

**OPTIMASI CAMPURAN AMILUM MANIHOT DAN AVICEL PH 101
DALAMPENBUATAN HOST CAMPURAN INTERAKTIF PREDNISON
SECARA SLD DENGAN PENAMBAHANSURFAKTAN PEG 4000**



Oleh :

**Riaya Shally Retmana
19133728A**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2017**

**OPTIMASI CAMPURAN AMILUM MANIHOT DAN AVICEL PH 101
DALAM PEMBUATAN HOST CAMPURAN INTERAKTIF PREDNISON
SECARA SLD DENGAN PENAMBAHAN SURFAKTAN PEG 4000**

SKRIPSI

*Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai
derajat S1 Farmasi (S.F.)
Program Studi Ilmu Farmasi pada Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi Surakarta*

Oleh :

**Riaya Shally Retmana
19133728A**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2017**

PENGESAHAN SKRIPSI

berjudul

**OPTIMASI CAMPURAN AMILUM MANIHOT DAN AVICEL PH 101
DALAM PEMBUATAN HOST CAMPURAN INTERAKTIF PREDNISON
SECARA SLD DENGAN PENAMBAHAN SURFAKTAN PEG 4000**

Oleh :

Riaya Shally Retmana

19133728A

Dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi

Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi

Pada tanggal : 7 Juni 2017

Mengetahui,

Fakultas Farmasi

Universitas Setia Budi



Prof. Dr. ... M., M.Sc., Apt

Pembimbing,

Dewi Ekowati, M.Sc., Apt

Pembimbing Pendamping

Ilham Kuncenyo, M.Sc., Apt

Penguji :

1. Siti Aisyah, M.Sc., Apt
2. Iswandi, S.Si., M.Farm., Apt
3. Anita Nilawati, M.Farm., Apt
4. Dewi Ekowati, M.Sc., Apt

Handwritten signatures and initials on a dotted line background.

PERSEMBAHAN

Tugas Akhir ini saya persembahkan untuk:

1. Drs. Mohammad Mochtadi dan Endang Susilowati selaku kedua orang tua yang telah memberikan dukungan penuh baik moril maupun materiil.
2. Kakak kandung saya Uzi Maurina Firmani
3. Dosen pembimbing Tugas Akhir saya Dewi Ekowati, M.Sc., Apt. dan Ilham Kuncahyo, M.Sc., Apt.
4. Sahabat – sahabat saya, para entut, Khanza, Dita, dan Rindi yang selama ini selalu mendukung saya.
5. Serta semua pihak yang telah membantu jalannya penelitian dan penyusunan tugas akhir ini yang tidak bisa saya sebutkan namanya satu-persatu.

PERNYATAAN

Dengan ini 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.

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

Surakarta, Juni 2017

Tanda Tangan



Riaya Shally Retmana

KATA PENGANTAR

Alhamdulillah rabbil'alamin penulis panjatkan puji syukur dan kehadiran Allah SWT atas segala limpahan rahmat dan berkah-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian tugas akhir hingga akhir penyusunan laporan tugas akhir berjudul optimasi campuran amilum manihot dan avicel PH 101 dalam pembuatan Host Campuran Interaktif dengan penambahan **OPTIMASI CAMPURAN AMILUM MANIHOT DAN AVICEL PH 101 DALAM PEMBUATAN HOST CAMPURAN INTERAKTIF PREDNISON SECARA SLD DENGAN PENAMBAHAN SURFAKTAN PEG 4000** dengan baik dan lancar.

Penelitian tugas akhir dan penyusunan laporannya merupakan salah satu syarat untuk dapat memperoleh gelar Sarjana Farmasi di Universitas Setia Budi Surakarta.

Penulis menyadari bahwa dalam melaksanakan penelitian tugas akhir dan penyusunan laporan ini, penulis telah mendapatkan dorongan, bimbingan dan bantuan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penyusun ingin menyampaikan rasa terima kasih kepada:

1. Dr. Ir. Djoni Tarigan, MBA. , selaku Rektor Universitas Setia Budi Surakarta
2. Prof. Dr. RA. Oetari, S.U. , M.Sc. , Apt. , selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta.
3. Dewi ekowati, M.Sc., Apt dan Ilham Kuncahyo, M.Sc., Apt. , selaku dosen pembimbing tugas akhir
4. Kedua orang tua yang selalu memberikan do'a restunya dan dukungan baik secara moril maupun materil.
5. Teman-teman S1 Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta angkatan tahun 2013.
6. Berbagai pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu per satu, yang telah memberikan segala bantuan dan dukungannya.

Semoga Allah SWT. memberikan balasan yang lebih baik atas segala bantuan yang diberikan.

Penyusun menyadari sepenuhnya bahwa laporan ini masih jauh dari sempurna, maka penyusun sangat mengharapkan kritik dan saran demi tersusunnya laporan tugas akhir yang lebih baik di masa yang akan datang. Namun meskipun demikian penyusun tetap berharap laporan ini dapat bermanfaat bagi pembaca yang membutuhkan.

Surakarta, Juni 2017

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
PENGESAHAN SKRIPSI	Error! Bookmark not defined.
PERSEMBAHAN	ii
PERNYATAAN.....	Error! Bookmark not defined.
KATA PENGANTAR	iv
DAFTAR ISI.....	vii
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR TABEL.....	xi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xii
INTISARI.....	xiii
ABSTRACT.....	xiv
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang.....	1
B. Perumusan Masalah.....	4
C. Tujuan Penelitian.....	4
D. Kegunaan Penelitian.....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	5
A. Tablet.....	5
B. Bahan Tambahan Tablet.....	6
1. Zat aktif	6
2. Zat tambahan (eksipien)	6
2.1 Bahan pengisi (<i>diluents/fillers</i>).....	7
2.2 Bahan pengikat (<i>binders</i>).....	7
2.3 Bahan penghancur (<i>disintegrants</i>).....	8
2.4 Bahan pelicin (<i>anti frictional agents</i>).....	8
C. Metode Pembuatan Tablet.....	8
D. Evaluasi Tablet	10
1. Kekerasan tablet	10
Kerapuhan tablet	10

Waktu hancur tablet	10
Kadar zat berkhasiat	10
Keseragaman sediaan	11
5.1 Disolusi.....	11
E. Pencampuran	12
1. Pencampuran non interaktif.....	12
Pencampuran interaktif	13
Segregasi dalam campuran interaktif	15
3.1 <i>Trajectory segregation</i>	15
3.2 <i>Perlocation segregation</i>	15
3.3 <i>Surface segregation</i>	16
3.4 <i>Single large particle segregation</i>	16
Adhesivitas pada campuran interaktif.....	16
4.1. Sifat permukaan partikel pembawa	16
4.2. Kadar zat aktif	17
4.3. Ukuran partikel yang melekat	17
4.4. Ukuran partikel pembawa	17
Campuran interaktif terner	17
F. Mikronisasi	17
G. Disolusi.....	18
H. Simplex Lattice Design	18
I. Spektrofotometri Ultraviolet	20
J. Monografi Bahan.....	21
1. Prednison	21
1.1 Sifat fisika kimia	21
1.2 Deskripsi prednison	22
2. Amilum.....	22
3. Avicel ph 101	22
4. PEG 4000	23
5. Mg stearat	24
K. Landasan teori	24
L. Hipotesis	26

BAB III METODE PENELITIAN..... 27

A. Populasi dan Sampel.....	27
B. Variabel Penelitian	27
1. Identifikasi variabel utama	27
2. Klasifikasi variabel utama	27
3. Definisi operasional variabel utama	28
C. Alat dan Bahan	28
1. Alat	28
2. Bahan.....	28
D. Jalannya Penelitian	29
1. Formula tablet prednison.....	29
2. Pembuatan musilago amili 10%	29
3. Pembuatan granul pembawa/ granulatium simplex.....	29

4.	Evaluasi mutu fisik granul.....	29
4.1.	Uji waktu alir.....	29
4.2.	Uji sudut diam.	29
5.	Proses pencampuran interaktif prednison.....	30
6.	Pembuatan tablet	30
7.	Penentuan λ_{max} dan pembuaan kurva baku	30
7.1.	Kurva baku prednison dalam etanol.....	30
7.2.	Kurva baku prednisone dalam air suling.....	31
8.	Pemeriksaan sifat fisik tablet.....	31
8.1.	Keseragamann bobot tablet	31
8.2.	Uji kandungan.	32
8.3.	Kekerasan tablet	32
8.4.	Kerapuhan tablet.....	32
8.5.	Waktu hancur	32
9.	Uji disolusi	33
10.	Penentuan profil sifat fisik granul dan tablet.....	33
11.	Penentuan formula optimum	33
12.	Uji validasi	34
E.	Analisis Hasil.....	34
F.	Jalannya Penelitian	35
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN.....		37
A.	Sifat Fisik Granul dan Tabel serta Disolusi Tablet	37
1.	Waktu alir	37
2.	Sudut diam.....	38
3.	Uji homogenitas	39
B.	Kurva Kalibrasi	39
1.	Pembuatan kurva kalibrasi	39
1.1	Penentuan panjang gelombang maksimum etanol 96%.39	39
1.2	Penetapan operating time.	40
1.3	kurva kalibrasi.....	40
1.4	Penetapan operating time prednison dalam air suling. .	41
C.	Pemeriksaan Mutu Fisik Tablet.....	41
1.	Keseragaman Bobot	41
2.	kekerasan	42
3.	Kerapuhan	43
4.	Waktu hancur	45
D.	Disolusi.....	47
E.	Formula optimum	49
F.	Pemeriksaan sifat fisik tablet formula optimum.....	50
G.	Verifikasi formula optimum	51
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....		52
A.	Kesimpulan.....	52
B.	Saran	52

DAFTAR PUSTAKA	53
LAMPIRAN	61

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Ilustrasi suatu bentuk campuran	12
Gambar 2. Segregasi unit interaktif	16
Gambar 3. Struktur kimia Prednison.....	21
Gambar 4. Skema jalannya penelitian.....	35
Gambar 5. Skema pembuatan formula optimum	36
Gambar 1. Kurva baku prednison dalam etanol.....	41
Gambar 2. Kurva kalibrasi prednison air suling.....	42
Gambar 3. Profil kerapuhan.....	44
Gambar 4. Profil waktu hancur tablet.....	46
Gambar 5. Hasil uji disolusi pada Q30.....	47
Gambar 6. Profil disolusi.....	48
Gambar 7. Hasil formula optimum.....	49

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Formula tablet prednison disajikan	29
Tabel 2. Keseragaman bobot tablet.....	31
Tabel 3. Hasil pemeriksaan sifat fisik massa tablet prednison.....	38
Tabel 4. Hasil uji disolusi Q30.....	47
Tabel 5. Kriteria formula optimum.....	48
Tabel 6. Hasil uji disolusi tablet formula optimum.....	50
Tabel 7. Hasil verifikasi formula optimum dengan one sample t-test.....	50

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Sertifikat analisis <i>prednison micronized</i>	61
Lampiran 2. Uji mutu fisik granul	62
Lampiran 3. Hasil uji homogenitas.....	63
Lampiran 4. Keseragaman bobot.....	64
Lampiran 5. Kekerasan Tablet.....	65
Lampiran 6. Kerapuhan Tablet	66
Lampiran 7. Waktu hancur tablet	66
Lampiran 8. Pembuatan seri kurva baku prednison dalam etanol 96%	67
Lampiran 9. Hasil uji keseragaman kandungan.....	69
Lampiran 10. Pembuatan larutan baku prednison dalam air suling.....	70
Lampiran 11. Hasil uji disolusi.....	60
Lampiran 12. Uji sifat fisik tablet formula optimum.....	88
Lampiran 13. Hasil tablet formula optimum campuran interaktif prednison	90
Lampiran 14. Metode validasi	92
Lampiran 15. Hasil uji normalitas dan homogenitas dengan uji Kolmogorov- Smirnov	94
Lampiran 16. Hasil uji disolusi tablet formula optimum campuran interaktif prednison	108

INTISARI

RETMANA, SR., 2017, OPTIMASI CAMPURAN AMILUM MANIHOT DAN AVICEL PH 101 DALAM PEMBUATAN HOST CAMPURAN INTERAKTIF PREDNISON SECARA SLD DENGAN PENAMBAHAN SURFAKTAN PEG 4000, SKRIPSI, FAKULTAS FARMASI, UNIVERSITAS SETIA BUDI, SURAKARTA.

Prednison mempunyai kelarutan yang buruk dalam air sehingga berpengaruh terhadap bioavailabilitasnya. Metode campuran interaktif merupakan salah satu cara untuk mempercepat kelarutan obat dengan menempatkan obat dalam bentuk *micronized* menempel pada host (pembawa). Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh kombinasi bahan pengisi amilum dan avicel PH 101 sebagai host dalam pembuatan campuran interaktif tablet prednison. Proporsi optimum bahan pengisi amilum dan avicel PH 101 akan memberikan mutu fisik dan profil disolusi campuran interaktif prednison.

Penelitian dilakukan dengan 3 variasi bahan pengisi dengan proporsi 100% (93,5 mg) avicel PH 101 : 0% (0 mg) amilum ; 50% (46,75 mg) avicel PH 101 : 50% (46,75 mg) amilum dan 0% (0 mg) avicel PH 101 : 100% (93,5 mg) amilum. Masing-masing formula dilakukan proses pentabletan dan dilakukan pengujian terhadap titik kritis kerapuhan, waktu hancur dan disolusi. Hasil kemudian dilakukan analisa *simplex lattice design* untuk mendapatkan formula optimum.

Hasil dari penelitian ini diperoleh formula optimum yaitu proporsi avicel PH 101 yang lebih besar daripada amilum yaitu sebesar 82,654 mg : 10,846 mg, lalu kerapuhan sebesar 0,58 %, waktu hancur 4,83 menit dan disolusi Q30 106,08 %.

Kata Kunci : Prednison, Campuran interaktif, Host, *simplex lattice design*

ABSTRACT

RETMANA, SR., 2017, THE OPTIMIZATION OF AMYLUM MANIHOT AND AVICEL PH 101 MIXTURE IN THE MANUFACTURE OF INTERACTIVE PREDNISONE MIXTURE HOST BY MEANS OF SLD WITH SURFACTANT PEG 4000 ADDITION, THESIS, FACULTY OF PHARMACY, UNIVERSITY OF SETIA BUDI, SURAKARTA.

Prednisone has a poor solubility in water that affects its bioavailability. The interactive mix method is one way to speed up drug solubility by placing the drug in micronized form attached to the host (the carrier). This study aims to determine the effect of combination of amylum filler and avicel PH 101 as a host in the manufacture of an interactive mixture of prednisone tablets. The optimum proportion of amylum filler and avicel PH 101 Will provide the physical quality and dissolution profile of an interactive mixture of prednisone.

The study was conducted with 3 variations of the filler with the proportion of 100% (93,5 mg) avicel PH 101: 0% (0 mg) amylum; 50% (46.75 mg) avicel PH 101: 50% (46.75 mg) amylum and 0% (0 mg) avicel PH 101: 100% (97.5 mg) amylum. Each formulae was subject to the process of tableting and examination toward its critical point of fragility, time of disintegration and dissolution. The result was then analyzed by using *simplex lattice design* to meet the optimum formulae.

The study results in the optimum formula, that the proportion of avicel PH 101 is greater than that of 82.654 mg: 10.846 mg, alu fragmentation is equal to 0.91%, crushed time 3.16 minutes and dissolution of Q30 103.35%.

Kata Kunci : Prednisone, Interactive mixture, Host, simplex lattice design

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Obat yang mempunyai kelarutan buruk dalam air dapat menyebabkan absorpsi obat menjadi lambat yang kemudian berpengaruh pada bioavailabilitas. Hampir 40% obat yang ditemukan merupakan obat yang mempunyai kelarutan buruk dalam air (Chhaprel *et al.*, 2012). Maka dari itu, banyak metode yang telah dikembangkan untuk mengatasi masalah tersebut, yaitu dengan cara meningkatkan kelarutan suatu obat diantaranya adalah campuran interaktif (*ordered mixing*) (Saharan dan Choudhury 2012), liquidsolid (Javadzadeh *et al.*, 2007), dispersi solida, pengecilan ukuran partikel, nanosuspensi (Kumar *et al.*, 2011), campuran eutektik, mikroemulsi dan lain-lain (Patil *et al.*, 2011). Metode-metode tersebut mempunyai mekanisme pembuatan yang berbeda satu dengan yang lain. Dalam penelitian ini akan dibahas tentang peningkatan kelarutan dengan menggunakan metode campuran interaktif dan obat yang akan digunakan adalah Prednison.

Prednison merupakan kortikosteroid sintetik yang umumnya dikonsumsi oral dan dapat pula melalui injeksi intramuskular, intra rektal dan juga topikal seperti untuk obat tetes mata atau obat tetes telinga serta digunakan untuk mencegah pelepasan mediator dari dalam tubuh yang dapat menyebabkan inflamasi. Prednison efektif digunakan sebagai immunosupresan dan dapat mempengaruhi system imun tubuh. Karena itu dapat diberikan pada penyakit autoimun, penyakit inflamasi (asma, alergi berat, lupus eritematosus sistemik, artritis rheumatoid, dan sebagainya), uveitis, serta untuk mencegah reaksi penolakan pada transplantasi organ (Anonim 2009; Seedher N 1995; Farmakope Indonesia 1995).

Prednison mempunyai titik lebur yang cukup tinggi (230°C) dan sangat sukar larut dalam air. Berdasarkan sifat-sifat fisika kimia ini menunjukkan bahwa prednison memiliki absorpsi yang lambat di dalam tubuh, sehingga efek terapi cepat yang dikehendaki tidak terpenuhi (Anonim 1979).

Metode campuran interaktif adalah suatu metode pencampuran bahan aktif yang berukuran kecil ke permukaan partikel pembawa larut air (Saharan dan Choudhury 2011). Metode ini dapat digunakan untuk meningkatkan laju disolusi obat dan dapat untuk obat dengan dosis rendah. Dengan metode ini homogenitas selama proses dapat ditingkatkan dan dipertahankan (Saharan *et al.*, 2008). Adanya pembawa larut air dapat meningkatkan pembasahan dan kelarutan dari partikel obat, superdisintegran dapat mempercepat disintegrasi partikel obat, surfaktan untuk menurunkan tegangan permukaan antara partikel obat dan cairan (Saharan *et al.*, 2009), dan pengikat untuk mencegah kerapuhan granul.

Campuran interaktif merupakan campuran obat dalam ukuran micronized yang menempel pada permukaan partikel pembawa yang berukuran relatif lebih besar. Obat yang berpotensi tinggi (berdosis rendah) seperti klorfeniramin maleat dan prednison, metode ini menguntungkan karena dapat menjamin homogenitas dan stabilitas, dalam arti tidak mudah mengalami segregasi. Obat yang sukar larut dalam air seperti prednison (Anonim 1979), sistem pencampuran interaktif akan mempercepat disolusi obatnya. Selain itu, karena partikel pembawanya relatif kasar maka sifat alir dan kompartibilitas relatif baik, sehingga dapat dibuat tablet secara kempa langsung (Soebagyo 1994). Efektivitas campuran interaktif dari berbagai komponen bahan pembentuk tablet bahan pembawa dan bahan obat, khususnya dosis kecil memerlukan penanganan yang serius untuk mendapatkan homogenitas dan ketahanan campuran interaktif dari peristiwa segregasi. Homogenitas dan ketahanan campuran interaktif tersebut diantaranya dipengaruhi oleh ukuran partikel pembawa. Selain itu ketahanan campuran interaktif antara partikel micronized dengan partikel pembawa terhadap segregasi juga tergantung dari kekuatan ikatan diantara keduanya (Yip dan Hersey 1977).

Campuran interaktif biasanya dicapai dengan mencampur partikel pembawa bebas yang kasar dengan partikel obat micronized kohesif untuk waktu yang relatif lama sehingga partikel micronized mengikuti permukaan partikel pembawa dengan gaya adhesi (J.A. Hersey 1975). Sundell-Bredenberg dan Nystrom menunjukkan bahwa homogenitas dosis tinggi dapat diperoleh dalam

campuran bubuk interaktif dengan konsentrasi obat serendah 0,015% (b / b) (S. Sundell-Bredenberg dan Nystrom 2001).

Untuk campuran interaktif terbentuk selama pencampuran serbuk kering, kekuatan yang cukup harus diberikan oleh partikel pembawa untuk memecah agregat dari partikel halus. Selanjutnya, adhesi dapat dicapai jika kekuatan perekat melebihi gaya gravitasi, yang dinyatakan menyebabkan pemisahan konstituen. Kekuatan pendorong utama menaikkan adhesi dari partikel halus ke atas partikel pembawa yang memiliki gaya elektrostatik (Bridgwatel 1976). Setelah kontak adhesi secara kuat dari partikel halus dapat dicapai dengan pembentukan ikatan van der Waals. Partikel halus melekat baik terutama pada sisi "aktif" pada partikel pembawa, yang telah dikaitkan dengan sifat pada permukaan (Podczeck 1998).

Dalam formulasi suatu tablet, terdapat hal yang perlu diperhatikan yaitu dari segi pemilihan eksipien. Hal ini sangat penting agar terbentuk tablet dengan sifat fisik yang memenuhi syarat. Eksipien yang sering digunakan dalam industri farmasi adalah amilum. Amilum adalah karbohidrat yang berasal dari hasil proses fotosintesis tanaman, disimpan dalam bagian tertentu tanaman (Soebagio dkk., 2009). Amilum digunakan sebagai eksipien dalam formulasi sediaan farmasi karena harganya murah dan inert (Hastuti 2008). Amilum manihot dapat digunakan sebagai bahan pengisi, pengikat, dan penghancur dalam sediaan oral juga pembuatan host seperti dalam pembuatan tablet (Samsuri 2008).

Avicel PH 101 merupakan nama dagang dari mikrokristalin selulosa (MCC) yang memiliki sifat yang memuaskan dan baik untuk proses cetak langsung. MCC dapat menghasilkan tablet dengan kekerasan tinggi, tidak mudah rapuh serta mempunyai waktu hancur yang menguntungkan (Voight 1994).

Dalam penelitian ini, dilakukan optimasi komposisi campuran amilum dan avicel pH 101 sebagai bahan baku pembuatan host pada proses pembuatan tablet campuran interaktif prednison untuk mendapatkan formula yang terbaik. Metode optimasi yang digunakan adalah Simplex Lattice Design (SLD). Metode SLD merupakan salah satu metode yang dapat digunakan untuk mendapatkan formula optimum dari suatu campuran. Dalam desainnya, jumlah total bagian komposisi campuran dibuat tetap, yaitu sama dengan satu (Bolton S 1997).

B. Perumusan Masalah

Rumusan masalah pada penelitian ini adalah :

1. Bagaimana pengaruh kombinasi bahan pengisi amilum dan avicel PH 101 sebagai host dalam pembuatan campuran interaktif tablet prednison terhadap sifat fisis serta profil disolusinya ?
2. Berapakah proporsi optimasi amilum dan avicel PH 101 yang menghasilkan formulasi optimum untuk pembuatan campuran interaktif tablet prednison secara SLD?

C. Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah :

1. Untuk mengetahui pengaruh kombinasi bahan pengisi amilum dan avicel sebagai host dalam pembuatan campuran interaktif tablet prednison terhadap sifat fisis serta profil disolusinya..
2. Untuk mengetahui proporsi optimasi amilum dan avicel PH 101 yang menghasilkan formulasi optimum untuk pembuatan tablet prednison secara SLD.

D. Kegunaan Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai masukan untuk pengembangan ilmu pengetahuan dan teknologi khususnya bidang ilmu farmasi untuk mengembangkan formula tablet obat berdosisi kecil.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tablet

1. Definisi

Tablet adalah bentuk sediaan padat yang mengandung satu unit dosis lazim, dengan satu macam bahan aktif atau lebih tergantung tujuan terapi yang dicapai. Tablet berbentuk bulat datar atau bikonvek yang dibuat dengan pengompresan zat aktif atau campuran zat aktif dengan atau tanpa bahan tambahan (*eksipien*) (Sulaiman 2007).

Sebagian besar tablet dibuat dengan cara pengempaan dan merupakan bentuk sediaan yang paling banyak digunakan. Tablet kempa dibuat dengan memberikan tekanan tinggi pada serbuk atau granul menggunakan cetakan baja. Tablet dapat dibuat dalam berbagai ukuran, bentuk dan penandaan permukaan tergantung pada desain cetakan (Ditjen POM 2014).

Tablet cetak dibuat dengan cara menekan massa serbuk lembab dengan tekanan rendah ke dalam lubang cetakan. Kepadatan tablet tergantung pada ikatan kristal yang terbentuk selama proses pengeringan selanjutnya dan tidak tergantung pada kekuatan tekanan yang diberikan (Ditjen POM 2014).

