

DAFTAR PUSTAKA

1. Leslie Z. Benet, Fabio Broccatelli, & Tudor I. Oprea., 2011, **“BDDCS Applied to Over 900 Drugs”**, The AAPS Journal Received, Vol. 13, No. 4, p. 520-522 & 530.
2. Anggi Nadya B., 2014, **“Penggunaan Siklodekstrin Dalam Bidang Farmasi”**, UGM., Yogyakarta, Vol 10 No. 01. Hlm. 197-200.
3. Departemen Kesehatan Republik Inonesia, 1995, **“Farmakope Indonesia”** Edisi IV, Jakarta, Hlm. 73-74.
4. **“Bitish Phamacopoeia”**, 2003, The Stationery office, London, Vol. I-II, Hlm. 79.
5. Elin, Y. Sukandar., Dkk., 2013, **“ISO FARMAKOTERAPI”**, Jakarta, ISFI Penerbit., Hlm. 601-602.
6. Goodman & Gilman., 2012 , **“Dasar Farmakologi Terapi”**, Penerbit Sekolah Farmasi ITB, Ed. 10. Jakarta : EGC., Hlm. 700-701.
7. *Dipiro. J. T.*, 2009, **“Pharmacoterapy Handbook”**, 7th Edition, Mc Graw Hill, New York, p. 4-5.
8. Arthur H. Kibbe., **“Handbook of Pharmaceutical Excipients”**, American Pharmaceutical Association, 3rd Edition, Washington D.C, p. 165-167.
9. Hiremath, S. N., Raghavendra, R. K., et al., 2008, **“Dissolution Enhancement of Gliclazide by Preparation of Inclusion Complex with β -cyclodextrin”**, Asian Journal of Pharmaceutics, p. 73-76.
10. Challa, R., Ahuja, A., et al, 2005, **“Cyclodextrin in Drug Delivery”**, An Updated Review, AAPS PharmSci Tech, 6, (2), p. 329-357.
11. Thorsteinn, L., & Marcus E. Brewster, 1996, **“Pharmaceutical Applications of Cyclodextrin Drug Solubilization and Stabilization”**, Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 85 (10), p. 1017-1024.
12. Manca, M. L., Zaru, M., et al, 2005, **“Diclofenac- β -Cyclodextrin Binary Systems: Physicochemical Characterization and In vitro Dissolution and Diffusion Studies”**, AAPS PharmSciTech, 6, (3) Article 58, p. 464.

13. Uekama, K., 2004, **“Design and Evaluation of Cyclodextrin-Based Drug Formulation”**, Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 52, p. 900-915.
14. Mikhail, V. R., Yoshihisa, I., (1998), **“Complexation Thermodynamics of Cyclodextrins”**, Inoue Photochirogenesis Project, 98, (5), P. 1875-1879.
15. G. Zingone, F. Rubbesa, 2005., **“Preformulation Study of the Inclusion Complex Warfarin- β -Cyclodextrin”**, International Journal Of Pharmaceutics, Vol. 291, p. 4-5.
16. Patil, J. S., V., Kadam D. C., et al, 2010, **“Inclusion Complex System; A Novel Technique to Improve The Solubility and Bioavailability of Poorly Soluble Drugs”**, *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, p. 29-32.
17. Parikh, D. M., 1997, **“Handbook of Pharmaceuticals Granulation Technology”**, New York: Marcel Dekker, p. 48.
18. Tayade Pralhad & Kale Rajendrakumar, 2004, **“Study of Freeze-Dried Quercetin-Cyclodextrin Binary Systems by DSC, FT-IR, X-ray Diffraction and SEM Analysis”**, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, Vol. 34, p. 333-339.
19. Harmita, 2006, **“Buku Ajar Analisis Fisikokimia”**, Depok, Departemen Farmasi FMIPA UI, Hlm. 55-59.
20. Swarbrick, J., 2007, **“X-Ray Powder Diffractometer”**, Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, 3rd Edition, Volume 6., USA: Pharmaceutech, p. 3726-3727, 4103.
21. Agus Sujatno, Rohmad Salam, Dkk., 2015, **“Studi Scanning Electron Microscopy (SEM) Untuk Karakterisasi Proses Oksidasi Paduan Zirkonium”**, Jurnal Forum Nuklir (JFN), Vol 9., No. 2, Hlm. 44-48.
22. Leason, Lewis J, J Thuro Carstensen, 1974, **“Dissolution Technology”**, The Industrial Pharmaceutical Technology Section of the Academy of Pharmaceutical Science, Washington, D.C, p. 24-27
23. Abdau, H. M., 1989, **“Dissolution, Bioavailability & Bioequivalence”**, Mack Publ., Co., Easton, p. 56-59
24. Sekhon, B. S., 2010, **“Microwave-Assisted Pharmaceutical Synthesis”**, An Overview, International Journal of PharmTech Research, 2, (1), p. 827-833.

25. Bekers, O., Uitjtendaal, E. V., et al, 1991, **“Cyclodextrin in pharmaceutical field”**, Drug Dev, Ind. Pharm, 17, (11), p. 1503-1549.
26. Loftsson, T., & Brewster, M. E., 1996, **“Pharmaceutical applications of β - cyclodextrin, drug solubilization and stabilization”**, J Pharm Sci, 85, (10), p. 1017-1024.



LAMPIRAN 1
SERTIFIKAT ANALISIS ALOPURINOL

YIXING CITY XINGYU MEDICINE CHEMICALS CO., LTD.
CERTIFICATE OF ANALYSIS

PRODUCT NAME	ALLOPURINOL	PHARMACOPOLIA STANDARD	BP2007
BATCH NO.	20141210		
BATCH QUANTITY		NET WEIGHT	25KG/DRUM
MANUFACTURE DATE	DEC. 10, 2014	EXPIRY DATE	DEC. 09, 2018
ANALYSIS DATE	DEC. 09, 2014	REPORT DATE	DEC. 09, 2014

TESTS	SPECIFICATIONS & LIMITS	RESULTS
Character	A white or almost white powder, very slightly soluble in water and insoluble in ethanol. It dissolves in dilute solutions of alkali hydroxide. The ratio of absorbance is between 0.52 to 0.62. The IR Spectrum is C.W.R.R.	Complies
Identification	A white precipitate is produced. Complies as per TLC test.	A) 0.57 Complies C) Complies D) Complies
Appearance of solution	A solution in water is colorless to clear & odorless. A solution in water is colorless to clear & odorless.	Complies
Related substances (HPLC)	Impurity A: NMT 0.1% Impurity B: C (NMT 0.1%) Impurity D: NMT 0.1% Impurity E: NMT 0.1% Unknown single impurity: NMT 0.1% Total unknown impurities: NMT 0.3%	Absent 0.02% Absent Absent 0.06% 0.09%
Odor	< 0.1PPM	NMT DETECTABLE
Loss on drying	NMT 0.5%	0.05%
Heavy metals	NMT 20PPM	Less than 20PPM
Sulfurated Ash	NMT 0.1%	0.08%
Assay (Dried Basis) (HPLC)	100.0% to 102.0%	101.03%

