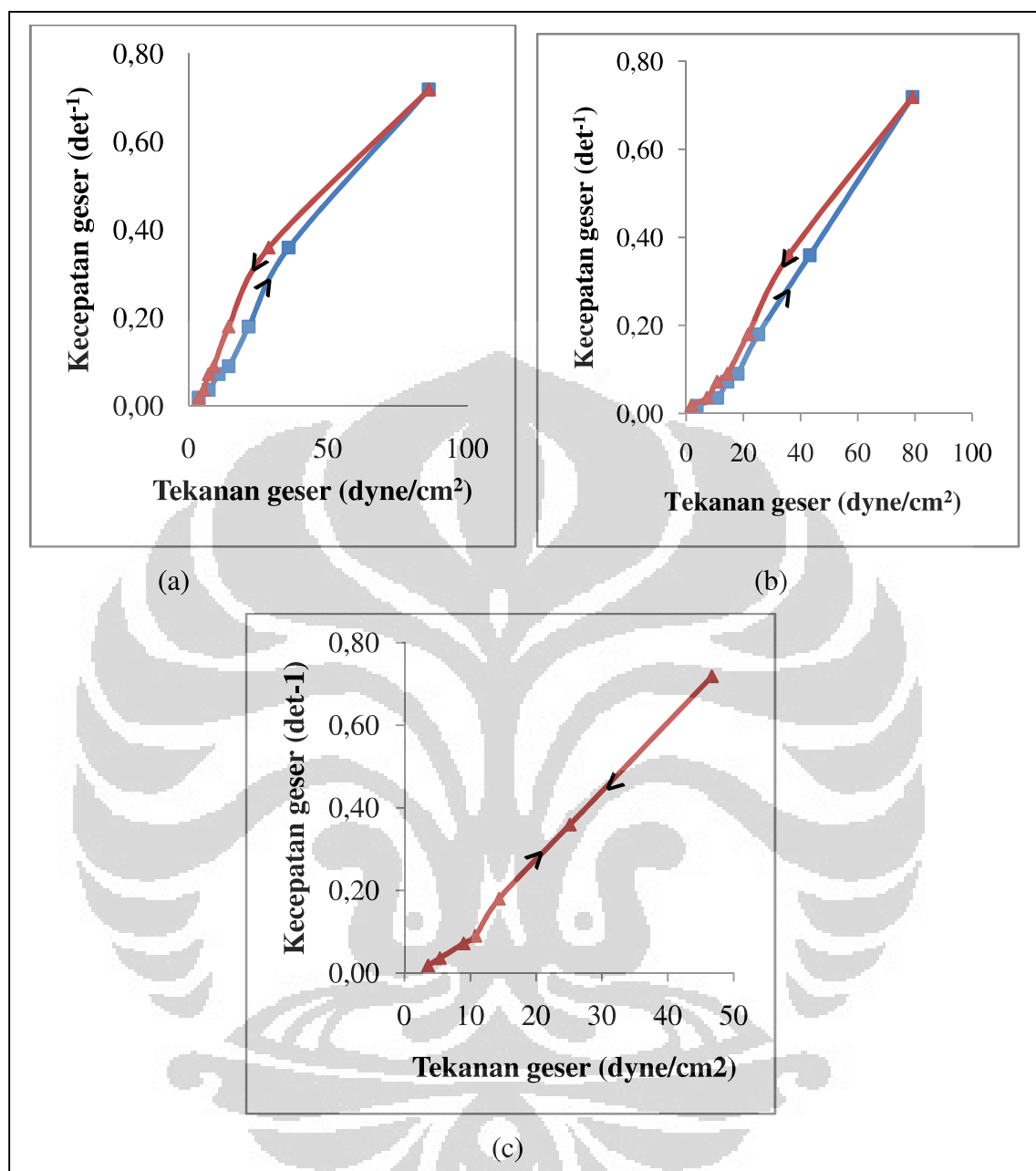
Tablet inti disalut dengan 3 formula larutan penyalut yang berbeda. Pada formula pertama menggunakan larutan PPSFt 5% dalam aquadest sebagai penyalut, sementara pada formula kedua dan ketiga menggunakan larutan campuran PPSFt-HPMCP dengan perbandingan 4:1 dan 3:2. Total polimer yang digunakan pada masing-masing formula penyalut adalah sama banyak, yaitu sebesar 5%. Penggunaan HPMCP yang dikombinasikan dengan PPSFt dilakukan untuk meningkatkan ketahanan lapisan penyalut di dalam suasana asam lambung.

HPMCP bersifat tidak larut dalam air dan yang hanya larut dalam pelarut organik seperti air-alkohol (20:80), sementara PPSFt akan mengendap dengan adanya alkohol. Oleh karena itu, agar diperoleh larutan dispersi PPSFt dan HPMCP yang homogen ditambahkan NH_4OH sebesar 0,03%. Dalam larutan bersuasana sedikit basa ini (pH 7,23) baik PPSFt maupun HPMCP dapat terlarut dengan baik di dalam larutan tersebut, karena pada kondisi basa ini, sejumlah kecil gugus ftalat dari PPFt dan HPMCP akan terionisasi sehingga PPSFt dan HPMCP dapat lebih mudah larut. Kekhawatiran akan tertinggalnya residu NH_4OH dalam sediaan sangat minimal karena pemanasan $60 - 70^\circ \text{C}$ saat proses penyalutan akan menyebabkan NH_4OH akan terurai menjadi NH_3 dan menguap.

Untuk menghasilkan lapisan film penyalut tablet yang halus dan tidak mudah retak atau pecah, maka *plasticizer* ditambahkan ke dalam formula penyalut sebanyak 50% dari bobot polimer. Berdasarkan percobaan pendahuluan yang telah dilakukan sebelumnya, digunakan kombinasi dua bahan sebagai *plasticizer* yaitu gliserin dan PEG 400 dengan perbandingan 3:2.

Tabel 4.8. Viskositas formula larutan penyalut enterik

Kecepatan (rpm)	Viskositas (cps)		
	F1	F2	F3
0,5	200	200	200
1	200	300	150
2	150	200	125
2,5	160	200	120
5	120	140	80
10	100	120	70
20	120	110	65
10	80	100	70
5	80	120	80
2,5	100	160	120
2	100	150	125
1	150	200	150
0,5	200	100	200



Gambar 4.11. Rheogram larutan penyalut (a) F1 (PPSFt 5%) ;
 (b) F2 (PPSFt 4% - HPMCP 1%) dan (c) F3 (PPSFt 3% - HPMCP 2%)

Viskositas dari larutan penyalut sangat mempengaruhi kualitas lapisan penyalut yang dihasilkan. Oleh karena itu, viskositas larutan penyalut perlu diukur. Viskositas larutan penyalut yang rendah biasanya menghasilkan kabut semprotan yang lebih halus sehingga lapisan penyalut yang dihasilkan lebih baik dan merata. Meski demikian, dibutuhkan waktu yang lebih lama untuk memperoleh ketebalan lapisan salut yang diinginkan. Peningkatan kekentalan larutan penyalut

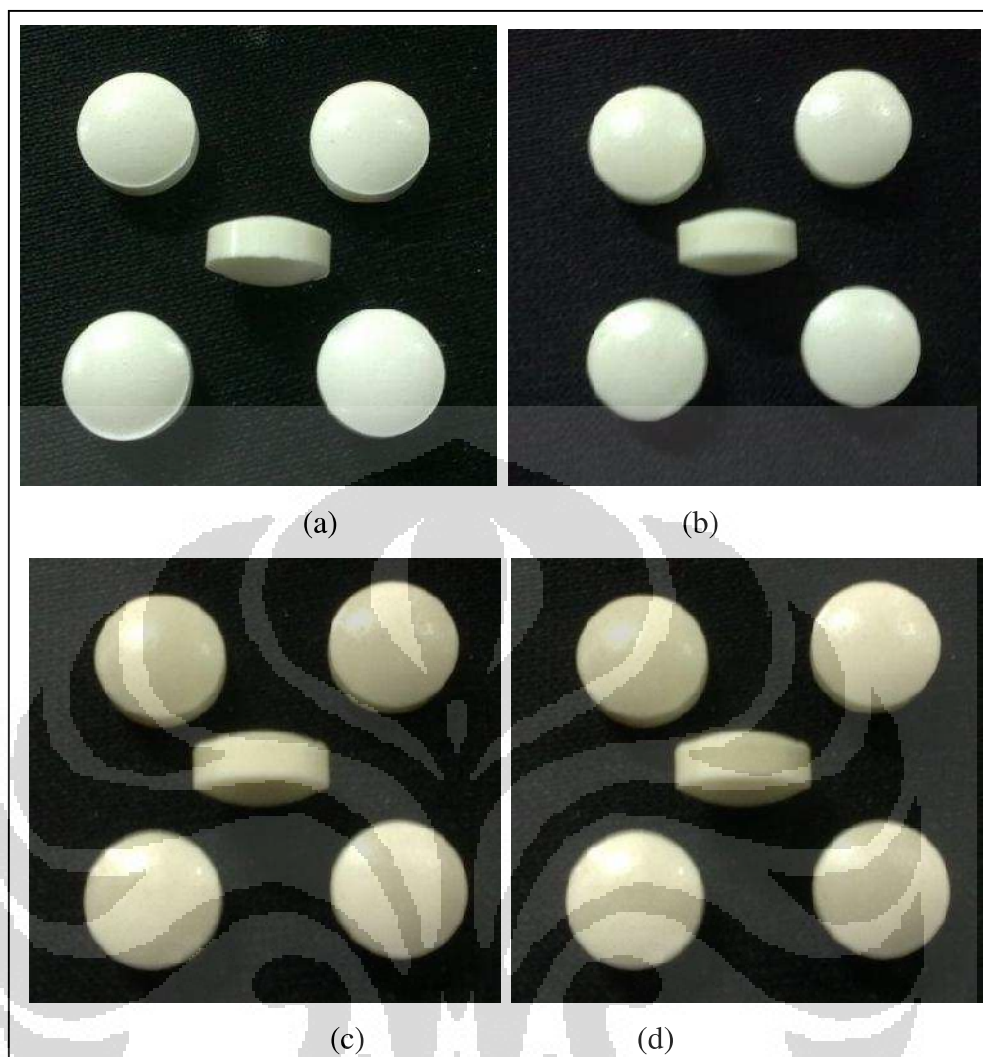
akan mempercepat tercapainya ketebalan lapisan salut yang diinginkan. Meski demikian, penggunaan larutan penyalut yang kental harus didukung dengan spesifikasi alat yang memadai seperti ukuran *nozzle* yang cukup kecil dan tekanan udara yang cukup besar sehingga tetap dapat menghasilkan droplet yang halus.

Ketiga formula penyalut yang terdiri dari larutan PPSFt dan kombinasi PPSFt-HPMCP dengan konsentrasi 5% ini memiliki viskositas yang cukup rendah (± 100 cps) sehingga hasil penyemprotan lebih halus. Berdasarkan percobaan pendahuluan, diketahui bahwa peningkatan konsentrasi polimer hingga 7,5% atau 10% menyebabkan larutan menjadi terlalu kental (hingga 7600 cps) sehingga kabut yang dihasilkan dari penyemprotan tersebut berukuran besar dan tidak halus seperti kulit jeruk. Oleh karena itulah dipilih konsentrasi polimer 5% sebagai larutan penyalut.

Dari data yang diperoleh diketahui bahwa seiring menurunnya konsentrasi PPSFt dalam larutan penyalut, viskositas larutan tersebut juga menurun. Gambar 4.11 menunjukkan bahwa sifat alir larutan penyalut F1 dan F2 adalah pseudoplastik-tiksotropik, seperti sifat alir larutan PPSFt. Pada saat konsentrasi PPSFt diturunkan dan konsentrasi HPMCP dinaikkan (larutan penyalut F3), sifat aliran berubah menjadi pseudoplastik sederhana.

Sifat aliran pseudoplastik pada ketiga formula penyalut ini menguntungkan untuk aplikasi penyalutan pada skala besar karena pengadukan larutan penyalut pada *solution tank* akan menyebabkan penurunan viskositas larutan yang tidak akan segera kembali seperti semula saat didiamkan. Viskositas larutan yang lebih rendah tersebut menyebabkan larutan lebih mudah mengalir dalam selang penyemprot sehingga lebih mudah disemprotkan.

Penyalutan tablet inti dilakukan dengan menggunakan panci penyalut (*pan coating method*) dengan kecepatan putaran panci sekitar 25 rpm dan kecepatan penyemprotan 0,75 g/ menit. Larutan penyalut yang dihasilkan berupa dispersi koloid berwarna putih kekuningan, sehingga tablet salut yang dihasilkan juga berwarna kekuningan (Gambar 4.12).



Gambar 4.12. Gambar (a) tablet inti ; (b) tablet salut F1 ;
(c) tablet salut F2 ; (d) tablet salut F3

Tabel 4.9. Kenaikan bobot tablet salut pada percobaan pendahuluan

Formula	F1	F2	F3
Bobot tablet inti (mg)	300,54	300,54	300,54
Bobot tablet salut (mg)	311,31	310,77	310,84
Kenaikan Bobot (%)	3,58	3,40	3,43

Pada percobaan pendahuluan, tablet inti disalut hingga ketebalan tertentu yang setara dengan kenaikan bobot 3 – 4% (Tabel 4.9). Tablet yang disalut dengan ketiga formula penyalut ini kemudian diuji waktu hancurnya selama 1 jam pada medium asam pH 1,2 dan dilanjutkan pada medium basa pH 7,4. Sebagai sebuah tablet salut enterik, keenam tablet yang diuji pada medium asam pH 1,2

tidak boleh hancur sama sekali. Namun demikian, Tabel 4.10 menunjukkan bahwa tablet yang disalut hingga kenaikan bobot 3 – 4 % tersebut ternyata sudah hancur di medium asam. Hal ini berarti lapisan penyalut tidak cukup kuat menahan masuknya medium ke dalam tablet. Salah satu penyebabnya mungkin adalah kurangnya ketebalan lapisan penyalut. Oleh karena itulah pada percobaan selanjutnya ketebalan lapisan penyalut ditingkatkan.

Tabel 4.10. Waktu hancur tablet salut pada percobaan pendahuluan
(X = tablet belum hancur ; √ = tablet sudah hancur)

No.	Waktu hancur (menit)					
	F1		F2		F3	
	HCl pH 1,2	dapar pH 7,4	HCl pH 1,2	dapar pH 7,4	HCl pH 1,2	dapar pH 7,4
1	30,3	√	45,2	√	50,70	√
2	42,5	√	47,7	√	52,50	√
3	45,5	√	50,5	√	52,50	√
4	47,7	√	X	5,3	X	4,7
5	X	11,5	X	6,2	X	5,3
6	X	20,5	X	6,5	X	5,7
Rata-rata	41,50	16,00	47,80	6,00	51,90	5,23
SD	7,77	6,36	2,65	0,62	1,04	0,50

Pada percobaan selanjutnya, tablet inti disalut dengan ketiga formula, masing-masing hingga diperoleh kenaikan bobot 5,5 – 6 %. Ketiga tablet salut tersebut kemudian diuji waktu hancurnya. Dari enam tablet F1 yang diuji, lima tablet di antaranya tidak hancur saat diuji selama 1 jam di medium asam, namun satu tablet lainnya sudah pecah pada menit ke 50 di medium asam, meski belum hancur seluruhnya. Hancurnya salah satu tablet pada saat pengujian mungkin diakibatkan oleh kurang meratanya lapisan film penyalut sehingga medium asam mampu menembus lapisan penyalut yang paling tipis dan menyebabkan air berpenetrasi ke dalam tablet. Saat air berpenetrasi ke dalam tablet, primogel yang merupakan disintegran segera mengembang dan mendesak keluar hingga tablet tersebut hancur.

