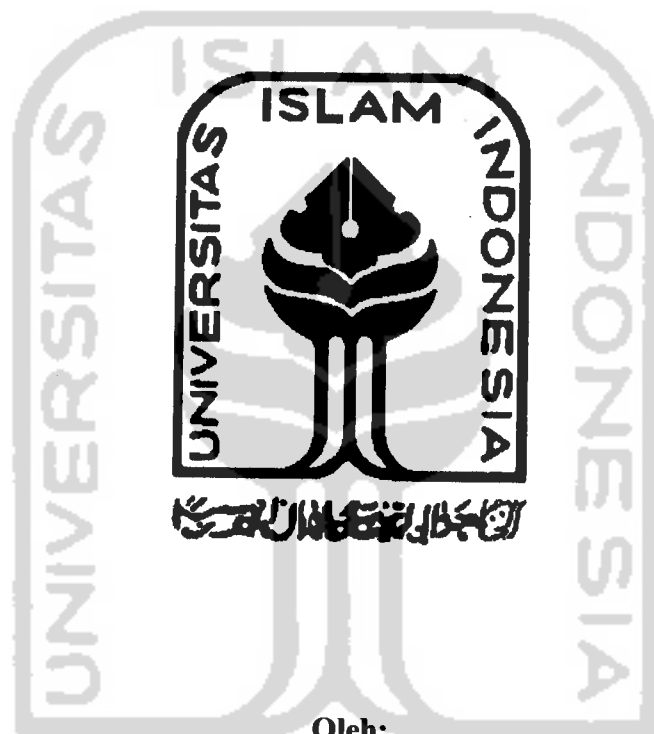


**PROFIL PELEPASAN VITAMIN C DARI TABLET LEPAS
LAMBAT DENGAN SISTEM MENGEMBANG MENGAPUNG
MENGUNAKAN POLIMER PHARMACOAT 606
SECARA EKSTRA-INTRA GRANULAR**

SKRIPSI



Oleh:

KHOZANAH

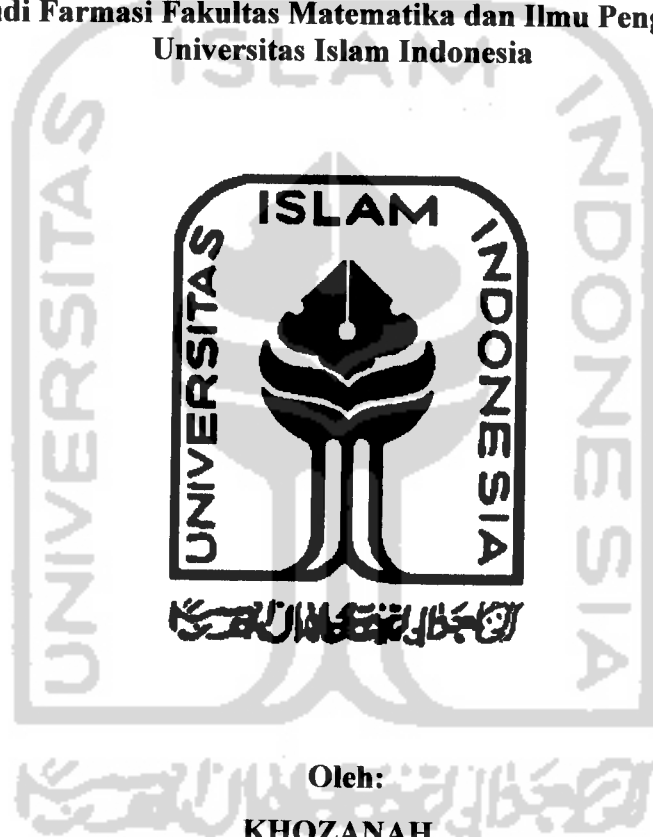
01 613 137

**JURUSAN FARMASI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA
YOGYAKARTA
AGUSTUS 2005**

**PROFIL PELEPASAN VITAMIN C DARI TABLET LEPAS
LAMBAT DENGAN SISTEM MENGEMBANG MENGAPUNG
MENGUNAKAN POLIMER PHARMACOAT 606
SECARA EKSTRA-INTRA GRANULAR**

SKRIPSI

**Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai gelar Sarjana
Farmasi (S.Farm)
Program Studi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Universitas Islam Indonesia**



Oleh:
KHOZANAH

01 613 137

**JURUSAN FARMASI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA
YOGYAKARTA
AGUSTUS 2005**

SKRIPSI

**PROFIL PELEPASAN VITAMIN C DARI TABLET LEPAS
LAMBAT DENGAN SISTEM MENGEMBANG MENGAPUNG
MENGUNAKAN POLIMER PHARMACOAT 606
SECARA EKSTRA-INTRA GRANULAR**



Yang diajukan oleh :

KHOZANAH

01 613 137

Telah disetujui oleh :

Pembimbing Utama

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Yandi Syukri'.

Yandi Syukri, M. Si., Apt.

Pembimbing Pendamping

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Siti Zahliyatul'.

Siti Zahliyatul, M., SF., Apt.

SKRIPSI

**PROFIL PELEPASAN VITAMIN C DARI TABLET LEPAS
LAMBAT DENGAN SISTEM MENGEMBANG MENGAPUNG
MENGUNAKAN POLIMER PHARMACOAT 606
SECARA EKSTRA-INTRA GRANULAR**

Oleh:

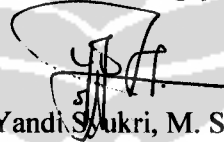
KHOZANAH

01 613 137

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi
Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Universitas Islam Indonesia

Tanggal : 16 Agustus 2005

Ketua Penguji,



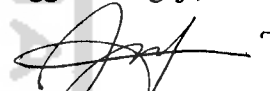
Yandi Sukri, M. Si., Apt.

Anggota Penguji,



T.N. Saifullah, M.Si., Apt.

Anggota Penguji,



Siti Zahliyatul, M., SF., Apt.

Mengetahui

Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Universitas Islam Indonesia



Yandi Sukri, M. Si.

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa dalam skripsi ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi dan sepanjang pengetahuan saya, juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan diterbitkan dalam daftar pustaka.

Jogjakarta, Agustus 2005

Penulis,

Khozanah



... Dan berdoalah,
"Tuhanku, tambahkanlah ilmu pengetahuan untukku"
(QS. Thaahaa : 114)

Bila seluruh pohon yang ada dibumi dijadikan pena
Dan air samudra dijadikan tinta ditambah tujuh samudra lain,
Ilmu Allah tidak akan habis.
Allah Mahaperkasa dan Mahabijaksana
(QS. Lukman : 27)

◆ *Ibu Bapakku tercinta*,
atas semua kasih sayang yang selalu melekat dihatiku.
Nasihat dan do'a ibu-bapak menguatkan hidup, jalan dan langkahku.

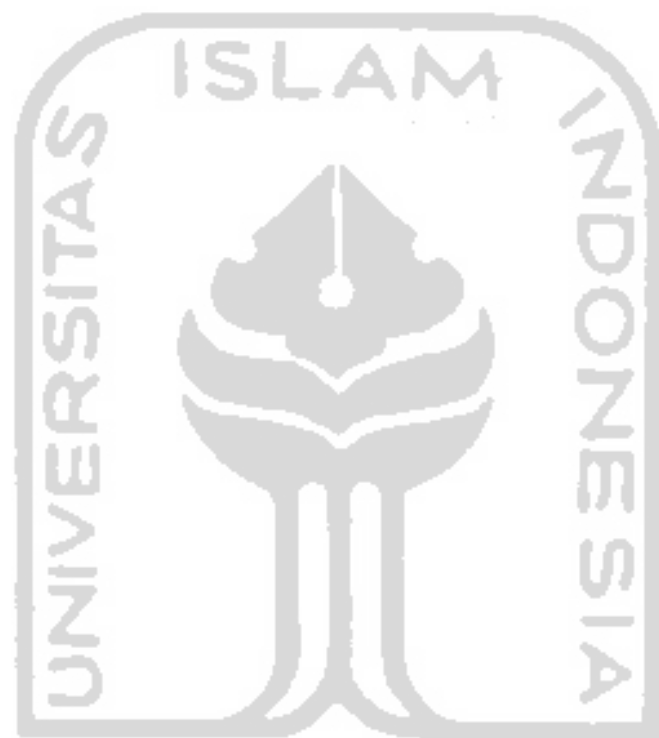
◆ *Four my brother*
(mas mip, mas aming, mas ius, dan mas lana) and *two my sister*
(yu nur dan yu ina) thanks for your support and spirit.

◆ *Pendamping hidupku kelak*,
semoga cinta sejati kita dipersatukan atas asma Allah,
kekal dunia akhirat.

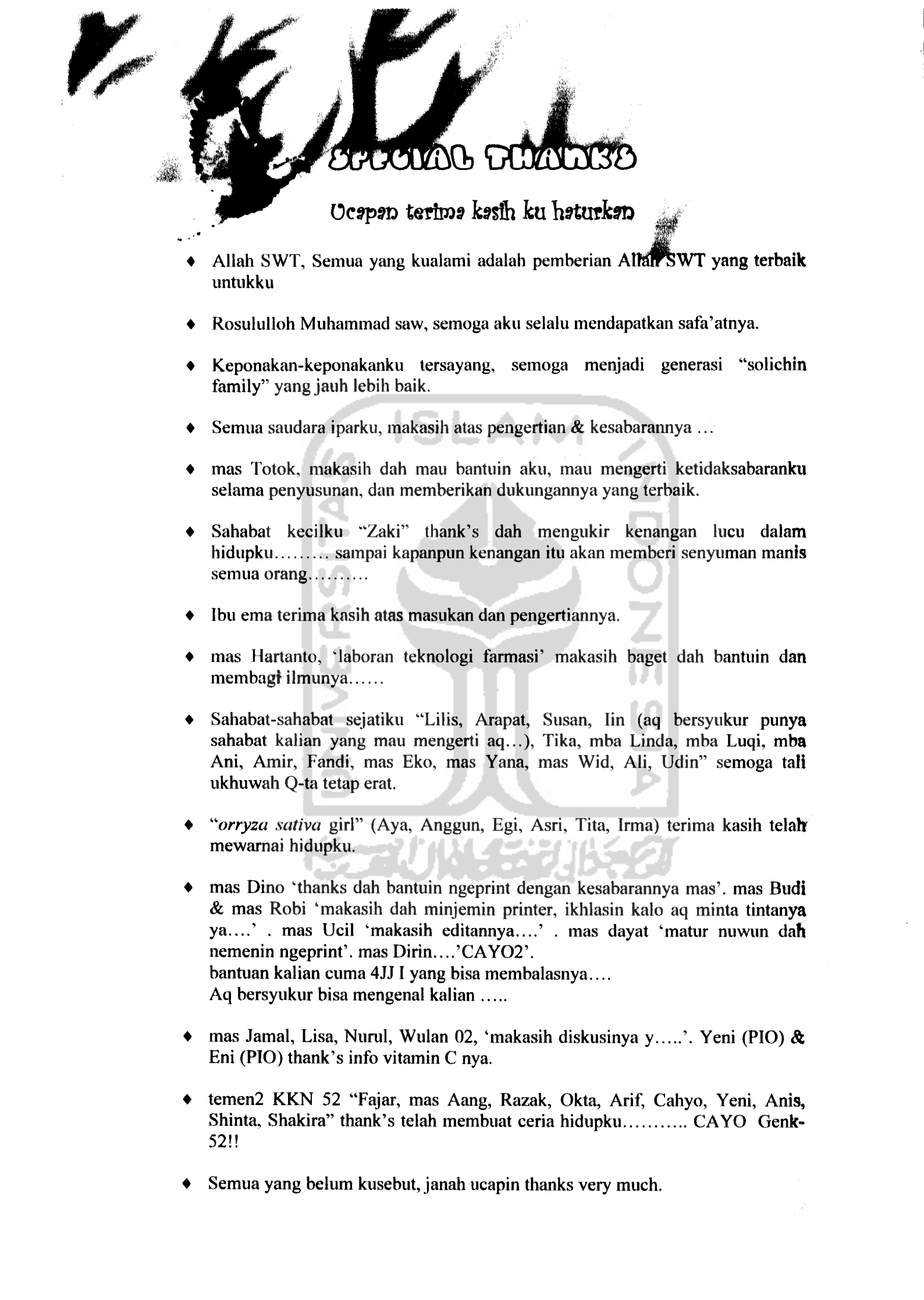
◆ *Teman seperjuanganku*
Susan, Dian, Ami, & Eka yulia.
Makasih atas ilmu yang kalian berikan untukku,
semoga Q-ta sukses selalu.....

◆ *Almamaterku....*

MAKASIH
KALIAN
BERIKAN
UNTUKKU
SEMOGA
Q-TA
SUKSES
SELALU



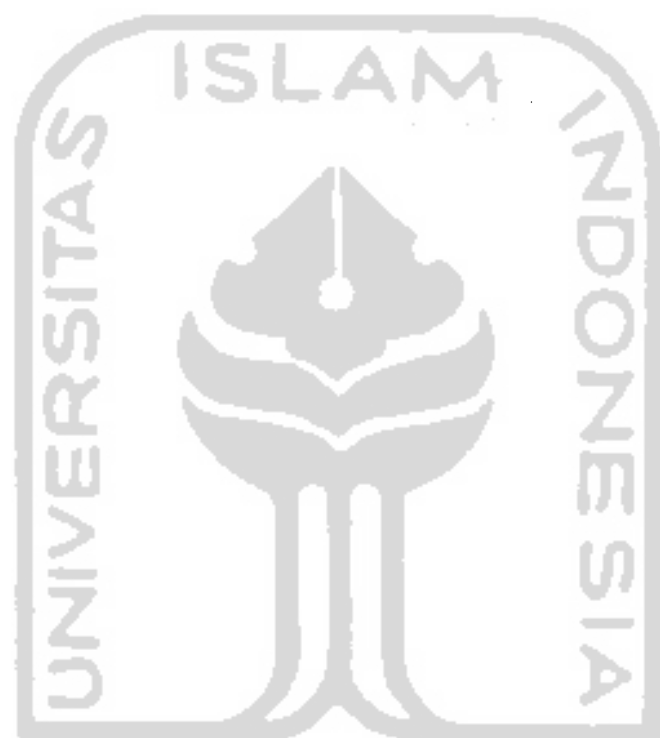
جامعة الإسلام في إندونيسيا



SPECIAL THANKS

Ucapan terima kasih ku haturkan

- ◆ Allah SWT, Semua yang kualami adalah pemberian Allah SWT yang terbaik untukku
- ◆ Rosululloh Muhammad saw, semoga aku selalu mendapatkan safa'atnya.
- ◆ Keponakan-keponakanku tersayang, semoga menjadi generasi "solichin family" yang jauh lebih baik.
- ◆ Semua saudara iparku, makasih atas pengertian & kesabarannya ...
- ◆ mas Totok, makasih dah mau bantuin aku, mau mengerti ketidaksabaranku selama penyusunan, dan memberikan dukungannya yang terbaik.
- ◆ Sahabat kecilku "Zaki" thank's dah mengukir kenangan lucu dalam hidupku..... sampai kapanpun kenangan itu akan memberi senyuman manis semua orang.....
- ◆ Ibu ema terima kasih atas masukan dan pengertiannya.
- ◆ mas Hartanto, 'laboran teknologi farmasi' makasih baget dah bantuin dan membagi ilmunya.....
- ◆ Sahabat-sahabat sejatiku "Lilis, Arapat, Susan, Iin (aq bersyukur punya sahabat kalian yang mau mengerti aq...), Tika, mba Linda, mba Luqi, mba Ani, Amir, Fandi, mas Eko, mas Yana, mas Wid, Ali, Udin" semoga tali ukhuwah Q-ta tetap erat.
- ◆ "orryza sativa girl" (Aya, Anggun, Egi, Asri, Tita, Irma) terima kasih telah mewarnai hidupku.
- ◆ mas Dino 'thanks dah bantuin ngeprint dengan kesabarannya mas'. mas Budi & mas Robi 'makasih dah minjem printer, ikhlasin kalo aq minta tintanya ya....' . mas Ucil 'makasih editannya....' . mas dayat 'matur nuwun dah nemenin ngeprint'. mas Dirin....'CAYO2'.
bantuan kalian cuma 4JJ I yang bisa membalasnya....
Aq bersyukur bisa mengenal kalian
- ◆ mas Jamal, Lisa, Nurul, Wulan 02, 'makasih diskusinya y.....'. Yeni (PIO) & Eni (PIO) thank's info vitamin C nya.
- ◆ temen2 KKN 52 "Fajar, mas Aang, Razak, Okta, Arif, Cahyo, Yeni, Anis, Shinta, Shakira" thank's telah membuat ceria hidupku..... CAYO Genk-52!!
- ◆ Semua yang belum kusebut, janah ucapin thanks very much.



جامعة الإسلام في إندونيسيا

KATA PENGANTAR

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Assalamu'alaikum Wr. Wb.

Alhamdulillah Robbil 'Alamiin. Segala puji syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT yang senantiasa memberikan rahmat dan hidayah-Nya serta sholawat dan salam senantiasa dihaturkan kepada junjungan Nabi besar Muhammad SAW sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan skripsi yang berjudul **“ Profil Pelepasan Vitamin C dari Tablet Lepas Lambat Dengan Sistem Mengembang Mengapung Menggunakan Polimer Pharmacoat 606 Secara Ekstra-Intra Granular “**.

Skripsi ini disusun untuk dapat memenuhi syarat menyelesaikan studi dan mencapai gelar Sarjana Farmasi (S. Farm) di Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Islam Indonesia Jogjakarta.

Selama penyusunan skripsi ini penulis banyak menerima bantuan dari berbagai pihak baik moral maupun material. Oleh karena itu , pada kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih kepada :

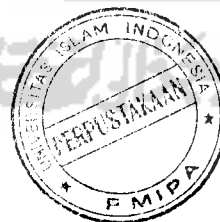
1. Bapak Yandi Syukri, M.Si., Apt. selaku dosen pembimbing utama dan Ibu Siti Zahliyatul Munawiroh, S.Farm., Apt. selaku dosen pembimbing pendamping yang telah banyak memberikan bimbingan dan arahan selama penelitian hingga penyusunan skripsi ini.
2. Bapak Jaka Nugraha, M.Si. selaku dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Islam Indonesia.
3. Bapa & Ema tercinta, terimakasih atas semua dukungannya untuk penulis.

4. Segenap civitas akademika F.MIPA Jurusan Farmasi Universitas Islam Indonesia yang secara tidak langsung telah banyak membantu dalam menyelesaikan skripsi ini.
5. PT. Kalbe Farma atas bantuan bahan yang diberikan untuk penelitian ini.
6. PT. Phapros atas bantuan bahan yang diberikan untuk penelitian ini.
7. Seluruh staf Laboratorium Universitas Islam Indonesia yang telah membantu selama pelaksanaan penelitian.
8. Semua pihak yang telah membantu penulisan skripsi ini yang tidak dapat disebutkan satu persatu.

Penulis menyadari bahwa penyusunan skripsi ini masih jauh dari sempurna, oleh karena itu penulis mengharapkan saran dan kritik yang membangun. Penulis berharap semoga skripsi ini dapat bermanfaat khususnya dalam bidang kefarmasian.