CONCLUSION: conform with BP2007

Functionary: _____ Checker: 王 亮 Examiner: 马旭辉

Gambar 5.1. Sertifikat analisis alopurinol

LAMPIRAN 2

ANALISIS BAHAN BAKU OLEH PT. KIMIA FARMA

Kode Dokumen : FQC-01-0022/03
Tgl. Berlaku Dokumen : 13 Februari 2013

Plant Bandung

kimia farma

LAPORAN ANALISA BAHAN BAKU

Nama Bahan Baku : ALLOPURINOLUM		No. Batch : 20141010 Exp. Date/Re-Test : 09-12-2018
Kode Bahan : 3012010 Origin : Yixing city xingyu medicine chemicals Co., Ltd - China No. LA : B150618 No. SP : P153176	Supplier : PT. Multibuana Cipta Sejahtera Tgl. Sampling : 16-10-2015 Tgl. Selesai : 19-10-2015	Jumlah : 75 kg Pemeriksa : Singgih No. B785 : B150618

No.	PEMERIKSAAN	PERSYARATAN	HASIL
1.	Pemerian (R)	Serbuk putih atau hampir putih	Serbuk putih
2.	Kelarutan	Sangat sukar larut dalam air dan alkohol 96%	Sesuai
3.	Identifikasi (R)	a. Spektrum serapan ultraviolet larutan uji menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada Allopurinolum baku b. Terbentuk endapan putih yang tidak larut dengan penambahan 5 ml ammonium	Sesuai Sesuai
4.	Susut Pengeringan (R)	Tidak lebih dari 0,5%	0,11%
5.	Sisa Pemijaran	Tidak lebih dari 0,1%	0,03%
6.	Logam Berat	Tidak lebih dari 0,002% (20 bpi)	Sesuai
7.	Kadar (R)	Antara 97,0% dan 102,0%, dihitung terhadap berat kering	99,54%

Pustaka : USP 34, BP 2009, Modifikasi BP 2009
Kesimpulan : Memenuhi Syarat

Bandung, 20 - 10 - 2015
Penanggung Jawab :
AMP
(Nurul Fatmahan, S.Farm., Apt)

Ket. : (*) Coret yang tidak perlu

Halaman 1 dari 1

J. Pejajaran No. 29 -31
Bandung 40171
Indonesia
Telp. (022) 4204043, 4204044
Fax. (022) 4287079
Email: info@kimiafarma.com.id

Gambar 5.2. Laporan analisa bahan baku alopurinol

LAMPIRAN 2

(LANJUTAN)

Kode Dokumen : FQC-01-0355/01
Tgl. Berlaku Dokumen : 26 Maret 2014



Pemeriksaan

LAPORAN ANALISA BAHAN BAKU

Nama Bahan Baku : BETA CYCLODEXTRIN		No. Batch : E1034	Exp. Date/Re-Test : 10-12-2018
Kode Bahan : 3012283	Supplier : PT. Sigma Husada	Jumlah : 250 kg	
Origin : Roquette-France	Tgl. Sampling : 24-03-2014	Pemeriksa : Tatang	
No. LA : B140253	Tgl. Selesai : 26-03-2014	No. BTBS : B140253	
No. SP : P143071			

No.	PEMERIKSAAN	PERSYARATAN	HASIL
1.	Pemerian (R)	Serbuk kristal halus berwarna putih, hampir tidak berbau	Serbuk kristal halus warna putih, hampir tidak berbau
2.	Kelarutan	Sangat mudah larut dalam air, praktis tidak larut dalam alkohol	Sesuai
3.	Identifikasi (R)	Terbentuk endapan warna coklat kekuningan	Sesuai
4.	Kejernihan dan warna larutan	Larutan jernih dan tidak berwarna	Sesuai
5.	Rotasi optik	Antara +160° dan +164°	+163,2°
6.	pH (R)	Antara 5,0 dan 8,0	5,74
7.	Kadar Air	Tidak lebih dari 14,0%	9,86%
8.	Kadar abu	Tidak lebih dari 0,1%	0,01%
9.	Logam Berat	Tidak lebih dari 5 ppm	Sesuai

Pustaka : USP 34

Kesimpulan : Memenuhi Syarat

Bandung, 27-03-2014

Penanggung Jawab :
AMQC

Tatung

(Diah Sofiyanti, S.Si, Apt)

