

**FORMULASI TABLET CAMPURAN INTERAKTIF PREDNISON DENGAN
OPTIMASI *HOST* PEMBAWA KOMBINASI AVICEL PH 101 DAN
LAKTOSA SECARA SLD DENGAN PENAMBAHAN
SURFAKTAN PEG 4000**



Oleh :

**Jovita Lovenia Palendeng
19133919A**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2017**

**FORMULASI TABLET CAMPURAN INTERAKTIF PREDNISON DENGAN
OPTIMASI *HOST* PEMBAWA KOMBINASI AVICEL PH 101 DAN
LAKTOSA SECARA SLD DENGAN PENAMBAHAN
SURFAKTAN PEG 4000**

SKRIPSI

*Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai
derajat Sarjana Farmasi (S.Farm)*

*Program Studi Ilmu Farmasi pada Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi*

Oleh:

**Jovita Lovenia Palendeng
19133919A**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2017**

PENGESAHAN SKRIPSI

Berjudul

**FORMULASI TABLET CAMPURAN INTERAKTIF PREDNISON DENGAN
OPTIMASI *HOST* PEMBAWA KOMBINASI AVICEL PH 101 DAN
LAKTOSA SECARA SLD DENGAN PENAMBAHAN
SURFAKTAN PEG 4000**

Oleh

**Jovita Lovenia Palendeng
19133919A**

Dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi
Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi
Pada Tanggal : 6 Juni 2017



Dekan,

Prof. Dr. R. G. Oetari, SU., MM., MSc., Apt.

Mengetahui,
Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi

Pembimbing Utama

Ilham Kuncahyo M.Sc., Apt

Pembimbing Pendamping

Dewi Ekowati, M.Sc., Apt.
Penguji :

1. Siti Aisiyah, M.Sc., Apt.

2. Hery Muhamad Ansory, S.Pd., M.Sc.

3. Nur Aini Dewi, M.Sc., Apt.

4. Ilham Kuncahyo, M.Sc., Apt.

PERSEMBAHAN

“janganlah hendaknya kerajinanmu kendor, biarlah rohmu menyala-nyala dan layanilah Tuhan” Roma 12:11

Kupersembahkan Skripsi ini untuk:

Dengan segala kebanggaan dan kerendahan hati, hasil karya ini kupersembahkan kepada :

- ♥ Mama dan Papa tercinta, Laurensius dan Bernadot sebagai ungkapan rasa hormat dan baktiku
- ♥ Keluarga besarku yang selalu memberiku semangat. Terlebih Om Uskup Rolly Untu, MSC dan Tante Sister Geertruida Untu yang selalu memberikan dukungan dan motivasi selama ini.
- ♥ Teman Tim Skripsi (Galuh, Lala, Shally) atas kebersamaan dan bantuannya selama skripsi ini.
- ♥ Bitchesku tersayang (Eka, Rani, Ina, Ressa, Vekta, Galuh, Lala, Ieak, Endah, Lina) atas kebersamaan dan bantuannya selama ini.
- ♥ Kelompok belajarku (Galuh, Lala, Dewi, Vivi, Sri) terima kasih untuk kebersamaannya selama ini.
- ♥ Teman sekontrakan: The kopongers (Mbak Kiki, Rak Erta, Rak Atik, Nanik, Eka, Anez, Mufit, Noni) yang selalu menghiburku.
- ♥ Sahabat-sahabat ku yang di Manado (Rhiry, Bella, Indut, Sella, Riccy, Alla, Bill, Erick) yang mau mendengarkan ceritaku selama ini.
- ♥ Geng Krik-Krik ku (Eka, Ndut, Arum, Arya) yang selalu menghiburku.
- ♥ Teman-teman kerja Pizza Hut yang selalu menghiburku.
- ♥ Dosen-dosenku atas semua ilmu yang diajarkan kepadaku dengan ikhlas.
- ♥ Teman-teman Teori 4, FST-01 dan angkatan 2013
- ♥ Almamaterku, Nusa, Bangsa dan Agama.

PERNYATAAN

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

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

Surakarta, Juni 2017



Jovita Lovenia Palendeng

KATA PENGANTAR

Puji syukur kepada Tuhan Yang Maha Kuasa, karena atas segala rahmat dan berkatNya, Penulis dapat menyelesaikan Skripsi guna memenuhi persyaratan untuk mencapai derajat Sarjana Farmasi (S.Farm) di Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta.

Syukur kepada Tuhan, akhirnya penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul **“FORMULASI TABLET CAMPURAN INTERAKTIF PREDNISON DENGAN OPTIMASI *HOST* PEMBAWA KOMBINASI AVICEL PH 101 DAN LAKTOSA SECARA SLD DENGAN PENAMBAHAN SURFAKTAN PEG 4000”** diharapkan dapat memberikan sumbangan bagi ilmu pengetahuan dalam bidang teknologi farmasi.

Penyusunan Skripsi ini tidak bisa lepas dari bantuan banyak pihak baik secara langsung maupun tidak langsung, oleh karena itu Penulis ingin mengucapkan terima kasih kepada :

1. Allah yang senantiasa memberikan anugerah, nikmat serta petunjuk disetiap langkah hidupku.
2. Dr. Ir. Djoni Tarigan, MBA., selaku Rektor Universitas Setia Budi Surakarta.
3. Prof. Dr. R.A. Oetari, SU., MM., M.Sc., Apt. selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta.
4. Ilham Kuncahyo, M.Sc., Apt. selaku Dosen Pembimbing yang telah banyak memberikan ilmu, masukan, pengarahan dan bimbingan selama penyusunan Skripsi ini.
5. Dewi Ekowati, M.Sc., Apt. selaku Dosen Pembimbing yang telah banyak memberikan ilmu, masukan, pengarahan dan bimbingan selama penyusunan Skripsi ini.
6. Siti Aisiyah, M.Sc., Apt. selaku Dosen Penguji yang telah meluangkan waktu untuk menguji dan memberikan masukan untuk Skripsi ini.
7. Hery Muhamad Ansory, S.Pd., M.Sc. Selaku Dosen Penguji yang telah meluangkan waktu untuk menguji dan memberikan masukan untuk Skripsi ini.

8. Nur Aini Dewi, M.Sc., Apt. selaku Dosen Penguji yang telah meluangkan waktu untuk menguji dan memberikan masukan untuk Skripsi ini.
9. Segenap dosen, instruktur laboratorium yang banyak memberikan bantuan dan kerjasama selama penyusunan penelitian Skripsi ini.
10. Orang tuaku (Laurensius&Bernadet) tercinta, adekku, semua saudara, keluarga dan teman yang telah membantu, mendukung, dan memberi semangat serta doa.

Tak ada gading yang tak retak, begitu pula dengan penyusunan Skripsi ini. Penulis menyadari banyak kekurangan dan masih jauh dari sempurna. Oleh karena itu Penulis mengharap segala saran dan kritik dari pembaca untuk menyempurnakan Skripsi ini. Semoga Skripsi ini bisa berguna bagi siapa saja yang membacanya.

Surakarta, Juni 2017

Jovita Lovenia Palendeng

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
PENGESAHAN SKRIPSI	ii
PERSEMBAHAN	iii
PERNYATAAN.....	iv
KATA PENGANTAR	v
DAFTAR ISI.....	vii
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
INTISARI.....	xiv
ABSTRACT.....	xv
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang.....	1
B. Perumusan Masalah.....	3
C. Tujuan Penelitian.....	3
D. Kegunaan Penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
A. Tablet.....	5
1. Definisi	5
2. Keuntungan dan kerugian tablet.....	5
B. Bahan Tambahan Tablet.....	6
1. Bahan pengisi (<i>diluents/fillers</i>)	6
2. Bahan pengikat (<i>binder</i>).....	6
3. Bahan Pelicin.....	7
4. Bahan penghancur	7
C. Metode Pembuatan Tablet.....	8
1. Metode Granulasi	8
2. Metode Kempa Langsung	9
D. Uji Kualitas Granul.....	10
1. Uji waktu alir	10
2. Uji Kompaktibilitas	10

3. Uji Sudut Diam.....	10
E. Pemeriksaan Sifat Fisik Tablet.....	11
1. Keseragaman Bobot Tablet	11
2. Keseragaman Kandungan Tablet.....	12
3. Kekerasan Tablet	12
4. Kerapuhan Tablet	12
5. Waktu Hancur.....	13
F. Pencampuran	13
1. Pencampuran non interaktif (pencampuran acak)	13
2. Pencampuran interaktif.....	14
3. Segresi dalam campuran interaktif	16
3.1 <i>Trajectory segregation</i>	16
3.2 <i>Perlocation segregation</i>	16
3.3 <i>Surface segregation</i>	16
3.4 <i>Single large particle segregation</i>	17
4. Adhesivitas pada campuran interaktif	17
4.1 Sifat permukaan partikel pembawa	17
4.2 Kadar zat aktif	17
4.3 Ukuran partikel yang melekat	17
4.4 Ukuran partikel pembawa	18
5. Campuran interaktif terner	18
G. Disolusi.....	18
1. Vibrasi	19
2. Tangkai pengaduk dan pengadukan	19
3. Vessel atau wadah.....	20
4. Suhu atau <i>control temperature</i>	20
5. Medium	20
6. Pengambilan sampel.....	21
H. Validasi Metode.....	21
1. Ketepatan (<i>accuracy</i>)	21
2. Keseksamaan (<i>precision</i>)	21
3. Batas Deteksi (<i>limit of detection</i> , LOD).....	22
4. Batas Kuantifikasi (<i>limit of quantification</i> , LOQ).....	22
5. Linearitas dan rentang	22
6. Kekesaran (<i>Ruggedness</i>).....	22
I. <i>Simplex Lattice Design</i>	22
J. Monografi Bahan.....	23
1. Prednison	23
2. Avicel	24
3. Laktosa	25
4. PEG 4000	26
5. Magnesium Stearat	28
K. Landasan Teori	28
L. Hipotesis	30
BAB III METODE PENELITIAN	31

A. Populasi dan Sampel.....	31
1. Populasi	31
2. Sampel	31
B. Variabel Penelitian	31
1. Identifikasi variabel utama	31
2. Klasifikasi variabel utama	31
3. Definisi operasional variabel utama	32
C. Alat dan Bahan	33
1. Alat	33
2. Bahan.....	33
D. Jalannya Penelitian	33
1. Formula tablet prednison	33
2. Pembuatan musilago amili 10%	33
3. Pembuatan granul pembawa/granulatum simplex.....	34
4. Proses pencampuran interaktif prednison-avicel PH 101-laktosa-PEG 4000.....	34
5. Validasi metode	34
5.1 Ketepatan/kecermatan (<i>accuracy</i>).	34
5.2 Keseksamaan (<i>precision</i>).	35
5.3 Penentuan batas deteksi (LOD) dan batas kuantifikasi (LOQ).	36
5.4 Linearitas dan Rentang.	36
6. Uji kualitas granul	36
6.1 Uji waktu alir.....	36
6.2 Uji Sudut Diam.....	36
7. Pembuatan tablet	37
8. Penetapan kadar prednison	37
8.1 Kurva baku prednison dalam etanol untuk penetapan kadar	37
8.2 Kurva baku prednison dalam air suling untuk uji disolusi	37
9. Pemeriksaan sifat fisik tablet.....	38
9.1 Keseragaman bobot tablet	38
9.2 Keseragaman kandungan tablet.....	38
9.3 Kekerasan tablet	39
9.4 Kerapuhan tablet	39
9.5 Waktu hancur	39
10. Uji disolusi tablet prednison.....	39
11. Penentuan profil sifat fisik granul dan tablet.....	40
12. Penentuan formula optimum	40
13. Uji validasi	41
14. Uji mutu fisik dan uji disolusi tablet prednison generik	41
E. Analisis Hasil.....	41
1. Pendekatan teoritis	41
2. Optimasi berdasarkan metode <i>Simplex Lattice Design</i>	41
F. Skema Jalannya Penelitian	43

BAB IV	HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	45
A.	Uji Sifat Fisik Granul	45
1.	Hasil pemeriksaan waktu alir granul.	45
2.	Sudut diam.....	46
3.	Uji homogenitas berdasarkan pada nilai CV (<i>Coefficient of Variation</i>)	46
B.	Validasi Metode Analisis	47
C.	Penetapan $\lambda_{\max}$ dan pembuatan kurva baku	48
4.1	Penetapan panjang gelombang maksimum (.....	48
4.2	Penetapan <i>operating time</i> prednison dalam etanol 96% .	48
4.3	Pembuatan kurva baku prednison dalam etanol 96%.....	48
4.4	Penetapan panjang gelombang maksimum prednison dalam air suling.	49
4.5	Penetapan <i>operating time</i> prednison dalam air suling	49
4.6	Pembuatan kurva baku prednison dalam air suling.....	49
D.	Uji Sifat Fisik Tablet	50
1.	Keseragaman bobot	50
2.	Keseragaman Kandungan.....	51
3.	Kekerasan	52
4.	Kerapuhan	53
5.	Waktu Hancur.....	54
C.	Uji Disolusi.....	55
D.	Penentuan formula optimum	57
E.	Penentuan Sifat Fisik Formula Optimum	58
1.	Uji kerapuhan tablet formula optimum.	58
2.	Uji waktu hancur tablet formula optimum.	58
3.	Uji disolusi tablet formula optimum.	58
F.	Verifikasi Formula Optimum	59
BAB V	KESIMPULAN DAN SARAN	60
A.	Kesimpulan.....	60
B.	Saran	60
	DAFTAR PUSTAKA	61
	LAMPIRAN	64

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Ilustrasi suatu bentuk campuran	13
Gambar 2. Segregasi unit interaktif	17
Gambar 3. Tahap-tahap pelepasan obat dari suatu tablet atau matriks granular...	19
Gambar 4. Rumus struktur prednison	23
Gambar 5. Rumus struktur laktosa	25
Gambar 6. Skema Pemilihan Formula Optimum	43
Gambar 7. Skema pembuatan formula optimum	44
Gambar 8. Grafik hasil disolusi	56

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Hubungan sudut diam dan sifat alir sebuk	11
Tabel 2. Keseragaman Bobot Tablet.....	11
Tabel 3. Formula tablet prednison	33
Tabel 4. Perhitungan keseragaman bobot tablet	38
Tabel 5. Hasil uji sifat fisik granul.....	45
Tabel 6. Hasil uji homogenitas.....	47
Tabel 7. Hasil pembuatan kurva baku prednison dalam etanol 96%	49
Tabel 8. Hasil pembuatan kurva baku prednison dalam air suling	49
Tabel 9. Hasil uji keseragaman bobot tablet	50
Tabel 10. Hasil uji keseragaman kandungan.....	52
Tabel 11. Hasil uji kekerasan tablet	52
Tabel 12. Hasil uji kerapuhan tablet	53
Tabel 13. Hasil uji waktu hancur tablet	54
Tabel 14. Hasil disolusi.....	55
Tabel 15. Kriteria formula optimum	57
Tabel 16. Hasil uji disolusi tablet formula optimum	58
Tabel 17. Hasil verifikasi formula optimum dengan <i>one sample t-test</i>	59
Tabel 18. Validasi metode analisis kurva kalibrasi prednison dalam air suling. ..	47

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Sertifikat analisis Prednison micronized	66
Lampiran 2. Hasil uji mutu fisik serbuk massa tablet.....	68
Lampiran 3. Hasil uji homogenitas	69
Lampiran 4. Hasil uji validasi	71
Lampiran 5. Hasil uji kekerasan tablet.....	72
Lampiran 6. Hasil uji kerapuhan tablet.....	72
Lampiran 7. Hasil uji waktu hancur secara <i>in vitro</i>	73
Lampiran 8. Hasil uji keseragaman bobot	73
Lampiran 9. Pembuatan larutan baku prednison dalam etanol 96%.....	75
Lampiran 10. Hasil uji keseragaman kandungan	81
Lampiran 11. Pembuatan larutan baku prednison dalam air suling.....	85
Lampiran 12. Hasil uji disolusi formula 1	92
Lampiran 13. Penentuan formula optimum sediaan tablet prednisone.....	97
Lampiran 14. Hasil uji kerapuhan tablet formula optimum sediaan tablet campuran interaktif prednison micronized	102
Lampiran 15. Hasil uji waktu hancur tablet formula optimum sediaan tablet campuran interaktif prednison micronized	102
Lampiran 16. Hasil uji disolusi tablet formula optimum campuran interaktif prednisone.....	103
Lampiran 17. Data analisis <i>one sample t-test</i>	105

INTISARI

PALENDENG JOVITA, L., 2017, FORMULASI TABLET CAMPURAN INTERAKTIF PREDNISON DENGAN OPTIMASI *HOST* PEMBAWA KOMBINASI AVICEL PH 101 DAN LAKTOSA SECARA SLD DENGAN PENAMBAHAN SURFAKTAN PEG 4000, SKRIPSI, FAKULTAS FARMASI, UNIVERSITAS SETIA BUDI SURAKARTA.

Prednison memiliki kelarutan yang buruk dalam air sehingga berpengaruh terhadap bioavailabilitasnya didalam tubuh. Metode campuran interaktif merupakan salah satu cara untuk mempercepat kelarutan obat dengan menempatkan obat dalam bentuk *micronized* dengan cara menempel pada *host* (pembawa). Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh kombinasi bahan pengisi Avicel PH 101 dan laktosa sebagai *host* (pembawa) dalam pembuatan campuran interaktif tablet prednison. Proporsi optimum bahan pengisi Avicel PH 101 dan Laktosa akan memberikan pengaruh terhadap mutu fisik dan profil disolusi tablet campuran interaktif prednison.

Penelitian ini dilakukan dengan 3 variasi bahan pengisi dengan proporsi 100% (93,5 mg) Avicel PH 101 : 0% (0 mg) laktosa; 50% (46,75 mg) Avicel PH 101 : 50% (46,75 mg) laktosa dan 0% (0 mg) Avicel PH 101 : 100% (93,5 mg) laktosa. Masing-masing formula dilakukan proses pentabletan dan dilakukan pengujian terhadap titik kritis yaitu kerapuhan, waktu hancur dan disolusi. Hasil yang diperoleh kemudian dilakukan analisa dengan *Simplex Lattice Design* untuk mendapatkan formula optimum.

Hasil dari penelitian ini diperoleh formula optimum yaitu proporsi Avicel PH 101 yang lebih besar daripada laktosa yaitu sebesar 80,784 mg : 12,716 mg, dan memberikan hasil uji kerapuhan sebesar 0,45%, uji waktu hancur sebesar 4,40 menit dan uji disolusi sebesar Q_{30} 143,05%.

Kata kunci: Prednison micronized, *Simplex Lattice Design*, Avicel PH 101, Laktosa

ABSTRACT

PALENDENG JOVITA, L., 2017, THE FORMULATION OF PREDNISONE INTERACTIVE MIXTURE TABLET WITH OPTIMIZATION OF COMBINED HOST AVICEL PH 101 AND LACTOSE WITH SLD WITH THE ADDITION OF PEG 4000 SURFACTANT. SKRIPSI, FACULTY OF PHARMACY, UNIVERSITY OF SETIA BUDI, SURAKARTA.

Prednisone have bad solubility in water that affect the bioavailability in body. The interactive mixture method is one of the ways to accelerate the solubility of the drug by placing the drug in micronized form attached to the host (the carrier). The purposes of this research is to know the influence of the combination of filler Avicel PH 101 and lactose as a host in the creation of interactive mixture prednisone tablets. The optimum proportions of filler material Avicel PH 101 and lactose will give influence on the physical quality and profile dissolution tablets of the prednisone interactive mixture tablets.

This research was conducted with 3 variations with the proportion of filler material 100% (93,5 mg) Avicel PH 101 : 0% (0 mg) lactose; 50% (46,75 mg) Avicel PH 101 : 50% (46,75 mg) lactose and 0% (0 mg) Avicel PH 101 : 100% (93,5 mg) lactose. Each formula is done the process of tablet and carried out testing against a critical point of fragility, time of disintegration and dissolution. The results are then carried out an analysis of the *Simplex Lattice Design* to gain optimum formula.

The results of this research obtained optimum formula i.e. proportion of Avicel PH 101 greater than lactose that is of 80,784 mg : 12,716 mg, test the fragility of 0,45%, time of disintegration is 4,40 minutes and better dissolution Q_{30} takes 143,05%.

Keywords: Prednisone micronized, *Simplex Lattice Design*, Avicel PH 101, lactose.

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Prednison merupakan suatu kortikosteroid sintetik yang digunakan untuk menekan sistem imun dan inflamasi yang mempunyai titik lebur cukup tinggi (230° C) dan sangat sukar larut dalam air. Sifat-sifat fisika kimia ini menunjukkan bahwa prednison memiliki absorpsi yang lambat di dalam tubuh, sehingga efek terapi cepat yang dikehendaki tidak terpenuhi (DepKes 1979).

Salah satu strategi yang dapat dilakukan untuk meningkatkan bioavailabilitas dari obat prednison berdasarkan (Soebagyo 1994) prednison dapat dilakukan dengan metode kempa langsung dan sistem campuran interaktif karena akan meningkatkan disolusi obat. Campuran interaktif merupakan campuran dalam ukuran *micronized* yang menempel pada permukaan partikel pembawa yang berukuran relatif lebih besar. Obat berpotensi tinggi (berdosis rendah) seperti prednison, metode ini menguntungkan karena dapat menjamin homogenitas dan stabilitas, dalam arti tidak mudah mengalami segregasi. Obat yang sukar larut dalam air seperti prednison (DepKes 1979), sistem campuran interaktif akan mempercepat disolusi obatnya. Faktor lain yaitu partikel pembawanya relatif kasar maka sifat alir dan kompaktibilitasnya relatif baik, sehingga dapat dibuat secara kempa langsung (Soebagyo 1994)

Kelarutan prednison dalam air yang kurang baik menjadi kendala yang besar. Senyawa obat yang mempunyai kelarutan kecil dalam air (*poorly soluble drugs*) merupakan tantangan dalam perkembangan obat baru. Kelarutan merupakan salah satu sifat fisikokimia senyawa obat yang penting dalam menentukan derajat absorpsi obat dalam saluran cerna. Obat-obat dengan kelarutan kecil dalam air dapat menyebabkan efikasi obat menurun karena kecepatan disolusi merupakan tahap penentu (*rate-limiting step*) pada proses absorpsi obat (Leuner & Dressman, 2000; Shargel *et al.* 2005). Strategi lain untuk meningkatkan kelarutan obat dalam air, kecepatan disolusi dan ketersediaan hayati suatu obat antara lain dengan penambahan surfaktan atau teknik solubilisasi

(Voigt 1994). Solubilisasi didefinisikan sebagai perbaikan kelarutan melalui senyawa aktif permukaan yang berfungsi merubah bahan obat yang kurang larut atau tidak larut menjadi larutan jernih dalam air (Voigt 1994). Salah satu zat untuk meningkatkan kelarutan yaitu PEG 4000.

Sediaan tablet selain bahan aktif, dalam pembuatan tablet diperlukan bahan tambahan sebagai pembawa (*host*) untuk membawa zat aktif tetapi tanpa memberikan efek farmakologis (inaktif) dan dapat menunjang kinerja penghantaran zat aktif pada aplikasi seperti meningkatkan stabilitas dan mempertahankan kualitas. Metode campuran interaktif, pembawa (*host*) akan berperan penting dalam membawa zat aktif karena dalam teknik campuran interaktif, zat aktif menempel pada permukaan pembawa (*host*). Pembawa (*host*) yang digunakan yaitu berisi kombinasi avicel PH 101-laktosa.

Bahan tambahan dalam pembuatan tablet adalah suatu bahan pembantu yang berperan dalam memberikan bentuk pada sediaan. Bahan tambahan yang digunakan dapat berfungsi sebagai bahan pengisi, pengikat, pelicin dan penghancur, tergantung dari sifat bahan itu sendiri. Contoh bahan tambahan (*filler binder*) yaitu campuran antara avicel PH 101 dan laktosa.

Avicel PH 101 merupakan eksipien yang sering digunakan dalam pembuatan tablet. Sifat kompresibilitasnya yang baik mampu menghasilkan tablet yang keras dengan sedikit tekanan. Sifat alirnya yang kurang baik dan harganya yang relatif mahal membuat avicel jarang digunakan sebagai bahan pengisi tunggal (Limwong *et al.* 2004). Laktosa merupakan bahan pengisi yang paling banyak digunakan dalam formulasi tablet, harganya murah dan merupakan bahan pengisi yang inert, selain itu waktu hancurnya sangat cepat karena sifatnya larut air. Formulasi sediaan tablet menggunakan laktosa menunjukkan laju pelepasan obat yang baik dan granulnya cepat kering. Laktosa menunjukkan stabilitas yang baik dalam kombinasinya dengan hampir seluruh bahan obat dan dari sisi ekonomi laktosa relatif murah namun laktosa tidak digunakan dalam kempa langsung tanpa dimodifikasi terlebih dahulu (Rowe *et al.* 2003). Kombinasi antara

Avicel PH 101 dan Laktosa dengan proporsi avicel PH 101 yang lebih besar dengan tujuan mendapatkan tablet yang keras, dilihat dari sifat avicel yang lebih kompresibel dibanding laktosa.

Optimasi dapat dilakukan secara *trial and error*, namun hal ini dapat menghabiskan waktu dan tenaga yang tidak sedikit dan juga menghabiskan materi yang banyak. Salah satu metode yang digunakan adalah metode *Simplex Lattice Design*, salah satu dari beberapa teknik yang digunakan dalam prosedur optimasi formulasi yang berguna dalam perencanaan sediaan obat. Prosedur ini dapat digunakan untuk menentukan proporsi relatif bahan-bahan yang membuat suatu formulasi paling baik mengenai variabel atau hasil yang ditentukan (Lachman *et al.* 1994).

Pengaruh campuran dari beberapa variabel perlu diketahui dengan pendekatan optimasi menggunakan *Simplex Lattice Design* yang merupakan suatu cara atau teknik untuk memprediksi profil sifat campuran bahan yang dapat digunakan untuk memprediksi perbandingan komposisi campuran bahan yang memberikan sifat optimum. SLD merupakan cara paling sederhana yaitu dengan menggunakan dua macam campuran. Desain ini cukup baik karena dapat menentukan formula optimum tablet prednison.

B. Perumusan Masalah

Perumusan pada penelitian ini adalah:

1. Apakah pengaruh kombinasi proporsi avicel PH 101 dan laktosa terhadap sifat fisik dan disolusi tablet campuran interaktif prednison?
2. Berapa jumlah proporsi avicel PH 101 dan laktosa yang mampu menghasilkan formula optimum?

C. Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah:

1. Untuk mengetahui pengaruh kombinasi proporsi avicel PH 101 dan laktosa terhadap sifat fisik dan disolusi tablet campuran interaktif prednison.

2. Untuk mengetahui jumlah proporsi avicel PH 101 dan laktosa yang mampu menghasilkan formula optimum.

D. Kegunaan Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menambah pengetahuan baru dalam teknologi sediaan tablet dan dapat memiliki manfaat lebih pada dunia industri farmasi.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tablet

1. Definisi

Tablet merupakan sediaan farmasi yang paling banyak beredar di pasaran dan digunakan masyarakat. Tablet adalah sediaan padat kompak, dibuat secara kempa cetak, dalam bentuk tabung pipih atau sirkuler, kedua permukaannya rata atau cembung, mengandung satu jenis obat atau lebih dengan atau tanpa zat tambahan (DepKes 1995).

Tablet dapat didefinisikan sebagai bentuk sediaan solid yang mengandung satu atau lebih zat aktif dengan atau tanpa berbagai eksipien (yang meningkatkan mutu sediaan tablet, kelancaran sifat aliran bebas, sifat kohevisitas, kecepatan disintegrasi, dan sifat antilekat) dan dibuat dengan mengempa campuran serbuk dalam mesin tablet. Definisi lain tablet kempa adalah unit bentuk sediaan solid dibuat dengan mengempa suatu campuran serbuk yang mengandung zat aktif dengan atau tanpa bahan tertentu yang dipilih guna membantu dalam proses pembuatan dan untuk menciptakan sifat-sifat sediaan tablet yang dikendaki (Siregar 2008).