Wassalamu'alaikum Wr. Wb.

Jogjakarta, Agustus 2005



Penulis

DAFTAR ISI

Kata Pengantar	viii
Daftar Isi.....	x
Daftar Gambar	xiii
Daftar Tabel.....	xv
Daftar Lampiran	xvi
Intisari	xvii
<i>Abstract</i>	xviii
BAB I. PENDAHULUAN	
A. Latar Belakang Masalah	1
B. Perumusan Masalah	2
C. Tujuan Penelitian	2
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	
A. Tinjauan Pustaka	
1. Tablet	3
2. Disolusi	6
3. Sediaan Lepas Lambat.....	11
4. Sistem Mengembang - Mengapung	18
5. Monografi Bahan	19
B. Landasan Teori	23
C. Hipotesis	24

BAB III. METODE PENELITIAN

A. Bahan dan Alat	
1. Bahan	25
2. Alat	25
B. Formula Tablet Vitamin C	25
C. Cara Penelitian	26
D. Analisis Hasil	31

BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Uji Sifat Alir Granul.....	32
1. Waktu alir.....	32
2. Penetapan.....	33
B. Uji Sifat Fisik Tablet.....	34
1. Keseragaman bobot.....	34
2. Kekerasan tablet.....	35
3. Kerapuhan tablet.....	36
C. Uji Disolusi.....	36
1. Penentuan panjang gelombang serapan maksimum.....	36
2. Pembuatan kurva baku.....	37
3. Penetapan kadar vitamin C terdisolusi.....	38
D. Uji Mengembang-mengapung.....	46

BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN

A. Kesimpulan.....	51
B. Saran.....	51

DAFTAR PUSTAKA	52
LAMPIRAN.....	54



DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.	Skema proses disolusi	6
Gambar 2.	Kurva hubungan % obat terlarut terhadap waktu.....	10
Gambar 3.	Kurva hipotesis level obat dalam darah terhadap waktu untuk bentuk sediaan konvensional dan produk pelepasan terkendali	11
Gambar 4.	Kurva kadar obat dalam plasma darah terhadap waktu untuk bentuk sediaan biasa dan produk <i>repeat action</i>	13
Gambar 5.	Kurva hubungan antara kadar dalam darah / aktivitas obat terhadap waktu dari sediaan <i>Singel dose</i> , <i>Sustained release</i> , dan <i>Prolonged action</i>	15
Gambar 6.	Rumus bangun vitamin C	19
Gambar 7.	Rumus bangun Avicel	21
Gambar 8.	Rumus bangun polivinilpirolidon	21
Gambar 9.	Rumus bangun Pharmacoat 606	22
Gambar 10.	Skema cara penelitian	26
Gambar 11.	Grafik panjang gelombang serapan maksimum tablet vitamin C.....	37
Gambar 12.	Grafik kurva baku vitamin C.....	37
Gambar 13.	Kurva prosentase jumlah vitamin C yang terdisolusi formula Lepas lambat sebagai fungsi waktu dalam media aquades pada panjang gelombang 263 nm.....	39
Gambar 14.	Kurva prosentase jumlah vitamin C yang terdisolusi formula lepas lambat sebagai fungsi akar waktu dalam media aquades pada panjang gelombang 263 nm.....	40
Gambar 15.	Histogram DE 300 tablet lepas lambat vitamin C dalam medium aquades selama 5 jam.....	45

Gambar 16. Uji mengembang vitamin C lepas lambat dengan polimer Pharmacoat 606 pada jam ke-0 48

Gambar 17. Uji mengapung vitamin C lepas lambat dengan polimer Pharmacoat 606 pada jam ke-0 49

Gambar 18. Uji mengembang vitamin C lepas lambat dengan polimer Pharmacoat 606 pada jam ke-5 49

Gambar 19. Uji mengapung vitamin C lepas lambat dengan polimer Pharmacoat 606 pada jam ke-5 50



DAFTAR TABEL

Tabel I.	Formula tablet vitamin C	25
Tabel II.	Hasil uji sifat alir granul	32
Tabel III.	Hasil uji sifat fisik tablet	34
Tabel IV.	Harga DE 300 tablet lepas lambat vitamin C	44
Tabel V.	Data uji <i>Tukey</i> dari harga DE ₃₀₀ (%) tablet lepas lambat vitamin C dengan taraf kepercayaan 95	46
Tabel VI.	Hasil pengamatan secara visual sifat pengapungan dan pengembangan tablet vitamin C sediaan lepas lambat dengan polimer Pharmacoat 606	47



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1.	Data Hasil Uji Sifat Fisik Granul	55
Lampiran 2.	Data Hasil Uji Sifat Fisik Tablet	57
Lampiran 3.	Scanning Kurva Baku Vitamin C	59
Lampiran 4.	Data Hasil Uji Disolusi	61
Lampiran 5.	Jumlah vitamin C terdisolusi (%)	65
Lampiran 6.	Harga k (konstanta pelepasan) dan DE (%) dari masing-masing formula	66
Lampiran 7.	Sifat pengapungan dan pengembangan tablet vitamin C lepas lambat	67
Lampiran 8.	Perhitungan analisis varian satu jalan dan uji <i>tukey</i> dengan taraf kepercayaan 95% untuk k (konstanta pelepasan) dan DE 300	68

**PROFIL PELEPASAN VITAMIN C DARI TABLET LEPAS LAMBAT
DENGAN SISTEM MENGEMBANG MENGAPUNG
MENGUNAKAN POLIMER PHARMACOAT 606
SECARA EKSTRA-INTRA GRANULAR**

INTISARI

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui profil pelepasan vitamin C dari tablet lepas lambat dengan penambahan Pharmacoat 606 secara ekstra-intra granular dengan metode granulasi basah menggunakan 4 formula dengan kandungan Pharmacoat 606 0%, 20%, 25% dan 30%. Uji disolusi dilakukan dengan menggunakan medium aquades dengan kecepatan putar 50 rpm pada suhu $37 \pm 0,5$ °C. Data yang diperoleh dianalisis statistik dengan uji ANAVA satu jalan dan dilanjutkan uji T dengan taraf kepercayaan 95%. Uji mengembang mengapung dilakukan dengan menggunakan medium aquades 250 ml Tablet tersebut diamati sifat pengembangan dan pengapungannya secara visual selama 5 jam.

Hasil uji disolusi pola pelepasan vitamin C dari sediaan tablet lepas lambat dengan polimer Pharmacoat 606 mengikuti orde nol. Penambahan Pharmacoat 606 secara ekstra-intra yang berbeda-beda tidak menyebabkan DE 300 yang berbeda bermakna. Polimer Pharmacoat 606 memberikan hasil yang positif terhadap pengembangan tetapi memberikan hasil negatif terhadap uji pengapungan disebabkan karena konsentrasi polimer Pharmacoat 606 yang diberikan kurang maksimal.

Kata kunci: vitamin C, Pharmacoat 606, tablet lepas lambat, disolusi, mengembang-mengapung

**PROFILE OF RELEASE ASCORBIC ACID SUSTAINED RELEASE
TABLET WITH SWELLING-FLOATING SYSTEM
USING EXTRA-INTER GRANULAR WITH
PHARMACOAT 606 POLYMER**

ABSTRACT

The study examines releasing profile of sustained-release tablet, vitamin C, with Pharmacoat 606 addition by extra-inter granular by wet granular method using 4 formulas. The Pharmacoat 606 content variations that were used are 0 %, 20 %, 25 %, and 30 %. Dissolution-test is conducted using with aquades media and rotation speed of 50 rpm in $37 \pm 0,5$ °C. Resulted data is analyzed statistically by One-Way ANOVA and then T test with confidence interval 95 %. Swelling-floating test done by using medium aquades 250 ml. Tablet perceived by the nature of its development and its floatation visually during 5 clock.

Dissolution test result of releasing pattern of ascorbic acid from sustained release tablet preparation with Pharmacoat 606 polymer that follows zero-order. Pharmacoat 606 addition by different extra-inter does not affect DE 300 that have various meaning. Pharmacoat 606 polymer gives positive result on swelling test but gives negative result on floating test because concentration of polymer Pharmacoat 606 given less be maximal.

Keywords: vitamin C, Pharmacoat 606, sustained-release tablet, dissolution, swelling-floating.

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Perkembangan terakhir dalam teknologi farmasi telah memungkinkan dirancang berbagai bentuk sediaan farmasi dengan waktu dan kecepatan pelepasan zat aktif yang dimodifikasi, yang dikenal dengan sediaan tablet lepas lambat. Keuntungan bentuk sediaan lepas lambat ini adalah dapat menghasilkan efek terapeutik dalam jangka panjang, memperkecil efek samping akibat fluktuasi kadar obat dalam plasma serta mengurangi frekuensi pemberian obat dalam sehari (Cahyati, *et. al*, 1996).

Salah satu cara yang dapat ditempuh untuk memperoleh sediaan lepas lambat adalah dengan menurunkan kecepatan pelepasan zat aktif dari sediaan sehingga dapat menghambat absorpsi. Dengan sistem matriks yang merupakan suatu sistem seperti jaringan yang dapat menjerat zat aktif untuk mengendalikan pelepasannya, sehingga tujuan penggunaan sediaan lepas lambat dapat dicapai (Cahyati, *et. al*, 1996).

Vitamin C memiliki kelarutan mudah larut dalam air (1:10 bagian dalam air) (Anonim, 1995), disamping mempunyai kelarutan (disolusi) yang tinggi, vitamin C juga mempunyai absorpsi yang tinggi. Sehingga dengan sifat kelarutan dan absorpsi yang tinggi, dimanfaatkan untuk mengembangkan sistem penghantaran obat dan menghasilkan produk-produk inovatif, yaitu dengan cara memperpanjang waktu tinggal obat dilambung dan memperlambat proses

absorpsinya. Oleh karena itu, perlu dilakukan formulasi vitamin C dalam sediaan lepas lambat.

Dari hasil penelitian sebelumnya telah dibuktikan bahwa pada pengujian secara visual terhadap sifat pengembangan dan pengapungan, menunjukkan bahwa methocel K100M, Metolose 90 SH 4000 dan metolose 90 SH 100.000 dapat mengapung dan mengembang lebih dari 12 jam dan merupakan polimer yang cocok untuk di gunakan dalam pembuatan tablet dengan sistem pengembang pengapung (Siregar, *et. al*, 1999). Dalam pengembangan sediaan tablet lepas lambat dengan sistem mengembang mengapung perlu di lakukan pengujian sifat pengembangan dan pengapungan dalam berbagai polimer. Berdasarkan hal diatas maka perlu dilakukan penelitian tentang profil pelepasan vitamin C dari tablet lepas lambat dengan sistem mengembang mengapung menggunakan polimer Pharmacoat 606. Sehingga diharapkan dapat bermanfaat bagi perkembangan teknologi dunia farmasi.

B. Perumusan Masalah

Bagaimana profil pelepasan vitamin C dari sediaan lepas lambat dengan penambahan polimer Pharmacoat 606.

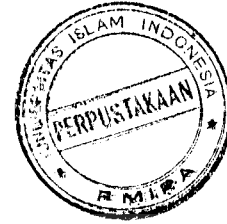
C. Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan mengetahui profil pelepasan vitamin C dari polimer Pharmacoat 606 dalam sediaan lepas lambat.

BAB II

STUDI PUSTAKA

A. Tinjauan Pustaka



1. Tablet

Tablet adalah sediaan obat padat takaran tunggal. Sediaan ini dicetak dari serbuk kering, kristal atau granulat, umumnya dengan bahan pembantu, pada mesin yang sesuai, dengan menggunakan tekanan tinggi. Tablet dapat memiliki bentuk silinder, kubus, batang dan cakram, serta bentuk seperti telur atau peluru. Kesempurnaan dimiliki bentuk bundar, bentuk melengkung cembung ganda atau bentuk cakram. Garis tengah tablet pada umumnya berukuran 5-17 mm, sedangkan bobot tablet 0,1-1 g (Voigt, 1995).

a. Metode pembuatan tablet

Ada 3 metode pembuatan tablet kompresi yang berlaku yaitu (Ansel *et al*, 1999):

1) Metode granulasi basah

Pada metode granulasi basah, granul dibentuk dengan jalan mengikat serbuk dengan suatu perekat sebagai pengganti pengompakan. Teknik ini membutuhkan larutan, suspensi atau bubur yang mengandung pengikat yang biasanya ditambahkan ke campuran serbuk (Lachman, dkk, 1994).

2) Metode granulasi kering

Pada metode granulasi kering, granul dibentuk oleh pelembaban atau penambahan bahan pengikat ke dalam campuran serbuk obat tetapi dengan cara memadatkan massa yang jumlahnya besar dari campuran serbuk, dan setelah itu memecahkannya dan menjadikan pecahan-pecahan ke dalam granul yang lebih kecil. Dengan metode ini, baik bahan aktif maupun pengisi harus memiliki sifat kohesif supaya massa yang jumlahnya besar dapat dibentuk. Metode ini khusus untuk bahan-bahan yang tidak dapat diolah dengan metode granulasi basah, karena kepekaannya terhadap uap air atau karena untuk mengeringkannya diperlukan temperatur yang dinaikkan (Ansel *et al*, 1999).

3) Cetak langsung

Tabletasi langsung adalah pencetakan bahan obat atau campuran bahan obat-bahan pembantu berbentuk serbuk tanpa proses pengolahan awal. Keuntungan yang utama dari tabletasi langsung adalah bahwa bahan obat yang peka lembab dan panas, yang stabilitasnya terganggu akibat operasi granulasi, dapat dibuat menjadi tablet (Voigt, 1995).

b. Bahan pembantu tablet

Bahan pembantu sebaiknya dapat meningkatkan sifat aliran dan melalui daya ikat tambahannya memungkinkan pencetakan serbuk, bersifat netral, tidak berbau dan tidak berasa dan sedapat mungkin tidak berasa (Voigt, 1995).

Bahan-bahan tersebut adalah :

1) Bahan pengisi (*diluent*)

Bahan pengisi ini menjamin tablet memiliki ukuran atau massa yang dibutuhkan (0,1 - 0,8 g). Disamping sifatnya yang harus netral secara kimia dan fisiologis, konstituen semacam itu sebaiknya juga dapat dicerna dengan baik (Voigt, 1995). Pengisi diperlukan bila dosis obat tidak cukup untuk membuat *bulk*. Pada obat yang berdosisi cukup tinggi bahan pengisi tidak diperlukan (misal aspirin, antibiotik tertentu). Pengisi dapat juga ditambah karena alasan kedua yaitu memperbaiki daya kohesi sehingga dapat dikempa langsung atau untuk memacu aliran (Lachman dkk, 1994).

2) Bahan pengikat (*binder*)

Bahan pembantu ini dimaksudkan untuk memberikan kekompakkan pada daya tahan tablet. Oleh karena itu bahan pengikat menjamin penyatuan beberapa partikel serbuk dalam sebuah butir granulat. Demikian pula kekompakkan tablet dapat dipengaruhi, baik oleh tekanan pencetakan maupun bahan pengikat. (Voigt, 1995).

3) Bahan pelicin (*lubricant*)

Bahan pelicin memudahkan pengeluaran tablet keluar ruang cetak melalui pengurangan gesekan antara dinding dalam lubang ruang cetak dengan permukaan sisi tablet. Biasanya digunakan talcum, magnesium stearat, acidum stearicum. Talk memiliki sifat-sifat pengaturan aliran, pelicin dan pemisah hasil cetakan (Voigt, 1995).

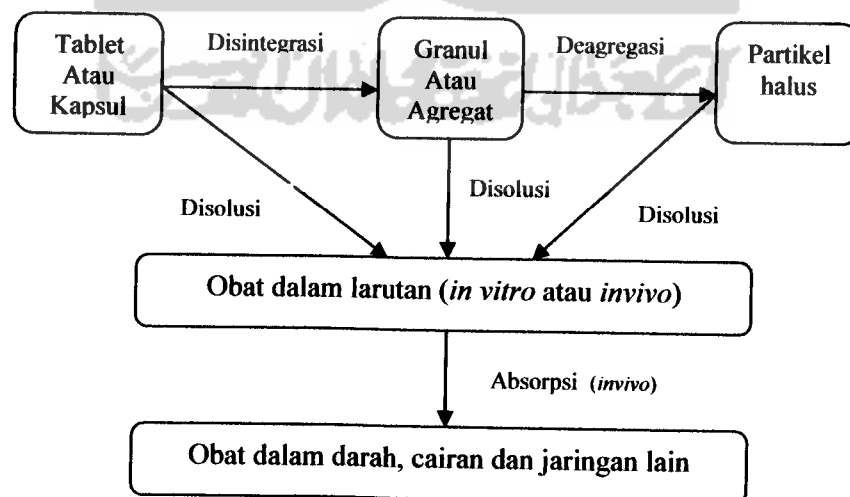
4) Bahan penghancur (*disintegran*)

Digunakan dalam bentuk sediaan padat untuk mendorong hancurnya massa padat menjadi partikel-partikel yang lebih kecil yang mudah terdispersi atau melarut. Contoh : tepung jagung, natrium alginat (Ansel *et al*, 1999).

2. Disolusi

a. Tinjauan umum

Disolusi didefinisikan sebagai proses suatu zat padat masuk ke dalam pelarut menghasilkan suatu larutan. Proses disolusi dikendalikan oleh afinitas antara zat padat dan pelarut (Abdou, 1989). Kecepatan disolusi adalah kecepatan melarutnya suatu zat kimia atau senyawa obat dalam medium tertentu dari suatu padatan. Disintegrasi, deagregasi, dan disolusi bisa berlangsung secara serentak dengan melepasnya suatu obat dari bentuk di mana obat tersebut diberikan (Martin dkk,1993). Wagner (1971) menggambarkan proses disolusi ini seperti terlihat pada gambar 1.



Gambar 1. Ilustrasi skema proses disolusi sediaan padat (Wagner, 1971).

Pada waktu suatu partikel obat mengalami disolusi, molekul-molekul obat pada permukaan mula-mula masuk ke dalam larutan menciptakan suatu lapisan jenuh obat-larutan yang membungkus permukaan partikel obat padat. Molekul-molekul obat keluar melewati cairan yang melarut dan berhubungan dengan membran biologis serta absorpsi terjadi (Ansel, 1989).

Efektivitas dari suatu tablet dalam melepas obatnya untuk absorpsi sistemik agaknya tergantung pada laju disintegrasi dari bentuk sediaan dan deagregasi dari granula-granul tersebut. Tetapi yang biasanya lebih penting adalah disolusi dari obat padat tersebut. Seringkali disolusi merupakan tahapan yang membatasi atau tahap yang mengontrol laju bioabsorpsi obat-obat yang mempunyai kelarutan rendah, karena tahapan ini sering kali merupakan tahapan yang paling lambat dari berbagai tahapan yang ada dalam pelepasan obat dari bentuk sediaan dan perjalanannya ke dalam sirkulasi sistemik (Martin dkk, 1993).

