

LAPORAN AKHIR
Penelitian Unggulan Perguruan Tinggi
Tahun Anggaran 2013



FENERAPAN PRODUK FITOFARMAKA KAPSUL GANDARUSA
(OBAT KE PRIA) PADA SKALA INDUSTRI

Oleh:

1. Prof.Dr. Bambang Prajogo E.W., MS. (KETUA)
2. Dr. Achmad Radjaram (ANGGOTA 1)

Dibiayai oleh DIPA BOPTN Tahun Anggaran 2013 sesuai dengan Surat Keputusan Rektor Universitas Airlangga Tentang Kegiatan Penelitian Unggulan Perguruan Tinggi Nomor: 8714/UN3/KR/2013, Tanggal 25 Juni 2013

UNIVERSITAS AIRLANGGA
2013

LAPORAN AKHIR
Penelitian Unggulan Perguruan Tinggi
Tahun Anggaran 2013



PENERAPAN PRODUK FITOFARMAKA KAPSUL GANDARUSA
(OBAT KB PRIA) PADA SKALA INDUSTRI

Oleh:

- | | |
|---------------------------------------|-------------|
| 1. Prof.Dr. Bambang Prajogo E.W., MS. | (KETUA) |
| 2. Dr. Achmad Radjaram | (ANGGOTA 1) |

Dibiayai oleh DIPA BOPTN Tahun Anggaran 2013 sesuai dengan Surat Keputusan Rektor Universitas Airlangga Tentang Kegiatan Penelitian Unggulan Perguruan Tinggi Nomor: 8714/UN3/KR/2013, Tanggal 25 Juni 2013

UNIVERSITAS AIRLANGGA
2013

HALAMAN PENGESAHAN

Judul : Penerapan Produk Fitofarmaka Kapsul Gandarusa
(Obat KB Pria) pada Skala Industri


Peneliti/Pelaksana
Nama lengkap : Prof.Dr. Bambang Prajogo E.W., MS.
NIDN : 0017125602
Jabatan fungsional : Guru Besar
Program studi : Farmakognosi dan Fitokimia
Nomor HP : +62 31 5033710/+62 31 5020514
Alamat surel (e-mail) : prajogo_ew@yahoo.com

Anggota (1)
Nama lengkap : Dr. Achmad Radjaram
Perguruan Tinggi : Universitas Airlangga


Institusi Mitra (jika ada)
Nama institusi Mitra : PT. Indofarma (Jakarta)
Tahun pelaksanaan : Tahun ke-1 dari rencana 1 tahun
Biaya tahun berjalan : Rp. 50.000.000,-
Biaya keseluruhan : Rp. 50.000.000,-

Surabaya, 30 Oktober 2013

Ketua Peneliti,



Prof.Dr. Bambang Prajogo E.W., MS
NIP 19561217 198503 1 004

Mengetahui
Dekan,


Dr. Hj. Umi Athijah, MS., Apt
NIP 19560407 198103 2 001

Mengetahui,
Ketua Lembaga Penelitian dan Pengabdian Kepada Masyarakat,




Dr. Djoko Agus Purwanto, Apt., M.Si
NIP 19590805 198701 1 001

RINGKASAN

Uji praklinik telah dilakukan membuktikan secara signifikan efek positif yang mendukung potensi *Justicia gendarussa* sebagai kontrasepsi pria sehingga dilakukan tahapan uji berikutnya. Tahapan uji berikutnya adalah uji fase klinik, ini dilakukan untuk menjadikan ekstrak daun *Justicia gendarussa* sebagai obat fitofarmaka. Untuk keperluan uji klinik fase I telah diformula kapsul gendarusa dengan 2 macam formula. Komposisi formula 1 adalah Ekstrak 284,5 mg, Primogel 3%, Mg Stearat 1%, Cab-o-sil 10,20%, Avicel 2,04%, Amilum 15,3%, dan Laktosa ad 700 g. Komposisi formula 2 adalah Ekstrak 213,4 mg, Primogel 3%, Mg Stearat 1%, Cab-o-sil 8,16%, Avicel 2,85%, Amilum 15,3%, dan Laktosa ad 700 g. Pada Fase II digunakan 2 formula juga. Formula 1 dengan komposisi Ekstrak Etanol 300 mg, Avicel PH 101 140 mg, Cab-o-sil 70 mg, dan Laktosa 190 mg. Formula 2 dengan komposisi Ekstrak Etanol 450 mg, Avicel PH 101 140 mg, Cab-O-Sil 70 mg, dan Laktosa 90 mg. Pada Fase III digunakan satu formula dengan Ekstrak sejumlah 450 mg, dan bahan tambahan dengan komposisi Cab-osil 100 mg, Laktosa 60 mg, dan Pati Jagung 140 mg. Pada proses pembuatan ini disaat pengeringan granul. Seharusnya satu kapsul granul sejumlah 750 mg, tetapi setelah pengeringan massa granul menjadi 410 mg per kapsul.

Hambatan yang sering terjadi pada pengembangan kapsul ekstrak etanol 70% daun *Justicia gendarussa* adalah jumlah kadar gendarusin A. Pada awal sebelum dilakukan pengembangan dilakukan terlebih dahulu penetapan kadar gendarusin A dalam ekstrak, lalu ditentukan jumlah ekstrak yang dibutuhkan untuk memenuhi dosis gendarusin A setiap kapsul. Untuk itu dilakukan pengembangan formulasi untuk mencari formula mana yang dapat memberikan hasil kadar bahan aktif yang ditentukan berada diantara 80-120% dari pernyataan pada etiket (AOAC, 2002) dan proses yang bagaimana yang dapat tetap menjaga kadar gendarusin A tetap berada dalam rentang tersebut. Lalu formula dan cara proses tersebut diterapkan menjadi skala industri. Pada pengembangan suatu produk selalu dimulai dari skala laboratorium, lalu dikembangkan lebih besar menjadi skala industri. Pada skala laboratorium perlu ditetapkan suatu parameter-parameter standart agar menjadi acuan pada skala industri, sehingga hasil yang didapatkan akan akurat dan sesuai dengan skala laboratorium. Parameter itu akan menjadi suatu spesifikasi dan standart dari produk industri tersebut sehingga dapat menghasilkan produk kapsul gendarusa sebagai obat KB pria yang baik.

Hasil pada penelitian kali ini diperoleh formula ekstrak 450 mg, Cab-O-Sil 105 mg, Laktosa 60 mg, pati Jagung 140 mg dan Tween 80 4,5 mg. Adapun evaluasi fisik granul diperoleh : kecepatan Alir Granul 4,8 g/s., Kandungan Lemas 2,71% (persyaratkan $a < 5\%$), Penentuan Jumlah Fines 8,48%, bulk density adalah 0,522 g/ml dan 0,535 g/ml. taping density 0,567 g/ml dan 0,569 g/ml.

Kesimpulan : untuk memperoleh formula granul pada skala industry diperoleh perbedaan formula, untuk penyesuaian dalam memenuhi persyaratan sediaan kapsul, yaitu : yaitu : ekstrak etanol 70% daun *J. gendarussa* bebas alkaloid 450 mg, Cal-O-sil 105 mg, laktosa 60 mg, pati jagung 140 mg, dan tween 80 4,5 mg.

PRAKATA

Puji Syukur kami panjatkan kehadirat Allah SWT atas segala rahmat dan hidayah-Nya sehingga kami dapat menjalankan rangkaian penelitian ini sampai pada penyelesaian laporan akhir. Pada kesempatan ini kami menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Menteri Pendidikan dan Kebudayaan Republik Indonesia, yang mempercayakan pelaksanaan dan pendanaan penelitian ini kepada kami.
2. Rektor Universitas Airlangga yang telah memberi kepercayaan dan kesempatan untuk melakukan penelitian ini.
3. Direktur PT Indofarma, atas dukungan dan kesempatan menggunakan fasilitas peralatan yang sangat berharga ini
4. Dekan Fakultas Farmasi Universitas Airlangga yang telah memberikan kesempatan yang seluas-luasnya untuk dilakukannya penelitian ini.
5. Ketua Departemen Farmakognosi dan Fitokimia atas fasilitas laboratorium untuk mendukung pelaksanaan penelitian ini.

Rasa terimakasih ini menyertai do'a kami kepada Allah SWT, semoga budi baik dan jerih payah selama ini memperoleh manfaat yang sebanyak-banyaknya baik bagi institusi pendidikan, Universitas Airlangga, dan masyarakat pada umumnya.

Surabaya, 30 Oktober 2013

Tim Peneliti

DAFTAR ISI



HALAMAN SAMPUL	
HALAMAN PENGESAHAN	
RINGKASAN	ii
PRAKATA	iii
DAFTAR ISI	iv
DAFTAR TABEL	vi
DAFTAR GAMBAR	vii
DAFTAR LAMPIRAN	viii
BAB I PENDAHULUAN	1
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Ekstrak etanol 70% daun J. gendarussa Burm f.	5
2.2 Granulasi	7
2.3 Karakteristik Granul	8
2.4 Disolusi	11
2.5 Tinjauan Bahan Tambahan Granul	12
2.6 Analisa dengan Metode HPLC	16
BAB III TUJUAN DAN MANFAAT PENELITIAN	19
3.1 Tujuan Penelitian	19
3.2 Manfaat Penelitian	19
BAB IV METODE PENELITIAN	20
4.1 Rancangan Penelitian	20
4.2 Alat	20
4.3 Prosedur Penelitian	21

BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN	28
5.1 Autentik Tanaman <i>J. gendarussa</i>	29
5.2 Analisa Mikroskopik Daun <i>J. gendarussa</i>	29
5.3 Hasil Pembuatan Ekstrak Etanol 70% bebas alkaloid	33
5.4 Analisa Cemaran	35
5.5 Analisa HPLC	37
5.6 Analisa Hasil Evaluasi Mutu Fisik Granul	41
BAB VI RENCANA TAHAPAN BERIKUTNYA	42
BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN	43
DAFTAR PUSTAKA	44
LAMPIRAN	46

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1	Hubungan Sudut Diam dan Daya Alir	10
Tabel 2.2	Komposisi fase gerak eluasi gradient	18
Tabel 4.1	Komposisi Formulasi Granul per 2 kapsul	23
Tabel 4.2	Penyimpangan Bobot Rata-rata Isi Kapsul	27
Tabel 5.1	Hasil Ekstrak etanol 70% Daun <i>J. gendarussa</i> Burm.f bebas alkaloid	34
Tabel 5.2	Pembuatan Ekstrak daun <i>J. gendarussa</i> Burm.f	34
Tabel 5.3	Hasil Pengujian deteksi Alkaloid	35
Tabel 5.4	Hasil Pemeriksaan Cemarkan Logam Simplisia daun <i>J. gendarussa</i>	35
Tabel 5.5	Hasil Pemeriksaan Mikrobiologi Simplisia daun <i>J. gendarussa</i>	35
Tabel 5.6	Hasil Pemeriksaan Cemarkan Logam Ekstrak etanol 70% daun <i>J. gendarussa</i> bebas alkaloid	36
Tabel 5.7	Hasil Pemeriksaan Mikrobiologi Ekstrak etanol 70% daun <i>J. gendarussa</i> bebas alkaloid	36
Tabel 5.8	Hasil evaluasi mutu fisik granul ekstrak etanol 70% daun <i>J. Gendarussa</i>	41

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Apigenin	5
Gambar 2.2	Struktur Molekul Gendarusin A	5
Gambar 2.3	Kerangka Kerja Pembuatan Ekstrak Etanol 70% Daun <i>J.gendarussa</i> Burm. f.	6
Gambar 2.4	Penentuan sifat alir dan sudut diam	9
Gambar 2.5	Ilustrasi skema proses disolusi sediaan padat	11
Gambar 2.6	Struktur tween 80	12
Gambar 2.7	Struktur α - lactosa monohidrat	13
Gambar 2.8	Struktur pati jagung	14
Gambar 2.9	Struktur Cab-O-Sil	15
Gambar 5.1	Tanaman <i>J. gendarussa</i> Burm.f	29
Gambar 5.2	Bentuk Mikroskopik irisan daun <i>J. gendarussa</i>	31
Gambar 5.3	Bentuk mikroskopik serbuk daun <i>J. gendarussa</i>	32
Gambar 5.4	Hasil Profil Kromatogram gendarusin A dalam larutan cuplikan 9,6 ppm	38
Gambar 5.5	Hasil Profil Kromatogram ekstrak etanol 70% bebas alkaloid daun <i>J. gendarussa</i> dalam larutan cuplikan 100.000 ppm	38
Gambar 5.6	Hasil Profil Kromatogram ekstrak etanol 70% bebas alkaloid daun <i>J. gendarussa</i> dan gendarusin dalam larutan cuplikan pada $\lambda=340$ nm	39

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1	Format Catatan Harian	47
Lampiran 2	Logbook Penelitian	48
Lampiran 3	Foto Penelitian	49

BAB I

PENDAHULUAN

Telah dilakukan berbagai uji praklinik terhadap *Justicia gendarussa* untuk menjadikan sediaan fitofarmaka, dan hasil yang diperoleh menunjukkan efek positif yang mendukung potensi kontrasepsi pria. Uji praklinik yang telah dilakukan membuktikan secara signifikan sehingga dilakukan tahapan uji berikutnya. Tahapan uji berikutnya adalah uji fase klinik, ini dilakukan untuk menjadikan ekstrak daun *Justicia gendarussa* sebagai obat fitofarmaka. Hingga hari ini telah dilakukan uji fase I, dan fase II klinik. Hasil uji fase I klinik dilakukan pada 36 pria normospermatozoa, memberi hasil analisis fisik, fungsi dan kimia darah tetap berada dalam kondisi aman dan sehat. Kemudian pada uji klinik fase II dengan 10 subyek pasangan usia subur (PUS) dengan hasil bahwa terhadap paparan, 100 % tidak terjadi kehamilan setelah pria pasangan tersebut mendapat perlakuan selama 72 hari. Sekarang ini tahapan uji telah memasuki fase III klinik, dimana dilakukan dengan 350 *volunteer*/subyek dengan rincian kelompok perlakuan 175 *volunteer* dan kelompok kontrol 175 *volunteer* (Prajogo, 2011).