2. Keuntungan dan kerugian sediaan tablet

Sediaan tablet mempunyai beberapa keuntungan adalah sebagai berikut: merupakan bentuk sediaan yang utuh dan menawarkan kemampuan terbaik dari semua bentuk sediaan oral untuk ketepatan ukuran atau dosis pakai, ongkos pembuatannya paling rendah dan paling mudah diproduksi secara besar-besaran, bentuk sediaan oral yang paling ringan dan kompak bentuk sediaan oral yang paling mudah dan murah untuk dikemas serta dikirim, pengemasan tablet lebih kecil karena sediaan tablet mempunyai volume yang cukup kecil dan wujudnya padat, sehingga tablet mudah untuk dikemas, disimpan dan diangkut, tablet paling mudah ditelan serta paling kecil kemungkinan tertinggal di tenggorokan, terutama bila bersalut yang memungkinkan tablet tidak segera pecah atau hancur, bisa dijadikan produk dengan profil pelepasan khusus, seperti pelepasan di usus

atau produk lepas lambat, dan merupakan bentuk sediaan oral yang terjamin kestabilannya karena memiliki sifat pencampuran kimia, mekanik dan stabilitas mikrobiologi yang baik (Lachman 1994).

Sediaan tablet juga memiliki beberapa kerugian, diantaranya: beberapa obat tidak dapat dikempa menjadi padat dan kompak, tergantung pada keadaan amorfnya, flokulasi, atau rendahnya berat jenis obat yang sukar dibasahkan, lambat melarut, dosisnya cukupan atau tinggi, dan obat yang rasanya pahit, obat dengan bau yang tidak dapat dihilangkan, atau obat yang peka terhadap oksigen atau kelembaban udara (Lachman 1994).

B. Bahan Tambahan Tablet

Selain bahan aktif dalam pembuatan tablet diperlukan bahan tambahan. Bahan tambahan yang digunakan dapat berfungsi sebagai bahan pengisi, bahan pengikat, bahan pelicin dan bahan penghancur. Bahan – bahan pelicin dalam pembuatan tablet cenderung bersifat hidrofobik, sehingga dapat menurunkan kecepatan disintegrasi dan disolusi tablet. Oleh karena itu kadar bahan pelicin yang berlebihan harus dihindarkan (Anonim 1995).

Bahan tambahan diperlukan untuk sediaan tablet agar lebih mudah untuk dibuat dan digunakan. Bahan tambahan tablet biasanya tidak mempunyai khasiat terapeutik (terapi). Komponen tablet adalah sebagai berikut :

1. Zat aktif

Idealnya zat aktif yang akan diformulasikan dalam bentuk sediaan tablet mempunyai sifat-sifat sebagai berikut: kemurniannya tinggi, stabil, kompatibel dengan semua eksipien, bentuk partikel sferis, ukuran dan distribusi ukuran partikelnya baik, mempunyai sifat alir yang baik, tidak mempunyai muatan pada permukaan (*absence of static charge on surface*), dan mempunyai sifat organoleptis yang baik (Sulaiman 2007).

2. Zat tambahan (eksipien)

Dalam suatu sediaan farmasi, selain zat aktif juga dibutuhkan bahan penolong. *Eksipien* merupakan bahan selain zat aktif yang ditambahkan dalam formulasi suatu sediaan untuk berbagai tujuan atau fungsi. Bahan tambahan bukan

merupakan bahan aktif, namun secara langsung atau tidak langsung akan berpengaruh pada kualitas/mutu tablet yang dihasilkan. Beberapa kriteria umum yang esensial untuk eksipien yaitu : netral secara fisiologis, stabil secara fisika dan kimia, memenuhi peraturan perundangan, tidak mempengaruhi bioavailabilitas obat, bebas dari mikroba patogen dan tersedia dalam jumlah yang cukup dan murah (Sulaiman 2007).

Eksipien mempunyai peranan atau fungsi yang sangat penting dalam formulasi tablet. Hal ini karena tidak ada satupun zat aktif yang dapat langsung dikempa menjadi tablet tanpa membutuhkan *eksipien*. *Eksipien* dalam sediaan tablet dapat diklasifikasikan berdasarkan peranannya dalam produksi tablet (Sulaiman 2007). *Eksipien* yang umumnya digunakan dalam formulasi sediaan tablet :

2.1 Bahan pengisi (*diluents/fillers*). Pengisi berfungsi untuk mendapatkan suatu ukuran atau bobot yang sesuai sehingga layak untuk dikempa menjadi tablet. Bahan pengisi biasanya ditambahkan dalam range 5 – 80% (tergantung jumlah zat aktif dan bobot tablet yang diinginkan). Bila bahan aktif berdosisi kecil, sifat tablet (campuran massa yang akan ditablet) secara keseluruhan ditentukan oleh bahan pengisi. Contoh dari bahan pengisi adalah laktosa, sukrosa, dekstrosa, manitol, kalsium sulfat, kalsium fosfat, kalsium karbonat, dan amilum (Sulaiman 2007).

Bahan pengisi yang dapat digunakan untuk kempa langsung adalah *filler-binders*. *Filler-binders* adalah bahan pengisi yang sekaligus memiliki kemampuan meningkatkan daya alir dan kompaktibilitas massa tablet. Bahan pengisi yang dapat berfungsi sebagai *filler-binders* biasanya hasil modifikasi, termasuk co-processed *diluents*. Contoh dari *filler-binders* adalah avicel (modifikasi mikrokristalinselulosa/MCC), Starch1500[®], Spray dried-lactose (hasil spray laktosa), Cal-Tab[®] (Kalsium sulfat 93% dan gom alam 7%) (Sulaiman 2007).

2.2 Bahan pengikat (*binders*). *Binders* atau bahan pengikat ini ditambahkan dengan maksud agar tablet tidak pecah atau retak, dapat merekat (Anief 2003), untuk memberikan kekompakan dan daya tahan tablet, juga untuk menjamin penyatuan beberapa partikel serbuk dalam butir granulat (Voigt 1995).

Pengikat yang umum digunakan yaitu: amilum, gelatin, glukosa, gom arab, natrium alginat, cmc, polivinilpirolidon, dan veegum (Soekemi, dkk., 1987).

2.3 Bahan penghancur (*disintegrants*). Bahan penghancur akan membantu memudahkan pecahnya tablet ketika terkontak dengan cairan saluran pencernaan dan mempermudah absorpsi (Lachman, dkk., 1994). Bahan yang digunakan sebagai pengembang yaitu: amilum, gom, derivat selulosa, alginat, dan clays (Lannie dan Achmad 2013).

2.4 Bahan pelicin (*anti frictional agents*). Bahan ini ditambahkan untuk meningkatkan daya alir granul-granul pada corong pengisi, mencegah melekatnya massa pada *punch* dan *die*, mengurangi gesekan antara butir-butir granul, dan mempermudah pengeluaran tablet dari *die*. Bahan pelican yaitu : metalik stearat, talk, asam stearat, senyawa lilin dengan titik lebur tinggi, amilum maydis (Lannie dan Achmad 2013).

C. Metode Pembuatan Tablet

Ada 3 metode pembuatan tablet kompresi yang berlaku yaitu metode granulasi basah, metode granulasi kering dan cetak langsung (Ansel 2005). Pemilihan metode ini dipengaruhi oleh sifat fisika kimia dari obat, seperti kelembaban, suhu, dan bentuk serbuknya.

Metode granulasi dibagi menjadi dua, yaitu granulasi basah dan granulasi kering. Metode granulasi basah cocok digunakan untuk zat aktif yang tahan terhadap air dan pemanasan. Inti dari metode granulasi basah adalah penambahan air atau cairan pada proses granulasinya. Pada teknik ini juga memerlukan langkah-langkah pengayakan, penyampuran dan pengeringan. Pada granulasi basah, granul dibentuk dengan suatu bahan pengikat. Teknik ini membutuhkan larutan, suspensi atau bubur yang mengandung pengikat yang biasanya ditambahkan ke campuran serbuk. Cara penambahan bahan pengikat tergantung pada kelarutannya dan tergantung pada komponen campuran. Karena massa hanya sampai konsistensi lembab bukan basah seperti pasta, maka bahan pengikat yang ditambahkan tidak boleh berlebihan (Banker dan Anderson, 1994).

Proses pengeringan diperlukan oleh seluruh cara granulasi basah untuk menghilangkan pelarut yang dipakai pada pembentukan gumpalan-gumpalan granul dan untuk mengurangi kelembaban sampai pada tingkat yang optimum (Banker dan Anderson, 1994).

Keuntungan granulasi basah adalah pada homogenitas campuran sehingga dapat digunakan untuk obat dengan dosis rendah. Kekurangan metode ini adalah biaya yang lebih mahal, material bahan yang hilang pada saat dilakukan proses yang panjang, tidak dapat digunakan untuk material yang tidak tahan panas dan kelembaban, tahapan prosesnya banyak sehingga validasinya menjadi lebih banyak dan sulit (Sulaiman 2007).

Granulasi kering disebut juga *slugging* atau prekompresi. Cara ini sangat tepat untuk membuat tablet dari zat-zat yang peka suhu atau bahan obat yang tidak stabil dengan adanya air. Obat dan bahan tambahan (pengikat dan pelicin) dicetak terlebih dahulu, selanjutnya terjadi penghancuran tablet yang dilakukan dalam mesin penggranul kering, atau dilakukan diatas sebuah ayakan. Granul yang dihasilkan kemudian dicetak dengan takaran yang dikehendaki (Voigt 1995).

Metode ini digunakan pada keadaan dosis efektif terlalu tinggi untuk pencetakan langsung, obatnya peka terhadap pemanasan, kelembaban atau keduanya (Lachman, dkk., 1994).

Metode kempa langsung merupakan proses pembuatan tablet dengan langsung mengempa campuran serbuk (zat aktif dan eksipien) dan tidak ada proses sebelumnya kecuali penimbangan dan pencampuran. Tidak semua bahan atau material dapat dibuat menjadi tablet dengan metode kempa langsung. Material yang dapat di kempa langsung hanya material yang mempunyai sifat alir dan kompresibilitas yang baik (Sulaiman 2007).

Keuntungan dari kempa langsung adalah tahapan prosesnya sedikit, mmenghemat waktu, biaya serta keadaan proses pembuatan kering. Kekurangan kempa langsung adalah dalam beberapa keadaan, pengisi dapat berinteraksi dengan bahan obat, dapat terjadi aliran statis pada obat selama pencampuran, serta pada dosis besar akan menimbulkan masalah bila tidak mudah dikempa dengan obatnya sendiri (Banker dan Anderson 1994).

D. Evaluasi Tablet

1. Kekerasan tablet

Tablet harus cukup kuat untuk mempertahankan bentuk selama mengalami perlakuan mekanik pada saat proses pengemasan, transportasi, hingga pada saat pemakaian (Arulkumaran *et al.* 2014). Kekerasan tablet merupakan parameter penting dalam pembuatan tablet karena dapat mempengaruhi disintegrasi dan disolusi tablet (Allen *et al.* 2014). Kekerasan tablet dipengaruhi oleh bobot bahan, kompatibilitas bahan, tekanan pengempaan, celah antara punch atas dan bawah pada saat pengempaan (Siregar 2008).

2. Kerapuhan tablet

Kerapuhan tablet merupakan kecenderungan tablet untuk remuk selama penanganan, pengemasan dan pengiriman (Allen *et al.* 2014). Untuk mengetahui keutuhan tablet (terkikis) karena selama tranfortasi tablet mengalami benturan dengan dinding wadahnya. Tablet yang mudah menjadi bubuk , menyerpih dan pecah- pecah pada penanganannya, akan kehilangan keelokannya serta konsumen enggan menerimanya, dan dapat menimbulkan pengotoran pada tempat pengangkutan dan pengepakan, juga dapat menimbulkan variasi pada berat dan keseragaman isi tablet. (Lachman, *dkk.*,1994)

3. Waktu hancur tablet

Waktu hancur tablet adalah waktu yang diperlukan tablet untuk pecah dan menjadi partikel-partikel penyusunnya, sehingga akan meningkatkan luas permukaan yang kontak dengan cairan dalam tubuh. Tekanan kompresi akan mempengaruhi waktu hancur tablet. Semakin besar tekanan kompresinya maka waktu hancur tablet makin lambat (Siregar 2008). Waktu yang diperlukan untuk menghancurkan tablet tidak lebih dari 15 menit (Allen *et al.* 2014). Selain tekanan kompresi, waktu hancur tablet juga dipengaruhi oleh pemilihan bahan baku pembuatan tablet (Aulton 2007)

4. Kadar zat berkhasiat

Kadar zat berkhasiat tertera dalam monografi masing-masing tablet baik batasan nilainya maupun cara penetapannya. Menurut Lachman *dkk* (1994), bahwa selain memenuhi persyaratan kadar suatu tablet juga harus dapat

melepaskan kandungan zat berkhasiatnya mendekati 100 % dan diabsorpsi secara utuh sehingga dapat menimbulkan efek farmakologis.

5. Keseragaman sediaan

Keseragaman sediaan ditetapkan dengan 2 cara yaitu :

5.1 Keragaman bobot dilakukan terhadap tablet yang 50 % bahan aktifnya lebih besar atau sama dengan 50 mg.

5.2 Keseragaman kandungan dilakukan terhadap tablet yang 50 % bahan aktifnya kurang dari 50 mg (Ditjen POM 1995).

6. Disolusi

Disolusi adalah proses dimana suatu zat pada menjadi terlarut dalam suatu pelarut. Saat sekarang ini disolusi dipandang sebagai salah satu uji pengawasan mutu yang paling penting dilakukan pada sediaan farmasi.

Pada uji disolusi dapat diketahui partikel-partikel obat akan melepas bahan obat dalam larutan dengan kecepatan tertentu. Cepatnya melarut obat atau tablet menentukan berapa kadar bahan berkhasiat yang terlepas kedalam darah, oleh karena itu laju disolusi berhubungan langsung dengan efikasi (kemanjuran) dari tablet dan perbedaan bioavailabilitas dari berbagai formula (Lachman, dkk. 1994).

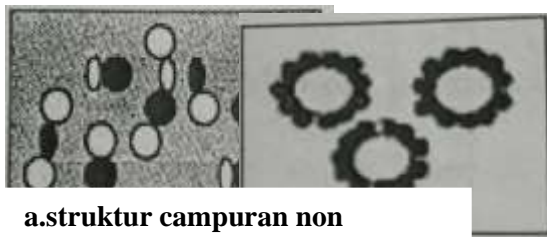
Secara singkat, alat untuk menguji karakteristik disolusi dan sediaan pada kapsul atau tablet terdiri dari motor pengaduk dengan kecepatan yang dapat diubah, keranjang baja stainless berbentuk silinder atau dayung untuk ditempelkan ke ujung batang pengaduk, bejana dari gelas, atau bahan lain yang inert dan transparan dengan volume 1000 ml, bertutup sesuai dengan di tengah-tengahnya ada tempat untuk menempelkan pengaduk, dan ada lubang tempat masuk pada 3 tempat, dua untuk memindahkan contoh dan satu untuk menempatkan thermometer, serta penangas air yang sesuai untuk menjaga temperatur pada media disolusi dalam bejana.

Pada tiap pengujian, volume dari media disolusi (seperti yang dicantumkan dalam masing-masing monografi) ditempatkan dalam bejana dan biarkan mencapai temperatur $37^{\circ} \text{C} \pm 0,5^{\circ} \text{C}$. Kemudian 1 tablet atau 1 kapsul yang diuji dicelupkan ke dalam bejana atau ditempatkan dalam keranjang dan pengaduk diputar dengan kecepatan seperti yang ditetapkan dalam monografi.

Pada waktu-waktu tertentu contoh dari media diambil untuk analisis kimia dari bagian obat yang terlarut. Tablet dan kapsul harus memenuhi persyaratan seperti yang terdapat dalam monografi untuk kecepatan disolusi (Ansel 1989).

E. Pencampuran

Pencampuran adalah suatu proses yang dilakukan terhadap dua bahan atau lebih sehingga masing-masing partikel bahan satu dengan yang lainnya terdistribusi merata. Tujuan dilakukannya pencampuran untuk memperoleh homogenitas. Ada dua tipe pencampuran yaitu pencampuran acak dan pencampuran interaktif.



a. struktur campuran non interaktif/campuran acak

b. struktur campuran interaktif

Gambar 8. Ilustrasi suatu bentuk campuran

1. Pencampuran non interaktif

Mekanisme pencampuran acak tidak terjadi interaktif, yaitu pencampuran dua atau lebih komponen-komponen yang bersifat non kohesif. Pencampuran ini terjadi bila sejumlah komponen penyusun dipisahkan secara berulang-ulang dan dicampur kembali sampai didapatkan keadaan yang sama lagi bagi setiap bagian dan disetiap waktu pada komponen (Staniforth dkk 1981; Soebagyo 1986).

Campuran acak ideal juga bersifat non kohesif, terjadi jika serbuk penyusunnya kasar, dan mempunyai densitas yang sama. Secara teoritis terdiri dari dua komponen partikel yang mempunyai dimensi sama antara satu dengan yang lainnya dan tidak dapat dibedakan kecuali oleh sifat-sifat yang tidak

mempengaruhi jalannya mekanisme pencampuran seperti warna serbuk atau partikel.

2. Pencampuran interaktif

Mekanisme pencampuran yang terjadi secara interaktif. Pencampuran dua atau lebih komponen-komponen yang bersifat kohesif. Campuran interaktif merupakan suatu campuran yang terjadi karena adanya interaksi diantara partikel-partikel penyusunnya. Terjadinya unit-unit interaktif disebabkan oleh interaksi (penempelan) komponen yang halus ukuran partikel pada permukaan komponen pembawa (*host*) yang jauh lebih besar ukuran partikelnya (Hersey 1975; Soebagyo 1986)

Campuran interaktif merupakan campuran obat dalam ukuran micronized yang menempel pada permukaan partikel pembawa yang berukuran relatif lebih besar. Untuk obat berpotensi tinggi (berdosis rendah) seperti klorfeniramin maleat dan prednison, metode ini menguntungkan karena dapat menjamin homogenitas dan stabilitas, dalam arti tidak mudah mengalami segregasi. Untuk obat yang sukar larut dalam air seperti prednison (Anonim 1979), sistem pencampuran interaktif akan mempercepat disolusi obatnya. Selain itu, karena partikel pembawanya relatif kasar maka sifat alir dan kompartibilitas relatif baik, sehingga dapat dibuat tablet secara kempa langsung (Soebagyo 1994). Efektivitas campuran interaktif dari berbagai komponen bahan pembentuk tablet terutama di antara bahan pembawa dan bahan obat, khususnya dosis kecil memerlukan penanganan yang serius untuk mendapatkan homogenitas dan ketahanan campuran interaktif dari peristiwa segregasi. Homogenitas dan ketahanan campuran interaktif tersebut diantaranya dipengaruhi oleh ukuran partikel pembawa. Selain itu ketahanan campuran interaktif antara partikel micronized dengan partikel pembawa terhadap segregasi juga tergantung dari kekuatan ikatan diantara keduanya (Yip dan Hersey 1977).

Ada beberapa keuntungan menggunakan metode campuran interaktif, antara lain: sangat efektif menghasilkan campuran yang homogen pada formulasi sediaan obat berdosis kecil, stabilitas campuran interaktif lebih baik daripada campuran acak, menempelnya partikel-partikel halus obat ke permukaan granul

pembawa tanpa membutuhkan medium cair dan panas sehingga ketidakstabilan obat oleh medium cair dan panas dapat dihindari, dapat memberikan waktu disolusi yang lebih cepat dibandingkan obat yang terkandung di dalam granula pada sistem granulasi basah (Nystrom dan Westerberg 1986). Keuntungan lainnya dari campuran interaktif yaitu partikel pembawanya relatif kasar maka memberikan campuran interaktif yang sifat alir dan kompaktilitasnya relatif baik (Soebagyo 1994).

Kadar zat aktif yang tinggi dapat menyebabkan tempat adhesi pada permukaan partikel pembawa cepat menjadi jenuh, berakibat zat aktif mudah lepas dari partikel pembawa karena ada sebagian yang tidak mendapatkan tempat adhesi (Thiel dan Nguyen 1984). Ada dua gaya yang timbul pada permukaan partikel, yaitu gaya adhesi dan gaya yang melawan adhesi. Jika gaya adhesi lebih kuat dari gaya yang melawan adhesi, maka campurannya stabil dan jika kebalikannya, serbuk-serbuk halus akan lepas dari permukaan partikel pembawa (*host*). Gaya adhesi (F) antara lain gaya elektrostatis, gaya *van der Waals*, dan gaya kapiler sedangkan gaya yang melawan adhesi (F') meliputi gaya percepatan ($F' = m \cdot a$). Karena g dan a merupakan konstanta maka gaya gravitasi dan gaya percepatan tergantung dari m (massa partikel). Semakin kecil massa partikel maka semakin kecil pula gaya gravitasi dan gaya percepatan, sehingga gaya yang melawan adhesi menjadi stabil. Oleh karena itu, mikronisasi zat aktif akan menghasilkan sistem yang stabil (Mc Ginity dkk 1985). Menurut Staniforth dkk., (1981) dua gaya yang mempengaruhi pencampuran antara dua macam serbuk adalah gaya gravitasi dan gaya interaksi antar partikel. Gaya gravitasi pada pencampuran interaktif lebih lemah dibandingkan gaya interaksinya. Pada pencampuran non interaktif gaya interaktif lebih dominan.

Secara garis besar adhesi antar partikel terjadi akibat : terbentuknya jembatan padat, yaitu karena berfusinya partikel pada titik kontak akibat kristalisasi zat terlarut, terbentuknya jembatan cair antar partikel yang terbentuk dari tegangan superfisial diatas partikel yang basah karena cairan dan kekuatan kapiler antar partikel, adanya gaya tarik-menarik antar partikel berasal dari gaya elektrostatis partikel dan dipengaruhi oleh diameter partikel dan jarak antar

partikel, dan adanya deformasi plastic akibat adanya tekanan dari luar (Soebagyo 1986)

Gaya adhesi yang berlaku dalam system campuran interaktif antara lain: gaya molekuler yang banyak dipengaruhi oleh ikatan *van der Waals*, gaya kontak potensial yang dipengaruhi oleh donor dan akseptor electron, gaya *Coulumb* yang disebabkan perbedaan muatan partikel, gaya kapiler yang lebih dominan apabila *relative humidity* (RH) besar dan gaya elektrostatika yang lebih intensif apabila nilai RH kecil (Staniforth dkk. 1981; Soebagyo 1986).

Pada penambahan sediaan padat pencampuran padat-padat merupakan proses yang sangat penting. Campuran yang stabil untuk menjamin keseragaman kandungan zat aktif dalam bentuk sediaan terutama dosis kecil sangat diperlukan. Keseragaman tidak dengan sendirinya menjamin keseragaman hasil akhir dari bentuk sediaannya, bila campuran hasil langkah awal dalam pembuatan bentuk sediaan tidak stabil. Masing-masing tahap penanganan setelah pencampuran sangat potensial mempengaruhi terjadinya segregasi terutama bila campurannya tidak stabil. Segregasi campuran dapat disebabkan oleh perbedaan sifat fisik, ukuran partikel, berat jenis, dan morfologi dari komponen penyusunnya. Morfologi komponen penyusun artinya bentuk keseluruhan dan tekstur permukaan komponen (Swaminathan dan Kildsing 2002)

3. Segregasi dalam campuran interaktif

Dalam campuran interaktif terdapat dua tipe segregasi, yaitu segregasi unit interaktif dan segregasi konstituen (Stainforth dkk. 1981 ; Soebagyo 1986).

Segregasi unit interaktif terjadi bila ukuran partikel pembawa sangat bervariasi, mekanismenya mengikuti mekanisme segregasi campuran acak sebagai berikut:

3.1 *Trajectory segregation.* Terjadi jika partikel diproyeksikan pada jarak secara horizontal, partikel akan selalu bergerak terutama yang berbentuk bulat.

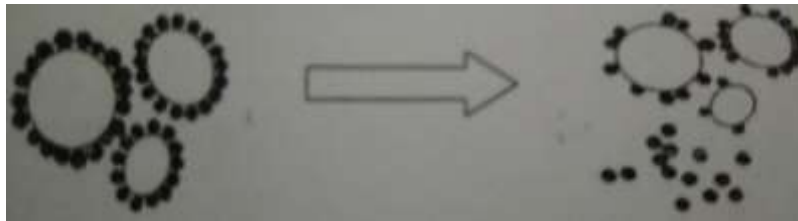
3.2 *Perlocation segregation.* Terjadi jika partikel-partikel yang kecil menyelinap diantara partikel-partikel yang besar pada saat tidak ada gaya dari luar.

3.3 *Surface segregation.* Segregasi yang disebabkan aliran material pada tumpukan yang berbentuk kerucut, yang besar akan turun.

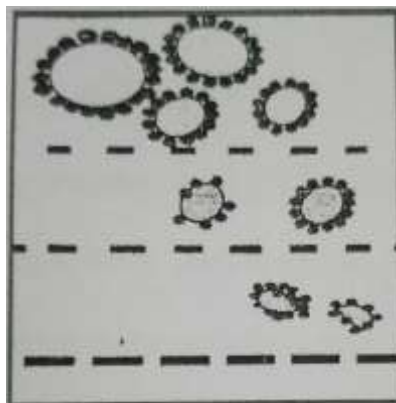
3.4 *Single large particle segregation.* Terjadi jika partake besar berada disekitar partikel kecil, partikel besar akan memisah

Segregasi konstituen terjadi bila partikel-partikel halus bisa berupa zat aktif terlepas dari partikel pembawanya. Dapat terjadi akibat adanya gaya pelekatan yang lemah atau dalam proses pencampuran tidak benar-benar terbentuk campuran interaktif.

a. Segregasi konstituen, lepasnya *micronized particle* dari *host*



b. Segregasi unit interaktif (Soebagyo 1986)



Gambar 9. Segregasi unit interaktif

4. Adhesivitas pada campuran interaktif

Faktor-faktor yang mempengaruhi adhesivitas pada pencampuran interaktif antara lain:

4.1. Sifat permukaan partikel pembawa. Partikel pembawa (*host*) yang permukaannya kasar akan membentuk campuran interaktif yang lebih stabil karena partikel halus (zat aktif) akan lebih terkunci dalam lekukan atau pori partikel pembawa (Staniforth dkk. 1981; Soebagyo 1986).