2. Keuntungan dan kerugian tablet

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

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

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

B. Bahan Tambahan Tablet

Bahan tambahan dalam pembuatan tablet adalah suatu bahan pembantu yang turut memberikan bentuk pada sediaan. Bahan tambahan harus bersifat netral, tidak berbau, tidak berasa dan sedapat mungkin tidak berwarna (Siregar 2010). Pembuatan tablet diperlukan zat tambahan berupa:

1. Bahan pengisi (*diluents/fillers*)

Bahan pengisi adalah suatu zat inert secara farmakologis yang ditambahkan ke dalam suatu formulasi sediaan tablet bertujuan untuk penyesuaian bobot, ukuran tablet sesuai yang dipersyaratkan, untuk membantu kemudahan dalam pembuatan tablet, dan meningkatkan mutu sediaan tablet (Siregar & Wikarsa 2010). Bahan pengisi diperlukan untuk memungkinkan suatu pencetakan sehingga menjamin tablet memiliki ukuran atau massa yang dibutuhkan (Siregar 2010). Bahan pengisi harus memenuhi persyaratan: non toksik, tersedia dalam jumlah cukup, harga cukup murah, inert atau netral secara fisiologis, stabil secara fisika dan kimia baik dalam kombinasi dengan berbagai obat atau komponen tablet lain, dan bebas mikroba. Bahan pengisi yang biasa digunakan antara lain: laktosa, sukrosa, amilum, kaolin, kalsium karbonat, dekstrosa, manitol, sorbitol, selulosa, dan bahan lain yang cocok (Siregar 2010)

2. Bahan pengikat (*binder*)

Bahan pengikat memegang peranan yang sangat penting dalam pembuatan granul. Bahan ini dimaksudkan untuk memberikan kekompakan dan daya tahan

tablet. Bahan pengikat menjamin penyatuan beberapa partikel serbuk dalam sebuah butir granulat. Contoh jenis pati (Priyambodo 2007).

Zat pengikat ditambahkan dalam bentuk kering atau cairan selama granulasi basah untuk membentuk granul atau menaikkan kekompakan kohesi bagi tablet yang dicetak langsung. Penggunaan bahan pengikat yang terlalu banyak akan menghasilkan massa granul yang terlalu basah dan granul yang terlalu keras, sehingga tablet yang dihasilkan mempunyai waktu hancur yang lama. Kekurangan bahan pengikat yaitu akan menghasilkan daya rekat yang lemah, sehingga tablet akan rapuh dan terjadi capping (Siregar 2010). Bahan pengikat yang biasa digunakan adalah polivinil pirolidon (PVP), gom akasia, gelatin, sukrosa, povidon, metil selulosa, karboksimetilselulosa, dan pasta pati terhidrolisis. Bahan pengikat kering yang paling efektif adalah selulosa mikrokristal.

3. Bahan Pelicin

Suatu bahan anti lekat juga memiliki sifat-sifat pelincir dan pelicin. Perbedaan ketiganya sebagai berikut: suatu pelincir diharapkan dapat mengurangi gesekan antara dinding tablet dengan dinding *die*, pada saat tablet ditekan keluar. Anti lekat bertujuan untuk mengurangi melengket atau adhesi bubuk atau granul pada permukaan *punch* atau dinding *die*. Pelicin ditujukan memacu aliran serbuk atau granul dengan jalan mengurangi gesekan antara partikel-partikel. Contoh lubrikan adalah magnesium stearat, talk, tepung (Lachman 2008).

4. Bahan penghancur

Bahan penghancur biasanya digunakan untuk memudahkan pecahnya atau hancurnya tablet ketika berkontak dengan cairan saluran pencernaan (Lachman 1994). Bahan ini dapat menarik air ke dalam tablet, mengembang, dan menyebabkan tablet pecah menjadi bagian-bagian. Bahan ini sangat menentukan kelarutan obat selanjutnya sehingga dapat tercapai bioavailabilitas yang diharapkan. (Lachman 1994).

Bahan penghancur yang dapat digunakan adalah pati dan selulosa yang termodifikasi secara kimia, asam aglinat, selulosa mikrokristal, dan povidone (DepKes 1995).

C. Metode Pembuatan Tablet

1. Metode Granulasi

Granulasi merupakan suatu proses pembesaran ukuran ketika partikel kecil dibentuk menjadi gumpalan (aglomerat) yang lebih besar, kuat secara fisik, sedangkan partikel-partikel orisinil masih dapat didefinisikan (Siregar & Wikasa 2010). Tujuan granulasi secara umum adalah memperbaiki keseragaman distribusi zat berkhasiat, memperbaiki sifat alir dari bahan-bahan yang digunakan serta membantu pengikatan antar granul dalam proses pentabletan (Lachman 1994).

Metode granulasi dibagi dua, yaitu granulasi basah dan granulasi kering. Metode yang banyak digunakan di industri farmasi adalah granulasi basah. Metode ini cocok untuk zat aktif yang tahan terhadap air atau lembab dan pemanasan. Ini dari metode granulasi basah adalah penambahan air atau cairan pada proses granulasinya. Proses pembuatan tablet dengan granulasi basah terdiri dari beberapa langkah, yaitu: penimbangan semua bahan yang dibutuhkan, pencampuran zat aktif dengan bahan pengisi dan sebagian bahan penghancur, penambahan larutan bahan pengikat, proses pengayakan terhadap massa basah, penambahan larutan bahan pengikat, proses pengayakan terhadap massa basah, pengeringan granul, pengayakan granul kering, penimbangan granul kering, pencampuran dengan bahan pelicin dan sebagian besar penghancur, dan pengempaan tablet (Sulaiman 2007).

Keuntungan dari metode granulasi basah adalah sifat-sifat mengalir lebih baik, pemadatan, pengempaan baik, distribusi zat pewarna merata (Siregar & Wikarsa 2010). Keuntungan granulasi basah adalah pada homogenitas campuran sehingga dapat digunakan untuk obat dengan dosis rendah. Kekurangan metode granulasi basah biaya produksi lebih mahal karena dibutuhkan waktu, ruangan, tenaga, peralatan, dan energi yang lebih banyak, material banyak yang hilang dalam proses karena tahapannya lebih panjang, tidak dapat digunakan untuk material yang tidak tahan panas dan kelembaban, tahapan proses banyak sehingga validasinya menjadi lebih banyak dan sulit (Sulaiman 2007).

Pembuatan tablet dengan granulasi kering bertujuan untuk memperoleh granul yang dapat mengalir bebas untuk pembuatan tablet. Metode ini dipilih

apabila zat aktif tidak mungkin digranulasi basah karena tidak stabil atau peka terhadap panas dan atau lembab atau juga tidak mungkin dikempa langsung menjadi tablet karena zat aktif tidak dapat mengalir bebas, dan atau dosis efektif zat aktif terlalu besar untuk kempa langsung (Siregar & Wikarsa 2010). Metode granulasi kering, bahan pengikat ditambahkan dalam bentuk serbuk dan tanpa penambahan pelarut (Sulaiman 2007).

Kelebihan metode ini dibanding granulasi basah adalah peralatan dan ruang yang dibutuhkan sedikit, energi yang dibutuhkan lebih kecil dan lebih murah. Kekurangan metode ini adalah mesin bertekanan tinggi (*heavy duty tablets press*), distribusi warna yang tidak homogen, timbul banyak debu dan berpotensi meningkatkan kontaminasi (Sulaiman 2007).

Tahapan proses granulasi kering adalah penimbangan semua bahan yang dibutuhkan, pencampuran bahan yang telah ditimbang, pengempaan bahan yang telah dicampur homogen sehingga menjadi *slug* atau lembaran, penghancuran *slug* menjadi granul, pengayakan granul yang diperoleh, pencampuran dengan pelicin dan pengikat, pengempaan tablet (Sulaiman 2007).

2. Metode Kempa Langsung

Metode kempa langsung merupakan proses pembuatan tablet dengan langsung mengempa campuran serbuk (zat aktif dan eksipien) dan tidak ada proses sebelumnya kecuali penimbangan dan pencampuran (Sulaiman 2007). Metode ini digunakan untuk bahan yang memiliki sifat mudah mengalir sebagaimana juga sifat-sifat kohesifnya yang memungkinkan untuk dikompresi dalam mesin tablet tanpa memerlukan granulasi basah atau kering (Ansel 1989). Kempa langsung tidak dapat dilakukan pada zat aktif dengan dosis kecil, zat aktif dengan masalah pemisahan dan keseragaman kandungan, zat aktif yang memiliki sifat alir buruk (Lieberman 1989).

Kelebihan dari kempa langsung adalah hanya melibatkan pencampuran kering, ekonomis, lebih efisien waktu dan energi, pemrosesan tanpa memerlukan lembab dan panas, disintegran dapat berfungsi secara optimum, permasalahan stabilitas kimia tablet kempa langsung lebih sedikit. Kekurangan dari cetak langsung adalah dosis zat aktif yang kecil menyebabkan bahan tidak homogeny (tak tercampurkan), pengisi dan pengikat pada tablet cetak langsung harus

memiliki sifat kompresibilitas dan fluiditas, campuran kempa langsung mudah tidak bercampur dalam tahap-tahap perlakuan pasca pencampuran (Siregar & Wikarsa 2010).

D. Uji Kualitas Granul

1. Uji waktu alir

Waktu alir merupakan waktu yang diperlukan bila sejumlah granul dituangkan pada suatu alat kemudian dialirkan. Mudah atau tidaknya aliran granul dipengaruhi oleh bentuk granul, bobot jenis, keadaan permukaan dan kelembabannya. Kecepatan aliran granul sangat penting karena berpengaruh pada keseragaman bobot tablet. Serbuk sebanyak 100 gram mempunyai waktu alir lebih dari 10 detik, akan mengalami kesulitan pada saat penabletan (Sheth *et al.* 1980). Biasanya untuk 100 gram serbuk kecepatan alir ≥ 10 g/detik dianggap baik (Siregar 2008).

2. Uji Kompaktibilitas

Kompaktibilitas adalah kemampuan bahan untuk membentuk massa yang kompak setelah diberi tekanan. Uji kompaktibilitas dapat dilakukan dengan menguji kekerasan tablet hasil uji pengempaan suatu bahan dengan volume dan tekanan tertentu. Uji kompaktibilitas dimaksudkan untuk mengetahui kemampuan zat untuk saling berikatan menjadi massa yang kompak, digunakan mesin tablet *single punch* dengan berbagai tekanan dari yang rendah ketinggian, dengan mengatur kedalaman *punch* atas turun ke ruang *die*, kompaktibilitas yang digambarkan oleh kekerasan tablet yang dihasilkan (DepKes 1979). Serbuk yang kompaktibilitasnya baik, hanya membutuhkan sedikit tekanan pengempaan sudah dapat menghasilkan tablet yang keras. Serbuk yang kompaktibilitasnya jelek, akan membutuhkan tekanan yang tinggi untuk dapat dikempa menjadi tablet dan seringkali setelah menjadi tablet, tablet yang dihasilkan akan mudah mengalami *capping* atau laminasi (Sulaiman 2007).

3. Uji Sudut Diam

Sudut diam merupakan sudut maksimal yang mungkin terjadi antara permukaan suatu tumpukan serbuk dan bidang horizontal. Sudut diam yang lebih kecil dari 30° menunjukkan bahwa bahan dapat mengalir bebas, bila sudutnya

lebih besar atau sama dengan 40° biasanya mengalirnya kurang baik (Banker & Anderson 1986). Besar kecil nilai sudut diam dipengaruhi oleh bentuk ukuran dan kelembaban serbuk atau granul. (Syead *et al.* 2012). Perhitungan sudut diam dihitung dengan rumus :

$$\tan a = \frac{h}{r} \dots\dots\dots(1)$$

a adalah sudut diam, h adalah ketinggian kerucut (cm), dan r adalah jari-jari (cm) (Sulaiman 2007). Berikut hubungan sudut diam dan sifat alir serbuk ditunjukkan pada tabel 1.

Tabel 1. Hubungan sudut diam dan sifat alir serbuk (Sulaiman 2007).

Sudut diam ($^\circ$)	Sifat aliran
< 25	Sangat baik
25-30	Baik
30-40	Cukup baik
>40	Sangat buruk

E. Pemeriksaan Sifat Fisik Tablet

1. Keseragaman Bobot Tablet

Keseragaman bobot tablet mempunyai peranan yang penting terutama dalam hubungannya dengan dosis obat yang masuk kedalam tubuh yang akan berpengaruh pula terhadap keamanan terapinya (Parrot 1977). Keseragaman bobot tablet ditentukan berdasarkan pada ada atau tidaknya penyimpangan bobot tablet yang dihasilkan dibandingkan dengan bobot rata-rata tablet (DepKes 1995).

Keseragaman bobot tablet dilakukan dengan ditimbang 20 tablet satu persatu, dihitung bobot rata-rata tiap tablet, dimana tidak boleh lebih dari 2 tablet yang masing-masing bobotnya menyimpang dari bobot rata-ratanya lebih besar dari harga yang ditetapkan kolom A dan tidak satu tablet pun yang bobotnya menyimpang dari bobot rata-ratanya lebih besar dari harga yang ditetapkan kolom B.

Tabel 2. Keseragaman Bobot Tablet (DepKes 1979)

Bobot rata-rata	Penyimpanan bobot dalam %	
	A	B
25 mg atau kurang	15%	30%
26 mg sampai dengan 150 mg	10%	20%
151 mg sampai dengan 300 mg	7.5%	15%
Lebih dari 300 mg	5%	10%

2. Keseragaman Kandungan Tablet

Keseragaman kandungan tablet dilakukan bila kadar bahan aktif dibawah 50 mg dan bila perbandingan kadar bahan aktif dengan bobot tablet lebih kecil dari pada 50%. Permasalahan dalam keseragaman kandungan dapat disebabkan karena alirannya jelek, pencampuran pregranulasi tidak benar, kadar *fines* tinggi maka porositas tinggi (bobot berbeda-beda), kandungan air yang tinggi sehingga aliran kurang baik, maupun kondisi mesin tidak benar. Hal tersebut dapat diperbaiki dengan cara memperbaiki ukuran granul meliputi pencampuran, perubahan pengikat dan granulasi serta dilakukan kalibrasi mesin (DepKes 1995). Uji keseragaman kandungan pada penetapan kadar masing-masing kandungan zat aktif dalam satuan sediaan. Keseragaman kandungan untuk sediaan padat ditentukan dengan cara menetapkan kadar masing-masing 10 satuan menggunakan metode analisis yang sesuai. Bentuk sediaan tablet, dosis dan perbandingan zat aktif yang < 25 mg atau $< 25\%$ harus dilakukan uji keseragaman kandungan (Dirjen POM 2014). Kadar zat aktif jika tidak dinyatakan lain maka tidak kurang dari 85% dan tidak lebih dari 115% dengan simpangan baku relatif kurang dari 6% (DepKes 1995). Obat dalam jumlah besar kadar rata-rata zat aktif tidak kurang dari 95% dan tidak lebih dari 105% dari yang tertera pada etiket (Fonner *et al.* 1981).

3. Kekerasan Tablet

Tablet harus mempunyai kekuatan atau kekerasan tertentu agar dapat bertahan terhadap berbagai guncangan mekanik pada saat pembuatan tablet, pada saat pengepakan atau pengapalan. Kekerasan kemudian diartikan sebagai kekuatan menghancurkan tablet. Alat yang biasa digunakan adalah *hardness tester* (Banker & Anderson 1986). Batas kekerasan tablet berkisar antara 4-6 kg (Parrot 1977).

4. Kerapuhan Tablet

Kerapuhan dinyatakan sebagai massa seluruh partikel yang dilepaskan dari tablet akibat adanya pengujian mekanik. Kerapuhan dinyatakan dalam persen yang mengacu pada massa tablet awal sebelum pengujian dilakukan (Voigt 1994). Sifat tablet yang berhubungan dengan kerapuhan diukur dengan menggunakan *friability*

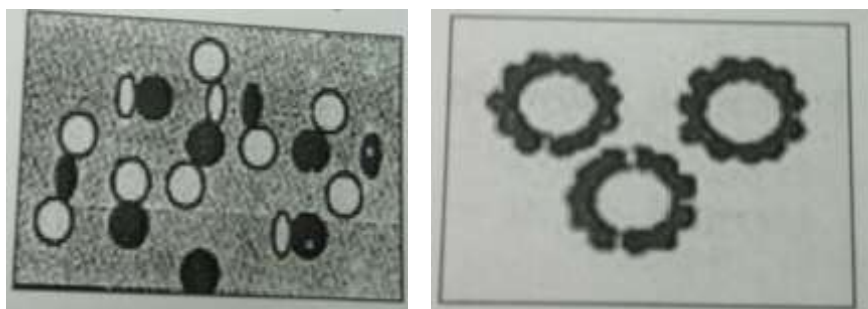
tester. Nilai kerapuhan lebih besar dari 1% dianggap kurang baik (Banker & Anderson 1986). Kerapuhan tablet dinyatakan dalam prosen dan biasanya tidak kurang dari 0,8% (Voigt 1994).

5. Waktu Hancur

Waktu hancur tablet adalah waktu yang diperlukan tablet untuk pecah dan menjadi partikel-partikel penyusunnya, sehingga akan meningkatkan luas permukaan yang kontak dengan cairan dalam tubuh. Tekanan kompresi akan mempengaruhi waktu hancur tablet. Tekanan kompresi yang semakin besar maka waktu hancur tablet makin lambat (Siregar 2008). Waktu yang diperlukan untuk menghancurkan tablet tidak lebih dari 15 menit (Ansel 1989).

F. Pencampuran

Pencampuran adalah suatu proses sedemikian rupa yang dilakukan terhadap dua bahan atau lebih sehingga masing-masing partikel dari bahan yang satu dengan yang lain terdistribusi merata. Hakekat pencampuran adalah memperoleh homogenitas. Terdapat dua tipe pencampuran berdasarkan mekanismenya, yaitu pencampuran acak dan pencampuran interaktif.



(a) Struktur campuran non interaktif/campuran acak (b) struktur campuran interaktif

Gambar 1. Ilustrasi suatu bentuk campuran

1. Pencampuran non interaktif (pencampuran acak)

Pencampuran dua atau lebih komponen-komponen non kohesif. Mekanisme pencampuran acak tidak terjadi interaktif yang meliputi komponen-komponen yang non kohesif, pencampuran ini terjadi bila sejumlah komponen penyusun secara berulang-ulang dipisahkan dan dicampur kembali sampai

didapatkan kesempatan yang sama lagi bagi setiap komponen disetiap bagian dan disetiap waktu (Staniforth *et al.* 1981; Soebagyo 1986).

Campuran acak ideal yang terjadi jika serbuk penyusunnya kasar, bersifat non kohesif, mempunyai densitas sama, secara teoritis terdiri dari dua komponen partikel yang mempunyai dimensi sama dan satu dengan yang lainnya tidak dapat dibedakan kecuali oleh sifat-sifat yang tidak mempengaruhi jalannya mekanisme pencampuran seperti warna serbuk atau partikel (Staniforth *et al.* 1981; Soebagyo 1986).

2. Pencampuran interaktif

Pencampuran dua atau lebih komponen-komponen yang bersifat kohesif. Mekanisme pencampuran tersebut terjadi secara interaktif. Campuran interaktif merupakan suatu campuran yang terjadi karena adanya interaksi diantara partikel-partikel penyusunnya. Unit-unit interaktif yang terjadi disebabkan oleh interaksi (penempelan) komponen yang halus ukuran partikelnya pada permukaan komponen pembawa (*host*) yang jauh lebih besar ukuran partikelnya (Hersey 1979; Soebagyo 1986)

Campuran interaktif memberi beberapa keuntungan, antara lain: sangat efektif untuk menghasilkan campuran yang homogen pada formulasi sediaan obat berdosisi kecil, stabilitas campuran interaktif lebih baik daripada campuran acak, menempelnya partikel-partikel halus obat ke permukaan granul pembawa tanpa membutuhkan medium cair dan panas sehingga ketidakstabilan obat oleh medium cair dan panas dapat dihindari, dapat memberikan waktu disolusi yang lebih cepat dibandingkan obat yang terkandung di dalam granul pada system granulasi basah (Nystrom & Westerberg 1986). Keuntungan lainnya dari campuran interaktif yaitu karena partikel pembawanya relatif kasar maka akan memberikan campuran interaktif yang sifat alir dan kompaktibilitasnya relatif baik (Soebagyo 1994)

Kadar zat aktif yang tinggi dapat menyebabkan tempat adhesi pada permukaan partikel pembawa cepat menjadi jenuh sehingga ada sebagian zat aktif yang tidak mendapatkan tempat adhesi, berakibat mudah lepas dari partikel pembawa (Thiel & Nguyen 1984). Terdapat dua gaya yang timbul pada permukaan partikel, yaitu gaya adhesi dan gaya yang melawan adhesi. Jika gaya

adhesi lebih kuat dari gaya yang melawan adhesi, maka campurannya stabil dan jika kebalikannya, serbuk-serbuk halus akan lepas dari permukaan partikel pembawa (*host*). Gaya adhesi (F) antara lain gaya elektrostatis, gaya *van der Waals*, dan gaya kapiler sedangkan gaya yang melawan adhesi (F') meliputi gaya gravitasi ($F' = m \cdot g$) dan gaya percepatan ($F' = m \cdot a$). karena g dan a merupakan konstanta maka gaya gravitasi dan gaya percepatan tergantung dari m (massa partikel). Massa partikel yang semakin kecil maka makin kecil gaya gravitasi dan gaya percepatan, sehingga gaya yang melawan adhesi lebih kecil dari gaya adhesi, hal ini menyebabkan system adhesi menjadi stabil. Mikronisasi zat aktif akan menghasilkan system yang stabil (Mc Ginity *et al.* 1985). Menurut Staniforth dkk (1981) dua gaya yang mempengaruhi pencampuran antara dua macam serbuk adalah gaya gravitasi dan gaya interaksi antar partikel. Gaya gravitasi pada pencampuran interaktif lebih lemah dibandingkan gaya interaksinya, sedangkan pada pencampuran non interaktif gaya gravitasi lebih dominan.

Adhesi antar partikel terjadi akibat: terbentuknya jembatan padat, yaitu karena berfusi partikel pada titik kontak akibat kristalisasi zat terlarut, terbentuknya jembatan cair antar partikel yang berasal dari tegangan superfisial diatas partikel yang basah karena cairan dan kekuatan kapiler ruang antar partikel, adanya gaya tarik-menarik antar partikel berasal dari gaya elektrostatis partikel dan dipengaruhi oleh diameter partikel dan jarak antar partikel, dan adanya deformasi plastik akibat adanya tekanan dari luar (Soebagyo 1986).

Zat yang *compressible*, kompresi akan mendorong terjadinya deformasi plastik, sehingga mengakibatkan luas kontak muka antar partikel menjadi besar. Penghentian tekanan kompresi hanya sedikit mengubah luas muka kontak antar partikel dan ikatan yang terjadi tetap kuat. Zat yang *noncompressible* dengan penambahan tekanan terjadi deformasi plastik (Fudholi 1983)

Gaya adhesi yang berlaku dalam system campuran interaktif antara lain: gaya molekuler yang banyak dipengaruhi oleh ikatan *van der Waals*, gaya kontak potensial yang dipengaruhi oleh adanya donor dan akseptor elektron, gaya *Coulomb* yang disebabkan perbedaan muatan partikel, gaya kapiler yang lebih

dominan apabila *relative humidity* (RH) besar dan gaya elektrostatis yang lebih intensif apabila nilai RH kecil (Staniforth *et al.* 1981; Soebagyo 1986)

Penambahan bahan pelicin sebagai material kohesif pada campuran interaktif biner menghasilkan campuran interaktif terner yang homogen dan hanya sedikit pengaruhnya terhadap stabilitas campuran ini (Soebagyo 1986). Bahan pelicin akan bercampur pada sifat-sifat tablet, seperti: kekerasan, kerapuhan, waktu hancur tablet serta pelepasan obat yang dikandungnya (Bolhuis 1988)

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

3. Segresi dalam campuran interaktif

Campuran interaktif terdapat dua tipe segregasi, yaitu segregasi unit interaktif dan segregasi konstituen (Staniforth *et al.* 1981; Soebagyo 1986).

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

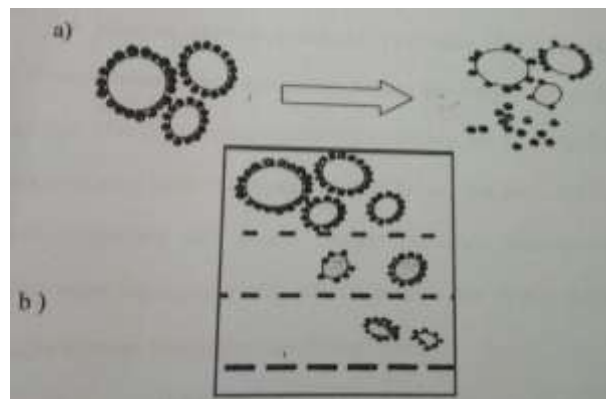
3.1 *Trajectory segregation.* Segregasi ini terjadi jika partikel diproyeksikan pada jarak secara horizontal, partikel akan selalu bergerak terutama yang berbentuk bulat.

3.2 *Perlocation segregation.* Segregasi ini terjadi ketika partikel-partikel yang kecil menyelip diantara partikel-partikel yang besar pada saat tidak ada gaya dari luar.

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

3.4 Single large particle segregation. Segregasi ini terjadi ketika partikel besar berada disekitar partikel kecil, partikel besar akan memisah

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



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

b). Segregasi unit interaktif (Soebagyo 1986)

Gambar 2. Segregasi unit interaktif

4. Adhesivitas pada campuran interaktif

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

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

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

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

4.4 Ukuran partikel pembawa. Pengecilan ukuran partikel pembawa akan meningkatkan derajat kohefisisitas diantara partikel pembawa, sehingga akan mengurangi efektifitas pencampuran (Swaminathan & Kildsing 2002). Afinitas partikel pembawa pada campuran interaktif bahan obat dosis kecil avicel PH 102 tergantung dari ukuran partikel pembawa. Homogenitas campuran interaktif biner dipengaruhi oleh afinitas partikel dan ukuran partikel pembawa juga kadar obatnya (Soebagyo & Stewart 1999).

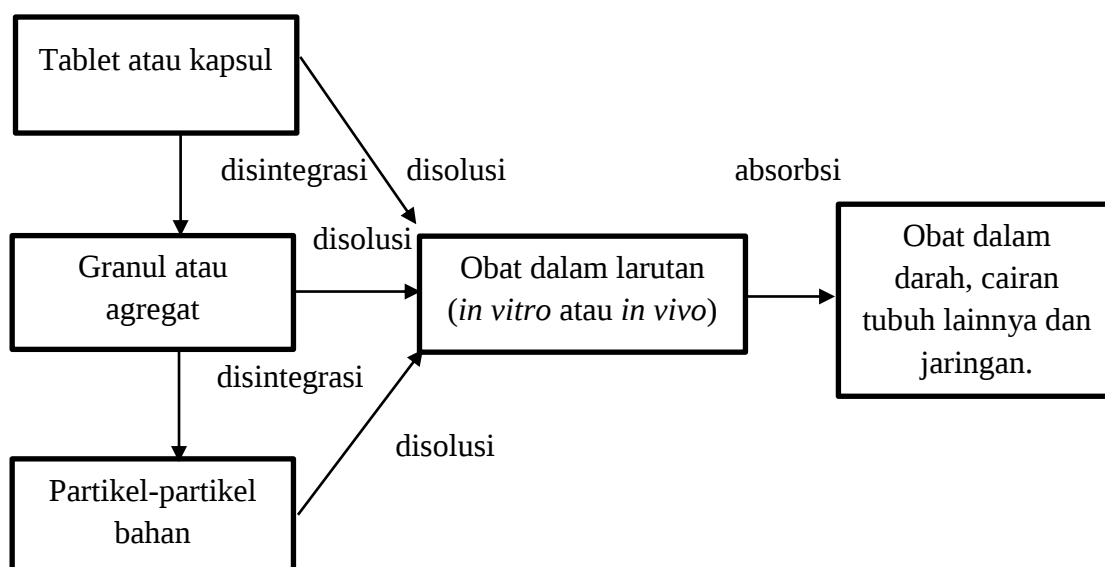
5. Campuran interaktif terner

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

G. Disolusi

Disolusi adalah proses suatu zat solid memasuki pelarut untuk menghasilkan suatu larutan. Disolusi secara singkat didefinisikan sebagai suatu proses solid melarut (Siregar 2008). Medium yang digunakan berupa air. Suatu obat untuk diabsorbsi, pertama kali obat tersebut harus dapat terlarut dalam cairan obat tersebut lalu akan diabsorbsi. Disolusi merupakan salah satu kontrol kualitas yang dapat digunakan untuk memprediksi bioavailabilitas, dalam beberapa kasus dapat sebagai pengganti uji klinis untuk menilai bioekivalen (Sulaiman 2007). Uji disolusi dan penetapan kadar zat khasiat merupakan faktor penting dalam pengendalian mutu obat. Pengujian ini dipersyaratkan produk farmasi yang berbentuk tablet. Uji disolusi ini pada industry farmasi merupakan informasi berharga untuk keseragaman kadar zat khasiat dalam satu produksi obat (*batch*), perkiraan bioavailabilitas dari zat khasiat obat dalam suatu formulasi, variabel control proses dan untuk melihat pengaruh perubahan formulasi.