Cat. : (*) Coret yang tidak perlu

Halaman 1 dari 1

Jl. Pajajaran No. 29-31

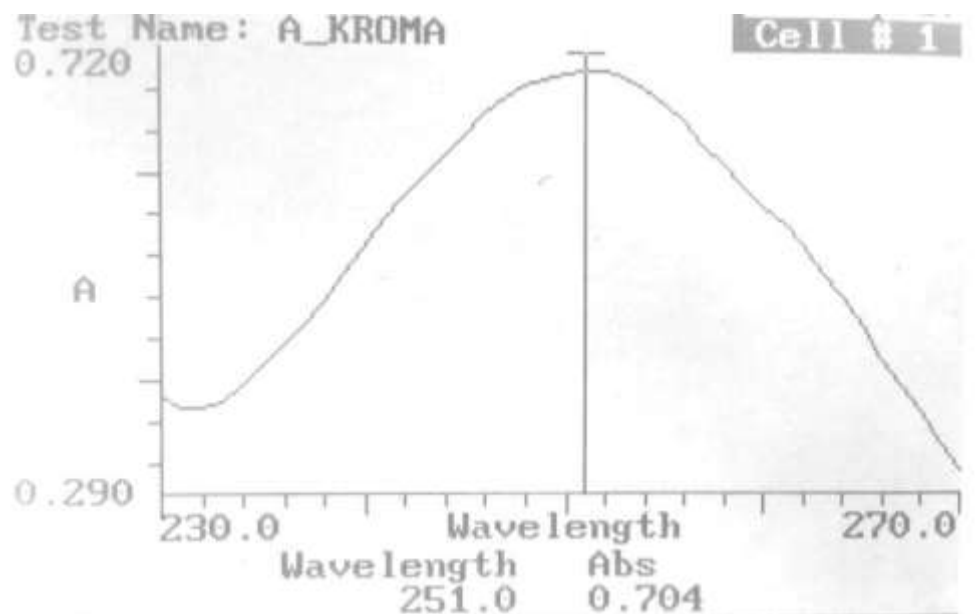
Bandung 40171

Indonesia

Telp. (022) 4204043, 4204044

Fax. (022) 4237079

Gambar 5.3. Laporan analisa bahan baku β -siklodekstrin

LAMPIRAN 3**PENETAPAN PANJANG GELOBANG SERAPAN MAKSIMUM
ALOPURINOL**

Gambar 5.4 Puncak serapan maksimum alopurinol

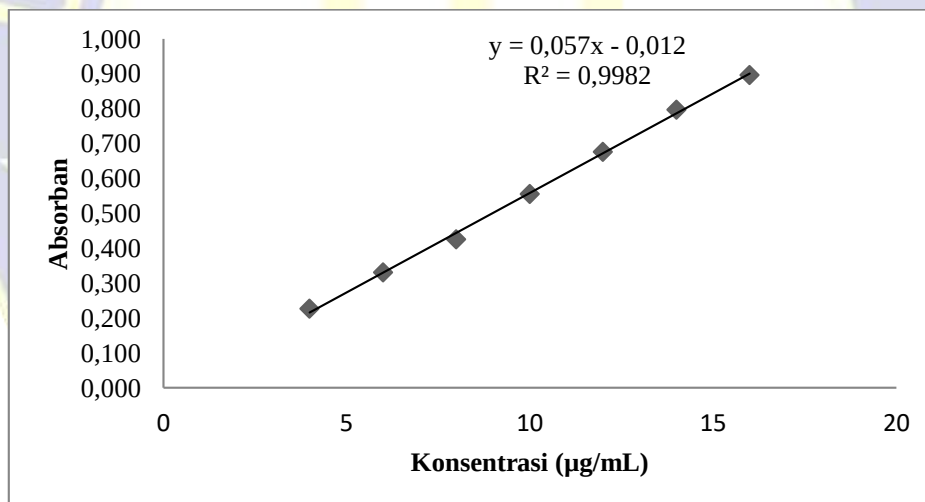
LAMPIRAN 4

PEMBUATAN KURVA STANDAR

Tabel 5.1

Serapan Larutan Alopurinol Berbagai Konsentrasi dalam Larutan NaOH 0,1 N pada Panjang Gelombang 251 nm

Konsentrasi ($\mu\text{g/mL}$)	Serapan (Absorban)
4	0,227
6	0,330
8	0,425
10	0,555
12	0,676
14	0,797
16	0,896



Gambar 5.5 Kurva standar serapan terhadap konsentrasi alopurinol dalam NaOH 0,1 N pada panjang gelombang 251nm.

LAMPIRAN 5

**FORMULASI KOMPLEKS INKLUSI
ALOPURINOL DAN β -SIKLODEKSTRIN**

Tabel 5.2
Formulasi alopurinol dan β -siklodekstrin

Metode	Proporsi Molar		Alopurinol (mg)	β -Siklodekstrin (mg)
	Alopurinol	β – siklodekstrin		
FD 1	1	1	1000	8340
FD 2	1	2	1000	16680
FD 3	1	3	1000	25020
K 1	1	1	1000	8340
K 2	1	2	1000	16680
K 3	1	3	1000	25020
CF 1	1	1	1000	8340
CF 2	1	2	1000	16680
CF 3	1	3	1000	25020

Keterangan :