Dengan hasil tersebut, disimpulkan bahwa tablet F1 belum memenuhi syarat tablet salut enterik sehingga PPSFt perlu dikombinasikan dengan HPMCP sebagai larutan penyalut. Konsentrasi campuran polimer yang digunakan tidak

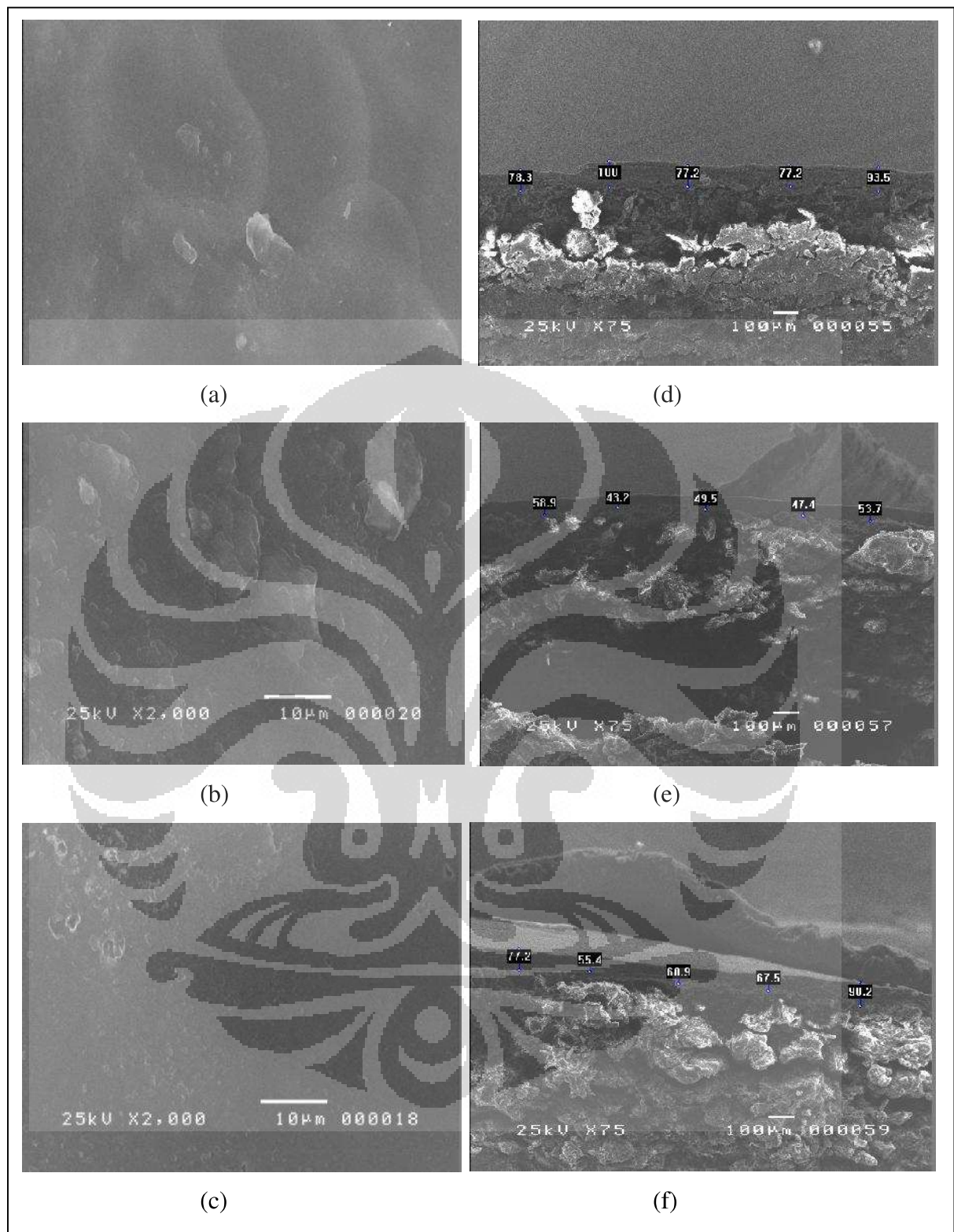
diubah, tetap sebesar 5%, namun dibuat kombinasi PPSFt-HPMCP 4% : 1% dan 3% : 2%. Tablet yang disalut dengan polimer kombinasi PPSFt-HPMCP 4:1 dan 3:2 menunjukkan fenomena yang berbeda. Film penyalut F2 dan F3 dapat menahan tablet hingga tidak hancur di medium asam. Seluruh tablet sampel tidak hancur di medium asam selama 1 jam dan segera hancur di medium dapar fosfat pH 7,4 pada sekitar menit ke-5 (Tabel 4.11).

Penyalutan dengan larutan PPSFt dan kombinasi PPSFt-HPMCP menyebabkan peningkatan ketebalan dan kekerasan tablet. Keregasan tablet salut juga berkurang hingga tidak ada kehilangan bobot saat uji keregasan. Hal ini dikarenakan seluruh bagian tablet sudah tersalut sehingga tidak ada bagian tablet yang terlepas saat tablet diputar 100 kali di alat uji keregasan.

Tabel 4.11. Evaluasi tablet salut enterik ketoprofen

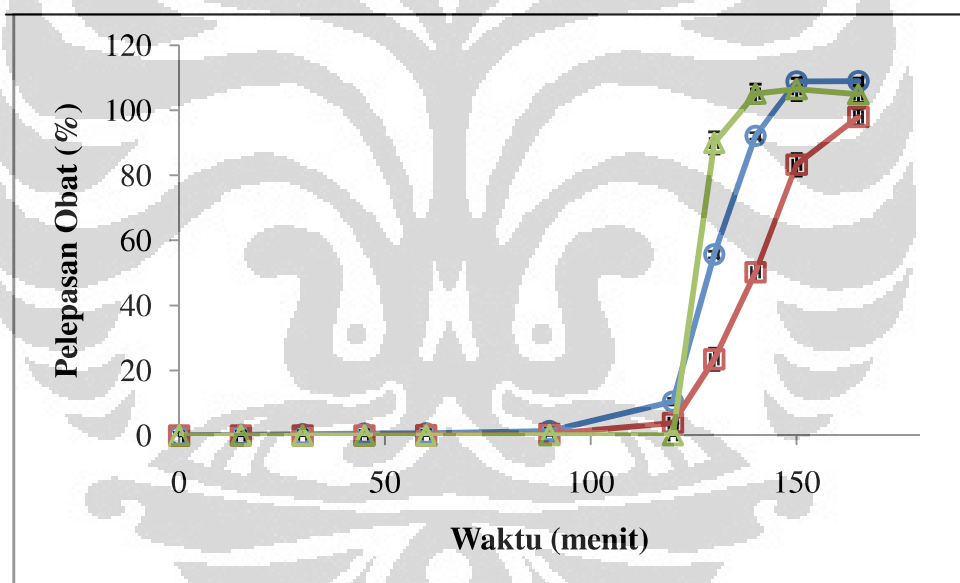
Parameter	Tablet Inti	F1	F2	F3
Bobot (mg)	300,54 ± 1,69	317,81 ± 1,37	317,62 ± 1,31	318,32 ± 1,24
Ketebalan (mm)	4,74 ± 0,03	4,82 ± 0,02	4,83 ± 0,02	4,88 ± 0,03
Kekerasan (kP)	24,87 ± 1,57	28,90 ± 1,66	28,56 ± 1,52	29,66 ± 1,56
Kenaikan Bobot (%)	-	5,75	5,68	5,92
Keregasan (%)	0,092	0	0	0
Waktu hancur (menit)				
- aquadest	6,57 ± 0,72			
- HCl		Satu tablet hancur pada 50 menit 12 detik	Enam tablet belum hancur	Enam tablet belum hancur
- Dapar pH 7,4		10,80 ± 2,7	6,67 ± 0,91	4,7 ± 0,7

Morfologi lapisan penyalut tablet diamati dengan menggunakan SEM (*scanning electron microscope*). Gambar 4.13 memperlihatkan permukaan lapisan salut dari ketiga tablet tersebut. Dapat terlihat bahwa lapisan film paling halus adalah formula penyalut F3 yang mengandung konsentrasi PPSFt paling sedikit. Larutan PPSFt di dalam air berada dalam bentuk dispersi koloid, berbeda dengan larutan HPMCP yang berupa larutan jernih. Hal inilah yang menyebabkan lapisan salut F1 dan F2 bergelombang dan tidak sehalus lapisan salut F3.



Gambar 4.13. Morfologi permukaan (a, b, c) dan ketebalan (d, e, f) salut tablet ketoprofen dari formula F1 (a, d), F2 (b,c) dan F3 (c, f) dengan perbesaran 200 kali

Seluruh tablet yang telah disalut dengan ketiga formula penyalut kemudian diuji pelepasannya dalam dua tahap, yaitu tahap asam dan tahap basa. Uji pelepasan obat di medium asam pH 1,2 dilakukan selama 2 jam, kemudian tablet dipindahkan ke medium dapar fosfat pH 7,4 dan pengujian dilanjutkan selama 45 menit. Pengujian ini menggambarkan proses yang terjadi di saluran pencernaan. Jika melalui uji pelepasan obat in vitro ini obat tidak terdisolusi dalam medium asam selama 2 jam, maka diasumsikan hal yang sama akan terjadi di dalam saluran cerna. Syarat Farmakope untuk suatu tablet lepas tunda (tablet salut enterik) adalah sediaan tersebut tidak boleh melepaskan zat aktif dari sediaan lebih dari 10% selama 2 jam di medium asam, dan harus segera melepaskan zat aktifnya saat berada di medium basa. Pada akhir pengujian di medium basa, zat aktif yang terdisolusi dari sediaan tidak boleh kurang dari 80%.



Gambar 4.14. Profil pelepasan ketoprofen dari tablet salut F1 (○), F2 (□), dan F3 (△) selama 2 jam pada medium asam pH 1,2 dilanjutkan selama 45 menit pada medium basa pH 7,4

Gambar 4.14 memperlihatkan bahwa ketiga formula tablet salut mampu menahan pelepasan ketoprofen dari sediaan di medium asam. Meski demikian, pada tablet salut formula F1 (PPSFt 5%) pelepasan zat aktif di medium asam masih lebih besar dari 10% ($10,48\% \pm 1,3\%$). Hal ini berarti tablet F1 belum memenuhi syarat sebagai tablet salut enterik. Meski demikian, tablet yang disalut dengan penyalut F2 (PPSFt-HPMCP 4:1) dan F3 (PPSFt-HPMCP 3:2) mampu

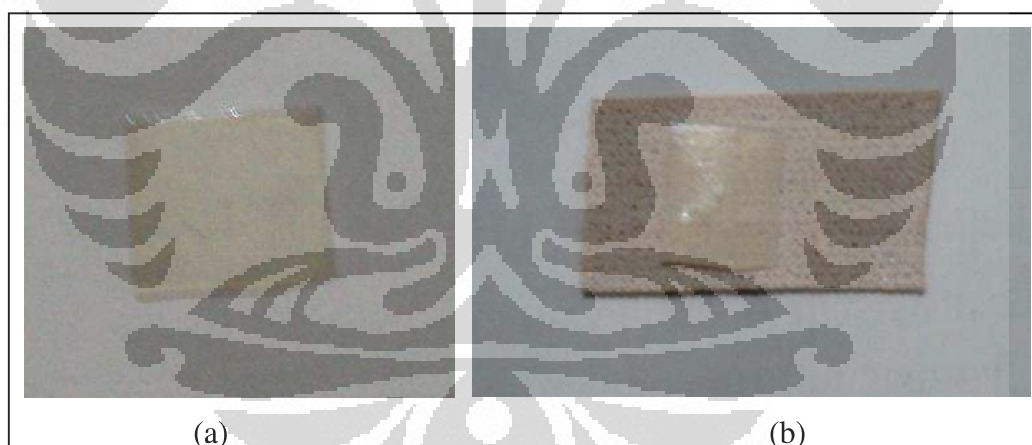
menahan pelepasan obatnya di dalam medium asam karena terdapat HPMCP di dalam kedua formula tersebut. HPMCP mengandung gugus ftalil yang lebih banyak (33,2 %) daripada gugus ftalil pada PPSFt (4,7%). Makin banyak gugus ftalil yang tersubstitusi pada suatu eksipien maka makin banyak gugus ftalil yang tidak dapat terionisasi pada medium asam sehingga eksipien tersebut lebih sukar larut di medium asam. HPMCP yang digunakan pada formula ini adalah HPMCP HP 55 yang menandakan bahwa eksipien ini baru mulai terionisasi dan dapat terlarut pada medium dengan pH diatas 5,5. Pada medium pH 1,2, HPMCP belum dapat terlarut sehingga dapat menahan pelepasan ketoprofen. Seiring dengan penambahan konsentrasi HPMCP, pelepasan obat di medium asam juga menurun.

Ketiga formula tablet tersebut dengan segera melepaskan ketoprofen dari tablet ketika dipindahkan ke medium basa. Saat sediaan masuk ke medium basa, gugus ftalil pada PPSFt dan HPMCP akan terionisasi sehingga lapisan film penyalut tersebut larut dalam medium basa. Saat lapisan penyalut terlarut dalam medium disolusi, air dapat masuk ke dalam tablet dan menyebabkan tablet pecah. Dengan pecahnya tablet tersebut, zat aktif di dalam tablet dapat terlarut di dalam medium. Hingga menit ke-20 di medium basa, disolusi ketoprofen dari tablet F3 lebih besar daripada F1 dan F2 karena penyalut F3 mengandung lebih banyak HPMCP. Sejumlah besar gugus ftalil pada HPMCP segera terionisasi saat berada di medium basa pH 7,4 sehingga lapisan penyalut F3 lebih cepat terlarut. Formula penyalut F1 dan F2 mengandung PPSFt dalam jumlah yang lebih besar, sementara kelarutan PPSFt pada medium basa pH 7,4 tidak sebesar kelarutan HPMCP dalam medium pH 7,4. Hal inilah yang mungkin menyebabkan formula penyalut F1 dan F2 lebih lambat terionisasi dan terlarut pada medium basa sehingga pada menit ke-20 di medium basa pelepasan ketoprofen dari kedua formula ini lebih rendah daripada pelepasannya dari formula F3.

Pada akhir pengujian (menit ke-45 di media basa), tablet dari ketiga formula tersebut sudah melepaskan lebih dari 80% ketoprofen dari sediaan. Hasil ini sesuai dengan persyaratan tablet salut enterik. Hal ini berarti PPSFt dapat digunakan sebagai bahan penyalut enterik. Berdasarkan hasil yang telah diperoleh, diharapkan dengan penambahan bobot hingga lebih dari 6% maka PPSFt dapat digunakan sebagai bahan penyalut tunggal bagi tablet enterik.

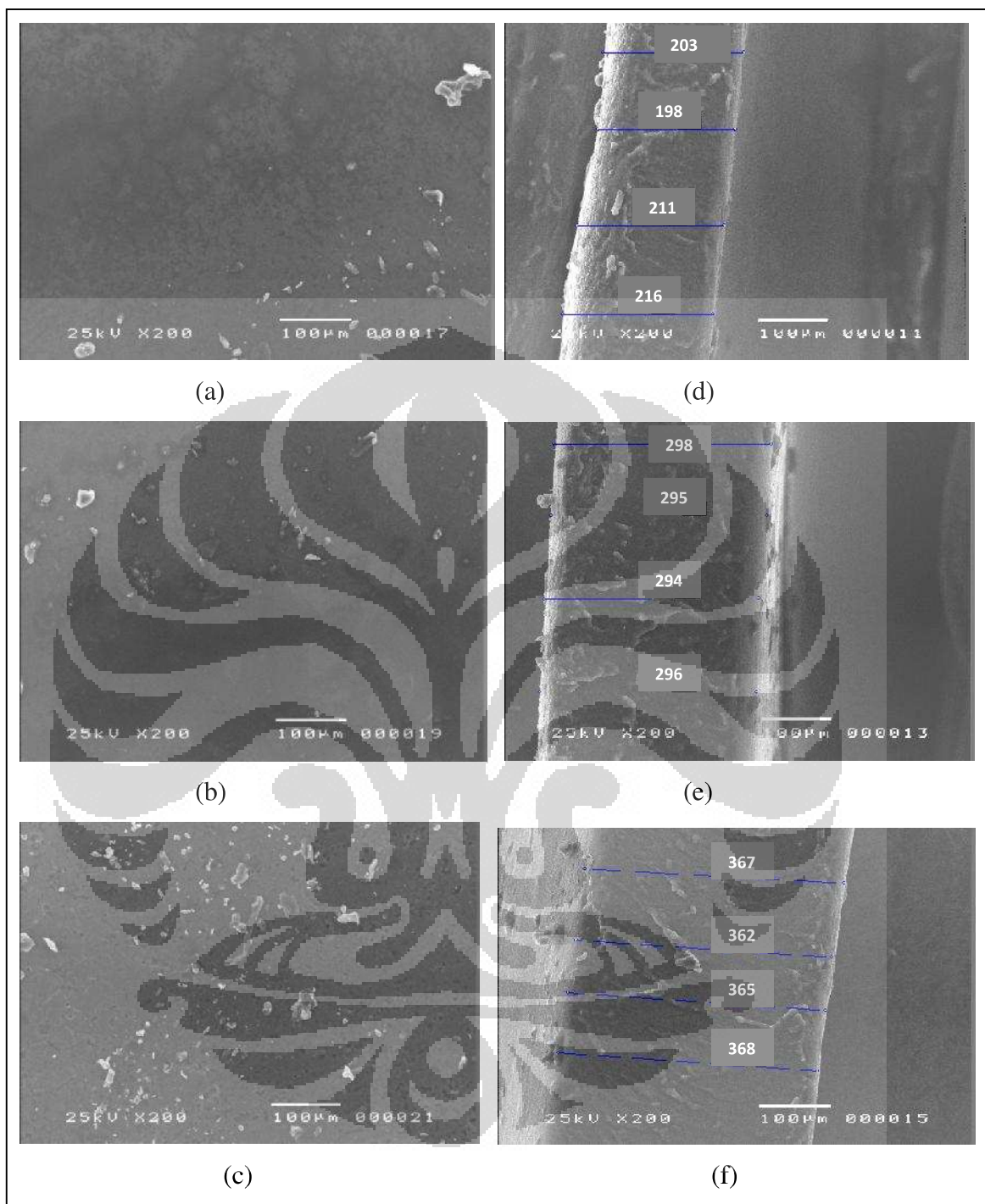
4.4. Formulasi dan Evaluasi Formulasi Film Transdermal Ketoprofen

Film transdermal dibuat dengan menggunakan ketoprofen sebagai model obat dan PPSFt sebagai polimer pembentuk film. Film transdermal dibuat dalam 3 formula berbeda yaitu F1 (PPSFt-ketoprofen 1: 1) , F2 (PPSFt-ketoprofen 2: 1) dan F3 (PPSFt-ketoprofen 3: 1). Film transdermal dibuat dengan melarutkan PPSFt dalam aquadest dan ketoprofen dalam larutan NH_4OH . Kedua larutan ini kemudian dicampur dan diaduk homogen. Ke dalam campuran tersebut ditambahkan sejumlah *plasticizer* dan sisa aquadest hingga 150 ml. *Plasticizer* yang digunakan pada semua formula adalah kombinasi gliserin-PEG 400 (4:1) sebanyak 50% dari bobot polimer yang digunakan (bobot PPSFt). Ini adalah kombinasi optimal yang diperoleh setelah percobaan pendahuluan sebelumnya. Penggunaan PEG 400 saja sebagai *plasticizer* menghasilkan film yang rapuh dan retak saat dicetak. Kombinasinya dengan gliserin menghasilkan film yang paling elastis, memiliki sifat mekanis yang baik (tahan pelipatan hingga 300 kali dan tidak sobek) serta memiliki daya adhesivitas yang cukup.



Gambar 4.15. Penampilan fisik (a) film transdermal berukuran $1 \times 1 \text{ cm}^2$ dan (b) film transdermal dengan *backing layer*.

Tiap formula dibuat sebanyak 150 mL kemudian dicetak menjadi 10 cetakan berukuran $7 \text{ cm} \times 7 \text{ cm}$, masing-masing cetakan dibuat dari 15 ml larutan film. Larutan PPSFt yang telah dimasukkan ke dalam cetakan kemudian dikeringkan selama 16 jam di dalam oven bersuhu 50°C .