Tablet atau sediaan obat lainnya dimasukkan dalam *beaker glass* yang berisi air atau dimasukkan ke dalam saluran cerna (saluran gastrointestinal), obat tersebut mulai masuk ke dalam larutan dari bentuk padatnya. Tablet yang tidak dilapisi polimer, matriks padatnya mengalami disintegrasi menjadi granul-granul kemudian menjadi partikel halus. Disintegrasi, deagregasi, dan disolusi biasanya berlangsung secara serentak dengan melepasnya suatu obat dari bentuk obat tersebut diberikan. Tahapan-tahapan ini dipisahkan agar lebih jelas seperti gambar 3 (Martin *et al.* 1993)



Gambar 3. Tahap-tahap pelepasan obat dari suatu tablet atau matriks granular
(Martin, *et al.* 1993)

Faktor-faktor yang mempengaruhi proses disolusi, yaitu:

1. Vibrasi

Lingkungan dan tempat memberikan kontribusi yang nyata pada gerakan, agitasi atau vibrasi disebabkan oleh putaran elemen alat disolusi. Peningkatan vibrasi dari alat disolusi akan meningkatkan kecepatan pelarutan. Vibrasi mungkin juga timbul dari berbagai sumber, baik dari motor penggerak, *waterbath* atau pompa (Swarbirck & Boylan 1994)

2. Tangkai pengaduk dan pengadukan

Perbedaan dari diameter atau bentuk tangkai pengaduk dapat menyebabkan variasi pada kecepatan disolusi. Proses disolusi berlangsung,

kecepatan pengadukan harus konstan, tidak boleh menjadi lambat atau cepat. Kecepatan pengadukan harus konstan dari awal, selama proses sampai akhir proses (Swarbirck & Boylan 1994). Kondisi pengadukan akan sangat berpengaruh pada kecepatan disolusi yang dikontrol difusi dengan ketebalan lapisan difusi berbanding terbalik pada kecepatan putaran pengadukan. Kecepatan pengadukan memiliki hubungan dengan ketetapan disolusi (Shargel *et al.* 2005)

3. Vessel atau wadah

Ukuran dan bentuk wadah dapat mempengaruhi laju dan tingkat disolusi. Pelarutan obat yang sangat tidak larut dalam air dapat diamati dengan jelas dengan wadah yang berkapasitas besar (Shargel & Yu 1993)

Gelas wadah yang memiliki bagian bawah datar akan menghasilkan bias yang lebih tinggi pada kecepatan disolusi, tetapi bentuk bagian wadah yang melengkung hanya sedikit bias. Perbedaan jenis wadah juga memberikan sedikit perbedaan. Wadah plastik lebih mudah dibentuk dari pada wadah gelas, tetapi syarat mutlak dari wadah adalah tidak boleh berinteraksi dan tidak boleh mengabsorpsi obatnya.

4. Suhu atau *control temperature*

Suhu medium dalam percobaan harus dikendalikan pada keadaan konstan dan dicek secara periodik, umumnya dilakukan pada suhu $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ sesuai tubuh manusia. Kenaikan suhu dapat meningkatkan gradient konsentrasi juga menaikkan energi kinetik molekul dan meningkatkan tetapan difusi sehingga menaikkan kecepatan disolusi (Shargel & Yu 1993; Swarbick & Boylan 1994)

5. Medium

Medium pelarut sebaiknya tidak jenuh obat. Peneliti telah menggunakan cairan lambung, air maupun usus tergantung dari sifat produk obat dan lokasi dalam saluran pencernaan dan perkiraan obat yang akan terlarut (Shargel & Yu 1993)

Medium yang digunakan untuk disolusi sebelumnya dihilangkan dari kandungan udaranya terlebih dahulu. Medium yang belum dihilangkan gelembung-gelembung udaranya akan mempengaruhi kecepatan disolusi. Hal ini disebabkan gelembung udara yang ditangkap oleh partikel-partikel sediaan

menyebabkan posisi partikel-partikel tersebut berubah-ubah terhadap pengaduk atau karakteristik aliran menjadi berbeda (Swarbrick & Boylan 1994)

6. Pengambilan sampel

Pengambilan sampel selama proses disolusi harus tidak boleh mengganggu hidrodinamik sistem disolusi. Besar kecilnya ukuran alat sampling dan lama pencelupan dalam rangka pengambilan sampel akan berpengaruh. Pengambilan sampel harus dilewatkan penyaring yang mempunyai pori kurang lebih 1 μm (Swarbrick & Boylan 1994).

H. Validasi Metode

Validasi metode menurut *United States Pharmacopeia* (USP) dilakukan untuk menjamin bahwa metode analisis akurat, spesifik, reproduksibel, dan tahan pada kisaran analit yang akan dianalisis. Validasi metode analisis adalah suatu tindakan penilaian terhadap parameter tertentu, berdasarkan percobaan laboratorium untuk membuktikan bahwa parameter tersebut memenuhi persyaratan untuk penggunaannya (Harmita 2004).

Menurut USP (*United States Pharmacopeia*), langkah-langkah dalam validasi metode analisis yaitu :

1. Ketepatan (*accuracy*)

Ketepatan adalah ukuran yang menunjukkan derajat kedekatan hasil analisis dengan kadar analit yang sebenarnya. Kecermatan dinyatakan sebagai persen perolehan kembali (*recovery*) analit yang ditambahkan. Kecermatan hasil analisis sangat tergantung kepada sebaran galat sistematis di dalam keseluruhan tahapan analisis. Pencapaian kecermatan yang tinggi hanya dapat dilakukan dengan cara mengurangi galat sistematis tersebut seperti menggunakan peralatan yang telah dikalibrasi, menggunakan pereaksi dan pelarut yang baik, pengontrolan suhu, dan pelaksanaannya yang cermat, taat asas sesuai prosedur (Harmita 2004).

2. Keseksamaan (*precision*)

Keseksamaan adalah ukuran yang menunjukkan derajat kesesuaian antara hasil uji individual, diukur melalui penyebaran hasil individual dari rata-rata jika

prosedur diterapkan secara berulang pada sampel-sampel yang diambil dari campuran yang homogen (Harmita 2004).

3. Batas Deteksi (*limit of detection*, LOD)

Batas deteksi adalah jumlah terkecil analit dalam sampel yang dapat dideteksi yang masih memberikan respon signifikan dibandingkan dengan blangko. Batas deteksi merupakan parameter uji batas. Batas kuantitasi merupakan parameter pada analisis renik dan diartikan sebagai kuantitas terkecil analit dalam sampel yang masih dapat memenuhi kriteria cermat dan seksama (Harmita 2004).

4. Batas Kuantifikasi (*limit of quantification*, LOQ)

Batas kuantifikasi didefinisikan sebagai konsentrasi analit terendah dalam sampel yang dapat ditentukan dengan presisi dan akurasi yang dapat diterima pada kondisi operasional metode yang digunakan sebagaimana LOD (Gandjar & Rohman 2007).

5. Linearitas dan rentang

Linearitas adalah kemampuan metode analisis yang memberikan respon yang secara langsung atau dengan bantuan transformasi matematik yang baik, proporsional terhadap konsentrasi analit dalam sampel. Rentang metode adalah pernyataan batas terendah dan tertinggi analit yang sudah ditunjukkan dapat ditetapkan dengan kecermatan, keseksamaan, dan linearitas yang dapat diterima (Harmita 2004).

6. Kekesaran (*Ruggedness*)

Kekesaran (*Ruggedness*) merupakan tingkat reproduibilitas hasil yang diperoleh dibawah kondisi yang bermacam-macam yang diekspresikan sebagai pesan standar deviasi relatif (% RSD). Kondisi-kondisi ini meliputi laboratorium, analis, alat, reagen dan waktu percobaan yang berbeda (Harmita 2004).

I. Simplex Lattice Design

Simplex lattice design merupakan *design* untuk optimasi campuran pada berbagai perbedaan jumlah komposisi bahan yang dinyatakan dalam beberapa

bagian dan total jumlahnya dibuat tetap, yaitu sama dengan satu bagian (Bolton 1997). Desain percobaan untuk campuran dua bahan, misal A dan B dibutuhkan tiga percobaan yaitu: Percobaan menggunakan 100% A (=1 bagian), percobaan menggunakan 100% B (=1 bagian), percobaan menggunakan campuran 50% A dan 50% B ($\frac{1}{2}$ bagian A dan $\frac{1}{2}$ bagian B).

Hasil percobaan-percobaan tersebut digunakan untuk mendapatkan nilai-nilai koefisien dalam persamaan yang terkait, yaitu:

$$Y = a(A) + b(B) + ab(A)(B) \dots\dots\dots(2)$$

*Keterangan :

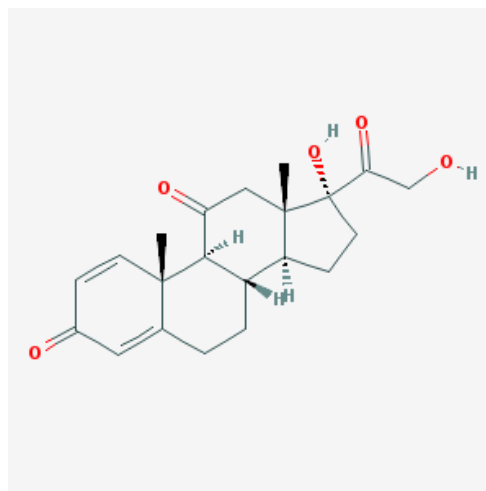
Y = respon (hasil percobaan)

(A),(B) = proporsi komponen (A) + (B) = 1

J. Monografi Bahan

1. Prednison

Tablet Prednison mengandung prednison yang merupakan glukokortikoid. Glukokortikoid adalah steroid adrenokortikal, dimana kedua-duanya ada yang alami dan sintetik, yang mudah dan siap diserap melalui traktus gastrointestinalis. Sifat fisiko-kimia dan rumus prednison adalah



Gambar 4. Rumus struktur prednison

Nama Kimia : 17,21-Dihidroksipregna-1,4-diena-3,11,20-trion

Sinonim : Prednisonum

Rumus Molekul : C₂₁H₂₆O₅

- Berat Molekul : 358,43
- Pemerian : Serbuk hablur putih atau praktis putih, tidak berbau; melebur pada suhu 230°C disertai peruraian
- Susut Pengeringan : Tidak lebih dari 1,0%, lakukan pengeringan pada suhu 105°C selama 3 jam
- Kelarutan : Sangat sukar larut dalam air, sukar larut dalam etanol, dalam kloroform, dalam dioksan dan dalam metanol.
- Spektro Ultraviolet : Etanol – 240 nm ($A_1^1 = 420a$)
- Toleransi dalam 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_{21}H_{26}O_5$ dari jumlah yang tertera pada etiket (Dirjen POM 1995).

Senyawa steroid adalah senyawa golongan lipid yang memiliki struktur kimia tertentu yang memiliki tiga cincin sikloheksana dan satu cincin siklopentana. Suatu molekul steroid yang dihasilkan secara alami oleh korteks adrenal tubuh dikenal dengan nama senyawa kortikosteroid. Kortikosteroid sendiri digolongkan menjadi dua berdasarkan aktifitasnya, yaitu glukokortikoid dan mineralokortikoid. Glukokortikoid memiliki peranan pada metabolisme glukosa, sedangkan mineralokortikosteroid memiliki retensi garam dimana pada manusia, glukokortikoid alami yang utama adalah kortisol atau hidrokortison, sedangkan mineralokortikoid utama adalah aldosteron. Glukokortikoid telah banyak disintetis, yang termasuk golongan obat yang penting karena secara luas digunakan terutama untuk pengobatan penyakit-penyakit inflasi. Contoh antara lain adalah deksametason, prednison, metil prednisolon, triamsinolon dan betametason (Ikawati 2006).

2. Avicel

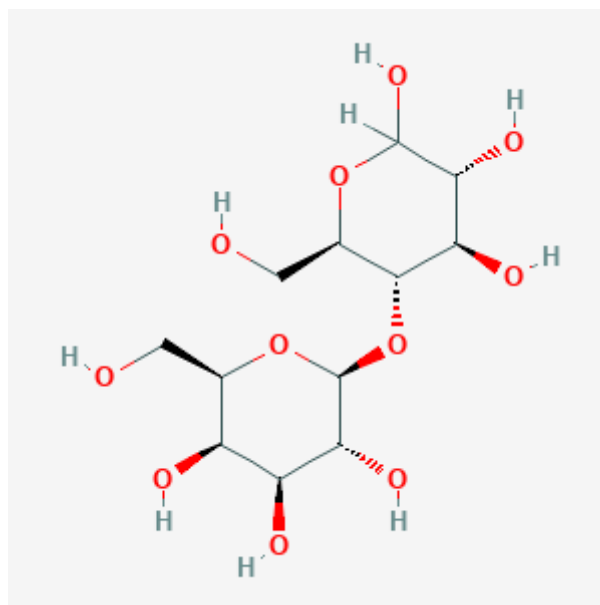
Avicel merupakan eksipien yang sering digunakan dalam pembuatan tablet. Sifat kompresibilitasnya yang baik mampu menghasilkan tablet yang keras dengan sedikit tekanan. Harganya yang relatif mahal membuat avicel jarang digunakan sebagai bahan pengisi tunggal (Limwong *et al.* 2004).

Avicel PH 101 merupakan nama dagang dari selulosa mikrokristal. Avicel dibuat dari hidrolisis terkontrol α -selulosa dengan larutan asam mineral encer. Sebagai bahan farmasi Avicel PH 101 digunakan untuk bahan pengisi tablet yang

dibuat secara granulasi maupun cetak langsung, bahan penghancur tablet, adsorben dan bahan anti lekat. Avicel PH 101 diketahui mempunyai sifat alir dan kompresibilitas yang sangat baik. Avicel sering dilakukan *co-processing* dengan karagenan, sodium karboksimetilselulosa dan guar gum (Rowe *et al.* 2003).

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

3. Laktosa



Gambar 5. Rumus struktur laktosa

Laktosa merupakan bahan pengisi yang paling banyak digunakan dalam formulasi tablet. Laktosa menunjukkan stabilitas yang baik dalam kombinasinya dengan hampir seluruh bahan obat dan dari sisi ekonomi laktosa relatif murah namun laktosa tidak digunakan dalam kempa langsung tanpa dimodifikasi terlebih dahulu (Rowe *et al.* 2003).

Laktosa adalah gula yang diperoleh dari susu. Dalam bentuk anhidrat atau mengandung satu molekul air hidrat. Pemerian serbuk atau massa hablur, keras, putih atau putih krem, tidak berbau dan rasa sedikit manis. Stabil diudara, tetapi mudah menyerap bau. Mudah (dan pelan-pelan) larut dalam air dan lebih mudah larut dalam

air mendidih, tetapi sukar larut dalam etanol dan tidak larut dalam kloroform dan eter (DepKes 1995).

Laktosa monohidrat dikenal sebagai gula susu dan merupakan bahan pengisi paling banyak digunakan pada pembuatan tablet. Laktosa mempunyai daya larut dan kemanisan laktosa lebih rendah daripada gula lainnya (Bandelin 1989).

Laktosa yang banyak dikenal juga dengan sebutan gula susu banyak dipakai dalam formulasi. Laktosa monohidrat dihasilkan dengan cara kristalisasi larutan super saturasi dibawah suhu 93,5°C. Kristalisasi dilakukan di atas suhu tersebut maka akan dihasilkan bentuk anhidrida, bentuk ini digunakan dalam jumlah yang sedikit. Laktosa sebagai bahan pengisi tablet dapat digunakan dalam bentuk kristal atau bentuk *spray dried*. Bentuk yang terakhir disebut umumnya digunakan dalam metode kempa langsung, sedangkan bentuk kristal digunakan dalam pembuatan tablet dengan metode granulasi basah. Laktosa mempunyai kompaktibilitas yang sangat sedikit, karena itu dapat digunakan pada hamper semua zat aktif (Sheth *et al.* 1980).

Laktosa merupakan bahan pengisi yang paling banyak digunakan karena tidak bereaksi dengan hampir semua bahan obat, baik yang digunakan dalam bentuk hidrat atau anhidrat. Laktosa anhidrat mempunyai kelebihan karena tidak bereaksi dengan pereaksi Maillard yang dapat menimbulkan warna coklat dan perubahan warna dengan obat-obat tertentu. Bentuk anhidrat dapat menyerap lembab bila terkena udara sehingga meningkatkan kelembaban tablet. Proses granulasi basah, harus digunakan laktosa hidrat karena laktosa anhidrat dapat menyerap lembab sehingga meningkatkan kelembaban tersebut. Formula yang menggunakan laktosa menunjukkan laju pelepasan obat yang sangat baik, granulnya cepat kering dan waktu hancurnya tidak peka terhadap variasi perubahan kekerasan tablet. Harganya murah, tetapi mungkin mengalami perubahan warna bila ada zat basa amina garam alkali (Lachman 1994).

4. PEG 4000

Salah satu zat yang dapat dipakai untuk membentuk dan mengontrol ukuran dan struktur pori adalah *Polyethylene glycol* (PEG). *Polyethylene glycol* (PEG) memiliki karakteristik dapat larut dalam air, methanol, benzene dan dichlorometan. Selain itu, PEG juga meiliki kandungan *toxic* yang rendah. PEG merupakan polymer yang fleksibel. *Polyethylene Glycol* atau sering disebut

Macrogol merupakan suatu polimer yang terbentuk antara *ethylene oxide* dengan air.

Polyethylene Glycol memiliki nama kimia α -Hydro-o-hydroxypoly(oxy-1,2-ethanediyl) dengan rumus molekul $\text{HOCH}_2(\text{CH}_2\text{OCH}_2)_m\text{CH}_2\text{OH}$ dimana m merupakan rerata nomor grup *oxyethylene*. PEG memiliki beberapa jenis diantaranya PEG 400, PEG 1500, PEG 4000, PEG 6000, dan PEG 8000 dimana angka yang mengikuti PEG menunjukkan rata-rata berat molekul dari polimer tersebut. PEG dibawah 1000 biasanya berupa cairan, sedikit berwarna atau berwarna kuning, sedikit berbau, dan agak pahit. Nomor PEG yang semakin tinggi, maka cairan akan semakin *viscous*. PEG dengan bobot lebih dari 1000 berbentuk padat, berwarna putih, berasa manis, dan konsistensinya berupa pasta sampai berbentuk lilin (Wallick 2009).

PEG bersifat hidrofilik atau mudah larut dan bercampur dengan air. Pembuatan sediaan tablet di industri, PEG biasa digunakan sebagai pelubrican. Sifat hidrofilik dari PEG inilah yang akan menjadikan tablet cepat hancur dalam air karena penetrasinya tidak terhalangi seperti halnya pada penggunaan magnesium stearat atau *talk* sebagai pelubrican yang bersifat hidrofob. PEG stabil di udara dan dalam larutan. PEG < 200 bersifat higroskopis namun tidak ditumbuhi mikroba dan tidak tengik. PEG harus disimpan di dalam wadah tertutup rapat, tempat yang kering, dan sejuk (Wallick 2009).

PEG (Polietilen glikol) merupakan polimer dari etilen oksida dan dibuat menjadi bermacam-macam panjang rantainya. Polietilen glikol yang memiliki berat molekul rata-rata 200, 400, dan 600 berupa cairan bening tidak berwarna dan yang mempunyai berat molekul rata-rata lebih dari 1000 berupa lilin putih, padat dan kepadatannya bertambah dengan bertambahnya berat molekul. Macam-macam kombinasi dari polietilen glikol bisa digabung dengan cara melebur dengan memakai dua jenis atau lebih untuk memperoleh konsistensi basis yang diinginkan, dan sifat khasnya (Ansel 1989).

PEG 4000 mudah larut dalam air, dalam *etanol* (95%) *P* dan dalam *kloroform P*, praktis tidak larut dengan *eter P* (DepKes 1979). PEG dapat digunakan pada pemakaian formulasi farmasi berupa sediaan parenteral, topikal,

ophtalmik, oral, dan rektal. PEG stabil, hidrofil, dan tidak mengiritasi kulit (Price 2006). PEG 4000 dalam formulasi sediaan tablet biasanya digunakan sebagai bahan pelicin dengan konsentrasi 2-5% (Sulaiman 2007).

Polietilenglikol 4000 jika ditambahkan ke dalam campuran interaktif juga menstabilkan sistemnya (Soebagyo 1986). Polietilenglikol 4000 bersifat hidrofil dan dapat dipakai sebagai bahan pelicin tablet. PEG (polietilen glikol) merupakan salah satu jenis bahan pembawa yang sering digunakan sebagai bahan tambahan dalam suatu formulasi untuk meningkatkan pelarutan obat yang sukar larut (Martin 1993).

5. Magnesium Stearat

Magnesium stearat berfungsi sebagai pelicin tablet yang merupakan senyawa magnesium dengan campuran asam-asam organik padat yang diperoleh dari lemak. Magnesium stearat mengandung setara atau tidak kurang dari 6,8% dan tidak lebih dari 8,3% MgO. Magnesium stearat berupa serbuk halus, putih, voluminous, bau lemah khas, mudah melekat di kulit, bebas dari butiran, tidak larut air, etanol, eter (DepKes 1995). Magnesium stearat merupakan salah satu *lubricant* yang paling efisien dan paling luas penggunaannya (Shek *et al.* 1980). Magnesium stearat tidak mempunyai sifat glidan dan sifat antiadherentnya buruk (Siregar & Wikarsa 2008).

K. Landasan Teori

Prednison merupakan suatu kortikosteroid sintetik yang digunakan untuk menekan sistem imun dan inflamasi. Prednison mempunyai titik lebur yang cukup tinggi (230° C) dan sangat sukar larut dalam air. Berdasarkan sifat-sifat fisika kimia ini menunjukkan bahwa prednison memiliki absorpsi yang lambat di dalam tubuh, sehingga efek terapi cepat yang dikehendaki tidak terpenuhi (DepKes 1979).

Metode kempa langsung dan pengecilan ukuran partikel juga dapat membantu meningkatkan kelarutan obat (Soebagyo 1994). Ukuran yang kecil (*micronized*) menerapkan sistem campuran interaktif. Campuran interaktif merupakan suatu campuran yang terjadi karena adanya interaksi di antara partikel-

partikel penyusunnya. Unit-unit interaktif yang terjadi disebabkan oleh interaksi (penempelan) komponen yang halus ukuran partikelnya pada permukaan komponen pembawa (*host*) yang jauh lebih besar ukuran partikelnya (Hersey 1979 ; Soebagyo 1986).

Campuran interaktif memberi beberapa keuntungan, antara lain: sangat efektif untuk menghasilkan campuran yang homogen pada formulasi sediaan obat berdosisi kecil, stabilitas campuran interaktif lebih baik daripada campuran acak, menempelnya partikel-partikel halus obat ke permukaan granul pembawa tanpa membutuhkan medium cair dan panas sehingga ketidakstabilan obat oleh medium cair dan panas dapat dihindari, dapat memberikan waktu disolusi yang lebih cepat dibandingkan obat yang terkandung di dalam granul pada system granulasi basah (Nystrom & Westerberg 1986). Keuntungan lainnya dari campuran interaktif yaitu karena partikel pembawanya relatif kasar maka akan memberikan campuran interaktif yang sifat alir dan kompaktibilitasnya relatif baik (Soebagyo 1994)

Teknik solubilisasi atau penambahan surfaktan akan meningkatkan kelarutan obat dalam air yaitu akan memperbaiki kelarutan melalui senyawa aktif permukaan yang berfungsi merubah bahan obat yang kurang atau tidak larut menjadi larutan jernih dalam air (Voigt 1994) yaitu contohnya dengan penambahan PEG 4000. Bahan pelicin akan bercampur secara interaktif dan melekat di permukaan granul sehingga akan berpengaruh pada sifat-sifat tablet, seperti: kekerasan, kerapuhan, waktu hancur tablet serta pelepasan obat yang dikandungnya (Bolhuis 1988)

Pembawa (*host*) dalam campuran interaktif akan berperan penting dalam membawa zat aktif karena dalam teknik campuran interaktif, zat aktif akan menempel pada permukaan pembawa (*host*) yaitu penggunaan Avicel PH 101 merupakan eksipien yang sering digunakan dalam pembuatan tablet. Sifat kompresibilitasnya yang baik mampu menghasilkan tablet yang keras dengan sedikit tekanan. Sifat alirnya yang kurang baik dan harganya yang relatif mahal membuat avicel jarang digunakan sebagai bahan pengisi tunggal (Limwong *et al.* 2004). Laktosa merupakan bahan pengisi yang paling banyak digunakan dalam formulasi tablet. Laktosa menunjukkan stabilitas yang baik dalam kombinasinya

dengan hampir seluruh bahan obat dan dari sisi ekonomi laktosa relatif murah namun laktosa tidak digunakan dalam kempa langsung tanpa dimodifikasi terlebih dahulu (Rowe *et al.* 2003). Penggunaan kombinasi avicel PH 101 dan laktosa akan mendapatkan tablet yang keras, dilihat dari sifat avicel PH 101 yang lebih kompresibel dibanding laktosa.

L. Hipotesis

Hipotesis yang dapat disusun pada penelitian ini adalah :

1. Kombinasi proporsi avicel PH 101 dan laktosa akan memberikan pengaruh terhadap sifat fisik yaitu pada kekerasan, kerapuhan, waktu hancur dan disolusi tablet campuran interaktif prednison.
2. Dengan metode SLD akan diperoleh proporsi dari Avicel PH 101 sebesar 86,4% dan Laktosa sebesar 13,6% yang akan menghasilkan formula tablet campuran interaktif prednison yang optimal.

BAB III

METODE PENELITIAN

A. Populasi dan Sampel

1. Populasi

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

2. Sampel

Sampel adalah sebagian dari populasi yang ingin diteliti, yang ciri-ciri dan keberadaannya diharapkan mampu mewakili atau menggambarkan ciri-ciri dan keberadaan populasi yang sebenarnya. Sampel dalam penelitian ini adalah sejumlah tablet campuran interaktif prednison dengan berbagai proporsi avicel PH 101 dan laktosa serta surfaktan PEG 4000.

B. Variabel Penelitian

1. Identifikasi variabel utama

Variabel utama dalam penelitian ini adalah proporsi avicel PH 101 dan laktosa serta PEG 4000 dalam formula tablet campuran interaktif prednison.

2. Klasifikasi variabel utama

Variable utama yang telah diidentifikasi terlebih dahulu dapat diklasifikasikan ke dalam berbagai macam variabel, yaitu variabel bebas, variabel kendali, dan variabel tergantung.

Variabel bebas adalah variabel yang dengan sengaja diubah-ubah untuk dipelajari pengaruhnya terhadap variabel tergantung. Variabel bebas dalam penelitian ini adalah proporsi avicel PH 101 dan laktosa.

Variabel kendali adalah variabel yang mempengaruhi variabel tergantung sehingga perlu ditetapkan kualifikasinya agar hasil yang diperoleh tidak tersebar dan dapat diulang oleh penelitian lain secara tepat. Variabel kendali dalam penelitian ini adalah proses pembuatan tablet campuran interaktif prednisone dengan metode kempa langsung (suhu pengeringan granul, lama pengeringan, kekerasan tablet), proses pencampuran Mg stearat dengan host (lama

pencampuran dan homogenitas pencampuran), kondisi laboratorium yang digunakan (instrumen, bahan, dan media yang digunakan dalam penelitian).