FD 1 = Freeze Drying 1:1

FD 2 = Freeze Drying 1:2

FD 3 = Freeze Drying 1:3

K 1 = Kneading 1:1

K 2 = Kneading 1:2

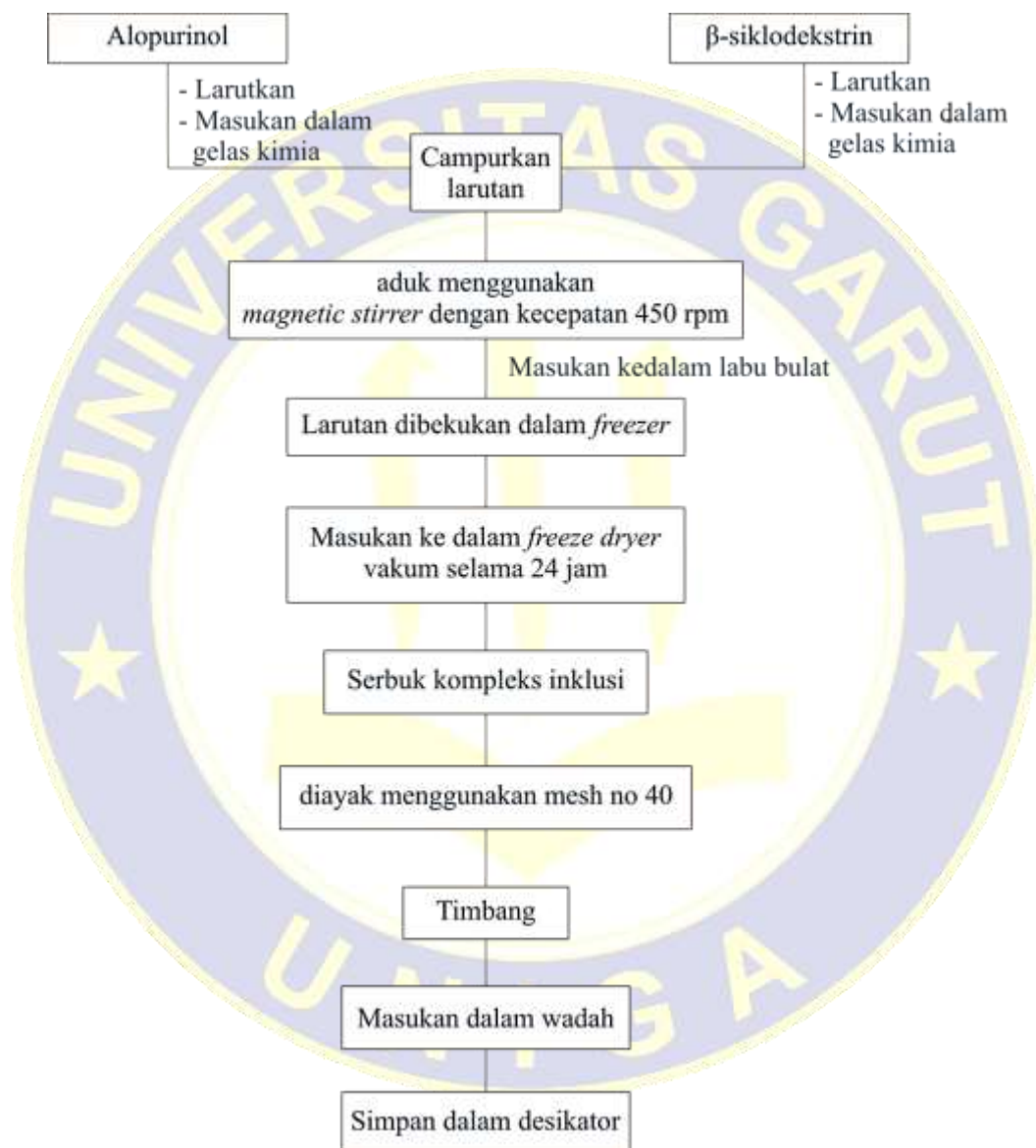
K 3 = Kneading 1:3

CF 1 = Campuran Fisik 1:1

CF 2 = Campuran Fisik 1:2

CF 3 = Campuran Fisik 1:3

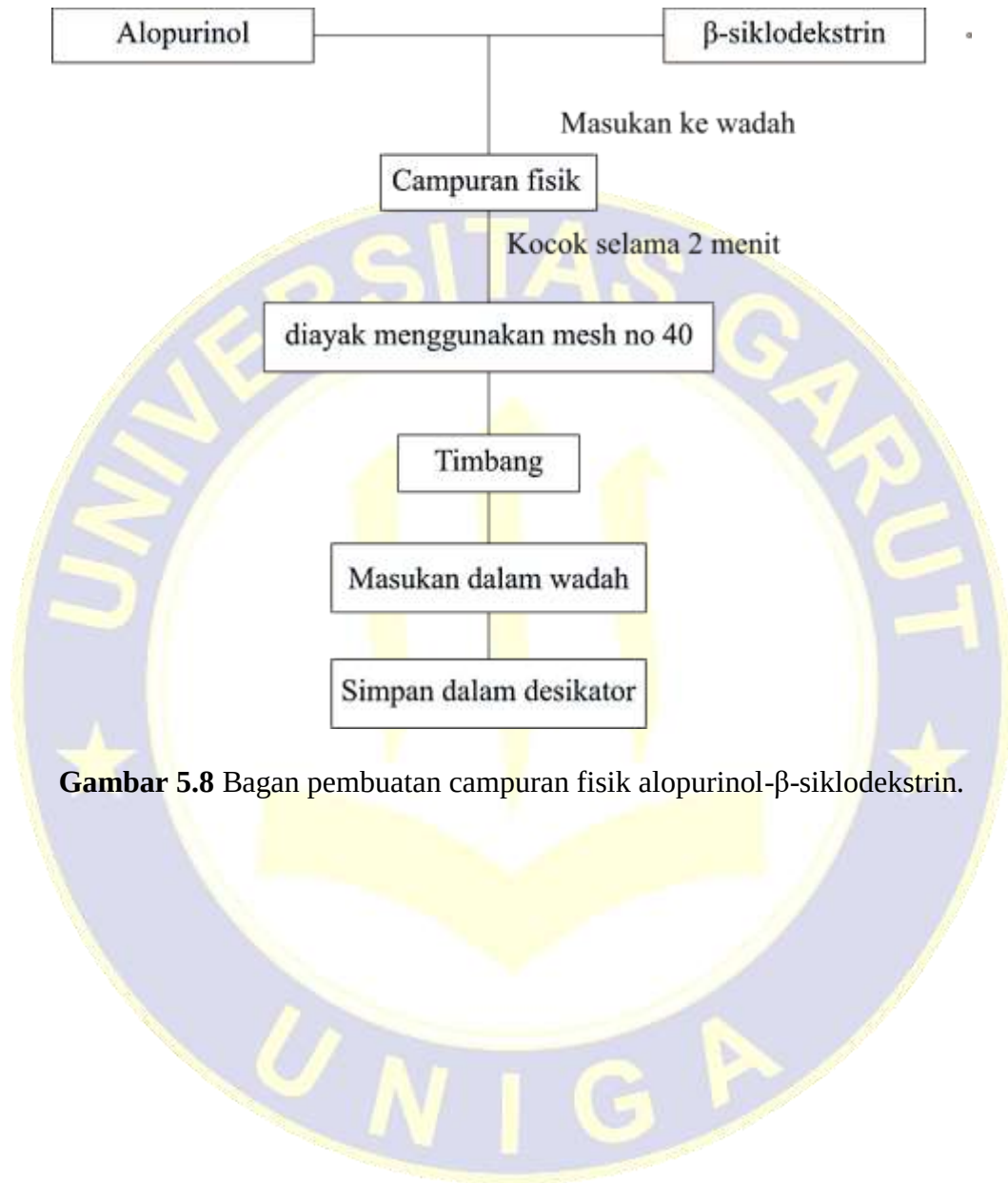
LAMPIRAN 6

PEMBUATAN KOMPLEKS INKLUSI METODE *FREEZE DRYING***Gambar 5.6** Bagan pembuatan kompleks inklusi metode *freeze drying*.

LAMPIRAN 7

PEMBUATAN KOMPLEKS INKLUSI METODE *KNEADING***Gambar 5.7** Bagan pembuatan kompleks inklusi metode *kneading*

LAMPIRAN 8

PEMBUATAN CAMPURAN FISIK ALOPURINOL- β -SIKLODEKSTRIN

Gambar 5.8 Bagan pembuatan campuran fisik alopurinol- β -siklodekstrin.

LAMPIRAN 9**GAMBAR SEDIAAN**

Gambar 5.9 Kompleks inklusi metode *freeze drying*



Gambar 5.10 Kompleks inklusi metode *kneading*



Gambar 5.11 Campuran fisik alopurinol- β -siklodekstrin

LAMPIRAN 10

**PERSENTASE HASAIL CAMPURAN KOMPLEKS INKLUSI METODE
FREEZE DRYING, KNEADING DAN CAMPURAN FISIK**

Tabel 5.3

Bobot akhir dan Persentase Hasil Campuran Metode *Freeze Drying*

Metode	Proporsi Molar	Alopurinol (mg)	β -siklo (mg)	Bobot Teori (mg)	Bobot Akhir (mg)	% Hasil Campuran
FD 1	1:1	1000	8340	9340	8550	91,54
FD 2	1:2	1000	16680	17680	17210	97,34
FD 3	1:3	1000	25020	26020	25580	98,31

Keterangan :

FD 1 = *Freeze Drying* 1:1

FD 2 = *Freeze Drying* 1:2

FD 3 = *Freeze Drying* 1:3

Tabel 5.4

Bobot Akhir dan Persentase Hasil Campuran Metode *Kneading*

Metode	Proporsi Molar	Alopurinol (mg)	β -siklo (mg)	Bobot Teori (mg)	Bobot Akhir (mg)	% Hasil Campuran
K 1	1 : 1	1000	8340	9340	8160	87,37
K 2	1 : 2	1000	16680	17680	17040	96,38
K 3	1 : 3	1000	25020	26020	25570	98,27

Keterangan :

K 1 = *Kneading* 1:1

K 2 = *Kneading* 1:2

K 3 = *Kneading* 1:3

LAMPIRAN 10

(LANJUTAN)

Tabel 5.5
 Bobot Akhir dan Persentase Hasil Campuran Metode Campuran Fisik

Metode	Proporsi Molar	Alopurinol (mg)	β -siklo (mg)	Bobot Teori (mg)	Bobot Akhir (mg)	% Hasil Campuran
CF 1	1 : 1	1000	8340	9340	9320	99,79
CF 2	1 : 2	1000	16680	17680	17658	99,88
CF 3	1 : 3	1000	25020	26020	25980	99,85

Keterangan :