Gambar 4.16. Morfologi permukaan (a, b, c) dan ketebalan (d, e, f) film transdermal ketoprofen dari formula F1 (a, d), F2 (b,c) dan F3 (c, f) dengan perbesaran 200 kali

Film yang telah kering kemudian dipotong-potong seukuran 1 cm x 1 cm setelah 1 cm dari keempat sisi bagian pinggir film hasil cetakan tersebut dibuang

terlebih dahulu. Film yang dihasilkan berupa film tipis transparan dan agak kekuningan. Warna yang agak kekuningan disebabkan oleh pemanasan dalam waktu yang lama saat film tersebut dikeringkan.

Morfologi permukaan dan ketebalan film diuji dengan menggunakan SEM. Gambar 4.16 (a, b, c) menunjukkan bahwa permukaan film transdermal F1 lebih halus dibanding F2 dan F3. Pada permukaan film F2 dan F3 terlihat serpihan serbuk yang lebih banyak. Hal ini mungkin disebabkan karena pada F2 dan F3 tidak seluruh zat aktif terlarut dalam film. Seiring meningkatnya konsentrasi polimer dalam suatu film, makin banyak zat aktif dalam bentuk tidak terlarut dan hanya terdispersi di dalam film. Meskipun ketoprofen sudah dilarutkan terlebih dahulu dalam larutan NH_4OH , namun pada saat dicampur dengan larutan PPSFt nampaknya ketoprofen mengalami penurunan kelarutan di dalam larutan polimer tersebut sehingga obat tidak terlarut sempurna. Meski demikian, berdasarkan pengujian kadar (Tabel 4.12) dapat terlihat bahwa kadar ketoprofen pada seluruh formula film homogen. Gambar 4.16 (a, b, c) juga menunjukkan permukaan film yang berpori. Pori ini dapat memfasilitasi proses difusi obat dari dalam film.

Mikrograf SEM terhadap irisan melintang film transdermal ini (Gambar 4.16 d, e, f) memperlihatkan bahwa ketebalan film pada seluruh bagian film relatif homogen, tidak ada bagian yang lebih tebal atau lebih tipis pada satu potongan film yang sama. Permukaan dari irisan melintang film tidak halus seperti permukaan film. Hal ini dipengaruhi oleh proses pemotongan film.

Bobot film pada ketiga formula diuji dengan menggunakan timbangan analitik dan ketebalan film diukur dengan menggunakan mikrometer. Tabel 4.12 menunjukkan bahwa seiring bertambahnya konsentrasi polimer (PPSFt) dalam suatu formula, maka bobot dan ketebalan film meningkat. Hal ini didukung oleh hasil SEM irisan melintang film yang memperlihatkan peningkatan ketebalan film dengan meningkatnya konsentrasi PPSFt.

Pengujian kadar air film dilakukan dengan menggunakan alat *moisture balance*. Tabel 4.12 menunjukkan bahwa kadar air film menurun seiring bertambahnya polimer PPSFt dalam suatu formula. Hal ini dipengaruhi oleh komposisi formula yang mengandung lebih sedikit air dengan bertambahnya konsentrasi PPSFt dalam formula.

Tabel 4.12. Hasil evaluasi film transdermal ketoprofen

Parameter	F1	F2	F3
Bobot (mg)	31,00 ± 2,40	41,30 ± 3,60	51,50 ± 4,01
Ketebalan (µm)	178,80 ± 2,40	272,00 ± 2,83	352,80 ± 4,83
Kadar Ketoprofen (mg/film)	12,14 ± 0,76	11,77 ± 0,74	11,46 ± 0,30
Kadar Air (%)	32,19 ± 3,64	23,95 ± 3,60	9,98 ± 1,46
pH Permukaan Film	6,05 ± 0,14	5,97 ± 0,09	5,90 ± 0,17
<i>Tensile Strenght</i> (N/mm ²)	0,261 ± 0,0	0,392 ± 0,046	0,621 ± 0,092
Elongasi (%)	109,83 ± 0,71	155,17 ± 33,71	200,65 ± 3,77
Mukoadhesivitas (gF)	6,10 ± 0,46	6,60 ± 0,53	6,47 ± 0,98
Ketahanan Pelipatan	Tahan 300 kali	Tahan 300 kali	Tahan 300 kali
Fluks penetrasi (mg/cm ² .jam)			
0 – 3 jam	2,291 ± 0,197	2,311 ± 0,227	1,499 ± 0,013
3 – 8 jam	1,301 ± 0,175	0,913 ± 0,069	0,865 ± 0,068

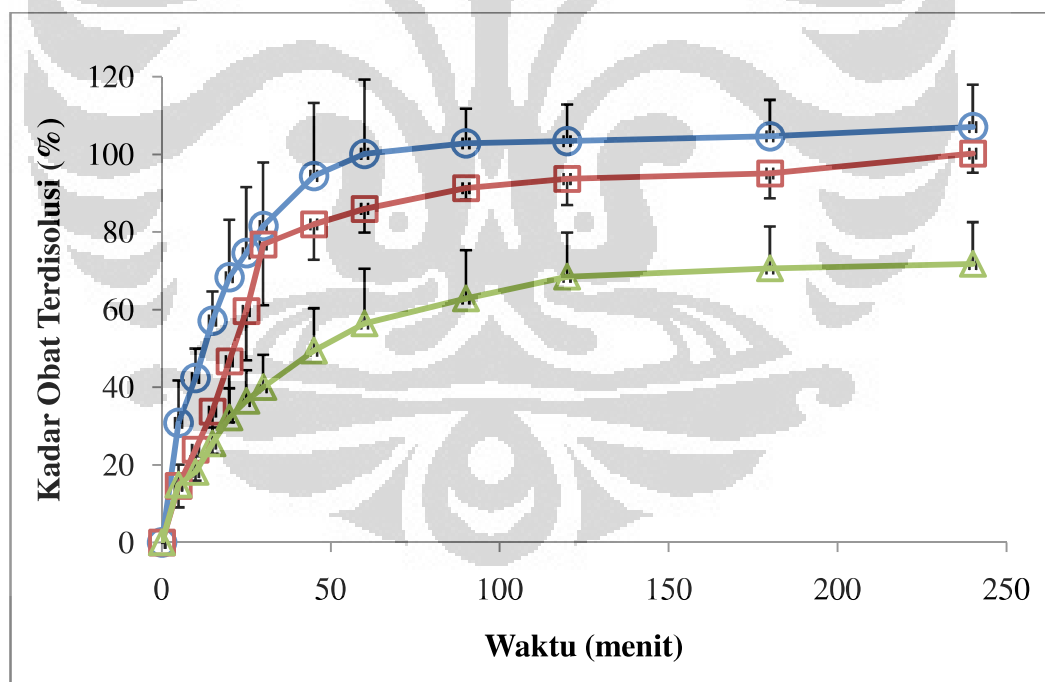
Pengukuran terhadap pH permukaan film menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna antara pH ketiga formula film. Ketiga formula film tersebut memiliki pH ± 6 yang sesuai dengan pH kulit manusia, yaitu 4,5 – 6,5, sehingga tidak akan mengiritasi kulit. Tabel 4.12 menunjukkan bahwa pH permukaan film yang dibuat dari larutan PPSFt tidak berbeda bermakna dengan pH larutan PPSFt sendiri, meskipun pada saat pembuatan film ditambahkan larutan NH₄OH untuk melarutkan ketoprofen. Hal ini membuktikan bahwa NH₄OH terurai menjadi NH₃ yang menguap saat film dipanaskan 50 °C sehingga tidak tertinggal di dalam film yang dihasilkan.

Ketiga formula film memiliki sifat mekanik yang baik, dibuktikan oleh film yang tahan terhadap 300 kali pelipatan. Selain itu, meningkatnya konsentrasi PPSFt juga berdampak pada meningkatnya *tensile strenght* dan persen peregangan (elongasi) film. Hal ini menandakan seiring meningkatnya PPSFt maka film yang dihasilkan makin tebal, makin elastis dan makin tahan terhadap peregangan.

Tabel 4.12 menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang bermakna pada daya mukoadhesif ketiga formula film tersebut. Ketiganya memiliki daya

mukodhesif sekitar 6,0 gF. Hal tersebut berarti meningkatnya konsentrasi polimer tidak berpengaruh pada daya mukoadhesivitas.

Profil pelepasan ketoprofen dari sediaan film transdermal dievaluasi dengan menggunakan alat uji disolusi yang dimodifikasi, berupa gelas piala berisi medium dapar fosfat pH 7,4 dan pengaduk magnetik. Gambar 4.17 menunjukkan profil pelepasan ketoprofen dari film transdermal. Terlihat bahwa pelepasan ketoprofen dari formula F1 lebih cepat dibanding formula F2 & F3. Seiring meningkatnya konsentrasi PPSFt maka kecepatan pelepasan obat dari film menurun. Pada satu jam pertama, ketoprofen dari formula F1 sudah terdisolusi seluruhnya, sementara formula F2 baru terdisolusi seluruhnya dalam waktu 4 jam. Sementara itu formula film F3 baru melepaskan ketoprofen sebanyak $\pm 72\%$ dalam waktu 4 jam. Hal ini disebabkan karena matriks film makin tebal sehingga jarak difusi makin jauh dan obat makin tertahan di dalam sediaan dan lebih sukar terdisolusi.



Gambar 4.17. Profil pelepasan (disolusi) ketoprofen dari film transdermal F1 (O), F2 (□), dan F3 (△) pada medium basa pH 7,4

Untuk mengetahui mekanisme pelepasan obat dari sediaan film, profil disolusi film tersebut dianalisa dengan mencocokkan (menilai linieritas) terhadap beberapa persamaan pelepasan obat seperti kinetika orde nol, orde satu, Higuchi dan Korsmeyer-Peppas. Analisis kinetika pelepasan ketoprofen dari film transdermal dilakukan terhadap pelepasan obat hingga jam ke-4. Namun demikian, pada formula film F1 analisis mekanisme pelepasan obat dari sediaan film ini agak sulit dilakukan karena setelah menit ke-60 kecepatan pelepasan obat dari film tidak lagi meningkat karena seluruh ketoprofen sudah terdisolusi. Hal inilah yang menyebabkan analisa terhadap hampir seluruh persamaan pelepasan obat pada F1 menghasilkan nilai r yang rendah sehingga tidak dapat diambil kesimpulan yang valid. Oleh karena itu, analisa pelepasan obat pada formula F1 kemudian dilakukan hanya terhadap profil pelepasan sampai menit ke-60.

Tabel 4.13. Parameter model kinetika pelepasan ketoprofen dari film transdermal

FORMULA	MODEL KINETIKA	PARAMETER		
		r	k	n
F1 (1 jam)	Orde Nol	0,9355 ± 0,0732	0,0127 ± 0,0043	-
	Orde Satu	0,8822 ± 0,1018	0,0200 ± 0,0063	-
	Higuchi	0,9675 ± 0,0377	0,1348 ± 0,0470	-
	Peppas	0,9688 ± 0,0252	0,1476 ± 0,0691	0,5133 ± 0,2031
F2 (4 jam)	Orde Nol	0,7429 ± 0,0880	0,0030 ± 0,0004	-
	Orde Satu	0,6523 ± 0,0612	0,0057 ± 0,0012	-
	Higuchi	0,8512 ± 0,0746	0,0622 ± 0,0054	-
	Peppas	0,9076 ± 0,0396	0,1003 ± 0,0518	0,4979 ± 0,1036
F3 (4 jam)	Orde Nol	0,8591 ± 0,0296	0,0024 ± 0,0003	-
	Orde Satu	0,7672 ± 0,0303	0,0056 ± 0,0005	-
	Higuchi	0,9440 ± 0,0197	0,0463 ± 0,0058	-
	Peppas	0,9672 ± 0,0090	0,0806 ± 0,0266	0,4453 ± 0,0451

Tabel 4.13 menunjukkan profil pelepasan ketiga formula film paling linier jika dianalisis menggunakan persamaan Korsmeyer-Peppas. Persamaan ini dapat digunakan untuk menjelaskan mekanisme pelepasan obat dari sediaan film. Nilai n (eksponen difusi Peppas) yang lebih kecil dari 0,5 menandakan pelepasan obat yang berdasarkan mekanisme difusi Fickian, sedangkan jika nilai $n > 0,5$ dan $< 1,0$ menandakan mekanisme non-Fickian, yaitu mekanisme pelepasan yang

disebabkan oleh proses difusi dan tererosinya polimer pembawa sediaan. Tabel 4.13 menunjukkan bahwa seluruh formula film memiliki nilai eksponensial Peppas $\pm 0,5$, yang berarti bahwa pelepasan ketoprofen dari sediaan tersebut berdasarkan mekanisme difusi terkendali. Medium disolusi masuk melalui pori-pori film yang mengembang, melarutkan ketoprofen yang terdistribusi homogen di sela-sela pori film, kemudian membawanya keluar dari film tersebut tanpa disertai terkikisnya polimer pembentuk film.

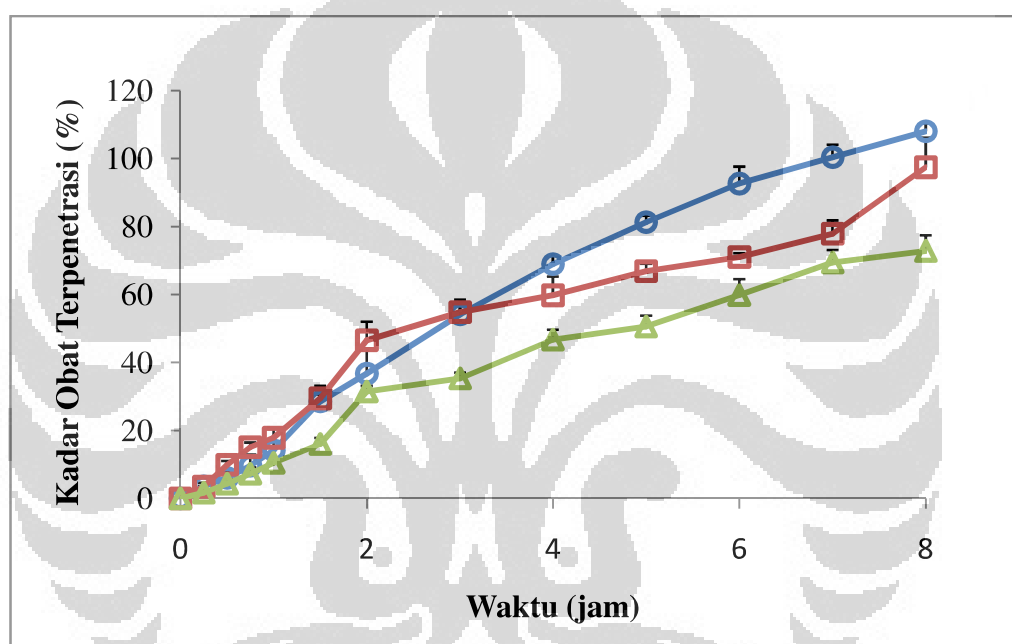
Nilai eksponen Peppas n yang mendekati 0,5 juga menandakan profil pelepasan yang mengikuti kinetika Higuchi pada sediaan tersebut ($Q_t/Q_o = k_H t^{1/2}$). Hal ini berkorelasi dengan profil pelepasan ketoprofen dengan linieritas yang cukup tinggi (0,8646 – 0,9836) saat dicocokkan dengan kinetika Higuchi. Persamaan Higuchi seringkali digunakan untuk menjelaskan pelepasan obat dari suatu sistem matriks secara difusi terkendali, dimana kecepatan pelepasan obat konstan dan sebanding dengan akar waktu (Siepmann & Peppas, 2001).

Sediaan dengan profil pelepasan obat yang sesuai dengan kinetika Higuchi umumnya melepaskan obat melalui mekanisme difusi terkendali. Kinetika ini menjelaskan kecepatan pelepasan obat yang makin lambat seiring waktu. Hal tersebut disebabkan oleh jarak difusi antara posisi obat di dalam matriks yang makin jauh dari permukaan disolusi sehingga dibutuhkan waktu yang lebih lama bagi obat untuk dapat terlarut dan diabsorpsi.

Dari Tabel 4.13 dapat terlihat bahwa nilai k (konstanta pelepasan) film menurun seiring bertambahnya konsentrasi polimer. Makin kecil nilai k berarti makin lambat pelepasan obat dari film tersebut. Hal ini dapat dipahami karena semakin besar konsentrasi polimer dalam film maka semakin besar kemampuan film tersebut untuk menahan pelepasan obat sehingga kecepatan pelepasan obatnya menurun, ditandai dengan nilai k yang makin kecil.

Uji penetrasi *in vitro* dilakukan terhadap ketiga formula film untuk mendapatkan gambaran yang lebih tepat mengenai penetrasi obat ke dalam kulit manusia. Kulit merupakan barrier yang seringkali menjadi halangan bagi banyak zat untuk berpenetrasi melaluinya. Meski demikian, Gambar 4.18 menunjukkan bahwa hingga jam ke-8 lebih dari 70% obat dari ketiga formula sudah terpenetrasi. Tingginya tingkat penetrasi ini mungkin disebabkan oleh kadar obat

yang tinggi di dalam sediaan (30 – 50%) sehingga terjadi gradien konsentrasi yang tinggi antara kadar obat di dalam film dengan kadar obat di kompartemen reseptor. Gradien konsentrasi tersebut dapat menjadi *driving force* ketoprofen untuk berpenetrasi melalui membran kulit. Penggunaan *plasticizer* yang cukup banyak dalam formula juga berperan menghasilkan penetrasi yang tinggi. Gliserin yang digunakan dalam formula merupakan golongan polihidroksi yang selain berfungsi untuk meningkatkan elastisitas film tapi juga bekerja sebagai *penetration enhancer*.