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

3. Definisi operasional variabel utama

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

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

Ketiga, kompaktibilitas adalah uji mutu fisik granul, menunjukkan kemampuan granul saling melekat hingga membentuk massa kompak bila di Kempa atau diberi tekanan sehingga menghasilkan tablet yang cukup keras dan stabil dalam penyimpanan.

Keempat, sudut diam adalah uji mutu fisik granul sebelum menjadi tablet, menunjukkan sudut yang terbentuk setelah sejumlah granul/serbuk mengalir dan tertahan pada sebuah bidang datar sehingga granul/serbuk tersebut membentuk kerucut, dimana sudut diam yang baik lebih mendekati 25° .

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

Keenam, keseragaman kandungan adalah uji mutu fisik tablet yang menjamin bahwa setiap tablet mengandung jumlah zat aktif yang sama sesuai spesifikasi.

Ketujuh, kekerasan adalah uji mutu fisik tablet yang mencerminkan kekuatan tablet secara keseluruhan yang diukur dengan memberi tekanan pada diameter tablet.

Kedelapan, kerapuhan adalah uji mutu fisik tablet yang digunakan untuk mengukur ketahanan permukaan tablet terhadap gesekan yang dialaminya sewaktu pengemasan dan pengiriman.

Kesembilan, waktu hancur adalah uji mutu fisik pada 6 tablet yang menunjukkan waktu yang dibutuhkan tablet untuk hancur dalam media air.

Kesepuluh, disolusi adalah uji mutu fisik tablet yang menunjukkan berapa kadar obat yang terlarut dalam medium air suling.

C. Alat dan Bahan

1. Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah seperangkat alat gelas, neraca analitik (*Adventur Pro Ohaus*), neraca digital (neraca elektronik), Mesin Tablet Single Punch, oven, *cube mixer*, stopwatch, *friability tester* (Erweka tipe Gmb-H), *hardness tester* (stokes skala 1-15 kg), spektrofotometer UV-Vis (Hitachi U-2900), *dissolution tester* (USP TDT 08L), *Disintegration tester*.

2. Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah prednison *micronized* derajat farmasi, amilum manihot derajat farmasi, avicel PH 101 derajat farmasi, laktosa derajat farmasi, PEG 4000 derajat farmasi, Magnesium stearat derajat farmasi, air suling, etanol derajat analisa dan aquadest.

D. Jalannya Penelitian

1. Formula tablet prednison

Formula tablet prednison disajikan dalam tabel 3 berikut ini:

Tabel 3. Formula tablet prednison			
Formula	F1 (mg)	F2 (mg)	F3 (mg)
Prednison	5	5	5
Granulatum simplex (avicel PH 101 : laktosa)	93,5 ; 0	46,75 ; 46,75	0 ; 93,5
PEG 4000	0,5	0,5	0,5
Mg stearate	1	1	1
Bobot tablet	100	100	100

2. Pembuatan musilago amili 10%

Musilago amili 10% sebanyak 200ml dalam larutan PEG 4000 dengan konsentrasi PEG 4000 sesuai tabel 3. dengan cara ditimbang amilum manihot sebanyak 20 gr kemudian dilarutkan dengan aquadest sebanyak 200ml.

3. Pembuatan granul pembawa/*granulatum simplex*

Ditimbang masing-masing avicel PH 101 dan laktosa sejumlah yang diperlukan. Campur avicel PH 101 dan laktosa dengan perbandingan (100:0, 50:50 dan 0:100 atau 93,5:0, 46,75:46,75 dan 0:93,5 sesuai formula) sebanyak 30 g serta PEG sesuai formula dalam *cube mixer* selama 10 menit, 20 rpm sampai homogen. Setelah itu dilanjutkan pencampuran secara manual setelah ditambahkan musilago amili 10% sampai terbentuk massa granul untuk siap diayak. Massa yang didapatkan kemudian diayak dengan pengayak ukuran 40 *mesh*. Kemudian dikeringkan pada oven pada suhu 50°C selama kurang lebih 8 jam. Setelah granul kering kemudian dilakukan pengayakan dengan ukuran 18/20 *mesh*.

4. Proses pencampuran interaktif prednison-avicel PH 101-laktosa-PEG 4000

Granul kering sebanyak 18,7 g ditambah 1 g prednison dicampur dalam *cube mixer* (20 rpm) sampai didapat campuran yang homogen ($CV < 5\%$) selama 1 jam. Homogenitas dievaluasi dengan mengambil 100 mg sampel granul yang diambil secara acak mewakili bagian atas, tengah dan bawah. Sampel dilarutkan dalam etanol. Prednison yang terlarut dalam etanol ditentukan dengan spektrofotometer UV-Vis dengan $\lambda=240$ nm. Lalu dicari CVnya dengan rumus : $CV = \frac{SD}{X} \times 100\%$, diketahui $CV = \text{coefficient of variation}$, $SD = \text{standar deviasi}$ dan $X = \text{kadar prednison rata-rata}$. Bahan pelicin (Mg stearat) ditambahkan pada campuran interaktif biner yang sudah dicampur homogen sesuai formula dalam *cube mixer* (20 rpm) selama 5 menit.

5. Validasi metode

5.1 Ketepatan/kecermatan (*accuracy*). Kecermatan ditentukan dengan dua cara yaitu metode simulasi (*spiked-placebo recovery*) atau metode penambahan baku (*standard addition method*). Penentuan *recovery* dilakukan dengan metode *spiking*, semua bahan tambahan tablet campuran interaktif prednison ditambah 3 kadar prednison yang berbeda yaitu 4 mg, 5 mg, dan 6 mg dengan berat total 100 mg. Masing-masing seri konsentrasi dibaca di spektro UV-Vis dimasukkan dalam labu takar 25 ml dan ditambahkan dengan etanol p.a

sampai 25 ml, kemudian disaring dan diambil 0,5 ml ditambahkan dapar fosfat (pH 7,5) sampai 50 ml. Larutan dibaca serapannya pada panjang gelombang maksimum dan *operating time*. Kadar prednison (mg) ditentukan dengan persamaan kurva kalibrasi, serta dilakukan perhitungan terhadap perolehan kembali (*recovery*) (%) (Harmita 2004).

5.2 Keseksamaan (*precision*). Presisi dilakukan pada sediaan serbuk prednison dengan konsentrasi 80%, 100%, dan 120% kadar prednison yaitu 4 mg, 5 mg, dan 6 mg dengan berat total 100 mg. Kemudian dihitung simpangan baku (SD), dan simpangan baku relatif (RSD). Standar deviasi merupakan akar jumlah kuadrat deviasi masing-masing hasil penetapan terhadap *mean* sebagai dengan derajat kebebasannya (*degress of freedom*) SD dapat dinyatakan :

$$SD = \sqrt{\frac{\sum (x-\bar{x})^2}{(N-1)}} \dots\dots\dots(3)$$

Yang mana :

X = nilai dari masing-masing pengukuran

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

N = frekuensi penetapan

N-1 = derajat kebebasan

Nilai dari $\frac{\sum (x-\bar{x})^2}{(N-1)}$ disebut sebagai varian (v), jadi $SD = \sqrt{v} \dots\dots\dots(4)$

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

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

$$RSD = \frac{100 \times SD}{\bar{x}} \dots\dots\dots(5)$$

Yang mana :

RSD = Standar deviasi relatif (%)

SD = Standar deviasi

$\bar{x}$ = rata-rata

5.3 Penentuan batas deteksi (LOD) dan batas kuantifikasi (LOQ).

Batas deteksi (LOD) dan batas kuantifikasi (LOQ) ditentukan dari hasil perhitungan persamaan kurva kalibrasi. LOD dan LOQ dapat ditentukan dengan persamaan (3) dan (4) (Gandjar & Rohman 2012).

$$LOD = 3,3 \times \frac{S_{x/y}}{b} \dots\dots\dots(6)$$

$$LOQ = 10 \times \frac{S_{x/y}}{b} \dots\dots\dots(7)$$

Keterangan :

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

b = *slope* persamaan regresi linear kurva kalibrasi

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

6. Uji kualitas granul

6.1 Uji waktu alir. Dilakukan dengan menggunakan metode corong. Granul ditimbang sebanyak 100 g. Kemudian granul dituangkan ke corong yang ujung tangkainya tertutup. Penutup dibuka dan granul dibiarkan mengalir sampai habis. Catat lama waktu yang diperlukan oleh granul mulai dari awal setelah tutup pada ujung tangkai dibuka hingga granul mengalir sampai habis dengan menggunakan alat pencatat waktu (*stopwatch*). Pengujian dilakukan 3 kali.

6.2 Uji Sudut Diam. Ditimbang 100 g granul, masukkan secara pelan-pelan lewat lubang bagian atas, sementara bagian bawah ditutup, bias menggunakan corong. Buka penutupnya, dan biarkan granul mengalir keluar. Ukur tinggi kerucut yang terbentuk. Ulangi percobaan sebanyak 3 kali. Tinggi kerucut yang dibentuk diukur sudut diam dihitung dengan rumus (Fonner dkk, 1981) yaitu $\tan\beta = t / r$ dimana, β adalah sudut diam, t adalah tinggi kerucut dan r adalah jari-jari kerucut. Serbuk/granul dengan sudut diam $> 50^\circ$ sifat alirnya tidak bagus, sedangkan sudut diam yang mendekati 25° sifat alirnya sangat bagus.

7. Pembuatan tablet

Tablet prednison dibuat dari berbagai formula berdasarkan *Simplex Lattice Design*. Perbedaan formula berdasarkan perbedaan *host* yang digunakan yaitu avicel PH 101 dan laktosa dengan 3 perlakuan yaitu, avicel PH 101 saja, avicel PH 101 ½ bagian : laktosa ½ bagian dan laktosa saja. Campuran interaktif prednison-avicel PH 101-laktosa-PEG 4000 dikempa langsung menjadi tablet dengan berat 100 mg dan kekerasan yang sama.

8. Penetapan kadar prednison

Penentuan $\lambda_{\max}$ dan pembuatan kurva baku dengan metode UV-Visible

8.1 Kurva baku prednison dalam etanol untuk penetapan kadar.

Timbang seksama 25 mg prednison kemudian larutkan dalam etanol (95%) P sampai 100,0 ml sebagai larutan induk. Kemudian dari larutan induk tersebut diambil 0,5 ml lalu diencerkan dengan etanol sampai 25 ml, dibaca serapannya pada spektrofotometer UV dengan panjang gelombang 200-400 nm, selanjutnya ditentukan panjang gelombang maksimum ($\lambda_{\max}$) dengan mencari panjang gelombang yang serapannya maksimal (DepKes 1979). Kemudian berturut-turut dari larutan induk diambil : 0,4; 0,5; 0,6; 0,7; 0,8; 0,9; 1,0; 1,2; 1,4; 1,6 ml masing-masing kemudian diencerkan dengan etanol dalam labu takar sampai 25 ml. Kemudian masing-masing konsentrasi dibaca serapannya pada panjang gelombang maksimal ($\lambda_{\max}$) 240 nm. Dibuat kurva hubungan kadar vs serapan dan kemudian dicari persamaan garisnya menggunakan metode regresi linear (Kuncahyo I 2009)

8.2 Kurva baku prednison dalam air suling untuk uji disolusi.

Ditimbang secara saksama 25 mg prednison, dilarutkan dengan air suling sampai 500,0 ml dalam labu takar sebagai larutan induk. Kemudian dari larutan induk tersebut diambil 8,0 ml kemudian diencerkan dengan air suling sampai 50 ml, dibaca serapannya pada spektrofotometer UV dengan panjang gelombang 200-400 nm, selanjutnya ditentukan panjang gelombang maksimum ($\lambda_{\max}$) dengan mencari panjang gelombang (λ) yang serapannya maksimal (DepKes 1979). Kemudian berturut-turut dari larutan induk diambil : 5,0; 6,0; 7,0; 8,0; 9,0; 10,0; 12,0; 14,0; 16,0; 18,0 ml masing-masing diencerkan dengan air suling dalam labu

takar sampai 50 ml. Masing-masing konsentrasi dibaca serapannya pada $\lambda_{\max}$ 240 nm. Dibuat kurva hubungan kadar vs serapan dan kemudian dicari persamaan garisnya menggunakan metode regresi linear (Kuncahyo I 2009)

9. Pemeriksaan sifat fisik tablet

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

9.1 Keseragaman bobot tablet. Timbang 20 tablet satu persatu pada neraca digital (neraca elektronik), kemudian hitung bobot rata-rata tiap tablet. Dihitung penyimpangan masing-masing bobot tablet terhadap bobot rata-ratanya, tidak boleh lebih dari 2 tablet yang masing-masing bobotnya menyimpang dari bobot rata-ratanya lebih besar dari harga yang ditetapkan kolom A, dan tidak satu tablet pun yang bobotnya menyimpang dari bobot rata-ratanya lebih dari harga yang ditetapkan kolom B. Jika tidak mencukupi 20 tablet, dapat digunakan 10 tablet; tidak satu tablet pun yang bobotnya menyimpang lebih besar dari bobot rata-rata yang ditetapkan kolom A dan tidak satu tablet pun yang bobotnya menyimpang lebih besar dari bobot rata-rata yang ditetapkan kolom B.

Tabel 4. Perhitungan keseragaman bobot tablet

Bobot rata-rata	Penyimpanan bobot dalam %	
	A	B
25 mg atau kurang	15%	30%
26 mg sampai dengan 150 mg	10%	20%
151 mg sampai dengan 300 mg	7.5%	15%
Lebih dari 300 mg	5%	10%

9.2 Keseragaman kandungan tablet. Sebanyak 10 tablet ditimbang satu persatu kemudian tiap tablet digerus. Tablet yang telah dihaluskan kemudian dilarutkan dalam etanol dengan perbandingan berat prednison pada tablet dengan etanol adalah 1 mg : 1 ml (USP 2007). Setelah itu dilakukan pengenceran dengan media disolusi dalam volume 25 ml. Larutan dibaca pada panjang gelombang maksimum dan *operating time* prednison. Kadar prednison dihitung dari hasil serapan menggunakan kurva kalibrasi. Jika tidak dinyatakan lain kadar zat aktif tidak kurang dari 85% dan tidak lebih dari 115% dengan simpangan baku relatif kurang dari 6% (DepKes 1995).

9.3 Kekerasan tablet. Tablet diletakkan pada alat uji (*hardness tester*) pada posisi vertikal dilandaskan, kemudian diatur jarak antara landasan dan baut pegas diatasnya sehingga tablet pada posisi terhimpit. Skala diatur kekerasannya pada posisi nol, putar skrup hingga tablet pecah. Skala yang terbaca menunjukkan kekerasan tablet dalam satuan kg. Batas kekerasan tablet berkisar antara 4-6 kg (Parrot 1977).

9.4 Kerapuhan tablet. 20 tablet dibebas-debukan, kemudian ditimbang. Pengujian dilakukan sebanyak 100 putaran atau selamat 4 menit. Putar tombol waktu sampai angka 4 (4 menit). Putar tombol regulator sampai angka 25 (25 rpm). Masukkan tablet pada alat uji (*abrasive tester*). Keluarkan tablet dari alat kemudian bebas debukan lagi dan ditimbang. Hitung kerapuhan dengan rumus :

$$f = \frac{a-b}{a} \times 100\% \dots\dots\dots(8)$$

*Keterangan :

f = kerapuhan

a = berat tablet mula-mula

b = berat tablet setelah pengujian

9.5 Waktu hancur. Enam tablet, masing-masing dimasukkan ke dalam masing-masing tabung pada *disintegrator*, kemudian alat tersebut dimasukkan ke dalam beker gelas yang berisi air pada suhu 36-38° C, tabung diturun-naikkan sebanyak 30 kali/menit. Tablet dinyatakan hancur apabila tidak ada bagian tablet yang tertinggal di atas kasa, waktu yang diperlukan untuk hancur tablet dicatat (DepKes 1979). Waktu hancur yang baik < 15 menit untuk tablet tidak bersalut (Ansel 1989).

10. Uji disolusi tablet prednison

Enam tablet dari masing-masing formula satu per satu diuji dengan alat *dissolution tester* model USP XXII dengan pengaduk gayung. Pengaduk berputar 50 rpm, suhu medium air suling dipertahankan 37°C ± 0,5°C. 5 ml sampel diambil dengan pipet volume pada menit 2, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 45, dan 60. Setiap pengambilan 5 ml sampel pada alat *dissolution tester* tersebut diganti dengan 5 ml aquades. Masing-masing sampel sebanyak 5 ml dimasukkan ke dalam tabung reaksi melalui corong yang sudah diberi kertas saring. Kadar prednison dalam

sampel diperiksa dengan spektrofotometer ($\lambda = 240 \text{ nm}$). Hasil absorbansi yang diperoleh di masukkan dalam persamaan kurva baku dan kadar pelepasan obatnya dapat diketahui (DepKes 1995). Pada menit ke 30, prednison harus tidak kurang dari 80% dari kadar dalam tablet.

11. Penentuan profil sifat fisik granul dan tablet

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

$$Y = a(A) + b(B) + ab(A)(B) \dots \dots \dots (9)$$

*Keterangan :

Y = respon hasil percobaan

(A) dan (B) = kadar dari proporsi avicel PH 101 dan laktosa, yang jumlahnya selalu satu bagian (A adalah fraksi avicel PH 101; B adalah fraksi laktosa)

a, b, ab = koefisien yang dapat dihitung dari hasil penelitian

12. Penentuan formula optimum

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

$$R_{\text{tot}} = R^1 + R^2 + R^3 \dots + R^n \dots \dots \dots (10)$$

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

$$N = \frac{X - X_{\text{min}}}{X_{\text{max}} - X_{\text{min}}} \dots \dots \dots (11)$$

*Keterangan :

X = respon yang didapat dari hasil percobaan

X_{min} = respon minimal yang diinginkan

X_{max} = respon maksimal yang diinginkan

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

13. Uji validasi

Validasi granul formula terpilih dilakukan dengan *Simplex Lattice Design* terhadap persamaan-persamaan yang terkait dengan sifat-sifat fisik tablet, yaitu keseragaman bobot, keseragaman kandungan, kekerasan, kerapuhan, waktu hancur, dan disolusi tablet campuran interaktif prednison yang berisi granul formula terpilih tersebut. Hasilnya dibandingkan dengan formula terpilih. Data hasil verifikasi hasil prediksi sifat fisik dan disolusi tablet berdasarkan titik optimum berdasarkan program *Design Expert* 8.0.6 dibandingkan dengan hasil penelitian kemudian divalidasi menggunakan uji T(*t-test*) yaitu tindakan untuk membuktikan bahwa proses atau metode dapat memberikan hasil yang konsisten sesuai dengan spesifikasi yang telah ditetapkan.

14. Uji mutu fisik dan uji disolusi tablet prednison generik

Tablet prednison generik yang beredar di pasaran diuji mutu fisiknya dan waktu disolusinya dengan cara yang sama seperti pengujian pada formula optimum.

E. Analisis Hasil

Analisis hasil dilakukan untuk mengetahui suatu data terhadap terjadinya kesalahan dalam penelitian, penyimpangan dari aturan baku yang sudah ditentukan. Analisis hasil suatu pengujian yang mengacu pada parameter dapat dilakukan dengan dua cara, yaitu :

1. Pendekatan teoritis

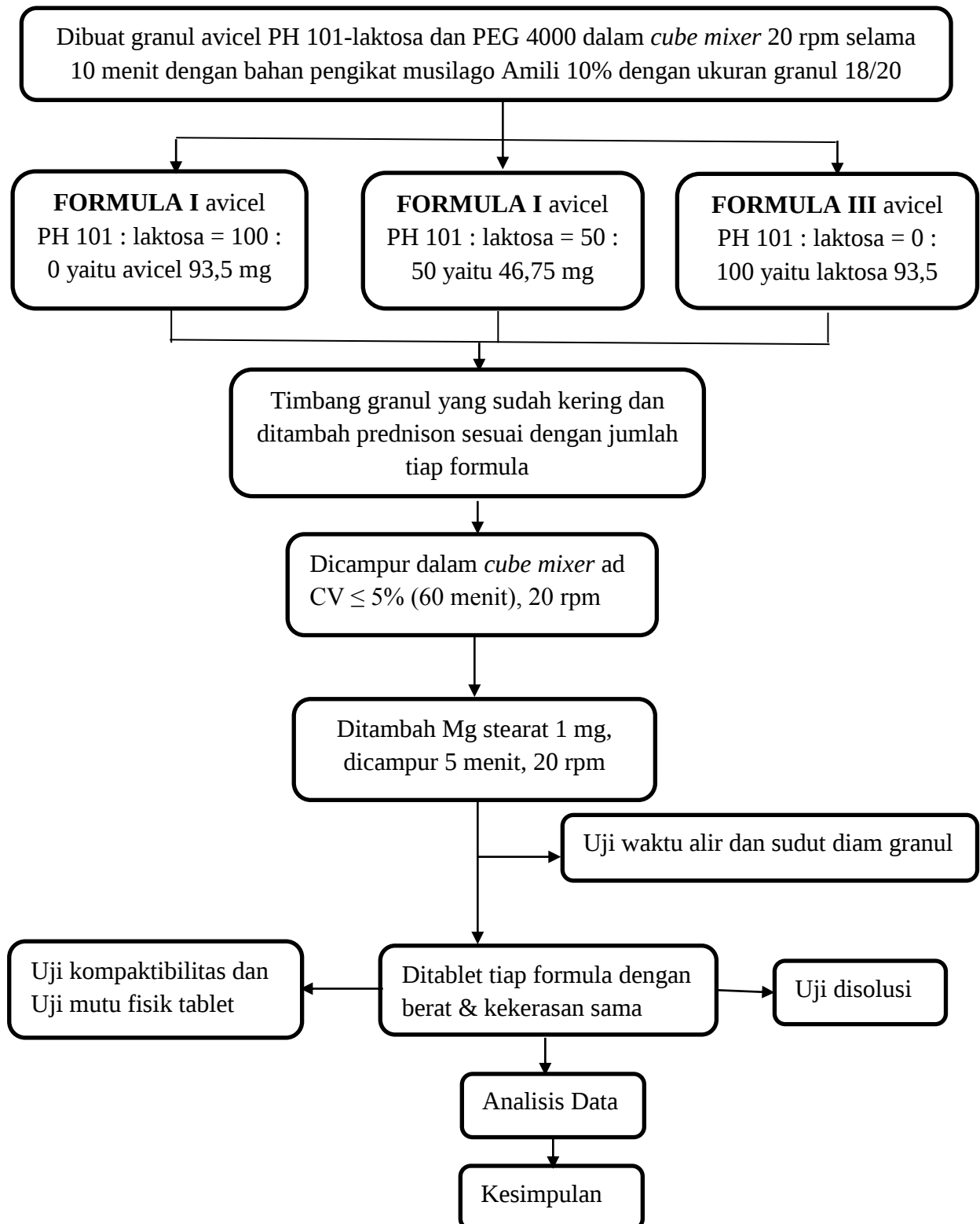
Data uji sifat fisik serbuk yang meliputi penetapan waktu alir, kompaktibilitas dan sudut diam, data uji sifat fisik tablet yang meliputi keseragaman bobot, keseragaman kandungan, kekerasan tablet, kerapuhan tablet, dan waktu hancur tablet *in vitro* dan data uji kandungan tablet prednison meliputi penentuan panjang gelombang serapan maksimum prednison, pembuatan kurva kalibrasi prednison, dan data uji disolusi tablet prednison yang didapatkan kemudian dibandingkan dengan literatur.

2. Optimasi berdasarkan metode *Simplex Lattice Design*

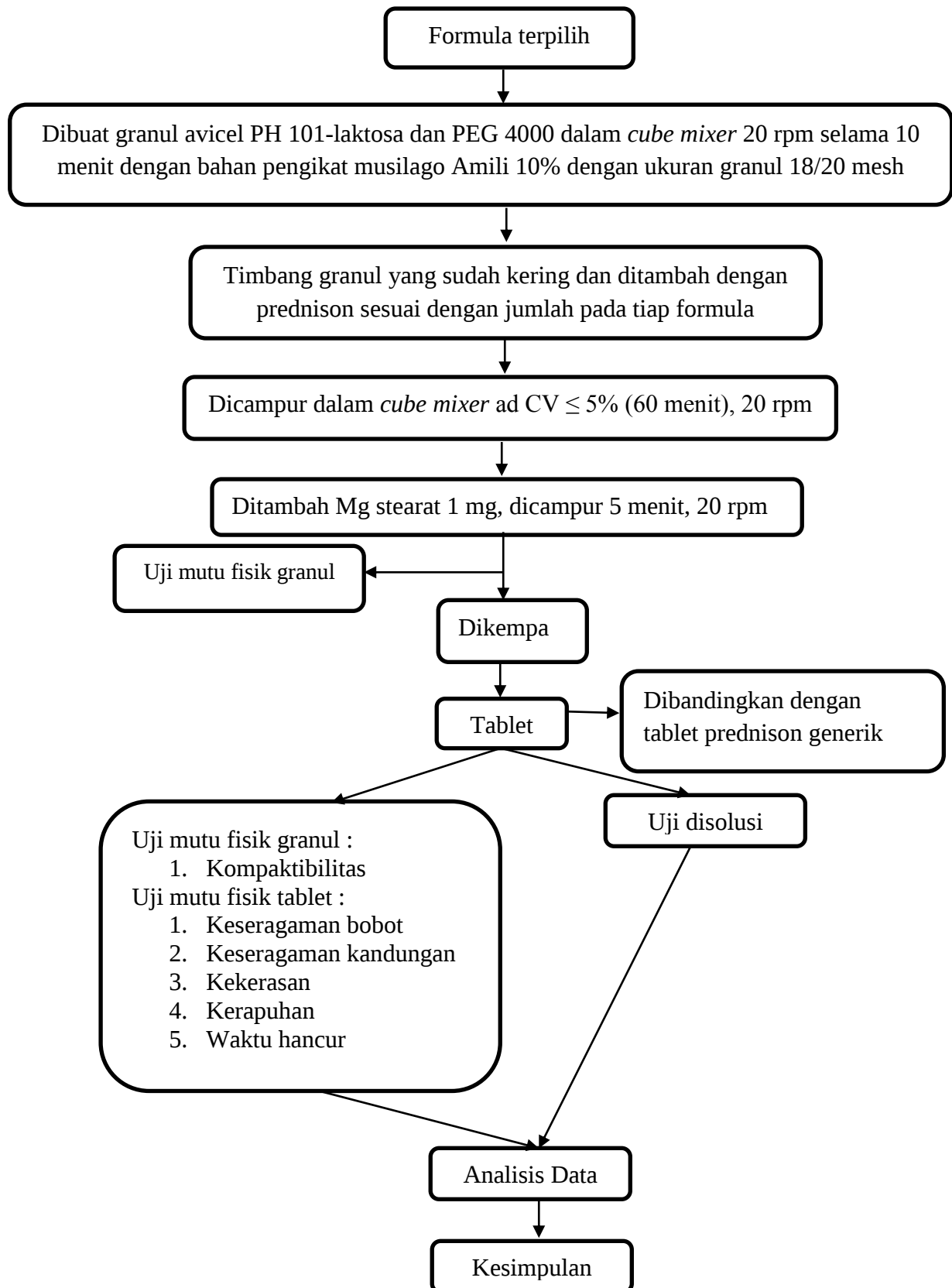
Data hasil percobaan yang meliputi: kekerasan (kg), kerapuhan (%), waktu hancur *in vitro* (detik) dan nilai Q_{30} . Dimasukkan ke dalam persamaan

matematis untuk model *Simplex Lattice Design*. Berdasarkan persamaan masing-masing parameter yang diperoleh dibuat *counter plot*nya. Pengolahan data optimasi menggunakan *software Design Expert®* versi 8.0.6. (*Stat-Ease Inc, Minneapolis, MN USA*) dengan model optimasi *factorial design* sehingga didapatkan formula optimum tablet campuran interaktif prednison dengan sifat fisik tablet yang baik. Verifikasi hasil analisa statistik data percobaan menggunakan pendekatan statistik dengan uji *t-test* dengan taraf kepercayaan 95% (*confidence interval* 95%, uji 2 sisi nilai $p = 0,05$) terhadap parameter yang diuji (kekerasan, kerapuhan, waktu hancur *in vitro in vivo*, dan disolusi Q_{30} antara nilai teoritik dengan hasil percobaan, persamaan terverifikasi jika tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara nilai hasil teoritik (dari persamaan) dan hasil percobaan formula optimum. Verifikasi hasil analisa juga dilakukan menggunakan pendekatan statistic dengan uji ANOVA terhadap mutu fisik dari masing-masing formula yang digunakan.