Terhadap penyediaan sampel uji telah dilakukan penelitian terhadap pra formulasi dan formulasi. Sebelumnya dilakukan pengembangan granul dari fraksi air daun *J.gendarussa* oleh Miatmoko (2007). Miatmoko melakukan optimasi untuk mencari formula yang baik, dan didapatkan formula dengan komposisi Fraksi air dari daun *J. gendarussa* (150,0 mg), Laktosa Monohidrat (195,0 mg), Avicel PH 101 (150,0 mg), dan Cab-o-sil (5,0 mg). Komposisi tersebut telah menghasilkan granul yang memenuhi persyaratan mutu fisik granul yaitu kecepatan alir $6,5963 \pm 0,0041$ g/det, sudut istirahat $15,33^\circ \pm 0,15$, kandungan lengas $2,26 \pm 0,10$ (%) ,

indeks kompresibilitas $16,66 \pm 0,02$ (%), kompaktilitas $11,85 \pm 0,32$ (kP), dan waktu disintegrasi $19,67 \pm$ menit. Kemudian dilakukan penelitian formulasi tablet ekstrak etanol 70% daun *J. gendarussa* dengan kombinasi bahan pengisi laktosa dan pati jagung oleh Wahyu (2010). Dari hasil penelitian tersebut dapat diketahui bahwa peningkatan kadar pati jagung pada kombinasi dengan pengisi Laktosa dapat menyebabkan penurunan kekerasan tablet dan waktu hancur obat, dan diketahui bahwa formula dengan komposisi Ekstrak Etanol (300 mg), Cab-o-sil (70 mg), Primogel (28 mg), Pati Jagung (302 mg) yang memberikan mutu fisik tablet yang paling baik yaitu kekerasan tablet rata-rata sebesar $6,75 \pm 0,09$ kP dan waktu hancur tablet rata-rata sebesar $8,57 \pm 0,42$ menit. Kemudian pada tahun ini telah dilakukan kembali penelitian optimasi terhadap pengembangan produk kapsul dari ekstrak Etanol 70% daun *J. gendarussa*. Hasil optimasi telah menghasilkan formulasi dan proses formulasi yang dapat memenuhi parameter granul yang baik untuk kapsul. Proses formulasi ekstrak berdasarkan optimasi adalah melakukan pengeringan awal terhadap ekstrak kental hingga menjadi susut 40% dari berat awalnya. Dimana karena pada kali ini digunakan jumlah ekstrak yang cukup besar karena untuk memenuhi dosis setiap kapsulnya. Ekstrak yang digunakan sebanyak 450 mg. Untuk mengeringkan ekstrak ini tidak dapat hanya dengan bahan pengering (adsorbent) dan pengisi saja, maka dari itu dilakukan pengeringan di awal sebelum pecampuran. Ekstrak dikeringkan tetapi tidak sampai kering, karena cairan pada ekstrak kental masih dibutuhkan sebagai cairan pengikat pada granulasi basah. Formulasi digunakan dengan metode granulasi basah. Bila ekstrak dikeringkan di awal, maka untuk membentuk massa granul basah tidak diperlukan banyak bahan pengisi. Dari hasil optimasi didapatkan komposisi formula yaitu Ekstrak Etanol

(450 mg), Cab-o-sil (30mg), Laktosa (60 mg), Pati Jagung (140 mg). Dari hasil optimasi dan cara proses tersebut didapatkan data granul dengan sifat alir $12,5 \pm 0,00$ g/det, sudut diam $23,4 \pm 1,47^\circ$, kandungan lengas $6,86 \pm 0,02$ %, dan jumlah fines $9,2 \pm 0,00$ %. Dan diketahui juga kadar perolehan kembali granul $94,64\%$ dari kadar ekstrak.

Untuk keperluan uji klinik fase I telah diformula kapsul gendarusa dengan 2 macam formula. Komposisi formula 1 adalah Ekstrak 284,5 mg, Primogel 3%, Mg Stearat 1%, Cab-o-sil 10,20%, Avicel 2,04%, Amilum 15,3%, dan Laktosa ad 700 g. Komposisi formula 2 adalah Ekstrak 213,4 mg, Primogel 3%, Mg Stearat 1%, Cab-o-sil 8,16%, Avicel 2,85%, Amilum 15,3%, dan Laktosa ad 700 g.

Pada Fase II digunakan 2 formula juga. Formula 1 dengan komposisi Ekstrak Etanol 300 mg, Avicel PH 101 140 mg, Cab-o-sil 70 mg, dan Laktosa 190 mg. Formula 2 dengan komposisi Ekstrak Etanol 450 mg, Avicel PH 101 140 mg, Cab-o-sil 70 mg, dan Laktosa 90 mg.

Pada Fase III digunakan satu formula dengan Ekstrak sejumlah 450 mg, dan bahan tambahan dengan komposisi Cab-osil 100 mg, Laktosa 60 mg, dan Pati Jagung 140 mg. Pada proses pembuatan ini disaat pengeringan granul. Seharusnya satu kapsul granul sejumlah 750mg, tetapi setelah pengeringan massa granul menjadi 410 mg per kapsul.

Hambatan yang sering terjadi pada pengembangan kapsul ekstrak etanol 70% daun *Justicia gendarussa* adalah jumlah kadar gendarusin A. Pada awal sebelum dilakukan pengembangan dilakukan terlebih dahulu penetapan kadar gendarusin A dalam ekstrak, lalu ditentukan jumlah ekstrak yang dibutuhkan untuk memenuhi dosis gendarusin A setiap kapsul. Tidak jarang setelah ditentukan

jumlah ekstrak lalu dikembangkan menjadi granul, kadar gendarusin A dalam granul tidak sesuai dengan teoritisnya. Ketidaksuaian ini dimungkinkan bergantung pada tiap-tiap formula dan pada tahap formulasinya. Untuk itu dilakukan pengembangan formulasi untuk mencari formula mana yang dapat memberikan hasil kadar bahan aktif yang ditentukan berada diantara 80-120% dari pernyataan pada etiket (AOAC, 2002) dan proses yang bagaimana yang dapat tetap menjaga kadar gendarusin A tetap berada dalam rentang tersebut. Lalu formula dan cara proses tersebut diterapkan menjadi skala industri.

Pada pengembangan suatu produk selalu dimulai dari skala laboratorium, lalu dikembangkan lebih besar menjadi skala industri. Pada skala laboratorium perlu ditetapkan suatu parameter-parameter standart agar menjadi acuan pada skala industri, sehingga hasil yang didapatkan akan akurat dan sesuai dengan skala laboratorium. Parameter itu akan menjadi suatu spesifikasi dan standart dari produk industri tersebut.

Pada pengembangan produk kapsul gendarusa sebagai obat KB pria telah dilakukan dengan skala laboratorium di laboratorium Fakultas Farmasi Universitas Airlangga. Telah ditentukan parameter-parameter apa saja yang dapat menghasilkan produk kapsul gendarusa sebagai obat KB pria yang baik.

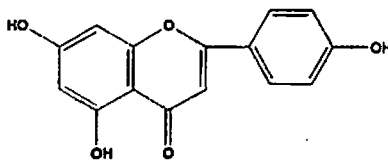
BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Ekstrak Etanol 70% Daun *Justicia gendarussa* Burm.f.

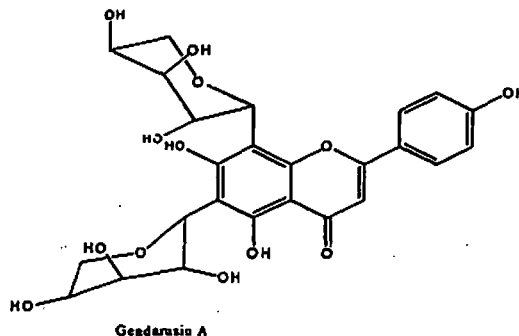
Pada ekstrak etanol 70% daun *Justicia gendarussa* Burm.f. ini terkandung 12 komponen flavonoid (glikosida flavonoid) dengan berat molekul yang sama dimana komponen mayor adalah gendarussin A atau 6,8-di-C- α -L-arabinopiranosil-4',5,7-trihidroksi-flavon sedangkan salah satu komponen minornya adalah gendarussin B yakni 6-C- α -l-arabinopiranosil-4',5,7-trihidroksi-8-C- β -D-silopiranosilflavon. Gendarusin A termasuk dalam golongan apigenin (Prajogo, 2002).

Adapun aktivitas antifertilitas dari senyawa ini adalah (Dewanti, 2005) :

1. Perubahan pola ekspresi gen sehingga menurunkan sintesis enzim hyaluronidase yang diperlukan pada proses penetrasi spermatozoa ke dalam ovum.
2. Perubahan sekuen DNA pada gen sehingga menyebabkan perubahan struktur protein dan penurunan aktivitas enzim hyaluronidase.



Gambar 2.1 Apigenin

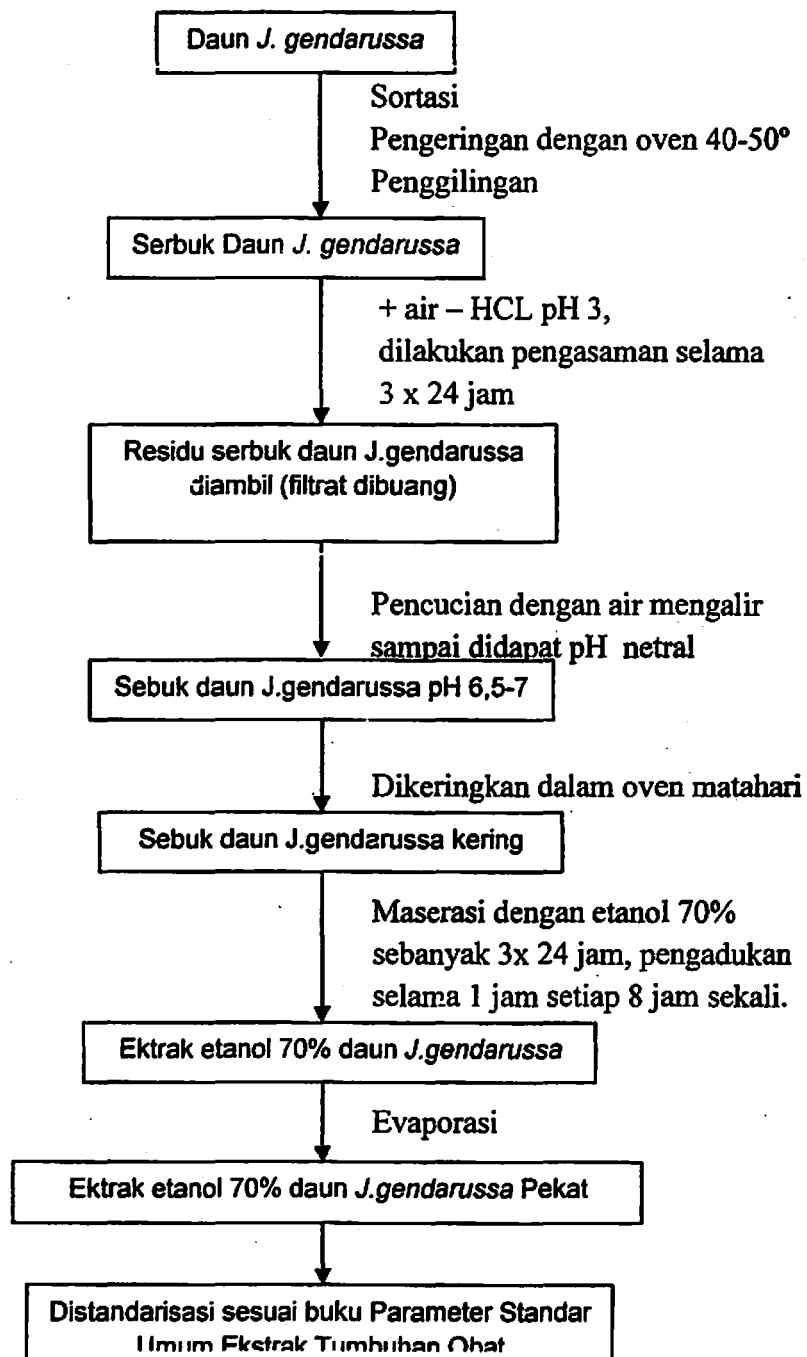


Gambar 2.2 Struktur molekul gendarusin A

Gendarusin A memiliki ikatan gula pada atom C nomor 6 dan 8 yakni berupa gugus arabinopiranosil yang membentuk ikatan C-glikosida dimana ikatan ini relatif lebih stabil terhadap asam dibandingkan flavonoid O-glikosida yang

memiliki ikatan hemi-asetal. Selain itu, dengan adanya gugus gula ini mengakibatkan senyawa cenderung bersifat polar (Markham, 1988).

Pembuatan ekstrak etanol 70% daun *Justicia gendarussa* Burm.f. dapat dilihat pada gambar 2.3 dibawah ini.



Gambar 2.3 Kerangka kerja pembuatan ekstrak etanol 70% Daun *Justicia gendarussa* Burm.f. (Prajogo, 2002)

2.2 Granulasi

Proses pembuatan obat dengan sediaan kapsul biasanya cangkang diisi dengan serbuk atau granul. Dibandingkan serbuk granul lebih banyak digunakan dalam skala industri, karena granul lebih memiliki sifat alir yang bagus dari pada serbuk. Sifat alir pada granul berpengaruh banyak pada homogenitas, pengemasan, reprodusi dalam rangka untuk memberikan bobot pengisi yang seragam (Aulton, 1988).

Granul dibuat dalam proses yang dinamakan granulasi. Granulasi pada dasarnya adalah proses pembuatan granul yang dimaksudkan untuk meningkatkan aliran suatu serbuk-serbuk dengan jalan membentuknya menjadi bulatan-bulatan atau agregat-agregat dalam bentuk yang beraturan (Swarbrick and Boyland, 1988).

Ukuran granul berkisar antara 0,2-0,4 mm, tergantung pada penggunaannya. Pada pembuatan tablet atau kapsul, granul digunakan sebagai bentuk produk intermediet dan memiliki ukuran khusus yakni berkisar antara 0,2-0,5 mm (Aulton, 2002). Untuk itu dalam penyiapan granul biasanya mereka berada dalam rentang mesh no. 4 – 12.

Granul yang bagus digunakan dalam pengisian kapsul harus memiliki karakteristik, yaitu aliran yang sangat baik. Semakin besar ukuran granul maka aliran semakin baik.

Tujuan proses granulasi adalah (Aulton, 1988; Parrot, 1971) :

1. Meningkatkan bobot jenis bahan secara keseluruhan sehingga menghasilkan campuran yang mempunyai sifat alir yang baik.
2. Memudahkan pengaliran ke dalam karena gesekan antar partikel rendah akibat bentuk sferis sehingga dapat menghasilkan bobot yang seragam.
3. Mencegah segregasi dalam campuran karena tiap granul mempunyai ukuran dan komposisi yang sama.
4. Untuk bahan-bahan yang higroskopis, proses granulasi dapat mengabsorpsi kelembapan dan kandungan air sehingga memperbaiki sifat massa campuran serbuk.
5. Granul memiliki densitas yang lebih besar dibandingkan serbuk sehingga lebih efektif dalam penyimpanan.

Metode granulasi dapat dibagi menjadi dua yaitu :

1) Granulasi Basah

Metode ini menggunakan bantuan cairan penggranulasi yang mengandung pelarut mudah menguap dan bersifat nontoksik. Cairan yang umum digunakan adalah air, etanol, dan isopropanol baik dalam bentuk tunggal ataupun kombinasi. Secara tradisional pembentukan massa granul dapat dilakukan dengan proses pengayakan melalui ayakan dengan ukuran mesh tertentu kemudian dikeringkan (Aulton, 2002). Pengeringan granul pada granulasi basah umumnya dilakukan pada suhu 40°-60° selama 6 – 18 jam (Parrot, 1970).

2) Granulasi kering

Pada metode ini, partikel serbuk obat di agregasikan dibawah tekanan tinggi. Ada dua proses utama yaitu pembentukan slug, yaitu pembentukan tablet berukuran besar yang dibuat dengan cara tabletasi dan penggilingan serbuk melalui dua gilingan kompaktor (roller compaction). Produk antara ini kemudian dihancurkan menggunakan teknik *milling* untuk menghasilkan bahan granulat. Bahan granulat dipisahkan dari ukuran partikel yang tidak diinginkan dengan ayakan. Metode ini biasanya digunakan untuk bahan obat yang tidak mengalir baik setelah proses granulasi basah karena sensitif terhadap kelembapan.

