

**FORMULASI *FAST DISINTEGRATING TABLET* KETOPROFEN DALAM
KOMPLEKS INKLUSI β -SIKLODEKSTRIN MENGGUNAKAN
CROSCARMELLOSE SODIUM DAN *CROSPVIDONE CL*
SEBAGAI *SUPERDISINTEGRANT***




Oleh

**Oktavia Isnain Sholikhah
19133899A**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2017**

**FORMULASI *FAST DISINTEGRATING TABLET* KETOPROFEN DALAM
KOMPLEKS INKLUSI β -SIKLODEKSTRIN MENGGUNAKAN
CROSCARMELLOSE SODIUM DAN *CROSPVIDONE CL*
SEBAGAI *SUPERDISINTEGRANT***

SKRIPSI

 *Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai
Derajat Sarjana Farmasi (S.Farm)
Program Studi Ilmu Farmasi pada Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi*

Oleh

**Oktavia Isnain Sholikhah
19133899A**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2017**

PENGESAHAN SKRIPSI
Berjudul

**FORMULASI *FAST DISINTEGRATING TABLET* KETOPROFEN DALAM
KOMPLEKS INKLUSI β -SIKLODEKSTRIN MENGGUNAKAN
CROSCARMELLOSE SODIUM DAN *CROSPVIDONE CL*
SEBAGAI *SUPERDISINTEGRANT***

Oleh

Oktavia Isnain Sholikhah
19133899A

Dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi
Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi
Pada tanggal : 9 Juni 2017

Mengetahui,
Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi



Dekan,

Prof. Dr. R. A. Oetari, SU., MM., M.Sc., Apt

Pembimbing Utama

Siti Aisyah, M.Sc., Apt

Pembimbing Pendamping

Dewi Ekowati, M.Sc., Apt

Penguji :

1. Nur Aini Dewi P., M.Sc., Apt

2. Jamilah Sarimanah, M.Si., Apt

3. Nuraini Harmastuti, S.Si., M.Si

4. Siti Aisyah, M.Sc., Apt

1.

3.

2.

4.

PERNYATAAN

Saya menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi dan sepanjang pengetahuan saya tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Saya siap menerima sanksi, baik secara akademis maupun hukum apabila skripsi ini merupakan jiplakan dari penelitian/karya ilmiah/skripsi orang lain.

Surakarta, 9 Juni 2017



Oktavia Isnain Sholikhah

MOTTO

Bukan seberapa besar yang kamu capai, tapi seberapa manfaatkan yang kamu capai, karena kesuksesan bukan dilihat dari seberapa besar yang kamu miliki, melainkan manfaat yang kamu capai untuk orang lain

Keluarlah dari zona nyamanmu disitu kamu akan menemukan apa yang kamu mau, tanpa orang lain mengira kamu bisa meraihnya..

Let's break the limits..!! (Budi Waluyo).

Karena sesungguhnya sesudah kesulitan itu ada kemudahan (Qs. Al-Insyirah : 5).

Man jadda wajada (Barang siapa yang bersungguh-sungguh pasti akan berhasil).

PERSEMBAHAN

Tugas Akhir ini kupersembahkan untuk :

Ayahanda (Taufan Baharudin S,Pd) dan Ibu tercinta (Ratmi SH) terima kasih atas segala do'a dan kasih sayang dengan penuh kesabaran dan ketabahan selalu memberikan dukungan material dan spiritual kepada penulis untuk dapat menyelesaikan tugas akhir ini.

Kakak dan adik-adik kandungku yang ku cintai (Yulia Fany, Dafi, Anggun) terima kasih telah mendukung dan menemani kakak dalam mengerjakan tugas akhir ini

Sahabat- sahabatku tersayang (Jelita, Kiki, Yoga, Devina, Siska, Bagas, Kenup, Fatim, Tri Maryono, Arifin, Kak Emi, Kak Kiki, Uum) terima kasih yang telah membantuku dan selalu memberikan dukungan dan semangat, serta teman-teman Teori 4 dan teman-teman FST-OA 2016 yang telah memberikan dukungan, semoga ini menjadi langkah awal kita menuju kesuksesan teman. Jazakumullah atas semua kenangan indah kita dan semoga kita meraih kesuksesan di dunia dan akhirat dengan ridho Allah SWT.

Semua pihak yang telah membantu dan memberikan dukungan hingga selesainya Tugas Akhir ini.

Pembaca yang budiman.

KATA PENGANTAR

Puji syukur kepada Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “*FORMULASI FAST DISINTEGRATING TABLET KETOPROFEN DALAM KOMPLEKS INKLUSI β SIKLODEKSTRIN MENGGUNAKAN CROSCARMELLOSE SODIUM DAN CROSPVIDONE CL SEBAGAI SUPERDISINTEGRANT*”. Skripsi ini disusun sebagai salah satu syarat untuk mencapai derajat Sarjana Farmasi di Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta.

Penulis menyadari bahwa dalam penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bantuan berbagai pihak, untuk itu penulis ingin menyampaikan rasa terima kasih kepada :

1. Dr. Ir. Djoni Tarigan, MBA selaku rektor Universitas Setia Budi.
2. Prof. Dr. R. A. Oetari, S.U., M.M., M.Sc., Apt, selaku dekan Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi.
3. Siti Aisyah, M.Sc., Apt, selaku dosen pembimbing utama yang telah memberikan bimbingan, arahan, nasehat, pencerahan dan ilmunya yang tiada tara sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.
4. Dewi Ekowati, M.Si., Apt., selaku dosen pembimbing pendamping yang telah memberikan bimbingan, pengarahan, dan koreksi, memberikan kritik, saran dan nasehat pada penulis dengan sabar dan bijaksana.
5. Nur Aini Dewi P., M.Sc., Apt, Jamilah Sarimanah, M.Si., Apt, Nuraini Harmastuti, S.Si., M.Si. selaku dosen penguji yang telah meluangkan waktu dan menyempurnakan skripsi penulis.
6. PT. Kimia Farma Bandung dan PT. Dixa yang telah memberikan bantuan bahan penelitian.
7. Anita Nilawati S.Farm, M.Farm., Apt yang telah meluangkan waktu untuk diskusi dan membuat saya menjadi paham.
8. Kiki Puspita, S.Farm, Emi Andriana, Wiwik, S.Farm yang telah meluangkan waktu untuk diskusi selama proses skripsi ini.
9. Semua sahabat, Seluruh teman-teman FSTOA'16, Teori 4, Tim Hura-hura, yang telah membantu dalam proses penelitian penulis.

10. Segenap dosen, staff, laboran, dan asisten laboratorium Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi yang telah memberikan bantuan selama penelitian.
11. Semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu yang telah membantu dalam menyelesaikan skripsi ini.

Penulis menyadari bantuan dari pihak–pihak terkait untuk merampungkan skripsi ini. Penulis juga menyadari sepenuhnya bahwa karya tulis ini masih jauh dari sempurna, oleh karena itu penulis sangat mengharapkan kritik dan saran. Penulis berharap semoga karya tulis ini dapat bermanfaat bagi masyarakat dan perkembangan ilmu pengetahuan khususnya di bidang farmasi.

Surakarta, 9 Juni 2017

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
PENGESAHAN SKRIPSI.....	ii
PERNYATAAN.....	iii
MOTTO	iv
PERSEMBAHAN.....	v
KATA PENGANTAR	vi
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR TABEL.....	xiii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiv
INTISARI.....	xv
<i>ABSTRACT</i>	xvi
BAB I PENDAHULUAN.....	1
A. Latar Belakang Masalah.....	1
B. Perumusan Masalah.....	3
C. Tujuan Penelitian.....	4
D. Kegunaan Penelitian.....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	5
A. <i>Fast Disintegrating Tablet (FDT)</i>	5
1. Formulasi FDT	6
1.1. Bahan pengisi.....	6
1.2. Bahan pelicin.	6
1.3. Bahan penghancur (<i>superdisintegrant</i>).....	6
1.4. Pengembangan (<i>swelling</i>).....	7
1.5. Perembesan (<i>wicking</i>).....	7
1.6. Perubahan bentuk (<i>deformation</i>).....	8
1.7. Perenggangan (<i>repulsion</i>).....	8
2. Metode pembuatan FDT.....	9
2.1. <i>Freeze drying/lyophilization</i>	9
2.2. <i>Moulding</i>	9
2.3. <i>Spray drying</i>	10

2.4. Sublimation	10
2.5. Direct compression.	10
B. Filler-Binder	11
C. Pemeriksaan Sifat Fisik Massa Serbuk.....	11
1. Waktu alir	11
2. Sudut diam.....	12
3. Kandungan lembab.....	12
D. Pemeriksaan Sifat Fisik Tablet.....	12
1. Keseragaman sediaan	12
1.1. Keseragaman kandungan.	13
1.2. Keseragaman bobot.....	13
2. Kekerasan	14
3. Waktu Hancur.....	14
4. Kerapuhan	14
5. Waktu pembasahan/ Keterbasahan.....	15
6. Disolusi.....	15
7. Uji tanggap rasa.....	16
E. Metode <i>Kneading</i>	16
F. Monografi Bahan.....	17
1. Ketoprofen.....	17
2. β -siklodekstrin	18
3. <i>Croscallmelose sodium</i>	19
4. Crospovidone Cl.....	20
5. Microcrystalin cellulose (Avicel pH 102).....	20
6. Manitol	21
7. Aspartam	22
8. Magnesium stearat.....	22
9. Talk.....	22
G. Landasan Teori	23
H. Hipotesis	25
 BAB III METODE PENELITIAN	 26
A. Populasi dan Sampel.....	26
B. Variabel Penelitian	26
1. Identifikasi variabel utama	26
2. Klasifikasi variabel utama	26
3. Definisi operasional variabel utama	27
C. Bahan dan Alat	27
1. Bahan.....	27
2. Alat	27
D. Jalannya Penelitian	28
1. Formula FDT Ketoprofen.....	28
2. Pembuatan kompleks inklusi dengan metode <i>kneading</i>	28
3. Pengujian kelarutan ketoprofen dan kompleks inklusi.....	28
3.1. Kelarutan ketoprofen.	28
3.2. Kelarutan kompleks inklusi.	29

3.3.	Presentase total ketoprofen. Ketoprofen total adalah ketoprofen bebas dan ketoprofen yang terinklusi	29
3.4.	Presentasi ketoprofen yang terinklusi β -siklodekstrin. .	29
4.	Karakterisasi kompleks inklusi	29
5.	Penggranulan manitol.....	30
6.	Pembuatan FDT.....	30
6.1.	Pengujian waktu alir.	30
6.2.	Sudut diam.	30
6.3.	Kandungan lembab.	30
6.4.	Pengempaan tablet.	30
7.	Validasi metode.....	31
8.	Pengujian sifat mutu tablet.....	32
8.1.	Keseragaman kandungan.	32
8.2.	Uji keseragaman bobot tablet.....	33
8.3.	Uji kekerasan tablet.....	33
8.4.	Uji waktu hancur <i>in vitro</i>	33
8.5.	Uji waktu hancur <i>in vivo</i>	33
8.6.	Uji kerapuhan tablet.....	33
8.7.	Uji waktu pembasahan.	33
8.8.	Uji tanggap rasa FDT ketoprofen.	33
9.	Pengujian disolusi tablet.....	34
9.1.	Pembuatan larutan dapar fosfat pH 7,5.....	34
9.2.	Pembuatan larutan induk.....	34
9.3.	Penetapan panjang gelombang.....	34
9.4.	Penetapan <i>operating time</i>	34
9.5.	Pembuatan kurva baku.	34
9.6.	Uji disolusi.....	34
E.	Analisis Hasil.....	35
 BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN		 38
A.	Pemeriksaan Sifat Fisik Massa Tablet.....	38
1.	Kemampuan mengalir (<i>flowability</i>).....	38
2.	Sudut diam.....	39
3.	Kelembaban.....	39
B.	Kurva Kalibrasi	40
1.	Pembuatan kurva kalibrasi	40
1.1.	Penentuan panjang gelombang maksimum.....	40
1.2.	Penentuan <i>operating time</i>	40
1.3.	Kurva kalibrasi.....	41
2.	Validasi metode analisis	43
C.	Uji Kompleks Inklusi Ketoprofen	44
1.	Hasil uji kelarutan dan penentuan kadar ketoprofen dalam kompleks	44
2.	Hasil uji karakterisasi ketoprofen dalam kompleks	45
2.1.	Analisis profil thermal dengan <i>Differential Scanning Calorimetry</i> (DSC).....	45

2.2. <i>Fourier-transform infrared (FTIR) spectroscopy</i>	47
D. Pemeriksaan Sifat Fisik Tablet.....	48
1. Keseragaman bobot	49
2. Keseragaman kandungan.....	50
3. Kekerasan tablet	50
4. Kerapuhan tablet.....	51
5. Waktu pembasahan tablet.....	51
6. Uji waktu hancur <i>in vitro</i> dan <i>in vivo</i>	52
7. Uji tanggap rasa.....	53
E. Disolusi.....	54
 BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	 58
A. Kesimpulan.....	58
B. Saran	58
 DAFTAR PUSTAKA	 59
 LAMPIRAN.....	 63

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
1. Mekanisme pengembangan.....	7
2. Mekanisme penyerapan air	8
3. Mekanisme perubahan bentuk	8
4. Mekanisme perenggangan.....	9
5. Struktur ketoprofen	18
6. β -siklodekstrin.....	18
7. Struktur kimia <i>croscarmellose sodium</i>	19
8. Struktur Crospovidone	20
9. Rumus struktur Avicel PH 102	20
10. Rumus struktur manitol	21
11. Rumus struktur aspartam	22
12. <i>Operating time</i> dari (a) medium <i>aquadest</i> (b) medium dapar fosfat pH 7,5	41
13. Kurva kalibrasi ketoprofen dalam (a) medium <i>aquadest</i> (b) dapar fosfat pH 7,5.....	42
14. Kurva DSC (a) ketoprofen; (b) β siklodekstrin; (c) kompleksasi metode <i>kneading</i>	46
15. Spektra FT-IR dari (merah) ketoprofen, (hijau) β siklodekstrin, dan (abu) hasil kompleksasi metode <i>kneading</i>	47
16. Grafik uji pelepasan obat (% disolusi) FDT ketoprofen.....	55
17. Skema pembuatan kompleks inklusi ketoprofen.	36
18. Skema pembuatan FDT ketoprofen.	37

DAFTAR TABEL

	Halaman
1. Persyaratan penyimpangan bobot tablet	14
2. Formula FDT ketoprofen	28
3. Hasil pemeriksaan sifat fisik massa ODTs ketoprofen	38
4. Validasi metode analisis kurva kalibrasi ketoprofen	43
5. Hasil uji kelarutan dan presentase ketoprofen yang terinklusi β -siklodekstrin	44
6. Karakteristik puncak ketoprofen, β siklodekstrin, dan hasil kompleksasi metode <i>kneading</i> pada DSC	45
7. Penandaan pita-pita pada ketoprofen, β siklodekstrin, dan kompleks ketoprofen- β siklodekstrin metode <i>kneading</i>	47
8. Hasil pemeriksaan sifat fisik FDTs ketoprofen	48
9. Hasil pemeriksaan uji keseragaman kandungan FDT ketoprofen	48
10. Batas penyimpangan tablet 7,5% (mg)	49
11. Batas penyimpangan tablet 15% (mg)	49
12. Hasil pemeriksaan uji tanggap rasa dan tekstur FDT ketoprofen	54
13. Rata-rata jumlah pelepasan obat pada menit ke-3 (Q_3) dan DE_5	56

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
1. Skema jalannya pembuatan FDT Ketoprofen.....	64
2. Pembuatan kurva kalibrasi dan validasi metode.....	66
3. Uji hasil kelarutan dan penetapan kadar ketoprofen dalam kompleks.....	72
4. Uji mutu fisik massa tablet FDT ketoprofen.....	78
5. Pemeriksaan sifat fisik tablet	79
6. Uji disolusi.....	97
7. Contoh perhitungan disolusi	103
8. Sertifikat analisis ketoprofen	122
9. Sertifikat analisis crosopovidone Cl	123
10. Sertifikat analisis <i>croscarmellose sodium</i>	124
11. Sertifikat analisis manitol	125
12. Sertifikat analisis microcrystalline cellulose pH 102.....	126
13. Sertifikat analisis β siklodekstrin	127

INTISARI

ISNAIN, O., 2017, FORMULASI *FAST DISINTEGRATING TABLET* KETOPROFEN DALAM KOMPLEKS INKLUSI β -SIKLODEKSTRIN MENGGUNAKAN *CROSCARMELLOSE SODIUM* DAN *CROSPVIDONE Cl* SEBAGAI *SUPERDISINTEGRANT*, SKRIPSI, FAKULTAS FARMASI, UNIVERSITAS SETIA BUDI, SURAKARTA.

Ketoprofen merupakan obat yang mempunyai kelarutan rendah dalam air dan mempunyai rasa yang kurang menyenangkan. Kelemahan ketoprofen dalam tablet konvensional yaitu pasien geriatri kesulitan untuk menelan tablet, untuk mengatasi masalah tersebut dibuat alternatif FDT ketoprofen dalam kompleks inklusi β -siklodekstrin. Penelitian ini bertujuan mengetahui pengaruh kombinasi *superdisintegrant crosprovidone Cl* dan *croscarmellose sodium* terhadap uji mutu fisik tablet dan pelepasan obat pada FDT ketoprofen dalam kompleks inklusi β -siklodekstrin.

Pembuatan kompleks inklusi ketoprofen dalam β -siklodekstrin menggunakan perbandingan molar 1:1 dengan metode *kneading* dan dikarakterisasi dengan FTIR dan DSC. Variasi kadar *superdisintegrant crosprovidone Cl* dan *croscarmellose sodium* 0:100%, 25:75%, 50:50%, 75:25%, 100:0% pada FDT ketoprofen dalam kompleks inklusi β -siklodekstrin dengan metode kempa langsung. Pengujian yang dilakukan untuk mengetahui mutu fisik FDT ketoprofen yaitu kekerasan, kerapuhan, waktu pembasahan, waktu hancur, dan disolusi.

Hasil menunjukkan kenaikan kelarutan ketoprofen 3,15x. Peningkatan *crosprovidone Cl* memberikan pengaruh yang lebih besar karena dapat membuat tablet berpori ketika kontak dengan air sehingga cepat terbasahi, bila dikombinasikan dengan *croscarmellose sodium* lebih rendah akan menurunkan waktu pembasahan menjadi 13,07 detik, waktu hancur tablet 11,38 detik, dan meningkatkan pelepasan obat yaitu 101,8%. Kombinasi *superdisintegrant crosprovidone Cl* dan *croscarmellose sodium* (75:25%) dapat memberikan sifat fisik yang memenuhi syarat kualitas FDT ketoprofen dalam kompleks inklusi β -siklodekstrin yang paling baik.

Kata kunci: FDT ketoprofen dalam kompleks inklusi β -siklodekstrin, *crosprovidone Cl*, *croscarmellose sodium*.

ABSTRACT

ISNAIN, O., 2017, FORMULATION FAST DISINTEGRATING TABLET OF KETOPROFEN IN ICLUSION COMPLEX β -SIKLODEKSTRIN BY USING CROSCARMELOSE SODIUM AND CROSPVIDONE Cl AS SUPERDISINTEGRANT, POST GRADUATE THESIS, FACULTY OF PHARMACY, SETIA BUDI UNIVERSITY, SURAKARTA.

Ketoprofen is a medicine that has low solubility in the water and has a less pleasant taste. The disadvantage of ketoprofen in conventional tablets is patients of geriatric having difficulty swallowing tablets, to overcome these problems made an alternative to FDT ketoprofen in the β -cyclodextrin inclusion complex. The goal of this research is to know the influence combination of *superdisintegrant crospovidone Cl* and *croscarmellose sodium* toward physical quality test tablet and extrication of drug FDT ketoprofen in the β -cyclodextrin inclusion complex

Making inclusion complex of ketoprofen in β -siklodekstrin using molar ratio 1:1 by kneading method and characterized by FTIR and DSC. The concentration variations of superdisintegrant *crospovidone Cl* dan *croscarmellose sodium* were 0:100%, 25:75%, 50:50%, 75:25%, 100:0% in FDT ketoprofen β -siklodekstrin incorporated by direct-induced method. The test is conducted to know the physical quality of FDT ketoprofen that are hardness, fragility, wetting time, disintegration time, and dissolution.

The results show there is a rise solubility 3, 15x of ketoprofen solubility. The rise of *crospovidone Cl* gives a larger influence because it can make porous tablets when contact with water therefore the tablet faster wettish, when combine with lower sodium *croscarmellose* will decrease wetting time 13,07 seconds, disintegration time 11,38 seconds, and increase the medicine release 101,8%. The combination of *superdisintegrant crospovidone Cl* and *croscarmellose sodium* (75:25%) can provide qualified physical properties of the quality of FDT ketoprofen in the best β -siklodekstrin inclusion complex.

Keywords: FDT ketoprofen in β -cyclodextrin inclusion complex, *crospovidone Cl*, *croscarmellose sodium*.

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Ketoprofen merupakan salah satu obat golongan anti-inflamasi non steroid (OAINS) yang banyak digunakan pada gangguan muskuloskeletal dan sendi seperti *osteoarthritis* dan *rheumathoid arthritis* (Sweetman 2009). Ketoprofen mudah larut dalam etanol, kloroform, eter, namun praktis tidak larut dalam air (Depkes 1995). Klasifikasi *Biopharmaceutis Classification System* (BCS) ketoprofen termasuk kelompok obat BCS kelas II (Shohin *et al.* 2011) yang mempunyai kelarutan rendah dalam air yaitu 0,5 µg/mL, namun permeabilitasnya baik (Gauri *et al.* 2011). Obat yang mempunyai kelarutan rendah mengakibatkan laju disolusinya juga rendah yang menyebabkan absorpsinya kurang sempurna dan memiliki bioavailabilitas yang rendah pula (Shargel dan Yu 2005).

Berbagai penelitian telah dilakukan untuk memperbaiki kelarutan dan laju disolusi kelompok BCS kelas II. Menurut Alatas (2006) Sistem dispersi padat dapat digunakan untuk memperkecil ukuran partikel, meningkatkan laju disolusi dan absorpsi ketoprofen, laju disolusi ketoprofen meningkat sebanding dengan banyaknya PEG 4000 dalam sistem dispersi padat tersebut sedangkan dengan penambahan natrium lauril sulfat ke dalam sistem dispersi padat ketoprofen-PEG 4000 dapat lebih meningkatkan laju disolusi. Cara lain untuk meningkatkan kelarutan ketoprofen dilakukan dengan cara pembuatan sediaan mikroemulsi (Nandi *et al.* 2003). Formulasi ketoprofen dalam sediaan SNEDSS dengan asam oleat, tween 20, dan propilen glikol bisa memperbaiki kelarutan ketoprofen (Satria 2016). Kompleks inklusi lebih dipengaruhi oleh sifat hidrofobik senyawa obat yang berinteraksi dengan bagian dalam rongga siklodekstrin.

Berdasarkan struktur molekulnya, ketoprofen dapat dibentuk menjadi senyawa kompleks inklusi dengan β-siklodekstrin, karena ketoprofen memiliki gugus-gugus fenil non polar yang dapat masuk ke dalam rongga β-siklodekstrin yang bersifat lipofilik (Loftson *et al.* 2015). Kompleks inklusi selain memperbaiki kelarutan dan disolusi obat juga dapat memperbaiki rasa dari obat yang pahit.

Parameter ini sangat penting untuk memberikan rasa nyaman pada pasien saat dikonsumsi. Agen penginklusi yang biasa digunakan untuk memperbaiki kelarutan, laju disolusi dan menutupi rasa pahit pada tablet yaitu β -siklodekstrin. Hasil dari penelitian sebelumnya kompleks inklusi padat ketoprofen β -siklodekstrin dibuat dengan cara *kneading*, *co-evaporation*, *co-precipitation* dengan perbandingan molar ketoprofen β -siklodekstrin 1:1 menunjukkan jumlah ketoprofen yang terinklusi yang dibuat dengan cara *kneading*, *co-evaporation*, *co-precipitation* berturut-turut 5,3%, 54,8% dan 58,7% (Asyarie *et al.* 2007). Kompleks inklusi ketoprofen hidroksipropil β -siklodekstrin dengan metode *co-precipitation* menunjukkan kelarutan, laju disolusi lebih tinggi daripada campuran fisik dan obat murni (Widjaja *et al.* 2014).

Ketoprofen umumnya tersedia dalam bentuk tablet konvensional, namun bentuk sediaan tablet konvensional memiliki beberapa kelemahan seperti membutuhkan waktu relatif lama untuk dapat diabsorpsi karena memerlukan waktu untuk desintegrasi dan terdisolusi. Hal ini tentu menjadi masalah pada ketoprofen, yang diharapkan mampu menghasilkan aksi dengan cepat pada pasien geriatri, seperti pada kasus penderita rheumathoid arthritis. Ketoprofen akan lebih baik jika memiliki onset cepat sehingga dapat langsung dirasakan khasiatnya, sediaan FDT ketoprofen merupakan salah satu alternatif yang tepat agar obat dapat nyaman digunakan dan menimbulkan efek yang lebih cepat.

FDT merupakan sediaan tablet yang mampu terdesintegrasi secara cepat dan langsung dalam sedikit cairan misalnya ditempat pemberian. FDT sendiri didalam pembuatannya perlu ditambahkan *superdisintegrant* yang mampu mempercepat hancurnya matriks tablet. *Superdisintegrant* yang digunakan dalam pembuatan FDT yaitu *croscarmellose sodium* dan *crospovidone* Cl. *Croscarmellose sodium* yang bekerja memiliki struktur berserat yang menyebabkan sifat penyerapan air yang baik, serta ikatan silang yang menyebabkan *croscarmellose sodium* memiliki kemampuan mengembang dengan baik (Rawat *et al* 2014). *Croscarmellose sodium* apabila kontak dengan air akan mempercepat proses pecahnya tablet. Konsentrasi *croscarmellose sodium* yang dibutuhkan dalam pembuatan FDT yaitu 1-3% (Panigrahi & Behera 2010).

Mekanisme kerja dari *crospovidone* Cl sebagai *superdisintegrant* yaitu *wicking* sehingga membentuk poros pada tablet juga secara cepat menarik air ludah kedalam tablet sehingga mengakibatkan pengembangan volume dan tekanan (Mohanachandran *et al.* 2011). Konsentrasi *crospovidone* Cl yang dibutuhkan dalam pembuatan FDT adalah 2-5% (Panigrahi & Bahera 2009). Kedua komponen *superdisintegrant* ini apabila dikombinasikan akan mempengaruhi sifat fisik pada FDT (waktu desintegrasi, waktu pembasahan, dan disolusi). Kombinasi *croscarmellose sodium* dan *crospovidone* Cl harus diperhatikan untuk menentukan kombinasi pada perbandingan berapa yang dapat menghasilkan sifat fisik tablet yang paling baik dari beberapa formula.

Berdasarkan penjelasan diatas, maka dilakukan penelitian formula sediaan FDT dalam inklusi β -siklodekstrin untuk mengetahui pengaruh kombinasi *superdisintegrant croscarmellose sodium* dan *crospovidone* Cl terhadap sifat fisik tablet serta pengaruh inklusi β -siklodekstrin terhadap rasa FDT secara organoleptis. Pengaruhnya terhadap sifat fisik dapat diketahui dengan menggunakan SPSS, sedangkan untuk mengetahui kadar ketoprofen terinklusi β -siklodekstrin dianalisis dengan spektrofotometer UV-Vis (Shimadzu tipe 201 A).

B. Perumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang masalah yang telah diuraikan diatas dapat dirumuskan beberapa masalah sebagai berikut:

1. Bagaimana pengaruh kombinasi *superdisintegrant croscarmellose sodium* dan *crospovidone* Cl ditinjau dari uji mutu fisik tablet dan pelepasan FDT ketoprofen dalam inklusi β -siklodekstrin?
2. Pada proporsi berapakah kombinasi *superdisintegrant croscarmellose sodium* dan *crospovidone* Cl yang dapat memberikan sifat fisik yang memenuhi syarat kualitas FDT ketoprofen dalam inklusi β -siklodekstrin?

C. Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk:

1. Mengetahui pengaruh kombinasi *superdisintegrant croscarmellose sodium* dan *crospovidone* Cl ditinjau dari uji mutu fisik tablet dan pelepasan FDT ketoprofen dalam inklusi β -siklodekstrin.
2. Mendapatkan proporsi kombinasi bahan *superdisintegrant croscarmellose sodium* dan *crospovidone* Cl yang dapat memberikan sifat fisik yang memenuhi syarat kualitas FDT ketoprofen dalam inklusi β -siklodekstrin.

D. Kegunaan Penelitian

Kegunaan dari penelitian ini adalah pertama, diharapkan dapat memberikan manfaat dalam bidang ilmu pengetahuan khususnya di bidang farmasi serta memberikan informasi baru terhadap pengembangan sediaan FDT Ketoprofen. Kedua, untuk mendapatkan sediaan obat Ketoprofen yang mudah dan nyaman untuk digunakan pasien geriatri dan mendapatkan formula yang memenuhi syarat kualitas sediaan FDT Ketoprofen yaitu memiliki pelepasan obat dan sifat fisik yang paling baik serta rasa yang enak sehingga meningkatkan manfaat Ketoprofen.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. *Fast Disintegrating Tablet (FDT)*

FDT merupakan bentuk sediaan padat yang mengandung zat aktif yang dapat terdisintegrasi dan terdisolusi secara cepat didalam mulut segera setelah terjadi kontak dengan saliva tanpa perlu adanya tambahan air atau dikunyah (Pahwa dan Gupta 2011). Tablet terdisintegrasi cepat, maka semakin cepat absorpsi yang terjadi. Waktu disintegrasi untuk FDT umumnya berkisar dari beberapa detik hingga satu menit (Parkash *et al.* 2011)

FDT memiliki beberapa kriteria ideal yang dapat membedakannya dengan tablet konvensional. Kriteria tersebut meliputi: tidak memerlukan tambahan air untuk tujuan membantu penelanan obat, memberikan rasa yang enak di dalam mulut, tidak meninggalkan atau memberi residu minimal didalam mulut setelah pemberian, memperlihatkan sensitivitas yang rendah terhadap perubahan lingkungan (Kumar *et al.* 2011).

FDT memiliki beberapa keuntungan dan kerugian. Keuntungan dari sediaan FDT adalah mudah digunakan untuk pasien yang tidak dapat menelan seperti orang tua, korban stroke, pasien yang sedang berbaring ditempat tidur, pasien yang terkena gagal ginjal, pasien yang menolak untuk menelan seperti pediatri, geriatri dan pasien kejiwaan. FDT juga dapat memberikan rasa nyaman, bermanfaat untuk pengobatan yang membutuhkan onset cepat, bioavailabilitas yang baik serta menghindari resiko tersedak atau tersedak selama oral formulasi (Ved Parkash *et al.* 2011). Kerugian dari FDT adalah stabilitas fisik yang sering menjadi masalah, sehingga diperlukan penanganan yang hati-hati, FDT dapat memberikan rasa yang tidak menyenangkan dan meninggalkan residu dimulut jika tidak diformulasikan dengan baik (Mandeep 2016).

Rasa yang menyenangkan di dalam mulut menjadi salah satu faktor kritis penerimaan FDT oleh pasien. Hal ini disebabkan FDT yang terdisintegrasi di dalam mulut dan memiliki kemungkinan untuk terlarut dan berinteraksi dengan indera perasa. Teknik penutupan rasa perlu digunakan terutama untuk obat yang

memiliki rasa yang tidak menyenangkan. Berbagai teknik penutupan rasa dapat dilakukan, dengan penambahan pemanis, enkapsulasi dalam sistem polimer, pengembangan liposom, pendekatan *prodrug*, penutupan rasa oleh gelasi, penggunaan asam amino, penukar ion resin dan kompleksasi siklodekstrin (Chirag *et al.* 2013). Kompleks inklusi dapat dilakukan salah satunya dengan penambahan β -siklodekstrin.

1. Formulasi FDT

Aturan umum yang menjadi dasar dalam penggunaan eksipien atau bahan tambahan adalah tidak boleh terjadi inkompatibilitas campuran, baik secara fisika dan kimia. Formula FDT memerlukan beberapa eksipien antara lain:

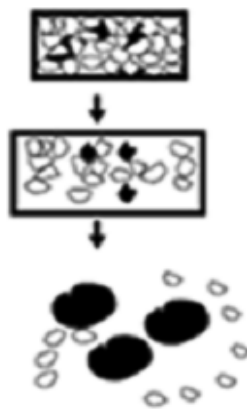
1.1. Bahan pengisi. Zat pengisi adalah suatu zat inert secara farmakologis yang ditambahkan kedalam suatu formulasi sediaan tablet bertujuan untuk penyesuaian bobot, ukuran tablet sesuai yang dipersyaratkan untuk membantu kemudahan dalam pembuatan tablet dan meningkatkan mutu tablet. Dosis tablet besar, diperlukan sedikit atau tidak perlu bahan pengisi (Siregar 2010). *Filler binder* merupakan bahan pengisi tablet yang mampu berperan sebagai pengikat karena sifat deformasi plastik. Sifat deformasi plastik disebabkan karena bentuk partikel pada saat tekanan kompresi diberikan. FDT lebih banyak dibuat dengan metode kempa langsung, metode ini membutuhkan bahan yang memiliki kompresibilitas yang baik untuk menghasilkan tablet yang keras serta tidak rapuh. Salah satu solusi untuk meningkatkan kekerasan tablet tanpa mempengaruhi kemampuan disintegrasi FDT adalah dengan menggunakan *filler binder* yang larut atau dapat menarik air (digunakan sebagai penghancur) (Fudholi 2013).

1.2. Bahan pelicin. Bahan pelicin ditambahkan secara ekstragranular agar dapat melapisi granul. Penambahan bahan pelicin pada pembuatan tablet berfungsi untuk mengurangi gesekan yang terjadi selama proses kompresi tablet (*lubricant*), mampu meningkatkan sifat alir granul (*glidant*) atau mencegah bahan yang dikempa agar tidak melekat pada dinding ruang cetak dan permukaan tablet (*antiadherent*) (Voigt 1994).

1.3. Bahan penghancur (*superdisintegrant*). *Superdisintegrant* adalah bahan penghancur yang telah dimodifikasi agar menghasilkan suatu bahan yang

mampu terdesintegrasi secara cepat. *Superdisintegrant* dibagi menjadi dua jenis yaitu *superdisintegrant* alami dan sintesis. *Superdisintegrant* alami merupakan modifikasi dari bahan-bahan alami dan lebih dianjurkan penggunaannya karena lebih murah, tidak mengiritasi dan tidak toksik. Contoh dari *superdisintegrant* alami adalah *gum karaya* dan *guargum*, sedangkan untuk *superdisintegrant* sintesis yang biasa digunakan adalah *croscarmellose sodium*, *sodium starch glycolate* dan *crospovidone*. Keuntungan dari *superdisintegrant* sintesis adalah kadar yang digunakan lebih sedikit dibandingkan alami, sifat alir, dan kompresibilitas yang lebih tinggi dan lebih efektif secara intragranular (Mangel *et al.* 2012). Mekanisme aksi bahan penghancur dalam proses penghancuran tablet antara lain:

1.4. Pengembangan (*swelling*). Pengembangan adalah salah satu mekanisme bahan penghancur yang berasal dari pati. Kontak dengan air, bahan penghancur yang ada didalam tablet akan mengembang dan mendesak bahan-bahan lainnya yang ada di dalam tablet menyebabkan tablet terpecah (Mangel *et al.* 2012).