F. Skema Jalannya Penelitian



Gambar 6. Skema Pemilihan Formula Optimum



Gambar 7. Skema pembuatan formula optimum

BAB IV

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

A. Uji Sifat Fisik Granul

Pengujian sifat fisik granul bertujuan sebagai kontrol kualitas yang dilakukan dalam pembuatan tablet untuk mengetahui kualitas serbuk dan massa tablet yang akan diproses menjadi tablet. Uji yang dilakukan pada granul adalah waktu alir dan sudut diam. Serbuk massa tablet dengan sifat alir yang baik akan menentukan mutu fisik tablet yang baik yaitu berupa keseragaman sediaan. Hasil pemeriksaan sifat fisik tablet dapat dilihat pada tabel 5. dan lampiran 2.

Tabel 5. Hasil uji sifat fisik granul.

Parameter	F1	F2	F3
Waktu alir (detik)	$6,5 \pm 0,19$	$6,9 \pm 0,19$	$7,7 \pm 0,19$
Sudut diam (derajat)	$27,62 \pm 0,68$	$29,00 \pm 0,90$	$34,00 \pm 1,85$

Keterangan :

Formula I = Avicel PH 101 100%

Formula II = Avicel PH 101 50% : Laktosa 50%

Formula III = Laktosa 100%

1. Hasil pemeriksaan waktu alir granul.

Metode waktu alir adalah suatu metode untuk menggambarkan sifat aliran dari suatu campuran massa tablet dengan menghitung jumlah serbuk massa tablet dalam satuan waktu. Menurut Siregar dan Wikarsa suatu serbuk massa tablet memiliki sifat alir yang baik dimana kecepatan alirnya lebih kurang dari 10 detik per 100 gram, berdasarkan hasil pengujian semua formula memenuhi persyaratan tersebut dan massa serbuk ketiga formula tersebut memiliki sifat alir yang cukup baik.

Waktu alir merupakan parameter sifat alir atau fluiditas granul yang dapat berpengaruh pada proses pentabletan. Semakin kecil waktu alir maka sifat alirnya semakin baik, sehingga proses pengisian *die* oleh granul pada proses pentabletan akan berjalan lancar dan konstan sehingga akan mempengaruhi keseragaman bobot dan homogenitas massa tablet. Bobot tablet yang seragam akan dapat menunjukkan keseragaman kadar zat aktif.

Pengujian waktu alir digunakan berat serbuk yaitu 100 gram sehingga waktu alir yang baik yaitu kurang dari 10 detik. Hasil pengujian waktu alir menunjukkan bahwa semua formula memiliki waktu alir yang baik yaitu kurang dari 10 detik untuk 100 gram. Formula 1 memiliki sifat alir yang lebih baik dibandingkan dengan formula 2 dan formula 3 dikarenakan konsentrasi avicel PH 101 yang lebih banyak. Serbuk yang mengandung Avicel PH 101 memiliki sifat alir yang baik sehingga proses pentabletan tidak mengalami kesulitan. Avicel PH 101 memiliki distribusi ukuran partikel yang besar maka sifat alirnya akan semakin baik. Sifat alir granul inilah yang akan mempengaruhi keseragaman bobot suatu tablet dan homogenitas massa tablet. Bobot tablet yang seragam akan dapat menunjukkan keseragaman kadar zat aktif.

2. Sudut diam.

Metode sudut diam atau sudut istirahat adalah satu cara menentukan kemampuan mengalir satu serbuk massa tablet secara tidak langsung, dikarenakan hubungannya dengan kohesi antipartikel. Berdasarkan hasil pengujian dapat dilihat bahwa dari ketiga formula memiliki sudut diam berturut-turut 27,62; 29,00 dan 34,00, hasil tersebut menunjukkan bahwa berdasarkan sudut diamnya ketiga formula memiliki sifat alir yang baik memiliki sudut diam kurang dari 45 derajat. Suatu serbuk massa tablet dianggap memiliki sifat alir yang baik bila sudut yang terbentuk semakin kecil, karena dianggap dengan mudahnya partikel mengalir akan memperkecil sudut diam tersebut (Siregar dan Wikarsa 2010).

3. Uji homogenitas berdasarkan pada nilai CV (*Coefficient of Variation*)

Homogenitas dievaluasi dengan cara mengambil 100 mg sampel granul secara acak. Sampel dilarutkan dalam etanol, kemudian prednison yang terlarut ditentukan dengan spektrofotometri ($\lambda=240$ nm). Hasil CV dapat diperoleh dari rumus perhitungan $CV = \frac{SD}{\bar{x}} \times 100\%$ selengkapnya dapat dilihat pada tabel 6 dan lampiran 3.

Tabel 6. Hasil uji homogenitas

Formula	%kandungan $\pm$ SD	CV
I	138,91 $\pm$ 3,80	2,73
II	144,88 $\pm$ 5,75	3,97
III	142,36 $\pm$ 6,28	4,41

Keterangan :

Formula I : Avicel PH 101 : Laktosa (100 : 0)

Formula II : Avicel PH 101 : Laktosa (50 : 50)

Formula III : Avicel PH 101 : Laktosa (0 : 100)

Dari hasil pengujian diatas, dapat dilihat bahwa ketiga formula memenuhi persyaratan karena memiliki nilai CV kurang dari 5%. Nilai CV akan berpengaruh pada kandungan zat berkhasiat dalam tablet.

B. Validasi Metode Analisis

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

Tabel 7. Validasi metode analisis kurva kalibrasi prednison dalam air suling.

Parameter	Hasil
Perolehan kembali (<i>recovery</i>)	101,12 $\pm$ 0,53%
Batas deteksi (LOD)	1,901
Batas kuantifikasi (LOQ)	5,761

Validasi metode analisis yang dilakukan meliputi *recovery*, batas deteksi (LOD) dan batas kuantifikasi (LOQ). Penentuan batas deteksi (LOD) didefinisikan sebagai konsentrasi analit terendah dalam sampel yang masih dapat dideteksi meskipun tidak selalu dapat dikuantifikasi. LOD dihitung berdasarkan standar deviasi (SD) respon dan kemiringan (*slope*, S) kurva baku pada level yang mendekati LOD sesuai dengan rumus, standar deviasi dapat ditentukan berdasarkan intersep y pada garis regresi (Gandjar & Rohman 2012).

Hasil hitungan LOD yaitu 0,053665436 ppm dan LOQ 0,130592473 ppm. LOQ didefinisikan sebagai konsentrasi analit terendah dalam sampel yang dapat ditentukan dengan presisi dan akurasi. LOQ juga dapat ditentukan berdasarkan intersep y pada garis regresi (Gandjar & Rohman 2012), rentang analisis diperoleh pada konsentrasi 10-34 ppm.

Penentuan perolehan kembali menggunakan metode *spiked-placebo recovery* dengan cara dalam metode simulasi, sejumlah analit bahan murni (senyawa pembanding kimia CRM atau SRM) ditambahkan ke dalam campuran bahan pembawa sediaan farmasi (*placebo*) lalu campuran tersebut dianalisis dan hasilnya dibandingkan dengan kadar analit yang ditambahkan (5mg) dengan 3 kali replikasi dan pembacaan secara *triplo*. Rata-rata perolehan kembali (*recovery*) analit harus antara 90-101% (Gandjar & Rohman 2012). Hasil penelitian menunjukkan perolehan kembali yang tinggi yaitu $101,12 \pm 0,53\%$ dari validasi metode analisis yang dilakukan dapat disimpulkan bahwa metode yang digunakan dalam penelitian ini sesuai.

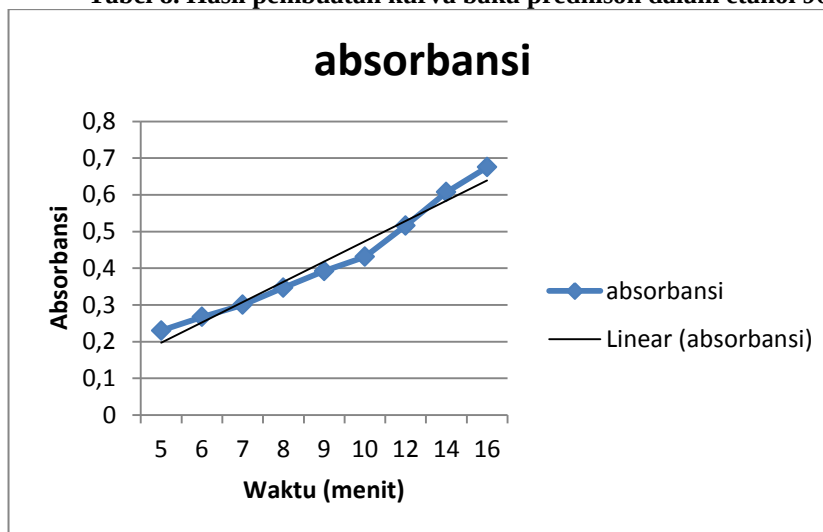
C. Penetapan $\lambda_{\max}$ dan pembuatan kurva baku

4.1 Penetapan panjang gelombang maksimum ($\lambda_{\max}$) prednison dalam etanol 96%. Penentuan $\lambda_{\max}$ dilakukan untuk mengetahui pada panjang gelombang berapakah prednison memberikan serapan maksimal, yang kemudian digunakan untuk penentuan uji keseragaman kandungan zat aktif dalam tablet. Pembacaan absorbansi larutan induk pada panjang gelombang 200 – 400 nm. Panjang gelombang maksimum ditunjukkan melalui absorbansi tertinggi yaitu pada panjang gelombang 242 nm dengan absorbansi 0,224. Hasil pembacaan dapat dilihat pada lampiran 8.1.

4.2 Penetapan *operating time* prednison dalam etanol 96%. Percobaan ini dilakukan terhadap prednison standart dimana sebelum penentuan $\lambda_{\max}$ terlebih dahulu dilakukan penentuan *operating time* untuk mengetahui waktu yang stabil dari prednison dalam memberikan serapan. Hasil penentuan *operating time* tersaji pada lampiran 8.2

4.3 Pembuatan kurva baku prednison dalam etanol 96%. Hasil pembuatan kurva baku prednison dalam etanol dapat dilihat pada tabel 7 dan lampiran 8.4

Tabel 8. Hasil pembuatan kurva baku prednison dalam etanol 96%



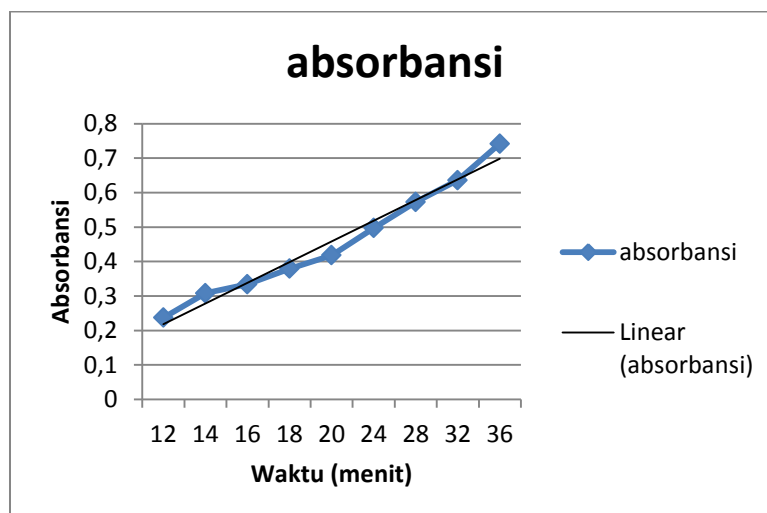
Hasil perhitungan regresi linear kurva baku tersebut didapatkan persamaan $y = 0,0179118 + 0,041459x$ dengan koefisien regresi (r) sebesar 0,99945.

4.4 Penetapan panjang gelombang maksimum prednison dalam air suling. Penetapan λ_{maks} dan pembuatan kurva baku prednison dalam air suling digunakan untuk uji disolusi. Hasilnya dapat dilihat pada lampiran 10.1 pada pembacaan panjang gelombang 200 – 400 nm didapatkan serapan tertinggi yaitu 0,218 pada panjang gelombang 242 nm.

4.5 Penetapan *operating time* prednison dalam air suling. Hasilnya dapat dilihat pada lampiran 10.2 dimana penetapan *operating time* ini bertujuan untuk mengetahui kestabilan prednison pada waktu tertentu dalam memberikan serapan.

4.6 Pembuatan kurva baku prednison dalam air suling. Hasil pembuatan kurva baku prednison dalam etanol dapat dilihat pada tabel 8 dan lampiran 10.4

Tabel 9. Hasil pembuatan kurva baku prednison dalam air suling



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

D. Uji Sifat Fisik Tablet

Pemeriksaan uji mutu fisik tablet dilakukan untuk mengetahui apakah tablet sudah memenuhi persyaratan Farmakope Indonesia dan pustaka lain, sehingga diharapkan dapat menghasilkan mutu tablet yang baik. Pemeriksaan mutu fisik tablet meliputi keseragaman bobot, keseragaman kandungan, kekerasan, kerapuhan, dan waktu hancur.

1. Keseragaman bobot

Hasil pemeriksaan keseragaman bobot dapat dilihat selengkapnya pada tabel 9 dan lampiran 7.

Tabel 10. Hasil uji keseragaman bobot tablet

Formula	Bobot tablet (mg) $\pm$ SD	CV (%)
I	100,45 $\pm$ 0,49	0,50
II	100,65 $\pm$ 0,79	0,79
III	100,55 $\pm$ 0,49	0,49

Formula	Bobot rata-rata tablet	Persyaratan	
		Kolom A	Kolom B
I	100,45	89,96 – 110,05	79,91 – 120,09
II	100,65	89,94 – 110,07	79,87 – 120,13
III	100,55	89,95 – 110,06	79,89 – 120,11

Keterangan :

Formula I : Avicel PH 101 : Laktosa (100 : 0)

Formula II : Avicel PH 101 : Laktosa (50 : 50)

Formula III : Avicel PH 101 : Laktosa (0 : 100)

Keseragaman bobot merupakan parameter yang sangat penting bagi kualitas tablet. Keseragaman bobot secara tidak langsung merupakan ukuran homogenitas baik kadar zat aktif maupun eksipien. Pengujian keseragaman bobot tablet campuran interaktif Prednison micronized dengan kombinasi bahan pembawa (*host*) avicel PH 101 dan laktosa, masing-masing menggunakan 20 tablet dengan 3 kali pengulangan, kemudian hasil pengulangan dibuat rata-rata.

Uji keseragaman bobot tablet menurut Farmakope Indonesia edisi III mensyaratkan bahwa keseragaman bobot tablet untuk tablet tidak bersalut dengan bobot rata-rata lebih dari 26 mg sampai 150 mg, tidak boleh lebih dari 2 tablet yang menyimpang bobotnya dari 10% dan tidak satupun yang menyimpang lebih dari 20% dihitung dari bobot rata-rata tablet. Keseragaman bobot dipengaruhi oleh beberapa hal antara lain sifat alir. Sifat alir sangat mempengaruhi terhadap proses pentabletan dimana granul yang memiliki sifat alir yang baik akan menyebabkan granul yang masuk ruang *die* relatif konstan, sehingga akan didapat bobot tablet yang relatif sama dan variasi bobot yang kecil. Data keseragaman bobot tablet dapat dilihat pada lampiran 7.

2. Keseragaman Kandungan

Keseragaman kandungan dilakukan untuk produk yang mengandung zat aktif kurang dari 50 mg. Keseragaman kandungan merupakan persyaratan keseragaman sediaan tablet, dilakukan dengan menetapkan kadar tablet campuran interaktif prednison micronized dari 10 tablet/formula yang masing-masing digerus satu persatu, kemudian dibaca kadarnya secara spektrofotometer UV. Keseragaman kandungan tablet dinyatakan dalam masing-masing monografi, persyaratan keseragaman dosis dipenuhi jika masing-masing dari 10 satuan tablet seperti yang telah ditetapkan kadarnya terletak antara 85-115% dari yang tertera pada etiket dan simpangan kurang dari atau sama dengan 6% (DepKes RI 1995). Hasil dari penelitian ini menunjukkan bahwa semua formula memenuhi persyaratan, karena kandungan prednison dari 10 satuan sediaan terletak antara 85-115% dengan simpangan baku kurang dari 6%. Hasil uji keseragaman kandungan dapat dilihat pada tabel 10 dan lampiran 9.

Tabel 11. Hasil uji keseragaman kandungan

Formula	Keseragaman kandungan (%) $\pm$ SD
I	114,09 $\pm$ 0,01
II	99,19 $\pm$ 0,23
III	114,29 $\pm$ 0,02
Keterangan :	
Formula I	: Avicel PH 101 : Laktosa (100 : 0)
Formula II	: Avicel PH 101 : Laktosa (50 : 50)
Formula III	: Avicel PH 101 : Laktosa (0 : 100)

Hasil uji keseragaman kandungan dari ketiga formula didapatkan bahwa formula 1 mengandung $114,43 \pm 1,37$, formula 2 mengandung $100,52 \pm 2,39$ dan formula 3 mengandung $114,99 \pm 0,71$. Hasil tersebut menunjukkan bahwa semua formula memenuhi persyaratan keseragaman kandungan yang ditetapkan yaitu terletak antara 85-115% dan SD kurang dari atau sama dengan 6%.

3. Kekerasan

Uji kekerasan digunakan untuk mengetahui kekuatan tablet saat mengalami benturan atau tekanan saat proses pengepakan, distribusi dan perlakuan dari konsumen. Uji kekerasan dilakukan dengan menggunakan alat *hardness tester*. Syarat kekerasan tablet konvensional yaitu 4-6 Kg (Parrot 1977). Hasil dari uji kekerasan pada semua formula telah memenuhi syarat, tetapi pada setiap formula memiliki kekerasan yang tidak seragam. Formula I mempunyai kekerasan yang lebih besar dibandingkan formula II kemudian formula III, dikarenakan pada formula I jumlah avicel PH 101 lebih besar dari formula II serta formula III tanpa avicel PH 101. Peningkatan kadar avicel PH 101 dapat mempengaruhi kekerasan dari tablet campuran interaktif prednison karena sifat kompaktibilitas dari avicel PH 101 yang bagus sehingga menyebabkan tablet yang dihasilkan semakin keras. Hasil uji kekerasan tablet dapat dilihat pada lampiran 4.

Tabel 12. Hasil uji kekerasan tablet

Formula	Bobot tablet (mg) $\pm$ SD
I	3,9 $\pm$ 0,09
II	3,5 $\pm$ 0,12
III	3,3 $\pm$ 0,09
Keterangan :	
Formula I:	Avicel PH 101 : Laktosa (100 : 0)
Formula II	: Avicel PH 101 : Laktosa (50 : 50)
Formula III	: Avicel PH 101 : Laktosa (0 : 100)

4. Kerapuhan

Uji kerapuhan digunakan untuk mengetahui seberapa rapuh suatu tablet sehingga dapat diketahui prosentase berkurangnya berat tablet yang dapat berakibat berkurangnya dosis obat dalam tablet. Uji kerapuhan dilakukan dengan menggunakan alat *friability tester* selama 4 menit 100 putaran dengan kecepatan 25 rpm. Hasil uji kerapuhan diatas menunjukkan bahwa semua formula telah memenuhi persyaratan uji kerapuhan. Syarat kerapuhan tablet adalah kurang dari 1%. Penambahan avicel PH 101 dapat mengurangi kerapuhan karena avicel PH 101 dapat meningkatkan kekerasan tablet dan mengurangi kerapuhan dari tablet campuran interaktif prednison *micronized*, serta dapat dilihat dari meningkatkan proporsi laktosa maka akan meningkatkan kerapuhannya. Data kerapuhan tablet dapat dilihat pada lampiran 5.

Tabel 13. Hasil uji kerapuhan tablet

Formula	Kerapuhan tablet (%)
I	0,39
II	0,63
III	0,77

Keterangan :

Formula I : Avicel PH 101 : Laktosa (100 : 0)

Formula II : Avicel PH 101 : Laktosa (50 : 50)

Formula III : Avicel PH 101 : Laktosa (0 : 100)

Kerapuhan dinyatakan dalam presentase bobot yang hilang selama uji kerapuhan. Kehilangan berat atau kerapuhan kurang dari 0,5% - 1% masih dapat dibenarkan (Banker & Anderson 1986). Hasil uji kerapuhan diatas menunjukkan bahwa semua formula telah memenuhi persyaratan uji kerapuhan. Penambahan avicel PH 101 dapat mengurangi kerapuhan karena avicel PH 101 juga dapat berfungsi sebagai bahan pengikat sehingga dapat meningkatkan kekerasan tablet dan mengurangi kerapuhan dari tablet prednison. Hasil uji kerapuhan diatas dapat dilihat bahwa formula 1 memiliki kerapuhan lebih kecil dibandingkan formula 2 dan formula 3 yang memiliki konsentrasi avicel PH 101 lebih kecil.

Analisis dengan *software Design Expert 8.0.7.1* didapatkan persamaan persen kerapuhan sebagai berikut

$$Y = 0,40611 (A) + 0,78944 (B).....(6)$$

Keterangan : Y = respon kerapuhan

(A) = Proporsi avicel PH 101

(B) = Proporsi laktosa

Berdasarkan persamaan tersebut dapat dilihat bahwa campuran Avicel PH 101 dan laktosa tidak memiliki pengaruh yang berarti terhadap respon kerapuhan tablet, sedangkan laktosa memiliki proporsi yang lebih tinggi daripada Avicel PH 101 yang berarti laktosa paling dominan dalam meningkatkan kerapuhan tablet, hal ini dikarenakan laktosa memiliki kompaktibilitas yang lebih kecil daripada Avicel PH 101.

5. Waktu Hancur

Uji waktu hancur digunakan untuk mengetahui kecepatan tablet untuk hancur dalam air bersuhu 37°C dengan menggunakan alat *disintegrator*, kemudian alat tersebut dimasukkan ke dalam beker gelas yang berisi air pada suhu 36-38° C, tabung diturun-naikkan sebanyak 30 kali/menit. Tablet dinyatakan hancur apabila tidak ada bagian tablet yang tertinggal di atas kasa, waktu yang diperlukan untuk hancur tablet dicatat (DepKes 1979). Waktu hancur yang baik < 15 menit untuk tablet tidak bersalut (Ansel 1989). Hasil pengujian waktu hancur dari ketiga formula seperti pada tabel 13 dan lampiran 6. menunjukkan bahwa ketiga formula memenuhi persyaratan waktu hancur yaitu kurang dari 15 menit.

Tabel 14. Hasil uji waktu hancur tablet

Formula	Waktu hancur tablet (menit) ± SD
I	4,17 ± 0,093
II	5,12 ± 0,041
III	5,39 ± 0,057

Keterangan :

Formula I: Avicel PH 101 : Laktosa (100 : 0)

Formula II : Avicel PH 101 : Laktosa (50 : 50)

Formula III : Avicel PH 101 : Laktosa (0 : 100)

Hasil uji waktu hancur diatas dapat dilihat bahwa waktu hancur formula 1 lebih cepat dibandingkan waktu hancur formula 2 dan formula 3 dikarenakan sifat dari avicel PH 101 yang dapat menarik air atau pembasahan yang cepat dan rata serta avicel PH 101 dapat membantu obat larut dengan air sehingga menyebabkan waktu hancurnya lebih cepat. Avicel PH 101 ketika kontak dengan cairan ikatan hidrogen antar partikel yang terikat sangat kuat, avicel PH 101 langsung terputus sehingga avicel lebih cepat mengalami disintegrasi akibat cairan yang berpenetrasi

ke dalam tablet lebih cepat dan zat aktif akan cepat larut, dapat dilihat dari hasil diatas bahwa penambahan laktosa menyebabkan meningkatnya waktu hancur. Respon waktu hancur campuran antara Avicel PH 101 dan laktosa dianalisis dengan *software Design Expert 8.0.7.1* dan didapatkan persamaan waktu hancur sebagai berikut

$$Y = 4,28111 (A) + 5,50778.....(7)$$

Keterangan : Y = respon waktu hancur
A = proporsi Avicel PH 101
B = proporsi laktosa

Berdasarkan respon waktu hancur diatas dapat dijelaskan bahwa campuran proporsi Avicel PH 101 dan laktosa tidak memiliki pengaruh yang berarti terhadap waktu hancur tablet. Laktosa lebih dominan dalam menghambat waktu hancur karena sifat dari Avicel PH 101 yang lebih mudah menarik air sehingga lebih dominan berpengaruh dalam waktu hancur tablet.

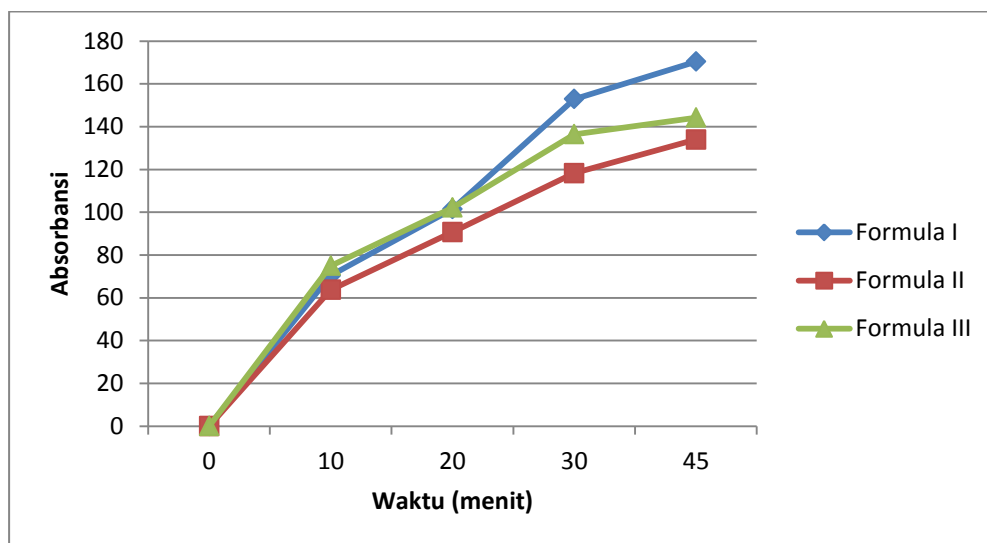
C. Uji Disolusi

Disolusi merupakan salah satu parameter dalam efektivitas dari suatu tablet dalam melepas obatnya untuk absorpsi sistemik. Disolusi seringkali menjadi tahapan yang membatasi atau mengontrol laju bioabsorpsi obat-obat yang kelarutannya rendah seperti prednison, hal ini karena tahapan yang paling lambat dalam pelepasan obat dari bentuk sediaannya dan perjalanan ke dalam sirkulasi sistemik.

Hasil uji disolusi campuran interaktif prednison diharapkan dapat terlarut sedikitnya 80% dalam kurun waktu 30 menit. Selengkapnya dapat dilihat pada tabel 14 dan lampiran 11.

Tabel 15. Hasil disolusi

Formula	$Q_{30} \pm SD$
I	$146,64 \pm 0,48$
II	$129,29 \pm 0,43$
III	$124,12 \pm 0,67$



Gambar 8. Grafik hasil disolusi

Hasil penelitian menunjukkan bahwa ketiga formula memberikan uji disolusi yang memenuhi persyaratan yaitu pada Q_{30} atau pada kurun waktu 30 menit zat aktif yang terlarut lebih dari 80%. Uji disolusi dilakukan untuk mengetahui proses melarutnya zat aktif yang terkandung dalam sediaan tablet ke dalam medium disolusi. Uji disolusi digunakan untuk memprediksi bioavailabilitas. Uji disolusi penting untuk melihat pengaruh pemberian Avicel PH 101 dan laktosa. Hasil uji disolusi dapat dinyatakan dengan kadar terdisolusi (%). Pemeriksaan disolusi tablet prednison dilakukan dengan analisis jumlah obat yang dilepaskan (Q_{30}). Disolusi merupakan suatu proses melarutnya zat kimia atau senyawa obat dari sediaan padat ke dalam suatu medium tertentu. Tablet akan mengalami proses disintegrasi pada saat obat kontak dengan cairan tubuh, yaitu hancurnya tablet menjadi suatu granul dan dilanjutkan dengan hancurnya agregat menjadi partikel penyusunnya.

