

**OPTIMASI FORMULA *FAST DISINTEGRATING TABLETS* HASIL  
KOMPLEKS INKLUSI KETOPROFEN- $\beta$ -SIKLODEKSTRIN  
DENGAN *SUPERDISINTEGRANT SODIUM STARCH  
GLYCOLATE* DAN *CROSPVIDONE***

**TESIS**

*Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai  
Derajat Sarjana Strata-2  
Program Pascasarjana Ilmu Farmasi  
Minat Farmasi Sains*



Oleh:

**NURUL HIDAYATI  
SBF 081510111**

**PROGRAM PASCASARJANA ILMU FARMASI  
FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS SETIA BUDI  
SURAKARTA  
2017**

**PENGESAHAN TESIS**  
berjudul

**OPTIMASI FORMULA *FAST DISINTEGRATING TABLETS* HASIL  
KOMPLEKS INKLUSI KETOPROFEN- $\beta$ -SIKLODEKSTRIN  
DENGAN *SUPERDISINTEGRANT SODIUM STARCH  
GLYCOLATE* DAN *CROSPVIDONE***

Oleh:

**Nurul Hidayati**  
**SBF081510111**

Dipertahankan di hadapan Dewan Penguji Tesis  
Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi  
Pada tanggal: 12 Oktober 2017

Mengetahui,  
Fakultas Farmasi  
Universitas Setia Budi  
Dekan,



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

Pembimbing Utama,

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

Pembimbing Pendamping,

Dr. Mimiek Murrukmihadi, SU., Apt.

Dewan Penguji:

- |  |    |
|--|----|
| 1. Dr. Rina Herowati, M.Si., Apt.        | 1. |
| 2. Dr. Jason Merari P., M.Si., MM., Apt. | 2. |
| 3. Dr. Mimiek Murrukmihadi, SU., Apt.    | 3. |
| 4. Dr. T.N. Saifullah S., M.Sc., Apt.    | 4. |

## **PERSEMBAHAN**

*“Dengan menyebut nama Allah Yang Maha pemurah lagi Maha Penyayang”*

“Segala apa yang terjadi di dunia ini baik dahulu, kini dan nanti adalah atas kehendak-Nya, dan keyakinan diri atas apa yang telah tertulis di buku takdir adalah suatu keharusan, tapi kemauan untuk berusaha menjadi lebih baik adalah pilihan yang terbaik”

*“Ya Allah berilah kami kebajikan di dunia dan di akhirat dan lindungilah kami dari siksa neraka”*

Saya persembahkan tesis ini kepada:

Papi, Akmal, Ridhlo tercinta dan  
Seluruh keluarga besar di Klaten

## PERNYATAAN

Saya menyatakan bahwa tesis ini 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 tesis ini merupakan jiplakan dari penelitian, karya ilmiah atau tesis orang lain, maka saya siap menerima sanksi baik secara akademis maupun hukum.

Surakarta, Oktober 2017



Nurul Hidayati

## KATA PENGANTAR

Puji syukur Alhamdulillah saya panjatkan kehadirat Allah SWT, karena atas berkat dan rahmat-Nya sehingga penyusun dapat menyelesaikan tesis yang berjudul “**Optimasi Formula *Fast Disintegrating Tablets* Hasil Kompleks Inklusi Ketoprofen- $\beta$ -Siklodekstrin dengan *Superdisintegrant Sodium Starch Glycolate dan Crospovidone***” ini sebagai salah satu syarat untuk menyelesaikan pendidikan Magister Farmasi pada Fakultas Farmasi di Universitas Setia Budi Surakarta.

Penyusunan tesis ini dapat terlaksana dengan baik tidak terlepas dari bantuan berbagai pihak, dari masa perkuliahan sampai pada penyusunan tesis ini. Pada kesempatan ini penyusun ingin mengucapkan terima kasih atas kesempatan, perhatian, bimbingan serta kerjasama yang telah diberikan selama dan sesudah penyusunan tesis ini kepada:

1. Dr. Ir. Djoni Tangan, MBA., selaku Rektor Universitas Setia Budi Surakarta
2. Prof. Dr. R.A. Oetari, SU., MM., M.Sc., Apt., selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta
3. Dr. Gunawan Pamudji W., M.Si., Apt., selaku Kaprodi Program Pascasarjana Ilmu Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta
4. Dr. T.N. Saifullah S., S.Si., M.Si., Apt., selaku Pembimbing Utama
5. Dr. Mimiek Murrukmihadi, SU., Apt., selaku Pembimbing Pendamping
6. Papi Fakhrur Rozi, terima kasih atas dukungan moral dan spiritualnya

7. Anak-anakku tercinta, Akmal dan Ridhlo, atas kasih sayangnya
8. Keluarga besar di Klaten
9. Keluarga besar Universitas Setia Budi Surakarta, semua teman-teman dan semua pihak yang tidak dapat penyusun sebutkan satu persatu yang selalu mendukung dan membantu penyusun sampai selesainya tugas penyusunan tesis ini

Penyusun menyadari bahwa tesis ini masih ada kekurangannya, sehingga saran dan koreksi yang bersifat membangun sangat penyusun harapkan untuk penyempurnaan.

Surakarta, Oktober 2017

Nurul Hidayati

## INTISARI

Ketoprofen bersifat sangat permiabel dengan kelarutan rendah dalam air dan rasa kurang menyenangkan. Upaya meningkatkan kelarutan dan rasa adalah dengan pembentukan kompleks inklusi menggunakan  $\beta$ -siklodekstrin. Dalam pengembangannya untuk melepaskan ketoprofen dengan cepat, dibuat sediaan *fast disintegrating tablets* (FDT). Kecepatan pelepasan obat dipengaruhi oleh kecepatan sediaan untuk hancur. Kombinasi *sodium starch glycolate* dan *crospovidone* menggabungkan aksi *swelling* dan *wicking* sehingga mempercepat hancurnya tablet. Penelitian ini bertujuan untuk memperoleh nilai optimum kombinasi keduanya agar didapatkan FDT dengan parameter evaluasi optimum sesuai persyaratan.

Penelitian dibuat 8 *run* FDT secara kempa langsung dengan variasi konsentrasi *sodium starch glycolate* 2–8 % dan *crospovidone* 2–5 %. Evaluasi dilakukan pada tiap *run* meliputi uji kecepatan alir, keseragaman sediaan, kekerasan, kerapuhan, waktu hancur, waktu pembasahan dan disolusi. Data dianalisis menggunakan *Simplex Lattice Design* dengan aplikasi *Design Expert version 7* sehingga diperoleh formula FDT optimum. Formula optimum hasil prediksi diverifikasi dengan analisis *one sample t-test* taraf kepercayaan 95%.

Hasil penelitian menunjukkan kompleks inklusi 3,76 kali meningkatkan kelarutan dan 100% memperbaiki rasa ketoprofen. Karakteristik FTIR menunjukkan hilangnya gugus karbonil karboksilat dan karbonil keton pada ketoprofen dan dengan DSC *peak* endotermik tidak muncul pada kompleks inklusi, hal ini menunjukkan telah terbentuknya kompleks inklusi. Peningkatan proporsi *sodium starch glycolate* meningkatkan kekerasan, waktu hancur dan waktu pembasahan serta menurunkan kerapuhan FDT. Konsentrasi *sodium starch glycolate* 2% dan *crospovidone* 5% menghasilkan FDT dengan sifat fisik dan persen pelepasan yang optimum.

**Kata Kunci:** *Fast disintegrating tablets*, ketoprofen,  $\beta$ -siklodekstrin, kompleks inklusi, *sodium starch glycolate*, *crospovidone*

## **ABSTRACT**

*Ketoprophen is a drug which has good permeability, low solubility in water and unpleasant taste. To improve its solubility and its taste through inclusion complex by  $\beta$ -cyclodextrin. In the developing to increase the release of ketoprophen is make it into the fast disintegrating tablets. The speed of drug release is influenced by the speed of the preparation to disintegrate. Combination sodium starch glycolate and crospovidone combine the action of swelling and wicking so as to speed up the disintegrating the tablets. The aim of this research to obtain the optimum value of the combination of both in order to obtain FDT with optimum evaluation parameters according to the requirements.*

*The study was made 8 run FDT with direct compression method with variation of concentration sodium starch glycolate 2–8% and crospovidone 2–5%. Evaluation performed at each run include flow velocity test, uniformity of dosage, hardness, friability, disintegrating time, wetting time and dissolution. The data were analyzed using Simplex Lattice Design with Design Expert version 7 application so as to obtain the optimum FDT formula. The optimum formula of the predicted result was verified by one sample t-test at 95%.*

*The result showed inclusion complex 3.76 times increased solubility and 100% improved ketoprophen taste. Characteristic with FTIR showed the loss of the carboxylic and carbonyl ketone groups in ketoprophen and with the DSC showed that endothermic peak did not appear in the inclusion complex, it indicated there has been an inclusion complex. An increase in proportion sodium starch glycolate increased hardness, disintegrating time and wetting time and decreased friability of FDT. The concentration sodium starch glycolate 2% and crospovidone 5% produced FDT with the optimum physical evaluation and drug released.*

**Keywords:** *Fast disintegrating tablets, ketoprophen,  $\beta$ -cyclodextrin, inclusion complex, sodium starch glycolate, crospovidone*



## DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
HALAMAN PERSEMBAHAN.....	iii
PERNYATAAN.....	iv
KATA PENGANTAR .....	v
INTISARI.....	vii
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR GAMBAR .....	xii
DAFTAR TABEL.....	xiii
DAFTAR PERSAMAAN .....	xiv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xv
BAB I PENDAHULUAN.....	1
A. Latar Belakang Masalah.....	1
B. Perumusan Masalah.....	3
C. Tujuan Penelitian.....	4
D. Kegunaan Penelitian.....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	5
A. Tinjauan Pustaka .....	5
1. Ketoprofen.....	5
2. Pembentukan Kompleks Inklusi .....	6
3. Karakterisasi Kompleks Inklusi .....	9
4. <i>Fast Disintegrating Tablets (FDT)</i> .....	10
5. Monografi <i>Sodium Starch Glycolate (SSG)</i> .....	23
6. Monografi <i>Crospovidone (CP)</i> .....	23
7. Optimasi dengan Metode <i>Simplex Lattice Design (SLD)</i> .....	24
B. Landasan Teori .....	26
C. Hipotesis .....	28
BAB III METODE PENELITIAN.....	29
A. Populasi dan Sampel.....	29

B.	Variabel Penelitian .....	29
	1. Identifikasi variabel utama.....	29
	2. Klasifikasi variabel utama.....	30
	3. Definisi Operasional.....	30
C.	Alat dan Bahan .....	33
	1. Alat.....	33
	2. Bahan.....	33
D.	Jalannya penelitian .....	33
	1. Pembuatan Kurva Kalibrasi Ketoprofen dengan metode Spektrofotometri UV-Vis.....	33
	2. Pembentukan Kompleks Inklusi Ketoprofen- $\beta$ -Siklodekstrin dengan Metode <i>Kneading</i> .....	34
	3. Penentuan Kelarutan Ketoprofen dan Kompleks Inklusi Ketoprofen- $\beta$ -Siklodekstrin .....	34
	4. Uji Tanggap Rasa.....	35
	5. Penentuan Kadar Ketoprofen dalam Kompleks Inklusi $\beta$ -Siklodekstrin .....	35
	6. Karakterisasi Kompleks Inklusi Ketoprofen- $\beta$ -Siklodekstrin.	36
	7. Pembuatan FDT .....	36
	8. Evaluasi Kecepatan Alir Serbuk .....	38
	9. Evaluasi FDT .....	38
	10. Penentuan Formula Optimum .....	41
	11. Pembuatan Formula Optimum .....	41
	12. Verifikasi Formula Prediktif .....	41
	13. Evaluasi Tanggap Rasa .....	42
E.	Analisis Hasil.....	42
	1. Pendekatan Teoritis.....	42
	2. Pendekatan Statistik .....	42
F.	Skema Penelitian .....	43
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN .....		44
	1. Hasil Kurva Kalibrasi Ketoprofen .....	44

2. Hasil Pembentukan Kompleks Inklusi .....	45
3. Hasil Uji Kelarutan .....	45
4. Hasil Uji Tanggap Rasa .....	47
5. Hasil Uji Penetapan Kadar Ketoprofen dalam Kompleks.....	47
6. Hasil Uji Karakterisasi Ketoprofen dalam Kompleks.....	48
7. Hasil Evaluasi Kecepatan Alir Serbuk.....	51
8. Hasil Evaluasi Tablet .....	53
9. Penentuan Formula Optimum .....	66
10. Hasil Evaluasi Formula Optimum.....	68
11. Hasil Verifikasi Formula Optimum .....	68
12. Hasil Evaluasi Tanggap Rasa.....	69
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	71
A. KESIMPULAN .....	71
B. SARAN.....	72
RINGKASAN .....	73
DAFTAR PUSTAKA .....	90
LAMPIRAN.....	97

## DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
Gambar 1. Struktur Kimia Ketoprofen.....	5
Gambar 2. Struktur Kimia $\beta$ -siklodekstrin.....	8
Gambar 3. Kurva <i>Dissolution Efficiency</i> (DE) Tablet.....	22
Gambar 4. Struktur Kimia <i>Sodium Starch Glycolate</i> .....	23
Gambar 5. Struktur Kimia <i>Crospovidone</i> .....	24
Gambar 6. <i>Simplex Lattice Design</i> Model Linear.....	25
Gambar 7. Skema Penelitian.....	43
Gambar 8. Kurva Kalibrasi Kompleks Inklusi Ketoprofen- $\beta$ -Siklodekstrin dalam medium <i>buffer</i> HCl pH 1,2.....	44
Gambar 9. Hasil Uji Tanggap Rasa.....	47
Gambar 10. FTIR Ketoprofen.....	48
Gambar 11. Termogram DSC Ketoprofen.....	50
Gambar 12. Termogram DSC $\beta$ -Siklodekstrin.....	50
Gambar 13. Termogram DSC Kompleks Inklusi Ketoprofen- $\beta$ -Siklodekstrin...	50
Gambar 14. Grafik SLD Respon Kekerasan FDT Ketoprofen.....	56
Gambar 15. Grafik SLD Respon Kerapuhan FDT Ketoprofen.....	58
Gambar 16. Grafik SLD Respon Waktu Hancur <i>In Vitro</i> FDT Ketoprofen.....	60
Gambar 17. Grafik SLD Respon Waktu Pembasahan FDT Ketoprofen.....	61
Gambar 18. Profil Disolusi FDT Ketoprofen.....	62
Gambar 19. Grafik SLD Respon $Q_1$ FDT Ketoprofen.....	64
Gambar 20. Grafik SLD Respon $DE_{20}$ FDT Ketoprofen.....	66
Gambar 21. <i>Contour Plot</i> Formula Optimum dengan <i>Desirability</i> Tertinggi.....	68
Gambar 22. Hasil Uji Tanggap Rasa FDT.....	70

## DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
Tabel 1. Kriteria Penerimaan untuk Sediaan Tablet Lepas Segera .....	22
Tabel 2. Rancangan Formula FDT Kompleks Inklusi Ketoprofen- $\beta$ -Siklodekstrin.....	36
Tabel 3. Rancangan Formula dengan Metode <i>Simplex Lattice Design</i> .....	37
Tabel 4. Desain Optimasi 2 Faktor FDT Kompleks Inklusi Ketoprofen- $\beta$ -Siklodekstrin.....	37
Tabel 5. Hasil Uji Kelarutan Ketoprofen dan Kompleks Inklusi Ketoprofen- $\beta$ -Siklodekstrin dalam <i>Buffer</i> HCl pH 1,2 pada suhu $25 \pm 5$ °C.....	46
Tabel 6. Hasil Penetapan Kadar Ketoprofen dalam Kompleks Inklusi .....	48
Tabel 7. Hasil Vibrasi FTIR .....	49
Tabel 8. Hasil Evaluasi Kecepatan Alir Serbuk .....	52
Tabel 9. Hasil Evaluasi FDT Kompleks Inklusi Ketoprofen- $\beta$ -Siklodekstrin....	53
Tabel 10. Hasil Analisis Respon FDT Kompleks Inklusi Ketoprofen- $\beta$ -Siklodekstrin dengan <i>software Design Expert</i> <sup>®</sup> .....	54
Tabel 11. Pemberian Nilai dan Bobot pada Respon .....	67
Tabel 12. Perbandingan Nilai Respon Hasil Evaluasi Formula Optimum Prediksi dan Formula Optimum Percobaan.....	69

## DAFTAR PERSAMAAN

Persamaan	Halaman
1. Nilai Koefisien Variasi .....	19
2. Nilai Penerimaan.....	19
3. <i>Dissolution Efficiency</i> .....	22
4. Hubungan fungsional antara respon (variabel tergantung) dengan komposisi (variabel bebas).....	25

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
Lampiran 1. Sertifikat Analisis .....	97
Lampiran 2. Pembuatan Kurva Kalibrasi Ketoprofen dalam Medium <i>Buffer</i> HCl pH 1,2 .....	103
Lampiran 3. Hasil Uji Karakterisasi FTIR .....	104
Lampiran 4. Hasil Karakterisasi Analisis DSC .....	107
Lampiran 5. Hasil Uji Kelarutan Ketoprofen dan Kompleks Inklusi Ketoprofen- $\beta$ -Siklodekstrin Kadar Ketoprofen dalam Kompleks .....	108
Lampiran 6. Hasil Analisis <i>Paired T-Test</i> Uji Kelarutan .....	109
Lampiran 7. Hasil Penetapan Kadar Ketoprofen dalam Kompleks .....	110
Lampiran 8. Data Hasil Evaluasi Kecepatan Alir Serbuk .....	111
Lampiran 9. Data Hasil Evaluasi Tablet .....	112
Lampiran 10. Data Hasil Uji Disolusi <i>In Vitro</i> .....	120
Lampiran 11. Rerata <i>Dissolution Efficiency</i> (DE) .....	129
Lampiran 12. Perhitungan Kelarutan dan Kadar Ketoprofen dalam Kompleks Inklusi .....	130
Lampiran 13. Perhitungan Penetapan Kadar Tablet .....	131
Lampiran 14. Perhitungan Keragaman Bobot .....	132
Lampiran 15. Perhitungan Keseragaman Kandungan .....	133
Lampiran 16. Perhitungan Persen Pelepasan Uji Disolusi <i>In Vitro</i> .....	135
Lampiran 17. Perhitungan <i>Dissolution Efficiency</i> (DE) .....	137
Lampiran 18. Optimasi Model <i>Simplex Lattice Design</i> dengan <i>Design Expert</i> ® <i>version 7</i> .....	138
Lampiran 19. Formula Optimum Terpilih .....	144
Lampiran 20. Data Hasil Evaluasi Formula Optimum .....	145
Lampiran 21. Data Hasil Verifikasi Formula Optimum .....	148
Lampiran 22. Lembar Kuisisioner Uji Tanggap Rasa Serbuk Ketoprofen dan Serbuk Kompleks Inklusi Ketoprofen- $\beta$ -Siklodekstrin .....	154
Lampiran 23. Lembar Kuisisioner Uji Tanggap Rasa FDT Ketoprofen dalam Kompleks Inklusi $\beta$ -Siklodekstrin .....	155

## **BAB I**

### **PENDAHULUAN**

#### **A. Latar Belakang Masalah**

Ketoprofen adalah salah satu obat anti inflamasi non steroid (AINS) yang banyak digunakan pada gangguan muskuloskeletal dan sendi seperti *osteoarthritis* dan *rheumatoid arthritis* (Sweetman & Martindale, 2009). Akan tetapi, salah satu kekurangan ketoprofen yang menyulitkan pengembangan bentuk sediaan solid adalah rasa ketoprofen yang kurang menyenangkan yaitu berasa pahit (Rahmawati dkk, 2011).

Ketoprofen termasuk dalam kelompok obat *Biopharmaceutics Classification System* (BCS) kelas II. Obat BCS kelas II bersifat sangat permeabel terhadap membran biologis, namun menunjukkan kelarutan yang rendah dalam air (Shohin *et al.*, 2011, Keshavarao *et al.*, 2011). Sifat ketoprofen dengan kelarutan yang rendah dalam air akan mengakibatkan laju disolusinya juga rendah, sehingga absorpsinya kurang sempurna dan bioavailabilitasnya pun rendah (Shargel & Yu, 2005). Upaya yang dapat dilakukan untuk memperbaiki kelarutan pada kelompok obat BCS kelas II salah satunya adalah dengan pembentukan kompleks inklusi menggunakan siklodekstrin (Hladon *et al.*, 1999).

Berdasarkan struktur molekulnya, ketoprofen dapat dibentuk menjadi senyawa kompleks inklusi dengan siklodekstrin karena adanya gugus-gugus fenil non polar yang dapat masuk ke dalam rongga siklodekstrin yang bersifat lipofilik (Loftsson *et al.*, 2005). Pada penelitian ini, ketoprofen dibentuk menjadi senyawa



kompleks inklusi dengan  $\beta$ -siklodekstrin menggunakan metode *kneading* untuk meningkatkan kelarutan dan memperbaiki rasa ketoprofen yang pahit.

Kompleks inklusi yang didapatkan kemudian dilakukan uji kelarutan, uji tanggap rasa dan dikarakterisasi dengan analisis *Differential Scanning Calorimetry* (DSC) dan *Fourier Transform Infra Red* (FTIR). Informasi yang didapatkan dari analisis termal DSC yaitu sifat peleburan serta fenomena polimorfisme digunakan untuk menentukan pembentukan kompleks inklusi padat. Karakterisasi kompleks inklusi dengan FTIR akan memperlihatkan adanya pergeseran *peak* maupun pengurangan intensitas *peak* karena adanya interaksi antara obat dengan eksipien (Hiremath *et al.*, 2008).

Pembuatan sediaan ketoprofen dengan tujuan untuk memberikan aksi cepat serta meningkatkan kenyamanan dan kepatuhan penggunaan adalah dengan memformulasikan ketoprofen dalam bentuk *Fast Disintegrating Tablets* (FDT). Pembuatan FDT dengan penambahan *superdisintegrant* dapat memfasilitasi hancurnya matriks tablet dengan cepat atau dengan kata lain mampu menyebabkan disintegrasi dan pelepasan tablet dalam saliva segera setelah tablet diletakkan di lidah. *Superdisintegrant* yang digunakan dalam penelitian ini adalah *sodium starch glycolate* (SSG) dan *crospovidone* (CP).

Mekanisme disintegrasi SSG adalah penyerapan air (*water wicking*), lalu diikuti proses pengembangan (*swelling*) dengan cepat dalam jumlah yang besar. CP mempunyai struktur yang sangat berpori dan dapat hancur secara cepat dalam air tanpa membentuk gel. Struktur berpori ini yang menyebabkan penyerapan air (*water wicking*) ke dalam tablet (Mangal *et al.*, 2012). Partikel CP akan

mengalami deformasi pada saat proses kompresi, tetapi ketika bersentuhan dengan air partikel tersebut dengan cepat akan kembali ke bentuk normal dan kemudian membengkak (*swelling*), sehingga memberikan tekanan hidrostatik yang menyebabkan tablet hancur (Balasubramaniam *et al.*, 2008). Berdasarkan mekanisme kedua *superdisintegrant* tersebut, maka kombinasi keduanya diharapkan mampu meningkatkan kecepatan disintegrasi tablet sehingga mampu menghasilkan tablet dengan sifat fisik dan persen pelepasan zat aktif yang lebih baik dibandingkan dengan tablet yang menggunakan satu jenis *superdisintegrant*.

Berdasarkan uraian di atas, penelitian ini dilakukan untuk mendapatkan formula optimum dari beberapa formula sediaan FDT hasil kompleks inklusi ketoprofen- $\beta$ -siklodekstrin dengan variasi konsentrasi *superdisintegrant sodium starch glycolate-crospovidone* sehingga didapatkan sediaan dengan kelarutan zat aktif yang baik, waktu hancur cepat dengan rasa yang menyenangkan.

## B. Perumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang di atas dapat dirumuskan permasalahan, yaitu:

1. Bagaimanakah pengaruh kompleks inklusi ketoprofen- $\beta$ -siklodekstrin terhadap peningkatan kelarutan dan perbaikan rasa ketoprofen?
2. Bagaimanakah karakteristik kompleks inklusi ketoprofen- $\beta$ -siklodekstrin dengan *Fourier Transform Infra Red* (FTIR) dan *Differential Scanning Calorimetry* (DSC)?
3. Bagaimanakah pengaruh *sodium starch glycolate-crospovidone* terhadap sifat fisik FDT kompleks inklusi ketoprofen- $\beta$ -siklodekstrin?

4. Berapakah konsentrasi *sodium starch glycolate* dan *crospovidone* yang dapat menghasilkan FDT kompleks inklusi ketoprofen- $\beta$ -siklodekstrin dengan sifat fisik dan persen pelepasan zat aktif yang optimum?

### C. Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian ini adalah:

1. Mengetahui pengaruh kompleks inklusi ketoprofen- $\beta$ -siklodekstrin dalam meningkatkan kelarutan dan memperbaiki rasa ketoprofen.
2. Mengetahui karakteristik kompleks inklusi ketoprofen- $\beta$ -siklodekstrin dengan *Fourier Transform Infra Red* (FTIR) dan *Differential Scanning Calorimetry* (DSC).
3. Mengetahui pengaruh *sodium starch glycolate*-*crospovidone* terhadap sifat fisik FDT kompleks inklusi ketoprofen- $\beta$ -siklodekstrin.
4. Mengetahui konsentrasi *sodium starch glycolate* dan *crospovidone* sehingga dapat menghasilkan FDT kompleks inklusi ketoprofen- $\beta$ -siklodekstrin dengan sifat fisik dan persen pelepasan zat aktif yang optimum.

### D. Kegunaan Penelitian

Penelitian ini dapat digunakan sebagai alternatif untuk memperoleh formula FDT ketoprofen sebagai obat analgetik yang mempunyai sifat fisik dan persen pelepasan zat aktif yang optimum sehingga dapat membantu meningkatkan efektifitas penggunaan serta kenyamanan pemakaian untuk memperoleh onset obat yang cepat.

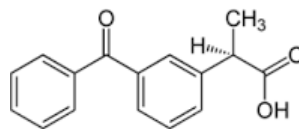
## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### A. Tinjauan Pustaka

##### 1. Ketoprofen

Nama kimia ketoprofen adalah *asam 2-(3-benzoilfenil) propionat* dengan bobot molekul 254,3. Ketoprofen mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 101,0%  $C_{16}H_{14}O_3$ . Ketoprofen merupakan serbuk hablur, putih atau hampir putih, tidak atau hampir tidak berbau (Depkes RI, 2014).



Gambar 1. Struktur Kimia Ketoprofen (Depkes RI, 2014)

Ketoprofen merupakan zat aktif yang sering digunakan di lingkungan farmasi, memiliki kepolaran sangat rendah dan sedikit larut dalam air (0,13 g/L pada 298.2 K) (Savjani *et al.*, 2012). Menurut Florey (1981), ketoprofen sukar larut dalam air (1:100-1000), larut dalam etanol (1:10-30), larut dalam aseton (1:10-30) serta larut dalam kloroform (1:10-30).

Ketoprofen digunakan untuk mengobati *rheumatoid arthritis*, *osteoarthritis*, *dismenore*, dan untuk mengurangi rasa sakit moderat. Dosis tunggal tertinggi yang dianjurkan untuk ketoprofen dalam bentuk sediaan oral padat *immediate-release* adalah 100 mg dan untuk bentuk sediaan *extended-release* 200 mg. Pada pasien geriatri, ketoprofen digunakan pada *initial dose* adalah 25-50 mg dengan interval 3-4 kali sehari, dosis dapat ditingkatkan menjadi 150-300 mg/hari dengan dosis maksimal 300 mg/hari (Turkoski *et al.*, 2010).

Kadar plasma tertinggi pada penggunaan peroral ketoprofen diperoleh setelah 1-2 jam penggunaan. Nilai bioavailabilitas absolut ketoprofen adalah 90% (Shohin *et al.*, 2011). Ketoprofen merupakan senyawa asam lemah dengan nilai pKa sekitar 4,6. Permeabilitas pada usus manusia cukup tinggi yaitu sekitar  $8,7 \times 10^{-6}$  cm/s (Sheng *et al.*, 2006).

Ketoprofen termasuk kelompok obat BCS kelas II (Shohin *et al.*, 2011) yang mempunyai kelarutan rendah (Loftsson, 2003), akibatnya laju disolusinya rendah, absorpsinya kurang sempurna dan bioavailabilitasnya rendah pula (Shargel & Yu, 2005). Kelarutan ketoprofen yang rendah dalam air menjadi masalah pada formulasi dan membatasi aplikasi terapeutiknya (Kantor, 1986).

Selain memberikan banyak aktivitas terapeutik, ketoprofen juga memberikan banyak efek samping yang tidak diinginkan, yaitu kehilangan darah, luka pada usus atau lambung dan anemia (Gabriel *et al.*, 1991). Kelarutan ketoprofen yang rendah dalam cairan lambung menyebabkan waktu tinggal ketoprofen semakin lama dalam lambung, sehingga akan memperparah efek samping yang timbul. Kristal AINS yang sukar larut dalam cairan lambung akan kontak dengan dinding lambung dalam waktu yang lama sehingga meningkatkan potensi iritasi lambung (Pol, 2013).

## **2. Pembentukan Kompleks Inklusi**

Secara umum inklusi digunakan dalam sistem penghantaran obat yang mempunyai beberapa masalah, diantaranya adalah keterbatasan kelarutan obat yang mempengaruhi bioavailabilitasnya, obat yang hanya larut dalam *solvent* organik, sehingga tidak mungkin diaplikasikan menggunakan rute parenteral, obat

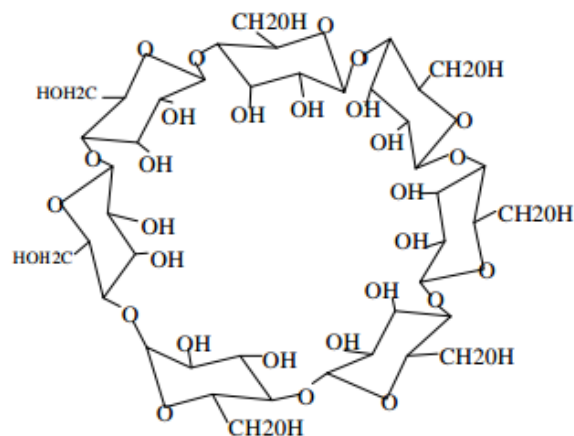
yang mengiritasi membran mukosa, jaringan atau kulit, obat berasa sangat pahit, obat sensitif terhadap oksigen, sinar, air dan lain lain, obat berupa cairan, obat bersifat mudah menguap dan atau menyublim, obat berbau tidak sedap atau padatan yang higroskopis serta obat bersifat lengket, konsistensi seperti lemak atau inkompatibilitas dengan komponen lain dalam formulanya (Larsen, 2002).

Siklodekstrin merupakan oligosakarida siklik yang mengandung enam, tujuh atau delapan unit glukopiranososa, dikenal sebagai  $\alpha$ ,  $\beta$ , atau  $\gamma$ -siklodekstrin secara berurutan. Tiap unit glukosa mengandung dua alkohol sekunder pada C-2 dan C-3 dan alkohol primer pada posisi C-6. Keistimewaan siklodekstrin terletak pada struktur cincinnya serta kemampuannya untuk melingkupi molekul *guest* (obat) ke dalam rongga siklodekstrin (Bestari, 2014). Rongga pusat siklodekstrin yang tersusun dari residu-residu glukosa bersifat hidrofobik, sedangkan bagian luar bersifat hidrofilik karena hadirnya gugus-gugus hidroksil. Dalam larutan, molekul air di dalam rongga siklodekstrin dengan mudah tergantikan oleh molekul non-polar atau bagian non-polar dari molekul *guest* (obat) dan melakukan pergerakan bolak-balik menuju kompleks inklusi *host-guest*. Molekul obat bentuk kompleks berada dalam kesetimbangan yang cepat dengan molekul dalam bentuk bebas dalam larutan (Loftsson *et al.*, 2005).

Mekanisme pembentukan kompleks diawali oleh molekul obat dan molekul siklodekstrin yang saling mendekat, kemudian terjadi pemecahan struktur air di dalam rongga siklodekstrin yang dilanjutkan dengan pengeluaran beberapa molekul dari rongga, juga pemecahan struktur air di sekitar molekul obat yang akan masuk ke dalam rongga siklodekstrin sehingga memindahkan molekul

air ke dalam larutan. Proses ini dilanjutkan dengan terjadinya interaksi antara gugus fungsi molekul obat dengan gugus yang terletak dalam rongga siklodekstrin dan terjadi pembentukan ikatan hidrogen antara molekul obat dan siklodekstrin. Proses kemudian dilanjutkan dengan rekonstruksi struktur air di sekeliling molekul obat yang tidak tertutup oleh siklodekstrin (Tong, 2000).

Dari berbagai jenis siklodekstrin yang ada,  $\beta$ -siklodekstrin merupakan senyawa yang paling banyak diteliti untuk kompleksasi obat (Hiremath *et al.*, 2008).  $\beta$ -siklodekstrin merupakan golongan siklodekstrin termurah, bersifat non toksik saat diberikan secara oral dan telah digunakan secara luas dalam aplikasi farmasetik karena availabilitas dan ukuran rongganya yang sesuai untuk banyak obat (Challa *et al.*, 2005).



**Gambar 2. Struktur Kimia  $\beta$ -siklodekstrin (Loftsson & Brewster, 1996)**

$\beta$ -siklodekstrin terdiri dari 7 unit D-glukopiranososa yang dihubungkan oleh ikatan  $\alpha$ -1,4-glikosida dengan rumus empiris  $C_{42}H_{70}O_{35}$  dan bobot molekul 1135. Diameter rongga  $\beta$ -siklodekstrin adalah 6-6,5 Å dengan volume rongga 262 Å<sup>3</sup>. Kelarutan  $\beta$ -siklodekstrin adalah 1:200 dalam propilen glikol, 1:50 dalam air 20

°C, 1:20 dalam air 50 °C, praktis tidak larut dalam aseton, etanol (95%), dan metilen klorida (Rowe *et al.*, 2006). Dalam formulasi tablet,  $\beta$ -siklodekstrin dapat digunakan pada granulasi basah dan cetak langsung, tetapi  $\beta$ -siklodekstrin cenderung memberikan aliran yang kurang baik, sehingga membutuhkan pelumasan apabila dicetak langsung (Weller, 2003).

Beberapa metode pembuatan kompleks inklusi antara lain *viz co-grinding*, *kneading*, dispersi padat, evaporasi pelarut, kopresipitasi, *spray drying* dan *freeze drying* (Challa *et al.*, 2005). Metode *kneading* adalah salah satu metode pembentukan kompleks inklusi yang berdasarkan pencampuran Siklodekstrin dengan sedikit air atau larutan hidroalkohol sehingga membentuk pasta, kemudian obat ditambahkan secara perlahan ke atas pasta, ditekan dan diremas selama waktu yang ditentukan lalu campuran ini dikeringkan dan jika perlu diayak (Agrawal *et al.*, 2012). Metode *kneading* adalah metode pembentukan kompleks yang paling umum dan sederhana dengan biaya yang relatif murah dalam proses produksi.

### **3. Karakterisasi Kompleks Inklusi**

**3.1. *Fourier Transform Infra Red (FTIR)*.** Spektroskopi infra merah hanya dapat digunakan untuk molekul *guest* yang memiliki karakteristik tertentu, seperti karbonil atau sulfonil. Studi spektra infra merah memberikan informasi mengenai keterlibatan hidrogen dalam berbagai gugus fungsi. Penggunaan spektroskopi infra merah dapat mendeteksi interaksi antara obat dan pembawa dalam sistem kompleks inklusi. Interaksi tersebut merupakan suatu indikasi adanya penggabungan obat (Dhirendra *et al.*, 2009). Penggabungan obat dan pembawa



akan memberikan suatu kompleks yang dapat mengubah struktur masing masing bahan. Perubahan struktur dan berkurangnya jumlah kristal akan mengubah ikatan antar gugus fungsional. Perubahan ini yang akan dideteksi dengan FTIR (Sachan & Pushkar, 2011).

**3.2. Differential Scanning Calorimetry (DSC).** DSC merupakan salah satu metode analisis termal alternatif yang digunakan untuk menentukan fase transisi temperatur seperti titik leleh, onset solidifikasi, onset rekristalisasi, suhu penguapan dan lain lain. DSC dapat digunakan untuk analisis secara kuantitatif perubahan entalpi yang timbul dalam sampel pada fase transformasi endotermik dan eksotermik (Sachan & Pushkar, 2011). Saat bahan dipanaskan atau didinginkan, terdapat perbedaan pada struktur atau komposisinya. Transformasi tersebut dihubungkan dengan penukaran panas. Oleh karena itu metode analisis termal cocok untuk menentukan apakah produk tertentu merupakan suatu kompleks.

#### **4. Fast Disintegrating Tablets (FDT)**

**4.1. Definisi FDT.** FDT merupakan suatu tablet yang terdiri atas mikropartikel yang sedikitnya mengandung satu macam zat aktif dan satu macam bahan penghancur atau bahan yang bersifat *swellable* (mengembang jika bersentuhan dengan air). Tablet terdisintegrasi cepat juga dikenal sebagai tablet larut mulut, tablet yang meleleh di mulut, tablet orodispersibilitas, *rapid melt*, tablet berpori, melarut cepat dan lain lain.

FDT merupakan tablet yang ketika diletakkan pada lidah akan terdisintegrasi secara *instant* serta melepaskan obat dengan bantuan saliva.

Semakin cepat obat terlarut, semakin cepat absorpsi obat dan onset dari efek terapi. Teknologi ini dapat memecahkan permasalahan pemberian obat secara oral pada pasien-pasien seperti pediatri, geriatri ataupun pada pasien dengan keadaan di mana pasien tidak dapat menelan tablet secara konvensional dengan bantuan air (Prabowo, 2011).

FDT ditandai dengan pecahnya atau terlarutnya obat pada mulut dalam waktu 1 menit, sebagian dalam 10 detik. Tablet ini melarut pada lidah sehingga pasien menelan cairan. Sejumlah teknik yang dilakukan pada pembuatan tablet ini adalah liofilisasi, kempa langsung lunak, dan metode lain (Ansel *et al.*, 2002).

Ada beberapa kriteria sehingga suatu FDT dapat dikatakan sebagai FDT yang ideal, yaitu tidak membutuhkan air dalam jumlah banyak untuk dapat terdisintegrasi atau terdispersi, memiliki rasa yang menyenangkan, tidak meninggalkan residu atau semua komponen dapat terlarut dalam air, memiliki kekerasan yang cukup namun tidak rapuh, tidak sensitif terhadap kondisi lingkungan, dapat dibuat dengan metode pembuatan tablet konvensional serta mudah untuk dikemas (Sharma, 2008).

Menurut Bhowmik *et al.* (2009), FDT mempunyai beberapa keuntungan dan kerugian. Beberapa keuntungan FDT adalah dapat digunakan tanpa adanya air, kapan pun dan di mana pun dengan mudah, nyaman dalam penggunaan bagi pasien pediatrik dan geriatrik, terutama yang mempunyai masalah dalam menelan, sangat bermanfaat untuk pengobatan yang membutuhkan onset cepat, serta meningkatkan bioavailabilitas sediaan tablet konvensional. Sedangkan kerugian dari bentuk sediaan FDT ini adalah dalam hal stabilitas fisik yang sering menjadi

masalah, sehingga diperlukan penanganan yang lebih hati-hati, selain itu FDT dapat memberikan rasa yang tidak menyenangkan dan meninggalkan residu di mulut jika tidak diformulasi dengan baik. Oleh karena itu, rasa apapun dari produk obat yang terlarut dalam mulut harus tertutupi, baik melalui teknik penambahan rasa, mikroenkapsulasi atau nanoenkapsulasi (Ansel *et al.*, 2002).

**4.2. Macam Bahan Tambahan FDT.** Eksi-pien atau bahan tambahan yang digunakan dalam pembuatan FDT antara lain:

**4.2.1. Bahan Pengisi (*Diluents/Filler*).** Bahan pengisi menjamin tablet memiliki bobot dan ukuran tablet yang diinginkan jika dosis zat aktif tidak cukup untuk membuat massa tablet. Selain itu, bahan pengisi berguna untuk memperbaiki daya kohesi sehingga tablet dapat dikempa dengan baik, serta mengatasi masalah kelembaban yang mempengaruhi kestabilan zat aktif.

Bahan pengisi dalam formulasi FDT biasanya menggunakan bahan yang mudah larut dalam air serta dapat memberikan rasa nyaman di dalam mulut. Dalam formulasi FDT bahan pengisi yang biasa digunakan adalah manitol, polidekstroza, laktosa dan *starch* (Camarco *et al.*, 2006).

**4.2.2. Bahan Penghancur (*Superdisintegrant*).** Bahan penghancur merupakan bahan utama dalam formulasi FDT, karena fungsinya adalah untuk meningkatkan laju pelepasan obat FDT. *Superdisintegrant* ditambahkan untuk memudahkan pecahnya atau hancurnya tablet saat kontak dengan air sehingga akan menaikkan luas permukaan dari fragmen-fragmen tablet yang akan mempermudah lepasnya obat dari tablet (Alifah, 2002).

*Superdisintegrant* yang sering digunakan adalah *croscamellose sodium* (AcDiSol), *sodium starch glycolate* (Primogel<sup>®</sup>) dan *crospovidone* (Polyplasdone XL) (Sharma, 2008). Peningkatan konsentrasi *croscamellose sodium* (Primellose<sup>®</sup>) lebih dari 5% dapat meningkatkan waktu disintegrasi tablet. *Crospovidone* biasa digunakan sebagai bahan penghancur dengan konsentrasi 2-5% (Rowe *et al.*, 2009).