CF 1 = Campuran Fisik 1:1

CF 2 = Campuran Fisik 1:2

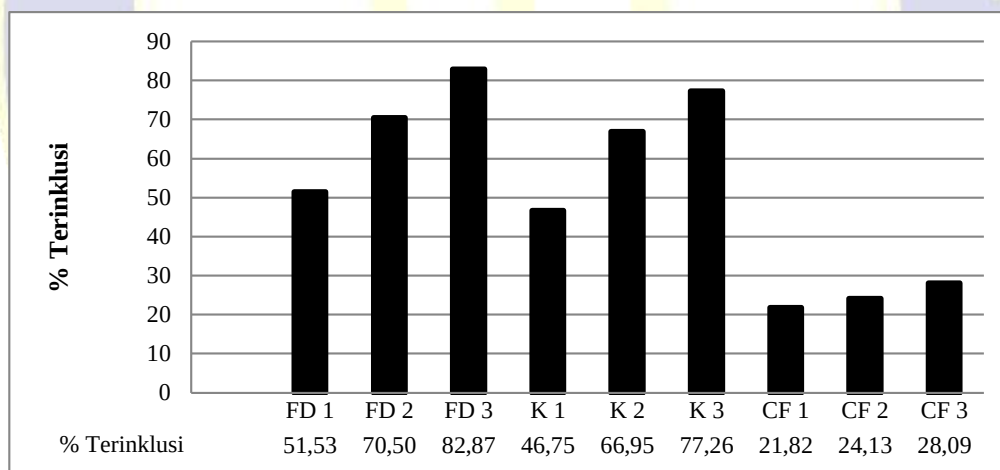
CF 3 = Campuran Fisik 1:3

LAMPIRAN 11

PERSENTASE OBAT TERINKLUSI

Tabel 5.6
Persentase Terinklusi Alopurinol dalam β -siklodekstrin

Metode	Absorban			% Terinklusi
	1	2	3	
FD 1	0,674	0,671	0,680	51,53
FD 2	0,455	0,452	0,458	70,50
FD 3	0,356	0,357	0,359	82,87
K 1	0,683	0,685	0,686	46,75
K 2	0,436	0,438	0,434	66,96
K 3	0,331	0,332	0,334	77,26
CF 1	0,553	0,555	0,551	21,82
CF 2	0,324	0,327	0,322	24,13
CF 3	0,236	0,234	0,239	28,09



Gambar 5.12 Grafik persentase obat terinklusi

LAMPIRAN 12

UJI DISOLUSI KOMPLEKS INKLUSI

Tabel 5.7

Persentase Terdisolusi Alopurinol Murni dengan Kompleks Inklusi
Alopurinol- β -siklodekstrin dalam HCl 0,1 N

Menit Ke-	Metode									
	Alo	CF 1	CF 2	CF 3	K 1	K 2	K 3	FD 1	FD 2	FD 3
10	36,28	43,37	47,61	48,94	52,90	54,11	58,84	61	63,58	66,74
20	38,81	46,09	51,66	52,94	57,06	61,86	67,92	70,94	72,81	76,32
30	41,35	49,53	52,88	56,53	67,58	71,58	76,01	79,26	83,80	85,85
40	43,64	51,49	53,95	59,59	72,85	78,26	82,05	85,61	87,29	92,10
45	46,47	52,17	56,28	60,31	76,43	83,65	84,32	86,57	88,91	93,38
50	48,96	54,33	57,80	61,37	82,26	84,82	86,61	88,37	90,50	95,08
60	50,80	56,09	58,64	62,12	85,17	87,20	89,48	90,81	92,52	95,47

Keterangan :

Alo = Alopurinol

CF 1 = Campuran Fisik 1:1

CF 2 = Campuran Fisik 1:2

CF 3 = Campuran Fisik 1:3

K 1 = *Kneading* 1:1

K 2 = *Kneading* 1:2

K 3 = *Kneading* 1:3

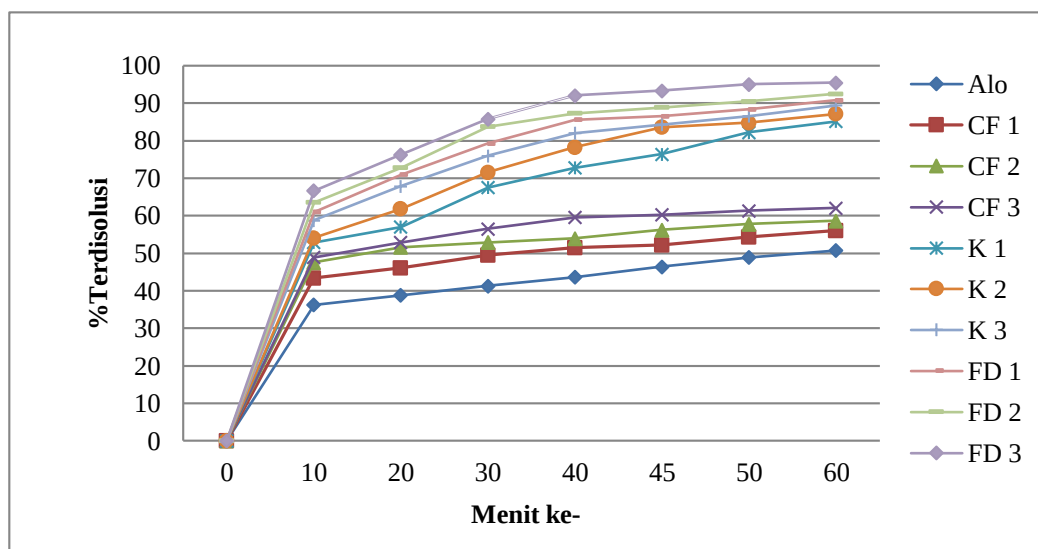
FD 1 = *Freeze Drying* 1:1

FD 2 = *Freeze Drying* 1:2

FD 3 = *Freeze Drying* 1:3

LAMPIRAN 12

(LANJUTAN)

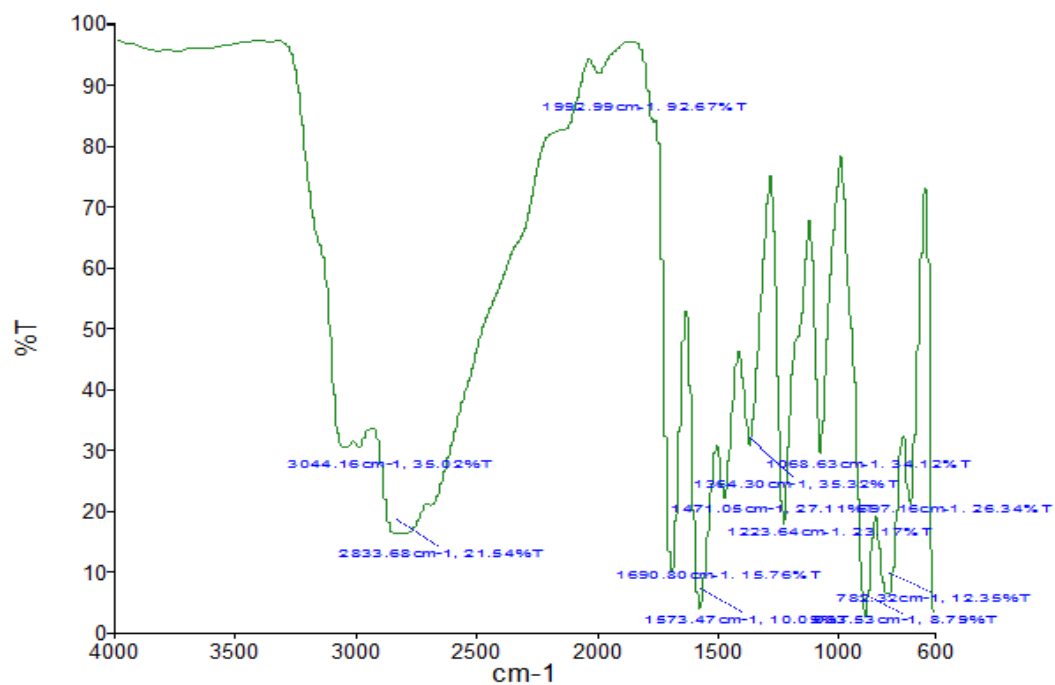


Gambar 5.13 Grafik persentase terdisolusi alopurinol murni dan kompleks inklusi

Keterangan :