4.2. Kadar zat aktif. Thiel dan Nguyen (1984) menyatakan bahwa kadar zat aktif yang tinggi menyebabkan tempat adhesi pada permukaan partikel pembawa cepat menjadi jenuh sehingga ada sebagian zat aktif yang tidak mendapat adhesi, terlepas dari partikel pembawa.

4.3. Ukuran partikel yang melekat. Gaya pelekatan menjadi lebih tinggi atau dominan bila ukuran partikel diperkecil sehingga campurannya lebih stabil (Staniforth dkk. 1981; Soebagyo 1986)

4.4. Ukuran partikel pembawa. Pengecilan ukuran partikel pembawa akan meningkatkan derajat kohesifitas diantara partikel pembawa, sehingga akan mengurangi efektivitas pencampuran (Swaminathan dan Kildsing 2002). Afinitas partikel pembawa pada campuran interaktif bahan obat dosis kecil-granul avicel PH 101 tergantung dari ukuran partikel pembawa. Homogenitas campuran interaktif biner dipengaruhi oleh afinitas partikel dan ukuran partikel pembawa juga kadar obatnya (Soebagyo dan Stewart 1999).

5. Campuran interaktif terner

Penambahan ketiga ke campuran ininteraktif biner (partikel pembawa obat) kemungkinan terjadi mekanisme sebagai berikut: komponen ketiga akan melekat pada partikel pembawa menggantikan tempat pelekatan yang ditinggalkan bahan obat, komponen ketiga secara efektif akan melepaskan partikel obat dari partikel pembawa, tetapi komponen ketiga tidak melekat pada partikel pembawa, komponen ketiga berinteraksi dengan obat yang telah terlepas dari partikel pembawa, komponen ketiga melekat pada permukaan unit interaktif dan tidak melepaskan obat dari partikel pembawa.

F. Mikronisasi

Mikronisasi adalah salah satu metode konvensional untuk mengecilkan ukuran partikel. Mikronisasi meningkatkan kecepatan disolusi dari obat melalui peningkatan luas area, tetapi tidak meningkatkan persamaan kelarutan. Menurunkan ukuran partikel dari obat, menyebabkan kenaikan pada luas area, dan menaikkan kecepatan disolusi. Mikronisasi tidak cocok untuk obat yang memiliki dosis besar karena tidak mengubah kelarutan jenuh dari obat. (Blagden 2007). *Jet*

mills, ball mills dan homogenisasi tekanan tinggi biasanya digunakan untuk teknik mikronisasi obat dan penggilingan kering dalam gilingan tenaga fluida (*jet mill*) adalah teknik micronization paling disukai (Rasenack dan Muller 2002). Semua metode penurunan ukuran telah diberitahukan dalam berbagai penelitian untuk meningkatkan laju disolusi dan bioavailabilitas obat sukar larut larut air dengan mengurangi ukuran dan meningkatkan luas permukaan obat.

G. Disolusi

Disolusi suatu tablet adalah jumlah atau persen zat aktif dari suatu sediaan padat yang larut pada suatu waktu tertentu dalam kondisi baku misal pada suhu, kecepatan pengadukan dan komposisi media tertentu. Uji disolusi merupakan parameter penting dalam pengembangan produk dan pengendalian mutu obat. (1)

Kecepatan disolusi yang dinyatakan dalam prosen persatuan waktu adalah suatu karakteristik mutu yang penting dalam menilai mutu obat yang digunakan peroral untuk mendapatkan efek sistemik. Dari hasil penelitian ditunjukkan dari beberapa sediaan obat padat ternyata ada hubungan antara diisolusi dengan ketersediaan hayatinya. (2)

H. Simplex Lattice Design

Berbagai penelitian menyebutkan, perubahan satu atau lebih variabel proses dalam pengamatan efek dapat merubah variabel respon. Desain penelitian bertujuan untuk meningkatkan efisiensi prosedur dalam rencana penelitian yang berisi data yang dapat dianalisis, sehingga diperoleh hasil yang valid dan kesimpulan yang objektif. Selain itu, desain penelitian yang dipilih dengan baik, akan dapat memberikan informasi yang cukup sehingga dapat menjelaskan hasil penelitian dengan baik, dalam mempelajari efek pada faktor yang berbeda, kondisi dan respon interaksi pengamatan dalam penelitian (Patel dkk. 2010).

Beberapa keuntungan ketika menggunakan desain penelitian antara lain seperti, penafsiran faktor dan interaksi lebih efektif, dapat memprediksi efek yang diinginkan ketika tidak terjadi interaksi sehingga memberikan efisiensi yang

maksimal, namun jika ada interaksi maka perlu untuk mengungkapkan dan mengidentifikasi interaksi tersebut (Patel dkk. 2010).

Suatu formula merupakan campuran yang terdiri dari beberapa komponen atau bahan yang apabila terdapat perubahan fraksi salah satu komponennya, maka akan mengubah satu atau lebih komponen lain (Rachmawati 2012). Permasalahan umum dalam studi formulasi terjadi, bila komponen-komponen formula diubah-ubah dalam upaya untuk mengoptimalkan hasil. Setiap perubahan fraksi salah satu komponen dari campuran akan merubah sedikitnya satu variabel atau bahkan lebih fraksi komponen lain. Salah satu contoh desain penelitian yang dipakai dalam formulasi obat adalah SLD.

Simplex lattice design merupakan suatu metode untuk menentukan optimasi pada berbagai komposisi bahan yang berbeda. Metode *simplex lattice design* dapat digunakan untuk menentukan proporsi relatif bahan-bahan yang digunakan dalam suatu formula, sehingga diharapkan akan dapat dihasilkan suatu formula yang paling baik (dari campuran tersebut) sesuai kriteria yang ditentukan

Jika X_i adalah fraksi komponen I dalam campuran fraksi, maka:

$$0 \leq X_i \leq 1, I = 1, 2, q \quad (7)$$

Campuran akan mengandung sedikitnya i komponen dan jumlah fraksi dari semua komponen adalah tetap ($= 1$), ini berarti:

$$X_1 + X_2 + \dots + X_q = 1 \quad (8)$$

Ada beberapa model persamaan matematika yang cocok untuk masing-masing desain, yaitu model linear, kuadrat, dan spesial kubik (Bolton 1997)

a. Linear

$$y = \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \beta_3 X_3 \quad (9)$$

b. Kuadrat

$$y = \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \beta_3 X_3 + \beta_{12} X_1 X_2 + \beta_{13} X_1 X_3 + \beta_{23} X_2 X_3 \quad (10)$$

c. Spesial kubik

$$Y = b_1 X_1 + b_2 X_2 + b_3 X_3 + b_{12} X_1 X_2 + b_{23} X_2 X_3 + b_{13} X_1 X_3 + b_{123} X_1 X_2 X_3 \quad (11)$$

Ket:

Y = respon

X_1, X_2, X_3 = fraksi dari tiap komponen

b_1, b_2, b_3 = koefisien interaksi dari X_1, X_2, X_3

b_{12}, b_{13}, b_{23} = koefisien interaksi dari X_1 - X_2 , X_1 - X_3 , X_2 - X_3

b_{123} = koefisien interaksi dari X_1 - X_2 - X_3

Desain eksperimen kombinasi proporsi dengan metode SLD dapat menggunakan bantuan piranti lunak *Design Expert* versi 7.1.5. Piranti lunak tersebut menawarkan berbagai macam desain diantaranya faktorial, faktorial fraksional, dan desain gabungan. Kelebihan dari piranti lunak ini yaitu dapat digunakan untuk kedua variabel proses dan variabel campuran, menghasilkan desain optimal untuk desain standard yang tidak *applicable*, dan dapat meningkatkan desain yang sudah ada (Buxton 2007).

I. Spektrofotometri Ultraviolet

Spektrofotometer adalah alat yang terdiri dari spektrometer dan fotometer. Spektrometer berfungsi untuk menghasilkan sinar dengan panjang gelombang tertentu dan fotometer berfungsi sebagai alat pengukur intensitas cahaya yang diabsorpsi (Khopkar 2002). Keuntungan utama metodespektrofotometri yaitu dapat menetapkan kadar suatu zat yang sangat kecil (Vogel 1994).

Spektrofotometri Ultraviolet adalah pengukuran panjang gelombang dan intensitas sinar ultraviolet yang diabsorpsi oleh sampel. Sinar ultraviolet memiliki energi yang cukup untuk mempromosikan elektron pada kulit terluar ke tingkat energi yang lebih tinggi. Spektroskopi ultraviolet biasanya digunakan untuk senyawa di dalam larutan. Spektrum ultraviolet mempunyai pita yang lebar dan hanya sedikit informasi tentang struktur yang biasa didapatkan dari spektrum ini. Tetapi spektrum ini sangat berguna untuk pengukuran secara kuantitatif. Konsentrasi dari analit di dalam larutan bisa ditentukan dengan mengukur serapan pada panjang gelombang tertentu dengan menggunakan hukum Lambert-Beer (Dachriyanus 2004)

Menurut hukum Lambert, serapan (A) berbanding lurus dengan ketebalan lapisan (b) yang disinari :

$$A = k \cdot b$$

Dengan bertambahnya ketebalan lapisan, serapan akan bertambah. Menurut Hukum Beer, yang hanya berlaku untuk cahaya monokromatis dan larutan yang sangat encer, serapan (A) dan konsentrasi (c) adalah proporsional:

$$A = k \cdot c$$

Jika konsentrasi bertambah, jumlah molekul yang dilalui berkas sinar akan bertambah, sehingga serapan juga bertambah.

Kedua persamaan ini digabungkan dalam hukum Lambert-Beer, maka diperoleh bahwa serapan berbanding lurus dengan konsentrasi dan ketebalan lapisan:

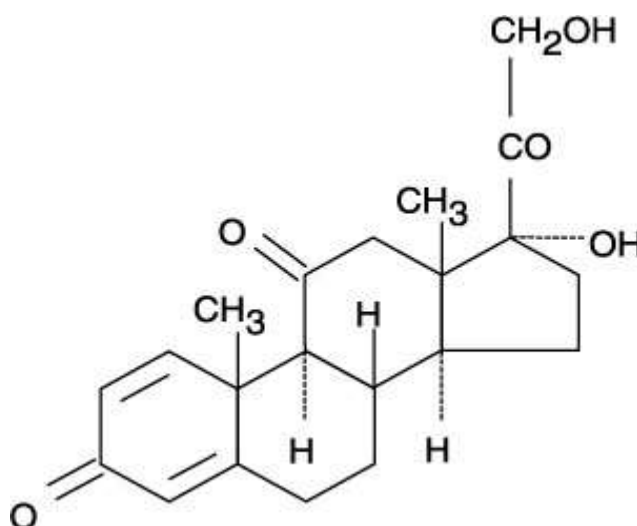
$$A = k \cdot c \cdot b$$

Nilai tetapan (K) dalam hukum Lambert-Beer tergantung pada sistem konsentrasi mana yang digunakan. Bila c dalam gram per liter, tetapan tersebut disebut dengan absorptivitas (a) dan bila dalam mol per liter tetapan tersebut adalah absorbtivitas molar (ϵ) (Day and Underwood 1999).

J. Monografi Bahan

1. Prednison

1.1 Sifat fisika kimia.



Gambar 10. Struktur kimia Prednison

Prednison atau prednisonum memiliki nama kimia 17,21-*Dihidroksipregna-1,4-diena-3,11,20-trion*, rumus molekul $C_{21}H_{26}O_5$ dengan bobot molekul 358,43. Prednison berbentuk serbuk hablur putih atau praktis putih, tidak berbau; melebur pada suhu $230^{\circ}C$ disertai peruraian. Sangat sukar larut dalam air, sukar larut dalam etanol, dalam kloroform, dalam dioksan dan dalam metanol (Dirjen POM 1995).

1.2 Deskripsi prednison. Senyawa steroid adalah senyawa golongan lipid yang memiliki stuktur kimia tertentu yang memiliki tiga cincin sikloheksana dan satu cincin siklopentana. Suatu molekul steroid yang dihasilkan secara alami oleh korteks adrenal tubuh dikenal dengan nama senyawa kortikosteroid (Ikawati 2006).

Prednison merupakan obat golongan kortikosteroid. Prednison ini digunakan sebagai obat rematik yang bertujuan untuk menghilangkan rasa nyeri secepat mungkin. Dosis prednison yang biasa diberikan sebagai obat rematik yaitu 20 – 40 mg per hari selama 3 hari. Dosis kemudian diturunkan secara bertahap selama 1 – 2 minggu (Misnadiarly 2007).

Obat-obatan yang mengandung steroid bisa mempercepat osteoporosis, misalnya prednison, prednisolon, kortison, termasuk jamu atau obat tradisional yang biasanya juga mengandung steroid, yang diberikan pada penyakit rematik, asma, radang usus atau beberapa penyakit kanker. Makin tinggi dosis dan makin lama pemakaian, resiko osteoporosis menjadi makin besar (Tandra 2009).

Prednison dosis tinggi atau jangka panjang berisiko mengalami keropos tulang. Keropos tulang mungkin merupakan efek samping pengobatan steroid yang paling serius. Pada orang-orang yang menerima prednison dengan dosis harian sebesar 7,5 mg atau lebih, resiko patah ruas tulang belakang lima kali lebih tinggi ketimbang orang-orang yang tidak menerima steroid (Cosman 2011).

2. Amilum Manihot

Amilum merupakan salah satu bahanyang sering digunakan sebagai bahantambahan dalam industri farmasi. Secara umum amilum terdiri dari 20% bagian yang larut air (amilosa) dan 80% bagian yang tidak larut air (amilopektin) (Gunawan & Mulyani 2004). Terdapat dua jenis amilum yang sering digunakan di

industri farmasi yaitu amilum alami dan amilum modifikasi. Amilum alami (native starch) adalah amilum yang dihasilkan dari bagian tertentu tanaman dan belum mengalami perubahan sifat fisik dan kimia atau diolah secara kimia maupun fisika. Amilum alami mempunyai dua keterbatasan besar dalam membentuk sediaan farmasi yaitu sifat alir dan kompaktilitas yang buruk (Soebagio *et al.* 2009). Amilum termodifikasi adalah amilum yang telah mengalami perlakuan secara fisik ataupun kimia yang bertujuan untuk mengubah salah satu atau lebih sifat fisik atau kimia yang diinginkan (Cui, 2005).

Modifikasi amilum dapat dilakukan dengan cara fisika, kimia dan hidrolisis. Fermentasi merupakan modifikasi amilum secara hidrolisis dengan memanfaatkan enzim yang dihasilkan oleh mikroorganisme dalam proses fermentasi (Sadeghi, dkk., 2008). Salah satu jenis mikroorganisme yang dapat digunakan dalam proses fermentasi adalah bakteri *Lactobacillus acidophilus* yang merupakan golongan bakteri asam laktat yang dapat menghasilkan enzim α -amilase. Enzim α -amilase mampu mendegradasi amilum dengan memotong ikatan α -(1-4)-glikosidik pada amilosa dan amilopektin (Pudjihastuti 2010). Di antara amilum yang berasal dari umbi-umbian, amilum singkong merupakan amilum yang paling mudah dihidrolisis oleh enzim α -amilase (Rocha, dkk., 2010)

3. Avicel PH 101

Avicel PH 101 merupakan nama dagang dari mikrokristalin selulosa (MCC) yang memiliki sifat yang memuaskan dan baik untuk proses cetak langsung. MCC dapat menghasilkan tablet dengan kekerasan tinggi, tidak mudah rapuh serta mempunyai waktu hancur yang menguntungkan (Voight 1994).

4. PEG 4000

PEG (polietilen glikol) merupakan salah satu jenis bahan pembawa yang sering digunakan sebagai bahan tambahan dalam suatu formulasi untuk meningkatkan pelarutan obat yang sukar larut. Bahan ini merupakan salah satu jenis polimer yang dapat membentuk kompleks polimer pada molekul organik apabila ditambahkan dalam formulasi untuk meningkatkan kecepatan pelarutan yang dapat membentuk kompleks dengan berbagai obat (Martin 1993).

Polietilen glikol (PEG) disebut juga makrogol, merupakan polimer sintetik dari oksietilen dengan rumus struktur $H(OCH_2CH_2)_nOH$, dimana n adalah jumlah rata-rata gugus oksietilen. PEG umumnya memiliki bobot molekul antara 200–300000. Penamaan PEG umumnya ditentukan dengan bilangan yang menunjukkan bobot molekul rata-rata. Konsistensinya sangat dipengaruhi oleh bobot molekul. PEG dengan bobot molekul 200-600 (PEG 200-600) berbentuk cair, PEG 1500 semi padat, dan PEG 3000-20000 atau lebih berupa padatan semi kristalin, dan PEG dengan bobot molekul lebih besar dari 100000 berbentuk seperti resin pada suhu kamar. Umumnya PEG dengan bobot molekul 1500-20000 yang digunakan untuk pembuatan dispersi padat (Leuner and Dressman 2000; Weller 2003). Polimer ini mudah larut dalam berbagai pelarut, titik leleh dan toksisitasnya rendah, berada dalam bentuk semi kristalin (Craig 1990). Kebanyakan PEG yang digunakan memiliki bobot molekul antara 4000 dan 20000, khususnya PEG 4000 dan 6000. Proses pembuatan dispersi padat dengan PEG 4000, umumnya menggunakan metode peleburan, karena lebih mudah dan murah (Leuner and Dressman, 2000).

5. Mg stearat

Bahan pelicin Mg Stearat bersifat hidrofob, sehingga lapisan bahan pelicin yang terjadi akan menghalangi penetrasi medium cair untuk menghancurkan tablet dan untuk pelarutan obatnya. (Anonim 1995). Dalam pembuatan tablet pengaruh bahan pelicin terhadap sifat-sifat tablet belum banyak diteliti, kebanyakan digunakan sebagai kombinasi dengan Mg Stearat dan Talk 1:9 (Anderson dkk, 1986).

K. Landasan teori

Prednison merupakan suatu kortikosteroid sintetik yang digunakan untuk menekan sistem imun dan inflamasi. Mempunyai titik lebur yang cukup tinggi ($230^{\circ}C$) dan sangat sukar larut dalam air. Berdasarkan sifat sifat fisika kimia ini menunjukkan bahwa prednison memiliki absorbs yang lambat didalam tubuh, sehingga efek terapi cepat yang dikehendaki tidak terpenuhi (Anonim 1979).

Ko-solven digunakan untuk kelarutan dari obat yang kelarutannya rendah, dan akan meningkat kelarutannya dibandingkan dengan hanya menggunakan air saja, jadi jika obat bisa meresap melalui membran epitel secara langsung, fraksi dari absorpsi obat secara langsung bisa meningkat. Penyesuaian pH juga sering dikombinasikan dengan ko-solven untuk meningkatkan kelarutan dari obat yang memiliki kelarutan yang rendah.

Komponen yang susah larut dalam air bersifat lipofilik yang mempunyai kelarutan yang tinggi pada campuran pelarut bisa setara pada pendekatan ko-solven. Ko-solven bisa menaikkan kelarutan dari obat dengan kelarutan rendah beberapa ribu kali daripada hanya dengan ditambahkan air saja. Konsentrasi yang tinggi dari obat dengan kelarutan kecil bisa terlarut mendekati solubilisasi yang lain, tetapi bioavailabilitasnya tidak meningkat tajam karena obat dengan kelarutan rendah akan lepas tidak terkendali pada pengenceran ke dalam bentuk endapan hablur atau amorf (Millard JW 2002 ; Strickley R.G 2000 ; Zhao L 1999).

PEG (polietilen glikol) merupakan salah satu jenis bahan pembawa yang sering digunakan sebagai bahan tambahan dalam suatu formulasi untuk meningkatkan pelarutan obat yang sukar larut. Bahan ini merupakan salah satu jenis polimer yang dapat membentuk kompleks polimer pada molekul organik apa bila ditambahkan dalam formulasi untuk meningkatkan kecepatan pelarutan yang dapat membentuk kompleks dengan berbagai obat (Martin 1993).

Pengecilan ukuran partikel obat juga dapat membantu meningkatkan kelarutan obat. Mikronisasi digunakan untuk meningkatkan luas permukaan partikel sehingga akan meningkatkan laju disolusi dan absorpsi. Mikronisasi dimaksudkan untuk mengubah serbuk zat aktif menjadi kristal berukuran mikro (berkisar 2 hingga 5 μm) dengan menggunakan *colloid mills* atau *jet mills* (Möschwitzer dan Müller 2007). Mikronisasi merupakan teknik konvensional untuk pengecilan ukuran partikel dan merupakan metode yang umum digunakan untuk meningkatkan kelarutan kelas BCS II obat (Leleux & William 2013). Ini adalah teknik sederhana yang mengacu pemindahan serbuk obat kasar ke serbuk yang sangat halus dengan ukuran partikel rata-rata di kisaran 2 - 5 μm dan hanya

sebagian kecil dari partikel terletak di bawah ukuran 1 μm (Rawat et al. 2011). Mikronisasi tidak meningkatkan kelarutan keseimbangan dari obat itu sendiri tetapi meningkatkan laju disolusi dengan meningkatkan luas permukaan area obat dimana bahan aktif dapat larut atau berdifusi dari partikel obat.

Bahan pelicin merupakan salah satu bahan tambahan yang penting dalam proses pembuatan tablet yang digunakan untuk memperbaiki sifat alir serta mempermudah pengeluaran tablet melalui pengurangan gesekan antar dinding dalam lubang ruang cetak dengan dinding permukaan sisi tablet. Bahan pelicin yang biasa digunakan adalah Mg stearat (Gunsel dan Kanig 1976).

Penambahan mg stearat sebagai material kohesif pada campuran interaktif biner menghasilkan campuran interaktif terner yang homogen dan hanya sedikit pengaruhnya terhadap stabilitas campuran ini (Soebagyo 1986). Selama tahap pencampuran, bahan pelicin tersebut akan bercampur secara interaktif dan melekat di permukaan granul sehingga akan berpengaruh pada sifat-sifat tablet seperti : kekerasan, kerapuhan, waktu hancur tablet serta pelepasan obat yang dikandungnya (Bolhuis 1988).

L. Hipotesis

Hipotesis yang dapat disusun dalam penelitian ini adalah :

Pertama, kombinasi amilum dan avicel PH 101 sebagai host dapat berpengaruh terhadap kenaikan disolusi tablet campuran interaktif prednison. Kedua, kombinasi amilum dan avicel PH 101 akan memberikan pengaruh terhadap sifat fisik (keseragaman bobot, kekerasan, kerapuhan, dan waktu hancur) tablet campuran interaktif tablet prednison, dengan metode SLD akan diperoleh proporsi tertentu dari amilum dan avicel PH 101 yang akan menghasilkan formula tablet campuran interaktif prednison optimal.

BAB III

METODE PENELITIAN

A. Populasi dan Sampel

Populasi adalah unit atau individu dalam ruang lingkup yang ingin diteliti. Populasi dalam penelitian ini adalah tablet campuran interaktif prednison.

Sampel adalah sebagian dari populasi yang ingin diteliti, yang ciri-ciri dan keberadaannya diharapkan mampu mewakili atau ciri-ciri dan keberadaan populasi yang sebenarnya. Sampel dalam penelitian ini adalah sejumlah tablet campuran interaktif prednison dengan berbagai proporsi amilum, dan avicel PH 101.

B. Variabel Penelitian

1. Identifikasi variabel utama

Variabel utama dalam penelitian ini adalah proporsi amilum, avicel PH 101, dan PEG 4000 pada formula tablet campuran interaktif prednison.

2. Klasifikasi variabel utama

Variabel utama diklasifikasikan ke dalam berbagai macam variabel, yaitu variabel bebas, variabel tergantung dan variabel kendali.

Variabel bebas yang dimaksud dalam penelitian ini adalah variabel yang sengaja diubah-ubah untuk mengetahui pengaruhnya terhadap variabel tergantung. Variabel bebas dalam penelitian ini adalah variasi proporsi amilum, avicel PH 101, dan PEG 4000 pada formula tablet campuran interaktif prednison.

Variabel kendali adalah variabel yang mempengaruhi variabel tergantung sehingga perlu ditetapkan kualifikasinya agar hasil yang diperoleh tidak tersebar dan dapat diulang oleh peneliti lain secara tepat. Variabel kendali dalam penelitian ini adalah proses pembuatan tablet (suhu pengeringan granul, lama pengeringan, kekerasan tablet), kondisi laboratorium beserta peralatan yang digunakan instrumen, bahan, dan media yang digunakan dalam penelitian).