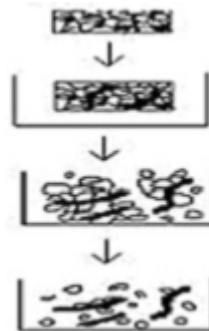


Gambar 1. Mekanisme pengembangan (Pahwa et al. 2011)

Tablet dengan pori-pori kapiler, air berpenetrasi kedalam tablet yang menyebabkan partikel *superdisintegrant* mengembang sehingga tablet hancur.

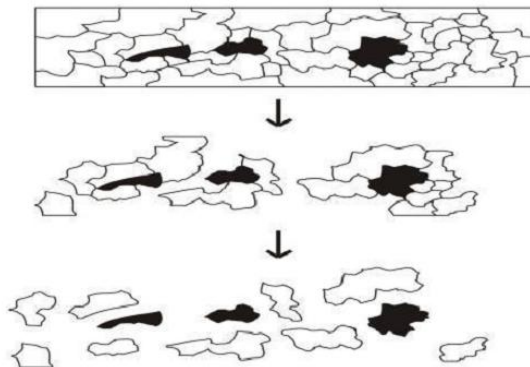
1.5. Perembesan (*wicking*). Mekanisme ini, tablet yang dihasilkan akan sangat berpori sehingga air akan sangat cepat masuk ke dalam tablet, sehingga akan mengakibatkan ikatan antar partikel di dalam tablet terputus sehingga tablet

cepat terdisintegrasikan (Mangal *et al.* 2012). Mekanisme penyerapan air ditunjukkan oleh Gambar 2.



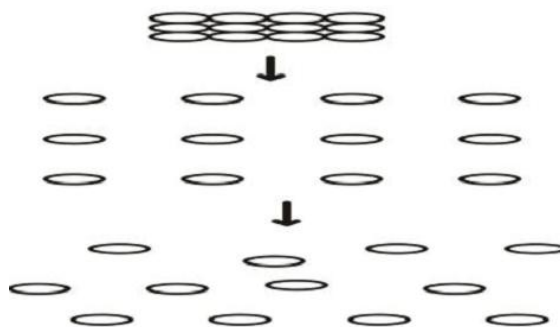
Gambar 2. Mekanisme penyerapan air (Mangal *et al.* 2012)

1.6. Perubahan bentuk (*deformation*). Bahan penghancur terdistorsi yang diakibatkan oleh proses pengempaan tablet. Bentuk ini dapat bertahan lama sampai dengan tablet terpapar oleh air dan menyebabkan bahan tersebut berubah menjadi bentuk pra-kompresi sehingga terjadi peningkatan ukuran perubahan bentuk partikel dan menyebabkan tablet terdisintegrasikan (Pahwa *et al.* 2011).



Gambar 3. Mekanisme perubahan bentuk (Mangal *et al.* 2012)

1.7. Perenggangan (*repulsion*). Teori ini menerangkan bahwa partikel tidak mengembang tetapi dengan adanya air yang masuk melalui jaringan kapiler yang tersusun didalam tablet maka partikel akan tolak menolak sehingga akan saling memisahkan diri kemudian lepas dari susunannya didalam tablet. Proses ini menyebabkan tablet terdisintegrasikan (Mangal *et al.* 2012).



Gambar 4. Mekanisme perenggangan (Mangal *et al.* 2012)

2. Metode pembuatan FDT

Metode yang dapat digunakan dalam membuat FDT cukup banyak. Metode- metode tersebut dikelompokkan menjadi metode konvensional (non paten) dan metode paten (Kumar 2011). Metode konvensional yang dapat digunakan adalah metode *freeze drying*, *spray drying*, pencetakan, prose transisi fase, melt *granulation*, *sublimasi*, *mass extrusion*, *cotton candy process*, dan kempa langsung.

2.1. Freeze drying/lyophilization. *Freeze drying* merupakan proses sublimasi air dari produk setelah didinginkan sehingga menghasilkan struktur yang sangat berpori dan dapat terdisintegrasi secara cepat. Zat aktif dilarutkan pada cairan yang terdapat di matriks, lalu ditimbang dan dituangkan pada cetakan. Cetakan yang telah terisi dilewatkan pada terowongan pembekuan yang terdiri dari nitrogen cair agar larutan dalam cetakan menjadi beku. Cetakan tersebut ditempatkan di lemari pendingin untuk melanjutkan proses pengeringan menggunakan udara dingin. Tablet dilepas dari cetakannya dan dikemas dengan pengemas yang sesuai. Metode *Freeze drying* dapat mempercepat absorpsi dan bioavailabilitas dari obat, akan tetapi memiliki kerugian berupa biaya pembuatan yang mahal, waktu pembuatan yang lama, dan stabilitas tablet yang buruk (Nikam *et al.* 2011)

2.2. Moulding. Dua metode yang digunakan pada proses *moulding*, yaitu *solvent moulding method* dan *heat moulding method*. *Solvent moulding method* adalah metode dengan cara membasahi campuran serbuk dengan pelarut *hydro alcohol* yang diikuti dengan pengempaan pada tekanan rendah dan menghasilkan

masa yang basah. Cairan pelarut dihilangkan dengan pengeringan pada tekanan rendah dan menghasilkan masa yang basah. Cairan pelarut dihilangkan dengan pengeringan udara. Tablet yang diproduksi dengan metode ini menghasilkan tablet yang kurang kuat, namun memiliki struktur berpori sehingga dapat mempercepat pelarutan. *Heat moulding method* adalah metode pelelehan dengan cara memanaskan. Larutan mengandung agar dan gula, yang kemudian dituangkan kedalam cetakan. Penutup rasa yang kurang dibandingkan dengan *lyophilization*, metode *moulding* lebih mudah untuk dikembangkan di bidang industri (Nayak & Manna 2011).

2.3. Spray drying. Metode ini dapat digunakan gelatin sebagai matriks, manitol sebagai agen pengembang dan *superdisintegrant*. Tablet yang dihasilkan dengan metode ini dapat terdesintegrasi kurang dari 20 detik dalam media air. Tablet yang dihasilkan dapat dengan cepat terdesintegrasi ataupun melarut (Fu *et al.* 2004).

2.4. Sublimation. Teknik pembuatan FDT dengan sublimasi merupakan suatu teknik yang memformulasi FDT dengan bahan padat yang mudah menyublim, seperti urea, ammonium karbonat, ammonium bikarbonat, kamfer atau menthol. Campuran bahan yang mengandung bahan yang mudah menyublim kemudian dikempa. Material yang mudah menyublim dihilangkan dengan proses sublimasi, sehingga akan diperoleh tablet dengan porositas yang tinggi. Porositas yang tinggi inilah yang akan memperantarai waktu disintegrasi yang cepat (Kushagra *et al.* 2010).

2.5. Direct compression. Metode kempa langsung merupakan metode pembuatan tablet yang banyak digunakan dan disenangi karena kemudahan dan prosesnya yang sederhana, serta tidak terlalu banyak membutuhkan peralatan. Metode kempa langsung ini didefinisikan sebagai proses pembuatan tablet dengan langsung mengempa campuran serbuk dan tidak ada proses sebelumnya kecuali penimbangan dan pencampuran (Sulaiman 2007). Persyaratan dasar fungsional bahan tambahan yang digunakan pada metode kempa langsung adalah dapat dikempa (kompaktibilitas tinggi), sifat aliran baik, lubrikasi, serta dapat meningkatkan disintegrasi dan disolusi obat (Agoes 2006). Metode ini

mengharuskan bahan-bahan yang digunakan memiliki sifat alir dan kompresibilitas yang tinggi agar dapat dihasilkan tablet yang baik.

B. Filler-Binder

Filler-binder atau pengisi-pengikat merupakan bahan tambahan biasa yang telah dimodifikasi secara kimia selama proses produksi untuk memberikan sifat alir dan ketertampatan yang lebih besar pada bahan awal tersebut.

Hal yang perlu diperhatikan dalam pemilihan bahan pengisi-pengikat sebaiknya memperhatikan beberapa hal seperti sifat utama serbuk (ukuran partikel, bentuk bobot jenis ruah, kelarutan) hingga karakteristik yang diperlukan untuk membuat padatan yang dapat mengalir dan memiliki sifat kompresibilitas yang sesuai persyaratan.

Bahan pengisi-pengikat yang baik sebaiknya memenuhi beberapa persyaratan antara lain kompaktilitas yang tinggi, memiliki sifat alir yang baik, sifat pencampuran yang baik, stabilitas yang baik, inert, meningkatkan kecepatan hancur tablet (Siregar dan Wikarsa 2010).

C. Pemeriksaan Sifat Fisik Massa Serbuk

Sifat alir massa campuran serbuk yang baik sangat penting untuk memastikan keragaman bobot yang dapat diterima untuk tablet kempa. Sifat aliran serbuk yang baik merupakan hal penting untuk pengisian yang seragam ke dalam lubang cetak mesin tablet dan untuk memudahkan gerakan bahan disekitar fasilitas produksi. Sifat aliran dipengaruhi oleh ukuran partikel, bentuk partikel, bobot jenis, muatan elektrostatis, dan lembab yang diadsorpsi. Beberapa metode untuk mengevaluasi aliran serbuk antara lain metode sudut istirahat, metode *pipel*, metode *Carr*, metode *Hausner*, metode corong, dan metode meter aliran (Siregar dan Wikarsa 2010).

1. Waktu alir

Metode waktu alir atau kecepatan alir adalah suatu metode untuk menggambarkan sifat aliran dari suatu campuran massa tablet dengan menghitung jumlah serbuk massa tablet dalam satuan waktu. Metode yang digunakan adalah

metode meter aliran atau *flowmeter*, yaitu dengan memasukkan sejumlah serbuk massa tablet ke dalam corong lalu dialirkan dan waktu alirnya dicatat sebagai waktu alir, kecepatan alir dihitung dengan membagi bobot massa tablet dengan waktu yang diperlukan serbuk tersebut mengalir (Siregar dan Wikarsa 2010).

2. Sudut diam

Metode sudut diam atau sudut istirahat adalah satu cara menentukan kemampuan mengalir satu serbuk massa tablet secara tidak langsung, dikarenakan hubungannya dengan kohesi antipartikel. Metode ini menggunakan corong sebagai alat ujinya, yaitu dengan memasukkan sejumlah serbuk massa tablet ke dalam corong yang kemudian dialirkan ke permukaan yang rata sehingga membentuk ongkongan kerucut serbuk, sudut diam dari kerucut dapat diukur. Suatu serbuk massa tablet dianggap memiliki sifat alir yang baik bila sudut yang terbentuk semakin kecil, karena dianggap dengan mudahnya partikel mengalir akan memperkecil sudut diam tersebut (Siregar dan Wikarsa 2010).

3. Kandungan lembab

Sebanyak 2 gram granul dimasukkan ke dalam alat *moisture balance* sampai alat selesai beroperasi dan menunjukkan % angka yang konstan. Persentase angka yang muncul adalah nilai kandungan lembab granul. Pengujian dilakukan sebanyak 3 kali dan dihitung puratanya (DepKes 1995).

D. Pemeriksaan Sifat Fisik Tablet

1. Keseragaman sediaan

Keseragaman sediaan dapat ditetapkan dengan salah satu dari dua metode, yaitu keseragaman bobot atau keseragaman kandungan. Persyaratan keragaman bobot dapat diterapkan pada produk yang mengandung zat aktif 50 mg atau lebih yang merupakan 50% atau lebih dari bobot satuan sediaan. Keseragaman bobot bukan merupakan indikasi yang cukup dari keseragaman kandungan jika zat aktif merupakan bagian kecil dari tablet atau jika tablet bersalut gula.

Farmakope umumnya mensyaratkan tablet bersalut dan tablet yang mengandung zat aktif 50 mg atau kurang dan bobot zat aktif lebih kecil dari 50%

bobot sediaan, harus memenuhi syarat uji keseragaman kandungan yang pengujiannya dilakukan pada tiap tablet (DepKes 1995).

1.1. Keseragaman kandungan. Keseragaman sediaan kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi, persyaratan keseragaman dosis dipenuhi jika jumlah zat aktif dari 10 satuan sediaan seperti yang ditetapkan dari cara keseragaman bobot atau dalam keseragaman kandungan terletak antara 85,0% sampai 115,0% dari yang tertera pada etiket dan simpangan baku relatif kurang dari atau sama dengan 6,0% (DepKes 1995), jika 1 satuan terletak di luar rentang 85,0% sampai 115,0% seperti yang tertera pada etiket dan tidak ada satuan yang terletak antara rentang 75,0% sampai 125,0% dari yang tertera pada etiket, atau jika simpangan baku relatif lebih besar dari 6,0% atau jika kedua kondisi tidak dipenuhi, lakukan uji 20 satuan tambahan. Persyaratan dipenuhi jika tidak lebih dari 1 satuan dari 30 tablet terletak di luar rentang 85,0% sampai 115,0% dari yang tertera pada etiket dan tidak ada satuan yang terletak di luar rentang 75,0% sampai 125,0% dari yang tertera pada etiket dan simpangan baku relatif dari 30 satuan sediaan tidak lebih dari 7,8% (DepKes 1995).

1.2. Keseragaman bobot. Tablet tidak bersalut harus memenuhi syarat keseragaman bobot yang ditetapkan dengan menimbang 20 tablet dan menghitung bobot rata-ratanya tiap tablet. Tablet ditimbang satu persatu, tidak boleh lebih dari dua tablet yang masing - masing bobotnya menyimpang dari bobot rata-ratanya lebih besar dari harga yang ditetapkan kolom A, dan tidak satu tablet pun yang bobotnya menyimpang dari bobot rata-ratanya lebih dari harga yang ditetapkan kolom B. Tablet bila tidak mencukupi 20 tablet, dapat digunakan 10 tablet, tidak satu tablet pun yang bobotnya menyimpang lebih besar dari bobot rata-ratanya yang ditetapkan kolom A dan tidak satu tablet pun yang bobotnya menyimpang lebih besar dari bobot rata-ratanya yang ditetapkan kolom B (DepKes 1979).

Tabel 1. Persyaratan penyimpangan bobot tablet (DepKes 1979).

Bobot rata – rata	Penyimpangan bobot rata – rata(%)	
	A	B
25 mg atau kurang	15 %	30 %
26 mg sampai dengan 150 mg	10 %	20 %
151 mg sampai dengan 300 mg	7,5 %	15 %
Lebih dari 300 mg	5 %	10 %

2. Kekerasan

Kekerasan didefinisikan sebagai pertahanan suatu solid terhadap perubahan bentuk dan terutama dikaitkan dengan plastisitasnya. Kekerasan merupakan parameter yang dipakai untuk menggambarkan ketahanan tablet melawan tekanan-tekanan mekanik seperti guncangan, kikisan, dan terjadinya keretakan tablet selama pengemasan, pengangkutan, dan pemakaian. Faktor-faktor yang mempengaruhi kekerasan tablet adalah tekanan kompresi dan sifat bahan yang dikempa (kompaktibilitas massa tablet). Pengujian kekerasan tablet menggunakan *Hardness Tester*. Kekerasan berpengaruh terhadap kerapuhan, waktu hancur, dan pelepasan obat (Siregar dan Wikarsa 2010).

3. Waktu hancur

Waktu hancur tablet adalah waktu yang dibutuhkan untuk hancurnya tablet dalam medium yang sesuai sehingga tidak ada bagian tablet yang tertinggal diatas kasa alat pengujian. Uji ini dilakukan untuk mengetahui waktu yang diperlukan oleh tablet untuk dapat terdisintegrasi menjadi *fine particle*. Faktor-faktor yang mempengaruhi waktu hancur adalah sifat fisika kimia granul dan kekerasan tablet, kecuali dinyatakan lain, waktu hancur tablet tidak bersalut tidak boleh lebih dari 15 menit (DepKes 1995). Waktu disintegrasi untuk FDT umumnya berkisar dari beberapa detik hingga satu menit (Fu *et al.* 2004).

4. Kerapuhan

Kerapuhan dinyatakan sebagai massa partikel yang dilepaskan/terkikis dari tablet akibat adanya getaran mekanik/gesekan. Kerapuhan diukur dengan menggunakan *friabilator*. Nilai kerapuhan dihitung dengan membandingkan selisih bobot yang hilang setelah dan sebelum diuji dengan bobot awal (sebelum diuji) dengan satuan %.

5. Waktu pembasahan/ Keterbasahan

Keterbasahan suatu solid merupakan sifat penting karena dapat mempengaruhi granulasi solid, perembesan (penetrasi) cairan disolusi kedalam tablet/granul, dan adhesi bahan solute dalam tablet. Metode penerapan keterbasahan suatu serbuk yang paling umum adalah mengukur sudut kontak satu tetes cairan yang ditempatkan pada permukaan solid suatu serbuk dan sudut yang diukur atau tinggi maksimum suatu cairan diukur dari ukuran tersebut, sudut kontak dapat dihitung. Sudut kontak adalah sudut antara satu tetesan cairan dan permukaan tempat cairan itu menyebar (Siregar dan Wikarsa 2010). Pengukuran lain yaitu dengan menghitung waktu yang diperlukan tablet sehingga menyerap air dari dasar tablet hingga permukaan tablet (Parmar *et al.* 2009).

6. Disolusi

Disolusi merupakan proses suatu zat padat memasuki pelarut untuk menghasilkan suatu larutan atau proses melarutnya suatu zat padat. Kecepatan disolusi di dalam tubuh berpengaruh terhadap kecepatan efek farmakologis yang diinginkan, semakin cepat laju disolusi maka diharapkan efek lebih cepat dicapai, untuk itu disintegrasi tablet sedikit banyak mempengaruhi laju disolusi, namun faktor kelarutan obat itu sendiri yang banyak mempengaruhi laju disolusi obat tersebut. Obat dengan kelarutan yang baik maka laju disolusinya akan lebih cepat dibandingkan obat yang memiliki kelarutan lebih buruk (Siregar dan Wikarsa 2010).

Proses disolusi satu obat digerakkan oleh adanya gradien konsentrasi antara kelarutan jenuh (C_{sat}) dengan konsentrasi obat di sekeliling (C_{sol}). Laju disolusi obat akan maksimal bila konsentrasi obat dalam medium sekeliling adalah nol, maka dalam uji disolusi *in vitro* diusahakan terjadi kondisi hilang (kondisi sink). Obat dalam saluran cerna terbukti akan terabsorpsi, maka konsentrasi larutan sekeliling akan selalu rendah sehingga dalam uji disolusi secara *in vitro* setelah diambil sejumlah volume maka ditambahkan sejumlah volume medium yang sama.

Metode uji disolusi berdasarkan Farmakope Indonesia edisi keempat adalah metode basket dan metode dayung. Metode basket pertama kali diusulkan

oleh Pernarowski (1968) yang selanjutnya dimodifikasi menjadi metode resmi pertama yang diadopsi oleh USP XVIII dan NF XIII pada tahun 1971. Metode ini menggunakan alat dengan basket atau keranjang yang dapat berputar dengan bantuan satu motor, dalam basket ini nantinya tablet dimasukkan dan dilakukan uji disolusi dalam medium disolusi yang sesuai, dengan mempertahankan suhu pada $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ selama pengujian berlangsung.

Metode dayung dikembangkan oleh Poole (1969), kemudian dimodifikasi melalui karya ilmuwan di *National Center for Drug Analysis* (NCDA), FDA di St. Louis (Mo). Metode ini menggunakan batang dengan dayung pengaduk yang dapat berputar dengan bantuan motor dalam labu dengan alas berbentuk bundar yang nantinya sediaan obat dimasukkan ke dalam labu tersebut, suhu medium dipertahankan pada $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ selama pengujian berlangsung.

Medium uji disolusi berdasarkan Farmakope Indonesia edisi keempat disesuaikan dengan monografi bahan obat yang akan dilakukan uji disolusi. pH medium diatur dalam batas 0,05 satuan pH yang tertera pada masing-masing monografi bila medium disolusi berupa larutan dapar. Jumlah medium disolusi adalah 900 ml berupa air atau larutan dapar yang sesuai. Kondisi disolusi *in vitro* hendaknya disesuaikan dengan kondisi *in vivo* di mana obat tersebut terdisolusi sehingga mampu menggambarkan proses disolusi yang sebenarnya. Pengadukan, komposisi sediaan, pH, kekuatan ion, viskositas, tegangan permukaan, dan suhu medium disolusi harus disesuaikan.

7. Uji tanggap rasa

Tablet yang sudah didapatkan dari masing-masing formula dicoba 20 responden, lalu responden memberi pendapat terhadap rasa enak, biasa dan tidak enak dari formula pada kuisisioner yang telah tersedia. Uji ini menggunakan 20 responden dengan tujuan untuk mewakili sampel dan mengurangi variabel-variabel yang mungkin akan mengganggu hasil dari uji ini, hasil kemudian diuji secara statistik dengan memakai program SPSS (Rahmah 2006).

E. Metode *Kneading*

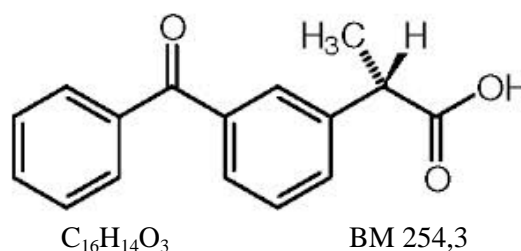
Kneading merupakan salah satu metode kompleksasi yang banyak digunakan, mempunyai berbagai keuntungan dibanding metode *spray drying*,

freeze drying, *co-precipitation*, dan *solvent evaporation*. Metode *kneading* dilakukan dengan kompleks inklusi yaitu peningkatan kelarutan dengan cara menjebak obat didalam molekul pembawa. β -siklodekstrin merupakan pembawa yang digunakan untuk meningkatkan kelarutan secara drastis. Metode *kneading* dilakukan dengan cara β -siklodekstrin ditambahkan campuran air etanol. Obat kemudian ditambahkan ke dalam campuran dan diaduk selama waktu tertentu. Campuran kemudian dikeringkan dan dilewatkan melalui ayakan jika diperlukan. *Kneading* merupakan metode yang paling umum dan sederhana digunakan untuk membuat kompleks inklusi dan berbiaya rendah dalam produksinya (Savjani *et al.* 2012). Metode yang sederhana selain kompleks inklusi dalam meningkatkan kelarutan adalah mengurangi ukuran partikel untuk meningkatkan luas permukaan, solubilisasi dalam sistem surfaktan, menggunakan pro-obat-obtan dan derivatisasi obat dan manipulasi padat dari zat obat untuk meningkatkan kelarutan obat yaitu dengan mengurangi kristalinitas zat obat melalui pembentukan dispersi padat. Sistem dispersi padat adalah suatu sistem dispersi satu atau lebih zat aktif dalam pembawa inert atau matriks pada keadaan padat yang dibuat dengan metode pelarutan (*solvent method*), metode peleburan (*melting-solvent method*). Teknologi sistem dispersi padat merupakan suatu metode sederhana yang dapat meningkatkan kecepatan melarut zat-zat yang sukar larut, sehingga dapat meningkatkan laju disolusi dan bioavailabilitasnya (Chiou & Riegelman 1971; Kibria *et al.* 2011).

F. Monografi Bahan

1. Ketoprofen

Ketoprofen mempunyai rumus molekul $C_{16}H_{14}O_3$ dengan struktur kimia *acid-2-(3-Benzoylphenyl) propionicacid* (Martindale 2009). Ketoprofen mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 101,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. Pemerian ketoprofen berupa serbuk hablur; putih atau hampir putih; tidak atau hampir tidak berbau. Kelarutan ketoprofen mudah larut dalam etanol, kloroform dan eter, praktis tidak larut dalam air (*United States Pharmacopeial* 2009).

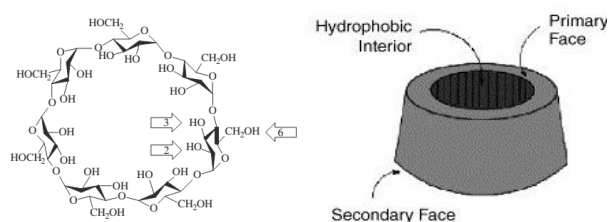


Gambar 5. Struktur ketoprofen (Martindale 2009)

Ketoprofen merupakan salah satu obat anti-inflamasi non steroid (OAINS) yang merupakan derivat dari asam propionat, turunan asam fenil alkanoat, banyak digunakan pada gangguan muskuloskeletal dan sendi seperti *osteoarthritis* dan *rheumatoid arthritis* (Martindale 2009). Penggunaan oral ketoprofen cepat diabsorpsi dengan kadar puncak dicapai 0,5-2 jam, waktu paruh ($T_{1/2}$) eliminasinya pendek (1,5-4 jam) (Tatro 2003; Reynolds 1993).

2. β -siklodekstrin

β -siklodekstrin (*siklomaltoheptaosa*, *sikloheptaamilosa*, β -CD) terdiri atas 7 unit D-glukosa yang merupakan suatu polimer makrosiklik. Bentuk molekul tidak berbentuk silindris melainkan berbentuk kerucut terpotong (toroidal). Gugus hidroksil primer terletak pada sisi yang lebih sempit sedangkan gugus hidroksil sekunder letak pada sisi lain yang lebih lebar. Bagian luar senyawa ini bersifat hidrofil dan bagian dalam rongganya bersifat hidrofob, polaritas rongga siklodekstrin diperkirakan sama dengan 40% campuran etanol dalam air. β -siklodekstrin memiliki berat molekul 1135g/mol, dengan rumus empiris $C_{42}H_{70}O_{35}$, titik lebur $300^{\circ}C$. β -siklodekstrin merupakan oligosakarida siklik yang mengandung unit glukopiranos. Tiap unit glukosa mengandung dua alkohol sekunder pada C-2 dari C-3 dan alkohol primer pada posisi C-6 (Loftsson *et al.* 2005). Gambar struktur kimia β -siklodekstrin.

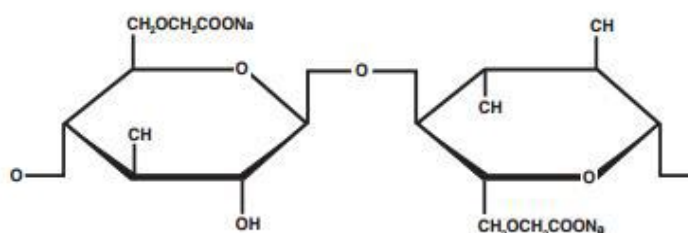


Gambar 6. β -siklodekstrin (Loftsson *et al.* 2005)

β -siklodekstrin merupakan senyawa kristal, homogen dan non higroskopis yang berbentuk cincin makro. Permukaan luar hidrofilik dari molekul siklodekstrin membuatnya larut air, sedangkan rongga hidrofobik dibagian dalam menyediakan lingkungan mikro yang sesuai untuk molekul non polar. β -siklodekstrin nefrotoksik bila digunakan secara parenteral tetapi tidak toksik bila diberikan secara oral dan terutama digunakan dalam formulasi tablet dan kapsul, dalam formulasi tablet dapat digunakan pada granulasi basah dan cetak langsung (Rowe *et al.* 2009).

3. *Croscarmellose sodium*

Croscarmellose sodium merupakan hasil modifikasi dari *carboxy methyl cellulose sodium* dan diproduksi oleh DFE Pharma. Bahan ini mempunyai beberapa sinonim seperti *crosslinked carboxy methyl cellulose sodium*, *Explocel*, *Solutab*, dan *Vivasol*. *Croscarmellose sodium* memiliki pemerian berupa serbuk yang tidak berbau, berwarna putih atau putih keabu-abuan. *Croscarmellose sodium* mempunyai mekanisme ganda yaitu penyerapan air dan pembengkakan secara cepat sehingga banyak digunakan pada formulasi sediaan oral. *Croscarmellose sodium* cukup stabil dalam penyimpanan walaupun bersifat higroskopis. Tablet atau serbuk harus disimpan pada wadah tertutup rapat dengan suhu sejuk di tempat kering (Rowe *et al.* 2009).



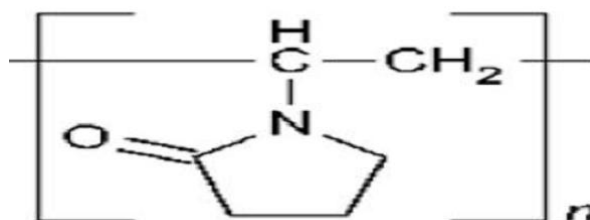
Gambar 7. Struktur kimia *croscarmellose sodium* (Rowe *et al.* 2009)

Croscarmellose sodium dengan konsentrasi yang relatif rendah 0,5-5% memberikan waktu hancur yang cepat, sedangkan dengan konsentrasi lebih dari 5% akan meningkatkan waktu hancur tablet. *Croscarmellose sodium* memiliki kelebihan dibanding *Sodium starch glycolate* yaitu waktu disintegrasi yang cepat dan jumlah pelepasan obat yang cepat, namun *Croscarmellose sodium* memiliki

kekurangan yaitu dalam kemampuan dikempa dan kemampuan mengalir (Zhang *et al.* 2010).

4. Crospovidone Cl

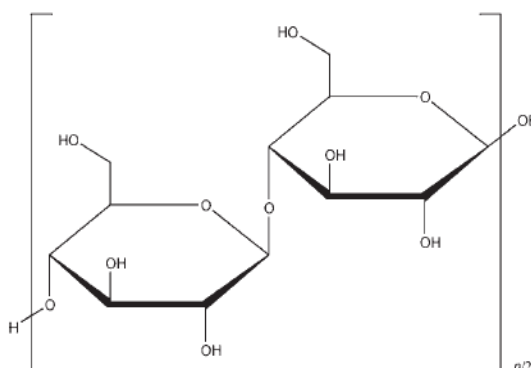
Crospovidone Cl menurut Rowe (2009) mempunyai nama kimia *1-Ethenyl-2-pyrrolidinone*. *Crospovidone* memiliki rumus empirik $(C_6H_9NO)_n$. Bahan ini mempunyai beberapa sinonim seperti *Crospovidone* Cl, *Crospopharm*, *crosslinked povidone* dan *kollidon Cl*. *Crospovidone* Cl memiliki pemerian berupa serbuk halus putih sampai cream, *free flowing*, terasa hambar, tidak berbau, bersifat higroskopis dan harus disimpan dalam wadah tertutup rapat dengan suhu sejuk ditempat kering.



Gambar 8. Struktur Crospovidone (Rowe *et al.* 2009)

Crospovidone Cl biasa digunakan sebagai bahan penghancur dengan konsentrasi 25% b/b untuk metode granulasi basah, kering, dan kempa langsung. Bentuk struktur yang sangat berpori dan tidak membentuk *gel* saat kontak dengan air akan mempercepat waktu desintegrasi dari tablet.

5. Microcrystalin cellulose (Avicel pH 102)



Gambar 9. Rumus struktur Avicel PH 102 (Rowe *et la* 2009)

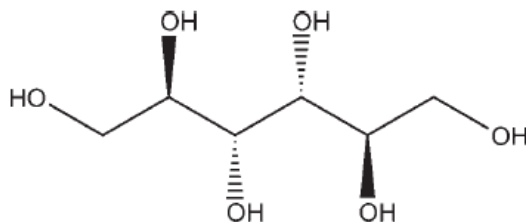
Microcrystalin cellulose memiliki nama kimia *cellulose* dengan rumus empiris $(C_6H_{10}O_5)_n$ dan bobot molekul sebesar 36000. *Microcrystalin cellulose*

memiliki beberapa sinonim seperti *Avicel PH*, *Cellets*, *Celex*, *cellulose gel*, dan *Vivapur*. Bahan ini nampak berwarna putih, tidak berwarna, terasa hambar, dan bentuk partikel yang berpori. *Microcrystalin cellulose* biasanya digunakan sebagai bahan pengisi atau pengikat pada formulasi sediaan tablet dan kapsul dengan konsentrasi 20-90% b/b. *Microcrystalin cellulose* dapat digunakan pada metode kempa langsung atau granulasi basah.

Avicel memiliki beberapa macam yaitu Avicel pH 101 yang berbentuk serbuk, Avicel pH 102 yang berbentuk granul dan memiliki ukuran yang lebih besar dari Avicel pH 105. Avicel pH 102 lebih banyak dipakai sebagai bahan pembawa cetak langsung. Avicel pH 102 memiliki ukuran partikel yang lebih besar dari Avicel pH 101 (Rowe *et al.* 2009).

Menurut Muliawati (2014) selulosa mikrokrystalin pada kadar tertentu memiliki sifat sebagai penghancur, sehingga peningkatan proporsi selulosa mikrokrystalin dapat mempercepat waktu hancur dari tablet tersebut.

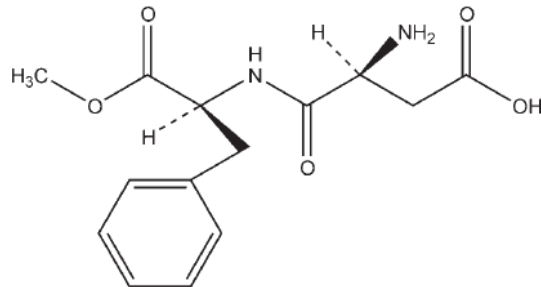
6. Manitol



Gambar 10. Rumus struktur manitol (Rowe *et al.* 2009)

Manitol secara luas digunakan dalam formulasi obat dan makanan. Manitol biasa digunakan sebagai bahan pengisi dalam formulasi obat (10-90%) serta bersifat tidak higroskopis sehingga dapat melindungi zat aktif yang sensitif terhadap kelembaban. Manitol memiliki kelebihan memiliki rasa manis dan rasa dingin di mulut karena memiliki suhu larut yang negatif (Rowe 2009).

7. Aspartam



Gambar 11. Rumus struktur aspartam (Rowe *et al.* 2009)

Aspartam digunakan sebagai pemanis baik dalam produk minuman, makanan dan dalam formulasi obat termasuk tablet. Aspartam sangat baik digunakan sebagai pemanis dan menutupi rasa obat yang kurang enak, terlebih dalam penelitian ini rasa merupakan hal yang penting dikarenakan nantinya tablet akan hancur dalam rongga mulut sehingga peran aspartam cukup penting dalam formula FDT ketoprofen ini.