Berdasarkan biofarmasetiknya, suatu obat dapat diklasifikasikan menjadi (Anonim, 2002) :

1. klas 1 : disolusi tinggi – absorpsi tinggi
2. klas 2 : disolusi rendah – absorpsi tinggi
3. klas 3 : disolusi tinggi – absorpsi rendah
4. klas 4 : disolusi rendah – absorpsi rendah.

Laju di mana suatu padatan melarut di dalam suatu pelarut telah diajukan dalam batasan-batasan kuantitatif oleh Noyes dan Whitney, persamaan tersebut bisa dituliskan sebagai berikut :

$$\frac{dM}{dt} = \frac{DS}{h} (C_s - C) \dots\dots\dots (1)$$

atau

$$\frac{dC}{dt} = \frac{DS}{Vh} (C_s - C) \dots\dots\dots (2)$$

M adalah massa zat terlarut yang dilarutkan pada waktu t, dM / dt adalah laju disolusi dari massa tersebut (massa/waktu), D adalah koefisien difusi dari zat terlarut dalam larutan, S adalah luas permukaan zat padat yang menyentuh larutan, h ketebalan lapisan difusi, C_s kelarutan dari zat padat, yakni, konsentrasi larutan jenuh dari senyawa tersebut pada temperatur percobaan, dan C konsentrasi zat terlarut pada waktu t. Besarnya dC / dt adalah laju disolusi dan V adalah volume larutan (Martin dkk, 1993).

b. Faktor-faktor yang mempengaruhi disolusi

Faktor yang mempengaruhi laju disolusi, yaitu (Shargel and Yu, 1999):

- 1) Faktor yang berkaitan dengan sifat fisikokimia obat, yang meliputi kelarutan, bentuk kristal, bentuk hidrat solvasi dan kompleksasi serta ukuran partikel. Sifat-sifat fisikokimia lain seperti kekentalan serta keterbasahan.
- 2) Faktor yang berkaitan dengan formulasi sediaan, meliputi kecepatan disintegrasi, interaksi obat dengan eksipien, kekerasan, dan porositas.
- 3) Faktor yang berkaitan dengan alat uji disolusi dan parameter uji, yang meliputi kecepatan pengadukan, suhu medium, pH medium, dan metoda uji yang dipakai.

c. Cara mengungkapkan hasil percobaan

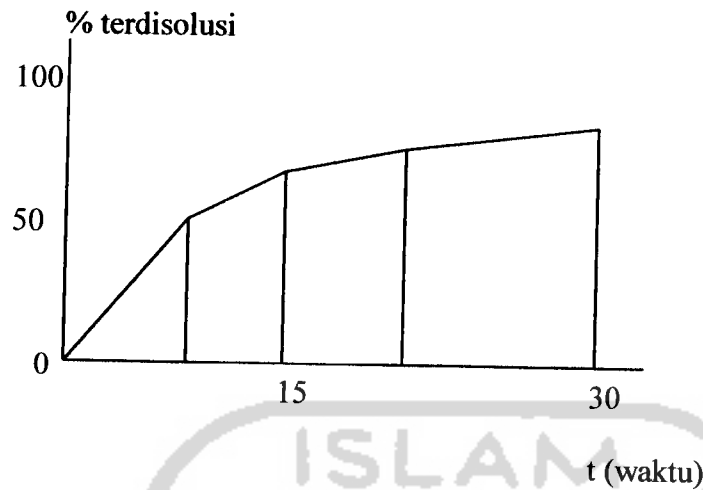
Cara yang dapat digunakan untuk mengungkapkan hasil percobaan disolusi suatu obat antara lain (Khan, 1975) :

1) Metode Klasik

Metode ini dapat menunjukkan jumlah obat yang terlarut dalam waktu tertentu, dikenal dengan menyatakannya sebagai C_{20} , C_{30} , dan sebagainya. Artinya berapa obat yang lepas setelah t_{20} , t_{30} , dan sebagainya. Dapat juga berupa pernyataan berapa waktu yang diperlukan untuk melepaskan persentase suatu obat, ini dikenal dengan menyatakan sebagai T_{80} , T_{90} , dan sebagainya. Artinya berapa menit diperlukan untuk melepaskan obat sebanyak 80%, 90% dan sebagainya dari jumlah obat yang dikandung dalam sediaan. Metode ini hanya menyebutkan satu titik saja, sehingga proses yang terjadi diluar titik tersebut tidak diketahui. Titik tersebut menyatakan jumlah zat aktif yang terlarut pada waktu tertentu.

2) Dissolution Efficiency (DE)

Metode ini dikemukakan oleh Khan (1975) yang diartikan sebagai perbandingan luas daerah dibawah kurva disolusi dan daerah pada waktu yang sama yang menggambarkan 100% obat terlarut kedalam medium. Kurva hubungan % terdisolusi terhadap waktu dapat dilihat pada gambar 2.



Gambar 2. Kurva hubungan % obat terlarut terhadap waktu (Khan, 1975).

$$DE - t (\%) = \frac{\int_0^t y \cdot dt}{y \cdot t} \cdot 100 \quad \dots \dots \dots (3)$$

Menurut Khan (1975) keuntungan metode DE dibandingkan metode lain diantaranya adalah metode DE dapat menggambarkan semua titik pada kurva disolusi serta metode DE identik dengan pengungkapan data secara *in vivo*.

3) Metode Linearisasi Kurva Kecepatan Pelarutan

Pada metode ini menggunakan persamaan yang dinyatakan oleh Wagner yaitu untuk menghitung konsentrasi kecepatan pelarutan (k) adalah sebagai berikut:

$$\frac{\ln 100 (\tilde{w} - w)}{\tilde{w}} = A \cdot (-K) \cdot t \quad \dots \dots \dots (4)$$

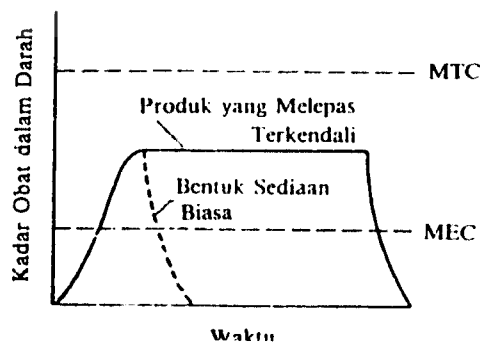
- $w \sim$: berat zat padat tertinggi yang dapat terlarut
- w : berat zat padat yang terlarut pada waktu t
- k : tetapan kecepatan pelarutan
- t : waktu

perhitungan dengan metode ini berdasarkan asumsi kondisi percobaan dalam keadaan sink.

3. Sediaan Lepas Lambat

Beberapa bentuk sediaan padat dirancang untuk melepaskan obatnya kedalam tubuh agar diserap secara cepat seluruhnya, sebaliknya produk lain dirancang untuk melepaskan obatnya secara perlahan-lahan supaya pelepasannya lebih lama dan memperpanjang kerja obat. Sediaan ini dikenal dengan sediaan yang kerjanya controlled-release, delayed-release, sustained-action, prolonged-action, sustained-release, prolonged-release, timed-release, slow-release, extended-action atau extended-release (Ansel *et al*, 1999).

Tujuan utama dari sediaan lepas terkendali adalah untuk mencapai suatu efek terapeutik yang diperpanjang disamping memperkecil efek samping yang tidak diinginkan yang disebabkan oleh fluktuasi kadar obat dalam plasma (Shargel and Yu, 1999). Keunggulan tipe bentuk sediaan ini menghasilkan kadar obat dalam darah yang merata tanpa perlu mengulangi pemberian unit dosis (Gambar 3) (Ansel *et al*, 1999).



Gambar 3. kurva hipotesis level obat dalam darah terhadap waktu untuk bentuk sediaan konvensional dan produk pelepasan terkendali (Ansel *et al*, 1999).

a. Keuntungan dan kerugian sediaan lepas lambat

Keuntungan penting penggunaan bentuk sediaan farmasi lepas lambat dibanding lepas segera adalah:

- 1) Mengurangi frekuensi pemberian obat sehingga meningkatkan kepatuhan penggunaan obat.
- 2) Menurunkan efek samping karena pengurangan dosis total atau penurunan konsentrasi tinggi sesaat setelah pemberian obat.
- 3) Mengurangi fluktuasi kadar bahan aktif di dalam darah sehingga efek farmakologis lebih stabil (Simon, 2001).

Kerugian yang dapat ditimbulkan oleh penggunaan bentuk sediaan farmasi lepas lambat dibanding lepas segera adalah:

- 1) Kemungkinan terjadinya kegagalan sistem lepas lambat sehingga kandungan bahan aktif yang relatif tinggi dilepas sekaligus (*dose dumping*).
- 2) Lebih sulit penanganan penderita apabila terjadi kasus keracunan atau alergi obat, karena kandungan bahan aktif yang relatif tinggi.
- 3) Harga obat biasanya lebih mahal karena biaya pengembangan dan produksi yang relatif lebih tinggi (Simon, 2001).

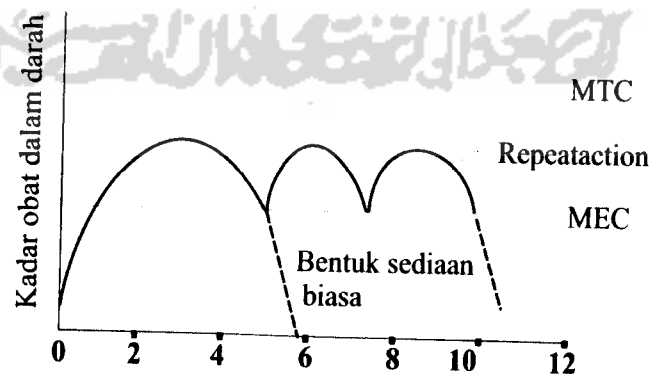
b. Macam-macam sediaan lepas lambat

Secara umum, bentuk sediaan lepas lambat yang dipakai secara oral dapat dibagi menjadi 3 grup besar (Notari, 1980).

1) *Repeat-action tablets*

Suatu tablet lepas lambat yang terdiri atas dua bagian, bagian pertama akan melepaskan obatnya dengan segera dan bagian kedua merupakan bagian yang obatnya akan dilepaskan setelah beberapa waktu kemudian pelepasan obat secara beraturan ini diatur oleh suatu *time barrier* atau suatu *enteric coating*. Pada dasarnya produk ini akan mengurangi pemakaian obat satu atau dua kali lebih sedikit sehingga akan memberikan kenyamanan karena tidak harus terbangun pada saat tidur di malam hari untuk minum obat. Akan tetapi, produk ini tidak dimaksudkan untuk memberikan obat secara konstan. Sediaan ini tetap menghasilkan kadar obat dalam darah yang naik turun sebagai pola "*peak and valley*". Kegunaan utama adalah penambahan dosis yang diperoleh tanpa pemberian obat lagi. Kadar obat dalam darah yang dihasilkan sama dengan pemakaian obat biasa.

Kurva konsentrasi obat dari sediaan *repeat action* bila dibandingkan dengan sediaan biasa dapat dilihat pada gambar 4.



Gambar 4. Kurva kadar obat dalam plasma darah terhadap waktu untuk bentuk sediaan biasa dan produk *repeat action* (Ansel et al, 1999).

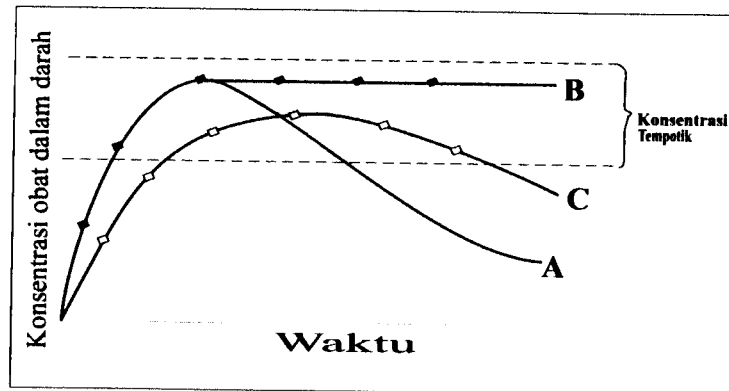
Gambar 4 menunjukkan bahwa konsentrasi obat dalam darah mempunyai puncak dan lembah. Hal inilah yang membedakan sediaan *repeat action* dan *sustained release* (Ansel *et al*, 1999).

2) *Sustained-release dosage forms*

Seperti *repeat-action tablets*, terdiri dari dua bagian dosis. Bagian pertama disebut *initial therapeutic dosage* yang merupakan bagian pertama *repeat-action tablets* dan bagian kedua yang mempunyai karakteristik pelepasan secara lambat. Tujuannya adalah untuk mendapatkan konsentrasi obat dalam darah pada rentang terapeutik seperti dosis pertama dan selanjutnya dipertahankan oleh dosis kedua dalam jangka waktu tertentu. *Sustained-release* melepas bahan aktif dalam waktu relatif panjang (8 jam atau lebih) (Simon, 2001).

3) *Prolong-action preparation*

Sediaan ini mirip dengan *sustained-release dosage forms*, hanya tidak mempunyai *loading dose* untuk mendapatkan kadar terapi awal pemakaian obat. Pelepasan obat pada sediaan ini berlangsung secara lambat dan memberikan cadangan obat terus menerus dalam waktu tertentu. Perbedaan sediaan *prolong action* dan *sustained release* adalah tidak adanya *initial dose* atau dosis awal pada *prolong action*. Perbedaan ini terlihat pada gambar 5.



Gambar 5. Kurva hubungan antara kadar dalam darah / aktivitas obat terhadap waktu dari sediaan A : *Singel dose*, B : *Sustained release*, C : *Prolonged action* (Martin dkk, 1993; Ballard, 1978).

c. Metode formulasi sediaan lepas lambat

Beberapa metode pembuatan sediaan lepas lambat berdasarkan mekanisme kerjanya antara lain (Ansel *et al*, 1999).

1) Mikroenkapsulasi

Mikroenkapsulasi adalah suatu proses di mana bahan-bahan padat, cairan bahkan gas pun dapat dijadikan kapsul (*encapsulated*) dengan ukuran partikel mikroskopik, dengan membentuk selaput tipis *wall* (dinding) sekitar bahan yang akan dijadikan kapsul (Ansel *et al*, 1999).

Proses enkapsulasi biasanya dimulai dengan melarutkan bahan yang akan dijadikan dinding (*wall*), contohnya gelatin dalam air. Bahan yang akan dikapsulasi ditambahkan dan diaduk merata dengan campuran dua fase. Dengan pecahnya bahan-bahan yang akan dikapsulasi menjadi partikel-partikel dengan ukuran yang diinginkan, larutan bahan yang kedua ditambahkan, biasanya akasia. Bahan tambahan ini dipilih yang mempunyai kemampuan mengumpulkan gelatin (polimer) menjadi tetesan-tetesan cairan yang halus. Tetesan-tetesan tadi

membentuk suatu film atau lapisan di sekitar partikel bahan yang akan dikapsulasi sebagai akibat tegangan antarpermukaan yang sangat rendah dari endapan air atau pelarut pada dinding bahan, sehingga penyalutan film yang ketat dan berkelanjutan tetap melekat pada partikel (Ansel *et al*, 1999).

2) Pengisian obat ke matriks yang terkikis perlahan-lahan

Suatu matriks dapat digambarkan sebagai pembawa padat inert yang didalamnya obat tersuspensi (tercampur) secara merata. Suatu matriks dapat dibentuk secara sederhana dengan mengempa atau menyatukan obat dan bahan matriks bersama-sama. Umumnya, obat ada dalam prosen yang lebih kecil agar matriks memberikan perlindungan yang lebih besar terhadap air dan obat berdifusi keluar secara lambat. Sebagian besar bahan matriks tidak larut dalam air meskipun ada beberapa bahan yang dapat mengembang secara lambat dalam air (Shargel and Yu, 1999).

Dengan proses ini bagian obat yang akan dibuat kerjanya diperlambat, digabungkan dengan bahan lemak atau bahan selulosa diproses menjadi granul yang dapat dimasukkan ke dalam kapsul atau dijadikan tablet (Ansel *et al*, 1999).

3) Obat dimasukkan dalam bahan plastik yang inert

Dengan metode ini obat dijadikan granul dengan menggunakan bahan plastik yang inert yaitu semacam polietilen, polivinilasetat atau polimetakrilat dan granul-granul ini dikompresi menjadi tablet. Obatnya dilepaskan perlahan-lahan dari bahan plastik yang inert tadi, dilelehkan oleh cairan tubuh. Tablet kompresi ini membentuk matriks atau bentuk plastik (Ansel *et al*, 1999).

4) Pembentukan kompleks

Bahan obat tertentu jika dikombinasi secara kimia dengan zat kimia tertentu lainnya membentuk senyawa kompleks kimiawi, yang mungkin hanya larut secara perlahan-lahan dalam cairan tubuh, hal ini tergantung pada pH sekitarnya. Laju larut yang lambat ini berguna untuk pengadaan obat lepas lambat (Ansel *et al*, 1999).

5) Damar (resin) penukar ion

Larutan obat kationik disalurkan melalui kolom yang berisi damar penukar ion, di mana akan dibuat kompleks dengan penggantian atom-atom hidrogen. Kemudian kompleks obat dan damar dicuci dan dapat dibuat tablet, dibuat kapsul atau suspensi dalam pembawa berair. Pelepasan obat tergantung pada pH dan konsentrasi elektrolit dalam saluran cerna (Ansel *et al*, 1999).

6) Sistem hidrokoloid

Hidrokoloid dapat memainkan peranan penting dalam rancangan produk pelepasan terkandali. Apabila hidrokoloid yang paling luar berhubungan dengan cairan cerna, akan menggelembung membentuk lapisan perbatasan yang mencegah penyusupan langsung cairan ke dalam formulasi. Lapisan batas luar dari hidrokoloid lambat laun terkikis bersamaan dengan pembentukan lapisan batas luar lain yang berikutnya (Ansel *et al*, 1999).

7) Pompa osmotik

Sistem oros merupakan suatu pompa osmotik melalui mulut, yang terdiri dari inti tablet dan larutan yang semi permeabel untuk keluarnya obat. Lubang ini dibuat dengan sinar laser produknya bekerja berdasarkan prinsip tekanan osmotik.

Selaput semi permeabel memungkinkan air masuk dari lambung pasien ke dalam inti tablet, melautkan obat. Tekanan yang dibuat mendorong atau memompa larutan obat ke luar dari lubang saluran (Ansel *et al*, 1999).

4. Sistem Mengembang Mengapung (*Swelling and Floating System*)

Sistem pelepasan obat-*floating controlled* atau mengapung terkontrol dirumuskan sebagai upaya untuk meningkatkan waktu retensi gastric dari bentuk dosis serta untuk mengontrol pelepasan obat (Garg and Sharma, 2003).

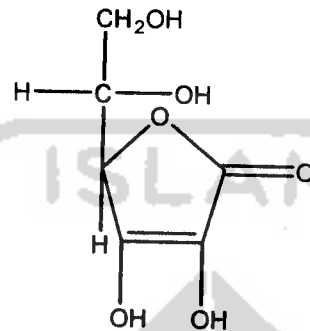
Ada beberapa cara untuk membuat sediaan dengan sistem mengapung yaitu "*Hydrodynamical Balanced System*" (HBS), penggunaan bahan berpori, pembentukan cangkang dari polimer (*hollow microsphere*) atau sistem dengan lapisan efervesen. Di samping itu harus pula dipertimbangkan faktor lain yang dapat mempengaruhi waktu tinggal sediaan di dalam lambung antara lain : adanya makanan yang dapat memperlambat pengosongan lambung, jenis makanan, frekuensi pemasukan makanan, kegiatan, posisi tidur dan postur tubuh (Siregar *et all*, 1999).