2.3 Karakteristik Granul

Granul sebagai produk antara untuk sediaan kapsul perlu diperhatikan persyaratan: granul tidak boleh higroskopis dan dapat mengalir dengan baik . Bila granul bersifat higroskopis, disaat keadaan lembab granul akan menjadi basah atau lembek sehingga mengurangi kemampuan alir dari granul.

2.3.1 Kemampuan Alir dan Sudut Diam

Kemampuan alir granul adalah kemampuan granul untuk memasuki *capsule filler* secara merata berdasarkan gaya gravitasi. Granul yang akan masuk ke dalam kapsul harus dapat mengalir dengan teratur dan mudah. Keteraturan dan keseragaman aliran diperlukan untuk menghasilkan kapsul dengan bobot yang seragam. Untuk itu dilakukan pengukuran kecepatan aliran dan sudut diam granul.

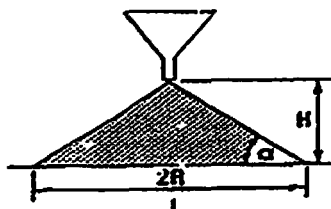
Kecepatan alir granul dianggap baik jika lebih besar dari 10 g/detik (Carstensen, 1977). Kecepatan alir granul dapat dihitung dengan menggunakan persamaan :

$$\text{Kecepatan Alir} = \frac{\text{berat granul}(W)}{\text{waktu}(t)} \text{ gram / detik} \quad (2.1)$$

Sudut diam (α) digunakan sebagai metode tidak langsung dalam mengkuantifikasi kemampuan alir serbuk, karena hubungannya dengan kohesi interpartikel. Untuk pengukuran sudut diam digunakan metode *fixed high cone* dengan mengukur tinggi kerucut gundukan (Wells & Aulton, 1988). Setelah itu dihitung dengan menggunakan persamaan berikut :

$$\text{tg}\alpha = \frac{\text{tinggi kerucut } (h)}{\text{jari - jari } (r)} \quad (2.2)$$

Untuk menentukan kemampuan alir dan sudut diam granul digunakan seperangkat alat corong dengan skema alat seperti yang ditunjukkan pada Gambar 2.3.



Keterangan: R = jari - jari alas kerucut yang terbentuk

H = tinggi kerucut yang terbentuk

$\text{tg}\alpha$ = sudut diam dari granul yang diuji

Gambar 2.4 Penentuan sifat alir dan sudut diam (Gordon *et al.*, 1990)

Serbuk dengan sudut diam $> 40^\circ$ menunjukkan kemampuan alir yang jelek, sedangkan sudut diam, $< 20^\circ$ menunjukkan kemampuan alir yang sangat baik.

Menurut Wells, hubungan antara sudut diam dan kemampuan mengalir massa granul dapat dilihat pada Tabel 2.1 (Wells, J.I., 1988)

Tabel 2.1 Hubungan Sudut Diam dan Daya Alir

Sudut diam(α)	Kemampuan alir
< 20°	Daya alirnya sangat baik
20 – 30°	Daya alirnya baik
30 – 34°	Daya alirnya cukup baik
> 40°	Daya alirnya buruk

Bentuk dari granul juga mempengaruhi sifat alirnya. Granul yang berbentuk *spheris* mempunyai sifat alir yang baik. Permukaan granul yang kasar dapat menyebabkan gesekan bahkan gumpalan yang dapat mengurangi kemampuan alir granul. Selain itu bobot jenis dari partikel juga berpengaruh dalam sifat alir. Partikel dengan bobot jenis besar cenderung mempunyai kemampuan alir yang lebih baik dari pada partikel yang memiliki bobot jenis yang lebih kecil (Swarbrick and Boyland, 1993).

2.3.2 Kandungan Lembab (*Moisture Contents*)

Kandungan lembab adalah persen (%) kandungan lengas yang dihitung dari bobot kering basis. Uji kandungan lengas berguna untuk mengetahui kemungkinan kontaminasi mikroba. *Moisture contents* dapat dihitung dari rumus :

$$\% MC = \frac{\text{bobot air dalam sampel}}{\text{bobot sampel kering}} \times 100\% \quad (2.3)$$

Keterangan : Bobot air dalam sampel = (bobot sampel sebelum dikeringkan) – (bobot sampel kering)

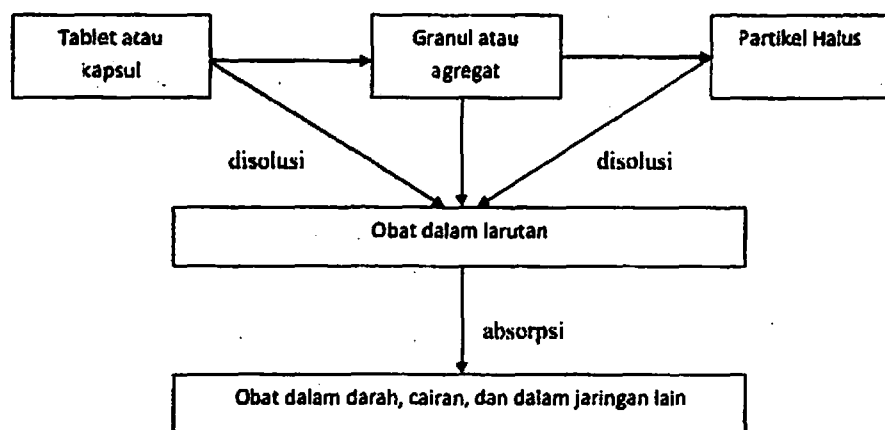
Persyaratan granul yang baik memiliki kandungan lengas 1-2 % (Banker and Anderson, 1989). Bila kandungan lengas terlalu banyak bisa menyebabkan lengket dan granul sulit mengalir (Marshall, 1989).

2.3.3 Penentuan Jumlah Fines

Fines adalah partikel-partikel dengan diameter lebih kecil dari 100 mikrometer. Penentuan jumlah fines dilakukan dengan cara memasukkan 100 gram granul ke dalam pengayak dengan diameter lubang 140 mesh (setara 100 mikrometer). Kemudian pengayak digetarkan selama 20 menit. Timbang jumlah serbuk yang lolos dari pengayak (Wade dan Weller, 1994). Jumlah fines yang dapat ditoleransi adalah 20% (Banker, 1986).

2.4 Disolusi

Disolusi adalah proses pemindahan molekul obat dari bentuk padat ke dalam larutan pada suatu medium. Obat yang telah memenuhi persyaratan kekerasan, waktu hancur, keregasan, keseragaman bobot, dan penetapan kadar, belum dapat menjamin bahwa suatu obat memenuhi efek terapi, karena itu uji disolusi harus dilakukan pada setiap produksi tablet atau kapsul. Disolusi menggambarkan efek obat terhadap tubuh, jika disolusi memenuhi syarat maka diharapkan obat akan memberikan khasiat pada tubuh. (Syukri, 2002). Karakteristik fisik sediaan, proses pembasahan sediaan, kemampuan penetrasi media disolusi ke dalam sediaan, proses disintegrasi dan deagregasi sediaan merupakan sebagian dari faktor yang mempengaruhi karakteristik disolusi obat dari sediaan. Proses disolusi ini dapat dilihat pada gambar 2.4.



Gambar 2.5 Ilustrasi skema proses disolusi sediaan padat (Wagner, 1971)

Kecepatan disolusi obat merupakan tahap pembatas kecepatan sebelum obat berada dalam darah. Obat yang larut di dalam air akan melarut cepat, obat akan

berdifusi secara pasif. Sebaliknya kecepatan obat yang kelarutannya kecil akan dibatasi karena kecepatan disolusi dari obat tidak larut atau disintegrasi *sediaan* relatif pengaruhnya kecil terhadap disolusi zat aktif (Syukri, 2002). Adanya gas terlarut pada media disolusi dapat membentuk gelembung yang dapat merubah hasil pengujian, sehingga gas terlarut harus dihilangkan terlebih dahulu sebelum pengujian dimulai (Depkes RI, 1995)

Uji disolusi berdasarkan Farmakope Indonesia IV dapat dilakukan dengan beberapa metode seperti *rotating basket methode* (metode keranjang) dan *paddle methode* (metode dayung). Persyaratan untuk setiap produk profil disolusi untuk kapsul masing-masing tidak kurang dari 70% dari jumlah yang dinyatakan harus larut dalam waktu 45 menit agar produk memenuhi spesifikasi disolusi (British Pharmacopoeia, 2002)

2.5 Tinjauan Bahan Tambahan Granul

2.5.1 Tween 80



Gambar 2.6 Struktur tween 80

Tween 80 atau nama lainnya polyoxyethylene sorbitan fatty acid esters (polysorbate 80) memiliki rumus molekul $C_{64}H_{124}O_{26}$ dan berat molekul 1310. Polysorbate 80 adalah suatu gabungan dari ester asam lemak sorbitol dengan kopolimer anhidrida yang mengandung 20, 5, atau 4 mol dari etilen oksida untuk setiap mol sorbitol dan anhidridanya. Polysorbate 80 adalah salah satu surfaktan non ionik yang mengandung 20 unit oxyethylene yang memiliki sifat hidrofil. Hal itu menyebabkan Polysorbate 80 sering digunakan sebagai *emulsifying agents* dalam emulsi minyak dalam air. Polysorbate 80 juga sering digunakan sebagai

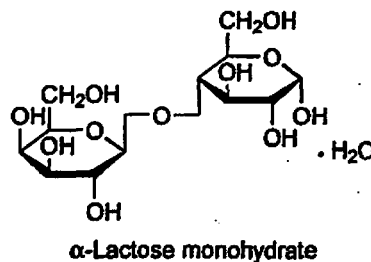
solubilizing agents dan pembasah dalam formulasi suspensi oral maupun parenteral.

Tween 80 memiliki bau dan karakteristik yang khas, dengan rasa yang pahit. Tween 80 merupakan cairan kuning berminyak, larut dalam air dan etanol tidak larut dalam minyak mineral maupun minyak sayuran. Tween 80 stabil terhadap elektrolit, asam atau basa lemah. Tween dapat mengalami saponikasi bila bereaksi dengan asam atau basa kuat.

Surfaktan seperti tween 80 sebagai wetting agent dapat meningkatkan laju disolusi obat karena mekanismenya (Aulton, 2002).

Tween 80 menjadi pilihan yang paling baik dibanding polisorbitat yang lain sebagai surfaktan karena mempunyai rantai alkil yang lebih panjang sehingga kejenuhan molekul surfaktan tercapai pada konsentrasi yang lebih rendah pada antar permukaan fase air-udara (Lewis, 2009)

2.5.2 Laktosa Monohidrat



Gambar 2.7 Struktur α- laktosa monohidrat (Rowe., *et al*, 2006)

USP NF 23 menggambarkan laktosa monohidrat sebagai disakarida alami, yang diperoleh dari susu, yang terdiri dari satu galaktosa dan satu bagian glukosa (Rowe., *et al*, 2006).

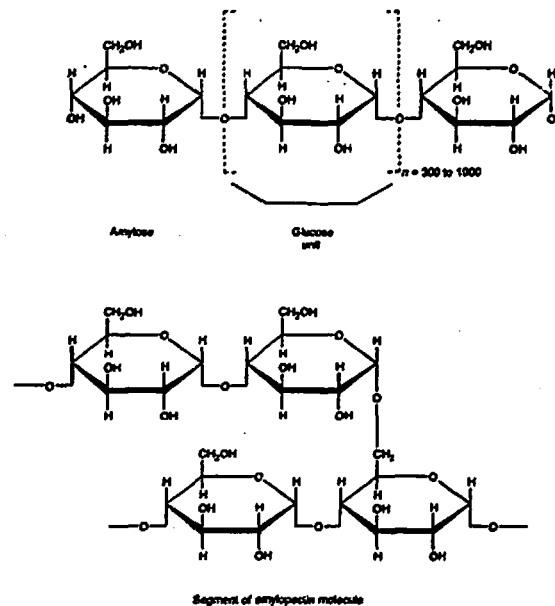
Dalam keadaan padat, laktosa memiliki bentuk dalam berbagai isomer, tergantung pada kristalisasi dan kondisi pengeringan, yaitu α- laktosa monohidrat, β- laktosa anhidrat dan α- laktosa anhidrat. Bentuk-bentuk kristal laktosa yang stabil adalah α- laktosa monohidrat, β- laktosa anhidrat dan α- laktosa anhidrat. Laktosa monohidrat memiliki kandungan air 4,5-5,5 % dalam kristalnya. Laktosa tidak berbau dan agak memiliki rasa manis, α- laktosa memiliki rasa manis

sekitar 20% dari sukrosa, sedangkan β -laktosa 40% nya sukrosa (Rowe, *et al*, 2006).

Laktosa praktis tidak larut dalam kloroform, eter, etanol, dan mudah larut dalam air dimana dengan peningkatan suhu akan meningkatkan kelarutannya. Laktosa inkompatibel dengan asam amino, aminofilin dan amfetamin. Selain itu laktosa dapat mengalami perubahan warna menjadi kecoklatan akibat penyimpanan dimana dalam prosesnya dipercepat oleh derajat suhu. Senyawa ini dapat mengalami kondensasi dengan adanya senyawa amina primer dalam campurannya membentuk produk berwarna kecoklatan. Reaksi ini lebih mudah terjadi pada senyawa amorf dibandingkan dengan kristal. Reaksi diskolorasi ini dipercepat oleh adanya senyawa basa dan biasanya oleh lubrikan yang memiliki sifat basa (Rowe, *et al*, 2006).

Laktosa biasanya dipreparasi dengan teknik granulasi basah dan kering. Laktosa digunakan secara umum sebagai pengisi atau pengencer dalam tablet dan kapsul. Laktosa monohidrat termasuk mudah mengalir dilihat dari sudut diamnya yaitu 30° sehingga cocok bila dibuat dalam campuran obat untuk sediaan kapsul.

2.5.3 Pati Jagung



Gambar 2.8 Struktur pati jagung

Pati jagung mengandung amyloza dan amylopectin, dua polisakarida yang berdasarkan α -glukose. Amyloza yang terkandung pada pati jagung sebanyak 27%. Pada umumnya pati jagung berfungsi sebagai glidan, pengisi tablet dan kapsul, disintegran tablet, dan pengikat tablet. Pati jagung digunakan sebagai bahan tambahan dalam formulasi sediaan padat dimana berfungsi sebagai pengisi, pengikat dan disintegran.

Dalam formulasi tablet, pati jagung digunakan sebagai pengikat dalam granulasi pada konsentrasi 5-25%. Kualitas yang harus terpilih ditentukan oleh optimasi, menggunakan parameter, antara lain : kerapuhan tablet, kekerasan, dan waktu disintegran. Pati jagung tidak berbau dan tidak berasa, fine, berwarna putih, granul berbentuk spheris (Rowe., *et al*, 2006).

2.5.4 Cab-O-sil



Gambar 2.9 Struktur Cab-O-Sil

Cab-O-sil merupakan silika dalam ukuran sub-mikroskopik dengan ukuran partikel 15nm, bercahaya, berwarna putih, tidak berbau, tidak berasa, dan serbuk amorf yang tidak rapuh (Rowe., *et al*, 2006).