Teori hancurnya tablet dapat dibedakan menjadi empat mekanisme yaitu: mekanisme pengembangan (*swelling*), perembesan (*wicking*), perubahan bentuk (deformasi) dan peregangannya partikel (*repulsion*). *Swelling* adalah mekanisme yang umum terjadi pada FDT. *Swelling* merupakan mekanisme yang pasti terjadi pada bahan penghancur yang berasal dari pati. Saat kontak dengan air, bahan penghancur yang ada di dalam tablet akan mengembang dan mendesak bahan-bahan lain yang ada dalam tablet, karena adhesitas bahan tambahan lain dalam tablet dapat dilampaui sehingga menyebabkan tablet hancur atau terpecah. Tablet dengan porositas rendah akan menghasilkan disintegrasi yang bagus karena mempunyai kemampuan untuk mengembang (Niraj, 2013). Contoh *superdisintegrant* yang mempunyai kemampuan *swelling* adalah *sodium starch glycolate*.

*Wicking* merupakan kemampuan menyerap air sehingga masuk ke dalam tablet. Pada waktu tablet berada dalam medium cair, cairan akan berpenetrasi ke dalam tablet dan menggantikan udara yang ada pada partikel sehingga akan melemahkan ikatan intermolekul dan membuat tablet menjadi partikel yang halus. Penyerapan air pada tablet tergantung dari hidrofilitas dari obat atau eksipien

dan kondisi saat pembuatan. Disintegran menjaga struktur pori dan menurunkan tegangan antar muka pada cairan dengan membentuk jaringan hidrofilik di sekitar partikel obat sehingga membantu proses disintegrasi (Niraj, 2013). Contoh *superdisintegrant* yang mempunyai kemampuan *wicking* adalah *crospovidone*.

Pada mekanisme deformasi, partikel disintegran akan berubah bentuk pada saat dikempa menjadi tablet. Pada saat ada kelembaban, partikel disintegran akan kembali ke bentuk semula sehingga akan merubah bentuk tablet menjadi pecah atau hancur. Oleh karena itu mekanisme ini dinamakan deformasi. Semakin besar energi yang terkandung karena tekanan, maka kemampuan mengembang akan semakin kuat, sehingga tablet tidak mampu mempertahankan bentuknya, menyebabkan tablet akan terdisintegrasi (Niraj, 2013).

Mekanisme peregangan partikel juga dinamakan gaya tolak antar partikel. Pada mekanisme ini kekuatan tolak menolak antar partikel merupakan mekanisme hancurnya tablet (Fudholi & Hadisoewignyo, 2013). Partikel tidak mengembang tetapi dengan adanya air yang masuk melalui jaringan kapiler yang tersusun di dalam tablet secara terus menerus maka partikel akan tolak-menolak sehingga akan saling memisahkan diri kemudian lepas dari susunannya di dalam tablet. Proses ini akan menyebabkan tablet terdisintegrasi (Niraj, 2013). Teori ini digunakan untuk bahan penghancur yang tidak mengembang.

**4.2.3. Bahan Pelicin.** Bahan pelicin ditambahkan pada pembuatan tablet dengan tujuan mengurangi gesekan yang terjadi selama kompresi tablet (*lubricant*), meningkatkan sifat alir granul (*glidant*) atau mencegah bahan yang dikempa agar tidak melekat pada dinding ruang cetak dan permukaan tablet

(*antiadherent*). Selain itu, bahan pelicin berguna untuk membantu menghilangkan butiran obat dan membantu dalam mekanisme transportasi obat dari mulut turun ke lambung.

**4.2.4. Pemanis dan Perasa.** Bahan pemanis digunakan untuk menutupi rasa pahit atau rasa tidak enak dari obat sehingga menjadikan produk obat berasa enak dan menyenangkan bagi pasien. Contoh bahan pemanis dan perasa antara lain gula, sakarida, aspartam, siklamat, dekstrosa, fruktosa dan bahan pemanis lainnya yang cocok. Rentang pemberian bahan perasa dari 1% hingga 4% dari berat total tablet.

**4.3. Metode Pembuatan FDT.** Pembuatan tablet terdisintegrasi cepat meliputi beberapa metode, antara lain:

**4.3.1. Liofilisasi atau Pengeringan Beku (*Lyophilization or Freeze-Drying*).** Metode ini adalah proses ketika air disublimasikan dari produk setelah dibekukan. Teknik ini menciptakan struktur berpori yang dapat larut dengan cepat. Zat aktif dilarutkan pada cairan yang terdapat di matriks, lalu ditimbang dan dituang pada cetakan, kemudian dilewatkan pada terowongan pembekuan. Kemudian cetakan ditempatkan di lemari pendingin, selanjutnya tablet dilepas dari cetakan (Bhowmik *et al.*, 2009).

**4.3.2. Tablet Molding (*Molding Tablet*).** Metode ini dilakukan dengan dua cara, yaitu dengan pemberian tekanan dan pemanasan. Metode dengan pemberian tekanan dilakukan dengan cara pencampuran bahan kemudian dibasahkan dengan pelarut (biasanya air atau etanol) di dalam plat sehingga terbentuk masa lembab.

*Molding* dengan metode pemanasan dilakukan dengan mencampur obat dengan matrik yang mudah meleleh. Produk yang dihasilkan berupa dispersi padat yang memiliki keuntungan mudah larut dalam waktu 5–15 detik dan dapat dibuat dengan dosis tinggi. Kekurangan metode ini yaitu memiliki kestabilan dan kekerasan obat yang rendah serta membutuhkan biaya yang banyak (Kundu & Sahoo, 2008).

**4.3.3. Kempa Langsung (*Direct Compressi*).** Metode ini merupakan teknik pembuatan yang mempunyai beberapa keuntungan, yaitu teknik pembuatan paling sederhana dengan peralatan yang tidak rumit dan murah.

Metode kempa langsung digunakan untuk bahan yang memiliki sifat mudah mengalir sebagaimana juga sifat-sifat kohesifitasnya yang memungkinkan untuk langsung dikompresi dalam mesin tablet tanpa memerlukan granulasi basah atau kering (Ansel *et al.*, 2005).

Metode kempa langsung dapat diterapkan untuk pembuatan FDT dengan memilih kombinasi yang tepat dari eksipien yang dapat meningkatkan availabilitas misalnya *superdisintegrant*, sehingga dapat memberikan disintegrasi cepat serta ketahanan fisik yang baik. Penambahan *superdisintegrant* dapat meningkatkan disintegrasi dan disolusi (Bhowmik *et al*, 2009).

**4.3.4. Metode Pengeringan Semprot (*Spray Drying Method*).** Metode pengeringan semprot banyak digunakan dalam proses farmasi dan biokimia. Pengeringan semprot merupakan cara yang cepat dan ekonomis untuk menghilangkan pelarut dan memproduksi sediaan yang sangat berpori, yaitu serbuk halus.

Formulasi digabungkan dengan gelatin, manitol, natrium pati glikolat atau *croscarmellose* untuk meningkatkan disintegrasi dan disolusi. Tablet dikompresi dari semprotan bubuk kering hancur dalam waktu 20 detik ketika direndam dalam medium berair (Asish *et al.*, 2011).

**4.3.5. Sublimasi (*Sublimation*).** Teknik pembuatan FDT dengan sublimasi merupakan teknik memformulasi FDT dengan bahan padat yang mudah menyublim, seperti urea, ammonium karbonat, ammonium bikarbonat, asam benzoat, kamfer atau mentol, yang dicampur dengan bahan-bahan lain. Campuran bahan-bahan tersebut kemudian dikempa menjadi tablet. Material yang mudah menyublim dihilangkan dengan proses sublimasi, sehingga akan diperoleh tablet dengan porositas yang tinggi. Porositas yang tinggi inilah yang akan memperantarai waktu disintegrasi cepat dalam waktu 10-20 detik (Bhowmik *et al.*, 2009).

**4.4. Parameter Evaluasi Sifat Alir Serbuk.** Menurut Siregar (2008), sifat alir serbuk sangat penting dalam pembuatan tablet untuk memastikan pencampuran yang efisien dan keseragaman bobot yang dapat diterima untuk tablet kempa. Metode untuk mengevaluasi sifat alir serbuk salah satunya dengan uji kecepatan alir serbuk. Evaluasi dilakukan menggunakan alat *flowmeter*. Suatu



serbuk massa tablet memiliki sifat alir yang baik jika kecepatan alirnya lebih kurang 10 detik per 100 gram. Kemampuan mengalir suatu serbuk massa tablet yang baik akan menjamin pengisian granul ke dalam ruang kompresi yang konstan sehingga keragaman bobot dapat terjamin.

**4.5. Parameter Evaluasi Sifat Fisik FDT.** Beberapa parameter sifat fisik tablet yang harus dievaluasi adalah sebagai berikut:

**4.5.1. Keseragaman Sediaan.** Keseragaman sediaan didefinisikan sebagai derajat keseragaman jumlah zat aktif dalam satuan sediaan. Keseragaman sediaan ditetapkan dengan salah satu dari dua metode, yaitu keragaman bobot dan keseragaman kandungan. Keseragaman sediaan memenuhi syarat jika nilai penerimaan sediaan pertama tidak kurang atau sama dengan 15 (Depkes RI, 2014).

Metode keragaman bobot ditetapkan pada bentuk sediaan kapsul keras, tablet tidak bersalut atau tablet salut selaput, mengandung zat aktif 25 mg atau lebih yang merupakan 25% atau lebih terhadap bobot satuan sediaan atau dalam kasus kapsul keras, kandungan kapsul, kecuali keseragaman dari zat aktif lain yang tersedia dalam bagian yang lebih kecil memenuhi persyaratan keseragaman kandungan. Keragaman bobot tablet menentukan dosis tiap tablet yang telah diproduksi. Keragaman bobot ditentukan berdasarkan penetapan kadar zat aktif pada contoh betas yang mewakili menggunakan metode analisis yang sesuai (Depkes, 2014).

Perhitungan nilai penerimaan untuk uji keragaman bobot sama seperti pada uji keseragaman kandungan, kecuali kandungan masing masing satuan

diganti dengan perkiraan kandungan masing masing satuan yang diuji (Depkes RI, 2014). Perkiraan kandungan masing masing satuan yang diuji dihitung dengan rumus:

$$X_n = w_n \times A / \overline{W} \quad (1)$$

Keterangan:

$X_1, X_2, \dots, X_n$	= perkiraan kandungan masing masing satuan yang diuji
$w_1, w_2, \dots, w_n$	= bobot masing masing satuan yang diuji
A	= kandungan zat aktif (persen terhadap jumlah yang tertera pada etiket), diperoleh menggunakan metode analisis yang sesuai
$\overline{W}$	= rata-rata dari bobot masing masing satuan ( $w_1, w_2, \dots, w_n$ )

Uji keseragaman kandungan berdasarkan pada penetapan kadar masing masing kandungan zat aktif dalam satuan sediaan untuk menentukan apakah kandungan masing-masing sediaan terletak dalam batasan yang ditentukan. Perhitungan nilai penerimaan untuk keragaman bobot dan keseragaman kandungan menggunakan rumus:

$$NP = |M - \overline{x}| + k.s \quad (2)$$

Keterangan:

M	= nilai rujukan
$\overline{x}$	= rata-rata dari masing masing kandungan (%)
k	= konstanta penerimaan
s	= simpangan baku sampel

**4.5.2. Uji Kekerasan.** Uji ini dilakukan untuk menjamin kualitas dan stabilitas sediaan tablet. Tablet harus cukup keras untuk mampu menahan gangguan mekanis baik selama produksi, pengemasan, maupun distribusi agar kualitas tablet tetap terjaga. Uji ini dilakukan menggunakan *Monsanto Hardness Tester*. Kekerasan tablet FDT yang baik berada pada rentang 3-5 kg/cm<sup>2</sup> (Panigrahi & Behera, 2010).

**4.5.3. Uji Kerapuhan.** Kerapuhan tablet merupakan masa seluruh partikel yang dilepaskan tablet akibat adanya bahan penguji mekanis. Kerapuhan menggambarkan ketahanan tablet dalam melawan tekanan mekanik akibat goncangan dan pengikisan selama proses pengemasan maupun transportasi. Adanya tekanan dapat membuat tablet menjadi rusak, oleh karena itu tablet harus mampu menahan tekanan agar tidak timbul kerusakan. Dilakukan menggunakan *friability tester* untuk pengujian 20 tablet. Nilai kerapuhan dinyatakan sebagai persen kerapuhan (%), yaitu tidak boleh lebih dari 1%.

**4.5.4. Uji Waktu Hancur *In Vitro*.** Waktu hancur merupakan waktu yang diperlukan oleh matriks FDT utuh untuk dapat terdisintegrasi menjadi bentuk *fine particle*. Metode evaluasi waktu hancur FDT berbeda dengan tablet konvensional. Modifikasi uji waktu hancur FDT dilakukan dengan cara membuat suatu kondisi yang hampir sama dengan rongga mulut manusia (Bhowmik *et al.*, 2009). *British Pharmacopoeia* (2009) mempersyaratkan waktu hancur tablet FDT tidak lebih dari 4 menit.

**4.5.5. Uji Waktu Pembasahan (*Wetting Time*).** Uji waktu pembasahan sangat berkaitan dengan struktur dalam suatu tablet dan hidrofilitas dari excipien. Waktu pembasahan digunakan sebagai indikator yang menunjukkan seberapa cepat waktu yang dibutuhkan oleh FDT menyerap air, karena waktu penyerapan air sangat berpengaruh terhadap kemampuan dan kecepatan FDT untuk terdisintegrasi di rongga mulut. Semakin cepat waktu pembasahan, maka tablet akan memiliki kemampuan disintegrasi yang semakin cepat pula sehingga

waktu pembasahan berbanding lurus dengan waktu disintegrasi. Waktu pembasahan tablet dipengaruhi oleh jenis disintegran.

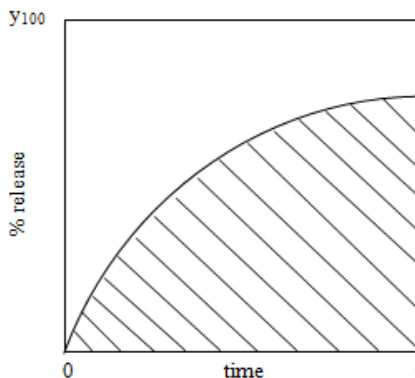
**4.6. Uji Disolusi.** Disolusi adalah suatu proses melarutnya zat aktif dalam sediaan obat ke dalam suatu medium, di mana mula-mula tablet akan hancur menjadi granul, dilanjutkan dengan hancurnya agregat menjadi partikel penyusunnya. Uji disolusi merupakan pengujian yang penting dilakukan karena bertujuan untuk mengetahui profil dan kinetika pelepasan obat dari bentuk sediaan yang selanjutnya dapat untuk mengetahui karakteristik suatu formula dan mengevaluasi formula terbaik (Niraj, 2013). Laju pelepasan obat dipengaruhi oleh jenis dan konsentrasi *superdisintegrant*, dengan meningkatnya konsentrasi *superdisintegrant* maka laju pelepasan obatnya pun akan meningkat (Jain & Naruka, 2009).

Interpretasi pengujian disolusi sediaan tablet mengikuti tabel penerimaan untuk sediaan tablet lepas segera. Tabel penerimaan untuk sediaan tablet lepas segera disajikan pada tabel 1. Harga  $Q$  adalah jumlah zat aktif yang terlarut seperti tertera pada masing masing monografi, dinyatakan dalam persentase kadar pada etiket, angka 5%, 15% dan 25% dalam tabel adalah persentase terhadap kadar yang tertera pada etiket, dengan demikian mempunyai arti yang sama dengan  $Q$ . Kapsul ketoprofen memiliki nilai  $Q_{45}$  yaitu 70% dari jumlah yang tertera pada etiket harus dapat larut setelah 45 menit dalam medium disolusi (Depkes RI, 2014).

Tabel 1. Kriteria Penerimaan untuk Sediaan Tablet Lepas Segera

Tahap	Jumlah yang diuji	Kriteria Penerimaan
S <sub>1</sub>	6	Tiap unit sediaan tidak kurang dari $Q + 5\%$
S <sub>2</sub>	6	Rata-rata dari 12 unit (S <sub>1</sub> +S <sub>2</sub> ) adalah sama dengan atau lebih besar dari $Q$ , dan tidak satu unitpun yang lebih kecil dari $Q - 15\%$
S <sub>3</sub>	12	Rata-rata dari 24 unit (S <sub>1</sub> +S <sub>2</sub> +S <sub>3</sub> ) adalah sama atau lebih besar dari $Q$ , tidak lebih kecil $Q - 15\%$ dan tidak satu unitpun yang lebih kecil dari $Q - 25\%$

Pengamatan kecepatan disolusi obat dalam suatu medium diungkapkan menggunakan *Dissolution Efficiency* (DE). DE adalah perbandingan luas di bawah kurva disolusi dengan luas segiempat seratus persen zat aktif larut dalam medium pada saat tertentu. Nilai DE selalu diungkapkan dalam kurun waktu pengamatan tertentu sehingga dinyatakan dengan  $DE_t$  (Fudholi, 2013). Gambar kurva DE tablet ditunjukkan pada gambar 3.

Gambar 3. Kurva *Dissolution Efficiency* (DE) Tablet

Persamaan DE dapat dituliskan sebagai berikut:

$$DE_t = \left( \frac{\int_0^t y dt}{y_{100} t} \right) \times 100\% \quad (3)$$

Keterangan:

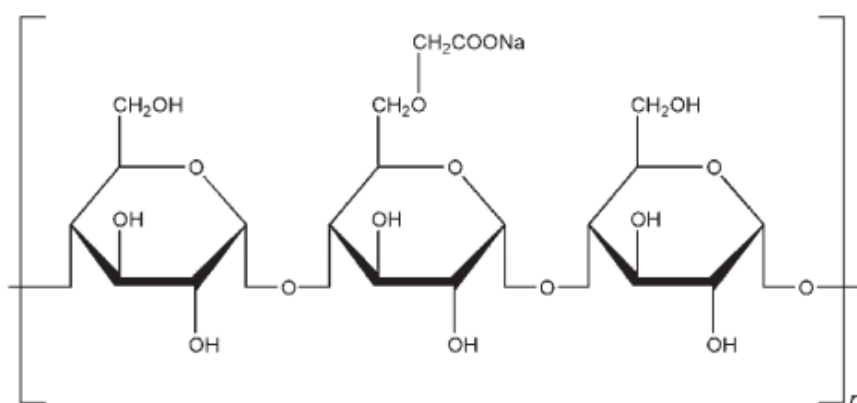
$DE_t$  = *Dissolution Efficiency* pada saat t

$y_{dt}$  = Luas di bawah kurva zat aktif yang larut pada saat t

$y_{100} t$  = Luas segi empat 100% zat aktif yang larut dalam medium pada saat t

## 5. Monografi *Sodium Starch Glycolate* (SSG)

SSG merupakan serbuk putih yang *free flowing* atau mempunyai sifat alir yang baik. SSG adalah *superdisintegrant* yang efektif digunakan dalam pembuatan tablet secara granulasi atau kempa langsung. Bahan penghancur ini sangat baik karena kemampuan mengembangnya yang cukup besar dan konsentrasi yang dibutuhkan sangat sedikit yaitu 2-8%. Konsentrasi optimum sekitar 4%, walaupun dalam beberapa kasus 2% adalah konsentrasi yang cukup untuk digunakan sebagai disintegran. Dalam upaya memperbaiki waktu disintegrasi pada formulasi yang diinginkan diperlukan konsentrasi SSG yang lebih besar dari 8% (Rowe *et al.*, 2009).

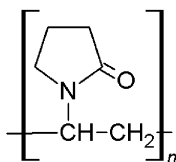


Gambar 4. Struktur Kimia *Sodium Starch Glycolate* (Rowe *et al.*, 2009)

## 6. Monografi *Crospovidone* (CP)

CP memiliki rumus empirik  $(C_6H_9NO)_n$  dan bobot molekul lebih dari 1.000.000. Sinonim dari CP antara lain *crospovidonum*, *crospopharm*, dan *crosslinked povidone*. CP berupa serbuk halus putih sampai cream, bersifat *free flowing*, terasa hambar, tidak berbau dan bersifat higroskopis sehingga harus

disimpan dalam wadah tertutup rapat dengan suhu sejuk di tempat kering (Rowe *et al.*, 2006).



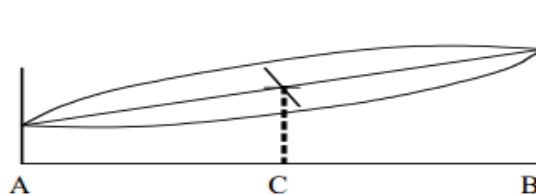
**Gambar 5. Struktur Kimia Crospovidone (Kibbe, 2009)**

Bentuk struktur yang berpori dan tidak membentuk gel saat kontak dengan air akan mempercepat waktu disintegrasi dari tablet. CP digunakan sebagai *superdisintegrant* dengan konsentrasi 2-5% dari total berat tablet (Verma & Sachan, 2013).

## **7. Optimasi dengan Metode *Simplex Lattice Design* (SLD)**

Optimasi adalah suatu metode atau desain eksperimental untuk memudahkan dalam penyusunan dan interpretasi data secara matematis (Armstrong and James, 1986). Dalam desain optimasi metode SLD, jumlah total bagian komposisi campuran dibuat tetap sama yaitu sama dengan satu bagian (Bolton, 1997).

Penerapan metode SLD digunakan untuk melakukan optimasi yang digunakan untuk optimasi suatu campuran, baik antar bahan dalam sediaan padat, semi padat atau pemilihan pelarut. Suatu formula merupakan campuran yang terdiri dari beberapa komponen. Setiap perubahan fraksi dari salah satu komponen dari campuran akan mengubah sedikitnya satu variabel atau bahkan lebih fraksi komponen lain.



**Gambar 6. Simplex Lattice Design Model Linear (Armstrong & James, 1986)**

Jika ada 2 komponen yang berubah-ubah, maka akan dinyatakan sebagai 1 dimensi yang merupakan gambar garis lurus seperti terlihat pada Gambar 6. Titik A menyatakan suatu formula yang hanya mengandung komponen A, titik B menyatakan suatu formula yang hanya mengandung komponen B, sedangkan garis AB menyatakan semua kemungkinan campuran A dan B. Titik C menyatakan campuran 0,5 komponen A dan 0,5 komponen B (Armstrong & James, 1986).

Hubungan fungsional antara respon (variabel tergantung) dengan komposisi (variabel bebas) dinyatakan dengan persamaan:

$$Y = \beta_1 A + \beta_2 B + \beta_{1.2} AB \quad (4)$$

Keterangan:

Y = respon  
 A dan B = fraksi dari tiap komponen  
 $\beta_1$  dan  $\beta_2$  = koefisien regresi dari A dan B  
 $\beta_{1.2}$  = koefisien regresi dari interaksi antara A-B

Koefisien diketahui dari perhitungan regresi dan Y adalah respon yang diinginkan. Nilai A ditentukan, maka B dapat dihitung. Semua nilai didapatkan, dimasukkan ke dalam garis maka akan didapatkan *contour plot* yang diinginkan (Armstrong & James, 1986). Dalam menentukan formula optimum, perlu diperhatikan evaluasi tablet yang dihasilkan.



## B. Landasan Teori

Tablet dengan kelarutan rendah dan rasa kurang menyenangkan merupakan permasalahan yang harus diatasi dalam pembuatan FDT. Ketoprofen merupakan kelompok obat BCS kelas II dengan kelarutan rendah di air dan mempunyai rasa yang pahit. Oleh karena itu dilakukan upaya untuk meningkatkan kelarutan serta meningkatkan rasa untuk memperbaiki penerimaan pasien yaitu dengan pembuatan kompleks inklusi.

Kompleks inklusi terbentuk dengan memasukkan seluruh molekul obat atau beberapa bagian darinya yang bersifat non polar ke dalam rongga eksipien, dalam hal ini siklodekstrin. Siklodekstrin memiliki sisi hidrofilik di bagian permukaan luar dan sisi hidrofobik di dalam rongganya yang mampu membentuk kompleks inklusi berupa ikatan non kovalen (seperti *Van der Waals*, interaksi hidrofobik, dan pergerakan dipol) dengan obat (Manca *et al.*, 2005).

$\beta$ -siklodekstrin merupakan senyawa yang paling banyak diteliti untuk kompleksasi obat (Hiremath *et al.*, 2008), selain karena murah,  $\beta$ -siklodekstrin bersifat nontoksik saat diberikan secara oral serta karena availabilitas dan ukuran rongganya sesuai untuk banyak obat (Challa *et al.*, 2005). Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Lu *et al.* (2004) menyatakan bahwa kelarutan ketoprofen dalam air dan laju disolusinya meningkat dengan pembentukan kompleks inklusi ketoprofen- $\beta$ -siklodekstrin.

SSG merupakan *superdisintegrant* yang baik karena kemampuan mengembangnya yang cukup besar dengan konsentrasi yang dibutuhkan sangat sedikit sehingga dapat membantu proses pecahnya FDT (Rowe *et al.*, 2009). Pada

penelitian yang pernah dilakukan oleh Zhang *et al.* (2010), SSG (Primojel<sup>®</sup>) dengan konsentrasi 5-8% memberikan waktu disintegrasi yang cepat yaitu kurang dari 30 detik. Penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Kumar *et al.* (2008) menunjukkan bahwa penggunaan CP dengan rentang 5-8% menghasilkan disintegrasi paling cepat. Peningkatan konsentrasi CP akan menurunkan waktu hancur, yaitu tablet lebih cepat hancur pada konsentrasi 8%. Menurut Rahman *et al.* (2010), CP sebagai *superdisintegrant* membutuhkan waktu hancur kurang dari 30 detik pada konsentrasi 5% dengan berbagai macam *filler binder*. Menurut Naseer *et al.* (2012) formula dengan kandungan CP 10% mempunyai waktu disintegrasi yang cepat yaitu 18 detik dengan karakter fisik yang bagus.

Mekanisme disintegrasi SSG adalah penyerapan air (*water wicking*) lalu diikuti proses pengembangan (*swelling*) dengan cepat dan dalam jumlah yang besar. Mekanisme SSG yang membentuk lapisan gel ketika kontak dengan air menghalangi penetrasi air ke dalam tablet (Sa'adah & Fudholi, 2011) sehingga meningkatkan waktu pembasahan dan waktu hancur, akibatnya akan menghambat pelepasan zat aktif. Pelepasan yang terhambat akan mengurangi jumlah zat aktif yang dapat terlarut dalam media disolusi (Rani *et al.*, 2017). Sedangkan *crospovidone* mempunyai aksi kapiler (*capillary action*) yang sangat tinggi sehingga ketika tablet bersinggungan dengan air ludah, dengan cepat air akan berpenetrasi masuk menyebabkan penyerapan air (*water wicking*) ke dalam pori-pori tablet (Mangal *et al.*, 2012). Sifat-sifat yang baik dari *superdisintegrant* kemudian dikombinasikan dalam pengembangan formula FDT ketoprofen- $\beta$ -siklodekstrin. Optimasi kombinasi SSG dan CP dilakukan dengan metode *Simplex*

*Lattice Design* untuk menentukan konsentrasi SSG dan CP sehingga diperoleh FDT kompleks inklusi ketoprofen- $\beta$ -siklodekstrin dengan sifat fisik dan persen pelepasan zat aktif yang optimum.

### C. Hipotesis

1. Kompleks inklusi ketoprofen- $\beta$ -siklodekstrin mempengaruhi kelarutan dan rasa ketoprofen.
2. Karakteristik kompleks inklusi ketoprofen- $\beta$ -siklodekstrin dengan FTIR dan DSC akan menunjukkan spektrum inframerah dan termogram hasil analisis termal yang spesifik.
3. *Sodium starch glycolate* dan *crospovidone* berpengaruh terhadap sifat fisik tablet. Semakin tinggi konsentrasi *sodium starch glycolate* akan meningkatkan waktu hancur, tetapi pada peningkatan konsentrasi *crospovidone* akan menurunkan waktu hancur.
4. Pada variasi konsentrasi *sodium starch glycolate-crospovidone* tertentu akan diperoleh sifat fisik dan persen pelepasan zat aktif FDT kompleks inklusi ketoprofen- $\beta$ -siklodekstrin yang optimum menggunakan metode *Simplex Lattice Design*.

## **BAB III**

### **METODE PENELITIAN**

#### **A. Populasi dan Sampel**

Populasi yang digunakan dalam penelitian ini adalah FDT kompleks inklusi ketoprofen dalam  $\beta$ -siklodekstrin dengan *superdisintegrant* SSG-CP dengan konsentrasi yang berbeda.

Sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah formula FDT kompleks inklusi ketoprofen dalam  $\beta$ -siklodekstrin dengan *superdisintegrant* SSG-CP dengan konsentrasi yang berbeda secara *Simplex Lattice Design* (SLD).

#### **B. Variabel Penelitian**

##### **1. Identifikasi variabel utama**

Variabel utama yang pertama dalam penelitian ini adalah variasi konsentrasi SSG-CP sesuai dengan model *simplex lattice design*.

Variabel utama yang kedua dalam penelitian ini adalah sifat alir serbuk (kecepatan alir serbuk), sifat fisik tablet (keragaman bobot, keseragaman kandungan, kekerasan, kerapuhan, waktu hancur *in vitro*, waktu pembasahan) serta disolusi *in vitro*.

Variabel utama yang ketiga dalam penelitian ini adalah kadar ketoprofen, metode pembuatan kompleks inklusi ketoprofen- $\beta$ -siklodekstrin, metode pembuatan FDT, konsentrasi eksipien, bobot tablet, serta metode analisis.

## 2. **Klasifikasi variabel utama**

Variabel utama dalam penelitian ini diklasifikasikan menjadi beberapa variabel antara lain variabel bebas, variabel terkontrol dan variabel terikat.

Variabel bebas adalah variabel yang diselidiki pengaruhnya atau dengan kata lain variabel yang sengaja diubah ubah untuk dipelajari pengaruhnya terhadap variabel terikat. Variabel bebas dalam penelitian ini adalah formula FDT kompleks inklusi ketoprofen dalam  $\beta$ -siklodekstrin dengan *superdisintegrant* SSG-CP.

Variabel terikat yang dimaksud adalah variabel yang dapat dipengaruhi oleh variabel bebas. Variabel terikat dalam penelitian ini adalah sifat alir serbuk (kecepatan alir serbuk), sifat fisik tablet (keragaman bobot, keseragaman kandungan, kekerasan, kerapuhan, waktu hancur *in vitro*, waktu pembasahan) serta disolusi *in vitro*.

Variabel terkontrol adalah variabel yang dapat dikendalikan yang mempengaruhi variabel terikat selain variabel bebas. Variabel terkontrol dalam penelitian ini adalah kadar ketoprofen, metode pembuatan kompleks inklusi ketoprofen- $\beta$ -siklodekstrin, metode pembuatan FDT, konsentrasi eksipien, bobot tablet, serta metode analisis.

## 3. **Definisi Operasional**

Ketoprofen adalah salah satu asam propionat dari kelompok anti inflamasi non steroid dengan efek analgesik dan antipiretik dengan sifat kelarutan yang rendah dan rasa pahit.

Kompleks inklusi adalah suatu teknik yang dilakukan untuk meningkatkan kelarutan dan rasa suatu molekul obat. Kelompok molekul atau molekul *host-guest* yang paling umum digunakan adalah  $\beta$ -siklodekstrin dengan kelarutan di dalam air sebesar 18,5 g/L pada 298,2 K. Obat sebagai molekul *guest* terperangkap di dalam rongga  $\beta$ -siklodekstrin yang bersifat hidrofobik, bagian luar  $\beta$ -siklodekstrin bersifat hidrofilik sehingga mudah larut dalam air.

*Fast Disintegrating Tablets* (FDT) adalah suatu bentuk sediaan tablet yang ketika diletakkan di lidah akan terdisintegrasi secara *instant* dan melepaskan obat dengan bantuan saliva.

*Superdisintegrant* adalah suatu bahan penghancur yang ditambahkan dalam formulasi FDT untuk memudahkan pecahnya atau hancurnya tablet saat kontak dengan air di mana akan menaikkan luas permukaan dari fragmen-fragmen tablet yang akan mempermudah lepasnya obat dari tablet. *Superdisintegrant* yang digunakan dalam penelitian ini adalah *sodium starch glycolate* dan *crospovidone*.

Kecepatan alir adalah salah satu parameter dalam menentukan sifat alir serbuk yang menunjukkan mudah tidaknya serbuk mengalir ke dalam mesin pencetak tablet. Kecepatan alir serbuk diukur dari 100 gram serbuk formula FDT ketoprofen- $\beta$ -siklodekstrin melewati sebuah corong.

Keragaman bobot adalah parameter yang digunakan untuk menjamin keseragaman dosis tiap tablet.

Keseragaman kandungan adalah parameter yang digunakan untuk menentukan apakah kandungan masing-masing tablet terletak dalam batasan yang

ditentukan berdasarkan pada penetapan kadar masing masing kandungan zat aktif dalam satuan sediaan.

Kekerasan tablet adalah ketahanan tablet yang dinyatakan dengan besar tekanan yang diperlukan untuk memecahkan tablet.

Kerapuhan tablet adalah persentase kehilangan bobot sebanyak 20 tablet yang diuji menggunakan alat *friability tester* selama 4 menit dengan kecepatan 25 rpm.

Waktu hancur *in vitro* adalah waktu yang diperlukan oleh tablet untuk dapat disintegrasi menjadi bentuk *fine particle* yang diukur dengan cara menempatkan tablet ke dalam cawan petri yang berisi air suling pH 6,8.

Waktu pembasahan tablet adalah waktu yang digunakan tablet cepat menyerap air yang diukur menggunakan kertas saring berbentuk bulatan yang diletakkan dalam cawan petri berisi air suling yang mengandung pewarna. Waktu untuk menimbulkan warna pada permukaan tablet dicatat sebagai waktu pembasahan.

Disolusi tablet adalah suatu proses melarutnya FDT ketoprofen- $\beta$ -siklodekstrin dalam 900 mL medium disolusi (*buffer* HCl pH 1,2) pada suhu  $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$  yang diputar dengan kecepatan 50 rpm dan dilakukan pengambilan sampel 10 mL pada tiap waktu tertentu.

Optimasi adalah suatu upaya untuk menentukan formula optimum suatu sediaan menggunakan beberapa variasi. Optimasi yang dilakukan pada penelitian ini menggunakan metode *Simplex Lattice Design* (SLD).

## C. Alat dan Bahan

### 1. Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah: spektrofotometer UV-Vis; spektroskopi FTIR (*Fourier Transform Infra Red*); *Differential Scanning Calorimetry* (DSC); *mixer*; mesin pencetak tablet *single punch*; oven; *friability tester*, *hardness tester*; *flowmeter*; alat uji disolusi; pH meter; timbangan analitik; pengukur waktu melarut (*stop watch*); dan sejumlah alat alat gelas.

### 2. Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah ketoprofen,  $\beta$ -siklodekstrin, etanol, eosin, *buffer* HCl pH 1,2, air suling, KBr kering, *sodium starch glycolate*, *crospovidone*, manitol, avicel PH 102, aspartam, PEG 6000, asam stearat. Semua bahan yang digunakan adalah *pharmaceutical grade*.

## D. Jalannya penelitian

### 1. Pembuatan Kurva Kalibrasi Ketoprofen dengan metode Spektrofotometri UV-Vis

**1.1. Pembuatan Larutan Stok Ketoprofen.** Sebanyak 10,0 mg ketoprofen ditimbang seksama, dilarutkan dalam *buffer* HCl pH 1,2 sampai volume 100,0 mL pada suhu 60 °C (larutan stok dengan konsentrasi 100 ppm) (Swatantra *et al.*, 2009).

**1.2. Pemindaian Panjang Gelombang.** Sejumlah 1,0 ml larutan stok diambil dan diencerkan dengan *buffer* HCl pH 1,2 sampai volume 100,0 mL.



Panjang gelombang serapan maksimum ketoprofen ditetapkan dengan mengukur serapan pada panjang gelombang 220 nm sampai 380 nm.

**1.3. Penyiapan Kurva Kalibrasi.** Kurva kalibrasi ketoprofen dalam *buffer* HCl pH 1,2 dibuat dengan mengukur serapan larutan tersebut pada konsentrasi 3, 4, 5, 6, 7, 8 ppm dari larutan stok ketoprofen pada panjang gelombang maksimum (Swatantra *et al.*, 2009).

## **2. Pembentukan Kompleks Inklusi Ketoprofen- $\beta$ -Siklodekstrin dengan Metode *Kneading***

Pembentukan kompleks inklusi pada penelitian ini dilakukan dengan metode *kneading* dengan rasio molar 1:2. Kompleks inklusi dibuat dengan pembentukan konsistensi pasta antara  $\beta$ -siklodekstrin (223,16 g) dengan campuran etanol 96 % : air (1:1) sebanyak 140 ml, kemudian ditambahkan ketoprofen (25 g) sedikit demi sedikit dan dilakukan proses *kneading* selama 1 jam. Massa *kneading* kemudian dioven pada suhu 50 °C sampai bobot konstan, selanjutnya diayak dengan pengayak no. 30.

## **3. Penentuan Kelarutan Ketoprofen dan Kompleks Inklusi Ketoprofen- $\beta$ -Siklodekstrin**

Ditimbang seksama setara 25 mg sampel (ketoprofen, ketoprofen kompleks inklusi  $\beta$ -siklodekstrin), kemudian dimasukkan ke dalam 50 mL larutan *buffer* HCl pH 1,2 dan diputar menggunakan *mechanical stirer* dengan kecepatan 700 rpm pada suhu  $25 \pm 0,5$  °C selama 5 jam. Dihitung konsentrasi ketoprofen

terlarut melalui kurva kalibrasi ketoprofen dalam larutan *buffer* HCl pH 1,2. Uji kelarutan ini dilakukan dengan pengulangan tiga kali (Widjaja *et al.*, 2014).

#### **4. Uji Tanggap Rasa**

Uji tanggap rasa dilakukan terhadap serbuk ketoprofen dan serbuk kompleks inklusi ketoprofen- $\beta$ -siklodekstrin. Dilakukan pada sukarelawan sehat ( $n = 20$ ) yang memiliki indera pengecap normal. Uji tanggap rasa dilakukan dengan meletakkan serbuk di atas lidah tanpa ditambahkan air minum, kemudian dikeluarkan lagi/tidak ditelan. Parameter rasa terdiri dari 1= sangat pahit, 2= pahit, 3=manis, 4= sangat manis. Angket uji tanggap rasa dapat dilihat di lampiran 20.

#### **5. Penentuan Kadar Ketoprofen dalam Kompleks Inklusi $\beta$ -Siklodekstrin**

Penentuan kadar ketoprofen dalam kompleks inklusi ketoprofen- $\beta$ -siklodekstrin dilakukan dengan cara sejumlah mg serbuk inklusi setara 25 mg ketoprofen ditimbang kemudian dimasukkan dalam labu takar 100,0 mL, dilarutkan dengan *buffer* HCl pH 1,2. Larutan disaring dengan kertas saring 0,45  $\mu$ m, lalu dipipet 2 mL, dimasukkan dalam labu takar 100,0 mL dan diencerkan dengan *buffer* HCl pH 1,2 sampai tanda batas. Hasil pengenceran tersebut dibaca dengan spektrofotometer pada  $\lambda$ max. Dari hasil absorbansi pembacaan tersebut digunakan untuk menghitung jumlah mg ketoprofen dalam tiap mg sampel inklusi (Patil & Gaikwad, 2009).

## 6. Karakterisasi Kompleks Inklusi Ketoprofen- $\beta$ -Siklodekstrin

**6.1. Analisis FTIR (*Fourier Transform Infra Red*).** Karakterisasi dilakukan terhadap kompleks inklusi ketoprofen- $\beta$ -siklodekstrin dengan menggunakan analisis spektrofotometri infra merah (Asyarie *et al.*, 2007). Sebanyak 2-3 mg sampel ditambah 400 mg KBr kering, ditekan dalam *transparent disk* di bawah tekanan 10000-150000 Psi. Spektro IR direkam dalam rentang 400-4000  $\text{cm}^{-1}$  dan resolusinya 1  $\text{cm}^{-1}$  (Hiremath *et al.*, 2008).

**6.2. Analisis Thermal DSC (*Differential Scanning Calorimetry*).** Sebanyak 5 mg ketoprofen,  $\beta$ -siklodekstrin dan hasil kompleks dilapiskan pada alas panci aluminium dan dipanaskan di dalam instrumen DSC di dalam ruang nitrogen. Kecepatan pemanasan diatur 5°C/menit dan rentang 20-350°C. Thermogram kemudian direkam (Lu *et al.*, 2009).

## 7. Pembuatan FDT

Pada penelitian ini, menggunakan kombinasi *superdisintegrant sodium starch glycolate* dan *crospovidone*, bahan pengisi manitol, pengikat Avicel PH 102, pemanis aspartam, pelicin dan pengalir PEG 6000 dan asam stearat dengan bobot total tablet adalah 400 mg. Rancangan formula FDT kompleks inklusi ketoprofen- $\beta$ -siklodekstrin dapat dilihat pada tabel 2.

