

**FORMULASI *FAST DISINTEGRATING TABLETS* KOMPLEKS INKLUSI
KETOPROFEN DALAM β - SIKLODEKSTRIN DENGAN KOMBINASI
SUPERDISINTEGRANT CROSPVIDONE CLM
DAN *SODIUM STARCH GLYCOLATE***



Oleh :

**Aikta Wulan
19133916A**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2017**

**FORMULASI *FAST DISINTEGRATING TABLETS* KOMPLEKS INKLUSI
KETOPROFEN DALAM β - SIKLODEKSTRIN DENGAN KOMBINASI
SUPERDISINTEGRANT CROSPVIDONE CLM
DAN *SODIUM STARCH GLYCOLATE***

SKRIPSI

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

Oleh :

Aikta Wulan
19133916A

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2017**

PENGESAHAN SKRIPSI

berjudul

**FORMULASI *FAST DISINTEGRATING TABLETS* KOMPLEKS INKLUSI
KETOPROFEN DALAM β - SIKLODEKSTRIN DENGAN KOMBINASI
SUPERDISINTEGRANT CROSPVIDONE CLM
DAN *SODIUM STARCH GLYCOLATE***

Oleh :

Aikta Wulan
19133916A

Dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi
Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi
Pada Tanggal : 12 Juni 2017

Mengetahui,
Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi



Dekan,

Prof. Dr. B. A. Octari, SU., MM., M.Sc., Apt.

Pembimbing,

Siti Aisyah, M.Sc., Apt.

Pembimbing Pendamping,

Dewi Ekowati, M.Sc., Apt.

Penguji :

1. Muhammad Dzakwan, M.Si., Apt.
2. Endang Sri Rejeki, M.Si., Apt.
3. Anita Nilawati, M.Farm., Apt.
4. Siti Aisyah, M.Sc., Apt.


.....

.....

.....

.....

PERNYATAAN

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

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

Surakarta, 12 Juni 2017

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Aikta Wulan', with a horizontal line extending to the right.

Aikta Wulan

MOTTO

“Ketika pekerjaanmu adalah sebuah KESENANGAN maka hidupmu akan bahagia. Ketika pekerjaanmu hanyalah KEWAJIBAN maka kamu akan merasa diperbudak”.

-Maxim Gorky-

“Aku Mau”

Dua patah kata yang ringkas itu sudah beberapa kali mendukung dan membawa aku melintasi gunung keberatan dan kesusahan.

Kata “Aku tiada Dapat!” melenyapkan rasa berani.

Kalimat “Aku mau!” membuat kita mudah meraih puncak gunung.

-R. A Kartini-

“Kamu bisa berlatih menembak 8 jam sehari, tetapi jika teknikmu salah, kamu akan menjadi sangat baik dalam menembak dengan cara yang salah. Pelajarilah dasarnya dengan benar, pahami langkah – langkahnya dan kamu akan berkembang”.

-Michael Jordan-

“Jangan membuat keputusan berdasarkan ketakutan. Buatlah keputusan berdasarkan harapan dan kemungkinan. Buatlah keputusan berdasarkan apa yang seharusnya terjadi, bukan apa yang seharusnya tidak terjadi”.

-Michelle Obama-

“Kamu harus berjuang untuk mencapai impianmu. Kamu harus berkorban dan bekerja keras untuk meraihnya”.

-Lionel Messi-

“Apa yang kamu lakukan hari ini akan mempengaruhi masa depanmu,

Jangan sia – siakan waktumu”.

“(Laa Tahzan)” janganlah kau takut dan janganlah kau bersedih. Sesungguhnya ALLAH selalu bersama kita.

PERSEMBAHAN

“Tugas akhir ini ku persembahkan untuk kedua orang tuaku tercinta yaitu Bapak Ngatiman dan Ibu Suparni, adik - adikku tersayang Ardea Dimas Tri Agustin dan Arsyah Wahdan Anjaya beserta orang - orang yang selalu menyertakan kebaikan untuk ku disetiap doanya”.

KATA PENGANTAR

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

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

1. Dr. Ir. Djoni Tarigan, MBA selaku rektor Universitas Setia Budi.
2. Prof. Dr. R.A. Oetari, SU., MM., M.Sc., Apt, selaku dekan Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi.
3. Siti Aisiyah, M.Sc., Apt., selaku dosen pembimbing utama yang telah memberikan bimbingan, arahan, nasehat, pencerahan dan ilmunya yang tiada tara sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.
4. Dewi Ekowati, M.Sc., Apt., selaku dosen pembimbing pendamping yang telah memberikan bimbingan, pengarahan, dan koreksi, memberikan kritik, saran dan nasehat pada penulis dengan sabar dan bijaksana.
5. Ilham Kuncahyo, M.Sc., Apt dan Nur Aini Dewi, M.Sc., Apt, selaku dosen penguji yang telah meluangkan waktu dan menyempurnakan skripsi penulis.
6. PT. Pharos Indonesia, PT. Kimia Farma dan PT. Deka yang telah memberikan bantuan bahan penelitian.
7. Mas Yoga, Sudarmanto S.Farm.,Apt, Wiwik Ida Yanti S.Farm.,Apt yang telah meluangkan waktu untuk diskusi selama proses skripsi ini.
8. Bapak, Ibu, Adek Dea, Adek Arsyah, serta keluarga besarku yang selalu mendoakan, memberikan kepercayaan, kasih sayang, dan dukungan baik moral maupun material yang tiada hentinya.

9. Ayu Kharisma, Mbak Puji Lestari dan Mbak Petik, seluruh teman-teman FSTOA'16, Tim KKN kelompok 8, Teori 4, yang telah membantu dalam proses penelitian penulis.
10. Segenap dosen, staff, laboran, dan asisten laboratorium Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi yang telah memberikan bantuan selama penelitian.
11. Perpustakaan Universitas Setia Budi beserta karyawan dan karyawan.
12. Semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu yang telah membantu dalam menyelesaikan skripsi ini.

Penulis menyadari bantuan dari pihak - pihak terkait untuk merampungkan skripsi ini. Penulis juga menyadari sepenuhnya bahwa karya tulis ini masih banyak kekurangan karena keterbatasan dan pengalaman penulis, oleh karena itu penulis sangat mengharapkan kritik dan saran yang bersifat membangun. Penulis berharap semoga karya tulis ini dapat bermanfaat bagi masyarakat, perkembangan ilmu pengetahuan khususnya di bidang farmasi dan pembaca pada umumnya.

Surakarta, 12 Juni 2017

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
PENGESAHAN SKRIPSI	iii
PERNYATAAN.....	iv
DAFTAR ISI.....	v
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR TABEL.....	xv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xvi
 BAB I PENDHULUAN	 1
A. Latar belakang Masalah	1
B. Perumusan Masalah	3
C. Tujuan Penelitian	3
D. Kegunaan Penelitian	4
 BAB II TINJAUAN PUSTAKA	 5
A. <i>Fast Disintegrating Tablets</i>	5
1. Definisi	5
2. Sifat ideal FDT	5
3. Keuntungan dan kerugian	6
4. Metode pembuatan.....	6
4.1 <i>Direct compression</i> (kempa langsung).	6
4.2 <i>Freeze drying</i> (liofilisasi).	7
4.3 Sublimasi	7
4.4 <i>Molding</i>	8
4.5 <i>Mass extrusion</i>	8
4.6 <i>Spray drying</i>	9
4.7 <i>Phase transition</i>	9
B. <i>Superdisintegrant</i>	9
1. Pengembangan (<i>swelling</i>).....	10
2. Poros dan kapiler (<i>wicking</i>)	10
3. Perubahan bentuk (<i>deformation</i>)	11
4. Perenggangan (<i>partikel repulsive forces</i>)	12
C. Metode <i>Kneading</i>	12
D. Pemeriksaan Sifat Fisik Massa Campuran Serbuk	12
1. Waktu alir	13
2. Sudut diam	13

3. Kandungan lembab	13
E. Pemeriksaan Sifat Fisik Tablet	14
1. Keseragaman sediaan.....	14
1.1 Keseragaman bobot	14
1.2 Keseragaman kandungan.	14
2. Kekerasan	15
3. Kerapuhan.....	16
4. Uji waktu hancur.....	16
5. Waktu pembasahan tablet	16
6. Uji tanggap rasa	16
7. Uji disolusi secara <i>in-vitro</i>	17
F. Validasi Metode	17
1. <i>Accuracy</i> (ketepatan)	17
2. <i>Precision</i> (keseksamaan)	18
3. Batas deteksi (<i>limit of detection</i> , LoD)	18
4. Batas kuantifikasi (<i>limit of quantification</i> , LoQ).....	18
5. Linearitas dan rentang.....	18
6. <i>Ruggedness</i> (kekasaran).....	18
G. Monografi Bahan	19
1. Ketoprofen	19
2. β -siklodekstrin	19
3. <i>Crospovidone</i> CLM	20
4. <i>Sodium Starch Glycolate</i>	21
5. Aspartam.....	22
6. Manitol.....	23
7. <i>Microcrystalline cellulose</i> PH 102	23
8. Talk	24
9. Magnesium stearat	24
H. Landasan Teori	25
I. Hipotesis	27
 BAB III METODE PENELITIAN.....	 28
A. Populasi dan Sampel.....	28
B. Variabel Penelitian.....	28
1. Identifikasi variabel penelitian	28
2. Klasifikasi variabel utama	28
3. Definisi operasional variabel utama	29
C. Bahan dan Alat.....	30
1. Bahan	30
2. Alat	30
D. Jalannya Penelitian	30
1. Pembuatan kurva baku ketoprofen dengan metode spektrofotometri UV	30
1.1 Pembuatan larutan dapar fosfat pH 7,5.....	30
1.2 Pembuatan larutan induk	31
1.3 Penentuan panjang gelombang maksimum	31

1.4	Penetapan <i>operating time</i>	31
1.5	Pembuatan kurva baku.....	31
2.	Pembuatan kompleks inklusi dengan metode <i>kneading</i>	31
3.	Kelarutan ketoprofen	31
4.	Kelarutan kompleks inklusi	32
5.	Penetapan kadar ketoprofen dalam kompleks inklusi β -siklodekstrin.....	32
6.	Karakterisasi kompleks inklusi.....	32
6.1	<i>Fourier transform infrared</i> (FTIR) <i>spectroscopy</i>	32
6.2	<i>Differential scanning colorimetry</i> (DSC).	32
7.	Rancangan formula FDT ketoprofen	33
8.	Pengujian sifat fisik massa campuran serbuk	33
8.1	Pengujian waktu alir	33
8.2	Pengujian sudut diam.....	33
8.3	Pengujian kandungan lembab	34
9.	Pembuatan FDT ketoprofen secara kempa langsung.....	34
10.	Validasi metode	34
11.	Pengujian sifat fisik tablet	36
11.1	Uji keseragaman bobot	36
11.2	Uji keseragaman kandungan.....	36
11.3	Uji kekerasan tablet	36
11.4	Uji kerapuhan tablet.....	37
11.5	Uji waktu hancur.....	37
11.6	Uji waktu pembasahan.....	37
12.	Pengujian disolusi tablet	38
E.	Analisis Hasil.....	38
1.	Pendekatan teoritis	38
2.	Pendekatan statik	38

BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN 39

A.	Kurva Kalibrasi.....	39
1.	Penentuan panjang gelombang maksimum ketoprofen	39
2.	Penentuan <i>operating time</i>	39
3.	Pembuatan kurva kalibrasi.....	39
B.	Validasi Metode Analisis.....	41
1.	Linieritas dan rentang	41
2.	Penentuan nilai LoD dan LoQ	42
3.	Penetapan presisi	43
4.	Penetapan akurasi	43
C.	Hasil Uji Kelarutan dan Kadar Ketoprofen Dalam Kompleks	44
D.	Karakterisasi kompleks inklusi.....	45
1.	<i>Fourier transform infrared</i> (FTIR) <i>spectroscopy</i>	45
2.	<i>Differential scanning colorimetry</i> (DSC)	46
E.	Pemeriksaan Sifat Fisik Massa Tablet	48
1.	Waktu alir	48
2.	Sudut diam	49

3. Kelembaban	49
F. Pemeriksaan Sifat Fisik Massa Tablet	50
1. Keseragaman sediaan.....	51
1.1. Keseragaman bobot.	51
1.2. Keseragaman kandungan.	51
2. Kekerasan tablet.....	52
3. Kerapuhan tablet.....	53
4. Waktu pembasahan (<i>wetting time</i>) tablet.....	54
5. Waktu hancur (<i>disintegrating time</i>)	56
5.1 Waktu hancur <i>in vitro</i>	56
5.2 Waktu hancur <i>in vivo</i>	58
6. Uji tanggap rasa dan tekstur	59
7. Disolusi	60
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	64
A. Kesimpulan	64
B. Saran	64
DAFTAR PUSTAKA	65
LAMPIRAN.....	71

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Langkah proses sublimasi (Parashar <i>et al.</i> 2012)	8
Gambar 2. Mekanisme <i>swelling</i> (Mangal <i>et al.</i> 2012).....	10
Gambar 3. Mekanisme <i>wicking</i> (Mangal <i>et al.</i> 2012)	11
Gambar 4. Mekanisme <i>deformation</i> (Gadhi 2012).....	11
Gambar 5. Mekanisme <i>partikel repulsive forces</i> (Mangal <i>et al.</i> 2012)	12
Gambar 6. Struktur ketoprofen (Martindale, 2009).....	19
Gambar 7. Struktur kimia β -siklodekstrin (Rowe <i>et al.</i> 2009)	20
Gambar 8. Struktur toroidal β -siklodekstrin (Loftsson <i>et al.</i> 2011)	20
Gambar 9. Struktur <i>crospovidone</i> (Rowe <i>et al.</i> 2009).....	21
Gambar 10. Struktur Sodium Starch Glycolate (Rowe <i>et al.</i> 2009)	22
Gambar 11. Struktur kimia aspartam (Rowe <i>et al.</i> 2009).....	22
Gambar 12. Struktur manitol (Rowe <i>et al.</i> 2009)	23
Gambar 13. Struktur <i>microcrystalline cellulose</i> PH 102 (Rowe <i>et al.</i> 2009).....	24
Gambar 14. Kurva kalibrasi ketoprofen dalam medium dapar fosfat pH 7,5.....	40
Gambar 15. Kurva kalibrasi ketoprofen dalam medium <i>aquadestilata</i>	40
Gambar 16. FTIR ketoprofen (--), β -siklodekstrin (--), kompleks inklusi (--) ...	45
Gambar 17. Spektra DSC ketoprofen	47
Gambar 18. Spektra DSC β -siklodekstrin	47
Gambar 19. Spektra DSC kompleks inklusi dengan metode <i>kneading</i>	47
Gambar 20. Hubungan kerapuhan terhadap kekerasan FDT ketoprofen dalam kompleks inklusi β -siklodekstrin	54
Gambar 21. Hubungan kekerasan terhadap <i>wetting time</i> FDT ketoprofen dalam kompleks inklusi β -siklodekstrin	55

Gambar 22. Hubungan <i>wetting time</i> terhadap waktu hancur <i>in vitro</i> FDT ketoprofen dalam kompleks inklusi β -siklodekstrin.....	56
Gambar 23. Hubungan kekerasan terhadap waktu hancur <i>in vitro</i> FDT ketoprofen dalam kompleks inklusi β -siklodekstrin.....	57
Gambar 24. Korelasi waktu hancur <i>in vivo</i> dan <i>in vitro</i> FDT ketoprofen dalam kompleks inklusi dengan β -siklodekstrin	58
Gambar 25. Uji tanggap rasa FDT ketoprofen dalam kompleks inklusi dengan β -siklodekstrin	59
Gambar 26. Uji tekstur FDT ketoprofen dalam kompleks inklusi dengan β -siklodekstrin.....	60
Gambar 27. Profil disolusi FDT ketoprofen dalam kompleks inklusi β -siklodekstrin.....	61

DAFTAR TABEL

Halaman

Tabel 1.	Persyaratan Penyimpangan Bobot Tablet (DepKes 1979)	14
Tabel 2.	Fungsi <i>microcrystalline cellulose</i> pada berbagai konsentrasi (Rowe <i>et al.</i> 2009).....	24
Tabel 3.	Formula FDT ketoprofen menggunakan <i>superdisintegrant crospovidone</i> dan <i>sodium starch glycolate</i> dalam satuan mg	33
Tabel 4.	Validasi metode analisis kurva kalibrasi ketoprofen dalam medium aquadestilata dan medium dapar fosfat pH 7,5.....	41
Tabel 5.	Hasil uji kelarutan dan penetapan kadar ketoprofen dalam kompleks .	44
Tabel 6.	Hasil vibrasi Fourier transform infrared (FTIR) spectroscopy	45
Tabel 7.	Hasil pemeriksaan sifat fisik massa FDT ketoprofen.....	48
Tabel 8.	Hasil pemeriksaan sifat fisik FDT ketoprofen.....	50
Tabel 9.	Hasil pemeriksaan keseragaman kandungan FDT ketoprofen	52
Tabel 10.	Hasil uji tanggap rasa FDT ketoprofen dalam kompleks inklusi dengan β -siklodekstrin.....	59
Tabel 11.	Hasil uji tekstur FDT ketoprofen dalam kompleks inklusi dengan β -siklodekstrin	60
Tabel 12.	Persentase jumlah obat yang terlepas pada FDT ketoprofen dalam kompleks inklusi β -siklodekstrin.....	62

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Skema pembuatan kompleks inklusi	72
Lampiran 2. Skema pembuatan tablet FDT ketoprofen	73
Lampiran 3. Uji kelarutan dan kadar ketoprofen dalam kompleks	74
Lampiran 4. Pemeriksaan sifat fisik massa tablet	75
Lampiran 5. Pembuatan kurva kalibrasi ketoprofen dan validasi metode analisis dalam medium dapar fosfat pH 7,5.....	77
Lampiran 6. Pembuatan kurva kalibrasi ketoprofen dan validasi metode analisis dalam medium <i>aquadestilata</i>	80
Lampiran 7. Pemeriksaan sifat fisik tablet	83
Lampiran 8. Uji disolusi.....	93
Lampiran 9. Contoh perhitungan disolusi	100
Lampiran 10. Sertifikat analisis ketoprofen	103
Lampiran 11. Sertifikat analisis Manitol.....	104
Lampiran 12. Sertifikat analisis <i>Microcrystalline cellulose</i> PH-102.....	105
Lampiran 13. Sertifikat analisis <i>crospovidone</i> CLM	106
Lampiran 14. Sertifikat analisis <i>sodiumstarch glycolate</i>	107
Lampiran 15. Sertifikat analisis beta siklodekstrin	108
Lampiran 16. Analisis statistik waktu alir.....	109
Lampiran 17. Analisis statistik sudut diam	110
Lampiran 18. Analisis statistik kelembaban	111
Lampiran 19. Keseragaman bobot	113
Lampiran 20. Keseragaman kandungan	114
Lampiran 21. Analisis statistik kekerasan.....	115
Lampiran 22. Analisis statistik kerapuhan	117

Lampiran 23.	Analisis statistik waktu pembasahan	119
Lampiran 24.	Analisis statistik waktu hancur <i>in vitro</i>	121
Lampiran 25.	Analisis statistik waktu hancur <i>in vivo</i>	123
Lampiran 26.	Analisis statistik DE ₅	125
Lampiran 27.	Analisis statistik Q ₃	126
Lampiran 28.	Analisis statistik uji tanggap rasa	127
Lampiran 29.	Analisis statistik uji tekstur.....	128
Lampiran 30.	FTIR Ketoprofen	129
Lampiran 31.	FTIR beta siklodekstrin	129
Lampiran 32.	FTIR Kompleks inklusi	130

ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN

AUC	<i>Area Under Curve</i>
FDT	<i>Fast Disintegrating Tablets</i>
BCS	<i>Biopharmaceutics Classification System</i>
Mg stearat	Magnesium stearat
F1	Formula 1
F2	Formula 2
F3	Formula 3
F4	Formula 4
F5	Formula 5
LOD	<i>Limit of Detection</i>
LOQ	<i>Limit of Quantification</i>
IR	<i>Infrared</i>
DSC	<i>Differential Scanning Colorimetry</i>
Kg	Kilogram
DE	<i>Dissolution efficiency</i>
g	gram
mg	miligram
µg	mikrogram
ml	mililiter
nm	nanometer
BB	Berat Badan
rpm	rotasi per menit
p.a	<i>pro analyst</i>
ppm	<i>part per million</i>
<i>p</i>	<i>p-value (probability value)</i>

INTISARI

WULAN A. 2017. FORMULASI *FAST DISINTEGRATING TABLETS* KOMPLEKS INKLUSI KETOPROFEN DALAM β - SIKLODEKSTRIN DENGAN KOMBINASI *SUPERDISINTEGRANT CROSPVIDONE CLM* DAN *SODIUM STARCH GLYCOLATE*. SKRIPSI. FAKULTAS FARMASI, UNIVERSITAS SETIA BUDI, SURAKARTA.

Ketoprofen merupakan obat anti-inflamasi nonsteroid yang memiliki kelarutan rendah dalam air yang bisa berakibat tertundanya onset kerja obat. Keterbatasan senyawa ini dapat diatasi dengan cara membuat sistem penghantaran obat yang mampu mempercepat disintegrasi dan disolusi tablet seperti *fast disintegrating tablets* (FDT) serta kompleks inklusi β -siklodekstrin yang dapat meningkatkan kelarutan ketoprofen. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh kombinasi *crospovidone* CLM dan *sodium starch glycolate* terhadap sifat fisik dan pelepasan obat serta mengetahui perbandingan konsentrasinya yang menghasilkan waktu hancur cepat dan pelepasan yang dikehendaki.

Kompleks inklusi ketoprofen dengan β -siklodekstrin dibuat dengan perbandingan molar 1:1 menggunakan metode *kneading*. FDT dibuat dengan metode kempa langsung. *Crospovidon* CLM dan *sodium starch glycolate* digunakan sebagai variabel bebas. Tablet yang dihasilkan diuji mutu fisik massa tablet, sifat fisik tablet, dan pelepasan obat. Hasil dibandingkan secara statistik menggunakan *analysis of variance* (ANOVA, p-value = 0,05).

Hasil penelitian menunjukkan bahwa kombinasi *crospovidone* CLM dan *sodium starch glycolate* memberikan pengaruh terhadap peningkatan kekerasan, penurunan kerapuhan, mempercepat waktu pembasahan, mempercepat waktu hancur *in vitro* dan *in vivo*, serta tidak memberikan pengaruh terhadap pelepasan obat. Kombinasi *crospovidone* CLM pada konsentrasi tertinggi dan *sodium starch glycolate* pada konsentrasi terendah menghasilkan tablet dengan waktu hancur cepat dan pelepasan obat yang dikehendaki.

Kata kunci : ketoprofen, β -siklodekstrin, kompleks inklusi, *fast disintegrating tablets*, *crospovidone* CLM, *sodium starch glycolate*.

ABSTRACT

WULAN A. 2017. FORMULATION OF FAST DISINTEGRATING TABLETS INCLUSION COMPLEX KETOPROFEN IN BETA CYCLODEXTRIN COMBINED WITH SUPERDISINTEGRANT CROSPVIDONE CLM AND SODIUM STARCH GLYCOLATE. THESIS. FACULTY OF PHARMACY, UNIVERSITY OF SETIA BUDI, SURAKARTA.

Ketoprofen is a nonsteroidal anti-inflammatory drugs that have low solubility in water which could result in a delay in the onset of drug action. Limitations of this compound can be resolved by making a drug delivery system that is capable of accelerating the disintegration and dissolution of the tablet as fast disintegrating tablets (FDT) and β -cyclodextrin inclusion complexes which can increase the solubility of ketoprofen. The purpose of this study is to determine the effect of the combination of crospovidone CLM and sodium starch glycolate in the physical and drug release and determine the ratio of concentration which resulted in rapid disintegration time and release desired.

Ketoprofen inclusion complexes with β -cyclodextrin was made with a molar ratio of 1: 1 using the method of kneading. FDT was made by the method of direct compression. Crospovidon CLM and sodium starch glycolate used as independent variables. The resulting tablets were tested physical quality of the tablet mass, physical properties of the tablet, and drug release. results were compared statistically using analysis of variance (ANOVA, p-value = 0.05).

The results showed that the combination of *crospovidone* CLM and *sodium starch glycolate* give effect on an increase in hardness, decreased friability, accelerate time wetting, accelerate disintegration *in vitro* and *in vivo*, and did not give effect on the drug release. The combination of *crospovidone* CLM at the highest concentration and *sodium starch glycolate* at the lowest concentration produces tablet with rapid disintegration time and drug release desired.

Keywords : ketoprofen, β -cyclodextrin, inclusion complex, fast disintegrating tablets, crospovidone CLM, sodium starch glycolate.

BAB I

PENDHULUAN

A. Latar belakang Masalah

Ketoprofen merupakan obat anti-inflamasi kelompok nonsteroid yang biasanya digunakan untuk pengobatan *rheumatoid arthritis*, *osteoarthritis*, dan berbagai penyakit muskuloskeletal kronis (Purwatiningsih *et al.* 2010). Ketoprofen juga diketahui memiliki efek antipiretik dan analgesik, memiliki jendela terapi yang luas, mudah dimetabolisme serta tidak menunjukkan akumulasi di dalam tubuh dengan pemberian dosis yang berulang. Ketoprofen membutuhkan waktu 0,5-2 jam untuk mencapai kadar maksimum dalam darah dan memiliki waktu paruh eliminasi kurang lebih 2-4 jam (Lacy *et al.* 2010). Ketoprofen tergolong obat-obat BCS (*Biopharmaceutics Classification System*) kelas II yaitu bersifat lipofilik dengan kelarutan rendah dalam air tetapi memiliki permeabilitas yang tinggi (Rencber *et al.* 2009). Kelarutan ketoprofen dalam air yaitu 0,13 mg/ml pada suhu 25°C, hal ini dapat memberi masalah dalam formulasi dimana menyebabkan keterbatasan efek terapi dan bioavailabilitas obat (Khaleel 2011).

Teknik untuk meningkatkan kelarutan suatu obat yang sukar larut dalam air salah satunya dengan kompleks inklusi β – siklodekstrin. β -siklodekstrin memiliki struktur bagian luar yang bersifat hidrofilik sehingga mudah larut dalam air dan struktur rongga yang bersifat hidrofobik yang berfungsi untuk mengikat molekul obat yang bersifat hidrofobik (Indrawati 2013). Kompleks yang terbentuk juga dapat menutupi rasa pahit dari obat karena mencegah interaksi ketoprofen dengan sensor rasa pada lidah (Bhardwaj *et al.* 2014).

Penggunaan obat dalam bentuk tablet konvensional mempunyai kelemahan yaitu menimbulkan masalah untuk anak-anak dan orang tua yang memiliki kesulitan menelan (Rachmawati *et al.* 2011). Perubahan fungsi fisiologis terkait usia, termasuk kesulitan menelan tablet secara utuh akan menurunkan kepatuhan pasien dan efektivitas pengobatan (Bandari *et al.* 2008). Berdasarkan alasan diatas, diperlukan sistem penghantaran obat lain yang dapat mengatasi masalah

tersebut yaitu memformulasikan ketoprofen dalam bentuk sediaan *Fast disintegrating tablet* (FDT).

FDT merupakan bentuk sediaan yang dapat terdisintegrasi dengan cepat segera setelah kontak dengan saliva dalam jumlah terbatas (Pahwa & Gupta 2011). Proses disintegrasi yang cepat akan meningkatkan deagregasi dan disolusi sehingga dapat meningkatkan efektivitas terapi (Fudholi 2013). Sediaan FDT ditujukan untuk anak-anak, orang tua, pasien yang terbaring di tempat tidur, dan orang-orang yang kesulitan untuk menggunakan sediaan tablet konvensional (Modi *et al.* 2012). Sediaan yang melarut dengan cepat dalam industri farmasi merupakan hal yang penting karena bersifat unik. Sediaan ini kebanyakan berada dalam bentuk FDT. Kriteria utama untuk FDT adalah hancur atau larut dengan cepat dalam rongga mulut dengan saliva dalam waktu kurang dari 60 detik. Zat aktif kemudian akan melarut atau terdispersi ke dalam cairan saliva yang terbatas, lalu ditelan oleh pasien dan obat akan diabsorpsi (Kavitha 2013). Sejumlah bagian obat ada yang dapat diabsorpsi di daerah *pregastric* seperti mulut, faring, dan esofagus ketika saliva turun ke lambung sehingga dapat menaikkan bioavailabilitas obat (Bhowmik *et al.* 2009). Strategi dalam membuat formulasi FDT untuk mendapatkan waktu hancur yang singkat salah satunya dengan menggunakan *superdisintegrant*.

Superdisintegrant merupakan bahan penghancur yang telah mengalami modifikasi dapat memfasilitasi hancurnya matriks tablet dengan cepat (Mohanachandran *et al.* 2011). *Superdisintegrant* yang dapat ditambahkan dalam pembuatan FDT, antara lain *crospovidone* CLM dan *sodium starch glycolate*. Penggunaan kombinasi *crospovidone* CLM dan *sodium starch glycolate* sebagai *superdisintegrant* pada formulasi FDT ketoprofen secara cetak langsung, diharapkan dapat menghasilkan tablet ketoprofen yang berkualitas yaitu memenuhi syarat sifat-sifat fisik tablet dan mampu memberikan pelepasan obat yang baik. Hal ini didasarkan mekanisme kedua *superdisintegrant* yang saling mendukung.

Sodium starch glycolate sebagai *superdisintegrant* mempunyai mekanisme hancur yaitu dengan penyerapan air, lalu diikuti proses mengembang secara cepat

(*rapid swelling*) dan dengan volume yang besar sehingga menyebabkan obat dapat terdisintegrasi dengan cepat, sedangkan *crospovidone* CLM mempunyai mekanisme utama, yaitu porositas dan aksi kapiler (*wicking*). Struktur partikelnya yang sangat berpori dapat dengan cepat mengabsorpsi medium ke dalam tablet melalui aksi kapiler serta mempercepat waktu pembasahan dan waktu hancur tablet tanpa membentuk gel (Mangal *et al.* 2012). Penetrasi air masuk ke dalam tablet melalui aksi kapiler *crospovidone* CLM akan membuat *sodium starch glycolate* lebih mudah mengembang dan menyebabkan tablet hancur.

Berdasarkan penjelasan di atas, maka dilakukan penelitian formula *fast disintegrating tablets* untuk mengetahui pengaruh *crospovidone* CLM dan *sodium starch glycolate* sebagai *superdisintegrant* terhadap sifat fisik tablet FDT ketoprofen kompleks inklusi β – siklodekstrin.

B. Perumusan Masalah

Berdasarkan uraian di atas maka perumusan masalah dalam penelitian ini adalah:

1. Bagaimana pengaruh kombinasi *crospovidone* CLM dan *sodium starch glycolate* sebagai *superdisintegrant* terhadap sifat fisik dan pelepasan obat FDT ketoprofen kompleks inklusi β – siklodekstrin?
2. Berapa perbandingan konsentrasi *crospovidone* CLM dan *sodium starch glycolate* sehingga diperoleh FDT ketoprofen kompleks inklusi β – siklodekstrin dengan waktu hancur yang cepat dan pelepasan yang dikehendaki?

C. Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk :

1. Mengetahui pengaruh kombinasi *crospovidone* CLM dan *sodium starch glycolate* sebagai *superdisintegrant* terhadap sifat fisik dan pelepasan obat FDT ketoprofen kompleks inklusi β – siklodekstrin.
2. Mengetahui perbandingan konsentrasi *crospovidone* CLM dan *sodium starch glycolate* sehingga diperoleh FDT ketoprofen kompleks inklusi β –

siklodekstrin dengan waktu hancur yang cepat dan pelepasan yang dikehendaki.