Hasil penelitian di analisis dengan *software Design Expert 8.0.7.1* menghasilkan persamaan sebagai berikut

$$Y = 144.61402 (A) + 122.09028 (B) \dots\dots\dots(8)$$

Keterangan :

Y = respon disolusi

(A) = proporsi Avicel PH 101

(B) = proporsi laktosa

Berdasarkan persamaan respon disolusi tersebut dapat dijelaskan bahwa kombinasi Avicel PH 101 dan laktosa tidak memiliki pengaruh berarti terhadap disolusi tablet, sedangkan Avicel memiliki proporsi dominan dalam meningkatkan disolusi tablet dibanding laktosa.

D. Penentuan formula optimum

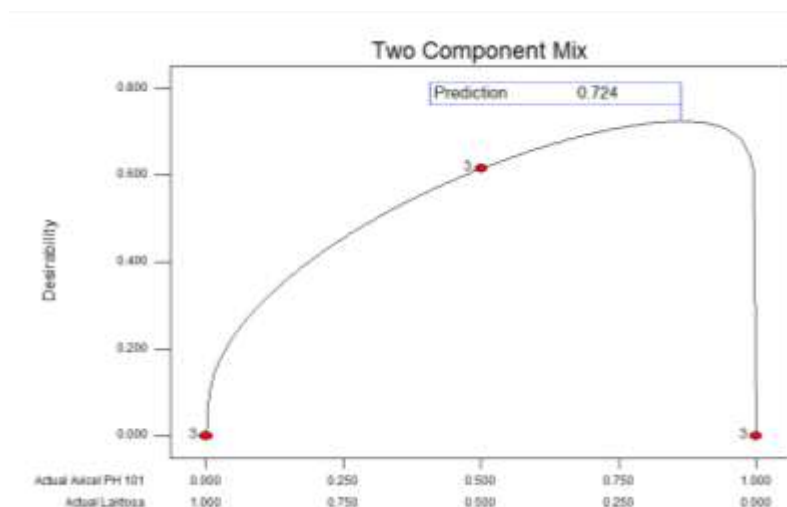
Formula optimum dapat ditentukan dengan cara optimasi menggunakan *Simplex Lattice Design*. Penelitian ini mengoptimasi bahan pengisi tablet yaitu Avicel PH 101 dan laktosa. Komponen A adalah Avicel PH 101 sedangkan komponen B adalah laktosa. Parameter yang digunakan adalah kerapuhan, waktu hancur dan disolusi. Hasil yang didapatkan berupa data dari tiap parameter kemudian dilakukan analisis sehingga didapatkan persamaan responnya untuk selanjutnya digabungkan guna dilakukan optimasi.

Tabel 16. Kriteria formula optimum

Parameter	Importance	Target	Batas	
			Min	Max
Kerapuhan	+++	Minimize	0,35	0,85
Waktu hancur	+++++	Maximize	0	5,5
Disolusi	+++	in range	85	148

Dari kriteria uji diatas kemudian didapatkan solusi berdasarkan masing-masing parameter uji tersebut digabungkan sehingga diperoleh *desirability* yang menunjukkan formula optimum. Nilai *desirability* yang baik ditandai jika nilainya mendekati 1.

Solutions						
Number	Avicel PH 101	Laktosa	Kerapuhan	Waktu hancur	Disolusi	Desirability
1	<u>0.864</u>	<u>0.136</u>	<u>0.458313</u>	<u>4.44816</u>	<u>141.547</u>	<u>0.724</u>
						<u>Selected</u>



E. Penentuan Sifat Fisik Formula Optimum

1. Uji kerapuhan tablet formula optimum.

Tablet harus memiliki kekuatan dalam mempertahankan bentuk terutama pada saat uji kerapuhan. Tablet yang baik dan kuat adalah tablet yang memiliki kerapuhan kurang dari 1%. Hasil penelitian dapat dilihat pada lampiran 13 dimana diperoleh kerapuhan sebesar 0,45% sehingga formula optimum memenuhi persyaratan.

2. Uji waktu hancur tablet formula optimum.

Tablet diharapkan memiliki waktu hancur kurang dari 15 menit. Hasil penelitian dapat dilihat pada lampiran 14 dimana diperoleh waktu hancur tablet formula optimum 4,40 menit dan memenuhi persyaratan.

3. Uji disolusi tablet formula optimum.

Berdasarkan hasil disolusi tablet campuran interaktif prednison formula optimum didapatkan hasil pada tabel 13 dan lampiran 15.

Tabel 17. Hasil uji disolusi tablet formula optimum

Replikasi	Q ₃₀
1	141,72
2	144,53
3	142,90

Hasil penelitian menunjukkan bahwa ketiga formula memberikan uji disolusi yang memenuhi persyaratan yaitu pada Q_{30} atau pada kurun waktu 30 menit zat aktif yang terlarut lebih dari 80%.

F. Verifikasi Formula Optimum

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

Tabel 18. Hasil verifikasi formula optimum dengan *one sample t-test*

Parameter	Prediksi	Hasil	Signifikansi	Signifikasnsi terpilih	Kesimpulan
Kerapuhan	0,46	0,45	0,478	0,05	Tidak berbeda signifikan
Waktu hancur	4,45	4,40	0,718	0,05	Tidak berbeda signifikan
Disolusi	141,55	143.05	0,206	0,05	Tidak berbeda signifikan

Data parameter pengujian seperti kerapuhan, waktu hancur dan disolusi di analisis dengan analisis *Kolmogorov-Smirnov*. Analisis ini bertujuan untuk mengetahui apakah data yang diperoleh terdistribusi secara normal atau tidak. Hasil analisis *Kolmogorov-Smirnov* yang dapat dilihat pada lampiran 16 menunjukkan bahwa harga signifikansi waktu hancur 0,718; kerapuha 0,478 dan disolusi 0,206 dimana lebih besar dari 0,05, artinya sampel diambil dari populasi yang terdistribusi normal. Kemudian untuk mengetahui aadanya perbedaan parameter formula optimum tersebut dilakukan uji *one way anova*.

Hasil analisis *one way anova* menunjukkan ketiga parameter lebih besar dari 0,05, artinya sampel tidak memiliki perbedaan terhadap prediksi secara signifikan dan H_0 diterima.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

A. Kesimpulan

1. Kombinasi proporsi avicel PH 101 dan laktosa memberikan pengaruh terhadap sifat fisik dan disolusi tablet campuran interaktif prednison.
2. Formula optimum tablet campuran interaktif prednison dengan avicel PH 101 dan laktosa didapatkan proporsi avicel PH 101 sebesar 86,4% dan laktosa sebesar 13,6%

B. Saran

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

DAFTAR PUSTAKA

- [USP]. 2007. *The United State Pharmacopeia*. 38th Ed. Rockville : The United State Pharmacopeial Convention Inc.
- Ansel, Howard C. 1989. *Pengantar Sediaan Farmasi edisi IV*. Terjemahan Farida Ibrahim. Jakarta: Universitas Indonesia Press
- Bandelin, F.J., 1989, Compressed Tablet by Wet Granulation, In Lieberman, H.A., Kanig, J.L (Eds), *Pharmaceutical Dosage Forms; Tablets*, Vol. I, Marcell Dekker, New York, 137-177
- Banker, G.S., and Anderson, N.R., 1994, Tablets, in: Lachman, L. Lieberman, H.A., and Kanig, J.L. (eds): *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, 3rd Ed., Marcel Dekker Inc., New York.
- Bolhuis, G.K., 1988, *Formulation and Disintegration Aspects of Tablets Prepared by Direct Compression and Wet Granulation*, Laboratory for Pharmaceutical Technology and Dispensing, University of Groningen, Groningen the Netherlands.
- Bolton, S., 1997, *Pharmaceutical Statistic: Practical and Clinical Application*, 3rd ed., Marcel Decker Inc., New York.
- Budi A. 2005. *Optimasi Formulasi Tablet Deksametason Dengan Simpleks Sekuensial* [Tesis]. Yogyakarta: Fakultas Farmasi, Universitas Gajah Mada.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. (1979). *Farmakope Indonesia* (edisi III). Jakarta: Dirjen POM Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. (1995). *Farmakope Indonesia* (edisi IV). Jakarta: Dirjen POM Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Direktorat Jendral Pengawasan Obat dan Makanan RI, 2014, *Farmakope Indonesia*, jilid V, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta pp.753, 1523-1526.
- Fonner, D.E, Anderson N.R, Banker, G.S, 1981, Granulation and Tablet Characterization, in Lieberman, H.A, Lachman I, (Eds), *Pharmaceutical Dosage Form: Tablets*, Vol II, Marcell Dekker Inc, New York
- Fudholi, A., 1983, Metodologi Formulasi Dalam Kompresi Direk, *Medika*.
- Gandjar, G.H., dan Rohman, A., (2007). *Kimia Farmasi Analisis*. Pustaka Pelajar: Yogyakarta: hal.120, 164, 166.

- Harmita. (2004). *Petunjuk Pelaksanaan Validasi Metode dan Cara Perhitungannya*. Majalah Ilmu Kefarmasian. Vol.1. Hal. 119, 122.
- Ikawati, Z., 2006, *Farmakoterapi Penyakit Sistem Pernapasan*, hal 43-50, Fakultas Farmasi UGM, Yogyakarta.
- Kholik A. 2005. *Optimasi Proporsi Campuran PVP-K29/32-L-HPC LH-11- Na Lauril Sulfat Untuk Formula Tablet Asam Mefenamat* [Tesis]. Yogyakarta: Fakultas Farmasi, Universitas Gajah Mada.
- Kuncahyo, I. 2009. *Pengaruh Magnesium Stearat, Talk atau Campurannya Terhadap Waktu Hancur dan Disolusi Tablet Prednison. Dan Klorfeniramin Maleat Pada Campuran Interaktifnya* [Tesis]. Yogyakarta: Fakultas Farmasi, Universitas Gajah Mada.
- Lachman, Leon. 1994. *Teori dan Praktek Farmasi Industri edisi Ketiga*. Jakarta: Universitas Indonesia.
- Lachman, Leon. 2008. *Teori dan Praktek Farmasi Industri edisi Ketiga*. Jakarta: Universitas Indonesia.
- Lai, F. and Hersey, J.A., 1979, A Cautionary Note on The Use of Ordered Powder Mixtures in Pharmaceutical Dosage Forms, *J. Pharm. Pharmacol.*
- Leuner, C., dan Dressman, J. (2000). Improving Drug Solubility for Oral Delivery Using Solid Dispersion. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 50(3): 47-60.
- Lieberman M.A, et. Al. 1989. *Pharmaceutical Dosage Forms : Tablet*. Second Edition, Revised dan Expanded, Volume I, Marcel Dekker, Inc.
- Limwong, V., Sutanthavibul, N. and Kulvanich, P., 2004, Spherical Composite Particles of Rice
- Martin A, Bustamante P, Chun AHC. 1993. *Physical Pharmacy*, 4th Ed. Philadelphia: Lea and Febiger.
- McGinity, J.W., Ku, C., Bodmeter, R. and Harris, H.R., 1985, Dissolution and Uniformity Properties of Ordered Mixes of Micronized Griseofulfin Directly Compressible Excipient, *Drug Dev. & Ind. Pharm.*
- Nystrom, C. and Westerberg, M., 1986, The use of Ordered Mixtures for Improving the Dissolution rate of Low Solubility Compound, *J. Pharm. Pharmacol.*
- Parrot, Eugene L. and Witold Saski. 1977. *Experimental Pharmaceutics*, 4th Ed. Buergess Publising Company. Minnesota.

- Price, S. A. dan Wilson, L. M. (2006). *Patofisiologi : Konsep Klinis Proses-Proses Penyakit, Edisi 6, Volume 1*. Jakarta: EGC.
- Priyambodo, B., 2007, *Manajemen Farmasi Industri*, Global Pustaka Utama, Yogyakarta, 118-120, 125-137.
- Rowe, R. C., Sheskey, P. J., and Weller, P. J., 2003, *Handbook of Pharmaceutical Excipients Fourth Edition*, Pharmaceutical Press, London.
- Shargel L & Yu ABC. 1993. *Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics*, 3rd Ed. Apleton & Lance Notwolk.
- Shargel L, Wu Pong S, Yu ABC, 2005. *Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics*, 5th Ed. Singapore: Mc. Graw and Hill.
- Shek, E., Ghani, M. and Jones, R.E., 1980, Simplex Search in Optimization of capsule Formulation, *J. Pharm. Sci.*, **Vol** 69, No 10, October 1980, American Pharmaceutical Association.
- Sheth, B.B., Bandelin, F.J. and Shangraw, R.F., 1980, Compressed Tablets in *Pharmaceutical Dossage Form : Tablets*, **Vol** I., Marcell Dekker, Inc., New York.
- Siregar, C.J.P dan Wikarsa, S, 2010, *Teknologi Farmasi Sediaan Tablet: Dasar-Dasar Praktis*, Jakarta, EGC
- Siregar, Charles Prof.Dr. 2008. *Teknologi Farmasi Sediaan Tablet*. Bandung: Penerbit Buku Kedokteran.
- Soebagyo, S.S. dan Stewart, P.J., 1999, *Majalah Farmasi Indonesia*.
- Soebagyo, S.S., 1986, Investigation of Frug Homogeneity and Segregation in Ternary Interactive Drug Systems, *Disertation*, University of Queensland, Australia
- Soebagyo, S.S., 1994, Pengaruh Magnesium Stearat, Polietilenglikol 4000 atau Campurannya Terhadap Sifat Fisis dan Profil Disolusi Deksametason Pada Tablet campuran Interaktif Deksametason, *Majalah Farmasi Indonesia*, 5(1), 1-9
- Sri Sulihtyowati Soebagyo, (1986). Investigation of drug homogeneity and segregation in ternary interactive drug system, *Thesis*, 72-140. The University of Queensland, Brisbane.
- Staniforth, J.N., Rees, J.E., Lai, F.K. and Hersey, J.A., 1981, Determination of Interparticulate Forces in Ordered Powder Mixes, *J. Pharm. Pharmacol.*

- Starch and Microcrystalline Cellulose: A New Co-Processed Excipient for Direct Compression, *AAPS PharmSciTech*, 5 (2), 1-10
- Sulaiman TNS. 2007. *Teknologi dan Formulasi Sediaan Tablet*. Yogyakarta: Laboratorium Teknologi Formulasi Fakultas Farmasi Universitas Gajah Mada.
- Swaminathan, V. and Kildsig, D.O., 2002, Polydisperse Powder Mixtures: Effect of Particle Size and Shape on Mixture Stability, *Drug Dev. & Ind. Pharm.*
- Swarbrick J & Boylan JC. 1994. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology* Vol, 14. New York: Marcell Dekker, Inc.
- Syead, I.A., and Pavani, E., 2012, The Lquisolid Technique: Based Drug Delivery System, *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research*, 91.
- Thiel, W.J. and Nguyen, L.T., 1984, Fluidized Bed Film Coating of Ordered Powder Mixtures to Produce Microcapsulated Ordered Units, *Powder Tech.*
- Voight, Rudolf. 1995. *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi edisi V*. Soedani Noerono, penerjemah. Yogyakarta: Gajah Mada University Press. Terjemahan dari: Lehrburch der Pharmazecutishen Technology.
- Voigt, R. (1994). *Buku pelajaran teknologi farmasi* (edisi V). Jakarta: Universitas Gajah Mada.
- Wallick, D., 2009, Polyethylene Glycol, dalam Rowe, R.C., Sheskey P.J., & Quin, M.E., (Ed.), *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 6th ed., 4850, Pharmaceuticals Press, Washington D.C.

L
A
M
P
I
R
A
N

Lampiran 1. Sertifikat analisis Prednison micronized


天津天药药业股份有限公司
 TIANJIN TIANYAO PHARMACEUTICALS CO., LTD.


CERTIFICATE OF ANALYSIS

Page: 1 / 1

Product	Prednisone	Manufacturing date	2013.06.31
Batch No.	NPD 130605 ✓	Report date	2013.06.04
Test criteria	BP1993	Expiry date	2018.05.31 ✓
Test	Specifications	Results	
Appearance	A white or almost white, crystalline powder	White crystalline powder	
Melting point	About 230°C	229.0 ~ 230.0°C	
Identification	A: IR; B: TLC	Conforms	
Light absorption	405 ~ 435	421	
Specific optical rotation	+167° ~ +175°	+170°	
Related substances	1.0% < Only one impurity ≤ 2.0% Any other impurity ≤ 1.0%	Conforms	
Loss on drying	≤ 1.0%	0.22%	
Assay*	95.0% ~ 104.0%	99.0%	
Particle size	Micronized	Conforms	
Batch size	103.16 kg		
Quantity	100 kg		
Conclusion	The above product conforms to BP1993		

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

Checked by:  2013.6.17

 Approved by:  2013.6.17



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

天津市经济技术开发区西区新业九街19号 邮编: 300462
 No. 19 XINYE 9th Street, West Area of Tianjin Economic-Technological Development Area, Tianjin, 300462, China
 电话 (Telephone): 86 22 66321554 传真 (FAX): 86 22 66321558



PT INDOFARMA Tbk.

Pilihan Rasional untuk Sehat



Certificate No. IDN30162

Commercial Office :

Jln. Tambak No. 2, Manggarai, Jakarta 13150
Tel. : (021) 85908350
Fax. : (021) 8574503

Head Office and Factory :

Jl. IndoFarma No. 1 Cikarang Barat, 37530
Jawa Barat, PO Box : 4111/Jkr 10041 Indonesia
Phone : (021) 88123971, 88123975
Fax. : (021) 88123972 / 73
E-mail : general@indofarma.co.id
http : www.indofarma.co.id

TANDA TERIMA

Telah diserahkan bahan baku beserta COA untuk :

No.	Nama Bahan	Jumlah
1.	BA Prednisone	30 gram

Dipergunakan untuk bahan penelitian program farmasi atas nama :

1. Sdri. Riaya Shally Retmana

Alamat :

Universitas Setia Budi Fakultas Farmasi
Jln. Let. Jend Sutoyo – Solo 57127

Yang menyerahkan
Tanggal :

Suvanto
Manager PPIC

Yang menerima
Tanggal :

Mahasiswa

Lampiran 2. Hasil uji mutu fisik serbuk massa tablet

a. Waktu alir

Formula 1

Replikasi	bobot serbuk (gram)	waktu alir (detik)
1	100	6,4
2	100	6,8
3	100	6,4
rata-rata		6,53
SD		0,19

Formula 2

Replikasi	bobot serbuk (gram)	waktu alir (detik)
1	100	7,2
2	100	6,8
3	100	6,8
rata-rata		6,93
SD		0,19

Formula 3

Replikasi	bobot serbuk (gram)	waktu alir (detik)
1	100	8,0
2	100	7,6
3	100	7,6
rata-rata		7,73
SD		0,19

b. Sudut diam

Formula 1

Replikasi	tinggi (cm)	diameter (cm)	sudut diam (derajat)
1	2,45	9,25	27,91
2	2,33	9,25	26,69
3	2,58	9,58	28,27
rata-rata			27,62
SD			0,68

Formula 2

Replikasi	tinggi (cm)	diameter (cm)	sudut diam (derajat)
1	2,5	8,75	29,74
2	2,6	9,18	29,54
3	2,3	8,75	27,73
rata-rata			29,00
SD			0,90

Formula 3

Replikasi	tinggi (cm)	diameter (cm)	sudut diam (derajat)
1	3,0	9,28	32,89
2	2,9	9,10	32,51
3	2,93	7,88	36,61
rata-rata			34,00
SD			1,85

Contoh perhitungan

$$\begin{aligned}
 \text{Sudut diam} &= \cotan \left(\frac{\text{tinggi}}{\text{jari-jari}} \right) \\
 &= \cotan \frac{2,45}{4,625} \\
 &= 27,91 \text{ derajat}
 \end{aligned}$$

Lampiran 3. Hasil uji homogenitas

Formula I

Replikasi	absorbansi	volume	FP	X (ppm)	kadar (mg)	kandungan	%kandungan
1	0,738 0,739 0,737	0,738	100	4	17,36868231	6,947473	7,016948 140,34
2	0,750 0,740 0,760	0,750	100	4	17,65812489	7,06325	7,133882 142,68
3	0,704 0,703 0,705	0,704	100	4	16,548595	6,619438	6,685632 133,71
rata-rata							138,91
SD							3,80
CV							2,73

Formula II

Replikasi	absorbansi		volume	FP	X (ppm)	kadar (mg)	kandungan	%kandungan
1	0,779							
	0,778	0,779	100	4	18,35761113	7,343044454	7,48990534	149,80
	0,780							
2	0,713							
	0,714	0,713	100	4	16,76567693	6,706270774	6,84039619	136,81
	0,712							
3	0,770							
	0,760	0,770	100	4	18,1405292	7,256211679	7,40133591	148,03
	0,780							
rata-rata								144,88
SD								5,75
CV								3,97

Formula III

Replikasi	absorbansi		volume	FP	X (ppm)	kadar (mg)	kandungan	%kandungan
1	0,765							
	0,766	0,765	100	4	18,01992812	7,207971249	7,20797125	144,16
	0,764							
2	0,712							
	0,713	0,712	100	4	16,74155672	6,696622687	6,69662269	133,93
	0,711							
3	0,790							
	0,780	0,790	100	4	18,6229335	7,4491734	7,4491734	148,98
	0,800							
rata-rata								142,36
SD								6,28
CV								4,41

Rumus perhitungan :

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

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

$$\text{Kandungan} = \frac{\text{bobot tablet}}{\text{bobot tablet seharusnya}} \times \text{kadar}$$

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

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

Contoh perhitungan uji homogenitas :

$Y = 0,0179118 + 0,041459 x$ dengan nilai regresi (r) sebesar 0,99945

Formula 1 replikasi 1

$$\text{konsentrasi } (x) = \frac{0,738 - 0,0179118}{0,041459} = 17,36868231$$

$$\text{kadar } (mg) = \left(\frac{17,36868231}{1000} \right) \times 100 \times 4 = 6,947472925$$

$$\text{kandungan} = \frac{101}{100} \times 6,947472925 = 7,01694765$$

$$\% \text{ kandungan} = \frac{7,01694765}{5} \times 100 = 140,338953$$

Lampiran 4. Hasil uji validasi

LOD & LOQ

$$y = 0,015776 + 0,01993008x$$

Konsentrasi (ppm)	Absorbansi (y)	y'	y'-y	y'-y ²
12	0,237	0,25493696	0,01793696	0,000321735
14	0,308	0,29479712	0,0132029	0,000174316
16	0,334	0,33465728	0,00065728	4,32017E-07
18	0,379	0,37451744	0,0044826	2,00933E-05
20	0,418	0,4143776	0,0036224	1,31218E-05
24	0,497	0,49409792	0,0029021	8,42207E-06
28	0,573	0,57381824	0,00081824	6,69517E-07
32	0,636	0,65353856	0,01753856	0,000307601
36	0,742	0,73325888	0,0087411	7,64072E-05
Total				0,0009
Sx/y				0,0001
Sx/y				0,0115
LOD				1,90
LOQ				5,76

Recovery

penambahan	absorbansi			absorbansi rata-rata	kadar($\mu\text{g/ml}$)	jumlah terukur (mg)	recovery
	replikasi 1	replikasi 2	replikasi 3				
4	0,342	0,340	0,341	0,341	16,3182486	4,079562149	101,99
	0,343	0,333	0,340	0,339	16,20117263	4,050293158	101,26
	0,343	0,331	0,339	0,338	16,15099722	4,037749305	100,94
5	0,421	0,420	0,411	0,417	20,14830514	5,037076285	100,74
	0,420	0,418	0,413	0,417	20,13158	5,032895001	100,66
	0,419	0,413	0,413	0,415	20,03122918	5,007807294	100,16
6	0,503	0,501	0,495	0,500	24,27941417	6,069853541	101,16
	0,505	0,499	0,499	0,501	24,34631472	6,086578679	101,44
	0,506	0,503	0,498	0,502	24,41321527	6,103303817	101,72
rata-rata							101,12
SD							0,53
RSD							0,53

Lampiran 5. Hasil uji kekerasan tablet

Replikasi	formula 1	formula 2	formula 3
1	4,1	3,7	3,4
2	3,9	3,5	3,4
3	3,9	3,4	3,2
rata-rata	3,97	3,53	3,33
SD	0,09	0,12	0,09

Lampiran 6. Hasil uji kerapuhan tablet

Replikasi	formula 1	formula 2	formula 3
1	0,39	0,66	0,80
2	0,40	0,61	0,74
3	0,38	0,62	0,78
rata-rata	0,39	0,63	0,77
SD	0,01	0,02	0,02

Contoh perhitungan :

Formula I

Replikasi I

Bobot awal tablet = 2,0092 mg

Bobot akhir tablet = 2,0014 mg

$$\begin{aligned}
 \text{Kerapuhan} &= \frac{\text{bobot awal tablet} - \text{bobot akhir tablet}}{\text{bobot awal tablet}} \times 100\% \\
 &= \frac{2,0092 - 2,0014}{2,0092} \times 100\% \\
 &= 0,39\%
 \end{aligned}$$

Lampiran 7. Hasil uji waktu hancur secara *in vitro*

replikasi	Formula 1	Formula 2	Formula 3
1	4,12	5,07	5,33
2	4,30	5,11	5,47
3	4,09	5,17	5,39
rata-rata	4,17	5,12	5,40
SD	0,09	0,04	0,06

Lampiran 8. Hasil uji keseragaman bobot

	formula 1	formula 2	formula 3
	101	101	100
	101	101	101
	101	100	100
	100	100	101
	100	102	101
	100	100	101
	100	100	101
	100	101	101
	100	100	100
	101	102	100
	100	102	101
	101	100	100
	101	101	100
	100	100	101
	100	102	101
	100	100	100
	101	100	101
	101	100	100
	100	101	100
	101	100	101
rata-rata	100,45	100,65	100,55
SD	0,50	0,79	0,50
CV	0,50	0,79	0,49

Persyaratan keseragaman bobot menurut Farmakope Indonesia edisi III untuk bobot tablet 100 mg pada kolom A adalah 10% sedangkan pada kolom B adalah 20% masing-masing dapat dihitung sebagai berikut :

Formula I

$$\begin{aligned}
 \text{a. Penyimpangan 10\%} &= \frac{10}{100} \times \text{bobot rata - rata} \\
 &= \frac{10}{100} \times 100,45 \\
 &= 10,045
 \end{aligned}$$

Jadi penyimpangan 10% untuk tablet campuran interaktif prednison formula I adalah $100 \pm 10,045$ mg (89,955 mg – 110,045 mg)

b. Penyimpangan 20%

$$\begin{aligned}
 \text{Penyimpangan 20\%} &= \frac{20}{100} \times \text{bobot rata - rata} \\
 &= \frac{20}{100} \times 100,45 \\
 &= 20,09
 \end{aligned}$$

Jadi penyimpangan 20% untuk tablet campuran interaktif prednison formula I adalah $100 \pm 20,09$ mg (79,91 mg – 120,09 mg)

Formula II

$$\begin{aligned}
 \text{a. Penyimpangan 10\%} &= \frac{10}{100} \times \text{bobot rata - rata} \\
 &= \frac{10}{100} \times 100,65 \\
 &= 10,065
 \end{aligned}$$

Jadi penyimpangan 10% untuk tablet campuran interaktif prednison formula I adalah $100 \pm 10,065$ mg (89,935 mg – 110,065 mg)

$$\begin{aligned}
 \text{b. Penyimpangan 20\%} &= \frac{20}{100} \times \text{bobot rata - rata} \\
 &= \frac{20}{100} \times 100,65
 \end{aligned}$$

$$= 20,13$$

Jadi penyimpangan 20% untuk tablet campuran interaktif prednison formula I adalah $100 \pm 20,13$ mg (79,87 mg – 120,13 mg)

Formula III

$$\begin{aligned} \text{a. Penyimpangan 10\%} &= \frac{10}{100} \times \text{bobot rata – rata} \\ &= \frac{10}{100} \times 100,55 \\ &= 10,055 \end{aligned}$$

Jadi penyimpangan 10% untuk tablet campuran interaktif prednison formula I adalah $100 \pm 10,055$ mg (89,945 mg – 110,055 mg)

$$\begin{aligned} \text{b. Penyimpangan 20\%} &= \frac{20}{100} \times \text{bobot rata – rata} \\ &= \frac{20}{100} \times 100,55 \\ &= 20,11 \end{aligned}$$