Cab-O-sil memiliki ukuran partikel yang kecil dan luas permukaan besar dan spesifik sehingga dapat memberikan karakteristik aliran yang diinginkan. Karena hal itu cab-O-sil sering dimanfaatkan untuk memperbaiki sifat alir (glidan) dari serbuk dalam formulasi (Rowe., *et al*, 2006).

Cab-O-sil bersifat higroskopis tetapi dapat menyerap air dalam jumlah banyak. Karena hal itu cab-O-sil dapat digunakan sebagai adsorben pada saat formulasi cairan yang akan dibuat bentuk serbuk (Rowe., *et al*, 2006).

Dari penelitian Monkhouse and Lach (1972) didapatkan keberhasilan peningkatan laju disolusi dari obat yang sukar larut dengan cara penyerapan bahan aktif ke cab-O-sil. Sehingga dapat dikatakan penambahan cab-O-sil dapat meningkatkan laju disolusi dari suatu obat.

2.6 Analisa dengan Metode HPLC

Berdasarkan buku Analisis Ekperimental Metode HPLC adalah suatu metode pemisahan dimana didasari oleh proses adsorpsi, partisi, pertukaran ion, atau permeasi gel, dimana proses pemisahannya dilaksanakan di dalam kolom disertai pemakaian pelarut pengembang dengan bertekanan tinggi.

Adapula parameter-parameter yang digunakan dalam metode HPLC antara lain :

1) Waktu retensi (t_R)

Selang waktu yang diperlukan oleh analit mulai saat menginjekkan sampai keluar dari kolom dan sinyalnya direspon oleh detektor secara maksimum.

2) Derajat Keterpisahan (R_s)

Parameter yang menggambarkan pemisahan puncak-puncak analit dengan waktu retensi berbeda pada kromatogram.

R_s dapat dihitung dengan menggunakan rumus :

$$R_s = \frac{2(t_{R2} - t_{R1})}{W_1 + W_2} \quad (2.6)$$

Ket : t_{R1} dan t_{R2}

= Waktu retensi analit 1 dan 2

W_1 dan W_2

= Lebar dasar puncak dan diukur antara titik potong garis singgung pada kedua sisi puncak dengan poros horizontal

Harga $R_s > 1,5$ penting untuk akurasi penentuan tinggi dan luas puncak secara kuantitatif dan menunjukkan puncak terpisah dengan baik.

3) Faktor selektivitas (α)

Parameter yang menggambarkan pemisahan antara dua puncak relatif terhadap satu sama lain dan dinyatakan dengan rumus :

$$\alpha = \frac{t_{R2} - t_m}{t_{R1} - t_m} \quad (2.7)$$

Ket : t_m = waktu yang diperlukan oleh fase gerak untuk mengeluasi analit yang tidak tertahan kolom.

Harga $\alpha \geq 1,0$ untuk mendapatkan pemisahan puncak yang baik.

Hubungan antara waktu retensi (t_R) dan faktor kapasitas (K') adalah :

$$t_R = (K' + 1) \quad (2.8)$$

harga K' yang ideal antara 2-5.

Analisis kuantitatif dengan HPLC didasarkan pada prinsip bahwa tinggi puncak atau luas puncak kromatogram berbanding lurus dengan konsentrasi sampel dan dapat dihitung dengan rumus :

$$C_{sp} = \frac{A_{sp}}{A_{st}} \times C_{st} \quad (2.9)$$

Ket : C_{sp} = Konsentrasi sampel

C_{st} = Konsentrasi standar

A_{st} = Luas area sampel

A_{sp} = Luas area standar

Penetapan kadar gendarusin A dalam granul dilakukan dengan metode HPLC. Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan sebelumnya telah didapatkan nilai kadar Gendarusin A menggunakan HPLC Shimadzu LC 10 AT yang dilengkapi dengan :

- SGE Syringe 25 μ l
- Shimadzu Column Oven CTO-10 AC
- Shimadzu Diode Array Detector SPD 10-AV
- Shimadzu Communications Bus Module CBM-10 AT
- HPLC Column Novapack Waters C 18 3,9 x 150 mm 60Å, 4 μ m
- Guard Coloumn
- Shimadzu LC 10-AT Software

Gendarusin A dalam sampel ekstrak adalah komponen ekstrak yang sangat kompleks oleh karena itu diperlukan metode pemisahan dengan spesifitas dan sensitifitas yang tinggi. Untuk tujuan tersebut, dapat dilakukan melalui pemilihan

fase gerak dan pengaturan perbandingan fase gerak (Michaelis, 1973), sehingga diperoleh fase mobil yang dapat memisahkan komponen-komponen secara optimal. Penentuan kadar gendarusin A telah dilakukan oleh Sihabuddin (2009) menggunakan metode gradien dengan menggunakan komposisi sebagai berikut :

Tabel 2.2 Komposisi fase gerak eluasi gradien

Waktu (menit ke-)	Komposisi Eluen (%)	
	Air	Metanol
0	10	90
5	40	60
9	60	40
9.5	10	90

Dengan suhu oven 30°C, *flowrate* 1 ml/menit dan diukur pada panjang gelombang 340nm dan 270nm.

Pada penelitian ini dalam penetapan kadar gendarusin A digunakan metode gradien karena telah terbukti memberikan pemisahan yang paling baik.

BAB III

TUJUAN DAN MANFAAT PENELITIAN

3.1 Tujuan Penelitian

3.1.1 Tujuan Umum

Spesifikasi formula yang digunakan pada uji klinik fase I, II dan III memberikan data yang relatif tidak berubah pada kondisi produksi masal.

3.1.2 Tujuan Khusus

Sesuai persyaratan permohonan ijin edar dari BPOM :

1. Bahan baku dan produk jadi yang terstandar.
2. Formula dan cara pembuatan, mulai dari cara sortasi bahan baku, pencucian bahan baku, pengeringan bahan baku, cara pembuatan serbuk, cara penyarian, cara pengisian kapsul, cara pengemasan sesuai dengan GMP.
3. Pengawasan mutu yang dilakukan selama produk produksi yaitu pemerian (bau, rasa, bentuk, dan warna), kadar air, homogenitas, keseragaman bobot, waktu hancur, disolusi, kandungan mikroba, logam berat, dan sebagainya.
4. Stabilitas produk jadi. Pengujian yang dilakukan secara periodik (1 bulan, 2 bulan, 3 bulan, dan 6 bulan) minimal 2 bets.

3.2 Manfaat Penelitian

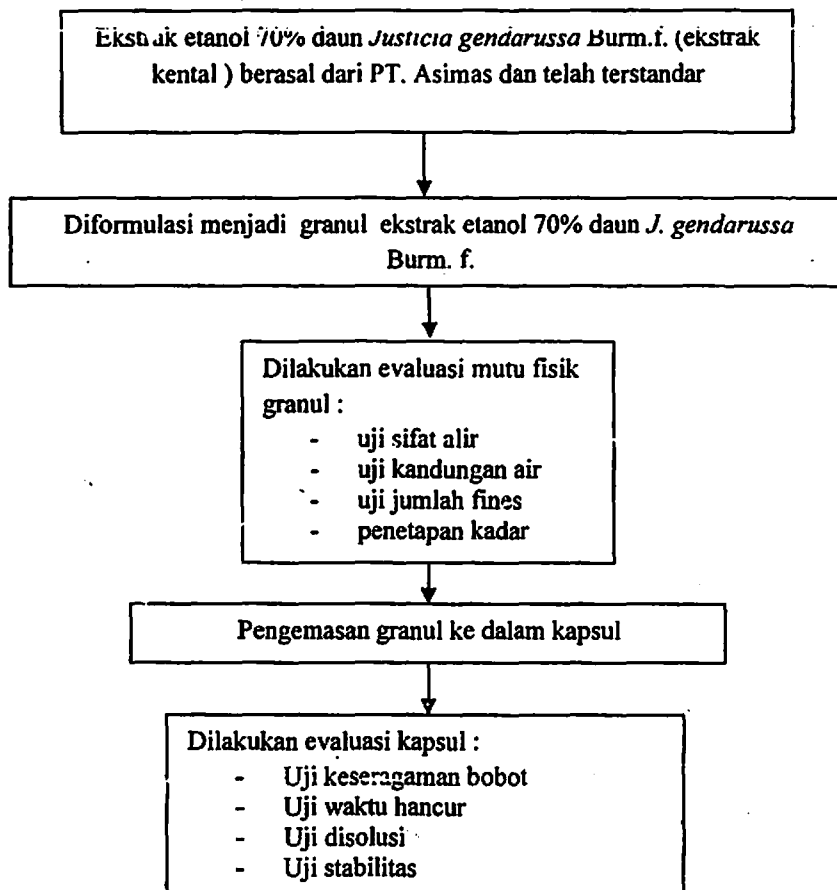
Formula kapsul gendarusa yang sebelumnya dilakukan penyiapan skala laboratorium dapat menjamin kestabilan dan konsisten bila diterapkan dengan menggunakan peralatan industri.

Manfaat dari penelitian yang dilakukan adalah dihasilkan spesifikasi produk kapsul gendarusa (obat KB pria) yang dapat menjadi standard spesifik dari industri yang bersangkutan yang dapat menjadi pedoman dalam produksi masal bila telah memperoleh ijin edar dari badan POM. Masyarakat telah menanti saat di mana produk ini akan di launching, meskipun kajian keamanan, kualitas dan manfaat telah dilakukan dan hanya menunggu ujin edar pemerintah.

BAB IV METODE PENELITIAN

4.1 Rancangan Penelitian

Rancangan penelitian dilakukan secara berturut-turut yaitu sebagai berikut:



4.1 Bahan

Ekstrak etanol 70% daun *Justicia gendarussa* Burm.f. terstandar (dibuat di pabrik PT. Asimas, Malang) dan distandarisasi di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga Surabaya.

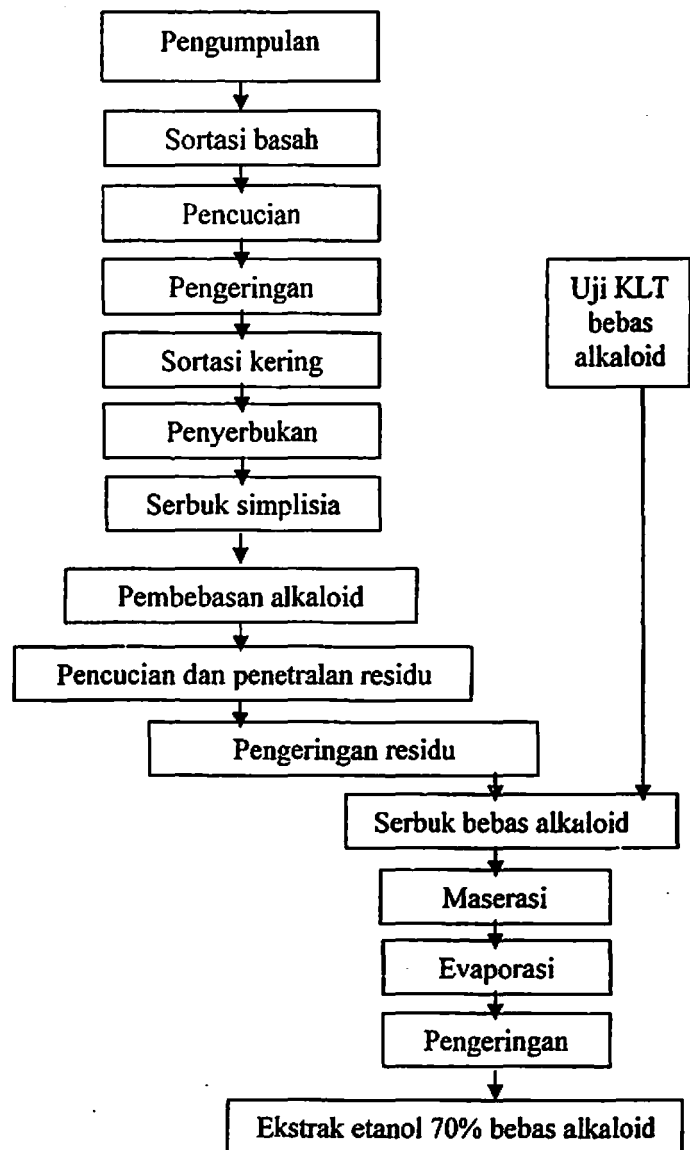
4.2 Alat

- Erweka *Friabilitor Type* TAP 31914
- Erweka *Disintegrator Type* ZT 501
- Erweka Granulate Flow Tester
- Erweka Tapped Folumeter

- Shimadzu Libror EB-28 MOC
- Miligram balance Mettler Todelo AB 104
- Mettler LJ16 Moisture Analyzer
- Prusieb JEL 200
- Gram balance OHAUS Navigator
- Mortir dan stamper, *Stopwatch*, alat-alat gelas
- Lemari Pengering (Memmert)
- Cone Mill (Yenchen)
- Ayakan Mesh 10
- HPLC Shimadzu LC 10 AT yang dilengkapi dengan : SGE Syringe 25 μ l, Shimadzu Column Oven CTO-10 AC, Shimadzu Diode Array Detector SPD 10-AV, Shimadzu Communications Bus Module CBM-10 AT HPLC Column Novapack Waters C 18 3,9 x 150 mm 60Å, 4 μ m, Guard Coloumn, Shimadzu LC 10-AT Software
- Alat uji disolusi (Erweka DT 706)
- *Filter holder* (Sartorius)
- High speed mixer 250L dan 50 L
- Mesin filling kapsul 20.000 kapsul/jam
- Blistering machine 18.000 kapsul/jam

4.3 Prosedur Penelitian

4.3.1 Pembuatan simplisia dan ekstrak etanol 70% bebas alkaloid daun *Justicia gendarussa* Burm.f



4.3.2 Penetapan Kadar Gendarusin A dalam Ekstrak Etanol 70% Daun *Justicia gendarussa* Burm.f.

Penetapan kadar gendarusin A dalam ekstrak fraksi etanol 70% dilakukan dengan HPLC Shimadzu LC 10 AT yang dilengkapi dengan :

- SGE Syringe 25 μ l
- Shimadzu Column Oven CTO-10 AC
- Shimadzu Diode Array Detector SPD 10-AV
- Shimadzu Communications Bus Module CBM-10 AT
- HPLC Column Novapack Waters C 18 3,9 x 150 mm 60Å, 4 μ m
- Guard Coloumn

– Shimadzu LC 10-AT Software

menggunakan metode gradien dengan menggunakan komposisi metanol : air = 30 : 70, dengan suhu oven 30°C, *flowrate* 1 ml/menit dan diukur pada panjang gelombang 340 nm dan 210 nm.

Untuk penyiapan sampel uji ditimbang ekstrak etanol 70% daun *J. gendarussa* Burm f. dalam methanol dengan konsentrasi 100.000 ppm (500 mg ekstrak dalam 5 mL metanol pro-HPLC). Saring dengan kertas filter. Kemudian disuntikkan ke dalam HPLC sebanyak 20 µl.