Variabel tergantung adalah titik pusat permasalahan yang merupakan pilihan dalam suatu penelitian. Variabel tergantung dalam penelitian ini adalah mutu fisik, dan profil disolusi tablet campuran interaktif prednison.

3. Definisi operasional variabel utama

Pertama, mutu fisik tablet adalah suatu parameter yang digunakan untuk menyatakan kualitas fisik dari tablet yang dihasilkan.

Kedua, waktu alir adalah uji mutu fisik granul sebelum menjadi tablet, menunjukkan waktu yang dibutuhkan untuk mengalirnya granul setelah dilewatkan corong.

Ketiga, keseragaman bobot adalah uji mutu fisik tablet yang menunjukkan perbedaan antara bobot tablet dengan bobot tablet rata-rata yaitu dengan menimbang 20 tablet satu per satu.

Keempat, waktu hancur uji mutu fisik pada 6 tablet yang menunjukkan waktu yang ditunjukkan tablet untuk hancur dalam media air.

C. Alat dan Bahan

1. Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah seperangkat alat gelas, neraca analitik, (Adventur Pro Ohaus), oven, *cube mixer*, stopwatch, *friability tester*, (Erweka tipe Gmb-H), *hardness tester*, (stokes skala 1-15kg), spektrofotometer UV-Vis (Hitachi U-2900), *dissolution tester* (USP TDT 08L), mesin tablet *single punch* dan ayakan mesh 40 dan 400.

2. Bahan

Bahan yang dipakai dalam penelitian ini adalah prednison *micronized* derajat farmasi, PEG 4000 derajat farmasi, amilum manihot derajat farmasi, avicel PH 101 derajat farmasi, magnesium stearat derajat farmasi, etanol p.a. dan aquadest.

D. Jalannya Penelitian

1. Formula tablet prednison

Tabel 1. Formula tablet prednison disajikan

Formula	F1 (mg)	F2 (mg)	F3 (mg)
Prednison	5	5	5
Granulatum simplex (Amilum manihot : Avicel PH 101)	93,5 : 0	46,75 : 46,75	0 : 93,5
PEG 4000	0,5	0,5	0,5
Mg stearate	1	1	1
Bobot tablet	100	100	100

2. Pembuatan musilago amili 10%

Membuat musilago amili 10% sebanyak 200 ml, dengan cara menimbang 20 gram amilum manihot, lalu tambahkan air hingga 200 ml. Amilum yang telah tercampur dengan air dipanaskan hingga mengental.

3. Pembuatan granul pembawa/ granulatum simplex

Timbang amilum dan avicel PH 101 sejumlah yang diperlukan. Campur amilum dan avicel pH 101 (0 : 93,5), (46,75 : 46,75), (93,5 : 0) sebanyak 20 g dalam *cube mixer* sampai homogen dengan kecepatan 20 rpm. Setelah itu tambahkan musilago amili 10% sampai berbentuk masa padat. Massa yang didapatkan kemudian diayak dengan pengayak ukuran 18/20 *mesh*. Kemudian dikeringkan pada oven pada suhu 50°C sampai kering kurang lebih 8 jam. Setelah granul kering kemudian dilakukan pengayakan dengan ukuran 40 *mesh*.

4. Evaluasi mutu fisik granul

4.1. Uji waktu alir. Granul dimasukkan ke dalam corong uji waktu alir. Penutup corong dibuka sehingga granul keluar dan ditampung pada bidang datar. Waktu alir granul dicatat dan sudut diamnya dihitung dengan mengukur diameter dan tinggi tumpukan granul yang keluar dari mulut corong. Waktu alir dipersyaratkan dengan sudut diam tidak lebih dari 30° (Aulton 1988; Liebermann & Lachman 1986).

4.2. Uji sudut diam. Uji sudut diam dilakukan dengan memasukkan 100 gram granul ke dalam corong dan dibiarkan mengalir seluruhnya. Granul yang

jatuh akan membentuk sebuah kerucut. Ukur diameter dan tinggi granul menggunakan jangka sorong. Sudut diam granul merupakan *antitangen* dari tinggi dibagi dengan setengah diameter.

5. Proses pencampuran interaktif prednison-granul-bahan pelicin

Granul kering hasil (butir 3) sebanyak 18,7 gram ditambah 1 gram prednison dicampur dalam cube mixer (20rpm) sampai didapat campuran yang homogen (CV kadar prednison < 5 %). Homogenitas dievaluasi dengan mengambil 100 mg sampel granul yang diambil secara acak. Sampel dilarutkan dalam etanol. Prednison yang terlarut dalam etanol ditentukan dengan spektrofotometer UV-Vis dengan ($\lambda = 240\text{nm}$). Serapan yang dihasilkan dari pembacaan spektrofotometer UV-Vis diplotkan pada grafik kurva baku prednison yang berupa garis lurus. Dicari CVnya dengan rumus : $CV = \frac{SD}{X}$, diketahui CV = *coefficient of variation*, SD = standar deviasi dan X = kadar prednison rata – rata. Pada campuran interaktif biner yang telah di homogenkan ditambahkan bahan pelicin (mg stearat) dalam cube mixer (20rpm) selama 5 menit.

6. Pembuatan tablet

Tablet prednison dari berbagai formula berdasarkan *simplex lattice design*. Perbedaan formula berdasarkan perbedaan perbandingan komposisi granulum simplex yaitu amilum dan avicel pH 101 (0 : 93,5), (46,75 : 46,75), (93,5 : 0). Campuran interaktif prednison-granul-pelicin dikempa langsung dengan berat 100 mg dan kekerasan yang sama.

7. Penentuan λ_{max} dan pembuatan kurva baku

Penentuan λ_{max} dilakukan untuk menentukan serapan maksimum dan mengetahui kadar dari prednison.

7.1. Kurva baku prednison dalam etanol. Timbang seksama 25 mg prednison kemudian larutkan dalam etanol Pa sampai 100 ml. Ambil 0.5 ml dari larutan lalu diencerkan dengan etanol sampai 25 ml sebagai larutan induk lalu dibaca serapannya dengan menggunakan spektrofotometri UV – Vis dengan λ 200 – 400 nm, selanjutnya dicari panjang gelombang yang serapannya maksimal untuk menentukan panjang gelombang maksimum (λ_{max}) (Anonim, 1979).

Kemudian berturut – turut dari larutan induk diambil : 0,4 ;0,5 ;0,6 ;0,7 ;0,8; 0,9 ;0,10 ;1,2 ;1,4 ;1,6 ml masing – masing diencerkan ke dalam labu takar 25 ml dengan menggunakan etanol. Masing - masing konsentrasi dibaca serapannya pada λ maksimum yang telah ditentukan sebelumnya. Dibuat persamaan garis dari kurva hubungan kadar vs serapannya menggunakan metode regresi linear.

7.2. Kurva baku prednison dalam air suling. Penentuan λ_{\max} dan kurva baku prednisone dalam air suling digunakan untuk penentuan uji disolusi.

Ditimbang secara seksama 25 mg prednisone, dilarutkan dengan air suling sampai 500,0 ml dalam labu takar sebagai larutan induk. Dari larutan induk tersebut diambil 8 ml kemudian diencerkan sampai 50 ml, lalu dibaca serapannya pada panjang gelombang 200 - 400 nm dengan menggunakan spektrofotometri UV – Vis untuk menentukan panjang gelombang maksimum (λ_{\max}) dengan mencari panjang gelombang yang serapannya maksimal (Anonim, 1979). Kemudian berturut – turut dari larutan induk diambil : 5,0; 6,0; 7,0; 8,0; 9,0; 10,0; 12,0;14,0; 16,0; 18,0 ml masing – masing diencerkan ke dalam labu takar sampai 50 ml dengan menggunakan air suling. Masing - masing konsentrasi dibaca serapannya pada λ_{\max} yang telah ditentukan sebelumnya. Dibuat persamaan garis dari kurva hubungan kadar vs serapannya menggunakan metode regresi linear.

8. Pemeriksaan sifat fisik tablet

Pemeriksaan sifat fisik tablet meliputi keseragaman bobot, kekerasan, kerapuhan, dan waktu hancur tablet.

8.1. Keseragamann bobot tablet. Timbang 20 tablet, kemudian hitung bobot rata – ratanya. Dihitung masing – masing tablet tidak boleh terjadi penyimpangan lebih dari 2 tablet terhadap bobot rata – ratanya, lebih besar dari harga yang ditetapkan kolom A, dan tidak satu tabletpun yang bobotnya menyimpang dari bobot rata – ratanya lebih dari harga yang ditetapkan kolom B (Anonim, 1979).

Tabel 2. Keseragaman bobot tablet

Bobot rata – rata	Penyimpangan bobot dalam %
-------------------	----------------------------

	A	B
25 mg atau kurang	15%	30%
26 mg sampai dengan 150 mg	10%	20%
151 g sampai dengan 300 mg	7,5%	15%
Lebih dari 300 mg	5%	10%

8.2. Uji kandungan. Uji kandungan bertujuan untuk mengetahui kandungan zat aktif dalam suatu sediaan. Uji kandungan dilakukan dengan menyerbuk sebuah tablet kemudian dilarutkan dalam HCl 0,1 N. Larutan kemudian disaring dan dibaca absorbansinya menggunakan spektrofotometer UV-Vis dengan panjang gelombang 315 nm. Kandungan dihitung menggunakan persamaan regresi linier kurva baku.

8.3. Kekerasan tablet. Tablet diletakkan dalam posisi vertikal pada alat uji kekerasan (*hardness tester*), putar skrup hingga tablet pecah. Skala yang terbaca menunjukkan kekerasan tablet dalam satuan kg.

8.4. Kerapuhan tablet. Membersihkan 20 tablet dari debu, kemudian ditimbang. Lalu dilakukan pengujian sebanyak 100 putaran selama 4 menit dengan kecepatan 25 rpm pada alat *friabilator tester*. Keluarkan tablet dari alat lalu dibersihkan dari debu dan timbang kembali. Kerapuhan tablet dapat dihitung dengan rumus :

$$f = \frac{a - b}{a} \times 100 \%$$

Keterangan :

f = kerapuhan

a = berat tablet mula – mula

b = berat tablet setelah pengujian

8.5. Waktu hancur. Masukkan 6 tablet, pada masing masing tabung disintegrator, kemudian alat tersebut dimasukkan ke dalam gelas beker yang berisi air pada suhu 36 – 38 oC, tabung diturun – naikkan sebanyak 30 kali/menit. Tablet dinyatakan hancur apabila tidak ada bagian tablet yang tertinggal di atas kasa, waktu untuk hancur tablet dicatat (Anonim, 1979).

9. Uji disolusi

Diambil 6 tablet dari masing – masing formula, satu per satu diuji dengan alat *dissolution tester* model USP XXII dengan pengaduk dayung. Pengaduk berputar 50 rpm, suhu yang digunakan pada medium air suling dipertahankan sesuai suhu tubuh pada manusia yaitu $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Diambil sampel sebanyak 5 ml dengan menggunakan pipet volume pada menit 2, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 45 dan 60. Setiap diambil 5 ml sampel pada alat *dissolution tester* tersebut diganti dengan 5 ml aquades. Sampel sebanyak 5 ml masing – masing dimasukkan ke dalam tabung reaksi melalui corong yang telah diberi kertas saring. Kadar prednison dalam sampel kemudian di amati dengan spektrofotometri UV-Vis ($\lambda = 245 \text{ nm}$).

10. Penentuan profil sifat fisik granul dan tablet

Profil sifat fisik campuran bahan dapat diketahui dengan metode Simplex Lattice Design, berdasarkan persamaan :

$$Y = a(A) + b(B) + ab(A)(B)$$

Keterangan:

- Y = respon hasil percobaan
 (A) dan (B) = kadar dari proporsi campuran amilum dan avicel PH 101 yang jumlahnya selalu satu bagian (A adalah fraksi amilum , B adalah fraksi avicel PH 101)
 A, b, ab = koefisien yang dapat dihitung dari hasil penelitian

11. Penentuan formula optimum

Formula optimum ditentukan berdasarkan nilai total respon yang paling besar. Total respon dapat dihitung dengan rumus :

$$R_{\text{tot}} = R^1 + R^2 + R^3 \dots + R^n$$

$R^{1,2,3,\dots,n}$ adalah respon dengan parameter yang telah kita tentukan sesuai desain yang kita inginkan. Bobot R1, R2, R3 dan seterusnya ditentukan oleh peneliti dengan jumlah bobot total sama dengan satu. Mengingat adanya perbedaan besarnya hasil dan selalu angka besar identik dengan respon baik, serta adanya perbedaan satuan, maka perlu dinormalisasi dengan rumus :

$$N = \frac{X - X_{\text{min}}}{X_{\text{max}} - X_{\text{min}}}$$

Keterangan :

- X = respon yang didapat dari hasil percobaan
 X_{min} = respon minimal yang diinginkan
 X_{max} = respon maksimal yang diinginkan

Jadi, $R_{total} = (\text{bobot} \times N \text{ waktu alir}) + (\text{bobot} \times N \text{ kekerasan}) + (\text{bobot} \times N \text{ kerapuhan}) + (\text{bobot} \times N \text{ waktu hancur}) + (\text{bobot} \times N \text{ disolusi})$

12. Uji validasi

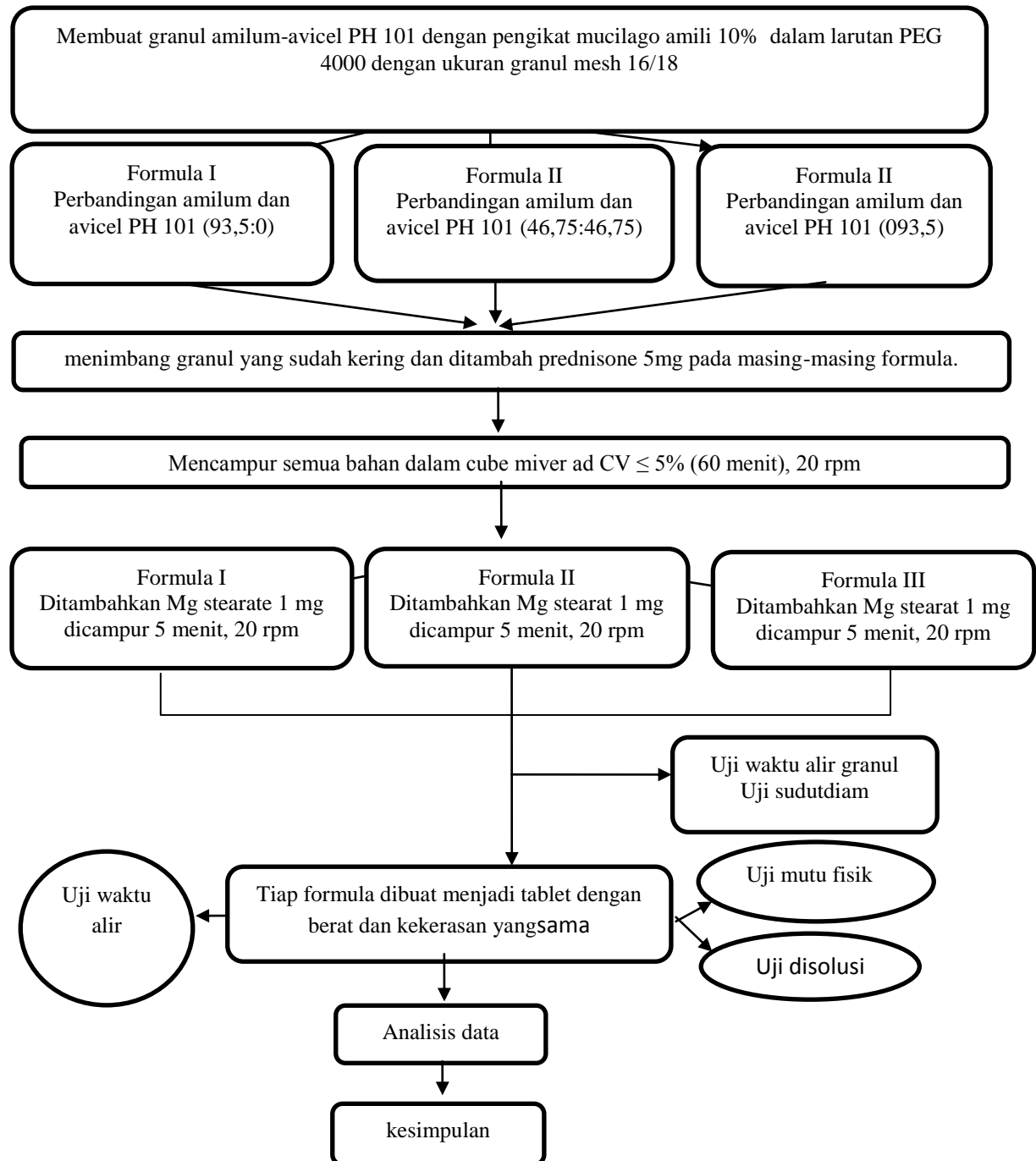
Validasi granul formula terpilih dilakukan dengan *Simplex Lattice design* untuk mengetahui sifat – sifat fisik tablet, yaitu kekerasan, kerapuhan, waktu hancur dan disolusi tablet campuran interaktif prednison yang berisi granul formula terpilih dengan menghubungkan persamaan – persamaan yang terkait dengan sifat – sifat tersebut, lalu hasilnya dibandingkan dengan formula terpilih. Data yang didapat dari verifikasi hasil prediksi sifat fisik dan disolusi tablet berdasarkan titik optimum dengan menggunakan program *Desain Expert7* dibandingkan dengan hasil penelitian kemudian divalidasi menggunakan uji T (t-test).

E. Analisis Hasil

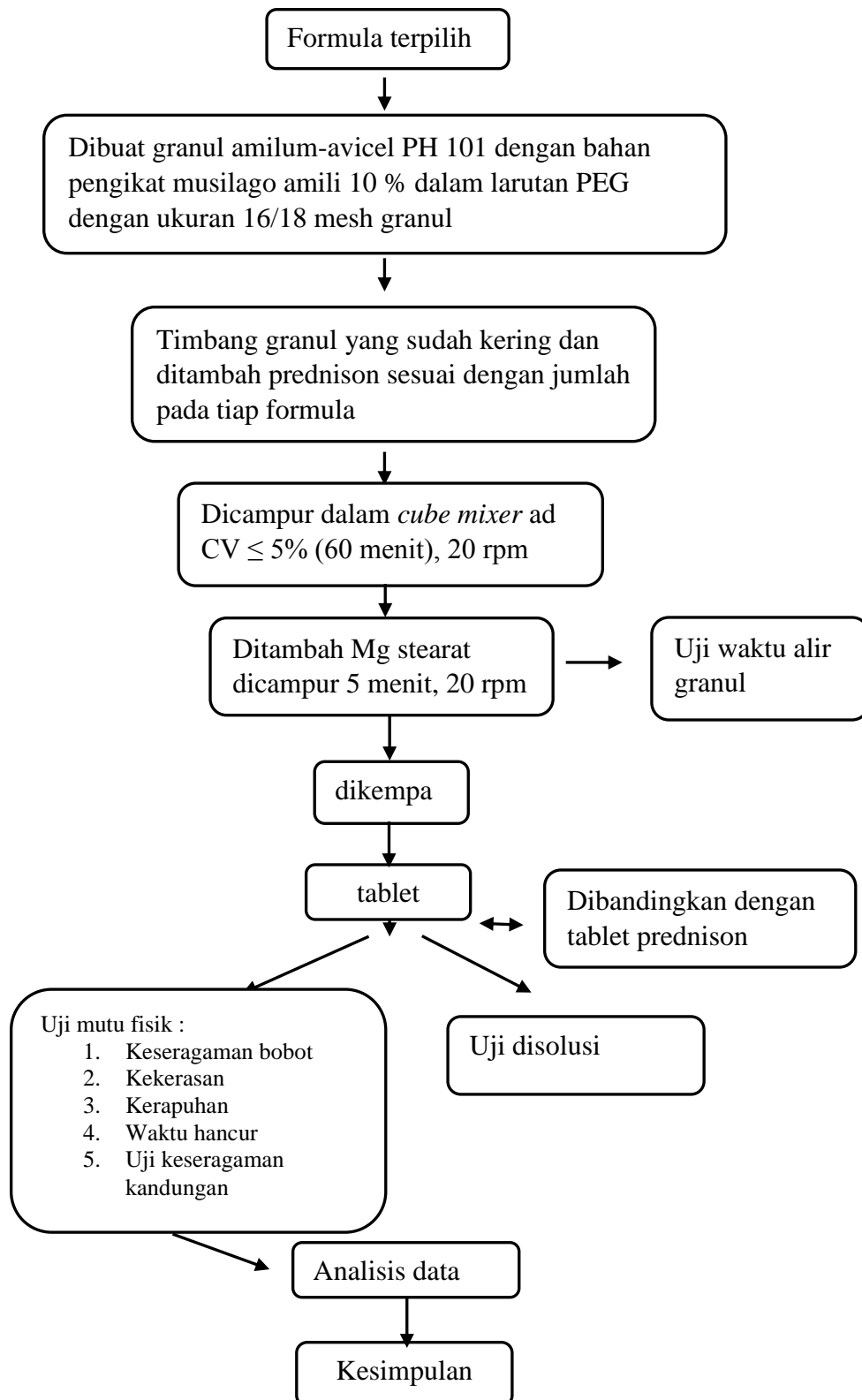
Untuk mengetahui pengaruh campuran dari amilum dan avicel PH 101 terhadap waktu hancur dan disolusi tablet campuran interaktif prednison, data yang diperoleh pada percobaan dimasukkan ke dalam persamaan *Simplex Lattice design*. Berdasarkan nilai koefisien dalam persamaan dari masing – masing respon parameter campuran interaktif beserta profilnya, akan dapat dianalisa pengaruh masing - masing bahan pengisi pada responnya. Selanjutnya data formula tablet campuran interaktif prednison terpilih dilakukan uji T terhadap parameter kritis yang diperoleh dari metode optimasi.

Dari data kuantitatif yang diperoleh dianalisis dengan cara statistik dengan metode ANOVA satu jalan dengan tingkat kepercayaan 99%, untuk mengetahui perbedaan pengaruh perbandingan amilum dengan avicel PH 101 terhadap mutu fisik dan disolusi tablet campuran interaktif prednison,.

F. Jalannya Penelitian



Gambar 11. Skema jalannya penelitian



Gambar 12. Skema pembuatan formula optimum

BAB IV

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

A. Sifat Fisik Granul dan Tabel serta Disolusi Tablet

Pemeriksaan sifat fisik granul tablet merupakan control kualitas yang dilakukan dalam pembuatan tablet, untuk mengetahui kualitas serbuk dan massa tablet yang akan diproses menjadi tablet agar dapat memenuhi persyaratan tablet yang baik. Hasil pemeriksaan sifat fisik tablet prednison dapat dilihat pada Tabel 3.

Tabel 3. Hasil pemeriksaan sifat fisik massa tablet prednison

Uji tablet	Formula		
	I	II	III
Waktu alir	1,73±0,15	1,5±0,1	1,43±0,05
Sudut diam	27,24±1,40	24,63±4,81	22,36±0,72
Keseragaman bobot (mg)	101,2±0,83	99,4±0,50	100,1±0,72
Keseragaman kandungan (%)	98,25±1,61	103,72±2,50	113,38±1,45
Kekerasan (Kg)	3,25±0,16	3,48±0,07	3,98±0,26
Kerapuhan (%)	0,94±0,03	0,77±0,04	0,39±0,06
Waktu hancur (detik)	2,22±0,15	4,35±1	5,35±0,08

***Keterangan :**

Formula I : amilum 100%
Formula II : amilum 50% : avicel PH 101 50%
Formula III : avicel PH 101 100%

1. Waktu alir

Waktu alir merupakan parameter pada pengujian granul untuk mengetahui fluiditasnya sehingga dapat menentukan homogenitas tablet. Waktu alir granul dicatat dan sudut diamnya dihitung dengan mengukur diameter dan tinggi tumpukan granul yang keluar dari mulut corong. Waktu alir dipersyaratkan dengan sudut diam tidak lebih dari 30° (Aulton 1988; Liebermann & Lachman 1986).

Semakin kecil waktu alirnya maka semakin bagus granulnya, waktu alir granul yang baik adalah kurang dari 10 detik, dan dapat dilihat dari semua formula diatas, semuanya memenuhi waktu alir granul yang baik. Avicel PH 101

mempunyai ukuran granul yang besar daripada amilum manihot, sehingga mampu memperbaiki sifat alir granul, maka granul mudah mengalir didalam corong. Sifat alir avicel PH 101 lebih baik daripada amilum manihot, karena amilum memiliki sifat alir yang kurang baik dan kompresibilitas elastis. Hal ini dapat dilihat dari hasil anava, yaitu formula 1 dan formula 2 tidak ada beda yang signifikan, begitu juga dengan formula 1 dan formula 3, akan tetapi formula 1 dan 3 berbeda secara signifikan.

Tabel 4. Hasil anava waktu alir

Formula	Signifikan	Keterangan
Formula I – Formula II	0,113	Tidak signifikan
Formula I – Formula III	0,045	Signifikan
Formula II – Formula III	0,751	Tidak signifikan

2. Sudut diam

Uji sudut diam dilakukan dengan memasukkan 30 gram granul ke dalam corong dan dibiarkan mengalir seluruhnya. Granul yang jatuh akan membentuk sebuah kerucut. Sudut diam diukur dari diameter dan tinggi granul menggunakan jangka sorong. Sudut diam granul merupakan *antitangen* dari tinggi dibagi dengan setengah diameter.