Gambar 4.18. Profil penetrasi ketoprofen dari film transdermal F1 (○), F2 (□), dan F3 (△) melalui membran kulit tikus betina

Fluks rata-rata masing-masing formula dihitung dengan memplot jumlah ketoprofen yang terpenetrasi per satuan luas terhadap waktu (Lampiran 10, 11, 12). Nilai fluks rata-rata masing-masing formula diperoleh dari kemiringan/ slope dari kurva linier tersebut yang dihitung mulai jam ke-3 hingga jam ke-8, setelah tercapainya *steady-state*. Nilai intersep yang positif pada semua formula film menandakan bahwa tidak ada *lag time* yang dibutuhkan oleh ketoprofen untuk dapat berdifusi melalui membran, sekaligus menggambarkan terjadinya *burst release*, yaitu terjadinya pelepasan obat dari film yang cepat di awal waktu.

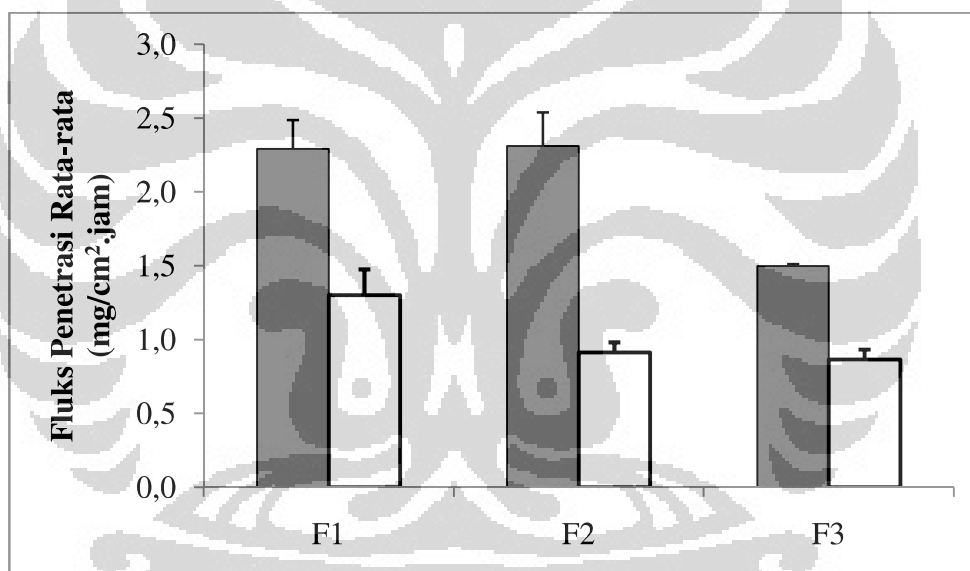
Burst release ini disebabkan oleh beberapa faktor, salah satunya adalah perbandingan konsentrasi obat dan polimer. Pada ketiga formula film transdermal ini, kadar obat berkisar 30-100% dari polimer pembentuk film. Kadar obat yang tinggi ini menyebabkan polimer tidak cukup kuat untuk melawan *driving force* akibat gradien konsentrasi antara film dan membran sehingga sejumlah besar obat dapat dengan cepat berpenetrasi di awal waktu. Bentuk film yang tipis dengan permukaan yang luas dan berpori merupakan faktor lain yang menyebabkan terjadinya *burst release* ini.

Fenomena ini juga mungkin disebabkan karena kondisi membran kulit yang sudah terhidrasi oleh medium dapar pH 7,4 serta dipengaruhi oleh daya mengembang polimer. Pada saat karakterisasi indeks mengembang PPSFt, terbukti bahwa pada sepuluh menit pertama terjadi lonjakan cepat daya mengembang PPSFt, namun pada waktu selanjutnya tidak lagi terjadi peningkatan daya mengembang yang bermakna dari waktu ke waktu. Daya mengembang PPSFt yang besar di awal waktu ini menyebabkan film transdermal segera menyerap air dari membran kulit yang sudah terhidrasi, kemudian segera mengembang dan membentuk pori yang lebih besar. Dengan demikian medium akan lebih mudah berdifusi ke dalam film, melarutkan ketoprofen di dalamnya dan membawanya keluar dari film untuk kemudian diabsorpsi kulit.

Fenomena *burst release* ini terkadang tidak diinginkan pada sediaan lepas terkendali karena akan menyebabkan lonjakan kadar obat yang tiba-tiba dan melebihi konsentrasi toksik. Namun untuk beberapa sediaan tertentu, fenomena *burst release* ini justru menguntungkan untuk mencapai MEC (*minimum effective concentration*) dan mendapatkan efek farmakologi segera di awal terapi. Pada sediaan film transdermal ketoprofen ini, fenomena *burst release* menguntungkan karena ketoprofen memang ditujukan untuk dapat penetrasi segera dan menimbulkan efek antiinflamasi di lokasi nyeri (Huang & Brazel, 2001).

Meski kondisi *steady-state* diperoleh sejak jam ketiga, namun fluks penetrasi ketoprofen dalam tiga jam pertama tidak dapat diabaikan karena telah terjadi *burst release* pada tiga jam pertama sehingga obat yang terpenetrasi telah mencapai 30 – 60%. Dengan demikian, fluks penetrasi ketoprofen pada tiga jam pertama tetap harus diperhitungkan.

Gambar 4.19 menunjukkan bahwa pada tiga jam pertama formula film F1 dan F2 memiliki fluks yang sama besarnya. Namun seiring bertambahnya konsentrasi polimer (PPSFt) pembentuk film transdermal, fluks penetrasi obat pada film F3 menurun. Setelah 3 jam, formula film F1 memiliki fluks penetrasi yang paling besar. Seiring bertambahnya konsentrasi PPSFt dalam formula film tersebut, fluks penetrasi ketoprofen dari film tersebut juga menurun. Hal ini disebabkan karena polimer pembentuk matriks film tersebut menahan pelepasan obat dari sediaan sehingga lebih lama terpenetrasi. Hasil ini ternyata sebanding dengan hasil uji disolusi film. Matriks film yang makin tebal diduga menyebabkan obat makin tertahan di dalamnya dan lebih sukar berdifusi keluar dari film dan berpenetrasi melalui membran kulit.



Gambar 4.19. Fluks penetrasi rata-rata ketoprofen dari film transdermal pada 0-3 jam (■) dan 3-8 jam (□)

Berdasarkan hasil evaluasi di atas, maka dapat disimpulkan formula film transdermal F1 merupakan formula terbaik karena mampu menjadi pembawa obat yang baik yang dapat berpenetrasi dengan segera melalui kulit sehingga dapat segera memberikan efek terapi sebagai antiinflamasi. Selain itu, formula F3 menunjukkan bahwa film transdermal yang dibuat dengan polimer PPSFt ini memungkinkan untuk dimanfaatkan sebagai film pembawa untuk sediaan dengan pelepasan yang terkendali.

BAB 5

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Dari hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa:

1. Pati singkong telah berhasil dimodifikasi secara fisik melalui proses gelatinisasi dan secara kimia melalui proses esterifikasi dengan asam ftalat anhidrida dalam medium *aqueous* suasana basa pada suhu kamar (25°C) sehingga menghasilkan PPSFt (pragelatinisasi pati singkong ftalat) dengan derajat substitusi (DS) senilai 0,0541.
2. PPSFt yang dihasilkan bersifat lebih larut dalam medium basa dibanding dalam medium asam sehingga dapat dimanfaatkan sebagai eksipien penyalut tablet enterik.
3. PPSFt yang dihasilkan juga memiliki kekuatan gel yang lebih kuat dibanding PPS sehingga mampu membentuk film transdermal yang baik.
4. PPSFt yang dikombinasikan dengan HPMCP dengan perbandingan 4:1 telah berhasil digunakan sebagai eksipien penyalut pada sediaan tablet salut enterik dan berhasil menahan pelepasan ketoprofen di medium asam.
5. PPSFt dengan konsentrasi 1-3 kali dari bobot ketoprofen telah berhasil membentuk film transdermal dengan sifat mekanik dan daya penetrasi yang baik.

5.2 Saran

1. Dengan meningkatkan ketebalan lapisan salut PPSFt hingga diperoleh kenaikan bobot penyalutan lebih dari 6%, PPSFt prospektif untuk digunakan film penyalut tunggal untuk sediaan tablet enterik.
2. PPSFt dapat dikembangkan sebagai eksipien matriks yang dapat menahan pelepasan obat pada film transdermal.

DAFTAR ACUAN

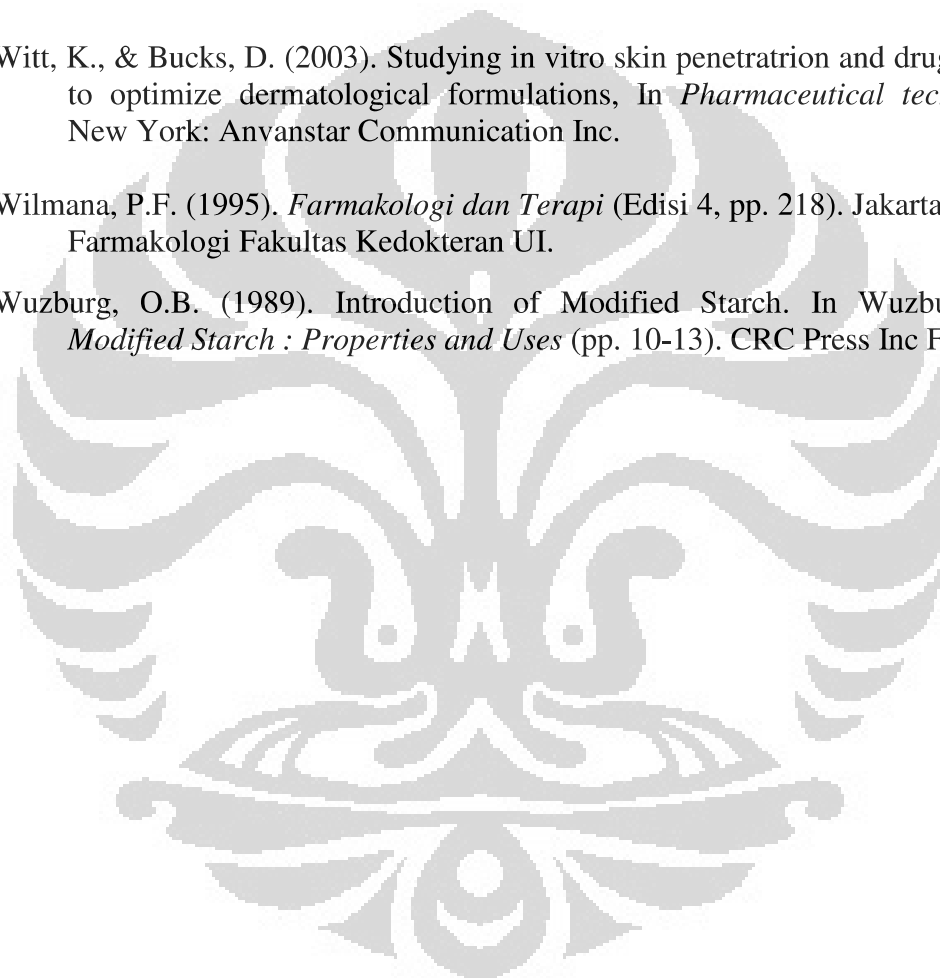
- Aideh, K., & Taha, M.O. (1999). Synthesis of Chitosan Succinate and Chitosan Phthalate and Their Evaluation as Suggested Matrices in Orally Administered, Colon-Specific Drug Delivery Systems. *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem*, 332, 103 – 107.
- Anwar, E., Antokalina, S.V., & Harianto. (2006). Pati pregel pati singkong fosfat sebagai bahan pensuspensi sirup kering ampisilin. *Majalah Ilmu Kefarmasian*, 3(3), 117 – 126.
- 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.
- Bai, Y.J. (2008). Preparation and structure of octenyl succinic anhydride modified waxy maize starch, microporous starch and maltodextrin. *A Thesis of Kansas State University*.
- Bassani, V.L., Koester, L.S., Mayorga, P., & Ortega G.G. (2004). Mathematical evaluation of in vitro release profiles of hydroxypropylmethylcellulose matrix tablets containing carbamazepin associated to β -cyclodextrin. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 58, 177-179.
- Bayer Chemicals (2004). Phthalic anhydride - Internal Data on Production, Processing, Use pattern, and workplace exposure.
- BeMiller, J., & Whistler, R. (2009). *Starch: Chemistry and Technology* (3rd ed, pp. 629-657). New York: Academic Press, Elsevier Inc.
- Belitz, H.D., Grosch, W., & Schieberle, P. (2009). *Food Chemistry 4th ed*. Berlin : Springer-Verlag.
- Billmers, R.L., & Tessler, M.M. (1994). Method of Preparing Intermediate DS Starch Esters in Aqueous Solution. *US Patent*, 5,321,123.
- Bonanucina, G., Di Martino, P., Piombetti, A.C., Roversi, F., & Palmieri, G.F. (2006). Effect of plasticizers on properties of pregelatinised starch acetate (Amprac 01) free films. *International Journal of Pharmaceutics*, 313, 72-77.
- 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.
- Cartensen, J.T. & Rhodes, C.T. (2000). *Drug stability principles and practices* (3rd ed.). New York: Marcell Dekker Inc. 215-221.

- 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. (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.
- Guyot, M & Fawaz, F. (2000). Design and in vitro evaluation of adhesive matrix for transdermal delivery of propranolol. *International Journal of Pharmaceutics*. 204, 171 – 182.
- Huang, X., & Brazel, C.S. (2001). Review on the importance and mechanism of burst release in matrix controlled drug delivery system. *Journal of Controlled Release*, 73, 121 – 136.
- 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.
- Kaur, B., Fazilah, A.F., Bhat, R., & Karim, A.A. (2011). Progress in starch modification in the last decade. *Food Hydrocolloids*, 26, 398- 40 4.
- Koarsley M.W., & Dziedzic S.Z. (1995). *Handbook of Starch Hydrolysis Product and Their Derivates* (pp. 1-25) . New York: Blackie Academic & Profesional.
- Korhonen, O., Kanerva, H., Vidgren, M., Urtti, A., & Ketolainen, J. (2004). Evaluation of novel starch acetate – diltiazem controlled release tablets in healthy human volunteers. *Journal of Controlled Release*, 95, 515 – 520.

- Krista, W., & Bucks, D. (2003). Studying in vitro skin penetration and drug release to optimize dermatological formulation. In: *Pharmaceutical Technology*. New York: Advanstar Commucination Inc.
- Lachman, L., Lieberman, H.A., & Kanig, J.L. (1986). *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy* (3rd edition, pp. 197-223, 346-373, 893-940). Philadelphia: Lea & Febiger.
- Lachman, L., Lieberman, H.A., & Schwartz, J.B. (1990). *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablet* (3rd Edition, vol 1-3). New York: Marcel Dekker Inc.
- Langer, R. (2004). Transdermal drug delivery: past progress, current status, and future prospects. *Adv. Drug Dev. Rev*, 56 , 557–558.
- Li, X., Zhang, P., Chen, L., Xie, F., Li, L., Li, B. (2011). Structure and colon-targeted releasing property of resistant octenyl succinate starch. *Food Research International*
- Lin, S. (2010). Chemical Modification of Starch and Preparation of Starchbased Nanocomposites. *Disertasi University of Akron*.
- Majzoobi, M., Radi, M., Farahnaky, A., Jamalain, J., & Tongdang, T. (2009). Physico-chemical Properties of Phosphoryl Chloride Cross-linked Wheat Starch. *Iranian Polymer Journal*, 18 (6), 491-499.
- Martin, A., Bustamante, P., & Chun, A. (1993). *Physical pharmacy: Physical chemical principles in the pharmaceutical science*. (4th ed.). Philadelphia: Lea & Febiger. 447-452.
- Mohamed, M.I., Haider., Mohamed, A., & Mohamed, M.A. (2011). Buccal mucoadhesive films containing antihypertensive drug: in vitro/in vivo evaluation. *J. Chem. Pharm. Res.*, 2011, 3(6), 665-686.
- Nesseem, D.I., Eid, S.F., & El-Houseny, S.S. (2011). Development of novel transdermal self-adhesive films for tenoxicam, an anti-inflammatory drug. *Life Sciences*, 89, 430 – 438.
- 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. (2009). *Handbook of pharmaceutical excipients* (6th ed, pp. 124-127, 691-694, 725-733). London: Pharmaceutical Press.

- Santayanan, 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.
- 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.
- Siepmann, J & Peppas, N.A. (2001). Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC). *Advanced Drug Delivery Reviews*, 48, 139–157.
- 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.
- Sweetman, S.C. (2009). *Martindale: The complete drug reference*. 36th ed. London : Pharmaceutical Press.
- 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.
- Tarvainen M, et al. (2003). Enhanced film-forming properties for ethyl cellulose and starch acetate using n-alkenyl succinic anhydrides as novel plasticizers. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 19, 363–371.
- Tarvainen, M., Peltonen, S., Mikkonen, H., Elovaara, M., Tuunainen, M., Paronen, P., Ketolainen, J., & Sutinen, R. (2004). Aqueous starch acetate dispersion as a novel coating material for controlled release products. *Journal of Controlled Release*, 96, 179 – 191.
- Tetty-Amlalo, R.N.O. (2005). In Vitro Release of Ketoprofen from Proprietary and Extemporaneously Manufactured Gels. *A Thesis of Master Degree of Pharmacy*, Rhodes University, Grahamstown.
- Tharanathan, R. N. (2005). Starch-Value addition by modification. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 45, 371–384.
- 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.
- Touitou, E., & Barry, B.W. (2007). *Enhancement in Drug Delivery*. CRC Press: Taylor & Francis Group. 215-278.
- United States Pharmacopoeia 30th edition. (2007). USA: The Official Compendia of Standards.