D. Kegunaan Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat dalam bidang farmasi dan kesehatan dalam hal teknologi pengembangan bentuk sediaan ketoprofen dengan sistem penghantaran baru khususnya formulasi *fast disintegrating tablets*. Sediaan FDT ketoprofen juga diharapkan memberi rasa nyaman dalam pemakaian dan mudah untuk digunakan pasien sehingga meningkatkan efektivitas pengobatan, terutama bagi pasien yang memiliki masalah kesulitan menelan tablet konvensional.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. *Fast Disintegrating Tablets*

1. Definisi

Fast disintegrating tablets oleh Food and Drug Administration (FDA) dikenal sebagai *orally disintegrating tablets* (ODT), bentuk sediaan ini disebut juga *mouth-dissolving, fast-dissolving, rapid-melt, orodispersible, porous, rapidly disintegrating, atau quick-dissolving tablets* (Vaghela 2011). FDT merupakan sediaan tablet yang didesain untuk terdisintegrasi dalam waktu kurang dari 60 menit ketika kontak dengan cairan saliva yang terbatas (Allen *et al* 2011). Menurut *British Pharmacopoeia* (2014), syarat waktu disintegrasi FDT adalah kurang dari 3 menit. FDT mengandung bahan tambahan yang mampu menutupi rasa pahit dari obat, karena sediaan FDT itu sendiri dalam penggunaannya diharuskan hancur di dalam mulut (Parashar 2012). Hancurnya obat di dalam mulut membuat sebagian obat kemungkinan dapat diabsorpsi di daerah pregastrik seperti mulut, faring, dan esofagus serta dapat melewati sistem pencernaan dan metabolisme tanpa terganggu oleh asam dan enzim di lambung (Hirani *et al.* 2009).

FDA-Amerika Serikat pada tahun 2008 mengeluarkan panduan *Guidance for Industri: Orally Disintegrating Tablets*. Tiga hal penting yang dikemukakan pada panduan tersebut yaitu pertama, waktu hancur *in vitro* kurang dari 30 detik (menggunakan alat uji waktu hancur USP atau alat yang ekuivalen), kedua biasanya berat tablet tidak melebihi 500 mg dengan memperhatikan faktor berat, ukuran tablet, dan faktor kelarutan sehingga dapat dihasilkan tablet yang dapat diterima oleh pasien dan peraturan yang berlaku dan ketiga waktu hancur dalam skala beberapa detik menjadi target dari sediaan (McLaughlin *et al.* 2009).

2. Sifat ideal FDT

Sifat ideal FDT antara lain tidak membutuhkan air dalam jumlah banyak untuk membuat tablet hancur atau larut di mulut, memiliki rasa yang enak dan dapat diterima di mulut, sedikit meninggalkan residu atau tidak meninggalkan

residu sama sekali setelah penggunaan, tidak sensitif terhadap kondisi lingkungan, dapat dibuat dengan metode pembuatan tablet konvensional atau dengan biaya yang rendah, dan mudah dikemas (Kumar & Yadav 2014).

3. Keuntungan dan kerugian

FDT memiliki semua kelebihan dari bentuk sediaan solida, antara lain stabilitas yang baik, ketepatan dosis, kemudahan produksi, dan praktis dibawa bepergian. FDT juga memiliki kelebihan seperti kemudahan penggunaan obat karena larut dengan cepat, tidak ada resiko tersedak akibat obstruksi fisik bentuk solida di tenggorokan jadi meningkatkan keamanan. Absorpsi obat yang terjadi di pregastrik akan meningkatkan bioavailabilitas akibatnya pemberian dosis obat dapat berkurang selanjutnya akan menurunkan kemungkinan obat mengalami metabolisme lintas pertama. FDT memberi kemudahan kepada pasien yang mengalami kesulitan menelan akibatnya meningkatkan kepatuhan pasien. Penggunaan tanpa tambahan air, yang mana berguna bagi pasien yang sedang bepergian dan tidak memiliki akses dekat untuk mendapatkan air (Kumar 2014).

Sediaan FDT memiliki kekurangan dalam hal ketidakmampuan menahan guncangan mekanik sehingga penanganan secara hati-hati merupakan hal yang penting. Tablet juga dapat meninggalkan rasa yang tidak enak atau tekstur berpasir dalam mulut jika tidak diformulasi dengan baik. Obat dengan dosis besar sulit diformulsi ke dalam bentuk FDT contohnya rifampin (600 mg), etambutol (1000 mg) dan lain-lain (Kumar 2014). Karena bentuk sediaan FDT yang rapuh, diperlukan pengemasan khusus dimana hal ini akan menambah biaya produksi.

4. Metode pembuatan

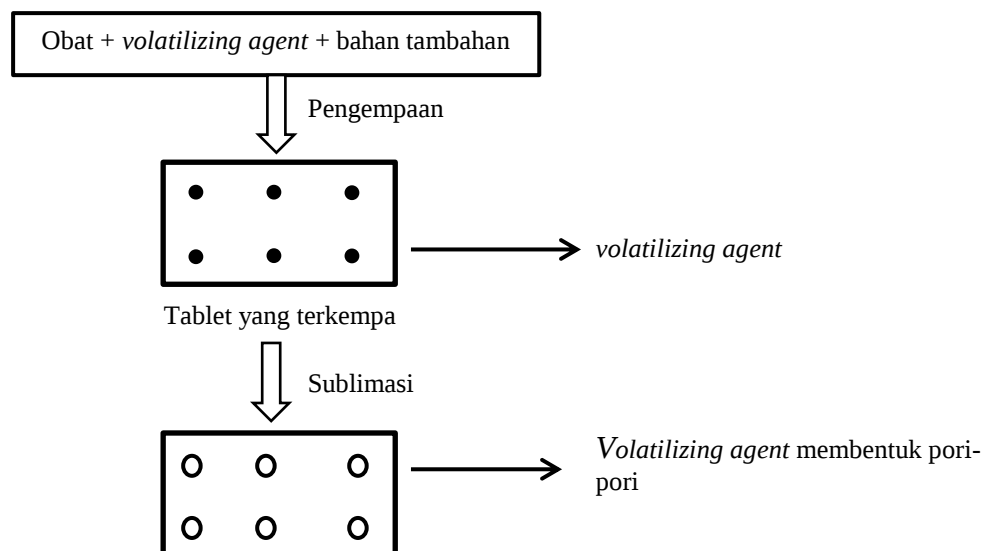
Sejumlah teknik atau metode telah diterapkan untuk pembuatan FDT, mulai dari teknik konvensional hingga yang modern. Beberapa teknik tersebut antara lain :

4.1 Direct compression (kempa langsung). Kempa langsung merupakan metode yang paling mudah untuk membuat tablet, *cost effective*, dan bisa digunakan untuk obat dosis besar sehingga menjadi salah satu teknik pembuatan tablet yang lebih disukai. Metode ini dapat diaplikasikan untuk pembuatan FDT dengan menambahkan eksipien yang dapat meningkatkan availabilitas, terutama

penambahan *superdisintegrant* dan eksipien turunan gula (Nagar *et al.* 2015). Proses pembuatan tablet kempa langsung yaitu dengan mengempa secara langsung campuran serbuk tanpa harus mengalami modifikasi terlebih dahulu. Metode ini mengharuskan bahan-bahan yang digunakan memiliki sifat alir dan kompresibilitas yang bagus (Sahu *et al.* 2015).

4.2 Freeze drying (liofilisasi). Liofilisasi merupakan metode yang melibatkan sublimasi untuk mengeringkan bahan, proses dimana awalnya bahan dibekukan dibawah titik eutetikumnya. Kedua, sublimasi atau pengeringan primer untuk mengurangi kelembaban menjadi sekitar 4% b/b dari produk kering. Ketiga, desorpsi atau pengeringan sekunder untuk mendapatkan hasil akhir (Nayak & Manna 2011). Metode ini digunakan untuk bahan yang tidak tahan panas atau bahan yang bereaksi cepat dengan oksigen. Liofilisasi menghasilkan struktur yang sangat berpori, dengan luas permukaan spesifik sangat tinggi, yang mana disolusi terjadi dengan cepat sehingga meningkatkan absorpsi dan bioavailabilitas (Sahu *et al.* 2015).

4.3 Sublimasi. Metode ini didasarkan pada penggunaan bahan yang mudah menguap seperti kamper, naftalena, amonium karbonat, amonium bikarbonat, asam benzoat, pthalik anhidrat, urea, dan uretan sebagai *sublimating agent* dan akan dikempa dengan bahan tambahan lain menjadi tablet. Material yang mudah menguap ini kemudian akan tergeser oleh proses sublimasi dan membentuk banyak pori pada matriks. Tablet yang dibuat dengan metode ini biasanya akan hancur dalam waktu 10 sampai 20 detik. Solven seperti sikloheksan benzen dapat digunakan sebagai agen pembentuk pori (Nagar *et al.* 2015).



Gambar 1. Langkah proses sublimasi (Parashar *et al.* 2012)

4.4 Molding. Tablet *molding* dibuat untuk memudahkan absorpsi bahan aktif melalui lapisan mukosa di dalam mulut. Metode ini dibuat dengan dispersi padat. Tablet yang dihasilkan akan hancur dengan cepat dan disarankan memiliki rasa yang menyenangkan dengan adanya dispersi matriks. Campuran serbuk (zat aktif dan pengikat seperti sukrosa akasia dan PVP) diratakan (untuk memastikan disolusi yang cepat) lalu dibasahi dengan pelarut air-alkohol dan dicetak menjadi tablet dengan tekanan yang lebih rendah dibandingkan dengan tekanan pada pengempaan tablet konvensional, kemudian dikering-udarkan untuk menghilangkan pelarut. Struktur berpori untuk meningkatkan kecepatan disolusi dibuat dengan menggunakan bahan-bahan yang larut air dengan maksud agar terabsorpsi melalui lapisan mukosa mulut, sehingga meningkatkan bioavailabilitas dan menurunkan metabolisme lintas pertama dari obat-obat tertentu. Proses *molding* biasanya menggunakan bahan-bahan yang mudah larut (terutama sakarida) yang mana dapat memberi rasa nyaman di mulut dan hancur tablet yang cepat, tetapi dengan tekanan pengempaan yang rendah mengakibatkan terjadinya erosi dan kerusakan selama penanganan (Nayak & Manna 2011).

4.5 Mass extrusion. Metode ini melibatkan pelunakan campuran aktif (campuran tablet) menggunakan campuran solven yang larut air polietilen glikol dengan metanol dan mengeluarkan massa campuran melalui *extruder* atau alat

semprot untuk mendapatkan produk bentuk silinder, kemudian dipotong dengan bantuan pisau yang dipanaskan membentuk tablet. Silinder yang kering bisa juga digunakan untuk melapisi granul dengan cara menutupi rasa pahit dari bahan aktif (Nagar *et al.* 2015).

4.6 Spray drying. Metode *spray drying* ini, gelatin dapat digunakan sebagai *supporting agent*, manitol dan matriks sebagai *bulking agent* serta *sodium starch glycolate*, *crosscarmellose*, dan *crospovidone* sebagai *superdisintegrant*. Tablet dibuat dari serbuk hasil semprot-kering yang hancur kurang dari 20 detik di dalam media air. Formulasinya berisi *bulking agent* seperti manitol dan laktosa, *superdisintegrant* seperti *sodium starch glycolate* dan *crosscarmellose sodium* dan bahan-bahan asam (asam sitrat) atau bahan-bahan basa (contohnya natrium bikarbonat). Serbuk semprot-kering yang dicetak dalam bentuk tablet menunjukkan disintegrasi yang cepat dan peningkatan disolusi obat (Nagar *et al.* 2015).

4.7 Phase transition. Metode ini dibuat dengan proses kempa dan setelah itu pemanasan tablet yang berisi dua gula alkohol, salah satunya dengan titik lebur tinggi dan yang lain dengan titik lebur rendah. Proses pemanasan meningkatkan ikatan antarpartikel yang membuat tablet memiliki kekerasan cukup dan sebaliknya tablet tidak cukup keras sebelum dipanaskan karena kompaktibilitas yang rendah (Nagar *et al.* 2015). FDT dibuat dengan mengempa serbuk yang berisi eritritol (titik lebur: 122 °C) dan silitol (titik lebur: 93-95 °C), dan kemudian dipanaskan sekitar 93 °C selama 15 menit, setelah pemanasan rata-rata ukuran pori tablet meningkat dan kekerasan tablet juga meningkat (Nayak & Manna 2011).

B. Superdisintegrant

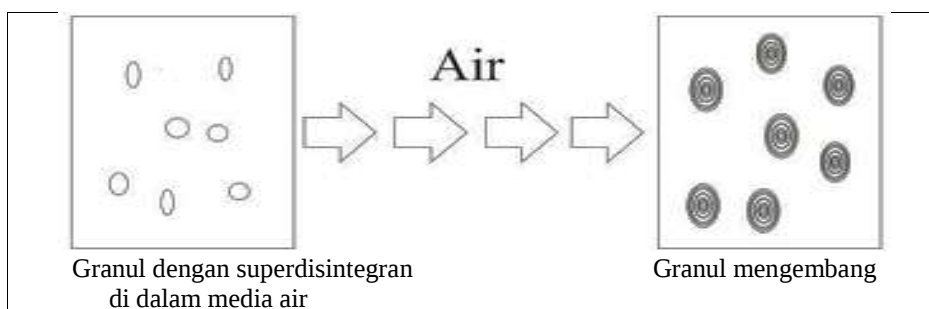
Superdisintegrant merupakan substansi dengan efisiensi hancur lebih cepat dan efektif pada konsentrasi rendah. *Superdisintegrant* digunakan untuk meningkatkan efikasi dari sediaan solid. Hal ini dicapai dengan berkurangnya waktu hancur obat sehingga kecepatan disolusi obat meningkat. *Superdisintegrant* umumnya digunakan pada konsentrasi 1-10% dari total berat tablet.

Superdisintegrant yang digunakan di dalam formulasi ada dua jenis, yaitu *superdisintegrant* alami dan *superdisintegrant* buatan (sintesis). *Superdisintegrant* alami diperoleh dari bahan-bahan alami yang sudah dimodifikasi dan lebih dianjurkan karena lebih murah dari segi biaya, berlimpah ruah, tidak mengiritasi dan tidak toksik. Contoh *superdisintegrant* alami adalah gum karaya, guar gum, dan isapgula. Contoh *superdisintegrant* buatan (sintesis) yang sering digunakan yaitu *crospovidone* (Polyplasdone XL), *sodium starch glycolate* (Primojel dan Explotab) dan *crosscarmellose sodium* (Ac-Di-Sol). Keuntungan dari *superdisintegrant* buatan (sintesis) diantaranya efektif digunakan pada konsentrasi lebih rendah dibandingkan *superdisintegrant* alami, sifat alir dan kompresibilitas lebih tinggi dan lebih efektif secara intragranular (Mangal *et al.* 2012).

Mekanisme disintegrasi dari berbagai jenis *superdisintegrant*, diantaranya:

1. Pengembangan (*swelling*)

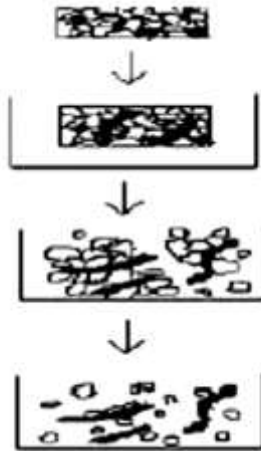
Swelling secara luas merupakan mekanisme bahan-bahan penghancur meskipun penyerapan air merupakan tahap pertama untuk hancur. Bahan penghancur akan mengembang saat kontak dengan air dan mendesak bahan-bahan lain yang ada di dalam tablet menyebabkan tablet hancur (Khairnar *et al.* 2014). Contoh bahan penghancur yang memiliki mekanisme mengembang adalah *sodium starch glycolate* (Mangal *et al.* 2012).



Gambar 2. Mekanisme *swelling* (Mangal *et al.* 2012)

2. Poros dan kapiler (*wicking*)

Mekanisme ini menjelaskan bahwa, penetrasi air masuk ke dalam tablet diperantarai oleh pori-pori yang ada pada tablet melalui aksi kapilarisasi dan memutus ikatan antarpartikel di dalam tablet dan menyebabkan tablet pecah. Contohnya adalah *crospovidone* dan *crosscarmillose* (Mangal *et al.* 2012).



Bahan penghancur menarik air ke dalam pori-pori dan mengurangi kekuatan ikatan fisik antar partikel

Gambar 3. Mekanisme *wicking* (Mangal *et al.* 2012)

3. Perubahan bentuk (*deformation*)

Mekanisme deformasi ini menjelaskan, selama tablet dikempa partikel *disintegrant* mengalami perubahan bentuk dan akan kembali menjadi bentuk normal ketika kontak dengan media air (Khairnar *et al.* 2014). Ukuran partikel penyusun lainnya bertambah menyebabkan desakan dan akhirnya tablet hancur (Gandhi 2012). *Starch* yang umumnya elastis dan berubah bentuk ketika ditekan dan kembali ke bentuk asalnya ketika tekanan diiadakan akan tetapi dengan pengempaan pada pembentukan tablet, dipercaya perubahan bentuk yang terjadi permanen, dan bertahan sampai tablet terpapar oleh air (Mangal *et al.* 2012).

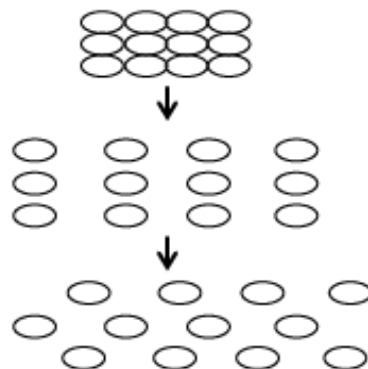


Partikel membengkak dan memecah matriks

Gambar 4. Mekanisme *deformation* (Gadhi 2012)

4. Perenggangan (*partikel repulsive forces*)

Teori ini menjelaskan bahwa bahan penghancur tidak mengalami pengembangan (*swelling*). Mekanisme hancur timbul dari gaya listrik antarpartikel dalam tablet. Proses ini membutuhkan air sebagai mediana (Mangal *et al.* 2012).



Air tertarik ke dalam pori-pori menyebabkan antar partikel saling tolak menolak akibat resultan gaya listrik

Gambar 5. Mekanisme *partikel repulsive forces* (Mangal *et al.* 2012)

C. Metode *Kneading*

Metode ini dilakukan dengan cara menambahkan sejumlah kecil pelarut air atau hidroalkohol sehingga terbentuk adonan seperti pasta. Badan obat ditambahkan pada pasta dan dilakukan pencampuran selama selang waktu tertentu. Campuran *kneading* kemudian dikeringkan dan dilewatkan pada saringan dengan nomor saringan yang diinginkan. Aplikasi dalam skala laboratorium, metode *kneading* dapat dilakukan dengan menggunakan mortir dan stamper, sedangkan pada skala besar, *kneading* dilakukan dengan alat pencampur (*mixer*) atau alat yang lainnya. Metode *kneading* merupakan metode yang paling mudah dan sederhana untuk pembuatan kompleks inklusi (Saravana *et al.* 2013).

D. Pemeriksaan Sifat Fisik Massa Campuran Serbuk

Sifat alir massa campuran serbuk yang baik sangat penting untuk memastikan keseragaman bobot yang dapat diterima untuk tablet kempa. Sifat aliran serbuk yang baik merupakan hal penting untuk pengisian yang seragam ke

dalam lubang cetak mesin tablet. Sifat alir ini dipengaruhi oleh bentuk dan ukuran partikel, berat jenis, muatan elektrostatis, dan kelembaban. Metode untuk menguji aliran serbuk antara lain metode istirahat, metode Carr, metode Hausner, metode pipel, metode corong, dan metode meter aliran (Siregar & Wikarsa 2010).

Tablet yang baik dan berkualitas perlu dilakukan pemeriksaan kualitas massa serbuk atau granul sebelum dibuat tablet. Pemeriksaan tersebut meliputi:

1. Waktu alir

Waktu alir adalah waktu yang diperlukan oleh campuran massa serbuk untuk mengalir melewati sebuah corong, sedangkan yang menggambarkan sifat aliran dari suatu campuran massa serbuk dengan menghitung jumlah serbuk massa tablet tiap satuan waktu disebut kecepatan alir. Metode yang digunakan adalah metode meter aliran (*flowmeter*), yaitu dengan memasukkan sejumlah serbuk massa tablet ke dalam corong lalu dialirkan sampai semua serbuk jatuh dan dicatat waktunya sebagai waktu alir. Kecepatan alir dihitung dengan membagi bobot massa tablet dengan waktu yang diperlukan serbuk tersebut untuk mengalir (Siregar & Wikarsa 2010).

2. Sudut diam

Metode sudut diam atau sudut istirahat adalah suatu cara menentukan kemampuan mengalir suatu serbuk massa tablet secara tidak langsung, dikarenakan hubungannya dengan kohesi antartikel. Metode ini menggunakan corong sebagai alat ujinya, yaitu dengan memasukkan sejumlah serbuk massa tablet ke dalam corong yang kemudian dibiarkan mengalir ke permukaan yang rata sehingga membentuk ongkongan kerucut, sudut diam dari kerucut dapat dihitung dengan mengukur tinggi dan diameter dari kerucut tersebut. Suatu serbuk massa tablet dianggap memiliki sifat alir yang baik bila sudut yang terbentuk semakin kecil. Partikel serbuk yang semakin mudah mengalir, maka semakin kecil sudut diam yang di bentuknya (Siregar & Wikarsa 2010).

3. Kandungan lembab

Penetapan kandungan lembab dilakukan dengan cara pengeringan pada suhu 105°C hingga bobot tetap. Bobot tetap adalah bobot dimana dua kali

penimbangan berturut-turut berbeda tidak lebih dari 0,5 mg dari tiap gram sisa yang ditimbang (DepKes 1979).

E. Pemeriksaan Sifat Fisik Tablet

Uji mutu fisik tablet merupakan parameter penting untuk mengetahui karakteristik tablet yang dihasilkan. Parameter mutu fisik tablet meliputi uji keseragaman sediaan, kekerasan, kerapuhan, waktu hancur *in vivo* dan *in vitro*, disolusi secara *in vitro*, uji waktu pembasahan, dan uji tanggap rasa.

1. Keseragaman sediaan

Menurut Farmakope Indonesia Edisi V, keseragaman sediaan diartikan sebagai keseragaman jumlah zat aktif dalam suatu sediaan. Keseragaman sediaan meliputi penetapan keseragaman bobot dan keseragaman kandungan (DepKes 2014).

1.1 Keseragaman bobot. Keseragaman bobot erat hubungannya dengan keseragaman dosis. Parameter keseragaman bobot digunakan untuk menjamin distribusi obat pada sediaan secara merata dan memiliki variasi kadar zat aktif sekecil mungkin. Ketidakseragaman dosis pada tablet akan mempengaruhi efek terapi obat. Keseragaman bobot diuji dengan menimbang 20 tablet satu per satu, kemudian hitung bobot rata-ratanya, jika tablet ditimbang satu per satu, disyaratkan tidak boleh lebih dari 2 tablet yang bobotnya menyimpang dari bobot rata-ratanya berdasarkan ketentuan kolom A, dan tidak satupun tablet yang menyimpang dari bobot rata-ratanya lebih besar dari harga yang ditetapkan kolom B. Jika menggunakan 10 tablet, maka tidak satupun tablet yang bobotnya lebih besar dari bobot rata-rata yang ditetapkan pada kolom B (DepKes 1979).

Tabel 1. Persyaratan Penyimpangan Bobot Tablet (DepKes 1979)

Bobot rata-rata tablet	Penyimpangan bobot rata-rata tablet dalam %	
	A	B
≤ 25 mg	15%	30%
26 mg – 150 mg	10%	20%
151 – 300 mg	7,5%	15%
> 300 mg	5%	10%

1.2 Keseragaman kandungan. Uji keseragaman dipersyaratkan untuk semua bentuk sediaan dengan dosis dan perbandingan zat aktif kurang dari 25 mg

atau kurang dari 25%. Uji keseragaman kandungan berdasarkan pada penetapan kadar masing-masing kandungan zat aktif dalam suatu sediaan untuk menetapkan apakah kandungan masing-masing terletak dalam batasan yang ditentukan. Uji keseragaman kandungan harus memenuhi yang dipersyaratkan yaitu jika simpangan baku relatif (SBR) kadar dari zat aktif pada sediaan akhir tidak lebih dari 2%. SBR kadar adalah simpangan baku relatif kadar per satuan sediaan (b/b atau b/v) dengan kadar tiap satuan sediaan setara dengan hasil penetapan kadar tiap satuan dibagi dengan bobot masing-masing satuan sediaan (DepKes 2014).

Keseragaman kandungan memenuhi syarat jika nilai penerimaan 10 unit sediaan pertama tidak kurang atau sama dengan L1%. Jika nilai pemerian lebih besar dari L1%, lakukan pengujian pada 20 unit sediaan tambahan dan hitung nilai penerimaan. Memenuhi syarat jika nilai penerimaan akhir dari 30 unit sediaan lebih kecil atau sama dengan L1% dan tidak ada satu unitpun kurang dari $[1-(0,01)(L2)]M$ atau tidak satu unitpun lebih dari $[1+(0,01)(L2)]M$ seperti yang tertera pada perhitungan nilai penerimaan. Nilai penerimaan maksimum yang diperbolehkan yaitu $L1=15,0$ kecuali dinyatakan lain pada masing-masing monografi atau $L2=25,0$ kecuali dinyatakan lain pada masing-masing monografi (DepKes 2014).

Perhitungan nilai penerimaan dengan rumus: $NP = [M - X_{rata-rata}] + ks \dots \dots \dots (1)$

Keretangan :

NP = Nilai penerimaan

$X_{rata-rata}$ = Rata-rata kandungan dari masing-masing kandungan

k = Konstanta penerimaan, jika $n=10$ maka $k=2,4$ dan $n=30$ maka $k=2,0$

s = Simpangan baku sampel

M = Jika $98,5\% \leq X_{rata-rata} \leq 101,5\%$ maka $M = X_{rata-rata}$

Jika $X_{rata-rata} < 98,5\%$ maka $M = 98,5\%$

Jika $X_{rata-rata} > 101,5\%$ maka $M = 101,5\%$

2. Kekerasan

Parameter kekerasan tablet penting diketahui untuk menjamin kualitas dan stabilitas sediaan tablet terhadap pengaruh mekanik seperti goncangan ataupun tekanan saat proses produksi, pengemasan, dan distribusi. Pengujian kekerasan tablet menggunakan alat *hardness tester*. Faktor yang mempengaruhi kekerasan tablet salah satunya adalah tekanan kompresi (Siregar & Wikarsa 2010). Tekanan yang diberikan semakin besar umumnya semakin keras tablet yang dihasilkan,

walaupun sifat kompaktilitas atau kemampuan bahan untuk membentuk massa yang kompak setelah diberi tekanan juga menentukan kekerasan tablet (Ansel 1989). Menurut Parigrahi dan Behera (2010) kekerasan yang dipersyaratkan untuk FDT adalah 3-5 kg/cm².

3. Kerapuhan

Kerapuhan diartikan sebagai hilangnya bobot tablet akibat lepasnya massa partikel (*fines*) dari permukaan tablet. Uji kerapuhan menunjukkan kemampuan tablet menahan abrasi pada saat produksi, pengemasan, dan distribusi. *Friabilator* merupakan alat yang digunakan untuk mengukur kerapuhan tablet. 20 tablet dari setiap formula ditimbang dan diletakkan pada *friabilator* dengan kecepatan putaran 25 rpm selama 4 menit, kemudian debu tablet dibersihkan dan ditimbang kembali. Persentase bobot tablet yang hilang dihitung menggunakan rumus perbandingan selisih bobot tablet sebelum dan sesudah pengujian dengan bobot awal (sebelum diuji) dalam satuan persen (Parigrahi & Behera, 2010). Tablet yang baik mempunyai nilai kerapuhan tidak boleh lebih dari 1% (Allen *et al.* 2011).

4. Uji waktu hancur

Waktu hancur tablet adalah waktu yang dibutuhkan untuk tablet utuh hancur dalam media yang sesuai sehingga tidak ada bagian tablet yang tersisa diatas kasa alat uji. Faktor yang mempengaruhi waktu hancur yaitu sifat fisika kimia granul dan kekerasan tablet (DepKes 1995). Waktu hancur sediaan FDT umumnya kurang dari 1 menit (Velmurugan & Vinushitha 2010).

5. Waktu pembasahan tablet

Waktu pembasahan erat hubungannya dengan struktur bagian dalam dari tablet dan bahan-bahan tambahan yang bersifat hidrofilik, sehingga dapat dilihat kecepatan penetrasi air ke dalam tablet. Waktu pembasahan semakin cepat akan menyebabkan waktu hancur suatu tablet meningkat (Sri *et al.* 2012).

6. Uji tanggap rasa

Uji tanggap rasa dilakukan dengan teknik sampling acak dengan populasi heterogen sejumlah 20 responden. Setiap responden diberikan kesempatan yang sama merasakan satu tablet dan mendapat angka verifikasi sediaan berupa angket.

Responden berkumur dengan air untuk menetralkan keadaan dalam mulut (Pramono 2010).

7. Uji disolusi secara *in-vitro*

Disolusi adalah proses melarutnya zat aktif dalam sediaan obat kedalam suatu medium tertentu. Tablet akan mengalami proses hancur saat kontak dengan cairan tubuh, yaitu tablet hancur menjadi granul, kemudian granul hancur menjadi partikel-partikel penyusun tablet (Fudholi 2013). Kecepatan disolusi obat dari partikel-partikel tablet merupakan faktor penting untuk absorpsi. Uji disolusi FDT sama seperti pada tablet konvensional (Sahu *et al.* 2015).

F. Validasi Metode

Suatu tindakan penelitian terhadap parameter tertentu, berdasarkan percobaan laboratorium untuk membuktikan bahwa parameter tersebut memenuhi syarat untuk dapat digunakan disebut validasi metode. Menurut *United State Pharmacopeis* (USP) validasi metode dilakukan untuk menjamin bahwa metode analisis akurat, spesifik, reproduksibel, dan tahan pada kisaran analit yang akan di analisis (Harmita 2004).

Langkah-langkah validasi metode analisis berdasarkan *United State Pharmacopeis* (USP), yaitu :

1. Accuracy (ketepatan)

Ketepatan adalah ukuran yang menyatakan tingkat kedekatan antara kadar analit yang sebenarnya dengan hasil analisis yang diperoleh. Akurasi ditentukan sebagai % perolehan kembali (% *recovery*) analit yang ditambahkan. Akurasi menggambarkan sebaran galat atau kesalahan sistemik dari keseluruhan tahapan analisis. Pengurangan sumber sebaran galat bisa dengan pemakaian peralatan yang sudah dikalibrasi, penggunaan pelarut dan pereaksi yang baik, suhu yang terkontrol, pelaksanaannya yang cermat dan sesuai dengan prosedur (Harmita 2004). Penetapan akurasi minimal menggunakan 9 kali penetapan dengan 3 tingkatan konsentrasi berbeda, yang mencakup rentang yang telah ditentukan misalnya, 3 konsentrasi dan 3 kali replikasi untuk masing-masing konsentrasi (ICH 2005).

2. Precision (keseksamaan)

Keseksamaan merupakan ukuran yang menunjukkan tingkat kesesuaian antara hasil uji individual dengan cara diukur melalui penyebaran hasil individual 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 parameter uji batas yang didefinisikan sebagai jumlah terkecil analit sampel yang dapat dideteksi yang masih memberikan respon berarti (signifikan) dibandingkan dengan blangko. Batas kuantitasi didefinisikan sebagai banyaknya analit sampel yang masih dapat memenuhi kriteria cermat dan seksama. Batas kuantitasi merupakan parameter yang digunakan pada analisis renik (Harmita 2004).

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

Batas kuantifikasi adalah jumlah terkecil analit sampel yang dapat ditetapkan dengan akurasi dan presisi yang bisa diterima pada kondisi operasional metode yang digunakan sebagai batas dekeksi terkecil (Gandjar & Rohman 2007).

5. Linearitas dan rentang

Linearitas menyatakan kemampuan metode analisis memberikan respon secara langsung atau dengan bantuan perubahan matematik yang baik, berbanding lurus terhadap konsentrasi analit dalam sampel. Rentang metode menyatakan bahwa batas terendah dan batas tertinggi analit yang ditunjukkan dapat ditetapkan dengan keseksamaan, kecermatan, dan linearitas yang bisa diterima (Harmita 2004).