**Tabel 2. Rancangan Formula FDT Kompleks Inklusi Ketoprofen- $\beta$ -Siklodekstrin**

Bahan	Jumlah
Kompleks inklusi	248,16 mg
Sodium Starch Glycolate	2-8 %
Crospovidone	2-5 %
Avicel PH 102	10%
Manitol	Ad 400 mg
Aspartam	2%
PEG 6000	3%
Asam stearat	1%

Rancangan formula dengan metode *Simplex Lattice Design* dapat dilihat pada tabel 3. Penggunaan 2 faktor yaitu *superdisintegrant* SSG dan CP dioptimasi dengan metode *Simplex Lattice Design* menggunakan batas atas dan batas bawah. *Sodium starch glycolate* (A) menggunakan batas atas 8% dan batas bawah 2%, sedangkan *crospovidone* (B) menggunakan batas atas 5% dan batas bawah 2%.

**Tabel 3. Rancangan Formula dengan Metode *Simplex Lattice Design***

Run	Desain (%)		Aktual (%)	
	A	B	A	B
1	50	50	5,0	3,5
2	0	100	2,0	5,0
3	75	25	6,5	2,75
4	100	0	8,0	2,0
5	0	100	2,0	5,0
6	50	50	5,0	3,5
7	100	0	8,0	2,0
8	25	75	3,5	4,25

Desain optimasi 2 faktor FDT kompleks inklusi ketoprofen- $\beta$ -siklodekstrin menggunakan *superdisintegrant sodium starch glycolate* dan *crospovidone* dapat dilihat pada tabel 4.

**Tabel 4. Desain Optimasi 2 Faktor FDT Kompleks Inklusi Ketoprofen-  $\beta$ -Siklodekstrin**

Run	<i>sodium starch glycolate</i> (mg)	<i>crospovidone</i> (mg)
1	20	14
2	8	20
3	26	11
4	32	8
5	8	20
6	20	14
7	32	8
8	14	17

Pembuatan massa tablet kompleks inklusi ketoprofen- $\beta$ -siklodekstrin dilakukan dengan cara mencampurkan kompleks inklusi ketoprofen- $\beta$ -siklodekstrin dengan *sodium starch glycolate*, *crospovidone*, Avicel PH 102, aspartam, dan manitol di dalam mixer selama 15 menit dengan kecepatan 25 rpm.

Kemudian ditambahkan PEG 6000 dan asam stearat, dicampurkan selama 10 menit. Setelah homogen, massa yang didapatkan dilakukan evaluasi kecepatan alir. Kemudian massa tablet tadi dikempa menggunakan mesin cetak tablet *single punch*, sehingga didapat tablet seberat 400 mg dengan kekerasan 3-5 kg.

## **8. Evaluasi Kecepatan Alir Serbuk**

Kecepatan alir serbuk didapatkan dengan cara 100 g serbuk homogen ditimbang, kemudian dimasukkan dalam corong *flowmeter* yang ujung tangkainya ditutup. Alat dijalankan, diukur waktu yang dibutuhkan oleh seluruh bahan untuk mengalir melalui corong. Kecepatan alir dinyatakan dalam gram/detik, dinyatakan baik jika mengalir tidak lebih dari 10 detik.

## **9. Evaluasi FDT**

**9.1. Penetapan Kadar Zat Aktif.** Penetapan kadar dilakukan pada contoh masing masing *run* yang mewakili menggunakan metode analisis yang sesuai. Nilai ini disebut hasil A (kandungan zat aktif), yaitu persen terhadap jumlah yang tertera pada etiket dengan asumsi kadar (bobot zat aktif per bobot satuan sediaan) homogen (Depkes RI, 2014).

**9.2. Uji Keragaman Bobot.** Sebanyak 10 tablet ditimbang satu per satu dan bobot rata-rata dihitung. Jumlah zat aktif dalam tiap tablet dihitung dan dinyatakan dalam persen dari jumlah yang tertera pada etiket dari hasil penetapan kadar masing masing tablet dengan anggapan zat aktif terdistribusi homogen. Kemudian dihitung nilai penerimaan (Depkes RI, 2014).

**9.3. Uji Keseragaman Kandungan.** Sebanyak 10 tablet ditimbang seksama satu per satu, masing masing digerus kemudian dilarutkan dengan *buffer* HCl pH 1,2 dalam labu takar 100,0 mL, kemudian disaring. Filtrat pertama dibuang, dipipet 2 mL dan diencerkan dengan *buffer* HCl pH 1,2 sampai 100,0 mL. Larutan dibaca pada  $\lambda$  mak. Dihitung jumlah zat aktif tiap tablet yang dinyatakan dalam persen dari jumlah yang tertera pada etiket dari hasil penetapan kadar masing masing tablet. Kemudian dihitung nilai penerimaannya (Depkes RI, 2014).

**9.4. Uji Kekerasan.** Uji kekerasan dilakukan dengan mengambil 5 tablet dari masing masing *run*. Tablet diletakkan pada alat *hardness tester*, pangkal alat kemudian diputar hingga tablet pecah. Skala yang terbaca menunjukkan kekerasan tablet. Nilai kekerasan yang diperoleh kemudian diukur reratanya.

**9.5. Uji Kerapuhan.** Sebanyak 20 tablet dibersihkan dari debu (*fine*) dan ditimbang (a) lalu dimasukkan ke dalam alat *friability tester* dan dijalankan dengan kecepatan 25 rpm selama 4 menit (100 kali putaran). Kemudian tablet dikeluarkan dan dibersihkan dari debu dan ditimbang kembali (b). Dihitung persen selisih berat sebelum (a) dan sesudah perlakuan (b).

**9.6. Uji Waktu Hancur *In Vitro*.** Uji waktu hancur dilakukan dengan mengambil 6 tablet dari masing masing *run*. Tablet diletakkan pada cawan petri berdiameter dalam 5 cm yang sudah diisi dengan 10 mL air suling dengan pH 6,8. Kemudian dihitung waktu dari awal dimasukkan ke dalam cawan petri sampai tablet menjadi massa lunak kemudian catat waktunya sebagai waktu hancur

(Battue *et al.*, 2007). *British of pharmacopeia* mensyaratkan waktu disintegrasi FDT tidak melebihi 3 menit.

**9.7. Uji Waktu Pembasahan.** Waktu pembasahan diukur menggunakan prosedur sederhana. Uji dilakukan dengan cara diambil 5 tablet dari masing masing *run*. Disiapkan sebanyak 5 kertas saring berbentuk bulatan dengan diameter 10 cm. Kertas saring diletakkan dalam cawan petri. Larutan eosin (10 mL dari 0,5% w/v), pewarna larut air, ditambahkan pada cawan petri. Sebuah tablet diletakkan dengan hati hati pada permukaan kertas saring. Waktu yang diperlukan oleh air untuk mencapai permukaan atas tablet dicatat sebagai waktu pembasahan (Parmar *et al.*, 2009). Waktu pembasahan yang diperoleh kemudian diukur reratanya.

**9.8. Uji Disolusi.** Uji disolusi dilakukan menggunakan metode keranjang dengan cara FDT kompleks inklusi ketoprofen dimasukkan ke dalam media disolusi *buffer* HCl pH 1,2 sebanyak 900mL pada suhu  $37 \pm 0,5$  °C. Alat dijalankan dengan kecepatan 50 rpm (Mura *et al.*, 2005).

Uji dilakukan selama 20 menit dan pengambilan sampel dilakukan pada menit ke-1, 3, 5, 10, 15 dan 20. Pada 1 menit pertama diambil 10 mL cuplikan pada daerah pertengahan antara permukaan media disolusi dan bagian atas dari pengaduk keranjang, tidak kurang 1 cm dari dinding wadah. Setiap selesai pengambilan sampel, ditambahkan 10 mL media baru dengan suhu  $37 \pm 0,5$  °C ke dalam labu disolusi. Sampel yang sudah diambil disaring menggunakan kertas *filter whatman* dan diukur serapannya dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum ketoprofen (Mishra *et al.*, 2006).

## 10. Penentuan Formula Optimum

*Design Expert* merupakan *software* yang digunakan untuk membantu memperoleh formula optimum. Pada program *Design Expert* ini dipilih untuk yang 2 komponen, yaitu SSG dan CP, selanjutnya dimasukkan data-data berupa parameter evaluasi tablet yang merupakan variabel. Data yang dimasukkan untuk mendapatkan titik optimum adalah hasil evaluasi tablet (kekerasan, kerapuhan, waktu hancur tablet, waktu pembasahan),  $Q_1$  dan  $DE_{20}$ .

Setelah masing-masing data dimasukkan, maka akan terlihat hasil berupa grafik dari masing masing variabel maupun grafik gabungan. Pada grafik gabungan akan terlihat titik optimum yang merupakan titik yang dikehendaki untuk selanjutnya dibandingkan dengan data yang diperoleh (verifikasi).

## 11. Pembuatan Formula Optimum

Titik optimum yang didapat pada grafik gabungan kemudian digunakan sebagai formula terpilih menjadi formula untuk pembuatan FDT optimum, kemudian dilakukan evaluasi tablet dan disolusi tablet dengan cara kerja yang sama dengan pengujian sebelumnya.

## 12. Verifikasi Formula Prediktif

Verifikasi dilakukan dengan membandingkan nilai respon evaluasi FDT antara FDT hasil prediksi dengan FDT formula optimum yang diproduksi dengan analisis *one sample t-test*. Jika data yang didapat terdistribusi normal, analisis data kuantitatif dilakukan secara statistik menggunakan metode anova satu jalan dengan taraf kepercayaan 95%. Jika ada perbedaan bermakna dilanjutkan dengan



uji SNK (*Student Newman Keuls*). Jika data hasil percobaan tidak terdistribusi normal, dilakukan uji *Kruskal-Wallis* dan dilanjutkan uji *Mann-Whitney*.

### **13. Evaluasi Tanggap Rasa**

Selain uji sifat fisik tablet dan disolusi tablet juga dilakukan evaluasi tanggap rasa. Evaluasi tanggap rasa dilakukan pada sukarelawan sehat ( $n = 20$ ) yang memiliki indera pengecap normal. Evaluasi dilakukan dengan meletakkan tablet di atas lidah tanpa dikunyah maupun ditambahkan air minum, kemudian dikeluarkan lagi/tidak ditelan (Rahmawati *et al*, 2011). Parameter rasa terdiri dari 1= sangat pahit, 2= pahit, 3=manis, 4= sangat manis. Angket uji tanggap rasa dapat dilihat di lampiran 21.

## **E. Analisis Hasil**

### **1. Pendekatan Teoritis**

Data yang diperoleh dibandingkan dengan persyaratan dalam Farmakope Indonesia dan kepustakaan yang lain.

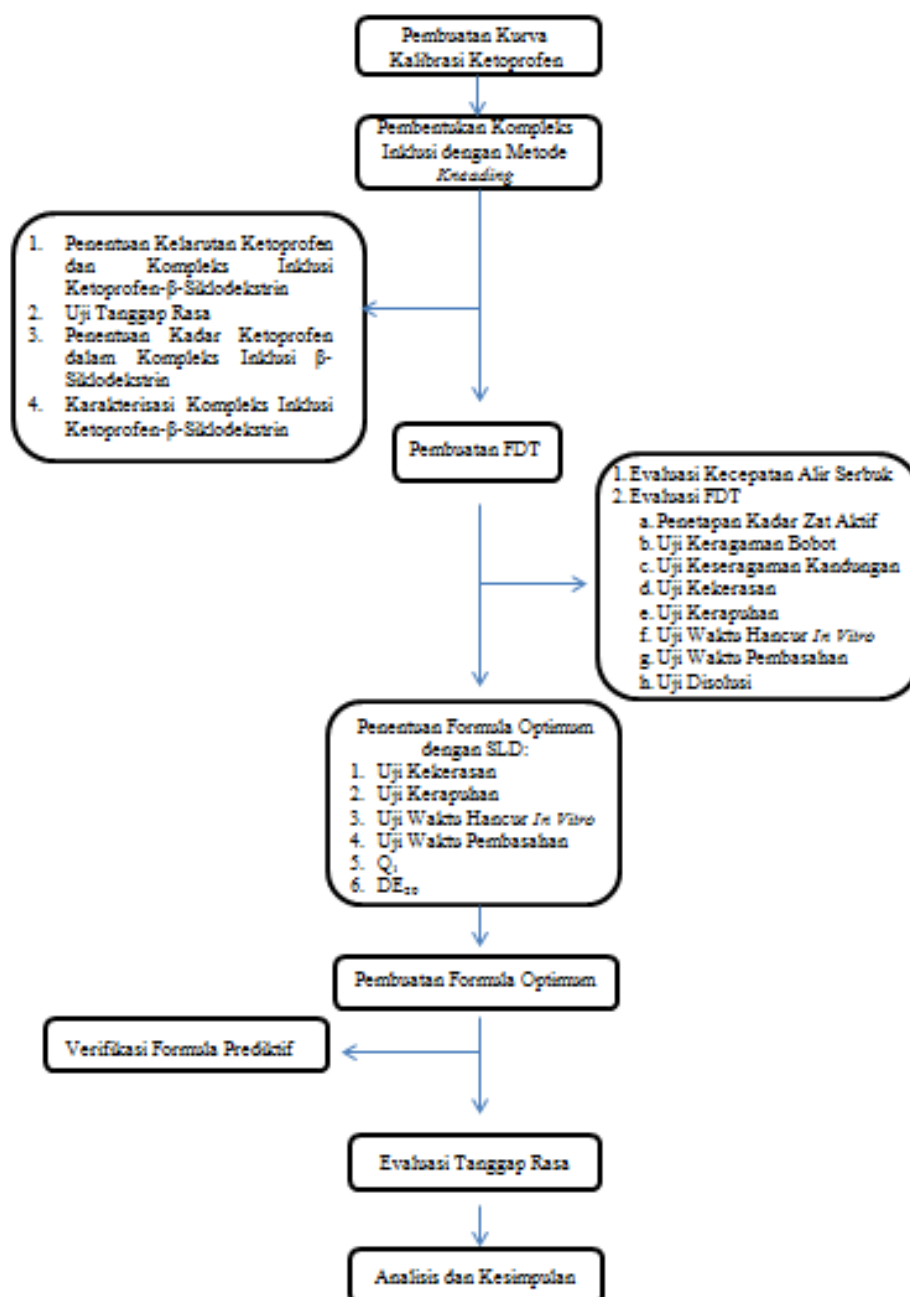
### **2. Pendekatan Statistik**

Hasil yang diperoleh dari percobaan dianalisis dengan pendekatan *Simplex Lattice Design* menghasilkan diagram *contour plot* masing masing respon. Nilai signifikansi respon dilihat dengan analisis ANOVA pada taraf kepercayaan 95%.

Formula optimum dengan respon yang signifikan diperoleh dengan menghubungkan masing masing diagram *contour plot* sehingga diperoleh satu titik dengan nilai *desirability* tertinggi yang divalidasi dengan uji statistik *one sample t-test*.

## F. Skema Penelitian

Penelitian diawali dengan pembuatan kurva kalibrasi ketoprofen dan diakhiri dengan analisis data dan penarikan kesimpulan. Bagan skema penelitian dapat dilihat pada gambar 7.



Gambar 7. Skema Penelitian

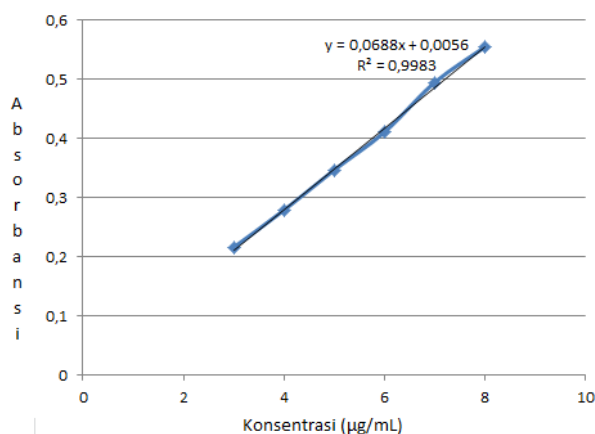
## BAB IV

### HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

#### 1. Hasil Kurva Kalibrasi Ketoprofen

**1.1. Penentuan Panjang Gelombang Maksimum.** Penentuan panjang gelombang maksimum dilakukan dengan *scanning* larutan ketoprofen pada panjang gelombang 220-380 nm. Panjang gelombang maksimum yang diperoleh yaitu 257 nm. Panjang gelombang maksimum tersebut menunjukkan bahwa ketoprofen memiliki gugus kromofor dan auksokrom yang mampu menyerap sinar UV pada panjang gelombang 257 nm.

**1.2. Kurva Kalibrasi.** Kurva kalibrasi ketoprofen dalam medium *buffer* HCl pH 1,2 dibuat dengan seri konsentrasi ketoprofen 3, 4, 5, 6, 7 dan 8 ( $\mu\text{g/mL}$ ). Data hasil serapan yang diperoleh lalu dibuat regresi linear dan diperoleh grafik seperti pada gambar 8.



**Gambar 8.** Kurva Kalibrasi Kompleks Inklusi Ketoprofen-  $\beta$ -Siklodekstrin dalam medium *buffer* HCl pH 1,2

Persamaan regresi linear antara konsentrasi (x) dan absorbansi (y) diperoleh persamaan regresi linear yaitu  $y = 0,068771428x + 0,00559047619$ .

Nilai koefisien korelasi yang dipersyaratkan adalah mendekati 1, jika kurang dari 1 maka linearitasnya kurang baik. Nilai koefisien korelasi yang diperoleh sebesar 0,999140741, sehingga dapat dikatakan terdapat korelasi yang baik antara analit dan respon karena koefisien korelasinya mendekati 1 (Armstrong & James, 1986).

## **2. Hasil Pembentukan Kompleks Inklusi**

Pembentukan kompleks inklusi ketoprofen- $\beta$ -siklodekstrin menggunakan metode *kneading* dengan total serbuk awal sebesar 248,16 gram, didapatkan kompleks inklusi sebesar 235,88 gram atau 95,05% dari total berat awal pembuatan. Hasil ini menunjukkan bahwa pembentukan kompleks inklusi dengan metode *kneading* dinilai efisien karena jumlah kompleks yang diperoleh besar. Hal ini sesuai dengan penelitian Miclea *et al.* (2010) bahwa metode *kneading* dinilai lebih efisien karena dapat menghasilkan jumlah kompleks yang relatif lebih banyak.

## **3. Hasil Uji Kelarutan**

Uji kelarutan dilakukan untuk mengetahui perbedaan kelarutan ketoprofen murni dan kompleks inklusi ketoprofen- $\beta$ -siklodekstrin pada perbandingan rasio molar 1:2 dalam medium *buffer* HCl pH 1,2 pada suhu  $25 \pm 5$  °C. Hasil uji kelarutan menunjukkan kelarutan ketoprofen dalam *buffer* HCl pH 1,2 pada suhu  $25 \pm 5$  °C adalah 0,135 mg/mL, hal ini sesuai dengan penelitian Shohin *et al.* (2012) bahwa kelarutan ketoprofen dalam media *buffer* HCl pH 1,2 adalah 0,13 mg/mL. Hasil uji kelarutan kompleks inklusi ketoprofen- $\beta$ -siklodekstrin adalah 0,508 mg/mL, hal ini menunjukkan bahwa kelarutan kompleks inklusi

ketoprofen- $\beta$ -siklodekstrin meningkat sebesar 3,76 kali di dalam medium *buffer* HCl pH 1,2. Kompleks inklusi terjadi karena masuknya bagian ketoprofen yang bersifat sukar larut air ke dalam rongga  $\beta$ -siklodekstrin yang bersifat lipofilik. Karena permukaan luar  $\beta$ -siklodekstrin terdapat gugus hidrofilik, maka menyebabkan kelarutan ketoprofen meningkat. Hasil uji kelarutan ketoprofen dalam *buffer* HCl pH 1,2 pada suhu  $25 \pm 5$  °C dapat dilihat pada tabel 5.

**Tabel 5. Hasil Uji Kelarutan Ketoprofen dan Kompleks Inklusi Ketoprofen- $\beta$ -Siklodekstrin dalam *Buffer* HCl pH 1,2 pada suhu  $25 \pm 5$  °C**

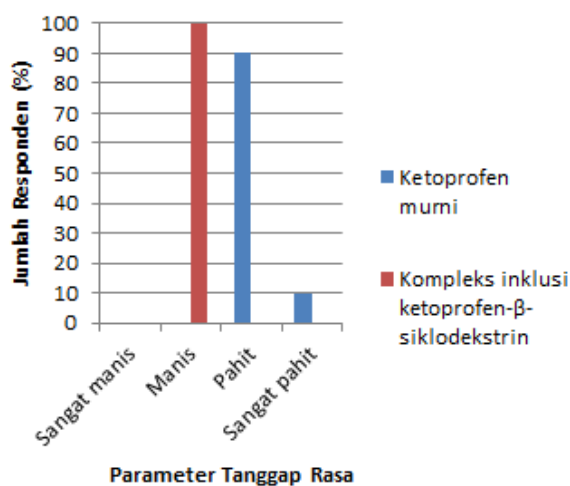
Replikasi	Kelarutan Ketoprofen (mg/mL)	Kelarutan Kompleks inklusi ketoprofen- $\beta$ -siklodekstrin (mg/mL)
1	0,14	0,50
2	0,13	0,51
3	0,14	0,51
Rerata $\pm$ SD	0,135 $\pm$ 0,001	0,508 $\pm$ 0,005

Hasil uji kelarutan kemudian dianalisis menggunakan *Saphiro Wilk* untuk mengetahui apakah data terdistribusi normal atau tidak. Hasil analisis menunjukkan bahwa data terdistribusi normal dengan nilai signifikansi untuk kelarutan ketoprofen adalah 0,637 ( $> 0,05$ ) dan kelarutan kompleks inklusi ketoprofen- $\beta$ -siklodekstrin adalah 0,780 ( $> 0,05$ ).

Analisis dilanjutkan dengan uji *paired sample t-test* untuk mengetahui apakah peningkatan kelarutan menunjukkan nilai yang berbeda signifikan. Hasil analisis menunjukkan bahwa nilai signifikansi 0,000 ( $< 0,05$ ) yang berarti peningkatan kelarutan ketoprofen dengan pembentukan kompleks inklusi adalah berbeda signifikan.

#### 4. Hasil Uji Tanggap Rasa

Uji tanggap rasa dilakukan terhadap 20 responden untuk mengetahui bagaimana respon rasa yang dihasilkan ketoprofen murni dan ketoprofen kompleks inklusi. Hasil uji tanggap rasa disajikan pada gambar 9.



Gambar 9. Hasil Uji Tanggap Rasa

Hasil uji tanggap rasa terhadap ketoprofen murni menunjukkan bahwa dari total 20 responden, 90% responden menyatakan pahit dan 10% menyatakan sangat pahit, sedangkan untuk ketoprofen kompleks inklusi 100% responden menyatakan manis. Mekanisme penutupan rasa ketoprofen yang pahit oleh  $\beta$ -siklodekstrin dikarenakan kemampuan siklodekstrin menjerat bagian hidrofob dari ketoprofen sehingga mencegah interaksi antara ketoprofen dengan sensor rasa (Ayenew *et al.*, 2009).

#### 5. Hasil Uji Penetapan Kadar Ketoprofen dalam Kompleks

Kadar ketoprofen dalam bulk maupun dalam kompleks inklusi dihitung menggunakan spektrofotometri UV-Vis. Kadar ketoprofen dalam kompleks dapat dilihat pada tabel 6. Hasil menunjukkan bahwa proses kompleksasi tidak

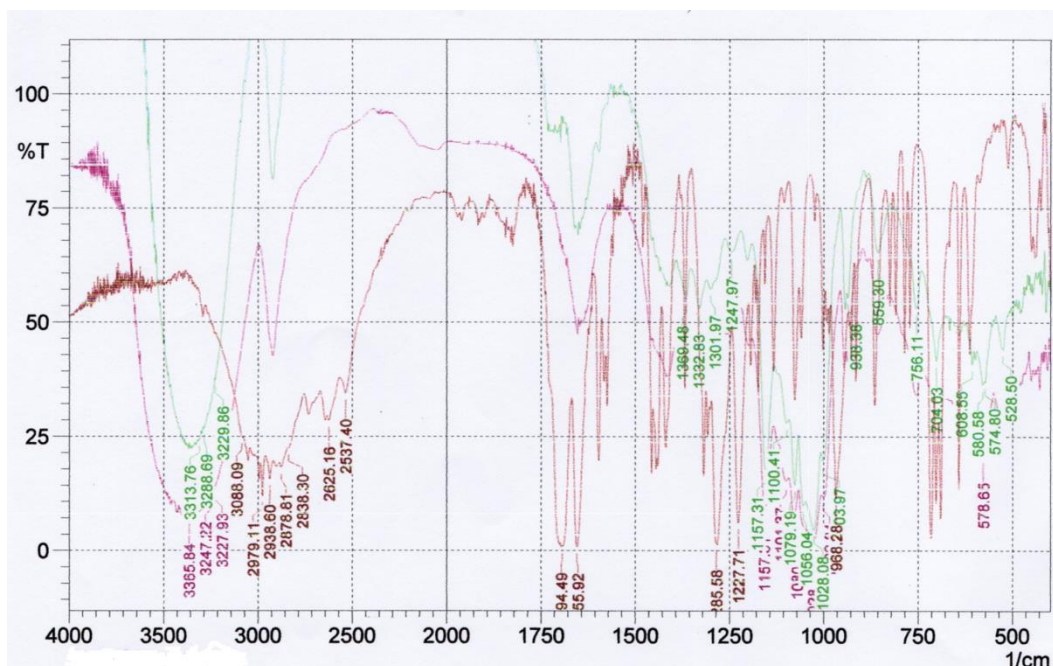
mengakibatkan kehilangan ketoprofen, dilihat dari persen kadar ketoprofen yang terukur.

**Tabel 6. Hasil Penetapan Kadar Ketoprofen dalam Kompleks Inklusi**

Replikasi	Berat kompleks inklusi yang ditimbang (mg)	Berat ketoprofen dalam kompleks inklusi (mg)		Kadar zat (%)	
		Teoritis	Yang diperoleh	Bulk	Kompleks Inklusi
1	248,16	25	23,95	95,80	9,65
2	248,16	25	24,10	96,38	9,71
3	248,16	25	24,53	98,12	9,89
Rerata ± SD				96,77 ± 1,21	9,75 ± 0,12

## 6. Hasil Uji Karakterisasi Ketoprofen dalam Kompleks

**6.1. Hasil FTIR.** Analisis FTIR dilakukan untuk mengidentifikasi gugus fungsi pada suatu senyawa. Gambar hasil analisis FTIR ditunjukkan pada gambar 10. Tabel hasil vibrasi dengan FTIR dapat dilihat pada tabel 7.



**Gambar 10. FTIR Ketoprofen**

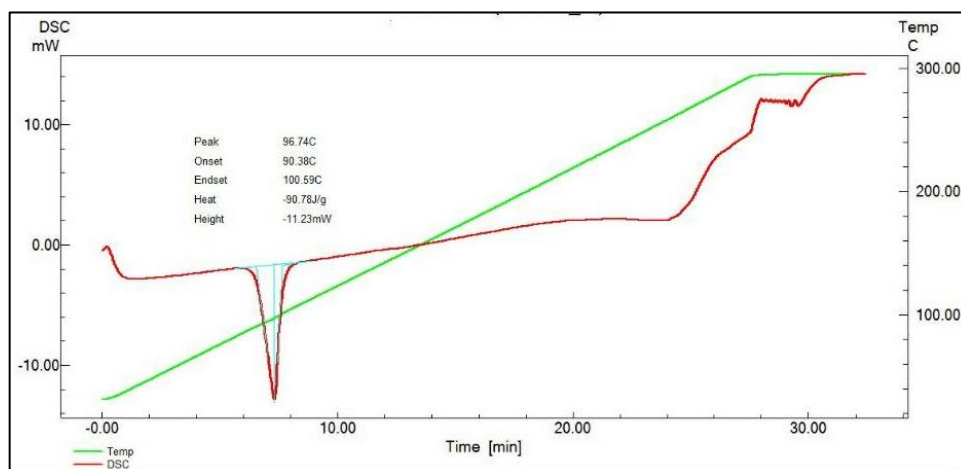
**Tabel 7. Hasil Vibrasi FTIR**

Gugus Fungsi	Ketoprofen	$\beta$ -Siklodekstrin	Kompleks Inklusi
C=O karboksilat	1694,49 cm <sup>-1</sup>	-	-
C=O keton	1655,92 cm <sup>-1</sup>	-	-
OH	3088,09 cm <sup>-1</sup>	3365,84 cm <sup>-1</sup>	3313,76 cm <sup>-1</sup>
C-C alifatis	-	1157,31 cm <sup>-1</sup>	1157,31 cm <sup>-1</sup>
C-O-C	-	1079,19 cm <sup>-1</sup>	1080,16 cm <sup>-1</sup>
C-H aromatis	2979,11 cm <sup>-1</sup>	-	-

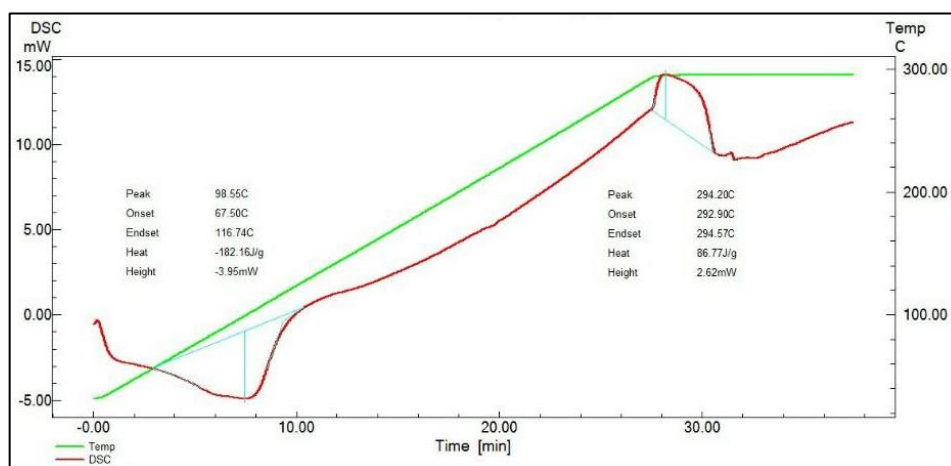
Dari hasil pengamatan spektrum inframerah dari kompleks inklusi terlihat hilangnya gugus karbonil karboksilat (1694,49 cm<sup>-1</sup>) dan karbonil keton (1655,92 cm<sup>-1</sup>) pada ketoprofen yang diakibatkan adanya interaksi antara ketoprofen dengan  $\beta$ -siklodekstrin. Hal ini menunjukkan bahwa gugus karbonil dan gugus keton terkompleksasi dengan sempurna karena berikatan dengan OH dari  $\beta$ -siklodekstrin dalam bentuk ikatan hidrogen. Hal ini dikarenakan lemahnya energi ikatan antara molekul air dan  $\beta$ -siklodekstrin, sehingga molekul air keluar dari rongga  $\beta$ -siklodekstrin pada saat ketoprofen masuk ke dalam rongga  $\beta$ -siklodekstrin yang kemudian diikuti terbentuknya ikatan hidrogen antara ketoprofen dengan  $\beta$ -siklodekstrin (Mura & Faucci, 2001).

**6.2. Hasil Analisis Termal DSC.** Pengujian analisis termal DSC menghasilkan puncak endotermik atau eksotermik yang dapat mengindikasikan adanya perubahan struktur kristal obat (*guest*). Perubahan yang terjadi pada senyawa *guest* dapat berupa pencairan, penguapan, dekomposisi, oksidasi atau transisi polimorfik (Sigh *et al.*, 2010). Termogram hasil analisis termal DSC dapat dilihat pada gambar 11, gambar 12 dan gambar 13.

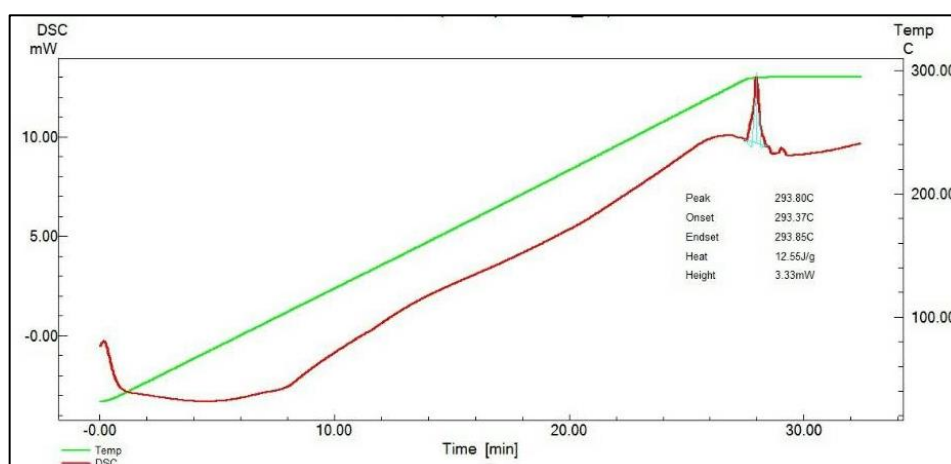




**Gambar 11. Termogram DSC Ketoprofen**



**Gambar 12. Termogram DSC  $\beta$ -Siklodekstrin**



**Gambar 13. Termogram DSC Kompleks Inklusi Ketoprofen-  $\beta$ -Siklodekstrin**

Termogram ketoprofen (gambar 11) menunjukkan adanya *peak* endotermik pada suhu 96,74 °C yang berhubungan dengan titik lebur ketoprofen yaitu 92 – 97 °C. Termogram  $\beta$ -siklodekstrin (gambar 12) menunjukkan *peak* endotermik pada suhu 98,55 °C yang merupakan proses dehidrasi air kristal pada  $\beta$ -siklodekstrin dan *peak* eksotermik pada suhu 294,20 °C yang merupakan akibat degradasi termal  $\beta$ -siklodekstrin.

Termogram DSC kompleks inklusi (gambar 13) tidak menunjukkan adanya *peak* endotermik, tetapi menunjukkan adanya *peak* eksotermik pada suhu 293,80 °C. Tidak munculnya *peak* endotermik berarti titik lebur ketoprofen tidak terlihat lagi, hal ini menunjukkan telah terbentuknya kompleks inklusi ketoprofen- $\beta$ -siklodekstrin. Masuknya senyawa ketoprofen ke dalam rongga  $\beta$ -siklodekstrin akan mengakibatkan titik lebur ketoprofen tidak terlihat lagi pada termogram kompleks inklusi. Hal ini sesuai dengan pernyataan Sigh *et al.* (2010) bahwa perubahan senyawa *guest* yang menunjukkan pembentukan kompleks inklusi dapat dilihat dari perluasan, pergeseran, munculnya *peak* baru atau hilangnya *peak* tertentu dari kedua senyawa yang telah membentuk kompleks.

## 7. Hasil Evaluasi Kecepatan Alir Serbuk

Evaluasi serbuk massa tablet untuk mengetahui sifat alirnya dilakukan dengan mengukur kecepatan alirnya. Sifat alir serbuk massa tablet merupakan faktor penting dalam pembuatan tablet. Aliran serbuk massa tablet yang baik akan menjamin keseragaman bobot tablet yang dihasilkan. Hasil evaluasi kecepatan alir serbuk disajikan dalam tabel 8.

**Tabel 8. Hasil Evaluasi Kecepatan Alir Serbuk**

Kode Formula	Kecepatan Alir (g/detik)
Run 1	19,12 ± 0,55
Run 2	18,11 ± 1,02
Run 3	19,37 ± 0,58
Run 4	19,88 ± 0,60
Run 5	18,19 ± 0,33
Run 6	19,11 ± 0,21
Run 7	19,90 ± 0,99
Run 8	18,87 ± 0,36

Serbuk massa tablet yang mempunyai sifat alir baik akan mengisi ruang kompresi dengan konstan, sehingga tablet yang dihasilkan memiliki bobot yang seragam dan kandungan zat aktifnya juga akan seragam. Kecepatan alir yang baik > 10 gram/detik.

Hasil evaluasi kecepatan alir semua *run* menunjukkan kemampuan mengalir yang baik yaitu > 10 gram/detik. Semakin cepat waktu alir serbuk massa tablet semakin baik sifat alirnya sehingga akan didapatkan pengisian yang seragam di ruang cetak. Pengisian yang seragam di ruang cetak akan menghasilkan tablet dengan massa konstan dan seragam. Penggunaan Avicel PH 102 dan granul manitol serta bentuk sferis dari massa kompleks inklusi yang merupakan komponen terbesar massa tablet, dapat memperbaiki sifat alir massa tablet.

*Run 2* dan *run 5* mempunyai waktu alir yang lebih lama dibandingkan dengan *run* yang lain. Peningkatan waktu alir ini dikarenakan peningkatan konsentrasi CP yang mempunyai ukuran partikel sangat kecil serta kandungan lembab yang tinggi membuat ikatan antar partikel lebih kuat sehingga menyebabkan menurunnya kecepatan mengalir.

Data kecepatan alir selanjutnya dianalisis menggunakan *Kolmogorov-Smirnov* untuk mengetahui apakah data terdistribusi normal atau tidak. Hasil menunjukkan bahwa data terdistribusi normal dengan nilai signifikansi 0,589 ( $> 0,05$ ) sehingga dapat dilanjutkan dengan uji *One Way Anova* untuk mengetahui ada tidaknya perbedaan kecepatan alir dari semua *run*. Hasil *One Way Anova* diperoleh signifikansi sebesar 0,021 ( $> 0,05$ ), yang artinya terdapat perbedaan yang tidak signifikan. Hal ini menunjukkan bahwa variasi proporsi antara SSG dan CP tidak mempengaruhi kecepatan alir serbuk yang akan dikempa.

## 8. Hasil Evaluasi Tablet

Evaluasi tablet dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui kualitas tablet yang dapat memenuhi kriteria tablet yang baik sesuai dengan persyaratan yang ada. Evaluasi tablet yang dilakukan meliputi keragaman bobot dan keseragaman kandungan, kekerasan, kerapuhan, waktu hancur *in vitro*, waktu pembasahan dan disolusi. Hasil evaluasi FDT kompleks inklusi ketoprofen- $\beta$ -siklodekstrin disajikan dalam tabel 9.

**Tabel 9. Hasil Evaluasi FDT Kompleks Inklusi Ketoprofen- $\beta$ -Siklodekstrin**

Kode Formula	Parameter Evaluasi (Rerata $\pm$ SD)							
	Keragaman bobot (NP)	Keseragaman kandungan (NP)	Kekerasan ( $\text{kg}/\text{cm}^2$ )	Kerapuhan (%)	Waktu hancur <i>in vitro</i> (detik)	Waktu pembasahan (detik)	Q <sub>1</sub> (%)	DE <sub>20</sub> (%)
<i>Run 1</i>	1,63	12,45	3,48 $\pm$ 0,35	0,62 $\pm$ 0,21	34,15 $\pm$ 1,31	70,60 $\pm$ 2,61	19,28 $\pm$ 0,71	66,36 $\pm$ 1,53
<i>Run 2</i>	1,23	9,34	3,06 $\pm$ 0,09	0,87 $\pm$ 0,28	17,20 $\pm$ 2,62	44,40 $\pm$ 3,99	21,02 $\pm$ 2,25	69,05 $\pm$ 1,17
<i>Run 3</i>	3,48	8,74	3,60 $\pm$ 0,11	0,65 $\pm$ 0,05	37,63 $\pm$ 4,67	87,20 $\pm$ 3,90	15,44 $\pm$ 0,85	69,54 $\pm$ 1,00
<i>Run 4</i>	2,37	10,34	3,62 $\pm$ 0,21	0,25 $\pm$ 0,07	38,72 $\pm$ 4,03	93,00 $\pm$ 4,47	14,09 $\pm$ 3,98	61,15 $\pm$ 0,62
<i>Run 5</i>	2,80	13,04	3,11 $\pm$ 0,07	0,83 $\pm$ 0,03	16,95 $\pm$ 4,67	44,20 $\pm$ 3,19	21,58 $\pm$ 1,57	70,83 $\pm$ 1,62
<i>Run 6</i>	1,52	11,36	3,49 $\pm$ 0,11	0,62 $\pm$ 0,06	34,88 $\pm$ 3,80	70,80 $\pm$ 3,77	20,00 $\pm$ 1,58	69,79 $\pm$ 0,61
<i>Run 7</i>	2,33	12,87	3,61 $\pm$ 0,23	0,23 $\pm$ 0,06	39,28 $\pm$ 3,06	92,30 $\pm$ 2,59	16,13 $\pm$ 0,51	63,60 $\pm$ 0,67
<i>Run 8</i>	2,08	9,71	3,17 $\pm$ 0,26	0,72 $\pm$ 0,10	25,40 $\pm$ 4,23	61,40 $\pm$ 4,51	21,98 $\pm$ 0,97	59,81 $\pm$ 0,65

Keterangan:

NP = Nilai Penerimaan

Q<sub>1</sub> = pelepasan obat pada menit pertama (%)

DE<sub>20</sub> = pelepasan obat keseluruhan selama 20 menit (%)

Hasil evaluasi FDT kompleks inklusi ketoprofen- $\beta$ -siklodekstrin kemudian dianalisis menggunakan *software Design Expert*<sup>®</sup> *version 7* dan memberikan persamaan SLD seperti ditunjukkan pada tabel 10.