- Van Begnum, G.M.A., & Roels, J.A. (1985). *Starch Conversion Technology*. New York: Marcell Dekker Inc. 73-97.
- Van de Burgt, Y.E.M., Bergsma, J., Bleeker, I.P., Mijland, P.J.H.C., Kamerling, J.P., & Vliegthart, J.F.G. (2000). Structural studies on methylated starch granules. *Reviews : Starch/Starke*. 52: 40-43.
- Wagner, J.C., Brignal, T.W., & Long, S. (1959). Starch (and Amylose) Acetat Phtalates : Enteric Coatings II. *Journal of American Pharmaceutical Association*, vol XXVIII, no. 4.
- Witt, K., & Bucks, D. (2003). Studying in vitro skin penetratrion and drug release to optimize dermatological formulations, In *Pharmaceutical technology*. New York: Anvanstar Communication Inc.
- Wilmana, P.F. (1995). *Farmakologi dan Terapi* (Edisi 4, pp. 218). Jakarta: Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran UI.
- Wuzburg, O.B. (1989). Introduction of Modified Starch. In Wuzburg O.B *Modified Starch : Properties and Uses* (pp. 10-13). CRC Press Inc Florida.





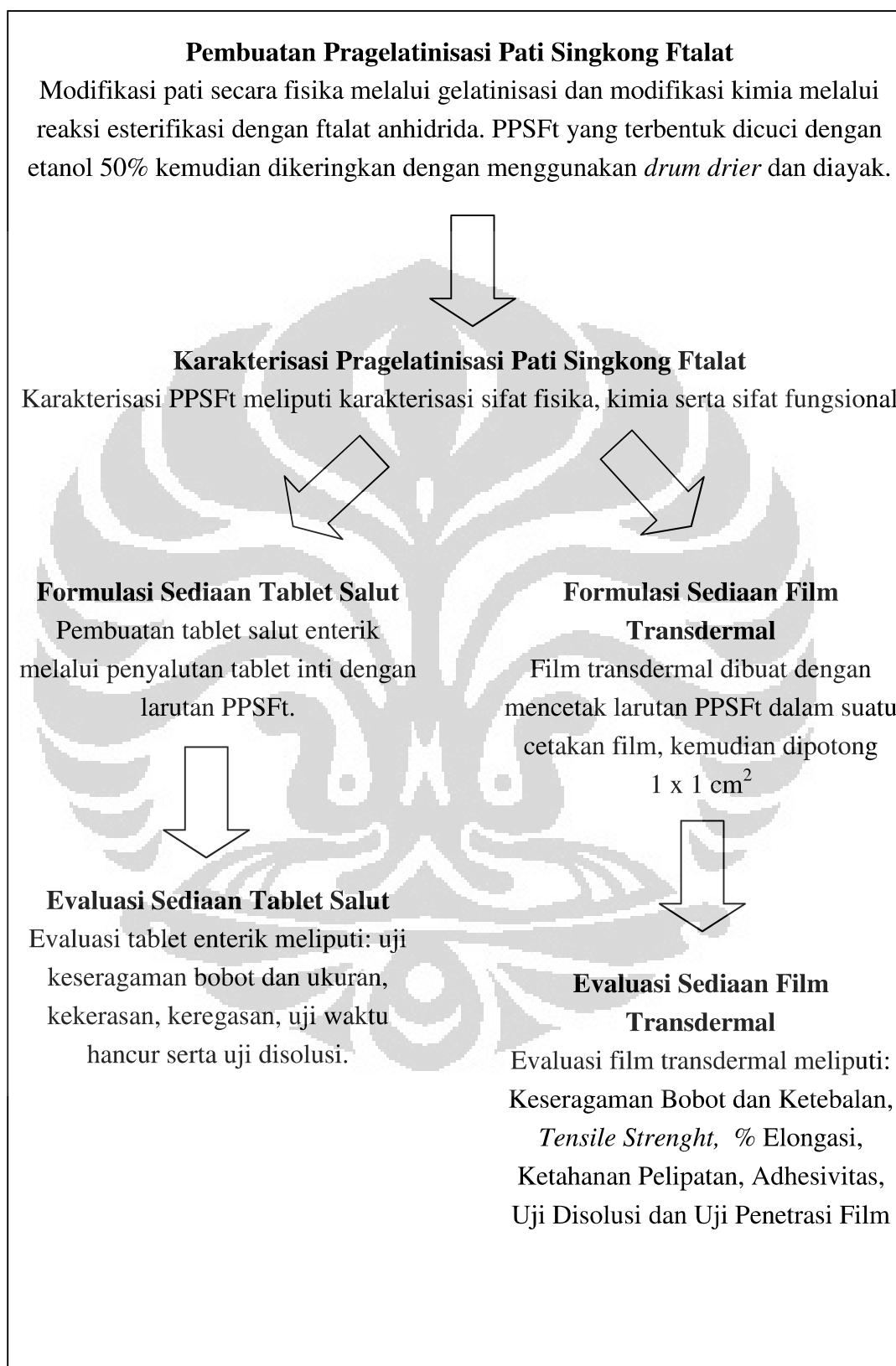
LAMPIRAN

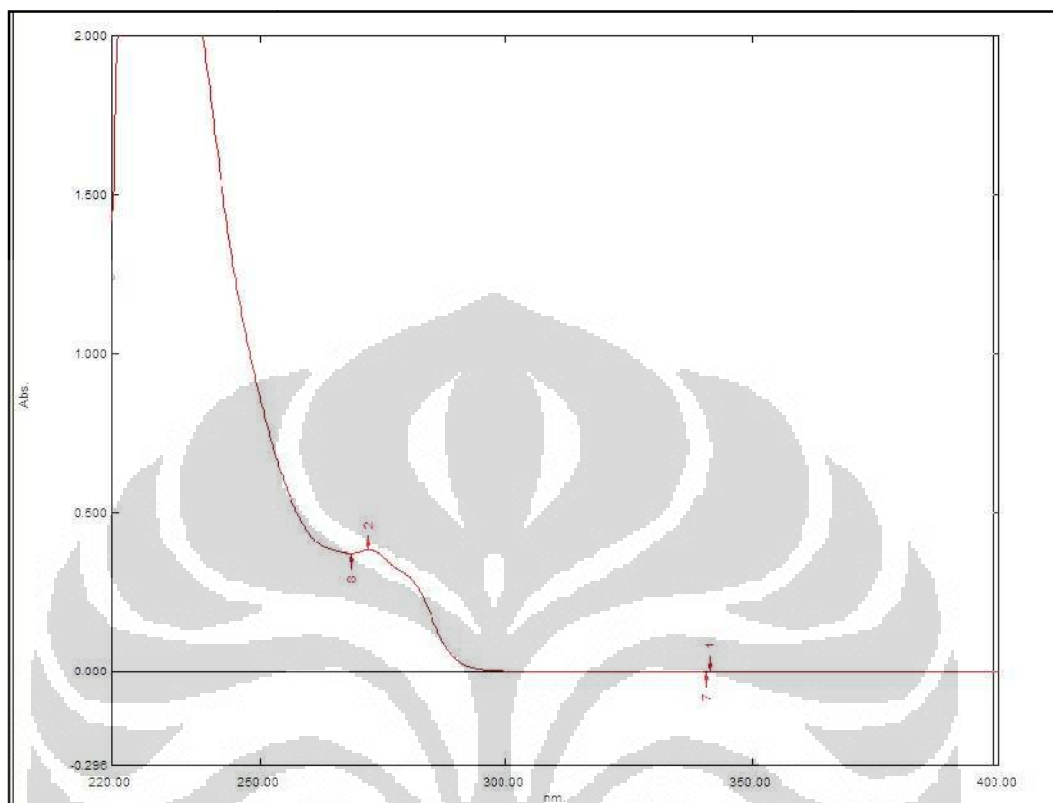
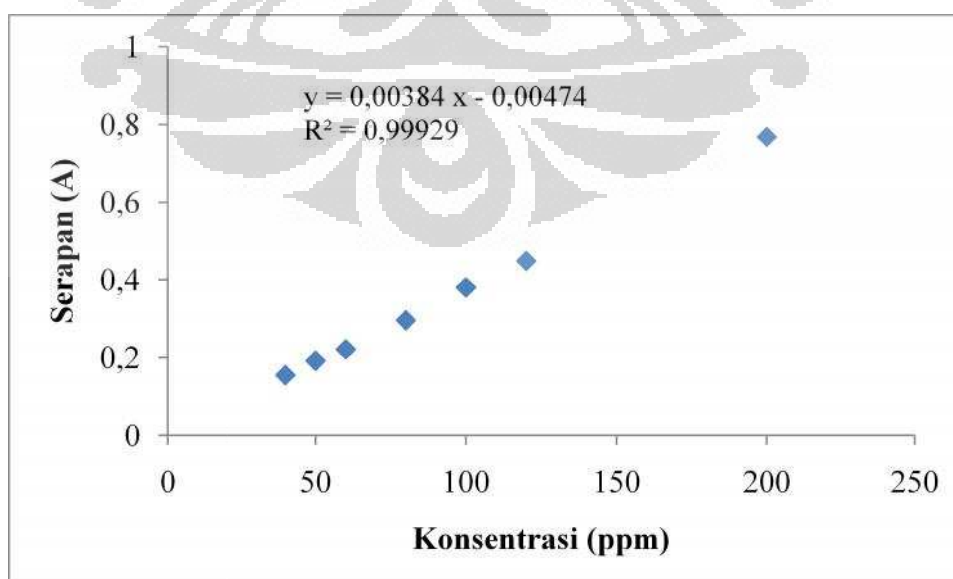
Daftar Lampiran

Lampiran Gambar.....	92-99
Lampiran Tabel.....	100 - 116
Lampiran Perhitungan	117 - 119
Lampiran Sertifikat.....	120 - 122

Lampiran 1

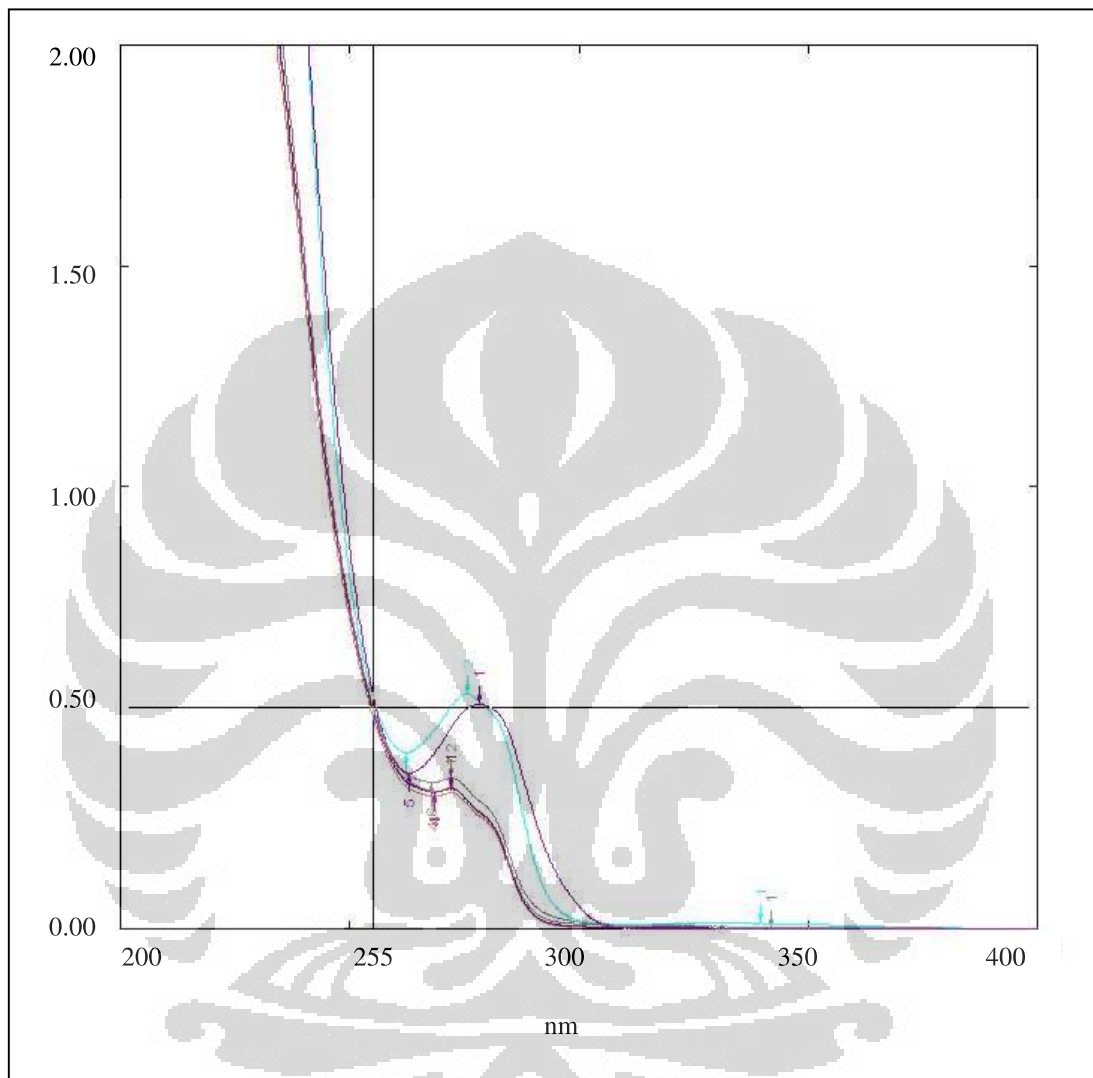
Bagan alur penelitian

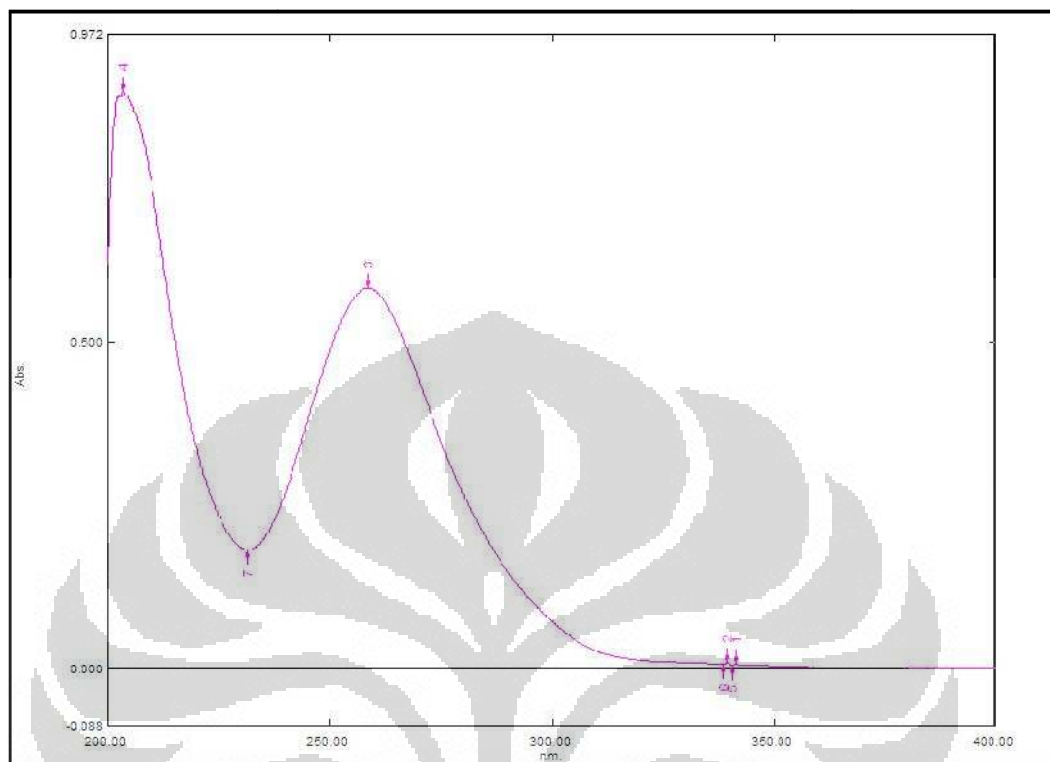
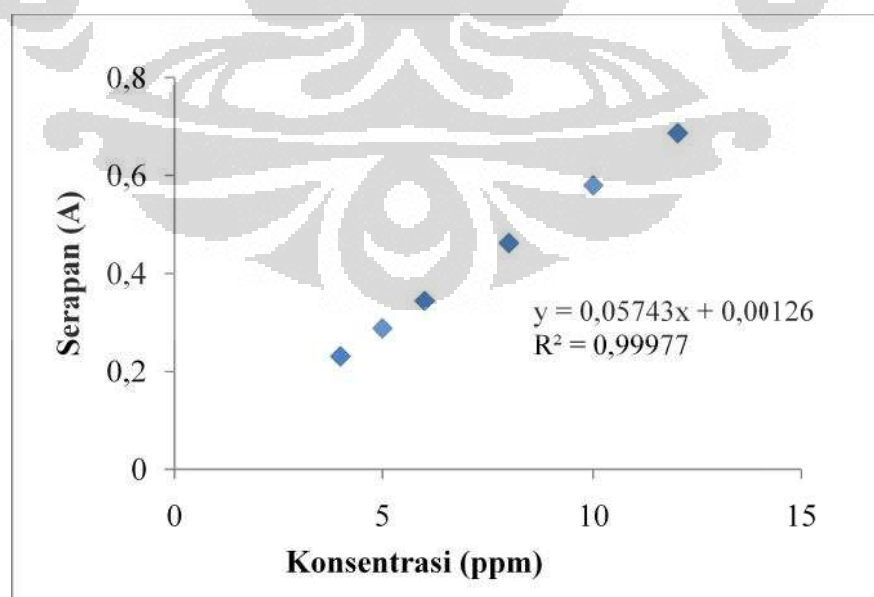