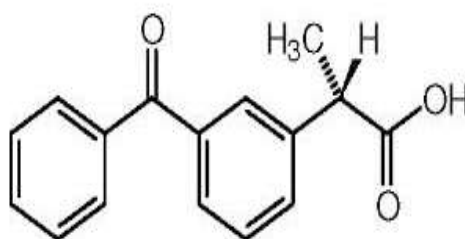
6. *Ruggedness* (kekasaran)

Kekasaran adalah derajat reproduibilitas hasil yang didapat di bawah berbagai kondisi yang diungkapkan sebagai % standar derivasi relatif (% RSD). Kondisi-kondisi ini antara lain laboraturium, alat, analis, reagen dan waktu percobaan yang berbeda (Harmita 2004).

G. Monografi Bahan

1. Ketoprofen

Ketoprofen dengan nama kimia acid-2-(3-Benzoylphenyl) propionic acid mempunyai rumus molekul $C_{16}H_{14}O_3$ dan bobot molekul 254,3 (Martindale 2009). Ketoprofen memiliki pemerian berupa serbuk hablur putih atau hampir putih, tidak atau hampir berbau. Ketoprofen praktis tidak larut dalam air, mudah larut dalam etanol, kloroform dan eter (USP 2012).



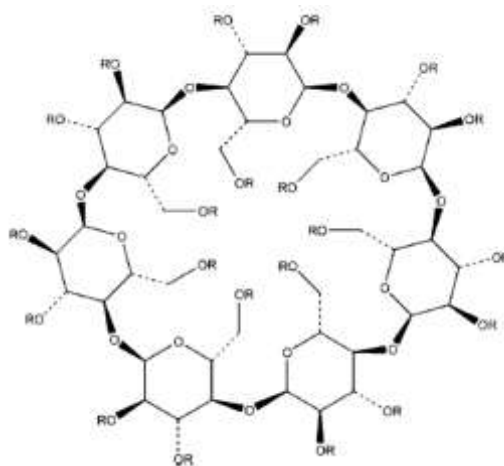
Gambar 6. Struktur ketoprofen (Martindale 2009)

Ketoprofen merupakan salah satu obat anti-inflamasi non steroid (OAINS) derivat asam propionat, turunan asam fenil alkanoat, dan banyak digunakan untuk mengobati gangguan muskuloskeletal dan sendi seperti *osteoarthritis* dan *rheumatoid arthritis* (Martindale 2009). Ketoprofen cepat diabsorpsi dengan kadar puncak dicapai 0,5-2 jam dan memiliki waktu paruh eliminasi kurang lebih 2-4 jam (Lacy *et al.* 2010). Ketoprofen memiliki titik lebur antara 93°C - 96°C dan kelarutan dalam air yaitu 0,13 mg/ml pada suhu 25°C (Khaleel 2011).

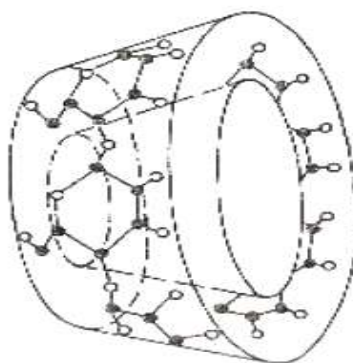
2. β -siklodekstrin

β -siklodekstrin ($C_{42}H_{70}O_{35}$) memiliki berat molekul 1135, berbentuk kristal dan tidak bersifat higroskopis. β -siklodekstrin biasanya digunakan dalam bentuk inklusi dengan beberapa molekul obat dengan tujuan utama untuk meningkatkan disolusi dan bioavailabilitas dengan cara meningkatkan kelarutan obat tersebut (Rowe *et al.* 2009). Bentuk molekul tidak berbentuk silindris melainkan berbentuk kerucut terpotong atau seperti ember (toroidal). Polaritas permukaan luar siklodekstrin bersifat hidrofil sedangkan polaritas rongga siklodekstrin bersifat lipofilik. Gugus –gugus hidroksi mengarah pada permukaan luar siklodekstrin dengan gugus hidrofil primer terletak pada sisi yang lebih

sempit sedangkan gugus hidrofil sekunder terletak pada sisi lain yang lebih lebar. Rongga siklodekstrin dihubungkan oleh kerangka karbon dan atom-atom oksigen dari residu glukosa, yang mana memberikan sifat lipofilik (Loftsson *et al.* 2004, 2005).



Gambar 7. Struktur kimia β -siklodekstrin (Rowe *et al.* 2009)



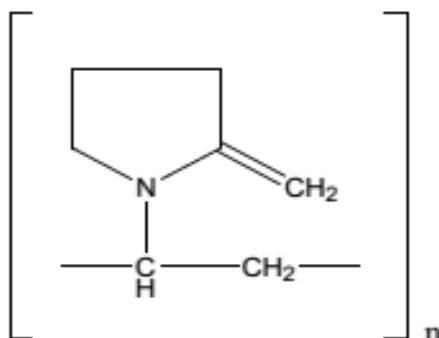
Gambar 8. Struktur toroidal β -siklodekstrin (Loftsson *et al.* 2011)

β -siklodekstrin merupakan suatu oligosakarida siklik dari 7 unit glukosa. Sifat fisika kimia dari β -siklodekstrin, terutama sangat cocok untuk digunakan sebagai pembawa molekul-molekul dari obat-obat lipofilik (Vikesh *et al.* 2009). Pemakaian β -siklodekstrin pada formulasi tablet oral biasanya digunakan dalam metode granulasi basah atau kempa langsung. β -siklodekstrin memiliki sifat alir yang kurang baik sehingga dibutuhkan pelicin (Rowe *et al.* 2009).

3. Crospovidone CLM

Crospovidone CLM memiliki nama kimia 1-Ethenyl-2-pyrrolidine homopolymer dengan rumus empiris $(C_6H_9NO)_n$ dan bobot molekul lebih dari

1.000.000. *Crospovidone* CLM merupakan serbuk putih halus sampai cream, tidak berbau, tidak berasa, *free flowing*, higroskopis dan memiliki beberapa sinonim seperti *Crospovidonum*, *Crospopharm*, *crosslinked povidone*, dan Kollidone CL, Kollidon CL-M, Polyplasdone XL, Polyplasdone XL-10, dan PVPP (Rowe *et al.* 2009).

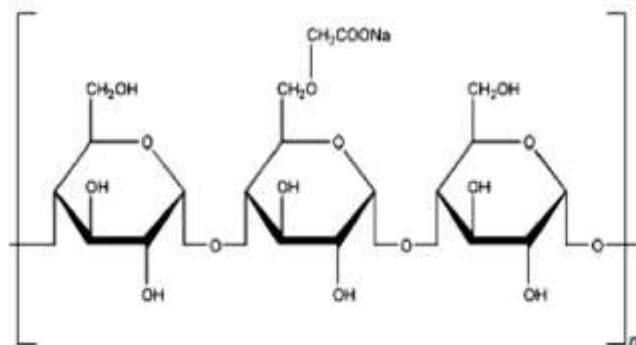


Gambar 9. Struktur *crospovidone* CLM (Rowe *et al.* 2009)

Crospovidone CLM adalah *superdisintegrant* yang biasa digunakan dalam formulasi tablet dengan konsentrasi 2-5% untuk metode kempa langsung, granulasi basah dan granulasi kering (Rowe *et al.* 2009). *Crospovidone* CLM memiliki ukuran 3-10 μm (CL 110-130 μm , CLF 20-40 μm , CLSF 10-30 μm) (BASF 2011). *Crospovidone* CLM memiliki struktur yang sangat berpori yang akan memfasilitasi penyerapan air ke dalam tablet serta tidak membentuk gel saat kontak dengan air sehingga mampu mempercepat waktu disintegrasi tablet. *Crospovidone* CLM merupakan bahan penghancur yang memiliki sifat kompresibilitas lebih baik dibandingkan dengan bahan penghancur yang lain (Bala *et al.* 2012).

4. *Sodium Starch Glycolate*

Sodium starch glycolate mempunyai beberapa sinonim seperti *carboxymethyl starch*, *sodium salt*, *starch carboxymethyl ether*, *carboxymethylamylum natricum*, Explotab, Explosol, Primojel, Tablo, dan Vivastar P. *Sodium starch glycolate* berupa serbuk putih atau hampir putih, bersifat *free flowing* dan higroskopik, sehingga harus disimpan pada wadah tertutup rapat untuk menghindari penggumpalan karena kelembaban dan temperatur (Rowe *et al.* 2009).

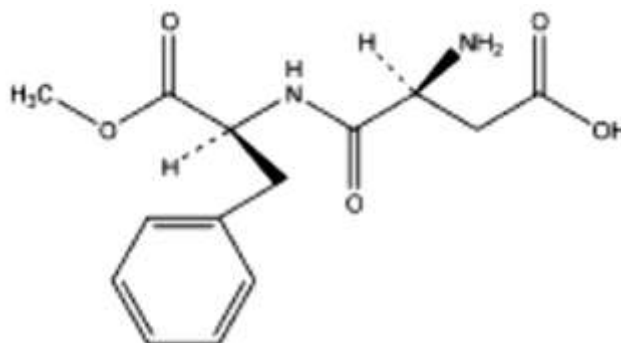


Gambar 10. Struktur *sodium starch glycolate* (Rowe *et al.* 2009)

Sodium starch glycolate digunakan sebagai bahan penghancur dalam formulasi tablet yang dilakukan dengan metode kempa langsung atau granulasi basah. Konsentrasi yang biasa digunakan adalah 2-8% dari bobot tablet, dengan konsentrasi optimum sekitar 4%, meskipun dalam banyak kasus konsentrasi 2% sudah cukup menghasilkan tablet yang baik. Tablet hancur terjadi karena penyerapan air yang cepat ke dalam tablet dan kemampuan mengembangnya (*swelling*) (Mangal *et al.* 2012). Partikel bahan penghancur akan mengembang ketika kontak dengan air dan terjadi gaya tolak menolak antartpartikel penyusun tablet membuat tablet hancur (Khairnar *et al.* 2014).

5. Aspartam

Aspartam memiliki nama kimia N-L-a-Aspartyl-L-Phenylalanine 1-methyl ester dengan rumus molekul $C_{14}H_{18}N_2O_5$ dan bobot molekul sebesar 294,30. Beberapa sinonim aspartam diantaranya *aspartanum*, APM, *aspartyl phenylamine methyl ester*, *Canderel*, *Equal*, *NutraTaste*, *NutraSweet*, *Pal Sweet*, dan *Sanecta*. Aspartam memiliki pemerian berupa serbuk putih, hampir tidak berbau dengan rasa yang sangat manis (Rowe *et al.* 2009).

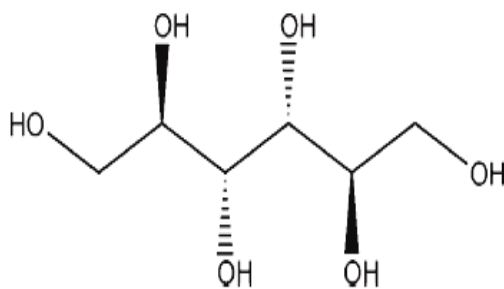


Gambar 11. Struktur kimia aspartam (Rowe *et al.* 2009)

Aspartam pada formulasi sediaan tablet digunakan sebagai bahan pemanis. Aspartam memiliki tingkat kemanisan 180-200 kali lebih tinggi dibandingkan sukrosa, sehingga dapat digunakan untuk menutupi rasa yang kurang menyenangkan pada bahan-bahan obat.

6. Manitol

Manitol adalah alkohol gula yang terbentuk secara alamiah. Bahan ini merupakan isomer dari sorbitol, tetapi memiliki kumpulan sifat-sifat fisik dan konfigurasi kimia (susunan) yang berbeda. Penggunaan manitol untuk tablet kempa langsung memerlukan perbaikan karakteristik aliran dan kompresi, sehingga bahan ini digunakan dalam bentuk granul. Manitol memiliki tingkat kemanisan 50% lebih besar dibandingkan sukrosa dan memberikan sensasi dingin yang menyenangkan dalam mulut ketika tablet melarut (Siregar & Wikarsa 2010).

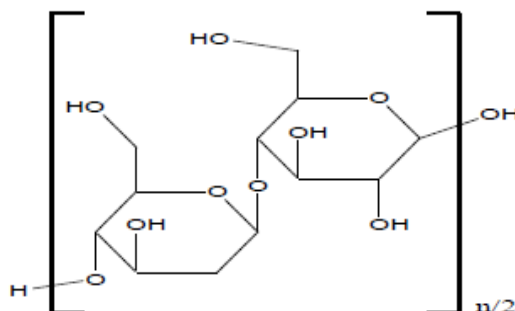


Gambar 12. Struktur manitol (Rowe *et al.* 2009)

Manitol memiliki rumus molekul $C_6H_{14}O_6$ dan bobot molekul 182,17. Manitol juga dikenal sebagai *coryceptic acid*, *manna sugar*, *D-manitol*, *D-mannite*, *mannogem*, *manitolum*, dan *pearlitol*. Pemerian manitol berupa kristal putih atau berupa granul yang mudah mengalir, tidak berbau dan bersifat *free flowing*. Manitol sebagian besar digunakan dalam farmasi sebagai bahan pengisi tablet pada konsentrasi 10-90% b/b (Rowe *et al.* 2009).

7. Microcrystalline cellulose PH 102

Microcrystalline cellulose PH 102 merupakan produk merk dagang dari FMC Biopolymer dengan komponen penyusunnya adalah *microcrystalline cellulose*. *Microcrystalline cellulose* memiliki rumus empirik $(C_6H_{10}O_5)_n$ dan bobot molekul sebesar 36.000 dengan pemerian berupa bentuk partikel yang berpori, berwarna putih atau tidak berwarna dan tidak berasa.



Gambar 13. Struktur *microcrystalline cellulose* PH 102 (Rowe *et al.* 2009)

Microcrystalline cellulose PH 102 memiliki ukuran partikel dengan diameter rata-rata 100 μm serta kandungan air $\leq 5\%$ membuat Avicel PH 102 memiliki sifat kompresibilitas campuran bahan tablet yang baik sehingga cocok digunakan pada pembuatan tablet dengan metode kempa langsung.

Penggunaan *microcrystalline cellulose* dalam formulasi sediaan tablet memiliki fungsi yang bermacam-macam sesuai dengan konsentrasi yang digunakan. Fungsi *microcrystalline cellulose* dalam formulasi tablet ditunjukkan pada tabel 2.

Tabel 2. Fungsi *microcrystalline cellulose* pada berbagai konsentrasi (Rowe *et al.* 2009)

Fungsi	Persentase terhadap bobot tablet (%)
Adsorben	20-90
Antiadheren	5-20
Pengikat/pengisi kapsul	20-90
Penghancur	5-15
Filler Binder	20-90

8. Talk

Talk dengan rumus molekul $\text{Mg}_6(\text{Si}_2\text{O}_5)_4(\text{OH})_4$ adalah magnesium silikat hidrat alam yang terkadang mengandung sedikit aluminium silikat. Pemerian talk berupa serbuk hablur sangat halus, putih atau putih kelabu, mengkilat, mudah melekat pada kulit, dan bebas dari butiran. Talk biasanya digunakan sebagai glidan dan lubrikan dengan konsentrasi 1-10% (DepKes 1995).

9. Magnesium stearat

Magnesium stearat dengan rumus molekul $\text{C}_{36}\text{H}_{70}\text{MgO}_4$ merupakan senyawa magnesium dengan campuran asam-asam organik padat yang diperoleh dari lemak dan berfungsi sebagai bahan pelicin tablet. Magnesium stearat dalam

berbagai perbandingan tidak kurang dari 6,8% dan tidak lebih dari 8,3% MgO. Pemeriananya berupa serbuk halus, putih, licin, dan mudah melekat pada kulit, berbau khas lemah. Magnesium stearat praktis tidak larut dalam air, etanol dan eter (DepKes 1995). Magnesium stearat digunakan sebagai *lubricant* dalam pembuatan tablet pada konsentrasi antara 0,25-5,0% b/b (Allen 2011).

H. Landasan Teori

Ketoprofen merupakan derivat dari asam propionat yang diketahui memiliki efek anti-inflamasi, analgetik, dan antipiretik. Ketoprofen digunakan secara luas pada penyakit inflamasi akut maupun kronik dan pada pengobatan *rheumatoid arthritis, osteoarthritis, ankylosing spondylitis* (rematik sistemik), dan nyeri perut yang berhubungan dengan menstruasi (Rencber *et al.* 2009). Ketoprofen merupakan salah satu obat yang secara komersial ada dalam bentuk tablet konvensional, dimana penggunaannya menimbulkan masalah untuk anak-anak dan orang tua yang memiliki kesulitan menelan (Rachmawati *et al.* 2011). Dampaknya pasien menjadi tidak patuh dalam mengonsumsi obat, dan menyebabkan efek terapi obat tidak tercapai. FDT dapat disarankan sebagai solusi untuk mengatasi masalah tersebut. FDT larut dengan cepat di dalam saliva tanpa membutuhkan air. Tablet dengan mudah larut atau hancur di dalam saliva umumnya kurang dari 1 menit (Nagar *et al.* 2011, 2015).

Metode yang digunakan dalam pembuatan FDT adalah metode kempa langsung. Metode kempa langsung merupakan metode yang sederhana dengan tahap produksi yang singkat. Pembuatan formulasi FDT menggunakan kombinasi satu atau lebih *superdisintegrant* (Sri *et al.* 2012). *Superdisintegrant* merupakan bahan yang menyebabkan tablet hancur dengan cepat menjadi partikel-partikel kecil kemudian akan larut dengan cepat atau dengan kata lain *superdisintegrant* mempercepat waktu hancur tablet. *Superdisintegrant* umumnya digunakan pada konsentrasi rendah sekitar 1-10% dari total bobot tablet (Priyanka & Vandana 2013). *Superdisintegrant* yang dapat ditambahkan dalam pembuatan FDT, antara lain *crospovidone CLM* dan *sodium starch glycolate*.

Crospovidone CLM merupakan *superdisintegrant* yang tidak larut dalam air, tapi dengan cepat terdispersi dan mengembang ketika kontak dengan air. Kecepatan mengembang dan luas permukaannya lebih besar jika dibandingkan dengan *superdisintegrant* yang lain. Konsentrasi efektif *crospovidone* CLM yang digunakan antara 1-3% dari berat total tablet (Pahwa & Gupta 2011). Struktur partikelnya yang sangat berpori dapat dengan cepat mengabsorpsi medium ke dalam tablet melalui aksi kapiler serta mempercepat waktu pembasahan dan waktu hancur tablet tanpa membentuk gel (Mangal *et al.* 2012). *Crospovidone* CLM untuk beberapa kasus lain, digunakan sebagai bahan tambahan untuk memperbaiki kekerasan tablet. *Crospovidone* CLM dapat meminimalkan deformasi plastik oleh kompresi karena *crospovidone* CLM dapat menjaga ruang udara antara partikel setelah pentabletan. Kekerasan akan berkurang jika penggunaan *crospovidone* CLM meningkat (Mohamed *et al.* 2012).

Superdisintegrant lain yaitu *sodium starch glycolate* biasanya digunakan pada konsentrasi 2-8% b/b, dengan konsentrasi optimum sekitar 4%, meskipun dalam banyak kasus konsentrasi 2% sudah cukup menghasilkan tablet yang baik. Tablet hancur terjadi karena penyerapan air yang cepat ke dalam tablet dan kemampuan mengembangnya (*swelling*) (Mangal *et al.* 2012). Penggunaan *sodium starch glycolate* pada konsentrasi lebih dari 8% akan cenderung membentuk gel (Pahwa & Gupta 2011). *Sodium starch glycolate* memiliki sifat deformasi plastik ketika tablet dikempa sehingga ikatan antar partikel menjadi lebih kuat dan bisa meningkat kekerasan tablet (Shihora & Panda 2011). Penelitian yang dilakukan oleh Agustinasari (2015) menunjukkan bahwa penggunaan *crospovidone* dan *sodium starch glycolate* dengan konsentrasi yang rendah dapat meningkatkan kekerasan dan menurunkan kerapuhan. Lestari (2015) dalam penelitiannya menyatakan bahwa, peningkatan proporsi *crospovidone* mampu menurunkan waktu disintegrasi dan waktu pembasahan, sedangkan peningkatan proporsi *sodium starch glycolate* mampu meningkatkan rasio absorpsi air, dengan konsentrasi optimum *crospovidone* 5% dan *sodium starch glycolate* 2%.

Kombinasi mekanisme *crospovidone* CLM dan *sodium starch glycolate* berupa *wicking* dan *swelling* diharapkan mampu memberikan pengaruh terhadap sifat fisik tablet FDT ketoprofen kompleks inklusi β -siklodekstrin.

I. Hipotesis

1. Penggunaan kombinasi antara *crospovidone* CLM dan *sodium starch glycolate* akan memberikan pengaruh terhadap sifat fisik FDT ketoprofen kompleks inklusi β – siklodekstrin seperti kekerasan, kerapuhan, waktu hancur *in vitro-in vivo*, waktu pembasahan, dan pelepasan obat.
2. Perbandingan konsentrasi tertentu *crospovidone* CLM dan *sodium starch glycolate* diduga menghasilkan tablet FDT ketoprofen kompleks inklusi β – siklodekstrin dengan waktu hancur singkat dan pelepasan obat yang dikehendaki.

BAB III

METODE PENELITIAN

A. Populasi dan Sampel

Populasi adalah semua objek yang menjadi sasaran dalam penelitian. Populasi yang digunakan dalam penelitian ini adalah *fast disintegrating tablets* (FDT) ketoprofen.

Sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah FDT ketoprofen yang dibuat dengan kombinasi poporsi *superdisintegrant crospovidone* CLM dan *sodium starch glycolate* yang berbeda-beda.

B. Variabel Penelitian

1. Identifikasi variabel penelitian

Variabel utama adalah variabel yang terdiri dari variabel bebas, variabel tergantung dan variabel kendali. Variabel utama dalam penelitian ini adalah formula dari FDT ketoprofen yang dibuat dengan kombinasi *superdisintegrant crospovidone* CLM dan *sodium starch glycolate* yang berbeda-beda poporsinya.

2. Klasifikasi variabel utama

Variabel utama yang digunakan dalam penelitian ini adalah variabel bebas, variabel tergantung dan variabel kendali.

Variabel bebas adalah variabel yang sengaja direncanakan untuk diteliti pengaruhnya terhadap variabel tergantung. Variabel bebas dalam penelitian ini adalah proporsi kombinasi *superdisintegrant crospovidone* CLM dengan *sodium starch glycolate*.

Variabel tergantung adalah titik pusat permasalahan yang merupakan pilihan dalam penelitian ini atau titik pusat persoalan yang merupakan kriteria penelitian ini. Variabel tergantung dalam penelitian ini adalah sifat fisik massa serbuk tablet yaitu waktu alir dan sifat fisik tablet meliputi keseragaman bobot, keseragaman kandungan, kekerasan, kerapuhan, waktu hancur *in vitro* dan *in vivo*, waktu pembasahan, pelepasan obat, dan uji tanggap rasa.

Variabel terkontrol adalah variabel yang dianggap berpengaruh terhadap variabel terikat selain variabel bebas, sehingga perlu ditetapkan kualifikasinya agar hasil yang didapatkan tidak terbiaskan dan dapat diulang dalam penelitian ini. Variabel terkontrol dalam penelitian ini adalah proses pencetakan FDT dengan metode kempa langsung (alat, lama pencampuran, ukuran ayakan, kecepatan putaran *mixer*, tekanan pada saat mencetak) dan metode uji disolusi (suhu, intensitas pengujian, volume medium dan jenis medium).

3. Definisi operasional variabel utama

FDT ketoprofen merupakan tablet yang dapat hancur atau melarut saat kontak dengan air liur tanpa membutuhkan air untuk membantu menelan dengan menggunakan kombinasi *superdisintegrant crospovidone* CLM dan *sodium starch glycolate* dan dibuat menggunakan metode kempa langsung.

Waktu alir adalah waktu yang diperlukan serbuk atau granul sebanyak 100 gram untuk mengalir melalui corong.

Keseragaman sediaan adalah besar dan kecilnya penyimpangan keseragaman bobot tablet yang dihasilkan dibandingkan terhadap rata-rata tablet.

Kekerasan tablet adalah batasan yang dipakai untuk menggambarkan ketahanan FDT melawan tekanan-tekanan mekanik seperti goncangan, kikisan, dan terjadinya keretakan tablet selama pengemasan, pengangkutan, dan pemakaian dengan alat uji *hardness tester*.

Kerapuhan tablet adalah massa partikel yang dilepaskan / terkikis dari tablet akibat adanya getaran mekanik/gejakan diukur dengan menggunakan *friability tester*.

Waktu hancur tablet atau uji *in vitro* dari FDT adalah waktu yang diperlukan oleh tablet untuk dapat terdisintegrasi menjadi *fine particle*.

Waktu pembasahan adalah waktu yang dibutuhkan tablet untuk terbasahi seluruhnya, ketika tablet diuji dan diletakkan diatas kertas saring dalam petri yang diberi 10 ml *aquadestilata*.

Uji tanggap rasa atau uji secara *in vivo* dari ODTs adalah uji yang dilakukan dengan sejumlah 20 responden, responden berkesempatan merasakan satu tablet dari lima formula dan mendapat angket verifikasi sediaan.

Disolusi adalah proses melarutnya FDT ketoprofen dari sediaan padat dalam medium disolusi atau hilangnya kohesi suatu padatan karena aksi dari cairan yang menghasilkan suatu dispersi homogen bentuk ion (dispersi molekuler).

Proses pencetakan FDT ketoprofen menggunakan metode kempa langsung yaitu tablet dikempa langsung dari campuran zat aktif dan eksipien yang mengalir dengan seragam kedalam lubang kempa dan terbentuk suatu padatan yang kokoh.

C. Bahan dan Alat

1. Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah ketoprofen (Dexa Medica, Palembang), *crospovidone* CLM (Dexa Medica, Palembang), *sodium saccharin glycolate* (Dexa Medica, Palembang), *Microcrystalline Cellulose* PH 102 (Dexa Medica, Palembang), manitol (Dexa Medica, Palembang), β -siklodekstrin (Kimia Farma, Bandung), aspartam, magnesium stearat, talk, larutan dapar fosfat pH 7,5, KH_2PO_4 , Na_2HPO_4 , asam fosfat, *aquadestilata*, *methylene blue*. Semua bahan derajat farmasi (*pharmaceutical grade*).

2. Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah mortir, stamper, berbagai peralatan gelas (labu takar, gelas ukur, cawan petri dll), *stopwatch*, mesin tablet (*single punch*), timbangan listrik, pH meter, *hardness-tester* (Vanguard Pharmaceutical Machinery, INC, USA), *friabilator* (DiSTEK DF-3), perangkat *disolution tester* (USP XXIV), spektrofotometer UV-Visible (GENESYS 10S), spektrofotometer FTIR, *Differential Scanning Colorimetry* (DSC).

D. Jalannya Penelitian

1. Pembuatan kurva baku ketoprofen dengan metode spektrofotometri UV

1.1 Pembuatan larutan dapar fosfat pH 7,5. Sebanyak 1,46 gram kalium dihidrogen fosfat (KH_2PO_4) dan 20,06 gram natrium fosfat dibasa (Na_2HPO_4) dilarutkan dengan 900 ml *aquadestilata*, kemudian ditambahkan asam fosfat (H_3PO_4) sampai diperoleh pH 7,5 (DepKes 2014).

1.2 Pembuatan larutan induk. Pembuatan larutan induk ketoprofen dilakukan dengan menimbang 100 mg ketoprofen, kemudian dilarutkan dengan etanol p.a sampai 100 ml. Sebanyak 10 ml larutan induk kemudian diambil dan diencerkan menggunakan larutan dapar fosfat pH 7,5 dan *aquadestilata* masing-masing sampai 100 ml, sehingga diperoleh larutan dengan kadar 100 ppm.

1.3 Penentuan panjang gelombang maksimum. Larutan induk ketoprofen dibuat konsentrasi 12 ppm dibaca absorbansinya pada rentang panjang gelombang 200-300 nm dengan spektrofotometer UV, sehingga akan diperoleh panjang gelombang maksimum yang memiliki nilai serapan paling tinggi pada pelarut dapar fosfat pH 7,5 dan *aquadestilata* (Shirsand 2010).

1.4 Penetapan *operating time*. Larutan induk ketoprofen dibuat konsentrasi 12 ppm dibaca pada panjang gelombang maksimum dimulai dari menit 0 sampai menit tertentu (30 menit) hingga diperoleh nilai absorbansi yang stabil (Shirsand 2010).

1.5 Pembuatan kurva baku. Larutan induk ketoprofen dibuat menjadi seri konsentrasi 4 ppm, 5 ppm, 6 ppm, 8 ppm, 10 ppm, dan 12 ppm. Seri larutan tersebut diukur serapannya dengan spektrofotometer UV pada panjang gelombang maksimum ketoprofen. Serapan yang diperoleh dibuat kurva regresi linear antara kadar ketoprofen dan serapannya sehingga diperoleh persamaan regresi linear (Yadav 2014).

2. Pembuatan kompleks inklusi dengan metode *kneading*

Kompleks inklusi ketoprofen dan β -siklodekstrin dengan perbandingan molar 1:1 dilakukan dengan metode *kneading*. 112 gram β -siklodekstrin dan 25 gram ketoprofen ditambahkan sebagian kecil pelarut air-etanol (1:1) sampai membentuk pasta dalam mortir selama 45 menit. Massa *kneading* diayak dengan saringan No.16 kemudian dikeringkan dalam oven pada suhu 60°C hingga kering dan diayak dengan saringan No. 18 (Tayade 2006).

3. Kelarutan ketoprofen

Sebanyak 25 mg ketoprofen ditambahkan dengan 10 ml *aquadestilata* di dalam vial. Vial dikocok dalam *mechanical shaker* selama 5 jam. Larutan

kemudian disaring dengan kertas saring Wathmann No. 1, kemudian dibaca pada λ_{max} ketoprofen (Dixit *et al.* 2013).

4. Kelarutan kompleks inklusi

Kompleks inklusi setara 25 mg ketoprofen ditambah dengan 10 ml *aquadestilata* di dalam vial. Vial dikocok dalam *mechanical shaker* selama 5 jam. Larutan kemudian disaring dengan kertas saring Wathmann No. 1, kemudian dibaca pada λ_{max} ketoprofen (Dixit *et al.* 2013).

5. Penetapan kadar ketoprofen dalam kompleks inklusi β -siklodekstrin

Penetapan kadar total ketoprofen dalam kompleks inklusi β -siklodekstrin dilakukan dengan menimbang sejumlah mg serbuk inklusi setara dengan 25 mg ketoprofen, dimasukkan kedalam labu ukur 50 ml dan dilarutkan dengan dapar fosfat pH 7,5 sampai 50 ml kemudian disaring. Penetapan kadar ketoprofen dalam kompleks inklusi β -siklodekstrin dilakukan dengan menimbang sejumlah mg serbuk inklusi setara dengan 25 mg ketoprofen kemudian dicuci dengan etanol 96% untuk menghilangkan ketoprofen bebas dan kering anginkan, dimasukkan ke dalam labu ukur 50 ml dan dilarutkan dengan dapar fosfat pH 7,5 sampai 50 ml kemudian disaring. Larutan dibaca serapannya pada *operating time* dan panjang gelombang maksimum ketoprofen. Kadar dihitung dengan persamaan kurva kalibrasi. Hasil absorban pembacaan tersebut, digunakan untuk menghitung jumlah mg ketoprofen dalam tiap mg sampel inklusi.

6. Karakterisasi kompleks inklusi

6.1 *Fourier transform infrared (FTIR) spectroscopy.* Sampel sebanyak 2 mg dicampur dengan 200 mg KBr kering kemudian dikompres dalam *transparent disk*. Spektra IR direkam dalam rentang bilangan gelombang 450-4000 cm^{-1} dan resolusinya diatur 1 cm^{-1} (Tayade *et al.* 2006).

6.2 *Differential scanning calorimetry (DSC).* Sampel (2-8 mg) dilapiskan pada alas panci alumanium dan dipaparkan panas di dalam instrumen DSC menggunakan gas nitrogen 30 ml/ menit. Kecepatan pemanasan diatur 10 $^{\circ}\text{C}$ /menit dalam rentang suhu 30 $^{\circ}\text{C}$ -300 $^{\circ}\text{C}$ (Tayade *et al.* 2006).