8. Magnesium stearat

Magnesium stearat merupakan serbuk halus berwarna putih berbau khas asam stearat dan memiliki rasa yang khas. Magnesium stearat secara luas digunakan dalam kosmetik, makanan maupun formulasi obat. Pemakaian magnesium stearat dalam formulasi obat adalah sebagai pelinciran atau pelicin sewaktu proses pengempaan obat. Penggunaan magnesium stearat sebagai pelicin berkisar antara 0,25 ampai 5%, penggunaan dalam konsentrasi tinggi sebaiknya dihindari dikarenakan sifatnya yang hidrofobik sehingga akan membuat air sulit berpenetrasi ke dalam tablet sehingga memperburuk waktu hancur tablet, serta waktu pencampuran juga disarankan sesingkat mungkin (Rowe *et al.* 2009).

9. Talk

Talk atau Magnesium silikat hidrat alam mempunyai rumus molekul $Mg_6(Si_2O_5)_4(OH)_4$, digunakan dalam konsentrasi yang kecil 1-10% sebagai glidan dan pelinciran terkadang mengandung sedikit aluminium silikat. Pemerian serbuk hablur sangat halus, putih atau putih kelabu. Berkilat, mudah melekat pada kulit

dan bebas dari butiran. Kelarutan dari talk hampir tidak larut dalam semua pelarut (Rowe *et al.* 2009).

G. Landasan Teori

Ketoprofen merupakan salah satu obat anti-inflamasi non steroid (OAINS) yang merupakan derivat dari asam propionat, turunan asam fenil alkanoat, banyak digunakan pada gangguan muskuloskeletal dan sendi seperti *osteoarthritis* dan *rheumatoid arthritis* (Martindale 2009). Kelemahan dari ketoprofen memiliki kelarutan rendah dalam air dan rasanya yang kurang menyenangkan merupakan masalah dalam pengembangan formulanya untuk sediaan oral. Penelitian ini dikembangkan suatu teknik untuk memperbaiki kelarutan dan menutupi rasa tersebut dengan kompleks inklusi dengan metode *kneading*. Metode *kneading* merupakan metode memperbaiki kelarutan dan rasa pada tablet yang paling umum dan sederhana untuk kompleks inklusi.

Tablet merupakan salah satu bentuk sediaan oral yang paling disukai karena mudah diproduksi, mudah pengemasan begitu juga penggunaannya (Rao *et al.* 2009). Perubahan fungsi fisiologis terkait usia, termasuk kesulitan menelan tablet secara utuh akan menurunkan kepatuhan pasien dan efektivitas terapi (Bandari *et al.* 2008). Salah satu modifikasi tablet untuk mengatasi permasalahan tersebut adalah dirancangnya FDT.

FDT merupakan sediaan tablet yang akan hancur dirongga mulut dalam waktu kurang dari satu menit, sehingga dengan cepatnya waktu hancur ini diharapkan pelepasan obat dapat lebih cepat dan efek terapi dicapai lebih cepat serta meningkatkan bioavailabilitasnya karena memungkinkan terjadinya absorpsi obat pada kerongkongan. Waktu hancur tablet yang cepat serta kenyamanan pasien adalah titik kritis dalam formulasi sediaan ini. Salah satu cara untuk menghasilkan FDT yang memenuhi kriteria adalah dengan digunakannya kombinasi *superdisintegrant croscarmellose sodium* dan *crospovidone Cl*.

Croscarmellose sodium yang mempunyai mekanisme ganda yaitu penyerapan air dan pembengkakan secara cepat. Mekanisme pembengkakan dari *Croscarmellose sodium* adalah paling dominan bila dibandingkan dengan

pembasahannya. Konsentrasi *Croscarmellose sodium* yang dibutuhkan dalam pembuatan FDT yaitu 1-3% (Panigrahi & Behera 2010). *Croscarmellose sodium* dapat digunakan sebagai penghancur pada konsentrasi 5%, pada metode kempa langsung 2% dan 3% pada metode granulasi basah (Rowe *et al.* 2009).

Crospovidone Cl digunakan dalam formulasi sediaan tablet sebagai bahan penghancur dengan konsentrasi 2-5% untuk metode granulasi kering, basah dan kempa langsung. *Crospovidone* Cl merupakan bahan yang sangat hidrofilik, dengan cepat terdispersi dan mengembang dengan cepat saat kontak dengan air tanpa menimbulkan efek pembentukan *gel*. Bentuk struktur yang sangat berpori dari *Crospovidone* Cl akan mempercepat waktu hancur, karena air akan cepat masuk ke dalam dan menaikkan kecepatan pembasahan tablet (Mohamed *et al.* 2012). *Crospovidone* Cl digunakan untuk meningkatkan kelarutan obat-obat yang kelarutannya buruk dan ini sangat dianjurkan untuk obat-obat analgesik.

Mekanisme dari *croscarmellose sodium* dan *crospovidone* Cl saling melengkapi, karena *crospovidone* Cl membuat tablet berpori ketika kontak dengan air sehingga tablet cepat terbasahi, sedangkan *croscarmellose sodium* menyebabkan tablet cepat mengembang dan terdisintegrasikan. Hasil dari penelitian sebelumnya tentang penggunaan *croscarmellose sodium* dan *crospovidone* Cl sebagai *superdisintegrant* menunjukkan bahwa 5% *crospovidone* Cl memiliki waktu disintegrasi 20,50 detik, dan *croscarmellose sodium* memiliki waktu disintegrasi 23,95 detik (Nasser *et al.* 2012). Penggunaan kombinasi *superdisintegrant* *croscarmellose sodium* dan *crospovidone* Cl dengan perbandingan 2:8% menghasilkan sifat FDT ranitidin hidroklorida yang optimal (Dalu *et al.* 2013). *Crospovidone* Cl efektif pada konsentrasi 5-8%. *Croscarmellose sodium* efektif pada konsentrasi 2-5%, sedangkan pada konsentrasi 0,5-2% waktu hancur dan pelepasan obat lebih cepat dibanding *crospovidone* Cl (Zhang 2010). Penggunaan *croscarmellose sodium* dan *crospovidone* Cl pada FDT ketoprofen dengan perbandingan 2:5% memberikan % pelepasan obat pada Q₁ sebesar 24,4% dan Q₅ sebesar 99,79%, sedangkan penggunaan *croscarmellose sodium* dan *crospovidone* Cl dengan perbandingan 2:3% memberikan % pelepasan obat ketoprofen pada Q₁ sebesar 16,51% dan Q₅

sebesar 96,36% (Setyawati 2016). Penggunaan 10% *crospovidone* Cl memberikan waktu disintegrasi lebih cepat dibandingkan dengan *croscarmellose sodium* dengan tingkat efisiensi *crospovidone* Cl > *starch glycolat* > *croscarmellose sodium*, karena dengan konsentrasi tinggi *croscarmellose sodium* akan cenderung membentuk *gel* (Nasser *et al.* 2012). Kombinasi *croscarmellose sodium* dan *crospovidone* Cl sebagai *superdisintegrant* diharapkan dapat diperoleh sediaan FDT ketoprofen yang waktu hancur baik dan dapat memperbaiki sifat fisik tablet.

H. Hipotesis

Pertama, penggunaan kombinasi *superdisintegrant croscarmellose sodium* dan *crospovidone* Cl dapat memperbaiki sifat fisik FDT ketoprofen yaitu menurunkan waktu hancur, waktu pembasahan, dan meningkatkan pelepasan obat.

Kedua, penggunaan kombinasi *superdisintegrant* Ac-Di-Sol[®] dan *crospovidone* Cl dengan perbandingan *croscarmellose sodium* 25% dan *crospovidone* Cl 75% dapat menghasilkan FDT ketoprofen dengan waktu hancur yang singkat serta pelepasan obat yang cepat .

BAB III

METODE PENELITIAN

A. Populasi dan Sampel

Populasi yang digunakan dalam penelitian ini adalah tablet ketoprofen dengan kombinasi *superdisintegrant croscarmellose sodium* dan *crospovidone Cl*.

Sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah tablet FDT dengan berbagai kombinasi *superdisintegrant croscarmellose sodium* dan *crospovidone Cl*.

B. Variabel Penelitian

1. Identifikasi variabel utama

Variabel utama yang pertama dalam penelitian ini adalah *superdisintegrant croscarmellose sodium* dan *crospovidone Cl* dengan proporsi perbandingan yang berbeda-beda.

Variabel utama yang kedua dalam penelitian ini adalah kemampuan mengalir massa granul, sifat fisik tablet (kekerasan, kerapuhan, waktu desintegrasi, waktu pembasahan), dan kecepatan pelepasan FDT ketoprofen.

Variabel utama ketiga dalam penelitian ini adalah metode pembuatan tablet (alat, lama pencampuran kecepatan putaran mixer), tekanan kompresi, dan metode uji disolusi (suhu, intensitas pengadukan, volume medium, dan jenis medium).

2. Klasifikasi variabel utama

Variabel utama adalah variabel yang terdiri dari variabel bebas, variabel kendali dan variabel tergantung.

Variabel bebas yang dimaksud dalam penelitian ini adalah kombinasi *superdisintegrant croscarmellose sodium* dan *crospovidone Cl*.

Variabel kendali yang dimaksud dalam penelitian ini adalah metode pembuatan tablet (alat, lama pencampuran, kecepatan putaran mixer), tekanan

kompresi, dan metode uji disolusi (suhu, intensitas pengadukan, volume medium, dan jenis medium).

Variabel tergantung yang dimaksud dalam penelitian ini adalah waktu alir, sudut diam, sifat fisik tablet (kekerasan, kerapuhan, waktu desintegrasi, waktu pembasahan), dan kecepatan pelepasan FDT ketoprofen.

3. Definisi operasional variabel utama

Fast disintegrating tablet ketoprofen merupakan tablet yang dapat hancur atau melarut dalam waktu 30 detik secara *in vitro*. Kombinasi *superdisintegrant croscarmellose sodium* dan *crospovidone Cl*.

Crospovidone CL nama dagang dari *crospovidone* yang di produksi oleh Dexa Medica, Palembang. *Croscarmellose sodium* yang diproduksi oleh Dexa Medica, Palembang.

C. Bahan dan Alat

1. Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian yaitu ketoprofen (Dexa Medica, Palembang), *Crospovidone Cl* (Dexa Medica, Palembang), *croscarmellose sodium* (Dexa Medica, Palembang), β -siklodekstrin (Kimia Farma, Bandung), manitol (Dexa Medica, Palembang), Avicel[®] pH 102 (Dexa Medica, Palembang), aspartam, magnesium stearat, talk, larutan dapar fosfat pH 7,5, KH_2PO_4 , NaOH, aquadestilata, NaOH metanolik, *methylen blue*, etanol 96%. Semua bahan derajat farmasi (*Pharmaceutical grade*).

2. Alat

Alat yang digunakan yaitu mortir, stamper, botol timbang, berbagai peralatan gelas (labu takar, gelas ukur, cawan petri dll), kertas saring, neraca analitik (alsep EX-200 A), pH meter, *stopwatch*, *friabilator- tester (erweka GmbH tipe TA)*, *hardness- tester (stokes skala 1-15 kg)*, mesin tablet (*single punch*), labu disolusi (USP XXIV), pH meter, spektrofotometer UV-Vis (Shimadzu tipe 201A).

D. Jalannya Penelitian

1. Formula FDT Ketoprofen

Sediaan FDT Ketoprofen dibuat dengan 5 formula sebagai berikut :

Tabel 2. Formula FDT ketoprofen

Bahan	Komposisi (mg)				
	F1	F2	F3	F4	F5
KI Ketoprofen	137	137	137	137	137
<i>Crospovidone</i> Cl	0	2,5	5	7,5	10
<i>croscarmellose sodium</i>	10	7,5	5	2,5	0
Granul manitol	26	26	26	26	26
Avicel pH 102	20	20	20	20	20
Aspartam	3	3	3	3	3
Talk	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5
Magnesium stearat	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Bobot total	200	200	200	200	200

Keterangan: *= KI (Kompleks Inklusi), formula 1 *Crospovidone* Cl 0% : *croscarmellose sodium* 100%, formula 2 *Crospovidone* Cl 25% : *croscarmellose sodium* 75%, formula 3 *Crospovidone* Cl 50% : *croscarmellose sodium* 50%, formula 4 *Crospovidone* Cl 75% : *croscarmellose sodium* 25%, formula 5 *Crospovidone* Cl 100% : *croscarmellose sodium* 0%

2. Pembuatan kompleks inklusi dengan metode *kneading*

Kompleks inklusi ketoprofen dan β -siklodektrin dengan perbandingan molar 1:1 dilakukan dengan metode *kneading*. β -siklodektrin sebanyak berat sesuai perbandingan mol ditambahkan 15 mL campuran air:etanol (1:1), pencampuran dilakukan dalam alat *mixer* dengan kecepatan 400 rpm selama 5 menit, kemudian ditambahkan ketoprofen sebanyak berat sesuai perbandingan mol dilanjutkan pencampuran dengan *mixer* dengan kecepatan 400 rpm selama 40 menit (tercampur sempurna). Massa *kneading* dikeringkan dalam oven 50°C sampai berat konstan setelah kering diayak dengan saringan *mesh* 18 untuk menyeragamkan ukuran partikel (Pamudji *et al.* 2014).

3. Pengujian kelarutan ketoprofen dan kompleks inklusi

3.1. Kelarutan ketoprofen. Sejumlah tertentu ketoprofen ditambahkan dengan 10 mL aquadest didalam vial. Vial dimasukkan kedalam *beaker glass* yang berisi air diletakkan diatas *stirrer* sampai tercapai keseimbangan. Larutan disaring dengan kertas saring, kemudian dibaca absorbansinya pada λ 260 nm (Dixid *et al.* 2014).

3.2. Kelarutan kompleks inklusi. Kompleks inklusi sejumlah tertentu ditambah dengan 10 mL aquadest didalam vial. Vial dimasukkan kedalam *beaker glass* berisi air diletakkan diatas *stirer* sampai tercapai keseimbangan. Larutan disaring menggunakan kertas saring, kemudian dibaca absorbansinya pada λ 260 nm (Dixid *et al.* 2014).

3.3. Presentase total ketoprofen. Ketoprofen total adalah ketoprofen bebas dan ketoprofen yang terinklusi β -siklodekstrin dalam sistem biner. Presentase total ketoprofen ditetapkan dengan cara menimbang seksama kompleks setara 25 mg ketoprofen, kemudian dilarutkan dalam air sampai 100 mL. Serapan diukur dengan spektrofotometri λ 260 nm.

3.4. Presentasi ketoprofen yang terinklusi β -siklodekstrin. Kompleks setara 25 mg ketoprofen, dicuci dengan alkohol untuk menghilangkan ketoprofen bebas dan dikeringkan, kompleks yang sudah keringkan dilarutkan dalam 50 mL aquadest. Serapan diukur dengan *spektrofotometri UV* pada λ 260 nm. Presentase ketoprofen yang diinklusi β -siklodekstrin dalam kompleks dihitung terhadap ketoprofen total (Asyarie *et al.* 2007).

4. Karakterisasi kompleks inklusi

4.1. *Fourier Transform Infrared (FTIR) spectroscopy.* Spektrum inframerah ketoprofen, β -siklodekstrin dan kompleks inklusi ketoprofen- β -siklodekstrin direkam menggunakan FT-IR spektrofotometer dengan metode pellet KBr (2 mg sampel dalam 200 mg KBr). Pengukuran dilakukan pada bilangan gelombang 450-4000 cm^{-1} .

4.2. *Differential Scanning Calorimetry (DSC).* Analisis termal terhadap sampel ketoprofen, β -siklodekstrin dan kompleks inklusi ketoprofen- β -siklodekstrin. Sebanyak kurang lebih 5 mg sampel diletakkan pada silinder aluminium berdiameter 5 mm. Silinder tersebut ditutup dengan lempengan aluminium lalu sampel dimasukkan ke dalam alat DSC. Pengukuran dilakukan mulai dari suhu 30°C-300°C dengan kenaikan suhu 10°C/ menit.

5. Penggranulan manitol

Manitol digerus dengan menggunakan mortir dan stamper sampai halus lalu ditambahkan etanol 96 % secukupnya hingga terbentuk masa granul, diayak dengan menggunakan ayakan nomor 18 lalu diangin-anginkan sampai kering.

6. Pembuatan FDT

Massa *kneading* dan komposisi bahan setiap formula kecuali talk dan Mg stearat dicampur dengan mixer selama 12 menit dengan kecepatan 25 rpm. Massa yang telah dicampur lalu diayak dengan menggunakan *mesh* 18 ditambahkan talk dan Mg stearat dan dicampur kembali dengan *mixer* selama 4 menit dengan kecepatan 25 rpm. Campuran tersebut diuji waktu alir sebanyak 3 kali dan dihitung harga puratanya. Campuran bahan dikempa dengan mesin tablet *single punch* dengan bobot 200 mg.

6.1. Pengujian waktu alir. Massa tablet sebanyak 100 gram dimasukkan dalam corong, waktu yang dibutuhkan massa tablet melewati corong disebut dengan waktu alir. Pengujian dilakukan sebanyak 3 kali dan dihitung puratanya.

6.2. Sudut diam. Pengujian dilakukan dengan menimbang 100 gram granul dimasukkan ke dalam alat penguji yang berupa corong yang ditutup pada lubang keluarnya. Granul akan mengalir bebas dari sebuah corong ke dasar membentuk kerucut (Voigt 1994). Pengukuran sudut diam dilakukan setelah serbuk mengalir bebas, kemudian diukur tinggi dan $\frac{1}{2}$ lebar serbuk (Depkes RI 1995). Sudut diam $\leq 30^\circ$ menunjukkan hasil yang baik, dan jika sudut diamnya $\geq 40^\circ$ menunjukkan hasil yang kurang baik (Lachman *et al.* 1994).

6.3. Kandungan lembab. Sebanyak 2 gram granul dimasukkan ke dalam alat *moisture balance* sampai alat selesai beroperasi dan menunjukkan % angka yang konstan. Persentase angka yang muncul adalah nilai kandungan lembab granul. Pengujian dilakukan sebanyak 3 kali dan dihitung puratanya (DepKes 1995).

6.4. Pengempaan tablet. Tablet dikempa dengan mesin tablet *single punch* dengan bobot diatur 200 mg dengan tekanan kompresi yang sama.

7. Validasi metode

7.1. Penentuan LOD dan LOQ. Batas deteksi (LOD) dan batas kuantifikasi (LOQ) ditentukan dari hasil perhitungan persamaan kurva kalibrasi. LOD dan LOQ dapat ditentukan dengan Persamaan (7) dan (8) (Gandjar & Rohman 2012).

$$\text{LOD} = 3,3 \times \frac{S_{x/y}}{b} \dots\dots\dots(7)$$

$$\text{LOQ} = 10 \times \frac{S_{x/y}}{b} \dots\dots\dots(8)$$

Keterangan :

$S_{x/y}$ = simpangan baku residual dari serapan

b = *slope* persamaan regresi linear kurva kalibrasi

7.2. Ketepatan / kecermatan (*accuracy*). Kecermatan ditentukan dengan dua cara yaitu metode simulasi (*spiked-placebo recovery*) atau metode penambahan baku (*standard addition method*). Penentuan *recovery* dilakukan dengan metode *spiking*, semua bahan tambahan tablet FDTs ketoprofen ditambah 3 kadar ketoprofen yang berbeda yaitu 20 mg, 25 mg, dan 30 mg dengan berat total 200 mg. Masing-masing seri konsentrasi dibaca di spektro UV-Vis dimasukkan dalam labu takar 25 mL dan ditambahkan dengan etanol p.a sampai 25 mL, kemudian disaring dan diambil 0,5 mL ditambahkan dapar fosfat (pH 7,5) sampai 50 mL. Larutan dibaca serapannya pada panjang gelombang maksimum dan *operating time*. Kadar ketoprofen (mg) ditentukan dengan persamaan kurva kalibrasi, serta dilakukan perhitungan terhadap perolehan kembali (*recovery*) (%) (Harmita 2004).

7.3. Keseksamaan (*precision*). Presisi dilakukan pada sediaan serbuk ketoprofen dengan konsentrasi 80%, 100%, dan 120% kadar ketoprofen yaitu 20 mg, 25 mg, dan 30 mg dengan berat total 200 mg. kemudian dihitung simpangan baku (SD), dan simpangan baku relatif (RSD). Standar deviasi merupakan akar jumlah kuadrat deviasi masing-masing hasil penetapan terhadap *mean* sebagai dengan derajat kebebasanya (*degress of freedom*) SD dapat dinyatakan :

$$\text{SD} = \sqrt{\frac{\sum(x - \bar{x})^2}{(N-1)}} \dots\dots\dots(9)$$

Yang mana :

X = nilai dari masing-masing pengukuran

\bar{x} = rata-rata (mean) dari pengukuran

N = frekuensi penetapan

N-1 = derajat kebebasan

Nilai dari $\frac{\sum(x-\bar{x})^2}{(N-1)}$ disebut sebagai varian (v), jadi $SD = \sqrt{v}$ (10)

Semakin kecil nilai SD dari serangkaian pengukuran, maka metode yang digunakan semakin tepat (Gandjar & Rohman 2007).

Standar deviasi relatif (*relative standard deviation*, RSD) yang juga dikenal dengan *coefisien variation* (cv) umumnya dinyatakan dalam persen. Semakin kecil nilai RSD dari serangkaian pengukuran maka metode yang digunakan semakin tepat. RSD dirumuskan :

$$RSD = \frac{100 \times SD}{\bar{x}} \dots\dots\dots (11)$$

yang mana :

RSD = Standar deviasi relatif (%)

SD = Standar deviasi

\bar{x} = rata-rata

7.4. Linearitas dan Rentang. Konsentrasi seri larutan digunakan berbeda yaitu 50-150% kadar analit dalam sampel, sebagai parameter adanya hubungan linier digunakan koefisien korelasi r pada analisis regresi linier $Y = a + bx$. Hubungan linear yang dicapai jika nilai $b = 0$ dan $r = +1$ atau -1 bergantung pada arah garis. Nilai a menunjukkan kepekaan analisis terutama instrumen yang digunakan.

8. Pengujian sifat mutu tablet

8.1. Keseragaman kandungan. Sebanyak 10 tablet ditimbang satu persatu dan kandungan tiap tablet ditetapkan dengan cara satu tablet digerus kemudian dilarutkan 5 mL NaOH metanolik, diencerkan dalam larutan dapar fosfat pH 7,5 pada labu ukur 25 mL. Dari larutan tersebut, masing-masing 0,05 mL larutan diencerkan dalam 10 mL dapar fosfat pH 7,5. Larutan dibaca panjang gelombang maksimum. Pengujian dilakukan 3 kali replikasi.

8.2. Uji keseragaman bobot tablet. 20 tablet ditimbang satu persatu dicatat beratnya. Hitung bobot rata-rata tablet. Penyimpangan tidak boleh lebih dari 20% dari bobot rata-rata tablet.

8.3. Uji kekerasan tablet. Tablet diletakkan dengan posisi tegak lurus pada *hardness tester*. Skala kekerasannya diatur pada posisi nol, kemudian pengungkit ditekan hingga tablet pecah dan hancur. Kekerasan tablet (kg) ditunjukkan pada skala yang sampai tablet hancur atau pecah. Pengujian dilakukan 6 kali dan dihitung puratanya. Kekerasan FDT yang baik adalah 3-5 kg/cm² (Panigrahi dan Behera 2010).

8.4. Uji waktu hancur *in vitro*. Tablet ditempatkan pada cawan petri berdiameter 10 cm yang sudah berisi buffer fosfat pH 7,5 sebanyak 10 mL. Waktu disintegrasi yang diperlukan oleh 6 tablet dicatat kemudian dihitung reratanya.

8.5. Uji waktu hancur *in vivo*. Uji dilakukan dengan menggunakan 20 responden. Responden berkumur terlebih dahulu sebelum pengujian tablet, kemudian tablet diletakkan di atas lidah, tidak boleh ditelan maupun dikunyah.

8.6. Uji kerapuhan tablet. Sebanyak 20 tablet dibebaskan dan ditimbang kemudian dimasukkan dalam alat *friability tester* diputar dengan kecepatan 25 putaran per menit selama 4 menit. Tablet dibebaskan dan ditimbang. Kerapuhan dihitung dengan presentase perbandingan antara selisih bobot sebelum dan sesudah pengujian dengan bobot awal. Pengujian dilakukan 3 kali dan dihitung puratanya.

8.7. Uji waktu pembasahan. Kertas saring diletakkan di cawan petri kemudian ditambahkan 7 mL campuran larutan dapar fosfat pH 7,5 dan *metilen blue*, tablet diletakkan di atas kertas saring yang basah. Waktu yang dibutuhkan tablet untuk terbasahi semua disebut dengan waktu pembasahan. Pengujian dilakukan sebanyak 6 kali dan dihitung puratanya.

8.8. Uji tanggap rasa FDT ketoprofen. Tablet yang sudah didapatkan dari masing-masing formulasi dicoba oleh 20 responden, lalu responden memberikan tanggapan terhadap penampilan dan rasa dari setiap formula. Uji ini menggunakan 20 responden dengan tujuan untuk mewakili sampel yang

mengurangi variabel- variabel yang mungkin akan mengganggu SPSS (Rahmah 2006).

9. Pengujian disolusi tablet.

9.1. Pembuatan larutan dapar fosfat pH 7,5. Sebanyak 1,46 gram kalium dihidrogen fosfat (KH_2PO_4) dan 20,06 gram natrium fosfat dibasa (Na_2HPO_4) dilarutkan 900 mL aquadestilata hingga pH 7,5 dengan ditambahkan asam fosfat (DepKes 2014).

9.2. Pembuatan larutan induk. Pembuatan larutan induk ketoprofen dengan cara menimbang 100 mg ketoprofen, kemudian dilarutkan dengan larutan etanol sampai 100 mL, sebanyak 10 mL larutan induk diambil dan diencerkan sampai 100 mL, dengan larutan dapar fosfat (pH 7,5) dan *aquadest*, sehingga diperoleh larutan induk dengan kadar 100 ppm.

9.3. Penetapan panjang gelombang. Larutan induk ketoprofen dibaca absorbansinya pada panjang gelombang 240-300 nm, sehingga didapat panjang gelombang maksimal dengan nilai serapan tertinggi pada pelarut dapar fosfat pH 7,5 dan aquadest.

9.4. Penetapan *operating time*. Larutan induk ketoprofen dibaca pada panjang gelombang maksimum dimulai dari menit 0 sampai menit tertentu (30 menit) hingga didapatkan nilai absorbansinya yang stabil (Shirsand 2010).

9.5. Pembuatan kurva baku. Larutan induk ketoprofen dibuat menjadi seri konsentrasi 4,5, 6, 8, 10, dan 12 ppm. Seri larutan tersebut diukur serapannya dengan spektrofotometer pada panjang gelombang maksimum ketoprofen. Serapan yang diperoleh dibuat kurva regresi linier antara kadar ketoprofen dan serapannya sehingga diperoleh persamaan regresi linier.

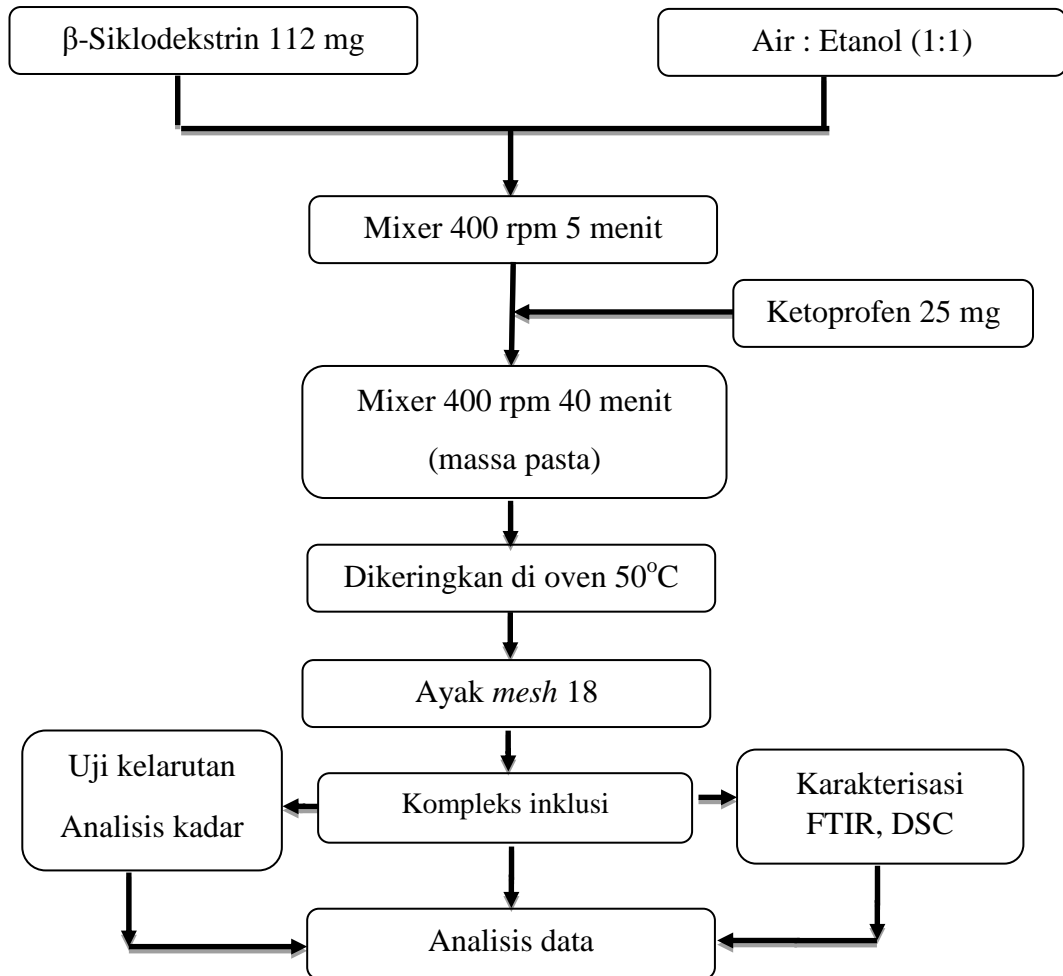
9.6. Uji disolusi. Uji disolusi menggunakan *apparatus* II USP model *paddle*. Medium disolusi yang digunakan yaitu larutan dapar fosfat (pH 7,5) sebanyak 900 mL pada tiap labu disolusi. Temperatur medium disolusi diatur pada $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ dan *paddle* diputar dengan kecepatan 50 rpm, kemudian tablet dimasukkan kedalam medium disolusi. Sebanyak 10 mL sampel diambil pada menit ke 0; 0,5; 1; 3; 5. Setiap pengambilan sampel, medium baru ditambahkan kedalam labu disolusi sejumlah dengan volume sampel yang diambil. Filtrat

dianalisis pada panjang gelombang maksimum ketoprofen menggunakan spektrofotometer UV-Vis. Hasil absorbansi yang diperoleh dimasukkan dalam persamaan kurva baku dan kadar pelepasan obatnya dapat diketahui (DepKes 1995).

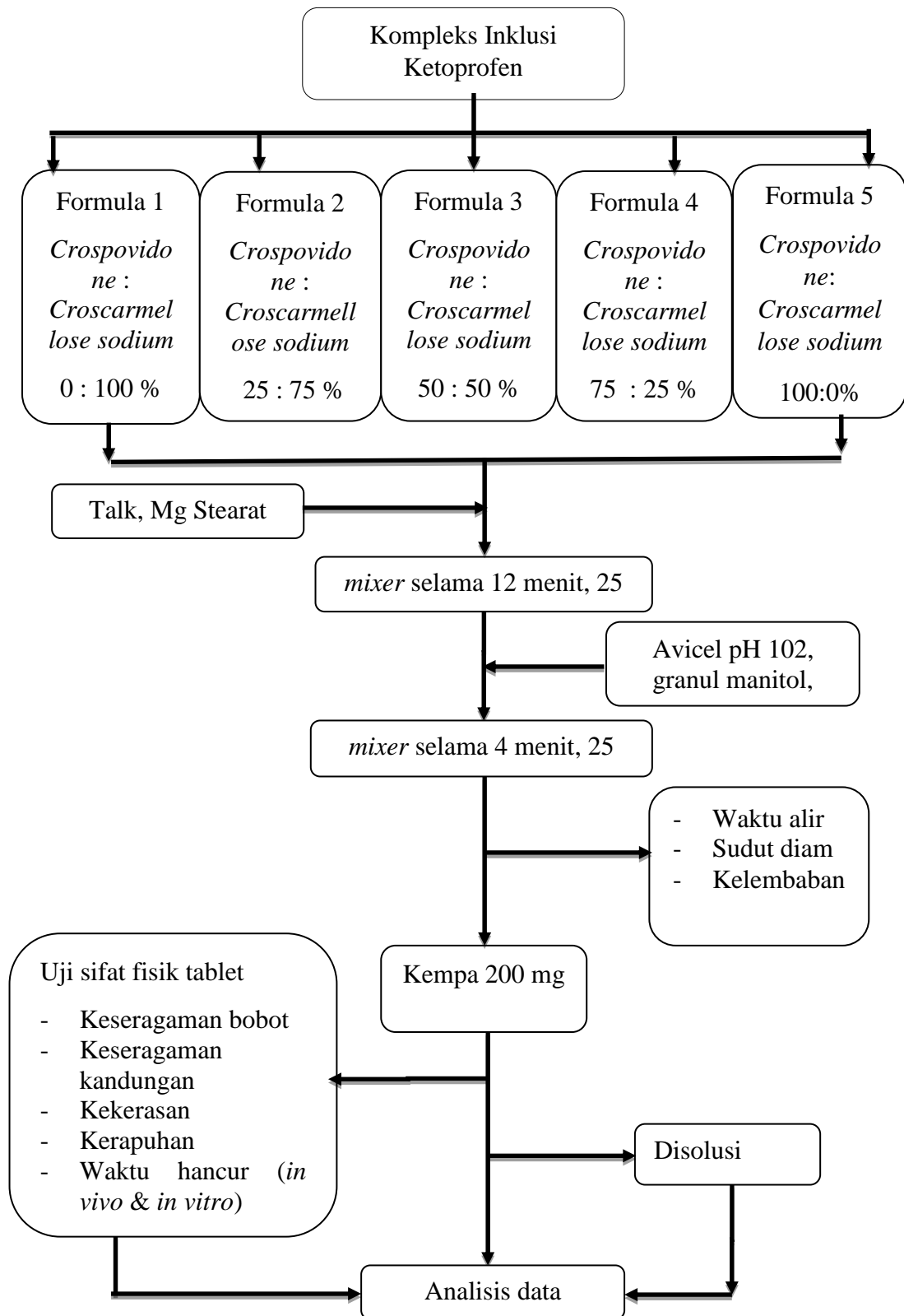
E. Analisis Hasil

Formula yang telah ditetapkan dilakukan pengujian terhadap sifat fisik tablet yaitu keseragaman bobot, uji kekerasan tablet, uji kerapuhan, waktu desintegrasi, waktu pembasahan, dan disolusi secara invitro dianalisa dengan 2 pendekatan:

1. Data yang diperoleh dari pengujian dibandingkan dengan persyaratan yang ada pada farmakope Indonesia dan kepustakaan lainnya.
2. Data yang diperoleh dianalisa secara statistic dengan uji *Kolmogorov-Smirnov* untuk menguji distribusi data, jika distribusi normal data dianalisa menggunakan uji *one-way analysis of variance* (ANOVA) dengan taraf kepercayaan 95%, dan jika tidak terdistribusi normal dilanjutkan uji *kruskal wallis*.