- Alo = Alopurinol
- CF 1 = Campuran Fisik 1:1
- CF 2 = Campuran Fisik 1:2
- CF 3 = Campuran Fisik 1:3
- K 1 = *Kneading* 1:1
- K 2 = *Kneading* 1:2
- K 3 = *Kneading* 1:3
- FD 1 = *Freeze Drying* 1:1
- FD 2 = *Freeze Drying* 1:2
- FD 3 = *Freeze Drying* 1:3

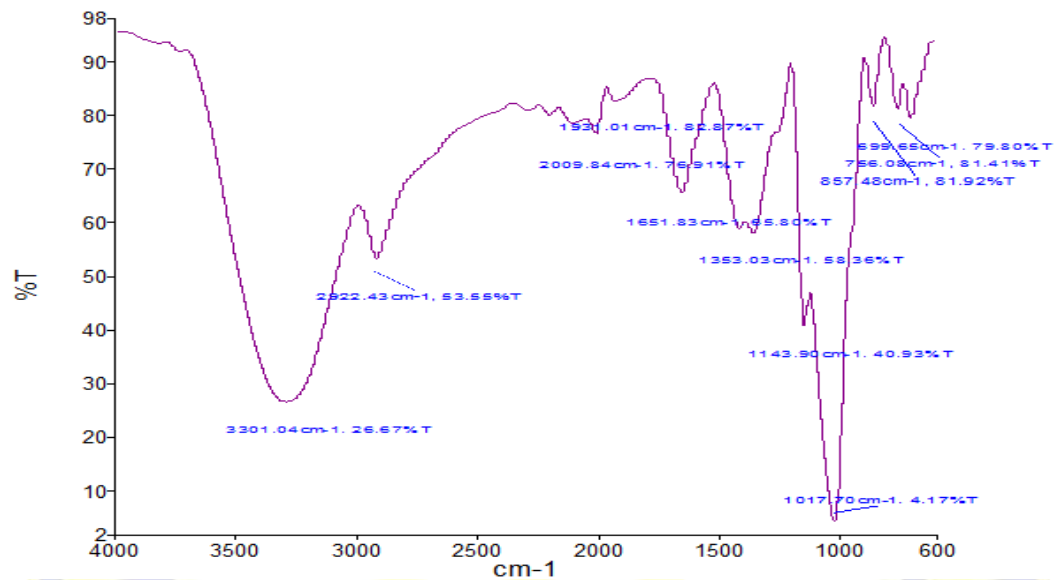
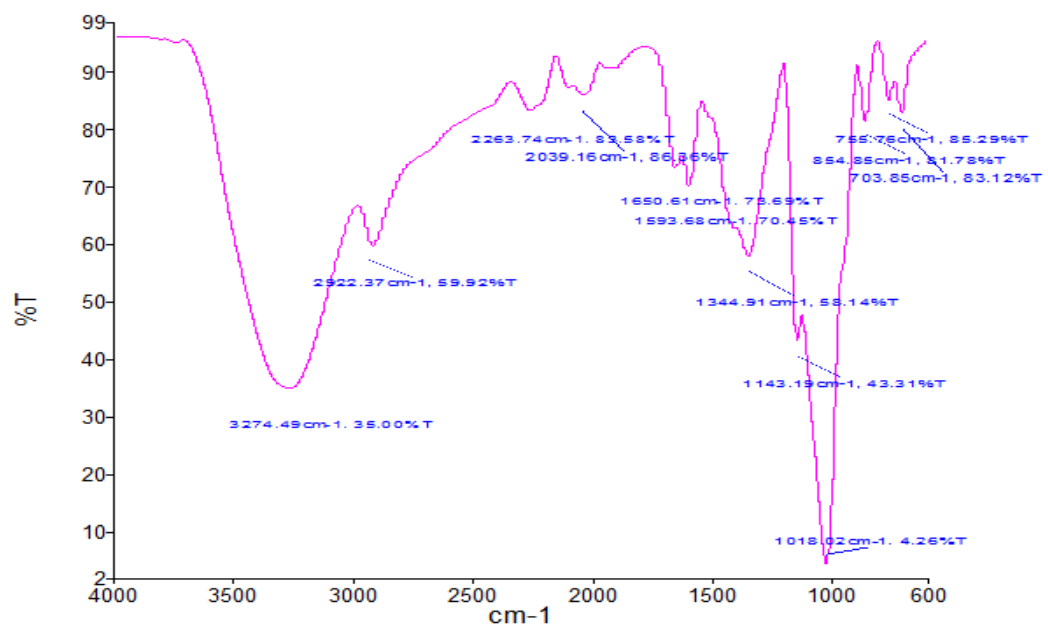
LAMPIRAN 13