7. Rancangan formula FDT ketoprofen

Tabel 3. Formula FDT ketoprofen menggunakan *superdisintegrant* *crospovidone* dan *sodium starch glycolate* dalam satuan mg

Bahan	F1	F2	F3	F4	F5
Kompleks*	137	137	137	137	137
<i>Crospovidone</i> CLM	10	7,5	5	2,5	0
<i>Sodium starch glycolate</i>	0	2,5	5	7,5	10
Manitol	20	20	20	20	20
<i>Microcrystalline Cellulose</i> PH 102	25	25	25	25	25
Aspartam	6	6	6	6	6
Mg. Stearat	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Talk	1,8	1,8	1,8	1,8	1,8
Total	200	200	200	200	200

Keterangan :

* = kompleks hasil metode *kneading* yang setara dengan 25 mg ketoprofen

Formula I = *crospovidone* CLM 100%; *sodium starch glycolate* 0%

Formula II = *crospovidone* CLM 75%; *sodium starch glycolate* 25%

Formula III = *crospovidone* CLM 50%; *sodium starch glycolate* 50%

Formula IV = *crospovidone* CLM 25%; *sodium starch glycolate* 75%

Formula V = *crospovidone* CLM 0%; *sodium starch glycolate* 100%

8. Pengujian sifat fisik massa campuran serbuk

8.1 Pengujian waktu alir. Pengujian waktu alir menggunakan metode corong. Sebanyak 100 gram serbuk massa dimasukkan ke dalam corong dengan sisi bawah corong telah ditutup. Penutup corong dibuka bersamaan dengan berjalannya waktu pada *stopwatch* hingga semua serbuk keluar dari corong dan *stopwatch* dihentikan. Waktu alir dihitung berdasarkan waktu yang dibutuhkan massa tablet melewati corong. Serbuk dikatakan mempunyai sifat alir yang baik jika waktu alirnya ≤ 10 detik. Pengujian dilakukan sebanyak 3 kali dan dihitung puratanya.

8.2 Pengujian sudut diam. Sebanyak 100 gram serbuk dialirkan melalui corong kemudian jatuh di atas permukaan yang rata membentuk ongkongan kerucut yang stabil, sudut diamnya dapat diukur dengan menghitung diameter dan tinggi kerucut terlebih dahulu. Karakterisasi serbuk yang baik memiliki nilai sudut diam berkisar antara 25° sampai 45° . Sudut diam dihitung menggunakan persamaan berikut:

$$\text{Tg } \alpha = h/r \dots\dots\dots(2)$$

Keterangan :

h = tinggi kerucut

r = jari-jari kerucut

8.3 Pengujian kandungan lembab. Pengujian dilakukan dengan menggunakan alat *moisture balance*, dengan cara 2 gram massa tablet dimasukkan ke dalam alat sampai alat selesai beroperasi dan % angka yang dihasilkan konstan. Persentase angka yang muncul adalah nilai kandungan lembab massa tablet. Pengujian dilakukan sebanyak 3 kali dan dihitung puratanya.

9. Pembuatan FDT ketoprofen secara kempa langsung

Pembuatan FDT ketoprofen menggunakan metode kempa langsung. Manitol sebelum digunakan terlebih dahulu digranul dengan cara, manitol digerus dengan menggunakan mortir dan stamper sampai halus lalu ditambahkan dengan etanol 96% sedikit demi sedikit hingga terbentuk massa granul, kemudian diayak menggunakan ayakan nomor 18 lalu di angin-anginkan sampai kering.

Pembuatan massa tablet ketoprofen dilakukan dengan cara mencampurkan kompleks ketoprofen- β -siklodekstrin dengan eksipien lain (*Crospovidone* CLM, *sodium starch glycolate*, aspartam, *Microcrystalline Cellulose* PH 102, granul manitol) pada masing-masing formula sampai homogen menggunakan *mixer cup* kecepatan 25 rpm selama 15 menit, kemudian ditambahkan magnesium stearat dan talk dicampur selama 4 menit.

Tablet dikempa menggunakan mesin *single punch* dengan bobot diatur 200 mg dengan tekanan kompresi yang sama. Tablet yang didapat dievaluasi terhadap sifat fisik tablet yaitu uji keseragaman bobot, uji keseragaman kandungan, kekerasan, kerapuhan, waktu hancur *in vivo* dan *in vitro*, waktu pembasahan, uji disolusi *in vitro*, dan uji tanggap rasa.

10. Validasi metode

10.1 Accuracy (ketepatan). Kecermatan ditentukan dengan dua cara yaitu metode simulasi (*spiked-placebo recovery*) atau metode penambahan baku (*standard addition method*). Penetapan *recovery* dengan metode *spiking*, ketoprofen dengan 3 kadar yang berbeda yaitu 20 mg, 25 mg, dan 30 mg ditambahkan campuran bahan tambahan tablet FDT ketoprofen dengan berat total 200 mg, dimasukkan dalam labu takar 25 ml dan ditambahkan dengan etanol p.a sampai tanda batas, kemudian disaring dan diambil 0,5 ml dimasukkan dalam labu takar 50 ml dan diencerkan dengan larutan dapar fosfat pH 7,5 sampai 50 ml.

Larutan dibaca serapannya dengan spektrofotometer UV pada *operating time* panjang gelombang maksimum ketoprofen. Kadar ketoprofen ditentukan dengan persamaan kurva kalibrasi, serta dihitung terhadap % *recovery* (Harmita 2004).

10.2 Precision (keseksamaan). Serbuk ketoprofen dibuat dengan konsentrasi 80%, 100%, 120% dengan kadar ketoprofen yaitu 20 mg, 25 mg, dan 30 mg dengan berat total 200 mg. Hitung simpangan baku (SD) dan simpangan baku relatif (RSD). Standar deviasi merupakan akar jumlah kuadrat deviasi masing-masing penetapan terhadap *mean* dibagi dengan derajat kebebasan. Standar deviasi dinyatakan dengan rumus :

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

Keterangan :

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 $SD = \sqrt{v} \dots\dots\dots(4)$

Nilai SD dari serangkaian pengukuran yang semakin kecil sebanding dengan semakin cepatnya metode yang digunakan (Gandjar & Rohman 2007).

Standar deviasi relatif (RSD) atau *coefficient of variation* (CV) umumnya dinyatakan dalam %. Nilai RSD dari serangkaian pengukuran yang semakin kecil sebanding dengan semakin tepatnya metode yang digunakan. Standar deviasi relatif dinyatakan dengan rumus :

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

Keterangan :

RSD = standar deviasi relatif (%)

SD = standar deviasi

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

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

Batas deteksi (LOD) dan batas kuantifikasi (LOQ) ditentukan dari hasil

perhitungan persamaan kurva kalibrasi, dengan persamaan (6) dan (7) (Gandjar & Rohman 2012).

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

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

Keterangan :

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

b = slope persamaan regresi linear kurva kalibrasi

10.4 Linieritas dan rentang. Konsentrasi seri larutan dibuat berbeda yaitu 50-150% kadar analit dalam sampel, sebagai parameter adanya hubungan linear digunakan koefisien korelasi r pada analisis regresi linier $Y = a + bx$. Hubungan linier tercapai jika nilai $r = +1$ atau -1 (bergantung pada arah baris) dan nilai $b = 0$, sedangkan sensitifitas analisis seperti instrumen yang digunakan ditunjukkan oleh nilai a.

11. Pengujian sifat fisik tablet

11.1 Uji keseragaman bobot. Sebanyak 20 tablet ditimbang satu persatu kemudian dihitung bobot rata-rata tiap tablet. Penyimpang bobot tiap tablet ditentukan dari harga ketetapan pada kolom A dan dari harga ketetapan kolom B (DepKes 1979). Uji keseragaman bobot dapat dilakukan dengan menentukan simpangan baku dan koefisien variasi dari tablet tersebut. Koefisien variasi (*coefficient of variation*) yang diterima bernilai $\leq 5\%$ dari tablet.

11.2 Uji keseragaman kandungan. Sebanyak 10 tablet diambil secara acak dan ditimbang satu persatu. Kandungan zat aktif tiap tablet ditentukan dengan cara satu tablet digerus, dimasukkan kedalam labu ukur 50 ml dan dilarutkan dengan dapar fosfat pH 7,5 sampai 50 ml kemudian disaring. Larutan dibaca serapannya pada *operating time* dan panjang gelombang maksimum ketoprofen. Kadar dihitung dengan persamaan kurva kalibrasi.

11.3 Uji kekerasan tablet. Kekerasan tablet diuji dengan alat *hardness tester* dengan skala awal nol. Tablet diletakkan antara celah pada alat dengan posisi tegak lurus. Putar skrup hingga tablet pecah. Kekerasan tablet yang diuji ditunjukkan pada skala yang terbaca saat tablet pecah dalam satuan kg. Pengujian dilakukan sebanyak 6 kali dan dihitung puratanya (DepKes 1979).

11.4 Uji kerapuhan tablet. Sebanyak 20 tablet yang sebelumnya telah dibebaskan, ditimbang (bobot awal), selanjutnya dimasukkan dalam alat *friability tester* dengan pengaturan kecepatan 25 rpm selama 4 menit, kemudian tablet dibebaskan dan ditimbang lagi (bobot akhir). Kerapuhan tablet dapat dihitung berdasarkan :

$$\text{Kerapuhan} = \frac{\text{bobot awal} - \text{bobot akhir}}{\text{bobot awal}} \times 100\% \dots\dots\dots(8)$$

Batas kerapuhan sediaan FDT yang dapat diterima yaitu tidak lebih dari 1% (Sahu *et al.* 2015).

11.5 Uji waktu hancur. Uji waktu hancur *in vitro* dilakukan dengan meletakkan tablet pada cawan petri berdiameter 10 cm yang sudah berisi *aquadestilata* sebanyak 20 ml. Waktu disintegrasi yang diperlukan oleh 6 tablet dicatat kemudian dihitung reratanya.

Uji waktu hancur *in vivo* dilakukan dengan meletakkan tablet di atas lidah responden sehat tanpa dikunyah ataupun ditambahkan air minum. Waktu yang dibutuhkan dari tablet diletakkan di atas lidah hingga tablet hancur sempurna dinyatakan sebagai waktu *hancur in vivo* (Sahu *et al.* 2015).

11.6 Uji waktu pembasahan. Kertas saring berdiameter 10 cm diletakkan di cawan petri berdiameter 10 cm yang telah berisi 10 ml *aquadestilata* mengandung *methylene blue* (10 ml dari 0,2% w/v). Tablet diletakkan di atas kertas saring yang basah. Waktu pembasahan tablet oleh larutan *methylene blue* dihitung dari waktu tablet diletakkan hingga pewarna mencapai permukaan atas tablet disebut dengan waktu pembasahan (Rajeshree *et al.* 2012). Pengujian dilakukan sebanyak 3 kali dan dihitung puratanya.

11.7 Uji tanggap rasa. Uji tanggap rasa dilakukan pada 20 responden sehat yang memiliki indra pengecap normal. Uji tanggap rasa dilakukan dengan meletakkan tablet di atas lidah tanpa dikunyah ataupun ditambahkan air minum. Responden memberikan pendapat terhadap rasa tablet yang dibuat berdasarkan selera dan dinilai berdasarkan kuisioner yang telah disediakan (Rajeshree *et al.* 2012).

12. Pengujian disolusi tablet

Uji disolusi menggunakan *apparatus* II USP model *paddle* dengan menggunakan larutan dapar fosfat pH 7,5 sebanyak 900 ml sebagai medium pada tiap labu disolusi. Pengujian dilakukan dengan suhu dikendalikan $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ dan kecepatan putaran *paddle* 50 rpm, kemudian tablet dimasukkan ke dalam medium disolusi. Sampel diambil sebanyak 10 ml pada menit ke 0,5; 1; 3 dan 5 menit. Setiap pengambilan sampel, medium baru ditambahkan ke dalam labu disolusi sebanyak volume sampel yang diambil. Sampel dianalisis menggunakan spektrofotometer UV-VIS pada panjang gelombang maksimum ketoprofen. Hasil absorbansi yang diperoleh dimasukkan dalam persamaan kurva baku digunakan untuk menentukan kadar pelepasan obat (DepKes 1995).

E. Analisis Hasil

Analisis hasil pengujian berbagai parameter tersebut dilakukan dengan dua cara yaitu:

1. Pendekatan teoritis

Data hasil penelitian berupa data uji sifat fisik campuran massa serbuk, data uji sifat fisik tablet, dan data uji kandungan tablet ketoprofen hingga data uji disolusi tablet ketoprofen yang diperoleh dibandingkan dengan persyaratan dalam Farmakope Indonesia dan literatur lainnya. Pengacuan terhadap referensi teori dilakukan untuk menghindari terjadinya kesalahan di dalam penelitian.

2. Pendekatan statistik

Data yang diperoleh dianalisis secara statistik dengan uji *kolmogorov-smirnov* untuk mengetahui distribusi data, jika terdistribusi normal selanjutnya data dianalisis menggunakan uji *one way analysis of variance* (ANOVA) dengan taraf kepercayaan 95%, apabila ada beda yang bermakna dilanjutkan dengan uji Turkey.

BAB IV

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

A. Kurva Kalibrasi

1. Penentuan panjang gelombang maksimum ketoprofen

Analisis dengan menggunakan panjang gelombang maksimum bertujuan untuk meningkatkan kepekaan dalam pengukuran serta meminimalkan kesalahan (Gandjar & Rohman 2007). Penentuan panjang gelombang maksimum dilakukan dengan *scanning* larutan ketoprofen dengan konsentrasi 12 ppm. Panjang gelombang maksimum ketoprofen dalam medium dapar fosfat pH 7,5 dan *aquadestilata* yang diperoleh dalam penelitian adalah 260 nm. Panjang gelombang yang sama juga didapat pada penelitian yang dilakukan oleh Tayade *et al.* (2006) dan Farmakope Indonesia edisi V.

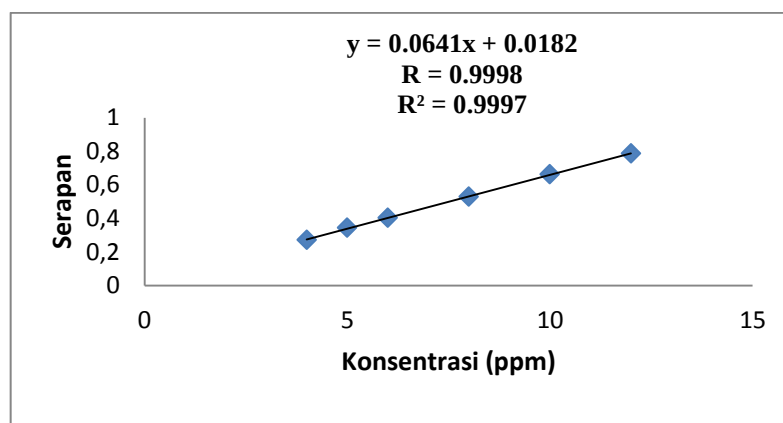
2. Penentuan *operating time*

Operating time dalam penelitian ini dilakukan karena reaksi ketoprofen mempunyai rentang kestabilan tertentu sehingga *operating time* digunakan untuk mengetahui waktu pengukuran yang stabil. Penentuan *operating time* pada penelitian ini dilakukan dengan mengukur larutan ketoprofen konsentrasi 12 ppm pada menit ke-0 hingga menit ke-30 dengan interval pengukuran 1 menit. Larutan yang stabil ditunjukkan dengan absorbansi yang tidak berubah pada waktu tertentu, hasil pemeriksaan *operating time* selama 30 menit menunjukkan bahwa larutan ketoprofen tidak mengalami perubahan absorbansi, sehingga dapat disimpulkan bahwa larutan ketoprofen stabil dan pengukuran dapat dilakukan pada menit ke-0 hingga menit ke-30.

3. Pembuatan kurva kalibrasi

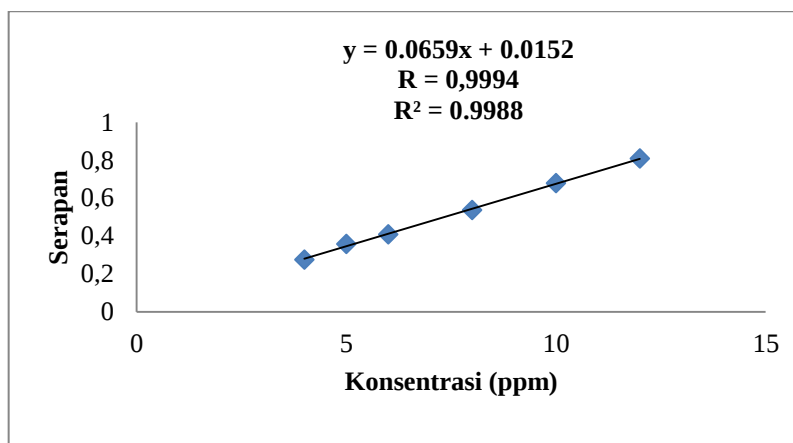
Kurva kalibrasi ketoprofen dibuat dalam 2 medium yaitu medium dapar fosfat PH 7,5 dan *aquadestilata*. Kurva kalibrasi ketoprofen dalam medium dapar fosfat pH 7,5 dan *aquadestilata* dibuat dengan konsentrasi 4 – 12 µg/ ml dengan 6 variasi konsentrasi dengan pembacaan *triplo*. Hasil persamaan yang diperoleh didapatkan dari hubungan antara konsentrasi (µg/ml) dan absorbansi yang dihasilkan pada panjang gelombang maksimum. Persamaan regresi linear yang

telah memenuhi parameter linearitas yaitu memiliki nilai koefisien determinasi lebih dari 0,997 dengan 6 seri konsentrasi yang berbeda (Gandjar & Rohman 2012). Suatu koefisien korelasi lebih besar dari 0,99 dianggap menunjukkan linearitas yang baik (Watson 2009). Grafik hubungan antara konsentrasi ($\mu\text{g/ml}$) dan absorbansi dari hasil regresi linear data dalam medium dapar fosfat pH 7,5 dan *aquadestilata* ditunjukkan pada gambar 14 dan 15.



Gambar 14. Kurva kalibrasi ketoprofen dalam medium dapar fosfat pH 7,5

Persamaan regresi linier kurva kalibrasi ketoprofen dalam medium dapar fosfat pH 7,5 yaitu $y = 0,0641x + 0,0182$, x adalah konsentrasi ($\mu\text{g/ml}$) dan y adalah serapan, dengan nilai koefisien korelasi $R = 0,9998$. Nilai koefisien korelasi (R) lebih dari 0,99 dan nilai koefisien determinasi (R^2) yang menunjukkan lebih dari 0,997 dengan 6 seri konsentrasi yang berbeda maka persamaan kurva kalibrasi pada penelitian ini sudah dianggap memenuhi syarat linearitas yang baik.



Gambar 15. Kurva kalibrasi ketoprofen dalam medium *aquadestilata*

Persamaan regresi linier kurva kalibrasi ketoprofen dalam medium *aquadestilata* yaitu $y = 0,0659x + 0,0152$, x adalah konsentrasi ($\mu\text{g/ml}$) dan y adalah serapan, dengan nilai koefisien korelasi $R = 0,9994$. Nilai koefisien korelasi (R) lebih dari 0,99 dan nilai koefisien determinasi (R^2) yang menunjukkan lebih dari 0,997 dengan 6 seri konsentrasi yang berbeda maka persamaan kurva kalibrasi pada penelitian ini sudah dianggap memenuhi syarat linearitas yang baik.

B. Validasi Metode Analisis

Menurut *United State Pharmacopeia* (USP) validasi metode dilakukan untuk menjamin bahwa metode analisis akurat, spesifik, reproduktibel, dan tahan pada kisaran analit yang akan dianalisis. Validasi metode analisis yang dilakukan meliputi linearitas, batas deteksi (LOD), batas kuantitasi (LOQ), presisi dan perolehan kembali.

Tabel 4. Validasi metode analisis kurva kalibrasi ketoprofen dalam medium aquadestilata dan medium dapar fosfat pH 7,5

Parameter	<i>Aquadestilata</i>	Dapar fosfat pH 7,5
R (koefisien korelasi)	0,9994	0,9998
R ² (Koefisien determinasi)	0,9988	0,9997
Batas deteksi (LOD)	0,391 $\mu\text{g/ml}$	0,193 $\mu\text{g/ml}$
Batas kuantifikasi (LOQ)	1,187 $\mu\text{g/ml}$	0,587 $\mu\text{g/ml}$
Rentang	1,187 - 12 $\mu\text{g/ml}$	0,587 - 12 $\mu\text{g/ml}$
Perolehan kembali (<i>recovery</i>)	100,03 % $\pm$ 0,61	100,22 % $\pm$ 0,59
Simpangan baku relatif (RSD)	0,61%	0,59 %

1. Linieritas dan rentang

Linieritas adalah kemampuan suatu metode untuk memperoleh hasil-hasil uji yang secara langsung proporsional dengan konsentrasi analit pada kisaran yang diberikan. Koefisien korelasi adalah parameter yang paling umum digunakan untuk mengetahui linieritas suatu metode. Nilai koefisien korelasi merupakan indikator kualitas dari parameter linieritas yang menggambarkan respon analitik (luas area) terhadap konsentrasi yang diukur (Anonim, 1994). Hasil pemeriksaan parameter validasi metode analisis menunjukkan bahwa serapan lebih dari 99 % dipengaruhi oleh konsentrasi ketoprofen, ditunjukkan dari nilai koefisien

determinasi (R^2) 0,9997 dan 0,9988 (tabel 4). Nilai koefisien korelasi yang dipersyaratkan oleh *Association of Official Analytical Chemists* (AOAC) adalah $> 0,99$. Berdasarkan tabel 4 nilai koefisien korelasi kurva kalibrasi ketoprofen pada medium dapar fosfat pH 7,5 sebesar 0,9998 sedangkan pada medium *aquadestilata* sebesar 0,9994. Nilai koefisien korelasi yang diperoleh menunjukkan hasil yang baik karena $> 0,99$, menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang proporsional antara respon analitik dengan konsentrasi yang diukur.

2. Penentuan nilai LOD dan LOQ

Batas deteksi (LOD) didefinisikan sebagai konsentrasi terkecil yang dapat dideteksi namun tidak perlu secara kuantitatif, sedangkan pada definisi LOQ dikatakan sebagai konsentrasi terkecil analit yang dapat diukur secara kuantitasi. Statistik perhitungan LOD dan LOQ diperoleh melalui garis regresi linier dari kurva kalibrasi. *Limit of Detection* (LOD) dan *Limit of Quantitation* (LOQ) menunjukkan kesensitifan dari suatu metode, semakin kecil nilai LOD dan LOQ maka akan semakin sensitif pula metode tersebut dan begitu pula sebaliknya (Harvey 2000).

Perhitungan LOD dan LOQ pada penelitian ini dihitung secara statistik melalui regresi linier dari kurva baku. Nilai kemiringan/*slope* akan sama dengan nilai b pada persamaan regresi linier $y=a+bx$, sedangkan simpangan baku blanko sama dengan simpangan baku residual (Sy/x) (Gandjar & Rohman 2007).

Berdasarkan nilai LOD dan LOQ yang diperoleh (tabel 4) diketahui bahwa keberadaan ketoprofen dalam medium dapar fosfat pH 7,5 dapat dideteksi apabila kadar yang terkandung lebih dari sama dengan 0,193 $\mu\text{g/ml}$ dan apabila dimasukkan dalam persamaan regresi linier $y = 0,0641x + 0,0182$ didapatkan nilai serapan 0,031 yang berarti bahwa nilai serapan terendah yang dapat diterima dalam analisis analit, sedangkan kadar ketoprofen terendah dalam medium dapar fosfat pH 7,5 yang dapat ditentukan dengan presisi dan akurasi yang dapat diterima pada kondisi operasional metode ini adalah 0,587 $\mu\text{g/ml}$ dan apabila dimasukkan dalam persamaan regresi linier $y = 0,0641x + 0,0182$ didapatkan nilai

serapan 0,056 yang berarti bahwa nilai serapan terendah yang dapat diterima dalam analisis analit.

Berdasarkan nilai LOD dan LOQ yang diperoleh (tabel 4) diketahui bahwa keberadaan ketoprofen dalam medium *aquadestilata* dapat dideteksi apabila kadar yang terkandung lebih dari sama dengan 0,391 µg/ml dan apabila dimasukkan dalam persamaan regresi linier $y = 0,0659x + 0,0152$ didapatkan nilai serapan 0,041 yang berarti bahwa nilai serapan terendah yang dapat diterima dalam analisis analit, sedangkan kadar ketoprofen terendah dalam medium *aquadestilata* yang dapat ditentukan dengan presisi dan akurasi yang dapat diterima pada kondisi operasional metode ini adalah 1,187 µg/ml dan apabila dimasukkan dalam persamaan regresi linier $y = 0,0659x + 0,0152$ didapatkan nilai serapan 0,094 yang berarti bahwa nilai serapan terendah yang dapat diterima dalam analisis analit.

3. Penetapan presisi

Presisi merupakan ukuran keterulangan metode analisis dan biasanya diekspresikan sebagai simpangan baku relatif (RSD) dari sejumlah sampel yang berbeda signifikan secara statistik (Gandjar & Rohman 2007). Presisi yang dilakukan yaitu presisi dalam satu hari (*repeatability/intraday precision*). Hasil perhitungan nilai RSD untuk validasi metode analisis kurva kalibrasi ketoprofen dalam dapar fosfat pH 7,5 sebesar 0,59 % dan perhitungan nilai RSD untuk validasi metode analisis kurva kalibrasi ketoprofen dalam *aquadestilata* sebesar 0,61 %. Nilai tersebut menunjukkan bahwa metode analisis yang digunakan memiliki presisi yang baik karena nilai yang didapat $\leq 2\%$ (Harvey 2000).

4. Penetapan akurasi

Akurasi merupakan ketepatan metode analisis atau kedekatan antara nilai terukur dengan nilai yang diterima baik nilai konversi, nilai sebenarnya, atau nilai rujukan. Persen akurasi ditetapkan dengan menentukan berapa persen analit yang ditambahkan yang dapat ditemukan (Harmita 2004). Penetapan proses akurasi peneliti menggunakan tiga macam konsentrasi ketoprofen yang berbeda yaitu pada konsentrasi 80%, 100%, dan 120%. Berdasarkan tabel 4, nilai *recovery* ketoprofen dalam medium dapar fosfat pH 7,5 sebesar 100,22% sedangkan nilai

recovery ketoprofen dalam *aquadestilata* sebesar 100,03%. Nilai % *recovery* yang diperoleh berada pada rentang % *recovery* berdasarkan Gandjar dan Rohman (2012) yaitu antara 98-102%, dan berdasarkan *Association of Official Analytical Chemists* (2002) yaitu antara 85 – 115% (kadar 10-100 ppm) sehingga metode yang digunakan memiliki akurasi yang baik.

C. Hasil Uji Kelarutan dan Kadar Ketoprofen dalam Kompleks

Uji kelarutan dilakukan untuk mengetahui perbedaan kelarutan ketoprofen murni dengan ketoprofen yang telah terkompleks bersama β -siklodekstrin dengan menggunakan metode *kneading* pada perbandingan 1:1 molar. Medium yang digunakan untuk menguji kelarutan adalah *aquadestilata* pada suhu 37°C. Pengukuran hasil kelarutan menggunakan spektro UV-Vis. Hasil uji kelarutan dan penetapan kadar dapat dilihat pada tabel 5.

Tabel 5. Hasil uji kelarutan dan penetapan kadar ketoprofen dalam kompleks

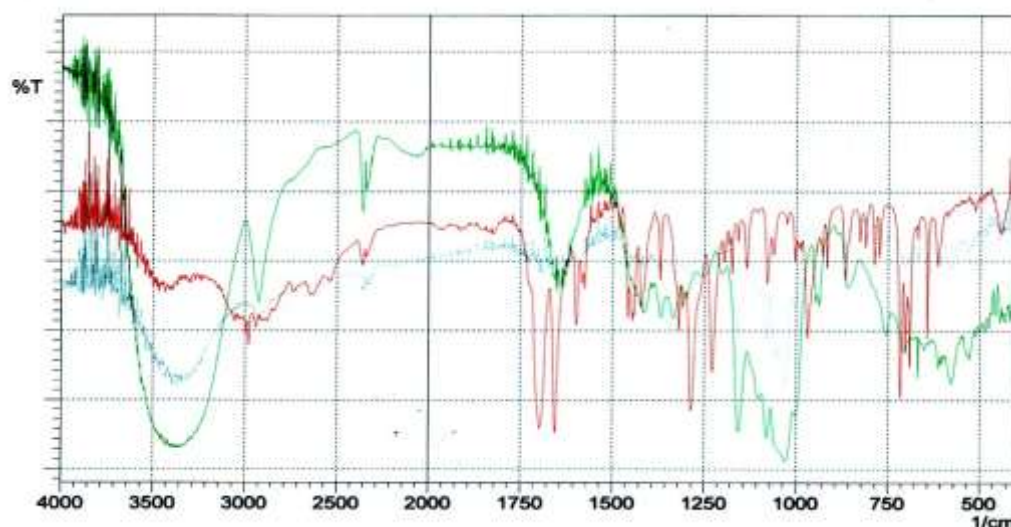
Parameter	Hasil
Kelarutan ketoprofen murni (mg/ml)	0,35 $\pm$ 0,03
Kelarutan total kompleks inklusi (mg/ml)	1,03 $\pm$ 0,07
Kadar total ketoprofen dalam 137 mg kompleks (mg)	24,53 $\pm$ 0,23

Kelarutan ketoprofen yang terkompleks meningkat 2,94 kali dibandingkan ketoprofen murni. Peningkatan kelarutan ketoprofen dapat terjadi karena adanya interaksi berupa penyisipan atau masuknya molekul non polar pada ketoprofen (*guest*) ke dalam rongga β -siklodekstrin (*host*), menyebabkan molekul non polar pada ketoprofen yang bersifat hidrofobik akan terbungkus ke dalam rongga β -siklodekstrin yang mempunyai struktur bagian luar yang bersifat hidrofilik sehingga mudah larut dalam *aquadestilata* (Loftsson *et al.* 2005). Kadar total ketoprofen yang terukur di dalam 137 mg kompleks sebesar 24,53 mg. Data hasil uji kelarutan dan penetapan kadar ketoprofen dalam kompleks dapat dilihat pada lampiran 3.

D. Karakterisasi kompleks inklusi

Karakterisasi kompleks inklusi ketoprofen dalam β -siklodekstrin dilakukan terhadap ketoprofen, β -siklodekstrin, dan kompleks inklusi metode *kneading*.