Berdasarkan hasil pengujian diatas, dapat dilihat bahwa dari ketiga formula memiliki sudut diam yang baik, yaitu pada formula I sebesar 27,24, pada formula II sebesar 24,63 dan pada formula III sebesar 22,36, karena suatu massa tablet memiliki sifat alir yang baik jika memiliki sudut diam kurang dari 45 derajat. Hal ditunjukkan dengan semakin kecil sudut yang terbentuk, maka dianggap dengan mudah partikel tersebut dapat mengalir (Siregar & Wikarsa 2010).

Sudut diam menunjukkan kohesifitas dan kemampuan mengalir dari granul, jadi semakin kecil sudut yang terbentuk, maka granul lebih mudah mengalir. Dari hasil diatas, granul formula 3, yaitu avicel PH 101 memiliki sudut diam terkecil yaitu sebesar 22,36 derajat, sehingga granul ketigalah yang lebih mudah mengalir dibanding 2 formula yang lain. Hal ini disebabkan karena avicel PH 101 memiliki kompaktibilitas yang baik, bentuk granulnya juga besar, sehingga memperbaiki

sifat alirnya. Avicel PH 101 sangat cocok digunakan untuk metode kempa langsung karena sifat alirnya yang lebih baik dari amilum manihot.

3. Uji Keseragaman kandungan

Menurut Farmakope Indonesia edisi ke IV keseragaman kandungan dilakukan terhadap 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 yang merupakan 50% atau lebih dari bobot satuan sediaan. Sebanyak 10 tablet prednison micronized tiap formula digerus satu persatu, kemudian dibaca kadarnya dengan menggunakan spektrofotometri UV. Menurut Farmakope Indonesia edisi ke III, syarat dari keseragaman kandungan dipenuhi apabila masing-masing dari 10 tablet yang telah ditetapkan kadarnya terletak antara 85-115% dari yang tertera pada etiket dan simpangan kurang dari 6%.

Hasil uji keseragaman kandungan yang didapat pada tabel 3 menunjukkan bahwa ketiga formula memenuhi persyaratan Farmakope Indonesia edisi ke III karena pada formula I memiliki hasil 98,25 %, formula II sebesar 103,72, dan yang terakhir adalah formula ke III yaitu sebesar 113,38%, dari hasil anava menunjukkan bahwa ada beda yang signifikan antara formula 1 hingga formula 3.

Tabel 5. Hasil anava keseragaman kandungan

formula	Signifikan	Keterangan
Formula I – Formula II	0,029	Signifikan
Formula I – Formula III	0,000	Signifikan
Formula II – Formula III	0,002	Signifikan

B. Kurva Kalibrasi

1. Pembuatan kurva kalibrasi

1.1 Penentuan panjang gelombang maksimum etanol 96%. Penentuan panjang gelombang maksimum dilakukan dengan scanning larutan prednison *micronized* konsentrasi 5µg/ml pada panjang gelombang 200-

400 nm. Panjang gelombang maksimum diperoleh dengan panjang gelombang yang memiliki serapan terbesar.

Hasil penentuan panjang gelombang maksimum dengan spektrofotometer UV-Vis menunjukkan panjang gelombang maksimum prednison *micronized* adalah 242nm dengan serapan sebesar 0,224.



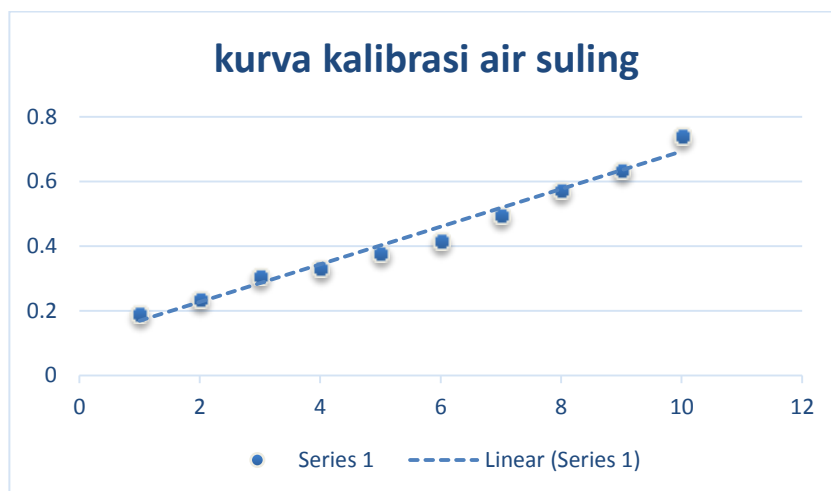
Gambar 13. Kurva baku prednison dalam etanol

Hasil perhitungan regresi linear kurva baku tersebut didapatkan persamaan $y = 0,0179118 + 0,041459x$ dengan koefisien regresi (r) sebesar 0,99945.

1.2 Penetapan operating time. *Operating time* digunakan untuk melihat kestabilan reaksi suatu senyawa. Stabil, apabila serapan yg diperoleh tidak berubah dalam waktu tertentu. Pada prednison *micronized*, dilakukan *operating time* selama 30 menit. Dari data yang didapat, prednison *micronized* tidak mengalami perubahan serapan.

1.3 Kurva kalibrasi. Kurva kalibrasi prednison *micronized* dalam air suling dibuat dengan konsentrasi prednison *micronized* 12-36 $\mu\text{g/ml}$ dengan 9 variasi konsentrasi.

Persamaan regresi linear antara konsentrasi ($\mu\text{g/ml}$) dan serapan yang diiperoleh persamaan regresi yaitu $y = 0,015776 + 0,01993008x$, x adalah konsentrasi ($\mu\text{g/ml}$) dan y adalah serapan, dengan nilai koefisien korelasi sebesar 0,9979.



Gambar 14. Kurva kalibrasi prednison air suling

Hasil perhitungan regresi linear kurva baku tersebut didapatkan persamaan $y = 0,015776 + 0,01993008x$ dengan koefisien regresi (r) sebesar 0,9979.

1.4 Penetapan operating time prednison dalam air suling. Hasilnya dapat dilihat pada lampiran 9.2 dimana penetapan *operating time* ini bertujuan untuk mengetahui kestabilan prednison pada waktu tertentu dalam memberikan serapan.

C. Pemeriksaan Mutu Fisik Tablet

1. Keseragaman Bobot

Keseragaman bobot merupakan parameter yang penting dalam penentuan kualitas tablet terutama dalam penentu homogenitas dan keseragaman zat aktif.

Keseragaman bobot merupakan parameter yang penting dalam kualitas suatu tablet. Keseragaman bobot dapat ditentukan dari besarnya penyimpangan bobot tablet dari bobot rata-ratanya berdasarkan syarat yang ditentukan dan penentuan nilai *coefficient of variancy* (CV). Formulasi tablet secara keseluruhan memenuhi persyaratan keseragaman bobot yaitu tidak lebih dari dua tablet yang masing-masing bobotnya menyimpang dari bobot rata-ratanya lebih dari 10% atau tidak lebih dari satu tablet yang bobotnya menyimpang dari bobot rata-ratanya lebih besar dari 20% untuk tablet dengan bobot rata-rata lebih dari 100 mg (DepKes 1979).

Hasil penimbangan satu per satu dari 20 tablet secara acak menunjukkan bahwa tidak ada satu tablet pun dari masing masing formula yang mengalami penyimpangan bobot tablet. Tabel 3 menunjukkan bahwa nilai *coeffecient of variancy* (CV) dari masing-masing formula adalah <5%.

Tabel 6. Hasil anava waktu alir

formula	Signifikan	Keterangan
Formula I – Formula II	0,000	Signifikan
Formula I – Formula III	0,000	Signifikan
Formula II – Formula III	0,002	Signifikan

Dilihat dari data anava, nilai signifikansi menunjukkan adanya beda yang signifikan antara formula 1 hingga formula 3.

2. Kekerasan

Kekerasan merupakan salah satu parameter obat diharapkan memiliki ketahanan atau kekuatan agar bertahan menghadapi guncangan mekanik pada saat pembuatan, pengemasan, transportasi dan distribusi. Penelitian ini dibuat kekerasan \pm 3kg. Hal ini ditujukan agar menghilangkan pengaruh kekerasan terhadap sifat fisik tablet lainnya, sehingga sifat fisik dan disolusi tablet hanya dipengaruhi oleh proporsi amilum dan avicel PH 101.

Avicel PH 101 memiliki sifat yang lebih kompak dibandingkan dengan amilum, sehingga tablet yang terdiri dari avicel PH 101 bersifat lebih keras, dan memiliki kerapuhan yang lebih kecil dibandingkan dengan tablet yang hanya berisi amilum. Hasil yang didapat menunjukkan formula 3 memiliki rata-rata kekerasan yang tinggi yaitu 3,98, disusul dengan formula 2 yaitu 3,48 dan yang terakhir formula I yaitu sebesar 3,25.

Tabel 7. Hasil anava kekerasan

Formula	Signifikan	Keterangan
Formula I – Formula II	0,334	Tidak signifikan
Formula I – Formula III	0,000	Signifikan
Formula II – Formula III	0,002	Signifikan

Dilihat dari tabel anava, formula 1 dan formula 2 tidak berbeda secara signifikan, akan tetapi formula 1 dan formula 3 begitu juga formula 2 dan formula 3 memiliki perbedaan yang signifikan, dilihat dari nilai signifikansinya.

3. Kerapuhan

Kerapuhan juga termasuk parameter dalam pengukuran ketahanan obat terhadap gesekan dan berbagai guncangan mekanik seperti pengepakan dan pengangkutan. Hasil pengujian % kerapuhan, data yang didapat memenuhi persyaratan obat yang baik yaitu kurang dari 1%. Hasil yang didapatkan pada Tabel 3 menunjukkan bahwa formula 3 yang berisi 100% bahan tambahan avicel PH 101, memiliki kerapuhan yang paling kecil yaitu 0,39%, sedangkan yang paling tinggi kerapuhannya adalah formula 1

Kerapuhan dinyatakan dalam %. Kerapuhan tablet yang baik adalah kurang dari 1% (Banker & Anderson 1986).

Avicel PH 101 yang memiliki granul yang bersifat kompak akan membuat tablet menjadi lebih keras sehingga kerapuhannya akan semakin kecil, sedangkan amilum akan memiliki nilai kerapuhan yang lebih tinggi karena amilum lebih mudah rapuh.

Hasil replikasi pengujian kerapuhan tablet yang didapat kemudian dioptimasi dengan menggunakan metode *simplex lattice design* kemudian didapat persamaan seperti berikut dibawah.

$$Y = 0,97 (A) + 0,43 (B)$$

Keterangan :

Y= kerapuhan (%)

A= amilum

B= avicel PH 101

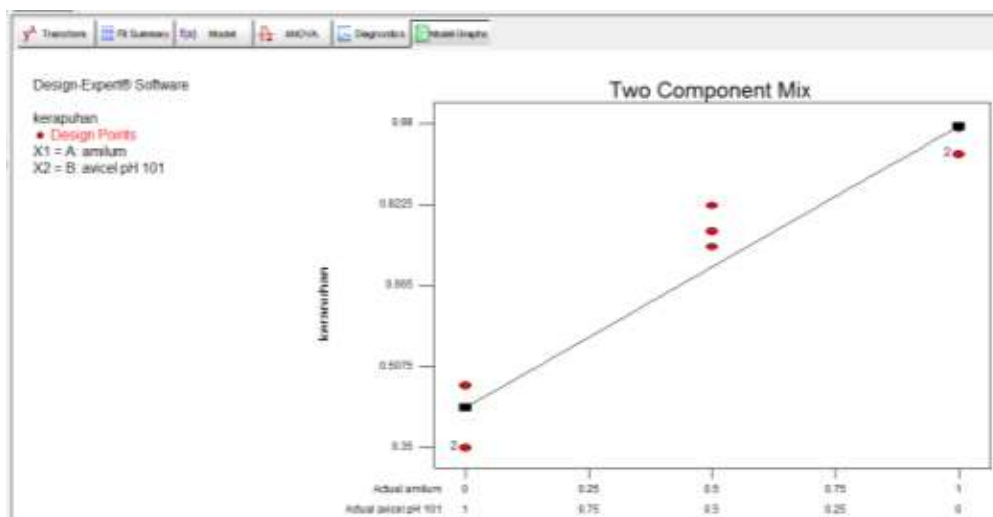
Dari persamaan diatas, dapat dilihat bahwa nilai A dan B positif, sehingga dapat diartikan bahwa penambahan amilum dan avicel PH 101 dapat meningkatkan kerapuhan. Persamaan yang didapat, untuk meningkatkan kerapuhan, amilum lebih berperan besar daripada avicel PH 101. Profil kerapuhan tablet secara *simplex lattice design* dapat dilihat pada gambar 8. Semakin banyak amilum maka kerapuhan semakin meningkat, sedangkan semakin banyak avicel PH 101 yang digunakan, maka akan menurunkan kerapuhan.

ANOVA for Mixture Linear Model

*** Mixture Component Coding is L_Pseudo. ***

Analysis of variance table [Partial sum of squares - Type III]

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F Value	p-value Prob > F	
Model	0.45	1	0.45	78.01	< 0.0001	significant
Linear Mixture	0.45	1	0.45	78.01	< 0.0001	
Residual	0.040	7	5.746E-003			
Lack of Fit	0.026	1	0.026	10.61	0.0173	significant
Pure Error	0.015	6	2.422E-003			
Cor Total	0.49	8				



Gambar 15. Profil kerapuhan

Tabel 8. Hasil anava kerapuhan

Formula	signifikan	keterangan
Formula I – Formula II	0,017	Signifikan
Formula I – Formula III	0,000	Signifikan
Formula II – Formula III	0,000	Signifikan

Hasil dari tabel anava diatas menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan dari ketiga formula. Formula 3 memiliki nilai kerapuhan yang paling kecil yaitu sebesar 0,39%, hal ini menunjukkan formula 3 memiliki syarat kerapuhan obat yang lebih baik daripada formula 1 dan 2.

4. Waktu hancur

Waktu hancur merupakan parameter obat untuk mengetahui berapa lama obat akan pecah. Semakin cepat obat hancur maka semakin cepat pula zat aktif akan terlepas dari sediaannya, dan efek yang diinginkan akan cepat tercapai.

Syarat waktu hancur menurut Farmakope Indonesia edisi III bagi obat tidak bersalut adalah kurang dari 15 menit. Hasil penelitian pada tabel 5 menunjukkan bahwa seluruh formula memenuhi syarat dari farmakope Indonesia edisi ke III. Formula 1 memiliki waktu hancur yang paling cepat diantara formula 2 dan formula 3, yaitu 2,22 menit. Waktu hancur avicel PH 101 lebih lambat dari amilum, karena avicel memiliki kekompakan dan kekerasan yang bagus sehingga memperlama waktu hancurnya.

Hasil dari 3 replikasi yang didapatkan, maka dilakukan optimasi dengan metode *simplex lattice design*. Hasil pengujian waktu hancur tablet campuran interaktif prednison micronized melalui *simplex lattice design*, didapat persamaan

$$Y = 2,95 (A) + 5,59 (B) + 7,21 (A)(B)$$

Keterangan :

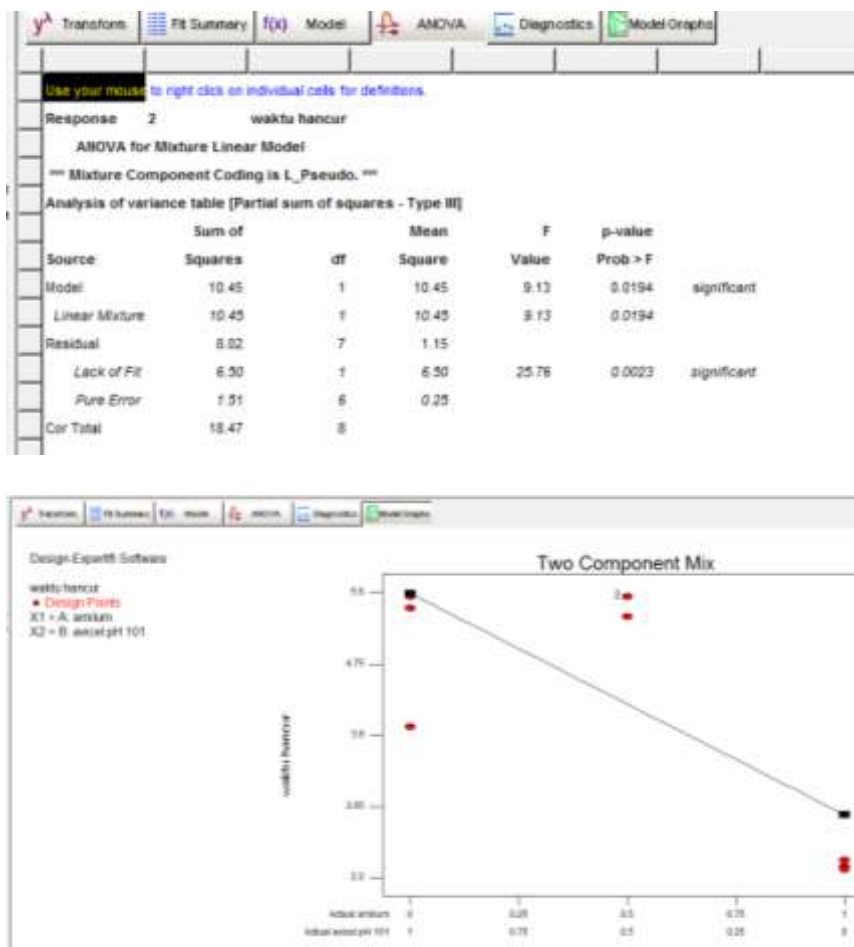
Y= waktu hancur (menit)

A= amilum

B= avicel PH 101

Dari persamaan diatas, dapat dilihat bahwa nilai A dan B positif. Sehingga dapat diartikan bahwa penambahan amilum dan avicel PH 101 dapat meningkatkan waktu hancurnya, sehingga semakin lama. Avicel PH 101 lebih dominan meningkatkan waktu hancurnya daripada amilum, karena avicel PH 101 memiliki sifat yang lebih keras dan kompak sehingga dapat meningkatkan waktu hancurnya. Interaksi amilum dan avicel PH 101 dapat menaikkan waktu hancur secara signifikan.

Profil waktu hancur tablet secara *simplex lattice design* dapat dilihat pada gambar. Bahwa semakin banyak amilum maka waktu hancurnya semakin cepat, karena sifat amilum yang lebih mudah rapuh sedangkan semakin banyak avicel PH 101 yang digunakan, maka waktu hancurnya jadi semakin lama.



Gambar 16. Profil waktu hancur tablet

Tabel 9. Hasil anava waktu hancur

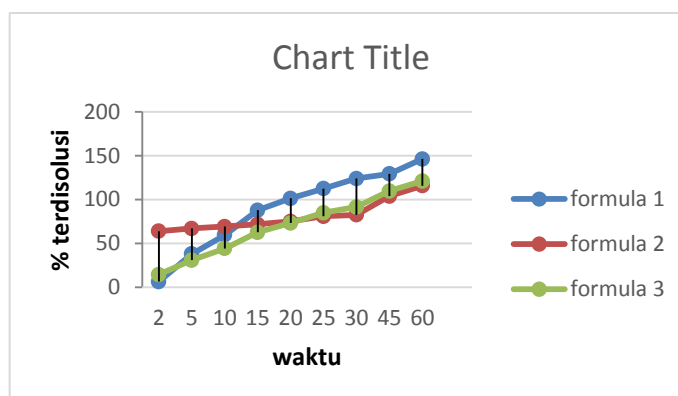
formula	Signifikan	Keterangan
Formula I – Formula II	0,004	Signifikan
Formula I – Formula III	0,004	Signifikan
Formula II – Formula III	0,394	Tidak signifikan

Hasil dari tabel anava diatas menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan antara formula 1 dengan formula 2 begitu juga formula 1 dengan formula 3, sedangkan untuk formula 2 dengan formula 3 tidak berbeda secara signifikan. Hal ini bisa dilihat dari nilai signifikansinya.

D. Disolusi

Disolusi adalah proses dimana suatu zat padat menjadi terlarut dalam suatu pelarut. Pada uji disolusi dapat diketahui partikel-partikel obat akan melepas bahan obat dalam larutan dengan kecepatan tertentu. Cepatnya melarut obat atau tablet menentukan berapa kadar bahan berkhasiat yang terlepas ke dalam darah, oleh karena itu laju disolusi berhubungan langsung dengan efikasi (kemanjuran) dari tablet dan perbedaan bioavailabilitas dari berbagai formula (Lachman *et al.*, 1994).

Prednison memiliki disolusi pada Q30 > 80%. Q30 merupakan banyaknya obat yang terlepas pada menit ke 30 menit, Q30 yang diharapkan pada penelitian ini adalah lebih dari 80%.



Gambar 17. Hasil uji Q30

Hasil yang didapat pada penelitian ini, obat yang terdisolusi pada menit ke 30 semuanya memenuhi syarat yaitu lebih dari 80%, dan formula ke III memiliki Q30 yang paling tinggi dibandingkan formula I dan formula II yaitu sebesar 124,04. Karena sifat amilum yang lebih mudah hancur daripada avicel PH 101, maka F1 memiliki nilai disolusi yang paling tinggi dibandingkan F3 dan F2.

Tabel 4. Hasil uji disolusi Q30

Formula	Disolusi Q30 (%) ± SD
I	124,04 ± 0,48
II	109,11 ± 8,59
III	97,61 ± 2,01

*Keterangan :

Formula I : amilum 100%

Formula II : amilum 50% : avicel PH 101 50%
 Formula III : avicel PH 101 100%

Setelah didapatkan hasil disolusi Q30 dari 3 replikasi, maka dilakukan optimasi dengan metode *simplex lattice design*. Hasil pengujian disolusi tablet pada Q30 campuran interaktif prednison micronized melalui *simplex lattice design*, didapat persamaan :

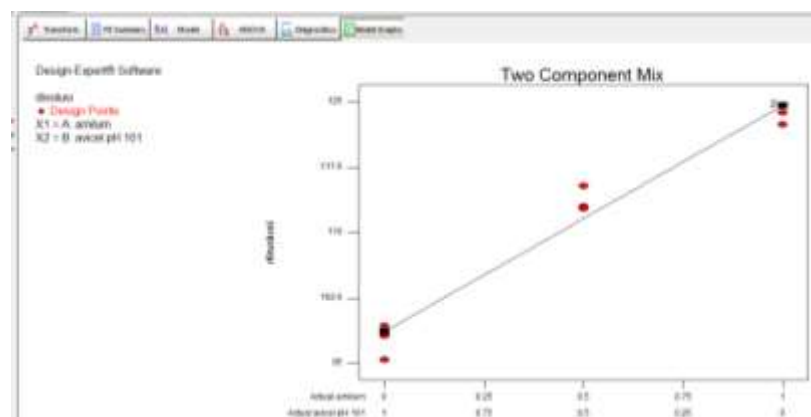
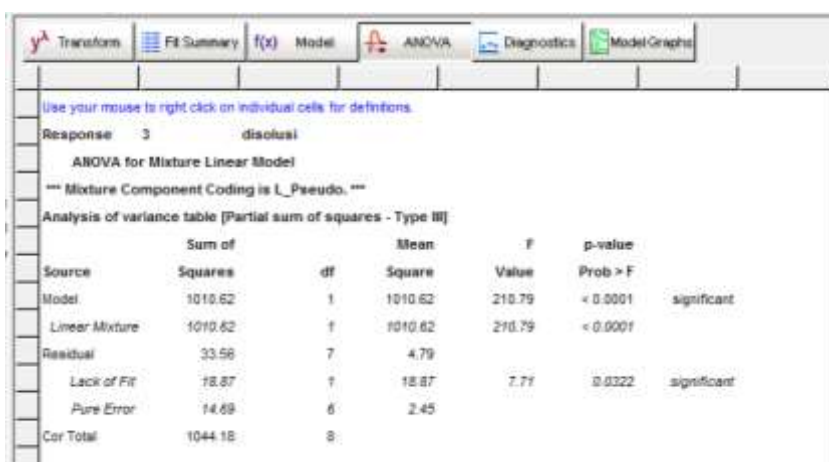
$$Y = 124,59 (A) + 98,63 (B)$$

Keterangan :

Y= disolusi Q30 (%)

A= amilum

B= avicel PH 101



Gambar 18. Profil disolusi

Dapat dilihat dari persamaan diatas, amilum dan avicel PH 101 memiliki peran untuk meningkatkan disolusi obat. Amilum memiliki peran yang lebih dominan untuk meningkatkan disolusi daripada avicel PH 101.