**Tabel 10. Hasil Analisis Respon FDT Kompleks Inklusi Ketoprofen- $\beta$ -Siklodekstrin dengan *software Design Expert*<sup>®</sup>**

Respon	Model	Persamaan SLD	<i>p</i> -value
Kekerasan	Cubic	$Y = 3,61(A)+3,08(B)+0,44(A)(B)+0,88(A)(B)(A-B)$	0,0006
Kerapuhan	Cubic	$Y = 0,25(A)+0,86(B)+0,43(A)(B)+1,25(A)(B)(A-B)$	0,0011
Waktu hancur <i>in vitro</i>	Quadratic	$Y = 39,03(A)+16,83(B)+23,74(A)(B)$	<0,0001
Waktu pembasahan	Quadratic	$Y = 93,16(A)+44,45(B)+15,42(A)(B)$	<0,0001
Q <sub>1</sub>	Cubic	$Y = 15,06(A)+21,26(B)+4,87(A)(B)-18,39(A)(B)(A-B)$	0,0037
DE <sub>20</sub>	Cubic	$Y = 62,15(A)+69,71(B)+3,09(A)(B)+72,07(A)(B)(A-B)$	0,0494

Keterangan:

A = Fraksi komponen *sodium starch glycolate*

B = Fraksi komponen *crospovidone*

Q<sub>1</sub> = pelepasan obat pada menit pertama (%)

DE<sub>20</sub> = pelepasan obat keseluruhan selama 20 menit (%)

**8.1. Keragaman Bobot.** Keragaman bobot yang baik dipengaruhi oleh baik tidaknya sifat alir serbuk massa tablet, karena sifat alir yang baik menyebabkan volume bahan yang masuk ke dalam ruang kompresi akan seragam sehingga variasi bobot tablet yang dihasilkan tidak terlalu besar (Kuncoro *et al.*, 2015). Menurut Farmakope Indonesia edisi V keragaman bobot tablet dikatakan memenuhi syarat jika nilai penerimaan kurang dari 15.

Hasil evaluasi kecepatan alir dari semua *run* menunjukkan sifat alir yang baik karena kecepatan alirnya > 10gram/detik, oleh karena itu semua *run* memiliki keragaman bobot yang baik, hal ini ditunjukkan dari nilai penerimaan semua *run* yaitu < 15 sehingga dapat dikatakan semua *run* memenuhi persyaratan keragaman bobot.

**8.2. Keseragaman Kandungan.** Uji keseragaman kandungan bertujuan untuk mengetahui keseragaman kandungan zat aktif yang terkandung

dalam tiap tablet. Menurut Farmakope Indonesia edisi V keseragaman kandungan tablet dikatakan memenuhi syarat jika nilai penerimaan kurang dari 15.

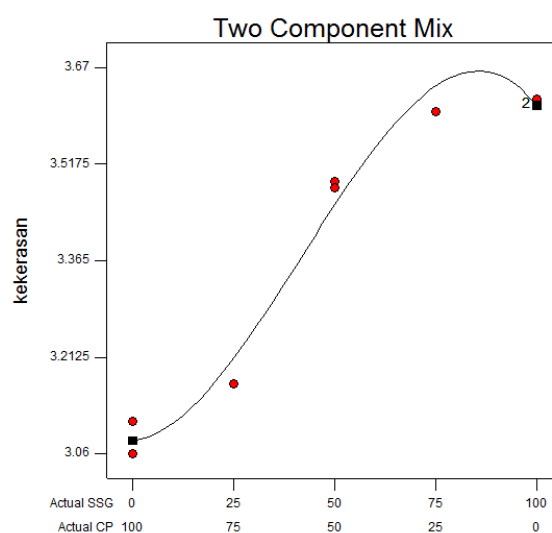
Pada pengujian keseragaman kandungan diperoleh kandungan zat aktif dari masing masing *run* berada pada rentang 96,22 – 103,92 % dengan nilai penerimaan kurang dari 15, artinya kandungan zat aktif dari semua *run* telah memenuhi persyaratan dalam Farmakope Indonesia edisi V. Distribusi bahan obat yang homogen pada saat proses pencampuran merupakan salah satu faktor yang menunjang keragaman bobot yang baik sehingga menjamin meratanya kandungan zat aktif dalam tablet.

**8.3. Kekerasan.** Kekerasan tablet merupakan parameter yang menunjukkan ketahanan tablet terhadap guncangan mekanik dan pengikisan yang akan mempengaruhi sifat fisik tablet. Kekerasan tablet dapat mempengaruhi waktu hancur, waktu pembasahan, kerapuhan, dan pelepasan zat aktif/disolusi suatu obat (Fudholi, 2013). Tabel 9 menunjukkan hasil evaluasi kekerasan FDT yang dihasilkan oleh kedelapan *run* telah memenuhi persyaratan, karena berada pada rentang 3-4 kg/cm<sup>2</sup> sesuai dengan pernyataan Panigrahi & Behera (2010) bahwa kekerasan FDT antara 3-5 kg/cm<sup>2</sup>.

Model yang direkomendasikan oleh *software Design Expert version 7* untuk menggambarkan hubungan antara komposisi *superdisintegrant* dan kekerasan adalah *cubic*. Pengaruh proporsi SSG dan CP terhadap kekerasan FDT ditunjukkan oleh persamaan SLD pada tabel 10 dan grafik SLD pada gambar 14. Nilai *p-value* yang diperoleh menunjukkan bahwa model yang dihasilkan

signifikan ( $p < 0,05$ ), sehingga dapat diartikan bahwa model yang digunakan dapat memberikan nilai prediksi data dengan baik.

Berdasarkan persamaan di tabel 10 diketahui bahwa campuran masing-masing komponen memberikan pengaruh yang positif terhadap kekerasan FDT. Nilai koefisien SSG (+3,61) sedikit lebih besar dibandingkan CP (+3,08), hal ini menunjukkan bahwa SSG memiliki pengaruh yang sedikit lebih besar dalam meningkatkan kekerasan. Nilai koefisien pada interaksi antara kedua komponen (+0,44) nilainya lebih kecil dalam meningkatkan kekerasan. Interaksi komponen SSG dan CP dengan proporsi komponen SSG lebih besar meningkatkan kekerasan FDT dengan nilai koefisien +0,88. CP memiliki struktur berpori dan berongga (Balasubramaniam & Bee, 2009) sehingga menurunkan kekompakan tablet ketika dikempa dan berefek pada penurunan kekerasan tablet.



**Gambar 14. Grafik SLD Respon Kekerasan FDT Ketoprofen**

**8.4. Kerapuhan.** Kerapuhan dapat menggambarkan kekerasan tablet. Semakin keras tablet, maka tablet yang dihasilkan semakin tidak rapuh. Batas kerapuhan sediaan FDT yang dapat diterima tidak lebih dari 1% dan dari hasil

pengujian didapatkan bahwa kedelapan *run* memenuhi syarat yang ditentukan karena mempunyai nilai kerapuhan antara 0,235 – 0,867%, sehingga dapat dikatakan FDT memiliki ketahanan mekanik yang bagus.

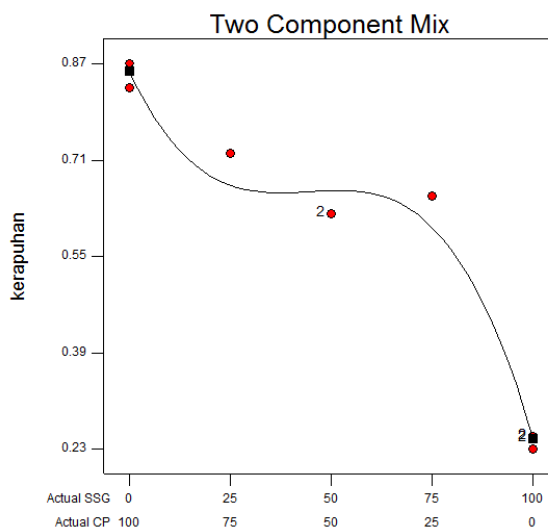
*Software Design Expert version 7* merekomendasikan model *cubic* untuk menggambarkan hubungan antara komposisi *superdisintegrant* dan kerapuhan. Pengaruh proporsi SSG dan CP terhadap kerapuhan FDT ditunjukkan oleh persamaan SLD pada tabel 10 dan grafik SLD pada gambar 15. Nilai *p-value* yang diperoleh menunjukkan bahwa model yang dihasilkan signifikan ( $p < 0,05$ ), sehingga dapat diartikan bahwa model yang digunakan dapat memberi nilai prediksi data dengan baik.

Tabel 10 menunjukkan bahwa campuran masing-masing komponen memberikan pengaruh yang positif terhadap kerapuhan FDT. CP memiliki koefisien yang lebih besar (+0,86) dibandingkan SSG (+0,25) sehingga dapat dikatakan bahwa CP memiliki pengaruh yang lebih besar dibandingkan SSG dalam meningkatkan kerapuhan. Hal ini ditunjukkan pada tabel 10 bahwa *Run 2* dan *run 5* dengan proporsi CP lebih besar memberikan persentase kerapuhan yang lebih tinggi dibandingkan dengan *run* lain yang memiliki proporsi SSG lebih besar atau sebanding dengan CP. Mangal *et al.* (2012) menyebutkan bahwa CP merupakan *superdisintegrant* yang bekerja dengan aksi membentuk tablet yang berpori, hal tersebut akan menyebabkan tablet dengan konsentrasi CP yang lebih tinggi akan lebih rapuh.

Nilai koefisien pada interaksi komponen SSG dan CP (+0,43) menunjukkan interaksi keduanya meningkatkan kerapuhan. Interaksi komponen SSG dan CP



dengan proporsi komponen SSG lebih besar menunjukkan nilai koefisien yang paling besar (+1,25) yang artinya meningkatkan kerapuhan FDT.



**Gambar 15. Grafik SLD Respon Kerapuhan FDT Ketoprofen**

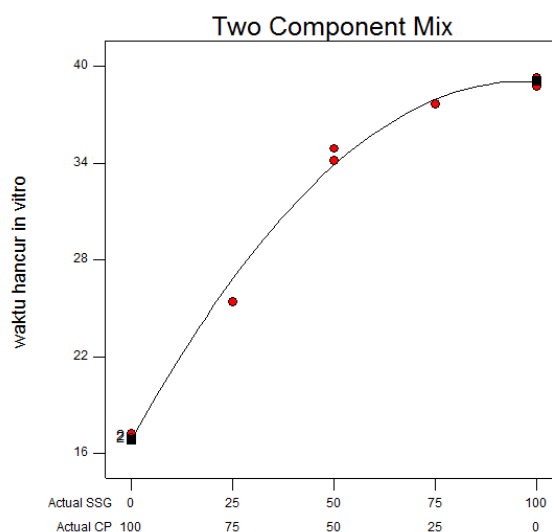
**8.5. Waktu Hancur *In Vitro*.** Waktu hancur tablet adalah waktu yang diperlukan tablet untuk pecah menjadi partikel partikel kecil yang larut dalam cairan. Obat akan hancur terlebih dahulu sebelum mengalami disolusi. Kavitha *et al* (2013) menyebutkan bahwa waktu hancur FDT tidak lebih dari 60 detik. Hasil pengujian menunjukkan bahwa kedelapan *run* memenuhi syarat yang ditentukan karena lamanya waktu hancur *in vitro* < 60 detik.

Model yang direkomendasikan oleh *software Design Expert version 7* untuk menggambarkan hubungan antara komposisi *superdisintegrant* dan waktu hancur *in vitro* adalah *quadratic*. Pengaruh proporsi SSG dan CP terhadap waktu hancur FDT ditunjukkan oleh persamaan SLD pada tabel 10 dan grafik SLD pada gambar 16. Nilai *p-value* yang diperoleh menunjukkan bahwa model yang

dihasilkan signifikan ( $p < 0,05$ ), sehingga dapat diartikan bahwa model yang digunakan dapat memberikan nilai prediksi data dengan baik.

Tabel 10 menunjukkan bahwa SSG, CP dan interaksi keduanya memiliki pengaruh positif dalam meningkatkan waktu hancur FDT. SSG memiliki koefisien yang lebih besar (+39,03) dibandingkan CP (16,83), sehingga dapat dikatakan SSG memiliki pengaruh yang lebih besar dibandingkan CP dalam meningkatkan/memperlama waktu hancur. Peningkatan proporsi SSG memperlama waktu hancur dikarenakan mekanisme aksinya adalah *swelling*. Semakin tinggi konsentrasi SSG maka partikel akan semakin mengembang dari ukuran sebelumnya sehingga waktu yang dibutuhkan tablet untuk hancur semakin lama (Ananthi *et al.*, 2016). CP memberikan pengaruh peningkatan waktu hancur yang lebih kecil dibandingkan dengan SSG karena aktivitas kapiler CP yang tinggi serta kecenderungan *gelling* yang kecil (Rowe *et al.*, 2009) mengakibatkan tidak adanya hambatan bagi air untuk berpenetrasi ke dalam tablet dan akhirnya tablet hancur lebih cepat.

Interaksi antara kedua komponen meningkatkan waktu hancur dengan nilai koefisien yang lebih kecil (+23,74) dibandingkan nilai koefisien pada SSG. Hal ini dikarenakan mekanisme aksi CP yaitu *wicking* menyebabkan semakin banyak air yang diserap FDT sehingga dapat memperbaiki waktu hancur dari SSG.



Gambar 16. Grafik SLD Respon Waktu Hancur *In Vitro* FDT Ketoprofen

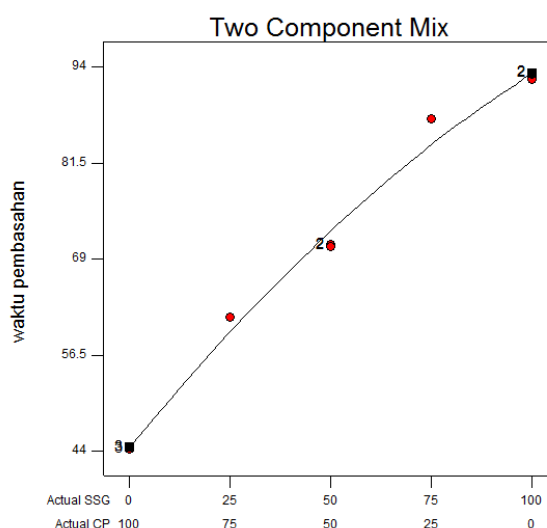
**8.6. Waktu Pembasahan.** Waktu pembasahan tablet adalah salah satu parameter penting untuk membuat perkiraan dari disintegrasi FDT. Uji waktu pembasahan dilakukan untuk mengetahui seberapa cepat air terserap ke dalam tablet (Ananthi *et al.*, 2016). Kecilnya waktu pembasahan akan menunjukkan cepatnya tablet terdisintegrasi.

Model yang direkomendasikan oleh *software Design Expert version 7* untuk menggambarkan hubungan antara komposisi *superdisintegrant* dan waktu pembasahan adalah *quadratic*. Pengaruh proporsi SSG dan CP terhadap waktu pembasahan FDT ditunjukkan oleh persamaan SLD pada tabel 10 dan grafik SLD pada gambar 17. Nilai *p-value* yang diperoleh menunjukkan bahwa model yang dihasilkan signifikan ( $p < 0,05$ ), sehingga dapat diartikan bahwa model yang digunakan dapat memberikan nilai prediksi data dengan baik.

Tabel 10 menunjukkan bahwa SSG, CP dan interaksi keduanya memberikan pengaruh positif dalam meningkatkan waktu pembasahan FDT. SSG

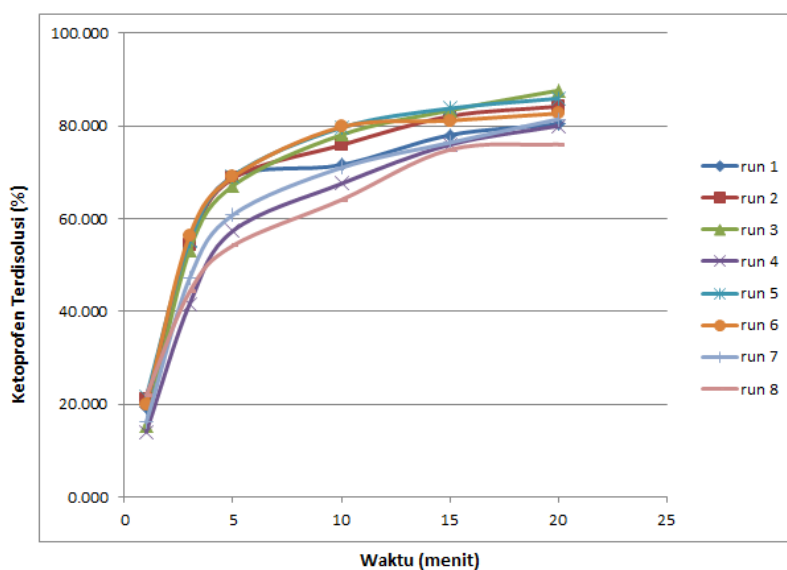
memiliki koefisien yang lebih besar (+93,16) dibandingkan dengan CP (+44,45), sehingga dapat dikatakan bahwa SSG memiliki pengaruh yang lebih besar dibandingkan CP dalam meningkatkan/memperloma waktu pembasahan. Interaksi antara kedua komponen meningkatkan waktu pembasahan dengan nilai koefisien yang lebih kecil (+15,42).

Gambar 17 dan tabel 10 menunjukkan bahwa semakin tinggi konsentrasi SSG maka dapat memperlama waktu pembasahan. Peningkatan proporsi SSG mengakibatkan partikel semakin mengembang dari ukuran sebelumnya sehingga memperlama waktu bagi tablet untuk terbasahi seluruhnya. CP memberikan pengaruh peningkatan waktu pembasahan yang lebih kecil dibandingkan dengan SSG karena struktur CP yang sangat berpori dan bersifat higroskopis memfasilitasi air untuk masuk ke dalam tablet (Bala *et al*, 2012). Peningkatan proporsi CP mengakibatkan pori yang ada di dalam tablet semakin banyak dan tersebar dalam tablet, sehingga menyebabkan kecepatan penyerapan air.



**Gambar 17. Grafik SLD Respon Waktu Pembasahan FDT Ketoprofen**

**8.7. Disolusi.** Uji disolusi digunakan untuk menentukan profil disolusi suatu zat aktif dalam suatu sediaan sesuai dengan masing masing monografi. Toleransi disolusi untuk tablet ketoprofen menurut USP XXX tahun 2007 adalah dalam waktu 60 menit tidak kurang dari 80% Ketoprofen yang terdisolusi. Perbandingan profil pelepasan obat (disolusi) FDT dari delapan *run* dapat dilihat dari jumlah obat yang dilepaskan masing masing *run* sampai menit tertentu ( $Q_t$ ) dan analisis persentase obat terlarut selama  $t$  menit ( $DE_t$ ). Profil disolusi delapan *run* FDT ketoprofen dapat dilihat pada gambar 18.



**Gambar 18. Profil Disolusi FDT Ketoprofen**

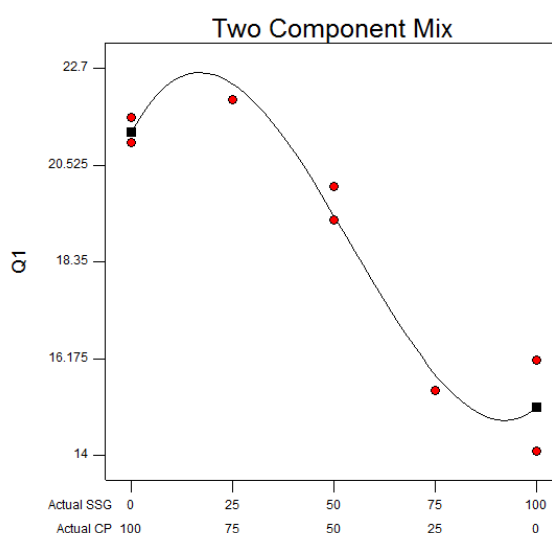
Gambar 18 menunjukkan bahwa pelepasan obat pada menit pertama ( $Q_1$ ) pada *run 2*, *run 5* dan *run 8* dengan proporsi CP yang tinggi memberikan persentase pelepasan yang lebih besar dibandingkan *run* yang lain. Hal tersebut sesuai dengan evaluasi sifat fisik tablet bahwa *run 2*, *run 5* dan *run 8* memberikan waktu pembasahan dan waktu hancur yang lebih cepat dibandingkan dengan *run* lainnya. Semakin cepat tablet terbasahi maka tablet semakin cepat hancur,

sehingga menyebabkan pelepasan obat juga semakin cepat, akibatnya persen pelepasan obat pada menit awal bernilai tinggi.

Model yang direkomendasikan oleh *software Design Expert version 7* untuk menggambarkan hubungan antara komposisi *superdisintegrant* dan persen pelepasan Ketoprofen pada menit pertama ( $Q_1$ ) adalah *cubic*. Pengaruh proporsi SSG dan CP terhadap  $Q_1$  ditunjukkan oleh persamaan SLD pada tabel 10 dan grafik SLD pada gambar 19. Nilai *p-value* yang diperoleh menunjukkan bahwa model yang dihasilkan signifikan ( $p < 0,05$ ), sehingga dapat diartikan bahwa model yang digunakan dapat memberikan nilai prediksi data dengan baik.

Tabel 10 menunjukkan bahwa campuran masing-masing komponen memberikan pengaruh terhadap persen pelepasan obat FDT. Proporsi SSG dan CP memberikan pengaruh positif dalam meningkatkan persen pelepasan ketoprofen, namun CP memiliki koefisien yang lebih besar (+21,26) dibandingkan SSG (+15,06), sehingga dapat dikatakan bahwa CP memiliki pengaruh yang lebih besar dibandingkan dengan SSG dalam meningkatkan persen pelepasan ketoprofen. Peningkatan proporsi SSG meningkatkan persen pelepasan ketoprofen lebih kecil dibandingkan dengan CP dikarenakan SSG membentuk gel dengan cepat yang dapat menghambat pelepasan ketoprofen dari bentuk sediaan. Peningkatan proporsi CP menyebabkan semakin banyak air yang diserap sehingga dapat mempercepat waktu yang diperlukan tablet untuk terbasahi seluruhnya dan akhirnya tablet hancur dengan cepat (Ananthi *et al*, 2016). Tablet dengan waktu hancur cepat akan segera hancur menjadi granul agregat kemudian terjadi deagregasi menjadi partikel halus akhirnya zat aktif terlepas dengan cepat.

Interaksi komponen SSG dan CP memiliki koefisien positif (+4,87) yang berarti bahwa interaksi keduanya meningkatkan persen pelepasan obat. Interaksi komponen SSG dan CP dengan proporsi komponen SSG lebih besar menunjukkan nilai koefisien negatif (-18,39) yang berarti menurunkan persen pelepasan obat. Penurunan persen pelepasan ketoprofen terjadi saat proses disolusi, penetrasi air ke dalam tablet terhalangi dikarenakan SSG memfasilitasi terbentuknya lapisan gel pada permukaan tablet (Racmawati *et al.*, 2015).



**Gambar 19. Grafik SLD Respon  $Q_1$  FDT Ketoprofen**

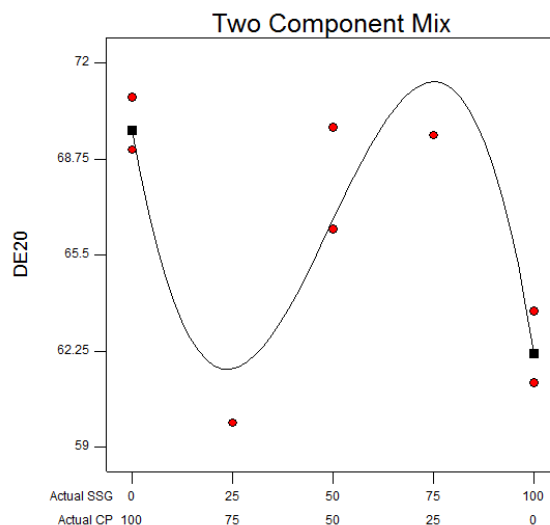
*Dissolution Efficiency* (DE) merupakan salah satu parameter penting dalam uji disolusi. Penggunaan metode DE bertujuan untuk menentukan jumlah pelepasan obat keseluruhan selama waktu tertentu. Menurut Fudholi (2013) penggunaan DE akan lebih baik apabila waktu yang diambil sudah menunjukkan pelepasan obat  $\pm 90\%$  dalam medium, untuk mewakili profil disolusi dari semua titik proses disolusi secara keseluruhan. Penggunaan DE pada penelitian ini diambil dalam kurun waktu pengamatan 1 sampai 20 menit ( $DE_{20}$ ).  $DE_{20}$

merupakan perbandingan antara daerah di bawah kurva disolusi atau *Area Under Curve* (AUC) dengan luas total persentase dari jumlah obat yang terdisolusi sampai menit ke-20.

Model yang direkomendasikan oleh *software Design Expert version 7* untuk menggambarkan hubungan antara komposisi *superdisintegrant* dan  $DE_{20}$  adalah *cubic*. Pengaruh proporsi SSG dan CP terhadap  $DE_{20}$  ditunjukkan oleh persamaan SLD pada tabel 10 dan grafik SLD pada gambar 20. Nilai *p-value* yang diperoleh menunjukkan bahwa model yang dihasilkan signifikan ( $p < 0,05$ ), sehingga dapat diartikan bahwa model yang digunakan dapat memberikan nilai prediksi data dengan baik.

Tabel 10 menunjukkan komponen SSG dan CP memberikan pengaruh positif dalam meningkatkan  $DE_{20}$ , namun CP memiliki koefisien yang lebih besar (+69,71) dibandingkan dengan SSG (+62,15), sehingga dapat dikatakan bahwa CP memiliki pengaruh yang lebih besar dibandingkan SSG dalam meningkatkan nilai  $DE_{20}$ . Mekanisme SSG yang membentuk lapisan gel ketika kontak dengan air menghalangi penetrasi air ke dalam tablet (Sa'adah & Fudholi, 2011) sehingga meningkatkan waktu pembasahan dan waktu hancur, akibatnya akan menghambat pelepasan zat aktif. Pelepasan ketoprofen yang terhambat akan mengurangi jumlah Ketoprofen yang dapat terlarut dalam media disolusi (Rani *et al.*, 2017).





Gambar 20. Grafik SLD Respon DE<sub>20</sub> FDT Ketoprofen

## 9. Penentuan Formula Optimum

Penentuan proporsi SSG dan CP pada formula optimum dilakukan menggunakan metode *Simplex Lattice Design* (SLD) dengan *software Design Expert version 7*. Parameter evaluasi tablet yang digunakan dalam menentukan formula optimum adalah kekerasan, kerapuhan, waktu hancur *in vitro*, waktu pembasahan, Q<sub>1</sub> dan DE<sub>20</sub>. Variasi proporsi SSG dan CP tidak mempengaruhi keragaman bobot dan keseragaman kandungan FDT kompleks inklusi ketoprofen-β-siklodekstrin, sehingga tidak digunakan dalam menentukan formula optimum.

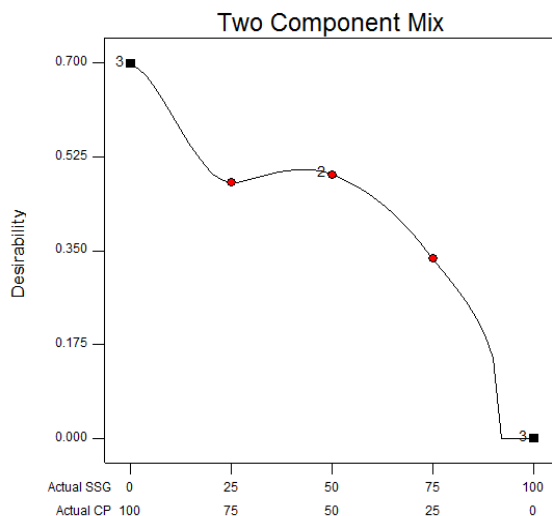
Grafik *plot prediction* diperoleh dengan menentukan *goal* untuk masing-masing respon. *Goal* tersebut ditentukan berdasarkan nilai respon yang diharapkan. *Goal* ini dapat berupa *maximize*, *minimize*, *target*, *in range* dan *equal to*. Nilai *lower* dan *upper* ditetapkan berdasarkan syarat dari pustaka. Apabila tidak ada syarat dari pustaka, maka dapat ditetapkan sesuai dengan persyaratan formula optimum yang diinginkan. Pemberian nilai dan bobot untuk masing-masing respon dapat dilihat dalam tabel 11.

**Tabel 11. Pemberian Nilai dan Bobot pada Respon**

Respon	Goal	Lower	Upper	Importance
Kekerasan	In range	3 kg	4 kg	+++
Kerapuhan	Minimize	0,2 %	1 %	+++
Waktu Hancur <i>in vitro</i>	Minimize	10 detik	60 detik	+++++
Waktu Pembasahan	Minimize	30 detik	90 detik	+++++
Q <sub>1</sub>	Maximize	14,09 %	21,98 %	+++++
DE <sub>20</sub>	Maximize	59,81 %	70,83%	+++++

Tabel 11 menunjukkan bahwa respon kekerasan menggunakan *goal in range* karena FDT harus memenuhi persyaratan kekerasan sesuai rentang yang dipersyaratkan. Kerapuhan menggunakan *goal minimize* karena FDT harus memenuhi persyaratan kerapuhan <1 %. Waktu hancur dan waktu pembasahan menggunakan *goal minimize* karena FDT diharapkan dapat hancur dalam waktu yang cepat dan dapat terbasahi dengan cepat, karena dengan waktu pembasahan yang cepat maka waktu hancur juga cepat. Q<sub>1</sub> dan DE<sub>20</sub> menggunakan *goal maximize* karena diharapkan obat terlepas dengan persentase yang tinggi.

*Software Design Expert version 7* kemudian menyajikan formula dengan *desirability* tertinggi, yaitu formula optimum yang dapat memberikan nilai parameter evaluasi terbaik. *Desirability* merupakan besarnya nilai yang sesuai dengan yang dikehendaki berdasarkan pada penentuan *lower* dan *upper* pada penentuan parameter evaluasi tablet yang dioptimasi. Selain itu, juga berdasarkan pada penentuan *importance* dari parameter evaluasi tablet yang dioptimasi. Proporsi SSG dan CP pada formula optimum adalah 2 % : 5 % terhadap bobot tablet dengan *desirability* 0,698. *Contour plot* formula optimum dengan *desirability* tertinggi dapat dilihat pada gambar 21.



**Gambar 21. Contour Plot Formula Optimum dengan Desirability Tertinggi**

## 10. Hasil Evaluasi Formula Optimum

Formula optimum hasil prediksi *Design Expert version 7* dibuat dan dievaluasi untuk mengetahui apakah tablet yang dibuat dapat memenuhi kualitas dan memenuhi persyaratan. Evaluasi tablet yang diuji adalah respon evaluasi tablet yang digunakan untuk menentukan formula optimum, yaitu kekerasan, kerapuhan, waktu hancur *in vitro*, waktu pembasahan,  $Q_1$  dan  $DE_{20}$ . Hasil evaluasi formula optimum dapat dilihat pada tabel 12. Berdasarkan hasil yang didapat, nilai dari keenam parameter memenuhi syarat yang ditentukan.

## 11. Hasil Verifikasi Formula Optimum

Verifikasi formula optimum dilakukan untuk mengetahui apakah prediksi yang diberikan oleh *software Design Expert version 7* sesuai dengan nilai sebenarnya atau tidak. Verifikasi dilakukan dengan cara membandingkan nilai prediksi formula optimum dari *software Design Expert version 7* dengan nilai hasil percobaan formula optimum menggunakan *software SPSS® 21.0*. Metode

analisis statistik yang digunakan adalah *one sample t-test*. Perbedaan antara nilai sebenarnya dapat diketahui dari hasil analisis dan dapat diambil kesimpulan apakah kedua nilai dikatakan memiliki perbedaan yang signifikan atau tidak. Perbedaan kedua nilai dikatakan berbeda signifikan jika nilai signifikansi  $< 0,05$ . Perbandingan nilai respon hasil evaluasi formula optimum prediksi dan formula optimum percobaan dapat dilihat pada tabel 12.

**Tabel 12. Perbandingan Nilai Respon Hasil Evaluasi Formula Optimum Prediksi dan Formula Optimum Percobaan**

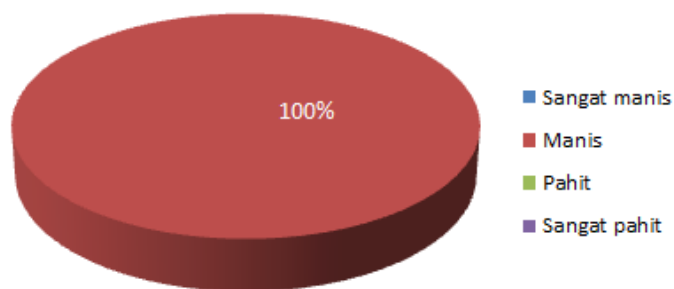
Parameter evaluasi	Hasil Prediksi	Hasil Percobaan	Sig. (2-tailed)	Keterangan
Kekerasan	3,08 kg/cm <sup>2</sup>	3,17 kg/cm <sup>2</sup>	0,394	+
Kerapuhan	0,86 %	0,80 %	0,065	+
Waktu hancur <i>in vitro</i>	16,83 detik	17,80 detik	0,633	+
Waktu pembasahan	44,44 detik	43,56 detik	0,223	+
Q <sub>1</sub>	21,26 %	21,45%	0,394	+
DE <sub>20</sub>	69,71%	69,21 %	0,353	+

Keterangan: + = berbeda tidak signifikan  
- = berbeda signifikan

Hasil perbandingan nilai respon p/menunjukkan bahwa keenam parameter berbeda tidak signifikan, sehingga dapat disimpulkan bahwa persamaan terverifikasi.

## 12. Hasil Evaluasi Tanggap Rasa

Evaluasi tanggap rasa dilakukan terhadap formula optimum kepada 20 responden untuk mengetahui respon rasa dari FDT kompleks inklusi ketoprofen- $\beta$ -siklodekstrin. Uji tanggap rasa dilakukan untuk menilai rasa FDT sekaligus untuk menilai apakah inklusi yang dilakukan dengan perbandingan molar 1:2 antara ketoprofen dengan  $\beta$ -siklodekstrin yang dibuat dengan metode *kneading* dapat menutupi rasa pahit dari ketoprofen dengan efektif. Hasil uji tanggap rasa terhadap 20 responden dapat dilihat pada gambar 22.



**Gambar 22. Hasil Uji Tanggap Rasa FDT**

Berdasarkan hasil gambar 21 menunjukkan bahwa dari 20 responden menyatakan bahwa FDT kompleks inklusi ketoprofen- $\beta$ -siklodekstrin yang dibuat memiliki rasa yang manis. Hal tersebut menunjukkan bahwa metode pembentukan kompleks ketoprofen- $\beta$ -siklodekstrin dengan rasio molar 1:2 yang digunakan sudah mampu memperbaiki rasa Ketoprofen dengan sempurna. Kemampuan siklodekstrin menjerat bagian hidrofob dari ketoprofen dapat mencegah interaksi antara ketoprofen dengan sensor rasa (Ayenew *et al.*, 2009), sehingga mengakibatkan rasa pahit dari ketoprofen tertutupi dengan pembentukan kompleks.

## BAB V

### KESIMPULAN DAN SARAN

#### A. KESIMPULAN

1. Kompleks inklusi ketoprofen- $\beta$ -siklodekstrin meningkatkan kelarutan ketoprofen sebesar 3,76 kali dan memperbaiki rasa ketoprofen sebesar 100%.
2. Karakteristik kompleks inklusi ketoprofen- $\beta$ -siklodekstrin dengan *Fourier Transform Infra Red* (FTIR) menunjukkan hilangnya gugus karbonil karboksilat dan karbonil keton pada ketoprofen dan karakteristik dengan *Differential Scanning Calorimetry* (DSC) menunjukkan tidak munculnya *peak* endotermik yang menunjukkan terbentuknya kompleks inklusi ketoprofen dan  $\beta$ -siklodekstrin.
3. Kombinasi *sodium starch glycolate* – *crospovidone* berpengaruh terhadap sifat fisik FDT kompleks inklusi ketoprofen- $\beta$ -siklodekstrin. Peningkatan proporsi *sodium starch glycolate* meningkatkan kekerasan, menurunkan kerapuhan, memperlama waktu hancur *in vitro* dan waktu pembasahan FDT kompleks inklusi ketoprofen- $\beta$ -siklodekstrin. Peningkatan proporsi *crospovidone* berlaku sebaliknya.
4. Konsentrasi *sodium starch glycolate* 2 % dan *crospovidone* 5% dapat menghasilkan FDT kompleks inklusi ketoprofen- $\beta$ -siklodekstrin dengan sifat fisik dan persen pelepasan yang optimum.

## B. SARAN

1. Perlu dilakukan uji stabilitas FDT ketoprofen yang dihasilkan untuk mempelajari bagaimana mutu produk obat dapat berubah seiring berjalannya waktu di bawah pengaruh faktor lingkungan seperti suhu, kelembaban, dan cahaya.
2. Perlu dilakukan penambahan *flavour* dan pewarna untuk memberikan sensasi rasa yang lebih menyenangkan dengan penampilan yang lebih menarik.

## RINGKASAN

### A. PENDAHULUAN

#### 1. Latar Belakang Masalah

Ketoprofen termasuk kelompok obat *Biopharmaceutics Classification System* (BCS) kelas II, yaitu bersifat sangat permeabel terhadap membran biologis, namun menunjukkan kelarutan yang rendah dalam air (Shohin *et al.*, 2011, Keshavarao *et al.*, 2011). Sifat ketoprofen dengan kelarutan yang rendah dalam air akan mengakibatkan laju disolusinya juga rendah, sehingga absorpsinya kurang sempurna dan bioavailabilitasnya pun rendah (Shargel & Yu, 2005). Upaya yang dapat dilakukan untuk memperbaiki kelarutan salah satunya dengan pembentukan kompleks inklusi menggunakan siklodekstrin (Hladon *et al.*, 1999). Akan tetapi, salah satu kekurangan ketoprofen yang menyulitkan pengembangan bentuk sediaan solid adalah rasa ketoprofen yang kurang menyenangkan yaitu berasa pahit (Rahmawati dkk, 2011).

Pada penelitian ini, ketoprofen dibentuk menjadi senyawa kompleks inklusi dengan  $\beta$ -siklodekstrin menggunakan metode *kneading* untuk meningkatkan kelarutan dan memperbaiki rasa ketoprofen yang pahit. Kompleks inklusi yang didapatkan kemudian dilakukan uji kelarutan, uji tanggap rasa dan dikarakterisasi dengan analisis *Differential Scanning Calorimetry* (DSC) dan *Fourier Transform Infra Red* (FTIR).

Pembuatan sediaan ketoprofen dengan tujuan untuk memberikan aksi cepat serta meningkatkan kenyamanan dan kepatuhan penggunaan adalah dengan memformulasikan ketoprofen dalam bentuk *Fast Disintegrating Tablets* (FDT).



Pembuatan FDT dengan penambahan *superdisintegrant* dapat memfasilitasi hancurnya matriks tablet dengan cepat atau dengan kata lain mampu menyebabkan disintegrasi dan pelepasan tablet dalam saliva segera setelah tablet diletakkan di lidah. *Superdisintegrant* yang digunakan dalam penelitian ini adalah *sodium starch glycolate* (SSG) dan *crospovidone* (CP).

Mekanisme disintegrasi SSG adalah *water wicking* lalu diikuti proses *swelling* dengan cepat dalam jumlah yang besar. CP mempunyai struktur yang sangat berpori dan dapat hancur secara cepat dalam air tanpa membentuk gel. Struktur berpori ini yang menyebabkan penyerapan air ke dalam tablet (Mangal *et al.*, 2012). Berdasarkan mekanisme kedua *superdisintegrant* tersebut, kombinasi keduanya diharapkan mampu meningkatkan kecepatan disintegrasi tablet sehingga mampu menghasilkan tablet dengan sifat fisik dan persen pelepasan zat aktif yang lebih baik dibandingkan menggunakan satu *superdisintegrant*.

## 2. Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian ini adalah mengetahui pengaruh kompleks inklusi ketoprofen- $\beta$ -siklodekstrin dalam meningkatkan kelarutan dan memperbaiki rasa ketoprofen, mengetahui karakteristik kompleks inklusi ketoprofen- $\beta$ -siklodekstrin dengan *Fourier Transform Infra Red* (FTIR) dan *Differential Scanning Calorimetry* (DSC), mengetahui pengaruh *sodium starch glycolate*-*crospovidone* terhadap sifat fisik FDT kompleks inklusi ketoprofen- $\beta$ -siklodekstrin serta mengetahui konsentrasi *sodium starch glycolate* dan *crospovidone* sehingga dapat menghasilkan FDT kompleks inklusi ketoprofen- $\beta$ -siklodekstrin dengan sifat fisik dan persen pelepasan zat aktif yang optimum.

## B. METODE PENELITIAN

### 1. Alat dan Bahan

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah: spektrofotometer UV-Vis; spektroskopi FTIR (*Fourier Transform Infra Red*); *Differential Scanning Calorimetry* (DSC); *mixer*; mesin pencetak tablet *single punch*; oven; *friability tester*, *hardness tester*; *flowmeter*; alat uji disolusi; pH meter; timbangan analitik; pengukur waktu melarut (*stop watch*); dan sejumlah alat gelas.

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah ketoprofen,  $\beta$ -siklodekstrin, etanol, eosin, *buffer* HCl pH 1,2, air suling, KBr kering, *sodium starch glycolate*, *crospovidone*, manitol, avicel PH 102, aspartam, PEG 6000, asam stearat. Semua bahan yang digunakan adalah *pharmaceutical grade*.

### 2. Jalannya Penelitian

**2.1. Pemindaian Panjang Gelombang.** Sejumlah 1,0 ml larutan stok diambil dan diencerkan dengan *buffer* HCl pH 1,2 sampai volume 100,0 mL. Panjang gelombang serapan maksimum ketoprofen ditetapkan dengan mengukur serapan pada panjang gelombang 220 nm sampai 380 nm.

**2.2. Penyiapan Kurva Kalibrasi.** Kurva kalibrasi ketoprofen dalam *buffer* HCl pH 1,2 dibuat dengan mengukur serapan larutan tersebut pada konsentrasi 3, 4, 5, 6, 7, 8 ppm dari larutan stok ketoprofen pada panjang gelombang maksimum (Swatantra *et al.*, 2009).