Beberapa aspek proses *swelling* yang umum berlaku untuk semua formulasi yang dilepas adalah: (i) *swelling* bersifat anisotropic dengan ekspansi preferensial pada arah aksial, (ii) *swelling* bersifat isotropic berkenaan dengan ketebalan lapisan gel dan komposisi kedua arah tersebut, aksial dan radial, (iii) lapisan gel mengembang, dan (iv) penetrasi air yang terjadi bersifat konstan untuk semua formulasi (Gao, *et all*, 1996).

5. Monografi Bahan

a. Vitamin C

1) Tinjauan umum



Gambar 6. Rumus bangun vitamin C (Anonim, 1995).

Vitamin C dengan nama lain asam askorbat dan dengan rumus molekul $C_6H_8O_6$ mempunyai berat molekul 176,13 berbentuk hablur atau serbuk putih atau agak kuning. Oleh pengaruh cahaya lambat laun menjadi berwarna gelap. Dalam keadaan kering stabil di udara, dalam larutan cepat teroksidasi. Melebur pada suhu lebih kurang 190° . Vitamin C mudah larut dalam air, agak sukar larut dalam etanol, tidak larut dalam kloroform, dalam eter dan dalam benzen (Anonim, 1995).

2) Farmakokinetika

Vitamin C mudah diabsorpsi melalui saluran cerna. Pada keadaan normal tampak kenaikan kadar vitamin C dalam darah setelah diabsorpsi. Distribusinya luas ke seluruh tubuh dengan kadar tertinggi dalam kelenjar dan terendah dalam otot dan jaringan lemak. Ekskresi melalui urin dalam bentuk utuh dan bentuk

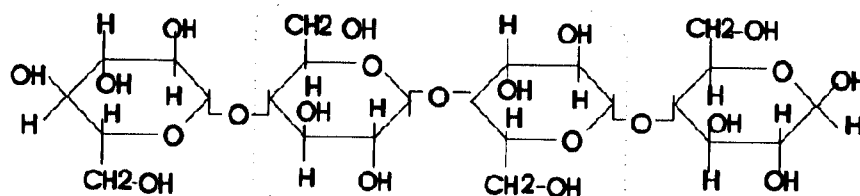
garam sulfatnya terjadi jika kadar dalam darah melewati ambang rangsang ginjal 1,4 mg% (Ganiswarna, 1995).

3) Farmakodinamika

Vitamin C berperan sebagai suatu kofaktor dalam sejumlah reaksi hidroksilasi dan amidasi dengan memindahkan elektron ke enzim yang ion metalnya harus berada dalam keadaan tereduksi, dan dalam kondisi tertentu bersifat sebagai antioksidan. Pada jaringan fungsi utama vitamin C ialah dalam sintesis kolagen, proteoglikan dan lain zat organik matriks antar sel misalnya pada tulang, gigi. Dalam sintesis kolagen vitamin C dibutuhkan untuk mempercepat perubahan residu prolin dan lisin pada prokolagen menjadi hidroksiprolin dan hidroksilisin. Selain itu juga berperan untuk menstimulasi langsung sintesis peptida kolagen. Vitamin C dengan dosis lebih dari 1 g/hari dapat menyebabkan diare. Hal ini terjadi karena efek iritasi lambung pada mukosa usus yang mengakibatkan peningkatan peristaltik (Ganiswarna, 1995).

b. Avisel pH 101

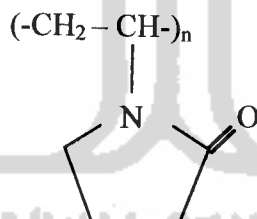
Avicel dengan nama lain microcrystalline cellulose dan dengan rumus molekul $(C_6H_{10}O_5)_n$ mempunyai berat molekul 36.000 berbentuk serbuk kristal putih, rasa dan bau lemah. Avicel tidak larut dalam air dan sebagian pelarut organik, Sedikit larut dalam NaOH. Bersifat stabil, higroskopis, memiliki massa dengan ukuran rata-rata $50\mu m$. Rumus bangun avicel adalah sebagai berikut (Boylan dkk, 1986) :



Gambar 7. Rumus bangun Avicel (Boylan dkk, 1986).

c. PVP

Polivinilpirolidon merupakan hasil polimerasi 1-vinil pirolid-2-on dalam berbagai bentuk polimer dengan rumus molekul $(C_6H_9NO)_n$ dan bobot molekul berkisar antara 10.000 sampai 70.000. Nama lain dari polivinilpirolidon adalah povide, koll, plasdone dan PVP. Rumus bangun polivinilpirolidon adalah sebagai berikut (Sciarra and Davies, 1986) :

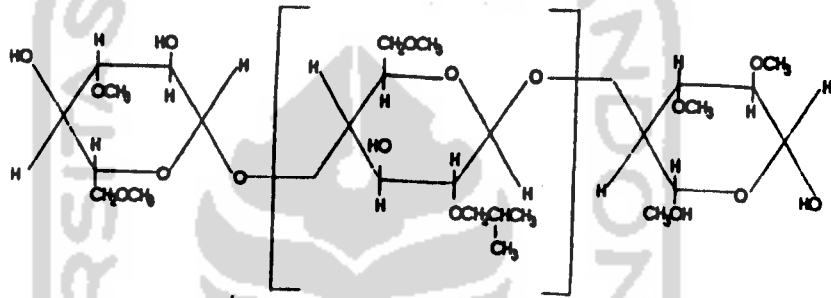


Gambar 8. Rumus bangun polivinilpirolidon (Sciarra and Davies, 1986).

Polivinilpirolidon berupa serbuk putih atau putih kekuningan, tidak berbau atau berbau lemah, tidak berasa dan higroskopis, dengan data kelarutan sebagai berikut : mudah larut dalam air dan beberapa pelarut organik seperti etanol, metanol dan kloroform (Sciarra and Davies, 1986).

Secara kimia polivinilpirolidon merupakan zat tambahan (eksipien) yang inert dan tidak toksik, serta tidak bersifat antigenik dan tidak mengganggu susunan antibodi dalam tubuh. Polivinilpirolidon digunakan dalam teknologi farmasi sebagai bahan pendispersi dan bahan pembawa obat dalam konsentrasi 10-25% juga digunakan sebagai bahan pengikat pada sediaan tablet pada konsentrasi 0,5-5% (Sciarra and Davies, 1986).

d. Pharmacoat 606 (HPMC)



Gambar 9. Rumus bangun Hydroxypropyl Methylcellulose (Anonim, 2000).

Pharmacoat 606 (HPMC substitusi tipe 2910) dengan rumus molekul $C_8H_{15}O_6 - (C_{10}H_{18}O_6)_n - C_8H_{15}O_5$ dan berat molekul 86 merupakan polimer turunan selulose. Senyawa ini dapat membentuk lapisan hidrogel yang kental (viskositas yang tinggi) pada sekeliling sediaan setelah kontak dengan cairan medium pelarut. Gel ini yang merupakan penghalang lepasnya obat (Boylan, *et. al.*, 1986). Mempunyai sifat mudah larut dalam air dingin, tidak larut dalam alkohol, eter dan kloroform tetapi larut dalam campuran metil alkohol dan metilen klorid (Anonim, 2000).

e. Talk dan Magnesium Stearat

Talk adalah magnesium silikat hidrat alam, kadang-kadang mengandung sedikit aluminium silikat, berbentuk serbuk hablur sangat halus, putih atau putih kelabu. Berkilat, mudah melekat pada kulit dan bebas dari butiran (Anonim, 1995).

Magnesium stearat merupakan senyawa magnesium dengan campuran asam-asam organik padat yang diperoleh dari lemak, terutama terdiri dari magnesium stearat dan magnesium palmitat dalam berbagai perbandingan. Berbentuk serbuk halus, putih dan voluminus, bau lemah khas, mudah melekat di kulit, bebas dari butiran. Tidak larut dalam air, dalam etanol, dan dalam eter (Anonim, 1995).

Talk dan magnesium stearat merupakan bahan pelicin yang dapat mengurangi gesekan logam (stempel di dalam lubang ruang cetak) dan gesekan tablet (atau massa yang ditabletasi) dengan logam. Disamping itu juga bahan pelicin tersebut dapat memudahkan pengeluaran tablet (Voight, 1995).

B. Landasan Teori

Vitamin C mempunyai kelarutan (disolusi) dan absorpsi yang tinggi, sehingga untuk melepaskan obatnya secara perlahan-lahan supaya pelepasannya lebih lama dan memperpanjang kerja obat dirancang suatu sediaan lepas lambat. Tujuan dari sediaan lepas lambat akan tercapai yaitu dengan menurunkan kecepatan pelepasan zat aktif dari sediaan sehingga dapat menghambat absorpsi (Cahyati, *et. al.*, 1996). Mekanisme pelepasan obat terjadi secara difusional,

dimana Pharmacoat 606 memodulasi tingkat pelepasan obat dengan cara mengubah difusivitas, yakni suatu komposisi gel (Gao, *et. al*, 1996).

Proses pengembangan dan pengapungan dari sediaan terjadi akibat adanya polimer yang mengembang dalam air sehingga terjadi hidrasi kedalam struktur gel yang terbentuk dari ikatan antara gugus hidroksil dan molekul Pharmacoat 606. Struktur matriks yang terbentuk menjerat zat aktif sehingga terjadi efek perlambatan pelepasan dan absorpsinya akan diperlambat. Agar pelepasan obatnya dapat terkontrol dengan baik, maka digunakan polimer Pharmacoat 606 secara ekstra-intra granular.

C. Hipotesis

Sediaan lepas lambat vitamin C dengan polimer Pharmacoat 606 dalam jumlah yang lebih besar, akan lebih lambat dalam melepaskan vitamin C ke medium disolusi.

BAB III

METODE PENELITIAN

A. Bahan dan Alat

1. Bahan

Bahan-bahan yang digunakan meliputi vitamin C (Kalbe farma, derajat farmasi), Pharmacoat 606 (Phapros, derajat farmasi), PVP (Kalbe farma, derajat farmasi), Avicel PH 101 (Kalbe farma, derajat farmasi), Magnesium stearat (Kalbe farma, derajat farmasi), Talk (Kalbe farma, derajat farmasi), etanol 90% (Brataco, derajat analisis), dan aquades.

2. Alat

Alat yang digunakan untuk penelitian ini adalah : Mesin pengempa tablet (Single Punch TDP), alat uji pelepasan (Erweka DT- 700 Dissolution Test Station), Spektrofotometer UV (Genesis 10), alat uji kecepatan alir, alat uji kekerasan tablet, friabilator (Erweka), friksibilator (Erweka), alat pengayak granul, timbangan (Dragon) dan seperangkat alat gelas.

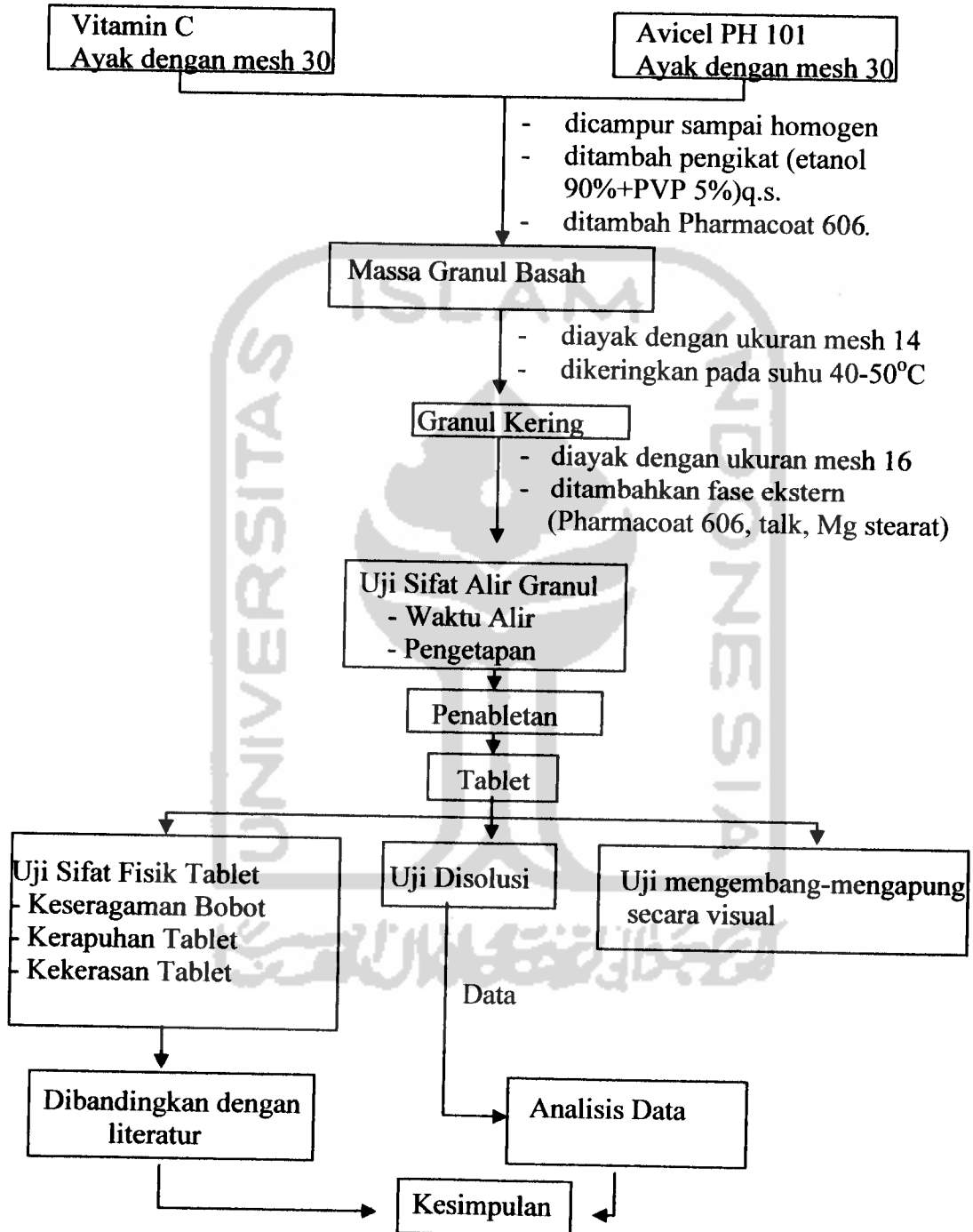
B. Formula Tablet Lepas Lambat Vitamin C

Tabel I. Formula tablet lepas lambat vitamin C

Bahan	Vitamin C			
	I	II	III	IV
Vitamin C (mg)	400	400	400	400
Avicel pH 101(mg)	237	107	74,5	42
Pharmacoat 606 (mg)	0	20 % (39 : 91)	25 % (81,25:81,25)	30 % (136,5:58,5)
Mg Stearat (mg)	1,3	1,3	1,3	1,3
Talk (mg)	11,7	11,7	11,7	11,7
Etanol 90%+PVP 5% (mg)	15	15	15,8	15

C. Cara Penelitian

1. Skema Jalan Penelitian dari Pembuatan Tablet Lepas Lambat Vitamin C



Gambar 10. Skema jalannya penelitian.

mesh. Granul yang telah diayak tadi dicampurkan dengan Pharmacoat 606, talk, Mg Stearat sampai homogen kemudian dilakukan penabletan.

2) Uji sifat alir granul

Uji sifat alir granul yang dilakukan disini adalah mengenai kecepatan waktu alir dan pengetapan dari granul tersebut.

a) Uji waktu alir granul

Alat yang dipakai terdiri dari corong *stainless steel* dengan diameter lubang keluar 1,5 cm. Bagian bawah diberi tutup yang dapat dibuka dan ditutup. Corong diletakkan pada statip dan timbang 100 gram granul. Granul yang akan diuji dimasukkan ke dalam corong, sementara bagian bawahnya ditutup, kemudian lubang keluar dibuka dan catat waktu yang diperlukan granul untuk mengalirkan seluruhnya.

b) Pengetapan

Gelas ukur 100 ml ditimbang, granul dimasukkan ke dalam gelas ukur hingga volumenya mencapai 100 ml lewat tepi gelas ukur tanpa dilakukan penghentakan. Gelas ukur yang sudah diisi granul tersebut kemudian ditimbang. Pengetapan granul tersebut dihitung dengan rumus :

$$P = \frac{\text{volume awal} - \text{volume akhir}}{\text{volume awal}} \dots\dots\dots (5)$$

3) Uji sifat fisik tablet

Uji sifat fisik tablet meliputi uji keseragaman bobot, uji kekerasan tablet, dan uji kerapuhan.

a) Uji keseragaman bobot tablet

Farmakope Indonesia edisi III menyatakan bahwa suatu tablet dengan bobot lebih besar dari 300 mg dikatakan seragam jika sejumlah 20 tablet ditimbang satu persatu, tidak boleh lebih dari 2 tablet yang masing-masing bobotnya menyimpang dari bobot rata-ratanya lebih besar dari 5% dan tidak satu tablet pun yang bobotnya menyimpang dari bobot rata-ratanya lebih dari 10%. Selain itu, suatu tablet dikatakan seragam jika mempunyai koefisien variansi (CV) < 5% (Lachman dkk, 1989).

b) Uji kekerasan tablet

Tablet diletakkan tegak lurus pada hardness tester dengan skala awal 0 kg, alat diputar searah jarum jam, skala pada alat dibaca pada saat tablet pecah dan harga yang diperoleh menyatakan kekerasan tablet dalam satuan kg.

c) Uji kerapuhan tablet

Sejumlah 20 tablet dibebaskan dengan aspirator, ditimbang (M1) dalam neraca analitik, kemudian dimasukkan ke dalam friabilator dan abrasif tester, diputar selama 4 menit dengan kecepatan 25 putaran per menit. Tablet dikeluarkan dari alat, kemudian dibebaskan dan ditimbang kembali (M2). Dihitung persentase kehilangan bobotnya. Syarat susut beratnya tidak boleh lebih dari 0,8 % (Gunsel dan Kanig, 1976).

$$\% \text{kerapuhan} = \frac{M1 - M2}{M1} \times 100 \dots\dots\dots (6)$$

Keterangan :
 M1 : Bobot mula-mula
 M2 : Bobot setelah perlakuan

4) Uji disolusi tablet vitamin C

Uji disolusi vitamin C dari tablet dengan polimer Pharmacoat 606 ditetapkan dengan menggunakan alat disolusi menurut USP tipe 2 dengan pengaduk dayung selama 5 jam. Kecepatan putar pengaduk dayung 50 rpm permenit dengan tujuan supaya tidak memberikan aliran yang turbuler, dengan medium disolusi 900 ml aquadest (Anonim, 2000).