E. Formula optimum

Formula optimum didapatkan dengan cara optimasi menggunakan *Simplex Lattice Design*. Penelitian ini menggunakan amilum dan avicel PH 101 sebagai hostnya, lalu dilakukan optimasi. Parameter yang digunakan pada penelitian ini adalah kerapuhan, waktu hancur dan juga disolusi Q30. Setelah bahan dioptimasi lalu dilakukan analisis terhadap responnya..Hasil dari responnya, kemudian dibuat menjadi formula optimum. Hasilnya adalah sebagai berikut:

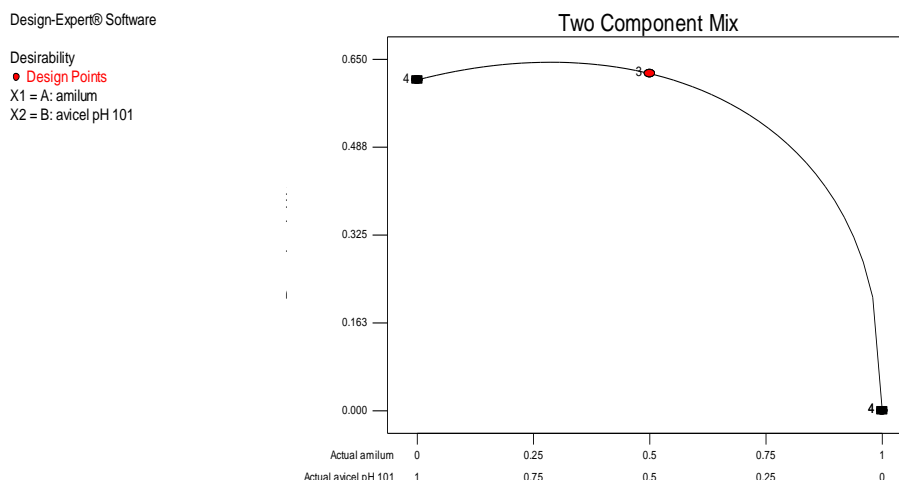
Tabel 10. Kriteria formula optimum

Parameter	Importance	Target	Batas	
			Min	Max
Kerapuhan	+++	Maximize	0	0,97
Waktu hancur	+++	In range	2	6
Q30	+++	In range	80	125

Dari kriteria uji diatas kemudian didapatkan solusi berdasarkan masing-masing parameter uji tersebut digabungkan sehingga diperoleh *desirability* yang menunjukkan formula optimum. Nilai *desirability* yang baik ditandai jika nilainya mendekati 1. Kriteria kerapuhan seharusnya adalah *minimize*, akan tetapi saat dilakukan praktik kriterianya dibuat *maximize* tetapi masih masuk kedalam syarat kerapuhan tablet yang baik yaitu kurang dari 1%.

Solutions

Number	amilum	avicel pH 101	kerapuhan	waktu hancur	disolusi	Desirability	
1	<u>0.287</u>	<u>0.713</u>	<u>0.584572</u>	<u>4.83057</u>	<u>106.079</u>	<u>0.645</u>	<u>Selected</u>



Gambar 19. Hasil formula optimum

Hasil optimasi menunjukkan bahwa komposisi avicel PH 101 lebih dominan daripada amilum, yaitu sebesar 0,713 sedangkan amilum sebesar 0,287.

F. Pemeriksaan sifat fisik tablet formula optimum

a. Uji kerapuhan tablet formula optimum. Tablet harus memiliki kekuatan dalam mempertahankan bentuk terutama pada saat uji kerapuhan. parameter tablet yang baik adalah tablet yang memiliki kerapuhan kurang dari 1%. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa nilai kerapuhan memenuhi parameter tablet yang baik yaitu sebesar 0,58 %.

b. Uji waktu hancur tablet formula optimum. Tablet yang baik diharapkan memiliki waktu hancur kurang dari 15 menit. Dapat dilihat dari hasil penelitian ini dimana diperoleh waktu hancur tablet formula optimum 4,83 menit, sehingga memenuhi persyaratan.

c. Uji disolusi tablet formula optimum. Berdasarkan hasil disolusi tablet campuran interaktif prednison formula optimum didapatkan hasil seperti berikut dibawah ini.

Tabel 11. Hasil uji disolusi tablet formula optimum

Replikasi	Q ₃₀
1	106,24
2	104,90
3	105,86

Hasil penelitian menunjukkan bahwa ketiga replikasi memberikan nilai uji disolusi yang memenuhi persyaratan yaitu pada Q₃₀ atau selama 30 menit zat aktif yang terlarut lebih dari 80%.

G. Verifikasi formula optimum

Data hasil pembuatan dan pengujian tablet formula optimum dibandingkan dengan hasil prediksi yang telah diberikan oleh *software Design Expert* yang terdiri dari hasil prediksi sifat fisik tablet dan disolusi berdasarkan titik optimum menggunakan uji *one sample t-test* dengan taraf kepercayaan 95%.

Tabel 12. Hasil verifikasi formula optimum dengan one sample t-test

Parameter	Prediksi	Hasil Signifikansi	
Kerapuhan	0,58	0,885	Tidak berbeda signifikan
Waktu hancur	4,83	0,177	Tidak berbeda signifikan
Disolusi	106,083	0,400	Tidak berbeda signifikan

Data parameter pengujian seperti kerapuhan, waktu hancur dan disolusi di analisis dengan *Kolmogorov-Smirnov*. Analisis ini bertujuan untuk mengetahui apakah data yang diperoleh terdistribusi secara normal atau tidak. Hasil analisis *Kolmogorov-Smirnov* menunjukkan bahwa harga signifikansi waktu hancur 0,177; kerapuhan 0,885 dan 0,400 dimana lebih besar dari 0,05, artinya sampel diambil dari populasi yang terdistribusi normal. Untuk mengetahui adanya perbedaan parameter formula optimum tersebut dilakukan uji *one sample t-test*. Hasil analisis *one sample t-test* menunjukkan ketiga parameter lebih besar dari 0,05, artinya sampel tidak memiliki perbedaan terhadap prediksi secara signifikan dan H₀ diterima.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

A. Kesimpulan

1. Kombinasi proporsi amilum manihot dan avicel PH 101 memberikan pengaruh terhadap sifat alir, kekerasan, kerapuhan, waktu hancur dan disolusi tablet campuran interaktif. Proporsi amilum manihot yang besar meningkatkan respon kerapuhan, waktu hancur dan disolusi tablet campuran interaktif.
2. Berdasarkan hasil optimasi *simplex lattice design* diperoleh formula optimum tablet campuran interaktif prednison dengan host amilum manihot dan avicel PH 101 dengan proporsi avicel PH 101 sebesar 0,287% untuk amilum manihot dan sebesar 0,713%.

B. Saran

1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dalam formulasi tablet campuran interaktif prednison dengan menggunakan berbagai macam bahan pengisi

DAFTAR PUSTAKA

- (Anonim). *Prednisone*. Bolton S. Pharmaceutical statistics, practical and clinical application. 2nd Ed. New York: Marcel Dekker Inc.;1997. 308-37. 215e236.
- Allen, L.V., Popovich N.G., Ansel, H.C., 2014, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems 10th edition, Lippincott William & Wilkins, Baltimore, pp. 203-206, 250-253
- Anief, (2003). *Ilmu Meracik Obat, Teori dan Praktek*. Gadjah Mada University Press:Yogyakarta. Hal. 161-162.
- Anonim, 1979. Farmakope Indonesia, ed. III, hal. 93, 153-1154, 354, 591-592, 927, 949, 963, 948, DepKes RI, Jakarta.
- Anonim, 1989. *Profil Disolusi dan Ketersediaan Hayati Beberapa Produk Indofarma*, Jakarta
- Anonim, 1995. *Farmakope Indonesia, Edisi IV*. Departeman Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta.
- Ansel, H.C. (2005). Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi.Edisi keempat. Jakarta.UI Press. Halaman: 217-218.
- Ansel,H.C., (1989). Pengatar Bentuk sediaan Farmasi. Edisi 4. UI Press. Jakarta. Halaman 96,147.
- Arulkumaran, K.S.G., and Padmapreetha, J., 2014, Enhancement of Solubility of Ezetimibe by Liquisolid Technique, International Journal of Pharmaceutical Chemistry and Analysis, 1, 15-18
- Aulton, M.E. 1988. *Pharmaceutics : The Science of Dosage Form Design*. Churchill Living Stone.London : 1988 : 204-6.
- Aulton, M.E., 2007, *Aulton's Pharmaceutics The Design and Manufacture of Medicines* 3rd edition, Philadelphia, PP.16-25.
- Banker, G. S dan Anderson N. R. (1994). *Tablet*. Editor: Lahman, L. Teori danPraktek Farmasi Industri. Edisi III. Jilid II. Penerjemah : Suyatmi,S.UI-Press. Jakarta. hal. 643-703.
- Bolhuis, G.K., 1988, *Formulation andDisintegration Aspects of TabletsPreparedby Direct Compression andWet Granulation*, p.3-52, Laboratoryfor Pharmaceutical Technology andDispensing, University of Groningen,Groningen the Netherlands.

- Claus, E.P., Tyler, V.E., and Brady, L.R., 1970, *Pharmacognosy*, Lea-Febiger, USA.
- Chhaprel, P., A. Talesara, dan A. K. Jain, 2012, Solubility Enhancement of Poorly Water Soluble Drug Using Spray Drying Technique, *International Journal Pharm Studies and Research*, Vol 3, Issue 2.
- Cosman Felicia, 2009. *Osteoporosis: Panduan Lengkap agar Tulang Anda Tetap Sehat*. Solo: Bintang Pustaka.
- Craig, D.Q.M., 2002, The Mechanisms of Drug Release From Solid Dispersion in Water-Soluble Polymers, *Int. J. Pharm.*, 231, 131-144
- Dachriyanus. (2004). *Analisis Struktur Senyawa Organik Secara Spektroskopi*. Cetakan I. Padang: Andalas University Press. Hal. 39
- Day, R.A. & Underwood, A.L. 1999. *Analisis Kimia Kuantitatif Edisi 6*. Erlangga. Jakarta.
- F. Podczek, Adhesion forces in interactive powder mixtures of a micronized drug and carrier particles of various particle size distributions, *J. Adhes. Sci. Technol.* 12 (1998) 1323e1329.
- Gunsel, and Kanig, J.L, 1976, *Tabletin Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, 2nd Ed., 321-358, Lea and Febiger, Philadelphia.
- Hastuti, M. 2008. Pengaruh Perbedaan Suhu dalam Metode Pembuatan Amilum Singkong Pregelatinasi Terhadap Sifat Fisik Tablet Chlorpheniramin Maleat secara Kempa Langsung (skripsi). Surakarta: Universitas Muhammadiyah Surakarta.
- Ikawati, S. (2006). *Pengantar Farmakologi Molekuler*. Jakarta: Universitas GajahMada Press. Hal. 156.
- J. Bridgwater, Fundamental powder mixing mechanisms, *Powder Technol.* 15 (1976)
- Javadzadeh, Y., B. Jafari-Navimipour dan A. Nokhodchi, 2007, Liquisolid Technique for Dissolution Rate Enhancement of a High Dose Waterinsoluble Drug (Carbamazepine), *Int. J. Pharm.* 341, 26–34.
- Khopkar, S.M., 2002. *Konsep Dasar Kimia Analitik*. Jakarta : UI Press.
- Kumar, A., S. K. Sahoo, K. Padhee, P. P. S. Kochar, A. Satapathy dan N. Pathak, 2011, Review On Solubility Enhancement Techniques for Hydrophobic Drugs, *Pharmacie Globale Int. J. Comprehensive Pharmacy*.

- Lachman L., Lieberman H.A., Kanig J.L., (1994), *Teori dan Praktek Farmasi Industri* diterjemahkan oleh Suyatni S., Edisi II, UI Press, Jakarta. Halaman : 651- 662.
- Lannie H. and Achmad F., 2013, *Sediaan Solida*.,Pustaka Belajar, Yogyakarta.
- Leuner, C. and Dressman, J., 2000, Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersion, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 50, 47-60
- Liebermann, H.A., and Lachman, L. 1986. *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*.3th ed. Marcel Decker Inc. New York.Diterjemahkan oleh Suyatni S.1994. UI Press. Jakarta: 645-6,697-703, 777, 929, 934 –7.
- Martin A, *Physical Pharmacy*, 4th edition, Baltimore,Willaims and Wilkins, 1993; 396-398.
- McGinity, J.W., Ku, C., Bodmeter, R. and Harris, H.R., 1985, Dissolution and Uniformity Properties of Ordered Mixes of Micronized Griseofulfin Directly Compressible Excipient, *Drug Dev. & Ind. Pharm.*
- Millard JW, Alvarez-Nunez FA, Yalkowsky SH.,Solubilization by cosolvents.Establishing usefulconstants for the log-linear model. *InternationalJournal of pharmacy and Pharmaceutical sciences*,2002; 245,153–166.
- Misnadiarly, 2007. *Rematik: Asam Urat- Hiperurisemia, Arthritis Gout*. Jakarta: Pustaka Obor Populer
- Moffat, A.C., et al., (1986). *Clarke's Isolation and Identification of Drug*. Second Edition. Pharmaceutical Press, London. Page: 327.
- Möschwitzer, J. dan R.H. Müller. (2007). Drug Nanocrystals-The UniversalFormulation Approach for Poorly Soluble Drugs. In: D. Thassu, M. Deleers dan Y.Pathak (eds). *Nanoparticulate Drug Delivery Systems*. New York: Informa Healthcare USA, Inc. Pages 72-73, 77-78.
- N. Blagden, M. de Matas, P. T. Gavan, and P. York, “Crystal engineering of active pharmaceutical ingredients to improve solubility and dissolution rates,” *Advanced Drug DeliveryReviews*, vol. 59, no. 7, pp. 617–630, 2007.
- N. Rasenack, and B. W. Müller. *Verfahren zur Herstellung und Anwendung von Mikro-*
- Nystrom, C. and Westerberg, M., 1986, the use of Ordered Mixtures for Improving the Dissolution rate of Low Solubility Compound, *J. Pharm. Pharmacol.*

- Parmar N, Rawat M, Kumar T. 2011. Evaluation of Analgesic Potential of *KigeliaPinnata* Leaf Extract in Wistar Rats. *Irjp*, 2 (10), 87-89
- Patel, R.P., Ravi, K.L., Mehul, J.P., &Bhatt, T.V., 2010, Modern Optimazation Techniques in Field of Pharmacy, *Res. J. Pharm. Biol. Chem. Sci.*, **1**(2), 148.
- Patil, S. K., K. S. Wagh, V. B. Parik, A. M. Akarte, dan D. T. Baviskar,2011, Strategies for Solubility Enhancement of Poorly Soluble Drugs, *Int. J. Pharm. Sci. Rev. and Res.*, Vol 8, Issue 2.
- Rachmawati, A.N., 2012, Optimasi Tablet Dispersibel Ekstrak Daun Jambu Biji(*Psidium guajava L*) dengan Kombinasi Bahan Penghancur *Croscarmellose Sodium* dan *Sodium Strarch Glycolate*, *Skripsi*, 36-39, Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.
- Rowe, R. C., P. J. Sheskey, and P. J. Weller, 2003, Handbook of PharmaceuticalExcipient, 4Thed.,The Pharmaceutical Press, London, 61-62, 257-259, 535-536, 474-477, 591-595.
- S. Sundell-Bredenberg, C. Nyström, The possibility of achieving an interactive mixture with high dose homogeneity containing an extremely low proportion of a micronized drug, *Eur. J. Pharm. Sci.* 12 (2001) 285e295.
- Saharan V. A. dan P. Choudhury, 2012, Dissolution Rate Enhancement of Piroxicam by Ordered Mixing, *Pak. J. Pharm. Sci.*, Vol.25, No.3, 521-533.
- Saharan, V. A., V. Kukkar, M. Kataria, M. Gera, dan P. K. Choudhury, 2009, Dissolution Enhancement of Drugs. Part I: Technologies and Effect of Carriers, *International Journal of Health Research* , 121.
- Saharan, V. A., V. Kukkar, M. Kataria, V. Kharb dan P. Choudhury, 2008, Ordered Mixing: Mechanism, Process and Applications in Pharmaceutical Formulations, *Asian J. Pharm. Sci.* 3, 240–259
- Samsuri, B. 2008. Penggunaan Prigelatinisasi Literatur (skripsi). Jakarta: Universitas Indonesia.
- Siregar, Charles, J.P., dan Wikarsa, S., 2008, *Teknologi Farmasi Sediaan TabletDasar-Dasar Praktis*, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta, pp. 1, 54-56, 149, 185, 193, 223, 235.
- Soebagio, B., Sriwododo, Adhika, A. S. 2009. Pengujian Sifat Fisikokimia Pati Biji Durian (*Durio Zibethinus Murr*) Alami dan Modifikasi cecara Hidrolisis Asam (skripsi). Bandung: Universitas Padjadjaran

- Soebagyo, S.S., 1986, Investigation of Drug Homogeneity and Segregation in Ternary Interactive Drug Systems, *Disertation*, University of Queensland, Australia.
- Soebagyo, S.S., 1994, Pengaruh Magnesium Stearat, Polietilenglikol4000 atau Campurannya Terhadap Sifat Fisis dan Profil Disolusi Deksametason Pada Tablet campuran Interaktif Deksametason, *Majalah Farmasi Indonesia*, 5(1), 1-9
- Soekemi, R. A. Yanita, T. Fat Aminah, Salim Usman. (1987). *Tablet*. Mayang Kencana. Hal. 18-19.
- Stanifosth, J.N., Rees, J.E., Lai, F.K. and Hersey, J.A., 1981, Determinaion of Interparticulate Forces in Ordered Powder Mixes, *J. Pharm. Pharmacol.*
- Strickley R.G, Parenteral formulations of smallmolecule therapeutics marketed in the UnitedStates (1999)—Part II. *Journal of Parenteral Scienceand Technology*, 2000; 54, 69–96.
- Sulaiman, T.N.S., 2007, *Teknologi & Formulasi Sediaan Tablet*, Pustaka Laboratorium Teknologi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta. 56 – 59, 198 – 215.
- Swanminathan, V. and Kildsig, D.O., 2002, Polydisperse Powder Mixtures: Effect of Particle Size and Shape on Mixture Stability, *Drug Dev. & Ind. Pharm.*
- Tandra, Hans. 2009. *Osteoporosis Mengenal, Mengatasi, dan Mencegah TulangKeropos*. Jakarta: Gramedia Pustaka Utama.
- Thiel, W.J and Nguyen, L.T., 1984, Fluidized Bed Film Coating of OrderedPowder Mixtures to Produce Microcapsulated Ordered Units, *Powder Tech.*und Nanoteilchen durch aufbauende Mikronisation, German Patent Application No. 102 14 031.6 (2002).
- Vogel. (1994). *Kimia Analisis Kuantitatif Anorganik*. Alih Bahasa P. Hadyana. Adan Setiono. L. Jakarta: Buku Kedokteran EGC. Hal: 259-439
- Voigt, R. (1994). *Buku pelajaran teknologi farmasi* (edisi V). Jakarta:Universitas Gajah Mada.
- Yip, C.W. and Hersey, J.A., 1977, Segregation in Ordered Powder Mixtures, *Powder Tech*, 16, 149-150.
- Zhao L, Li P, Yalkowsky SH. Solubilization of fluasterone, *Journal of Pharmaceutical Science*, 1999; 88, 967–969

L

A

M

P

I

R

A

N


Lampiran 1. Sertifikat analisis *prednison micronized*.

Product	Prednisone	Manufacturing date	2013.05.31
Batch No.	NPD 130605 ✓	Report date	2013.06.04
Test criteria	BP1993	Expiry date	2018.05.31 ✓
Test	Specifications	Results	
Appearance	A white or almost white, crystalline powder	White crystalline powder	
Melting point	About 230°C	229.0 ~ 230.0°C	
Identification	A: IR; B: TLC	Conforms	
Light absorption	405 ~ 435	421	
Specific optical rotation	+167° ~ +175°	+170°	
Related substances	1.0% < Only one impurity ≤ 2.0% Any other impurity ≤ 1.0%	Conforms	
Loss on drying	≤ 1.0%	0.22%	
Assay*	95.0% ~ 104.0%	99.0%	
Particle size	Micronized	Conforms	
Batch size	103.16 kg		
Quantity	100 kg		
Conclusion	The above product conforms to BP1993		

Page: 1 / 1

*Storage conditions: Kept in a well-closed container and protected from light
*Calculated on the dried basis

Checked by:  2013.06.17

Approved by:  2013.6.17

 **DRA. HENDRASTUTI S., Apt**
S I K A - 3173

天津市经济技术开发区西区新业九街19号 邮编: 300462
No. 19, XINYE 9th Street, West Area of Tianjin Economic-Technological Development Area, Tianjin, 300462, China
电话 (Telephone): 86 22 66321554 传真 (FAX): 86 22 66321556

Lampiran 2. Uji mutu fisik granul

Tinggi corong 10cm

a. Waktu alir

Formula I

Bobot (gram)	Waktu (detik)
30	1,9
	1,6
	1,7
Rata – rata	1,73
SD	0,15

Formula II

Bobot (gram)	Waktu (detik)
30	1,6
	1,5
	1,4
Rata – rata	1,5
SD	0,1

Formula III

Bobot (gram)	Waktu (detik)
30	1,5
	1,4
	1,4
Rata – rata	1,43
SD	0,05

*Keterangan :

SD = simpangan baku

b. Sudut diam

Contoh perhitungan

$$\begin{aligned}
 \text{Sudut diam} &= \cotan \left(\frac{\text{tinggi}}{\text{jari-jari}} \right) \\
 &= \cotan \left(\frac{2,03}{5,145} \right) \\
 &= \cotan 0,3945 \\
 &= 21,53
 \end{aligned}$$

Formula I

Replikasi	Tinggi (cm)	Diameter (cm)	Sudut diam (derajat)
1	2,39	9,78	26,10
2	2,53	9,17	28,81
3	2,43	9,61	26,82
	X		27,24
	SD		1,40

Formula II

Replikasi	Tinggi (cm)	Diameter (cm)	Sudut diam (derajat)
1	2,57	9,14	29,35
2	1,94	9,32	22,54
3	1,89	9,35	22,01
	X		24,63
	SD		4,81

Formula III

Replikasi	Tinggi (cm)	Diameter (cm)	Sudut diam (derajat)
1	2,03	10,29	21,53
2	2,09	9,96	22,76
3	2,17	10,32	22,80
	X		22,36
	SD		0,72

Lampiran 3. Hasil uji homogenitas

Formula 1

Absorbansi	FP (mg)	Bobot tablet	X (ppm)	Kadar (mg)	Kandungan	%kandungan
0.571	4	102	13,36	5,34	5,34	106,88
0.563	4	102	13,17	5,27	5,27	105,33
0.573	4	101.5	13,41	5,36	5,42	108,34
			X			106,85
			SD			1,50

Formula 2

Absorbansi	FP (mg)	Bobot tablet	X (ppm)	Kadar (mg)	Kandungan	%kandungan
0,512	4	101	11,93	4,77	4,73	94,52

0,524	4	102	12,22	4,89	4,89	97,80
0,515	4	100.4	12,01	4,80	4,75	95,10
X						95,805
SD						1,75

Formula 3

Absorbansi	FP (mg)	Bobot tablet	X (ppm)	Kadar (mg)	Kandungan	%kandungan
0.513	4	99.7	11,96	4,78	4,83	96,63
0.532	4	100	12,42	4,97	5,02	100,34
0.521	4	99.7	12,15	4,86	4,86	97,22
X						98,06
SD						1,99

Rumus perhitungan :

$$\text{Konsentrasi (x)} = \frac{(y-a)}{b}$$

$$\text{Kadar (mg)} = \frac{\text{konsentrasi}}{1000} \times \text{vol.pembuatan} \times \text{faktor pengenceran}$$

$$\% \text{ kandungan} = \frac{\text{kandungan}}{\text{kandungan seharusnya}} \times 100\%$$

$$\text{CV} = \frac{SD}{X} \times 100\%$$

Lampiran 4. Keseragaman bobot

NO	Keseragaman bobot (gram)		
	Formula I	Formula II	Formula III
1.	102	99	101
2.	101	99	101
3.	102	99	101
4.	102	99	101
5.	100	100	100
6.	101	100	100,000
7.	102	100	99
8.	101	100	99
9.	102	99	100

10.	100	99	100
11.	100	100	101
12.	102	100	100
13.	100	99	101
14.	101	99	100
15.	102	99	100
16.	100	100	99
17.	102	99	100
18.	102	99	100
19.	101	99	99
20.	101	100	100
X	101,2	99,4	100,1
SD	0,833508753	0,50262469	0,718184846
CV	0,82362525	0,505658642	0,717467379

*Keterangan :

X = rata-rata

SD = simpangan baku

CV = *coefficient of variation*

Hasil perhitungan rentang keseragaman bobot :

Formula	Bobot rata-rata tablet	Persyaratan	
		Kolom A	Kolom B
I	101,2	89,88 – 110,12	79,76 – 120,24
II	99,4	90,06 – 109,94	80,12 – 119,88
III	100,1	89,99 – 110,01	79,98 – 120,02

Kolom A : penyimpangan 10 % dari bobot rata-ratanya

Kolom B : penyimpangan 20 % dari bobot rata-ratanya

Lampiran 5. Kekerasan Tablet

NO	Kekerasan tablet (kg)		
	Formula I	Formula II	Formula III
1.	3,1	3,6	3,7
2.	3,1	3,5	4,1
3.	3,5	3,4	3,9
4.	3,2	3,5	3,7
5.	3,2	3,5	4,2
6.	3,4	3,4	4,3
X	3,25	3,48	3,98
SD	0,16	0,07	0,26

Lampiran 6. Kerapuhan Tablet

	Kerapuhan Formula I (%)				
	Replikasi I	Replikasi II	Replikasi III	Rata-rata	SD
Berat awal (g)	1997,2	1994,5	1989		
Berat akhir (g)	1978	1976	1970,7		
% Kerapuhan	0,97	0,92	0,92	0,94	0,03

	Kerapuhan Formula II (%)				
	Replikasi I	Replikasi II	Replikasi III	Rata-rata	SD
Berat awal (g)	1876,5	1889	1881		
Berat akhir (g)	1862	1873,5	1867		
% Kerapuhan	0,77	0,82	0,74	0,78	0,04

	Kerapuhan Formula III (%)				
	Replikasi I	Replikasi II	Replikasi III	Rata-rata	SD
Berat awal (g)	1892	1897,7	1902		
Berat akhir (g)	1883	1891	1895,2		
% Kerapuhan	0,47	0,35	0,35	0,39	0,0693

Contoh perhitungan :

Formula I

$$\begin{aligned}
 \% \text{ Kerapuhan} &= \frac{\text{Berat awal} - \text{berat akhir (g)}}{\text{Berat awal (g)}} \times 100\% \\
 &= \frac{1,9972 - 1,978}{1,978} \times 100\% \\
 &= 0,97 \%
 \end{aligned}$$

Lampiran 7. Waktu hancur tablet

NO	Waktu hancur tablet (menit)		
	Formula I	Formula II	Formula III
1.	2,01	3	5,5
2.	2,41	4	5,41
3.	2,14	4	5,3
4.	2,14	4	5,3
5.	2,33	5,55	5,3
6.	2,30	5,55	5,31
X	2,22	4,35	5,35
SD	0,15	1	0,08

Lampiran 8. Pembuatan seri kurva baku prednison dalam etanol 96%

Timbang secara seksama 25 mg prednison, lalu dilarutkan dengan etanol 96% sampai 100 ml sebagai larutan induk.