**2.3. Pembentukan Kompleks Inklusi Ketoprofen- $\beta$ -Siklodekstrin dengan Metode *Kneading*.** Dilakukan dengan perbandingan rasio molar 1:2.

Kompleks inklusi dibuat dengan pembentukan konsistensi pasta antara  $\beta$ -siklodekstrin (223,16 g) dengan campuran etanol 96 % : air (1:1) sebanyak 140 ml, kemudian ditambahkan 25 g ketoprofen sedikit demi sedikit dan dilakukan proses *kneading* selama 1 jam. Massa *kneading* kemudian dioven pada suhu 50 °C sampai bobot konstan, selanjutnya diayak dengan pengayak no. 30.

**2.4. Penentuan Kelarutan Ketoprofen dan Kompleks Inklusi Ketoprofen- $\beta$ -Siklodekstrin.** Ditimbang seksama setara 25 mg sampel (ketoprofen, ketoprofen kompleks inklusi  $\beta$ -siklodekstrin), kemudian dimasukkan ke dalam 50 mL larutan *buffer* HCl pH 1,2 dan diputar menggunakan *mechanical stirer* dengan kecepatan 700 rpm pada suhu  $25 \pm 0,5$  °C selama 5 jam. Dihitung konsentrasi ketoprofen terlarut melalui kurva kalibrasi ketoprofen dalam larutan *buffer* HCl pH 1,2. Uji kelarutan ini dilakukan dengan pengulangan tiga kali (Widjaja *et al.*, 2014).

**2.5. Uji Tanggap Rasa Serbuk Ketoprofen dan Kompleks Inklusi Ketoprofen- $\beta$ -Siklodekstrin.** Dilakukan pada sukarelawan sehat ( $n = 20$ ) yang memiliki indera pengecap normal. Parameter rasa terdiri dari 1= sangat pahit, 2= pahit, 3=manis, 4= sangat manis.

**2.6. Penentuan Kadar Ketoprofen dalam Kompleks Inklusi  $\beta$ -Siklodekstrin.** Ditimbang sejumlah mg serbuk inklusi setara 25 mg ketoprofen kemudian dilarutkan dengan *buffer* HCl pH 1,2 sampai 100,0 mL. Larutan disaring lalu dipipet 2 mL diencerkan dengan *buffer* HCl pH 1,2 sampai 100,0 mL. Hasil pengenceran dibaca dengan spektrofotometer UV-Vis pada  $\lambda_{\text{mak}}$ . Dari

hasil absorbansi pembacaan tersebut digunakan untuk menghitung jumlah mg ketoprofen dalam tiap mg sampel inklusi (Patil & Gaikwad, 2009).

**2.7. Karakterisasi Kompleks Inklusi Ketoprofen- $\beta$ -Siklodekstrin dengan Analisis FTIR (*Fourier Transform Infra Red*).** Sebanyak 2-3 mg sampel (ketoprofen, ketoprofen, kompleks inklusi  $\beta$ -siklodekstrin) ditambah 400 mg KBr kering, ditekan dalam *transparent disk* di bawah tekanan 10000-150000 Psi. Spektro IR direkam dalam rentang 400-4000  $\text{cm}^{-1}$  dan resolusinya 1  $\text{cm}^{-1}$  (Hiremath *et al.*, 2008).

**2.8. Karakterisasi Kompleks Inklusi Ketoprofen- $\beta$ -Siklodekstrin dengan Analisis Thermal DSC (*Differential Scanning Calorimetry*).** Sebanyak 5 mg sampel (ketoprofen,  $\beta$ -siklodekstrin, kompleks inklusi  $\beta$ -siklodekstrin) dilapiskan pada alas panci aluminium dan dipanaskan di dalam instrumen DSC di dalam ruang nitrogen. Kecepatan pemanasan diatur 5°C/menit dan rentang 20-350°C. Thermogram kemudian direkam (Lu *et al.*, 2009).

**2.9. Pembuatan FDT.** Rancangan formula dengan metode *Simplex Lattice Design* menggunakan 2 faktor yaitu SSG (A) dengan batas atas 8% dan batas bawah 2%, sedangkan CP (B) dengan batas atas 5% dan batas bawah 2%.

**Tabel 1. Rancangan Formula dengan Metode *Simplex Lattice Design***

Run	Desain (%)		Aktual (%)	
	A	B	A	B
1	50	50	5,0	3,5
2	0	100	2,0	5,0
3	75	25	6,5	2,75
4	100	0	8,0	2,0
5	0	100	2,0	5,0
6	50	50	5,0	3,5
7	100	0	8,0	2,0
8	25	75	3,5	4,25

Massa tablet dilakukan dengan cara kompleks inklusi ketoprofen- $\beta$ -siklodekstrin (248,16 mg) dicampur dengan SSG (2-8%), CP (2-5%), Avicel PH 102 (10%), aspartam (2%), dan manitol (ad 400 mg), di dalam mixer selama 15 menit dengan kecepatan 25 rpm. Kemudian ditambahkan PEG 6000 (3%) dan asam stearat (1%), dicampurkan selama 10 menit. Setelah homogen, massa yang didapatkan dilakukan evaluasi kecepatan alir. Kemudian massa tablet tadi dikempa menggunakan mesin cetak tablet *single punch*.

**2.10. Evaluasi Kecepatan Alir Serbuk.** Ditimbang 100 g serbuk homogen, kemudian dimasukkan dalam corong *flowmeter* yang ujung tangkainya ditutup. Alat dijalankan, diukur waktu yang dibutuhkan oleh seluruh bahan untuk mengalir melalui corong.

**2.11. Evaluasi Penetapan Kadar Zat Aktif.** Penetapan kadar dilakukan pada contoh masing masing *run* yang mewakili menggunakan metode analisis yang sesuai. Nilai ini disebut hasil A (kandungan zat aktif), yaitu persen terhadap jumlah yang tertera pada etiket dengan asumsi kadar (bobot zat aktif per bobot satuan sediaan) homogen (Depkes RI, 2014).

**2.12. Uji Keragaman Bobot.** Sebanyak 10 tablet ditimbang satu per satu dan bobot rata-rata dihitung. Jumlah zat aktif dalam tiap tablet dihitung dan dinyatakan dalam persen dari jumlah yang tertera pada etiket dari hasil penetapan kadar masing masing tablet dengan anggapan zat aktif terdistribusi homogen. Kemudian dihitung nilai penerimaan (Depkes RI, 2014).

**2.13. Uji Keseragaman Kandungan.** Sebanyak 10 tablet ditimbang seksama satu per satu, masing masing digerus kemudian dilarutkan dengan *buffer*

HCl pH 1,2 dalam labu takar 100,0 mL, kemudian disaring. Filtrat pertama dibuang, dipipet 2 mL dan diencerkan dengan *buffer* HCl pH 1,2 sampai 100,0 mL. Larutan dibaca pada  $\lambda$  mak. Dihitung jumlah zat aktif tiap tablet yang dinyatakan dalam persen dari jumlah yang tertera pada etiket dari hasil penetapan kadar masing masing tablet. Kemudian dihitung nilai penerimaannya (Depkes RI, 2014).

**2.14. Uji Kekerasan.** Diambil 5 tablet dari masing masing *run*. Tablet diletakkan pada alat *hardness tester*, pangkal alat kemudian diputar hingga tablet pecah. Skala yang terbaca menunjukkan kekerasan tablet. Nilai kekerasan yang diperoleh kemudian diukur reratanya.

**2.15. Uji Kerapuhan.** Sebanyak 20 tablet dibersihkan dari debu (*fine*) dan ditimbang (a) lalu dimasukkan ke dalam alat *friability tester* dan dijalankan dengan kecepatan 25 rpm selama 4 menit (100 kali putaran). Kemudian tablet dikeluarkan dan dibersihkan dari debu dan ditimbang kembali (b). Dihitung persen selisih berat sebelum (a) dan sesudah perlakuan (b).

**2.16. Uji Waktu Hancur *In Vitro*.** Diambil 6 tablet dari masing masing *run*. Tablet diletakkan pada cawan petri berdiameter dalam 5 cm yang sudah diisi dengan 10 mL air suling dengan pH 6,8. Kemudian dihitung waktu dari awal dimasukkan ke dalam cawan petri sampai tablet menjadi massa lunak kemudian dicatat waktunya sebagai waktu hancur (Battue *et al.*, 2007).

**2.17. Uji Waktu Pembasahan.** Diambil 5 tablet dari masing masing *run*. Disiapkan sebanyak 5 kertas saring berbentuk bulatan dengan diameter 10 cm. Kertas saring diletakkan dalam cawan petri. Larutan eosin (10 mL dari 0,5%

w/v), pewarna larut air, ditambahkan pada cawan petri. Sebuah tablet diletakkan dengan hati hati pada permukaan kertas saring. Waktu yang diperlukan oleh air untuk mencapai permukaan atas tablet dicatat sebagai waktu pembasahan (Parmar *et al.*, 2009).

**2.18. Uji Disolusi.** Uji disolusi dilakukan menggunakan metode keranjang dengan media disolusi *buffer* HCl pH 1,2 sebanyak 900mL pada suhu  $37 \pm 0,5$  °C. Alat dijalankan dengan kecepatan 50 rpm (Mura *et al.*, 2005). Uji dilakukan selama 20 menit dan pengambilan sampel dilakukan pada menit ke-1, 3, 5, 10, 15 dan 20. Sampel yang sudah diambil disaring dan diukur serapannya dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum ketoprofen (Mishra *et al.*, 2006).

**2.19. Penentuan Formula Optimum.** Pada program *Design Expert* ini dipilih untuk yang 2 komponen, yaitu SSG dan CP. Selanjutnya dimasukkan data-data parameter evaluasi tablet yang merupakan variabel mendapatkan titik optimum yaitu kekerasan, kerapuhan, waktu hancur tablet, waktu pembasahan,  $Q_1$  dan  $DE_{20}$ . Setelah masing-masing data dimasukkan, maka akan terlihat hasil berupa grafik dari masing masing variabel maupun grafik gabungan. Pada grafik gabungan akan terlihat titik optimum yang merupakan titik yang dikehendaki untuk selanjutnya dibandingkan dengan data yang diperoleh (verifikasi).

**2.20. Pembuatan Formula Optimum.** Titik optimum yang didapat pada grafik gabungan kemudian digunakan sebagai formula terpilih menjadi formula untuk pembuatan FDT optimum, kemudian dilakukan evaluasi tablet dan disolusi tablet.

**2.21. Verifikasi Formula Prediktif.** Verifikasi dilakukan dengan membandingkan nilai respon evaluasi FDT antara FDT hasil prediksi dengan FDT formula optimum yang diproduksi dengan analisis *one sample t-test*.

**2.22. Evaluasi Tanggap Rasa.** Evaluasi tanggap rasa dilakukan pada sukarelawan sehat ( $n = 20$ ) yang memiliki indera pengecap normal.

### C. HASIL DAN PEMBAHASAN

#### 1. Hasil Kurva Kalibrasi

Panjang gelombang maksimum yang diperoleh yaitu 257 nm. Panjang gelombang maksimum tersebut menunjukkan bahwa ketoprofen memiliki gugus kromofor dan aoksokrom yang mampu menyerap sinar UV pada panjang gelombang 257 nm. Persamaan regresi linear antara konsentrasi ( $x$ ) dan absorbansi ( $y$ ) diperoleh persamaan regresi linear yaitu  $y = 0,068771428x + 0,00559047619$ .

#### 2. Hasil Pembentukan Kompleks

Pembentukan kompleks inklusi ketoprofen- $\beta$ -siklodekstrin menggunakan metode *kneading* dengan total serbuk awal sebesar 248,16 gram, didapatkan kompleks inklusi sebesar 235,88 gram atau 95,05% dari total berat awal pembuatan. Hal ini sesuai dengan penelitian Miclea *et al.* (2010) bahwa metode *kneading* dinilai lebih efisien karena dapat menghasilkan jumlah kompleks yang relatif lebih banyak.

#### 3. Hasil Uji Klearutan

Hasil uji kelarutan ketoprofen dalam *buffer* HCl pH 1,2 pada suhu  $25 \pm 5$  °C dapat dilihat pada tabel 2.



**Tabel 2. Hasil Uji Kelarutan Ketoprofen dan Kompleks Inklusi Ketoprofen- $\beta$ -Siklodekstrin dalam Buffer HCl pH 1,2 pada suhu  $25 \pm 5$  °C**

Replikasi	Kelarutan Ketoprofen (mg/mL)	Kelarutan Kompleks inklusi ketoprofen- $\beta$ -siklodekstrin (mg/mL)
1	0,14	0,50
2	0,13	0,51
3	0,14	0,51
Rerata $\pm$ SD	0,135 $\pm$ 0,001	0,508 $\pm$ 0,005

Hasil uji kelarutan kemudian dianalisis menggunakan *Saphiro Wilk* menunjukkan data terdistribusi normal dengan nilai signifikansi untuk kelarutan ketoprofen adalah 0,637 ( $> 0,05$ ) dan kelarutan kompleks inklusi ketoprofen- $\beta$ -siklodekstrin adalah 0,780 ( $> 0,05$ ). Analisis dilanjutkan dengan *paired sample t-test* menunjukkan bahwa nilai signifikansi 0,000 ( $< 0,05$ ) yang berarti peningkatan kelarutan ketoprofen dengan pembentukan kompleks inklusi berbeda signifikan.

#### **4. Hasil Uji Tanggap Rasa**

Hasil uji tanggap rasa terhadap ketoprofen murni menunjukkan bahwa dari total 20 responden, 90% responden menyatakan pahit dan 10% menyatakan sangat pahit, sedangkan untuk ketoprofen kompleks inklusi 100% responden menyatakan manis. Mekanisme penutupan rasa ketoprofen yang pahit oleh  $\beta$ -siklodekstrin dikarenakan kemampuan siklodekstrin menjerat bagian hidrofob dari ketoprofen sehingga mencegah interaksi antara ketoprofen dengan sensor rasa (Ayenew *et al.*, 2009).

#### **5. Hasil Penetapan Kadar Ketoprofen dalam Kompleks**

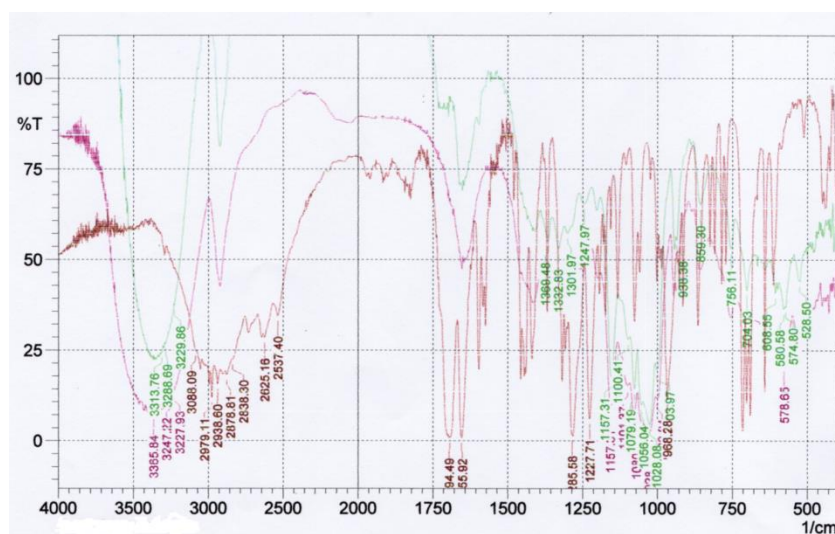
Kadar ketoprofen dalam kompleks dapat dilihat pada tabel 3. Hasil menunjukkan bahwa proses kompleksasi tidak mengakibatkan kehilangan ketoprofen, dilihat dari persen kadar ketoprofen yang terukur.

**Tabel 3. Hasil Penetapan Kadar Ketoprofen dalam Kompleks Inklusi**

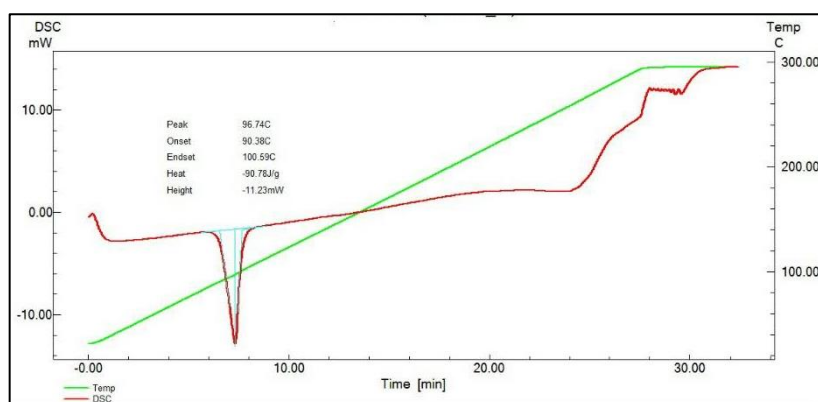
Replikasi	Berat kompleks inklusi yang ditimbang (mg)	Berat ketoprofen dalam kompleks inklusi (mg)		Kadar zat (%)	
		Teoritis	Yang diperoleh	Bulk	Kompleks Inklusi
1	248,16	25	23,95	95,80	9,65
2	248,16	25	24,10	96,38	9,71
3	248,16	25	24,53	98,12	9,89
Rerata ± SD				96,77 ± 1,21	9,75 ± 0,12

## 6. Hasil Uji Karakterisasi Ketoprofen dalam Kompleks

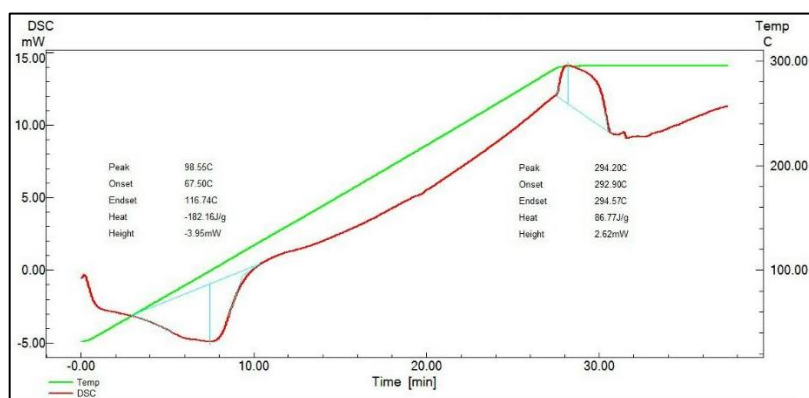
Gambar hasil analisis FTIR ditunjukkan pada gambar 1. Spektrum inframerah dari kompleks inklusi terlihat hilangnya gugus karbonil karboksilat ( $1694,49 \text{ cm}^{-1}$ ) dan karbonil keton ( $1655,92 \text{ cm}^{-1}$ ) pada ketoprofen diakibatkan adanya interaksi antara ketoprofen dengan  $\beta$ -siklodekstrin. Gugus karbonil dan gugus keton terkompleksasi dengan sempurna karena berikatan dengan OH dari  $\beta$ -siklodekstrin dalam bentuk ikatan hidrogen. Lemahnya energi ikatan antara molekul air dan  $\beta$ -siklodekstrin menyebabkan molekul air keluar dari rongga  $\beta$ -siklodekstrin pada saat ketoprofen masuk ke dalam rongga  $\beta$ -siklodekstrin yang kemudian diikuti terbentuknya ikatan hidrogen antara ketoprofen dengan  $\beta$ -siklodekstrin (Mura & Faucci, 2001).

**Gambar 23. FTIR Ketoprofen**

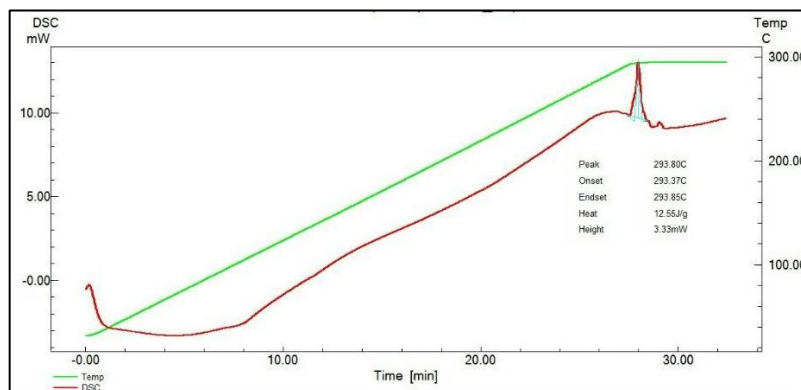
Termogram ketoprofen menunjukkan adanya *peak* endotermik pada suhu 96,74 °C yang berhubungan dengan titik lebur ketoprofen, 92–97 °C. Termogram  $\beta$ -siklodekstrin menunjukkan *peak* endotermik pada suhu 98,55 °C yang merupakan proses dehidrasi air kristal pada  $\beta$ -siklodekstrin dan *peak* eksotermik pada suhu 294,20 °C yang merupakan akibat degradasi termal  $\beta$ -siklodekstrin. Termogram kompleks inklusi menunjukkan adanya *peak* eksotermik pada suhu 293,80 °C, tetapi tidak muncul *peak* endotermik. Hal ini sesuai dengan pernyataan Sigh *et al.* (2010) bahwa perubahan senyawa *guest* yang menunjukkan pembentukan kompleks inklusi dapat dilihat dari perluasan, pergeseran, munculnya *peak* baru atau hilangnya *peak* tertentu dari kedua senyawa yang telah membentuk kompleks.



Gambar 2. Termogram DSC Ketoprofen



Gambar 3. Termogram DSC  $\beta$ -Siklodekstrin



**Gambar 4. Termogram DSC Kompleks Inklusi Ketoprofen-  $\beta$ -Siklodekstrin**

## 7. Hasil Evaluasi Kecepatan Alir

Hasil evaluasi kecepatan alir semua *run* menunjukkan kemampuan mengalir yang baik yaitu  $> 10$  gram/detik. Semakin cepat waktu alir serbuk semakin baik sifat alirnya sehingga pengisian di ruang cetak seragam dan menghasilkan tablet yang konstan dan seragam. Penggunaan Avicel PH 102 dan granul manitol serta bentuk sferis dari massa kompleks inklusi yang merupakan komponen terbesar massa tablet, dapat memperbaiki sifat alir massa tablet.

## 8. Hasil Evaluasi Tablet

Hasil evaluasi FDT kompleks inklusi ketoprofen- $\beta$ -siklodekstrin disajikan dalam tabel 4.

**Tabel 4. Hasil Evaluasi FDT Kompleks Inklusi Ketoprofen- $\beta$ -Siklodekstrin**

Kode Formula	Parameter Evaluasi (Rerata $\pm$ SD)							Q <sub>1</sub> (%)	DE <sub>20</sub> (%)
	Keragaman bobot (NP)	Keseragaman kandungan (NP)	Kekerasan (kg/cm <sup>2</sup> )	Kerapuhan (%)	Waktu hancur <i>in vitro</i> (detik)	Waktu pembasahan (detik)			
Run 1	1,63	12,45	3,48 $\pm$ 0,35	0,62 $\pm$ 0,21	34,15 $\pm$ 1,31	70,60 $\pm$ 2,61	19,28 $\pm$ 0,71	66,36 $\pm$ 1,53	
Run 2	1,23	9,34	3,06 $\pm$ 0,09	0,87 $\pm$ 0,28	17,20 $\pm$ 2,62	44,40 $\pm$ 3,99	21,02 $\pm$ 2,25	69,05 $\pm$ 1,17	
Run 3	3,48	8,74	3,60 $\pm$ 0,11	0,65 $\pm$ 0,05	37,63 $\pm$ 4,67	87,20 $\pm$ 3,90	15,44 $\pm$ 0,85	69,54 $\pm$ 1,00	
Run 4	2,37	10,34	3,62 $\pm$ 0,21	0,25 $\pm$ 0,07	38,72 $\pm$ 4,03	93,00 $\pm$ 4,47	14,09 $\pm$ 3,98	61,15 $\pm$ 0,62	
Run 5	2,80	13,04	3,11 $\pm$ 0,07	0,83 $\pm$ 0,03	16,95 $\pm$ 4,67	44,20 $\pm$ 3,19	21,58 $\pm$ 1,57	70,83 $\pm$ 1,62	
Run 6	1,52	11,36	3,49 $\pm$ 0,11	0,62 $\pm$ 0,06	34,88 $\pm$ 3,80	70,80 $\pm$ 3,77	20,00 $\pm$ 1,58	69,79 $\pm$ 0,61	
Run 7	2,33	12,87	3,61 $\pm$ 0,23	0,23 $\pm$ 0,06	39,28 $\pm$ 3,06	92,30 $\pm$ 2,59	16,13 $\pm$ 0,51	63,60 $\pm$ 0,67	
Run 8	2,08	9,71	3,17 $\pm$ 0,26	0,72 $\pm$ 0,10	25,40 $\pm$ 4,23	61,40 $\pm$ 4,51	21,98 $\pm$ 0,97	59,81 $\pm$ 0,65	

Keterangan:

NP = Nilai Penerimaan

Q<sub>1</sub> = pelepasan obat pada menit pertama (%)

DE<sub>20</sub> = pelepasan obat keseluruhan selama 20 menit (%)

Hasil evaluasi FDT kompleks inklusi ketoprofen- $\beta$ -siklodekstrin kemudian dianalisis menggunakan *software Design Expert*<sup>®</sup> *version 7* dan memberikan persamaan SLD seperti ditunjukkan pada tabel 5.

**Tabel 5. Hasil Analisis Respon FDT Kompleks Inklusi Ketoprofen- $\beta$ -Siklodekstrin dengan *software Design Expert*<sup>®</sup>**

Respon	Model	Persamaan SLD	<i>p</i> -value
Kekerasan	Cubic	$Y = 3,61(A)+3,08(B)+0,44(A)(B)+0,88(A)(B)(A-B)$	0,0006
Kerapuhan	Cubic	$Y = 0,25(A)+0,86(B)+0,43(A)(B)+1,25(A)(B)(A-B)$	0,0011
Waktu hancur <i>in vitro</i>	Quadratic	$Y = 39,03(A)+16,83(B)+23,74(A)(B)$	<0,0001
Waktu pembasahan	Quadratic	$Y = 93,16(A)+44,45(B)+15,42(A)(B)$	<0,0001
Q <sub>1</sub>	Cubic	$Y = 15,06(A)+21,26(B)+4,87(A)(B)-18,39(A)(B)(A-B)$	0,0037
DE <sub>20</sub>	Cubic	$Y = 62,15(A)+69,71(B)+3,09(A)(B)+72,07(A)(B)(A-B)$	0,0494

Keterangan:

A = Fraksi komponen *sodium starch glycolate*

B = Fraksi komponen *crospovidone*

Q<sub>1</sub> = pelepasan obat pada menit pertama (%)

DE<sub>20</sub> = pelepasan obat keseluruhan selama 20 menit (%)

Campuran masing-masing komponen memberikan pengaruh positif terhadap kekerasan dan kerapuhan FDT. SSG memiliki pengaruh yang sedikit lebih besar dalam meningkatkan kekerasan. Interaksi SSG dan CP dengan proporsi SSG lebih besar meningkatkan kekerasan FDT. CP memiliki struktur berpori dan berongga (Balasubramaniam & Bee, 2009) sehingga menurunkan kekompakan tablet ketika dikempa dan berefek pada penurunan kekerasan tablet.

CP memiliki pengaruh yang lebih besar dibandingkan SSG dalam meningkatkan kerapuhan. Hal ini ditunjukkan pada *Run 2* dan *run 5* dengan proporsi CP lebih besar memberikan persentase kerapuhan yang lebih tinggi dibandingkan dengan *run* lain yang memiliki proporsi SSG lebih besar atau sebanding dengan CP. Interaksi komponen SSG dan CP dengan proporsi komponen SSG lebih besar menunjukkan nilai koefisien yang paling besar (+1,25) yang artinya meningkatkan kerapuhan FDT.

SSG memiliki koefisien yang lebih besar dibandingkan CP sehingga dapat dikatakan SSG memiliki pengaruh yang lebih besar dibandingkan CP dalam meningkatkan waktu pembasahan dan waktu hancur. Proporsi SSG dan CP memberikan pengaruh positif dalam meningkatkan persen pelepasan ketoprofen, namun CP memiliki koefisien yang lebih besar (+21,26) dibandingkan SSG (+15,06), sehingga dapat dikatakan bahwa CP memiliki pengaruh yang lebih besar dibandingkan dengan SSG dalam meningkatkan persen pelepasan ketoprofen.

Peningkatan proporsi CP menyebabkan semakin banyak air yang diserap sehingga mempercepat waktu yang diperlukan tablet untuk terbasahi seluruhnya dan akhirnya tablet hancur dengan cepat (Ananthi *et al*, 2016). Tablet dengan waktu hancur cepat akan segera hancur menjadi granul agregat kemudian terjadi deagregasi menjadi partikel halus akhirnya zat aktif terlepas dengan cepat.

Komponen SSG dan CP memberikan pengaruh positif dalam meningkatkan  $DE_{20}$ , namun CP memiliki koefisien yang lebih besar (+69,71) dibandingkan dengan SSG (+62,15). Mekanisme SSG yang membentuk lapisan gel ketika kontak dengan air menghalangi penetrasi air ke dalam tablet (Sa'adah & Fudholi, 2011) sehingga meningkatkan waktu pembasahan dan waktu hancur, akibatnya akan menghambat pelepasan zat aktif dan mengurangi jumlah Ketoprofen yang terlarut dalam media disolusi (Rani *et al.*, 2017).

## **9. Hasil Penentuan Formula Optimum**

Pemberian nilai dan bobot untuk masing masing respon dapat dilihat dalam tabel 6.

**Tabel 6. Pemberian Nilai dan Bobot pada Respon**

Respon	Goal	Lower	Upper	Importance
Kekerasan	In range	3 kg	4 kg	+++
Kerapuhan	Minimize	0,2 %	1 %	+++
Waktu Hancur <i>in vitro</i>	Minimize	10 detik	60 detik	+++++
Waktu Pembasahan	Minimize	30 detik	90 detik	+++++
Q <sub>1</sub>	Maximize	14,09 %	21,98 %	+++++
DE <sub>20</sub>	Maximize	59,81 %	70,83%	+++++

*Software Design Expert version 7* kemudian menyajikan formula dengan *desirability* tertinggi, yaitu formula optimum yang dapat memberikan nilai parameter evaluasi terbaik. Proporsi SSG dan CP pada formula optimum adalah 2% : 5% terhadap bobot tablet dengan *desirability* 0,698.

#### 10. Hasil Verifikasi Formula Optimum

Perbandingan nilai respon hasil evaluasi formula optimum prediksi dan formula optimum percobaan dapat dilihat pada tabel 7. Hasil perbandingan nilai respon menunjukkan nilai signifikansi  $> 0,005$  yang berarti bahwa keenam parameter berbeda tidak signifikan, sehingga dapat disimpulkan bahwa persamaan terverifikasi.

**Tabel 7. Perbandingan Nilai Respon Hasil Evaluasi Formula Optimum Prediksi dan Formula Optimum Percobaan**

Parameter evaluasi	Hasil Prediksi	Hasil Percobaan	Sig. (2-tailed)
Kekerasan	3,08 kg/cm <sup>2</sup>	3,17 kg/cm <sup>2</sup>	0,394
Kerapuhan	0,86 %	0,80 %	0,065
Waktu hancur <i>in vitro</i>	16,83 detik	17,80 detik	0,633
Waktu pembasahan	44,44 detik	43,56 detik	0,223
Q <sub>1</sub>	21,26 %	21,45%	0,394
DE <sub>20</sub>	69,71%	69,21 %	0,353

#### 11. Hasil Evaluasi Tanggap Rasa

Hasil menunjukkan dari 20 responden menyatakan FDT kompleks inklusi ketoprofen- $\beta$ -siklodekstrin yang dibuat memiliki rasa yang manis. Hal tersebut menunjukkan bahwa metode pembentukan kompleks ketoprofen- $\beta$ -siklodekstrin

dengan rasio molar 1:2 yang digunakan sudah mampu memperbaiki rasa Ketoprofen dengan sempurna. Kemampuan siklodekstrin menjerat bagian hidrofob dari ketoprofen dapat mencegah interaksi antara ketoprofen dengan sensor rasa (Ayenew *et al.*, 2009), sehingga mengakibatkan rasa pahit dari ketoprofen tertutupi dengan pembentukan kompleks.

#### D. KESIMPULAN

1. Kompleks inklusi ketoprofen- $\beta$ -siklodekstrin meningkatkan kelarutan ketoprofen sebesar 3,76 kali dan memperbaiki rasa ketoprofen sebesar 100%.
2. Karakteristik kompleks inklusi ketoprofen- $\beta$ -siklodekstrin dengan FTIR menunjukkan hilangnya gugus karbonil karboksilat dan karbonil keton pada ketoprofen dan karakteristik dengan DSC menunjukkan tidak munculnya *peak* endotermik yang menunjukkan terbentuknya kompleks inklusi ketoprofen dan  $\beta$ -siklodekstrin.
3. Kombinasi *sodium starch glycolate* – *crospovidone* berpengaruh terhadap sifat fisik FDT kompleks inklusi ketoprofen- $\beta$ -siklodekstrin. Peningkatan proporsi *sodium starch glycolate* meningkatkan kekerasan, menurunkan kerapuhan, memperlama waktu hancur *in vitro* dan waktu pembasahan FDT kompleks inklusi ketoprofen- $\beta$ -siklodekstrin. Peningkatan proporsi *crospovidone* berlaku sebaliknya.
4. Konsentrasi *sodium starch glycolate* 2 % dan *crospovidone* 5% dapat menghasilkan FDT kompleks inklusi ketoprofen- $\beta$ -siklodekstrin dengan sifat fisik dan persen pelepasan yang optimum.



## DAFTAR PUSTAKA

- Agrawal, R., Gupta., V., 2012, Cyclodextrin – A Review on Pharmaceutical Application for Drug Delivery, *IJPPFR*, 2(1): 95-112.
- Alifah, O.S., 2002, Urgensi Eksiipien dalam Sediaan Obat, Makalah Seminar Nasional, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.
- Ananthi, D.G., Sulaiman, T.N.S., Lewi, I., 2016, Optimasi Starch 1500<sup>®</sup> dan Crospovidone Pada Formulasi *Orally Disintegrating Tablet* (ODT) Antasida, *Media Farmasi Indonesia*, Vol. 11, No.1.
- Ansel, H.C., Loyd, V.A.Jr., Nicholas, G.P., 2002, Bentuk Sediaan Farmasetis dan Sistem Penghantaran Obat.
- Ansel, H.C., Popovic, N.G., and Allen, L.V., 2005, *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, Lippincott Williams and Walkins, Philadelphia.
- Aulton, M.E., Taylor, K.M.G., 2013, *Aulton's Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicine* 4<sup>th</sup> ed, Churchill Livingstone Elsevier, New York.
- Asish, P., Harsoliya, M.S., Pathan, J.K., and Shruti, S., 2011, A review-Formulation of Mouth Dissolving Tablet, *International Journal of Pharmacy and Clinical Science*, 1(1), 1-8.
- Asyarie, S., Noerono, S.S., Yenti, R., 2007, Pengaruh Pembentukan Kompleks Inklusi Ketoprofen dalam  $\beta$ - Siklodekstrin terhadap Laju Disolusi Ketoprofen, *Majalah Kedokteran Indonesia* 57(1).
- Armstrong, N.A., James, K.C., 1986, *Pharmaceutical Experimental Design and Interpretation*, Taylor and Francis Ltd, London, Gunpowder Square, 205–215.
- Aynew, Z., Putri, V., Kumar, L., & Bansai Arvind, K., 2008, Trends in Pharmaceutical Taste Masking Technologies: A Patent Review, *Recent Patent on Drug Delivery and Formulation*, 3, 26-39.
- Balasubramaniam, J., Bindu, K.V.U., Rao, D., Ray, R., Haldar, Brzecko, A.W., 2008, Effects of *Superdisintegrants* on Dissolution of Cationic Drugs, *Dissolution Technologies*, 15(2), 18-25.
- Balasubramaniam, J., Bee, T., 2009, Influence of Superdisintegrant on The Rate of Drug Dissolution from Oral Solid Dosage Forms, *Pharmaceutical Technology*.

- Battue, S.K., Repay, M.A., Maunder, S., Rio, M.Y., 2007, Formulation and Evaluation of Rapidly Disintegrating Tablet: Effect of *Superdisintegrants*, *Drug Dev. And Ind. Pharm.*, 33,1225-1232.
- Bestari, A.N., 2014, Penggunaan Siklodekstrin Dalam Bidang Farmasi, *Majalah Farmaseutik*, 10(1).
- Bala, R., Khanna, S., Pawar, P., 2012, Polymers in Fast Disintegrating Tablets A Review, *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 5(2): 8-14.
- Bhowmik, D., Krishnakanth, C.B., Pankaj, & Chandra, R.M., 2009, Fast Dissolving Tablet: An Overview, *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 1(1), 163-177.
- Bolton, S., 1997, *Pharmaceutical Statistic: Practical and Clinical Application, 3rd Edition*, Marcell Dekker Inc, New York, 610-611.
- Camarco, W., Ray, D., & Druffner, A., 2006, Selecting *Superdisintegrants* for Orally Disintegrating Tablet Formulation, *Pharm. Tech. Supplement*, 28-37.
- Challa, R., Ahuja, A., Ali, J., Khar, R.K., 2005, Cyclodextrin in Drug Delivery: An Updated Review, *AAPS Pharm Sci Tech*, 6 (2), Article 43.
- Depkes RI, *Farmakope Indonesia Edisi IV*, 1995, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta.
- Depkes RI, *Farmakope Indonesia Edisi V*, 2014, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta
- Department of Health, 2009, *British Pharmacopeia*, The Department of Health London.
- Dhirendra, K., Lewis, S., Udupa, N., and Atin K., 2009, Solid Dispersions: A review, *Pak. J. Pharm. Sci.*, 22(2), 234-246.
- Florey, K., 1981, Analytical Profile Of Drug Substance, *Academic press*, New Jersey, 10, 442-444.
- Fudholi, A., 2013, Disolusi & Pelepasan Obat *In Vitro*, Pustaka Pelajar.
- Fudholi, A., Hadisoewignyo, L., 2013, *Sediaan Solid*, Yogyakarta, Pustaka Pelajar, 60-66.
- Gabriel, S.E., Jaakkimainen, L., Bombardier, C., 1991, Risk For Serious Gastrointestinal Complications Related To Use Of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. A Meta Analysis, *Ann. Intern. Med.*, 115, 787-796.

- Hiremath, S.N., Raghavendra, R.K., Sunil, F., Danki, L.S., Rampure, M.V., Swamy, P.V., Bhosale, U.V., 2008, Dissolution Enhancement of Gliclazide by Preparation of Inclusion Complexes with  $\beta$ -cyclodextrin, *Asian Journal of Pharmaceutuics*, 73-76.
- Hladon, T., Pawlaczyk, J., Szafran, B., 1999, Stability of Mefenamic Acid in The Inclusion Complex with  $\beta$ -cyclodextrin in The Solid Phase, *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, 35, 497-506.
- Jain, C.P., Naruka, P.S., 2009, Formulation and Evaluation of Fast Dissolving Tablets of Valsartan, *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, Udaipur, 1(1).
- Kantor, T.G., 1986, Ketoprofen: A Review Of Its Pharmacologic And Clinical Properties, *Pharmacotherapy*, 6, 93-103.
- Kavitha, K., Subramaniam, K., Hui, B., J., Santhi, K., Dhanaraj, S.A., & Kumar, M., R., 2013, Potential Drug Candidates for Fast Dissolving Drug Delivery A Review, *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, Faculty of Pharmacy AIMST University, Malaysia.
- Keshavarao, K.P., Mudit, D., Bhardwaj, Y., Selvam P., 2011, Enhancing Solubility And Dissolution of Mefenamis Acid by Freeze Drying Using  $\beta$ -cyclodextrin, *Internattional Research Journal of Pharmacy*, 2(9), 146-150.
- Kibbe, A.H., 2009, Crospovidone, di dalam Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME., Editor. *Handbook of Pharmaceutical Exipients 9th Ed. London, Pharmaceutical Press*, 581-584.
- Kumar, D.N., Raju, S.A., Shirsand, S.B., Para, M.S., 2008, Formulation design of novel fast dissolving tablets using low high compressible saccharides, *Int.J.Pharm*, 1(4).
- Kuncoro, B., Zaky, M., Lestari, I., 2015, Formulasi dan Evaluasi Fisik Sediaan *Fast Dissolving Tablet* Amlodipine Besylate Menggunakan Sodium Starch Glycolate Sebagai Bahan Penghancur, *Farmagazine*, Vol.2, No.2.
- Kundu, S., Sahoo, P.K., 2008, Recent Trends in The Developments of Orally Disintegrating Tablet Technology, *Pharma Times*, 40(4), 11-15.
- Larsen, K.L., 2002, Large cyclodextrins, *J. Inclusion Phenom Macrocyclic Chem.*, 43, 1-13.
- Lieberman, H.A., Lachman, L., Schwartz, 1989, *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets Vol.1*, Marcel Dekker, Inc.