Gambar 12. Skema pembuatan kompleks inklusi ketoprofen



Gambar 13. Skema pembuatan FDT ketoprofen

BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Pemeriksaan Sifat Fisik Massa Tablet

Pemeriksaan kontrol kualitas suatu bahan perlu dilakukan sebelum dilakukan pentabletan untuk memperoleh sediaan tablet yang bermutu dan memenuhi persyaratan. Pemeriksaan sebelum proses pentabletan bertujuan untuk meningkatkan sifat alir serbuk dan untuk mengetahui apakah massa yang telah dibuat memenuhi persyaratan sehingga diharapkan dapat menghasilkan tablet yang baik. Bahan yang akan dikempa menjadi tablet perlu dikarakterisasi waktu alir (*flowability*), sudut diam dan kelembaban. Hasil pemeriksaan sifat fisik massa tablet dapat dilihat pada tabel 3.

Tabel 3. Hasil pemeriksaan sifat fisik massa FDT ketoprofen

Parameter	Formula				
	F1	F2	F3	F4	F5
Waktu alir (gram/detik)	12,19±1,19	15,61±1,69	14,06±1,21	12,58±0,07	13,14±1,11
Sudut diam (°)	29,97±2,16	30,26±3,64	29,86±1,69	29,41±0,84	29,89±2,45
Kelembaban (%)	3,30±0,26	3,43±0,06	3,40±0	3,57±0,40	3,23±0,21

Keterangan: *= formula 1 *Crospovidone* Cl 0% : *croscarmellose sodium* 100%, formula 2 *Crospovidone* Cl 25% : *croscarmellose sodium* 75%, formula 3 *Crospovidone* Cl 50% : *croscarmellose sodium* 50%, formula 4 *Crospovidone* Cl 75% : *croscarmellose sodium* 25%, formula 5 *Crospovidone* Cl 100% : *croscarmellose sodium* 0%

1. Kemampuan mengalir (*flowability*)

Waktu alir adalah waktu yang dibutuhkan massa tablet untuk mengalir melewati sebuah corong. Aliran serbuk atau granul yang baik untuk dikempa sangat penting untuk memastikan pencampuran yang efisien dan keragaman bobot yang dapat diterima untuk tablet kempa, dikarenakan granul mempunyai sifat alir yang baik akan mengisi ruang kompresi dengan konstan, sehingga tablet yang dihasilkan memiliki bobot dan kandungan aktif yang seragam. Sifat alir juga sangat dipengaruhi oleh bobot jenis, muatan elektrostatis, dan lembab yang diabsorpsi (Siregar & Wikarsa 2010). Kecepatan alir yang kurang baik seperti manitol yg digunakan sebagai bahan pengisi dapat diatasi dengan penggranulan atau dengan ditambahkan bahan penolong yang dapat memperbaiki sifat alir,

aliran buruk juga dapat disebabkan oleh adanya lembab. Pengeringan serbuk akan mengurangi kohesivitas serbuk (Siregar & Wikarsa 2010).

Waktu alir massa tablet dari yang tertinggi hingga yang terendah secara berurutan adalah F2, F3, F5, F4, dan F1 waktu alir dari semua formula tidak memenuhi syarat karena waktu alir lebih dari 10 gram/detik, disebabkan kadar lembab yang masih lumayan tinggi meskipun sudah dilakukan pengeringan dalam waktu lama dan massa tablet mudah rapuh membentuk serbuk apabila diberi tekanan pada saat pencampuran dengan bahan tambahan lainnya. Hasil uji ANOVA menunjukkan bahwa masing-masing formula memiliki nilai signifikansi $0,25 > 0,05$ tidak berbeda secara bermakna, karena masing-masing formula memiliki nilai waktu alir yang tidak berbeda jauh yaitu lebih dari 10 detik kurang dari 16 detik.

2. Sudut diam

Sudut diam menggambarkan ukuran kohesivitas serbuk dari gaya tarik interpartikelnya. Massa tablet yang mengalir bebas akan membentuk sudut diam yang kecil. Sudut diam lebih kecil atau sama dengan 30^0 menunjukkan granul dapat mengalir bebas, sedangkan jika sudut diamnya lebih besar atau sama dengan 40^0 mempunyai kemampuan mengalir yang kurang baik (Gibson 2009).

Hasil uji sudut diam massa tablet FDT kompleks inklusi ketoprofen menunjukkan hasil F1, F3, F4, F5 lebih kecil dari 30^0 , sedangkan F2 lebih dari 30^0 kurang dari 40^0 .

3. Kelembaban

Hasil pemeriksaan kelembaban serbuk juga dapat mempengaruhi sifat fisikokimia bentuk sediaan solid. Kandungan lembab dapat mempengaruhi karakteristik aliran dan karakteristik kempa serbuk dan kekerasan tablet (Siregar & Wikarsa 2010). Zat-zat hidroskopis harus disimpan dalam wadah tertutup rapat dan tidak berkontak langsung dengan udara. Tiap formula rata-rata mempunyai nilai kelembaban $\pm 3,5\%$.

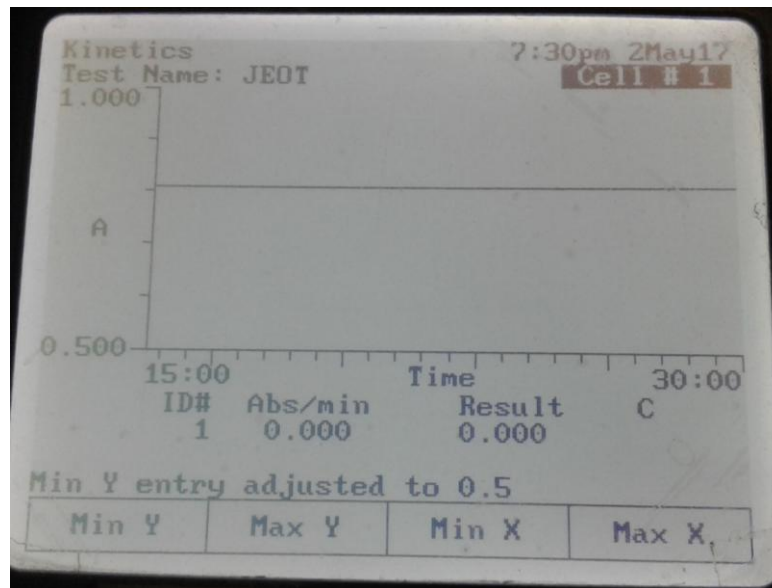
B. Kurva Kalibrasi

1. Pembuatan kurva kalibrasi

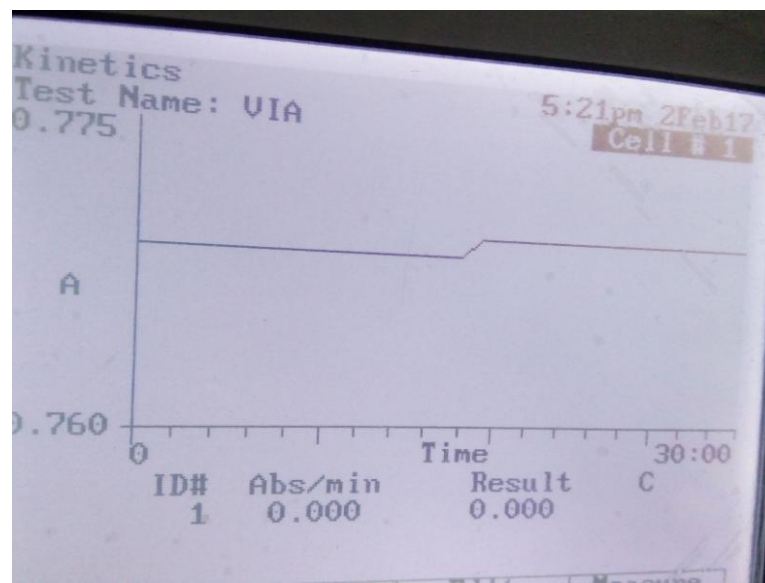
1.1. Penentuan panjang gelombang maksimum. Penentuan panjang gelombang maksimum dilakukan dengan *scanning* larutan ketoprofen menggunakan pelarut aquadest dan dapar fosfat (pH 7,5) dengan konsentrasi 100 µg/mL pada panjang gelombang 240-300 nm. Panjang gelombang maksimum diperoleh dengan panjang gelombang yang mempunyai serapan terbesar.

Hasil penentuan panjang gelombang maksimum menggunakan medium aquadest dan dapar fosfat (pH 7,5) dengan spektrofotometer UV-Vis menunjukkan panjang gelombang maksimum ketoprofen adalah 260 nm dengan serapan 0,699 dan 0,757.

1.2. Penentuan *operating time*. *Operating time* digunakan untuk melihat kestabilan reaksi suatu senyawa yang akan dilakukan analisis, pada saat awal absorbansi senyawa yang berwarna meningkat sampai waktu tertentu hingga diperoleh absorbansi yang stabil. Waktu pengukuran yang semakin lama, maka ada kemungkinan senyawa yang berwarna menjadi rusak atau terurai sehingga intensitas warnanya turun akibatnya absorbansinya juga turun (Gandjar & Rohman 2012). Larutan yang stabil ditunjukkan dengan serapan yang tidak berubah pada waktu tertentu. Hasil pemeriksaan pada gambar 14 *operating time* selama 30 menit menunjukkan bahwa larutan ketoprofen tidak mengalami perubahan serapan.



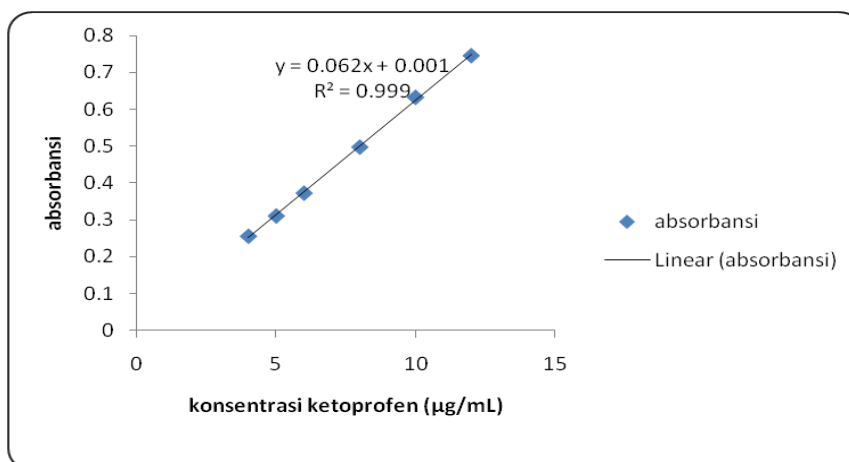
(a)



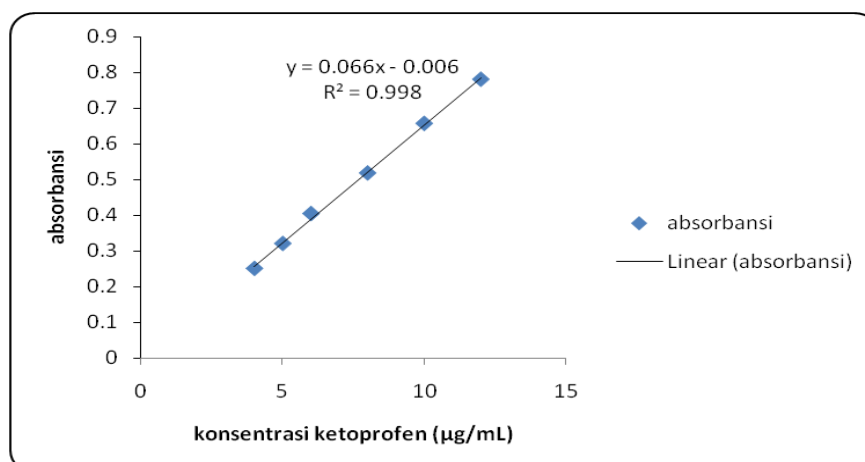
(b)

Gambar 14. Operating time dari (a) medium aquadest (b) medium dapar fosfat pH 7,5

1.3. Kurva kalibrasi. Kurva kalibrasi ketoprofen dalam medium aquadest dan dapar fosfat pH 7,5 dibuat dengan konsentrasi ketoprofen 4 – 12 $\mu\text{g/mL}$ dengan 6 variasi konsentrasi dengan pembacaan *triplo*. Hasil serapan yang diperoleh dibuat *plot* antara konsentrasi ($\mu\text{g/mL}$) dan serapan yang dihasilkan. Hasil dapat dilihat pada Gambar 15.



(a)



(b)

Gambar 15. Kurva kalibrasi ketoprofen dalam (a) medium *aquadest* (b) dapar fosfat pH 7,5

Persamaan regresi linier ketoprofen menggunakan pelarut aquadest antara konsentrasi ($\mu\text{g/mL}$) dan serapan diperoleh persamaan regresi yaitu $y = 0,0018 + 0,0622x$, x adalah konsentrasi ($\mu\text{g/mL}$) dan y adalah serapan, dengan nilai korelasi sebesar 0,9997. Regresi linier ketoprofen menggunakan pelarut medium fosfat pH 7,5 antara konsentrasi ($\mu\text{g/mL}$) dan serapan diperoleh persamaan regresi yaitu $y = -0,0067 + 0,066x$, x adalah konsentrasi ($\mu\text{g/mL}$) dan y adalah serapan, dengan nilai korelasi sebesar 0,9992. Menurut Gandjar & Rohman (2012) persamaan linier regresi linier memenuhi linieritasnya dengan nilai koefisien determinasi (R^2) lebih dari 0,997 dengan 6 seri konsentrasi yang berbeda, sehingga persamaan regresi yang diperoleh telah memenuhi parameter linearitas.

2. Validasi metode analisis

Validasi menurut *United States pharmacopeia* (USP) dilakukan untuk menjamin bahwa metode analisis akurat, spesifik, reproduibel, dan tahan pada kisaran analit yang akan dianalisis (Gandjar & Rohman 2012).

Tabel 4. Validasi metode analisis kurva kalibrasi ketoprofen

Parameter	Hasil
R ² (Koefisien determinasi)	0,999
Batas deteksi (LOD) medium aquadest	0,293 µg/mL
Batas deteksi (LOD) dapar fosfat pH7,5	0,450 µg/mL
Batas kuantifikasi (LOQ) medium aquadest	0,887 µg/mL
Batas kuantifikasi (LOQ) dapar fosfat pH7,5	1,362 µg/mL
Perolehan kembali (<i>recovery</i>)	99,91±0,95%
Simpangan baku relatif (RSD)	0,95%

Validasi metode analisis yang dilakukan yaitu meliputi penentuan linearitas, penentuan batas deteksi, batas kuantifikasi, presisi, dan perolehan kembali. Hasil pemeriksaan parameter validasi metode analisis menunjukkan bahwa serapan dipengaruhi oleh konsentrasi ketoprofen. Penentuan batas (LOD) didefinisikan sebagai konsentrasi analit terendah dalam sampel yang masih dapat dideteksi, meskipun tidak selalu dapat dikuantifikasikan. LOD dihitung berdasarkan pada standar deviasi (SD) respon dan kemiringan (*slope*, S) kurva baku pada level yang mendekati LOD sesuai dengan rumus, standart deviasi dapat ditentukan berdasarkan intersep y pada garis regresi (Gandjar & Rahman 2012).

Hasil perhitungan LOD dengan medium dapar fosfat pH 7,5 0,450 µg/mL dan LOQ 1,362 µg/mL. LOQ didefinisikan sebagai konsentrasi analit terendah dalam sampel yang dapat ditentukan dengan presisi dan akurasi. LOQ juga dapat ditentukan berdasarkan intersep y pada garis regresi (Gandjar & Rahman 2012).

Penentuan perolehan kembali menggunakan metode *spiked-placebo recovery* dengan cara dalam metode simulasi, sejumlah analit bahan murni (senyawa pembanding kimia CRM atau SRM) ditambahkan ke dalam campuran bahan pembawa sediaan farmasi (*placebo*) lalu campuran tersebut dianalisis dan hasilnya dibandingkan dengan kadar analit yang ditambahkan (kadar yang sebenarnya) (Harmita 2004). Bahan tambahan dalam tablet FDT ketoprofen pada konsentrasi 80% (20 mg), 100% (25mg), dan 120% (30 mg) dengan 3 kali

replikasi dan pembacaan secara *triplo*. Rata-rata perolehan kembali (*recovery*) analit harus antara 99-101% pada tiap level (Gandjar & Rohman 2012). Hasil penelitian menunjukkan perolehan kembali yaitu $99,91 \pm 0,95\%$ dan hasil simpang baku relatif (RSD) 0,95% menunjukkan kurva kalibrasi yang digunakan memiliki presisi yaitu kurang dari 2%, dari validasi metode analisis yang dilakukan dapat disimpulkan bahwa metode yang digunakan dalam penelitian ini sesuai.

C. Uji Kompleks Inklusi Ketoprofen

1. Hasil uji kelarutan dan penentuan kadar ketoprofen dalam kompleks

β -siklodekstrin dapat digunakan dalam peningkatan kelarutan ketoprofen. Kelarutan ketoprofen dalam kompleks inklusi merupakan perbandingan karakteristik kelarutan ketoprofen dan ketoprofen dalam β -siklodekstrin. Medium yang digunakan untuk menguji kelarutan dengan menggunakan aquadest perlakuan dilakukan selama 5 jam pada suhu 37°C . Hasil penentuan kadar dan kelarutan ketoprofen dalam kompleks dapat dilihat pada Tabel 5.

Tabel 5. Hasil uji kelarutan dan presentase ketoprofen yang terinklusi β -siklodekstrin

Parameter	Hasil
Kelarutan ketoprofen ($\mu\text{g/mL}$)	542,3
Kelarutan kompleks inklusi ($\mu\text{g/mL}$)	1709,3
Peningkatan kelarutan	3,15x
Presentasi ketoprofen yang terinklusi β -siklodekstrin (%)	78,57

Peningkatan kelarutan ketoprofen dengan kompleks inklusi menggunakan metode *kneading* dapat meningkatkan kelarutan sebesar 3,15 kali dibandingkan kelarutan ketoprofen. Ketoprofen merupakan senyawa yang sukar larut dalam air, sedangkan β -siklodekstrin merupakan senyawa yang mempunyai gugus lipofilik pada bagian rongga dan gugus hidrofilik pada permukaan luarnya. Kompleks inklusi dapat terjadi karena masuknya bagian gugus lipofilik ketoprofen kedalam rongga siklodekstrin yang bersifat lipofilik yang menyebabkan kelarutan meningkat.

Tabel 5. Menunjukkan bahwa dengan perlakuan yang sama pengocokan suhu 37°C selama 5 jam pelepasan kompleks inklusi ketoprofen lebih besar $1709,3\mu\text{g/mL}$ daripada pelepasan ketoprofen tanpa kompleks inklusi $542,3\mu\text{g/mL}$.

Kompleks inklusi β -siklodekstrin dengan metode *kneading* menunjukkan peningkatan pelepasan obat lebih baik dibandingkan ketoprofen murni.

Hasil penetapan presentase ketoprofen yang terinklusi β -siklodekstrin dalam sistem biner, dapat dilihat bahwa dengan cara pencucian serbuk kompleks menggunakan etanol diasumsikan ketoprofen bebas sudah terlarut dan hasil presentase ketoprofen yang diinklusi oleh β -siklodekstrin dengan metode *kneading* adalah 78,57%.

2. Hasil uji karakterisasi ketoprofen dalam kompleks

2.1. Analisis profil thermal dengan *Differential Scanning Calorimetry* (DSC). Analisis dengan DSC dapat memberikan informasi tentang perubahan sifat material terhadap panas dengan entalpi sebagai parameter yang diukur. Penentuan karakter dengan DSC dilakukan pada ketoprofen, β siklodekstrin, dan hasil kompleksasi metode *kneading* tersaji pada tabel 6.

Tabel 6. Karakteristik puncak ketoprofen, β siklodekstrin, dan hasil kompleksasi metode *kneading* pada DSC

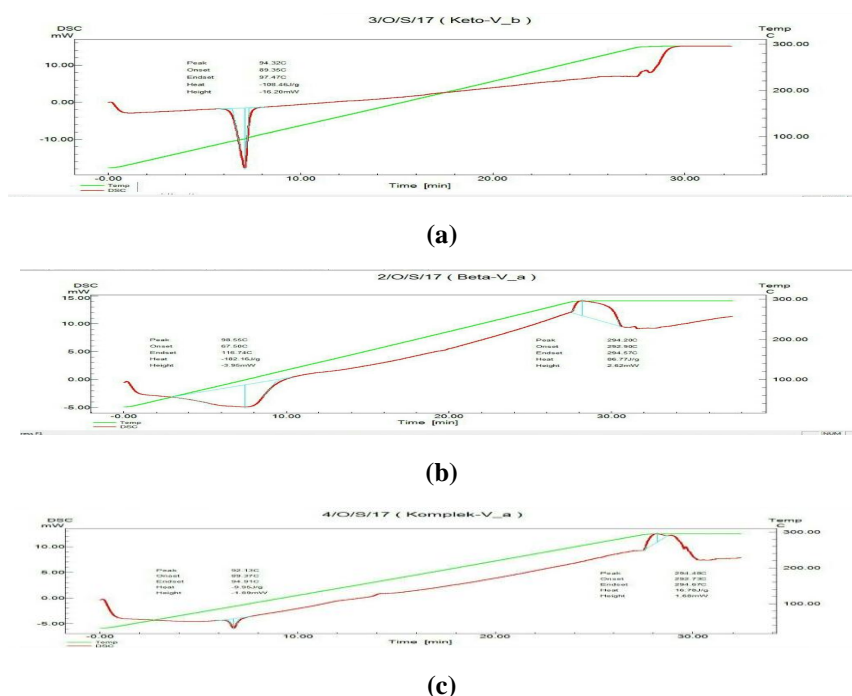
Puncak ketoprofen	Puncak β siklodekstrin	Puncak kompleks
94,32°C	98,03°C	92,13°C
-	294,18 °C	294,48 °C

Analisis termal dilakukan dengan DSC (*Differential Scanning Calorimetry*) pada rentang suhu 30°C hingga 300°C dengan laju pemanasan 10°C/menit menunjukkan terjadinya pergeseran dan hilangnya peak endotermik serta penurunan entalpi. Termogram ketoprofen menunjukkan puncak endotermis yang tajam pada 94,32°C yang sesuai dengan titik lebur ketoprofen yang merupakan suatu kristal anhidrat. Puncak endotermis ketoprofen terjadi karena ketoprofen membutuhkan energi untuk memecah kristal menjadi cairan sangat *viscous*.

Termogram β siklodekstrin murni menunjukkan puncak endotermis yang luas pada sekitar 100°C yaitu 98,03°C ini dikarenakan adanya dehidratasi/pembebasan air kristal dari β siklodekstrin dan mengalami *hysteresis* ditandai dengan terjadinya kenaikan puncak eksotermis 294,16°C. Puncak eksotermis β siklodekstrin terjadi karena pendinginan tetapi tidak terjadi rekristalisasi namun menjadi *supercooled*, seiring dengan menurunnya suhu maka viskositas *supercooled* meningkat sampai akhirnya menjadi gelas amorf, artinya

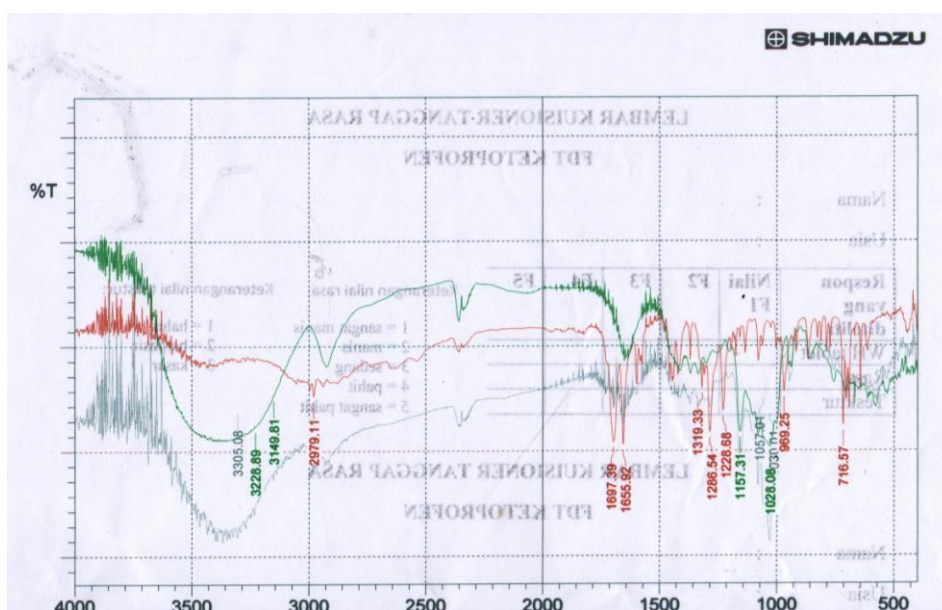
kristalisasi telah sepenuhnya dihilangkan dengan kata lain *hysteresis* yang terjadi sangat besar sehingga kristalisasi tidak berlangsung.

Termogram hasil kompleksasi dengan metode *kneading* menunjukkan puncak endotermis dari β siklodekstrin yang melebar di $92,13^{\circ}\text{C}$ dikarenakan mengalami hidratisasi. Perubahan luas puncak endotermik menunjukkan terjadinya perubahan entalpi pada β siklodekstrin. Puncak yang lain muncul di $294,48^{\circ}\text{C}$ menunjukkan kenaikan puncak eksotermis dari β siklodekstrin yang awalnya pada puncak β siklodekstrin hanya menunjukkan $294,16^{\circ}\text{C}$. Kenaikkan puncak diakibatkan transformasi reversible β siklodekstrin dari padatan yang rigid menjadi cairan *supercooled* dan sangat *viscous*. Termogram ketoprofen pada kompleks tidak muncul karena terbentuknya kompleks, enkapsulasi ketoprofen kedalam rongga β siklodekstrin menunjukkan adanya interaksi antara ketoprofen dan β siklodekstrin yang berarti terjadinya pembentukan kompleks inklusi antara ketoprofen dengan β siklodekstrin hal ini ditunjukkan dengan pelebaran puncak endotermik, bergeser ke arah suhu yang lebih rendah. Gambar termogram DSC disajikan pada gambar 16



Gambar 16. Kurva DSC (a) ketoprofen; (b) β siklodekstrin; (c) kompleksasi metode *kneading*

2.2. Fourier-transform infrared (FTIR) spectroscopy. Spektroskopi infra merah merupakan jenis spektroskopi yang bersifat spesifik terhadap suatu molekul yang akan memberikan informasi tentang gugus-gugus fungsional yang ada dalam molekul, selektif terhadap isomer karena adanya daerah sidik jari, bersifat kuantitatif, non- destruktif serta bersifat universal (Gandjar dan Rohman 2012). Spektrum serapan infra merah dari ketoprofen, β siklodekstrin, dan hasil kompleksasi metode *kneading* ditunjukkan pada Gambar 17.



Gambar 17. Spektra FT-IR dari (merah) ketoprofen, (hijau) β siklodekstrin, dan (abu/biru) hasil kompleksasi metode *kneading*.

Tabel 7. Penandaan pita-pita pada ketoprofen, β siklodekstrin, dan kompleks ketoprofen- β siklodekstrin metode *kneading*.

Penandaan pita	Bilangan gelombang (cm^{-1})	Vibrasi <i>stretching</i> ikatan
Ketoprofen	1697,39	C=O (karboksilat)
	1655,92	C=O(keton)
	2979,11	O-H
	1598,05	C=C (aromatis)
	1458,21	
	1445,67	
β siklodekstrin	3341,73	O-H (alkohol)
	1028,08	C-O (eter)
	1301,97	C-H (alkana)
	2924,13	C-H
Kompleks metode <i>kneading</i>	3366,81	O-H (alkohol)
	2928,96	C-H (alkana)
	1680,00	C=O (keton)
	1710,01	C=O (karboksilat)

Berdasarkan Tabel 7 karakterisasi secara spektrofotometri infra merah menunjukkan perbedaan serapan antara kompleks yang terbentuk dengan ketoprofen murni. Kristal ketoprofen menunjukkan dua serapan vibrasi *stretching* ikatan karbon yaitu pada $1697,39\text{ cm}^{-1}$ untuk karbonil karboksilat dan $1655,92\text{ cm}^{-1}$ untuk karbon keton. Serapan bergeser pada frekuensi yang lebih tinggi untuk metode *kneading* yaitu $1710,01\text{ cm}^{-1}$ untuk vibrasi *stretching* ikatan karbonil karboksilat dan 1680 cm^{-1} untuk vibrasi *stretching* ikatan karbonil keton. Pergeseran menunjukkan lemahnya energi ikatan antara air dan β siklodekstrin. Sehingga air keluar dari rongga pada saat ketoprofen masuk ke rongga β siklodekstrin yang diikuti oleh terbentuknya ikatan hidrogen ketoprofen dengan siklodekstrin.

D. Pemeriksaan Sifat Fisik Tablet

Pemeriksaan sifat fisik tablet bertujuan untuk mengetahui kualitas tablet yang dapat memenuhi kriteria tablet yang baik sesuai ketentuan yang telah ada. Hasil pemeriksaan sifat fisik tablet dapat dilihat pada Tabel 8.

Tabel 8. Hasil pemeriksaan sifat fisik FDTs ketoprofen

Parameter	Hasil pemeriksaan				
	F1	F2	F3	F4	F5
Keseragaman bobot (mg)	199,78±0,17	199,44±0,30	199,64±0,21	199,67±0,02	200,54±0,75
Kekerasan (kg)	4,02±0,27	3,65±0,07	3,36±0,04	3,61±0,04	3,8±0,08
Kerapuhan (%)	0,81±0,24	0,88±0,14	0,83±0,09	0,81±0,07	0,91±0,17
Waktu pembasahan (detik)	21,16±2,70	17,16±3,05	14,60±1,09	13,07±1,77	18,38±3,25
Waktu hancur <i>in vitro</i> (detik)	42,56±2,70	23,92±1,27	16,50±1,16	11,38±2,04	24,06±1,40
Waktu hancur <i>in vivo</i> (detik)	30,12±3,91	25,43±1,37	18,14±1,28	9,83±1,72	29,39±3,20

Tabel 9. Hasil pemeriksaan uji keseragaman kandungan FDT ketoprofen

Formula	Kandungan (mg)	Kadar (%)	Simpang baku relatif (%)
F1	25,09±0,75	100,20±0,14	0,14
F2	24,59±1,64	99,94±0,24	0,23
F3	24,60±0,75	100,16±0,44	0,44
F4	24,63±0,64	99,86±0,59	0,59
F5	25,17±0,88	99,76±2,66	2,66

Keterangan: *= formula 1 *Crospovidone* Cl 0% : *croscarmellose sodium* 100%, formula 2 *Crospovidone* Cl 25% : *croscarmellose sodium* 75%, formula 3 *Crospovidone* Cl 50% : *croscarmellose sodium* 50%, formula 4 *Crospovidone* Cl 75% : *croscarmellose sodium* 25%, formula 5 *Crospovidone* Cl 100% : *croscarmellose sodium* 0%.

1. Keseragaman bobot

Penentuan berdasarkan pada besar dan kecilnya penyimpangan bobot tablet yang dihasilkan dibandingkan terhadap rata-rata tablet (DepKes 1995). Keseragaman bobot tablet dapat dilihat dari nilai CV (*coefisien of variation*). Nilai CV kurang dari 5%, tablet yang dihasilkan memenuhi keseragaman bobot yang baik. Hasil dari kelima formula memenuhi keseragaman bobot yang baik yaitu formula 1 0,08%, formula 2 0,15%, formula 3 0,11%, formula 4 0,01%, formula 5 0,37%.

Tabel 10. Batas penyimpangan tablet 7,5%

	Bobot rata- rata (mg)	Berat penyimpangan	Minimum	Maksimum
F1	199,78	14,98	185,02	214,98
F2	199,29	14,95	185,05	214,95
F3	199,64	14,97	185,03	214,97
F4	199,65	14,97	185,03	214,97
F5	200,54	15,04	184,96	215,04

Tabel 11. Batas penyimpangan tablet 15%

	Bobot rata- rata (mg)	Berat penyimpangan	Minimum	Maksimum
F1	199,78	29,97	170,03	229,97
F2	199,29	29,89	170,11	229,89
F3	199,64	29,95	170,05	229,95
F4	199,65	29,95	170,05	229,95
F5	200,54	30,08	169,92	230,08

Berdasarkan Farmakope Indonesia III, Tabel 10 dan 11 telah memenuhi persyaratan keseragaman bobot yaitu bobot dari masing-masing formula tidak lebih dari dua tablet yang masing-masing bobotnya menyimpang dari bobot rata-ratanya lebih dari 7,5% atau tidak lebih dari satu tablet yang bobotnya menyimpang dari bobot rata-ratanya lebih dari 15%.

Beberapa hal yang ikut berpengaruh terhadap keseragaman bobot tablet yaitu sifat alir, karena sangat berpengaruh terhadap proses pentabletan dimana granul yang memiliki sifat alir yang baik akan menyebabkan granul yang masuk pada ruang *die* relatif konstan, sehingga akan didapatkan bobot tablet yang relatif sama dan variasi bobot yang kecil. Bobot tablet atau volume dapat berubah karena

pengaturan tekanan dan kondisi mesin yang kurang baik yang dapat berpengaruh terhadap variasi bobot tablet. Hasil uji ANOVA menunjukkan keseragaman bobot tablet memiliki nilai signifikansi $0,087 < 0,05$, sehingga masing-masing formula tidak berbeda bermakna.

2. Keseragaman kandungan

Menurut FI IV penetapan keseragaman kandungan dilakukan dengan mengambil 10 tablet dan ditentukan kadar zat aktifnya, pada Tabel 9 menunjukkan masing-masing formula memenuhi persyaratan kandungan dalam % yaitu jika tidak dinyatakan lain kadar zat aktif tidak kurang dari 85% dan tidak lebih dari 115% dengan simpangan baku relatif kurang dari 6,0% (DepKes 1995). Hasil uji *kruskal-wallis* menunjukkan keseragaman kandungan tablet memiliki nilai signifikansi $0,789 > 0,05$, sehingga masing-masing formula tidak berbeda bermakna.

3. Kekerasan tablet

Kekerasan merupakan ketahanan suatu tablet terhadap tekanan mekanik. Kekerasan memberikan pengaruh terhadap waktu hancur, disolusi/pelepasan obat (Fudholi 2013) dan kerapuhan (Torkoglu & Sakr 2009). Tabel 8 menunjukkan kekerasan yang memenuhi kriteria FDT yang baik yaitu 3-5 kg/cm² (Panigrahi & Behera 2010).