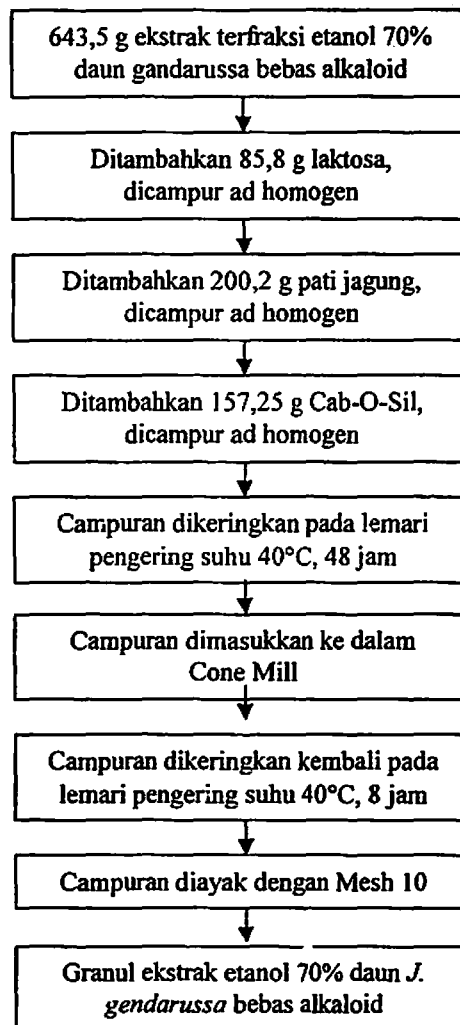
4.3.4 Formulasi Granul

Granul ekstrak etanol 70% daun *Justicia gendarussa* Burm.f. dibuat dalam formula seperti pada tabel:

Tabel 4.1 Komposisi Formulasi Granul per 2 kapsul (untuk 1 kali pemberian)

Komposisi granul (600mg)	Formula per 2 kapsul	Jumlah Penimbangan
Ekstrak Etanol 70%	450 mg	643,5 g
Cab-O-Sil	105 mg	157,25 g
Laktosa	60 mg	85,8 g
Pati jagung	140 mg	200,2 g
Tween 80*	4,5 mg	6,435 g

4.3.5 Pembuatan Granul Ekstrak Etanol 70% daun *J. gendarussa* Burm.f



4.3.6 Evaluasi Mutu Fisik Granul

A. Kecepatan Alir Granul

Ditimbang 100 mg granul, dimasukkan ke dalam alat Granulate Flow Tester Erweka GT.

B. Kandungan Lengas

Penentuan kandungan lengas dalam granul dilakukan dengan menggunakan alat Mettler LJ16 Moisture Analyzer dengan cara meletakkan 10 mg sampel pada pan yang telah dipasang pada alat dan diratakan pada sampel pan. Kemudian alat ditutup hingga suhu mencapai 105°C dan tekan tombol "Start" untuk memulai pengujian. Amati perubahan berat sampel hingga tombol "Strat" mulai berkedip. Baca persen kandungan lengas yang ada pada layar alat.

C. Penentuan Jumlah Fines

Ditimbang 100 mg granul dimasukkan wadah yang didalamnya terdapat ayakan mesh 9. Dilakukan pengayakan pada alat Prusieb JEL 200 selama 10 menit. Ditimbang serbuk yang lolos dari pengayak.

D. Bulk Density

Granul sebanyak 100 mg dimasukkan ke dalam beaker glass 50 ml kemudian ditimbang. Dihitung dengan cara (berat granul + berat beaker glass 50 ml) – berat beaker glass dibagi dengan volume beaker glass.

E. Tapping Density

Granul sebanyak 100 mg dimasukkan ke dalam beaker glass 50 ml kemudian ditimbang. Beaker glass diletakkan pada alat Erweka Tapped Folumeter dan diamati penurunan tinggi granul pada beaker glass. Dihitung dengan cara (berat granul + berat beaker glass 50 ml) – berat beaker glass dibagi dengan volume granul setelah perlakuan.

4.3.7 Penetapan Kadar Gendarusin A dalam Granul

A. Pembuatan Kurva baku

- Pembuatan larutan baku induk gendarusin A

Larutan baku induk gendarusin A 42 µg/ml dibuat dengan cara menimbang standar gendarusin A 2,100 mg di timbangan microbalance, kemudian dilarutkan dengan metanol sampai didapat volume 50 ml dalam labu ukur.

- Pembuatan larutan baku kerja gendarusin A

i. Larutan baku kerja 20 µg/ml

Dibuat dengan memipet larutan baku induk gendarusin A sebanyak 2,4 ml kemudian diadkan hingga volumenya 5 ml

ii. Larutan baku kerja 15 µg/ml

Dibuat dengan memipet larutan baku induk gendarusin A sebanyak 1,8 ml kemudian diadkan hingga volumenya 5 ml

iii. Larutan baku kerja 10 $\mu\text{g/ml}$

Dibuat dengan memipet larutan baku induk gendarusin A sebanyak 2,4 ml kemudian diadkan hingga volumenya 10 ml

iv. Larutan baku kerja 5 $\mu\text{g/ml}$

Dibuat dengan memipet larutan baku induk gendarusin A sebanyak 1,2 ml kemudian diadkan hingga volumenya 10 ml

v. Larutan baku kerja 2,5 $\mu\text{g/ml}$

Dibuat dengan memipet larutan baku induk gendarusin A sebanyak 1,5 ml kemudian diadkan hingga volumenya 25 ml

- Pembuatan kurva baku dari larutan baku kerja gendarusin A

Masing-masing larutan baku kerja di atas diinjeksikan sebanyak 20 μl ke dalam kolom HPLC kemudian diamati luas area puncak masing-masing sampel. Dari data luas area vs konsentrasi, dibuat persamaan regresi linier.

B. Preparasi sampel (granul ekstrak etanol 70% daun *J.gendarussa*)

Ditimbang granul ekstrak etanol 70% daun *J. gendarussa* Burm f. dalam methanol dengan konsentrasi 10.000 ppm (timbang granul 1 g dilarutkan di dalam methanol ad 100,0 ml) . Saring dengan kertas filter milipore.

C. Penentuan kadar gendarusin A dalam granul

Sampel yang telah dipreparasi kemudian disuntikkan ke dalam HPLC sebanyak 20 μl , Sehingga didapatkan data luas area. Dari luas area tersebut dapat dihitung kadar gendarusin A dalam granul dengan menggunakan interpolasi luas puncak gendarusin A ke persamaan regresi standar pada pembuatan kurva baku. Dilakukan replikasi tiga kali.

D. Waktu hancur

Masukkan 5 kapsul ke dalam keranjang dari alat uji waktu hancur, turun naikkan keranjang secara teratur 30 kali tiap menit. Kapsul dinyatakan hancur jika tidak ada bagian cangkang kapsul yang tertinggal di atas kasa. Kecuali

dinyatakan lain, waktu yang diperlukan untuk menghancurkan kelima kapsul tidak boleh lebih dari 15 menit.

4.3.8 Penetapan Stabilitas Produk Jadi

A. Penyiapan bahan uji (sampel)

Seluruh sampel kapsul disimpan dalam vial bertutup dan dimasukkan ke dalam ruangan disimpan dengan suhu 40°C, 75% RH. Disimpan selama 6 bulan, lalu disampling pada interval 0, 1,2,3,6 bulan. Sampel yang disampling didinginkan dalam lemari es untuk mencegah terjadinya peruraian lebih lanjut sebelum penetapan kadar gendarusin A dengan metode HPLC. Selain stabilitas kimia (penetapan kadar), sampel juga diperiksa stabilitas fisiknya.

B. Uji Stabilitas

Fisika

1. Pemerian sediaan.

Sediaan selama di uji stabilitas harus memiliki aspek pemerian yang sama dengan sediaan awalnya.

Pemerian isi kapsul

Warna : coklat kehitaman

Bau : khas

Rasa : pahit

Pemerian Kapsul

Warna :

Bau : tidak ada

Rasa : tidak ada

2. Keseragaman sediaan (volume / bobot)

Timbang 20 kapsul kemudian timbang lagi kapsul satu per satu. Keluarkan isi semua kapsul, timbang seluruh bagian cangkang kapsul. Hitung bobot isi kapsul dan bobot rata-rata tiap isi kapsul. Perbedaan dalam persen bobot isi tiap kapsul terhadap bobot rata-rata tiap isi kapsul tidak boleh lebih dari yang ditetapkan kolom A dan untuk setiap 2 kapsul tidak lebih dari yang ditetapkan kolom B.

Tabel 4.2. Penyimpangan bobot rata-rata isi kapsul

Bobot rata-rata isi Kapsul	Penyimpangan terhadap bobot isi rata-rata	
	A	B
120 mg atau kurang	$\pm 10\%$	$\pm 20\%$
≥ 120 mg	$\pm 7,5\%$	$\pm 15\%$

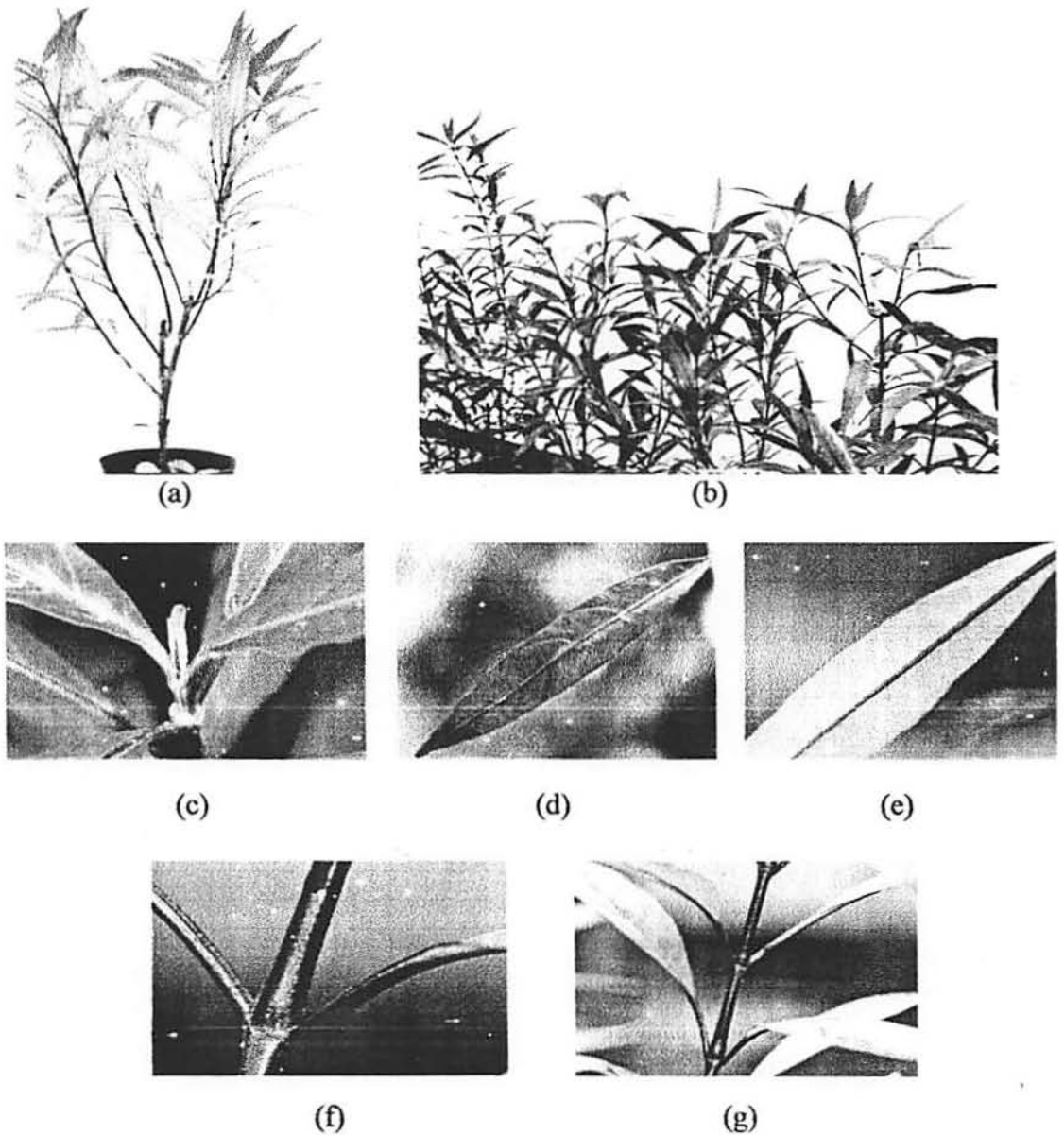
Kajian kimia fisik produk kapsul

1. Identifikasi zat aktif
2. Penetapan kadar
3. Disolusi

Kajian biologi produk kapsul dilakukan terhadap monitoring cemaran mikroba.

BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN

5.1 Autentik Tanaman *Justicia gendarussa*



Gambar 5.1. Tanaman *Justicia gendarussa* Burm.f. (a) Tanaman berjajar, (b) Tanaman utuh, (c) tunas daun, (d) permukaan daun, (e), tulang balik daun (f) pangkal daun berhadapan, (g) daun tulang berhadapan

Morfologi anatomi:

a. Daun: jenis tunggal

filotaksis folia oposita

tangkai daun pendek (0.5 – 2 cm)

b. Helai daun: bentuk Lanset panjang

permukaan halus tak berambut

warna hijau tua

tepi daun beringgit tapi tidak dalam

ujung daun runcing (acutus)

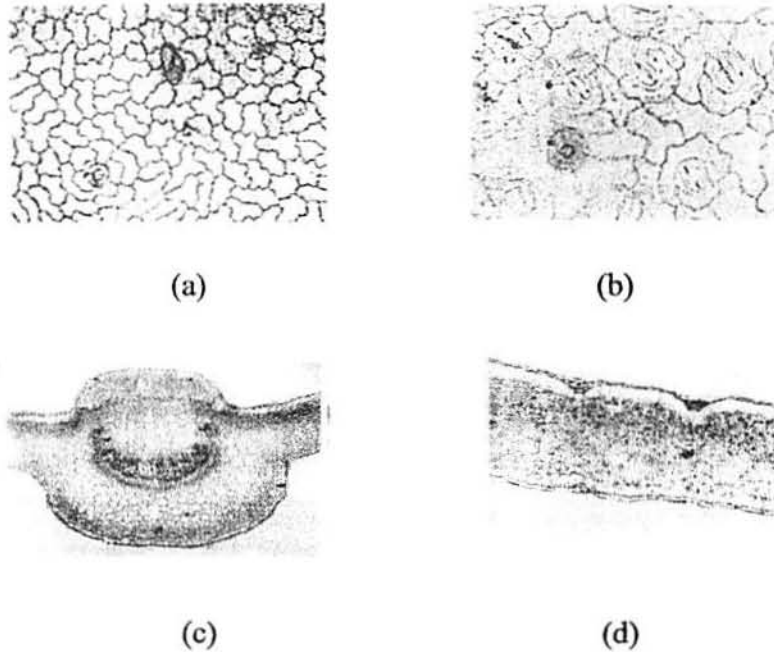
pangkal daun runcing (acutus)

ukuran P: 5 – 20 cm, L: 1 – 3.5 cm

pertulangan menyirip

warna tulang daun ungu

5.2 Analisa Mikroskopik Daun *Justicia gendarussa* Burm.f



Gambar 5.2 Bentuk Mikroskopik Irisan Daun J. gendarussa
 (a) Sayatan membujur epidermis atas daun, (b) Sayatan membujur epidermis bawah daun, (c) Irisan melintang melalui ibu tulang daun, (d) Irisan melintang tidak melalui ibu tulang daun