1. *Fourier transform infrared (FTIR) spectroscopy*



Gambar 16. FTIR ketoprofen (■), β -siklodekstrin (■), kompleks inklusi (■)

Tabel 6. Hasil vibrasi Fourier transform infrared (FTIR) spectroscopy

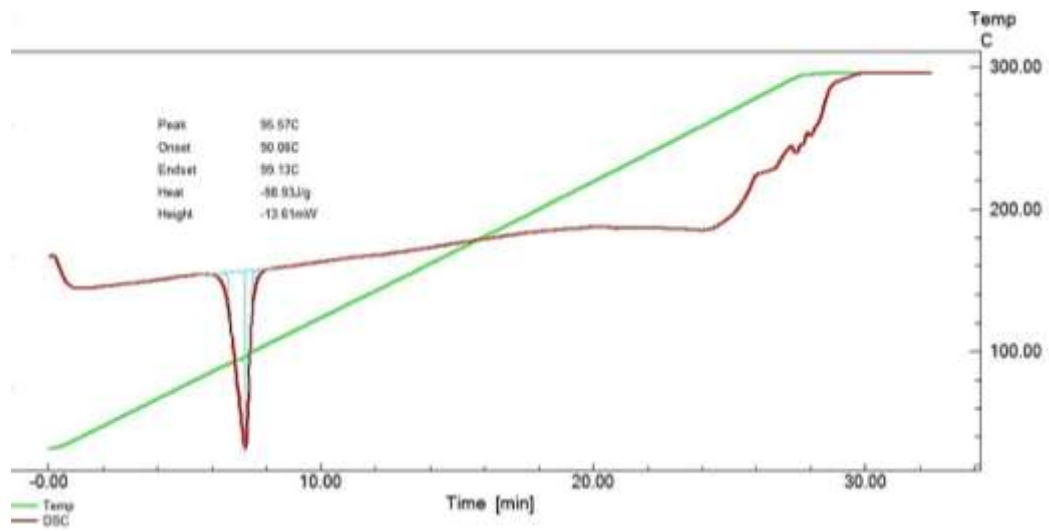
Gugus fungsi	Ketoprofen	β -siklodekstrin	Kompleks inklusi
C=O karboksilat	1697,39 cm^{-1}	-	-
C=O keton	1655,92 cm^{-1}	-	-
OH	2979,11 cm^{-1}	3428,53 cm^{-1}	3429,49 cm^{-1}
C=C dari cincin benzen	1598,05 cm^{-1} dan 1445,67 cm^{-1}	-	-
C-C alifatis	-	1157,31 cm^{-1}	1157,31 cm^{-1}
C-O-C	-	1080,16 cm^{-1}	1080,16 cm^{-1}
C-H aromatis	3054,33 cm^{-1}	-	-
C-H alifatis	2939,57 cm^{-1}	2924,13 cm^{-1}	2928,96 cm^{-1}

Pengamatan spektru inflamerah terhadap ketoprofen menunjukkan dua serapan karbon yaitu 1697,39 cm^{-1} untuk karbonil karboksilat dan 1655,92 cm^{-1} untuk karbonil keton serta serapan pada panjang gelombang 2979,11 cm^{-1} , 3054,33 cm^{-1} , 2939,57 cm^{-1} , 1598,05 cm^{-1} dan 1445,67 cm^{-1} yaitu berturut-turut milik OH, C-H aromatik, C-H alifatik dan C=C dari cincin benzen. Pengamatan spektru inflamerah terhadap β -siklodekstrin menunjukkan *peak* terutama pada bilangan gelombang 3200-3500 cm^{-1} untuk OH, 1157,31 cm^{-1} yang merupakan C-C

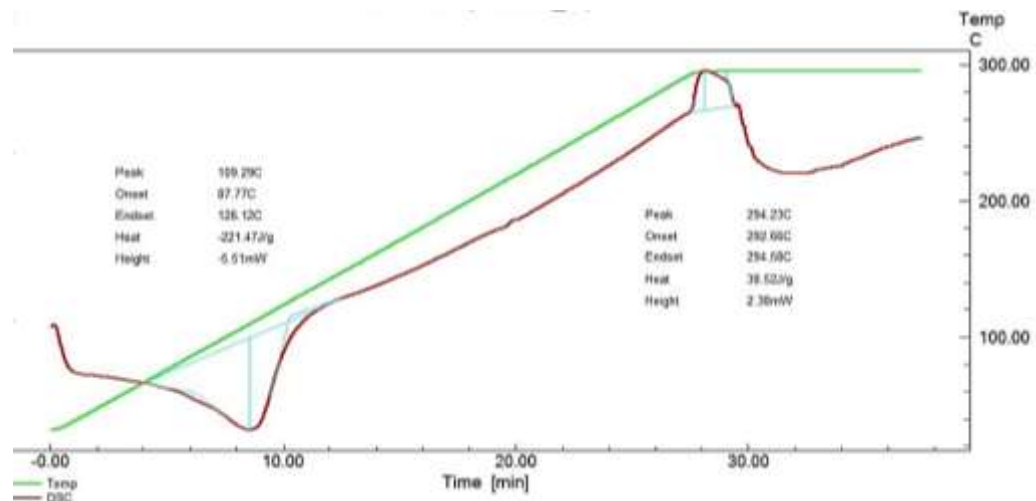
alifatis, $2924,13\text{ cm}^{-1}$ yang merupakan C-H alifatis dan $1080,16\text{ cm}^{-1}$ untuk C-O. Hasil serupa juga pernah dilaporkan oleh Vikesh (2009). Karakterisasi kompleks inklusi dengan menggunakan FTIR menunjukkan hilangnya gugus karbonil karboksilat ($1697,39\text{ cm}^{-1}$) dan karbonil keton ($1655,92\text{ cm}^{-1}$) pada ketoprofen yang diakibatkan adanya interaksi antara ketoprofen dengan β -siklodekstrin, hal ini terjadi karena lemahnya energi ikatan antara air dan β -siklodekstrin atau pada kompleks inklusi gugus karbonil karboksilat dan karbonil keton terkompleksasi dengan sempurna karena berikatan dengan OH dari β -siklodekstrin dalam bentuk ikatan hidrogen. Air keluar dari rongga pada saat ketoprofen masuk ke rongga β -siklodekstrin melalui ikatan hidrogen.

2. *Differential scanning colorimetry (DSC)*

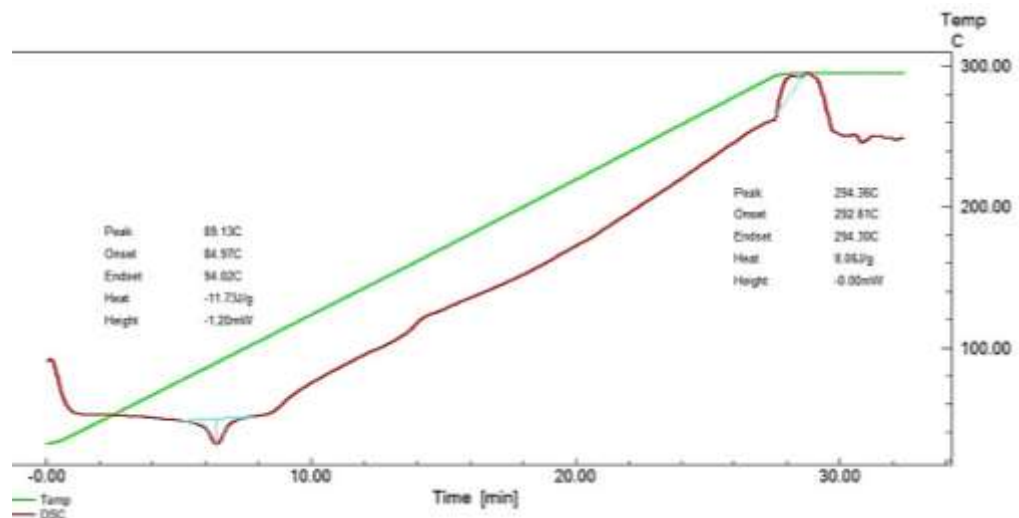
Karakterisasi kompleks inklusi ketoprofen dalam β -siklodekstrin dengan menggunakan DSC dilakukan untuk mengetahui apakah senyawa ketoprofen (guest) mengalami perubahan (kompleksasi) sebelum terjadi degradasi termal β -siklodekstrin. Termogram DSC ketoprofen memperlihatkan *peak* endotermik yang tajam pada suhu $95,57^{\circ}\text{C}$ yang berhubungan dengan titik lebur ketoprofen itu sendiri, sedangkan termogram β -siklodekstrin memperlihatkan *peak* endotermik pada suhu $109,29^{\circ}\text{C}$ menunjukkan proses dehidrasi air kristal pada β -siklodekstrin dan *peak* eksotermik pada suhu $294,23^{\circ}\text{C}$ akibat degradasi termal β -siklodekstrin. Termogram kompleks inklusi dengan metode *kneading* memperlihatkan adanya pengurangan ukuran atau penyempitan *peak* endotermik dan bergeser ke arah suhu yang lebih rendah yaitu $89,13^{\circ}\text{C}$ sebelum terjadi degradasi termal β -siklodekstrin pada suhu $294,36^{\circ}\text{C}$, hal ini menunjukkan bahwa adanya interaksi antara ketoprofen dan β -siklodekstrin dimana ketoprofen masuk atau dienkapsulasi ke dalam rongga β -siklodekstrin membentuk suatu dispersi padat amorf atau berkurangnya kristalisasi ketoprofen sehingga meningkatkan kelarutan ketoprofen. Termogram DSC ketoprofen, β -siklodekstrin, dan kompleks inklusi dengan metode *kneading* dapat dilihat pada gambar di bawah ini.



Gambar 17. Spektra DSC ketoprofen



Gambar 18. Spektra DSC β-siklodekstrin

Gambar 19. Spektra DSC kompleks inklusi dengan metode *kneading*

E. Pemeriksaan Sifat Fisik Massa Tablet

Sediaan obat harus dilakukan pengujian massa tablet terlebih dahulu untuk memperoleh sediaan tablet yang bermutu sesuai persyaratan sehingga didapatkan hasil tablet yang baik. Pemeriksaan sifat fisik massa tablet yang dilakukan diantaranya dengan metode langsung (sifat alir dengan metode corong), tidak langsung (sudut diam) dan kandungan lembab.

Tabel 7. Hasil pemeriksaan sifat fisik massa FDT ketoprofen

Parameter	Formula				
	F1	F2	F3	F4	F5
Waktu alir (detik)	5,90±0,10	5,79±0,37	5,71±0,17	5,60±0,22	5,39±0,15
Sudut diam (°)	27,85±0,16	27,61±0,52	27,16±0,01	26,66±1,23	26,28±0,21
Kelembaban (%)	4,17±0,29	3,83±0,29	3,50±0,00	3,33±0,29	3,17±0,29

Keterangan : Formula I = *crospovidone* CLM 100%; *sodium starch glycolate* 0%, Formula II = *crospovidone* CLM 75%; *sodium starch glycolate* 25%, Formula III = *crospovidone* CLM 50%; *sodium starch glycolate* 50%, Formula IV = *crospovidone* CLM 25%; *sodium starch glycolate* 75%, Formula V = *crospovidone* CLM 0%; *sodium starch glycolate* 100%

1. Waktu alir

Waktu alir merupakan parameter fisik yang sangat berpengaruh pada proses pencetakan tablet. Menurut Siregar dan Wikarsa (2010) suatu serbuk massa tablet memiliki sifat alir yang baik jika kecepatan alirnya lebih kurang 10 detik per 100 gram. Kemampuan mengalir suatu serbuk massa tablet yang baik akan menjamin pengisian granul ke dalam *die* yang semakin konstan sehingga tercapai suatu keseragaman bobot. Hasil pengujian kelima formula memiliki sifat alir yang baik karena waktu alirnya tidak lebih dari 10 gram/detik, hal ini disebabkan karena penggunaan *microcrystalline cellulose* PH 102 dan granul manitol dapat memperbaiki sifat alir dari campuran massa tablet serta bentuk partikel spheris dari massa kompleks inklusi yang dibuat dengan metode *kneading* dan merupakan komponen terbesar massa tablet membuat campuran massa tablet memiliki waktu alir yang baik. Penggunaan konsentrasi *crospovidone* CLM yang meningkat akan meperlama waktu alir massa tablet karena ukuran partikelnya yang sangat kecil (3-10 µm) serta kandungan lembabnya yang tinggi membuat ikatan antar partikel lebih kuat dan menyebabkan kemampuan mengalirnya menurun (BASF 2011).

Data waktu alir selanjutnya dianalisis dengan *Kolmogorov-Smirnov*, untuk mengetahui apakah data terdistribusi normal atau tidak. Hasil *Kolmogorov-*

Smirnov menunjukkan terdistribusi normal dengan nilai signifikan (p) 0,874 lebih dari 0,05 sehingga dapat dilanjutkan uji *Oneway Anova* untuk menentukan ada tidaknya perbedaan waktu alir dari kelima formula. Hasil uji *Oneway Anova* diperoleh signifikansi (p) sebesar $0,130 > 0,05$, dari hasil tersebut dapat diasumsikan bahwa tidak terdapat perbedaan waktu alir yang signifikan dari kelima formula FDT ketoprofen kompleks inklusi dengan β -siklodekstrin, hal ini disebabkan karena konsentrasi *crospovidone* CLM dan *sodium starch glycolate* yang digunakan relatif rendah.

2. Sudut diam

Sudut diam menggambarkan ukuran kohesifitas serbuk dari gaya tarik interpartikelnya. Serbuk yang mengalir bebas akan membentuk sudut diam yang kecil. Semakin kecil sudut yang terbentuk menunjukkan sifat alir yang semakin baik. Berdasarkan hasil pengujian dapat dilihat bahwa dari kelima formula memiliki sudut diam berturut – turut formula 1 = $27,85^\circ$, formula 2 = $27,61^\circ$, formula 3 = $27,16^\circ$, formula 4 = $26,66^\circ$, dan formula 5 = $26,28^\circ$, hasil tersebut menunjukkan bahwa berdasarkan sudut diamnya kelima formula memiliki kemampuan mengalir yang sangat baik karena menghasilkan sudut diam kurang dari 30° dan lebih dari 25° (USP 2012). Penggunaan konsentrasi *crospovidone* CLM yang semakin tinggi akan membentuk sudut diam yang lebih besar karena *crospovidone* CLM bersifat lebih higroskopis sehingga kandungan lembabnya akan lebih tinggi yang membuat ikatan antar partikel lebih kuat dan menyebabkan kemampuan mengalirnya menurun (BASF 2011).

Hasil uji statistik dengan *Kolmogorov-Smirnov* menunjukkan bahwa data terdistribusi secara normal dengan signifikansi (p) = $0,674 > 0,05$, sehingga dilanjutkan dengan uji *Oneway Anova* diperoleh signifikansi (p) = $0,052 > 0,05$, yang artinya tidak terdapat perbedaan sudut diam yang signifikan dari kelima formula FDT ketoprofen kompleks inklusi dengan β -siklodekstrin.

3. Kelembaban

Pemeriksaan kandungan lembab massa serbuk berpengaruh terhadap kemampuan mengalir dan sifat fisikokimia bentuk sediaan solid. Peningkatan kelembaban akan meningkatkan kohesifitas antar partikel serta menurunkan

kemampuan mengalir massa tablet sehingga berpengaruh terhadap pengempaan dan stabilitas obat dalam penyimpanan (Siregar & Wikarsa 2010). Uji kelembaban dilakukan karena pada kelima formula mengandung *superdisintegrant* yang bersifat higroskopis. Hasil uji kelembaban massa tablet pada tabel 7 secara keseluruhan kelima formula memenuhi persyaratan kelembaban yang baik yaitu sebesar 2-4% (Lachman *et al.* 1986).

Hasil uji statistik dengan *Kolmogorov-Smirnov* menunjukkan bahwa data terdistribusi secara normal dengan signifikansi (p) = 0,269 > 0,05, sehingga dilanjutkan dengan uji *Oneway Anova* diperoleh signifikansi (p) = 0,005 < 0,05, yang artinya terdapat formula yang mempunyai kelembaban yang berbeda. Untuk melihat formula mana saja yang berbeda bermakna digunakan uji *Tukey*, terdapat perbedaan kelembaban yang bermakna antara formula 1 dengan formula 2, formula 3, formula 4 dan formula 5 hal ini disebabkan karena *crospovidone* CLM yang memiliki sifat lebih mudah menarik air (higroskopis) jika dibandingkan dengan *sodium starch glycolate*.

F. Pemeriksaan Sifat Fisik Tablet

Pengujian sifat fisik tablet dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui kualitas tablet yang dapat memenuhi kriteria tablet yang baik sesuai dengan persyaratan yang ada. Hasil pengujian sifat fisik tablet dapat dilihat pada tabel 8 dan 9 di bawah ini.

Tabel 8. Hasil pemeriksaan sifat fisik FDT ketoprofen

Parameter	Hasil pemeriksaan				
	F1	F2	F3	F4	F5
Keseragaman bobot (%)	199,08±2,18	200,47±2,32	200,95±1,99	199,65±3,21	199,85±2,57
Kekerasan (kg)	3,42±0,10	3,72±0,24	4,02±0,12	4,72±0,26	4,93±0,08
Kerapuhan (%)	0,65±0,08	0,48±0,06	0,44±0,04	0,43±0,04	0,42±0,04
Waktu pembasahan (detik)	20,33±0,37	23,03±0,33	29,97±0,66	31,64±0,67	33,18±1,93
Waktu hancur in vitro (detik)	21,69±0,94	27,02±1,17	32,41±0,59	38,53±0,5	44,42±0,5
Waktu hancur in vivo (detik)	17,19±1,98	22,50±2,55	26,27±2,18	31,33±1,85	37,03±1,64

Keterangan : Formula I = *crospovidone* CLM 100%; *sodium starch glycolate* 0%, Formula II = *crospovidone* CLM 75%; *sodium starch glycolate* 25%, Formula III = *crospovidone* CLM 50%; *sodium starch glycolate* 50%, Formula IV = *crospovidone* CLM 25%; *sodium starch glycolate* 75%, Formula V = *crospovidone* CLM 0%; *sodium starch glycolate* 100%

1. Keseragaman sediaan

Keseragaman sediaan dapat ditentukan berdasarkan pengujian keseragaman bobot dan keseragaman kandungan. Uji keseragaman sediaan perlu dilakukan untuk memastikan tablet yang dihasilkan memiliki bobot serta kandungan zat aktif yang seragam.

1.1. Keseragaman bobot. Uji keseragaman bobot dilakukan dengan cara menimbang satu persatu sebanyak 20 tablet. Menurut Farmakope Indonesia edisi IV syarat uji keseragaman bobot yaitu memiliki %CV tidak lebih dari 5%. Hasil pengujian menunjukkan bahwa kelima formula memiliki nilai %CV kurang dari 5%, sehingga dapat dikatakan bahwa bobot tablet kelima formula memenuhi persyaratan. Kelima formula juga memenuhi persyaratan keseragaman bobot dari Farmakope Indonesia edisi III yang menyatakan bahwa pada tablet dengan bobot 200 mg tidak satupun tablet yang menyimpang sebesar 15% dan tidak lebih dari 2 tablet yang menyimpang sebesar 7,5% dari berat tablet. Hasil pengujian keseragaman bobot kelima formula FDT ketoprofen berkisar antara 195-204 mg. Keseragaman bobot yang baik dikarenakan sifat alir massa tablet yang baik sehingga pengisian massa tablet ke dalam *die* seragam. Hasil uji statistik dengan *Kolmogorov-Smirnov* menunjukkan bahwa data terdistribusi secara normal dengan signifikansi (p) = 0,775 > 0,05, sehingga dilanjutkan dengan uji *Oneway Anova* diperoleh signifikansi (p) = 0,156 > 0,05, yang artinya tidak terdapat perbedaan signifikan keseragaman bobot dari kelima formula FDT ketoprofen kompleks inklusi dengan β -siklodekstrin, hal ini disebabkan karena sifat alir dari kelima formula juga tidak berbeda signifikan.

1.2. Keseragaman kandungan. Uji keseragaman kandungan dilakukan untuk mengetahui keseragaman zat aktif yang terkandung dalam tablet. Pengujian ini bertujuan untuk menjamin bahwa tablet satu dengan yang lain mempunyai kandungan zat aktif yang seragam. Distribusi bahan obat pada pencampuran massa tablet yang seragam dan keseragaman bobot tablet yang baik akan menjamin meratanya isi atau kandungan zat aktif di dalam tablet. Pengujian keseragaman kandungan dilakukan menggunakan 10 tablet. Menurut Farmakope

Indonesia edisi V keseragaman kandungan dikatakan memenuhi syarat jika nilai penerimaan kurang dari 15. Hasil perhitungan nilai penerimaan dari masing – masing formula FDT ketoprofen sudah memenuhi persyaratan yaitu nilai penerimaan kurang dari 15. Berdasarkan Farmakope Indonesia edisi IV keseragaman kandungan FDT ketoprofen telah memenuhi persyaratan yaitu antara 85 – 115%, dengan nilai simpangan baku relatif kurang dari 6%. Hasil uji statistik dengan *Kolmogorov-Smirnov* menunjukkan bahwa data terdistribusi secara normal dengan signifikasi (p) = 0,785 > 0,05, sehingga dilanjutkan dengan uji *Oneway Anova* diperoleh signifikasi (p) = 0,934 > 0,05, yang artinya tidak terdapat perbedaan keseragaman kandungan yang signifikan dari kelima formula FDT ketoprofen kompleks inklusi dengan β -siklodekstrin, hal ini berbanding lurus dengan sifat alir yang baik dan bobot tablet yang seragam.

Tabel 9. Hasil pemeriksaan keseragaman kandungan FDT ketoprofen

Formula	Kandungan (mg)	Kadar (%)	Simpang baku relatif (%)	NP
F1	25,09±1,18	99,81±4,68	4,69	11,23
F2	25,58±1,01	100,39±3,96	3,94	9,50
F3	26,04±1,22	101,25±4,71	4,65	11,30
F4	25,45±0,80	100,24±3,16	3,15	7,59
F5	25,36±1,15	99,74±4,51	4,52	10,82

Keterangan : Formula I = *crospovidone* CLM 100%; *sodium starch glycolate* 0%, Formula II = *crospovidone* CLM 75%; *sodium starch glycolate* 25%, Formula III = *crospovidone* CLM 50%; *sodium starch glycolate* 50%, Formula IV = *crospovidone* CLM 25%; *sodium starch glycolate* 75%, Formula V = *crospovidone* CLM 0%; *sodium starch glycolate* 100%

2. Kekerasan tablet

Kekerasan tablet menggambarkan ketahanan tablet terhadap tekanan mekanik seperti guncangan, benturan, dan keretakan selama pengemasan, penyimpanan, dan distribusi. Faktor yang mempengaruhi kekerasan tablet yaitu tekanan kompresi dan kompresibilitas massa tablet (Siregar & Wikarsa 2010). Kekerasan berpengaruh terhadap waktu hancur, waktu pembasahan, kerapuhan, dan pelepasan zat aktif/disolusi obat (Fudholi 2013).

Kekerasan tablet meningkat disebabkan karena peningkatan konsentrasi *sodium starch glycolate* yang digunakan. *Sodium starch glycolate* diketahui memiliki sifat deformasi plastik sehingga mudah dalam proses pengempaan. Hasil pengujian menunjukkan bahwa kekerasan tablet berkurang sebanding dengan semakin berkurangnya konsentrasi *sodium starch glycolate* yang digunakan dan

penggunaan konsentrasi *crospovidone* CLM yang meningkat. *Crospovidone* CLM dapat meminimalkan deformasi plastik oleh kompresi karena *crospovidone* CLM dapat menjaga ruang udara antara partikel setelah pentabletan (Mohamed *et al.* 2012). Hasil pengujian kekerasan kelima formula FDT ketoprofen berturut – turut 3,42 kg (formula 1), 3,72 kg (formula 2), 4,02 kg (formula 3), 4,72 kg (formula 4), dan 4,93 kg (formula 5). Menurut Parigrahi dan Behera (2010) kekerasan yang dipersyaratkan untuk FDT adalah 3-5 kg/cm². Tabel 8 menunjukkan bahwa kekerasan kelima formula FDT ketoprofen yang diperoleh berkisar antara 3,42 – 4,93 kg, sehingga kelima formula telah memenuhi syarat uji kekerasan untuk *fast disintegrating tablets*.

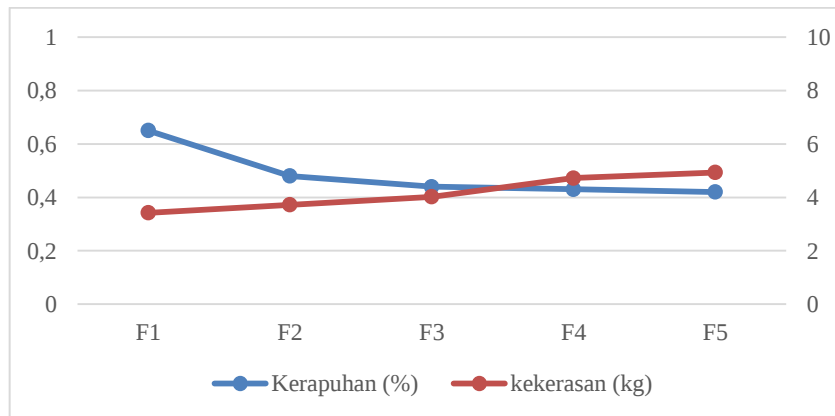
Hasil uji statistik dengan *Kolmogorov-Smirnov* menunjukkan bahwa data terdistribusi secara normal dengan signifikasi (p) = 0,190 > 0,05, sehingga dilanjutkan dengan uji *Oneway Anova* diperoleh signifikasi (p) = 0,000 < 0,05, yang artinya diantara kelima formula terdapat perbedaan kekerasan, sedangkan untuk melihat formula mana saja yang berbeda bermakna digunakan uji *Tukey*. Terdapat perbedaan kekerasan yang bermakna antara formula 1, formula 2, formula 3, formula 4 dan formula 5, sedangkan pada formula 4 dan formula 5 tidak ada perbedaan.

3. Kerapuhan tablet

Kerapuhan tablet merupakan parameter yang menggambarkan kekuatan tablet dalam melawan abrasi yang terjadi pada permukaan tablet. Kerapuhan tablet yang baik ditunjukkan dari semakin sedikitnya bobot tablet yang hilang karena terlepas atau terkisisnya massa partikel tablet. Kerapuhan tablet berbanding terbalik dengan kekerasan tablet itu sendiri, apabila kekerasan tablet meningkat maka kerapuhan tablet akan menurun. Kerapuhan tablet dipengaruhi oleh tekanan kompresi, kompresibilitas massa tablet, serta efisiensi bahan pengikat yang digunakan. Menurut Suhu *et al.* (2015) batas kerapuhan sediaan FDT yang dapat diterima yaitu tidak lebih dari 1%, dan dari hasil pengujian dari kelima formula memenuhi syarat kerapuhan tablet dimana % kerapuhan yang dihasilkan berkisar antara 0,42 – 0,65%. Penurunan kerapuhan tablet disebabkan karena peningkatan *sodium starch glycolate* yang digunakan. Sifat deformasi plastik yang dimiliki

sodium starch glycolate mengakibatkan ikatan antar partikel lebih kuat dan menghasilkan tablet dengan kerapuhan yang rendah, sedangkan *crospovidone* CLM dapat meminimalkan deformasi plastik oleh kompresi karena *crospovidone* CLM dapat menjaga ruang udara antara partikel setelah pentabletan. Kerapuhan akan bertambah jika penggunaan *crospovidone* CLM meningkat (Mohamed *et al.* 2012).

Hasil *Kolmogorov-Smirnov* menunjukkan terdistribusi normal dengan nilai signifikan (p) 0,269 lebih dari 0,05 sehingga dapat dilanjutkan uji *Oneway Anova* untuk menentukan ada tidaknya perbedaan waktu alir dari kelima formula. Hasil uji *Oneway Anova* diperoleh signifikansi (p) sebesar $0,01 < 0,05$, dari hasil tersebut dapat diasumsikan bahwa terdapat formula yang mempunyai perbedaan kerapuhan. Perbedaan tersebut dapat dilihat dari hasil uji *Turkey* yang menunjukkan adanya perbedaan kerapuhan yang bermakna antara formula 1 dengan formula 2, formula 3, formula 4, dan formula 5 serta tidak ada perbedaan diantara formula 2, formula 3, formula 4, dan formula 5.



Gambar 20. Hubungan kerapuhan terhadap kekerasan FDT ketoprofen dalam kompleks inklusi β -siklodekstrin

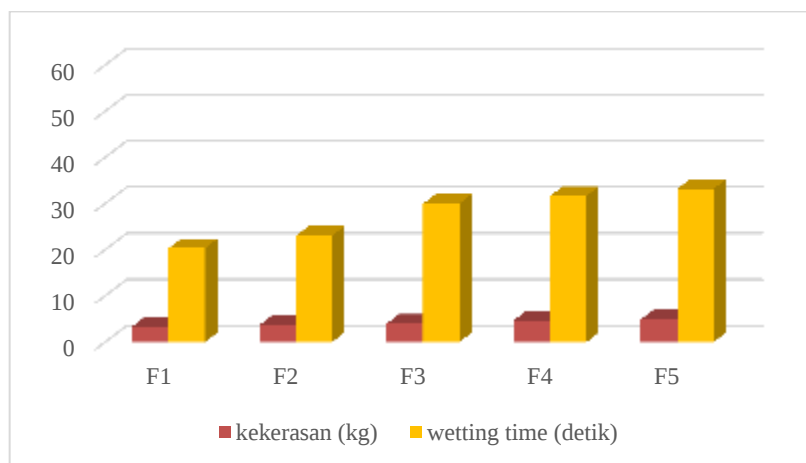
Keterangan : Formula I = *crospovidone* CLM 100%; *sodium starch glycolate* 0%, Formula II = *crospovidone* CLM 75%; *sodium starch glycolate* 25%, Formula III = *crospovidone* CLM 50%; *sodium starch glycolate* 50%, Formula IV = *crospovidone* CLM 25%; *sodium starch glycolate* 75%, Formula V = *crospovidone* CLM 0%; *sodium starch glycolate* 100%

4. Waktu pembasahan (*wetting time*) tablet

Waktu pembasahan tablet merupakan salah satu parameter penting pembuatan FDT dalam memperkirakan hancurnya suatu tablet. Tablet yang semakin cepat terbasahi maka waktu hancurnya semakin cepat pula atau dengan

kata lain kecilnya waktu pembasahan tablet akan membuat tablet semakin cepat hancur. Tabel 8 menunjukkan bahwa semakin besar konsentrasi *crospovidone* CLM yang digunakan menyebabkan waktu pembasahan tablet lebih cepat atau menurunkan waktu pembasahan tablet karena struktur berpori dari *crospovidone* CLM menyebabkan air akan cepat terserap masuk ke dalam tablet. *Crospovidone* CLM juga diketahui bersifat tidak larut dalam air sehingga tidak menyebabkan meningkatnya viskositas cairan medium dan memudahkan cairan medium untuk masuk ke dalam tablet (BASF 2011). Waktu pembasahan *fast disintegrating tablets* yang baik yaitu kurang dari 1 menit (Neha Tomar *et al.* 2012). Hasil pengujian waktu pembasahan kelima formula yang diperoleh antara 20,33 – 33,18 detik, sehingga memenuhi syarat waktu pembasahan FDT.

Hasil *Kolmogorov-Smirnov* menunjukkan terdistribusi normal dengan nilai signifikan (p) $0,125 > 0,05$ sehingga dapat dilanjutkan uji *Oneway Anova*. Hasil uji *Oneway Anova* diperoleh signifikansi (p) sebesar $0,000 < 0,05$, dari hasil tersebut dapat diasumsikan bahwa terdapat formula yang mempunyai perbedaan waktu pembasahan. Perbedaan tersebut dapat dilihat dari hasil uji *Turkey* yang menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna antara formula 1 dengan formula 2, formula 3, formula 4, dan formula 5, sedangkan formula 3 dan formula 4 serta formula 4 dan formula 5 tidak ada beda.



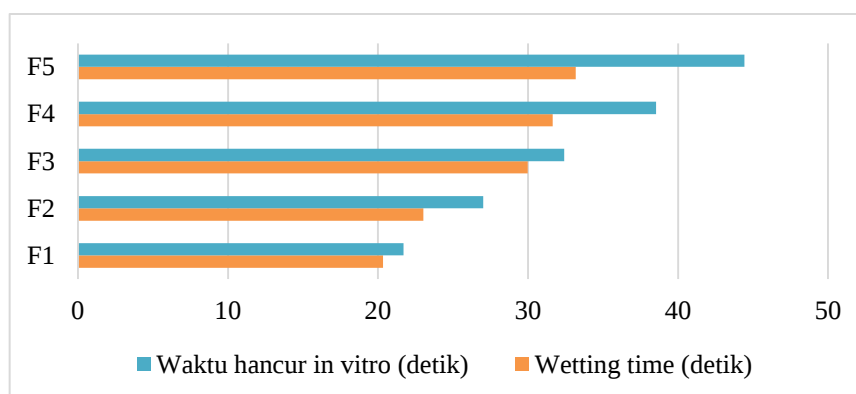
Gambar 21. Hubungan kekerasan terhadap wetting time FDT ketoprofen dalam kompleks inklusi β -siklodekstrin

Keterangan : Formula I = *crospovidone* CLM 100%; *sodium starch glycolate* 0%, Formula II = *crospovidone* CLM 75%; *sodium starch glycolate* 25%, Formula III = *crospovidone* CLM 50%; *sodium starch glycolate* 50%, Formula IV = *crospovidone* CLM 25%; *sodium starch glycolate* 75%, Formula V = *crospovidone* CLM 0%; *sodium starch glycolate* 100%

Hubungan antara kekerasan dan waktu pembasahan (*wetting time*) dapat dilihat pada gambar 21. Peningkatan kekerasan akan berpengaruh terhadap waktu pembasahan tablet dimana semakin keras tablet yang dihasilkan waktu pembasahannya akan meningkat atau semakin lama, hal ini dikarenakan menyempitnya porositas tablet.