Formula 1 menghasilkan tablet paling keras sebab *croscrmellose sodium* dalam jumlah besar dapat terikat kuat dengan partikel-partikelnya. *Croscrmellose sodium* merupakan polimer sambung silang dimana dalam jumlah tertentu berfungsi sebagai bahan penghancur tetapi dalam jumlah besar *croscrmellose sodium* mampu mengikat kuat semua partikel yang ada.

Faktor lain yang mempengaruhi kekerasan FDT yaitu tekanan saat pentabletan, tekanan yang digunakan semakin besar maka akan didapat FDT yang semakin keras. Hasil uji ANOVA menunjukkan kekerasan tablet memiliki nilai signifikansi $0,120 > 0,05$, sehingga masing-masing formula tidak berbeda bermakna.

4. Kerapuhan tablet

Kerapuhan merupakan ketahanan suatu tablet dari kikisan akibat gesekan atau guncangan mekanik. Uji kerapuhan dinyatakan dalam persen massa yang hilang mengacu pada massa tablet awal sebelum pengujian. USP 2007 mempersyaratkan bahwa kerapuhan tablet yang dapat diterima adalah apabila kerapuhan kurang dari 1%. Hasil evaluasi Tabel 8 menunjukkan kelima formula kurang dari 1%, sehingga dapat dikatakan bahwa tablet memenuhi persyaratan uji kerapuhan dan dapat diketahui bahwa semakin banyak *croscarmellose sodium* yang digunakan, akan memperkecil nilai kerapuhan dari tablet yang dihasilkan.

Kerapuhan dapat dipengaruhi oleh ikatan antar partikel penyusunnya dan bahan tambahan yang digunakan. Kerapuhan berbanding terbalik dengan kekerasan, dimana semakin keras suatu tablet maka nilai kerapuhannya semakin kecil. Hasil uji ANOVA menunjukkan kerapuhan tablet memiliki nilai signifikansi $0,910 > 0,05$, sehingga masing-masing formula tidak berbeda secara bermakna.

5. Waktu pembasahan tablet

Waktu pembasahan digunakan untuk mengetahui seberapa cepat FDT dapat menyerap air, dimana kecepatan penyerapan mempengaruhi kemampuan dan kecepatan disintegrasi dari tablet. Waktu pembasahan semakin cepat, maka suatu tablet akan memiliki kemampuan disintegrasi semakin cepat pula. Waktu pembasahan tablet berhubungan dengan struktur matriks tablet dan hidrofilitas dari eksipien (Bhowmik *et al* 2009).

Tabel 8 formula 1 dengan komposisi hanya *croscarmellose sodium* memiliki waktu pembasahan paling lama, karena dengan komposisi *croscarmellose sodium* yang besar menyebabkan berkurangnya porositas tablet sehingga penyerapan air digunakan untuk mengembang kesamping terlebih dahulu, sebelum digunakan untuk pembasahan hingga bagian atas tablet (Parmar *et al* 2009). Kekerasan formula 4 lebih besar dari formula 3 dengan waktu pembasahan formula 4 lebih cepat dari formula 3, meskipun formula 4 lebih keras tetapi komponen *superdisintegrant* lebih mempengaruhi yaitu *croscarmellose sodium* lebih sedikit maka waktu tablet terbasahi lebih cepat

karena porositas tablet tidak berkurang. Formula 3 porositasnya berkurang sehingga penyerapan air lebih lama. Hasil uji ANOVA menunjukkan waktu pembasahan tablet memiliki nilai signifikansi $0,00 < 0,05$, sehingga masing-masing formula berbeda secara bermakna.

6. Uji waktu hancur *in vitro* dan *in vivo*

Waktu hancur adalah salah satu parameter utama FDT harus terpenuhi, waktu disintegrasi dari FDT sekitar 30 detik atau kurang (*United States Pharmacopeia Disintegration Test Oral equivalent*) ketika diuji secara *in vitro* karena bahan aktif akan diserap melalui membran mukosa mulut dan memasuki aliran darah (Hirani *et al.* 2009). Waktu hancur yang semakin cepat akan meningkatkan kecepatan pelepasan obat dari tablet. Hasil pemeriksaan waktu hancur tablet dapat dilihat pada Tabel 8, semua formula FDT ketoprofen terinklusi telah memenuhi persyaratan waktu hancur tablet (FDT) yaitu waktu hancur kurang dari 1 menit .

Waktu hancur tablet yang semakin cepat, maka semakin cepat pula zat aktif terlepas dari sediaannya dan efek yang diinginkan akan cepat tercapai. Hasil pengujian waktu hancur dapat dilihat pada Tabel 8 pengujian waktu hancur tidak hanya dilakukan secara *in vitro* akan tetapi juga dilakukan secara *in vivo* dimana uji yang dilakukan dengan sejumlah 20 responden, responden berkesempatan merasakan satu tablet sebanyak lima formula dan mencatat berapa lama tablet akan hancur di dalam mulut. Uji waktu hancur dari FDT sangat penting untuk dilakukan karena untuk mengetahui berapa lama tablet akan hancur apabila berada di dalam tubuh.

Tabel 8 menunjukkan hasil waktu hancur *in vitro* tablet, formula 4 pada waktu hancur *in vitro* dan *in vivo* memiliki waktu hancur yang lebih cepat sebab *croscarmellose sodium* yang digunakan lebih sedikit daripada *crospovidone Cl*.

Croscarmellose sodium menurut Rowe (2009) mempunyai mekanisme ganda yaitu penyerapan air (*water wicking*) dan pembengkakan secara cepat (*rapid swelling*). Mekanisme pembengkakan dari *croscarmellose sodium* adalah yang paling dominan bila dibandingkan dengan pembasahannya. *Croscarmellose sodium* merupakan polimer sambung silang dimana dalam jumlah tertentu

berfungsi sebagai bahan penghancur tetapi dalam jumlah besar *croscarmellose sodium* mampu mengikat kuat semua partikel yang ada sehingga tablet tidak mudah hancur, tetapi mengembang dulu karena banyak menyerap air.

Crospovidone Cl sangat hidrofilik, dengan cepat terdispersi dan mengembang saat kontak dengan air tanpa menimbulkan efek pembentukan gel. Bentuk struktur yang sangat berpori akan mempercepat waktu disintegrasi, karena air akan dengan cepat masuk kedalam tablet dan menaikkan kecepatan pembasahan tablet (Mohamed *et al* 2012).

Mekanisme dari *croscarmellose sodium* dan *crospovidone* Cl saling melengkapi, *crospovidone* Cl membuat tablet terbasahi dan cepat terdisintegrasi, sedangkan *croscarmellose sodium* menyebabkan tablet menyerap air dan pembengkakan secara cepat. Kombinasi *croscarmellose sodium* dan *crospovidone* Cl dengan proporsi kadar *crospovidone* Cl lebih besar dapat mempercepat waktu hancur FDT ketoprofen terinklusi. Hasil uji ANOVA menunjukkan waktu hancur *in vitro* tablet memiliki nilai signifikansi $0,00 < 0,05$, sehingga masing-masing formula berbeda secara bermakna. Hasil uji *kruskal-wallis* menunjukkan waktu hancur *in vivo* tablet memiliki nilai signifikansi $0,00 < 0,05$, sehingga masing-masing formula berbeda secara bermakna.

7. Uji tanggap rasa

Uji tanggap rasa dapat diketahui bahwa responden dapat menerima rasa dan tekstur FDT ketoprofen terinklusi. Sediaan yang larut dalam mulut, maka harus dipastikan bahwa rasa FDT ketoprofen terinklusi enak dan tidak meninggalkan rasa kasar di lidah, sehingga nyaman untuk dikonsumsi. Pengujian kali ini membutuhkan 20 responden tiap formula untuk uji tanggap responden.

Hasil evaluasi dari FDT ketoprofen terinklusi menunjukkan rasa dan tekstur yang dapat diterima oleh responden. Pemilihan β -siklodekstrin untuk meningkatkan kelarutan ketoprofen sekaligus untuk menutupi rasa pahit ketoprofen ditambah adanya aspartam menjadi pilihan dalam menutupi rasa pahit dari ketoprofen.

Tabel 12. Hasil pemeriksaan uji tanggap rasa dan tekstur FDT ketoprofen

Tanggap rasa dan tekstur	Formula				
	Formula 1	Formula 2	Formula 3	Formula 4	Formula 5
Sangat manis	0	0	0	0	0
Manis	5	6	11	14	9
Sedang	14	14	9	6	9
Pahit	1	0	0	0	2
Sangat pahit	0	0	0	0	0
Halus	12	12	12	12	12
Berpasir	8	8	8	8	8
Kasar	0	0	0	0	0

Keterangan: *= formula 1 *Crospovidone* Cl 0% : *croscarmellose sodium* 100%, formula 2 *Crospovidone* Cl 25% : *croscarmellose sodium* 75%, formula 3 *Crospovidone* Cl 50% : *croscarmellose sodium* 50%, formula 4 *Crospovidone* Cl 75% : *croscarmellose sodium* 25%, formula 5 *Crospovidone* Cl 100% : *croscarmellose sodium* 0%

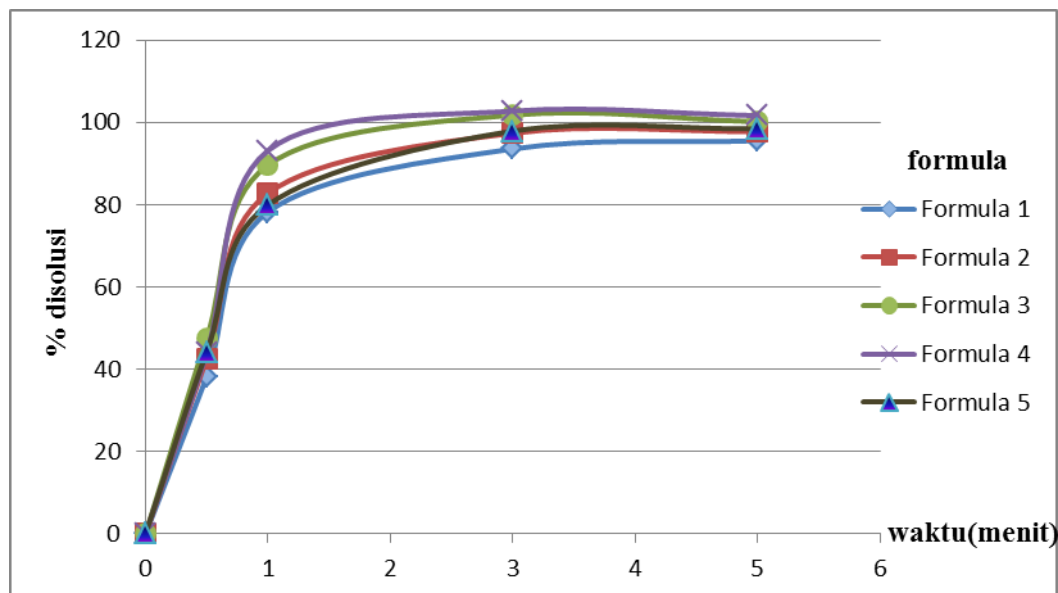
Tekstur berpasir dari FDT ketoprofen dikarenakan kurangnya pencampuran yang homogen dari bahan tambahan terutama talk, magnesium stearat yang bersifat hidrofobik dan juga mikrokristalin selulosa yang tidak larut air. Hasil uji *chi square* uji tanggap rasa menunjukkan signifikansi $0,041 < 0,05$, sehingga terdapat perbedaan antara formula terhadap rasa obat. Hasil uji *chi square* uji tekstur menunjukkan signifikansi $1 > 0,05$, sehingga tidak terdapat perbedaan antara formula terhadap tekstur obat, dikarenakan jumlah komponen bahan tambahan yang bersifat hidrofob tiap formula sama.

E. Disolusi

Uji disolusi adalah suatu proses zat solid memasuki pelarut untuk menghasilkan suatu larutan. Disolusi secara singkat didefinisikan sebagai suatu proses solid melarut (Siregar & Wikarsa 2010). Konsep pelepasan obat adalah proses yang terjadi ketika obat meninggalkan produk obat dan tersedia untuk mengalami absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi dan akhirnya tersedia untuk kerja farmakologis. Produk obat pelepasan segera memungkinkan obat melarut tanpa diharapkan terjadi penundaan atau perpanjangan disolusi atau absorpsi obat. Bentuk sediaan solid harus terdisintegrasi dan zat aktif larut dalam media cair. Profil disolusi FDT ketoprofen digambarkan dengan suatu grafik antara waktu dan jumlah obat yang terdisolusi (%) yang menggambarkan profil pelepasan obat secara *in vitro*. Profil pelepasan obat dapat dilihat pada gambar 16. Hasil disolusi

dinyatakan dalam kadar terdisolusi (%). Uji disolusi dilakukan sampling di waktu-waktu tertentu sebanyak 10 ml. Keefektifan suatu obat melapaskan kandungan zat aktifnya untuk absorpsi sistemik sedikit banyak tergantung pada kecepatan disintegrasi, bentuk kesediaan dan deagregasi granul tetapi yang biasanya lebih berpengaruh adalah kecepatan disolusinya. Profil disolusi FDT ketoprofen yang di gambarkan dengan suatu grafik antara waktu dan jumlah obat yang terdisolusi.

Profil disolusi FDT ketoprofen menunjukkan bahwa ke-5 formula memiliki sedikit perbedaan pola pelepasan. Pemeriksaan disolusi tablet FDT ketoprofen dilakukan dengan analisis presentase kumulatif obat terlarut selama 3 menit (Q_3) (%) dan jumlah obat yang dilepaskan atau nilai *dissolution efficiency* DE presentase jumlah obat total yang terdisolusi sampe menit ke-5 (DE_5).



Gambar 18. Grafik uji pelepasan obat (% disolusi) FDT ketoprofen

Hasil disolusi FDT ketoprofen berdasarkan grafik antara persen disolusi dan waktu menunjukkan bahwa penggunaan *croscarmellose sodium* tunggal tanpa kombinasi menurunkan pelepasan obat (% disolusi), sedangkan kombinasi dengan *crospovidone* Cl meningkatkan pelepasan obat (% disolusi). *Croscarmellose sodium* memiliki aksi ganda yaitu penyerapan air dan pembekakan menjadi gel, tetapi aksi kerja *croscarmellose sodium* cenderung pembekakan membentuk gel, sehingga ketika menyerap banyak air maka tablet akan membengkak terlebih dahulu dan memperlama waktu pelepasan obat. *Croscarmellose sodium* dalam

persentasi tinggi akan mengikat kuat partikel-partikel sehingga lama hancur, pelepasan obat menjadi lama. *Crospovidone* Cl memiliki aksi penyerapan air yang besar tanpa terbentuk gel, sehingga ketika konsentrasinya dinaikan tablet akan segera hancur dan obat dilepaskan secara cepat karena penyerapan air yang cepat.

Tabel 13. Rata-rata jumlah pelepasan obat pada menit ke-3 (Q₃) dan DE₅

Nama	Rata-rata Q ₃ dan DE ₅				
	F1	F2	F3	F4	F5
Q ₃	93,57±1,25	97,38±7,36	101,8±1,67	102,79±0,88	98,44±0,07
DE ₅	79,92±0,89	83,47±4,39	88,25±0,85	89,12±0,32	83,25±2,31

Keterangan: *= formula 1 *Crospovidone* Cl 0% : *croscarmellose sodium* 100%, formula 2 *Crospovidone* Cl 25% : *croscarmellose sodium* 75%, formula 3 *Crospovidone* Cl 50% : *croscarmellose sodium* 50%, formula 4 *Crospovidone* Cl 75% : *croscarmellose sodium* 25%, formula 5 *Crospovidone* Cl 100% : *croscarmellose sodium* 0%

Uji disolusi tablet FDT ketoprofen di lakukan dengan analisis jumlah obat yang dilepaskan (Q) dan *Disolution Efficiency* (DE) yang merupakan perbandingan di bawah kurva (AUC) dengan keseluruhan luas total dari presentase semua obat yang terdisolusi. Gambar 16 dapat dilihat bahwa perbedaan konsentrasi *crospovidone* Cl dan *croscarmellose sodium* pada tiap formula memberikan pengaruh terhadap pelepasan obat. *Crospovidone* Cl memberikan pengaruh lebih besar terhadap peningkatan pelepasan obat FDT ketoprofen dan *croscarmellose sodium* memberikan pengaruh yang rendah terhadap peningkatan pelepasan obat ketoprofen dari sediaanya. Perbedaan pelepasan obat ini terjadi karena dua faktor ini memiliki mekanisme disintegran yang berbeda, *croscarmellose sodium* cenderung membentuk gel ketika air masuk dalam tablet sehingga terjadi pembengkakan dan penurunan waktu hancur.

Q₃ merupakan jumlah pelepasan zat aktif yang terlepas dari sediaanya pada menit ke-3 dan di gunakan untuk membandingkan pelepasan obat diawal. Berdasarkan Tabel 13, terlihat bahwa semua formula pada menit ke 3 terjadi pelepasan zat aktif yang besar yaitu 93-102%, hal ini terjadi karena adanya kombinasi *superdisintegrant croscarmellose sodium* dan *crospovidone* Cl yang menyebabkan tablet cepat hancur dan melarut.

Tabel 13 pengukuran pada Q_3 , formula 4 memberikan % pelepasan obat paling tinggi dibandingkan formula lainnya yaitu sebesar 102,790%. Hal ini berbanding lurus dengan uji waktu disintegrasi dan pembasahan dimana formula 4 memiliki waktu hancur tercepat dikarenakan adanya interaksi antara *croscarmellose sodium* dan *crospovidone* Cl. Hasil uji *kruskal-wallis* model persamaan jumlah pelepasan obat (Q_3) menunjukkan model dengan nilai sigifikansi $0,05 = 0,05$ sehingga masing-masing formula tidak berbeda secara bermakna.

DE (*Disolution Efficiency*) merupakan salah satu parameter yang penting dalam uji disolusi, bertujuan untuk menentukan jumlah pelepasan obat keseluruhan selama waktu tertentu (DE_5). Semakin tinggi nilai DE maka kemampuan obat untuk terdisolusi semakin besar. Tabel 13 menunjukkan bahwa nilai DE_5 formula 4 lebih besar dibandingkan yang formula lainnya. Kombinasi *croscarmellose sodium* dan *crospovidone* Cl dengan proporsi kadar *crospovidone* Cl lebih besar dapat memperbaiki sifat fisik dan kecepatan disolusi (Kayastha *et al.* 2011). Hal ini sejalan dengan waktu disintegrasi dan waktu pembasahan tablet pada komposisi *croscarmellose sodium* dan *crospovidone* Cl (25%:75%), tablet mempunyai waktu disintegrasi dan waktu pembasahan paling cepat. Perbedaan komposisi setiap *superdisintegrant* pada setiap formula memberikan perbedaan hasil uji disolusinya dalam hal ini terlihat pada nilai DE_5 dimana semakin rendah *croscarmellose sodium* dan semakin besar jumlah *crospovidone* Cl memberikan kenaikan nilai DE yang khas. Hal ini disebabkan karena *crospovidone* Cl yang lebih besar akan membantu proses masuknya air pada tablet, sehingga tablet cepat hancur dan melepaskan zat aktif dari bentuk sediaannya. Hasil uji ANOVA model persamaan jumlah pelepasan obat (DE_5) menunjukkan model dengan nilai sigifikansi $0,003 < 0,05$ sehingga masing-masing formula berbeda secara bermakna.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

A. Kesimpulan

1. Pengaruh kombinasi *superdisintegrant crospovidone* Cl dan *croscarmellose sodium* terhadap sifat fisik FDT ketoprofen terinklusi β -siklodekstrin dengan *crospovidone* Cl yang tinggi dan *croscarmellose sodium* yang rendah akan menurunkan *wetting time* dan waktu hancur tablet. Perbedaan konsentrasi dan jumlah *superdisintegrant* yang digunakan memberikan pengaruh yang bermakna terhadap pelepasan obat.
2. Penggunaan *crospovidone* Cl pada konsentrasi yang tinggi dan *croscarmellose sodium* pada konsentrasi yang rendah (75%:25%) menghasilkan FDT ketoprofen dalam kompleks inklusi β -siklodekstrin dengan waktu hancur dan waktu disintegrasi yang singkat serta pelepasan obat yang tinggi.

B. Saran

1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut tentang FDT ketoprofen terinklusi dengan metode yang sama dan perbandingan molar yang berbeda.
2. Perlu dilakukan pengujian karakteristik kompleks inklusi dengan metode lain.

DAFTAR PUSTAKA

- Agoes, G., 2006, *Pengembangan Sediaan Farmasi*, Institut Teknologi Bandung, Bandung, 187-190, 192.
- Ansel HC. *Penghantar Bentuk Sediaan Farmasi*. Jakarta: Farmasi Universitas Indonesia Press. 1989,261-268.
- Asyarie S, Noerono S, Yenti R. 2007. *Pengaruh Pembentukan Kompleks Inklusi Ketoprofen dalam β siklodekstrin terhadap Laju Disolusi Ketoprofen*. Artikel penelitian. Vol 57 (1).
- Bandari S, Mittapalli RK, Gannu R, Rao YM. *Orodispersible tablets: An overview*. *Asian J Pharm*. 2008 (2)2-11.
- Chiou W.L., & Riegelman, S. (1971). *Pharmaceutical applications of Solid Dispersion System*. *J. Pharm. Sci*, 60, (9), 1281-1302.
- Chirag P, Tyaghi S, Dhruv M *et al*.2013. *Pharmaceutical Taste Masking Technologies Of BitterDrugs*.*Journal of Drug Discovery and Therapeutics* 1 (5), 39-46.
- DepKes. 1995. *Farmakope Indonesia Edisi IV*. Jakarta : Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Hlm 999-1000, 1086.
- Depkes, RI, 1979, *Farmakope Indonesia, ed III*, Depkes RI, Jakarta, 4, hal 6-7.
- Dixit M, R Narayana, Anupama S, Narayana, Meghana, Pallavi, Thomas S. 2014. *Enhancing Solubility and Dissolution of Olanzapine by Spray Drying using β -cyclodextrin Polymer*. *Int. J. Pharm. And Pharm. Sci*. Vol 4(11):81-86.
- Fudholi A. 2013. *Disolusi dan Pelepasan Obat In Vitro*. Yogyakarta : Pustaka Pelajar. Halm 111 – 112, 142 – 145.
- Fudholi, A., 1985, *Metodologi Formulasi dalam Kompresi Direk*, *Medika*, 9: 586-593.
- Fu, Y.R., Yang, S.C., Seong, H.J., Kimura, S. dan K. Park, 2004, *Orally Fast Disintegrating Tablets: Developments, Technologies, Taste-Masking and Clinical Studies, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 21(6): 433–475.
- Gandjar I.G, Rohman A. 2012. *Analisa Obat secara Kromatografi dan Spektroskopi*. Yogyakarta: Pustaka Pelajar. Hlm 466 – 497.
- Gauri N., Aditi L *et al*. 2011. *Solubility enhancement of a poorly aqueous soluble drug ketoprofen using solid dispersion technique*. *Pelagia Research Library*. 2 (4): 67-73.

- Harmita. 2004. *Petunjuk Pelaksanaan Validasi Metode dan Cara Perhitungannya*. Majalah ilmu kefarmasian vol 1 (3) hal. 117-135.
- Hladon T, Pawlaczyk J, Szafran B, 1999. *Stability of Mefenamic Acid in The Inclusion Complex with α -cyclodextrin in The Solid Phase*, Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry, Vol.35, p.497-506.
- Ketan T. Savjani, Anuradha K. Gajjar, and Jignasa K. Savjan. 2012. *Drug Solubility: Importance and Enhancement Techniques*. Institute of Pharmacy, Nirma University. India.
- Kibria, G., Roni, M, A., Dipu, M, H., Rahman, H., Rony, Md, R., & Jalil, R. (2011). *Dissolution enhancement of poorly soluble carbamazepine by using polymeric solid dispersions*. IJPSR, 2, 49-57
- Kumar, M.V., P. Sethi, R. Kheri, G. K. Saraogi, A. K. Singhai, 2011, *Orally Disintegrating Tablets: A Review*, *International Research Journal of Pharmacy*, 2(4), 16-22.
- Kushagra , Gauravi X, Suresh K, Aashish P, Sakshum K, Vipin, Bhawna G. 2016. *Fast Dissolving Tablet- A Novel Approach*. *International Journal of Pharmaceutical Research & Allied Sciences*. 5(2): 311-322.
- Loftsson T, 2003. *Cyclodextrins and Biopharmaceutics Classification System of Drugs*, *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, Vol.44, Hlm.63-67.
- Loftsson T, Jarho P, Masson M, Jarvinen T, 2005. *Cylodextrin in Drug Delivery*, *Expert Opinion Drug Delivery*, Vol.2, p.335-351
- Lachman,L. Lieberman,H.A. and Kanig, J.L. 1994. *Teori dan Praktek Industri, Edisi III*, diterjemahkan oleh Siti suyatmi, UI Press. Jakarta.
- Mangal, M; Thakral, S; Goswami, M and Ghai, P (2012), “*Superdisintegrants: An Updated Review*”, *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Science Research*, 2(2), 26-35.
- Matindale. 2009. *The Complete Drug Reference Thirty-sixth edition*. *British Library: Pharmaceutical Press*. Hlm 73.
- Mohanachandran PS, Sindhumuol PG, Kiran TS. 2011. *Superdisintegrants: an Overview*. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Reasearch* 6(1):022.
- Mohamed MB, Talari MK, Tripathy M dan Majeed A.B.A. 2012. *Orodispersible tablets: An overview*. *Asian J Pharm*. 208 (2)2-11.
- Nasser S, Sameeen L, Ghareeb M. 2012. *Preparation And Evaluation of Oral Disisintegrating Tablet of Ketoptofen by Direct Compression*. *J Pharm Sci*. Vol 21 (2).

- Nayak A. K., Manna K. 2001. *Crurrent Developments in Orally Disintefrating Tablet Technology*. J. Pharm. Educ. Res. 2(1): 21-34.
- Pahwa, R and Gupta, N. 2011. “*Superdisintegrants in the Development of Orally Disintegrating Tablets: A Review*”, International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research, 2(11), 2767-2780.
- Panigrahi, R., & Behera, S., 2010, *A review on Fast Dissolving Tablets*, Webmed Central Quality and Pasien Safety., 1(9).
- Parijat Pandey, Mandeep Dahiya. 2016. *Oral Disinregrating Tablets: A Review*. Department of Pharmaceutical Scienes, Maharshi University, Rohtak, India.
- Pamudji SJ, Mauludin R, Lestari VA. 2014. *Improvement of carvedilol dissolution rate through formation of inclusion complex with β -cyclodextrin*. Int. J. Pharm. And Pharm. Sci.
- Parmar, R.B. *et al.* , 2009, *Formulation and Evaluation of Domperidone Fast Dissolving Tablets*, International Journal of PharmTech Research, 1(3): 483-487.
- Reynolds J,E,P. 1993. *Martindale The Extra Pharmacopoeia 28th ed.*, London : Pharmaceutical Press. Hlm 261.
- Rao NGR, patel T and S Gandhi. 2009. *Development and evaluation of carbamazepine fast dissolving tablet prepared with A complex by direct compression echnoque*. Asian J.Pharma. April-june. 3:97-103.
- Rowe, R.C., P. J. Sheskey, M.E. Qiunn, 2009, *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 6th ed., The Pharm hal 129-130, 207, 208, 210-21, 405, 728.
- Rahmah S. 2006. *Formulasi Granul Effervescent Campuran Eksrak Herba Seledri (Apium graveolens) dan Ekstrak Daun tempuyung (Sonchus avensis L. Stralal*. Universitas Indonesia.
- Rahman Z, Zidan AS, Khan MA. 2010. *Risperidone solid dispersion for orally disintegrating tablet: Its formulation design and non-destructive methods of evaluation*. Int.J.Pharm 400: 49-58.
- Reynolds J,E,P. 1993. *Martindale The Extra Pharmacopoeia 28th ed.*, London : Pharmaceutical Press. Hlm 261.
- Sweetman, S.C., 2009, *Martindale: The Complete Drug Reference, 36th ed.*, Pharmaceutical Pres., London, 1726.
- Shirsand SB, Widjaja B, Ningtyas ZF. 2010. *Formulation design and optimation of fast disintegrating lorazepam tablets by effervescent method*. Indian J Oham Sci 72(2).hlm 431-436.

- Sulaiman, T.N.S., 2007, *Teknologi & Formulasi Sediaan Tablet*, Pustaka Laboratorium Teknologi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.
- Shohin IE, Kulinich JI, Ramenskaya GV, Vasilenko GF, 2011. *Evaluation of In Vitro Equivalence for Drugs Containing BCS Class II Compound Ketoprofen, Dissolution Technologies*, Hlm 26-29.
- Shargel, L., Yu, A., and Wu, S., 2005, *Biofarmasetika dan Farmakokinetika Terapan*, Edisi kedua, Airlangga University Press, Surabaya. 167 – 187.
- Siregar CJP, Wikarsa S. 2010. *Teknologi Farmasi Sediaan Tablet Dasar-Dasar Praktis*, Cetakan 2. Jakarta : EGC. 33, 159-178, 181-187, 235-241, 274-275, 280.
- Tatro, D,S. 2003. *A to Z Drug Facts. Book. Ovid* : London Pharmaceutical. Hlm 373.
- [USP]. 2009. *The United State Pharmacopeia.32rd Ed.* Rockville :The United State Pharmacopeial Convention Inc.Hlm 5327.
- Voigt R. 1994. *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi*. Yogyakarta: Gajah Mada University press. Hamilton. Halm 475-479.
- Ved parkash, Saurabh Maan, Deepika, *et al.* 2011. *Fast Disintegrating Tablets: Opportunity in drug delivery system*. *Jornal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research*. Vol.2 (4).
- Zhang Y, Wrzesinski A, Moses M, Bertand H. 2010. Comparison of superdisintegrating in orally disintegrating tablets. *Pharm Tech*. 54-61.

L

A

M

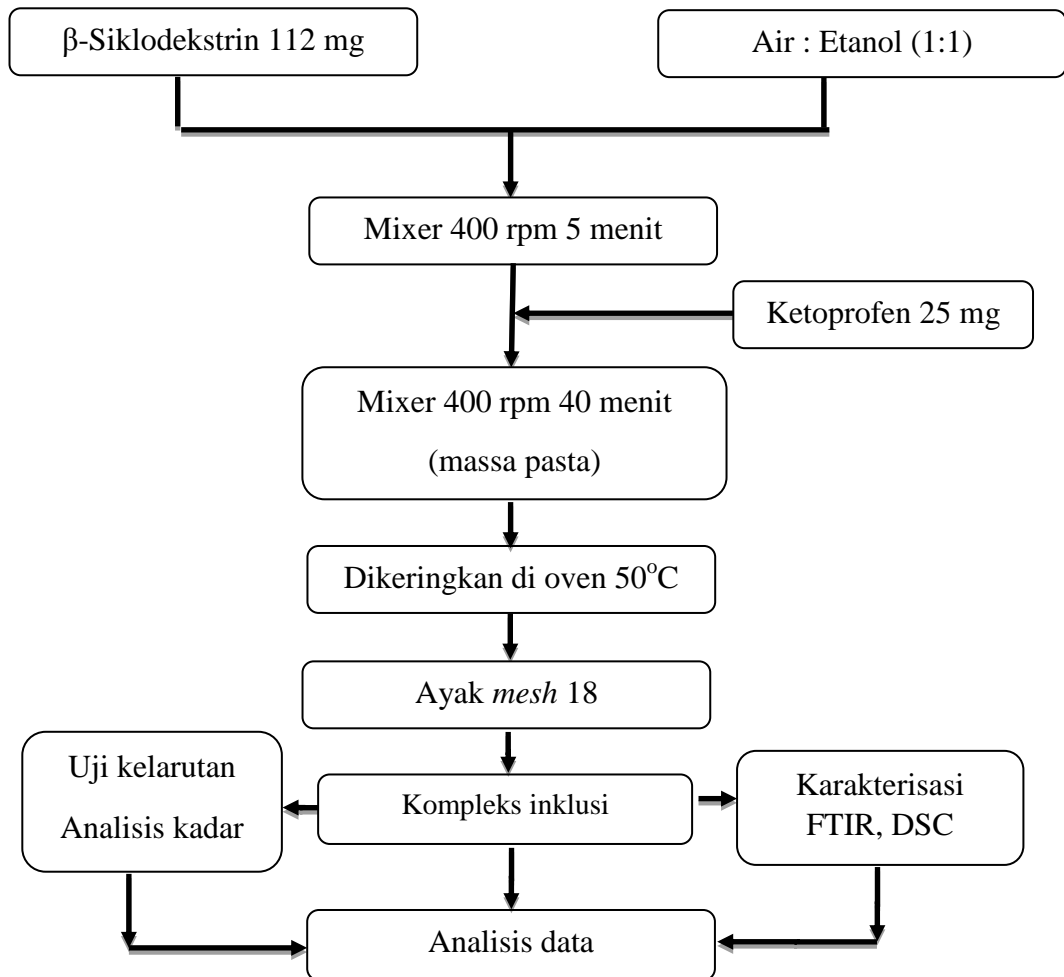
P

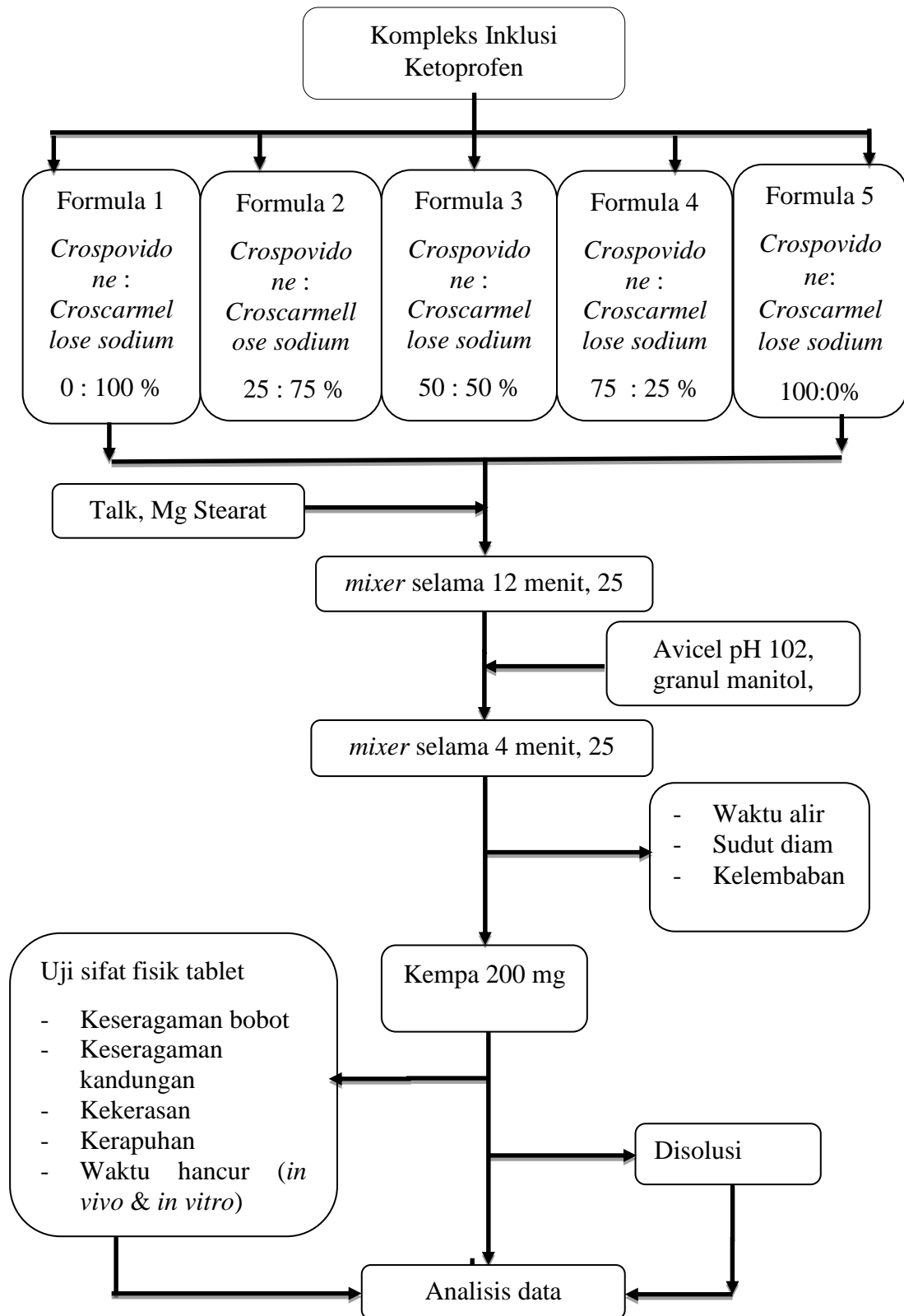
J

R

A

N

Lampiran 1. Skema jalannya pembuatan FDT Ketoprofen**Skema pembuatan kompleks inklusi ketoprofen.**

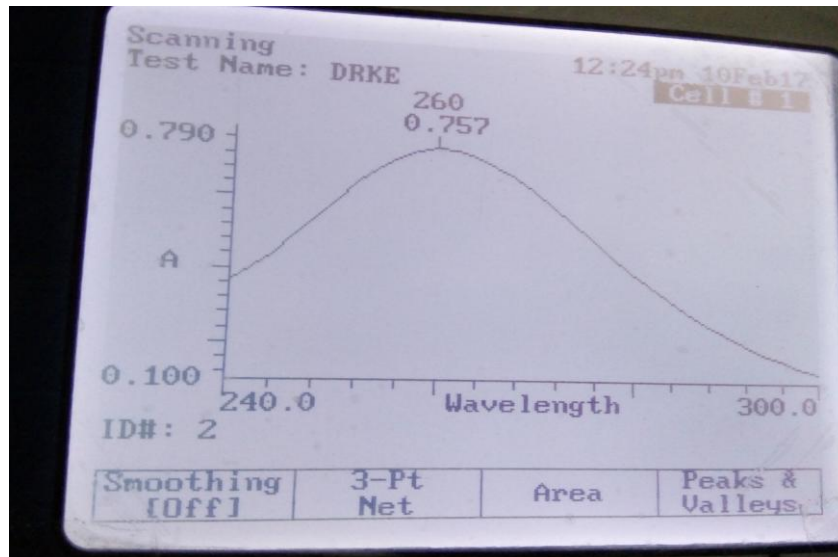


Skema pembuatan FDT ketoprofen.