Pengambilan sampel pada menit ke 5, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240, 270 dan 300. Volume pengambilan 5 ml tiap kali pengambilan sampel dan volume medium diganti dengan media disolusi yang sama. Masing-masing cuplikan yang diperoleh ditentukan absorbansinya dengan spektrofotometer UV pada panjang gelombang maksimum. Hasil absorbansinya yang diperoleh dimasukkan dalam persamaan kurva baku sehingga diperoleh kadar vitamin C.

5) Uji mengembang – mengapung

Penetapan sifat pengembangan dan pengapungan tablet vitamin C lepas lambat dengan polimer Pharmacoat 606 dilakukan secara visual yaitu dengan memasukkan tablet ke dalam gelas piala 100 ml yang berisi aquades. Tablet tersebut diamati sifat pengembangannya dan pengapungannya secara visual selama 5 jam pada selang waktu tertentu (Siregar, *et. al*, 1999).

D. Analisis Hasil

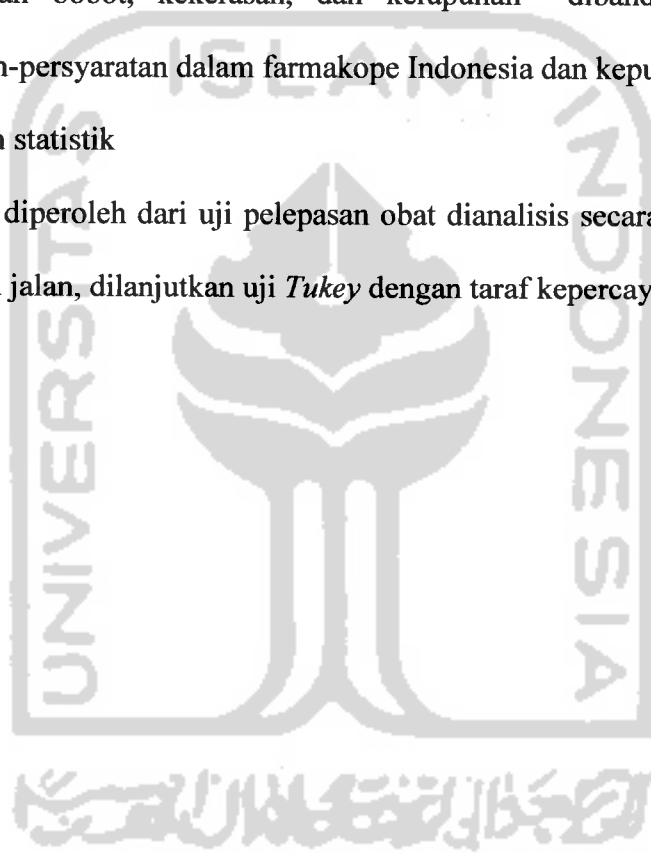
Hasil pengujian dari berbagai parameter diatas dianalisis dengan menggunakan dua cara yaitu:

1. pendekatan teoritis

Data yang diperoleh dari pengujian waktu alir granul, pengetapan, keseragaman bobot, kekerasan, dan kerapuhan dibandingkan terhadap persyaratan-persyaratan dalam farmakope Indonesia dan kepustakaan lain.

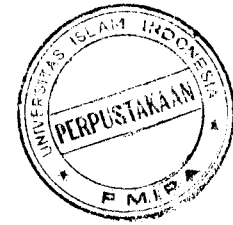
2. pendekatan statistik

Data yang diperoleh dari uji pelepasan obat dianalisis secara statistik dengan Anava satu jalan, dilanjutkan uji *Tukey* dengan taraf kepercayaan 95%.



BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN



A. Uji Sifat Alir Granul

Hasil uji sifat alir granul dapat dilihat pada table II berikut :

Tabel II. Hasil uji sifat alir granul

Uji	FI	FII	FIII	FIV
Waktu alir	$4,86 \pm 0,15$	$5,33 \pm 0,04$	$4,25 \pm 0,47$	$4,96 \pm 0,04$
Pengetapan	$10\% \pm 0,71$	$12,80\% \pm 0,45$	$11,20\% \pm 1,30$	$13,20\% \pm 1,09$

Keterangan :
Formula I : tanpa penambahan Pharmacoat 606
Formula II : penambahan Pharmacoat 606 30% : 70%
Formula III : penambahan Pharmacoat 606 50% : 50%
Formula IV : penambahan Pharmacoat 606 70% : 30%

1. Waktu alir

Uji waktu alir granul dilakukan untuk mengetahui kemampuan mengalir granul didalam mesin pencetak tablet, dimana granul dengan waktu alir yang baik akan lebih mudah mengalir dalam mesin tablet sehingga dapat dihasilkan tablet dengan keseragaman kadar zat aktif dan keseragaman bobot yang baik, karena granul dapat mengisi ruang cetak secara terus menerus, konstan dan maksimal.

Waktu alir dapat dipengaruhi oleh banyak hal antara lain ukuran partikel, bentuk partikel, dan gaya gesek antar partikel. Semakin kecil waktu alir maka kemampuan mengalir granul semakin baik dan menghasilkan keseragaman bobot yang baik pula.

Hasil uji menunjukkan bahwa keempat formula mempunyai waktu alir yang bervariasi. Hal ini disebabkan karena konsentrasi penambahan polimer berbeda antara ekstra dan intra granular pada masing-masing formula dan kemungkinan karena ukuran partikel yang berbeda. Makin kecil ukuran partikel semakin besar luas permukaan yang dimiliki oleh partikel sehingga jumlah titik kontak antar partikel menjadi lebih besar dan menyebabkan granul akan sulit mengalir. Granul dikatakan memiliki waktu yang baik jika untuk 100 gram granul dapat mengalir kurang dari 10 detik. Berdasarkan syarat tersebut maka semua granul dari formula I – IV memenuhi syarat.

2. Pengetapan

Uji pengetapan ditunjukkan dengan harga indeks pengetapan (%), makin kecil harga T%, sifat alir akan semakin baik. Besar kecilnya harga T% ditentukan dari kemampuan granul untuk mengisi ruang antar partikel dan memampatkan partikelnya secara lebih rapat.

Dari tabel II diatas dapat diketahui bahwa keempat formula menunjukkan indeks pengetapan yang baik karena indeks pengetapan yang baik adalah $\leq 20\%$ (Voight, 1995) sehingga akan mempunyai keteraturan yang baik, dapat lebih mudah mengalir dan biasanya mampu mengisi ruang antar partikel yang kosong.

Hasil uji menunjukkan bahwa keempat formula mempunyai waktu alir yang bervariasi. Hal ini disebabkan karena konsentrasi penambahan polimer berbeda antara ekstra dan intra granular pada masing-masing formula dan kemungkinan karena ukuran partikel yang berbeda. Makin kecil ukuran partikel

semakin besar luas permukaan yang dimiliki oleh partikel sehingga kemampuan untuk mengisi ruang antara partikel semakin besar.

B. Uji Sifat Fisik Tablet

Campuran serbuk yang diperoleh dicetak menggunakan mesin tablet *single punch* dengan tekanan kompresi yang dikontrol dengan berat masing-masing tablet sebesar 650 mg.

Hasil uji sifat fisik tablet dapat dilihat pada tabel berikut :

Tabel III. Hasil uji sifat fisik tablet

Uji	Formula I	Formula II	Formula III	Formula IV
	X ± SD	X ± SD	X ± SD	X ± SD
Bobot rata-rata (gram)	0,66 ± 0,01	0,65 ± 0,01	0,65 ± 0,01	0,66 ± 0,01
CV (%)	1,06	1,99	1,54	2,12
Kekerasan tablet (kg)	7,21	3,81	6,30	5,82
Kerapuhan tablet (%)	0,08 ± 0,10	0,14 ± 0,02	0,11 ± 0,02	0,15 ± 0,02

Keterangan :
 Formula I : tanpa penambahan Pharmacoat 606
 Formula II : penambahan Pharmacoat 606 30% : 70%
 Formula III : penambahan Pharmacoat 606 50% : 50%
 Formula IV : penambahan Pharmacoat 606 70% : 30%

1. Keseragaman bobot

Farmakope Indonesia edisi III menyatakan bahwa suatu tablet dengan bobot rata-rata lebih dari 300 mg yang dikatakan seragam jika sejumlah 20 tablet ditimbang satu persatu tidak boleh lebih dari 2 tablet yang masing-masing bobotnya menyimpang dari bobot rata-rata lebih besar dari 5 % dan tidak ada 1 tablet pun yang menyimpang lebih dari 10 % dari tablet rata-ratanya. Selain itu,

2. Cara Penelitian

a. Uji disolusi

1) Pembuatan Larutan Stok Vitamin C

Dibuat dengan melarutkan 100 mg vitamin C dalam aquadest sampai 1000 ml.

2) Menentukan panjang gelombang maximum

Panjang gelombang serapan maksimum vitamin C 0,1 mg/ml di tentukan dalam aquadest. Serapan di amati dengan spektrofotometer UV pada kisaran panjang gelombang 230-260 nm.

3) Pembuatan Kurva Baku

Dari larutan stok dibuat seri kadar dengan mengambil 2,4 µg/ml; 3,2 µg/ml; 4,0 µg/ml; 4,8 µg/ml; 5,6 µg/ml; 6,4 µg/ml; 7,2 µg/ml; 8,0 µg/ml. Kemudian diencerkan dengan aquadest 25 ml dan dilakukan pembacaan absorbansi pada panjang gelombang 263 nm.

b. Uji sediaan lepas lambat

1) Pembuatan sediaan tablet lepas lambat

Tablet vitamin C dibuat dengan metode granulasi basah. Pembuatan granul dengan mencampurkan hingga homogen vitamin C, dan avicel PH 101 yang sebelumnya sudah diayak dengan ayakan 30 mesh, kemudian ditambahkan pengikat yang berupa campuran antara etanol 90% dengan PVP 5%, tambahkan Pharmacoat 606, homogenkan sampai terbentuk massa yang elastis dan diayak dengan ayakan 14 mesh. Keringkan pada suhu 40-50°C, granul kering diayak dengan ayakan 16

suatu tablet dikatakan seragam jika mempunyai keseragaman bobot yang baik jika memiliki harga CV kurang dari 5 %

Keseragaman bobot dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor antara lain sifat alir dan kondisi mesin saat penabletan. Apabila kedua faktor tersebut baik maka akan didapat tablet yang baik, karena dengan sifat alir yang baik maka jumlah massa yang mengalir ke die relatif konstan sehingga bobot tablet akan konstan. Demikian juga dengan kondisi mesin tablet yang baik saat penabletan.

Dari data hasil pengujian keseragaman bobot terlihat bahwa tidak ada tablet yang mempunyai penyimpangan lebih dari 5 % dari bobot rata-ratanya dan tidak ada tablet yang mempunyai penyimpangan lebih dari 10 % dari bobot rata-ratanya, dan hasil uji dapat dilihat pada lampiran 2. Sehingga dapat dikatakan tablet memenuhi persyaratan keseragaman bobot tablet dan harga CV semua formula kurang dari 5 %.

2. Kekerasan tablet

Uji ini dilakukan dengan menggunakan *hardness tester*, dengan tujuan untuk mengetahui ketahanan tablet terhadap guncangan, gesekan, tekanan dan perlakuan konsumen. Suatu tablet harus tahan terhadap hambatan-hambatan tersebut, tetapi tablet harus lunak dengan sempurna pada media saat digunakan. Oleh karena itu perlu dilakukan uji kekerasan untuk mengetahui tingkat kekerasan tablet.

Suatu tablet dikatakan baik bila mempunyai tingkat kekerasan tablet 4-8 kilogram. Dari data kekerasan tablet pada tabel III, dapat dilihat bahwa kekerasan

tablet yang dihasilkan bervariasi. Hal ini disebabkan karena kurangnya pengontrolan kekerasan selama proses pencetakan tablet.

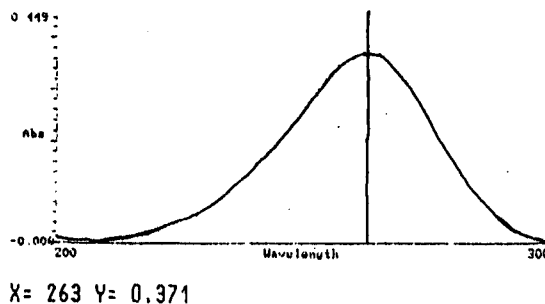
3. Kerapuhan tablet

Tujuan uji kerapuhan tablet untuk mengetahui ketahanan bagian luar tablet dalam melawan pengikisan dan guncangan. Uji ini dilakukan dengan menimbang tablet sebelum dan sesudah pengujian kemudian dihitung persen kehilangannya. Persen kehilangan tablet yang baik adalah $< 1\%$ (Voight, 1995). Tablet dengan kekerasan yang tinggi mempunyai tingkat kerapuhan yang rendah, hal ini disebabkan karena tablet yang keras mempunyai kekuatan yang cukup besar untuk melawan guncangan. Dari data kerapuhan pada tabel III, dapat dilihat bahwa tablet cukup memenuhi persyaratan kerapuhan tablet yaitu lebih kecil dari 1 %.

C. Uji Disolusi

1. Penentuan panjang gelombang serapan maksimum

Sebelum dilakukan penentuan laju disolusi tablet vitamin C, terlebih dahulu dilakukan *scanning* panjang gelombang serapan maksimum dalam media aquades. Sehingga dalam mengukur pada panjang gelombang maksimum dapat diperoleh kepekaan analisis yang maksimum. Dari penelitian ini diperoleh panjang gelombang maksimum tablet vitamin C dalam medium aquades adalah 263 nm.

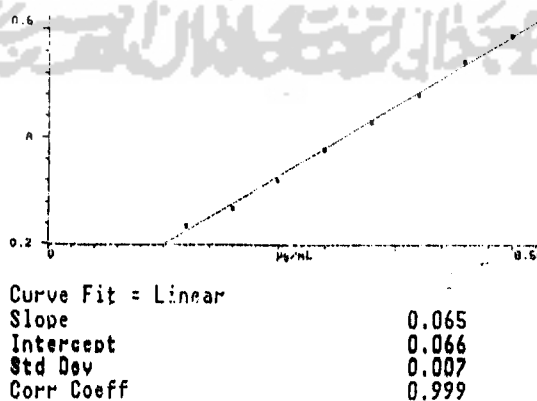


Gambar 11. Grafik panjang gelombang serapan maksimum tablet vitamin C.

Hasil panjang gelombang ini digunakan untuk pembuatan kurva baku dan penentuan kadar vitamin C pada uji laju disolusi. Hasil dapat dilihat pada lampiran 3.

2. Pembuatan kurva baku

Kurva baku diperlukan untuk menentukan kadar suatu senyawa dari larutan yang tidak diketahui kadarnya. Kurva baku dibuat dengan mengukur serapan suatu seri kadar vitamin C dalam medium aquades pada panjang gelombang 263 nm. Kurva baku dibuat dengan mengkorelasikan hubungan antara kadar vitamin C dengan serapan. Hasil kurva baku dapat dilihat pada gambar berikut :



Gambar 12. Grafik kurva baku vitamin C.

Dari hasil analisis regresi kurva baku, dapat diperoleh persamaan $Y = 0,065x + 0,066$ dengan $r = 0,999$. dimana Y adalah serapan baku vitamin C pada panjang gelombang 263 nm dan X adalah kadar larutan baku vitamin C dan r adalah koefisien korelasi.

3. Penetapan kadar vitamin C terdisolusi

Uji disolusi dilakukan untuk mengetahui profil pelepasan vitamin C dari sediaan. Maka uji disolusi ini dapat memberi informasi yang lebih akurat tentang kecepatan pelepasan obat dari sediaan. Pelepasan obat terjadi setelah adanya kontak antara sediaan dengan media. Kecepatan melarut merupakan tahap penentu untuk proses absorpsi.

Uji disolusi dilakukan dengan pengaduk dayung selama 5 jam dengan media disolusi 900 ml aquades. Kecepatan putar dayung 50 rpm per menit dengan tujuan supaya tidak memberikan aliran yang turbuler.

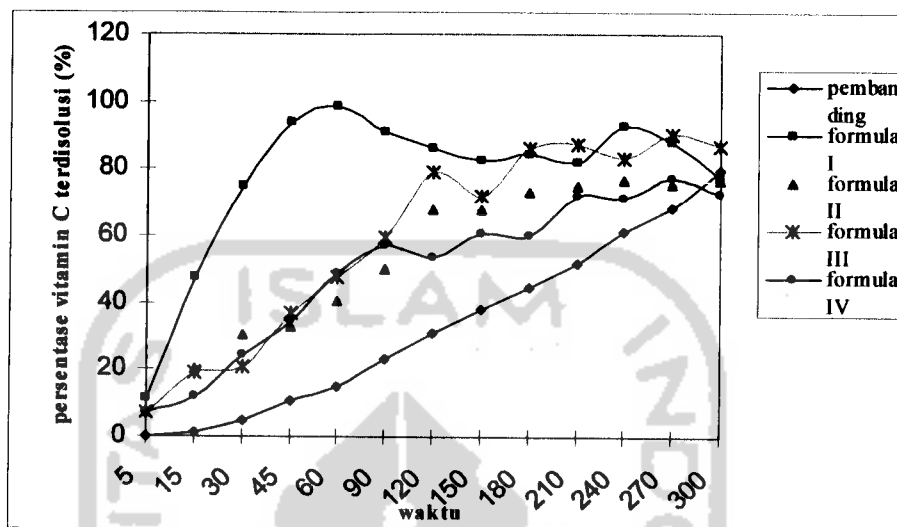
Analisis profil disolusi vitamin C dari tablet lepas lambat dengan polimer Pharmacoat 606 dilakukan pada harga kecepatan disolusi dan DE sampai menit ke-300.

1. Kecepatan disolusi

Kecepatan disolusi dapat diketahui dari grafik hubungan antara jumlah vitamin C terdisolusi sebagai fungsi waktu dan fungsi akar waktu. Harga koefisien korelasi dari persamaan garis dibandingkan dengan koefisien korelasi tabel untuk menentukan pola pelepasan vitamin C.

Harga kecepatan pelepasan obat ditunjukkan dengan harga kemiringan (*slope*) pada masing-masing formula. Makin besar *slope*, maka kecepatan disolusi

akan semakin besar. Kecepatan terdisolusi vitamin C sebagai fungsi waktu dalam mg dan % dari polimer pharacoat 606 dapat dilihat pada gambar 13.



Gambar 13. Kurva prosentase jumlah vitamin C yang terdisolusi formula lepas lambat sebagai fungsi waktu dalam media aquades pada panjang gelombang 263 nm.