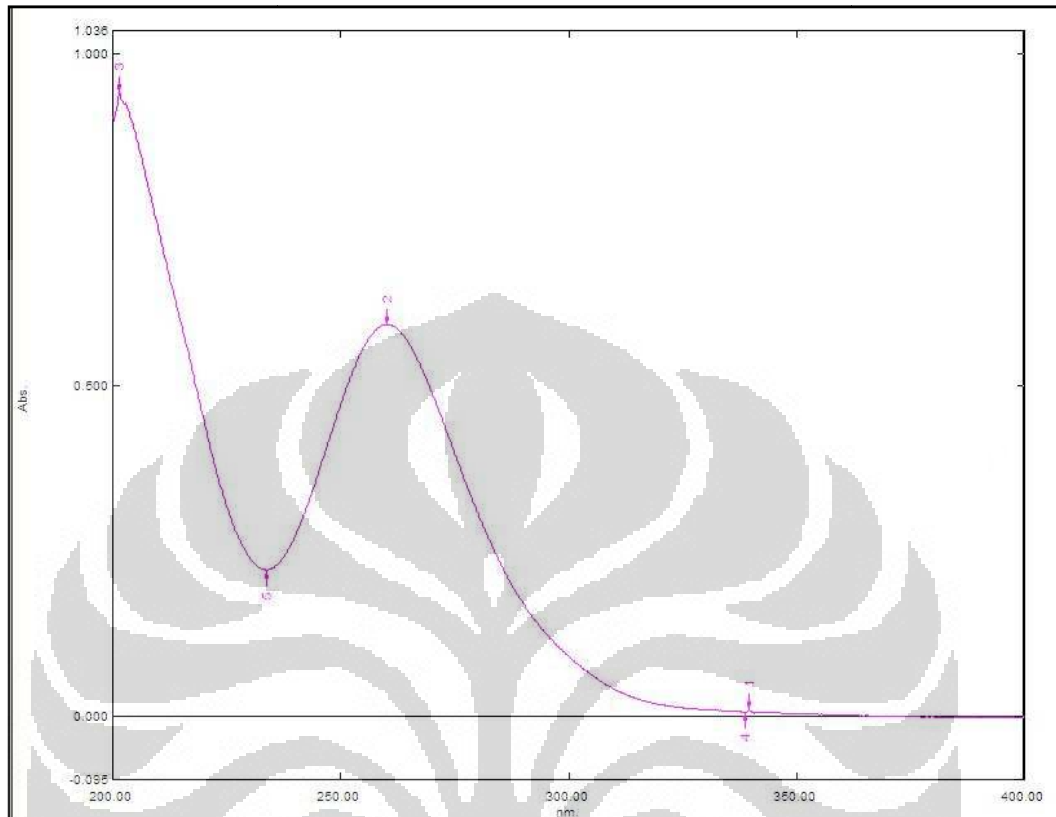
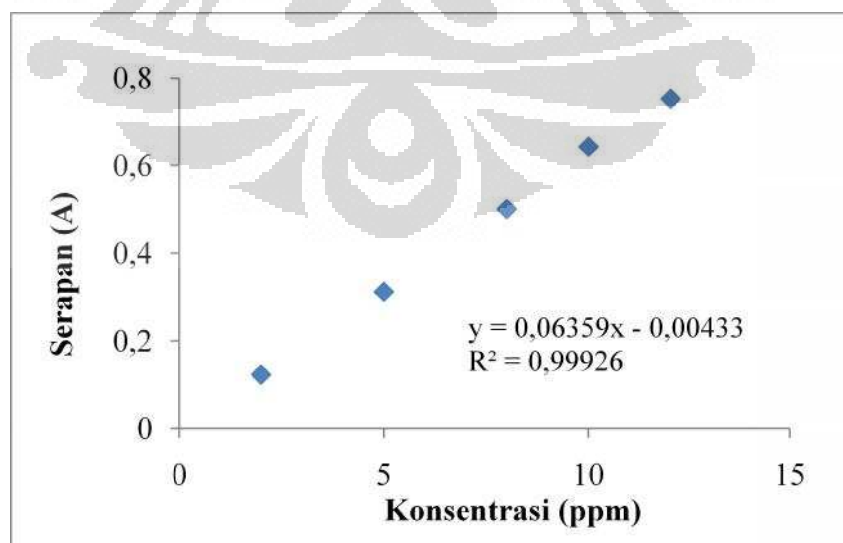
Lampiran 2**Kurva serapan KHP (Kalium Hidrogen Ftalat) 100 ppm dalam NaOH 1N****Lampiran 3****Kurva kalibrasi KHP dalam NaOH 1 N pada panjang gelombang 271,8 nm**

Lampiran 4

Kurva serapan KHP (Kalium Hidrogen Ftalat) 100 ppm pada medium berbagai pH (titik isobestik = 255 nm)



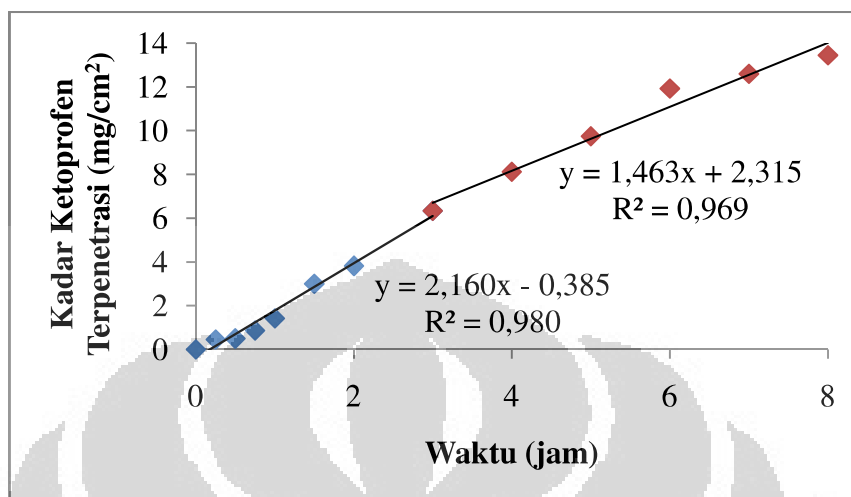
Lampiran 5**Kurva serapan ketoprofen 10 ppm dalam HCl pH 1,2****Lampiran 6.****Kurva kalibrasi ketoprofen dalam medium HCl pH 1,2**

Lampiran 7**Kurva serapan ketoprofen 10 ppm dalam dapar fosfat pH 7,4****Lampiran 8****Kurva kalibrasi ketoprofen dalam dapar fosfat pH 7,4**

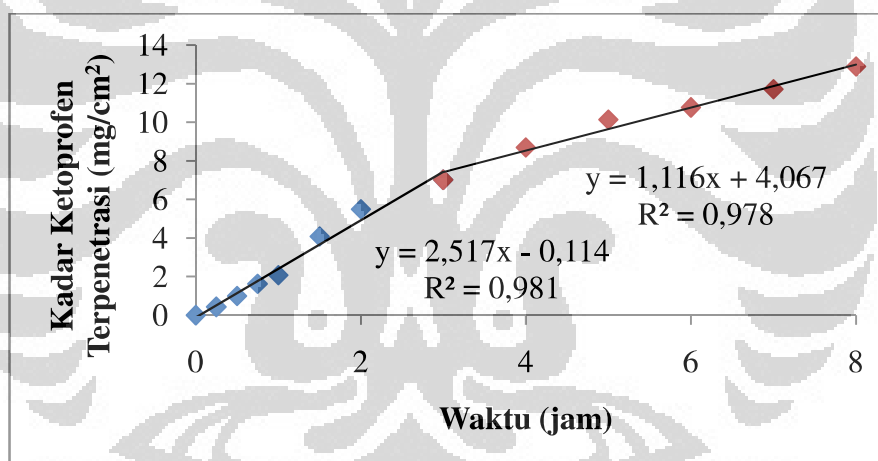
Lampiran 9

Kurva fluks penetrasi ketoprofen dari film transdermal F1

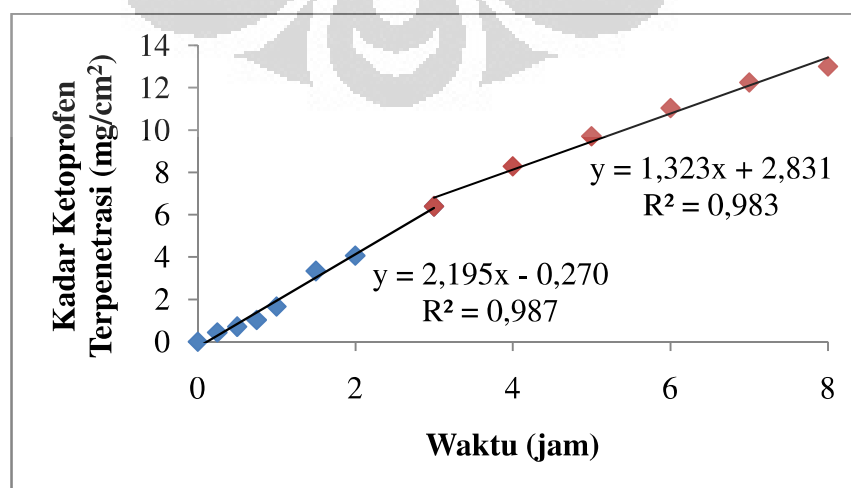
Sampel 1 :



Sampel 2 :



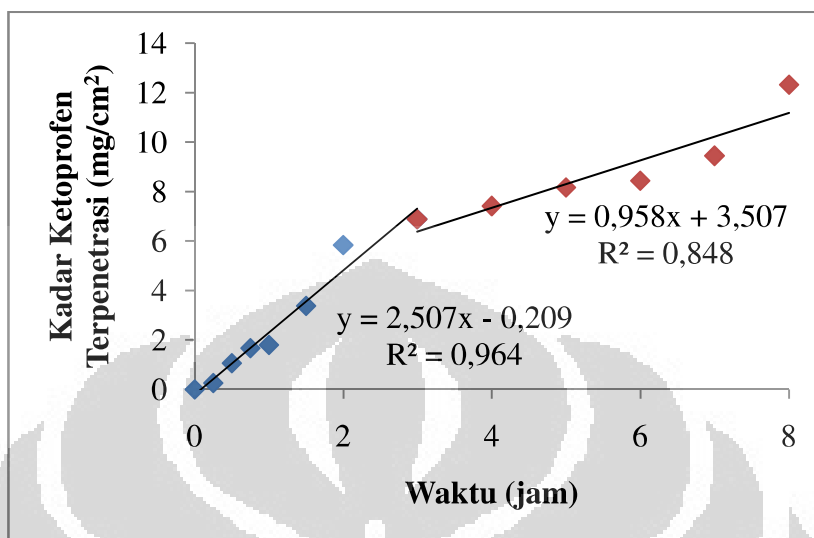
Sampel 3 :



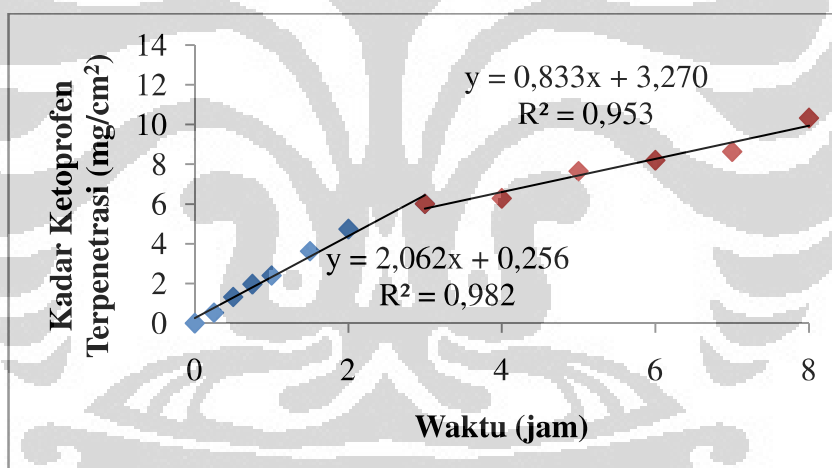
Lampiran 10

Kurva fluks penetrasi ketoprofen dari film transdermal F2

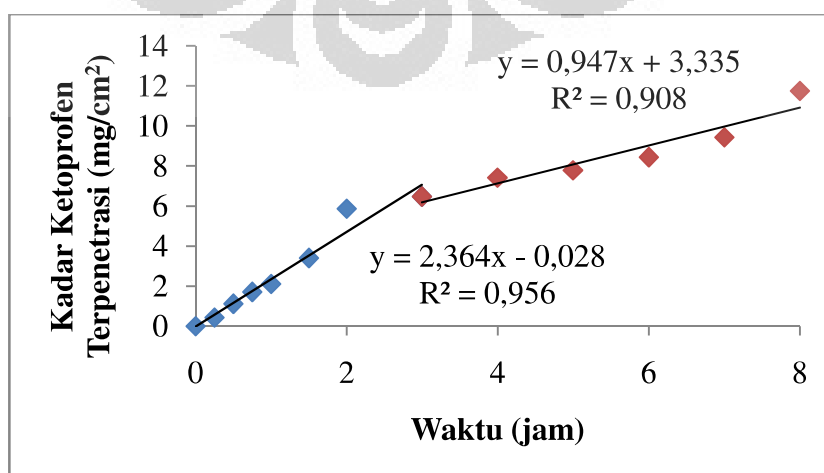
Sampel 1 :



Sampel 2 :



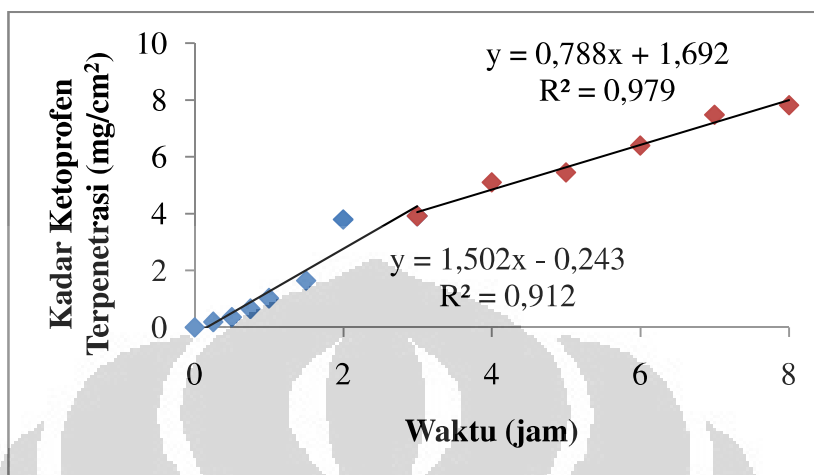
Sampel 3:



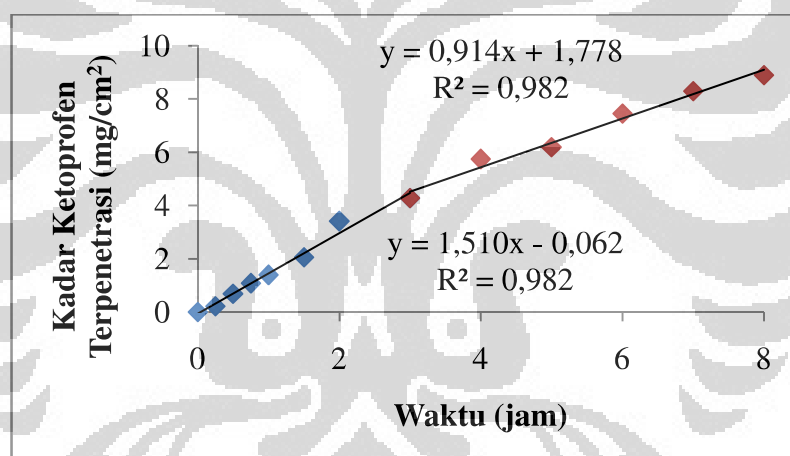
Lampiran 11

Kurva fluks penetrasi ketoprofen dari film transdermal F3

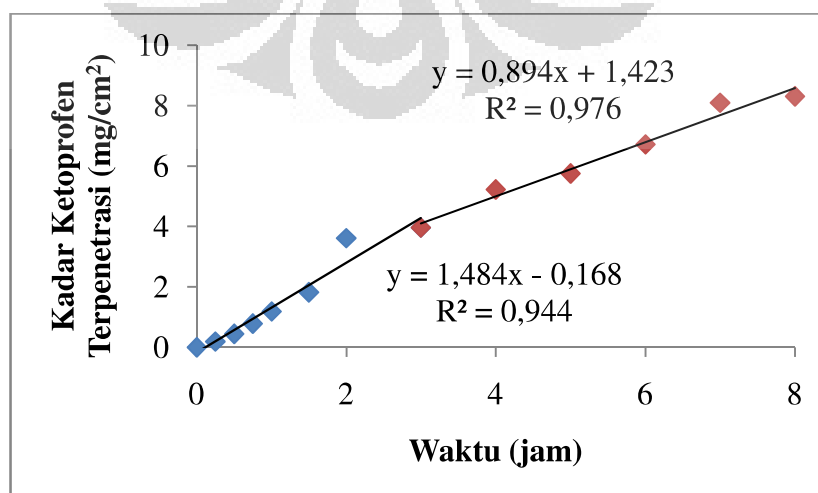
Sampel 1:



Sampel 2:



Sampel 3:



Lampiran 12**pH PPS dan PPSFt**

Bahan	pH	
	PPS	PPSFt
1	5,56	5,5
2	5,66	5,24
3	5,6	5,11
Rata-rata	5,61	5,28333
SD	0,04	0,16

Lampiran 13**Kadar air pati singkong, PPS dan PPSFt**

No.	Kadar Air (%)		
	Pati Singkong	PPS	PPSFt
1	14,83	11,52	5,9
2	13,45	11,34	5,97
3	12,93	11,08	6,02
Rata-rata	13,74	11,31	5,96
SD	0,9819	0,2212	0,060

Lampiran 14**Higroskopisitas PPS dan PPSFt**

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	5,22	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 15**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 16**Kelarutan PPSFt dalam medium berbagai pH**

Medium	Kelarutan PPSFt (mg/ 100 ml)
Larutan HCl pH 1,2	589,38 ± 66,35
Larutan HCl pH 5	597,93 ± 67,55
Aquadest	680,60 ± 4,20
Dapar fosfat pH 7,4	688,35 ± 82,22
NaOH pH 10	690,80 ± 81,83
NaOH pH 12	698,13 ± 83,53
NaOH 1 N (pH 14)	795,79 ± 33,70