KAREKTERISASI KOMPELKS INKLUSI MENGGUNAKAN
FT-IR

Gambar 5.14 Spektrum alopurinol murni

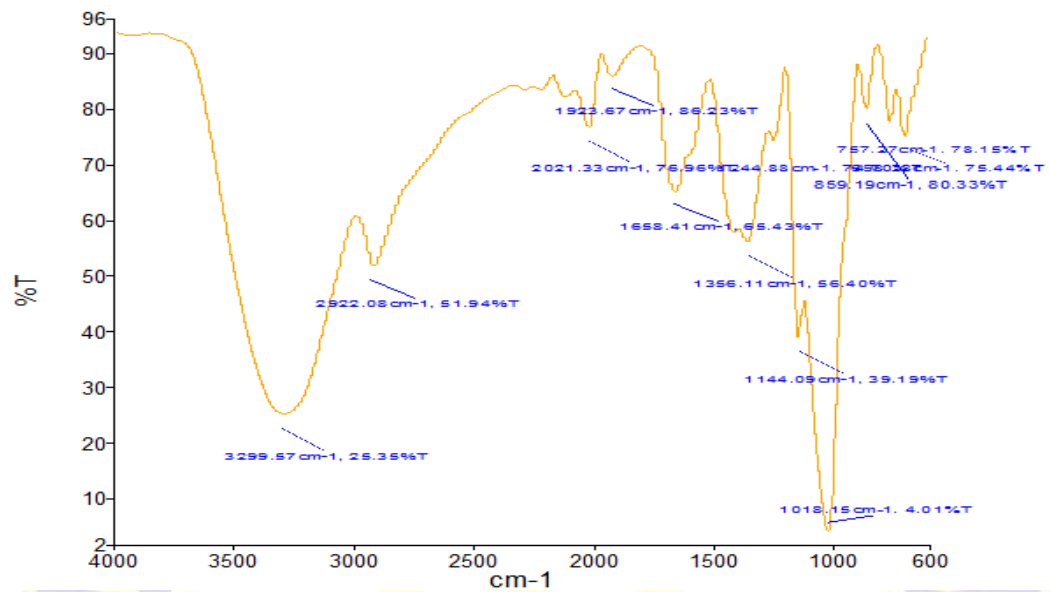
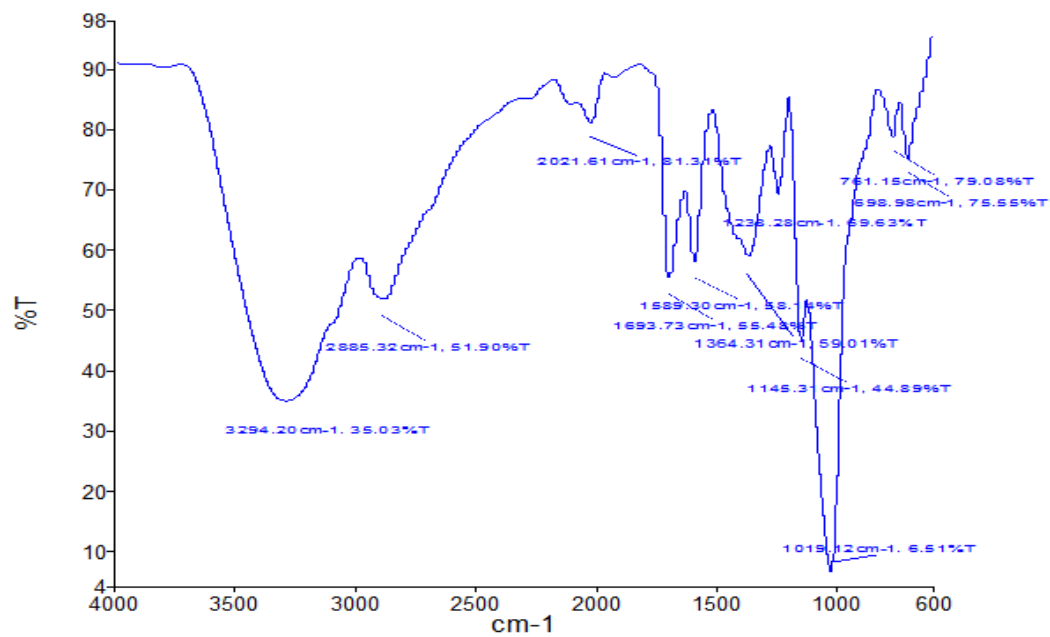
LAMPIRAN 13

(LANJUTAN)

Gambar 5.15 Spektrum β -siklodekstrin murniGambar 5.16 Spektrum kompleks inklusi metode *freeze drying*

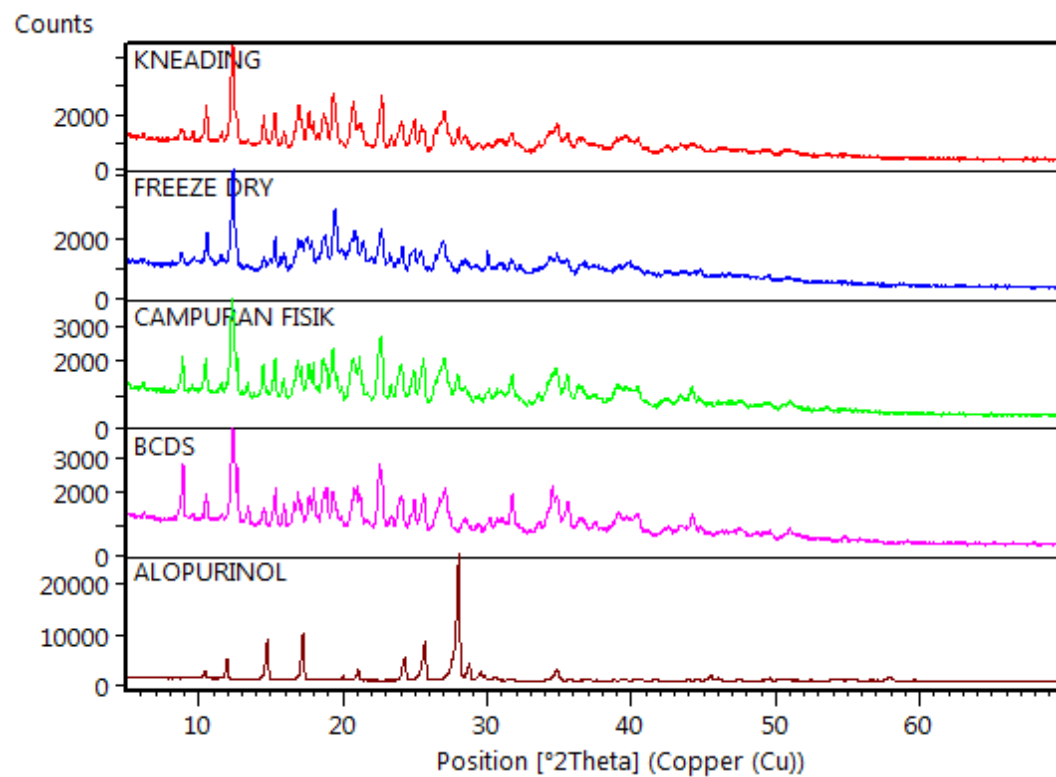
LAMPIRAN 13

(LANJUTAN)