Pembanding : $Y = 0,264 X - 1,834$ $r: 0,998$

Formula I : $Y = 0,101 X + 64,350$ $r: 0,432$

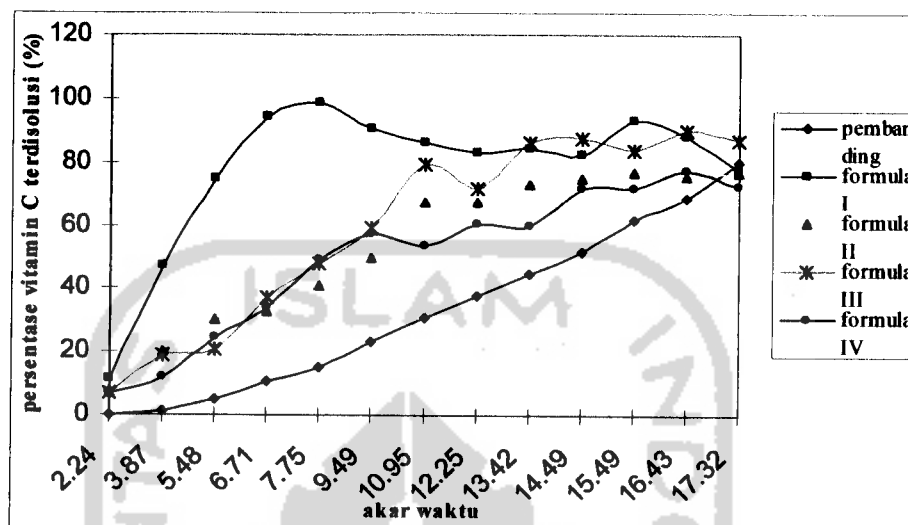
Formula II : $Y = 0,222 X + 23,859$ $r: 0,915$

Formula III : $Y = 0,270 X + 24,042$ $r: 0,906$

Formula IV : $Y = 0,211 X + 22,228$ $r: 0,905$

Kurva pada gambar 13 diatas merupakan persentase jumlah vitamin C yang terdisolusi pada tiap waktu untuk masing-masing formula. Kecepatan disolusi obat untuk masing-masing formula dapat diketahui dengan harga kemiringan kurva yang dapat ditunjukkan dengan harga k. Pembanding mempunyai harga k 0,264 %/menit, formula I: 0,101 %/menit, formula II: 0,222 %/menit, formula III: 0,270 %/menit, formula IV: 0,211 %/menit.

Gambar 14 menunjukkan hubungan persen vitamin C terdisolusi dengan akar waktu untuk masing-masing formula.



Gambar 14. Kurva prosentase jumlah vitamin C yang terdisolusi formula lepas lambat sebagai fungsi akar waktu dalam media aquades pada panjang gelombang 263 nm.

Dari kurva diatas didapatkan persamaan regresi linier sebagai berikut:

Pembanding : $Y = 5,275 X - 22,150$ r: 0,978

Formula I : $Y = 2,762 X + 48,847$ r: 0,578

Formula II : $Y = 4,813 X + 2,859$ r: 0,972

Formula III : $Y = 5,845 X - 1,474$ r: 0,963

Formula IV : $Y = 4,570 X + 2,256$ r: 0,963

Dari kurva diatas dapat diperoleh harga kecepatan pelepasan obat untuk pembanding $5,275 \text{ \%/menit}^{1/2}$, formula I: $2,762 \text{ \%/menit}^{1/2}$, formula II: $4,813 \text{ \%/menit}^{1/2}$, formula III: $5,845 \text{ \%/menit}^{1/2}$, dan formula IV: $4,570 \text{ \%/menit}^{1/2}$.

Harga koefisien korelasi dari persamaan garis hubungan antara jumlah vitamin C terdisolusi sebagai fungsi waktu dan akar waktu jika dibandingkan dengan harga r tabel untuk N: 13, taraf kepercayaan 95 %, yaitu 0,475 maka harga

r dari persamaan garis tersebut lebih besar dari harga r tabel, dengan demikian persamaan garis tersebut linier dan kinetika pelepasan vitamin C mengikuti kinetika pelepasan orde nol yang berarti bahwa penambahan jumlah vitamin C yang terlepas linier terhadap waktu. Pola pelepasan vitamin C dengan polimer Pharmacoat 606 mengikuti persamaan Higuchi (persamaan 7)

$$M = k \cdot t^{1/2} \dots\dots\dots (7)$$

artinya kecepatan pelepasannya konstan. Tetapi tidak terjadi demikian pada formula I, hal ini dikarenakan tidak adanya penambahan Pharmacoat 606 sebagai polimer sehingga pelepasannya tidak terkontrol.

Lipidus dan Lordi (1996) mengatakan bahwa hubungan antara banyaknya obat yang lepas dan waktu linier maka pelepasan obat dikontrol oleh erosi matriks, sedangkan jika hubungan antara banyaknya obat yang lepas dan akar waktu linier maka pelepasan obat dikontrol oleh difusi melalui matriks. Kedua mekanisme seperti yang diutarakan oleh Lipidus dan Lordi diatas berlaku untuk pelepasan vitamin C dari polimer Pharmacoat 606. Harga koefisien korelasi dari persamaan jumlah vitamin C yang terlepas sebagai fungsi akar waktu relatif lebih besar dari pada koefisien korelasi dari persamaan jumlah vitamin C yang terlepas sebagai fungsi waktu, sehingga dapat dikatakan bahwa pelepasan vitamin C dari polimer Pharmacoat 606 lebih dominan melalui difusi.

Mekanisme difusi dapat diterangkan dengan persamaan Stoke-Einstein:

$$D = \frac{RT}{6\pi\eta r} \dots\dots\dots(8)$$

D: koefisien difusi, R: tetapan gas molar, T: temperatur absolut, η : viskositas, r: radius molekul dan N: bilangan Avogadro (Martin dkk, 1993). Dari persamaan

diatas secara teoritis menunjukkan bahwa semakin besar viskositas maka koefisien difusi semakin kecil karena hidrogel yang terbentuk semakin kental. Pada hasil penelitian tidak menunjukkan demikian, hal ini disebabkan karena adanya perbedaan penambahan polimer Pharmacoat 606 yaitu secara ekstra-intra.

Pelepasan obat secara difusi terjadi karena adanya Pharmacoat 606. Pharmacoat 606 merupakan HPMC tipe 2910 derivat selulosa yang mempunyai kemampuan untuk mengembang dan membentuk gel bila kontak dengan air. Suatu gel adalah bentuk semisolid yang terdiri dari 2 fase kontinu yang mengalami interpenetrasi. Fase cair disini akan masuk kedalam celah-celah fase padat sehingga akan mengisi ruang yang kosong, hal ini menyebabkan polimer mengembang membentuk gel menjadi suatu volume besar yang bersifat semisolid kental.

Adanya gel yang terbentuk dan tidak dapat menyebar selama beberapa jam merupakan rintangan bagi obat untuk dilepaskan sehingga obat akan dipertahankan pelepasannya sampai obat berdifusi keluar, dengan demikian pelepasan obat dapat dikontrol. Pelepasan obat dapat dikontrol karena adanya ikatan hidrogen antara molekul polimer dengan molekul air, yang mana struktur Pharmacoat 606 dan molekul air sama-sama mengandung gugus hidroksi sehingga ikatan hidrogen dapat terjadi. Adanya aliran air di sekeliling permukaan tablet yang disebabkan putaran pengaduk oleh motor dapat menyebabkan lapisan hidrogel pada permukaan dapat terkikis perlahan-lahan dan dikatakan gel mengalami erosi kemudian partikel obat yang berada di bagian dalam lapisan gel dapat terlepas.

perbandingan luas area dibawah kurva dengan 100 % jumlah obat yang dilepaskan pada waktu tertentu. Harga kumulatif DE dapat dilihat pada tabel IV.

Tabel IV. Harga DE tablet lepas lambat vitamin C

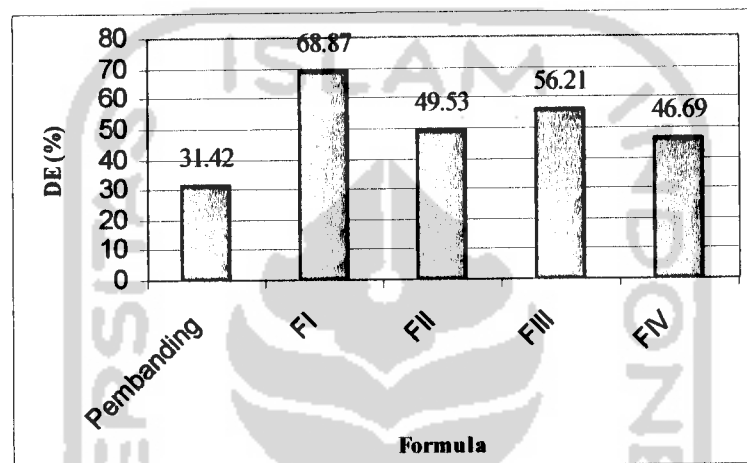
Formula	DE 300
	X ± SD
Pembanding	31,42 ± 8,72
I	68,87 ± 3,76
II	49,53 ± 11,59
III	56,21 ± 9,08
IV	46,69 ± 12,52

Keterangan :
 Pembanding : vitamin C sediaan lepas lambat dipasaran
 Formula I : tanpa penambahan Pharmacoat 606
 Formula II : penambahan Pharmacoat 606 30% : 70%
 Formula III : penambahan Pharmacoat 606 50% : 50%
 Formula IV : penambahan Pharmacoat 606 70% : 30%

Dari tabel diatas terlihat bahwa, harga DE₃₀₀ (%) pada pembanding lebih kecil dari semua formula. Nilai DE₃₀₀ (%) pada tabel IV memperlihatkan bahwa pembanding < formula IV < II < III < I. Ini menunjukkan bahwa perbedaan penambahan konsentrasi polimer mempengaruhi harga DE₃₀₀. Formula I lebih besar dari formula II, III, dan IV. Hal ini disebabkan karena tidak adanya penambahan polimer Pharmacoat 606 sehingga pelepasannya tidak terkontrol. Data diatas menunjukkan bahwa semakin besar penambahan Pharmacoat 606 secara intra-granular atau semakin kecil penambahan Pharmacoat 606 secara ekstra granular, harga DE semakin kecil, hal ini dapat ditunjukkan pada formula II dan IV. Penambahan polimer secara intra granular yang lebih besar dapat mengontrol pelepasan obatnya karena polimer yang diberikan secara intra granular akan lebih mengikat secara langsung dan mengelilingi obatnya sehingga

pelepasannya akan dipertahankan. Formula III menghasilkan DE yang lebih besar dari pada formula II, hal ini disebabkan karena kurangnya pengontrolan kekerasan selama proses pencetakan tablet, sehingga berpengaruh dalam proses disolusinya.

Histogram pada gambar 15 menunjukkan harga DE₃₀₀ (%) dari keempat formula dan pembanding pada medium aquades.



Gambar 15. Histogram DE₃₀₀ (%) tablet lepas lambat vitamin C dalam medium aquades selama 5 jam.

Keterangan :
 Pembanding : vitamin C sediaan lepas lambat dipasaran
 Formula I : tanpa penambahan Pharmacoat 606
 Formula II : penambahan Pharmacoat 606 30% : 70%
 Formula III : penambahan Pharmacoat 606 50% : 50%
 Formula IV : penambahan Pharmacoat 606 70% : 30%

Harga kumulatif DE₃₀₀ dianalisis secara statistik Anava satu jalan dan dilanjutkan uji *Tukey* dengan taraf kepercayaan 95 % untuk mengetahui pengaruh perbedaan formula terhadap kemampuan pelepasan obat. Analisis tersebut menghasilkan *output* sebagai berikut :

Tabel V. Data uji *tukey* dari harga DE_{300} (%) tablet lepas lambat vitamin C dengan taraf kepercayaan 95%

Perlakuan	Signifikansi	Makna
Formula I – formula II	0,034	Signifikan
– formula III	0,268	Tidak signifikan
– formula IV	0,013	Signifikan
Formula II – formula III	0,806	Tidak signifikan
– formula IV	0,990	Tidak signifikan
Formula III – formula IV	0,536	Tidak signifikan

Keterangan :
 Formula I : tanpa penambahan Pharmacoat 606
 Formula II : penambahan Pharmacoat 606 30% : 70%
 Formula III : penambahan Pharmacoat 606 50% : 50%
 Formula IV : penambahan Pharmacoat 606 70% : 30%

Hasil analisis varian satu jalan dengan taraf kepercayaan 95% menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan terhadap harga kumulatif DE_{300} (%) pada beberapa formula. Perbedaan yang signifikan ini menunjukkan bahwa perbedaan kadar polimer Pharmacoat 606 yang diberikan secara ekstra-intra granular menyebabkan penurunan jumlah obat yang dilepaskan. Perbedaan kadar polimer Pharmacoat 606 yang diberikan secara ekstra-intra granular dalam formula II, III, dan IV menghasilkan perbedaan yang tidak signifikan ($p < 0,05$). Perbedaan yang tidak signifikan ini menunjukkan bahwa perbedaan kadar polimer Pharmacoat 606 yang diberikan secara ekstra-intra granular tidak menyebabkan penurunan jumlah obat yang dilepaskan.

D. Uji Mengembang-mengapung

Sistem penghantaran obat lepas lambat merupakan sistem penghantaran obat dengan memperlambat atau memperpanjang waktu pelepasan obat. Berdasarkan mekanisme penahanan dalam lambung, sistem yang dapat

memperpanjang waktu tinggal dalam lambung secara umum digolongkan dalam tiga jenis yaitu sistem mengapung (*floating system*), sistem mengembang (*swelling system*) dan sistem melekat (*bioadhesive system*) (Siregar, *et. al*, 1999).

Tablet yang telah dibuat dimasukkan ke dalam gelas piala 250 ml yang berisi aquades. Tablet tersebut diamati sifat pengembangannya dan pengapungannya secara visual selama 5 jam pada selang waktu tertentu.

Tabel VI. Hasil pengamatan secara visual sifat pengapungan dan pengembangan tablet vitamin C sediaan lepas lambat dengan polimer Pharmacoat 606

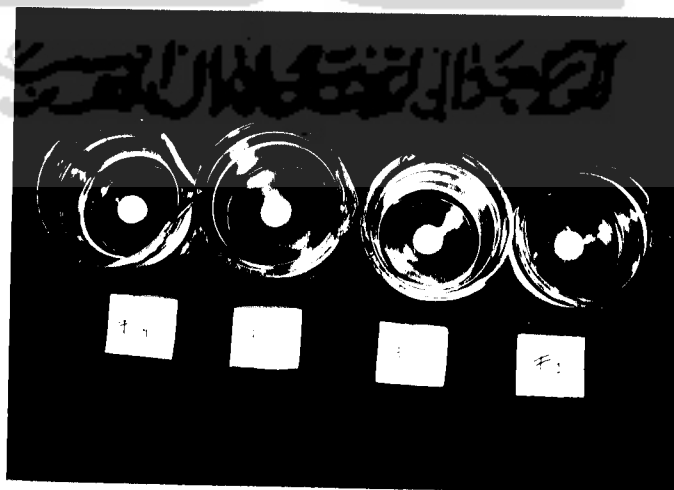
Waktu Pengamatan (jam)	Formula I	Formula II	Formula III	Formula IV
0	Tenggelam, Tidak mengembang, Tidak mengapung	Tenggelam, Tidak mengembang, Tidak mengapung	Tenggelam, Tidak mengembang, Tidak mengapung	Tenggelam, Tidak mengembang, Tidak mengapung
3	Tenggelam, Mengembang, Tidak mengapung	Tenggelam, Mengembang, Tidak mengapung	Tenggelam, Mengembang, Tidak mengapung	Tenggelam, Mengembang, Tidak mengapung
5	Tenggelam, Mengembang, Tidak mengapung	Tenggelam, Mengembang, Tidak mengapung	Tenggelam, Mengembang, Tidak mengapung	Tenggelam, Mengembang, Tidak mengapung

Keterangan :
 Formula I : tanpa penambahan Pharmacoat 606
 Formula II : penambahan Pharmacoat 606 30% : 70%
 Formula III : penambahan Pharmacoat 606 50% : 50%
 Formula IV : penambahan Pharmacoat 606 70% : 30%

Pengujian pengembangan dan pengapungan tablet dengan polimer Pharmacoat 606 menunjukkan hasil seperti terlihat pada tabel VI. Pada jam ke-0 uji mengembang mengapung menunjukkan hasil yang negatif untuk semua formula. Hal ini dikarenakan proses pengembangan dan pengapungan belum

bekerja. Sedangkan pada jam ke-3, pengujian menunjukkan hasil yang berbeda dengan jam ke-0, tablet mengalami proses pengembangan tetapi tidak mengalami proses pengapungan, demikian juga pada jam ke-5. Proses pengembangan terjadi akibat adanya hidrasi ke dalam struktur gel yang terbentuk, sedangkan proses pengapungan menunjukkan hasil yang negatif, kemungkinan disebabkan karena konsentrasi polimer Pharmacoat 606 yang diberikan kurang maksimal, sehingga kandungan polimer Pharmacoat 606 20 % - 30 % belum menunjukkan kisaran optimal terhadap uji pengapungan.

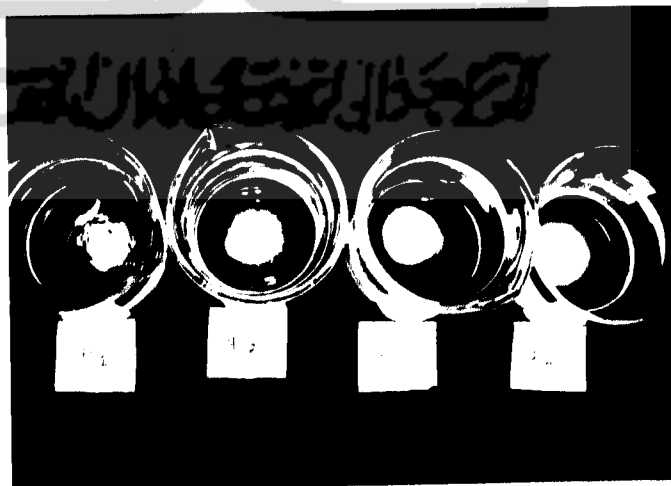
Hasil pengamatan secara visual terhadap uji pengembangan dan pengapungan tablet vitamin C sediaan lepas lambat dengan polimer Pharmacoat 606 dapat dilihat pada gambar 16, 17, 18, dan 19 dibawah ini:



Gambar 16. Uji mengembang vitamin C lepas lambat dengan polimer Pharmacoat 606 pada jam ke-0.



Gambar 17. Uji mengapung vitamin C lepas lambat dengan polimer Pharmacoat 606 pada jam ke-0.



Gambar 18. Uji mengembang vitamin C lepas lambat dengan polimer Pharmacoat 606 pada jam ke-5.



Gambar 19. Uji mengapung vitamin C lepas lambat dengan polimer Pharmacoat 606 pada jam ke-5.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

A. Kesimpulan

1. Pharmacoat 606 dapat memperlambat proses disolusi vitamin C dari tablet lepas lambat vitamin C. Semakin banyak kandungan Pharmacoat 606 yang diberikan secara intra granular atau semakin sedikit kandungan Pharmacoat 606 yang diberikan secara ekstra granular dalam tablet mengakibatkan kemampuan dan kecepatan pelepasan obat semakin kecil, tetapi tidak demikian pada formula III. Hal ini disebabkan karena kurangnya pengontrolan kekerasan pada saat penabletan.
2. Pola pelepasan vitamin C dari sediaan lepas lambat dengan polimer Pharmacoat 606 adalah linear terhadap waktu maupun akar waktu sehingga mengikuti orde nol dan mekanisme pelepasan obat mengikuti mekanisme erosi dan difusi, dimana mekanisme difusi lebih dominan.
3. Kandungan 20 % - 30 % polimer Pharmacoat 606 menunjukkan proses pengembangan tetapi tidak terjadi proses pengapungan dikarenakan konsentrasi polimer Pharmacoat 606 yang diberikan kurang maksimal.