5. Waktu hancur (*disintegrating time*)

5.1 Waktu hancur *in vitro*. Pengujian waktu hancur *in vitro* dilakukan dengan menggunakan cawan petri yang di dalamnya terdapat kertas saring. Menurut *British Pharmacopoeia* (2014), syarat waktu disintegrasi FDT adalah kurang dari 3 menit, sedangkan berdasarkan Allen (2011) syarat waktu disintegrasi FDT adalah kurang dari 1 menit. Uji waktu hancur *in vitro* yang ditampilkan pada tabel 8 menunjukkan bahwa kelima formula FDT ketoprofen kompleks inklusi β -siklodekstrin memenuhi syarat waktu hancur FDT yaitu berkisar antara 21,69 – 44,42 detik. Analisis statistik dengan *Kolmogorov - Sminorv* menunjukkan data waktu hancur *in vitro* terdistribusi normal dengan nilai signifikan (p) = 0,733 > 0,05, sehingga dapat dilanjutkan dengan uji *Oneway Anova* dengan nilai signifikan (p) = 0,000 < 0,05, sehingga dapat disimpulkan bahwa dari kelima formula terdapat perbedaan waktu hancur *in vitro*. Uji untuk mengetahui adanya perbedaan yang bermakna menggunakan uji *Turkey*, dan diperoleh hasil formula 1 memiliki waktu hancur *in vitro* yang berbeda bermakna dengan formula 2, formula 3, formula 4, dan formula 5 serta sebaliknya.

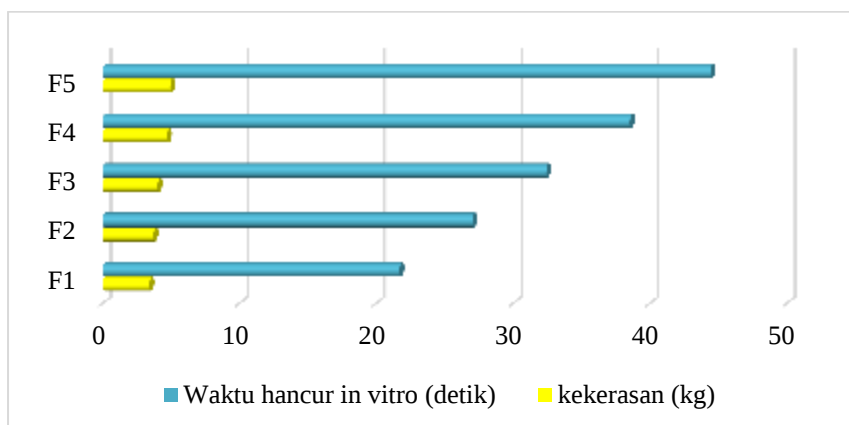


Gambar 22. Hubungan *wetting time* terhadap waktu hancur *in vitro* FDT ketoprofen dalam kompleks inklusi β -siklodekstrin

Keterangan : Formula I = *crospovidone* CLM 100%; *sodium starch glycolate* 0%, Formula II = *crospovidone* CLM 75%; *sodium starch glycolate* 25%, Formula III = *crospovidone* CLM 50%;

sodium starch glycolate 50%, Formula IV = *crospovidone* CLM 25%; *sodium starch glycolate* 75%, Formula V = *crospovidone* CLM 0%; *sodium starch glycolate* 100%

Pengaruh *wetting time* terhadap waktu hancur *in vitro* ditunjukkan pada Gambar 22. Tablet yang semakin cepat terbasahi maka waktu hancurnya semakin cepat pula atau dengan kata lain kecilnya waktu pembasahan tablet akan membuat tablet semakin cepat hancur. Pengaruh penggunaan *crospovidone* CLM sebagai *superdisintegrant* berpengaruh lebih besar mempercepat waktu hancur tablet dibandingkan dengan *sodium starch glycolate*, karena *crospovidone* CLM dapat meningkatkan porositas tablet dan menyediakan jalan untuk cairan berpenetrasi ke dalam tablet yang akan menghilangkan ikatan antar partikel penyusun tablet sehingga tablet hancur (Mangal *et al.* 2012), sedangkan *sodium starch glycolate* memerlukan waktu untuk mengembang terlebih dahulu sampai volume tertentu dan menyebabkan tablet hancur. Penggunaan *sodium starch glycolate* pada konsentrasi tinggi juga bisa mengakibatkan terbentuknya gel yang dapat menghalangi penetrasi cairan ke dalam tablet (Pahwa & Gupta 2011).



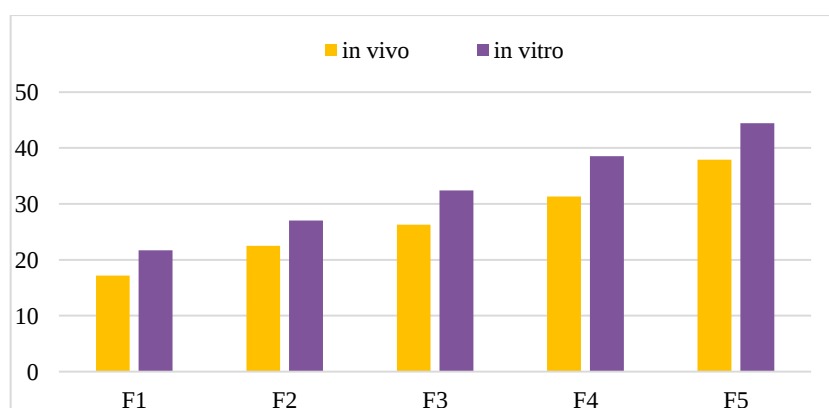
Gambar 23. Hubungan kekerasan terhadap waktu hancur *in vitro* FDT ketoprofen dalam kompleks inklusi β -siklodekstrin

Keterangan : Formula I = *crospovidone* CLM 100%; *sodium starch glycolate* 0%, Formula II = *crospovidone* CLM 75%; *sodium starch glycolate* 25%, Formula III = *crospovidone* CLM 50%; *sodium starch glycolate* 50%, Formula IV = *crospovidone* CLM 25%; *sodium starch glycolate* 75%, Formula V = *crospovidone* CLM 0%; *sodium starch glycolate* 100%

Hubungan antara kekerasan tablet dan waktu hancur *in vitro* ditunjukkan pada Gambar 23, dapat dilihat bahwa semakin keras tablet yang dihasilkan maka waktu yang dibutuhkan tablet untuk hancur akan semakin lama karena menurunnya porositas tablet dan ikatan antar partikel penyusun tablet semakin kuat. Penggunaan *sodium starch glycolate* pada konsentrasi tinggi akan

memperlama proses hancurnya tablet, hal ini dapat dilihat pada F5 yang mempunyai waktu hancur tablet paling lama. Sifat deformasi plastik yang dimiliki oleh *sodium starch glycolate* merupakan salah satu penyebab kekerasan tablet meningkat, ikatan antar penyusun tablet menjadi lebih kuat sehingga akan lebih sulit tablet untuk hancur menjadi partikel - partikel penyusunnya (Shihora & Panda 2011). Hal sebaliknya terjadi pada penggunaan *crospovidone* CLM pada konsentrasi tinggi akan mempercepat hancurnya tablet tanpa harus membentuk gel (Mangal *et al.* 2012).

5.2 Waktu hancur *in vivo*. Waktu hancur *in vivo* ditentukan dengan menggunakan 20 responden dengan usia rata-rata 20 tahun. Responden dengan usia yang seragam diharapkan menghasilkan data yang tidak jauh menyimpang. Hasil pengujian waktu hancur *in vivo* pada penelitian ini dapat dilihat pada tabel 8 yaitu antara 17,19 – 37,93 detik, sehingga sudah memenuhi syarat waktu hancur sediaan FDT. Analisis statistik dengan *Kolmogorov - Smirnov* menunjukkan data waktu hancur *in vivo* terdistribusi normal dengan nilai signifikan (p) = 0,475 > 0,05, sehingga dapat dilanjutkan dengan uji *Oneway Anova* dengan nilai signifikan (p) = 0,000 < 0,05, sehingga dapat disimpulkan bahwa dari kelima formula ada perbedaan waktu hancur *in vivo*. Uji untuk mengetahui adanya perbedaan yang bermakna digunakan uji *Turkey*, dan hasilnya formula 1 memiliki waktu hancur *in vivo* yang berbeda bermakna dengan formula 2, formula 3, formula 4, dan formula 5 serta sebaliknya.



Gambar 24. Korelasi waktu hancur *in vivo* dan *in vitro* FDT ketoprofen dalam kompleks inklusi dengan β -siklodekstrin

Keterangan : Formula I = *crospovidone* CLM 100%; *sodium starch glycolate* 0%, Formula II = *crospovidone* CLM 75%; *sodium starch glycolate* 25%, Formula III = *crospovidone* CLM 50%;

sodium starch glycolate 50%, Formula IV = *crospovidone* CLM 25%; *sodium starch glycolate* 75%, Formula V = *crospovidone* CLM 0%; *sodium starch glycolate* 100%

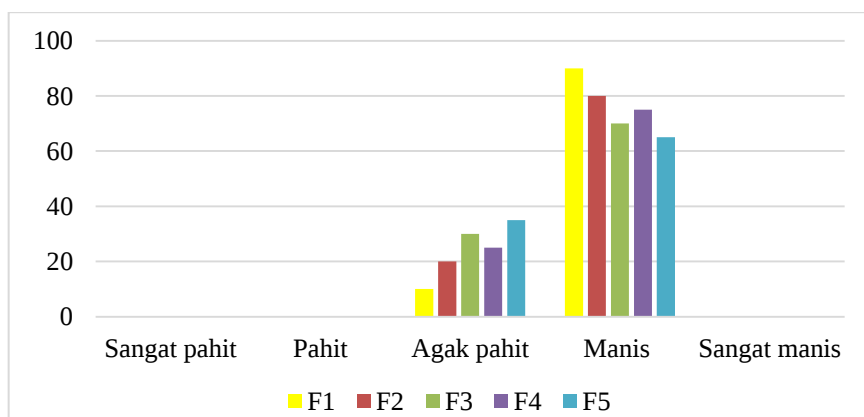
6. Uji tanggap rasa dan tekstur

Uji tanggap rasa dilakukan untuk mengetahui bagaimana respon rasa dari FDT ketoprofen dalam kompleks inklusi dengan β -siklodekstrin yang dihasilkan. Hasil yang ditunjukkan pada gambar 25, respon rasa yang dominan muncul pada kelima formula yaitu manis. Hasil pengujian tanggap rasa responden menyatakan bahwa rata – rata dari kelima formula 76% memiliki rasa manis dan 24% agak pahit. Hasil analisis statistik menggunakan *Chi – Square* diperoleh nilai signifikansi sebesar 0,398 dimana lebih besar dari 0,05 yang menunjukkan tidak ada perbedaan nyata antara kelima formula dalam hal rasanya yaitu memiliki rasa manis dengan sedikit rasa pahit.

Tabel 10. Hasil uji tanggap rasa FDT ketoprofen dalam kompleks inklusi dengan β -siklodekstrin

Tanggap rasa	Formula				
	F1	F2	F3	F4	F5
Sangat Manis	0	0	0	0	0
Manis	18	16	14	15	13
Agak pahit	2	4	6	5	7
Pahit	0	0	0	0	0
ssangat pahit	0	0	0	0	0

Keterangan : Formula I = *crospovidone* CLM 100%; *sodium starch glycolate* 0%, Formula II = *crospovidone* CLM 75%; *sodium starch glycolate* 25%, Formula III = *crospovidone* CLM 50%; *sodium starch glycolate* 50%, Formula IV = *crospovidone* CLM 25%; *sodium starch glycolate* 75%, Formula V = *crospovidone* CLM 0%; *sodium starch glycolate* 100%



Gambar 25. Uji tanggap rasa FDT ketoprofen dalam kompleks inklusi dengan β -siklodekstrin

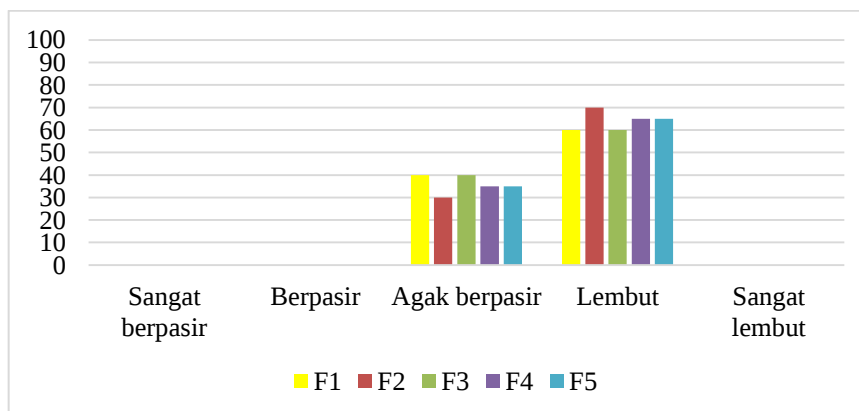
Keterangan : Formula I = *crospovidone* CLM 100%; *sodium starch glycolate* 0%, Formula II = *crospovidone* CLM 75%; *sodium starch glycolate* 25%, Formula III = *crospovidone* CLM 50%; *sodium starch glycolate* 50%, Formula IV = *crospovidone* CLM 25%; *sodium starch glycolate* 75%, Formula V = *crospovidone* CLM 0%; *sodium starch glycolate* 100%

Hasil uji tekstur FDT ketoprofen dalam kompleks inklusi dengan β -siklodekstrin (gambar 26) dari kelima formula menunjukkan tekstur tablet yang lebih dominan adalah teksturnya yang lembut ketika tablet terlarut di dalam mulut, hal ini menunjukkan bahwa tablet FDT ketoprofen dalam kompleks inklusi dengan β -siklodekstrin dapat diterima oleh responden. Hasil uji tekstur responden menyatakan bahwa rata – rata dari kelima formula 64% memiliki tekstur lembut dan 36% agak berpasir. Hasil analisis statistik menggunakan *Chi – Square test* diperoleh nilai signifikansi sebesar 0,962 dimana lebih besar dari 0,05 yang menunjukkan tidak ada perbedaan nyata antara kelima formula dalam hal teksturnya yaitu memiliki tekstur lembut dengan sedikit agak berpasir.

Tabel 11. Hasil uji tekstur FDT ketoprofen dalam kompleks inklusi dengan β -siklodekstrin

Tekstur	Formula				
	F1	F2	F3	F4	F5
Sangat lembut	0	0	0	0	0
Lembut	12	14	12	13	13
Agak berpasir	8	6	8	7	7
Berpasir	0	0	0	0	0
Sangat berpasir	0	0	0	0	0

Keterangan : Formula I = *crospovidone* CLM 100%; *sodium starch glycolate* 0%, Formula II = *crospovidone* CLM 75%; *sodium starch glycolate* 25%, Formula III = *crospovidone* CLM 50%; *sodium starch glycolate* 50%, Formula IV = *crospovidone* CLM 25%; *sodium starch glycolate* 75%, Formula V = *crospovidone* CLM 0%; *sodium starch glycolate* 100%



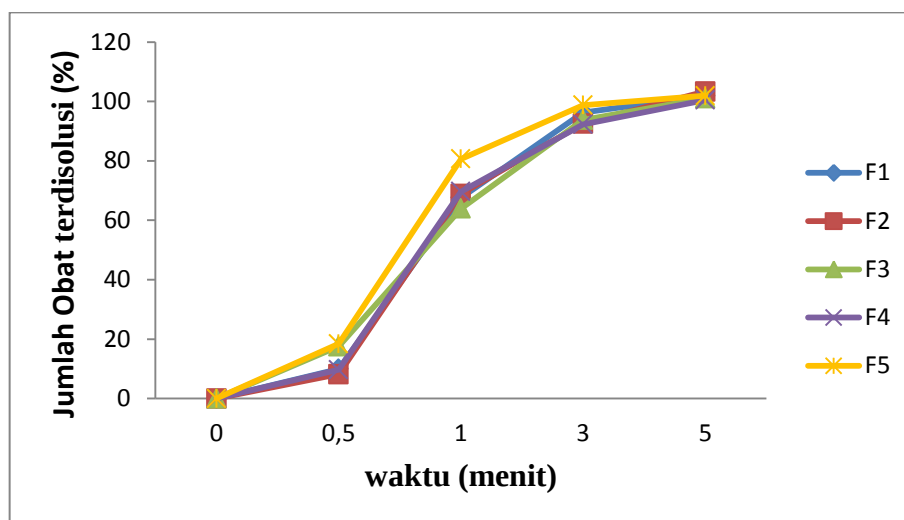
Gambar 26. Uji tekstur FDT ketoprofen dalam kompleks inklusi dengan β -siklodekstrin

Keterangan : Formula I = *crospovidone* CLM 100%; *sodium starch glycolate* 0%, Formula II = *crospovidone* CLM 75%; *sodium starch glycolate* 25%, Formula III = *crospovidone* CLM 50%; *sodium starch glycolate* 50%, Formula IV = *crospovidone* CLM 25%; *sodium starch glycolate* 75%, Formula V = *crospovidone* CLM 0%; *sodium starch glycolate* 100%

7. Disolusi

Uji disolusi dilakukan untuk mengetahui gambaran pelepasan ketoprofen dalam suatu sediaan FDT hingga tercapainya suatu efek terapi pada waktu

tertentu. Hasil uji disolusi FDT ketoprofen dalam kompleks inklusi β -siklodekstrin digambarkan dengan suatu grafik antara waktu dan % obat yang terdisolusi dalam medium dapar fosfat pH 7,5 yang menggambarkan profil pelepasan obat secara *in vitro*. Profil pelepasan obat dapat dilihat pada gambar 27.



Gambar 27. Profil disolusi FDT ketoprofen dalam kompleks inklusi β -siklodekstrin

Keterangan : Formula I = *crospovidone* CLM 100%; *sodium starch glycolate* 0%, Formula II = *crospovidone* CLM 75%; *sodium starch glycolate* 25%, Formula III = *crospovidone* CLM 50%; *sodium starch glycolate* 50%, Formula IV = *crospovidone* CLM 25%; *sodium starch glycolate* 75%, Formula V = *crospovidone* CLM 0%; *sodium starch glycolate* 100%

Dissolution efficiency (DE) merupakan salah satu parameter yang penting dalam uji disolusi. Penggunaan metode DE bertujuan untuk menentukan jumlah pelepasan obat keseluruhan selama waktu tertentu. Perbandingan profil pelepasan obat pada formula FDT ketoprofen dalam kompleks inklusi β -siklodekstrin dapat dilihat dari jumlah obat yang dilepaskan sampai menit ke-5 atau nilai *dissolution efficiency* (DE₅) dan analisis persentase obat terlarut selama 3 menit (Q₃). *Dissolution efficiency* menit ke-5 (DE₅) merupakan perbandingan antara daerah dibawah kurva disolusi atau *area under curve* (AUC) dengan luas total persentase dari jumlah obat yang terdisolusi sampai menit ke-5. Perbandingan nilai *dissolution efficiency* sampai menit ke-5 (DE₅) dan jumlah obat yang terdisolusi selama menit ke-3 (Q₃) dapat lihat pada tabel 12.

Menurut *Food and Drug Administration* (FDA) menyebutkan bahwa dalam waktu 30 menit obat harus larut tidak kurang dari 80% (Q) dari jumlah yang tertera pada etiket. Hasil disolusi FDT ketoprofen dalam kompleks inklusi β -

siklodekstrin pada penelitian ini sudah memenuhi syarat yang ditetapkan seperti yang tertera pada tabel 12 yaitu pada menit ke-3 jumlah obat yang terdisolusi dari kelima formula sudah lebih dari 80%. Hasil analisis statistik dengan *Kolmogorov - Sminorv* menunjukkan data terdistribusi normal dengan nilai signifikan (p) = 0,494 > 0,05, sehingga dapat dilanjutkan dengan uji *Oneway Anova* dengan nilai signifikan (p) = 0,587 > 0,05, sehingga dapat disimpulkan bahwa dari kelima formula tidak menunjukkan adanya perbedaan signifikan persentase kumulatif obat yang terlarut selama 3 menit (Q_3). Hal ini bisa disebabkan karena kompleks berukuran granul dan tablet yang hancur menjadi agregat belum tentu langsung larut kedalam mediumnya.

Tabel 12. Persentase jumlah obat yang terlepas pada FDT ketoprofen dalam kompleks inklusi β -siklodekstrin

Waktu (menit)	F1	F2	F3	F4	F5
0	0,00±0	0,00±0	0,00±0	0,00±0	0,00±0
0,5	9,99±5,93	8,17±3,33	17,54±11,45	9,67±3,51	18,45±5,99
1	67,62±12,36	68,83±1,18	63,97±12,21	69,68±13,26	80,66±7,27
3	96,28±1,83	92,58±3,49	93,77±9,64	92,26±6,28	98,75±2,32
5	101,92±3,41	103,34±3,01	101,05±4,08	100,47±2,58	101,92±1,45
Q_3	96,28±1,83	92,58±3,49	93,77±9,64	92,26±6,28	98,75±2,32
DE ₅	76,80±2,35	75,72±1,72	75,46±8,33	75,39±5,50	81,90±3,45

Keterangan : Formula I = *crospovidone* CLM 100%; *sodium starch glycolate* 0%, Formula II = *crospovidone* CLM 75%; *sodium starch glycolate* 25%, Formula III = *crospovidone* CLM 50%; *sodium starch glycolate* 50%, Formula IV = *crospovidone* CLM 25%; *sodium starch glycolate* 75%, Formula V = *crospovidone* CLM 0%; *sodium starch glycolate* 100%

Merujuk dari Fudholi (2012) yang menyatakan bahwa penggunaan DE akan lebih baik apabila waktu yang diambil sudah menunjukkan pelepasan obat $\pm$ 90% dalam medium, untuk mewakili profil disolusi dari semua titik proses disolusi secara keseluruhan. Penggunaan DE pada penelitian ini diambil dalam kurun waktu pengamatan 0,5 sampai 5 menit, hasil DE₅ yang diperoleh dapat dilihat pada tabel 12. Hasil analisis statistik dengan *Kolmogorov - Sminorv* menunjukkan data terdistribusi normal dengan nilai signifikan (p) = 0,956 > 0,05, sehingga dapat dilanjutkan dengan uji *Oneway Anova* dengan nilai signifikan (p) = 0,473 > 0,05, sehingga dapat disimpulkan bahwa dari kelima formula tidak menunjukkan adanya perbedaan DE₅.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

A. Kesimpulan

1. Penggunaan *superdisintegrant crospovidone* CLM dan *sodium starch glycolate* memberikan pengaruh terhadap sifat fisik FDT ketoprofen kompleks inklusi β – siklodekstrin. *Crospovidone* CLM memberikan pengaruh dominan terhadap peningkatan kerapuhan dan *sodium starch glycolate* memberikan pengaruh dominan terhadap peningkatan kekerasan. Kombinasi *superdisintegrant crospovidone* CLM dan *sodium starch glycolate* memberikan pengaruh terhadap peningkatan kekerasan, penurunan kerapuhan, mempercepat waktu pembasahan, mempercepat waktu hancur *in vitro* dan *in vivo*, serta tidak memberikan pengaruh terhadap pelepasan obat.
2. Penggunaan *crospovidone* CLM pada konsentrasi tertinggi dan *sodium starch glycolate* pada konsentrasi terendah menghasilkan tablet FDT ketoprofen kompleks inklusi β – siklodekstrin dengan waktu hancur cepat dan pelepasan obat yang dikehendaki.

B. Saran

1. Perlu dilakukan penelitian terhadap selain kompleks inklusi dengan perbandingan molar 1:1.
2. Perlu dilakukan penelitian studi lanjutan dengan mengoptimasi formulasi FDT ketoprofen kompleks inklusi β – siklodekstrin menggunakan metode *quality by design*.
3. Perlu dilakukan pengujian terhadap profil farmakokinetik dari FDT ketoprofen kompleks inklusi β – siklodekstrin.

DAFTAR PUSTAKA

- Agustinasari L. 2015. Formulasi *Fast Disintegrating Tablet* Meloksikam Dalam Kompleks Inklusi B-Siklodekstrin Dengan Kombinasi Kollidone[®] CL Dan Primojel[®] Sebagai *Superdisintegrant* [Skripsi]. Surakarta: Fakultas Farmasi, Universitas Setia Budi.
- Allen LV, Popovich NG, Ancel HC. 2011. *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms And Drug Delivery Systems*. Ed ke-9. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins. hlm 228-233.
- [Anonim]. 2005. *Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology*. http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q2_R1/Step4/Q2_R1_Guideline.pdf (4 November 2016).
- [Anonim]. 1994. *Reviewer Guidance: Validation of Chromatographic Methods*. Center for Drug Evaluation and Research, Rockville. hlm 12-28.
- Ansel HC. 1989. *Penghantar Bentuk Sediaan Farmasi*. Ed ke-4. Jakarta : UI Press. hlm 236-238.
- [AOAC] Association of Official Analytical Chemists. 2002. *Guidelines for Single Laboratory Validation of Chemical Methods for Dietary Supplements and Botanical*. Nature of Determination. hlm 19-20.
- [BASF] Badische Anilin und Soda Fabrik. 2011. *Insoluble Kollidon[®] Grades*. Ludwigshafen : BASF. hlm 1-16.
- Asyarie S, Noerona SS, Yenti R. 2007. Pengaruh Pembentukan Kompleks Inklusi Ketoprofen dalam B-Siklodekstrin Terhadap Laju Disolusi Ketoprofen. *Majalah Kedokteran Indonesia*, 57(1), 4-9.
- Bala R, Khanna S, Pawar P. 2012. Polymers in Fast Disintegrating Tablets-A review. *Asian Journal Of Pharmaceutical And Clinical Research*, 5(2), 8-14.
- Bandari S, Mittapalli RK, Gannu R, Rao YM. 2008. Orodispersible Tablets: An Overview. *Asian Journal Pharmaceutical*., (2), 2-11.
- Bhardwaj H, Jaiswal J, Sharma N. 2014. Formulation of Dry Suspension Containing Taste Mask Ketoprofen with B-Cyclodextrin by Inclusion Complex Method and Its Characterization. *International Journal for Pharmaceutical Research Schoolars*, 3(1), 713-717.
- Bhowmik D, Krishnakant CB, Pankaj, Chandira RM. 2009. Fast Dissolving Tablets: An Overview. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 1(1), 167-177.

- [DepKes] Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1979. *Farmakope Indonesia*. Ed ke-3. Jakarta : Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- [DepKes] Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1995. *Farmakope Indonesia*. Ed ke-4. Jakarta : Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- [DepKes] Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2014. *Farmakope Indonesia*. Ed ke-5. Jakarta : Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Department of Health. 2014. *British Pharmacopoeia*, Vol. III, 75, Appendix Xii B, 354. London : The Departement Of Health.
- Dixit M, Kulkarni PK, Vaghela RS. 2013. Effect of Different Crystallization Techniques on the Dissolution Behavior of Ketoprofen. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research* June, 12(3), 317-322.
- [FDA] Food and Drug Administration. 2000. *Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate – Release Solid Oral Dosage Forms Based on Biopharmaceutics Classification System*. Guidance for Industry. Washington, DC: U. S. Departement of Health and Human Services.
- Fudholi A, Hadisoewignyo L. 2012. *Sediaan Solida*. Yogyakarta : Pustaka Pelajar. hlm 156-164.
- Fudholi A. 2013. *Disolusi dan Pelepasan Obat In Vitro*. Yogyakarta : Pustaka Pelajar. hlm 111-145.
- Gandhi A. 2012. Mouth Dissolving Tablets: A Venture in Modern Formulation Technology. *The Pharma Innovation*, 1(8), 14-31.
- Gandjar IG, Rohman A. 2012. *Analisis Obat secara Kromatografi dan Spektroskopi*. Yogyakarta : Pustaka Pelajar. hlm 466-497.
- Gandjar IG, Rohman A. 2007. *Kimia Farmasi Analisis*. Yogyakarta : Pustaka Pelajar. hlm 456-474.
- Harvey D. 2000. *Modern Analytic Chemistry*. McGraw-Hill, USA. hlm 579.
- Hirani JJ, Rathod DA, Vadalía KR. 2009. Orally Disintegrating Tablets: A Review. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 8(2), 161-172.
- Indrawati S, Rohmah N, Rahmawati Y, Sumarmo. 2013. Penggunaan Karbondioksida Superkritis dalam Pembentukan Kompleks Inklusi Ketoprofen B-Cyclodekstrin. *Jurnal Teknik Pomits*, 2(1), 1-3.
- Kavitha K, Subramaaniam K, Hui BJ, Santhi, Dhanaraj SA, Kumar MR. 2013. Potential Drug Candidates for Fast Dissolving Drug Delivery: A Review.

Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences, 4(4), 1510-1526.

- Khairnar DA, Anantwar SP, Chaudhari CS, Shelke PA. 2014. Superdisintegrant: An Emerging Paradigm in Orodispersible Tablets. *International Journal of Biopharmaceutics*, 5(2), 119-128.
- Khaleel NY, Abdulrasool AA, Ghareeb MM, Hussain SA. 2011. Solubility and Dissolution Improvement of Ketoprofen by Solid Dispersion in Polymer and Surfactant Using Solvent Evaporation Method. *International Journal of Pharmaceutical Sciences*, 3(4), 431-435.
- Kumar AK, Yadav HKS. 2014. Fast Dissolving Tablet Technology: A Review. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 3(3), 678-701.
- Lachman L, Lieberman RA, Kanig JL. 1986. *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*. Bombay: Varghese Publishing House. hlm 648-662.
- Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, Lance LL, editor. 2010. *Drug Information Handbook*. Ed ke-18. Chicago : American Pharmacist Association. hlm 839-840.
- Lestari GJ. 2015. Optimasi Pormula *Fast Disintegrating Tablets* Amlodipin Besilat Menggunakan Kombinasi *Crospovidone* Dan *Sodium Starch Glycolate* Sebagai *Superdisintegrant* [Skripsi]. Yogyakarta: Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada.
- Loftsson T, Brewster ME. 2011. Pharmaceutical Applications of Cyclodextrins: Effects on Drug Permeation Through Biological Membranes. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 63, 119-1135.
- Loftsson T, Brewster ME, Masson M. 2004. Role of Cyclodextrins in Improving Oral Drug Delivery. *Am. J. Drug Deliv.*, 2(4), 261-275.
- Loftsson T, Jarho P, Masson M, Jarvinen T. 2005. Cyclodextrins in Drug Delivery. *Expert Opinion Drug Delivery*, 2(2), 335-351.
- Mangal M, Thakral S, Goswami M, Ghai P. 2012. Superdisintegrant: An Updated Review. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Research*, 2(2), 26-35.
- Martindale. 2009. *The Complete Drug Reference*. Ed ke-36. British Library: Pharmaceutical Press. hlm 73.
- McLaughlin R, Banbury S, Crowley K. 2009. Orally Disintegrating Tablets: Effect of Recent FDA Guidance on ODT Technologies and Applications. *Pharmaceutical Technology*, 25(2), 1-14.