- Loftsson, T., Olafsdottir, B.J., Fridriksdottir, H., Jonsdottir, S., 1993, Cyclodextrin complexation of NSAIDs: physicochemical characteristics, *Eur. J. Pharm. Sci.*, 1, 95–101.
- Loftsson, T., Brewster, M.E., 1996, Pharmaceutical applications of cyclodextrins 1. Drug Solubilization and Stabilization, *J. Pharm. Sci.*, 85, 1017-1025.
- Loftsson, T., 2003, Cyclodextrins and Biopharmaceutics Classification System of Drugs, *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, 44, 63-67.
- Loftsson, T., D. Hreinsdottir, M. Masson, 2005, Evaluation of Cyclodextrin Solubilization of Drugs, *Int. Journal of Pharmaceutics*, 302, 18-28.
- Lu, W.L., Zheng, L., Wang, H., Li, R.Y., Zhang, L.F., Shen, W.B., Tu, X.D., 2004, Antipyretic, Analgesic and Anti-Inflammatory Activities of Ketoprofen  $\beta$ -cyclodekstrin Inclusion Complexes in Animal, *Biol. Pharm. Bull*, 27(10), 1515–1520.
- Lu, Y., Zhang, X., Lai, J., Yin, Z., and Wu, W., 2009, Physical Characterization Of Meloxicam-B-Cyclodekstrin Inclusion Complex Pellets Prepared By A Fluid-Bed Coating Method, *Particuology*, 7, 1-8.
- Manca, M.L., Zaru, M., Ennas, G., Valenti, D., Sinico, C., Loy, G., and Fadda, A.M., 2005, Diclofenac-  $\beta$ -cyclodekstrin Binary Systems: Psychochemical Characterization and and *In vitro* Dissolution and Diffusion Studies, *APPS Pharm Sci Tech*, 6(3), 464-472.
- Mangal, M., Thakral, S., Goswami, M., and Ghai, P., 2012, *Superdisintegrant: An Updated Review*, *Akal College of Pharmacy and Technical Education Mastuana Sahib (Pb.)*, 26-35.
- Miclea, M., Vlaia, L., Hadaruga, D.I., & Mircioiu, C., 2010, Preparation and Characterization of Inclusion Complex of Meloxicam and  $\alpha$ -Cyclodextrin and  $\beta$ -Cyclodextrin, *Farmacia*, 58(5), 583-593.
- Mishra, D.N., Bindal, M., Singh, S.K., Vijaya Kumar, S.G., 2006, Spray dried excipient base: a novel technique for the formulation of orally disintegrating tablets, *Chem Pharm Bull*, 54, 99–102.
- Mura, P., Moyano, J.R., Gonzales, R.M.L., Rabasco, A.A.M., Maestrelli, F., 2005, Characterization and Dissolution Properties of Ketoprofen in Binary and Ternary Solid Dispersion with Polyethylene Glycol and Surfactants, *Drug. Dev. And Ind. Pharm.*, 31(4-5), 425-434.
- Mura, P., Faucci, Mt., 2001, Effect Of Grinding With Microcrystalline Cellulose And Siklodekstrin On The Ketoprofen Physicochemical Properties, *Drug Dev. Ind. Pharm*, 27(2), 119-28.


- Naseer Saddam, J., Sameen Laith, H., Ghareeb Mowafaq, M., 2012, Preparation and Evaluation of Oral Disintegrating Tablets of Ketoprofen by Direct Compression, *Iraqi J Pharm Sci*, 21(2).
- Niraj, Pandey Shweta, Gupta, M.M., Chauhan, B.S., 2013, Recent Trends With Present And Future Prospects of Fast Dissolving Tablet: A new Venture In Drug Delivery, *International Journal of Universal Pharmacy and Bio Sciences*, 2(3).
- Panigrahi, R., Behera, S., 2010, A review of Fast Dissolving Tablets, *Webmed Central*, 1(9), 1-17 Parkash V, Maan S, Deepika Yadav SK, Hemlata, Jogpal V, 2011, Fast disintegrating tablets: Opportunity in drug delivery system, *J Advanced pharma Techno & Res*, 2(4), 223-235.
- Parmar, R.B., Baria, A.H., Tank, H.M., Faldu S.D., 2009, Formulation and Evaluation of Domperidone Fast Dissolving Tablets, *International Journal of Pharm Tech Researh*, 1(3), 483-487.
- Patil, M.P., Gaikwad, N.J., 2009, Preparation and Characterization of Glicazide-Polyethylene Glycol 4000 Solid Dispersions, *Acta Pharmaceutics*, 5, 57-65.
- Pol, A., Patel, P., Hedge, D., 2013, Peppermint Oil Based Drug Delivery System of Aceclofenac with Improved Anti-inflammatory Activity and Reduced Ulcerogenicity, *Int. J. Pharm. Biosci. Technol.*, 1(2), 89-101.
- Prabowo Imam, Iskandarsyah, 2011, Optimasi Kecepatan Disintegrasi Tablet Terdisintegrasi Cepat (Fast Disintegrating Tablet) Domperidon Dengan *Superdisintegrant* Sodium Starch Glycolate, *Majalah Ilmu Kefarmasian*, 8(3), 128-164.
- Rahman, Z., Ahmad, S., Zidan, Mansoor, A.Khan., 2010, Risperidone solid dispersion for orally disintegrating tablet: Its formulation design and destructive methods of evaluation, *Int.J.Pharm*, 49-58.
- Rahmawati, H., Marbun, E.J., Pamudji, J.S., 2011, Pengembangan Formula Tablet Hancur Cepat Dari Kompleks Inklusi Ketoprofen Dalam Beta Siklodekstrin, *Majalah Farmasi Indonesia*, 22(3), 229-237.
- Rani, K.C., Parfati, N., Prasetya, P.E., 2017, Pengeruh Komposisi Campuran Fisik Crospovidone-Sodium Starch Glycolate (1:1, 1:2, dan 1:3) terhadap Karakteristik Fisikokimia Sediaan Tablet Orodispersibilitas Atenolol, *Media Pharmaceutical Indonesiana*, Vol.3, No.3.
- Rowe, R.C., Sheskey, P.J., and Owen, S.C., 2006, *Handbook of Pharmaceutical Excipients Fifth Edition*, London: Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association.

- Rowe, R.C., Sheskey, P.J., and Owen, S.C., 2009, *Handbook of Pharmaceutical Excipients 6th Edition*, London: Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association.
- Sachan, N.K., Pushkar, S., 2011, Solid Dispersion: An Industrially Feasible Alternative Approach to Formulate Brick Dust Molecules, *Bulletin of pharmaceutical research*, 1(1), 75-87.
- Savjani, T.K., Anuradha, K.G., Jignasa, K.S., 2012, Drug Solubility: Importance and Enhancement Techniques, *International Scholarly Research Network Pharmaceutics*.
- Shargel L, Yu ABC, 2005, Biofarmasetika dan Farmakokinetika Terapan, Diterjemahkan oleh Fasich, Surabaya : *Airlangga University Press*, 86-87.
- Sharma, S., 2008., New generation of tablet: Fast dissolving tablet, *Latest review Vol VI*.
- Sheng, Jennifer, J., Kasim, Nehal, A., Chandrasekharan, R., Amidon, Gordon, L., 2006, Solubilization and Dissolution of Insoluble Weak Acid, Ketoprofen: Effects of pH Combined with Surfactant, *Eur. J. Pharm. Sci.*, 29, 306-314.
- Shing, R., Bharti, N., Madan, J., & Hiremath, S.N., 2010, Characterization of Cyclodextrin Inclusion Complexes-A Review, *Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, Vol. 2, No. 3, pp. 171-183, ISSN 0975-5772
- Shohin, I.E., Kulinich, J.I., Ramenskaya, G.V., Vasilenko, G.F., 2011, Evaluation of *In vitro* Equivalence for Drugs Containing BCS Class II Compound Ketoprofen, *Dissolution Technologies*, 26-29.
- Shohin, I.E., Kulinich, J.I., Ramenskaya, G.V., Abrahamsson, B., Kopp, S., Langguth, P., Polli, J., E., Shah, V., P., Groot, D., W., Barends, D., M., Dressman, J., B., 2012, Biowaiver Monograph for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms: Ketoprofen, *Journal of Pharmaceutical Science*.
- Siregar, C.J.P., 2008, *Teknologi Farmasi Sediaan Tablet: Dasar Dasar Praktis*, Jakarta.
- Swarbrick, J., *et al.*, 1992, *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, Marcel Dekker, Inc, 6.
- Swatantra, K.S.K., Raik, A.K., Neelottama, M., Satyawan, S., 2009, Dissolution profile of Ketoprofen cyclodextrin complex, *Scholars Research Library Journal I*(1), 126-134.
- Sweetman, S.C., Martindale, 2009, *The Complete Drug Reference*. 36<sup>th</sup> ed., *Pharmaceutical Press. Illinois*, Available as PDF file, 1133.

- The United State of Pharmacopeia XXX*, 1995, New York: United State Pharmacopeial Conversion Inc.
- Tong, W. Q, 2000, Applications of Complexation in Formulation of Insoluble Compound, in *Water Insoluble Drug Formation*, Liu R (Editor), *Interpharm Press*, Englewood, 111-135.
- Turkoski, B.B., Lance, B.R., Tomsik, E.A., 2010, *Drug Information Handbook for Advanced Practice Nursing*, 11<sup>th</sup> edition, Lexi-comp, 1054.
- Verma, A.K., Sachan, A.K., 2013, A Review on Fast Dissolving Tablet as An Efficient Technique for Oral Drug Delivery, *Journal of Chemical and Pharmaceutical Sciences*, 6(1).
- Weller PJ, 2003, *Handbook of pharmaceutical excipient*, 4<sup>th</sup> ed, Washington DC, The American Pharmaceutical Ass.,186-190.
- Wells, J.I., 1988, *Pharmaceutical Preformulation The Physicochemical Properties of Drug Substances*, *Ellis Horwood Limited*, Great Britain
- Widjaja, B., Radjaram, A., Utami, H.W., 2014, Studi Kelarutan dan Disolusi Kompleks Inklusi Ketoprofen-Hidroksipropil  $\beta$ -Siklodekstrin (Dibuat dengan metode Kopersipitasi), *Jurnal Farmasi dan Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 1(1), 31-33.
- Zaini, E., 2010, Sumirtapura, Y. C., Soewandhi, S. N., & Halim, A. , Identifikasi Interaksi Fisika Antara Trimetoprim dan Sulfametoksazol dengan Metode Kontak Kofler dan Reaksi Kristalisasi, *Majalah Farmasi Indonesia*, 21(1), 32-39.
- Zhang, Y., Wrzesinski, A., Moses, M., Bertrand, H., 2010, Comparison of *superdisintegrants* in orally disintegrating tablets, *Pharm Tech*, 54-61.

Lampiran 1. Sertifikat Analisis

1. Ketoprofen



## 湖北迅达药业股份有限公司

Hubei Xunda Pharmaceutical Co., Ltd.

### 检验报告书

### CERTIFICATE OF ANALYSIS

表格一:

品名 Name of Product	Ketoprofen Micronized	包装规格 packaging specification	25kg/drum
批号 Lot No.	KFO-1605010 ✓	批量 Batch Weight	500kg
颗粒度 Particle Size	90%min.<40um	报告日期 Report Date	2016.05.08
生产日期 MFG. Date	2016.04.29 ✓	复检日期 Retest Date	2019.04.28 ✓

表格二:

分析项目 Analytical Contents	分析结果 Analytical Results	标准 Standard	
外观 Appearance	White crystalline powder	白色或类白色结晶或结晶性粉末。 White or almost white, crystalline powder.	
溶解性 Solubility	Meets	不溶于水，易溶于丙酮、乙醇和二氯甲烷。 practically insoluble in water, freely soluble in acetone, in ethanol(96 per cent) and in methylene chloride.	
鉴别 Identification		A. 供试品的红外图谱与标准图谱一致。 IR spectrum of sample is the same with USP CRS spectrum. B. 供试品溶液的紫外图谱与对照品标准品溶液的图谱一致。以干基计，两者在 258nm 处吸收系数的差异不超过 3.0%。 Absorptivities at the wavelength of maximum absorbance at about 258nm do not differ by more than 3.0% calculated on the dried basis.	
熔点 Melting Range	95.1~95.5℃	92~97℃	
比旋度(以干品计) Specific Rotation	0°	+1°~-1°	
干燥失重 Loss on Drying	0.15%	0.5% Max	
炽灼残渣 Residue on Ignition	0.04%	0.2% Max	
重金属 Heavy Metals	0.002% Max	0.002% Max	
色谱纯度 Chromatographic Purity			
单个杂质 Single Impurity	0.10%	0.2% Max	
总杂质 Total Impurities	0.15%	1.0% Max	
含量 Assay	99.7%	98.5~101.0%	
残留溶剂 Residual solvents	甲醇 Methanol	ND	2000 ppm Max
	乙醇 Ethanol	146ppm	5000 ppm Max
	苯 Benzene	ND	2 ppm Max
	甲苯 Toluene	ND	800 ppm Max

Packaging and storage: Properly in tight containers

结论: 符合《美国药典》11.42版(《美国药典》2013版)

Conclusion: Complies with requirements of USP 11.42 BP2013.

质量保证: 朱俊  
QA Dept. Manager:

复核人: 朱俊忠  
Reinspector:


检验人: 吴静 吴新贵  
Tester:

地址: 湖北省武穴市田镇镇马口医药工业园 P.C.: 435400 Fax: 0713-6217004 Tel: 0713-6212945  
Site: Makou Pharmaceutical Chemical Industry Zone, Tian Town, Wu穴 City, Hubei Province, China.

PT. Kolosal Pratama



## 2. Beta Siklodekstrin

 <b>ROQUETTE</b>		
LC 1 BSLA CERTIFICATE OF ANALYSIS / COMPLIANCE	PAGE 1	
PT SIGMA HUSADA JALAN DAM HOGOT KM 17 JAKARTA 11840 INDONESIA		
KLEPTOSE STD - BETA-CYCLODEXTRINE ----- 341001 B  EXPIRE DATE.	CUSTOMER.... SIGMA HUSADA/INDONES  INVOICE..... UK035X1 TONNAGE..... 5.000 KG CONTRACT.... GG7154M ORDER..... RQF-01/14 BATCH..... E1034 MANUFACTURED 10 DECEMBER 2013  10 DEC 2018	
E.P.		
DESCRIPTION	WHITE ,CRYSTALLINE POWDER	
APPEARANCE IN SOLUTION APPEARANCE IN SOLUTION ASSAY RELATED SUBSTANCES-ALPHA FORM RELATED SUBSTANCES-GAMMA FORM RELATED SUBSTANCES-OTHER FORMS PH IN SOLUTION SPECIFIC OPTICAL ROTATION REDUCING SUGARS ABSORBANCE FROM 230 TO 250 NM ABSORBANCE FROM 250 TO 750 NM EXTRACTION SOLVENT	CLEAR COLORLESS % % % % DEGRES % % % EPH	CONFORM CONFORM 99,8 < 0,10 0,10 < 0,50 5,5 + 163 < 0,10 0,01 0,002 < 1,0

3. Crospovidone

**BASF**  
We create chemistry

Certificate of Analysis  
BASF South East Asia Pte. Ltd.

Please note that the certificates of analysis are also conveniently available online and around the clock at [www.eportal.basf.com](http://www.eportal.basf.com)

PT. GLOBAL CHEMINDO MEGATRADING  
KAWASAN INDUSTRI PULOGADUNG  
13000 JAKARTA TIMUR  
Indonesia

2016-03-07  
ENQOK  
Fr. Dr. Anna Fleiter  
+62 821 60-82890  
Certificate No 2414  
Page 2 of 3

Certificate of Analysis according to DIN 55205-18-4.2.2

Kollidon® CL

40KG PE-Drum, removable head  
Purchase Order/Customer Product  
2316000252  
00000000000000000000

Material	50000695
Order	6002982258 000010
Delivery	8204671746 000010
Lot	01281329510
Lot/Cty	200 600 KIG
Total	200.000 KIG
Transport	L190300013

Test Parameter	Requirements	UVR	Results
Total combined yeasts/moulds count (TYMC) Test method Ph. Eur., 2.6.12	Max.: 20	CFU/g	<10

\*Test is verified on random samples only.  
\*\* Particle size, Type A: more than 15% of the residue fraction have a diameter of more than 60µm

The product meets the requirements of the following monographs:  
"Crospovidone" Type A of Ph. Eur. 8th edition, USP38/4031, JP 16th ed. Supplement 1

Manufacturers: BASF SE  
Carl-Bosch-Str. 28  
67060 Ludwigshafen  
Germany

QC-Reference-No. 15C13858


**KALBE**  
**QC CHECK**

Tanggal 20.03.16  
Pdt. Approval [Signature]

The aforementioned data shall constitute the agreed contractual quality of the product at the time of packing of raw. This data are controlled at regular intervals as part of our quality assurance program. Neither these data nor the properties of product specimens shall imply any health-related guarantee of certain properties or of fitness for a specific purpose. No liability or warranty can be derived therefrom.

This is a computer-generated document. No signature is required.

## 4. Sodium Starch Glycolate


**永日化學工業股份有限公司**  
 YUNG ZIP CHEMICAL IND. CO., LTD.

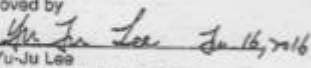
總機：43787 台中市大甲區延平路工業區坊四路10號  
 ADD: 5F, Yu Shin Road, Youth Industrial District, Dajia, Taichung, Taiwan 43787, R.O.C.  
 TEL: +886-4-26811364 FAX: +886-4-26811367


**CERTIFICATE OF ANALYSIS**  
**Sodium Starch Glycolate (DST)**

Batch no.: SSG0016090  
 Manufacturing date: May 19, 2016  
 Retest date: May 18, 2019  
 Monographs following: USP 38-NF33


Test Item	Specification	Result
Description	A white or almost white, fine, tasteless, odorless, free-flowing powder, very hygroscopic.	A white fine tasteless odorless free-flowing powder very hygroscopic.
Identification		
A. Infrared absorption	: Conformed to Working Standard.	Conformed to Working Standard.
B. Iodine test	: The solution becomes blue to violet.	The solution becomes blue.
C. Potassium pyroantimonate test	: A dense white precipitate is formed.	A dense white precipitate is formed.
D. Flame test	: An intense yellow color to nonluminous flame.	An intense yellow color flame.
Microbial limits	: Absence of <i>Salmonella</i> species and <i>Escherichia coli</i>	Negative
pH	: Between 5.5 and 7.5.	6.0
Limit of Iron	: ≤ 20 ppm.	<20 ppm
Heavy metals	: ≤ 20 ppm.	<20 ppm
Loss on drying	: ≤ 10.0 %.	2.7 %
Sodium chloride	: ≤ 7.0 %.	4.1 %
Sodium glycolate	: ≤ 2.0 %.	1.4 %
Assay of sodium	: 2.8 % - 4.2 %.	3.0 %

We certify that the above mentioned product is in conformity with the specifications.  
 The batch processing, packaging and analysis records were reviewed and found to be in compliance with GMP.

Approved by  
  
 Mr. Yu-Ju Lee  
 Manager of Quality Assurance

  
 www.yungzip.com

5. Manitol



CARGILL SRI-DIV AMIDI DERIV. SPECIAL TA  
 VIA CERESTAR 1  
 RD ROVIGO  
 I-45035 CASTELMASSA

### Certificate of Analysis/Conformity

---

Product :	C*PharmMannidex 15700	Volume (kg) :	10000
Product description :	Mannitol ✓	Order number :	17065744
Lot number :	05147318 ✓	Packing description :	70025 M70025
Best before date :	JAN 2018 ✓	Container number :	GESU0512405
*N code :	2905.4300	Number of units :	400
Contract number :	17119753	Production date :	27 JAN 2018 ✓
Customer reference :	901229		

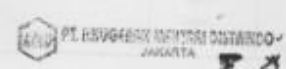
Producing Plant: Cargill srl Div. Amidi-Der-Spec - Via Cerestar 1 - 45035 Castelmassa (RO) Italy

---

**Analysis**

Parameter	Unit	Result	Min	Max
Tot. aerobic microbial count Intern. me		<1		1000
Tot. combined yeasts/moulds count Intern		<1		100
Identification C Ph. Eur. IR		pass test	pass test	pass test
Appearance of solution Ph. Eur.		pass test	pass test	pass test
Conductivity Ph. Eur.	µS/cm	1.0		20.0
Red. sugars Ph. Eur.	%	<0.1		0.1
Related substances Ph. Eur. on d.b.	%	pass test	pass test	pass test
Related substances, disregard limit Ph. E	%	0.05		0.05
Related substances, total Ph. Eur. on d.b	%	1.0		2.0
Related substances, unspecified Ph. Eur.	%	<0.05		0.10
Impurity A, Sorbitol Ph. Eur. on d.b.	%	0.9		2.0
Sum of Impurities B and C Ph. Eur. on d.b	%	0.1		2.0
Mannitol, assay Ph. Eur. on d.b.	%	99.2	97.0	102.0
Loss on drying Ph. Eur.	%	0.1		0.5
E. coli Ph. Eur. /g		absent	absent	absent
Salmonella Ph. Eur. /10g		absent	absent	absent

We herewith confirm that this batch has been tested to the quality requirements. Test results are within the agreed limits.




**KALBE**

**QC CHECK**

Tanggal : 01 Sep 2018  
 Parafr/Inisial : [Signature]

Order number : 17065744 Lot number : 05147318
Page 1/2
Date : 07 Sep 2018

6. Avicel PH 102

**JRS PHARMA**  **THE EXCIPENT FAMILY**

**VIVAPUR® 102**  
Microcrystalline Cellulose NF, Ph. Eur., JP  
**CERTIFICATE OF ANALYSIS**

Batch No	5810264727**	Manufacturing Site	Wesselnborn, Germany
Re-evaluation date	07/2021		
Manufacturing date	07/2018		

**Description**  
**Appearance** White or almost white fine or granular powder  
**Solubility** Practically insoluble in water, acetone, anhydrous ethanol and toluene; dilute acids and sodium hydroxide solution (20 g/l)

Characteristics	Acceptance Criteria	Batch result	Reference
Identification A, (1)	Violet-blue color	Passes*	Ph. Eur., NF, JP
Ident B, (2) Degree of polymerisation	Max. 350	237	Ph. Eur., NF, JP
Identification (2)	Stable suspension	Passes*	JP
Conductivity	Max. 50 µS/cm	19 µS/cm	Ph. Eur., NF, JP
Ether-soluble substances	Max. 0.05 %	0.01 %	Ph. Eur., NF, JP
Heavy metals	Max. 10 ppm	< 10 ppm*	JRS Method
Loss on drying	Max. 7.0 %	2.7 %	Ph. Eur., USP, JP
pH	5.0 - 7.0	6.4	Ph. Eur., USP, JP
Solubility	Dissolves completely	Passes*	Ph. Eur.
Sulphated ash / residue on ignition	Max. 0.05 %	< 0.05 %*	Ph. Eur., USP, JP
Water-soluble substances	Max. 0.24 %	0.05 %	Ph. Eur., NF, JP
Total aerobic microbial count (TAMC)	10 <sup>4</sup> cfu/g	Passes*	Ph. Eur., USP, JP
Total molds and yeasts count (TYMC)	20 cfu/g	Passes*	Ph. Eur., USP, JP
E. coli, Pseudomonas aeruginosa, Staph. aureus	Absent in 1 g	Absent*	Ph. Eur., USP, JP
Salmonella spec.	Absent in 10 g	Absent*	Ph. Eur., USP, JP
Bulk density	0.20 - 0.33 g/mL	0.30 g/mL	NF, JP
Particle size (retained on air jet sieve)			
> 20 µm (60 mesh)	Max. 8 %	< 1 %	JRS Method
> 75 µm (200 mesh)	Min. 45 %	57 %	
> 32 µm (400 mesh)	Min. 70 %	80 %	
Particle size (Laser diffraction)			JRS Method
	d10: 20 - 50 µm	32 µm	
	d50: 90 - 150 µm	134 µm	
	d90: 190 - 300 µm	256 µm	
Dark particles (process artifacts)**	Max. 9/ 500 cm <sup>2</sup>		JRS Method
Degree of brightness**	Min. 98 %		JRS Method
Powder flow - angle of repose**	Max. 42°		JRS Method

\* Results reported are expected results based on periodic testing.  
 \*\* In-house specification, results not certified.

The batch described by this certificate meets the requirements of Ph. Eur., NF, and JP monographs for Microcrystalline Cellulose (current edition), it complies with E 480 (j) monograph (2010/12) and all relevant EU Food Regulations. It is released in the bags of the results specified. VIVAPUR is manufactured under GMP for excipients according to IPEC and USP <1078>. The raw materials, manufacturing process, and product do not contain any of the solvents listed in Residual Solvents (Ph. Eur. <5.4>, USP <457>).

Storage recommendation: Protect from excessive heat and moisture.  
 Keep containers closed.

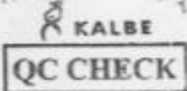
Labeling of the packaging had to be done with black- and white labels due to shipping delays of coloured prints. Hence we confirm that the above mentioned batch was manufactured and packaged at JRS manufacturing site Wesselnborn, Germany.

July 14, 2018  
 Ref: 31577-27-1500-1

R. Gohle  
 QC MICROCELLULOSE WEISENBORN

Headquarters  
 JRS PHARMA GmbH & Co. KG

USA - GmbH  
 JRS PHARMA LP



Tanggal : 14/07/2018  
 Para/Initial : fms

**Lampiran 2. Pembuatan Kurva Kalibrasi Ketoprofen dalam Medium *Buffer* HCl pH 1,2**

Konsentrasi ( $\mu\text{g/mL}$ )	Absorbansi
3	0,216
4	0,279
5	0,347
6	0,411
7	0,495
8	0,555

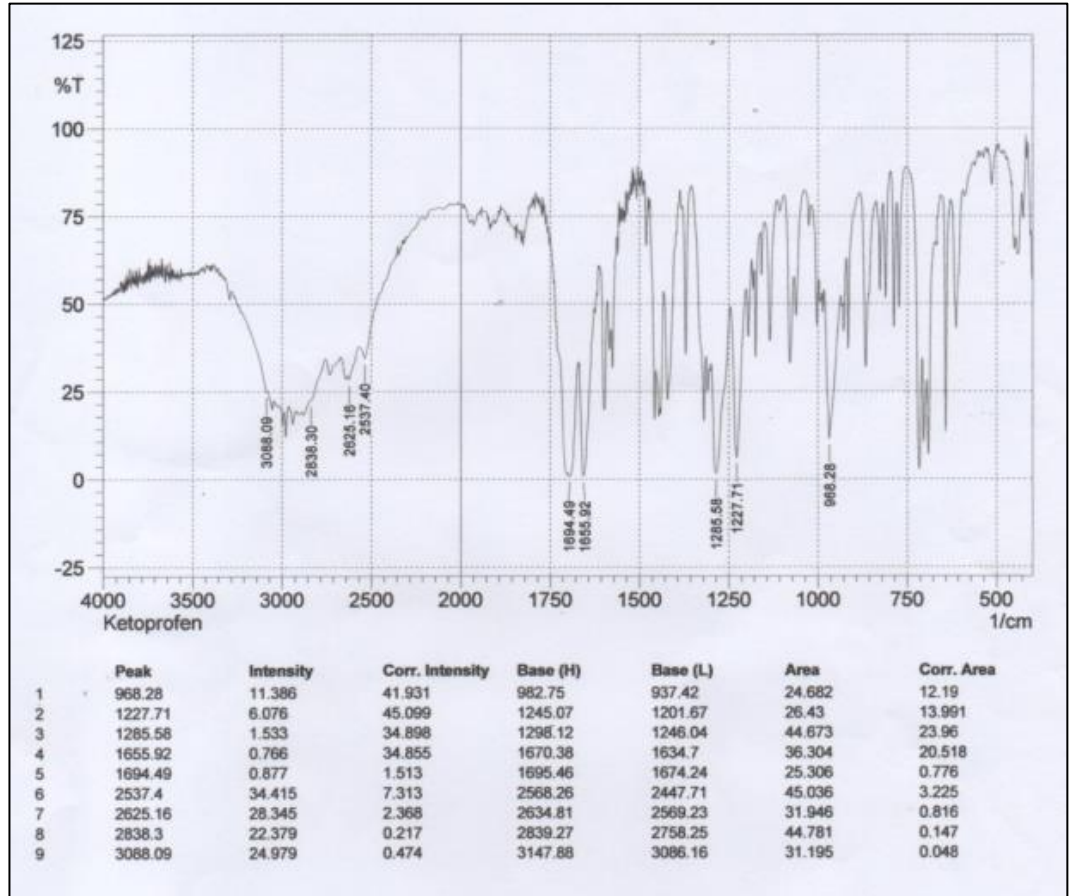
Dari regresi linear antara konsentrasi versus absorbansi diperoleh persamaan:

$$y = 0,068771428x + 0,00559047619$$

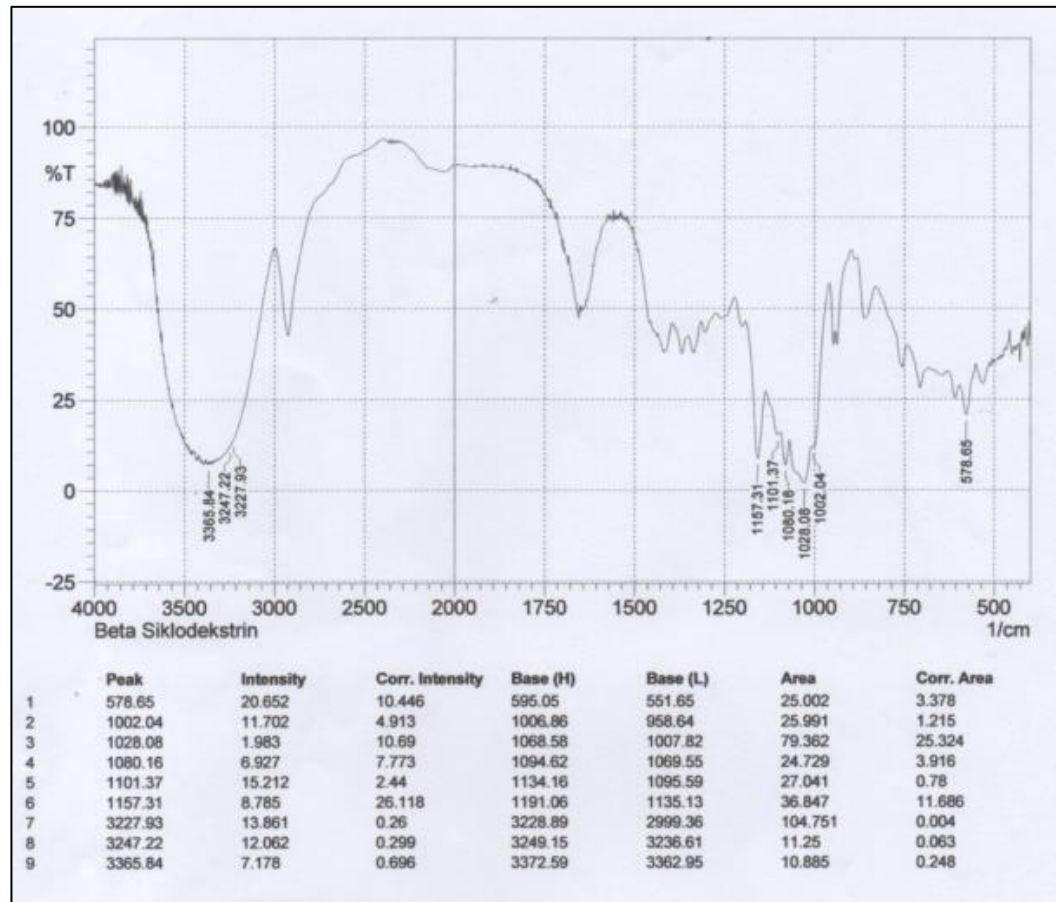
$$R = 0,999140741$$

### Lampiran 3. Hasil Uji Karakterisasi FTIR

#### 1. Ketoprofen

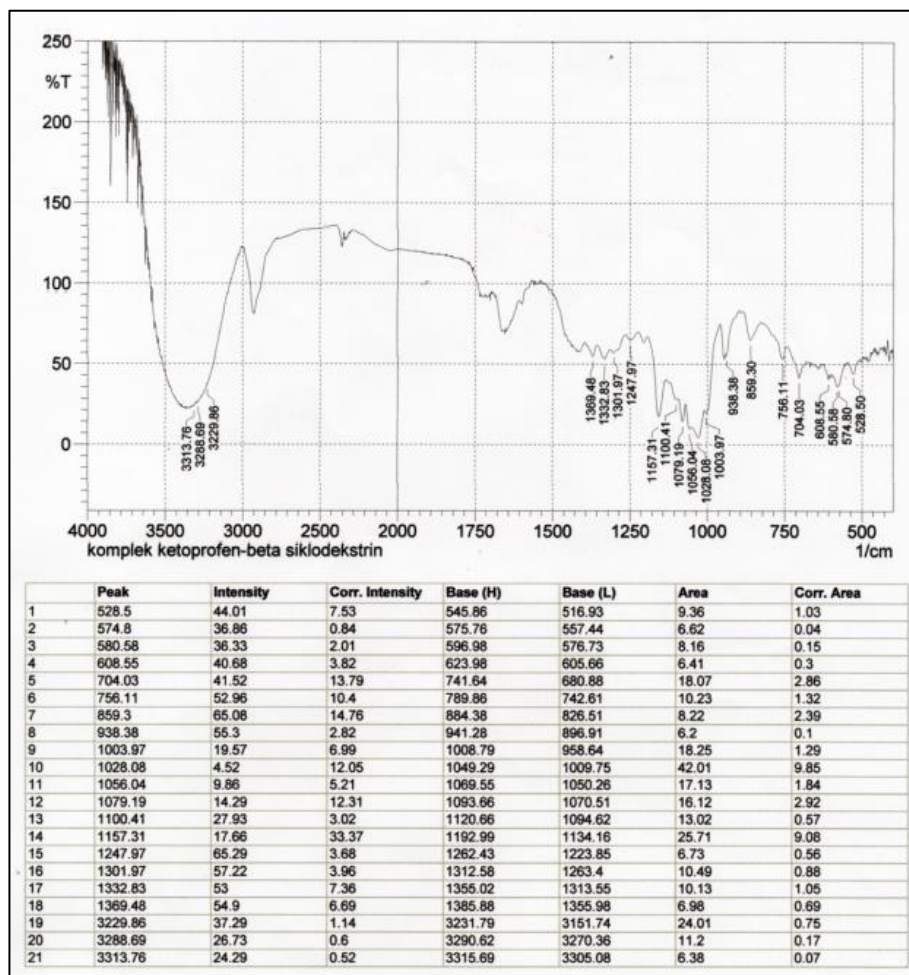


## 2. Beta Siklodekstrin



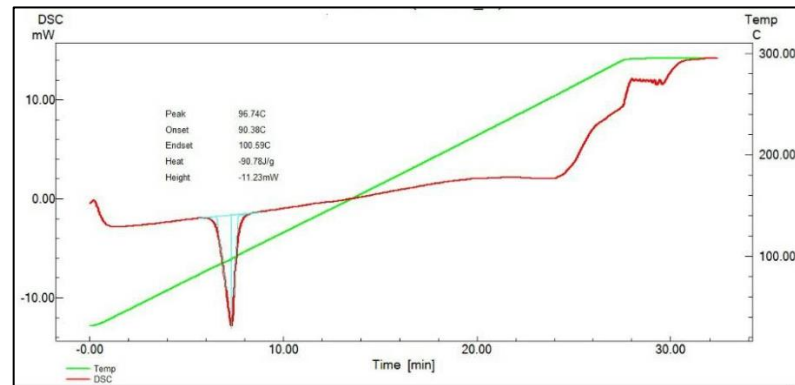


### 3. Kompleks Ketoprofen – Beta Siklodekstrin

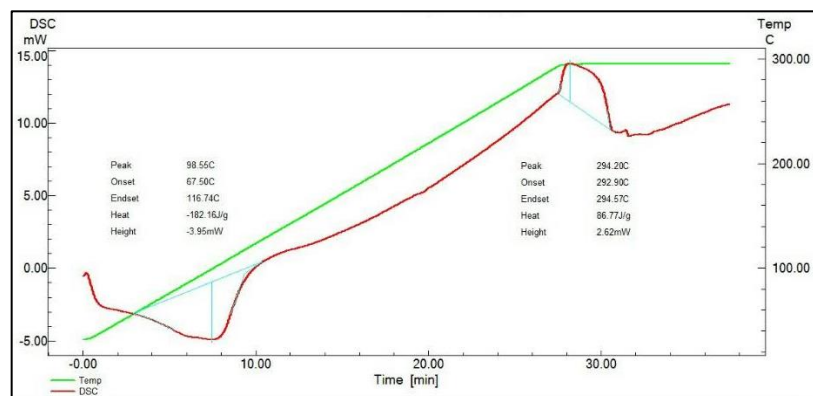


## Lampiran 4. Hasil Karakterisasi Analisis DSC

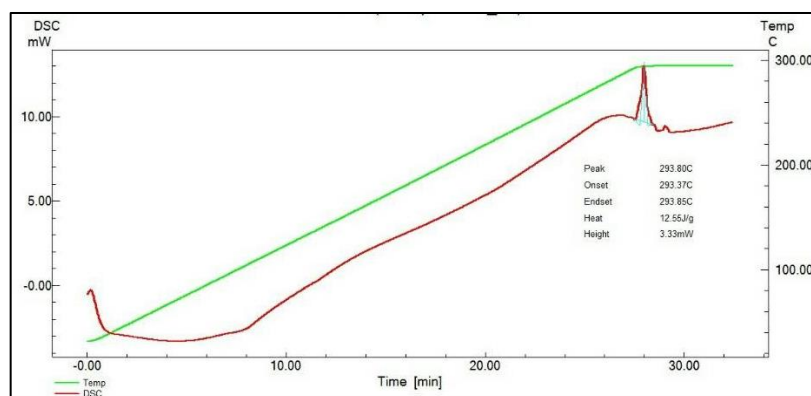
### 1. Ketoprofen



### 2. Beta Siklodekstrin



### 3. Kompleks Ketoprofen – Beta Siklodekstrin



**Lampiran 5. Hasil Uji Kelarutan Ketoprofen dan Kompleks Inklusi Ketoprofen- $\beta$ -Siklodekstrin Kadar Ketoprofen dalam Kompleks**

**1. Kelarutan Ketoprofen**

Replikasi	Absorbansi	Faktor Pengenceran	Konsentrasi ( $\mu\text{g/mL}$ )	Kadar (mg/ml)
1	0,471	20	6,767	0,14
2	0,468	20	6,724	0,13
3	0,475	20	6,826	0,14
Rerata $\pm$ SD				0,135 $\pm$ 0,001

**2. Kelarutan Kompleks Inklusi**

Replikasi	Absorbansi	Faktor Pengenceran	Konsentrasi ( $\mu\text{g/mL}$ )	Kadar (mg/ml)
1	0,698	50	10,068	0,50
2	0,711	50	10,257	0,51
3	0,703	50	10,141	0,51
Rerata $\pm$ SD				0,508 $\pm$ 0,005

## Lampiran 6. Hasil Analisis *Paired T-Test* Uji Kelarutan

### Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
kelarutan_ketoprofen	.253	3	.	.964	3	.637
kelarutan_kompleks_inkl usi	.219	3	.	.987	3	.780

a. Lilliefors Significance Correction

### T-Test

[DataSet1] G:\TESIS\kelarutan.sav

### Paired Samples Statistics

	Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1 kelarutan_ketoprofen	.13533	3	.001528	.000882
kelarutan_kompleks_inkl usi	.50767	3	.005033	.002906

### Paired Samples Correlations

	N	Correlation	Sig.
Pair 1 kelarutan_ketoprofen & kelarutan_kompleks_inkl usi	3	-.434	.715

### Paired Samples Test

	Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
				Lower	Upper			
Pair 1 kelarutan_ketoprofen - kelarutan_kompleks_inkl usi	-.372333	.005859	.003383	-.386889	-.357778	-110.061	2	.000

### Lampiran 7. Hasil Penetapan Kadar Ketoprofen dalam Kompleks

Replikasi	Berat kompleks inklusi yang ditimbang (mg)	Berat ketoprofen dalam kompleks inklusi (mg)		Kadar zat (%)	
		Teoritis	Yang diperoleh	Bulk	Kompleks Inklusi
1	248,16	25	23,95	95,80	9,65
2	248,16	25	24,10	96,38	9,71
3	248,16	25	24,53	98,12	9,89
Rerata ± SD				96,77 ± 1,21	9,75 ± 0,12

### Lampiran 8. Data Hasil Evaluasi Kecepatan Alir Serbuk

Kode Formulasi	Replikasi						Rerata gram/detik	SD
	1		2		3			
	detik	gram/detik	detik	gram/detik	detik	gram/detik		
Run 1	5,2	19,23	5,4	18,52	5,1	19,61	19,12	0,55
Run 2	5,8	17,24	5,6	17,86	5,2	19,23	18,11	1,02
Run 3	5,2	19,23	5,0	20,00	5,3	18,87	19,37	0,58
Run 4	5,2	19,23	4,9	20,41	5,0	20,00	19,88	0,60
Run 5	5,4	18,52	5,6	17,86	5,5	18,18	18,19	0,33
Run 6	5,2	19,23	5,2	19,23	5,3	18,87	19,11	0,21
Run 7	5,3	18,87	5,0	20,00	4,8	20,83	19,90	0,99
Run 8	5,2	19,23	5,3	18,87	5,4	18,52	18,87	0,36

## Lampiran 9. Data Hasil Evaluasi Tablet

### 1. Penetapan Kadar

#### Run 1

Replikasi	Bobot 20 tablet (mg)	Bobot Serbuk (mg)	Abs	kadar (mg)	kadar (%)
1	8051	402,55	0,354	25,33	101,32
2	8026	401,30	0,352	25,19	100,74
3	8015	400,75	0,347	24,82	99,29
Rerata =				25,11	100,45
SD =				0,214	0,856