1. Anatomi irisan melintang melalui ibu tulang daun

- Epidermis atas:** bentuk segi empat, terdiri dari satu lapis sel
 dinding sel tebal, bagian luarnya dilapisi kutikula
 tidak ada ruang antar sel
 tidak ada Rambut penutup
- Jaringan tiang:** bentuk sel Silindrik dan satu lapis
 teretak di bawah epidermis atas
- Kolenkim:** bentuk sel poligonal-bulat
 letak di bawah epidermis atas dan di sebelah dalam epidermis bawah
- Parenkim:** bentuk sel polygonal

ruang antar sel besar**Tipe berkas pembuluh:kolateral terbuka**

Epidermis bawah: bentuk sel segi empat, selapis sel
 dinding sel tebal
 tidak ada ruang antar sel
 tidak ada rambut penutup

2. Anatomi irisan melintang tidak melalui ibu tulang daun

Epidermis atas (selapis sel): bentuk sel segi empat
 dinding sel tebal
 tidak ada ruang antar sel
 ada kutikula
 rambut kelenjar ada
 rambut penutup ada

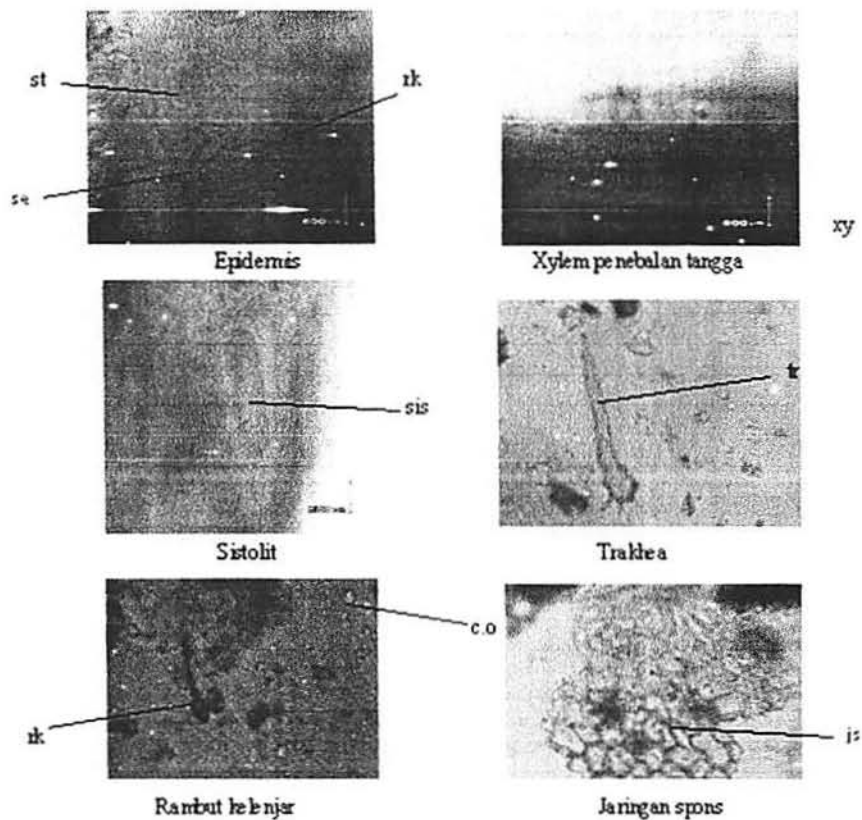
Jaringan tiang (satu lapis): bentuk sel silindrik
 dinding sel tipis
 ruang antar sel ada (sempit)
 letaknya di bawah epidermis atas

Jaringan bunga karang: bentuk sel tak beraturan
 dinding sel tipis
 ruang antar sel ada dan besar

Epidermis bawah (selapis sel): bentuk sel segi empat
 dinding sel tebal
 tidak ada ruang antar sel
 rambut kelenjar ada
 tidak ada rambut penutup

3. Anatomi sayatan membujur epidermis atas dan epidermis bawah

- Epidermis atas: dinding sel berkelok
 bentuk sel tidak beraturan hubungan antar antar sel rapat
 Tidak ada stomata
 Rambut kelenjar adda dan ber tipe labiatae
 Sistolit ada
- Epidermis bawah: dinding sel berkelok
 bentuk sel tidak beraturan, memanjang, hubungan antar antar sel rapat
 stomata ada dan bertipe bidiasitik
 rambut kelenjar ada dan bertipe labiatae
 sistolit ada



Gambar 5.3 Bentuk mikroskopikserbuk daun gendarussa
 Se: sel epidermis, rk; rambut kelenjar, st: stomata, xy: xylem, co: kalsium oksalat kristal, js: jaringan spons

5. Anatomi serbuk daun

- Bentuk sel epidermis atas tidak beraturan dan dinding berkelok
- Bentuk sel Parenkim poligonal, sel besar dan kecil, dan ruang antar sel besar
- Penebalan xylem berbentuk spiral
- Sisik kelenjar tipe labiatae, terbagi 4 bagian/sekat
- Tipe stomata bidiasitik
- Tidak terdapat rambut penutup

5.3 Hasil Pembuatan Ekstrak Etanol 70% Daun *Justicia gendarussa* Burm.f Bebas Alkaloid

Tabel 5.1. Hasil Ekstraksi Daun *Justicia gendarussa* Burm.f

No	Bagian tanaman	Berat simplisia (kg)	Berat hasil ekstraksi ekstrak etanol 70% bebas alkaloid (kg)
1.	Daun	50,000 kg	0,741 kg

Tabel 5.2. Pembuatan Ekstrak daun *Justicia gendarussa* Burm.f

Perlakuan	Pembuatan Ekstrak Etanol 70% Bebas Alkaloid
1. Pengasaman	Asam sitrat 11 kilo dalam 514 L Lama pengasaman : 5 hari
2. Pengeringan residu (serbuk daun)	Berat : 30 kilo Kadar air : < 10%
3. Maserasi	Pelarut etanol 70% 1. 116 L Filtrat 113 L 2. 114 L Filtrat 112 L 3. 110 L Filtrat 90 L Filtrat Total : 316 L
4. Pemekatan (evaporasi dan oven 50°C)	Berat ekstrak : 0,740 kg Bobot solid : 0,23 %
5. Freeze drier	Berat ekstrak : 0,740 kg Bobot solid : 0,740 kg

Tabel 5.3 Hasil Pengujian Deteksi Alkaloid

1. Sampel	Berat ekstrak bebas alkaloid daun <i>gendarussa</i> : 3 g Berat serbuk biji merica : 15 g
2. Preparasi sampel	Ekstrak dilarutkan dengan metanol 1:3 Ditambah HCl 2 N ad pH 2-3 Cuci 8 kali dengan heksan Ditambah amonia cair 25% ad pH 9-10 Ekstraksi cair-cair dengan heksan 3 kali
3. Uji KLT	Serbuk merica dimaserasi dengan etanol 70% vol 50 ml selama 3 hari Fase gerak metanol : diklorometan = 1 : 9 Fase diam Silika gel F 254 Deteksi : Dragendorf
Hasil	Positif ditandai warna jingga merah muda Ekstrak etanol 70% bebas alkaloid : negatif alkaloid Serbuk merica : positif alkaloid

5.4 Analisa Cemaran

a. *Simplisia daun Justicia gendarussa* Burm.f

Tabel 5.4 Hasil Pemeriksaan Cemaran Logam *Simplisia* daun *J. gendarussa*

No.	Parameter	Hasil
1	Residu Pesticida	Negatif terhadap : - Gol. Organo phospat - Organo Klorin - Karbamat
2	Timbal (Pb)	0,182 ppm
3	Merkuri (Hg)	0,000 ppm
4	Arsen (As)	0,000 ppm
5	Cadmium (Cd)	0,014 ppm

Tabel 5.5 Hasil Pemeriksaan Mikrobiologi *Simplisia* daun *J. gendarussa*

No.	Jenis Contoh	Jenis Pemeriksaan	Hasil Pemeriksaan	Satuan	Metode
1.	Jamu	ALT Kapang ALT Khamir	30 <10*	Juml. Kol/g Juml. Kol/g	Agar Tuang Agar Tuang

	<i>Salmonella</i>	Negatif	-	Isolasi dan identifikasi
	<i>Staphylococcus aureus</i>	Negatif	-	Isolasi dan identifikasi
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Negatif	-	Isolasi dan identifikasi

*) tidak ada pertumbuhan koloni

b. Ekstrak etanol 70% daun *Justicia gendarussa* Burm.f bebas alkaloid

Tabel 5.6 Hasil Pemeriksaan Cemaran Logam Ekstrak etanol 70% daun *J. gendarussa* bebas alkaloid

No.	Parameter	Hasil
1	Residu Pestisida	Negatif terhadap : - Gol. Organo phospat - Organo Klorin - Karbamat
2	Timbal (Pb)	0,174 ppm
3	Merkuri (Hg)	0,000 ppm
4	Arsen (As)	0,000 ppm
5	Cadmium (Cd)	0,009 ppm

Tabel 5.7 Hasil Pemeriksaan Mikrobiologi Ekstrak etanol 70% daun *J. gendarussa* bebas alkaloid

No.	Jenis Contoh	Jenis Pemeriksaan	Hasil Pemeriksaan	Satuan	Metode
1.	Jamu	ALT Kapang ALT Khamir <i>Salmonella</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	20 <10* Negatif Negatif Negatif	Juml. Kol/g Juml. Kol/g - - -	Agar Tuang Agar Tuang Isolasi dan identifikasi Isolasi dan identifikasi Isolasi dan identifikasi

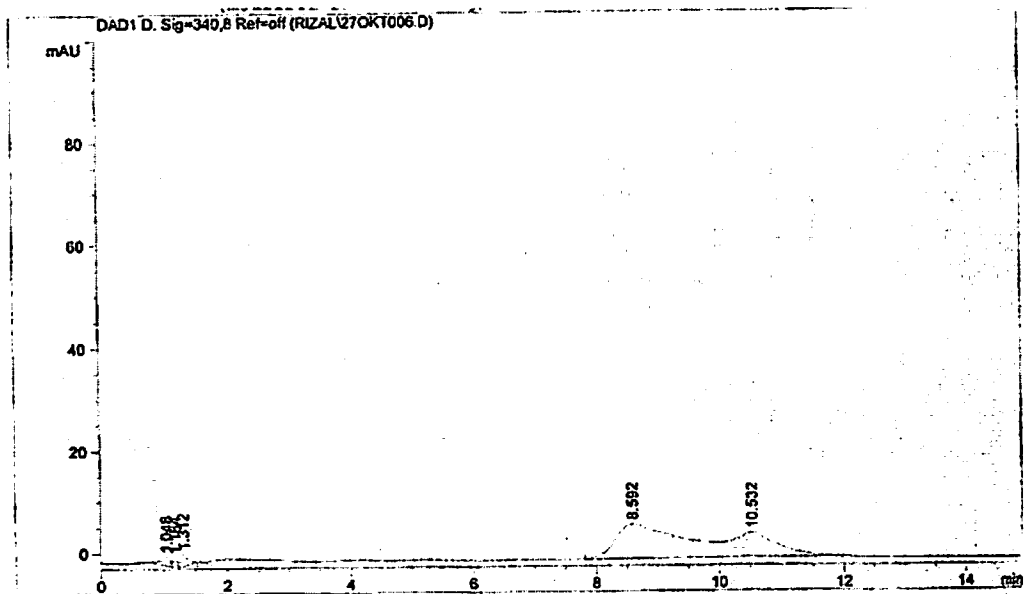
*) tidak ada pertumbuhan koloni

Berdasarkan SK Dirjen POM No. 03725/B/SK/VII/89 tentang batas maksimum cemaran logam dalam makanan menyatakan bahwa batas maksimum cemaran logam timbal pada rempah – rempah sebesar 10 mg/kg (Arifin et al., 2006). Pada hasil pemeriksaan cemaran logam pada simplisia dan ekstrak etanol 70% daun *J. gendarussa* menunjukkan kedua sampel tidak mengandung cemaran logam yang melebihi batas yang ditetapkan sehingga memenuhi persyaratan yang ditetapkan.

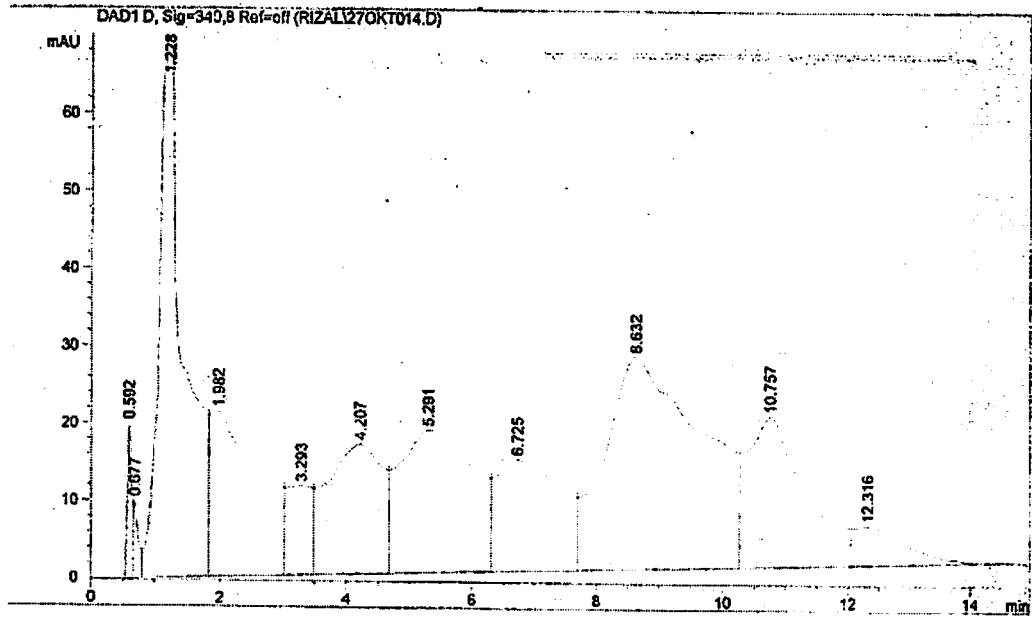
Sedangkan menurut SK Dirjen Pom No. 03726/B/SK/VII/89 tentang batasan maksimum mikroba dalam makanan, batas maksimum yang dipersyaratkan untuk cemaran bakteri adalah 10^6 koloni/g. sedangkan batas maksimum cemaran kapang yaitu 10^4 koloni/g (Arifin et al., 2006). Pada hasil pemeriksaan cemaran mikroba pada simplisia dan ekstrak etanol 70% daun *J. gendarussa* menunjukkan kedua sampel tidak mengandung cemaran mikroba yang melebihi batas yang ditetapkan sehingga memenuhi persyaratan yang ditetapkan.