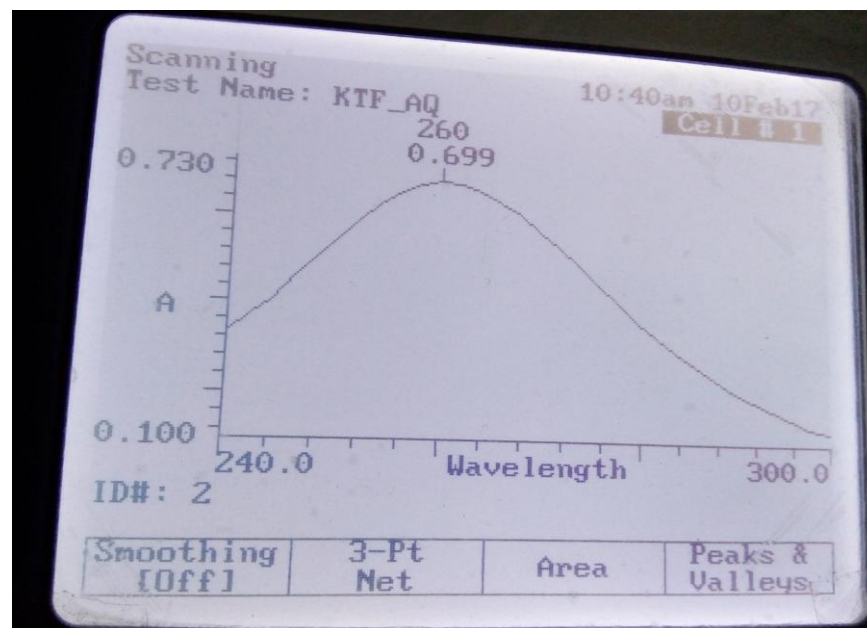
Lampiran 2. Pembuatan kurva kalibrasi dan validasi metode

1. Penentuan panjang gelombang maksimum

a. Medium dapar fosfat pH 7,5



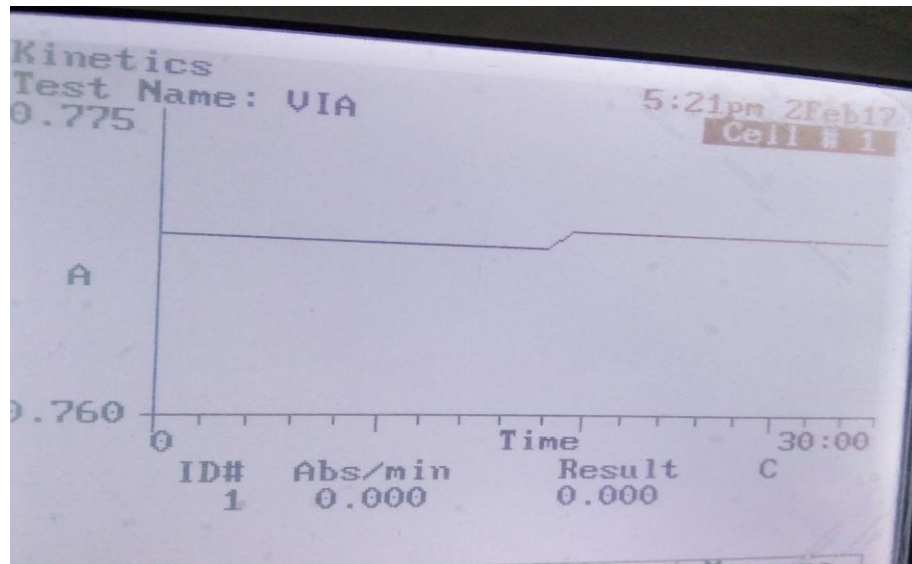
b. Medium air



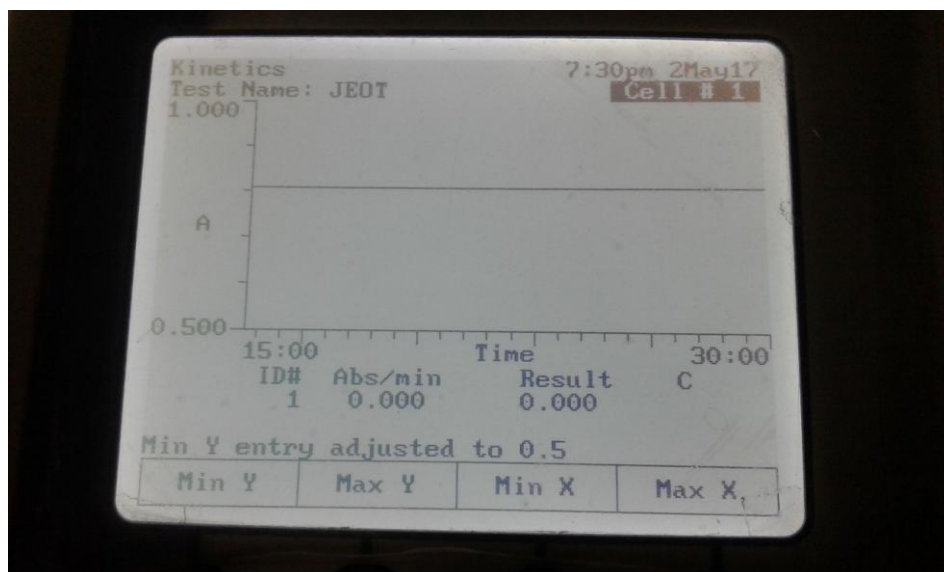
Panjang gelombang maksimum yang diperoleh dari *scanning* larutan ketoprofen 100 µg/mL diperoleh panjang gelombang maksimum sebesar 260 nm.

2. *Operating time*

a. Medium dapur fosfat pH 7,5



b. Medium air



Scanning operating time menunjukkan bahwa larutan ketoprofen stabil ditunjukkan dengan serapan yang stabil.

3. Tabel kurva kalibrasi ketoprofen dalam beberapa medium

a. Medium air

Konsentrasi ($\mu\text{g/mL}$)	Absorbansi			
	1	2	3	Rata-rata
4	0,293	0,237	0,235	0,255
5	0,361	0,301	0,269	0,310
6	0,423	0,366	0,326	0,372
8	0,542	0,479	0,47	0,497
10	0,694	0,623	0,579	0,632
12	0,802	0,743	0,689	0,745

Persamaan regresi linier antara konsentrasi ($\mu\text{g/mL}$) dan serapan diperoleh:

a 0,0018

b 0,0622

r 0,9997

$y = 0,0622x + 0,0018$

b. Medium dapar fosfat 7,5

Konsentrasi ($\mu\text{g/mL}$)	Absorbansi			
	1	2	3	Rata-rata
4	0,270	0,203	0,235	0,250
5	0,375	0,305	0,269	0,320
6	0,415	0,379	0,326	0,404
8	0,506	0,495	0,47	0,518
10	0,668	0,607	0,579	0,657
12	0,769	0,750	0,689	0,781

a -0,0067

b 0,0660

r 0,9992

$y = 0,0660x - 0,0067$

keterangan:

x = konsentrasi ($\mu\text{g/ml}$)

y = serapan

4. Penentuan LOD dan LOQ

a. Medium aquadest

Konsentrasi ($\mu\text{g/mL}$)	Serapan (y)	\hat{y}	$y - \hat{y}$	$ y - \hat{y} ^2$
4	0,255	0,2506	0,0044	1,94E-05
5	0,3103	0,3128	-0,0025	6,25E-06
6	0,3717	0,375	-0,0033	1,09E-05
8	0,497	0,4994	-0,0024	5,76E-06
10	0,632	0,6238	0,0082	6,72E-05
12	0,7447	0,7482	-0,0035	1,23E-05
Jumlah total ($\sum y - \hat{y} ^2$)				0,000122

Nilai \hat{y} diperoleh dari substitusi konsentrasi dalam persamaan $\hat{y} = 0,0622x + 0,0018$ dengan x adalah konsentrasi ($\mu\text{g/ml}$) dan y adalah serapan (\hat{y})

$$S_{x/y} = \sqrt{\frac{\sum |y - \hat{y}|^2}{N-2}}$$

$S_{x/y}$ = simpangan baku residual,

N = jumlah data

$\sum |y - \hat{y}|^2$ = jumlah kuadrat total residual

$$S_{x/y} = \sqrt{\frac{0,000012175}{6-2}} = 0,005517019123$$

$$\text{LOD} = 3,3 \times \frac{S_{x/y}}{b}$$

$$\text{LOD} = 10 \times \frac{S_{x/y}}{b}$$

$$\text{LOD} = 3,3 \times \frac{0,005517019123}{0,06222105263} = 0,29260455 \mu\text{g/ml}$$

$$\text{LOQ} = 10 \times \frac{0,005517019123}{0,06222105263}$$

$$\text{LOD} = 0,2926 \mu\text{g/mL}$$

$$\text{LOQ} = 0,8867 \mu\text{g/mL}$$

$$y = (0,2926 \times 0,0622) + 0,0018$$

$$y = (0,8867 \times 0,0622) + 0,0018$$

$$\text{Serapan LOD} = 0,0199$$

$$\text{Serapan LOQ} = 0,0567$$

b. Medium dapar fosfat Ph 7,5

Konsentrasi ($\mu\text{g/mL}$)	Serapan (y)	\hat{y}	$y - \hat{y}$	$ y - \hat{y} ^2$
4	0,25	0,2573	-0,0073	5,33E-05
5	0,32	0,3233	-0,0033	1,09E-05
6	0,404	0,3893	0,0147	0,000216
8	0,5177	0,5213	-0,0036	1,3E-05
10	0,6567	0,6533	0,0034	1,16E-05
12	0,781	0,7853	-0,0043	1,85E-05
Jumlah total ($\sum y - \hat{y} ^2$)				0,000323

Nilai \hat{y} diperoleh dari substitusi konsentrasi dalam persamaan $\hat{y} = 0,0660x - 0,0067$ dengan x adalah konsentrasi ($\mu\text{g/ml}$) dan y adalah serapan (\hat{y})

$$S_{x/y} = \sqrt{\frac{\sum |y - \hat{y}|^2}{N-2}}$$

$S_{x/y}$ = simpangan baku residual,

N = jumlah data

$\sum |y - \hat{y}|^2$ = jumlah kuadrat total residual

$$S_{x/y} = \sqrt{\frac{0,00032323}{6-2}} = 0,008989994438$$

$$\text{LOD} = 3,3 \times \frac{S_{x/y}}{b}$$

$$\text{LOD} = 10 \times \frac{S_{x/y}}{b}$$

$$\text{LOD} = 3,3 \times \frac{0,008989994438}{0,0660} = 0,4494997219 \mu\text{g/ml}$$

$$\text{LOQ} = 10 \times \frac{0,008989994438}{0,0660}$$

$$\text{LOD} = 0,4495 \mu\text{g/mL}$$

$$\text{LOQ} = 1,362120369 \mu\text{g/mL}$$

$$y = (0,4495 \times 0,0660) - 0,0067$$

$$y = (1,3261 \times 0,0660) - 0,0067$$

$$\text{Serapan LOD} = 0,0230$$

$$\text{Serapan LOQ} = 0,0832$$

5. Penentuan perolehan kembali (*recovery*)

Penambahan (mg)	Serapan				Kadar ($\mu\text{g/mL}$)	Jumlah terukur (mg)	Recovery (%)
	Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3	Rata- rata			
20	0,53	0,513	0,532	0,525	8,056	20,14	100,7
	0,521	0,545	0,512	0,526	8,071	20,178	100,89
	0,549	0,531	0,51	0,53	8,131	20,329	101,647
25	0,64	0,627	0,692	0,653	9,995	24,988	99,954
	0,656	0,631	0,654	0,647	9,904	24,761	99,0455
	0,635	0,643	0,665	0,647	9,914	24,786	99,146
30	0,787	0,772	0,779	0,779	11,909	29,773	99,246
	0,787	0,773	0,778	0,779	11,909	29,773	99,246
	0,789	0,772	0,779	0,78	11,919	29,799	99,33
Rata-rata (%)							99,912
Simpangan baku (SD)							0,9456
Simpangan baku Relatif (RSD)							0,9464

Keterangan :

Kadar = $(\text{rata-rata serapan} - 0.0496)/0.06356$ Jumlah terukur = $\frac{\text{kadar}}{1000} \times \text{volume pembuatan} \times \text{faktor pengenceran}$ = $\frac{\text{kadar}}{1000} \times 25 \text{ mL} \times 100$

Lampiran 3. Uji hasil kelarutan dan penetapan kadar ketoprofen dalam kompleks

1. Kenaikan kelarutan

a. Ketoprofen

Absorbansi			
Konsentrasi	Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3
20 ppm	0,245	0,275	0,297
	0,245	0,274	0,295
	0,245	0,273	0,296
rata-rata	0,245	0,274	0,296

Konsentrasi	Absorbansi	Fp	Volume (mL)	Kadar (mg)
20 ppm	0,245	125	10	4,887
	0,274	125	10	5,470
	0,296	125	10	5,912
rata-rata				5,423

b. Kompleks inklusi

Absorbansi			
Konsentrasi	Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3
20 ppm	0,841	0,873	0,845
	0,838	0,873	0,846
	0,837	0,873	0,845
rata-rata	0,839	0,873	0,845

Konsentrasi	Absorbansi	Fp	Volume (mL)	Kadar (mg)
20 ppm	0,839	125	10	16,818
	0,873	125	10	17,505
	0,845	125	10	16,952
rata-rata				17,093

Peningkatan kelarutan $17,093/5,423 = 3,15x$

Keterangan:

Perhitungan kadar ketoprofen dan kompleks = $(x-0,0018)/0,0622/1000 \cdot \text{faktor pengenceran} \cdot \text{volume pembuatan}$

2. Presentase ketoprofen yang terinklusi

a. ketoprofen dalam kompleks (yang dicuci etanol)

Konsentrasi	Absorbansi		
	Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3
80	0,677	0,716	0,701
	0,671	0,719	0,715
	0,668	0,717	0,707
rata-rata	0,672	0,717	0,708

Konsentrasi	Absorbansi	Fp	Volume (mL)	Kadar (mg)
80 ppm	0,672	12,5	25	3,37
	0,717	12,5	25	3,60
	0,708	12,5	25	3,55
rata-rata				3,53

*Keterangan :

Perhitungan kadar ketoprofen dan kompleks = $(x-0,0018)/0,0622/1000$ *faktor pengenceran (12,5)
 *volume pembuatan (25mL)

b. ketoprofen total yang terinklusi

Konsentrasi	Absorbansi		
	Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3
60 ppm	0,622	0,687	0,678
	0,607	0,685	0,688
	0,605	0,687	0,75
rata-rata	0,611	0,686	0,705

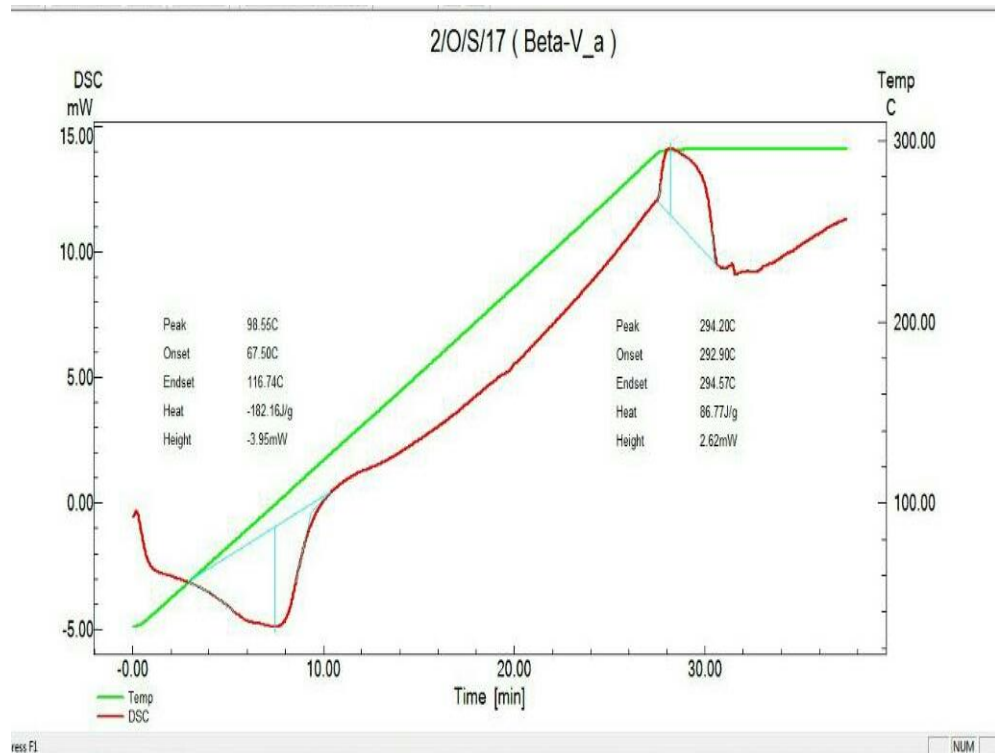
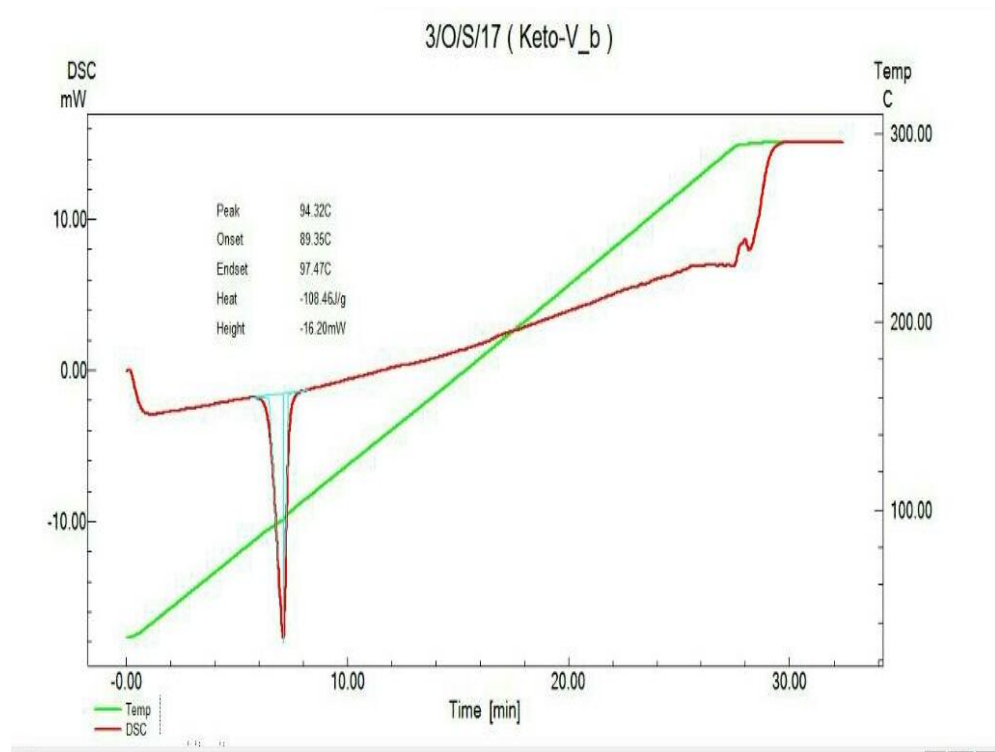
Konsentrasi	Absorbansi	Fp	Volume (mL)	Kadar (mg)
60 ppm	0,611	8,33	50	4,08
	0,686	8,33	50	4,58
	0,705	8,33	50	4,71
rata-rata				4,46

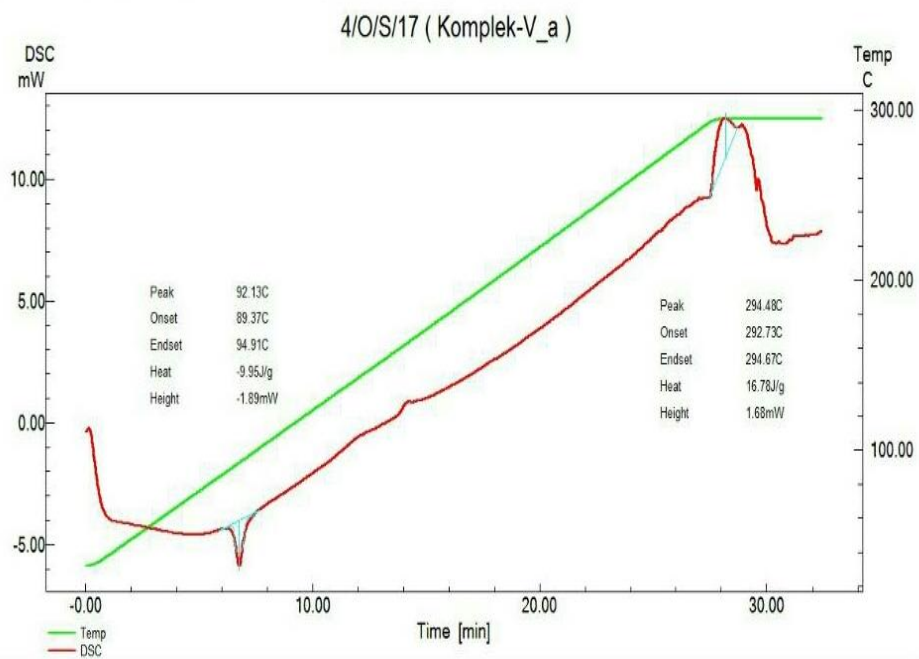
Presentase ketoprofen yang terinklusi betasiklodesktrin $3,502814/4,458737 \times 100\% = 78,5606593\%$.

Keterangan :

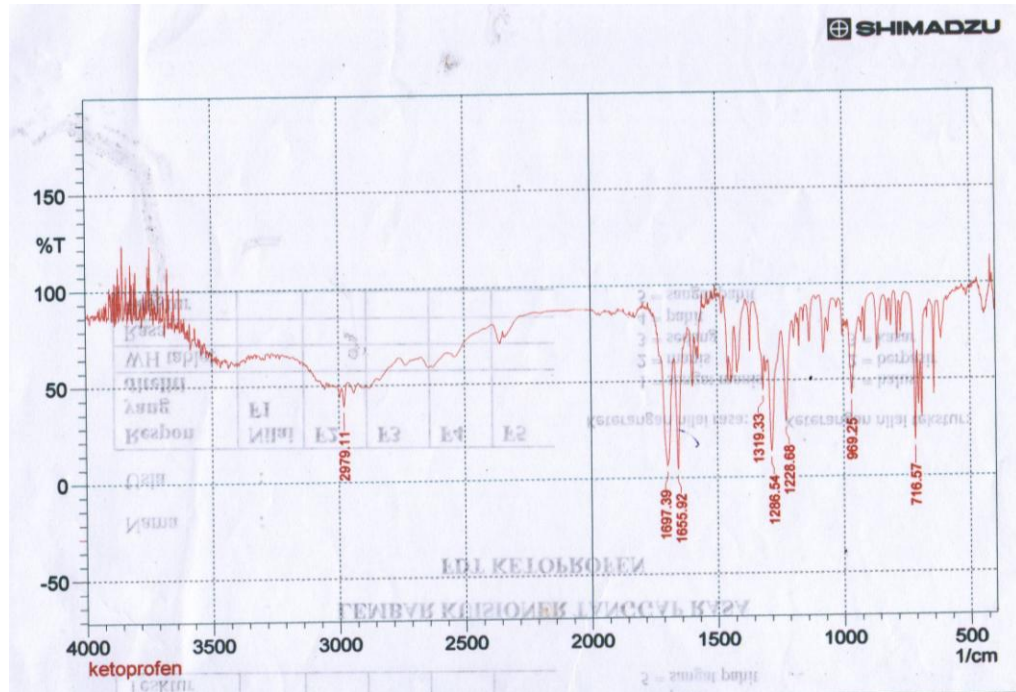
Perhitungan kadar total ketoprofen = $(x-0,0018)/0,0622/1000$ *faktor pengenceran (8,33) *volume pembuatan (50mL)

3. Analisis profil thermal dengan *Differential Scanning Calorimetry* (DSC)

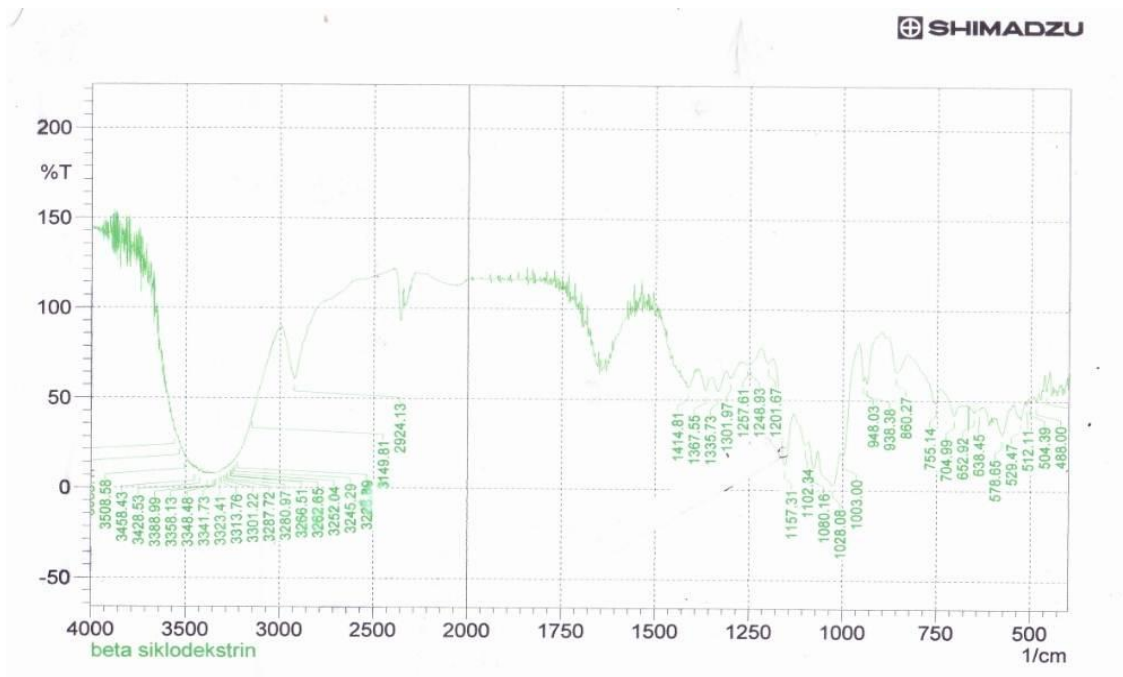


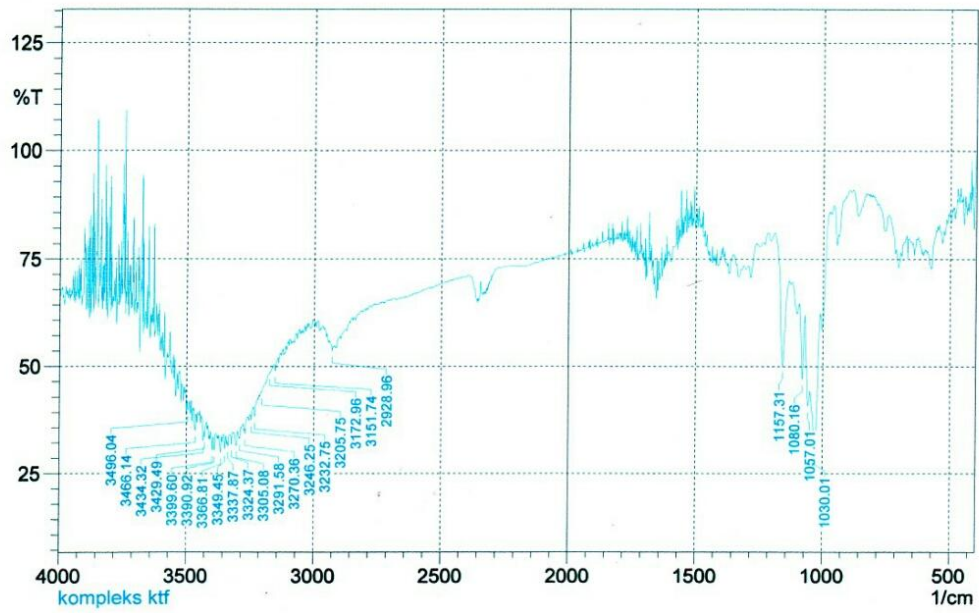


4. Fourier-transform infrared (FTIR) spectroscopy



(a) Ketoprofen

(b) β siklodekstrin



(c) kompleks inklusi ketoprofen metode *kneading*

Lampiran 4. Uji mutu fisik massa tablet FDT ketoprofen

1. Kandungan lembab

Replikasi	Kandungan lembab (%)				
	F1	F2	F3	F4	F5
1	3,4	3,4	3,4	4	3
2	3,5	3,4	3,4	3,2	3,4
3	3	3,5	3,4	3,5	3,3
Rata-rata	3,3	3,43	3,4	3,57	3,23
SD	0,26	0,05	0	0,40	0,21

2. Waktu alir (detik)

Replikasi	Waktu alir (detik)				
	F1	F2	F3	F4	F5
1	12,18	17,56	15,21	12,56	12,49
2	10,54	14,61	14,17	12,66	14,42
3	12,86	14,64	12,79	12,53	12,51
Rata-rata	11,86	15,61	14,06	12,58	13,14
SD	1,189	1,69	1,21	0,07	1,11

3. Sudut diam

Replikasi	Sudut diam (°)				
	F1	F2	F3	F4	F5
1	29,18	33,99	27,99	29,01	28,3
2	28,31	26,72	30,3	30,37	32,71
3	32,41	30,08	31,3	28,84	28,67
Rata-rata	29,97	30,26	29,86	29,41	29,89
SD	2,16	3,64	1,70	0,84	2,45

Lampiran 5. Pemeriksaan sifat fisik tablet

1. Kekerasan tablet

Replikasi	Kekerasan (Kg)				
	F1	F2	F3	F4	F5
1	4,9	3,73	3,33	3,57	3,7
2	4,83	3,70	3,33	3,67	3,7
3	4,77	3,53	3,33	3,63	3,87
4	4,73	3,67	3,33	3,63	3,83
5	4,40	3,60	3,40	3,57	3,87
6	4,23	3,67	3,40	3,57	3,83
Rata-rata	4,64	3,65	3,36	3,61	3,8
SD	0,26	0,07	0,03	0,04	0,08

2. Kerapuhan

Replikasi	Kerapuhan (%)				
	F1	F2	F3	F4	F5
1	0,55	0,82	0,93	0,75	1,06
2	1,02	1,04	0,77	0,88	0,94
3	0,87	0,77	0,78	0,81	0,73
Rata-rata	0,81	0,88	0,83	0,81	0,91
SD	0,24	0,14	0,09	0,07	0,17

3. Waktu pembasahan

Replikasi	Waktu pembasahan (detik)				
	F1	F2	F3	F4	F5
1	21,59	14,54	15,54	12,59	21,88
2	16,26	13,02	14,17	14,17	13,02
3	20,52	16,71	14,82	15,1	16,71
4	22,26	21,28	14,4	10,24	21,28
5	21,99	18,2	15,88	14,2	18,2
6	24,31	19,19	12,8	12,13	19,19
Rata-rata	21,12	17,16	14,60	13,07	18,38
SD	2,67	3,05	1,10	1,77	3,25