#### Run 2

Replikasi	Bobot 20 tablet (mg)	Bobot Serbuk (mg)	Abs	kadar (mg)	kadar (%)
1	8007	400,35	0,353	25,26	101,03
2	8024	401,20	0,352	25,19	100,74
3	7992	399,60	0,346	24,75	99,00
Rerata =				25,06	100,26
SD =				0,225	0,899

#### Run 3

Replikasi	Bobot 20 tablet (mg)	Bobot Serbuk (mg)	Abs	kadar (mg)	kadar (%)
1	8090	404,5	0,361	25,84	103,36
2	8052	402,6	0,354	25,33	101,32
3	8086	404,3	0,356	25,48	101,91
Rerata =				25,55	102,20
SD =				0,214	0,856

#### Run 4

Replikasi	Bobot 20 tablet (mg)	Bobot Serbuk (mg)	Abs	kadar (mg)	kadar (%)
1	8076	403,8	0,352	25,19	100,74
2	8092	404,6	0,353	25,26	101,03
3	8050	402,5	0,352	25,19	100,74
Rerata =				25,21	100,84
SD =				0,034	0,137

#### Run 5

Replikasi	Bobot 20 tablet (mg)	Bobot Serbuk (mg)	Abs	kadar (mg)	kadar (%)
1	8078	403,90	0,354	25,33	101,32
2	8018	400,90	0,347	24,82	99,29
3	8036	401,80	0,348	24,89	99,58
Rerata =				25,02	100,06
SD =				0,225	0,899

#### Run 6

Replikasi	Bobot 20 tablet (mg)	Bobot Serbuk (mg)	Abs	kadar (mg)	kadar (%)
1	8045	402,25	0,351	25,11	100,45
2	8077	403,85	0,354	25,33	101,32
3	8043	402,15	0,350	25,04	100,16
Rerata =				25,16	100,65
SD =				0,124	0,494

#### Run 7

Replikasi	Bobot 20 tablet (mg)	Bobot Serbuk (mg)	Abs	kadar (mg)	kadar (%)
1	8058	402,90	0,356	25,48	101,91
2	8025	401,25	0,352	25,19	100,74
3	8030	401,50	0,351	25,11	100,45
Rerata =				25,26	101,03
SD =				0,157	0,628

#### Run 8

Replikasi	Bobot 20 tablet (mg)	Bobot Serbuk (mg)	Abs	kadar (mg)	kadar (%)
1	8062	403,10	0,356	25,48	101,91
2	8076	403,80	0,356	25,48	101,91
3	8044	402,20	0,353	25,26	101,03
Rerata =				25,40	101,61
SD =				0,103	0,411

## 2. Uji Keragaman Bobot

Tablet	Kode Formulasi							
	Run 1		Run 2		Run 3		Run 4	
	Bobot Tablet (mg)	Kadar Zat Aktif (%)	Bobot Tablet (mg)	Kadar Zat Aktif (%)	Bobot Tablet (mg)	Kadar Zat Aktif (%)	Bobot Tablet (mg)	Kadar Zat Aktif (%)
1	402	100,63	400	99,96	400	100,91	402	100,29
2	404	101,13	401	100,21	394	99,40	403	100,54
3	401	100,37	402	100,46	406	102,42	405	101,04
4	400	100,12	403	100,71	406	102,42	399	99,54
5	400	100,12	400	99,96	407	102,68	406	101,29
6	403	100,88	404	100,96	406	102,42	407	101,54
7	402	100,63	401	100,21	407	102,68	406	101,29
8	402	100,63	404	100,96	408	102,93	397	99,04
9	403	100,88	398	99,46	409	103,18	407	101,54
10	396	99,12	399	99,71	408	102,93	410	102,29
$\Sigma x =$	4013	1004,50	4012	1002,60	4051	1021,96	4042	1008,392
$x =$	401,30	100,45	401,20	100,26	405,10	102,20	404,20	100,84
SD =	2,26	0,57	2,04	0,51	4,61	1,16	3,97	0,99
CV =		0,56		0,51		1,14		0,98
M =		100,45		100,26		101,50		100,84
ks =		1,36		1,23		2,79		2,37
NP =		1,36		1,23		3,48		2,37

Tablet	Kode Formulasi							
	Run 5		Run 6		Run 7		Run 8	
	Bobot Tablet (mg)	Kadar Zat Aktif (%)	Bobot Tablet (mg)	Kadar Zat Aktif (%)	Bobot Tablet (mg)	Kadar Zat Aktif (%)	Bobot Tablet (mg)	Kadar Zat Aktif (%)
1	404	100,61	401	99,75	406	102,17	403	101,59
2	401	99,86	403	100,25	401	100,91	402	101,34
3	395	98,37	403	100,25	408	102,67	406	102,35
4	402	100,11	403	100,25	402	101,16	405	102,09
5	403	100,36	405	100,74	400	100,66	404	101,84
6	402	100,11	402	100,00	402	101,16	406	102,35
7	403	100,36	406	100,99	396	99,65	398	100,33
8	407	101,36	407	101,24	404	101,66	404	101,84
9	393	97,87	408	101,49	400	100,66	397	100,08
10	408	101,61	408	101,49	396	99,65	406	102,35
$\Sigma x =$	4018	1000,637	4046	1006,453	4015	1010,331	4031	1016,147
$x =$	401,80	100,06	404,60	100,65	401,50	101,03	403,10	101,61
SD =	4,69	1,17	2,55	0,63	3,87	0,97	3,25	0,82
CV =		1,17		0,63		0,96		0,81
M =		100,06		100,65		101,03		101,50
ks =		2,80		1,52		2,33		1,96
NP =		2,80		1,52		2,33		2,08



### 3. Uji Keseragaman Kandungan

Persamaan Kurva Kalibrasi

$$y = 0,068771428x + 0,00559047619$$

$$R = 0,999140741$$

#### Run 1

No	Abs	Konsentrasi (mg/L)	Kadar tablet (mg)	Bobot tablet (mg)	Kandungan (mg)	Kandungan (%)
1	0,346	4,950	24,75	401	24,81	98,81
2	0,353	5,052	25,26	404	25,51	101,60
3	0,352	5,037	25,19	402	25,31	100,80
4	0,354	5,066	25,33	403	25,52	101,64
5	0,321	4,586	22,93	400	22,93	91,33
6	0,325	4,645	23,22	400	23,22	92,48
7	0,345	4,935	24,68	402	24,80	98,77
8	0,320	4,572	22,86	396	22,63	90,13
9	0,352	5,037	25,19	403	25,37	101,05
10	0,330	4,717	23,59	400	23,59	93,93
Rerata =						97,05
SD =						4,58
CV (%) =						4,72
M =						98,50
ks =						11,00
Nilai Penerimaan (NP) =						12,45

**Run 2**

No	Abs	Konsentrasi (mg/L)	Kadar tablet (mg)	Bobot tablet (mg)	Kandungan (mg)	Kandungan (%)
1	0,340	4,863	24,31	401	24,37	97,26
2	0,336	4,804	24,02	402	24,14	96,34
3	0,337	4,819	24,10	402	24,22	96,63
4	0,357	5,110	25,55	404	25,80	102,97
5	0,360	5,153	25,77	406	26,15	104,36
6	0,369	5,284	26,42	407	26,88	107,28
7	0,336	4,804	24,02	402	24,14	96,34
8	0,340	4,863	24,31	403	24,50	97,75
9	0,345	4,935	24,68	401	24,74	98,72
10	0,340	4,863	24,31	403	24,50	97,75
					Rerata =	99,54
					SD =	3,89
					CV (%) =	3,91
					M =	99,54
					ks =	9,34
					Nilai Penerimaan (NP) =	9,34

**Run 3**

No	Abs	Konsentrasi (mg/L)	Kadar tablet (mg)	Bobot tablet (mg)	Kandungan (mg)	Kandungan (%)
1	0,360	5,153	25,77	411	26,48	103,62
2	0,364	5,212	26,06	408	26,58	104,03
3	0,353	5,052	25,26	410	25,89	101,33
4	0,355	5,081	25,40	409	25,98	101,66
5	0,341	4,877	24,39	394	24,02	94,01
6	0,356	5,095	25,48	406	25,86	101,21
7	0,358	5,124	25,62	407	26,07	102,04
8	0,352	5,037	25,19	406	25,56	100,05
9	0,339	4,848	24,24	400	24,24	94,87
10	0,343	4,906	24,53	399	24,47	95,77
					Rerata =	99,86
					SD =	3,64
					CV (%) =	3,65
					M =	99,86
					ks =	8,74
					Nilai Penerimaan (NP) =	8,74

**Run 4**

No	Abs	Konsentrasi (mg/L)	Kadar tablet (mg)	Bobot tablet (mg)	Kandungan (mg)	Kandungan (%)
1	0,357	5,110	25,55	409	26,12	103,63
2	0,338	4,834	24,17	397	23,99	95,15
3	0,368	5,270	26,35	413	27,21	107,91
4	0,358	5,124	25,62	410	26,26	104,17
5	0,356	5,095	25,48	403	25,67	101,81
6	0,354	5,066	25,33	407	25,77	102,24
7	0,343	4,906	24,53	397	24,35	96,58
8	0,355	5,081	25,40	399	25,34	100,52
9	0,342	4,892	24,46	405	24,76	98,23
10	0,342	4,892	24,46	390	23,85	94,59
					Rerata =	100,48
					SD =	4,31
					CV (%) =	4,29
					M =	100,48
					ks =	10,34
					Nilai Penerimaan (NP) =	10,34

**Run 5**

No	Abs	Konsentrasi (mg/L)	Kadar tablet (mg)	Bobot tablet (mg)	Kandungan (mg)	Kandungan (%)
1	0,346	4,950	24,75	403	24,93	99,66
2	0,354	5,066	25,33	408	25,84	103,27
3	0,353	5,052	25,26	404	25,51	101,96
4	0,334	4,775	23,88	407	24,29	97,10
5	0,323	4,615	23,08	401	23,13	92,47
6	0,333	4,761	23,80	395	23,51	93,95
7	0,325	4,645	23,22	393	22,82	91,19
8	0,333	4,761	23,80	388	23,09	92,29
9	0,334	4,775	23,88	407	24,29	97,10
10	0,331	4,732	23,66	388	22,95	91,72
					Rerata =	96,07
					SD =	4,42
					CV (%) =	4,60
					M =	98,50
					ks =	10,61
					Nilai Penerimaan (NP) =	13,04

**Run 6**

No	Abs	Konsentrasi (mg/L)	Kadar tablet (mg)	Bobot tablet (mg)	Kandungan (mg)	Kandungan (%)
1	0,350	5,008	25,04	406	25,42	101,02
2	0,337	4,819	24,10	384	23,13	91,94
3	0,354	5,066	25,33	412	26,09	103,70
4	0,359	5,139	25,69	411	26,40	104,93
5	0,358	5,124	25,62	407	26,07	103,62
6	0,346	4,950	24,75	406	25,12	99,84
7	0,356	5,095	25,48	407	25,92	103,03
8	0,358	5,124	25,62	408	26,13	103,87
9	0,326	4,659	23,30	401	23,35	92,82
10	0,356	5,095	25,48	411	26,18	104,04
					Rerata =	100,88
					SD =	4,73
					CV (%) =	4,69
					M =	100,88
					ks =	11,36
					Nilai Penerimaan (NP) =	11,36

**Run 7**

No	Abs	Konsentrasi (mg/L)	Kadar tablet (mg)	Bobot tablet (mg)	Kandungan (mg)	Kandungan (%)
1	0,354	5,066	25,33	417	26,41	104,54
2	0,354	5,066	25,33	409	25,90	102,54
3	0,369	5,284	26,42	408	26,95	106,69
4	0,356	5,095	25,48	415	26,43	104,64
5	0,376	5,386	26,93	414	27,87	110,34
6	0,374	5,357	26,79	412	27,59	109,22
7	0,35	5,008	25,04	404	25,29	100,12
8	0,365	5,226	26,13	408	26,65	105,52
9	0,35	5,008	25,04	396	24,79	98,14
10	0,349	4,993	24,97	395	24,66	97,61
					Rerata =	103,94
					SD =	4,35
					CV (%) =	4,18
					M =	101,50
					ks =	10,43
					Nilai Penerimaan (NP) =	12,87

**Run 8**

No	Abs	Konsentrasi (mg/L)	Kadar tablet (mg)	Bobot tablet (mg)	Kandungan (mg)	Kandungan (%)
1	0,346	4,950	24,75	397	24,56	96,71
2	0,354	5,066	25,33	402	25,46	100,23
3	0,353	5,052	25,26	404	25,51	100,44
4	0,334	4,775	23,88	403	24,06	94,71
5	0,352	5,037	25,19	408	25,69	101,14
6	0,333	4,761	23,80	405	24,10	94,89
7	0,325	4,645	23,22	406	23,57	92,80
8	0,333	4,761	23,80	398	23,69	93,25
9	0,334	4,775	23,88	402	24,00	94,47
10	0,331	4,732	23,66	406	24,01	94,54
Rerata =						96,32
SD =						3,14
CV (%) =						3,26
M =						98,50
ks =						7,53
Nilai Penerimaan (NP) =						9,71

**4. Uji Kekerasan Tablet**

Kode Formulasi	Replikasi (kg)					Rerata (kg)	SD
	1	2	3	4	5		
Run 1	3,80	3,30	3,90	3,30	3,10	3,48	0,35
Run 2	3,10	3,00	3,20	3,00	3,00	3,06	0,09
Run 3	3,50	3,50	3,60	3,75	3,65	3,60	0,11
Run 4	3,50	3,85	3,45	3,85	3,45	3,62	0,21
Run 5	3,15	3,10	3,00	3,10	3,20	3,11	0,07
Run 6	3,55	3,55	3,60	3,35	3,40	3,49	0,11
Run 7	3,45	3,95	3,75	3,50	3,40	3,61	0,23
Run 8	3,30	3,15	3,45	3,20	2,75	3,17	0,26

## 5. Uji Kerapuhan Tablet

Kode Formulasi	Replikasi									Rerata kerapuhan (%)	SD
	1			2			3				
	Bobot awal (mg)	Bobot akhir (mg)	kerapuhan (%)	Bobot awal (mg)	Bobot akhir (mg)	kerapuhan (%)	Bobot awal (mg)	Bobot akhir (mg)	kerapuhan (%)		
Run 1	8,219	8,160	0,715	8,219	8,156	0,767	8,268	8,236	0,387	0,62	0,206
Run 2	8,046	7,989	0,708	7,933	7,877	0,706	8,264	8,166	1,186	0,87	0,276
Run 3	8,092	8,038	0,672	8,146	8,098	0,589	8,135	8,080	0,676	0,65	0,049
Run 4	7,925	7,900	0,320	7,825	7,806	0,242	7,992	7,978	0,175	0,25	0,073
Run 5	8,063	7,998	0,800	8,129	8,062	0,824	8,188	8,118	0,855	0,83	0,028
Run 6	8,121	8,066	0,676	8,063	8,018	0,563	8,228	8,177	0,620	0,62	0,056
Run 7	8,123	8,100	0,275	8,142	8,128	0,172	8,132	8,111	0,258	0,23	0,055
Run 8	8,179	8,115	0,780	8,215	8,152	0,767	8,048	7,999	0,609	0,72	0,095

## 6. Uji Waktu Disintegrasi In Vitro

Kode Formulasi	Replikasi (detik)						Rerata (detik)	SD
	1	2	3	4	5	6		
Run 1	33,5	33,1	36,5	33,0	34,2	34,6	34,15	1,3
Run 2	17,6	14,6	19,5	15,5	21,0	15,0	17,20	2,6
Run 3	34,0	41,0	38,0	32,8	35,0	45,0	37,63	4,7
Run 4	35,8	41,0	33,5	38,0	39,0	45,0	38,72	4,0
Run 5	13,2	25,0	18,0	17,8	16,0	11,7	16,95	4,7
Run 6	30,8	34,4	39,0	38,0	37,1	30,0	34,88	3,8
Run 7	40,0	33,9	37,8	42,0	40,0	42,0	39,28	3,1
Run 8	28,0	25,8	18,1	28,0	29,5	23,0	25,40	4,2

## 7. Uji Waktu Pembasahan

Kode Formulasi	Replikasi (detik)					Rerata (detik)	SD
	1	2	3	4	5		
Run 1	70,0	68,0	70,0	70,0	75,0	70,6	2,6
Run 2	46,2	49,8	41,0	45,0	40,0	44,4	4,0
Run 3	90,0	90,0	90,0	82,0	84,0	87,2	3,9
Run 4	90,0	90,0	100,0	95,0	90,0	93,0	4,5
Run 5	45,0	48,0	46,0	42,0	40,0	44,2	3,2
Run 6	71,0	73,0	75,0	65,0	70,0	70,8	3,8
Run 7	93,0	95,0	92,5	88,0	93,0	92,3	2,6
Run 8	68,0	59,0	61,0	63,0	56,0	61,4	4,5

**Lampiran 10. Data Hasil Uji Disolusi *In Vitro***

Persamaan Kurva Kalibrasi

$$y = bx + a$$

$$y = 0,068771428x + 0,00559047619$$

Keterangan Tabel:

A	= Absorbansi
B	= Faktor pengenceran
C	= Konsentrasi Ketoprofen terdisolusi ( $\mu\text{g/mL}$ )
D	= Kadar Ketoprofen terdisolusi (mg)
E	= Faktor koreksi (mg)
F	= Kadar koreksi (mL)
G	= Jumlah Ketoprofen terdisolusi (mg)
H	= % pelepasan Ketoprofen

**Run 1**

Replikasi	Bobot Tablet	Waktu (menit)	A	B	C	D	E	F	G	H	Rerata	SD
1	396	1	0,363	1	5,197	4,677	0,000	0,000	4,677	18,816	19,278	0,706
2	402	1	0,386	1	5,532	4,978	0,000	0,000	4,978	19,728		
3	401	1	0,387	1	5,546	4,991	0,000	0,000	4,991	19,829		
4	402	1	0,391	1	5,604	5,044	0,000	0,000	5,044	19,987		
5	400	1	0,354	1	5,066	4,560	0,000	0,000	4,560	18,158		
6	401	1	0,374	1	5,357	4,821	0,000	0,000	4,821	19,153		
1	396	3	0,502	2	7,218	12,993	0,052	0,052	13,045	52,475	53,925	2,806
2	402	3	0,524	2	7,538	13,569	0,055	0,055	13,624	53,987		
3	404	3	0,511	2	7,349	13,228	0,055	0,055	13,284	52,379		
4	403	3	0,512	2	7,364	13,255	0,056	0,056	13,311	52,615		
5	400	3	0,508	2	7,305	13,150	0,051	0,051	13,201	52,571		
6	401	3	0,576	2	8,294	14,930	0,054	0,054	14,983	59,522		
1	396	5	0,660	2	9,516	17,128	0,144	0,196	17,325	69,692	68,975	1,922
2	402	5	0,634	2	9,138	16,448	0,151	0,206	16,654	65,994		
3	404	5	0,687	2	9,908	17,835	0,147	0,202	18,037	71,122		
4	403	5	0,669	2	9,647	17,364	0,147	0,203	17,567	69,440		
5	400	5	0,672	2	9,690	17,442	0,146	0,197	17,639	70,248		
6	401	5	0,645	2	9,298	16,736	0,166	0,219	16,955	67,355		
1	396	10	0,695	2	10,025	18,044	0,190	0,335	18,379	73,933	71,603	1,972
2	402	10	0,648	2	9,341	16,814	0,183	0,334	17,148	67,951		
3	404	10	0,692	2	9,981	17,966	0,198	0,345	18,311	72,201		
4	403	10	0,688	2	9,923	17,861	0,193	0,340	18,201	71,947		
5	400	10	0,679	2	9,792	17,626	0,194	0,340	17,966	71,547		
6	401	10	0,685	2	9,879	17,783	0,186	0,352	18,134	72,040		
1	396	15	0,750	2	10,824	19,484	0,200	0,391	19,875	79,950	78,036	3,091
2	402	15	0,701	2	10,112	18,201	0,187	0,370	18,571	73,591		
3	404	15	0,784	2	11,319	20,374	0,200	0,398	20,772	81,903		
4	403	15	0,758	2	10,941	19,693	0,198	0,391	20,085	79,391		
5	400	15	0,713	2	10,286	18,515	0,196	0,390	18,905	75,289		
6	401	15	0,742	2	10,708	19,275	0,198	0,384	19,658	78,093		
1	396	20	0,766	2	11,057	19,903	0,216	0,417	20,320	81,740	80,366	2,232
2	402	20	0,753	2	10,868	19,562	0,202	0,389	19,952	79,061		
3	404	20	0,768	2	11,086	19,955	0,226	0,426	20,381	80,363		
4	403	20	0,800	2	11,551	20,793	0,219	0,417	21,210	83,839		
5	400	20	0,756	2	10,912	19,641	0,206	0,402	20,043	79,819		
6	401	20	0,734	2	10,592	19,065	0,214	0,412	19,477	77,373		



## Run 2

Replikasi	Bobot Tablet (mg)	Waktu (menit)	A	B	C	D	E	F	G	H	Rerata	SD
1	403	1	0,444	1	6,375	5,737	0,000	0,000	5,737	22,724		
2	403	1	0,454	1	6,520	5,868	0,000	0,000	5,868	23,243		
3	401	1	0,385	1	5,517	4,965	0,000	0,000	4,965	19,764	21,024	2,249
4	400	1	0,372	1	5,328	4,795	0,000	0,000	4,795	19,135		
5	399	1	0,353	1	5,052	4,546	0,000	0,000	4,546	18,188		
6	402	1	0,450	1	6,462	5,816	0,000	0,000	5,816	23,092		
1	403	3	0,539	2	7,756	13,961	0,064	0,064	14,025	55,549		
2	401	3	0,509	2	7,320	13,176	0,065	0,065	13,241	52,707		
3	398	3	0,523	2	7,524	13,543	0,055	0,055	13,598	54,533	54,292	1,121
4	400	3	0,525	2	7,553	13,595	0,053	0,053	13,648	54,462		
5	399	3	0,512	2	7,364	13,255	0,051	0,051	13,305	53,226		
6	402	3	0,535	2	7,698	13,857	0,065	0,065	13,921	55,275		
1	403	5	0,677	2	9,763	17,573	0,155	0,219	17,792	70,470		
2	401	5	0,656	2	9,458	17,024	0,146	0,212	17,235	68,604		
3	398	5	0,634	2	9,138	16,448	0,150	0,206	16,653	66,788	68,678	1,646
4	400	5	0,676	2	9,748	17,547	0,151	0,204	17,751	70,836		
5	399	5	0,642	2	9,254	16,657	0,147	0,198	16,855	67,427		
6	402	5	0,651	2	9,385	16,893	0,154	0,219	17,111	67,942		
1	403	10	0,734	2	10,592	19,065	0,195	0,350	19,416	76,899		
2	401	10	0,726	2	10,475	18,856	0,189	0,336	19,191	76,390		
3	398	10	0,673	2	9,705	17,469	0,183	0,333	17,802	71,394	75,888	2,357
4	400	10	0,741	2	10,694	19,248	0,195	0,346	19,594	78,190		
5	399	10	0,715	2	10,315	18,568	0,185	0,332	18,900	75,609		
6	402	10	0,732	2	10,563	19,013	0,188	0,342	19,354	76,848		
1	403	15	0,787	2	11,362	20,452	0,212	0,407	20,859	82,618		
2	401	15	0,767	2	11,072	19,929	0,210	0,399	20,328	80,913		
3	398	15	0,754	2	10,883	19,589	0,194	0,377	19,965	80,071	82,100	1,482
4	400	15	0,772	2	11,144	20,060	0,214	0,409	20,469	81,678		
5	399	15	0,787	2	11,362	20,452	0,206	0,391	20,844	83,384		
6	402	15	0,798	2	11,522	20,740	0,211	0,399	21,139	83,935		
1	403	20	0,823	2	11,886	21,395	0,227	0,439	21,834	86,477		
2	401	20	0,796	2	11,493	20,688	0,221	0,431	21,119	84,063		
3	398	20	0,791	2	11,421	20,557	0,218	0,412	20,969	84,095	84,188	1,159
4	400	20	0,789	2	11,391	20,505	0,223	0,437	20,941	83,565		
5	399	20	0,787	2	11,362	20,452	0,227	0,434	20,886	83,552		
6	402	20	0,791	2	11,421	20,557	0,230	0,442	20,999	83,377		

## Run 3

Replikasi	Bobot Tablet (mg)	Waktu (menit)	A	B	C	D	E	F	G	H	Rerata	SD
1	400	1	0,301	1	4,296	3,866	0,000	0,000	3,866	15,131	15,445	0,852
2	394	1	0,284	1	4,048	3,643	0,000	0,000	3,643	14,477		
3	407	1	0,318	1	4,543	4,088	0,000	0,000	4,088	15,727		
4	408	1	0,343	1	4,906	4,416	0,000	0,000	4,416	16,943		
5	406	1	0,312	1	4,455	4,010	0,000	0,000	4,010	15,463		
6	400	1	0,297	1	4,237	3,814	0,000	0,000	3,814	14,926		
1	400	3	0,530	2	7,625	13,726	0,043	0,043	13,769	53,889	53,222	1,058
2	394	3	0,523	2	7,524	13,543	0,040	0,040	13,583	53,972		
3	407	3	0,543	2	7,814	14,066	0,045	0,045	14,111	54,281		
4	408	3	0,535	2	7,698	13,857	0,049	0,049	13,906	53,358		
5	406	3	0,517	2	7,436	13,385	0,045	0,045	13,430	51,787		
6	400	3	0,512	2	7,364	13,255	0,042	0,042	13,297	52,043		
1	400	5	0,663	2	9,559	17,207	0,153	0,195	17,402	68,111	67,117	1,573
2	394	5	0,659	2	9,501	17,102	0,150	0,191	17,293	68,714		
3	407	5	0,645	2	9,298	16,736	0,156	0,202	16,937	65,151		
4	408	5	0,674	2	9,719	17,495	0,154	0,203	17,698	67,909		
5	406	5	0,669	2	9,647	17,364	0,149	0,193	17,557	67,701		
6	400	5	0,634	2	9,138	16,448	0,147	0,190	16,637	65,117		
1	400	10	0,758	2	10,941	19,693	0,191	0,344	20,037	78,423	78,089	1,094
2	394	10	0,763	2	11,013	19,824	0,190	0,340	20,165	80,124		
3	407	10	0,764	2	11,028	19,850	0,186	0,342	20,193	77,672		
4	408	10	0,759	2	10,955	19,719	0,194	0,348	20,068	77,003		
5	406	10	0,762	2	10,999	19,798	0,193	0,342	20,140	77,660		
6	400	10	0,751	2	10,839	19,510	0,183	0,330	19,840	77,652		
1	400	15	0,809	2	11,682	21,028	0,219	0,410	21,438	83,907	83,341	1,339
2	394	15	0,811	2	11,711	21,081	0,220	0,410	21,491	85,394		
3	407	15	0,816	2	11,784	21,211	0,221	0,407	21,618	83,155		
4	408	15	0,819	2	11,828	21,290	0,219	0,413	21,703	83,279		
5	406	15	0,795	2	11,479	20,662	0,220	0,413	21,075	81,265		
6	400	15	0,801	2	11,566	20,819	0,217	0,400	21,218	83,046		
1	400	20	0,844	2	12,191	21,944	0,234	0,452	22,397	87,658	87,648	2,572
2	394	20	0,856	2	12,366	22,258	0,234	0,454	22,713	90,249		
3	407	20	0,823	2	11,886	21,395	0,236	0,456	21,851	84,051		
4	408	20	0,891	2	12,875	23,174	0,237	0,456	23,630	90,672		
5	406	20	0,857	2	12,380	22,285	0,230	0,450	22,734	87,664		
6	400	20	0,824	2	11,900	21,421	0,231	0,448	21,869	85,592		

**Run 4**

Replikasi	Bobot Tablet (mg)	Waktu (menit)	A	B	C	D	E	F	G	H	Rerata	SD
1	397	1	0,213	1	3,016	2,714	0,000	0,000	2,714	10,848	14,090	3,980
2	399	1	0,223	1	3,161	2,845	0,000	0,000	2,845	11,314		
3	403	1	0,305	1	4,354	3,918	0,000	0,000	3,918	15,427		
4	402	1	0,273	1	3,888	3,500	0,000	0,000	3,500	13,813		
5	399	1	0,231	1	3,278	2,950	0,000	0,000	2,950	11,731		
6	400	1	0,418	1	5,997	5,397	0,000	0,000	5,397	21,409		
1	397	3	0,408	2	5,851	10,533	0,030	0,030	10,563	42,215	41,658	0,490
2	399	3	0,400	2	5,735	10,323	0,032	0,032	10,355	41,177		
3	403	3	0,412	2	5,910	10,637	0,044	0,044	10,681	42,052		
4	402	3	0,411	2	5,895	10,611	0,039	0,039	10,650	42,035		
5	399	3	0,400	2	5,735	10,323	0,033	0,033	10,356	41,182		
6	400	3	0,401	2	5,750	10,349	0,060	0,060	10,409	41,290		
1	397	5	0,541	2	7,785	14,014	0,117	0,147	14,161	56,596	57,403	1,948
2	399	5	0,561	2	8,076	14,537	0,115	0,146	14,683	58,390		
3	403	5	0,523	2	7,524	13,543	0,118	0,162	13,704	53,956		
4	402	5	0,562	2	8,091	14,563	0,118	0,157	14,720	58,099		
5	399	5	0,555	2	7,989	14,380	0,115	0,147	14,528	57,771		
6	400	5	0,573	2	8,251	14,851	0,115	0,175	15,026	59,604		
1	397	10	0,660	2	9,516	17,128	0,156	0,273	17,401	69,546	67,569	2,531
2	399	10	0,635	2	9,152	16,474	0,162	0,276	16,750	66,609		
3	403	10	0,657	2	9,472	17,050	0,150	0,269	17,318	68,185		
4	402	10	0,623	2	8,978	16,160	0,162	0,280	16,440	64,886		
5	399	10	0,679	2	9,792	17,626	0,160	0,274	17,900	71,182		
6	400	10	0,621	2	8,949	16,108	0,165	0,280	16,388	65,004		
1	397	15	0,724	2	10,446	18,803	0,190	0,346	19,149	76,534	75,959	1,130
2	399	15	0,715	2	10,315	18,568	0,183	0,345	18,912	75,207		
3	403	15	0,718	2	10,359	18,646	0,189	0,340	18,986	74,752		
4	402	15	0,725	2	10,461	18,830	0,180	0,341	19,171	75,667		
5	399	15	0,719	2	10,374	18,673	0,196	0,356	19,028	75,668		
6	400	15	0,743	2	10,723	19,301	0,179	0,344	19,645	77,924		
1	397	20	0,758	2	10,941	19,693	0,209	0,399	20,093	80,303	79,997	2,263
2	399	20	0,789	2	11,391	20,505	0,206	0,389	20,894	83,088		
3	403	20	0,768	2	11,086	19,955	0,207	0,397	20,352	80,128		
4	402	20	0,754	2	10,883	19,589	0,209	0,389	19,977	78,850		
5	399	20	0,724	2	10,446	18,803	0,207	0,403	19,207	76,378		
6	400	20	0,773	2	11,159	20,086	0,214	0,393	20,479	81,235		

## Run 5

Replikasi	Bobot Tablet (mg)	Waktu (menit)	A	B	C	D	E	F	G	H	Rerata	SD
1	395	1	0,390	1	5,590	5,031	0,000	0,000	5,031	20,361		
2	405	1	0,446	1	6,404	5,764	0,000	0,000	5,764	22,751		
3	408	1	0,465	1	6,680	6,012	0,000	0,000	6,012	23,558	21,583	1,574
4	393	1	0,369	1	5,284	4,756	0,000	0,000	4,756	19,347		
5	404	1	0,415	1	5,953	5,358	0,000	0,000	5,358	21,202		
6	407	1	0,439	1	6,302	5,672	0,000	0,000	5,672	22,280		
1	395	3	0,540	2	7,771	13,987	0,056	0,056	14,043	56,839		
2	405	3	0,538	2	7,742	13,935	0,064	0,064	13,999	55,261		
3	408	3	0,523	2	7,524	13,543	0,067	0,067	13,609	53,327	55,173	2,849
4	393	3	0,567	2	8,163	14,694	0,053	0,053	14,747	59,991		
5	404	3	0,514	2	7,393	13,307	0,060	0,060	13,366	52,894		
6	407	3	0,516	2	7,422	13,359	0,063	0,063	13,422	52,724		
1	395	5	0,671	2	9,676	17,416	0,155	0,211	17,628	71,346		
2	405	5	0,635	2	9,152	16,474	0,155	0,219	16,693	65,894		
3	408	5	0,645	2	9,298	16,736	0,150	0,217	16,953	66,429	69,192	2,889
4	393	5	0,687	2	9,908	17,835	0,163	0,216	18,051	73,432		
5	404	5	0,659	2	9,501	17,102	0,148	0,207	17,310	68,498		
6	407	5	0,674	2	9,719	17,495	0,148	0,211	17,706	69,551		
1	395	10	0,757	2	10,926	19,667	0,194	0,349	20,016	81,013		
2	405	10	0,769	2	11,101	19,981	0,183	0,338	20,319	80,209		
3	408	10	0,767	2	11,072	19,929	0,186	0,336	20,265	79,408	79,614	1,827
4	393	10	0,756	2	10,912	19,641	0,198	0,361	20,002	81,370		
5	404	10	0,729	2	10,519	18,934	0,190	0,338	19,272	76,264		
6	407	10	0,765	2	11,043	19,877	0,194	0,343	20,219	79,423		
1	395	15	0,800	2	11,551	20,793	0,219	0,412	21,205	85,824		
2	405	15	0,823	2	11,886	21,395	0,222	0,405	21,800	86,053		
3	408	15	0,786	2	11,348	20,426	0,221	0,407	20,834	81,635	83,786	2,508
4	393	15	0,798	2	11,522	20,740	0,218	0,416	21,157	86,065		
5	404	15	0,767	2	11,072	19,929	0,210	0,400	20,329	80,448		
6	407	15	0,794	2	11,464	20,636	0,221	0,415	21,051	82,689		
1	395	20	0,779	2	11,246	20,243	0,231	0,450	20,693	83,751		
2	405	20	0,812	2	11,726	21,107	0,238	0,460	21,566	85,133		
3	408	20	0,827	2	11,944	21,499	0,227	0,448	21,948	86,001	85,921	1,920
4	393	20	0,829	2	11,973	21,552	0,230	0,449	22,000	89,497		
5	404	20	0,817	2	11,799	21,238	0,221	0,432	21,669	85,751		
6	407	20	0,819	2	11,828	21,290	0,229	0,450	21,740	85,396		

## Run 6

Replikasi	Bobot Tablet (mg)	Waktu (menit)	A	B	C	D	E	F	G	H	Rerata	SD
1	403	1	0,396	1	5,677	5,109	0,000	0,000	5,109	20,156	20,002	1,584
2	402	1	0,383	1	5,488	4,939	0,000	0,000	4,939	19,533		
3	401	1	0,373	1	5,342	4,808	0,000	0,000	4,808	19,063		
4	405	1	0,417	1	5,982	5,384	0,000	0,000	5,384	21,135		
5	400	1	0,348	1	4,979	4,481	0,000	0,000	4,481	17,810		
6	406	1	0,441	1	6,331	5,698	0,000	0,000	5,698	22,313		
1	403	3	0,568	2	8,178	14,720	0,057	0,057	14,777	58,295	56,383	2,623
2	402	3	0,568	2	8,178	14,720	0,055	0,055	14,775	58,433		
3	401	3	0,561	2	8,076	14,537	0,053	0,053	14,591	57,846		
4	405	3	0,523	2	7,524	13,543	0,060	0,060	13,602	53,396		
5	400	3	0,558	2	8,033	14,459	0,050	0,050	14,508	57,664		
6	406	3	0,517	2	7,436	13,385	0,063	0,063	13,449	52,663		
1	403	5	0,675	2	9,734	17,521	0,164	0,220	17,741	69,989	69,030	1,152
2	402	5	0,669	2	9,647	17,364	0,164	0,218	17,582	69,534		
3	401	5	0,668	2	9,632	17,338	0,162	0,215	17,553	69,590		
4	405	5	0,651	2	9,385	16,893	0,150	0,210	17,103	67,138		
5	400	5	0,652	2	9,399	16,919	0,161	0,210	17,129	68,082		
6	406	5	0,679	2	9,792	17,626	0,149	0,212	17,838	69,849		
1	403	10	0,768	2	11,086	19,955	0,195	0,358	20,313	80,135	79,776	0,437
2	402	10	0,763	2	11,013	19,824	0,193	0,356	20,181	79,810		
3	401	10	0,761	2	10,984	19,772	0,193	0,354	20,126	79,793		
4	405	10	0,762	2	10,999	19,798	0,188	0,338	20,136	79,044		
5	400	10	0,764	2	11,028	19,850	0,188	0,349	20,199	80,282		
6	406	10	0,769	2	11,101	19,981	0,196	0,345	20,326	79,592		
1	403	15	0,784	2	11,319	20,374	0,222	0,416	20,790	82,017	81,161	0,822
2	402	15	0,781	2	11,275	20,295	0,220	0,413	20,709	81,898		
3	401	15	0,772	2	11,144	20,060	0,220	0,412	20,472	81,165		
4	405	15	0,774	2	11,173	20,112	0,220	0,408	20,520	80,550		
5	400	15	0,773	2	11,159	20,086	0,221	0,409	20,494	81,457		
6	406	15	0,769	2	11,101	19,981	0,222	0,418	20,399	79,879		
1	403	20	0,800	2	11,551	20,793	0,226	0,448	21,241	83,794	82,695	2,148
2	402	20	0,788	2	11,377	20,479	0,226	0,446	20,924	82,751		
3	401	20	0,792	2	11,435	20,583	0,223	0,443	21,026	83,360		
4	405	20	0,823	2	11,886	21,395	0,223	0,443	21,838	85,725		
5	400	20	0,765	2	11,043	19,877	0,223	0,444	20,320	80,764		
6	406	20	0,767	2	11,072	19,929	0,222	0,444	20,373	79,777		

## Run 7

Replikasi	Bobot Tablet (mg)	Waktu (menit)	A	B	C	D	E	F	G	H	Rerata	SD
1	401	1	0,315	1	4,499	4,049	0,000	0,000	4,049	15,990	16,127	0,508
2	402	1	0,325	1	4,645	4,180	0,000	0,000	4,180	16,466		
3	406	1	0,332	1	4,746	4,272	0,000	0,000	4,272	16,661		
4	400	1	0,314	1	4,485	4,036	0,000	0,000	4,036	15,978		
5	402	1	0,324	1	4,630	4,167	0,000	0,000	4,167	16,414		
6	396	1	0,297	1	4,237	3,814	0,000	0,000	3,814	15,250		
1	401	3	0,469	2	6,738	12,129	0,045	0,045	12,174	48,075	47,195	0,525
2	402	3	0,464	2	6,666	11,998	0,046	0,046	12,045	47,446		
3	406	3	0,465	2	6,680	12,024	0,047	0,047	12,072	47,084		
4	400	3	0,453	2	6,506	11,710	0,045	0,045	11,755	46,537		
5	402	3	0,461	2	6,622	11,920	0,046	0,046	11,966	47,136		
6	396	3	0,452	2	6,491	11,684	0,042	0,042	11,727	46,892		
1	401	5	0,598	2	8,614	15,506	0,135	0,180	15,685	61,940	60,844	1,231
2	402	5	0,597	2	8,600	15,479	0,133	0,180	15,659	61,683		
3	406	5	0,579	2	8,338	15,008	0,134	0,181	15,189	59,243		
4	400	5	0,593	2	8,541	15,375	0,130	0,175	15,550	61,558		
5	402	5	0,574	2	8,265	14,877	0,132	0,179	15,056	59,308		
6	396	5	0,585	2	8,425	15,165	0,130	0,172	15,337	61,332		
1	401	10	0,684	2	9,865	17,756	0,172	0,307	18,064	71,332	70,993	0,853
2	402	10	0,688	2	9,923	17,861	0,172	0,305	18,166	71,560		
3	406	10	0,679	2	9,792	17,626	0,167	0,300	17,926	69,917		
4	400	10	0,681	2	9,821	17,678	0,171	0,301	17,979	71,175		
5	402	10	0,673	2	9,705	17,469	0,165	0,298	17,766	69,984		
6	396	10	0,682	2	9,836	17,704	0,169	0,298	18,002	71,988		
1	401	15	0,727	2	10,490	18,882	0,197	0,370	19,252	76,023	76,386	1,748
2	402	15	0,724	2	10,446	18,803	0,198	0,370	19,174	75,528		
3	406	15	0,765	2	11,043	19,877	0,196	0,363	20,239	78,939		
4	400	15	0,743	2	10,723	19,301	0,196	0,367	19,668	77,862		
5	402	15	0,710	2	10,243	18,437	0,194	0,359	18,796	74,041		
6	396	15	0,717	2	10,345	18,620	0,197	0,365	18,985	75,919		
1	401	20	0,785	2	11,333	20,400	0,210	0,407	20,807	82,166	81,453	1,913
2	402	20	0,754	2	10,883	19,589	0,209	0,407	19,996	78,767		
3	406	20	0,785	2	11,333	20,400	0,221	0,417	20,817	81,192		
4	400	20	0,780	2	11,261	20,269	0,214	0,411	20,680	81,869		
5	402	20	0,769	2	11,101	19,981	0,205	0,399	20,380	80,280		
6	396	20	0,797	2	11,508	20,714	0,207	0,404	21,118	84,446		