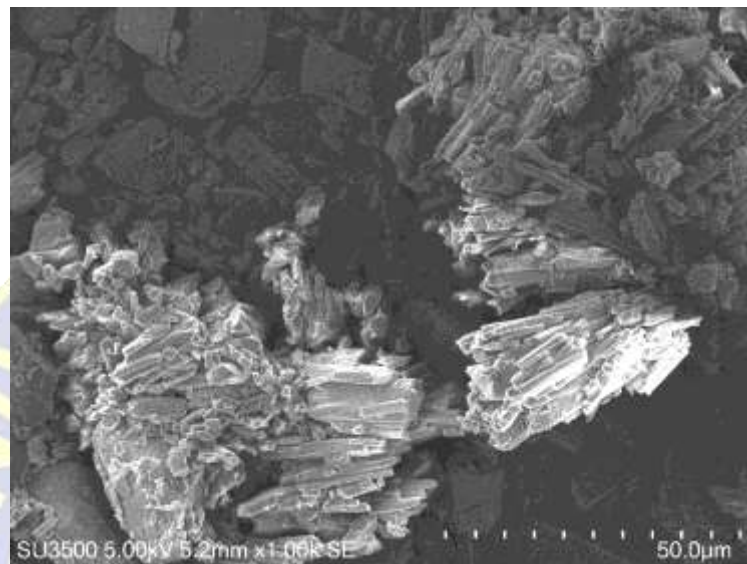
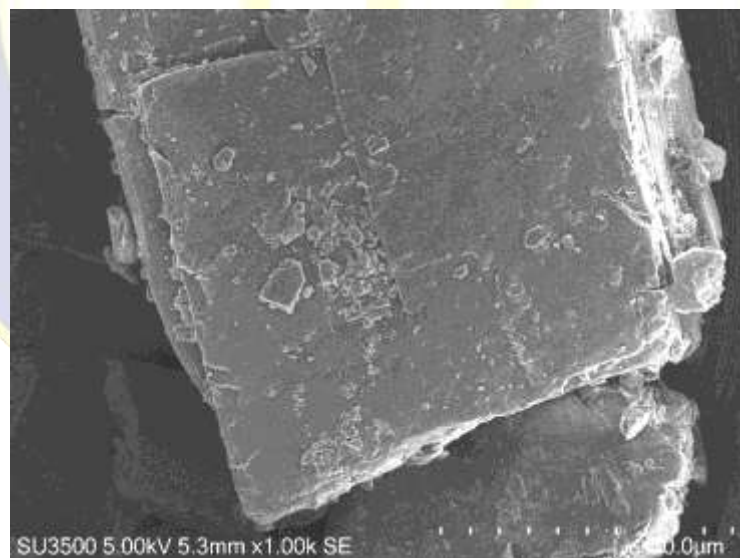
Gambar 5.17 Spektrum kompleks inklusi metode *kneading*

Gambar 5.18 Spektrum kompleks inklusi metode campuran fisik

LAMPIRAN 14
ANALISIS DIFRAKSI Sinar-X (XRD)

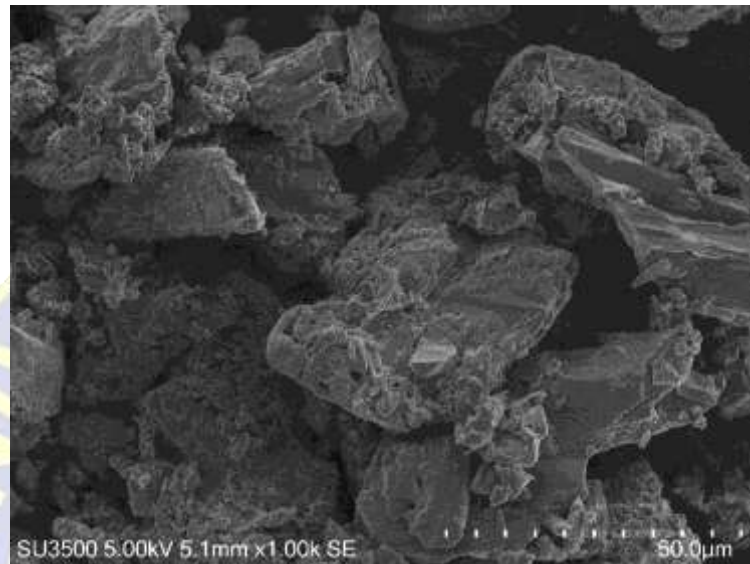


Gambar 5.19 Difraktogram sinar-X

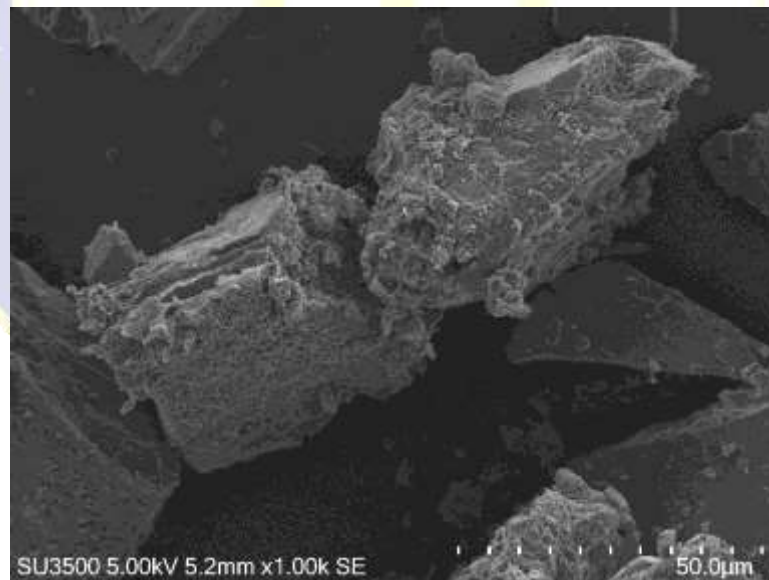
LAMPIRAN 15**MORFOLOGI KOMPLEKS INKLUSI MENGGUNAKAN
SCANNING ELECTRON MICROSCOPY (SEM) PERBESARAN 1000 X****Gambar 5.20** Morfologi alopurinol murni menggunakan SEM**Gambar 5.21** Morfologi β -siklodekstrin murni menggunakan SEM

LAMPIRAN 15

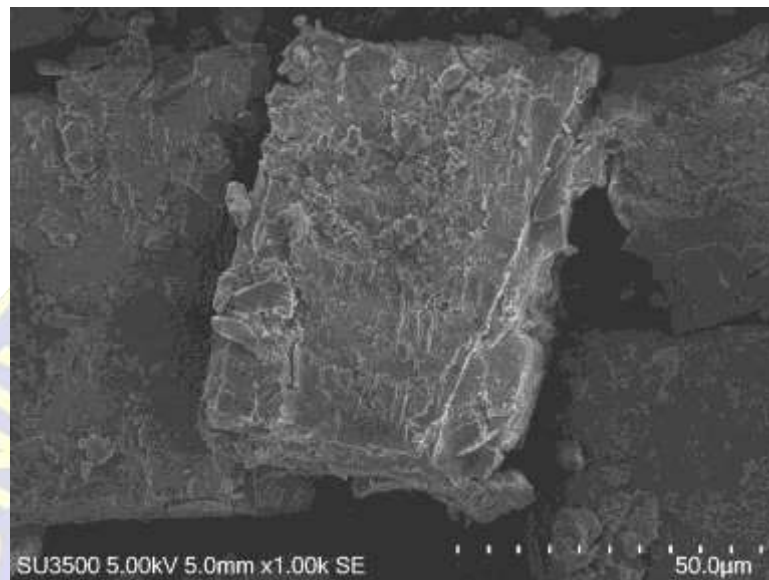
(LANJUTAN)



Gambar 5.22 Morfologi kompleks inklusi metode *freeze drying*



Gambar 5.23 Morfologi kompleks inklusi metode *kneading*

LAMPIRAN 15**(LANJUTAN)**

Gambar 5.24 morfologi kompleks inklusi campuran fisik