5.5 Analisa HPLC

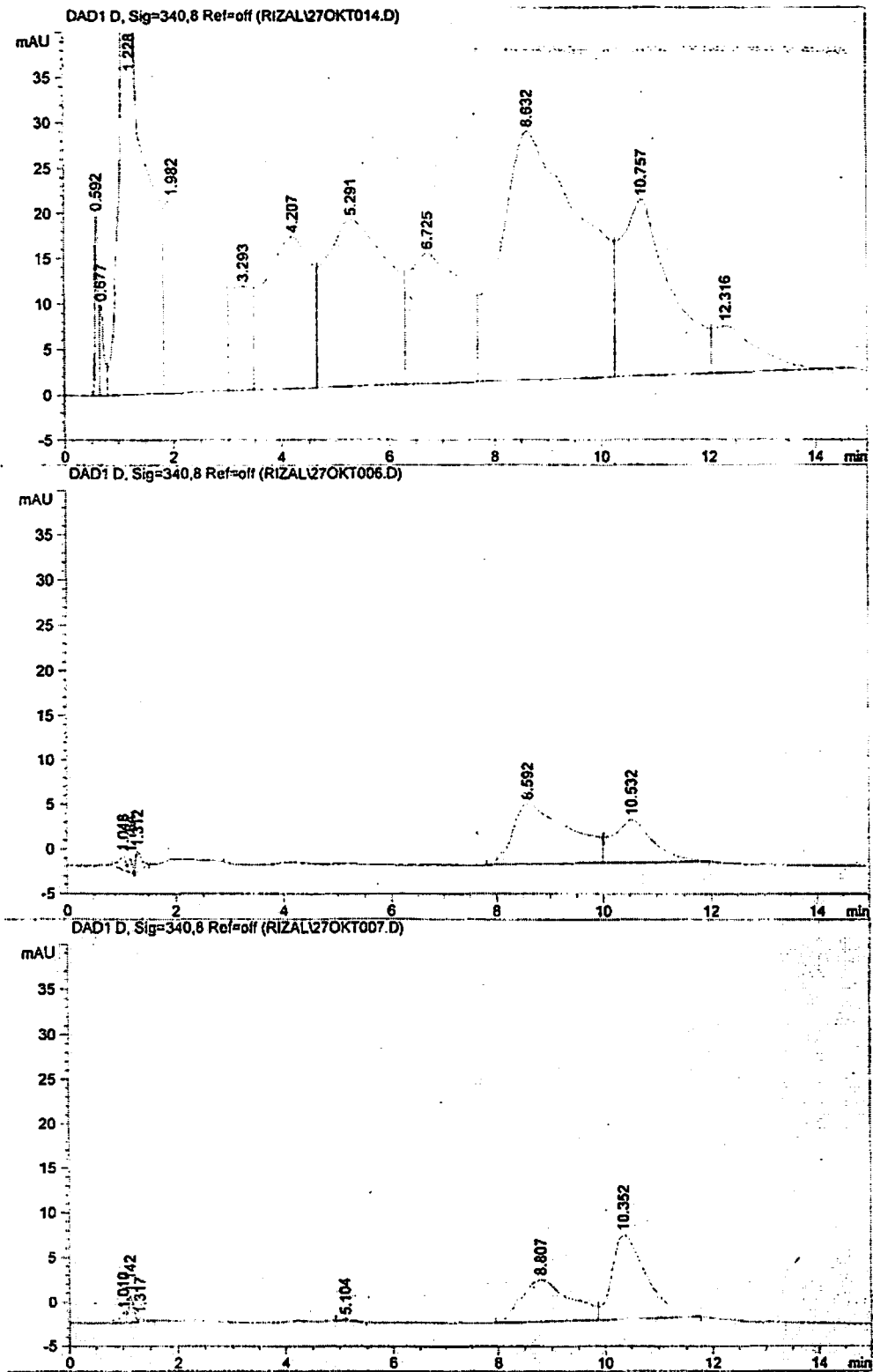
a. Penetapan kadar gendarusin dalam ekstrak etanol 70% bebas alkaloid daun *J. gendarussa*



Gambar 5.4 Hasil Profil Kromatogram gendarusin A dalam larutan cuplikan 9,6 ppm pada $\lambda=340$ nm, RT = 8,592 min, Luas area = 502,68045.



Gambar 5.5 Hasil Profil Kromatogram ekstrak etanol 70% bebas alkaloid daun *J. gendarussa* dalam larutan cuplikan 100.000 ppm pada $\lambda=340$ nm, RT = 8,632 min, Luas area = 2932,61353



Gambar 5.6 Hasil Profil Kromatogram ekstrak etanol 70% bebas alkaloid daun *J. gendarussa* dan gendarusin dalam larutan cuplikan pada $\lambda=340$ nm

b. Perhitungan penetapan kadar gendarusin dalam ekstrak etanol 70% bebas alkaloid daun *J. gendarussa*

Sampel :

1. Ekstrak etanol 70% bebas alkaloid daun *J. gendarussa* 100.000 ppm (500 mg/mL)

$$RT = 8,632 ; \text{ area puncak} = 2932,61353$$

2. Isolat daun *J. gendarussa* 9,6 ppm

$$RT = 8,592; \text{ area puncak} = 502,68045$$

Kadar gendarusin dalam 100.000 ppm ekstrak etanol 70% bebas alkaloid daun *J. gendarussa* dibandingkan dengan larutan pembeding

$$\frac{9,6 \text{ ppm}}{502,68045} = \frac{x}{2932,61353}$$

$$x = \frac{2932,61353}{502,68045} \times 9,6 \text{ ppm}$$

$$x = 56.00593 \text{ ppm}$$

$$x = 56.00593 \mu\text{g/mL}$$

$$x = 56.00593 \mu\text{g}/1000\mu\text{L} \text{ (56.00593}\mu\text{g gendarusin dalam 1000 } \mu\text{L ekstrak)}$$

Ekstrak etanol 70% bebas alkaloid daun *J. gendarussa* 100.000 ppm (500 mg/mL) diinjek sebanyak 20 μL .

Kadar gendarusin dalam 20 μL larutan sampel

$$\frac{56.00593 \mu\text{g}}{1000 \mu\text{L}} = \frac{x}{20 \mu\text{L}}$$

$$x = \frac{56.00593 \mu\text{g}}{1000 \mu\text{L}} \times 20 \mu\text{L}$$

$$x = 1,0601 \mu\text{g} \text{ (1,0601}\mu\text{g gendarusin dalam 20 } \mu\text{L sampel)}$$

Ekstrak etanol 70% bebas alkaloid daun *J. gendarussa* 100.000 ppm (500 mg/5mL = 500 mg/5000 μL)

Kadar gendarusin dalam 500 mg ekstrak etanol 70% bebas alkaloid daun *J. gendarussa*

$$\frac{1,0601 \mu g}{20 \mu L} = \frac{x}{5000 \mu L}$$

$$x = \frac{5000 \mu L}{20 \mu L} \times 1,0601 \mu g$$

$$x = 265,025 \mu g \text{ (265,025 } \mu g \text{ gendarusin dalam 500 mg ekstrak)}$$

Kadar gendarusin dalam 450 g ekstrak

$$\frac{450 g}{0,5 g} \times 265,025 \mu g = 230.422,5 \mu g$$

Dalam 450 g ekstrak etanol 70% bebas alkaloid daun *J. gendarussa* terdapat 230,4225 mg gendarusin A.

5.6 Hasil Evaluasi Mutu Fisik Granul

Tabel 5.8. Hasil evaluasi mutu fisik granul ekstrak etanol 70% daun *J. Gendarussa*

No	Evaluasi Granul	Formula granul ekstrak etanol 70% daun <i>J. Gendarussa</i>
1.	Kecepatan Alir	4,8 (g/s)
2.	Kandungan Lengas	2,71 (%)
3.	Jumlah Fines	8,48 (%)
4.	Bulk density	0,528 (g/mL)
5.	Tapping Density	0,568 (g/mL)

BAB VI

RENCANA TAHAPAN BERIKUTNYA

Tahapan yang sudah berjalan adalah pembuatan dan standarisasi ekstrak etanol 70% daun *J. gendarussa* Burm. f, pembuatan granul ekstrak etanol 70% daun *J. gendarussa* Burm. f. bebas alkaloid dan evaluasi mutu fisik granul berupa uji kecepatan alir granul, uji kandungan lengas, uji jumlah fines, *bulk density*, dan *tapping density* granul ekstrak etanol 70% bebas alkaloid daun *J. gendarussa*. Sedangkan tahapan berikutnya adalah penetapan kadar gendarusin A dalam granul, pengemasan granul ke dalam kapsul, dan evaluasi kapsul meliputi uji keseragaman bobot, uji waktu hancur, uji disolusi, dan uji stabilitas.

BAB VII

KESIMPULAN

Pada pembuatan skala pilot terjadi penyesuaian formula untuk memenuhi persyaratan mutu fisik granul pada perencanaan sediaan kapsul gendarusa, yaitu : ekstrak etanol 70% daun *J. gendarussa* bebas alkaloid 450 mg, Cal-O-sil 105 mg, laktosa 60 mg, pati jagung 140 mg, dan tween 80 4,5 mg.

APPLICATION OF PHYTOPHARMACA PRODUCT OF GANDARUSA CAPSULE (MALE CONTRACEPTIVE) ON INDUSTRY SCALE

SUMMARY

Pre-clinic test has been done, and it significantly proved that the positive effect which support the potency of *Justicia gendarussa* as a male contraceptive reach to the next clinical trial. The next test phase is the clinical test. This test will transform the extract of *Justicia gendarussa* leaf as a phytopharmaca drug. The 2 type capsules have been formulated For the purpose of clinical test phase I. the composition for the formula 1 are 284.5 mg Extract, 3% Primogel, 1%Mg stearate, 10.20% Cab-o-sil, 2.04% Avicel, 15.3% starch, and 700 g Lactose ad. The composition of formula 2 are 213.4 mg Extract, 3%Primogel, 1% Mg stearate, 8.16% Cab-o-sil, 2.85% Avicel, 15.3% starch, and 700 g Lactose ad. Clinical test phase II will also use the 2 formulas in it. The first formula contains of 300 mg Ethanol extract, 140 mg Avicel PH 101, 70 mg Cab-o-sil, and 190 mg lactose. And the second formula contains of 450 mg Ethanol extract, 140 mg Avicel PH 101, 70 mg Cab-O-Sil, and 90 mg of lactose. While in clinical test phase III only use one formula which use 450 mg extract and the addition compound such as 100 mg Cabosil, 60 mg Lactose, and 140 mg Corn Starch. The process of making it is in the process of drying the granule. The contain of a capsule is suppose to be 700mg, but after drying the granule mass, the contain subside become 410mg/capsule.

The obstacle that mostly happens in developing 70% ethanol extract capsule of *Justicia gendarussa* leaf is the level number of gendarusin A in it. In the first process of development, the determination of level number of gendarusin A in the extract has to be set. After that, the dose which is contained in gendarusin A in each capsule have to be defined. The aim of the formulation development is to define the right formula in order to give a positive result of the active ingredients, and it have to be in between 80-120%. It can be seen on the etiquette table (AOAC, 2002). The formulation process has to keep the level of gendarusin A still in that range. Afterward, the process and the formulation are applied to industry scale. In a product development, and it always starts from the laboratory scale, then it's developed to the bigger scale, the industry one. In the laboratory scale, it needs to set the standard parameters as

references of industry scale. Then, the result obtained would be as accurate as the laboratory scale one. The parameters will be the specification and the standard from any industry product, with the result that it can produce the good gendarusa capsule product as a male contraceptive.

The result obtained from this research were the formula such as 450mg extract, 105mg Cab-O-Sil, 60mg lactose, 140mg corn starch, and 4,5mg Tween 80. The granule physic evaluation: granule flow velocity 8,8 g/s, moisture content 2,71% (requisite a < 5%), Determination of Total Fines 8,48%, bulk density 0,522 g/ml and 0,535 g/ml taping density 0,567 g/ml dan 0,569 g/ml.

Conclusion: to obtain granules formula on an industry scale obtained the difference formula. It was used for adjusting the capsule dosage requirement. They were 70% ethanol extract of leaves of *J. alkaloid-free gendarussa* 450 mg. 105 mg Cal-O-sil, 60 mg lactose, 140 mg corn starch, and 4.5 mg of tween 80.

DAFTAR PUSTAKA

- Agoes, Goeswin. 2008. *Pengembangan Sediaan Farmasi*. Bandung: Penerbit ITB.
- Arifin H, Anggaraini N, Handayani D, Rasyid R. 2006. Standarisasi Ekstrak Etanol Daun *Eugenia Cumini Merr.* *Journal Sains Teknologi Farmasi* 11 (2). Pp: 88-93.
- [AOAC] Association of Official Analytical Chemists. 2002. *AOAC International methods committee guidelines for validation of qualitative and quantitative food microbiological official methods of analysis*. J AOAC Int. 85: 1-5.
- Aulton, M.E. 2002. *Pharmaceutics : The Science of Dosage Forms Design*. London : Churchill Livingstone
- Bambang Prajogo, Flourisa Juliaan, Aucky Hinting, Budyandin D, Maria Anggraeni, Achmad Radjaram, Sri Musta'ina. 2011. Studi Khasiat Kontraseptik Ekstrak Etanol Terfraksinasi Daun *Justicia gendarussa* Burm.f. Pada Pria Pasangan Usia Subur. Laporan Pelaksanaan Uji Klinik Fase III. *Laporan Penelitian*. Departemen Farmakognosi dan Fitokimia Falkutas Farmasi Unair Bersama BKKBN
- Banker, G.S and Anderson, N.R., 1989. Tablet, In : Lachman, L., Lieberman, H.A., and Kanig, J.L. (Eds), *Teori dan Praktek Farmasi Industri*, edisi ketiga, Vol. II, Jakarta : Universitas Indonesia Press.
- Great Britian the Government on Health, 2002. *British Pharmacopoeia*, International Edition, Vol. I, London: HMSO.
- Carstensen. 1977. *Pharmaceutics of Solid Dosage Forms*. New York : John Willey and Sons
- Depkes RI. 1994. *Keputusan Menteri Kesehatan RI No.661/Menkes/SK/VII/1994*. Persyaratan Obat Tradisional.
- Depkes RI. 1995. *Farmakope Indonesia Edisi IV*. Jakarta : Dirjen POM
- Gordon, R.E., Rosanske, T.W., Fonner, D.E., Anderso, N.R., Banker, G.S., 1990. *Granulation Technology and Tablet Characterization*, In: Lachman, L., Lieberman, H.A., Schwartz, J.B. (Eds), *Pharmaceutical Dosage Forms : Tablets*, 2nd ed., Vol 2, New York : Marcel Dekker, Inc.,
- Liebermann, Herbert A., Lachman, Leon, dan Schwartz, Joseph B., 1990. *Pharmaceutical Dosage Form-Tablet*. New York : Marcell Dekker Inc.
- Marshall, K., 1989. *Kompresi dan Konsolidasi Serbuk Bahan Padat*, In: Lachman, L., Lieberman, H.A., Kanig, J.L. (Eds). *Teori Praktek Farmasi Industri*.