Jadi penyimpangan 20% untuk tablet campuran interaktif prednison formula I adalah $100 \pm 20,11$ mg (79,89 mg – 120,11 mg)

Formula	bobot rata-rata tablet	Persyaratan	
		kolom A	Kolom B
1	100,45	89,955 mg –	79,91 mg –
		110,045 mg	120,09 mg
2	100,65	89,935 mg –	79,87 mg –
		110,065 mg	120,13 mg
3	100,55	89,945 mg –	79,89 mg –
		110,055 mg	120,11 mg

Lampiran 9. Pembuatan larutan baku prednison dalam etanol 96%

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

- Konsentrasi larutan induk prednisone standart

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

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

- Pengenceran

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

1. Penentuan panjang gelombang maksimum dalam etanol 96%

Wavelength	Abs
200	0.057
201	0.047
202	0.039
203	0.033
204	0.027
205	0.026
206	0.026
207	0.026
208	0.027
209	0.028
210	0.03
211	0.032
212	0.035

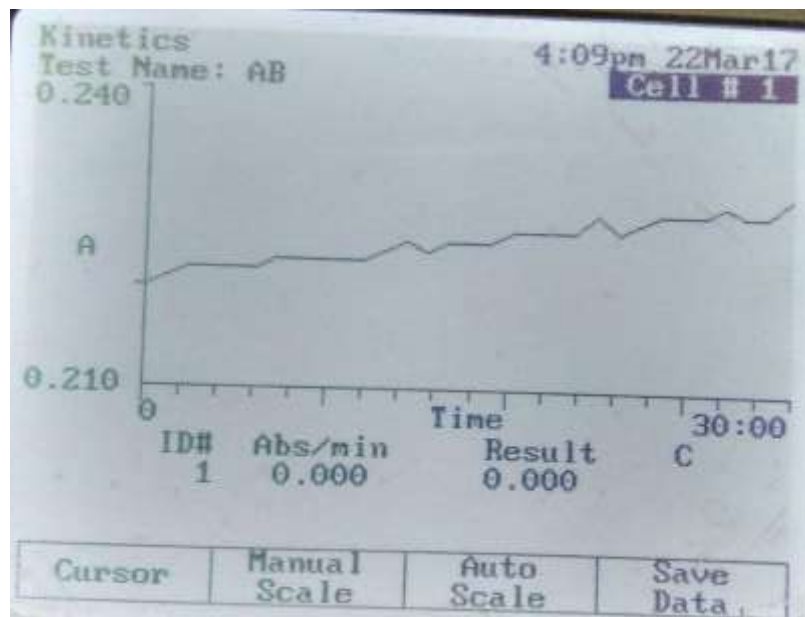
213	0.038
214	0.041
215	0.045
216	0.052
217	0.058
218	0.064
219	0.071
220	0.078
221	0.087
222	0.095
223	0.103
224	0.112
225	0.121
226	0.129
227	0.138

227	0.138
228	0.148
229	0.156
230	0.163
231	0.172
232	0.18
233	0.188
234	0.195
235	0.201
236	0.207
237	0.211
238	0.214
239	0.217
240	0.219
241	0.22
242	0.22
243	0.22

244	0.218
245	0.216
246	0.212
247	0.209
248	0.206
249	0.201
250	0.197
251	0.19
252	0.185
253	0.18
254	0.173
255	0.168
256	0.162
257	0.155
258	0.15
259	0.144
260	0.138

260	0.138	275	0.053
261	0.134	276	0.047
262	0.129	277	0.042
263	0.122	278	0.037
264	0.117	279	0.033
265	0.111	280	0.028
266	0.105	281	0.024
267	0.1	282	0.021
268	0.095	283	0.017
269	0.088	284	0.014
270	0.082	285	0.011
271	0.075	286	0.009
272	0.07	287	0.007
273	0.065	288	0.006
274	0.059		

288	0.006
289	0.004
290	0.003
291	0.002
292	0.001
293	0.001
294	0
295	0
296	0
297	-0.001
298	-0.001
299	-0.001

2. Penetapan *operating time*

3. Cara perhitungan pengenceran larutan baku prednison dalam etanol 96%

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

- Konsentrasi larutan induk prednison standart

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

Dipipet dari larutan induk 0,4; 0,5; 0,6; 0,7; 0,8; 0,9; 1,0; 1,2; 1,4; 1,6 ml masing-masing diencerkan dengan etanol dalam labu takar 25 ml. Dibaca absorbansinya dengan spektrofotometer UV-Vis. Dibuat kurva hubungan kadar vs serapan dan kemudian dicari persamaan garisnya menggunakan metode regresi linear.

- Pengenceran

$$\begin{aligned} V_1 \cdot C_1 &= V_2 \cdot C_2 \\ 0,4 \cdot 250 &= 25 \cdot C_2 \\ C_2 &= 4 \text{ ppm} \end{aligned}$$

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

$$\begin{aligned} V_1 \cdot C_1 &= V_2 \cdot C_2 \\ 0,6 \cdot 250 &= 25 \cdot C_2 \\ C_2 &= 6 \text{ ppm} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} V_1 \cdot C_1 &= V_2 \cdot C_2 \\ 0,7 \cdot 250 &= 25 \cdot C_2 \\ C_2 &= 7 \text{ ppm} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} V_1 \cdot C_1 &= V_2 \cdot C_2 \\ 0,8 \cdot 250 &= 25 \cdot C_2 \\ C_2 &= 8 \text{ ppm} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} V_1 \cdot C_1 &= V_2 \cdot C_2 \\ 0,9 \cdot 250 &= 25 \cdot C_2 \\ C_2 &= 9 \text{ ppm} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} V_1 \cdot C_1 &= V_2 \cdot C_2 \\ 1,0 \cdot 250 &= 25 \cdot C_2 \\ C_2 &= 10 \text{ ppm} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} V_1 \cdot C_1 &= V_2 \cdot C_2 \\ 1,2 \cdot 250 &= 25 \cdot C_2 \\ C_2 &= 12 \text{ ppm} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} V_1 \cdot C_1 &= V_2 \cdot C_2 \\ 1,4 \cdot 250 &= 25 \cdot C_2 \\ C_2 &= 14 \text{ ppm} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} V_1 \cdot C_1 &= V_2 \cdot C_2 \\ 1,6 \cdot 250 &= 25 \cdot C_2 \\ C_2 &= 16 \text{ ppm} \end{aligned}$$

Tablet	Absorbansi	FP (mg)	bobot tablet	X (ppm)	kadar (mg)	kandungan tablet	%kandungan
1	0,519	4	100	12,0864	4,8345	4,8345	96,69
2	0,517	4	101	12,0381	4,8152	4,8634	97,27
3	0,546	4	101	12,7376	5,0950	5,1460	102,92
4	0,525	4	100	12,2311	4,8924	4,8924	97,85
5	0,527	4	101	12,2793	4,9117	4,9608	99,22
6	0,533	4	101	12,4240	4,9696	5,0193	100,39
7	0,521	4	101	12,1346	4,8538	4,9024	98,05
8	0,528	4	100	12,3034	4,9214	4,9214	98,43
9	0,544	4	100	12,6894	5,0757	5,0757	101,51
10	0,526	4	100	12,2552	4,9021	4,9021	98,04
rata-rata							99,04
SD							1,88

Tablet	Absorbansi	FP (mg)	bobot tablet	X (ppm)	kadar (mg)	kandungan	%kandungan tablet
1	0,520	4	100	12,1105	4,8442	4,8442	96,88
2	0,516	4	100	12,0140	4,8056	4,8056	96,11
3	0,547	4	101	12,7617	5,1047	5,1557	103,11
4	0,522	4	101	12,1587	4,8635	4,9121	98,24
5	0,539	4	101	12,5688	5,0275	5,0778	101,56
6	0,535	4	100	12,4723	4,9889	4,9889	99,78
7	0,528	4	101	12,3034	4,9214	4,9706	99,41
8	0,519	4	100	12,0864	4,8345	4,8345	96,69
9	0,526	4	101	12,2552	4,9021	4,9511	99,02
10	0,533	4	100	12,4240	4,9696	4,9696	99,39
rata-rata							99,02
SD							2,08

Formula 3							
Replikasi 1							
Tablet	Absorbansi	FP (mg)	bobot tablet	X (ppm)	kadar (mg)	kandungan	%kandungan tablet
1	0,601	4	100	14,0642	5,6257	5,6257	112,51
2	0,609	4	100	14,2572	5,7029	5,7029	114,06
3	0,612	4	100	14,3295	5,7318	5,7318	114,64
4	0,610	4	101	14,2813	5,7125	5,7696	115,39
5	0,603	4	101	14,1125	5,6450	5,7014	114,03
6	0,605	4	100	14,1607	5,6643	5,6643	113,29
7	0,607	4	101	14,2089	5,6836	5,7404	114,81
8	0,604	4	101	14,1366	5,6546	5,7112	114,22
9	0,608	4	101	14,2331	5,6932	5,7502	115,00
10	0,615	4	100	14,4019	5,7608	5,7608	115,22
rata-rata							114,32
SD							0,85

Replikasi 2

Tablet	Absorbansi	FP (mg)	bobot tablet	X (ppm)	kadar (mg)	kandungan	%kandungan tablet
1	0,608	4	100	14,2331	5,6932	5,6932	113,86
2	0,609	4	100	14,2572	5,7029	5,7029	114,06
3	0,603	4	100	14,1125	5,6450	5,6450	112,90
4	0,611	4	101	14,3054	5,7222	5,7794	115,59
5	0,602	4	101	14,0883	5,6353	5,6917	113,83
6	0,607	4	100	14,2089	5,6836	5,6836	113,67
7	0,612	4	101	14,3295	5,7318	5,7891	115,78
8	0,601	4	101	14,0642	5,6257	5,6819	113,64
9	0,614	4	101	14,3778	5,7511	5,8086	116,17
10	0,605	4	100	14,1607	5,6643	5,6643	113,29
rata-rata							114,28
SD							1,08

Replikasi 3

Tablet	Absorbansi	FP (mg)	bobot tablet	X (ppm)	kadar (mg)	kandungan	%kandungan tablet
1	0,613	4	100	14,3537	5,7415	5,7415	114,83
2	0,605	4	101	14,1607	5,6643	5,7209	114,42
3	0,609	4	100	14,2572	5,7029	5,7029	114,06
4	0,602	4	101	14,0883	5,6353	5,6917	113,83
5	0,607	4	100	14,2089	5,6836	5,6836	113,67
6	0,611	4	100	14,3054	5,7222	5,7222	114,44
7	0,604	4	101	14,1366	5,6546	5,7112	114,22
8	0,612	4	101	14,3295	5,7318	5,7891	115,78
9	0,606	4	101	14,1848	5,6739	5,7307	114,61
10	0,602	4	100	14,0883	5,6353	5,6353	112,71
rata-rata							114,26
SD							0,76

Rumus perhitungan :

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

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

$$\text{Kandungan} = \frac{\text{bobot tablet}}{\text{bobot tablet seharusnya}} \times \text{kadar}$$

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

Contoh perhitungan uji keseragaman kandungan :

$$Y = 0,0179118 + 0,041459 x$$

Formula 1 replikasi 1

Tablet 1 absorbansi 0,601

$$\text{konsentrasi (X)} = 0,601 - 0,0179118/0,041459 = 14,0642$$

$$\text{kadar (mg)} = \frac{14,0642}{1000} \times 100 \times 4 = 5,6257$$

$$\text{kandungan} = \frac{100}{100} \times 5,6257 = 5,6257$$

$$\% \text{ kandungan tablet} = \frac{5,6257}{5} \times 100 = 112,51$$

Lampiran 11. Pembuatan larutan baku prednison dalam air suling

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

- Konsentrasi larutan induk prednison

$$\begin{aligned} 25\text{mg}/ 500 \text{ ml} &= 50\text{mg}/ 1000 \text{ ml} \\ &= 50 \text{ ppm} \end{aligned}$$

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

- Pengenceran

$$\begin{aligned} V_1 \cdot C_1 &= V_2 \cdot C_2 \\ 8 \cdot 50 &= 25 \cdot N_2 \\ C_2 &= 16 \text{ ppm} \end{aligned}$$

1. Penetapan panjang gelombang maksimum prednison dalam air suling

Wavelength	Abs		
200.0	0.074	215.0	0.064
201.0	0.070	216.0	0.069
202.0	0.066	217.0	0.074
203.0	0.063	218.0	0.080
204.0	0.058	219.0	0.086
205.0	0.057	220.0	0.093
206.0	0.054	221.0	0.100
207.0	0.052	222.0	0.108
208.0	0.053	223.0	0.116
209.0	0.052	224.0	0.124
210.0	0.053	225.0	0.133
211.0	0.055	226.0	0.141
212.0	0.056	227.0	0.149
213.0	0.059	228.0	0.158
214.0	0.061	229.0	0.165
		230.0	0.172
		231.0	0.181

231.0	0.181	246.0	0.215
232.0	0.187	247.0	0.211
233.0	0.195	248.0	0.208
234.0	0.202	249.0	0.204
235.0	0.207	250.0	0.199
236.0	0.212	251.0	0.192
237.0	0.216	252.0	0.187
238.0	0.219	253.0	0.182
239.0	0.222	254.0	0.176
240.0	0.224	255.0	0.170
241.0	0.224	256.0	0.164
242.0	0.224	257.0	0.158
243.0	0.223	258.0	0.153
244.0	0.221	259.0	0.147
245.0	0.218	260.0	0.142
		261.0	0.137
		262.0	0.132
		263.0	0.125

263.0	0.125
264.0	0.120
265.0	0.114
266.0	0.108
267.0	0.103
268.0	0.097
269.0	0.091
270.0	0.086
271.0	0.079
272.0	0.074
273.0	0.069
274.0	0.063
275.0	0.057
276.0	0.052

277.0	0.046
278.0	0.041
279.0	0.037
280.0	0.031
281.0	0.027
282.0	0.024
283.0	0.020
284.0	0.017
285.0	0.014
286.0	0.012
287.0	0.010
288.0	0.009
289.0	0.007
290.0	0.006
291.0	0.005
292.0	0.004
293.0	0.004

293.0	0.004
294.0	0.003
295.0	0.003
296.0	0.002
297.0	0.002
298.0	0.002
299.0	0.002
300.0	0.001
301.0	0.002
302.0	0.002
303.0	0.001
304.0	0.001
305.0	0.001
306.0	0.001
307.0	0.001

308.0	0.001
309.0	0.001
310.0	0.001
311.0	0.000
312.0	0.000
313.0	0.000
314.0	0.000
315.0	0.000
316.0	0.000
317.0	0.000
318.0	0.000
319.0	0.000
320.0	0.000
321.0	0.000
322.0	0.000
323.0	0.000
324.0	0.000

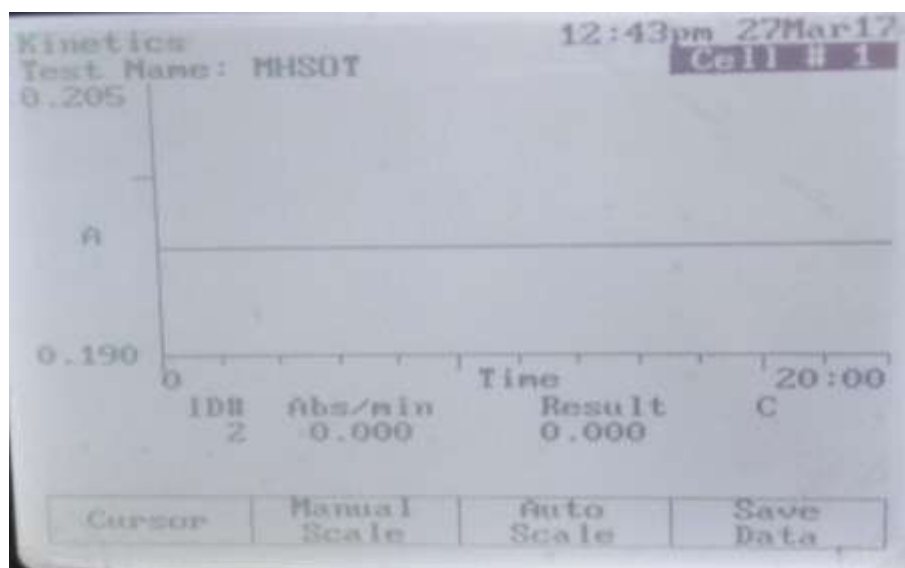
24.3.11	U.W.W	339.0	-0.002
324.0	0.000	340.0	-0.001
325.0	-0.001	341.0	-0.001
326.0	-0.001	342.0	-0.001
327.0	-0.001	343.0	-0.001
328.0	-0.001	344.0	-0.001
329.0	-0.001	345.0	-0.001
330.0	-0.001	346.0	-0.001
331.0	-0.001	347.0	-0.001
332.0	-0.001	348.0	-0.001
333.0	-0.001	349.0	-0.001
334.0	-0.001	350.0	-0.001
335.0	-0.002	351.0	-0.001
336.0	-0.002	352.0	-0.001
337.0	-0.002	353.0	-0.001
338.0	-0.001	354.0	-0.001
		355.0	-0.001
		356.0	-0.001

356.0	-0.001
357.0	-0.001
358.0	-0.001
359.0	-0.001
360.0	-0.001
361.0	-0.001
362.0	-0.001
363.0	-0.001
364.0	-0.001
365.0	-0.001
366.0	-0.001
367.0	-0.001
368.0	-0.001
369.0	-0.001

370.0	-0.001
371.0	-0.001
372.0	-0.001
373.0	-0.001
374.0	-0.001
375.0	-0.001
376.0	-0.001
377.0	-0.001
378.0	-0.001
379.0	-0.001
380.0	-0.001
381.0	-0.001
382.0	-0.001
383.0	-0.001
384.0	-0.001
385.0	-0.001
386.0	-0.001

386.0	-0.001
387.0	-0.001
388.0	-0.001
389.0	-0.001
390.0	-0.001
391.0	-0.001
392.0	-0.001
393.0	-0.001
394.0	-0.001
395.0	-0.001
396.0	-0.001
397.0	-0.001
398.0	-0.001
399.0	-0.001
400.0	-0.001

2. Penetapan operating time



3. Cara perhitungan pengenceran larutan baku prednison dalam air suling

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

- Konsentrasi larutan induk prednison standart

$$\begin{aligned} 25\text{mg}/ 500 \text{ ml} &= 50\text{mg}/ 1000\text{ml} \\ &= 50 \text{ ppm} \end{aligned}$$

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

- Pengenceran

$$\begin{aligned} V_1 \cdot C_1 &= V_2 \cdot C_2 \\ 5,0 \cdot 50 &= 25 \cdot C_2 \\ C_2 &= 10 \text{ ppm} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} V_1 \cdot C_1 &= V_2 \cdot C_2 \\ 6,0 \cdot 50 &= 25 \cdot C_2 \\ C_2 &= 12 \text{ ppm} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} V_1 \cdot C_1 &= V_2 \cdot C_2 \\ 7,0 \cdot 50 &= 25 \cdot C_2 \\ C_2 &= 14 \text{ ppm} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} V_1 \cdot C_1 &= V_2 \cdot C_2 \\ 8,0 \cdot 50 &= 25 \cdot C_2 \\ C_2 &= 16 \text{ ppm} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} V_1 \cdot C_1 &= V_2 \cdot C_2 \\ 9,0 \cdot 50 &= 25 \cdot C_2 \\ C_2 &= 18 \text{ ppm} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} V_1 \cdot C_1 &= V_2 \cdot C_2 \\ 10,0 \cdot 50 &= 25 \cdot C_2 \\ C_2 &= 20 \text{ ppm} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} V_1 \cdot C_1 &= V_2 \cdot C_2 \\ 12,0 \cdot 50 &= 25 \cdot C_2 \\ C_2 &= 24 \text{ ppm} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} V_1 \cdot C_1 &= V_2 \cdot C_2 \\ 14,0 \cdot 50 &= 25 \cdot C_2 \\ C_2 &= 28 \text{ ppm} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} V_1 \cdot C_1 &= V_2 \cdot C_2 \\ 16,0 \cdot 50 &= 25 \cdot C_2 \\ C_2 &= 32 \text{ ppm} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} V_1 \cdot C_1 &= V_2 \cdot C_2 \\ 3,6 \cdot 50 &= 18,0 \cdot C_2 \\ C_2 &= 36 \text{ ppm} \end{aligned}$$

4. Penetapan seri kurva kalibrasi Prednison

konsentrasi (ppm)	absorbansi
10	0,1917
12	0,2373
14	0,3082
16	0,3347
18	0,3793
20	0,4187
24	0,4973
28	0,5737
32	0,6367
36	0,742

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

Lampiran 12. Hasil uji disolusi formula 1

Replikasi 1

waktu (menit)	absorbansi	Fp	kadar sampel (mg/ml)	kadar (ppm)	jumlah (mg)	koreksi (mg)	Total koreksi (mg)	terdisolusi (mg)	disolusi (%)	AUC
2	0,037	1	0,001064923	0,001064923	0,53246149	0,00532461	0,005324615	0,5377861	10,7557	10,7557
5	0,065	1	0,002469835	0,002469835	1,23491727	0,01234917	0,017673788	1,252591058	25,05182	21,4441
10	0,104	1	0,004426676	0,004426676	2,21333783	0,02213338	0,039807166	2,253144995	45,0629	50,0277
15	0,183	1	0,008390533	0,008390533	4,19526665	0,04195267	0,081759832	4,277026485	85,5405	101,1941
20	0,209	1	0,009695094	0,009695094	4,84754702	0,04847547	0,130235303	4,977782327	99,5556	35,0378
25	0,255	1	0,012003163	0,012003163	6,00158153	0,06001582	0,190251118	6,191832647	123,8367	60,7025
30	0,297	1	0,01411053	0,01411053	7,05526521	0,07055265	0,26080377	7,316068977	146,3214	56,2118
45	0,303	1	0,014411583	0,014411583	7,20579145	0,07205791	0,332861684	7,538653131	150,7731	33,3876
60	0,377	1	0,018124563	0,018124563	9,06228174	0,09062282	0,423484502	9,485766239	189,7153	292,0670

Replikasi 2

waktu (menit)	Absorbansi	Fp	kadar sampel (mg/ml)	kadar (ppm)	jumlah (mg)	koreksi (mg)	Total koreksi (mg)	terdisolusi (mg)	disolusi (%)	AUC
2	0,035	1	0,000964572	0,000964572	0,48228607	0,00482286	0,004822861	0,487108933	9,7422	9,7422
5	0,067	1	0,002570185	0,002570185	1,28509268	0,01285093	0,017673788	1,302766472	26,0553	24,4697
10	0,101	1	0,004276149	0,004276149	2,13807471	0,02138075	0,039054535	2,177129244	43,5426	43,7181
15	0,189	1	0,008691586	0,008691586	4,34579289	0,04345793	0,082512464	4,428305356	88,5661	112,5588
20	0,205	1	0,009494392	0,009494392	4,7471962	0,04747196	0,129984426	4,877180623	97,5436	22,4438
25	0,253	1	0,011902812	0,011902812	5,95140612	0,05951406	0,189498487	6,140904602	122,8181	63,1862
30	0,299	1	0,014210881	0,014210881	7,10544062	0,07105441	0,260552893	7,365993513	147,3199	61,2545
45	0,306	1	0,014562109	0,014562109	7,28105457	0,07281055	0,333363439	7,614418005	152,2884	37,26367
60	0,378	1	0,018174739	0,018174739	9,08736944	0,09087369	0,424237133	9,511606577	190,2321	284,5783

Replikasi 3

waktu (menit)	absorbansi	Fp	kadar sampel (mg/ml)	kadar (ppm)	jumlah (mg)	koreksi (mg)	Total koreksi (mg)	terdisolusi (mg)	disolusi (%)	AUC
2	0,033	1	0,000864221	0,000864221	0,43211066	0,00432111	0,004321107	0,436431765	8,7286	8,7286
5	0,068	1	0,002620361	0,002620361	1,31018039	0,0131018	0,01742291	1,327603301	26,5521	26,7352
10	0,102	1	0,004326325	0,004326325	2,16316242	0,02163162	0,039054535	2,20221695	44,0443	43,7307
15	0,188	1	0,00864141	0,00864141	4,32070519	0,04320705	0,082261587	4,402966772	88,0593	110,0375
20	0,203	1	0,009394042	0,009394042	4,69702078	0,04697021	0,129231794	4,826252579	96,5251	21,1643
25	0,254	1	0,011952988	0,011952988	5,97649382	0,05976494	0,188996733	6,165490555	123,3098	66,9619
30	0,297	1	0,01411053	0,01411053	7,05526521	0,07055265	0,259549385	7,314814592	146,2963	57,4662
45	0,304	1	0,014461758	0,014461758	7,23087915	0,07230879	0,331858176	7,56273733	151,2547	37,1884
60	0,377	1	0,018124563	0,018124563	9,06228174	0,09062282	0,422480994	9,484762731	189,6953	288,3038

1. Hasil uji disolusi formula 2

Replikasi 1

waktu (menit)	absorbansi	Fp	kadar sampel (mg/ml)	kadar (ppm)	jumlah (mg)	koreksi (mg)	Total koreksi (mg)	terdisolusi (mg)	disolusi (%)	AUC
2	0,028	1	0,000613344	0,000613344	0,30667213	0,00306672	0,003066721	0,309738847	6,1948	6,1948
5	0,053	1	0,00186773	0,00186773	0,93386479	0,00933865	0,012405369	0,94627016	18,9254	19,0959
10	0,097	1	0,004075448	0,004075448	2,03772388	0,02037724	0,032782608	2,070506491	41,4101	56,2118
15	0,131	1	0,005781412	0,005781412	2,89070591	0,02890706	0,061689667	2,952395575	59,0479	44,0945
20	0,177	1	0,008089481	0,008089481	4,04474041	0,0404474	0,102137071	4,146877484	82,9375	59,7241
25	0,211	1	0,009795445	0,009795445	4,89772244	0,04897722	0,151114296	5,048836733	100,9767	45,0980
30	0,265	1	0,012504917	0,012504917	6,2524586	0,06252459	0,213638882	6,466097477	129,3219	70,8630
45	0,301	1	0,014311232	0,014311232	7,15561603	0,07155616	0,285195042	7,440811076	148,8162	146,2070
60	0,378	1	0,018174739	0,018174739	9,08736944	0,09087369	0,376068736	9,46343818	189,2688	303,3941

Replikasi 2

waktu (menit)	absorbansi	Fp	kadar sampel (mg/ml)	kadar (ppm)	jumlah (mg)	koreksi (mg)	Total koreksi (mg)	terdisolusi (mg)	disolusi (%)	AUC
2	0,026	1	0,000512993	0,000512993	0,25649671	0,00256497	0,002564967	0,25906168	5,1812	5,1812
5	0,055	1	0,00196808	0,00196808	0,9840402	0,0098404	0,012405369	0,996445574	19,9289	22,1215
10	0,096	1	0,004025272	0,004025272	2,01263618	0,02012636	0,032531731	2,045167907	40,9034	52,4361
15	0,129	1	0,005681061	0,005681061	2,84053049	0,0284053	0,060937036	2,90146753	58,0294	42,8150
20	0,175	1	0,00798913	0,00798913	3,994565	0,03994565	0,100882686	4,095447685	81,9090	59,6990
25	0,209	1	0,009695094	0,009695094	4,84754702	0,04847547	0,149358156	4,996905181	99,9381	45,0729
30	0,266	1	0,012555093	0,012555093	6,2775463	0,06277546	0,212133619	6,489679921	129,7936	74,6387
45	0,302	1	0,014361407	0,014361407	7,18070374	0,07180704	0,283940657	7,464644397	149,2929	146,2447
60	0,376	1	0,018074388	0,018074388	9,03719403	0,09037194	0,374312597	9,411506627	188,2301	292,0293