- Konsentrasi larutan induk prednison

$$\frac{25 \text{ mg}}{100 \text{ ml}} = \frac{250 \text{ mg}}{1000 \text{ ml}}$$

$$= 250 \text{ ppm}$$

Ambil 0,5 ml dari larutan induk, masukkan dalam labu takar 25 ml dan tambahkan etanol 96% sampai tanda batas, ukur serapannya dengan menggunakan spektrofotometer UV dengan panjang gelombang 200 - 400 nm, tentukan panjang gelombang maksimum (λ_{max}) dengan mencari panjang gelombang yang serapannya maksimal.

- Pengenceran

$$V_1 \cdot C_1 = V_2 \cdot C_2$$

$$0,4 \cdot 250 = 25 \cdot C_2$$

$$C_2 = 4 \text{ ppm}$$

$$V_1 \cdot C_1 = V_2 \cdot C_2$$

$$0,6 \cdot 250 = 25 \cdot C_2$$

$$C_2 = 6 \text{ ppm}$$

$$V_1 \cdot C_1 = V_2 \cdot C_2$$

$$0,8 \cdot 250 = 25 \cdot C_2$$

$$C_2 = 8 \text{ ppm}$$

$$V_1 \cdot C_1 = V_2 \cdot C_2$$

$$1,0 \cdot 250 = 25 \cdot C_2$$

$$V_1 \cdot C_1 = V_2 \cdot C_2$$

$$0,5 \cdot 250 = 25 \cdot C_2$$

$$C_2 = 5 \text{ ppm}$$

$$V_1 \cdot C_1 = V_2 \cdot C_2$$

$$0,7 \cdot 250 = 25 \cdot C_2$$

$$C_2 = 7 \text{ ppm}$$

$$V_1 \cdot C_1 = V_2 \cdot C_2$$

$$0,9 \cdot 250 = 25 \cdot C_2$$

$$C_2 = 9 \text{ ppm}$$

$$V_1 \cdot C_1 = V_2 \cdot C_2$$

$$1,2 \cdot 250 = 25 \cdot C_2$$

$$C_2 = 12 \text{ ppm}$$

$$C_2 = 10 \text{ ppm}$$

$$V_1 \cdot C_1 = V_2 \cdot C_2$$

$$1,4 \cdot 250 = 25 \cdot C_2$$

$$C_2 = 14 \text{ ppm}$$

$$V_1 \cdot C_1 = V_2 \cdot C_2$$

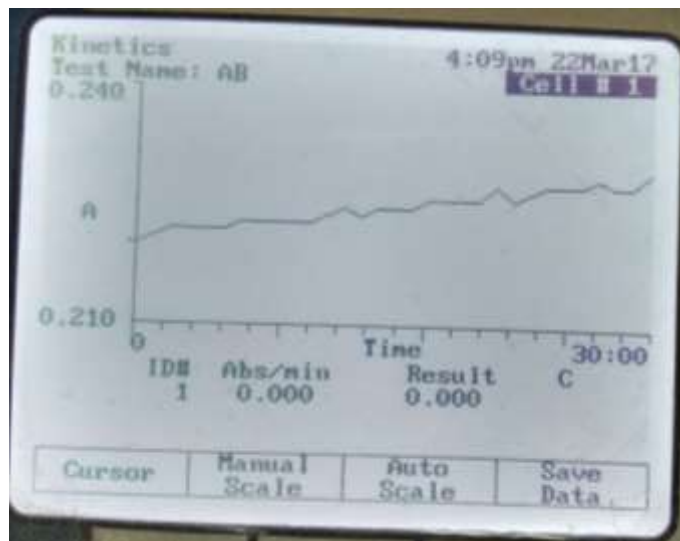
$$1,6 \cdot 250 = 25 \cdot C_2$$

$$C_2 = 16 \text{ ppm}$$

Lampiran 8. 1 Penentuan panjang gelombang dalam etanol 96%

1	TEST SETUP	ID#	2
2	GENESYS 105 UV-Vis v4.006 2L9T072204	Wavelength	Abs
3		230	0.172
4	Scanning 3:10pm 22Mar17	231	0.181
5	Test Name LALA	232	0.187
6	Measurement Mod Absorbance	233	0.195
7	Start Wavelength 200.0nm	234	0.202
8	Stop Wavelength 400.0nm	235	0.207
9	Sample Positioner Auto 6	236	0.212
10	Scan Speed Slow	237	0.216
11	Interval 1.0nm	238	0.219
12	Cell Correction Off	239	0.222
13	ID# (0=OFF) 2	240	0.224
14	Auto Save Data On	241	0.224
15	Data File Name DATA^AIK	242	0.224
16		243	0.223
17		244	0.221
18		245	0.218
19		246	0.215
20		247	0.211
21		248	0.208

Lampiran 8.2 Penentuan operating time etanol 96%



Lampiran 8.3 Data absorbansi larutan baku prednison dalam etanol 96%

Konsentrasi (ppm)	Absorbansi
4	0,183
5	0,230
6	0,267
7	0,300
8	0,347
9	0,392
10	0,431
12	0,516
14	0,607
16	0,675

Dari data absorbansi larutan baku prednison dalam etanol 96% diatas, didapatkan persamaan kurva baku $Y = 0,0179118 + 0,041459 x$ dengan nilai regresi (r) sebesar 0,99945

Lampiran 9. Hasil uji keseragaman kandungan

Formula 1

Replikasi	Absorbansi	X(ppm)	Volume	FP	Kandungan (mg)	% kandungan
1	0,517	12,0556	100	4	4,8222	96,4444
2	0,529	12,3435	100	4	4,9382	98,7633
3	0,533	12,4420	100	4	4,9768	99,5362
X						98,2480
SD						1,6090
CV						1,6377

Formula 2

Replikasi	Absorbansi	X(ppm)	Volume	FP	Kandungan (mg)	% kandungan
1	0,569	13,3116	100	4	5,3246	106,4928
2	0,544	12,7077	100	4	5,0831	101,6618
3	0,551	12,8768	100	4	5,1507	103,0145
X						103,7230
SD						2,4922
CV						2,4027

Formula 3

Replikasi	Absorbansi	X(ppm)	Volume	FP	Kandungan (mg)	% kandungan
1	0,6120	14,3052	100	4	5,7401	114,8019
2	0,6050	14,1812	100	4	5,6725	113,4493
3	0,5970	13,9879	100	4	5,5952	111,9034
X						113,3849
SD						1,4503
CV						1,2791

Rumus perhitungan :

$$\text{Konsentrasi (x)} = \frac{(y-a)}{b}$$

$$\text{Kadar (mg)} = \frac{\text{konsentrasi}}{1000} \times \text{vol.pembuatan} \times \text{faktor pengenceran}$$

$$\% \text{ kandungan} = \frac{\text{kandungan}}{\text{kandungan seharusnya}} \times 100\%$$

$$\text{CV} = \frac{\text{SD}}{\text{X}} \times 100\%$$

Lampiran 10. Pembuatan larutan baku prednison dalam air suling

Timbang secara seksama 25 mg prednison, dilarutkan dengan air suling sampai 100 ml dalam labu takar sebagai larutan induk.

- Konsentrasi larutan induk prednison

$$\begin{aligned} 25\text{mg}/ 100 \text{ ml} &= 250\text{mg}/ 1000 \text{ ml} \\ &= 250 \text{ ppm} \end{aligned}$$

Dari larutan induk tersebut diambil 0,5 ml kemudian diencerkan dengan air suling sampai 25 ml, dibaca serapannya pada spektrofotometer UV dengan panjang gelombang 200 – 400 nm, tentukan panjang gelombang maksimum (λ_{max}).

- Pengenceran

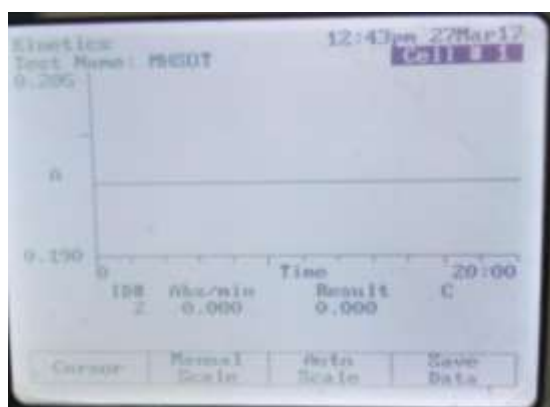
$$\begin{aligned} V_1 \cdot C_1 &= V_2 \cdot C_2 \\ 0,5 \cdot 250 &= 25 \cdot C_2 \end{aligned}$$

$$C_2 = 5 \text{ ppm}$$

Lampiran 10.1 Penentuan panjang gelombang prednison dalam air suling

TEST SETUP		ID#	2
GENESYS 10S UV-Vis v4.006 2L9T072204		Wavelength	Abs
		231	0.172
Scanning	3:16pm 22Mar17	232	0.18
Test Name	LALA	233	0.188
Measurement Mode	Absorbance	234	0.195
Start Wavelength	200.0nm	235	0.201
Stop Wavelength	300.0nm	236	0.207
Sample Positioner	Auto 6	237	0.211
Scan Speed	Slow	238	0.214
Interval	1.0nm	239	0.217
Cell Correction	Off	240	0.219
ID# (0=OFF)	2	241	0.22
Auto Save Data	On	242	0.22
Data File Name	DATA^AIK	243	0.22
		244	0.218
		245	0.216
		246	0.212

Lampiran 10.2 Penentuan operating time (air suling)



Lampiran 10.3 Cara perhitungan pengenceran larutan baku prednison dalam air suling

Timbang secara seksama 25 mg prednison, dilarutkan dengan air suling sampai 500 ml sebagai larutan induk.

- Konsentrasi larutan induk prednison standart

$$25\text{mg} / 500 \text{ ml} = 50\text{mg} / 1000\text{ml}$$

$$= 50 \text{ ppm}$$

Dipipet dari larutan induk 5,0; 6,0; 7,0; 8,0; 9,0; 10,0; 12,0; 14,0; 16,0; 18,0 ml masing-masing diencerkan dengan etanol dalam labu takar 25 ml. Dibaca absorbansinya dengan spektrofotometer UV-Vis. Dibuat kurva hubungan kadar vs serapan dan kemudian dicari persamaan garisnya menggunakan metode regresi linear.

- Pengenceran

$V_1 \cdot C_1$	$= V_2 \cdot C_2$	$V_1 \cdot C_1$	$= V_2 \cdot C_2$
$5,0 \cdot 50$	$= 25 \cdot C_2$	$6,0 \cdot 50$	$= 25 \cdot C_2$
C_2	$= 10 \text{ ppm}$	C_2	$= 12 \text{ ppm}$
$V_1 \cdot C_1$	$= V_2 \cdot C_2$	$V_1 \cdot C_1$	$= V_2 \cdot C_2$
$7,0 \cdot 50$	$= 25 \cdot C_2$	$8,0 \cdot 50$	$= 25 \cdot C_2$
C_2	$= 14 \text{ ppm}$	C_2	$= 16 \text{ ppm}$
$V_1 \cdot C_1$	$= V_2 \cdot C_2$	$V_1 \cdot C_1$	$= V_2 \cdot C_2$
$9,0 \cdot 50$	$= 25 \cdot C_2$	$10,0 \cdot 50$	$= 25 \cdot C_2$
C_2	$= 18 \text{ ppm}$	C_2	$= 20 \text{ ppm}$
$V_1 \cdot C_1$	$= V_2 \cdot C_2$	$V_1 \cdot C_1$	$= V_2 \cdot C_2$
$12,0 \cdot 50$	$= 25 \cdot C_2$	$14,0 \cdot 50$	$= 25 \cdot C_2$
C_2	$= 24 \text{ ppm}$	C_2	$= 28 \text{ ppm}$
$V_1 \cdot C_1$	$= V_2 \cdot C_2$	$V_1 \cdot C_1$	$= V_2 \cdot C_2$
$16,0 \cdot 50$	$= 25 \cdot C_2$		

$$C_2 = 32 \text{ ppm} \quad 18,0 \cdot 50 = 25 \cdot C_2$$

$$C_2 = 36 \text{ ppm}$$

Lampiran 10.4 Data absorbansi larutan baku prednison dalam air suling

Konsentrasi (ppm)	Absorbansi
10	0,191
12	0,237
14	0,308
16	0,334
18	0,379
20	0,418
24	0,497
28	0,573
32	0,636
36	0,742

Dari data absorbansi larutan baku prednison dalam etanol 96% diatas, didapatkan persamaan kurva baku $Y = 0,015776 + 0,01993008 x$ dengan nilai regresi (r) sebesar 0,9979.

Lampiran 11. Hasil uji disolusi

FORMULA 1

Replikasi 1

Waktu (menit)	serapan	Fp	Kadar sampel (µg/ml)	Kadar (µg/ml)	Jumlah (mg)	Koreksi (mg)	Total Koreksi (mg)	Terdisolusi (mg)	Disolusi (%)	AUC	AUC total	DE 30 (%)
2	0.03	1	0.73	0.73	0.37	0.00	0.00	0.37	6.90	6.90		
5	0.106	1	4.55	4.55	2.28	0.01	0.01	2.28	42.93	74.73		
10	0.132	1	5.86	5.86	2.93	0.05	0.05	2.98	56.06	247.47		
15	0.149	1	6.71	6.71	3.36	0.06	0.11	3.47	65.19	303.14		
20	0.212		9.88	9.88	4.94	0.07	0.18	5.12	96.21	403.50	2126.75	70.89
25	0.235	1	11.04	11.04	5.52	0.10	0.28	5.79	108.93	512.84		
30	0.259	1	12.24	12.24	6.12	0.11	0.39	6.51	122.34	578.16		
45	0.264	1	12.49	12.49	6.25	0.12	0.51	6.76	127.00	1870.03		
60	0.302	1	14.40	14.40	7.20	0.12	0.64	7.84	147.29	2057.21		

Replikasi 2

Waktu (menit)	Serapan	Fp	Kadar sampel (µg/ml)	Kadar (µg/ml)	Jumlah (mg)	Koreksi (mg)	Total Koreksi (mg)	Terdisolusi (mg)	Disolusi (%)	AUC	AUC total	DE 30
0.027	1	0.58	0.58	0.29	0.00	0.00	0.29	5.48	6.90	0.027		
0.093	1	3.90	3.90	1.95	0.01	0.01	1.96	36.76	63.36	0.093		
0.129	1	5.71	5.71	2.85	0.04	0.04	2.89	54.38	227.86	0.129		
0.185	1	8.52	8.52	4.26	0.06	0.10	4.32	81.17	338.89	0.185		
0.2	1	9.28	9.28	4.64	0.09	0.19	4.72	88.79	424.90	0.2	2127.6	70.92
0.238	1	11.19	11.19	5.59	0.09	0.28	5.69	106.87	489.15	0.238		
0.273	1	12.94	12.94	6.47	0.11	0.39	6.58	123.76	576.60	0.273		
0.289	1	13.75	13.75	6.87	0.13	0.52	7.00	131.65	1915.61	0.289		
0.302	1	14.40	14.40	7.20	0.14	0.66	7.34	161.19	2196.29	0.302		

Replikasi 3

Waktu (menit)	Serapan	Fp	Kadar sampel (µg/ml)	Kadar (µg/ml)	Jumlah (mg)	Koreksi (mg)	Total Koreksi (mg)	Terdisolusi (mg)	Disolusi (%)	AUC	AUC total	DE 30
2	0.03	1	0.73	0.73	0.37	0.00	0.00	0.37	6.90	6.90		
5	0.087	1	3.60	3.60	1.80	0.01	0.01	1.81	33.93	61.24		
10	0.158	1	7.17	7.17	3.58	0.03	0.04	3.61	67.91	254.61		
15	0.261	1	12.34	12.34	6.17	0.06	0.10	6.23	117.12	462.57		
20	0.263	1	12.44	12.44	6.22	0.10	0.20	6.32	118.87	589.97	2592.56	86.42
25	0.269	1	12.74	12.74	6.37	0.10	0.30	6.48	121.72	601.48		
30	0.275	1	13.05	13.05	6.52	0.11	0.41	6.63	124.60	615.81		
45	0.285	1	13.55	13.55	6.77	0.11	0.52	6.88	129.37	1904.80		
60	0.287	1	13.65	13.65	6.82	0.11	0.63	6.94	130.40	1948.25		

FORMULA 2

Replikasi 1

Waktu (menit)	Serapan	Fp	Kadar sampel (µg/ml)	Kadar (µg/ml)	Jumlah (mg)	Koreksi (mg)	Total Koreksi (mg)	Terdisolusi (mg)	Disolusi (%)	AUC	AUC total	DE 30
2	0.044	1	1.44	1.44	0.72	0.00	0.00	0.72	14.91	14.91		
5	0.077	1	3.10	3.10	1.55	0.01	0.01	1.56	32.36	70.90		
10	0.119	1	5.21	5.21	2.60	0.03	0.04	2.63	54.54	217.25		
15	0.148	1	6.66	6.66	3.33	0.04	0.08	3.38	70.02	311.40		
20	0.173	1	7.92	7.92	3.96	0.06	0.14	4.02	83.31	383.32	1979,0	65.9
25	0.201	1	9.33	9.33	4.66	0.07	0.20	4.73	98.12	453.56	3	7
30	0.229	1	10.73	10.73	5.37	0.08	0.28	5.44	112.96	527.69		
45	0.248	1	11.69	11.69	5.84	0.09	0.37	5.93	123.11	1770.47		
60	0.261	1	12.34	12.34	6.17	0.10	0.47	6.27	130.05	1898.64		

Replikasi 2

Waktu (menit)	Serapan	Fp	Kadar Sampel (µg/ml)	Kadar (µg/ml)	Jumlah (mg)	Koreksi (mg)	Total Koreksi (mg)	Terdisolusi (mg)	Disolusi (%)	AUC	AUC total	DE 30
2	0.138	1	6.16	6.16	3.08	0.00	0.00	3.08	63.91	63.91		
5	0.142	1	6.36	6.36	3.18	0.05	0.05	3.23	67.06	105.21		
10	0.146	1	6.56	6.56	3.28	0.05	0.10	3.33	69.18	180.90		
15	0.151	1	6.81	6.81	3.41	0.05	0.16	3.46	71.82	187.75	1242.83	41.41
20	0.157	1	7.12	7.12	3.56	0.06	0.22	3.61	74.99	196.00		
25	0.168	1	7.67	7.67	3.83	0.06	0.28	3.89	80.78	210.84		
30	0.234	1	10.98	10.98	5.49	0.06	0.34	5.56	115.28	297.78		
45	0.254	1	11.99	11.99	5.99	0.09	0.43	6.09	126.28	988.27		
60	0.274	1	12.99	12.99	6.50	0.10	0.53	6.60	136.88	1071.53		

Replikasi 3

Waktu (menit)	Serapan	Fp	Kadar Sampel (µg/ml)	Kadar (µg/ml)	Jumlah (mg)	Koreksi (mg)	Total Koreksi (mg)	Terdisolusi (mg)	Disolusi (%)	AUC	AUC total	DE 30
2	0.028	1	0.63	0.63	0.32	0.00	0.00	0.32	6.50	6.50		
5	0.058	1	2.14	2.14	1.07	0.01	0.01	1.08	22.09	42.88		
10	0.072	1	2.84	2.84	1.42	0.02	0.02	1.44	29.57	129.14		
15	0.085	1	3.50	3.50	1.75	0.02	0.05	1.77	36.40	164.91		
20	0.135	1	6.01	6.01	3.01	0.03	0.08	3.03	62.30	246.75	1405.5	46.8
25	0.174	1	7.97	7.97	3.98	0.05	0.13	4.04	82.85	362.89		
30	0.203	1	9.43	9.43	4.71	0.07	0.19	4.78	98.15	452.51		
45	0.229	1	10.73	10.73	5.37	0.08	0.27	5.45	111.82	1574.75		
60	0.254	1	11.99	11.99	5.99	0.09	0.36	6.08	124.94	1775.64		

FORMULA 3

Replikasi 1

Waktu (menit)	Serapan	Fp	Kadar Sampel (µg/ml)	Kadar (µg/ml)	Jumlah (mg)	Koreksi (mg)	Total Koreksi (mg)	Terdisolusi (mg)	Disolusi (%)	AUC	AUC total	DE 30
2	0.098	1	4.15	4.15	2.08	0.000	0.000	2.08	42.62	42.62		
5	0.118	1	5.16	5.16	2.58	0.035	0.035	2.61	53.64	144.39		
10	0.124	1	5.46	5.46	2.73	0.043	0.078	2.77	56.91	276.39		
15	0.139	1	6.21	6.21	3.11	0.045	0.123	3.15	64.70	304.04		
20	0.151	1	6.81	6.81	3.41	0.052	0.175	3.46	71.02	339.31	1983.6	66.1
25	0.188	1	8.67	8.67	4.34	0.057	0.232	4.39	90.21	403.09		
30	0.205	1	9.53	9.53	4.76	0.072	0.304	4.84	99.30	473.80		
45	0.229	1	10.73	10.73	5.37	0.079	0.383	5.45	111.83	1583.52		
60	0.244	1	11.49	11.49	5.74	0.089	0.473	5.83	119.78	1737.07		

Replikasi 2

Waktu (menit)	Serapan	Fp	Kadar Sampel (µg/ml)	Kadar (µg/ml)	Jumlah (mg)	Koreksi (mg)	Total Koreksi (mg)	Terdisolusi (mg)	Disolusi (%)	AUC	AUC total	DE 30
2	0.027	1	0.58	0.58	0.29	0.00	0.00	0.29	5.98	5.98		
5	0.063	1	2.39	2.39	1.20	0.00	0.00	1.20	24.66	45.96		
10	0.092	1	3.85	3.85	1.92	0.02	0.02	1.94	39.93	161.47		
15	0.103	1	4.40	4.40	2.20	0.03	0.06	2.23	45.85	214.46		
20	0.114	1	4.95	4.95	2.48	0.04	0.09	2.51	51.62	243.69	1395.7	46.5
25	0.152	1	6.86	6.86	3.43	0.04	0.13	3.47	71.32	307.37		
30	0.198	1	9.18	9.18	4.59	0.06	0.19	4.65	95.38	416.77		
45	0.222	1	10.38	10.38	5.19	0.08	0.27	5.27	108.16	1526.58		
60	0.256	1	12.09	12.09	6.05	0.09	0.36	6.13	125.91	1755.52		

Replikasi 3

Waktu (menit)	Serapan	Fp	Kadar Sampel (µg/ml)	Kadar (µg/ml)	Jumlah (mg)	Koreksi (mg)	Total Koreksi (mg)	Terdisolusi (mg)	Disolusi (%)	AUC	AUC total	DE 30
2	0.028	1	0.63	0.63	0.32	0.00	0.00	0.32	6.50	6.50		
5	0.058	1	2.14	2.14	1.07	0.01	0.01	1.08	22.09	42.88		
10	0.072	1	2.84	2.84	1.42	0.02	0.02	1.44	29.57	129.14		
15	0.085	1	3.50	3.50	1.75	0.02	0.05	1.77	36.40	164.91		
20	0.135	1	6.01	6.01	3.01	0.03	0.08	3.03	62.30	246.75	1405.5	46.8
25	0.174	1	7.97	7.97	3.98	0.05	0.13	4.04	82.85	362.89		
30	0.203	1	9.43	9.43	4.71	0.07	0.19	4.78	98.15	452.51		
45	0.229	1	10.73	10.73	5.37	0.08	0.27	5.45	111.82	1574.75		
60	0.254	1	11.99	11.99	5.99	0.09	0.36	6.08	124.94	1775.64		