- Modi A, Pandey A, Singh V, Bonde CG, Jain D, Shinde S. 2012. Formulation and Evaluation of Fast Dissolving Tablets of Diclofenac Sodium Using Different Superdisintegrant by Direct Compression Method. *PHARMACIA*, 1(3), 95-101.
- Mohamed MB, Talari MK, Tripathy M, Majeed ABA. 2012. Pharmaceutical Applications of Crospovidone: A Review. *International Journal of Drug Formulation and Research*, 3(1), 13-28.
- Mohanachandran PS, Sindhumuol PG, Kiran TS. 2011. Superdisintegrant: An Overview. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 6(1), 105-109.
- Nagar P, Singh K, Chauhan I, Verma M, Yasir M, Khan A, Sharma R, Gupta N. 2011. Orally Disintegrating Tablets: Formulation, Preparation, Techniques and Evaluation. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 1(4), 35-45.
- Nagar PK, Parvez N, Sharma PK. 2015. Fast Dissolving Tablets: A Review. *Middle-East Journal of Scientific Research*, 23(1), 142-148.
- Nayak AK, Manna K. 2011. Current Developments in Orally Disintegrating Tablet Technology. *J Pharm Educ Res*, 2(1), 21-34.
- Pahwa R, Gupta N. 2011. Superdisintegrant In The Development of Orally Disintegrating Tablets: A Review. *International Journal Pharmaceutical Sciences and Research*, 2(11), 2767-2780.
- Panigrahi R, Behera S, Panda C. 2010. A Review on Fast Dissolving Tablets. *Webmed Central Pharmaceutical Sciences*, 1(11), 1-15.
- Parashar B, Yadav V, Maurya B, Sharma L. 2012. Fast Dissolving Tablets. *International Journal of Applied Pharmaceutics*, 4(2).
- Pradhani TW. 2015. Optimasi Formula Fast Disintegrating Tablets Amlodipin Besilat dengan Superdisintegrant Kollidon® Cl dan Filler Binder Avicel® PH 102 [Skripsi]. Yogyakarta: Fakultas Farmasi, Universitas Gajah Mada.
- Pramono B. 2010. Optimasi Formulasi Fast disintegrating Tablet Ekstrak Daun Jambu Biji (*Psidium guajava L.*) Dengan Kombinasi Bahan Penghancur Crospovidone dan Bahan Pengisi Manitol [Skripsi]. Surakarta: Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah.
- Priyanka S, Vandana S. 2013. A Review Artikel On: Superdisintegrants. *International Journal of Drug Research and Technology*, 3940, 76-87.
- Purwatiningsih S, Napthaleni, Kurniati M, Wukirsari T. 2010. Enkapsulasi Ketoprofen dengan Kitosan–Alginat Berdasarkan Jenis dan Ragam Konsentrasi Tween 80 dan Span 80. *Makara Sains*, 14(2), 107 – 112.

- Rachmawati H, Marbun EJ, Pamudji JS. 2011. Pengembangan Formula Tablet Hancur Cepat dari Kompleks Inklusi Ketoprofen dalam Beta Siklodekstrin. *Majalah Farmasi Indonesia*, 22(3), 229-237.
- Rajeshree P, Saiprasanna,B, Chowdary KA, Gitanjali M. 2012. Formulation and Evaluation of Fast Dissolving Tablets of Gliclazide. *International Journal of Research in Pharmacy and Science*, 2(1), 89-99.
- Rencber S, Karavana SY, Özyazici M. 2009. Bioavailability File: Ketoprofen. *FABAD Journal Pharm. Sci.*, 34, 203–216.
- Rowe RC, Paul J, Sheskey PJ, Quinn MS, editor. 2009. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Ed ke-6. London : Pharmaceuticals Press.
- Sahu M, Mohanty S, Dev A. 2015. A Review on Mouth Dissolving Tablets. *International Journal of Pharmacy and Analytical Research*, 4(1), 60-67.
- Saravana KK, Sushma M, Prasanna RY. 2013. Dissolution Enhancement of Poorly Soluble Drugs by Using Complexation Technique - A Review. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 5(5), 120-124.
- Siregar CJP, Wikarsa S. 2010. *Teknologi Sediaan Tablet Dasar-Dasar Praktis*. Cet. ke-2. Jakarta: EGC. hlm 33, 159-178, 181-187, 235-241, 274-275, 280.
- Shihora H, Panda S. 2011. Superdisintegrants, Utility in Dosage Forms: A Quick Review. *Journal of Pharmaceutical Science and Bioscientific Research*, 1(3), 148-153.
- Shirsand SB, Widjaja B, Ningtyas ZF. 2010. Formulation Design and Optimization of Fast Disintegrating Lorazepam Tablets by Effervescent Method. *Indian J Oham Sci*, 72(2), 431-436.
- Sri KV, Raj GB, Ravishanker D, Kumar CA. 2012. Preparation and Evaluation of Montelukast Oral Dispersible Tablets by Direct Comopression Method. *International Research Journal of Pharmacy*, 3(7), 315-318.
- Tayade PT, Vavia PR. 2006. Inclusion Complexes of Ketoprofen With β -Cyclodextrins: Oral Pharmacokinetics of Ketoprofen in Human. *Indian Journal f Pharmaceutical Sciences*, 164-170.
- [USP]. 2009. *The United State Pharmacopeia*. Ed ke-32. Rockville: The United State Pharmacopeial Convention Inc.
- Vaghela BJ, Kayastha RR, Bhatt NM, Pathak NL, Chudasama AH, Darediya AA. 2011. Formulation and Evaluation of Fast Disintegrating Tablets of Diclofenac Sodium. *International Journal Pharmaceutical Research and Development*, 3(6), 17-22.

- Velmurugan S, Vinushitha S. 2010. Oral Disintegrating Tablets: An Overview. *International Journal of Chemical and Pharmaceutical Sciences*, 1(2), 1-12.
- Vikesh S, Rajashree M, Ashok A, Manvi FV. 2009. Influence Of β -Cyclodextrin Complexation on Ketoprofen Release from Matrix Formulation. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research*, 1(3), 195-202.
- Wallick D. 2009. *Polyethylene Glycol*, dalam Rowe, R.C., Sheskey P.J., & Quin, M.E. 2009. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 6th Ed. Washington D.C: Pharmaceuticals Press.
- Watson GD. 2009. *Analisis Farmasi: Buku Ajar untuk Mahasiswa Farmasi dan Praktisi Kimia Farmasi*. Edisi ke-2. Alih Bahasa: Winny R. Syarief. EGC. Jakarta.
- Yadav SK, Niranjana SK, Jain SK. 2012. Mouth Dissolving Tablets: Approaches Technology. *International Research Journal of Pharmacy*, 3(10).

L

A

M

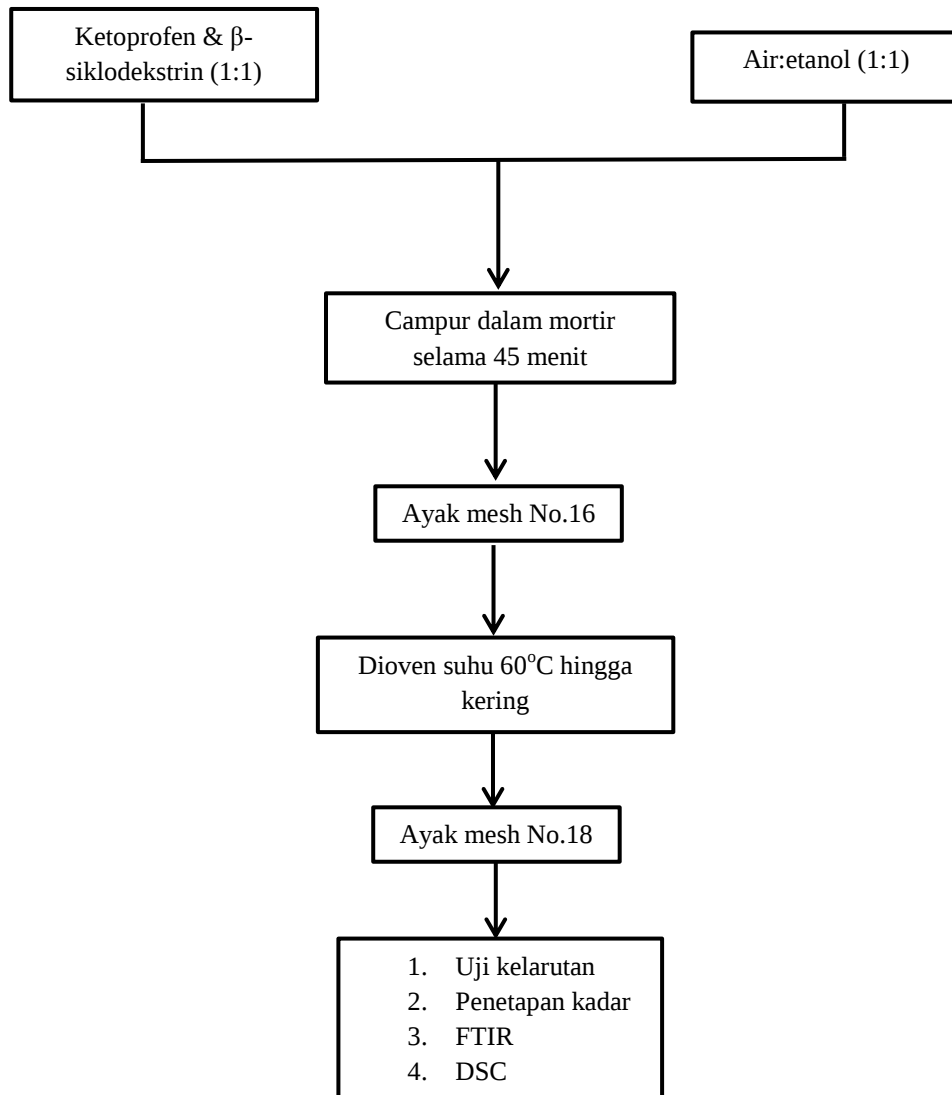
P

I

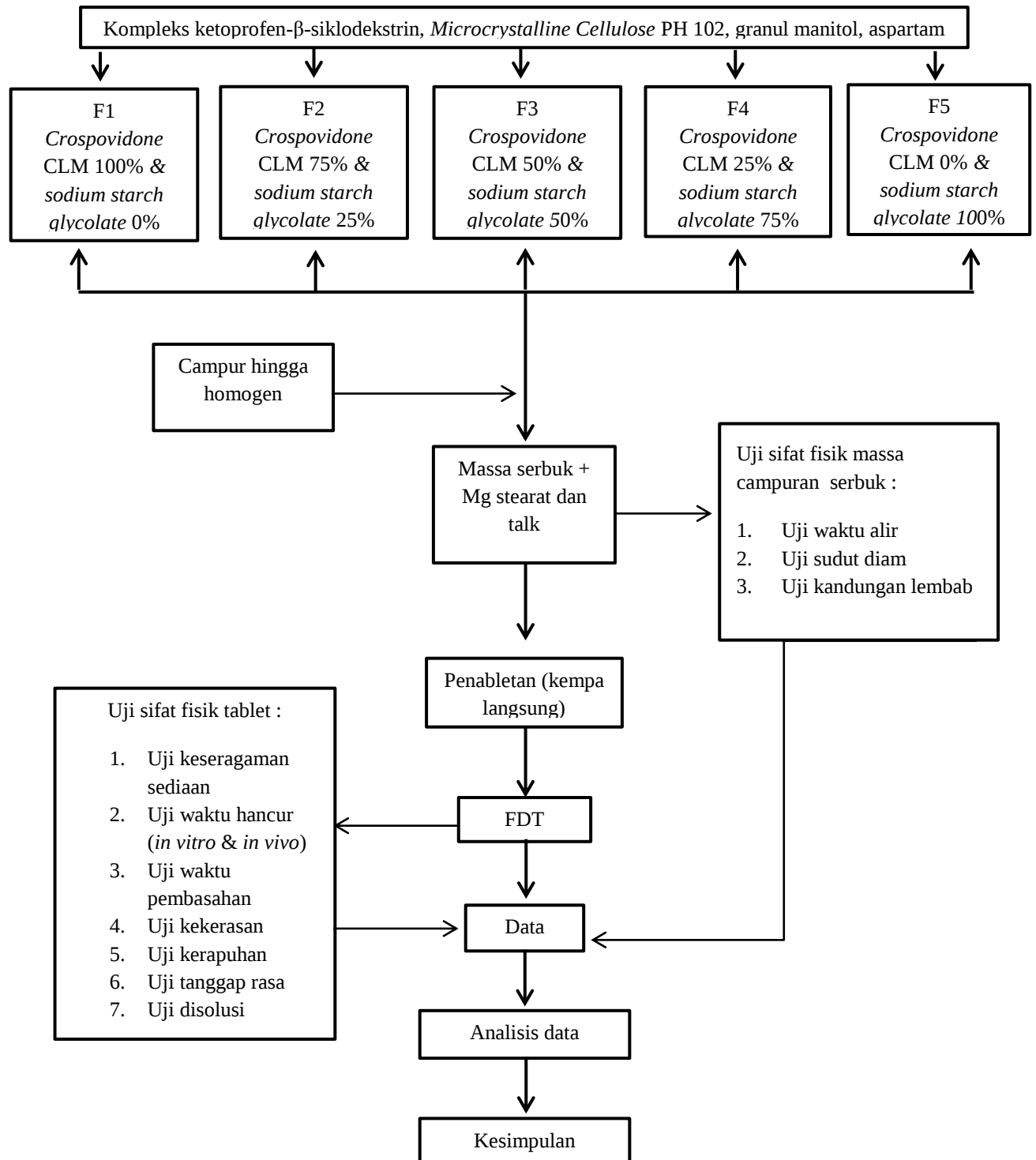
R

A

N

Lampiran 1. Skema pembuatan kompleks inklusi

Lampiran 2. Skema pembuatan tablet FDT ketoprofen



Lampiran 3. Uji kelarutan dan kadar ketoprofen dalam kompleks

a. Kelarutan ketoprofen murni (mg/ml)

Absorbansi	Pengenceran	Kadar (ppm)	Kadar (mg/ml)
0,533	42	329,53	0,33
0,599	42	371,54	0,37
0,517	42	319,35	0,32
Rata - rata			0,35
SD			0,03

b. Kelarutan kompleks inklusi (mg/ml)

- Kelarutan total kompleks inklusi

Absorbansi	Pengenceran	Kadar (ppm)	Kadar (mg/ml)
0,590	125	1088,72	1,09
0,521	125	958,02	0,96
0,565	125	1041,37	1,04
Rata – rata			1,03
SD			0,07

- Kompleks inklusi yang dicuci dengan etanol

Absorbansi	Pengenceran	Kadar (ppm)	Kadar (mg/ml)
0,457	125	836,79	0,84
0,464	125	850,05	0,85
0,495	125	908,77	0,91
Rata – rata			0,87
SD			0,04

$$\text{Persen obat terkomples} = \frac{0,87}{1,03} \times 100 \% = 84,47\%$$

c. Kadar ketoprofen dalam 137 mg kompleks

- Kadar total ketoprofen dalam 137 mg kompleks

Replikasi	Serapan	Kadar (µg/ml)	Volum pembuatan (ml)	Faktor pengenceran	Jumlah terukur	kadar (%)
1	0,647	9,80	50	50	24,51	98,02
2	0,642	9,72	50	50	24,31	97,24
3	0,654	9,91	50	50	24,78	99,11
Rata-rata					24,53	98,13
SD					0,23	0,94

- Kadar ketoprofen dalam 137 mg kompleks (sudah dicuci dengan etanol)

Replikasi	Serapan	Kadar (µg/ml)	Volum pembuatan (ml)	Faktor pengenceran	Jumlah terukur	kadar (%)
1	0,584	8,82	50	50	22,05	88,20
2	0,587	8,87	50	50	22,17	88,67
3	0,579	8,74	50	50	21,86	87,42
Rata-rata					22,02	88,10
SD					0,16	0,63

Lampiran 4. Pemeriksaan sifat fisik massa tablet

a. Kandungan lembab

Replikasi	Kelembaban (%)				
	F1	F2	F3	F4	F5
1	4,50	4,00	3,50	3,00	3,50
2	4,00	3,50	3,50	3,50	3,00
3	4,00	4,00	3,50	3,50	3,00
Rata-rata	4,17	3,83	3,50	3,33	3,17
SD	0,29	0,29	0,00	0,29	0,29

b. Uji waktu alir

Replikasi	Waktu alir (detik)				
	F1	F2	F3	F4	F5
1	5,91	5,36	5,88	5,40	5,44
2	5,99	6,02	5,55	5,84	5,22
3	5,80	5,99	5,69	5,55	5,51
Rata-rata	5,90	5,79	5,71	5,60	5,39
SD	0,10	0,37	0,17	0,22	0,15

c. Sudut diam

Replikasi	Sudut diam (°)				
	F1	F2	F3	F4	F5
1	27,92	27,29	27,15	25,47	26,52
2	27,96	28,21	27,17	27,92	26,19
3	27,67	27,32	27,16	26,58	26,13
Rata-rata	27,85	27,61	27,16	26,66	26,28
SD	0,16	0,52	0,01	1,23	0,21

Parameter	Formula				
	F1	F2	F3	F4	F5
Tinggi (cm)	8,52	8,12	8,05	7,68	7,77
	8,16	8,45	8,1	8,43	7,81
	8,43	8,14	8,07	8,16	7,81
Jari-jari (cm)	16,08	15,74	15,7	16,12	15,57
	15,37	15,75	15,78	15,91	15,88
	16,08	15,76	15,73	16,31	15,92

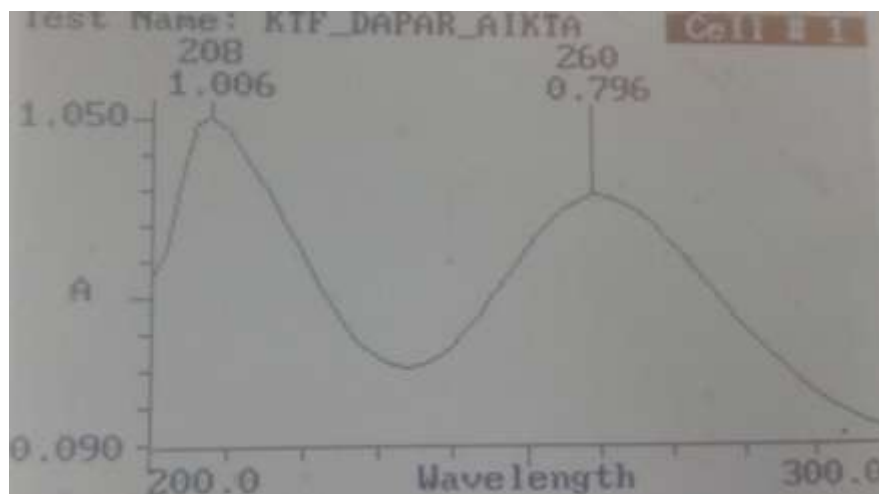
Contoh perhitungan sudut diam ($^{\circ}$) formula 1 replikasi 1

$$\tan \alpha = \frac{\text{tinggi (cm)}}{\text{jari-jari (cm)}} = \frac{8,54}{16,09} = 0,531$$

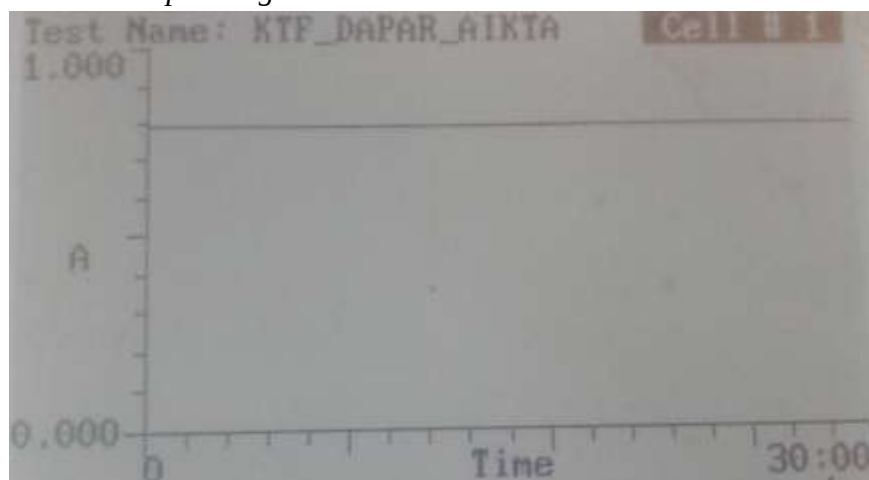
$$\tan^{-1}(0,531) = 27,92^{\circ}$$

Lampiran 5. Pembuatan kurva kalibrasi ketoprofen dan validasi metode analisis dalam medium dapar fosfat pH 7,5

- a. Penentuan panjang gelombang maksimum



- b. Penentuan *operating time*



- c. Kurva kalibrasi

Konsentrasi ($\mu\text{g/ml}$)	Absorbansi			
	1	2	3	Rata-rata
4	0,264	0,28	0,267	0,270333
5	0,347	0,334	0,351	0,344000
6	0,387	0,418	0,406	0,403667
8	0,51	0,545	0,534	0,529667
10	0,647	0,673	0,666	0,662000
12	0,766	0,795	0,798	0,786333

Persamaan regresi linear antara konsentrasi ($\mu\text{g/ml}$) dan absorbansi diperoleh nilai:

$$a = 0,018280702$$

$$b = 0,064140351$$

$$r = 0,999854492$$

$$y = 0,0182 + 0,0641x$$

keterangan :

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

y = absorbansi

d. Penentuan LOD dan LOQ

Konsentrasi ($\mu\text{g/ml}$)	Absorbansi (y)	$\hat{y}$	$ y - \hat{y} $	$ y - \hat{y} ^2$
4	0,270333	0,274842	-0,00451	2,0332E-05
5	0,344000	0,338982	0,005018	2,51757E-05
6	0,403667	0,403123	0,000544	2,96145E-07
8	0,529667	0,531404	-0,00174	3,01547E-06
10	0,662000	0,659684	0,002316	5,36287E-06
12	0,786333	0,787965	-0,00163	2,66314E-06
Jumlah total ($\sum y - \hat{y} ^2$)				5,68454E-05

Nilai $\hat{y}$ diperoleh dari substitusi konsentrasi dalam persamaan $\hat{y} = 0,0182 + 0,0641x$ dengan x adalah konsentrasi ($\mu\text{g/ml}$) dan y absorbansi ($\hat{y}$)

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

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

N = jumlah data

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

$$S_{x/y} = \sqrt{\frac{0,000056845}{6-2}} = 0,003769795$$

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

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

$$\text{LOD} = 3,3 \times \frac{0,003769795}{0,064140351}$$

$$\text{LOQ} = 10 \times \frac{0,003769795}{0,064140351}$$

$$\text{LOD} = 0,1939 \mu\text{g/ml}$$

$$\text{LOQ} = 0,5877 \mu\text{g/ml}$$

$$y = 0,0182 + 0,0641 (0,1939)$$

$$y = 0,0182 + 0,0641 (0,5877)$$

$$\text{Serapan LOD} = 0,0307$$

$$\text{Serapan LOQ} = 0,0559$$

e. Penentuan perolehan kembali (*recovery*)

Penambahan (mg)	Serapan				Kadar (µg/ml)	Jumlah terukur (mg)	Recovery (%)
	Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3	Rata- rata			
20	0,538	0,536	0,534	0,536	8,072	20,179	100,90
	0,538	0,539	0,532	0,536	8,077	20,192	100,96
	0,536	0,54	0,533	0,536	8,077	20,192	100,96
25	0,656	0,668	0,663	0,662	10,041	25,103	100,41
	0,651	0,662	0,664	0,659	9,989	24,973	99,89
	0,651	0,663	0,662	0,659	9,984	24,960	99,84
30	0,789	0,782	0,786	0,786	11,964	29,910	99,70
	0,786	0,781	0,788	0,785	11,954	29,884	99,61
	0,789	0,781	0,786	0,785	11,959	29,897	99,66
Rata-rata (%)							100,22
Simpangan baku (SD)							0,59
Simpangan baku Relatif (RSD)							0,59

Keterangan :

$$\text{Kadar} = (\text{rata-rata serapan} - 0,0182)/0,0641$$

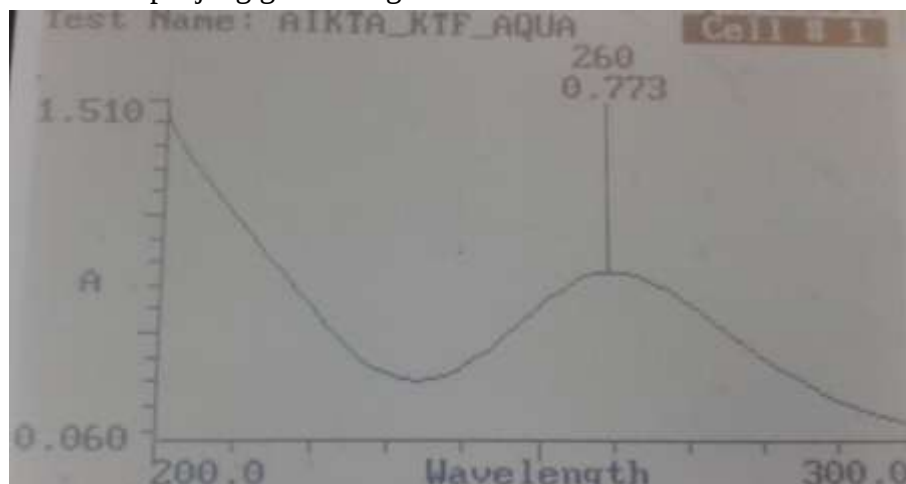
$$\text{Jumlah terukur} = \frac{\text{kadar}}{1000} \times \text{volume pembuatan} \times \text{faktor pengenceran}$$

$$= \frac{\text{kadar}}{1000} \times 25 \text{ ml} \times 100$$

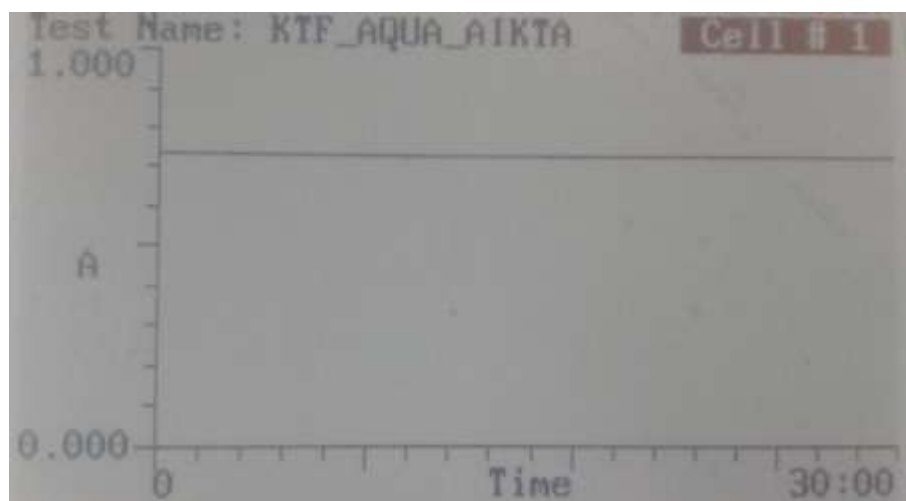
$$\% \text{ recovery} = \frac{\text{kadar terukur}}{\text{penambahan}} \times 100\%$$

Lampiran 6. Pembuatan kurva kalibrasi ketoprofen dan validasi metode analisis dalam medium *aquadestilata*

- a. Penentuan panjang gelombang maksimum



- b. Penentuan *operating time*



- c. Kurva kalibrasi

Konsentrasi ($\mu\text{g/ml}$)	Absorbansi			
	1	2	3	Rata-rata
4	0,255	0,27	0,298	0,2743333
5	0,352	0,354	0,366	0,3573333
6	0,384	0,403	0,434	0,4070000
8	0,505	0,532	0,572	0,5363333
10	0,646	0,652	0,737	0,6783333
12	0,774	0,785	0,864	0,8076667

Persamaan regresi linear antara konsentrasi ($\mu\text{g/ml}$) dan absorbansi diperoleh nilai:

$$a = 0,015245614$$

$$b = 0,065989474$$

$$r = 0,999406562$$

$$y = 0,0152 + 0,0659x$$

keterangan :

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

y = absorbansi

d. Penentuan LOD dan LOQ

Konsentrasi ($\mu\text{g/ml}$)	Absorbansi (y)	$\hat{y}$	$ y - \hat{y} $	$ y - \hat{y} ^2$
4	0,274333	0,279204	-0,00487	2,37219E-05
5	0,357333	0,345193	0,01214	0,00014738
6	0,407000	0,411182	-0,00418	1,7493E-05
8	0,536333	0,543161	-0,00683	4,66271E-05
10	0,678333	0,67514	0,003193	1,0193E-05
12	0,807667	0,807119	0,000548	2,99973E-07
Jumlah total ($\sum y - \hat{y} ^2$)				0,000245715

Nilai $\hat{y}$ diperoleh dari substitusi konsentrasi dalam persamaan $\hat{y} = 0,0152 + 0,0659x$ dengan x adalah konsentrasi ($\mu\text{g/ml}$) dan y absorbansi ($\hat{y}$)

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

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

N = jumlah data

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

$$S_{x/y} = \sqrt{\frac{0,000245715}{6-2}} = 0,007837648$$

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

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

$$\text{LOD} = 3,3 \times \frac{0,007837648}{0,065989474}$$

$$\text{LOQ} = 10 \times \frac{0,007837648}{0,065989474}$$

$$\text{LOD} = 0,3919 \mu\text{g/ml}$$

$$\text{LOQ} = 1,1877 \mu\text{g/ml}$$

$$y = 0,0152 + 0,0659 (0,3919)$$

$$y = 0,0152 + 0,0659 (0,3919)$$

$$\text{Serapan LOD} = 0,0411$$

$$\text{Serapan LOQ} = 0,0936$$

e. Penentuan perolehan kembali (*recovery*)

Penambahan (mg)	Serapan				Kadar (µg/ml)	Jumlah terukur (mg)	Recovery (%)
	Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3	Rata- rata			
20	0,551	0,53	0,554	0,545	8,028	20,070	100,35
	0,555	0,535	0,556	0,549	8,083	20,209	101,04
	0,555	0,533	0,554	0,547	8,063	20,158	100,79
25	0,668	0,674	0,670	0,671	9,932	24,831	99,32
	0,67	0,673	0,670	0,671	9,937	24,843	99,37
	0,671	0,67	0,674	0,672	9,947	24,868	99,47
30	0,813	0,799	0,81	0,807	12,003	30,008	100,03
	0,813	0,799	0,808	0,807	11,993	29,983	99,94
	0,813	0,799	0,809	0,807	11,998	29,995	99,98
Rata-rata (%)							100,03
Simpangan baku (SD)							0,61
Simpangan baku Relatif (RSD)							0,61

Keterangan :

$$\text{Kadar} = (\text{rata-rata serapan} - 0,0152) / 0,0659$$

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

$$= \frac{\text{kadar}}{1000} \times 25 \text{ ml} \times 100$$

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

Lampiran 7. Pemeriksaan sifat fisik tablet

a. Kekerasan tablet

Replikasi	Kekerasan (Kg)				
	F1	F2	F3	F4	F5
1	3,50	3,60	3,90	4,50	4,90
2	3,40	3,70	4,50	4,50	4,80
3	3,50	3,80	3,90	4,50	4,90
4	3,30	3,60	4,10	4,90	5,00
5	3,30	3,70	3,80	5,00	5,00
6	3,50	3,90	3,90	4,90	5,00
Rata-rata	3,42	3,72	4,02	4,72	4,93
SD	0,10	0,24	0,12	0,26	0,08

b. Kerapuhan

Replikasi	Kerapuhan (%)				
	F1	F2	F3	F4	F5
1	0,59	0,50	0,46	0,44	0,43
2	0,74	0,41	0,39	0,39	0,38
3	0,63	0,52	0,46	0,46	0,45
Rata-rata	0,65	0,48	0,44	0,43	0,42
SD	0,08	0,06	0,04	0,04	0,04

Data bobot 20 tablet :

Bobot	Formula				
	F1	F2	F3	F4	F5
Bobot awal (gram)	3,89	4,02	3,99	4,11	4,00
	3,92	4,03	4,02	4,14	4,03
	3,92	4,02	4,02	4,10	4,06
Bobot akhir (gram)	3,87	4,00	3,97	4,09	3,98
	3,89	4,02	4,00	4,13	4,02
	3,89	4,00	4,01	4,08	4,04

Contoh perhitungan % kerapuhan formula 1 – replikasi 1 :

$$\begin{aligned}
 \% \text{ kerapuhan} &= \frac{\text{berat awal (gr)} - \text{berat akhir (gr)}}{\text{berat awal (gr)}} \times 100\% \\
 &= \frac{3,8916 - 3,8687}{3,8916} \times 100\% \\
 &= 0,59\%
 \end{aligned}$$

c. Waktu pembasahan

Replikasi	Waktu pembasahan (detik)				
	F1	F2	F3	F4	F5
1	20,01	23,14	28,93	31,14	34,33
2	20,12	23,35	29,61	32,69	33,66
3	20,17	22,46	30,12	31,55	32,73
4	20,57	23,29	30,79	31,93	35,92
5	20,97	23,08	29,89	30,74	30,34
6	20,16	22,87	30,49	31,77	32,08
Rata-rata	20,33	23,03	29,97	31,64	33,18
SD	0,37	0,33	0,66	0,67	1,93

d. Waktu hancur *in vitro*

Replikasi	Waktu hancur (detik)				
	F1	F2	F3	F4	F5
1	21,43	27,88	31,47	37,77	41,25
2	21,82	28,86	32,87	38,03	45,71
3	20,01	25,80	32,94	38,87	45,83
4	21,91	27,08	31,97	38,92	45,86
5	22,79	26,32	32,51	38,81	45,61
6	22,17	26,18	32,70	38,77	42,26
Rata-rata	21,69	27,02	32,41	38,53	44,42
SD	0,94	1,17	0,58	0,50	2,09

e. Uji tanggap rasa dan tekstur

LEMBAR KUISIONER TANGGAPAN RASA FAST DISINTEGRATING
TABLETS KOMPLEKS INKLUSI KETOPROFEN- BETA SIKLODEKSTRIN

A. Petunjuk pengisian :

1. Mengisi identitas diri pada tempat yang disediakan.
2. Cobalah satu formula fast disintegrating tablet yang sebelumnya berkumur terlebih dahulu dengan air putih, kemudian masukkan tablet kedalam mulut dan biarkan tablet larut sendiri dan bercampur dengan saliva di dalam mulut serta dicatat waktu hancurnya, lalu coba formula berikutnya dengan cara yang sama.
3. Isilah penilaian anda pada kolom di bawah ini .