B. Saran

1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai sediaan lepas lambat dengan polimer yang berbeda.
2. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut terhadap sediaan tablet lepas lambat secara *in vivo*.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdou, H. M., 1995, Dissolution, in Remington : *Pharmaceutical Science*, 18th Ed., Mack Publishing Co., Pennsylvania, 589-602.
- Anonim, 1979, *Farmakope Indonesia, Edisi III*, Departemen kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, 6-7.
- Anonim, 1995, *Farmakope Indonesia, Edisi IV*, Departemen kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, 39, 515, 771.
- Anonim, 1995, *The United States Pharmacopoeia*, 23rd Ed., *The United States Pharmacopoeia Convention, Inc.*, Roskville, 1522-1523.
- Anonim, 2000, *The United States Pharmacopoeia*, 27rd Ed., *The United States Pharmacopoeia Convention, Inc.*, Roskville, 139.
- Anonim, 2002, *Report On The International Workshop On The Biopharmaceutics Classification System (BSC): Scientific And Regulatory Aspects In Practice*, <http://www.ualberta.ca/~csps> (19 februari 2002).
- Ansel, H. C., Allen, L.V., Popovich, N.G., 1999, *Pharmaceutical Dosage Form and Drug Delivery Systems*, 7th Ed., Lippincott Williams and Wilkins, Wolters Kluwer Company, Philadelphia, 197-218, 230-236.
- Ballard, E. B., 1978, An Overview of Prolonged Action Drug Dosage Form, in Robinson J. R., (Ed), *Sustained and Controlled Release Drug Delivery System*, Marcel Dekker, New York, 147.
- Boylan, J.C., Cooper, J., and Chowhan, Z.T., 1986, *Handbook of Pharmaceutical Exipients*, The American Pharmaceutical Association, Woshington, 53-55.
- Cahyati, Y., Darijanto, S.T., Mudhakil, D., 1996, Formulasi Sediaan Tablet Lepas Lambat Propanolol Hidroklorida Dengan Menggunakan Matriks Hidrofilik, *Prosiding Kongres Ilmiah XI Ikatan Sarjana farmasi Indonesia*, Semarang, 40.
- Ganiswarna, S. G., Nafrialdi, 1995, *Farmakologi dan Terapi*, Ed IV, Fakultas Kedokteran UI, Jakarta, 722-723.
- Gao, P., Skoug, JW., Nixon, PR., Ju, TR., Stemm, NL., Sung, KC., 1996, Swelling of Hydroxypropyl Methylcellulose Matrix Tablets Mechanistic Study of The Influence of Formulation variables on Matrix Performance and Drug Release, *J Pharm Sci.*, 7, 40

- Garg, S., and Sharma, S., 2003, Gastroretentive Drug Delivery Systems, *Business Briefing Pharmatech*, 2003.
- Higuchi, T., 1963, Mechanism of Sustained-Action Mediation Theoretical Analysis of Rate of Release of Solid Drug Dispersed In Solid Matrices, *J. Pharm Sci.*, 1145-1149
- Hoover, J.E., 1976, *Dispensing of Medication* 8thEd, Mack Publishing Company, Philadelphia, 71-72.
- Khan, K.A., 1975, The Concept of Dissolution Efficiency, *J. Pharm. Pharmacol.*, 27, 48-49.
- Lachman, L., Lieberman, H.A., and Kanig, J.L., 1994, *Teori dan Praktek Farmasi Industri*, diterjemahkan oleh Siti Suyatmi, Edisi III, Universitas Indonesia Press, Jakarta, 690.
- Lipidus, H., Lordi, N.G., 1969, Drug Release From Compressed Hydrophilic Matrices, *J. Pharm Sci.*, 1292-1301.
- Martin, A., Swarbick, J., Cammarata, A., 1993, *Farmasi Fisik*, Jilid 2, diterjemahkan oleh Yoshita, Edisi III, Universitas Indonesia Press, Jakarta, 845- 846.
- Notary, R. E., 1980, *Biopharmaceutics Clinical Pharmacokinetics*, 3rd Ed., Marcel Dekker Inc., New York, 152-159.
- Sciarra and Davies, 1986, *Handbook of Pharmaceutical Excipient*, American Pharmaceutical Association, Washington, 53-55.
- Shargel, L., Yu, B.C., 1999, *Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics*, 4th Ed., Mc. Grow Hill, Medical Publishing Division, New York, 131-141, 172-175.
- Simon, B.H., 2001, Tablet dan Kapsul “Lepas Lambat” (Sustained- Release), *Dexa Media*, No. 3, Vol. 14, 118-119.
- Siregar, C., Cahyati, Y., Wikarsa, S., 1999, Formulasi, Teknologi dan Evaluasi Sediaan Tablet Lepas Lambat Nifedipin dengan Sistem Mengembang-Mengapung, *Prosiding Kongres Ilmiah XI Ikatan Sarjana farmasi Indonesia*, Semarang, 99.
- Voigt, R., 1995, *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi*, Gajah Mada University Press, Jogjakarta, 201-208.



Lampiran

Lampiran 1. Data Hasil Uji Sifat Alir Granul

1. Uji Waktu Alir

Formula	t (menit)					X ± SD
	Replikasi					
	1	2	3	4	5	
F I	4,66	4,85	5,06	4,81	4,91	4,858 ± 0,146
F II	5,37	5,31	5,31	5,28	5,37	5,328 ± 0,040
F III	4,53	4,87	3,96	4,25	3,66	4,254 ± 0,473
F IV	5,00	5,00	4,94	4,90	4,94	4,956 ± 0,043

2. Uji Pengetapan

Jumlah Ketukan	Volume									
	Formula I					Formula II				
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
T 0	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
T 5	95	95	94	94	95	94	95	95	95	95
T 10	94	94	93	92	93	92	93	93	93	93
T 15	93	92	92	91	92	92	92	92	92	92
T 20	93	91	91	91	92	91	91	91	91	92
T 25	93	91	91	90	91	91	91	90	91	91
T 50	92	90	90	90	91	90	90	90	90	90
T 75	91	90	90	89	90	89	90	89	89	90
T 100	91	90	90	89	90	88	89	88	89	89
T 125	91	90	90	89	90	88	88	88	88	89
T 150	91			89	90	88	87	87	88	89
T 175						87	87	87	88	88
T 200						87	87	87	87	88
T 225						87	87	87	87	88
T 250						87	87	87	87	88
T 275									87	88
Berat granul (gram)	54,10	51,95	51,59	51,27	52,20	57,00	56,04	55,83	56,37	56,31
% pengetapan	9	10	10	11	10	13	13	13	13	12
% pengetapan rata-rata	10% ± 0,71					12,8% ± 0,45				

Lampiran 1. (lanjutan)

Jumlah Ketukan	Volume									
	Formula III					Formula IV				
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
T 0	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
T 5	96	95	94	96	95	94	95	94	95	94
T 10	94	93	92	94	93	92	93	92	93	92
T 15	93	92	91	94	92	91	92	90	92	91
T 20	93	91	91	93	91	90	92	90	91	90
T 25	93	91	90	92	91	90	91	89	91	90
T 50	91	90	90	91	90	89	90	88	90	89
T 75	91	89	90	90	89	88	90	88	88	88
T 100	91	89	89	90	88	88	89	87	88	88
T 125	90	89	87	90	88	87	89	87	87	88
T 150	90	89	87	90	88	87	89	85	87	87
T 175	90		87			87	88	85	87	87
T 200	90		87			87	88	85	87	87
T 225						87	88	85	87	87
T 250							88	85		
T 275										
Berat granul (gram)	62,57	61,68	61,29	62,64	62,93	57,25	59,69	58,19	57,03	57,59
% penetapan	10	11	13	10	12	13	12	15	13	13
% Penetapan rata-rata	11,2 ± 1,30					13,2 ± 1,09				

Lampiran 2. Data Hasil Uji Sifat Fisik Tablet

1. Uji Keseragaman Bobot

Tablet	Formula I		Formula II		Formula III		Formula IV	
	Bobot (gram)	M (%)	Bobot (gram)	M (%)	Bobot (gram)	M (%)	Bobot (gram)	M (%)
1	0,664	2,15	0,658	1,23	0,656	0,92	0,663	2,00
2	0,666	2,46	0,661	1,69	0,646	0,61	0,656	0,92
3	0,669	2,92	0,655	0,76	0,661	1,69	0,659	1,38
4	0,667	2,61	0,678	4,30	0,649	0,15	0,659	1,38
5	0,664	2,15	0,685	5,38	0,654	0,61	0,655	0,76
6	0,659	1,38	0,655	0,76	0,651	0,15	0,665	2,30
7	0,668	2,76	0,664	2,15	0,654	0,61	0,652	0,30
8	0,644	2,15	0,657	1,07	0,653	0,46	0,655	0,76
9	0,670	3,07	0,655	0,76	0,658	1,23	0,669	2,92
10	0,661	1,69	0,647	0,46	0,659	1,38	0,673	3,53
11	0,653	0,46	0,646	0,61	0,645	0,76	0,666	2,46
12	0,657	1,07	0,643	1,76	0,663	2,00	0,665	2,30
13	0,653	0,46	0,652	0,30	0,631	2,92	0,666	2,46
14	0,655	0,76	0,652	0,30	0,642	1,23	0,633	2,61
15	0,653	0,46	0,659	1,38	0,656	0,92	0,637	2,00
16	0,655	0,76	0,635	2,30	0,641	1,38	0,633	2,61
17	0,648	0,30	0,650	-	0,628	3,38	0,638	1,84
18	0,655	0,76	0,631	2,92	0,660	1,53	0,676	4,00
19	0,651	0,15	0,640	1,53	0,658	1,23	0,678	4,30
20	0,648	0,30	0,635	2,30	0,633	2,61	0,675	3,84
Bobot rata-rata	0,66		0,65		0,65		0,66	
SD	0,01		0,01		0,01		0,01	
CV(%)	1,06		1,99		1,54		2,12	

2. Uji Kekerasan Tablet

F1	F2	F3	F4
MEAN: 07.21	MEAN: 05.78	MEAN: 06.30	MEAN: 05.82
MIN: 06.45	MIN: 03.81	MIN: 04.24	MIN: 04.00
MAX: 07.82	MAX: 07.76	MAX: 07.24	MAX: 08.98
NUM: 010	NUM: 010	NUM: 010	NUM: 010
HARD:	HARD:	HARD:	HARD:
07.82	06.20	05.38	08.98
07.54	05.20	06.61	05.00
06.93	04.86	06.70	05.90
07.43	04.36	06.90	05.38
06.43	04.13	06.70	05.67
06.45	06.35	06.70	04.71
06.06	07.76	07.24	04.00
06.87	03.81	05.80	06.45
07.69	06.54	04.24	06.24
07.16	07.53	07.03	05.85

Lampiran 2. (lanjutan)

3. Uji Kerapuhan Tablet

	Formula I					Formula II				
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Sebelum	13,282	13,279	13,238	13,278	13,258	12,754	12,960	13,050	12,864	13,023
Sesudah	13,275	13,273	13,235	13,276	13,224	12,735	12,943	13,033	12,843	13,009
Kerapuhan (%)	0,053	0,045	0,023	0,015	0,256	0,149	0,131	0,130	0,163	0,107
X ± SD	0,08 ± 0,10					0,14 ± 0,02				
	Formula III					Formula IV				
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Sebelum	13,324	13,247	13,200	13,007	13,169	13,149	13,138	13,137	13,131	13,082
Sesudah	13,312	13,230	13,188	12,988	13,154	13,132	13,119	13,116	13,107	13,064
Kerapuhan (%)	0,090	0,128	0,091	0,146	0,114	0,129	0,145	0,159	0,183	0,137
X ± SD	0,11 ± 0,02					0,15 ± 0,02				

Lampiran 3. Scanning Kurva Baku Vitamin C

Scaning Kurva Baku Vitamin C dalam Media Aquades

TEST SETUP
 Survey Scan 1:36am 8Feb05
 Test Name KHOZANAH
 Measurement Mode Absorbance
 Start Wavelength 200nm
 Stop Wavelength 300nm
 Scan Speed Fast
 ID# (0=OFF) 1

0.149

0.149

0.149

0.149

0.149

0.149

0.149

0.149

0.149

0.149

0.149

0.149

0.149

0.149

0.149

0.149

0.149

0.149

0.149

0.149

0.149

0.149

0.149

0.149

0.149

0.149

0.149

0.149

0.149

0.149

0.149

0.149

0.149

0.149

0.149

0.149

0.149

0.149

0.149

0.149

0.149

0.149

0.149

0.149

0.149

0.149

0.149

0.149

0.149

0.149

0.149

0.149

0.149

0.149

0.149

0.149

0.149

0.149

0.149

0.149

0.149

0.149

0.149

0.149

0.149

0.149

0.149

0.149

0.149

0.149

0.149

0.149

0.149

0.149

0.149

0.149

0.149

0.149

0.149

0.149

0.149

0.149

0.149

0.149

X= 263 Y= 0.371

TEST SETUP
 Survey Scan 1:37am 8Feb05
 Test Name KHOZANAH
 Measurement Mode Absorbance
 Start Wavelength 200nm
 Stop Wavelength 300nm
 Scan Speed Fast
 ID# (0=OFF) 1

Wavelength	Abs
200	0.012
203	0.008
206	0.006
209	0.006
212	0.009
215	0.013
218	0.019
221	0.028
224	0.040
227	0.049
230	0.063
233	0.083
236	0.108
239	0.134
242	0.165
245	0.195
248	0.226
251	0.268
254	0.308
257	0.343
260	0.360
263	0.371
266	0.360
269	0.332
272	0.291
275	0.241
278	0.190
281	0.147
284	0.107
287	0.071
290	0.042
293	0.021
296	0.009
299	0.001

Lampiran 3 (lanjutan)

Std Curve - Standards 9:59pm 17Feb05
 Test Name KHOZANAH
 Date Standards Measured 17Feb05
 Wavelength 263nm
 Ref. Wavelength Correction Off
 Curve Fit Linear

Curve Fit = Linear
 Slope 0.065
 Intercept 0.066
 Std Dev 0.007
 Corr Coeff 0.999

Std Curve - Standards 10:00pm 17Feb05
 Test Name KHOZANAH
 Date Standards Measured 17Feb05
 Wavelength 263nm
 Ref. Wavelength Correction Off
 Curve Fit Linear

Std#	ug/mL	A(263nm)
1	2.400	0.234
2	3.200	0.267
3	4.000	0.320
4	4.800	0.379
5	5.600	0.427
6	6.400	0.479
7	7.200	0.541
8	8.000	0.588

Curve Fit = Linear
 Slope 0.065
 Intercept 0.066
 Std Dev 0.007
 Corr Coeff 0.999

Lampiran 4. Data Hasil Uji Disolusi

1. Absorban

t (Menit)	Formula I					Formula II				
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
5	0,399	0,503	0,644	0,518	0,286	0,256	0,286	0,324	0,277	0,572
15	0,469	0,668	0,547	0,531	0,650	0,683	0,663	0,606	0,589	0,655
30	0,725	0,569	0,587	0,531	0,722	0,517	0,448	0,469	0,454	0,598
45	0,581	0,611	0,564	0,597	0,658	0,685	0,211	0,615	0,356	0,391
60	0,582	0,583	0,648	0,649	0,672	0,259	0,234	0,218	0,243	0,529
90	0,586	0,469	0,666	0,585	0,578	0,267	0,360	0,279	0,243	0,589
120	0,430	0,561	0,605	0,583	0,560	0,394	0,463	0,457	0,328	0,600
150	0,530	0,488	0,490	0,532	0,591	0,380	0,466	0,482	0,334	0,569
180	0,528	0,524	0,508	0,527	0,577	0,420	0,480	0,471	0,428	0,578
210	0,538	0,455	0,543	0,496	0,557	0,415	0,481	0,454	0,433	0,630
240	0,610	0,544	0,606	0,538	0,586	0,430	0,503	0,461	0,447	0,612
270	0,615	0,453	0,579	0,536	0,536	0,450	0,509	0,465	0,409	0,582
300	0,441	0,498	0,535	0,554	0,383	0,472	0,543	0,476	0,385	0,569

t (Menit)	Formula III					Formula IV				
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
5	0,260	0,252	0,273	0,329	0,714	0,508	0,533	0,200	0,560	0,606
15	0,625	0,738	0,682	0,257	0,741	0,234	0,440	0,237	0,512	0,642
30	0,374	0,322	0,423	0,246	0,610	0,710	0,467	0,669	0,593	0,523
45	0,347	0,241	0,513	0,444	0,393	0,453	0,209	0,414	0,436	0,384
60	0,299	0,280	0,488	0,540	0,525	0,567	0,314	0,377	0,599	0,437
90	0,506	0,379	0,251	0,241	0,633	0,278	0,391	0,467	0,541	0,557
120	0,510	0,593	0,514	0,335	0,626	0,264	0,353	0,278	0,700	0,622
150	0,550	0,596	0,288	0,303	0,609	0,332	0,300	0,395	0,514	0,715
180	0,543	0,552	0,529	0,526	0,604	0,243	0,477	0,371	0,359	0,697
210	0,556	0,645	0,543	0,505	0,526	0,421	0,408	0,511	0,785	0,567
240	0,542	0,561	0,518	0,515	0,511	0,387	0,377	0,486	0,509	0,561
270	0,590	0,606	0,554	0,518	0,556	0,447	0,460	0,527	0,510	0,529
300	0,590	0,610	0,502	0,496	0,523	0,362	0,463	0,505	0,569	0,423

2. Contoh perhitungan

Formula IV replikasi 5

Formula IV Replikasi 5

menit	A	Pengen ceran	Kadar Vitamin C							DE (%)
			mg/1000 ml	mg/1000 ml x pengenceran	mg/900 ml	Faktor Koreksi	Setelah Koreksi	% Terdisolusi	AUC	
5	0,606	5x	8,307692	41,538460	37,384614	0,000000	37,384614	9,346154	23,375	
15	0,642	10x	8,861538	88,615385	79,753847	0,443077	80,196924	20,049231	147	
30	0,523	20x	7,030769	140,615380	126,553842	1,146154	127,699996	31,924999	389,775	
45	0,384	50x	4,892308	244,615400	220,153860	2,369231	222,523091	55,630773	656,625	
60	0,437	50x	5,707692	285,384600	256,846140	3,796154	260,642294	65,160574	905,925	5,90
90	0,557	50x	7,553846	377,692300	339,923070	5,684616	345,607686	86,401922	2273,4	
120	0,622	50x	8,553846	427,692300	384,923070	7,823078	392,746148	98,186537	2768,85	
150	0,715	50x	9,984615	499,230750	449,307675	10,319232	459,626907	114,906727	3196,5	
180	0,697	50x	9,707692	485,384600	436,846140	12,746155	449,592295	112,398074	3409,65	38,25
210	0,567	50x	7,707692	385,384600	346,846140	14,673078	361,519218	90,379805	3041,7	
240	0,561	50x	7,615385	380,769250	342,692325	16,576924	259,269249	89,817312	2703	
270	0,529	50x	7,123077	356,153850	320,538465	18,357693	338,896158	84,724040	2618,1	
300	0,423	50x	5,492308	274,615400	247,153860	19,730770	266,884630	66,721158	2271,6	67,79