4. Waktu hancur *in vitro*

Replikasi	Waktu hancur (detik)				
	F1	F2	F3	F4	F5
1	41,56	25,34	17,13	14,66	22,01
2	42,34	23,23	15,16	11,41	23,95
3	47,6	22,69	17,8	10,56	25,5
4	43,15	22,46	17,55	10,62	22,89
5	40,4	24,9	15,19	10,56	25,41
6	40,31	24,88	16,18	12,44	24,6
Rata-rata	42,56	23,912	16,50	11,71	24,06
SD	2,70	1,27	1,17	1,62	1,40

5. Uji tanggap rasa

LEMBAR KUISIONER TANGGAP RASA**FDT KETOPROFEN**

Nama :

Usia :

Respon yang diteliti	Nilai
Waktu hancur tablet	
Rasa	
Tekstur	

Keterangan nilai rasa:

- 1 = sangat manis
 2 = manis
 3 = sedang
 4 = pahit
 5 = sangat pahit

Keterangan nilai tekstur:

- 1 = halus
 2 = berpasir
 3 = kasar

a. Formula 1

Nomor	Nama Responden	Respon yang diteliti		
		Waktu hancur (s)	Rasa	Tekstur
1	Dafi	24,27	3	1
2	Syavira	30,01	2	1
3	Dian	23,31	3	1
4	Imara	33,81	3	2
5	Mutiara	35,07	3	1
6	Melinda	36,4	3	1
7	Febri	32,66	2	2
8	Kiki	33,04	3	2
9	Sindu	34,61	4	1
10	Ade	26,91	3	1
11	Jelita	28,28	2	1

Nomor	Nama Responden	Respon yang diteliti		
		Waktu hancur (s)	Rasa	Tekstur
13	Anggi	3,6	2	1
14	Ratmi	27,1	3	2
15	Taufan	29,01	2	1
16	Ratmini	30,34	3	2
17	Bayu	24,42	3	2
18	Emy	25,83	3	2
19	Anggun	30,8	3	2
20	Lia	29,9	3	1
	Rata-rata	30,119		

b. Formula 2

Nomor	Nama Responden	Respon yang diteliti		
		Waktu hancur (s)	Rasa	Tekstur
1	Dafi	26,06	3	1
2	Syavira	26,88	2	1
3	Dian	26,65	3	1
4	Imara	24,96	2	2
5	Mutiara	25,56	2	1
6	Melinda	24,27	3	1
7	Febri	24,38	3	2
8	Kiki	26,5	3	2
9	Sindu	26,48	3	1
10	Ade	27,62	3	1
11	Jelita	24,71	2	1
12	Keny	25,08	3	1
13	Anggi	25,25	3	1
14	Ratmi	28,01	3	2
15	Taufan	26,44	2	1
16	Ratmini	25,05	3	2
17	Bayu	23,8	3	2
18	Emy	24,2	3	2
19	Anggun	23,9	2	2
20	Lia	22,81	3	1
	Rata-rata	23,917		

c. Formula 3

Nomor	Nama Responden	Respon yang diteliti		
		Waktu hancur (s)	Rasa	Tekstur
1	Dafi	20,1	3	1
2	Syavira	17,83	2	1
3	Dian	20,01	2	1
4	Imara	18,33	2	2
5	Mutiara	19,08	2	1
6	Melinda	17,55	3	1
7	Febri	17,8	3	2
8	Kiki	20,04	3	2
9	Sindu	16,4	2	1
10	Ade	17,9	3	1
11	Jelita	17,42	2	1
12	Keny	18,03	2	1
13	Anggi	16,29	3	1
14	Ratmi	20,01	3	2
15	Taufan	18,39	2	1
16	Ratmini	19,24	3	2
17	Bayu	16,3	2	2
18	Emy	17,4	2	2
19	Anggun	18,22	3	2
20	Lia	16,4	2	1
	Rata-rata	18,137		

d. Formula 4

Nomor	Nama Responden	Respon yang diteliti		
		Waktu hancur (s)	Rasa	Tekstur
1	Dafi	7,25	2	1
2	Syavira	8,67	3	1
3	Dian	10,71	2	1
4	Imara	10,56	3	2
5	Mutiara	7,89	2	1
6	Melinda	8,35	2	1
7	Febri	12,3	2	2
8	Kiki	11,08	2	2
9	Sindu	10,9	2	1
10	Ade	7,84	2	1
11	Jelita	12,06	2	1
12	Keny	10,88	2	1
13	Anggi	10,56	2	1
14	Ratmi	10,32	3	2
15	Taufan	12,07	2	1
16	Ratmini	12,14	2	2
17	Bayu	8,6	2	2

Nomor	Nama Responden	Respon yang diteliti		
		Waktu hancur (s)	Rasa	Tekstur
19	Anggun	7,89	3	2
20	Lia	8,92	3	1
Rata-rata		9,829		

e. Formula 5

Nomor	Nama Responden	Respon yang diteliti		
		Waktu hancur (s)	Rasa	Tekstur
1	Dafi	20,1	3	1
2	Syavira	26,36	2	1
3	Dian	31,11	2	1
4	Imara	30,1	2	2
5	Mutiara	28,73	2	1
6	Melinda	30,23	3	1
7	Febri	33,59	4	2
8	Kiki	33,21	3	2
9	Sindu	34,84	2	1
10	Ade	26,48	3	1
11	Jelita	32	2	1
12	Keny	30,9	3	1
13	Anggi	29,7	4	1
14	Ratmi	29,61	3	2
15	Taufan	28,9	2	1
16	Ratmini	28,78	3	2
17	Bayu	29,01	3	2
18	Emy	27,58	2	2
19	Anggun	26,3	3	2
20	Lia	30,23	2	1
Rata-rata		29,388		

6. Penetapan kadar

a. Formula 1

Replikasi	Serapan	Kadar ($\mu\text{g/mL}$)	Volum pembuatan (mL)	Faktor pengenceran	Jumlah terukur
1	0,342	5,283	25	200	26,42
2	0,32	4,95	25	200	24,75
3	0,298	4,617	25	200	23,08
Rata-rata					24,59
SD					1,44

b. Formula 2

Replikasi	Serapan	Kadar ($\mu\text{g/mL}$)	Volum pembuatan (mL)	Faktor pengenceran	Jumlah terukur
1	0,311	4,81	25	200	24,07
2	0,316	4,89	25	200	24,45
3	0,304	4,72	25	200	23,54
Rata-rata					24,59
SD					0,46

c. Formula 3

Replikasi	Serapan	Kadar ($\mu\text{g/mL}$)	Volum pembuatan (mL)	Faktor pengenceran	Jumlah terukur
1	0,312	4,84	25	200	24,14
2	0,305	4,72	25	200	23,61
3	0,334	5,16	25	200	25,81
Rata-rata					24,52
SD					1,15

d. Formula 4

Replikasi	Serapan	Kadar ($\mu\text{g/mL}$)	Volum pembuatan (mL)	Faktor pengenceran	Jumlah terukur
1	0,313	4,84	25	200	24,19
2	0,320	4,94	25	200	24,72
3	0,319	4,93	25	200	24,67
Rata-rata					24,53
SD					0,29

e. Formula 5

Replikasi	Serapan	Kadar ($\mu\text{g/mL}$)	Volum pembuatan (mL)	Faktor pengenceran	Jumlah terukur
1	0,317	4,90	25	200	24,49
2	0,322	4,98	25	200	24,88
3	0,323	5,00	25	200	25,00
Rata-rata					24,79
SD					1,06

Keterangan :

Kadar = (rata-rata serapan + 0,0067)/0.0660

Jumlah terukur = $\frac{\text{kadar}}{1000} \times \text{volume pembuatan} \times \text{faktor pengenceran}$ = $\frac{\text{kadar}}{1000} \times 25 \text{ mL} \times 200$

7. Keseragaman bobot
a. Replikasi 1

Replikasi	Keseragaman Bobot (mg)				
	F1	F2	F3	F4	F5
1	199,4	198,7	198,9	199,1	201,3
2	199,8	198,6	200,3	201,4	202,1
3	199,5	199,7	199,5	200,4	203,9
4	199,7	199,3	199,6	199,2	201,4
5	200	198,5	198,6	200,2	203
6	199,3	198,5	198,8	199,2	201,9
7	199,1	198,7	198,7	199,9	203,2
8	197,1	198,7	200,6	201	202,4
9	201,6	198	198,6	200	203,5
10	198,9	198,9	199,9	199,3	202,7
11	198,2	198,2	200	200,3	203,1
12	200,8	199,2	199,7	198,9	203,9
13	199,6	199,1	199,1	199,9	199,8
14	202,6	198,6	199,3	198,6	199,5
15	200	200,2	199,1	198,8	200
16	199,4	199,6	200,9	199,3	199,3
17	200	198,3	199,4	200,1	198,9
18	202,3	198,5	199,1	199,1	199
19	200,3	199,4	199,7	199,5	200,1
20	199	200,1	200,5	199,1	198,9
Rata-rata	199,83	198,94	199,515	199,665	201,395
SD	1,281	0,616	0,686	0,746	1,799
RSD	0,641	0,310	0,344	0,374	0,894

b. Replikasi 2

Replikasi	Keseragaman Bobot (mg)				
	F1	F2	F3	F4	F5
1	199,8	199,5	199,1	197,9	200,6
2	199,8	200,1	200,1	199,7	203,1
3	199,8	199,7	198,8	199,6	202,9
4	199,7	199,6	198,6	199,7	200,9
5	199,8	198,5	200	199,6	202,3
6	198,8	198,5	200	200,6	200,2
7	200,3	198,7	198,7	200	199,8
8	199,8	198,7	200,6	201,3	200
9	199,3	198	199,1	202,1	199,9
10	197,9	200	199,3	202	201,9
11	198,2	200	200	199,3	198,9
12	197,8	199	200,3	197,8	198,7
13	199,6	199,1	202,9	197,9	197,9
14	200,1	201,2	202,5	198,3	198,8
15	200	199,9	200,5	198,8	198,6
16	199,4	199,6	200,9	199,3	200,9
17	200,4	199	198,5	200,1	200,6
18	202,3	200,3	199,5	200	198,9
19	200,1	200,4	200,7	199,5	200,1
20	199	199	197,5	199,7	198,8
Rata-rata	199,595	199,44	199,88	199,66	200,9
SD	0,987	0,788	1,304	1,213	1,487
RSD	0,495	0,395	0,653	0,608	0,743

c. Replikasi 3

Replikasi	Keseragaman Bobot (mg)				
	F1	F2	F3	F4	F5
1	198,7	198,7	199,8	200,6	200,4
2	198,9	198,6	200	199,7	199,7
3	198,5	199,7	198,8	199,4	199
4	199	199,5	200,8	199,8	199
5	199,8	200,9	198,9	200,1	201,7
6	198,8	200,5	200	200	200,1
7	201,2	197,9	198,9	200,6	200
8	200,8	199,8	198,7	201	200
9	205,1	200	198,4	202,1	198,9
10	197,9	201,9	199,8	202	203,1
11	198,9	198,9	199,6	199,3	202,8
12	198,2	200,1	199,6	197,8	203,1
13	199,1	199,1	200	197,8	201,9
14	200,1	201,2	201,7	197,9	198,7
15	200	197,8	199,9	198,8	199
16	199,4	197,6	200,8	199,3	199,8
17	200,4	199	198,9	200	197,9
18	203,4	197,9	198,9	200	197,6
19	200,4	200	197,8	198,9	198,9
20	199,8	200,4	198,9	197,6	198,8
Rata-rata	199,92	199,475	199,51	199,635	200,02
SD	1,740	1,197	0,928	1,286	1,663
RSD	0,871	0,600	0,465	0,6445	0,8324

d. Keseluruhan

Replikasi	Keseragaman Bobot (mg)				
	F1	F2	F3	F4	F5
1	199,83	198,94	199,515	199,665	201,395
2	199,595	199,44	199,88	199,66	200,19
3	199,92	199,475	199,51	199,635	200,02
Rata-rata	199,7817	199,285	199,635	199,653	200,535
SD	0,168	0,299	0,212	0,016	0,749
RSD	0,084	0,150	0,106	0,008	0,374

e. Batas penyimpangan tablet 7,5% (mg)

	Bobot rata-rata	Berat penyimpangan	Minimum	Maksimum
Formula 1	199.83	14.987	185.013	214.987
Formula 2	198.94	14.921	185.079	214.921
Formula 3	199.515	14.9636	185.036	214.964
Formula 4	199.665	14.9749	185.025	214.975
Formula 5	201.395	15.105	184.895	215.105

f. Batas penyimpangan tablet 15% (mg)

	Bobot rata-rata	Berat penyimpangan	Minimum	Maksimum
Formula 1	199,83	29,975	170,025	229,975
Formula 2	198,94	29,841	170,159	229,841
Formula 3	199,515	29,927	170,073	229,927
Formula 4	199,665	29,949	170,050	229,949
Formula 5	201,395	30,209	169,791	230,209

8. Keseragaman kandungan

Formula 1

Replikasi 1

Tablet	Serapan	Kadar ($\mu\text{g/mL}$)	Jumlah terukur (mg)	Bobot (mg)	Kandungan (mg)	Kandungan (%)
1	0,301	4,66	23,31	200	23,31	100
2	0,315	4,87	24,37	200,6	24,44	100,3
3	0,316	4,88	24,44	199,8	24,42	99,9
4	0,331	5,11	25,58	200	25,58	100
5	0,317	4,90	24,52	200,1	24,53	100,05
6	0,312	4,82	24,14	199,8	24,11	99,9
7	0,335	5,17	25,88	200	25,88	100
8	0,322	4,98	24,90	199,8	24,87	99,9
9	0,317	4,90	24,52	200,6	24,59	100,3
10	0,322	4,980303	24,90	200,1	24,91	100,05
	Rata-rata			200,08	24,66	100,04
	SD			0,29	0,72	0,14
	RSD			0,14	2,93	0,14

Replikasi 2

Tablet	Serapan	Kadar ($\mu\text{g/mL}$)	Jumlah terukur (mg)	bobot (mg)	Kandungan (mg)	Kandungan (%)
1	0,321	4,96	24,82	200,4	24,87	100,2
2	0,32	4,95	24,75	203,1	25,13	101,55
3	0,304	4,70	23,53	200	23,53	100
4	0,333	5,14	25,73	200,4	25,78	100,2
5	0,314	4,85	24,29	200	24,29	100
6	0,333	5,14	25,73	200,4	25,78	100,2
7	0,313	4,84	24,21	198,9	24,08	99,45
8	0,318	4,91	24,59	200	24,59	100
9	0,322	4,98	24,90	203,1	25,28	101,55
10	0,298	4,61	23,08	199,9	23,07	99,95
	Rata-rata			200,62	24,646	100,31
	SD			1,377	0,909	0,689
	RSD			0,687	3,691	0,687

Replikasi 3

Tablet	Serapan	Kadar ($\mu\text{g/mL}$)	Jumlah terukur (mg)	Bobot (mg)	Kandungan (mg)	Kandungan (%)
1	0,342	5,28	26,41	200,1	26,42	100,05
2	0,333	5,14	25,73	203,1	26,13	101,55
3	0,328	5,07	25,35	200,4	25,40	100,2
4	0,311	4,81	24,06	200,6	24,14	100,3
5	0,343	5,29	26,49	200,1	26,50	100,05
6	0,345	5,32	26,64	200,1	26,65	100,05
7	0,322	4,98	24,90	199,8	24,87	99,9
8	0,321	4,96	24,82	200,1	24,83	100,05
9	0,353	5,45	27,25	200,4	27,30	100,2
10	0,355	5,48	27,40	200	27,40	100
	Rata-rata			200,47	25,96	100,23
	SD			0,95	1,10	0,47
	RSD			0,47	4,25	0,478

Formula 2**Replikasi 1**

Tablet	Serapan	Kadar ($\mu\text{g/mL}$)	Jumlah terukur (mg)	Bobot (mg)	Kandungan (mg)	Kandungan (%)
1	0,355	5,48	27,40	200,3	27,44	100,15
2	0,375	5,78	28,91	203,1	29,36	101,55
3	0,27	4,19	20,96	198,6	20,81	99,3
4	0,392	6,04	30,20	200,6	30,29	100,3
5	0,37	5,70	28,53	200,1	28,55	100,05
6	0,358	5,52	27,62	200,1	27,64	100,05
7	0,267	4,14	20,73	198,5	20,57	99,25
8	0,398	6,13	30,65	200,4	30,72	100,2
9	0,353	5,45	27,25	200,4	27,3045	100,2
10	0,268	4,16	20,81	199	20,70	99,5
Rata-rata				200,11	26,34	100,055
SD				1,31	4,057	0,65
RSD				0,65	15,40	0,65

Replikasi 2

Tablet	Serapan	Kadar ($\mu\text{g/mL}$)	Jumlah terukur (mg)	Bobot (mg)	Kandungan (mg)	Kandungan (%)
1	0,298	4,62	23,08	198,5	22,91	99,25
2	0,35	5,40	27,02	203,1	27,44	101,55
3	0,222	3,47	17,32	197,3	17,09	98,65
4	0,352	5,43	27,17	202	27,44	101
5	0,331	5,12	25,58	200,1	25,59	100,05
6	0,33	5,10	25,51	200,1	25,52	100,05
7	0,267	4,15	20,73	198,5	20,58	99,25
8	0,363	5,60	28,01	202	28,29	101
9	0,358	5,53	27,63	201,4	27,82	100,7
10	0,268	4,16	20,81	199	20,71	99,5
Rata-rata				200,2	24,34	100,1
SD				1,88	3,83	0,943
RSD				0,94	15,73	0,942

Replikasi 3

Tablet	Serapan	Kadar ($\mu\text{g/mL}$)	Jumlah terukur (mg)	Bobot (mg)	Kandungan (mg)	Kandungan (%)
1	0,298	4,62	23,08	198,5	22,910	99,25
2	0,266	4,13	20,66	198	20,453	99
3	0,299	4,63	23,16	198,6	22,997	99,3
4	0,342	5,28	26,42	204	26,945	102
5	0,328	5,07	25,36	198,1	25,115	99,05
6	0,33	5,10	25,51	199,4	25,431	99,7
7	0,267	4,15	20,73	198,5	20,579	99,25
8	0,353	5,45	27,25	202	27,523	101
9	0,255	3,97	19,82	197,8	19,608	98,9
10	0,252	3,92	19,60	198,5	19,452	99,25
	Rata-rata			199,34	23,10	99,67
	SD			2,03	3,03	1,02
	RSD			1,02	13,13	1,02

Formula 3

Replikasi 1

Tablet	Serapan	Kadar ($\mu\text{g/mL}$)	Jumlah terukur (mg)	Bobot (mg)	Kandungan (mg)	Kandungan (%)
1	0,301	4,662	23,310	198,5	23,135	99,25
2	0,333	5,1469	25,734	198	25,4775	99
3	0,333	5,146	25,7348	198,6	25,554	99,3
4	0,356	5,4954	27,477	204	28,02	102
5	0,3	4,646	23,234	198,1	23,01	99,05
6	0,29	4,495	22,477	199,4	22,409	99,7
7	0,345	5,3287	26,64	198,5	26,444	99,25
8	0,377	5,813	29,068	202	29,358	101
9	0,323	4,995	24,97	197,8	24,70	98,9
10	0,328	5,071	25,35	198,5	25,16	99,25
	Rata-rata			199,34	25,32	99,67
	SD			2,03	2,20	1,01
	RSD			1,01	8,72	1,01

Replikasi 2

Tablet	Serapan	Kadar ($\mu\text{g/mL}$)	Jumlah terukur (mg)	Bobot (mg)	Kandungan (mg)	Kandungan (%)
1	0,265	4,12	20,58	198,5	20,42	99,25
2	0,267	4,15	20,73	198	20,52	99
3	0,268	4,162	20,81	198,9	20,69	99,45
4	0,31	4,79	23,99	199,8	23,96	99,9
5	0,31	4,79	23,99	199,8	23,96	99,9
6	0,316	4,88	24,44	199,8	24,42	99,9
7	0,332	5,13	25,65	203	26,04	101,5
8	0,337	5,20	26,03	204	26,55	102
9	0,344	5,31	26,56	204,3	27,13	102,15
10	0,317	4,90	24,52	199,5	24,46	99,75
	Rata-rata			200,56	23,82	100,28
	SD			2,313	2,50	1,16
	RSD			1,153	10,51	1,15

Replikasi 3

Tablet	Serapan	Kadar ($\mu\text{g/mL}$)	Jumlah terukur (mg)	Bobot (mg)	Kandungan (mg)	Kandungan (%)
1	0,326	5,04	25,20	200,5	25,26	100,25
2	0,324	5,01	25,05	203	25,43	101,5
3	0,288	4,46	22,32	199,6	22,28	99,8
4	0,307	4,75	23,76	199,6	23,72	99,8
5	0,307	4,75	23,77	199,6	23,72	99,8
6	0,325	5,03	25,13	202	25,38	101
7	0,334	5,16	25,81	203	26,20	101,5
8	0,338	5,22	26,1	203,8	26,61	101,9
9	0,305	4,72	23,61	199,3	23,53	99,65
10	0,315	4,87	24,37	200	24,37	100
	Rata-rata			201,04	24,65	100,52
	SD			1,727	1,35	0,86
	RSD			0,86	5,48	0,86

Formula 4
Replikasi 1

Tablet	Serapan	Kadar ($\mu\text{g/mL}$)	Jumlah terukur (mg)	Bobot (mg)	Kandungan (mg)	Kandungan (%)
1	0,298	4,62	23,08	200,3	23,12	100,15
2	0,309	4,78	23,92	200,3	23,95	100,15
3	0,309	4,78	23,92	200,3	23,95	100,15
4	0,3	4,65	23,38	199	23,12	99,5
5	0,31	4,80	23,99	199	23,87	99,5
6	0,314	4,86	24,30	199	24,17	99,5
7	0,314	4,86	24,30	198,8	24,15	99,4
8	0,315	4,87	24,37	198,8	24,22	99,4
9	0,317	4,90	24,52	198,8	24,38	99,4
10	0,314	4,86	24,30	198,8	24,15	99,4
	Rata-rata			199,31	23,91	99,66
	SD			0,69	0,44	0,34
	RSD			0,35	1,85	0,35

Replikasi 2

Tablet	Serapan	Kadar ($\mu\text{g/mL}$)	Jumlah terukur (mg)	Bobot (mg)	Kandungan (mg)	Kandungan (%)
1	0,311	4,81	24,07	200	24,07	96,27
2	0,301	4,66	23,31	199,8	23,29	93,15
3	0,309	4,78	23,92	198,9	23,78	95,14
4	0,324	5,01	25,05	200,6	25,13	100,51
5	0,3	4,65	23,23	200,5	23,30	93,17
6	0,333	5,15	25,73	201,5	25,93	103,71
7	0,324	5,01	25,05	199,7	25,02	100,06
8	0,322	4,98	24,90	201,3	25,06	100,25
9	0,342	5,28	26,42	199,3	26,32	105,50
10	0,345	5,33	26,64	199,8	26,62	106,47
	Rata-rata			200,14	24,85	99,40
	SD			0,83	1,10	4,42
	RSD			0,42	4,44	4,44

Replikasi 3

Tablet	Serapan	kadar ($\mu\text{g/mL}$)	Jumlah terukur (mg)	bobot (mg)	kandungan (mg)	kandungan (%)
1	0,334	5,16	25,81	201,1	25,95	103.81
2	0,299	4,63	23,16	203,1	23,52	94.07
3	0,318	4,92	24,60	203,2	24,99	99.97
4	0,324	5,01	25,05	204,3	25,59	102.37
5	0,339	5,24	26,19	202,7	26,54	106.17
6	0,333	5,15	25,73	200	25,73	102.94
7	0,324	5,01	25,05	200,6	25,13	100.51
8	0,322	4,98	24,90	200,5	24,96	99.86
9	0,321	4,97	24,83	200,1	24,84	99.35
10	0,311	4,81	24,07	199,9	24,06	96.22
	Rata-rata			201,55	25,13	100,53
	SD			1,61	0,89	3,56
	RSD			0,80	3,54	3,54

Formula 5

Replikasi 1

Tablet	Serapan	kadar ($\mu\text{g/mL}$)	Jumlah terukur (mg)	bobot (mg)	kandungan (mg)	kandungan (%)
1	0,338	5,22	26,11	203,6	26,58	101,8
2	0,341	5,27	26,34	203,6	26,82	101,8
3	0,351	5,42	27,09	203,6	27,59	101,8
4	0,318	4,92	24,59	202	24,84	101
5	0,337	5,21	26,04	202	26,29	101
6	0,32	4,95	24,75	197,7	24,47	98,85
7	0,323	4,99	24,98	198,8	24,83	99,4
8	0,334	5,16	25,81	203,6	26,28	101,8
9	0,331	5,12	25,58	203,6	26,04	101,8
10	0,328	5,07	25,36	197,6	25,05	98,8
	Rata-rata			201,61	25,88	100,81
	SD			2,57	1,03	1,28
	RSD			1,27	3,97	1,27

Replikasi 2

Tablet	Serapan	kadar ($\mu\text{g/mL}$)	Jumlah terukur (mg)	bobot (mg)	kandungan (mg)	kandungan (%)
1	0,32	4,95	24,75	200,3	24,79	99,15
2	0,311	4,81	24,07	200,1	24,08	96,32
3	0,341	5,27	26,34	203	26,74	106,94
4	0,333	5,15	25,73	201,7	25,95	103,81
5	0,337	5,21	26,04	202,1	26,31	105,24
6	0,321	4,97	24,83	200	24,83	99,30
7	0,334	5,16	25,81	200,6	25,89	103,55
8	0,334	5,161	25,81	200,6	25,89	103,55
9	0,33	5,10	25,51	200,2	25,53	102,13
10	0,318	4,92	24,59	197,9	24,34	97,36
Rata-rata				200,65	25,43	101,74
SD				1,39	0,88	3,52
RSD				0,69	3,46	3,46

Replikasi 3

Tablet	Serapan	kadar ($\mu\text{g/mL}$)	Jumlah terukur (mg)	bobot (mg)	kandungan (mg)	kandungan (%)
1	0,299	4,63	23,16	198,7	23,01	92,03
2	0,301	4,66	23,31	198,9	23,18	92,73
3	0,297	4,60	23,01	198,5	22,84	91,34
4	0,322	4,98	24,90	199	24,78	99,11
5	0,311	4,81	24,07	199	23,95	95,79
6	0,313	4,84	24,22	199,6	24,17	96,69
7	0,325	5,03	25,13	200,1	25,14	100,57
8	0,322	4,98	24,90	199,6	24,85	99,41
9	0,317	4,90	24,52	199,5	24,46	97,85
10	0,329	5,09	25,43	200,4	25,48	101,93
Rata-rata				199,33	24,19	96,74
SD				0,61	0,93	3,71
RSD				0,31	3,83	3,83

Total

Replikasi	Formula 1 Kandungan (%)	Formula 2 kandungan (%)	Formula 3 kandungan (%)	Formula 4 kandungan (%)	Formula 5 kandungan (%)
1	100,04	100,06	99,67	99,655	100,805
2	100,31	100,10	100,28	99,404	101,737
3	100,24	99,67	100,52	100,527	96,744
RATA-RATA	100,20	99,94	100,16	99,862	99,762
SD	0,14	0,24	0,438	0,589	2,655
RSD	0,14	0,24	0,437	0,590	2,66

Keterangan :

Kadar = $\frac{(\text{serapan} - a)}{b}$, Jumlah = kadar/1000 x Volume pembuatan x Faktor pengenceran

Kadar = $\frac{(\text{serapan} + 0,0067)}{0,0660}$, Jumlah = kadar/1000 x 25mL x 200

Kandungan ketoprofen dalam tablet = $\frac{(\text{bobot tablet})}{(\text{bobot sampel})} \times \text{jumlah}$, bobot sampel = 200 mg

% Kandungan ketoprofen dalam tablet = $\left(\frac{\text{kandungan}}{\text{hasil penetapan kadar}} \right) \times 100\%$

Lampiran 6. Uji disolusi

Formula 1

Replikasi 1

Bobot tablet = 200,6 mg (mengandung ketoprofen 24,79 mg)

Waktu (menit)	serapan	Fp	Kadar sampel (µg/mL)	Kadar (µg/mL)	Jumlah (mg)	Koreksi (mg)	Total koreksi (mg)	Terdisolusi (mg)	Disolusi (%)
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0.5	0,772	1	11,79	11,79	10,62	0	0	10,62	42,83
1	0,345	4	5,33	21,32	19,18	0,21	0,21	19,4	78,24
3	0,406	4	6,25	25,01	22,51	0,25	0,46	22,97	92,68
5	0,411	4	6,33	25,32	22,78	0,25	0,72	23,5	94,80

Replikasi 2

Bobot tablet = 200 mg (mengandung ketoprofen 24,71 mg)

Waktu (menit)	serapan	Fp	Kadar sampel (µg/mL)	Kadar (µg/mL)	Jumlah (mg)	Koreksi (mg)	Total koreksi (mg)	Terdisolusi (mg)	Disolusi (%)
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0.5	0,668	1	10,53	10,52	9,47	0	0	9,47	38,34
1	0,348	4	5,37	21,5	19,35	0,21	0,21	19,56	79,17
3	0,415	4	6,39	25,56	23,00	0,26	0,47	23,47	94,99
5	0,415	4	6,39	25,56	23,00	0,26	0,73	23,73	96,03

Replikasi 3

Bobot tablet = 200,3 mg (mengandung ketoprofen 24,75 mg)

Waktu (menit)	serapan	Fp	Kadar sampel (µg/mL)	Kadar (µg/mL)	Jumlah (mg)	Koreksi (mg)	Total koreksi (mg)	Terdisolusi (mg)	Disolusi (%)
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0.5	0,602	1	9,22	9,22	8,30	0	0	8,30	33,54
1	0,34	4	5,253	21,01	18,9	0,21	0,21	19,12	77,26
3	0,407	4	6,268	25,07	22,6	0,25	0,46	23,03	93,04
5	0,415	4	6,389	25,56	23	0,26	0,72	23,72	95,83

Formula 2**Replikasi 1**

Bobot tablet = 202,5 mg (mengandung ketoprofen 24,51mg)

Waktu (menit)	Serapan	Fp	Kadar sampel ($\mu\text{g/mL}$)	Kadar ($\mu\text{g/mL}$)	Jumlah (mg)	Koreksi (mg)	Total koreksi (mg)	Terdisolusi (mg)	Disolusi (%)
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0,5	0,801	1	12,14	12,14	10,9	0	0	10,92	44,56
1	0,384	4	5,92	23,68	21,3	0,24	0,24	21,55	87,91
3	0,452	4	6,95	27,8	25	0,28	0,51	25,53	102,1
5	0,449	4	6,905	27,62	24,9	0,28	0,79	25,65	102,6

Replikasi 2

Bobot tablet = 200,4 mg (mengandung ketoprofen 24,50 mg)

Waktu (menit)	serapan	Fp	Kadar sampel ($\mu\text{g/mL}$)	Kadar ($\mu\text{g/mL}$)	Jumlah (mg)	Koreksi (mg)	Total koreksi (mg)	Terdisolusi (mg)	Disolusi (%)
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0,5	0,774	1	11,83	11,83	10,6	0	0	10,65	43,45
1	0,321	4	4,965	19,86	17,9	0,2	0,2	18,07	73,77
3	0,448	4	6,889	27,56	24,8	0,28	0,47	25,28	101,1
5	0,446	4	6,859	27,44	24,7	0,27	0,75	25,44	101,8

Replikasi 3

Bobot tablet = 201 mg (mengandung ketoprofen 24,33 mg)

Waktu (menit)	serapan	Fp	Kadar sampel ($\mu\text{g/mL}$)	Kadar ($\mu\text{g/mL}$)	Jumlah (mg)	Koreksi (mg)	Total koreksi (mg)	Terdisolusi (mg)	Disolusi (%)
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0,5	0,706	1	10,8	10,8	9,72	0	0	9,719	39,95
1	0,299	5	4,632	23,16	20,8	0,23	0,23	21,07	86,62
3	0,301	5	4,662	23,31	21	0,23	0,46	21,44	88,91
5	0,298	5	4,617	23,08	20,8	0,23	0,7	21,47	89,02

Formula 3**Replikasi 1**

Bobot tablet = 201 mg (mengandung ketoprofen 24,79 mg)

Waktu (menit)	serapan	Fp	Kadar sampel ($\mu\text{g/mL}$)	Kadar ($\mu\text{g/mL}$)	Jumlah (mg)	Koreksi (mg)	Total koreksi (mg)	Terdisolusi (mg)	Disolusi (%)
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0,5	0,208	4	3,253	13,01	11,7	0	0	11,71	47,24
1	0,4	4	6,162	24,65	22,2	0,25	0,25	22,43	90,48
3	0,455	4	6,995	27,98	25,2	0,28	0,53	25,71	103,70
5	0,432	4	6,647	26,59	23,9	0,27	0,79	24,72	99,72

Replikasi 2

Bobot tablet = 198,5 mg (mengandung ketoprofen 24,48 mg)

Waktu (menit)	serapan	Fp	Kadar sampel ($\mu\text{g/mL}$)	Kadar ($\mu\text{g/mL}$)	Jumlah (mg)	Koreksi (mg)	Total koreksi (mg)	Terdisolusi (mg)	Disolusi (%)
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0,5	0,216	4	3,374	13,5	12,1	0	0	12,15	49,62
1	0,392	4	6,041	24,16	21,7	0,24	0,24	21,99	89,82
3	0,445	4	6,844	27,38	24,6	0,27	0,52	25,15	100,6
5	0,419	4	6,45	25,8	23,2	0,26	0,77	23,99	98,01

Replikasi 3

Bobot tablet = 199,3 mg (mengandung ketoprofen 24,58 mg)

Waktu (menit)	serapan	Fp	Kadar sampel ($\mu\text{g/mL}$)	Kadar ($\mu\text{g/mL}$)	Jumlah (mg)	Koreksi (mg)	Total koreksi (mg)	Terdisolusi (mg)	Disolusi (%)
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0,5	0,2	4	3,132	12,53	11,3	0	0	11,27	45,87
1	0,388	4	5,98	23,92	21,5	0,24	0,24	21,77	88,56
3	0,447	4	6,874	27,5	24,7	0,27	0,51	25,26	101
5	0,442	4	6,798	27,19	24,5	0,27	0,79	25,26	102,8

Formula 4**Replikasi 1**

Bobot tablet = 200,6 mg (mengandung ketoprofen 24,66 mg)

Waktu (menit)	serapan	Fp	Kadar sampel (µg/mL)	Kadar (µg/mL)	Jumlah (mg)	Koreksi (mg)	Total koreksi (mg)	Terdisolusi (mg)	Disolusi (%)
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0,5	0,802	1	12,25	12,25	11	0	0	11,03	44,72
1	0,4	4	6,162	24,65	22,2	0,25	0,25	22,43	90,96
3	0,453	4	6,965	27,86	25,1	0,28	0,53	25,6	103,8
5	0,438	4	6,636	26,55	23,9	0,27	0,79	24,68	100,1