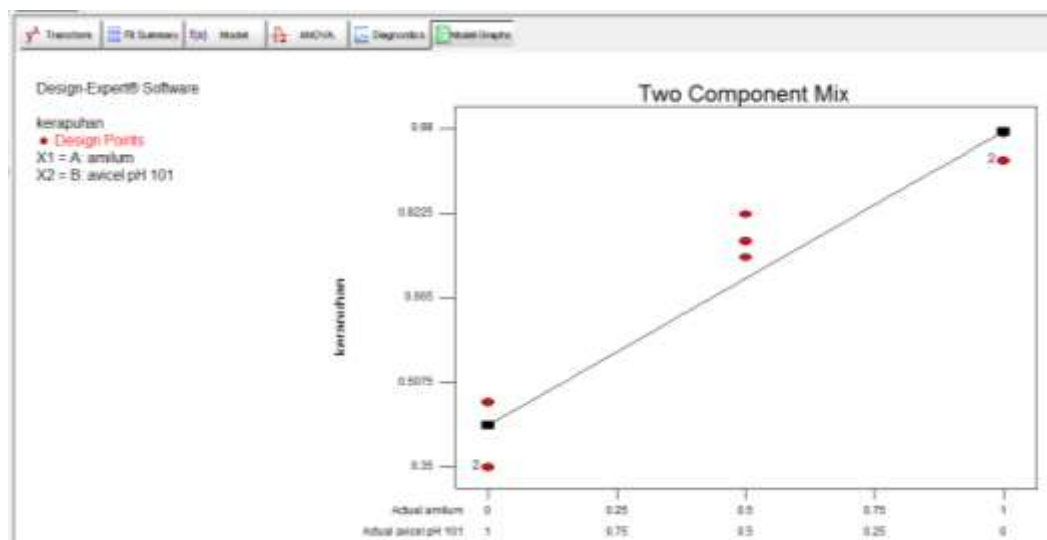
Lampiran 12. Uji sifat fisik tablet formula optimum

Select	Std	Run	Component 1 A:amilum	Component 2 B:avicel pH 10	Response 1 kerapuhan %	Response 2 waktu hancur menit	Response 3 disolusi %
1		3	1.000	0.000	0.97	2.01	122.34
	2	1	0.500	0.500	0.47	4	112.96
	3	4	0.000	1.000	0.77	5.5	104.98
	4	7	1.000	0.000	0.92	2.33	124.24
	5	5	0.500	0.500	0.35	5.55	82.44
	6	2	0.000	1.000	0.82	5.41	83.29
	7	6	1.000	0.000	0.92	2.3	125.55
	8	9	0.500	0.500	0.35	5.55	91.37
	9	8	0.000	1.000	0.74	5.31	98.15

- Model persamaan kerapuhan



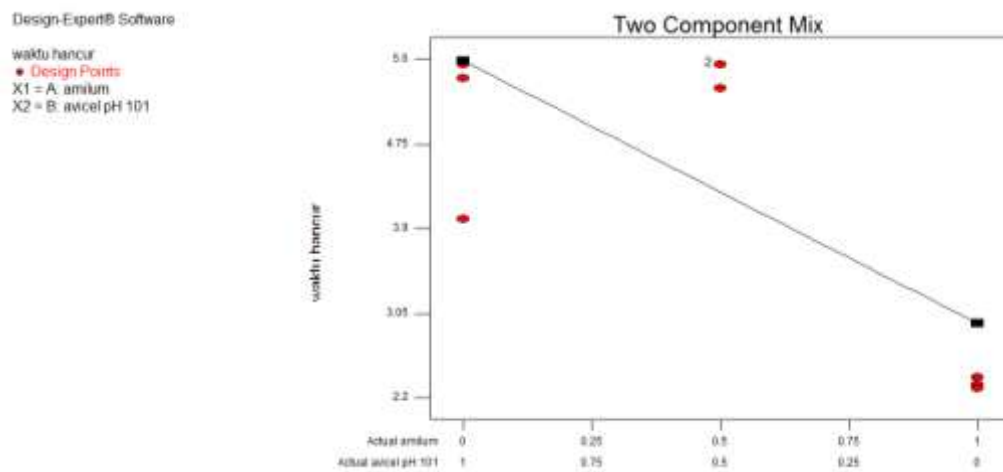
- Model grafik respon kerapuhan



- Model persamaan waktu hancur



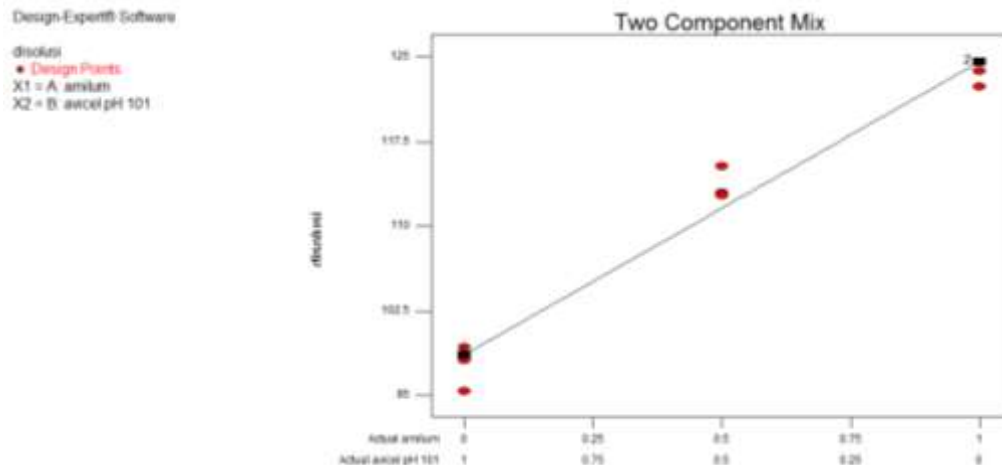
- Model grafik respon waktu hancur



- Model persamaan disolusi



- Model grafik respon disolusi



Lampiran 13. Hasil tablet formula optimum campuran interaktif prednison

a. Waktu alir

Tinggi corong 10cm

Bobot (gram)	Waktu (detik)
100	5,02
	4,9
	4,9
Rata – rata	4,94
SD	0,07

b. Keseragaman bobot

NO	Formula optimum (gram)
1.	0,1
2.	0,101
3.	0,1
4.	0,1
5.	0,1
6.	0,101
7.	0,101
8.	0,101
9.	0,101
10.	0,1
11.	0,1
12.	0,1
13.	0,1
14.	0,101
15.	0,101
16.	0,1
17.	0,1
18.	0,1
19.	0,101
20.	0,101
X	0,10045
SD	0,000510418
CV	0,508131195

c. Kekerasan Tablet

NO	Kekerasan
1.	3,2
2.	3,1
3.	3,3
4.	3,1
5.	3,4
6.	3,3
X	3,233333333
SD	0,121106014

d. Kerapuhan Tablet

	Kerapuhan Formula I (%)		
	Replikasi I	Replikasi II	Replikasi III
Berat awal (g)	1997	2004,5	2012
Berat akhir (g)	1982,5	1991	1998
% Kerapuhan	0,72	0,67	0,69

e. Waktu hancur

NO	Waktu hancur
1.	4,9
2.	5,1
3.	5,35
4.	5,57
5.	5,35
6.	5,25
X	5,25
SD	0,23

Lampiran 14. Metode validasi

a. Penentuan LOD dan LOQ

Konsentrasi	Y	Y'	y-y'	y-y' ²
6	0,237	0,254469	0,017469	0,00030516
7	0,308	0,294334	-0,01367	0,00018677
8	0,334	0,334198	0,000198	3,9363E-08
9	0,379	0,374063	-0,00494	2,4372E-05
10	0,418	0,413928	-0,00407	1,6581E-05
12	0,497	0,493658	-0,00334	1,1172E-05
14	0,573	0,573387	0,000387	1,4992E-07
16	0,636	0,653117	0,017117	0,00029298
18	0,742	0,732846	-0,00915	8,3788E-05
		total		0,00092102

$$Y = 0,01528 + 0,0398648 x$$

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

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

$|y-y'|^2$ = jumlah kuadrat total residual

$$S_{x/y} = \sqrt{\frac{0,00092108}{9-2}} = 0,01140$$

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

$$LOQ = 10 x \frac{S_{x/y}}{b}$$

$$LOD = 3,3 x \frac{0,01140}{0,0483986}$$

$$LOQ = 10 x \frac{0,01140}{0,0483986}$$

$$LOD = 0,949$$

$$LOQ = 2,877$$

$$Y = (0,949 \times 0,01528) + 0,0398648 \quad Y = (2,877 \times 0,01528) + 0,0398648$$

$$\text{Serapan LOD} = 0,0543 \quad \text{Serapan LOQ} = 0,0838$$

b. Penentuan perolehan kembali (*recovery*)

Penambahan (mg)	Serapan				Kadar (μg)	Jumlah terukur (mg)	Recovery (%)
	Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3	Rata- rata			
4	0,64	0,639	0,639	0,639	15,6542	3,91356117	97,839029
	0,64	0,641	0,64	0,640	15,6793	3,91983236	97,995809
	0,64	0,639	0,642	0,640	15,6793	3,91983236	97,995809
5	0,798	0,798	0,799	0,798	19,6427	4,91068143	98,213628
	0,798	0,798	0,799	0,798	19,6427	4,91068143	98,213628
	0,798	0,798	0,799	0,798	19,6427	4,91068143	98,213628
6	0,961	0,961	0,962	0,961	23,7315	5,93288649	98,881441
	0,962	0,963	0,963	0,962	23,7649	5,94124808	99,020801
	0,962	0,961	0,962	0,961	23,7399	5,93497688	98,916281
						rata-rata	98,365562
						sd	0,4498172
						rsd	0,4572914

Keterangan :

$$\text{Kadar} = (\text{rata-rata serapan} - 0,0158)/0,0199$$

$$\text{Jumlah terukur} = \frac{\text{kadar}}{1000} \times \text{volume pembuatan} \times \text{factor pengenceran}$$

$$= \frac{\text{kadar}}{1000} \times \text{volume pembuatan} \times \text{factor pengenceran}$$

$$\% \text{ recovery} = \frac{\text{kadar terukur}}{\text{penambahan}} \times 100 \%$$

Lampiran 15. Hasil uji normalitas dan homogenitas dengan uji Kolmogorov-Smirnov

FORMULA I, II, III DAN FORMULA OPTIMUM

a. Waktu alir

Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
waktu alir	9	5.1933	.53931	4.69	6.30

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		waktu alir
N		9
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	5.1933
	Std. Deviation	.53931
Most Extreme Differences	Absolute	.182
	Positive	.182
	Negative	-.175
Kolmogorov-Smirnov Z		.545
Asymp. Sig. (2-tailed)		.928

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Test of Homogeneity of Variances

waktu alir

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
.999	2	6	.422

ANOVA

waktu alir

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	1.503	2	.751	5.472	.044
Within Groups	.824	6	.137		
Total	2.327	8			

Multiple Comparisons

waktu alir

Tukey HSD

(I) formula	(J) formula	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
formula 1	formula 2	.73333	.30257	.113	-.1950	1.6617
	formula 3	.95667*	.30257	.045	.0283	1.8850
formula 2	formula 1	-.73333	.30257	.113	-1.6617	.1950
	formula 3	.22333	.30257	.751	-.7050	1.1517
formula 3	formula 1	-.95667*	.30257	.045	-1.8850	-.0283
	formula 2	-.22333	.30257	.751	-1.1517	.7050

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

waktu alir

Tukey HSD^a

Formula	N	Subset for alpha = 0.05	
		1	2
formula 3	3	4.8000	
formula 2	3	5.0233	5.0233
formula 1	3		5.7567
Sig.		.751	.113

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 3,000.

b. Sudut diam

Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
sudut diam	9	24.7567	3.03703	21.53	29.35

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		sudut diam
N		9
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	24.7567
	Std. Deviation	3.03703
Most Extreme Differences	Absolute	.296
	Positive	.296
	Negative	-.144
Kolmogorov-Smirnov Z		.888
Asymp. Sig. (2-tailed)		.410

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Test of Homogeneity of Variances

sudut diam

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
7.374	2	6	.024

Kruskal-Wallis Test

Test Statistics^{a,b}

	sudut diam
Chi-Square	2.756
Df	2
Asymp. Sig.	.252

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: formula

c. Keseragaman bobot

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		Keseragamanbobot
N		60
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	100.2333
	Std. Deviation	1.01458
Most Extreme Differences	Absolute	.241
	Positive	.241
	Negative	-.142
Kolmogorov-Smirnov Z		1.866
Asymp. Sig. (2-tailed)		.002

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Kruskal-Wallis

Test Statistics^{a,b}

	keseragamanbobot
Chi-Square	31.480
Df	2
Asymp. Sig.	.000

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: formula

Mann-Whitney Test

F1-F2

Test Statistics^b

	keseragamanbobot
Mann-Whitney U	20.000
Wilcoxon W	230.000
Z	-5.064

Asymp. Sig. (2-tailed)	.000
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.000 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: formula

F1-F3

Test Statistics^b

	keseragamanbob ot
Mann-Whitney U	73.000
Wilcoxon W	283.000
Z	-3.604
Asymp. Sig. (2-tailed)	.000
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.000 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: formula

F2-F3

Test Statistics^b

	keseragamanbob ot
Mann-Whitney U	96.000
Wilcoxon W	306.000
Z	-3.066
Asymp. Sig. (2-tailed)	.002
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.004 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: formula

d. Keseragaman kandungan

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		Keseragamankandungan
N		9
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	105.1167
	Std. Deviation	6.84003
Most Extreme Differences	Absolute	.177
	Positive	.177
	Negative	-.173
Kolmogorov-Smirnov Z		.530
Asymp. Sig. (2-tailed)		.942

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Test of Homogeneity of Variances

keseragamankandungan

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
.830	2	6	.480

ANOVA

Keseragamankandungan

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	352.456	2	176.228	48.431	.000
Within Groups	21.833	6	3.639		
Total	374.289	8			

Multiple Comparisons

Keseragamankandungan

Tukey HSD

(I) formula	(J) formula	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
formula1	formula2	-5.47333*	1.55751	.029	-10.2522	-.6945
	formula	-15.13667*	1.55751	.000	-19.9155	-10.3578
formula2	formula1	5.47333*	1.55751	.029	.6945	10.2522
	formula	-9.66333*	1.55751	.002	-14.4422	-4.8845
formula	formula1	15.13667*	1.55751	.000	10.3578	19.9155
	formula2	9.66333*	1.55751	.002	4.8845	14.4422

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

keseragamankandungan

Tukey HSD^a

formula	N	Subset for alpha = 0.05		
		1	2	3
formula1	3	98.2467		
formula2	3		103.7200	
formula	3			113.3833
Sig.		1.000	1.000	1.000

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 3,000.

e. Kekerasan

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		Kekerasan
N		18
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	3.6056
	Std. Deviation	.33863
Most Extreme Differences	Absolute	.178
	Positive	.178
	Negative	-.105
Kolmogorov-Smirnov Z		.755

Asymp. Sig. (2-tailed)	.619
------------------------	------

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Test of Homogeneity of Variances

Kekerasan

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
4.922	2	15	.023

Multiple Comparisons

Kekerasan

Tukey HSD

(I) formula	(J) formula	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
formula1	formula2	-.16667	.11369	.334	-.4620	.1286
	formula3	-.65000*	.11369	.000	-.9453	-.3547
formula2	formula1	.16667	.11369	.334	-.1286	.4620
	formula3	-.48333*	.11369	.002	-.7786	-.1880
formula3	formula1	.65000*	.11369	.000	.3547	.9453
	formula2	.48333*	.11369	.002	.1880	.7786

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

Kekerasan

Tukey HSD^a

formula	N	Subset for alpha = 0.05	
		1	2
formula1	6	3.3333	
formula2	6	3.5000	
formula3	6		3.9833
Sig.		.334	1.000

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 6,000.

f. Kerapuhan

Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
kerapuhan	9	.7011	.24711	.35	.97

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		Kerapuhan
N		9
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	.7011
	Std. Deviation	.24711
Most Extreme Differences	Absolute	.229
	Positive	.159
	Negative	-.229
Kolmogorov-Smirnov Z		.688
Asymp. Sig. (2-tailed)		.732

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Test of Homogeneity of Variances

Kerapuhan

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
2.397	2	6	.172

ANOVA

Kerapuhan

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	.474	2	.237	97.835	.000
Within Groups	.015	6	.002		
Total	.488	8			

Multiple Comparisons

Kerapuhan

Tukey HSD

(I) formula	(J) formula	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
formula1	formula2	.16000*	.04018	.017	.0367	.2833
	formula3	.54667*	.04018	.000	.4234	.6700
formula2	formula1	-.16000*	.04018	.017	-.2833	-.0367
	formula3	.38667*	.04018	.000	.2634	.5100
formula3	formula1	-.54667*	.04018	.000	-.6700	-.4234
	formula2	-.38667*	.04018	.000	-.5100	-.2634

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

kerapuhan

Tukey HSD^a

formula	N	Subset for alpha = 0.05		
		1	2	3
formula3	3	.3900		
formula2	3		.7767	
formula1	3			.9367
Sig.		1.000	1.000	1.000

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 3,000.

g. Waktu hancur

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		waktuhancur
N		18
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	3.9767
	Std. Deviation	1.45510
Most Extreme Differences	Absolute	.263
	Positive	.193
	Negative	-.263
Kolmogorov-Smirnov Z		1.115
Asymp. Sig. (2-tailed)		.166

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Test of Homogeneity of Variances

Waktuhancur

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
11.776	2	15	.001

Kruskal-Wallis Test

Test Statistics^{a,b}

		waktuhancur
Chi-Square		11.912
df		2
Asymp. Sig.		.003

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: formula

Mann-Whitney Test

F1-F2

Test Statistics^b

	waktuhancur
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	21.000
Z	-2.913
Asymp. Sig. (2-tailed)	.004
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.002 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: formula

F1-F3

Test Statistics^b

	waktuhancur
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	21.000
Z	-2.908
Asymp. Sig. (2-tailed)	.004
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.002 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: formula

F2-F3

Test Statistics^b

	waktuhancur
Mann-Whitney U	12.000
Wilcoxon W	33.000
Z	-.976
Asymp. Sig. (2-tailed)	.329
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.394 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: formula

FORMULA PREDIKSI DAN HASIL PRAKTIK

Kolmogorov-smirnov

Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
kerapuhan	3	.5767	.03512	.54	.61
waktu hancur	3	4.9667	.11547	4.90	5.10
disolusi	3	105.6667	.69060	104.90	106.24

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		kerapuhan	waktu hancur	disolusi
N		3	3	3
Normal Parameters ^{a, b}	Mean	.5767	4.9667	105.6667
	Std. Deviation	.03512	.11547	.69060
Most Extreme Differences	Absolute	.204	.385	.277
	Positive	.185	.385	.203
	Negative	-.204	-.282	-.277
Kolmogorov-Smirnov Z		.354	.667	.480
Asymp. Sig. (2-tailed)		1.000	.766	.976

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

a. Kerapuhan

One-Sample Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
kerapuhan	3	.5767	.03512	.02028

One-Sample Test

	Test Value = 0.58					
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
kerapuhan	-.164	2	.885	-.00333	-.0906	.0839

b. Waktu hancur

One-Sample Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
waktu hancur	3	4.9667	.11547	.06667

One-Sample Test

	Test Value = 4.83					
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
waktu hancur	2.050	2	.177	.13667	-.1502	.4235

c. Disolusi (Q30)

T-Test

[DataSet0]

One-Sample Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
disolusi	3	105.6667	.69060	.39872

One-Sample Test

	Test Value = 106.09					
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
disolusi	-1.062	2	.400	-.42333	-2.1389	1.2922

Lampiran 16. Hasil uji disolusi tablet formula optimum campuran interaktif prednison

Replikasi 1

Waktu (menit)	Serapan	Fp	Kadar Sampel (µg/ml)	Kadar (µg/ml)	Jumlah (mg)	Koreksi (mg)	Total Koreksi (mg)	Terdisolusi (mg)	Disolusi (%)	AUC	AUC total	DE 30
2	0,149	1	6,71	6,71	3,36	0,00	0,00	3,36	61,71	61,71		
5	0,156	1	7,07	7,07	3,53	0,06	0,06	3,59	65,97	191,51		
10	0,172	1	7,87	7,87	3,93	0,06	0,11	3,99	73,41	348,44	2403,1	80,1
15	0,189	1	8,72	8,72	4,36	0,07	0,18	4,43	81,39	386,99		
20	0,213	1	9,93	9,93	4,96	0,07	0,25	5,04	92,60	434,97		
25	0,221	1	10,33	10,33	5,17	0,08	0,34	5,25	96,48	472,71		
30	0,242	1	11,39	11,39	5,69	0,09	0,42	5,78	106,24	506,81		
45	0,245	1	11,54	11,54	5,77	0,09	0,52	5,86	107,79	1605,23		
60	0,254	1	11,99	11,99	5,99	0,10	0,61	6,09	111,97	1648,19		

Replikasi 2

Waktu (menit)	Serapan	Fp	Kadar Sampel (µg/ml)	Kadar (µg/ml)	Jumlah (mg)	Koreksi (mg)	Total Koreksi (mg)	Terdisolusi (mg)	Disolusi (%)	AUC	AUC total	DE 30
2	0,153	1	6,91	6,91	3,46	0,00	0,00	3,46	63,55	63,55		
5	0,162	1	7,37	7,37	3,68	0,06	0,06	3,74	68,77	198,48		
10	0,178	1	8,17	8,17	4,09	0,06	0,12	4,15	76,23	362,49		
15	0,187	1	8,62	8,62	4,31	0,07	0,19	4,38	80,51	391,84		
20	0,219	1	10,23	10,23	5,12	0,07	0,26	5,19	95,36	439,66	2453,1	81,7
25	0,227	1	10,63	10,63	5,32	0,09	0,34	5,40	99,30	486,64		
30	0,239	1	11,24	11,24	5,62	0,09	0,43	5,71	104,90	510,50		
45	0,251	1	11,84	11,84	5,92	0,09	0,53	6,01	110,54	1615,80		
60	0,254	1	11,99	11,99	5,99	0,10	0,63	6,09	112,02	1669,15		

Replikasi 3

Waktu (menit)	Serapan	Fp	Kadar Sampel (µg/ml)	Kadar (µg/ml)	Jumlah (mg)	Koreksi (mg)	Total Koreksi (mg)	Terdisolusi (mg)	Disolusi (%)	AUC	AUC total	DE 30
2	0,135	1	6,01	6,01	3,01	0,00	0,00	3,01	55,24	55,24		
5	0,148	1	6,66	6,66	3,33	0,05	0,05	3,38	62,16	176,11		
10	0,166	1	7,57	7,57	3,78	0,06	0,11	3,84	70,58	331,86		
15	0,181	1	8,32	8,32	4,16	0,06	0,17	4,22	77,64	370,56		
20	0,217	1	10,13	10,13	5,07	0,07	0,24	5,13	94,39	430,08	2372,3	79,8
25	0,232	1	10,88	10,88	5,44	0,08	0,32	5,53	101,59	489,95		
30	0,241	1	11,34	11,34	5,67	0,09	0,41	5,76	105,86	518,64		
45	0,247	1	11,64	11,64	5,82	0,09	0,51	5,91	108,71	1609,28		
60	0,258	1	12,19	12,19	6,10	0,10	0,60	6,19	113,83	1669,03		

Rumus disolusi :

$$\text{Kadar sampel (ppm)} = \frac{(\text{absorbansi} - \text{intercept } (a))}{\text{slope } (b)}$$

$$\text{Kadar (ppm)} = \text{kadar sampel} \times \text{faktor pengenceran}$$

$$\text{Jumlah (mg)} = \text{kadar} \times \text{volume disolusi (liter)}$$

$$\text{Koreksi} = \frac{\text{volume sampling (ml)}}{\text{volume medium disolusi (ml)}} \times \text{jumlah (mg) sebelumnya}$$

$$\text{Total koreksi} = \text{total koreksi waktu sampling sebelumnya} + \text{koreksi waktu sampling}$$

$$Q = \text{jumlah (mg)} + \text{total koreksi}$$

$$\% \text{ terdisolusi} = \frac{Q}{\text{kadar prednison}} \times 100\%$$

$$\text{AUC} = 0,5 \times (t_0 - t_1) \times (\% \text{ disolusi } t_0 + \text{disolusi } t_1)$$

Contoh perhitungan DE_{30} :

AUC total : 1997,82

Luas total kurva = $30 \times 100 = 3000$

$$\begin{aligned} DE_{30} &= \frac{AUC \text{ total}}{\text{luas total kurva}} \times 100\% \\ &= \frac{1997,82}{3000} \times 100\% \\ &= 57,06 \% \end{aligned}$$