Lampiran 17
Indeks mengembang PPSft dalam medium berbagai pH

Waktu (menit)	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
1	86,45 ± 14,84	138,00 ± 32,16	96,09 ± 4,62	111,33 ± 25,13	112,78 ± 82,90	107,41 ± 29,23
2	114,68 ± 1,53	142,95 ± 34,89	112,93 ± 4,14	138,28 ± 10,21	119,27 ± 45,58	136,93 ± 3,86
3	121,00 ± 2,15	148,85 ± 41,08	131,28 ± 16,04	151,14 ± 2,06	138,10 ± 22,68	157,34 ± 23,53
4	140,13 ± 11,38	150,56 ± 8,03	147,32 ± 30,83	125,18 ± 31,00	152,99 ± 22,47	146,86 ± 1,70
5	140,06 ± 8,51	139,78 ± 30,86	172,38 ± 8,03	142,26 ± 14,09	168,14 ± 57,16	143,12 ± 6,45
10	142,87 ± 17,72	159,04 ± 23,48	177,82 ± 4,67	127,14 ± 18,22	154,87 ± 35,57	160,23 ± 34,35
15	154,07 ± 0,52	142,79 ± 35,79	190,21 ± 0,66	162,50 ± 1,53	169,42 ± 16,21	161,81 ± 15,77
30	159,78 ± 8,03	140,87 ± 2,62	183,61 ± 20,46	179,17 ± 37,86	176,52 ± 8,32	169,97 ± 39,02
45	157,28 ± 5,01	153,81 ± 9,40	206,79 ± 10,71	164,89 ± 20,92	188,16 ± 7,61	190,98 ± 0,37
60	190,28 ± 0,23	168,44 ± 4,38	210,54 ± 6,08	183,11 ± 13,51	219,21 ± 7,82	209,55 ± 20,83
90	191,47 ± 16,62	185,83 ± 23,01	209,23 ± 14,41	188,83 ± 11,84	213,27 ± 17,07	223,68 ± 29,95
120	195,33 ± 19,56	195,10 ± 11,14	229,46 ± 21,21	189,56 ± 33,09	233,31 ± 6,58	216,96 ± 23,42
180	209,29 ± 7,62	213,02 ± 3,59	227,30 ± 0,11	212,20 ± 37,25	242,66 ± 15,27	225,22 ± 27,49
240	190,23 ± 4,77	232,01 ± 7,65	240 ± 20,75	230,15 ± 16,53	230,66 ± 9,79	240,99 ± 37,21
300	227,48 ± 15,16	225,82 ± 28,03	227,55 ± 25,92	227,51 ± 13,73	242,29 ± 41,00	234,08 ± 23,56
360	235,60 ± 7,27	241,48 ± 16,32	260,19 ± 1,32	265,17 ± 6,12	246,34 ± 8,80	256,40 ± 12,73
480	280,88 ± 12,98	268,14 ± 27,61	292,27 ± 23,09	289,27 ± 26,77	276,51 ± 34,83	281,56 ± 28,00

Daya mengembang (%)

Lampiran 18
Indeks mengembang PPS dalam medium berbagai pH

Waktu (menit)	Daya 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						
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 19

Viskositas PPS dan PPSFt

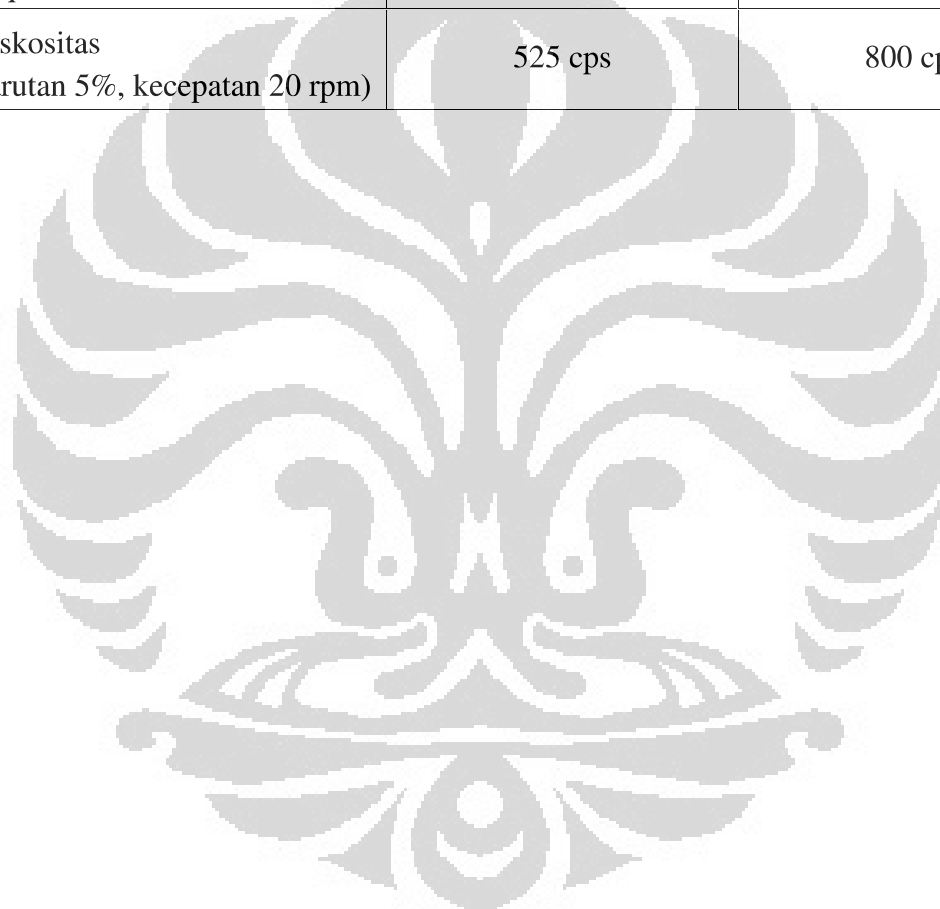
Kecepatan (rpm)	PPSFt 3%			PPSFt 5%			PPSFt 7%			PPSFt 10%			PPS 5%		
	Viskositas ($\eta = dr \times f$)	Shearing stress ($F/A = dr \times 7,187$)	Rate of Shear ($dv/dr = F/Ax1/\eta$)	Viskositas ($\eta = dr \times f$)	Shearing stress ($F/A = dr \times 7,187$)	Rate of Shear ($dv/dr = F/Ax1/\eta$)	Viskositas ($\eta = dr \times f$)	Shearing stress ($F/A = dr \times 7,187$)	Rate of Shear ($dv/dr = F/Ax1/\eta$)	Viskositas ($\eta = dr \times f$)	Shearing stress ($F/A = dr \times 7,187$)	Rate of Shear ($dv/dr = F/Ax1/\eta$)	Viskositas ($\eta = dr \times f$)	Shearing stress ($F/A = dr \times 7,187$)	Rate of Shear ($dv/dr = F/Ax1/\eta$)
0,5	800	14,37	0,018	2800	50,31	0,018	11200	50,31	0,004	172000	154,52	0,001	4400	19,76	0,004
1	500	17,97	0,036	2100	75,46	0,036	7600	68,28	0,009	108000	194,05	0,002	3200	28,75	0,009
2	300	21,56	0,072	1500	107,81	0,072	5000	89,84	0,018	67000	240,76	0,004	2200	39,53	0,018
2,5	280	25,15	0,090	1360	122,18	0,090	4480	100,62	0,022	56800	255,14	0,004	1920	43,12	0,022
5	180	32,34	0,180	980	176,08	0,180	3040	136,55	0,045	36000	323,42	0,009	1440	64,68	0,045
10	120	43,12	0,359	710	255,14	0,359	2080	186,86	0,090	23000	413,25	0,018	1080	97,02	0,090
20	95	68,28	0,719	525	377,32	0,719	1480	265,92	0,180	14800	531,84	0,036	800	143,74	0,180
10	120	43,12	0,359	690	247,95	0,359	2000	179,68	0,090	22000	395,29	0,018	1080	97,02	0,090
5	180	32,34	0,180	940	168,89	0,180	2880	129,37	0,045	33600	301,85	0,009	1440	64,68	0,045
2,5	280	25,15	0,090	1320	118,59	0,090	4160	93,43	0,022	53600	240,76	0,004	1920	43,12	0,022
2	300	21,56	0,072	1450	104,21	0,072	4800	86,24	0,018	64000	229,98	0,004	2200	39,53	0,018
1	500	17,97	0,036	2100	75,46	0,036	7200	64,68	0,009	104000	186,86	0,002	3200	28,75	0,009
0,5	800	14,37	0,018	3000	53,90	0,018	11200	50,31	0,004	168000	150,93	0,001	4800	21,56	0,004

Lampiran 20

Karakterisasi PPSFt dibandingkan dengan PPS

PARAMETER	PPSFt	PPS
Bentuk Fisik	Serbuk putih kekuningan, tidak berbau	Serbuk putih, tidak berbau, voluminous
Densitas	0,563 ± 0,011 g/ml	0,137 ± 0,006 g/ml
Kadar Air	5,96% ± 0,060%	11,31% ± 0,221%
pH	5,72 ± 0,11	6,69 ± 0,32
Sifat Alir Serbuk: - Laju Alir - Sudut reposita - Hausner Ratio - Carr Index	11,53 ± 2,20 gram/ detik 37,14 ° ± 1,38° (cukup baik) 1,45 ± 0,06 (buruk) 30,78 ± 2,91 (buruk)	1,95 ± 0,38 gram/det 38,70° ± 1,46° (cukup baik) 1,36 ± 0,02 (buruk) 26,73 ± 1,31 (buruk)
Higroskopisitas (Persen kenaikan bobot) - Pot tanpa tutup - Pot dengan tutup - Pot tanpa tutup + silika gel - Pot dengan tutup + silika gel	14,23 % 14,25 % 14,35 % 13,93 %	4,98 % 4,91 % 4,78 % 6,47 %
Derajat Substitusi	0,0541 ± 0,0019	-
Spektrum Infra Merah	1500,49 (sed ang) → C=C aromatis 1716,70 (lemah) → C=O ester	
Analisis sifat termal	Jarak lebur: 156,52 – 164,48 °C Energi peleburan: - 100,78 J/g	Jarak lebur: 145,18 – 153,96 °C Energi peleburan: - 105,06 J/g
Kelarutan PPSFt (mg/100 ml) dalam medium: - Larutan HCl pH 1,2 - Larutan HCl pH 5,0 - Aquadest - Dapar fosfat pH 7,4 - Larutan NaOH pH 10 - Larutan NaOH pH 12 - Larutan NaOH 1N	589,38 ± 66,35 597,93 ± 67,55 680,60 ± 4,20 688,35 ± 82,22 690,80 ± 81,83 698,13 ± 83,53 795,79 ± 33,70	-

PARAMETER	PPSft	PPS
Kekuatan Gel	31,90 ± 2,17 gF	12,64 ± 1,30 gF
Indeks Mengembang (Pertambahan bobot setelah 8 jam)		
- pH 1,2	268,14 %	527,71 %
- pH 6,8	292,27 %	244,42 %
- pH 7,4	289,27 %	325,14 %
- pH 10	276,51 %	336,10 %
- pH 12	281,56 %	378,80 %
- aquadest	280,22 %	287,56 %
Viskositas (larutan 5%, kecepatan 20 rpm)	525 cps	800 cps



Lampiran 21**Evaluasi tablet inti ketoprofen**

	Bobot (mg)	Tebal (mm)	Kekerasan (Kp)	Waktu Hancur (menit)
1	302,3	4,77	22,63	5,5
2	299,6	4,75	26,30	6,3
3	304,2	4,77	24,87	6,2
4	302,8	4,74	26,09	6,7
5	301,6	4,70	24,26	7,2
6	300,1	4,72	23,30	7,5
7	303,4	4,78	27,72	
8	301,2	4,77	25,38	
9	298,5	4,72	24,80	
10	300,9	4,70	23,30	
11	299,3	4,78		
12	298,0	4,75		
13	299,7	4,70		
14	301,2	4,71		
15	300,7	4,73		
16	300,2	4,72		
17	300,4	4,74		
18	299,2	4,75		
19	298,5	4,76		
20	299,0	4,74		
Rata-rata	300,54	4,74	24,87	6,57
SD	1,69	0,03	1,57	0,73
RSD	0,56	0,56	6,32	11,05

Diameter seluruh tablet = 9,1 mm

Lampiran 22**Bobot tablet salut ketoprofen**

No.	Bobot Tablet Salut (mg)		
	F1	F2	F3
1	320,3	316,3	318,8
2	319,6	315,6	315,9
3	318,2	317,8	317,4
4	317,9	318,2	316,7
5	316,8	316,8	320,2
6	316,9	317,3	319,4
7	317,8	317,8	318,4
8	317,5	319,2	317,9
9	316,9	315,6	319,0
10	316,2	317,2	318,6
11	318,3	316,8	317,9
12	319,1	316,9	320,3
13	320,3	319,1	316,7
14	316,7	319,3	318,5
15	317,8	320,2	317,8
16	315,9	317,8	319,2
17	318,2	316,7	317,8
18	319,3	316,5	316,9
19	315,8	319,6	318,5
20	316,7	317,7	320,4
Bobot rata-rata	317,81	317,62	318,32
SD	1,37	1,31	1,24
RSD	0,43	0,41	0,39

Lampiran 23**Kenaikan bobot tablet salut ketoprofen**

	Kenaikan Bobot		
	F1	F2	F3
Bobot tablet inti (mg)	300,54	300,54	300,54
Bobot tablet salut (mg)	317,81	317,62	318,32
Kenaikan Bobot (%)	5,75	5,68	5,92

Lampiran 24**Kekerasan tablet salut ketoprofen**

No.	Kekerasan Tablet Salut (kP)		
	F1	F2	F3
1	27,01	28,13	32,14
2	29,15	29,30	29,30
3	30,58	27,31	27,31
4	30,21	28,90	28,90
5	27,72	30,12	30,12
6	31,19	27,89	27,89
7	28,77	31,12	31,12
8	30,43	29,58	29,58
9	26,78	27,12	31,45
10	27,15	26,17	28,75
Rata-rata	28,90	28,56	29,66
SD	1,66	1,52	1,56
RSD	5,74	5,31	5,26

Lampiran 25**Ketebalan tablet salut ketoprofen**

No.	Ketebalan Tablet Salut (mm)		
	F1	F2	F3
1	4,79	4,80	4,84
2	4,83	4,81	4,84
3	4,82	4,85	4,93
4	4,81	4,84	4,93
5	4,85	4,85	4,91
6	4,84	4,82	4,85
7	4,82	4,83	4,82
8	4,81	4,80	4,85
9	4,81	4,82	4,86
10	4,83	4,84	4,88
11	4,85	4,83	4,87
12	4,83	4,82	4,90
13	4,80	4,81	4,87
14	4,85	4,83	4,92
15	4,82	4,84	4,88
16	4,81	4,85	4,89
17	4,80	4,81	4,90
18	4,83	4,83	4,85
19	4,79	4,82	4,86
20	4,78	4,84	4,86
Rata-rata	4,82	4,83	4,88
SD	0,02	0,02	0,03
RSD	0,43	0,33	0,65

Lampiran 26**Waktu hancur tablet salut ketoprofen**

(X = tablet belum hancur ; √ = tablet sudah hancur)

No.	Waktu Hancur (menit)					
	F1		F2		F3	
	dalam HCl	dalam dapar pH 7,4	dalam HCl	dalam dapar pH 7,4	dalam HCl	dalam dapar pH 7,4
1	50,2	√	X	5,3	X	4
2	X	7,3	X	6,2	X	4
3	X	10	X	6,5	X	4,5
4	X	10,5	X	7	X	4,7
5	X	11,5	X	7	X	5,3
6	X	14,7	X	8	X	5,7
Rata-rata	50,20	10,80		6,67		4,70
SD		2,68		0,91		0,69
RSD		24,79		13,60		14,68

Tabel 27**Profil pelepasan obat dari tablet salut enterik ketoprofen**

	Waktu (menit)	Pelepasan Obat (%)					
		F1		F2		F3	
	0	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	
Tahap asam	15	0,25 ± 0,07	0,05 ± 0,02	0,04 ± 0,01	0,05 ± 0,01	0,04 ± 0,03	
	30	0,44 ± 0,03	0,04 ± 0,01	0,04 ± 0,01	0,04 ± 0,03	0,05 ± 0,03	
	45	0,61 ± 0,02	0,04 ± 0,01	0,04 ± 0,01	0,04 ± 0,03	0,04 ± 0,03	
	60	0,69 ± 0,08	0,09 ± 0,06	0,09 ± 0,06	0,05 ± 0,03	0,05 ± 0,03	
	90	1,42 ± 0,10	0,54 ± 0,93	0,54 ± 0,93	0,09 ± 0,00	0,09 ± 0,00	
	120	10,48 ± 1,30	3,90 ± 1,19	3,90 ± 1,19	0,11 ± 0,02	0,11 ± 0,02	
Tahap basa	130	55,72 ± 7,19	23,50 ± 2,41	23,50 ± 2,41	90,00 ± 3,43	90,00 ± 3,43	
	140	92,20 ± 6,06	50,27 ± 1,08	50,27 ± 1,08	105,20 ± 2,90	105,20 ± 2,90	
	150	108,86 ± 2,40	83,29 ± 2,19	83,29 ± 2,19	106,52 ± 3,48	106,52 ± 3,48	
	165	108,98 ± 2,40	98,01 ± 4,00	98,01 ± 4,00	104,97 ± 2,40	104,97 ± 2,40	

Lampiran 28

Keseragaman ketebalan film transdermal ketoprofen

No	Ketebalan (μm) F1					Rata-rata
	Kiri atas	Kanan atas	Kiri bawah	Kanan bawah	Tengah	
1	190	180	170	180	160	176
2	190	170	180	180	160	176
3	210	180	160	180	170	180
4	180	190	180	200	160	182
5	180	170	200	190	160	180
					Rata-rata	178,80
					SD	2,40