Replikasi 2

Bobot tablet = 200 mg (mengandung ketoprofen 24,59 mg)

Waktu (menit)	serapan	Fp	Kadar sampel (µg/mL)	Kadar (µg/mL)	Jumlah (mg)	Koreksi (mg)	Total koreksi (mg)	Terdisolusi (mg)	Disolusi (%)
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0,5	0,756	1	11,45	12,25	11	0	0	11,03	44,85
1	0,411	4	6,329	25,32	22,8	0,25	0,25	23,04	93,68
3	0,445	4	6,844	27,38	24,6	0,27	0,53	25,17	102,3
5	0,446	4	6,758	27,03	24,3	0,27	0,8	25,12	102,2

Replikasi 3

Bobot tablet = 200,2 mg (mengandung ketoprofen 24,61 mg)

Waktu (menit)	serapan	Fp	Kadar sampel (µg/mL)	Kadar (µg/mL)	Jumlah (mg)	Koreksi (mg)	Total koreksi (mg)	Terdisolusi (mg)	Disolusi (%)
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0,5	0,757	1	11,57	11,57	10,4	0	0	10,41	42,32
1	0,416	4	6,405	25,62	23,1	0,26	0,26	23,31	94,73
3	0,452	4	6,95	27,8	25	0,28	0,53	25,55	102,2
5	0,449	4	6,905	27,62	24,9	0,28	0,81	25,67	102,7

Formulasi 5**Replikasi 1**

Bobot tablet = 200 mg (mengandung ketoprofen 24,77 mg)

Waktu (menit)	serapan	Fp	Kadar sampel (µg/mL)	Kadar (µg/mL)	Jumlah (mg)	Koreksi (mg)	Total koreksi (mg)	Terdisolusi (mg)	Disolusi (%)
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0,5	0,798	1	12,19	12,19	11	0	0	10,97	44,30
1	0,321	4	4,965	19,86	17,9	0,2	0,2	18,07	72,96
3	0,429	4	6,602	26,41	23,8	0,26	0,46	24,23	97,81
5	0,411	4	6,329	25,32	22,8	0,25	0,72	23,5	94,87

Replikasi 2

Bobot tablet = 200 mg (mengandung ketoprofen 24,77 mg)

Waktu (menit)	serapan	Fp	Kadar sampel (µg/mL)	Kadar (µg/mL)	Jumlah (mg)	Koreksi (mg)	Total koreksi (mg)	Terdisolusi (mg)	Disolusi (%)
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0,5	0,802	1	12,25	12,25	11	0	0	11,03	44,52
1	0,355	4	5,48	21,92	19,7	0,22	0,22	19,95	80,53
3	0,429	4	6,602	26,41	23,8	0,26	0,48	24,25	97,90
5	0,431	4	6,632	26,53	23,9	0,27	0,75	24,62	99,41

Replikasi 3

Bobot tablet = 200 mg (mengandung ketoprofen 24,77 mg)

Waktu (menit)	Serapan	Fp	Kadar sampel (µg/mL)	Kadar (µg/mL)	Jumlah (mg)	Koreksi (mg)	Total koreksi (mg)	Terdisolusi (mg)	Disolusi (%)
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0,5	0,79	1	12,07	12,07	10,9	0	0	10,86	43,86
1	0,381	4	5,874	23,5	21,1	0,23	0,23	21,38	86,32
3	0,429	4	6,602	26,41	23,8	0,26	0,5	24,26	97,96
5	0,438	4	6,738	26,95	24,3	0,27	0,77	25,02	101,00

Rata-rata terdisolusi

Waktu (menit)	Rata-rata terdisolusi (%)				
	F1	F2	F3	F4	F5
0	0	0	0	0	0
0,5	38,24	42,65	47,58	43,96	44,23
1	78,22	82,77	89,62	93,12	79,94
3	93,57	97,38	101,79	102,79	97,89
5	95,55	97,79	100,17	101,64	98,44

Simpangan baku jumlah obat yang terdisolusi

Waktu (menit)	Simpangan baku (%)				
	F1	F2	F3	F4	F5
0	0	0	0	0	0
0,5	4,65	2,41	1,89	1,42	0,34
1	0,96	7,82	0,97	1,95	6,70
3	1,25	7,36	1,67	0,89	0,07
5	0,66	7,61	2,41	1,37	3,19

Keterangan :

- fp = faktor pengenceran sampel
 kadar sampel = kadarketoprofen dalam sampel ($\mu\text{g/mL}$)
 kadar = kadar ketoprofen dalam larutan disolusi ($\mu\text{g/mL}$)
 jumlah = banyaknya ketoprofen dalam medium disolusi (900 mL)
 koreksi = jumlah ketoprofen dalam cuplikan sampel (mg)
 total koreksi = jumlah kumulatif koreksi (mg)
 terdisolusi = jumlah obat yang terlarut (mg)
 % disolusi = persentase jumlah obat yang terlarut (%)

Dissolution efficiency (DE₅)

Waktu (menit)	<i>Area Under Curve (AUC) (%menit)</i>					
	F1			F2		
	Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3	Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3
0,5	10,71	9,58	8,384	11,14	10,86	9,986
1	30,27	29,38	27,7	33,12	29,31	31,64
3	170,9	174,2	170,3	190,1	174,9	175,5
5	187,5	191	188,9	204,7	202,9	177,9
AUC total	399,4	404,1	395,2	439	417,9	395,1
Luas total	500	500	500	500	500	500
DE ₅ (%)	79,87	80,83	79,05	87,81	83,58	79,02

Waktu (menit)	<i>Area Under Curve (AUC) (%menit)</i>					
	F3			F4		
	Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3	Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3
0,5	11,81	12,41	11,47	11,18	11,21	10,58
1	34,43	34,86	34,43	33,92	34,63	34,26
3	194,2	190,4	194,2	194,8	196	196,9
5	203,4	198,6	203,4	203,9	204,5	204,9
AUC total	443,9	436,3	443,5	443,8	446,4	446,7
Luas total	500	500	500	500	500	500
DE ₅ (%)	88,77	87,27	88,7	88,75	89,28	89,33

Waktu (menit)	<i>Area Under Curve (AUC) (%menit)</i>		
	F5		
	Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3
0,5	11,08	11,13	10,96
1	29,32	31,26	32,55
3	170,8	178,4	184,3
5	192,7	197,3	199
AUC total	403,9	418,1	426,8
Luas total	500	500	500
DE ₅ (%)	80,77	83,63	85,36

Rata-rata Dissolution efficiency (DE ₅) (%)					
Replikasi	<i>Dissolution efficiency (%)</i>				
	F1	F2	F3	F4	F5
1	79,87	87,81	88,77	88,75	80,77
2	80,83	83,58	87,27	89,28	83,63
3	79,05	79,02	88,70	89,33	85,36
rata-rata	79,92	83,47	88,25	89,12	83,25
SD	0,89	4,40	0,85	0,32	2,32

Lampiran 7. Contoh perhitungan disolusi

F-1 replikasi 1

Bobot tablet = 200,6 mg, penetapan kadar = 24,75 mg

Kandungan ketoprofen = $\frac{\text{bobot tablet}}{\text{bobot total tablet dalam formula}} \times \text{hasil penetapan kadar}$

Kandungan ketoprofen = $\frac{200,6}{200} \times 24,75 \text{ mg} = 24,82 \text{ mg}$

Menit ke-	Serapan	Faktor pengenceran
0	0	0
0.5	0,784	1
1	0,345	4
3	0,406	4
5	0,411	4

Kadar ketoprofen dapat dihitung dengan menggunakan persamaan kurva baku ketoprofen dalam medium fosfat pH 7,5 sebagai berikut,

$$X = \frac{(A+0,0067)}{0,0660} \times \text{faktor pengenceran}$$

$W = X \times \text{volume medium disolusi}$

$$K = \frac{\text{volume sampling}}{\text{volume medium disolusi}} \times W_{n-1}$$

$TKW = TKW_{n-1} + K$

$W_{\text{tot}} = W + TKW$

$$\% W = \frac{W_{\text{tot}}}{\text{kandungan ketoprofen}} \times 100\%$$

Keterangan :

X = Kadar ketoprofen ($\mu\text{g/mL}$)

A = Serapan sampel

Fp = Faktor pengenceran

W = Jumlah obat yang terdisolusi (mg)

Medium disolusi = 900 ml dapar fosfat pH 7,5

Volume sampling = 10 ml

K = Koreksi (mg)

W_{n-1} = jumlah obat terdisolusi pada pengambilan sampling sebelumnya (mg)

TKW = Total koreksi (mg)

TKW_{n-1} = total koreksi pada sampling sebelumnya (mg)

W_{tot} = jumlah obat yang terdisolusi total (mg)

% W = persen disolusi (%)

Contoh perhitungan :

$$X_{0,5} = \frac{(0,784 + 0,0067)}{0,066} \cdot 1 = 11,98 \mu\text{g/mL} \rightarrow W_{0,5} = 11,98 \text{mg}/1000 \text{mL} \times 900 \text{mL} = 10,78 \text{mg}$$

$$K_{0,5} = 0, \text{TKW}_{0,5} = 0$$

$$Q_{0,5} = 10,78 + 0 = 10,78 \text{mg} \rightarrow \% W_{0,5} = \frac{10,78}{24,82} 100\% = 43,44\%$$

Dissolution Efficiency

$$\text{Luas}_{0,5} = \frac{1}{2} \text{ alas} \times (\% W_{0,5}) = \frac{1}{2} \times 0,5 \times 6,36 = 6,36$$

$$\text{Luas}_n (L) = \frac{1}{2} \text{ alas} \times (\% W_{n-1} + \% W_n)$$

$$\text{Luas total (AUC)} = L_{0,5} + L_1 + L_3 + L_5$$

$$\text{Luas total} = 5 \times 100 = 3000$$

$$\text{DE}_5 = \frac{\text{Luas AUC Total}}{\text{Luas Total}} \times 100\% = \frac{399,2}{500} 100\% = 79,84 \%$$

Lampiran 8. SPSS

1. Keseragaman bobot

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		KESERAGAMAN BOBOT
N		100
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	199.5150
	Std. Deviation	1.07547
Most Extreme Differences	Absolute	.116
	Positive	.116
	Negative	-.093
Kolmogorov-Smirnov Z		1.160
Asymp. Sig. (2-tailed)		.136

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Test of Homogeneity of Variances

KESERAGAMANBOBOT

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
2.001	4	95	.101

ANOVA

keseragamanbobot

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	9.309	4	2.327	2.102	.087
Within Groups	105.199	95	1.107		
Total	114.508	99			

Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

keseragamanbobot

LSD

(I) formula	(J) formula	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
formula 1	formula 2	.89000*	.33277	.009	.2294	1.5506
	formula 3	.31500	.33277	.346	-.3456	.9756
	formula 4	.21500	.33277	.520	-.4456	.8756
	formula 5	.15500	.33277	.642	-.5056	.8156
formula 2	formula 1	-.89000*	.33277	.009	-1.5506	-.2294
	formula 3	-.57500	.33277	.087	-1.2356	.0856
	formula 4	-.67500*	.33277	.045	-1.3356	-.0144
	formula 5	-.73500*	.33277	.030	-1.3956	-.0744
formula 3	formula 1	-.31500	.33277	.346	-.9756	.3456
	formula 2	.57500	.33277	.087	-.0856	1.2356
	formula 4	-.10000	.33277	.764	-.7606	.5606
	formula 5	-.16000	.33277	.632	-.8206	.5006
formula 4	formula 1	-.21500	.33277	.520	-.8756	.4456
	formula 2	.67500*	.33277	.045	.0144	1.3356
	formula 3	.10000	.33277	.764	-.5606	.7606
	formula 5	-.06000	.33277	.857	-.7206	.6006
formula 5	formula 1	-.15500	.33277	.642	-.8156	.5056
	formula 2	.73500*	.33277	.030	.0744	1.3956
	formula 3	.16000	.33277	.632	-.5006	.8206
	formula 4	.06000	.33277	.857	-.6006	.7206

*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

2. Keseragaman kandungan

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		keseragamankandungan
N		15
Normal Parameters ^a	Mean	99.9834
	Std. Deviation	1.06079
Most Extreme Differences	Absolute	.245
	Positive	.171
	Negative	-.245
Kolmogorov-Smirnov Z		.949
Asymp. Sig. (2-tailed)		.328

a. Test distribution is Normal.

Test of Homogeneity of Variances

keseragamankandungan

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
8.793	4	10	.003

Kruskal-Wallis Test

Ranks

	Formulasi	N	Mean Rank
Keseragamankandungan	formula 1	3	8.67
	formula 2	3	6.50
	formula 3	3	8.83
	formula 4	3	6.00
	formula 5	3	10.00
	Total		15

Test Statistics^{a,b}

	Keseragamankandungan
Chi-Square	1.711
df	4
Asymp. Sig.	.789

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: formulasi

3. Kerapuhan

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		KERAPUHAN
N		15
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	.84800
	Std. Deviation	.136130
Most Extreme Differences	Absolute	.126
	Positive	.115
	Negative	-.126
Kolmogorov-Smirnov Z		.489
Asymp. Sig. (2-tailed)		.970

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Test of Homogeneity of Variances

KERAPUHAN

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
1.679	4	10	.231

ANOVA

KERAPUHAN

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	.023	4	.006	.238	.910
Within Groups	.237	10	.024		
Total	.259	14			

Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

KERAPUHAN

LSD

(I) OBAT	(J) OBAT	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
FORMULA1	FORMULA2	-.063333	.125663	.625	-.34333	.21666
	FORMULA3	-.013333	.125663	.918	-.29333	.26666
	FORMULA4	.000000	.125663	1.000	-.27999	.27999
	FORMULA5	-.096667	.125663	.460	-.37666	.18333
FORMULA2	FORMULA1	.063333	.125663	.625	-.21666	.34333
	FORMULA3	.050000	.125663	.699	-.22999	.32999
	FORMULA4	.063333	.125663	.625	-.21666	.34333
	FORMULA5	-.033333	.125663	.796	-.31333	.24666
FORMULA3	FORMULA1	.013333	.125663	.918	-.26666	.29333
	FORMULA2	-.050000	.125663	.699	-.32999	.22999
	FORMULA4	.013333	.125663	.918	-.26666	.29333
	FORMULA5	-.083333	.125663	.522	-.36333	.19666

FORMULA4	FORMULA1	.000000	.125663	1.000	-.27999	.27999
	FORMULA2	-.063333	.125663	.625	-.34333	.21666
	FORMULA3	-.013333	.125663	.918	-.29333	.26666
	FORMULA5	-.096667	.125663	.460	-.37666	.18333
FORMULA5	FORMULA1	.096667	.125663	.460	-.18333	.37666
	FORMULA2	.033333	.125663	.796	-.24666	.31333
	FORMULA3	.083333	.125663	.522	-.19666	.36333
	FORMULA4	.096667	.125663	.460	-.18333	.37666

4. Kekerasan

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		Kekerasan
N		15
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	3.81113
	Std. Deviation	.651747
Most Extreme Differences	Absolute	.159
	Positive	.159
	Negative	-.127
Kolmogorov-Smirnov Z		.617
Asymp. Sig. (2-tailed)		.842

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Test of Homogeneity of Variances

Kekerasan

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
1.265	4	10	.346

ANOVA

Kekerasan

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	2.910	4	.728	2.396	.120
Within Groups	3.037	10	.304		
Total	5.947	14			

Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

kekerasan
LSD

(I) obat	(J) obat	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
formula1	formulai2	.994000	.449950	.052	-.00855	1.99655
	formulai3	1.288667	.449950	.017	.28612	2.29122
	formula4	1.039000	.449950	.044	.03645	2.04155
	formula5	.844333	.449950	.090	-.15822	1.84688
formulai2	formula1	-.994000	.449950	.052	-1.99655	.00855
	formulai3	.294667	.449950	.527	-.70788	1.29722
	formula4	.045000	.449950	.922	-.95755	1.04755
	formula5	-.149667	.449950	.746	-1.15222	.85288
formulai3	formula1	-1.288667	.449950	.017	-2.29122	-.28612
	formulai2	-.294667	.449950	.527	-1.29722	.70788
	formula4	-.249667	.449950	.591	-1.25222	.75288
	formula5	-.444333	.449950	.347	-1.44688	.55822
formula4	formula1	-1.039000	.449950	.044	-2.04155	-.03645
	formulai2	-.045000	.449950	.922	-1.04755	.95755
	formulai3	.249667	.449950	.591	-.75288	1.25222
	formula5	-.194667	.449950	.674	-1.19722	.80788
formula5	formula1	-.844333	.449950	.090	-1.84688	.15822
	formulai2	.149667	.449950	.746	-.85288	1.15222
	formulai3	.444333	.449950	.347	-.55822	1.44688
	formula4	.194667	.449950	.674	-.80788	1.19722

*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

5. Waktu pembasahan

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		WAKTU PEMBASAHAN
N		30
Normal Parameters ^{a, b}	Mean	16.87300
	Std. Deviation	3.710279
Most Extreme Differences	Absolute	.118
	Positive	.118
	Negative	-.116
Kolmogorov-Smirnov Z		.644
Asymp. Sig. (2-tailed)		.802

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Test of Homogeneity of Variances

WAKTUPEMBASAHAN

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
1.335	4	25	.284

ANOVA

WAKTU PEMBASAHAN

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	241.777	4	60.444	9.598	.000
Within Groups	157.442	25	6.298		
Total	399.219	29			

Post Hoc Tests**Multiple Comparisons**

WAKTUPEMBASAHAN

LSD

(I) OBAT	(J) OBAT	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
F1	F2	1.223333*	1.448871	.406	-1.76067	4.20734
	F3	3.778333*	1.448871	.015	.79433	6.76234
	F4	5.308333*	1.448871	.001	2.32433	8.29234
	F5	-2.775000	1.448871	.067	-5.75901	.20901
F2	F1	-1.223333	1.448871	.406	-4.20734	1.76067
	F3	2.555000	1.448871	.090	-.42901	5.53901
	F4	4.085000*	1.448871	.009	1.10099	7.06901
	F5	-3.998333*	1.448871	.011	-6.98234	-1.01433
F3	F1	-3.778333*	1.448871	.015	-6.76234	-.79433
	F2	-2.555000	1.448871	.090	-5.53901	.42901
	F4	1.530000	1.448871	.301	-1.45401	4.51401
	F5	-6.553333*	1.448871	.000	-9.53734	-3.56933
F4	F1	-5.308333*	1.448871	.001	-8.29234	-2.32433
	F2	-4.085000*	1.448871	.009	-7.06901	-1.10099
	F3	-1.530000	1.448871	.301	-4.51401	1.45401
	F5	-8.083333*	1.448871	.000	-11.06734	-5.09933
F5	F1	2.775000	1.448871	.067	-.20901	5.75901
	F2	3.998333*	1.448871	.011	1.01433	6.98234
	F3	6.553333*	1.448871	.000	3.56933	9.53734
	F4	8.083333*	1.448871	.000	5.09933	11.06734

* . The mean difference is significant at the 0.05 level.

6. Waktu hancur *in vitro*

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		WAKTUHANCURINVITRO
N		30
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	23.73400
	Std. Deviation	10.803175
Most Extreme Differences	Absolute	.235
	Positive	.235
	Negative	-.138
Kolmogorov-Smirnov Z		1.288
Asymp. Sig. (2-tailed)		.073

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Test of Homogeneity of Variances

WAKTUHANCURINVITRO

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
3.036	4	25	.564

ANOVA

WAKTUHANCURINVITRO

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	3308.755	4	827.189	272.838	.000
Within Groups	75.795	25	3.032		
Total	3384.549	29			

Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

WAKTUHANCURINVITRO

LSD

(I) OBAT	(J) OBAT	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
FORMULA1	FORMULA2	18.720000*	1.005284	.000	16.64958	20.79042
	FORMULA3	26.058333*	1.005284	.000	23.98791	28.12876
	FORMULA4	30.851667*	1.005284	.000	28.78124	32.92209
	FORMULA5	18.500000*	1.005284	.000	16.42958	20.57042
FORMULA2	FORMULA1	-18.720000*	1.005284	.000	-20.79042	-16.64958
	FORMULA3	7.338333*	1.005284	.000	5.26791	9.40876
	FORMULA4	12.131667*	1.005284	.000	10.06124	14.20209
	FORMULA5	-.220000	1.005284	.829	-2.29042	1.85042
FORMULA3	FORMULA1	-26.058333*	1.005284	.000	-28.12876	-23.98791
	FORMULA2	-7.338333*	1.005284	.000	-9.40876	-5.26791
	FORMULA4	4.793333*	1.005284	.000	2.72291	6.86376
	FORMULA5	-7.558333*	1.005284	.000	-9.62876	-5.48791
FORMULA4	FORMULA1	-30.851667*	1.005284	.000	-32.92209	-28.78124
	FORMULA2	-12.131667*	1.005284	.000	-14.20209	-10.06124
	FORMULA3	-4.793333*	1.005284	.000	-6.86376	-2.72291
	FORMULA5	-12.351667*	1.005284	.000	-14.42209	-10.28124
FORMULA5	FORMULA1	-18.500000*	1.005284	.000	-20.57042	-16.42958
	FORMULA2	.220000	1.005284	.829	-1.85042	2.29042
	FORMULA3	7.558333*	1.005284	.000	5.48791	9.62876
	FORMULA4	12.351667*	1.005284	.000	10.28124	14.42209

*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

7. Waktu hancur *in vivo*

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		WHINVIVO
N		100
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	22.5729
	Std. Deviation	8.08947
Most Extreme Differences	Absolute	.130
	Positive	.098
	Negative	-.130
Kolmogorov-Smirnov Z		1.297
Asymp. Sig. (2-tailed)		.069

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Test of Homogeneity of Variances

WH INVIVO

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
7.395	4	95	.000

Kruskal-Wallis Test

Ranks

		N	Mean Rank
WHINVIVO	OBAT FORMULA1	20	77.23
	FORMULA2	20	55.55
	FORMULA3	20	30.53
	FORMULA4	20	10.50
	FORMULA5	20	78.70
	Total	100	

Test Statistics^{a,b}

		WH INVIVO
Chi-Square		83.980
Df		4
Asymp. Sig.		.000

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: OBAT

Test Statistics^{a,b}

	Keseragaman kandungan
Chi-Square	1.711
Df	4
Asymp. Sig.	.789

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: formulasi

8. DE 5**One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test**

		DE5
N		15
Normal Parameters ^a	Mean	84.8012
	Std. Deviation	4.03819
Most Extreme Differences	Absolute	.196
	Positive	.171
	Negative	-.196
Kolmogorov-Smirnov Z		.760
Asymp. Sig. (2-tailed)		.611

a. Test distribution is Normal.

Test of Homogeneity of Variances

DE5

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
2.374	4	10	.122

ANOVA

DE5

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	175.669	4	43.917	8.345	.003
Within Groups	52.628	10	5.263		
Total	228.297	14			

Descriptives

DE5

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
					formula 1	3		
formula 2	3	83.4700	4.39603	2.53805	72.5497	94.3903	79.02	87.81
formula 3	3	88.2467	.84654	.48875	86.1437	90.3496	87.27	88.77
formula 4	3	89.1200	.32140	.18556	88.3216	89.9184	88.75	89.33
formula 5	3	83.2533	2.31807	1.33834	77.4949	89.0117	80.77	85.36
Total	15	84.8012	4.03819	1.04265	82.5649	87.0375	79.02	89.33

Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

DE5

LSD

(I) formula	(J) formula	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
formula 1	formula 2	-3.55400	1.87311	.087	-7.7275	.6195
	formula 3	-8.33067*	1.87311	.001	-12.5042	-4.1571
	formula 4	-9.20400*	1.87311	.001	-13.3775	-5.0305
	formula 5	-3.33733	1.87311	.105	-7.5109	.8362
formula 2	formula 1	3.55400	1.87311	.087	-.6195	7.7275
	formula 3	-4.77667*	1.87311	.029	-8.9502	-.6031
	formula 4	-5.65000*	1.87311	.013	-9.8235	-1.4765
	formula 5	.21667	1.87311	.910	-3.9569	4.3902
formula 3	formula 1	8.33067*	1.87311	.001	4.1571	12.5042
	formula 2	4.77667*	1.87311	.029	.6031	8.9502
	formula 4	-.87333	1.87311	.651	-5.0469	3.3002
	formula 5	4.99333*	1.87311	.024	.8198	9.1669
formula 4	formula 1	9.20400*	1.87311	.001	5.0305	13.3775
	formula 2	5.65000*	1.87311	.013	1.4765	9.8235
	formula 3	.87333	1.87311	.651	-3.3002	5.0469
	formula 5	5.86667*	1.87311	.011	1.6931	10.0402
formula 5	formula 1	3.33733	1.87311	.105	-.8362	7.5109
	formula 2	-.21667	1.87311	.910	-4.3902	3.9569
	formula 3	-4.99333*	1.87311	.024	-9.1669	-.8198
	formula 4	-5.86667*	1.87311	.011	-10.0402	-1.6931

*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

9. Q3

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		Q3
N		15
Normal Parameters ^a	Mean	98.6727
	Std. Deviation	4.49041
Most Extreme Differences	Absolute	.199
	Positive	.127
	Negative	-.199
Kolmogorov-Smirnov Z		.772
Asymp. Sig. (2-tailed)		.590
a. Test distribution is Normal.		

Test of Homogeneity of Variances

Q3

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
10.930	4	10	.001

Kruskal-Wallis Test

Ranks

	formulasi	N	Mean Rank
Q3	formulasi 1	3	3.00
	formulasi 2	3	7.33
	formulasi 3	3	10.33
	formulasi 4	3	13.33
	formulasi 5	3	6.00
	Total		15

Test Statistics^{a,b}

	Q3
Chi-Square	9.500
Df	4
Asymp. Sig.	.050

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: formulasi

10. Uji tanggap rasa**Crosstabs****Case Processing Summary**

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
formulasi * rasa	100	100.0%	0	.0%	100	100.0%

formulasi * rasa Crosstabulation

Count

		Rasa			Total
		manis	sedang	Pahit	
Formulasi	formula 1	5	14	1	20
	formula 2	6	14	0	20
	formula 3	11	9	0	20
	formula 4	14	6	0	20
	formula 5	9	9	2	20
Total		45	52	3	100

Chi-Square Tests

	Value	Df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	16.064 ^a	8	.041
Likelihood Ratio	16.721	8	.033
Linear-by-Linear Association	3.196	1	.074
N of Valid Cases	100		

a. 5 cells (33.3%) have expected count less than 5. The minimum expected count is .60.


Lampiran 8. Sertifikat analisis ketoprofen

Certificate of Analysis


Item Number : C-30413-00
 Description : KETOPROFEN
 Batch No. : 400350308

Manufacturing Date : 13-OCT-15
 Expired Date : 12-OCT-18


NUMBER	CHARACTERISTIC	SPECIFICATION	ACTUAL RESULTS	MEASURE	PASS
10	Physical Description	A white or almost white, odorless or almost odorless crystalline powder.	Conform		Accept
20	Solubility	Practically insoluble in water, freely soluble in ethanol, chloroform, and ether.	Conform		Accept
30	Infrared absorption spectrophotometry	Positive	Positive		Accept
31	UV absorption spectrophotometry	Positive	Positive		Accept
40	Melting range	93 deg C - 96 deg C	94	deg C	Accept
50	Loss on drying	<= 0.5 %	0.1	%	Accept
60	Sulphated ash	<= 0.2 %	0.1	%	Accept
70	Specific optical Rotation	(-1 deg) - (+1 deg)	-1	deg	Accept
80	Heavy metals	<= 20 ppm (Method II)	< 20	ppm	Accept
90	Assay	98.5 % - 100.5 % (calculated on the dried basis)	99.2	%	Accept

15 December 2016

 Effendi, S.Si, Apt.
 Quality Manager

Lampiran 9. Sertifikat analisis crosprovidone Cl

Certificate of Analysis					
Item Number : D-40311-00		Description : CROSPROVIDONE CL		Manufacturing Date : 01-MAR-16	
Batch No : 400349326				Expired Date : 01-MAR-19	
NUMBER	CHARACTERISTIC	SPECIFICATION	ACTUAL RESULTS	MEASURE	PASS
10	Appearance	White or yellowish-white powder or flakes, hygroscopic.	Conform		Accept
20	Solubility	Practically insoluble in water, alcohol and methylene chloride.	Conform		Accept
30	Infrared absorption spectrophotometry	Positive	Positive		Accept
40	Identification chemical reaction	Positive	Positive		Accept
50	Water content (KF)	<= 5.0 %	3.7	%	Accept
60	Loss on drying	<= 5.0 %	1.6	%	Accept
70	pH	5.0 - 7.5 (1% suspension in water).	5.8		Accept
80	Water soluble substance	<= 1.0 %	0.2	%	Accept
90	Sulphated ash	<= 0.1 %	0.0	%	Accept
100	Heavy metals	<= 10 ppm (Method II)	< 10	ppm	Accept
15 December 2016					
 Effendi, S.Si. Apt. Quality Manager					
DIS - FORM - QAS - 071 (Rev 00) Effective Date 2007					

Lampiran 10. Sertifikat analisis *croscarmellose sodium*

Certificate of Analysis					
Item Number	: D-40078-00		Manufacturing Date	: 30-MAR-16	
Description	: CROSCARMELLOSE SODIUM / AC-DI-SOL		Expired Date	: 30-MAR-19	
Batch No	: 400345607				
NUMBER	CHARACTERISTIC	SPECIFICATION	ACTUAL RESULTS	MEASURE	PASS
10	Appearance	White or greyish-white powder	Conform		Accept
20	Solubility	Practically insoluble in acetone, ethanol absolute, and toluene	Conform		Accept
30	Identification A	Positive	Positive		Accept
31	Identification B	Positive	Positive		Accept
32	Identification C	Positive	Positive		Accept
40	pH	5.0 - 7.0	6.9		Accept
50	Sodium chloride and Sodium glycolate	<= 0.5 %	< 0.5	%	Accept
60	Water Soluble Substances	<= 10.0 %	2.9	%	Accept
70	Heavy metals	<= 10 ppm	< 10	ppm	Accept
80	Loss on drying	<= 10.0 %	2.3	%	Accept
90	Sulphated Ash	14.0 % - 28.0 %	16.1	%	Accept
100	Aerobic Bacteria	<= 1000 CFU/g	< 10	CFU/g	Accept
101	Fungi	<= 100 CFU/g	< 10	CFU/g	Accept
102	Echerichia coli	Negative /g	Negative	/g	Accept
110	Settling volume	10.0 mL - 30.0 mL	22.0	mL	Accept
15 December 2016					
 Effendi, S.Si. Apt. Quality Manager					
DIS - FORM - QAS - 071 (Rev.00) Effective Date 2007					

Lampiran 11. Sertifikat analisis manitol


Certificate of Analysis

Item Number : D-40338-00
 Description : MANNITOL
 Batch No. : 400360946

Manufacturing Date : 06-AUG-16
 Expired Date : 05-AUG-19

NUMBER	CHARACTERISTIC	SPECIFICATION	ACTUAL RESULTS	MEASURE	PASS
10	Appearance	Crystal powder or free-flowing granule, white, odorless, sweet taste	Conform		Accept
20	Solubility	freely soluble in water, soluble in alkaline solutions, slightly soluble in pyridine, very slightly soluble in ethanol, practically insoluble in ether	Conform		Accept
30	Infrared absorption Spectrophotometry	Positive	Positive		Accept
40	Reducing sugars	(A very slight precipitate is formed)	Conform		Accept
50	Acidity	(Maximum 0.3 ml NaOH 0.020 N)	Conform		Accept
60	Loss on drying	<= 0.3 %	0.0		Accept
70	Melting range	164 deg C – 169 deg C (softened at the lower temperature)	167	deg C	Accept
80	Limit of sulfate	<= 0.01 %	<= 0.01	%	Accept
90	Limit of chloride	<= 0.007 %	<= 0.007	%	Accept
100	Specific optical rotation	>= +137 deg	+139	deg	Accept
110	Assay	96.0 % - 101.5 % (Calculated on anhydrous substance)	100.5	%	Accept

15 December 2016


Effendi S.Si Apt
 Quality Manager

Lampiran 12. Sertifikat analisis microcrystalline cellulose pH 102


Certificate of Analysis

Item Number : D-40022-00
 Description : MICROCRYSTALLINE CELLULOSE PH-102
 (CEOLUS / VIVAVUR102)
 Batch No. : 400362887

Manufacturing Date : 20-SEP-16
 Expired Date : 30-SEP-19

NUMBER	CHARACTERISTIC	SPECIFICATION	ACTUAL RESULTS	MEASURE	PASS
10	Appearance	White or almost white, odorless or almost odorless powder	Conform		Accept
20	Solubility	Practically insoluble in water. Slightly soluble in 5 % NaOH Solution, practically insoluble in acid and organic solvent	Conform		Accept
30	Identification	Positive	Positive		Accept
40	Flowbility (ring)	<= 18 mm	16	mm	Accept
50	Bulk density	0.28 g/mL – 0.33 g/mL	0.33	g/mL	Accept
60	Tapped density	As Information	0.53	%	Accept
70	Particle distribution	A As Information	0.06	%	Accept
71	Particle distribution	B As Information	0.14	%	Accept
72	Particle distribution	C As Information	28.57	%	Accept
73	Fines	As Information	71.22	%	Accept
80	pH	5.0- 7.0 (12.5 % solution in water)	6.7		Accept
90	Loss on drying	<= 7.0 %	3.9	%	Accept
100	Sulphated ash	<= 0.05 %	0.01	%	Accept
110	Heavy metals	<= 10 ppm (Method II)	< 10	ppm	Accept
120	Total viable aerobic Microbial counts	<= 1000 CFU/g	< 10	CFU/g	Accept
121	Total combined molds And yeast	<= 100 CFU/g	< 10	CFU/g	Accept
126	Escherichia Coli.	Negative / 10 g	Negative	/ 10 g	Accept
130	Salmonella sp.	Negative / 10 g	Negative	/ 10 g	Accept
140	Pseudomonas aeruginosa.	Negative / 10 g	Negative	/ 10 g	Accept
150	Staphylococcus aureus.	Negative / 10 g	Negative	/ 10 g	Accept

15 December 2016


Effendi, S.Si, Apt
 Quality Manager

Lampiran 13. Sertifikat analisis β siklodekstrin

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



LAPORAN ANALISA BAHAN BAKU

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

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°	+161,2°
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

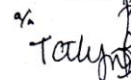
Pustaka : USP 34*

Kesimpulan : Memenuhi Syarat

Bandung, 27-03-2014

Penanggung Jawab :

AMQC



(Diah Sofiyanti, S.Si, Apt)

Ket. : (*) Coret yang tidak perlu

Halaman 1 dari 1
Jl. Pajajaran No. 29 -31

Bandung 40171

Indonesia

Telp. (022) 4234043, 4204044

Fax. (022) 4237079