Replikasi 3

waktu (menit)	absorbansi	Fp	kadar sampel (mg/ml)	kadar (ppm)	jumlah (mg)	koreksi (mg)	Total koreksi (mg)	terdisolusi (mg)	disolusi (%)	AUC
2	0,029	1	0,00066352	0,00066352	0,33175983	0,0033176	0,003317598	0,335077431	6,7015	6,7015
5	0,057	1	0,002068431	0,002068431	1,03421562	0,01034216	0,013659755	1,047875372	20,9575	21,3839
10	0,087	1	0,003573694	0,003573694	1,78684682	0,01786847	0,031528223	1,818375039	36,3675	38,5250
15	0,124	1	0,005430184	0,005430184	2,71509196	0,02715092	0,058679142	2,773771104	55,4754	47,7698
20	0,177	1	0,008089481	0,008089481	4,04474041	0,0404474	0,099126546	4,143866959	82,8773	68,5048
25	0,210	1	0,009745269	0,009745269	4,87263473	0,04872635	0,147852894	5,020487625	100,4098	43,8310
30	0,264	1	0,012454742	0,012454742	6,22737089	0,06227371	0,210126603	6,437497491	128,7499	70,8505
45	0,303	1	0,014411583	0,014411583	7,20579145	0,07205791	0,282184517	7,487975964	149,7595	157,5718
60	0,375	1	0,018024213	0,018024213	9,01210632	0,09012106	0,37230558	9,384411904	187,6882	284,4654

2. Hasil uji disolusi formula 3

Replikasi 1

waktu (menit)	Absorbansi	Fp	kadar sampel (mg/ml)	kadar (ppm)	jumlah (mg)	koreksi (mg)	Total koreksi (mg)	terdisolusi (mg)	disolusi (%)	AUC
2	0,025	1	0,000462818	0,000462818	0,23140901	0,00231409	0,00231409	0,233723096	4,6745	4,6745
5	0,049	1	0,001667028	0,001667028	0,83351396	0,00833514	0,01064923	0,844163195	16,8833	18,3132
10	0,079	1	0,00317229	0,00317229	1,58614516	0,01586145	0,026510681	1,612655845	32,2531	38,4246
15	0,118	1	0,005129131	0,005129131	2,56456572	0,02564566	0,052156339	2,61672206	52,3344	50,2033
20	0,169	1	0,007688078	0,007688078	3,84403876	0,03844039	0,090596726	3,934635486	78,6927	65,8957
25	0,209	1	0,009695094	0,009695094	4,84754702	0,04847547	0,139072196	4,986619221	99,7324	52,5992
30	0,257	1	0,012103514	0,012103514	6,05175694	0,06051757	0,199589766	6,251346708	125,0269	63,2364
45	0,299	1	0,014210881	0,014210881	7,10544062	0,07105441	0,270644172	7,376084792	147,5217	168,7107
60	0,366	1	0,017572634	0,017572634	8,78631696	0,08786317	0,358507342	9,144824306	182,8965	265,3109

Replikasi 2

waktu (menit)	absorbansi	Fp	kadar sampel (mg/ml)	kadar (ppm)	jumlah (mg)	koreksi (mg)	Total koreksi (mg)	terdisolusi (mg)	disolusi (%)	AUC
2	0,023	1	0,000362467	0,000362467	0,18123359	0,00181234	0,001812336	0,183045929	3,6609	3,660919
5	0,044	1	0,001416151	0,001416151	0,70807543	0,00708075	0,00889309	0,716968522	14,3394	16,01768
10	0,075	1	0,002971589	0,002971589	1,48579434	0,01485794	0,023751034	1,509545371	30,1909	39,62884
15	0,117	1	0,005078956	0,005078956	2,53947802	0,02539478	0,049145814	2,588623829	51,7725	53,95392
20	0,165	1	0,007487376	0,007487376	3,74368793	0,03743688	0,086582693	3,830270626	76,6054	62,08234
25	0,207	1	0,009594743	0,009594743	4,79737161	0,04797372	0,134556409	4,93192802	98,6386	55,08287
30	0,255	1	0,012003163	0,012003163	6,00158153	0,06001582	0,194572224	6,196153754	123,9231	63,21129
45	0,297	1	0,01411053	0,01411053	7,05526521	0,07055265	0,265124877	7,320390084	146,4078	168,6354
60	0,365	1	0,017522459	0,017522459	8,76122926	0,08761229	0,352737169	9,113966427	182,2793	269,0365

Replikasi 3

waktu (menit)	absorbansi	Fp	kadar sampel (mg/ml)	kadar (ppm)	jumlah (mg)	koreksi (mg)	Total koreksi (mg)	terdisolusi (mg)	disolusi (%)	AUC
2	0,022	1	0,000312292	0,000312292	0,15614589	0,00156146	0,001561459	0,157707345	3,1541	3,1541
5	0,043	1	0,001365975	0,001365975	0,68298773	0,00682988	0,008391336	0,691379061	13,8276	16,0102
10	0,077	1	0,00307194	0,00307194	1,53596975	0,0153597	0,023751034	1,559720784	31,1944	43,4171
15	0,115	1	0,004978605	0,004978605	2,4893026	0,02489303	0,04864406	2,537946662	50,7589	48,9113
20	0,166	1	0,007537551	0,007537551	3,76877564	0,03768776	0,086331816	3,855107456	77,1021	65,8580
25	0,208	1	0,009644919	0,009644919	4,82245932	0,04822459	0,134556409	4,957015727	99,1403	55,0954
30	0,254	1	0,011952988	0,011952988	5,97649382	0,05976494	0,194321347	6,17081517	123,4163	60,6900
45	0,295	1	0,01401018	0,01401018	7,00508979	0,0700509	0,264372245	7,269462039	145,3892	164,7970
60	0,364	1	0,017472283	0,017472283	8,73614155	0,08736142	0,351733661	9,087875212	181,7575	272,7620

Rumus disolusi :

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

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

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

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

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

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

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

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

Contoh perhitungan disolusi :

$$Y = 0,015776 + 0,01993008 x$$

Formula 1 replikasi 1

Waktu 2 menit absorbansi 0,037

$$kadar\ sampel\ (ppm) = \frac{(0,037 - 0,015776)}{0,01993008} : 1000 = 0,001064923$$

$$kadar\ (ppm) = 0,001064923 \times 1 = 0,001064923$$

$$jumlah\ (mg) = 0,001064923 \times 500 = 0,53246149$$

$$koreksi = \frac{5}{500} \times 0,53246149 = 0,00532461$$

$$total\ koreksi = 0 + 0,00532461 = 0,005324615$$

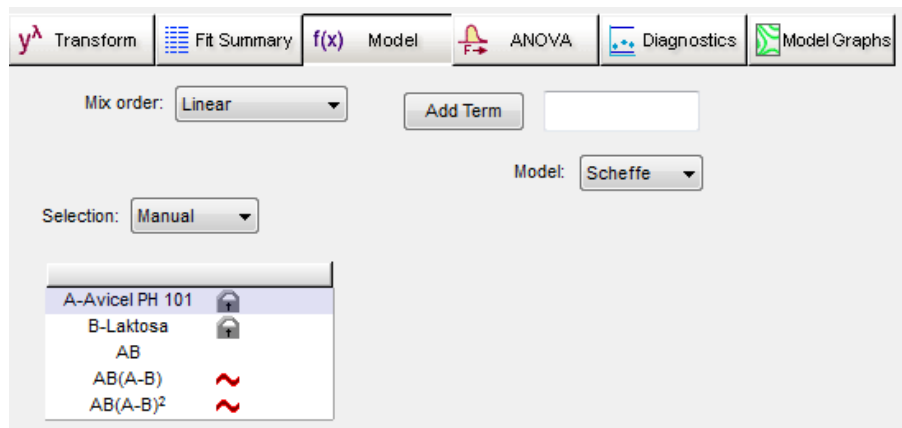
$$terdisolusi\ (mg) = 0,005324615 + 0,53246149 = 0,5377861$$

$$disolusi\ \% = \frac{0,5377861}{5} \times 100 = 10,755722$$

$$AUC = (2 - 0) \times (10,755722 + 0) / 2 = 10,7557$$

Lampiran 13. Penentuan formula optimum sediaan tablet prednisone

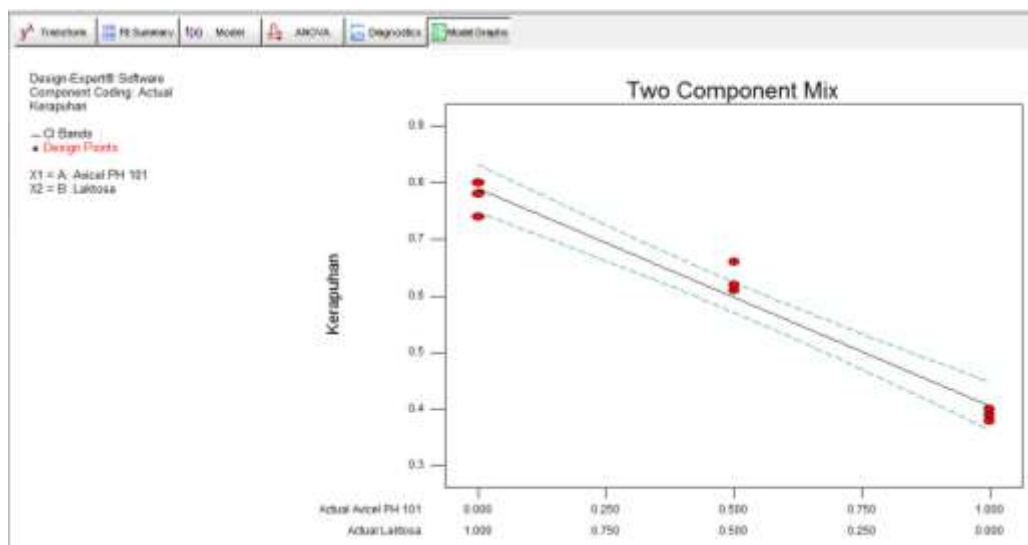
Select	Std	Run	Component 1 A:Avicel PH ...	Component 2 B:Laktosa	Response 1 Kerapuhan %	Response 2 Waktu hancur menit	Response 3 Disolusi %
1		4	1.000	0.000	0.39	4.12	146.321
2		7	0.500	0.500	0.66	5.07	129.322
3		5	0.000	1.000	0.8	5.33	125.027
4		3	1.000	0.000	0.4	4.3	147.32
5		2	0.500	0.500	0.61	5.11	129.794
6		1	0.000	1.000	0.74	5.47	123.923
7		6	1.000	0.000	0.38	4.09	146.296
8		8	0.500	0.500	0.62	5.17	128.75
9		9	0.000	1.000	0.78	5.39	123.416



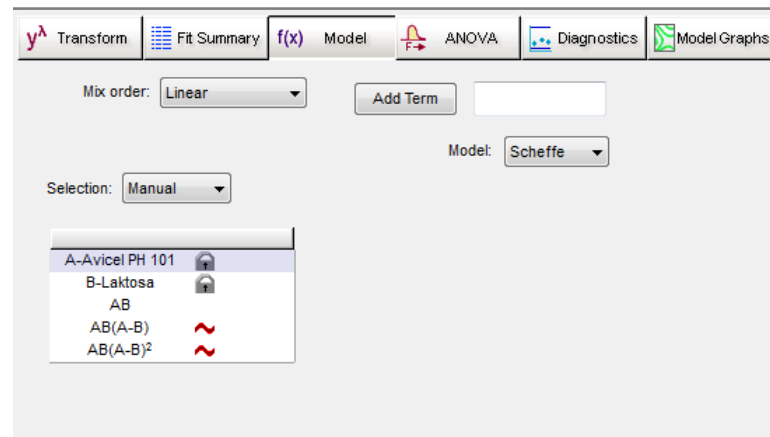
Model persamaan kerapuhan

y^ Transform Fit Summary f(x) Model ANOVA Diagnostics Model Graphs						
Use your mouse to right click on individual cells for definitions.						
Response 1 Kerapuhan						
ANOVA for Linear Mixture Model						
*** Mixture Component Coding is L_Pseudo. ***						
Analysis of variance table [Partial sum of squares - Type III]						
Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F Value	p-value	
Model	0.22	1	0.22	189.57	< 0.0001	significant
Linear Mixture	0.22	1	0.22	189.57	< 0.0001	
Residual	8.139E-003	7	1.163E-003			
Lack of Fit	4.672E-003	1	4.672E-003	8.09	0.0294	significant
Pure Error	3.467E-003	6	5.778E-004			
Cor Total	0.23	8				

Model ANOVA persamaan kerapuhan



Model grafik respon kerapuhan



Model persamaan waktu hancur

Use your mouse to right click on individual cells for definitions.

Response 2 Waktu hancur

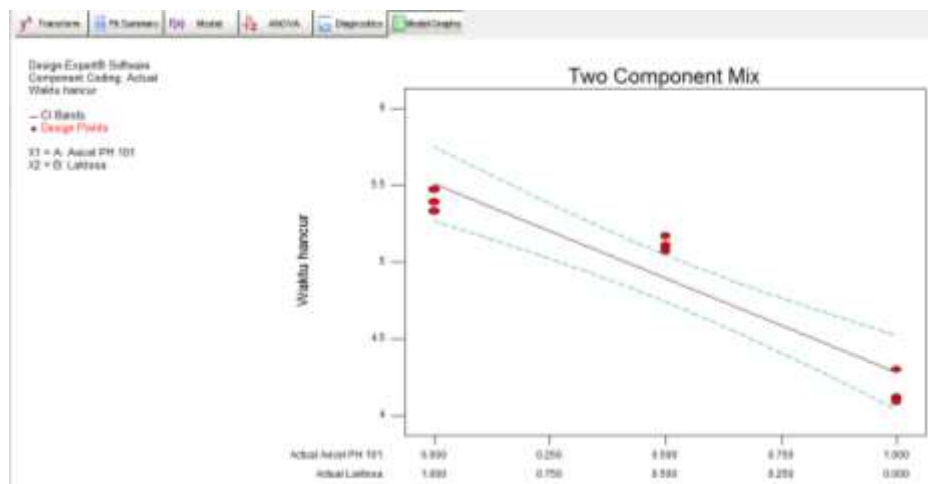
ANOVA for Linear Mixture Model

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

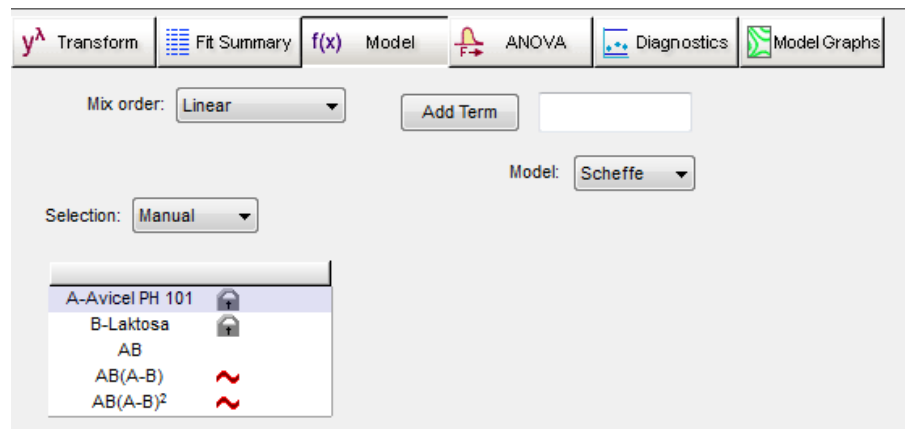
Analysis of variance table [Partial sum of squares - Type III]

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F Value	p-value	Prob > F
Model	2.26	1	2.26	60.08	0.0001	significant
Linear Mixture	2.26	1	2.26	60.08	0.0001	
Residual	0.26	7	0.038			
Lack of Fit	0.22	1	0.22	32.73	0.0012	significant
Pure Error	0.041	6	6.789E-003			
Cor Total	2.52	8				

Model ANOVA persamaan waktu hancur



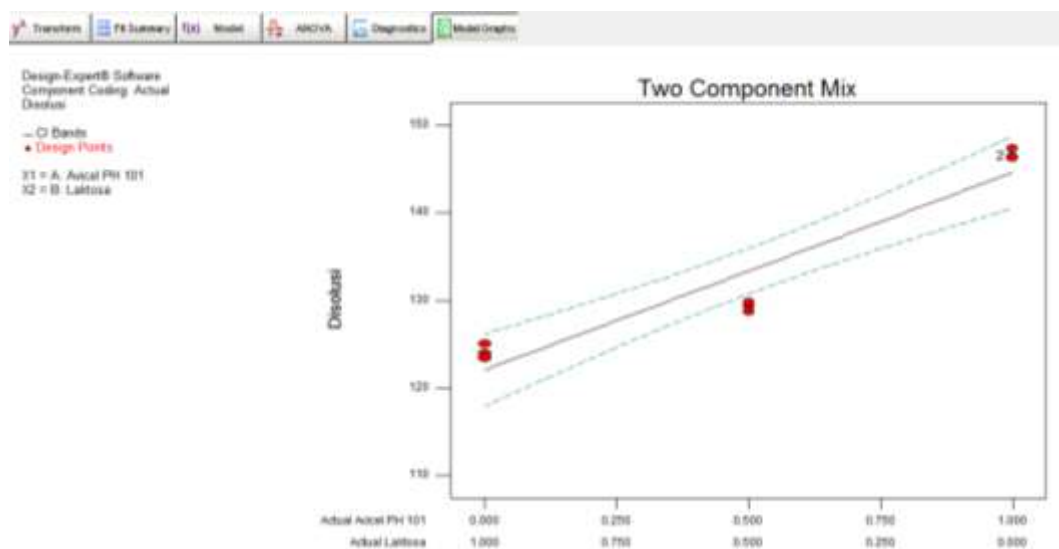
Model grafik respon waktu hancur



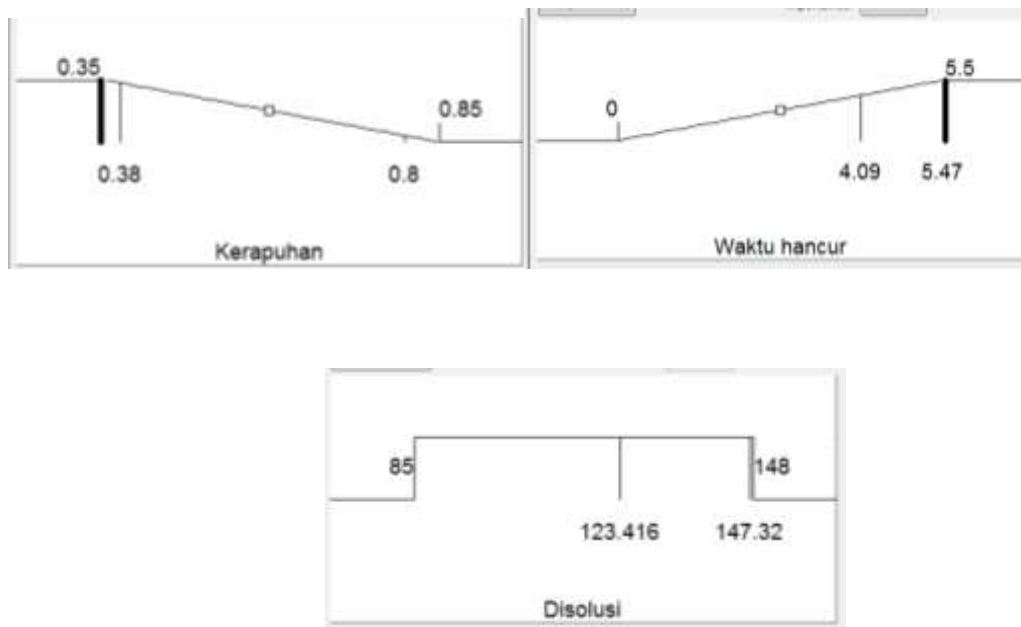
Model persamaan disolusi

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F Value	p-value	
Model	760.98	1	760.98	69.28	< 0.0001	significant
Linear Mixture	760.98	1	760.98	69.28	< 0.0001	
Residual	76.89	7	10.98			
Lack of Fit	74.31	1	74.31	172.51	< 0.0001	significant
Pure Error	2.58	6	0.43			
Cor Total	837.87	8				

Model ANOVA persamaan disolusi



Model grafik respon disolusi

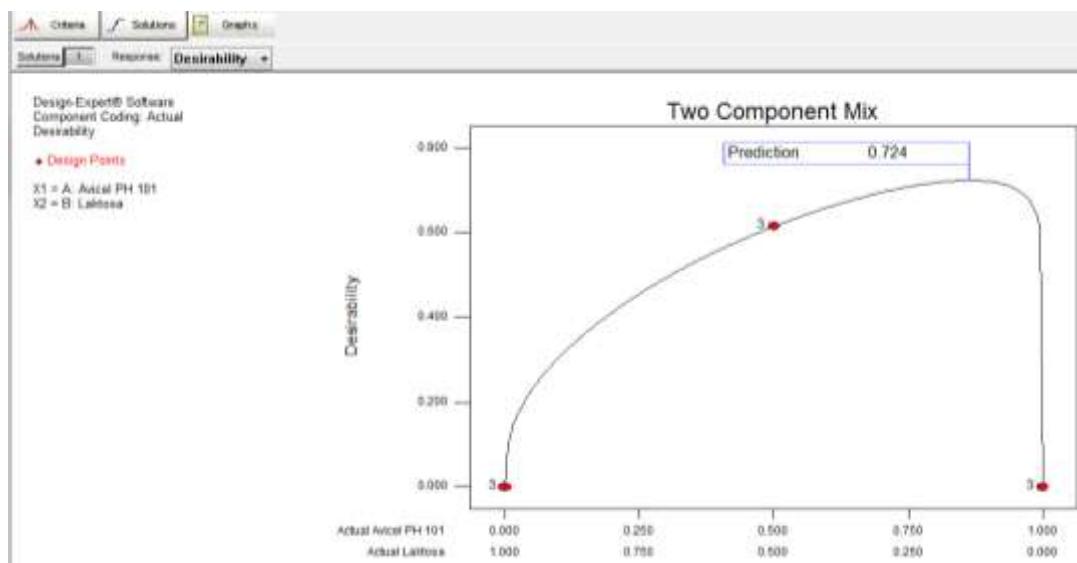


Kriteria Formula Optimum

Parameter	Importance	Target	Batas	
			Min	Max
Kerapuhan	+++	Minimize	0,35	0,85
Waktu hancur	+++++	maximize	0	5,5
Disolusi	+++	in range	85	148

Criteria Solutions Graphs							
Solutions 1							
Constraints							
Name	Goal	Lower Limit	Upper Limit	Lower Weight	Upper Weight	Importance	
A:Avicel PH 10	maximize	0	1	1	1	5	
B:Laktosa	maximize	0	1	1	1	1	
Kerapuhan	minimize	0.35	0.85	1	1	3	
Waktu hancur	maximize	0	5.5	1	1	5	
Disolusi	is in range	85	148	1	1	3	
Solutions							
Number	Avicel PH 101	Laktosa	Kerapuhan	Waktu hancur	Disolusi	Desirability	Selected
1	0.864	0.136	0.458272	4.44803	141.549	0.724	Selected

Solusi yang didapatkan dari optimasi



Model grafik prediksi formula optimum dengan nilai *desirability* 0,724.

Lampiran 14. Hasil uji kerapuhan tablet formula optimum sediaan tablet campuran interaktif prednison micronized

Replikasi	formula optimum
1	0,47
2	0,43
3	0,45
rata-rata	0,45
SD	0,02

Lampiran 15. Hasil uji waktu hancur tablet formula optimum sediaan tablet campuran interaktif prednison micronized

Replikasi	formula optimum
1	4,14
2	4,52
3	4,53
rata-rata	4,40
SD	0,18

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

Replikasi 1

waktu (menit)	absorbansi	Fp	kadar sampel (mg/ml)	kadar (ppm)	jumlah (mg)	koreksi (mg)	Total koreksi (mg)	terdisolusi (mg)	disolusi (%)	AUC
2	0,153	1	0,006885271	0,006885271	3,44263545	0,03442635	0,034426355	3,477061808	69,5412	69,5412
5	0,165	1	0,007487376	0,007487376	3,74368793	0,03743688	0,071863234	3,815551167	76,3110	10,1547
10	0,177	1	0,008089481	0,008089481	4,04474041	0,0404474	0,112310638	4,15705105	83,1410	17,0750
15	0,196	1	0,009042814	0,009042814	4,52140684	0,04521407	0,157524706	4,678931545	93,5786	26,0940
20	0,210	1	0,009745269	0,009745269	4,87263473	0,04872635	0,206251054	5,078885785	101,5777	19,9977
25	0,247	1	0,01160176	0,01160176	5,80087988	0,0580088	0,264259852	6,065139728	121,3028	49,3127
30	0,285	1	0,013508425	0,013508425	6,75421273	0,06754213	0,33180198	7,086014707	141,7203	51,0438
45	0,430	1	0,02078386	0,02078386	10,3919302	0,1039193	0,435721282	10,82765147	216,5530	561,2455
60	0,443	1	0,021436141	0,021436141	10,7180704	0,1071807	0,542901985	11,26097236	225,21945	64,9981

Replikasi 2

waktu (menit)	absorbansi	Fp	kadar sampel (mg/ml)	kadar (ppm)	jumlah (mg)	koreksi (mg)	Total koreksi (mg)	terdisolusi (mg)	disolusi (%)	AUC
2	0,151	1	0,00678492	0,00678492	3,39246004	0,0339246	0,0339246	3,426384641	68,5277	68,5277
5	0,154	1	0,006935446	0,006935446	3,46772316	0,03467723	0,068601832	3,536324992	70,7265	3,2982
10	0,173	1	0,007888779	0,007888779	3,94438959	0,0394439	0,108045728	4,052435314	81,0487	25,8055
15	0,189	1	0,008691586	0,008691586	4,34579289	0,04345793	0,151503657	4,497296549	89,9459	22,2431
20	0,199	1	0,00919334	0,00919334	4,59666996	0,0459667	0,197470356	4,794140315	95,8828	14,8422
25	0,235	1	0,010999655	0,010999655	5,4998274	0,05499827	0,25246863	5,752296027	115,0459	47,9078
30	0,291	1	0,013809478	0,013809478	6,90473897	0,06904739	0,32151602	7,226254987	144,5251	73,6980
45	0,415	1	0,020031229	0,020031229	10,0156146	0,10015615	0,421672166	10,43728675	208,7457	481,6548
60	0,438	1	0,021185264	0,021185264	10,5926318	0,10592632	0,527598484	11,12023033	222,4046	102,4415

Replikasi 3

waktu (menit)	absorbansi	Fp	kadar sampel (mg/ml)	kadar (ppm)	jumlah (mg)	koreksi (mg)	Total koreksi (mg)	terdisolusi (mg)	disolusi (%)	AUC
2	0,149	1	0,006684569	0,006684569	3,34228463	0,03342285	0,033422846	3,375707473	67,5141	67,5142
5	0,153	1	0,006885271	0,006885271	3,44263545	0,03442635	0,067849201	3,510484654	70,2097	4,04332
10	0,169	1	0,007688078	0,007688078	3,84403876	0,03844039	0,106289588	3,950328348	79,0066	21,9922
15	0,185	1	0,008490884	0,008490884	4,24544207	0,04245442	0,148744009	4,394186075	87,8837	22,1929
20	0,196	1	0,009042814	0,009042814	4,52140684	0,04521407	0,193958077	4,715364916	94,3073	16,0589
25	0,229	1	0,010698602	0,010698602	5,34930116	0,05349301	0,247451089	5,596752246	111,9350	44,0694
30	0,288	1	0,013658952	0,013658952	6,82947585	0,06829476	0,315745847	7,145221695	142,9044	77,4235
45	0,407	1	0,019629826	0,019629826	9,81491294	0,09814913	0,413894977	10,22880791	204,5761	462,5379
60	0,423	1	0,020432632	0,020432632	10,2163162	0,10216316	0,516058139	10,73237438	214,6475	75,5350

Lampiran 17. Data analisis *one sample t-test*

a. Respon kerapuhan

One-Sample Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
kerapuhan	3	.4500	.02000	.01155

One-Sample Test

	Test Value = 0.46					
	T	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
Kerapuhan	-.866	2	.478	-.01000	-.0597	.0397

b. Respon waktu hancur

One-Sample Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Waktuhancur	3	4.3967	.22234	.12837

One-Sample Test

	Test Value = 4.45					
	T	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
Waktuhancur	-.415	2	.718	-.05333	-.6056	.4990

c. Respon disolusi

One-Sample Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Disolusi	3	143.0499	1.40805	.81294

One-Sample Test

	Test Value = 141.55					
	T	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
Disolusi	1.845	2	.206	1.49994	-1.9979	4.9977