- Volume 1, edisi ketiga, Jakarta : Penerbit Universitas Indonesia-UI Press, p. 159-164.
- Miatmoko, Andang, 2007. *Pengembangan Formula Granul Fraksi Air Daun Justicia gendarussa Burm. f.* Skripsi : Fakultas Faramasi Universitas Airlangga
- Okonogi, S., Puttpipatkachorn, S., 2006. Dissolution Improve og High Drug-Loaded Solid Dispersion. *AAPS PharmSciTech*, Vol.7(2), p.1-2
- Parrot, E.L., 1971. *Pharmaceutical Technology : Fundamental Pharmaceutics*, 3rd Edition, Minneapolis : Burgess Publishing Company.
- Rowe, R. C., Paul, J. S., Sian, C. O., (Ed), 2006. *The Handbook of Pharmaceutical Excipients*, London: Pharmaceutical Press and American Pharmacist Association.
- Swarbrick, J. and Boyland, J.C., 1988. Binder, In : Marcell Dekker, *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, Vol. 1, New York : Marcell Dekker, Inc.
- Syukri, Y. 2002. *Biofarmasetika*, 31-61, UII Press: Jogjakarta
- Wade, Ainley, and Paul J. Weller., 1994, *Handbook of Pharmaceutical Recipients, second edition*, American Pharmaceutical Association, Washington.
- Wagner, J.G., 1971. *Biopharmaceutic and Relevant Pharmacokinetics*, Drug Intelegence Publication, 98-99
- Wahyu, Erma W., 2010. Formulasi Tablet Ekstrak Etanol 70% Daun *Justicia gendarussa* Burm. f Dengan Kombinasi Bahan Pengisi Laktosa Dan Pati Jagung. *Skripsi*, Surabaya : Fakultas Farmasi Universitas Airlangga Bagian Ilmu Bahan Alam.
- Wells, J.L., and Aulton, M.E., 1988. Preformulation, in : Aulton, M.E., (Editor), *Pharmaceuticals The Sciences of Dosage Form Design*, London : Churcill Livingstone.

Lampiran 1. Format Catatan Harian

No	Tanggal	Kegiatan
1	25/04/2013	Catatan : Pembuatan ekstrak etanol 70% tidak bebas alkaloid daun <i>Justicia gendarussa</i> Burm.f di Universitas Airlangga, Surabaya Dokumen pendukung : log book
2	30/04/2013	Catatan : Pembuatan ekstrak etanol 70% bebas alkaloid daun <i>Justicia gendarussa</i> Burm.f di Asimas, Malang Dokumen pendukung : log book
3	08/07/2013	Catatan : Uji bebas alkaloid Dokumen pendukung : log book, foto
4	27/10/2013	Catatan : Penetapan kadar isolat dan ekstrak etanol 70% bebas alkaloid daun <i>Justicia gendarussa</i> Burm.f di Universitas Airlangga, Surabaya
5	27/10/2013	Catatan : Pembuatan granul ekstrak etanol 70% bebas alkaloid daun <i>Justicia gendarussa</i> Burm.f di PT. Indofarma, Jakarta

Lampiran 2. Logbook penelitian

Lampiran 3. Foto Penelitian



Gambar 1 Hasil pengujian deteksi alkaloid pada ekstrak etanol 70% bebas dan tidak bebas alkaloid daun *Justicia gendarussa* Burm.f dan sampel merica di Universitas Airlangga, Surabaya



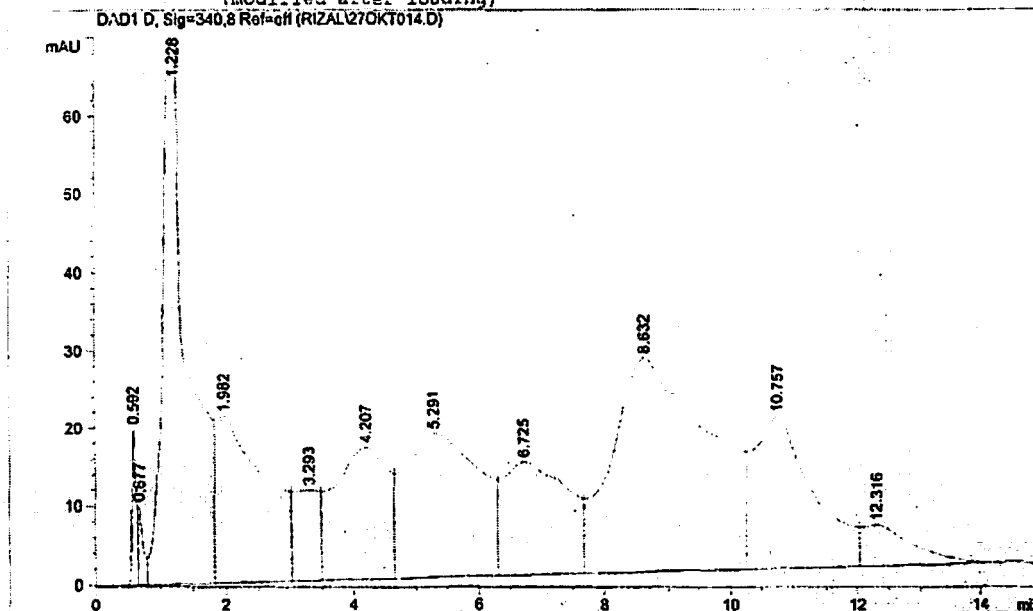
Gambar 2 HPLC (Shimadzu) yang digunakan pada penetapan kadar gendarusin A dalam ekstrak etanol 70% daun *J. gendarussa* bebas alkaloid

Data File D:\DATA\RIZAL\27OKT014.D

Sample Name: Asimas 500 a mg

Metanol:air 30:70
Flow rate 1ml/menit
254 nm, 340 nm

Injection Date : 1/1/98 6:28:40 AM
Sample Name : Asimas 500 a mg Location : -
Acq. Operator : Rizal
Acq. Method : C:\HF\CHEM\1\METHODS\GENDARSA.M
Last changed : 1/1/98 6:02:01 AM by Rizal
(modified after loading)
Analysis Method : C:\HF\CHEM\1\METHODS\GENDARSA.M
Last changed : 1/1/98 6:46:56 AM by Rizal
(modified after loading)



Area Percent Report with Performance

Calib. Data Modified : 8/27/08 5:26:27 PM
Multiplier : 1.0000
Dilution : 1.0000

Signal 1: DAD1 D, Sig=340,8 Ref=off
Results obtained with enhanced integrator!

RetTime [min]	k'	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Symm.	Width [min]	Plates	Resol	Select
							ution	ivity
0.592	-	84.02554	19.93040	0.60	0.0774	324	-	-
0.677	-	52.39775	9.94034	0.29	0.0541	858	0.76	1.14
1.228	-	1991.95447	111.51527	0.70	0.1778	264	2.79	1.81
1.982	-	1111.74048	21.29727	0.20	-	-	-	1.61
3.293	-	327.96512	11.46517	1.50	-	-	-	1.66
4.207	-	996.16376	16.74703	1.48	-	-	-	1.28
5.291	-	1514.20947	18.34089	0.63	-	-	-	1.26
6.725	-	1021.73438	14.40089	0.47	-	-	-	1.27
8.632	-	2932.61353	27.41212	0.48	2.1600	88	1.93	1.28
10.757	-	1256.59951	19.42244	0.62	1.0300	604	0.78	1.25
12.316	-	293.69604	5.17467	0.38	0.8967	1045	0.95	1.14

Instrument 1 1/1/98 6:48:41 AM Rizal

Page 1 of 2

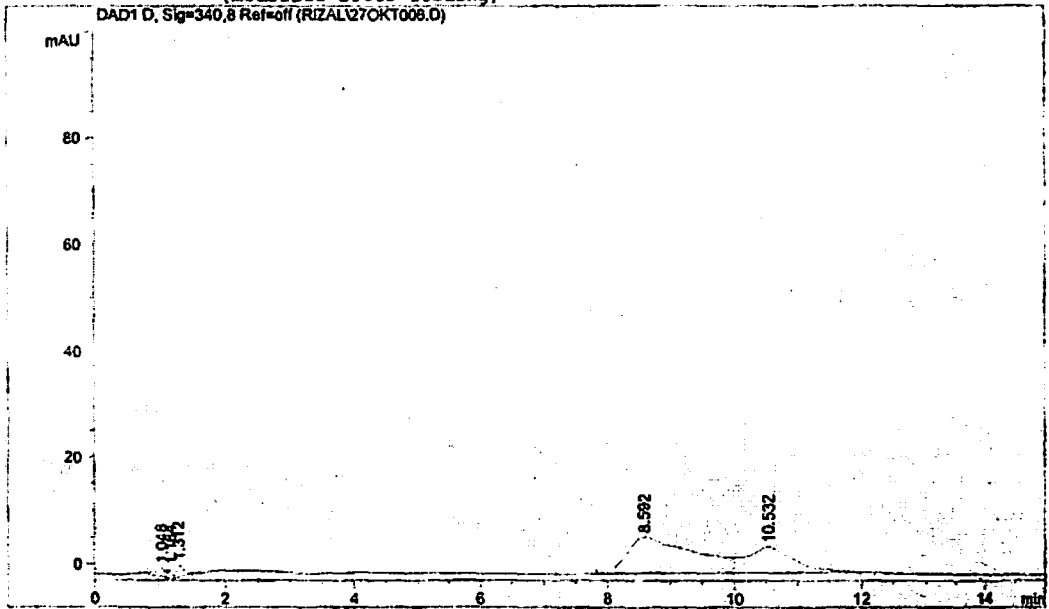
Gambar 3 Hasil kromatogram ekstrak etanol 70% bebas alkaloid daun J. gendarussa dalam larutan cuplikan 100.000 ppm pada λ 340 nm menggunakan metode HPLC

Data File D:\DATA\RIZAL\27OKT006.D

Sample Name: gendarusin 9,6

Metanol:air 30:70
Flow rate 1mL/menit
254 nm, 340 nm

Injection Date : 1/1/98 2:21:12 AM
Sample Name : gendarusin 9,6 Location : -
Acq. Operator : Rizal
Acq. Method : C:\HPCHEM\1\METHODS\GENDARSA.M
Last changed : 1/1/98 2:14:24 AM by Rizal
(modified after loading)
Analysis Method : C:\HPCHEM\1\METHODS\GENDARSA.M
Last changed : 1/1/98 7:57:47 AM by Rizal
(modified after loading)



Area Percent Report with Performance

Calib. Data Modified : 8/27/00 5:26:27 PM
Multiplier : 1.0000
Dilution : 1.0000

Signal 1: DAD1 D, Sig=340,8 Ref=off
Results obtained with enhanced integrator!

RetTime [min]	k'	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Symm.	Width [min]	Plates	Resol	Select
							ution	ivity
1.048	-	14.35148	1.64348	2.11	0.1942	161	-	-
1.184	-	7.95654	1.78778	1.25	0.0779	1280	0.59	1.13
1.312	-	16.57097	2.30865	0.50	0.1314	552	0.72	1.11
6.592	-	502.68045	6.71941	0.34	1.3667	219	5.71	6.55
10.532	-	249.68350	4.78554	0.86	0.9267	716	0.99	1.23

*** End of Report ***

Instrument 1 1/1/98 7:57:51 AM Rizal

Page 1 of 1

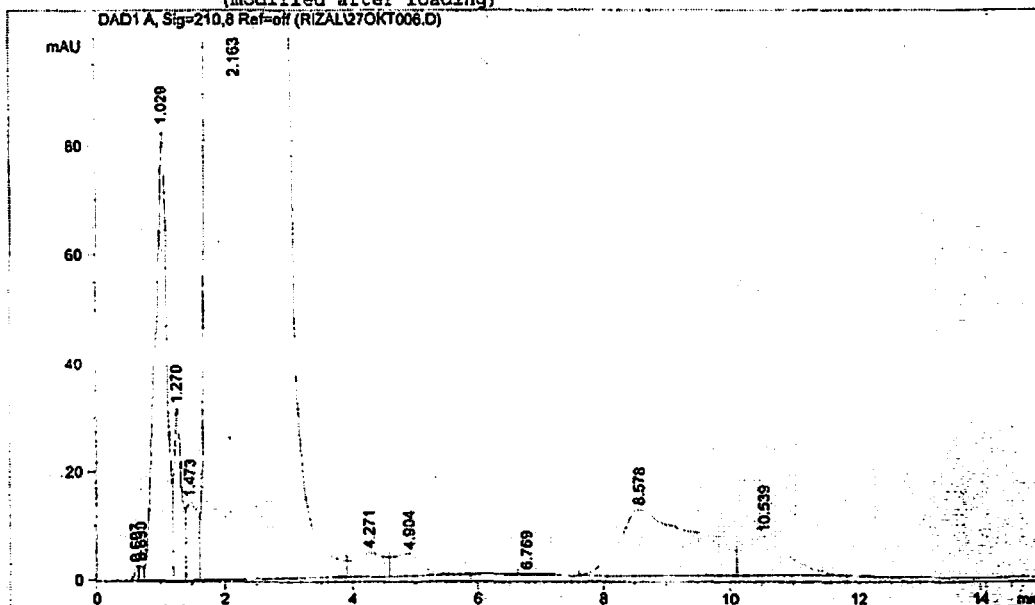
Gambar 4 Hasil kromatogram isolat gendarusin dalam larutan cuplikan 9,6 ppm pada λ 340 nm menggunakan metode HPLC

Data File D:\DATA\RIZAL\27OKT006.D

Sample Name: gendarusin 9,6

Metanol:air 30:70
Flow rate 1mL/menit
254 nm, 340 nm

Injection Date : 1/1/98 2:21:12 AM
Sample Name : gendarusin 9,6 Location : -
Acq. Operator : Rizal
Acq. Method : C:\HPCHEM\1\METHODS\GENDARSA.M
Last changed : 1/1/98 2:14:24 AM by Rizal
(modified after loading)
Analysis Method : C:\HPCHEM\1\METHODS\GENDARSA.M
Last changed : 1/1/98 2:47:14 AM by Rizal
(modified after loading)



Area Percent Report with Performance

Calib. Data Modified : 8/27/08 5:26:27 PM
Multiplier : 1.0000
Dilution : 1.0000

Signal 1: DAD1 A, Sig=210,8 Ref=off
Results obtained with enhanced integrator!

RetTime [min]	k'	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Symm.	Width [min]	Plates	Resol	Select
							ution	ivity
0.607	-	10.34514	2.77956	0.92	0.0502	812	-	-
0.690	-	13.05633	3.00307	1.07	-	-	-	1.14
1.029	-	1101.54529	83.24744	1.24	0.2053	139	-	1.49
1.270	-	256.49188	32.05501	0.61	0.1467	415	0.80	1.23
1.473	-	179.35339	14.51141	0.54	-	-	-	1.16
2.163	-	6.39366e4	1106.46716	0.57	1.0067	26	1e2	1.47
4.271	-	152.15704	4.43406	1.06	-	-	4e2	1.97
4.904	-	129.36830	4.14625	1.26	0.5200	493	-	1.15
6.769	-	1.71883	1.36612e-1	0.58	0.2067	5943	3.02	1.38
8.578	-	1022.76666	12.17551	0.36	1.5200	176	1.23	1.27
10.539	-	336.93094	7.18174	0.77	0.8033	953	0.99	1.23

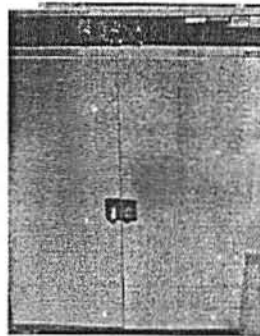
Instrument 1 1/1/98 2:57:19 AM Rizal

Page 1 of 2

Gambar 5 Hasil kromatogram isolat gendarusin A dalam larutan cuplikan 9,6 ppm pada λ 210 nm menggunakan metode HPLC



Timbangan



Lemari Pengering
(Memmert)



Cone Mill
(Yanchen)



Ayakan Mesh 20



Granulate Flow Tester
Erweka GT



Moisture Analyzer
Mettler LJ16



Prusieb JEL 200



Tapped Folumeter
Erweka

Gambar 6 Alat-alat yang digunakan pada saat pembuatan granul