Untuk menghitung AUC (Formula III replikasi 1) :

1. $AUC_{0-5} = \frac{1}{2} \times 5 \times 6,72 = 16,8$
2. $AUC_{5-15} = \frac{1}{2} \times 10 \times (6,72 + 19,46) = 130,9$
3. $AUC_{15-30} = \frac{1}{2} \times 15 \times (19,46 + 10,83) = 227,175$
4. $AUC_{30-45} = \frac{1}{2} \times 15 \times (10,83 + 24,62) = 265,875$
5. $AUC_{45-60} = \frac{1}{2} \times 15 \times (24,62 + 40,85) = 491,025$
6. $AUC_{60-90} = \frac{1}{2} \times 30 \times (40,85 + 77,10) = 1769,25$
7. $AUC_{90-120} = \frac{1}{2} \times 30 \times (77,10 + 78,22) = 2329,8$
8. $AUC_{120-150} = \frac{1}{2} \times 30 \times (78,22 + 85,61) = 2457,45$
9. $AUC_{150-180} = \frac{1}{2} \times 30 \times (85,61 + 84,86) = 2557,05$
10. $AUC_{180-210} = \frac{1}{2} \times 30 \times (84,86 + 87,58) = 2586,6$
11. $AUC_{210-240} = \frac{1}{2} \times 30 \times (87,58 + 85,61) = 2597,85$
12. $AUC_{240-270} = \frac{1}{2} \times 30 \times (85,61 + 94,42) = 2700,45$
13. $AUC_{270-300} = \frac{1}{2} \times 30 \times (94,42 + 94,93) = 2840,25$

Untuk menghitung DE 300:

$$DE300 = \frac{AUC_{0-300}}{36000} \times 100\% = \frac{8255.075}{36000} \times 100\% = 22.93$$

Keterangan :

- a. Persamaan kurva baku yang diperoleh adalah :

$$Y = bx + a$$

$$Y = 0,065x + 0,066 \text{ dengan } r = 0,999$$

- b. Menghitung kadar mg/1000 ml

Dengan cara mensubstitusi setiap absorbansi yang diperoleh ke dalam persamaan kurva baku

- c. Menghitung kadar mg/1000 ml x pengenceran

$$\text{Contoh pada menit ke-180} \Rightarrow 7,33842 \times 50 = 366,9231$$

- d. Menghitung mg/900 ml

$$\text{Dengan cara : (mg/1000 ml x pengenceran) x 0,9}$$

e. Menghitung faktor koreksi

$$\frac{5 \text{ ml}}{900 \text{ ml}} \times \text{mg/900 ml} + \text{faktor koreksi sebelumnya}$$

f. Menghitung kadar setelah koreksi

$$\text{mg/900 ml} + \text{faktor koreksi}$$

g. Menghitung persen (%) terdisolusi

$$\frac{\text{Kadar setelah koreksi}}{\text{Jumlah zat aktif dalam obat (400 mg)}} \times 100\%$$



Lampiran 5. Jumlah vitamin C terdisolusi (%)

Waktu (menit)	Akar waktu (menit)	Vitamin C terdisolusi (%)				
		pembanding	Formula I	Formula II	Formula III	Formula IV
5	2,24	0	11,22 ± 4,78	6,94 ± 1,59	7,22 ± 2,45	7,19 ± 2,79
15	3,87	0,99 ± 0,45	47,37 ± 22,14	19,95 ± 1,39	18,89 ± 7,04	12,08 ± 6,18
30	5,48	4,93 ± 3,05	74,98 ± 16,42	30,13 ± 4,36	20,50 ± 12,50	24,36 ± 5,49
45	6,71	10,59 ± 4,88	93,99 ± 6,16	32,63 ± 15,32	36,94 ± 12,49	34,19 ± 12,49
60	7,75	14,85 ± 6,76	98,79 ± 7,30	40,59 ± 22,85	47,55 ± 18,54	48,90 ± 10,96
90	9,49	23,46 ± 7,94	90,63 ± 12,30	49,69 ± 24,91	59,16 ± 29,48	57,01 ± 22,21
120	10,95	31,01 ± 9,64	86,07 ± 13,08	67,50 ± 17,89	79,25 ± 19,91	53,41 ± 25,76
150	12,25	37,74 ± 9,19	82,78 ± 7,23	67,48 ± 16,37	71,61 ± 28,21	60,50 ± 31,25
180	13,42	44,33 ± 11,74	84,37 ± 4,51	72,93 ± 11,48	86,20 ± 6,06	59,73 ± 34,77
210	14,49	51,42 ± 10,86	82,21 ± 7,37	74,58 ± 15,54	87,39 ± 9,50	71,61 ± 12,72
240	15,49	61,47 ± 19,40	92,91 ± 5,98	76,37 ± 13,36	83,41 ± 3,84	71,56 ± 14,39
270	16,43	68,55 ± 16,25	87,66 ± 10,59	75,46 ± 12,17	90,02 ± 6,31	77,30 ± 7,19
300	17,32	79,53 ± 26,45	77,39 ± 12,25	76,90 ± 13,15	86,91 ± 9,41	72,42 ± 13,56

Lampiran 6. Harga k (konstanta pelepasan) dan DE (%) dari masing-masing formula

Harga k

Replikasi	Pembanding	Formula			
		I	II	III	IV
1	0,786	0,611	0,810	1,216	0,654
2	0,772	0,291	1,017	1,271	0,761
3	1,109	0,305	0,884	1,016	0,970
4	1,431	0,441	0,753	1,109	0,977
5	1,181	0,378	0,979	0,782	0,851

Harga DE 300

DE	Replikasi	Pembanding	Formula			
			I	II	III	IV
300	1	22,93	66,53	42,41	58,25	36,15
	2	22,94	64,16	50,07	61,10	42,84
	3	31,45	73,91	47,06	49,81	47,42
	4	42,76	69,04	39,22	44,54	39,25
	5	37,02	70,70	68,87	67,36	67,79

Lampiran 7. Sifat pengapungan dan pengembangan tablet vitamin C lepas lambat

Hasil Pengamatan Secara Visual Sifat Pengapungan dan Pengembangan
Tablet Vitamin C Sediaan Lepas Lambat dengan Polimer HPMC

Waktu Pengamatan (jam)	Formula I	Formula II	Formula III	Formula IV
0	Tenggelam, Tidak mengembang, Tidak mengapung	Tenggelam, Tidak mengembang, Tidak mengapung	Tenggelam, Tidak mengembang, Tidak mengapung	Tenggelam, Tidak mengembang, Tidak mengapung
3	Tenggelam, Mengembang, Tidak mengapung	Tenggelam, Mengembang, Tidak mengapung	Tenggelam, Mengembang, Tidak mengapung	Tenggelam, Mengembang, Tidak mengapung
5	Tenggelam, Mengembang, Tidak mengapung	Tenggelam, Mengembang, Tidak mengapung	Tenggelam, Mengembang, Tidak mengapung	Tenggelam, Mengembang, Tidak mengapung

Lampiran 8. Perhitungan DE 60 dengan analisis varian satu jalan dan uji *tukey* dengan taraf kepercayaan 95%

NPar Tests

Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
de300	25	50.5432	15.27787	22.93	73.91

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		de300
N		25
Normal Parameters(a,b)	Mean	50.5432
	Std. Deviation	15.27787
	Most Extreme Differences	
	Absolute	.134
	Positive	.112
	Negative	-.134
Kolmogorov-Smirnov Z		.668
Asymp. Sig. (2-tailed)		.764

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Oneway

Descriptives

de300

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
pembanding	5	31.4200	8.71704	3.89838	20.5964	42.2436	22.93	42.76
formula 1	5	68.8680	3.75630	1.67987	64.2039	73.5321	64.16	73.91
formula 2	5	49.5260	11.59114	5.18372	35.1337	63.9183	39.22	68.87
formula 3	5	56.2120	9.07669	4.05922	44.9418	67.4822	44.54	67.36
formula 4	5	46.6900	12.52009	5.59915	31.1443	62.2357	36.15	67.79
Total	25	50.5432	15.27787	3.05557	44.2368	56.8496	22.93	73.91

Test of Homogeneity of Variances

de300

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
.842	4	20	.515

Lampiran 8. (lanjutan)

ANOVA

de300

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	3747.561	4	936.890	10.105	.000
Within Groups	1854.360	20	92.718		
Total	5601.921	24			

Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

Dependent Variable: de300
Tukey HSD

(I) formula	(J) formula	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
pembanding	formula 1	-37.44800(*)	6.08993	.000	-55.6713	-19.2247
	formula 2	-18.10600	6.08993	.052	-36.3293	.1173
	formula 3	-24.79200(*)	6.08993	.005	-43.0153	-6.5687
	formula 4	-15.27000	6.08993	.129	-33.4933	2.9533
formula 1	pembanding	37.44800(*)	6.08993	.000	19.2247	55.6713
	formula 2	19.34200(*)	6.08993	.034	1.1187	37.5653
	formula 3	12.65600	6.08993	.268	-5.5673	30.8793
	formula 4	22.17800(*)	6.08993	.013	3.9547	40.4013
formula 2	pembanding	18.10600	6.08993	.052	-.1173	36.3293
	formula 1	-19.34200(*)	6.08993	.034	-37.5653	-1.1187
	formula 3	-6.68600	6.08993	.806	-24.9093	11.5373
	formula 4	2.83600	6.08993	.990	-15.3873	21.0593
formula 3	pembanding	24.79200(*)	6.08993	.005	6.5687	43.0153
	formula 1	-12.65600	6.08993	.268	-30.8793	5.5673
	formula 2	6.68600	6.08993	.806	-11.5373	24.9093
	formula 4	9.52200	6.08993	.536	-8.7013	27.7453
formula 4	pembanding	15.27000	6.08993	.129	-2.9533	33.4933
	formula 1	-22.17800(*)	6.08993	.013	-40.4013	-3.9547
	formula 2	-2.83600	6.08993	.990	-21.0593	15.3873
	formula 3	-9.52200	6.08993	.536	-27.7453	8.7013

* The mean difference is significant at the .05 level.

Lampiran 8. (lanjutan)

Homogeneous Subsets

de300

Tukey HSD

formula	N	Subset for alpha = .05		
		1	2	3
pembanding	5	31.4200		
formula 4	5	46.6900	46.6900	
formula 2	5	49.5260	49.5260	
formula 3	5		56.2120	56.2120
formula 1	5			68.8680
Sig.		.052	.536	.268

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.
 a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 5.000.



Certificate Issue Date : 11 October 2004

Product: MAGNESIUM STEARATE PHARMA GRADE

Batch: MGS E0124 ✓

Notes:

ACCORDING TO : USP 26 / FCC IV / NF 21 / EP 4 / DAB 10 / BP 1998 / JPXIII / CODEX X.
MICROBIOLOGICAL PARAMETERS EXCEPT.

Manufacturing Date : 19 August 2004 ✓

Expiry Date : 18 August 2006 ✓

Test Date : 19 August 2004

Aspect POWDER


Assay	Method	Unit	Limits		Result
			Min	Max	
Melting Point	MFACI050	°C	130	145	145.0
Oxide	MFACI062	%	7.2	8.0	7.73
Moisture	MFACI020	%		<=4.0	2.6
Sieve Residue @ 200 Mesh	MFACI030	%		<=2.0	0.3
Bulk Density	MFACI040	g/l	140	180	180
Sulphates	MFACI470	%		<=0.3	0.3 max.
Chloride	MFACI300	ppm		<=1000	250 max.
Heavy Metals	MFACI390	ppm		<=20	10 CA
Lead	MFACI390	ppm		<=10	3 CA

Customer Name : P.T. Waris

Purchase Order No. 002753/PH/01462
Invoice Number : FAP/02534/2004

LAB QUALITY CONTROL

 Asia Pacific Pte Ltd


Shamshi Inware
Chemist, QA/QC Dept

49916
 GLOBE CHEMICALS GMBH
 SPOHRSTR. 2
 22083 HAMBURG
 GERMANY

28.10.2004

Product name: L-Ascorbic Acid Crystalline
 Pharma / Food Grade
 25kg Carton
 No.: 4551118183
 Order/Item: 4001594820/000010
 Delivery/Item: 4081984911/900004
 Customer ref.: 17495
 Inspection lot no: 300000226101

Article no.: 50048458
 Batch: 00119243K0 ✓ 52
 Quantity: 3,750.0 kg
 Product no.: 065135
 US Product no.: 651351
 Production date: 22.08.2004 ✓
 Date of analysis: 24.08.2004
 Best before /
 retest date: 22.02.2007 ✓

Characteristic	Unit	Value	Lower Limit	Upper Limit	Method
Assay	%	100.2	99.0	100.5	Ph. Eur.
Appearance	-	Conforms	-	-	Ph. Eur.
Identification	-	Conforms	-	-	Ph. Eur.
Appearance of the solution	-	Conforms	-	-	Ph. Eur.
Specific optical rotation	-	Conforms	-	-	Ph. Eur.
pH	-	20.8	20.5	21.5	Ph. Eur.
Sulphated ash	pH	2.4	2.2	2.5	Ph. Eur.
Loss on drying	%	0.00	-	0.10	Ph. Eur.
Oxalic acid (max 0.2%)	%	0.02	-	0.10	Ph. Eur.
Arsenic (max 3 ppm)	-	Conforms	-	-	Ph. Eur.
Iron (max 2 ppm)	-	Conforms	-	-	FCC
Copper (max 5 ppm)	-	Conforms	-	-	Ph. Eur.
Lead (max 5 ppm)	-	Conforms	-	-	Ph. Eur.
Mercury (max 1 ppm)	-	Conforms	-	-	Ph. Eur.
Heavy metals (max 10 ppm)	-	Conforms	-	-	AAS
Organic volatile impurities	-	Conforms	-	-	Ph. Eur.
Residual Solvents: Methanol *)	-	Conforms	-	-	USP
	-	Conforms	-	-	Ph. Eur.

Additional Information :

*) Class 2 Methanol < 50mg/kg.
 The product complies with Ph.Eur, USP, FCC, E300

BASF Health & Nutrition A/S
 Ms. Kirsten Høgh Nielsen
 Quality Assurance

This certificate has been electronically printed and is valid without signature.

P.O. Box 236
 Malmperken 6
 DK-2740 Ballerup

Brudestrupvej 42
 DK-8500 Grenaa

Please note that the certificates of analysis are also conveniently available online and around the clock at www.worldaccount.basf.com

FAX NO 0062215262533

PT BASF Indonesia
 Plaza Great River, 10F, JL. HR. Rasuna
 12950 Said Blok X-2 No.1, Jakarta
 Indonesia

2004-12-07
 GKA/M320
 Dr.Leyendecker
 0621-60-45308
 CERTIFICATE NO 1669
 PAGE 1 OF 6

CERTIFICATE OF ANALYSIS ACCORDING TO DIN 55350-18-4.2.2

Kollidon® 25 Polymer

MATERIAL	50022384
ORDER	1327183683 000010
DELIVERY	8027064883 000001
LOT/NO	22112747G0 ✓
LOT/QTY	1450.000 KG
TOTAL	2000.000 KG

50kg PE-Drum, removable head
 Purchase Order/Customer Product#
 4511042843
 50022384

Water	2.31 g/100g
Max.: 5.00 g/100g	
pH-value	3.4
Min.: 3.0 Max.: 5.0	
K-value	26.6
Min.: 22.5 Max.: 26.7	
Formaldehyd	74 mg/kg
Max.: 400 mg/kg	
Acetaldehyd	67 mg/kg
Max.: 5.00 mg/kg	
Heavy metals	<10 mg/kg
Max.: 10 mg/kg	
Residue on ignition / Sulphated ash	<0.05 g/100g
Max.: 0.10 g/100g	
Hydrazine	<1 mg/kg
Max.: 1 mg/kg	
Appearance of solution	Entspricht / conforms
(clear, max. B6, B7, R7)	
Vinylpyrrolidone	<2 mg/kg
Max.: 10 mg/kg	
2-pyrrolidone	1.69 g/100g
Min.: 1.00 g/100g Max.: 3.00 g/100g	

Th
of
SP

The aforementioned data shall constitute the agreed contractual quality of the product at the time of passing of risk. The data are controlled at regular intervals as part of our assurance program. Neither these data nor the properties of product specimens shall imply any legally binding guarantee of certain properties or of fitness for a specific purpose. No liability of ours can be derived therefrom.

Takehara Kagaku Kogyo Co., Ltd.
(TAKEHARA CHEMICAL INDUSTRIAL CO., LTD)

Osaka Office:

Osaka-Daichi Seimei Building 10F,
1-8-17, Umeda, Kita-ku,
Osaka 530-0001, Japan
Telephone: +81-6-4797-1201

HEAD OFFICE

9-7, HAKAZAKI 1-CHOME, AKASHI 673, JAPAN

TOKYO OFFICE

TOEI NISHI-SHINBASHI BUILDING, 13-5, NISHI-SHINBASHI 1-CHOME, MINATOKU, TOKYO 105, JAPAN

PLANTS

HIROSHIMA, OKAYAMA, FUKUSHIMA

CERTIFICATE OF ANALYSIS

Article: Talc USP powder 'P-Talc'

DATE: July 21, 2004

Invoice No.: WJ-251

Weight: 7,000 kgs (20 kg X 350 bags)

Lot No.: 06306

Specification

Test result

Identification:

- (1) An insoluble residue of silica remains
- (2) A white, crystalline precipitate of magnesium ammonium phosphate separates

passes test

passes test

Purity test:

- (1) Acid-soluble substances : not more than 2.0%
- (2) Reaction: neutral
- (3) Soluble substances: not more than 0.1%
- (4) Water-soluble iron : the liquid is not blue in color
- (5) Arsenic : not more than 3 ppm
- (6) Heavy metal: not more than 0.004%
- (7) Lead: not more than 0.001%

not more than 2.0%

neutral

0.05%

passes test

0.05 pp.m

not more than 0.004%

not more than 0.001%

Loss on ignition:

Not more than 6.5% (1g, 1000 °C)

5.2%

Microbial limits:

The total bacterial count does not exceed 500 per g.

not more than 500 per g

Other properties:

- (1) Apparent specific gravity : 0.25 ~ 0.35 (g/cc)
- (2) Whiteness : 91 ~ 95 (%)
- (3) Moisture : 0.3 (%) max.
- (4) PH : 8.7 ~ 9.7
- (5) Oil absorption : 33 ~ 37 (cc/100g)
- (6) Average particle size : 8.0 ~ 10.0 (micron)

0.254

93.2

0.25

9.20

36.0

8.42

Date of Manufacturing: June 30, 2004

Date of Expiry : June 29, 2007

Yours truly

TAKEHARA KAGAKU KOGYO CO., LTD.
Technical Department


Izumi / Manager