No	Ketebalan (μm) F2					Rata-rata
	Kiri atas	Kanan atas	Kiri bawah	Kanan bawah	Tengah	
1	290	280	270	250	260	270
2	290	280	250	270	250	268
3	260	280	280	270	270	272
4	280	290	280	260	260	274
5	290	280	270	280	260	276
					Rata-rata	272,00
					SD	2,83

No	Ketebalan (μm) F3					Rata-rata
	Kiri atas	Kanan atas	Kiri bawah	Kanan bawah	Tengah	
1	350	360	340	350	370	354
2	350	350	330	320	370	344
3	340	350	350	350	370	352
4	390	330	370	320	380	358
5	330	350	350	370	380	356
					Rata-rata	352,80
					SD	4,83

Lampiran 29**Keseragaman bobot film transdermal ketoprofen**

Sampel	Bobot (mg)		
	F1	F2	F3
1	30	36	48
2	33	43	45
3	29	45	46
4	29	40	54
5	29	35	50
6	28	45	56
7	35	44	55
8	34	50	52
9	31	37	55
10	32	38	54
Rata-rata	31,00	41,30	51,50
SD	2,40	4,85	4,01

Lampiran 30**Kadar air dalam film transdermal ketoprofen**

Sampel	Kadar Air (%)		
	F1	F2	F3
1	28,12	25,71	9,8
2	35,13	26,32	8,62
3	33,33	19,81	11,53
Rata-rata	32,19	23,95	9,98
SD	3,64	3,60	1,46

Lampiran 31**pH permukaan film transdermal**

Sampel	F1	F2	F3
1	5,93	5,88	5,72
2	6,21	5,98	5,93
3	6,02	6,05	6,06
Rata-rata	6,05	5,97	5,90
SD	0,14	0,09	0,17

Lampiran 32**Penetapan kadar dalam film transdermal ketoprofen berukuran 1 x 1 cm²**

Kadar ketoprofen dalam film transdermal (mg)			
Sampel	F1	F2	F3
1	12,74	11,92	11,71
2	11,28	10,97	11,54
3	12,4	12,43	11,13
Rata-rata	12,14	11,77	11,46
SD	0,76	0,74	0,30

Lampiran 33**Profil disolusi ketoprofen dari film transdermal**

Waktu (menit)	Kadar Ketoprofen Terdisolusi (%)		
	F1	F2	F3
0	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0
5	30,87 ± 10,92	14,63 ± 5,54	14,88 ± 5,25
10	42,43 ± 7,56	23,95 ± 7,97	18,17 ± 4,1
15	57,21 ± 7,5	33,77 ± 10,86	25,51 ± 4,14
20	68,39 ± 14,81	46,73 ± 15,74	32,17 ± 7,59
25	74,53 ± 17,08	59,68 ± 12,72	36,47 ± 7,95
30	81,59 ± 16,34	76,8 ± 15,61	40,03 ± 8,37
45	94,47 ± 18,84	81,98 ± 9,08	49,45 ± 10,93
60	100,17 ± 19,13	85,99 ± 6,1	56,42 ± 14,13
90	102,87 ± 8,93	91,3 ± 2,9	62,88 ± 12,46
120	103,43 ± 9,44	93,66 ± 6,69	68,46 ± 11,43
180	104,67 ± 9,41	95,09 ± 6,38	70,64 ± 10,83
240	107,07 ± 10,93	100,21 ± 4,92	71,78 ± 10,79

Lampiran 34

Kinetika pelepasan ketoprofen dari film transdermal

Sampel	Percobaan	Orde nol		Orde satu		Higuchi		Korsmeyer-Peppas		
		r	k	r	k	r	k	r	k	
F1 (1 jam)	1	0,9850	0,0152	0,9555	0,0204	0,9899	0,1553	0,9811	0,1638	0,4785
	2	0,9701	0,0078	0,9251	0,0135	0,9886	0,0810	0,9855	0,2076	0,3299
	3	0,8514	0,0152	0,7660	0,0261	0,9239	0,1680	0,9398	0,0721	0,7316
	Rata-rata	0,9355	0,0127	0,8822	0,0200	0,9675	0,1348	0,9688	0,1478	0,5133
	SD	0,0732	0,0043	0,1018	0,0063	0,0377	0,0470	0,0252	0,0691	0,2031
F2 (4 jam)	1	0,8414	0,0034	0,7227	0,0059	0,9334	0,0673	0,9528	0,0908	0,4937
	2	0,7153	0,0027	0,6225	0,0044	0,8327	0,0565	0,8910	0,1562	0,3965
	3	0,6719	0,0030	0,6118	0,0067	0,7876	0,0627	0,8789	0,0540	0,6036
	Rata-rata	0,7429	0,0030	0,6523	0,0057	0,8512	0,0622	0,9076	0,1003	0,4979
	SD	0,0880	0,0004	0,0612	0,0012	0,0746	0,0054	0,0396	0,0518	0,1036
F3 (4 jam)	1	0,8259	0,0027	0,7499	0,0052	0,9216	0,0529	0,9598	0,1088	0,4159
	2	0,8827	0,0022	0,8022	0,0055	0,9587	0,0419	0,9772	0,0770	0,4229
	3	0,8687	0,0023	0,7496	0,0061	0,9516	0,0440	0,9646	0,0560	0,4972
	Rata-rata	0,8591	0,0024	0,7672	0,0056	0,9440	0,0463	0,9672	0,0806	0,4453
	SD	0,0296	0,0003	0,0303	0,0005	0,0197	0,0058	0,0090	0,0266	0,0451

Lampiran 35

Profil penetrasi ketoprofen dari film transdermal

Waktu (jam)	Kadar Ketoprofen Terpenetrasi (%)					
	F1		F2		F3	
0	0	0	0	0	0	0
0,25	3,62	± 0,1	3,46	± 1,23	1,74	± 0,12
0,5	6,02	± 2,15	9,9	± 1,19	4,34	± 1,46
0,75	9,65	± 3,32	15,11	± 1,38	7,29	± 1,89
1	14,16	± 2,77	17,88	± 2,6	10,47	± 1,62
1,5	28,58	± 4,58	29,46	± 1,18	16,05	± 1,79
2	36,73	± 7,51	46,53	± 5,48	31,47	± 1,7
3	54,18	± 3,13	54,84	± 3,71	35,35	± 1,71
4	68,94	± 2,47	59,77	± 5,55	46,74	± 2,97
5	81,26	± 1,99	66,87	± 2,24	50,6	± 3,24
6	92,61	± 5,03	71	± 1,17	59,84	± 4,7
7	100,42	± 3,66	77,9	± 3,93	69,43	± 3,72
8	108,04	± 2,42	97,43	± 8,74	72,77	± 4,69

Lampiran 36

Fluks penetrasi ketoprofen dari film transdermal berdasarkan nilai *slope* kurva jumlah ketoprofen yang terpenetrasi per satuan luas terhadap waktu

Sampel	F1		F2		F3	
	0 - 3 jam	3-8 jam	0 - 3 jam	3-8 jam	0 - 3 jam	3-8 jam
1	2,160	1,463	2,507	0,958	1,502	0,788
2	2,517	1,116	2,062	0,833	1,510	0,914
3	2,195	1,323	2,364	0,947	1,484	0,894
Rata-rata	2,291	1,301	2,311	0,913	1,499	0,865
SD	0,197	0,175	0,227	0,069	0,013	0,068

Lampiran 37**Contoh perhitungan kadar obat terdisolusi/ terpenetrasi**

$$W_t = (V_m \cdot C) + (V_s \cdot \sum_{t=0}^{t(n-1)} C)$$

Data disolusi ketoprofen dari tablet enterik F1 dalam medium asam			
Waktu ke- (menit)	A $\lambda = 260$ nm	Kadar ketoprofen terdeteksi ($\mu\text{g/mL}$)	Jumlah ketoprofen kumulatif terdisolusi (mg)
0	0	0	0
15	0,217	34,8	0,453
30	0,225	36,2	0,488
45	0,386	63,8	0,87
60	0,620		1,42

Volume medium difusi = 13 mL ; volume sampel = 0,5 mL

Faktor pengenceran = 10 kali (0,5 mL sampel diencerkan dengan dapar pH 7,4 hingga 5,0 ml)

Persamaan regresi linier ketoprofen dalam medium dapar pH 7,4:

$$y = 0,05834 x + 0,01374$$

$$C_{15} = \{(0,217 - 0,01374)/0,05834\} \times 10 = 34,8 \mu\text{g/mL}$$

$$W_{15} = (13 \text{ mL} \times 34,8 \mu\text{g/mL}) = 453 \mu\text{g} \rightarrow 0,453 \text{ mg}$$

$$C_{30} = \{(0,225 - 0,01374)/0,05834\} \times 10 = 36,2 \mu\text{g/mL}$$

$$W_{30} = (13 \text{ mL} \times 36,2 \mu\text{g/mL}) + (0,5 \text{ mL} \times 34,8 \mu\text{g/mL}) = 488 \mu\text{g} \rightarrow 0,488 \text{ mg}$$

$$C_{45} = \{(0,386 - 0,01374)/0,05834\} \times 10 = 63,8 \mu\text{g/mL}$$

$$W_{45} = (13 \text{ mL} \times 63,8 \mu\text{g/mL}) + (0,5 \text{ mL} \times 36,2 \mu\text{g/mL}) + (0,5 \text{ mL} \times 34,8 \mu\text{g/mL}) \\ = 865 \mu\text{g} \rightarrow 0,865 \text{ mg}$$

$$C_{60} = \{(0,386 - 0,01374)/0,05834\} \times 10 = 103,9 \mu\text{g/mL}$$

$$W_{45} = (13 \text{ mL} \times 103,9 \mu\text{g/mL}) + (0,5 \text{ mL} \times 63,8 \mu\text{g/mL}) + \\ (0,5 \text{ mL} \times 36,2 \mu\text{g/mL}) + (0,5 \text{ mL} \times 34,8 \mu\text{g/mL}) = 1.418 \mu\text{g} \rightarrow 1,418 \text{ mg}$$

Lampiran 38

Contoh perhitungan nilai koefisien pelepasan dari beberapa model kinetika

Persamaan Umum	$y = bx + a$
Orde nol	$Q_t/Q_o = k_o t$
Orde Satu	$\ln Q_t/Q_o = k_1 t$
Higuchi	$Q_t/Q_o = k_H t^{1/2}$
Korsmeyer-Peppas	$\ln Q_t/Q_o = n \ln t + \ln k$

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

$$k_o, k_1 \text{ dan } k_H = b$$

$$\ln k = a \rightarrow k = \text{arc } \ln a$$

$$n = b$$

Contoh perhitungan Model Kinetika Korsmeyer-Peppas dari Film F3:

t (waktu)	Q_t/Q_o	$\ln t$ (x)	$\ln Q_t/Q_o$ (y)
5	0,1488	1,609438	-1,90515
10	0,1817	2,302585	-1,7054
15	0,2551	2,70805	-1,3661
20	0,3217	2,995732	-1,13414
25	0,3647	3,218876	-1,00868
30	0,4003	3,401197	-0,91554
45	0,4945	3,806662	-0,70421
60	0,5642	4,094345	-0,57235

$$y = 0,5744 x - 2,8968$$

$$n = b = 0,5744$$

$$\ln k = -2,8968 \rightarrow k = 0,0552$$

Lampiran 39

Perhitungan statistik kelarutan PPSFt dalam medium asam (pH 1,2) dan basa (NaOH 1N)

t-Test: Two-Sample Assuming Unequal Variances

	663,187	804,298
Mean	552,314	790,554
Variance	606,2162	12132,46
Observations	2	2
Hypothesized Mean Difference	0	
Df	1	
t Stat	-2,98516	
P(T<=t) one-tail	0,102891	
t Critical one-tail	6,313752	
P(T<=t) two-tail	0,205782	
t Critical two-tail	12,7062	

Ho : Tidak ada perbedaan bermakna antara kelarutan PPSFt dalam medium asam dan medium basa

Ha : Ada perbedaan bermakna antara kelarutan PPSFt dalam medium asam dan medium basa

Interpretasi:

Jika $t Stat < t Critical$ maka Ho ditolak


Jika $t Stat > t Critical$ maka Ho diterima

Kesimpulan:

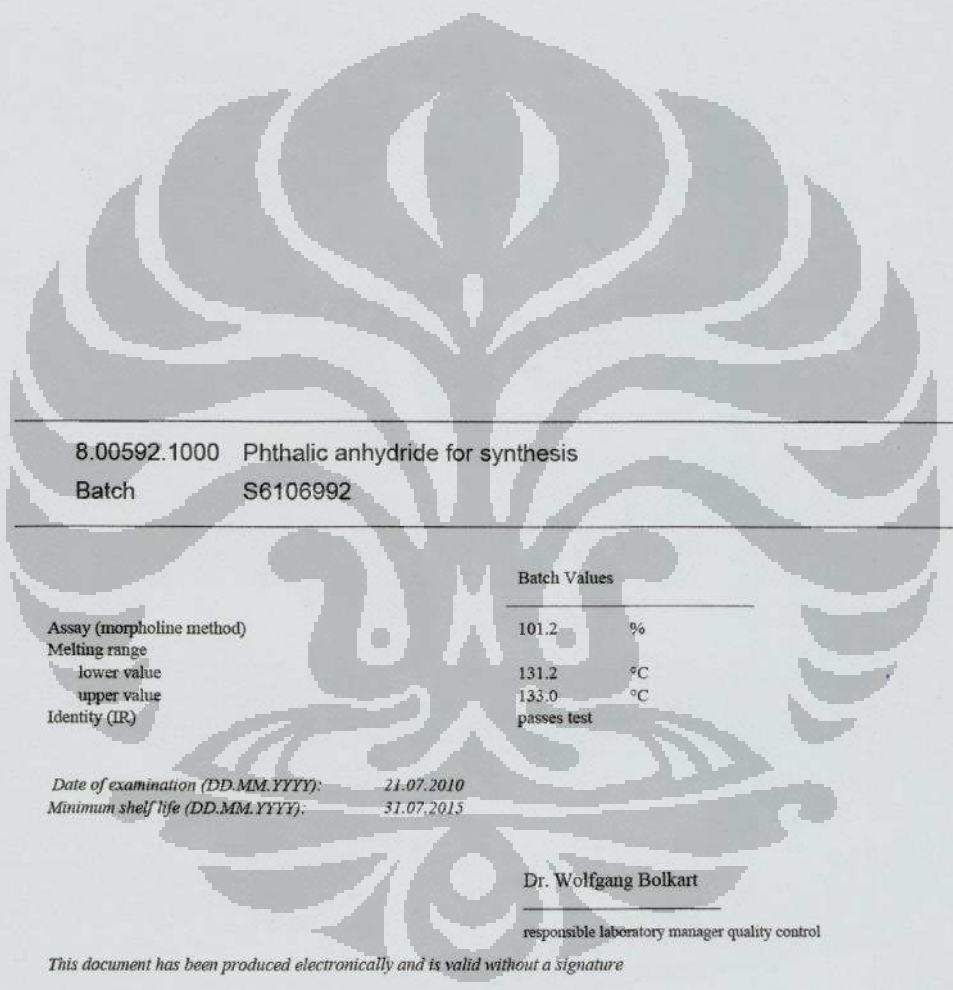
Karena $t Stat < t Critical$, maka Ho ditolak, sehingga dapat disimpulkan bahwa **terdapat perbedaan bermakna** antara kelarutan PPSFt dalam medium asam (pH 1,2) dan medium basa (NaOH 1N)

Lampiran 40

Sertifikat analisis asam ftalat anhidrida



Certificate of Analysis



8.00592.1000	Phthalic anhydride for synthesis
Batch	S6106992

	Batch Values
Assay (morpholine method)	101.2 %
Melting range	
lower value	131.2 °C
upper value	133.0 °C
Identity (IR)	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-7.2077188/800592000/000000 V. 996 Date: 10.12.2010

Page 1 of 1

Lampiran 41

Sertifikat analisis ketoprofen

2188_01 - IEN

5x 003114477 *aw 8/18*

sanofi aventis
Because health matters.

June 07, 2010

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 acetonetic solution (ig + 10ml)	< Standard I	<= standard I
Colour of acetonetic solution (ig+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 28886 (Impurity C) †	< 0.1	<= 0.2 †
RP 28055 (Capril) (Impurity G) †	< 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 Vichy - 9, Cours Jules Guesde - Vichy sur Seine Cedex - France - Tél. : +33 (0)1.85.71.85.11 - Fax : +33(0)1.55.71.82.15 - www.sanofi-aventis.com

Lampiran 42

Sertifikat analisis HPMCP

Shin-Etsu 2012/01/31 (1/1)

Certificate of Analysis

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

Product Name: HPMCP
(Hypromellose Phthalate, NF)

Grade: HP-55

Nominal Phthalyl Content: 31 %

Viscosity Type: 40 cSt

Lot Number: 1122228

Quantity: 750kg

Manufacture Date: 2011/12/06

Recommended Re-Evaluation Date *: 2014/12/05

Analysis Date: 2011/12/08

Issue No.: D5120120106705002-1-01

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

Test Item	Unit	Test Result	Specification
Appearance		White Powder or Granules	
Identification		Conforms	Conforms
Viscosity	cSt	42.3	32 - 48
Water	%	0.8	5.0 Max.
Residue on Ignition	%	0.01	0.20 Max.
Chloride	%	Not more than 0.07	Not more than 0.07
Heavy Metals	%	Not more than 0.001	Not more than 0.001
Limit of Free Phthalic Acid	%	0.13	1.0 Max.
Phthalyl Content	%	33.2	27.0 - 35.0
Methoxyl Content	%	19.4	18.0 - 22.0
Hydroxypropoxyl Content	%	6.0	5.0 - 9.0

K. Araume
Kiyoshi Araume
General Manager, Q. A. Dept.

Shin-Etsu No. : 62008108-04-01

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

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

Recycled Paper