## Run 8

Replikasi	Bobot Tablet (mg)	Waktu (menit)	A	B	C	D	E	F	G	H	Rerata	SD
1	406	1	0,458	1	6,578	5,921	0,000	0,000	5,921	22,965	21,985	0,973
2	403	1	0,405	1	5,808	5,227	0,000	0,000	5,227	20,426		
3	404	1	0,428	1	6,142	5,528	0,000	0,000	5,528	21,548		
4	406	1	0,457	1	6,564	5,908	0,000	0,000	5,908	22,914		
5	406	1	0,447	1	6,419	5,777	0,000	0,000	5,777	22,407		
6	405	1	0,431	1	6,186	5,567	0,000	0,000	5,567	21,648		
1	406	3	0,440	2	6,317	11,370	0,066	0,066	11,436	44,358	44,269	0,895
2	403	3	0,432	2	6,200	11,161	0,058	0,058	11,219	43,840		
3	404	3	0,449	2	6,448	11,606	0,061	0,061	11,667	45,479		
4	406	3	0,435	2	6,244	11,239	0,066	0,066	11,305	43,850		
5	406	3	0,447	2	6,419	11,553	0,064	0,064	11,617	45,062		
6	405	3	0,426	2	6,113	11,004	0,062	0,062	11,066	43,027		
1	406	5	0,539	2	7,756	13,961	0,126	0,192	14,153	54,899	54,224	0,572
2	403	5	0,529	2	7,611	13,700	0,124	0,182	13,882	54,245		
3	404	5	0,536	2	7,713	13,883	0,129	0,190	14,073	54,857		
4	406	5	0,525	2	7,553	13,595	0,125	0,191	13,785	53,471		
5	406	5	0,531	2	7,640	13,752	0,128	0,193	13,944	54,088		
6	405	5	0,527	2	7,582	13,647	0,122	0,184	13,831	53,782		
1	406	10	0,632	2	9,109	16,395	0,155	0,281	16,677	64,687	64,088	0,630
2	403	10	0,620	2	8,934	16,081	0,152	0,276	16,358	63,920		
3	404	10	0,615	2	8,861	15,950	0,154	0,283	16,234	63,279		
4	406	10	0,635	2	9,152	16,474	0,151	0,276	16,750	64,970		
5	406	10	0,625	2	9,007	16,212	0,153	0,281	16,493	63,975		
6	405	10	0,621	2	8,949	16,108	0,152	0,274	16,381	63,698		
1	406	15	0,730	2	10,534	18,960	0,182	0,337	19,298	74,853	74,883	1,690
2	403	15	0,706	2	10,185	18,332	0,179	0,331	18,663	72,930		
3	404	15	0,745	2	10,752	19,353	0,177	0,331	19,685	76,731		
4	406	15	0,751	2	10,839	19,510	0,183	0,334	19,844	76,972		
5	406	15	0,727	2	10,490	18,882	0,180	0,333	19,215	74,531		
6	405	15	0,713	2	10,286	18,515	0,179	0,331	18,846	73,281		
1	406	20	0,738	2	10,650	19,170	0,211	0,393	19,563	75,880	76,041	0,949
2	403	20	0,730	2	10,534	18,960	0,204	0,382	19,343	75,586		
3	404	20	0,745	2	10,752	19,353	0,215	0,392	19,745	76,968		
4	406	20	0,75	2	10,824	19,484	0,217	0,400	19,884	77,126		
5	406	20	0,725	2	10,461	18,830	0,210	0,390	19,220	74,549		
6	405	20	0,739	2	10,664	19,196	0,206	0,385	19,581	76,138		

## Lampiran 11. Rerata *Dissolution Efficiency* (DE)

### 1. *Area Under Curve* (AUC)

#### Run 1

Waktu (menit)	AUC (% menit)					
	Tablet 1	Tablet 2	Tablet 3	Tablet 4	Tablet 5	Tablet 6
0	0	0	0	0	0	0
1	9,408	9,864	9,914	9,993	9,079	9,576
3	71,291	73,715	72,208	72,602	70,729	78,675
5	122,167	119,981	123,501	122,055	122,818	126,877
10	359,063	334,861	358,309	353,467	354,487	348,488
15	384,709	353,853	385,261	378,346	367,091	375,331
20	404,226	381,629	405,667	408,076	387,771	388,664
AUC total	1350,864	1273,903	1354,861	1344,539	1311,976	1327,611
Luas total	2000	2000	2000	2000	2000	2000
DE20 (%)	67,543	63,695	67,743	67,227	65,599	66,381

### 2. *Dissolution Efficiency* (DE)

Tablet	DE20 (%)							
	Run 1	Run 2	Run 3	Run 4	Run 5	Run 6	Run 7	Run 8
1	67,543	70,280	69,983	61,497	71,874	70,602	63,956	60,135
2	63,695	68,853	71,169	61,025	70,971	70,248	63,392	59,070
3	67,743	67,002	68,722	60,555	69,736	70,052	63,689	60,388
4	67,227	69,690	69,895	60,401	73,346	69,288	64,118	60,587
5	65,599	68,679	68,875	61,367	68,764	69,547	62,365	59,597
6	66,381	69,767	68,593	62,052	70,317	69,003	64,099	59,100
Rerata	66,36	69,05	69,54	61,15	70,83	69,79	63,60	59,81
SD	1,53	1,17	1,00	0,62	1,62	0,61	0,67	0,65



## Lampiran 12. Perhitungan Kelarutan dan Kadar Ketoprofen dalam Kompleks Inklusi

### 1. Kelarutan Ketoprofen

$$\begin{aligned}
 y &= 0,068771428x + 0,00559047619 \\
 0,471 &= 0,068771428x + 0,00559047619 \\
 x &= 6,767 \mu\text{g/mL} \\
 \text{Kelarutan ketoprofen murni} &= \text{konsentrasi} \times \text{faktor pengenceran} \\
 &= 6,767 \mu\text{g/mL} \times 20 \\
 &= 135,34 \mu\text{g/mL} \\
 &= 0,135 \text{ mg/mL}
 \end{aligned}$$

### 2. Kelarutan Kompleks Inklusi Ketoprofen- $\beta$ -Siklodekstrin

$$\begin{aligned}
 y &= 0,068771428x + 0,00559047619 \\
 0,698 &= 0,068771428x + 0,00559047619 \\
 x &= 10,068 \mu\text{g/mL} \\
 \text{Kelarutan Kompleks Inklusi Ketoprofen-}\beta\text{-Siklodekstrin} \\
 &= \text{konsentrasi} \times \text{faktor pengenceran} \\
 &= 10,068 \mu\text{g/mL} \times 50 \\
 &= 503,4 \mu\text{g/mL} \\
 &= 0,503 \text{ mg/mL}
 \end{aligned}$$

### 3. Kadar Ketoprofen dalam kompleks

$$\begin{aligned}
 y &= 0,068771428x + 0,00559047619 \\
 0,172 &= 0,068771428x + 0,00559047619 \\
 x &= 2,4197 \mu\text{g/mL} \\
 \text{Berat kompleks inklusi yang ditimbang} &= 248,16 \text{ mg} \\
 \text{Berat ketoprofen dalam kompleks inklusi (teoritis)} &= 25 \text{ mg} \\
 \text{Berat ketoprofen dalam kompleks inklusi (yang diperoleh)} \\
 &= \frac{\text{konsentrasi } (\mu\text{g/mL}) \times \text{vol.pembuatan} \times \text{faktor pengenceran}}{1000} \\
 &= \frac{2,4197 (\mu\text{g/mL}) \times 100 \text{ mL} \times 100}{1000} = 24,20 \text{ mg}
 \end{aligned}$$

Kadar zat (Bulk)

$$\begin{aligned}
 &= \frac{\text{Berat ketoprofen dalam kompleks inklusi (yang diperoleh)}}{\text{Berat ketoprofen dalam kompleks inklusi (teoritis)}} \times 100 \% \\
 &= \frac{24,20 \text{ mg}}{25 \text{ mg}} \times 100 \% \\
 &= 96,79 \%
 \end{aligned}$$

Kadar zat (Kompleks Inklusi)

$$\begin{aligned}
 &= \frac{\text{Berat ketoprofen dalam kompleks inklusi (yang diperoleh)}}{\text{Berat kompleks inklusi yang ditimbang}} \times 100 \% \\
 &= \frac{24,20 \text{ mg}}{248,16 \text{ mg}} \times 100 \% = 9,75 \%
 \end{aligned}$$

### Lampiran 13. Perhitungan Penetapan Kadar Tablet

#### Run 1 Replikasi 1

$$\text{Bobot 20 tablet} = 8051 \text{ mg}$$

$$\text{Kandungan Ketoprofen tiap tablet} = 25 \text{ mg}$$

Ditimbang serbuk setara 25 mg, maka :

$$\text{Bobot penimbangan serbuk} = \frac{8051 \text{ mg}}{20 \times 25 \text{ mg}} \times 25 \text{ mg}$$

$$= 402,55 \text{ mg}$$

$$\text{Kadar teoritis} = \frac{\text{bobot rata-rata 20 tablet}}{\text{bobot penimbangan serbuk}} \times \text{kandungan ketoprofen tiap tablet}$$

$$= \frac{402,55 \text{ mg}}{402,55 \text{ mg}} \times 25 \text{ mg}$$

$$= 25 \text{ mg}$$

$$y = 0,068771428x + 0,00559047619$$

$$0,354 = 0,068771428x + 0,00559047619$$

$$x = 5,066 \text{ } \mu\text{g/mL}$$

Kadar perolehan

$$= \frac{\text{konsentrasi } (\mu\text{g/mL}) \times \text{vol.pembuatan} \times \text{faktor pengenceran}}{1000}$$

$$= \frac{5,066 (\mu\text{g/mL}) \times 100 \text{ mL} \times 50}{1000}$$

$$= 25,33 \text{ mg}$$

$$\text{Kadar Ketoprofen dalam tablet} = \frac{\text{kadar perolehan}}{\text{kadar teoritis}} \times 100 \%$$

$$= \frac{25,33}{25} \times 100 \%$$

$$= 101,32 \%$$

### Lampiran 14. Perhitungan Keragaman Bobot

Persamaan Kurva Kalibrasi

$$y = 0,068771428x + 0,00559047619$$

#### Run 1

Tablet	Bobot Tablet (mg)	Kadar Zat Aktif (%)
1	402	100,63
2	404	101,13
3	401	100,37
4	400	100,12
5	400	100,12
6	403	100,88
7	402	100,63
8	402	100,63
9	403	100,88
10	396	99,12
$\Sigma x =$	4013	1004,50
$x =$	401,30	100,45
SD =	2,26	0,57
	CV =	0,56
	M =	100,45
	ks =	1,36
	NP =	1,36

#### Tablet 1

#### Kadar zat aktif (%)

$$= \frac{\text{bobot tablet}}{\text{bobot tablet rerata}} \times \text{kadar rerata tablet hasil penetapan kadar}$$

$$= \frac{402 \text{ mg}}{401,3 \text{ mg}} \times 100,45 \%$$

$$= 100,63 \%$$

#### Perhitungan Nilai Penerimaan

$$T = 100\%$$

$$M = \text{nilai rujukan}$$

$$k = \text{konstanta penerimaan}$$

$$s = \text{simpangan baku sampel}$$

M (kasus 1) yang digunakan jika  $T \leq 101,5 \%$ , kondisi  $98,5 \% \leq x \leq 101,5 \%$  maka nilai  $M = \bar{x}$

$$\begin{aligned} \text{Nilai Penerimaan (NP)} &= ks \\ &= 2,4 \times 0,57 \\ &= 1,36 \end{aligned}$$

### Lampiran 15. Perhitungan Keseragaman Kandungan

Persamaan Kurva Kalibrasi

$$y = 0,068771428x + 0,00559047619$$

#### Run 1

No	Abs	Konsentrasi (mg/L)	Kadar tablet (mg)	Bobot tablet (mg)	Kandungan (mg)	Kandungan (%)
1	0,346	4,950	24,75	401	24,81	98,81
2	0,353	5,052	25,26	404	25,51	101,60
3	0,352	5,037	25,19	402	25,31	100,80
4	0,354	5,066	25,33	403	25,52	101,64
5	0,321	4,586	22,93	400	22,93	91,33
6	0,325	4,645	23,22	400	23,22	92,48
7	0,345	4,935	24,68	402	24,80	98,77
8	0,320	4,572	22,86	396	22,63	90,13
9	0,352	5,037	25,19	403	25,37	101,05
10	0,330	4,717	23,59	400	23,59	93,93
					Rerata =	97,05
					SD =	4,58
					CV (%) =	4,72
					M =	98,50
					ks =	11,00
					Nilai Penerimaan (NP) =	12,45

#### Tablet 1

Konsentrasi = x

Absorbansi = y

$$y = 0,068771428x + 0,00559047619$$

$$0,346 = 0,068771428x + 0,00559047619$$

$$x = 4,950 \text{ ppm} = 4,950 \text{ } \mu\text{g/mL}$$

$$\begin{aligned} \text{Kadar (mg)} &= \frac{\text{konsentrasi } (\mu\text{g/mL})}{1000} \times \text{faktor pengenceran} \times \text{vol.labu takar (mL)} \\ &= \frac{4,950 (\mu\text{g/mL})}{1000} \times 50 \times 100 \text{ mL} \\ &= 24,75 \text{ mg} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Kandungan (mg)} &= \frac{\text{bobot tablet}}{\text{bobot tablet sesuai etiket}} \times \text{kadar (mg)} \\ &= \frac{401}{400} \times 24,75 \text{ mg} \\ &= 24,81 \text{ mg} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 \text{Kandungan (\%)} &= \frac{\text{kandungan (mg)}}{\text{kadar zat aktif hasil penetapan kadar}} \times 100\% \\
 &= \frac{24,81 \text{ mg}}{25,11 \text{ mg}} \times 100\% \\
 &= 98,81\%
 \end{aligned}$$

### Perhitungan Nilai Penerimaan

$$T = 100\%$$

$$M = \text{nilai rujukan}$$

$$k = \text{konstanta penerimaan}$$

$$s = \text{simpangan baku sampel}$$

M (kasus 1) yang digunakan jika  $T \leq 101,5 \%$ , kondisi  $98,5 \% \leq \bar{x} \leq 101,5 \%$   
 maka nilai  $M = \bar{x}$

$$\begin{aligned}
 \text{Nilai Penerimaan (NP)} &= ks \\
 &= 2,4 \times 4,58 \\
 &= 10,99
 \end{aligned}$$

### Lampiran 16. Perhitungan Persen Pelepasan Uji Disolusi *In Vitro*

Persamaan Kurva Kalibrasi

$$y = bx + a$$

y = absorbansi

x = konsentrasi

$$y = 0,068771428x + 0,00559047619$$

#### Run 1 Tablet 1

Kadar Ketoprofen Terdisolusi (W) =  $\frac{\text{abs}-a}{b}$  x faktor pengenceran x vol.disolusi

$$W_1 = \frac{0,363-0,00559047619}{0,068771428} \times 1 \times 0,9 = 4,677 \text{ mg}$$

$$W_3 = \frac{0,502-0,00559047619}{0,068771428} \times 2 \times 0,9 = 12,993 \text{ mg}$$

$$W_5 = \frac{0,660-0,00559047619}{0,068771428} \times 2 \times 0,9 = 17,128 \text{ mg}$$

---


$$W_{20} = \frac{0,766-0,00559047619}{0,068771428} \times 2 \times 0,9 = 19,903 \text{ mg}$$

Faktor Koreksi (F) =  $\frac{\text{volume sampling}}{\text{vol. disolusi}} \times W_{n-1}$

$$F_1 = \frac{10}{900} \times 0 = 0 \text{ mg}$$

$$F_3 = \frac{10}{900} \times 4,677 = 0,052 \text{ mg}$$

$$F_5 = \frac{10}{900} \times 12,993 = 0,144 \text{ mg}$$

---


$$F_{20} = \frac{10}{900} \times 19,484 = 0,216 \text{ mg}$$

Kadar Koreksi (KK) = Faktor Koreksi + jumlah faktor koreksi menit sebelumnya

$$KK_1 = 0,000 + 0,000 = 0,000 \text{ mg}$$

$$KK_3 = 0,052 + 0,000 = 0,052 \text{ mg}$$

$$KK_5 = 0,144 + 0,052 = 0,196 \text{ mg}$$

---


$$KK_{20} = 0,2165 + 0,2005 = 0,417 \text{ mg}$$

$$\text{Jumlah Ketoprofen Terdisolusi (Q)} = W + KK$$

$$Q_1 = 4,677 + 0,000 = 4,677 \text{ mg}$$

$$Q_2 = 12,993 + 0,052 = 13,045 \text{ mg}$$

$$Q_3 = 17,128 + 0,196 = 17,325 \text{ mg}$$

---


$$Q_{20} = 19,903 + 0,417 = 20,320 \text{ mg}$$

$$\% \text{ Terdisolusi (\% Q)} = \frac{\text{Jumlah Ketoprofen Terdisolusi (mg)}}{\text{Kandungan Ketoprofen dalam sediaan(mg)}} \times 100\%$$

$$\% Q_{(1)} = \frac{4,677}{25,11} \times 100\% = 18,816 \%$$

$$\% Q_{(3)} = \frac{13,045}{25,11} \times 100\% = 52,475 \%$$

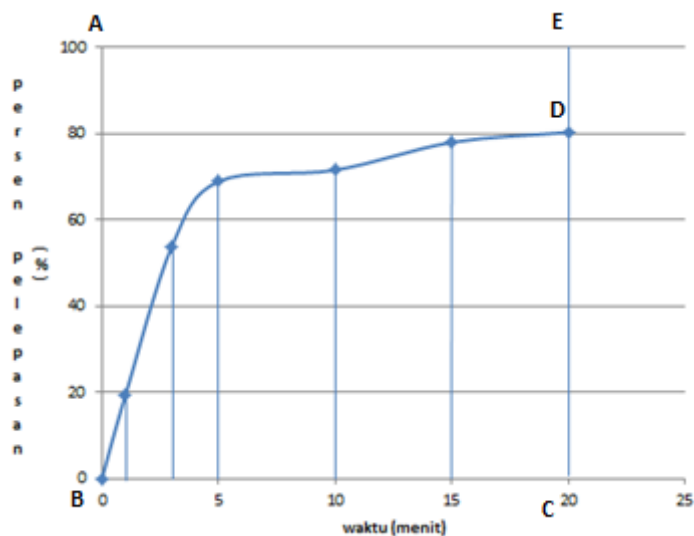
$$\% Q_{(5)} = \frac{17,325}{25,11} \times 100\% = 69,692 \%$$

---


$$\% Q_{(20)} = \frac{20,320}{25,11} \times 100\% = 81,740 \%$$

### Lampiran 17. Perhitungan *Dissolution Efficiency* (DE)

#### Run 1 Tablet 1



$$DE_t = \left( \frac{\int_0^t y dt}{y_{100} t} \right) \times 100\%$$

Keterangan:

$DE_t$  = *Dissolution Efficiency* pada saat t

$y_{dt}$  = Luas di bawah kurva zat aktif yang larut pada saat t

$y_{100} t$  = Luas segi empat 100% zat aktif yang larut dalam medium pada saat t

$$DE_{20} = \left( \frac{\text{luas BCD}}{\text{luas ABCE}} \right) \times 100\%$$

$$\begin{aligned} \text{Luas BCD} &= \left( \frac{1}{2} \text{ alas} \times (\% Q_0 + \% Q_1) \right) + \left( \frac{1}{2} \text{ alas} \times (\% Q_1 + \% Q_3) \right) + \\ &\quad \left( \frac{1}{2} \text{ alas} \times (\% Q_3 + \% Q_5) \right) + \left( \frac{1}{2} \text{ alas} \times (\% Q_5 + \% Q_{10}) \right) + \\ &\quad \left( \frac{1}{2} \text{ alas} \times (\% Q_{10} + \% Q_{15}) \right) + \left( \frac{1}{2} \text{ alas} \times (\% Q_{15} + \% Q_{20}) \right) + \\ &= \left( \frac{1}{2} \times (1-0) \times (0+18,816) \right) + \left( \frac{1}{2} \times (3-1) \times (18,816+52,475) \right) + \\ &\quad \left( \frac{1}{2} \times (5-3) \times (52,475+69,692) \right) + \left( \frac{1}{2} \times (10-5) \times (69,692+73,933) \right) + \\ &\quad \left( \frac{1}{2} \times (15-10) \times (73,933+79,950) \right) + \left( \frac{1}{2} \times (20-15) \times (79,950+81,740) \right) \\ &= 9,408 + 71,291 + 122,167 + 359,063 + 384,709 + 404,226 \\ &= 1350,864 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Luas ABCE} &= \text{panjang AB} \times \text{panjang BC} \\ &= 100 \times 20 \\ &= 2000 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} DE_{20} &= \left( \frac{\text{luas BCD}}{\text{luas ABCE}} \right) \times 100\% \\ &= \left( \frac{1350,864}{2000} \right) \times 100\% \\ &= 67,543 \% \end{aligned}$$



## Lampiran 18. Optimasi Model *Simplex Lattice Design* dengan *Design Expert® version 7*

### 1. Respon Kekerasan

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F Value	p-value	Prob > F	Significance
Model	0.39	3	0.13	76.27	0.0006		significant
Linear Mixture	0.36	1	0.36	210.71	0.0001		
AB	0.019	1	0.019	11.05	0.0293		
AB(A-B)	0.012	1	0.012	7.06	0.0566		
Residual	6.858E-003	4	1.714E-003				
Lack of Fit	5.508E-003	1	5.508E-003	12.24	0.0395		significant
Pure Error	1.350E-003	3	4.500E-004				
Cor Total	0.40	7					

Response 3 kekerasan

ANOVA for Mixture Cubic Model

\*\*\* Mixture Component Coding is L\_Pseudo.\*\*\*

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

Final Equation in Terms of L\_Pseudo Components:

$$\text{kekerasan} = +3.61 * A + 3.08 * B + 0.44 * A * B + 0.88 * A * B * (A-B)$$

Final Equation in Terms of Real Components:

$$\text{kekerasan} = +3.60980 * \text{SSG} + 3.07980 * \text{CP} + 0.43608 * \text{SSG} * \text{CP} + 0.88000 * \text{SSG} * \text{CP} * (\text{SSG}-\text{CP})$$

Final Equation in Terms of Actual Components:

$$\text{kekerasan} = +0.036098 * \text{SSG} + 0.030798 * \text{CP} + 4.36078\text{E-}005 * \text{SSG} * \text{CP} + 8.80000\text{E-}007 * \text{SSG} * \text{CP} * (\text{SSG}-\text{CP})$$

## 2. Respon Kerapuhan

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F Value	p-value Prob > F	
Model	0.39	3	0.13	53.47	0.0011	significant
Linear Mixture	0.35	1	0.35	142.83	0.0003	
AB	0.019	1	0.019	7.56	0.0514	
AB(A-B)	0.025	1	0.025	10.02	0.0340	
Residual	9.802E-003	4	2.450E-003			
Lack of Fit	8.802E-003	1	8.802E-003	26.41	0.0143	significant
Pure Error	1.000E-003	3	3.333E-004			
Cor Total	0.40	7				

Response 4 kerapuhan

ANOVA for Mixture Cubic Model

\*\*\* Mixture Component Coding is L\_Pseudo. \*\*\*

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

Final Equation in Terms of L\_Pseudo Components:

$$\text{kerapuhan} = +0.25 * A + 0.86 * B + 0.43 * A * B + 1.25 * A * B * (A-B)$$

Final Equation in Terms of Real Components:

$$\text{kerapuhan} = +0.24657 * \text{SSG} + 0.85657 * \text{CP} + 0.43137 * \text{SSG} * \text{CP} + 1.25333 * \text{SSG} * \text{CP} * (\text{SSG}-\text{CP})$$

Final Equation in Terms of Actual Components:

$$\text{kerapuhan} = +2.46569\text{E-}003 * \text{SSG} + 8.56569\text{E-}003 * \text{CP} + 4.31373\text{E-}005 * \text{SSG} * \text{CP} + 1.25333\text{E-}006 * \text{SSG} * \text{CP} * (\text{SSG}-\text{CP})$$

### 3. Respon Waktu Hancur *In Vitro*

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F Value	p-value	Significance
Model	610.94	2	305.47	428.97	< 0.0001	significant
Linear Mixture	554.78	1	554.78	779.07	< 0.0001	
AB	56.16	1	56.16	78.86	0.0003	
Residual	3.56	5	0.71			
Lack of Fit	3.11	2	1.55	10.25	0.0456	significant
Pure Error	0.45	3	0.15			
Cor Total	614.50	7				

ANOVA for Mixture Quadratic Model

\*\*\* Mixture Component Coding is L\_Pseudo. \*\*\*

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

Final Equation in Terms of L\_Pseudo Components:

$$\text{waktu hancur in vitro} = +39.03 * A + 16.83 * B + 23.74 * A * B$$

Final Equation in Terms of Real Components:

$$\text{waktu hancur in vitro} = +39.03255 * \text{SSG} + 16.82588 * \text{CP} + 23.74431 * \text{SSG} * \text{CP}$$

Final Equation in Terms of Actual Components:

$$\text{waktu hancur in vitro} = +0.39033 * \text{SSG} + 0.16826 * \text{CP} + 2.37443\text{E-}003 * \text{SSG} * \text{CP}$$

#### 4. Respon Waktu Pembasahan

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F Value	p-value	
Model	2693.05	2	1346.53	291.00	< 0.0001	significant
Linear Mixture	2669.37	1	2669.37	576.88	< 0.0001	
AB	23.68	1	23.68	5.12	0.0731	
Residual	23.14	5	4.63			
Lack of Fit	22.85	2	11.43	120.27	0.0014	significant
Pure Error	0.29	3	0.095			
Cor Total	2716.19	7				

Response 6 waktu pembasahan

ANOVA for Mixture Quadratic Model

\*\*\* Mixture Component Coding is L\_Pseudo. \*\*\*

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

Final Equation in Terms of L\_Pseudo Components:

$$\text{waktu pembasahan} = +93.16 * A + 44.45 * B + 15.42 * A * B$$

Final Equation in Terms of Real Components:

$$\text{waktu pembasahan} = +93.15654 * \text{SSG} + 44.44542 * \text{CP} + 15.41961 * \text{SSG} * \text{CP}$$

Final Equation in Terms of Actual Components:

$$\text{waktu pembasahan} = +0.93157 * \text{SSG} + 0.44445 * \text{CP} + 1.54196\text{E-}003 * \text{SSG} * \text{CP}$$

## 5. Respon Q<sub>1</sub>

Response	7	Q <sub>1</sub>				
ANOVA for Mixture Cubic Model						
*** Mixture Component Coding is L_Pseudo. ***						
Analysis of variance table [Partial sum of squares - Type III]						
	Sum of		Mean	F	p-value	
Source	Squares	df	Square	Value	Prob > F	
Model	62.13	3	20.71	28.36	0.0037	significant
Linear Mixture	54.50	1	54.50	74.62	0.0010	
AB	2.37	1	2.37	3.24	0.1461	
AB(A-B)	5.27	1	5.27	7.21	0.0549	
Residual	2.92	4	0.73			
Lack of Fit	0.41	1	0.41	0.49	0.5325	not significant
Pure Error	2.51	3	0.84			
Cor Total	65.05	7				
Final Equation in Terms of L_Pseudo Components:						
	$Q_1 =$ $+15.06 * A$ $+21.26 * B$ $+4.88 * A * B$ $-18.36 * A * B * (A-B)$					
Final Equation in Terms of Real Components:						
	$Q_1 =$ $+15.06348 * SSG$ $+21.25848 * CP$ $+4.87561 * SSG * CP$ $-18.36000 * SSG * CP * (SSG-CP)$					
Final Equation in Terms of Actual Components:						
	$Q_1 =$ $+0.15063 * SSG$ $+0.21258 * CP$ $+4.87561E-004 * SSG * CP$ $-1.83600E-005 * SSG * CP * (SSG-CP)$					

## 6. Respon DE<sub>20</sub>

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F Value	p-value	
Model	105.52	3	35.17	6.64	0.0494	significant
Linear Mixture	23.42	1	23.42	4.42	0.1033	
AB	0.95	1	0.95	0.18	0.6936	
AB(A-B)	81.15	1	81.15	15.33	0.0173	
Residual	21.17	4	5.29			
Lack of Fit	10.70	1	10.70	3.07	0.1782	not significant
Pure Error	10.47	3	3.49			
Cor Total	126.69	7				

ANOVA for Mixture Cubic Model

\*\*\* Mixture Component Coding is L\_Pseudo. \*\*\*

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

Final Equation in Terms of L\_Pseudo Components:

$$DE_{20} = +62.15 * A + 69.71 * B + 3.09 * A * B + 72.07 * A * B * (A-B)$$

Final Equation in Terms of Real Components:

$$DE_{20} = +62.14593 * SSG + 69.71093 * CP + 3.08863 * SSG * CP + 72.06667 * SSG * CP * (SSG-CP)$$

Final Equation in Terms of Actual Components:

$$DE_{20} = +0.62146 * SSG + 0.69711 * CP + 3.08863E-004 * SSG * CP + 7.20667E-005 * SSG * CP * (SSG-CP)$$

## Lampiran 19. Formula Optimum Terpilih

Criteria		Solutions		Graphs						
Solutions		1	2							
<b>Constraints</b>										
Name	Goal	Lower Limit	Upper Limit	Lower Weight	Upper Weight	Importance				
SSG	is in range	0	100	1	1	3				
CP	is in range	0	100	1	1	3				
kekerasan	is in range	3	4	1	1	3				
kerapuhan	minimize	0.2	1	1	1	3				
waktu hancur in vitro	minimize	10	60	1	1	5				
waktu pembasahan	minimize	30	90	1	1	5				
Q1	maximize	14.09	21.985	1	1	5				
DE20	maximize	59.81	70.83	1	1	5				
<b>Solutions</b>										
Number	SSG	CP	kekerasan	kerapuhan	waktu hancur in vitro	waktu pembasahan	Q1	DE20	Desirability	
1	<u>0.000</u>	<u>100.000</u>	<u>3.0798</u>	<u>0.856569</u>	<u>16.8259</u>	<u>44.4454</u>	<u>21.2585</u>	<u>69.7109</u>	<u>0.698</u>	Selected
2	42.248	57.752	3.37683	0.656695	32.0012	68.7872	20.5253	64.5423	0.501	
2 Solutions found										

## Lampiran 20. Data Hasil Evaluasi Formula Optimum

### 1. Uji Kekerasan

Replikasi (kg/cm <sup>2</sup> )					Rerata ±SD (kg/cm <sup>2</sup> )
1	2	3	4	5	
3,25	3,50	3,10	3,00	3,00	3,17 ± 0,21

### 2. Uji Kerapuhan

Replikasi									Rerata ± SD kerapuhan (%)
1			2			3			
Bobot awal (mg)	Bobot akhir (mg)	kerapuhan (%)	Bobot awal (mg)	Bobot akhir (mg)	kerapuhan (%)	Bobot awal (mg)	Bobot akhir (mg)	kerapuhan (%)	
8121	8057	0,788	8030	7963	0,834	8228	8163	0,790	0,804 ± 0,026

### 3. Uji Waktu Hancur *In Vitro*

Replikasi (detik)						Rerata ± SD (detik)
1	2	3	4	5	6	
15,5	21,0	11,7	25,0	15,6	18,0	17,80 ± 4,7

### 4. Uji Waktu Pembasahan

Replikasi (detik)					Rerata ± SD (detik)
1	2	3	4	5	
45,0	42,0	43,0	42,8	45,0	43,56 ± 1,4

### 5. Disolusi

#### a. Persen Pelepasan Ketoprofen

- A = Absorbansi
- B = Faktor pengenceran
- C = Konsentrasi ketoprofen terdisolusi (µg/mL)
- D = Kadar Kketoprofen terdisolusi (mg)
- E = Faktor koreksi (mg)
- F = Kadar koreksi (mL)
- G = Jumlah ketoprofen terdisolusi (mg)
- H = % pelepasan ketoprofen



Replikasi	Bobot Tablet (mg)	Waktu (menit)	A	B	C	D	E	F	G	H	Rerata	SD
1	400	1	0,413	1	5,924	5,332	0,000	0,000	5,332	21,276	21,447	0,492
2	401	1	0,420	1	6,026	5,423	0,000	0,000	5,423	21,587		
3	399	1	0,398	1	5,706	5,135	0,000	0,000	5,135	20,544		
4	402	1	0,423	1	6,070	5,463	0,000	0,000	5,463	21,690		
5	402	1	0,422	1	6,055	5,449	0,000	0,000	5,449	21,638		
6	403	1	0,429	1	6,157	5,541	0,000	0,000	5,541	21,947		
1	400	3	0,521	2	7,495	13,490	0,059	0,059	13,549	54,068	54,207	0,796
2	401	3	0,513	2	7,378	13,281	0,060	0,060	13,341	53,104		
3	399	3	0,518	2	7,451	13,412	0,057	0,057	13,469	53,880		
4	402	3	0,525	2	7,553	13,595	0,061	0,061	13,656	54,220		
5	402	3	0,527	2	7,582	13,647	0,061	0,061	13,708	54,428		
6	403	3	0,539	2	7,756	13,961	0,062	0,062	14,023	55,541		
1	400	5	0,652	2	9,399	16,919	0,150	0,209	17,128	68,348	68,917	0,755
2	401	5	0,659	2	9,501	17,102	0,148	0,208	17,310	68,902		
3	399	5	0,645	2	9,298	16,736	0,149	0,206	16,942	67,774		
4	402	5	0,666	2	9,603	17,285	0,151	0,212	17,497	69,473		
5	402	5	0,663	2	9,559	17,207	0,152	0,212	17,419	69,163		
6	403	5	0,671	2	9,676	17,416	0,155	0,217	17,633	69,839		
1	400	10	0,723	2	10,432	18,777	0,188	0,338	19,115	76,277	75,922	2,351
2	401	10	0,729	2	10,519	18,934	0,190	0,338	19,272	76,711		
3	399	10	0,673	2	9,705	17,469	0,186	0,335	17,804	71,222		
4	402	10	0,732	2	10,563	19,013	0,192	0,343	19,356	76,854		
5	402	10	0,731	2	10,548	18,987	0,191	0,343	19,329	76,749		
6	403	10	0,742	2	10,708	19,275	0,194	0,349	19,623	77,722		
1	400	15	0,784	2	11,319	20,374	0,209	0,397	20,770	82,883	82,438	1,175
2	401	15	0,786	2	11,348	20,426	0,210	0,400	20,827	82,900		
3	399	15	0,756	2	10,912	19,641	0,194	0,380	20,021	80,093		
4	402	15	0,785	2	11,333	20,400	0,211	0,403	20,803	82,601		
5	402	15	0,787	2	11,362	20,452	0,211	0,402	20,854	82,804		
6	403	15	0,794	2	11,464	20,636	0,214	0,408	21,043	83,346		
1	400	20	0,785	2	11,333	20,400	0,226	0,435	20,835	83,141	84,262	1,251
2	401	20	0,795	2	11,479	20,662	0,227	0,437	21,099	83,984		
3	399	20	0,779	2	11,246	20,243	0,218	0,412	20,655	82,630		
4	402	20	0,805	2	11,624	20,923	0,227	0,438	21,361	84,817		
5	402	20	0,807	2	11,653	20,976	0,227	0,438	21,414	85,026		
6	403	20	0,818	2	11,813	21,264	0,229	0,443	21,707	85,976		

**b. DE<sub>20</sub>**

Waktu (menit)	AUC (% menit)					
	Tablet 1	Tablet 2	Tablet 3	Tablet 4	Tablet 5	Tablet 6
0	0	0		0		0
1	10,638	10,794	10,272	10,845	10,819	10,973
3	75,344	74,691	74,424	75,910	76,065	77,487
5	122,416	122,005	121,655	123,694	123,591	125,379
10	361,564	364,032	347,490	365,818	364,781	368,902
15	397,901	399,027	378,285	398,638	398,883	402,670
20	415,058	417,210	406,806	418,545	419,575	423,306
AUC total	1382,920	1387,758	1338,932	1393,449	1393,714	1408,718
Luas total	2000	2000	2000	2000	2000	2000
DE <sub>20</sub> (%)	69,15	69,39	66,95	69,67	69,69	70,44

## Lampiran 21. Data Hasil Verifikasi Formula Optimum

### 1. Uji Kekerasan

#### Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
kekerasan	.230	5	.200 <sup>*</sup>	.866	5	.251

\*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

#### T-TEST

```
/TESTVAL=3.08
/MISSING=ANALYSIS
/VARIABLES=kekerasan
/CRITERIA=CI (.95) .
```

#### T-Test

➔ [DataSet0] C:\Users\admin\Documents\Untitled1\data spss optimum.sav

#### One-Sample Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
kekerasan	5	3.1700	.21095	.09434

#### One-Sample Test

	Test Value = 3.08					
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
kekerasan	.954	4	.394	.09000	-.1719	.3519

## 2. Uji Kerapuhan

### Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
kerapuhan	.372	3	.	.783	3	.073

a. Lilliefors Significance Correction

### T-TEST

```

/TESTVAL=0.86
/MISSING=ANALYSIS
/VARIABLES=kerapuhan
/CRITERIA=CI(.95).

```

### T-Test

[DataSet1] G:\TESIS\revisi 1\Untitled1data spss optimum.sav

### One-Sample Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
kerapuhan	3	.80400	.026000	.015011

### One-Sample Test

	Test Value = 0.86					
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
kerapuhan	-3.731	2	.065	-.056000	-.12059	.00859

### 3. Uji Waktu Hancur *In Vitro*

#### Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
waktu_hancur_in_vitro	.181	6	.200 <sup>*</sup>	.971	6	.896

\*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

#### T-TEST

```
/TESTVAL=16.83
/MISSING=ANALYSIS
/VARIABLES=waktu_hancur_in_vitro
/CRITERIA=CI(.95).
```

#### T-Test

[DataSet2] C:\Users\admin\Documents\Untitled1\data spss optimum.sav

#### One-Sample Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
waktu_hancur_in_vitro	6	17.8000	4.67889	1.91015

#### One-Sample Test

	Test Value = 16.83					
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
waktu_hancur_in_vitro	.508	5	.633	.97000	-3.9402	5.8802

#### 4. Uji Waktu Pembasahan

##### Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
waktu_pembasahan	.259	5	.200 <sup>*</sup>	.853	5	.205

\*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

##### T-TEST

```

/TESTVAL=44.44
/MISSING=ANALYSIS
/VARIABLES=waktu_pembasahan
/CRITERIA=CI(.95).

```

##### T-Test

[DataSet2] C:\Users\admin\Documents\Untitled1\data spss optimum.sav

##### One-Sample Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
waktu_pembasahan	5	43.5600	1.36675	.61123

##### One-Sample Test

	Test Value = 44.44					
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
waktu_pembasahan	-1.440	4	.223	-.88000	-2.5770	.8170

## 5. Uji Disolusi

### a. Q1

#### Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Q1	.279	6	.160	.865	6	.206

a. Lilliefors Significance Correction

#### T-TEST

```

/TESTVAL=21.26
/MISSING=ANALYSIS
/VARIABLES=Q1
/CRITERIA=CI(.95).

```

#### T-Test

[DataSet2] C:\Users\admin\Documents\Untitled1\data spss optimum.sav

#### One-Sample Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Q1	6	21.4470	.49189	.20081

#### One-Sample Test

	Test Value = 21.26					
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
Q1	.931	5	.394	.18700	-.3292	.7032

## b. DE20

## Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
DE20	.311	6	.071	.825	6	.097

a. Lilliefors Significance Correction

## T-TEST

```

/TESTVAL=69.71
/MISSING=ANALYSIS
/VARIABLES=DE20
/CRITERIA=CI (.95).

```

## T-Test

[DataSet2] C:\Users\admin\Documents\Untitled1\data spss optimum.sav

## One-Sample Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
DE20	6	69.2124	1.19178	.48654

## One-Sample Test

	Test Value = 69.71					
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
DE20	-1.023	5	.353	-.49757	-1.7483	.7531



**Lampiran 22. Lembar Kuisioner Uji Tanggap Rasa Serbuk Ketoprofen dan Serbuk Kompleks Inklusi Ketoprofen- $\beta$ -Siklodekstrin**

Petunjuk Pengisian:

1. Mengisi identitas diri pada tempat yang telah disediakan
2. Berkumur terlebih dahulu dengan air putih, kemudian Serbuk Ketoprofen diletakkan di atas lidah sampai melarut sempurna, tidak boleh dikunyah dan tidak boleh ditelan. Selanjutnya berkumur kembali dengan air putih dan dilanjutkan untuk Serbuk Kompleks Inklusi dengan metode yang sama.
3. Mengisi penilaian pada kolom yang telah disediakan dengan parameter penilaian rasa:
  - 1 = sangat pahit
  - 2 = pahit
  - 3 = manis
  - 4 = sangat manis

IDENTITAS RESPONDEN

NAMA :

USIA :

PARAMETER	PENILAIAN	
	Serbuk Ketoprofen	Serbuk Komplek Inklusi
RASA		

**Lampiran 23. Lembar Kuisisioner Uji Tanggap Rasa FDT Ketoprofen dalam Kompleks Inklusi  $\beta$ -Siklodekstrin**

Petunjuk Pengisian:

1. Mengisi identitas diri pada tempat yang telah disediakan
2. Sebelum mencoba tablet yang disiapkan, berkumur terlebih dahulu dengan air putih. Kemudian tablet diletakkan di atas lidah sampai melarut sempurna, tidak boleh ditelan atau dikunyah. Selanjutnya berkumur kembali dengan air putih.
3. Mengisi penilaian pada kolom yang telah disediakan dengan parameter penilaian rasa:
  - 1 = sangat pahit
  - 2 = pahit
  - 3 = manis
  - 4 = sangat manis

IDENTITAS RESPONDEN

NAMA :

USIA :

PARAMETER	PENILAIAN
RASA	