B. Identitas responden

Nama :

Usia :

C. Kriteria penilaian

Rasa :

- Sangat pahit (1)
- Pahit (2)
- Agak pahit (3)
- Manis (4)
- Sangat manis (5)

Tekstur :

- Sangat berpasir (1)
- Berpasir (2)
- Agak berpasir (3)
- Lembut (4)
- Sangat lembut (5)

Formula	Kriteria Penilaian		
	Rasa	Tekstur	Waktu hancur
1			
2			
3			
4			
5			

Formula 1 (F1)

Nomor	Nama Responden	Respon yang diteliti		
		waktu hancur (s)	Rasa	Tekstur
1	Ari	16,43	4	3
2	Rika	14,29	4	4
3	Emil	13,43	4	4
4	Widuri	19,83	4	3
5	Kartika	18,68	3	3
6	Fatim	19,54	4	4
7	Kiki	18,43	4	4
8	Puji	16,75	3	3
9	Margi	19,26	4	3
10	Feti	17,85	4	4
11	Sri	16,55	4	4
12	Gunawan	14,71	4	4
13	Adhe	15,56	4	3
14	Arin	15,82	4	4
15	Lona	19,46	4	4
16	Afif	19,12	4	4
17	Diana	17,37	4	3
18	Kolis	19,39	4	3
19	Nana	16,19	4	4
20	Tiwik	15,14	4	4
Rata-rata		17,19		
SD		1,98		

Formula 2 (F2)

Nomor	Nama Responden	Respon yang diteliti		
		waktu hancur (s)	Rasa	Tekstur
1	Ari	23,16	4	3
2	Rika	17,92	4	4
3	Emil	14,51	4	4
4	Widuri	24,97	4	4
5	Kartika	25,10	4	4
6	Fatim	21,92	4	4
7	Kiki	24,87	4	4
8	Puji	23,12	4	3
9	Margi	22,33	4	3
10	Feti	24,52	4	4
11	Sri	22,92	4	4
12	Gunawan	23,45	4	4
13	Adhe	24,31	4	3
14	Arin	22,62	4	4
15	Lona	22,94	3	4
16	Afif	24,22	3	4
17	Diana	21,88	3	3
18	Kolis	21,64	3	3
19	Nana	23,53	4	4
20	Tiwik	20,11	4	4
Rata-rata		22,502		
SD		2,55		

Formula 3 (F3)

Nomor	Nama Responden	Respon yang diteliti		
		Waktu hancur (s)	Rasa	Tekstur
1	Ari	28,87	4	3
2	Rika	20,53	4	3
3	Emil	22,49	4	4
4	Widuri	26,28	4	3
5	Kartika	27,9	4	4
6	Fatim	23,26	3	4
7	Kiki	26,76	4	4
8	Puji	27,98	3	3
9	Margi	26,23	4	3
10	Feti	28,98	4	4
11	Sri	26,98	4	4
12	Gunawan	27,14	4	4
13	Adhe	26,95	4	3
14	Arin	25,91	4	4
15	Lona	28,43	3	4
16	Afif	26,49	3	4
17	Diana	27,52	3	3
18	Kolis	25,87	3	3
19	Nana	26,77	4	4
20	Tiwick	23,98	4	4
Rata-rata		26,27		
SD		2,18		

Formula 4 (F4)

Nomor	Nama responden	Respon yang diteliti		
		Waktu hancur (s)	Rasa	Tekstur
1	Ari	32,26	3	3
2	Rika	27,62	4	3
3	Emil	31,31	4	4
4	Widuri	31,21	4	4
5	Kartika	35,96	3	4
6	Fatim	27,32	4	4
7	Kiki	30,89	4	4
8	Puji	32,56	4	3
9	Margi	32,34	3	3
10	Feti	30,76	4	4
11	Sri	32,34	4	4
12	Gunawan	33,21	3	4
13	Adhe	31,37	4	3
14	Arin	30,96	4	4
15	Lona	32,65	3	4
16	Afif	30,61	4	4
17	Diana	30,78	4	3
18	Kolis	30,93	4	3
19	Nana	31,68	4	4
20	Tiwick	29,87	4	4
Rata-rata		31,33		
SD		1,85		

Formula 5 (F5)

Nomor	Nama responden	Respon yang diteliti		
		Waktu hancur (s)	Rasa	Tekstur
1	Ari	39,09	3	3
2	Rika	35,91	4	3
3	Emil	38,58	4	4
4	Widuri	35,17	3	4
5	Kartika	37,23	4	4
6	Fatim	35,64	3	4
7	Kiki	35,12	4	4
8	Puji	35,65	3	3
9	Margi	37,62	4	3
10	Feti	35,15	4	4
11	Sri	38,25	4	4
12	Gunawan	39,75	3	4
13	Adhe	35,43	4	3
14	Arin	36,81	4	4
15	Lona	35,59	3	4
16	Afif	38,37	4	4
17	Diana	37,86	4	3
18	Kolis	38,95	4	3
19	Nana	39,26	4	4
20	Tiwik	35,17	3	4
Rata-rata		37,03		
SD		1,64		

f. Keseragaman bobot

Replikasi	Keseragaman Bobot (mg)				
	F1	F2	F3	F4	F5
1	196,5	202,8	201,2	200,4	196,5
2	197,4	201,3	202,4	195,4	200,2
3	196,4	200,1	203,7	201,6	203,0
4	201,4	201,4	200,2	195,1	199,7
5	202,8	200,7	198,8	198,4	201,8
6	198,2	199,8	200,5	199,3	198,0
7	197,8	203,8	201,5	204,0	201,6
8	199,5	197,0	203,5	204,2	196,0
9	199,9	195,3	196,8	200,8	202,8
10	195,5	198,0	200,2	199,5	200,5
11	201,3	201,8	203,7	196,5	196,8
12	202,0	202,3	201,8	198,6	198,8
13	195,2	203,6	201,0	199,6	201,8
14	200,5	200,3	200,9	196,6	196,0
15	200,1	200,1	202,6	203,7	203,4
16	199,1	201,8	198,2	197,3	204,0
17	199,6	199,4	200,6	204,2	201,0

Replikasi	Keseragaman Bobot (mg)				
	F1	F2	F3	F4	F5
18	197,7	201,3	203,5	197,9	199,3
19	199,6	196,3	200,1	204,6	198,7
20	201,1	202,2	197,8	195,3	197,0
Rata-rata	199,08	200,47	200,95	199,65	199,85
SD	2,18	2,32	1,99	3,21	2,57
CV	1,09	1,16	0,99	1,61	1,29

Keterangan :

Bobot rata -rata tablet	Penyimpangan dari bobot rata - rata	
	A	B
151 - 300 mg	7,5%	15%

Contoh perhitungan keseragaman bobot formula 1

Bobot rata – rata 20 tablet formula 1 = 199,08 mg

Kolom A

(+) = $199,08 \text{ mg} + (7,5 \% \times 199,08 \text{ mg}) = 214,01 \text{ mg}$

(-) = $199,08 \text{ mg} - (7,5 \% \times 199,08 \text{ mg}) = 184,15 \text{ mg}$

Bobot tablet formula 1 kolom A = $184,15 - 214,01 \text{ mg}$

Kolom B

(+) = $199,08 \text{ mg} + (15 \% \times 199,08 \text{ mg}) = 228,94 \text{ mg}$

(-) = $199,08 \text{ mg} - (15 \% \times 199,08 \text{ mg}) = 169,22 \text{ mg}$

Bobot tablet formula 1 kolom B = $169,22 - 228,94 \text{ mg}$

❖ Tidak ada bobot tablet formula 1 yang menyimpang dari kolom A dan kolom B, jadi memenuhi syarat keseragaman bobot

g. Keseragaman kandungan

Formula 1 (F1)

Tablet	Serapan	Kadar (µg/ml)	Jumlah terukur (mg)	Bobot (mg)	Kandungan (mg)	Kandungan (%)
1	0,656	9,94	24,86	198,8	24,71	98,28
2	0,667	10,11	25,29	200,8	25,39	100,98
3	0,684	10,38	25,95	201,5	26,14	103,99
4	0,656	9,94	24,86	199	24,73	98,38
5	0,695	10,55	26,38	202,7	26,73	106,33
6	0,643	9,74	24,35	197,3	24,02	95,55
7	0,683	10,36	25,91	201,2	26,06	103,68
8	0,683	10,36	25,91	201,8	26,14	103,99
9	0,635	9,62	24,04	196,4	23,61	93,89
10	0,632	9,57	23,92	195,6	23,39	93,06
Rata-rata			25,14	199,51	25,09	99,81
SD			0,87	2,46	1,18	4,68
RSD			3,47	1,23	4,69	4,69
M (%)			25,14	199,51	25,09	99,81
NP			2,10	5,91	2,82	11,23

Formula 2 (F2)

Tablet	Serapan	kadar (µg/ml)	jumlah terukur (mg)	bobot (mg)	kandungan (mg)	kandungan (%)
1	0,655	9,93	24,82	198,9	24,68	96,86
2	0,656	9,94	24,86	199	24,73	97,06
3	0,675	10,24	25,60	201,4	25,78	101,16
4	0,695	10,55	26,38	202,6	26,72	104,86
5	0,705	10,71	26,77	203,8	27,27	107,04
6	0,668	10,13	25,32	200,3	25,36	99,54
7	0,645	9,77	24,43	198	24,18	94,91
8	0,656	9,94	24,86	199,8	24,83	97,46
9	0,675	10,24	25,60	201	25,72	100,96
10	0,69	10,47	26,18	202,4	26,50	103,99
Rata-rata			25,48	200,72	25,58	100,39
SD			0,77	1,86	1,01	3,96
RSD			3,02	0,93	3,94	3,94
M (%)			25,48	200,72	25,58	100,39
NP			1,85	4,46	2,42	9,50

Formula 3 (F3)

Tablet	Serapan	kadar (µg/ml)	jumlah terukur (mg)	bobot (mg)	kandungan (mg)	kandungan (%)
1	0,673	10,21	25,52	201,90	25,76	100,16
2	0,682	10,35	25,87	202,40	26,18	101,79
3	0,661	10,02	25,05	198,60	24,88	96,72
4	0,706	10,72	26,81	203,70	27,30	106,15
5	0,712	10,82	27,04	204,30	27,62	107,39
6	0,658	9,97	24,93	197,70	24,65	95,83
7	0,648	9,82	24,54	196,70	24,14	93,86
8	0,675	10,24	25,60	201,50	25,79	100,27
9	0,700	10,63	26,57	204,00	27,10	105,38
10	0,699	10,61	26,53	203,50	27,00	104,96
Rata-rata			25,85	201,43	26,04	101,25
SD			0,86	2,78	1,21	4,71
RSD			3,33	1,38	4,65	4,65
M(%)			25,85	201,43	26,04	101,25
RSD			2,07	6,68	2,91	11,30

Formula 4 (F4)

Tablet	Serapan	kadar (µg/ml)	jumlah terukur (mg)	bobot (mg)	kandungan (mg)	kandungan (%)
1	0,667	10,11	25,29	200,2	25,31	99,69
2	0,687	10,43	26,06	202,5	26,39	103,94
3	0,688	10,44	26,10	202,9	26,48	104,30
4	0,684	10,38	25,95	201,7	26,17	103,07
5	0,641	9,71	24,27	196,8	23,88	94,07
6	0,665	10,08	25,21	199	25,08	98,78
7	0,663	10,05	25,13	199,8	25,10	98,87
8	0,679	10,30	25,75	201,4	25,93	102,14
9	0,665	10,08	25,21	200,7	25,30	99,63
10	0,659	9,99	24,97	199,1	24,86	97,92
Rata-rata			25,39	200,41	25,45	100,24
SD			0,58	1,84	0,80	3,16
RSD			2,26	0,92	3,15	3,15
M (%)			25,39	200,41	25,45	100,24
NP			1,38	4,41	1,93	7,59

Formula 5 (F5)

Tablet	Serapan	kadar (µg/ml)	jumlah terukur (mg)	bobot (mg)	kandungan (mg)	kandungan (%)
1	0,672	10,19	25,48	201,6	25,68	101,00
2	0,69	10,47	26,18	201,3	26,35	103,62
3	0,649	9,83	24,58	197,6	24,29	95,51
4	0,675	10,24	25,60	201,1	25,74	101,21
5	0,705	10,71	26,77	203,3	27,21	106,99
6	0,677	10,27	25,67	201,8	25,91	101,87
7	0,640	9,69	24,23	196	23,75	93,39
8	0,682	10,35	25,87	202,4	26,18	102,95
9	0,652	9,88	24,70	198	24,45	96,16
10	0,645	9,77	24,43	197,1	24,07	94,67
Rata-rata			25,35	200,02	25,36	99,74
SD			0,83	2,57	1,15	4,51
RSD			3,29	1,29	4,52	4,52
M (%)			25,35	200,02	25,36	99,74
NP			2,00	6,17	2,75	10,82

Keterangan :

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

Kadar = $\frac{(\text{serapan}-0,0496)}{0,0635}$, Jumlah = kadar/1000 x 50 ml x 50

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

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

NP = $[M - X_{\text{rata-rata}}] + ks$

Keretangan :

NP = Nilai penerimaan

$X_{\text{rata-rata}}$ = Rata-rata kandungan dari masing-masing kandungan

k = Konstanta penerimaan, jika n=10 maka k=2,4 dan n=30 maka k=2,0

s = Simpangan baku sampel

M = Jika $98,5\% \leq X_{\text{rata-rata}} \leq 101,5\%$ maka M= $X_{\text{rata-rata}}$

Jika $X_{\text{rata-rata}} < 98,5\%$ maka M= 98,5%

Jika $X_{\text{rata-rata}} > 101,5\%$ maka M= 101,5%

Contoh perhitungan keseragaman kandungan formula 1 tablet 1

Kadar = $\frac{(0,656-0,0182)}{0,0641} = 9,94 \mu\text{g/ml}$, Jumlah = $9,94 \mu\text{g/ml} / 1000 \times 50 \text{ ml} \times 50 = 24,86 \text{ mg}$

Kandungan ketoprofen dalam tablet = $\frac{198,8 \text{ mg}}{200 \text{ mg}} \times 24,86 \text{ mg} = 24,71 \text{ mg}$

% Kandungan ketoprofen dalam tablet = $\left(\frac{24,71 \text{ mg}}{25,14 \text{ mg}} \right) \times 100\% = 98,28 \%$

NP = $[25,14 - 25,14] + 2,4 \times 4,68 = 11,23$

11,23 < 15, jadi memenuhi syarat keseragaman kandungan

Lampiran 8. Uji disolusi

Formula 1 (F1)

Replikasi 1

Bobot tablet = 201 mg (mengandung ketoprofen 25,27 mg)

Waktu (menit)	serapan	Fp	Kadar sample (µg/ml)	Kadar (µg/ml)	Jumlah (mg)	Koreksi (mg)	Total koreksi (mg)	Terdisolusi (mg)	Disolusi (%)
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0,5	0,267	1	3,878	3,878	3,490	0,00	0,00	3,49	13,88
1	0,259	4	3,753	15,012	13,511	0,04	0,04	13,55	53,90
3	0,452	4	6,762	27,048	24,343	0,15	0,19	24,53	97,58
5	0,477	4	7,152	28,607	25,746	0,27	0,42	26,17	104,09

Replikasi 2

Bobot tablet = 201 mg (mengandung ketoprofen 25,27 mg)

Waktu (menit)	serapan	Fp	Kadar sample (µg/ml)	Kadar (µg/ml)	Jumlah (mg)	Koreksi (mg)	Total koreksi (mg)	Terdisolusi (mg)	Disolusi (%)
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0,5	0,075	1	0,884	0,884	0,796	0,00	0,00	0,80	3,17
1	0,367	4	5,437	21,747	19,573	0,01	0,01	19,58	77,89
3	0,449	4	6,715	26,861	24,175	0,22	0,23	24,40	97,06
5	0,474	4	7,105	28,420	25,578	0,27	0,49	26,06	103,68

Replikasi 3

Bobot tablet = 200,4 mg (mengandung ketoprofen 25,19 mg)

Waktu (menit)	Serapan	Fp	Kadar sample (µg/ml)	Kadar (µg/ml)	Jumlah (mg)	Koreksi (mg)	Total koreksi (mg)	Terdisolusi (mg)	Disolusi (%)
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0,5	0,250	1	3,613	3,613	3,251	0,00	0,00	3,25	12,93
1	0,336	4	4,954	19,814	17,833	0,04	0,04	17,87	71,08
3	0,436	4	6,513	26,050	23,445	0,20	0,23	23,68	94,19
5	0,449	4	6,715	26,861	24,175	0,26	0,46	24,63	97,99

Formula 2 (F2)**Replikasi 1**

Bobot tablet = 200 mg (mengandung ketoprofen 25,48 mg)

Waktu (menit)	serapan	Fp	Kadar sample (µg/ml)	Kadar (µg/ml)	Jumlah (mg)	Koreksi (mg)	Total koreksi (mg)	Terdisolusi (mg)	Disolusi (%)
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0,5	0,111	1	1,446	1,446	1,301	0,00	0,00	1,30	5,11
1	0,321	4	4,720	18,879	16,991	0,01	0,01	17,01	66,74
3	0,448	4	6,700	26,799	24,119	0,19	0,20	24,32	95,46
5	0,472	4	7,074	28,295	25,466	0,27	0,46	25,92	101,74

Replikasi 2

Bobot tablet = 202 mg (mengandung ketoprofen 25,73 mg)

Waktu (menit)	serapan	Fp	Kadar sample (µg/ml)	Kadar (µg/ml)	Jumlah (mg)	Koreksi (mg)	Total koreksi (mg)	Terdisolusi (mg)	Disolusi (%)
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0,5	0,231	1	3,316	3,316	2,985	0,00	0,00	2,98	11,71
1	0,335	4	4,938	19,752	17,776	0,03	0,03	17,81	69,90
3	0,439	4	6,559	26,237	23,614	0,20	0,23	23,84	93,58
5	0,495	4	7,432	29,730	26,757	0,26	0,46	27,22	106,82

Replikasi 3

Bobot tablet = 199,8 mg (mengandung ketoprofen 25,45 mg)

Waktu (menit)	serapan	Fp	Kadar sample (µg/ml)	Kadar (µg/ml)	Jumlah (mg)	Koreksi (mg)	Total koreksi (mg)	Terdisolusi (mg)	Disolusi (%)
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0,5	0,158	1	2,178	2,178	1,961	0,00	0,00	1,96	7,69
1	0,335	4	4,938	19,752	17,776	0,02	0,02	17,80	69,85
3	0,417	4	6,216	24,865	22,379	0,20	0,22	22,60	88,69
5	0,471	4	7,058	28,233	25,410	0,25	0,45	25,86	101,48

Formula 3 (F3)**Replikasi 1**

Bobot tablet = 200 mg (mengandung ketoprofen 25,9 mg)

Waktu (menit)	serapan	Fp	Kadar sample (µg/ml)	Kadar (µg/ml)	Jumlah (mg)	Koreksi (mg)	Total koreksi (mg)	Terdisolusi (mg)	Disolusi (%)
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0,5	0,118	1	1,555	1,555	1,399	0,00	0,00	1,40	5,41
1	0,259	4	3,753	15,012	13,511	0,02	0,02	13,53	52,33
3	0,396	4	5,889	23,556	21,200	0,15	0,17	21,37	82,65
5	0,457	4	6,840	27,360	24,624	0,24	0,39	25,01	96,75

Replikasi 2

Bobot tablet = 202 mg (mengandung ketoprofen 26,1 mg)

Waktu (menit)	Serapan	Fp	Kadar sample (µg/ml)	Kadar (µg/ml)	Jumlah (mg)	Koreksi (mg)	Total koreksi (mg)	Terdisolusi (mg)	Disolusi (%)
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0,5	0,369	1	5,468	5,468	4,921	0,00	0,00	4,92	19,04
1	0,307	4	4,501	18,005	16,205	0,05	0,05	16,26	62,90
3	0,474	4	7,105	28,420	25,578	0,18	0,23	25,81	99,86
5	0,493	4	7,401	29,605	26,645	0,28	0,46	27,11	104,87

Replikasi 3

Bobot tablet = 200,7 mg (mengandung ketoprofen 25,9 mg)

Waktu (menit)	Serapan	Fp	Kadar sample (µg/ml)	Kadar (µg/ml)	Jumlah (mg)	Koreksi (mg)	Total koreksi (mg)	Terdisolusi (mg)	Disolusi (%)
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0,5	0,537	1	8,087	8,087	7,279	0,00	0,00	7,28	28,16
1	0,37	4	5,484	21,934	19,741	0,08	0,08	19,82	76,68
3	0,468	4	7,011	28,046	25,241	0,22	0,30	25,54	98,81
5	0,477	4	7,152	28,607	25,746	0,28	0,50	26,25	101,53

Formula 4 (F4)**Replikasi 1**

Bobot tablet = 199 mg (mengandung ketoprofen 25,26 mg)

Waktu (menit)	Serapan	Fp	Kadar sample (µg/ml)	Kadar (µg/ml)	Jumlah (mg)	Koreksi (mg)	Total koreksi (mg)	Terdisolusi (mg)	Disolusi (%)
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0,5	0,148	1	2,022	2,022	1,820	0,00	0,00	1,82	7,17
1	0,363	4	5,374	21,498	19,348	0,02	0,02	19,37	76,28
3	0,444	4	6,637	26,549	23,894	0,21	0,24	24,13	95,04
5	0,463	4	6,934	27,734	24,961	0,27	0,48	25,44	100,20

Replikasi 2

Bobot tablet = 198 mg (mengandung ketoprofen 25,14 mg)

Waktu (menit)	serapan	Fp	Kadar sample (µg/ml)	Kadar (µg/ml)	Jumlah (mg)	Koreksi (mg)	Total koreksi (mg)	Terdisolusi (mg)	Disolusi (%)
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0,5	0,266	1	3,862	3,862	3,476	0,00	0,00	3,48	13,69
1	0,372	4	5,515	22,059	19,853	0,04	0,04	19,89	78,34
3	0,451	4	6,746	26,986	24,287	0,22	0,26	24,55	96,68
5	0,453	4	6,778	27,111	24,399	0,27	0,49	24,89	98,03

Replikasi 3

Bobot tablet = 202 mg (mengandung ketoprofen 25,64 mg)

Waktu (menit)	serapan	Fp	Kadar sample (µg/ml)	Kadar (µg/ml)	Jumlah (mg)	Koreksi (mg)	Total koreksi (mg)	Terdisolusi (mg)	Disolusi (%)
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0,5	0,166	1	2,303	2,303	2,073	0,00	0,00	2,07	8,16
1	0,264	4	3,831	15,324	13,791	0,02	0,02	13,81	54,41
3	0,400	4	5,951	23,805	21,425	0,15	0,18	21,60	85,08
5	0,478	4	7,167	28,670	25,803	0,24	0,39	26,19	103,17

Formula 5 (F5)**Replikasi 1**

Bobot tablet = 199,4 mg (mengandung ketoprofen 25,27 mg)

Waktu (menit)	serapan	Fp	Kadar sample (µg/ml)	Kadar (µg/ml)	Jumlah (mg)	Koreksi (mg)	Total koreksi (mg)	Terdisolusi (mg)	Disolusi (%)
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0,5	0,440	1	6,575	6,575	5,917	0,00	0,00	5,92	23,34
1	0,407	4	6,060	24,242	21,818	0,07	0,07	21,88	86,32
3	0,464	4	6,949	27,796	25,017	0,24	0,31	25,33	99,90
5	0,466	4	6,980	27,921	25,129	0,28	0,52	25,65	101,18

Replikasi 2

Bobot tablet = 200 mg (mengandung ketoprofen 25,35 mg)

Waktu (menit)	serapan	Fp	Kadar sample (µg/ml)	Kadar (µg/ml)	Jumlah (mg)	Koreksi (mg)	Total koreksi (mg)	Terdisolusi (mg)	Disolusi (%)
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0,5	0,231	1	3,316	3,316	2,985	0,00	0,00	2,98	11,77
1	0,345	4	5,094	20,375	18,338	0,03	0,03	18,37	72,47
3	0,448	4	6,700	26,799	24,119	0,20	0,24	24,36	96,08
5	0,466	4	6,980	27,921	25,129	0,27	0,47	25,60	100,99

Replikasi 3

Bobot tablet = 201 mg (mengandung ketoprofen 25,48 mg)

Waktu (menit)	serapan	Fp	Kadar sample (µg/ml)	Kadar (µg/ml)	Jumlah (mg)	Koreksi (mg)	Total koreksi (mg)	Terdisolusi (mg)	Disolusi (%)
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0,5	0,384	1	5,702	5,702	5,132	0,00	0,00	5,13	20,24
1	0,393	4	5,842	23,369	21,032	0,06	0,06	21,09	83,19
3	0,466	4	6,980	27,921	25,129	0,23	0,29	25,42	100,28
5	0,477	4	7,152	28,607	25,746	0,28	0,51	26,26	103,59

Rata –rata jumlah obat yang terdisolusi

Waktu (menit)	Rata-rata terdisolusi (%)				
	F1	F2	F3	F4	F5
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
0,5	9,99	8,17	17,54	9,67	18,45
1	67,62	68,83	63,97	69,68	80,66
3	96,28	92,58	93,77	92,26	98,75
5	101,92	103,34	101,05	100,47	101,92

Rata – rata simpangan baku jumlah obat yang terdisolusi

Waktu (menit)	Simpangan baku (%)				
	F1	F2	F3	F4	F5
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
0,5	5,93	3,33	11,45	3,51	5,99
1	12,36	1,81	12,21	13,26	7,27
3	1,83	3,49	9,64	6,28	2,32
5	3,41	3,01	4,08	2,58	1,45

Keterangan :

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

Dissolution efficiency menit ke-5 (DE₅)

Waktu (menit)	<i>Area Under Curve (AUC) (%menit)</i>					
	F1			F2		
	Rep 1	Rep 2	Rep 3	Rep 1	Rep 2	Rep 3
0,5	3,47	0,79	3,23	1,28	2,93	1,92
1	16,94	20,26	21	17,96	20,4	19,39
3	151,48	174,95	165,27	162,2	163,48	158,54
5	201,67	200,74	192,18	197,19	200,4	190,17
AUC total	373,56	396,74	381,68	378,63	387,21	370,02
Luas total	500	500	500	500	500	500
DE5 (%)	74,71	79,35	76,34	75,73	77,44	74,00

Waktu (menit)	<i>Area Under Curve (AUC) (%menit)</i>								
	F3			F4			F5		
	Rep 1	Rep 2	Rep 3	Rep 1	Rep 2	Rep 3	Rep 1	Rep 2	Rep 3
0,5	1,35	4,76	7,04	1,79	3,42	2,04	5,84	2,94	5,06
1	14,43	20,48	26,21	20,86	23,01	15,64	27,42	21,06	25,86
3	134,98	162,76	175,49	171,32	175,02	139,49	186,23	168,55	183,47
5	179,4	204,73	200,34	195,24	194,71	188,24	201,08	197,07	203,86
AUC total	330,16	392,73	409,08	389,21	396,16	345,41	420,57	389,62	418,25
Luas total	500	500	500	500	500	500	500	500	500
DE5 (%)	66,03	78,55	81,82	77,84	79,23	69,08	84,11	77,92	83,65

Rata – rata dissolution efficiency menit ke-5 (DE₅)

Replikasi	<i>Dissolution efficiency DE5 (%)</i>				
	F1	F2	F3	F4	F5
1	74,71	75,73	66,03	77,84	84,11
2	79,35	77,44	78,55	79,23	77,92
3	76,34	74,00	81,82	69,08	83,65
Rata-rata	76,80	75,72	75,46	75,39	81,90
SD	2,35	1,72	8,33	5,50	3,45

Rata –rata jumlah obat yang terlarut pada menit ke-3 (Q₃)

Replikasi	Q3 (%)				
	F1	F2	F3	F4	F5
1	97,58	95,46	82,65	95,04	99,90
2	97,06	93,58	99,86	96,68	96,08
3	94,19	88,69	98,81	85,08	100,28
Rata-rata	96,28	92,58	93,77	92,27	98,75
SD	1,83	3,49	9,64	6,28	2,32

Lampiran 9. Contoh perhitungan disolusi

Formula 1 replikasi 1

Bobot tablet = 201 mg, penetapan kadar = 25,14 mg

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

Kandungan ketoprofen = $\frac{201}{200} \times 25,14 \text{ mg} = 25,27 \text{ mg}$

Menit ke-	Serapan	Faktor pengenceran	% Disolusi	AUC
0	0	0	0	0
0,5	0,267	1	13,88	3,47
1	0,259	4	53,90	16,94
3	0,452	4	97,58	151,48
5	0,477	4	104,09	201,67

Kadar ketoprofen dapat dihitung dengan mensubstitusi serapan setiap waktu menggunakan persamaan kurva baku ketoprofen dalam medium fosfat pH 7,5 yaitu $y = 0,0641x + 0,0182$ dan mengalikan dengan faktor pengenceran dimana y (serapan) dan x (kadar pelepasan)

$$X = \frac{(A - 0,018280702)}{0,064140351} \times \text{faktor pengenceran}$$

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

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

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

$$Q = W + TKW$$

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

Keterangan :

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

A = Serapan sampel

Fp = Faktor pengenceran

W = Jumlah obat yang terdisolusi (mg)

Medium disolusi = 900 ml dapar fosfat pH 7,5

Volume sampling= 10 ml

K = Koreksi (mg)

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

TKW = Total koreksi (mg)

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

Q = jumlah obat yang terdisolusi total (mg)

%W = persen disolusi (%)

Contoh perhitungan :

$$X_{0,5} = \frac{(0,267-0,018280702)}{0,064140351} \times 1 = 3,878 \text{ } \mu\text{g/ml} \rightarrow W_{0,5} = 3,878 \text{ } \mu\text{g/ml} \times 900 \text{ ml} = 3490 \text{ } \mu\text{g} = 3,490 \text{ mg}$$

$$X_1 = \frac{(0,259-0,018280702)}{0,064140351} \times 4 = 15,012 \text{ } \mu\text{g/ml} \rightarrow W_{0,5} = 15,012 \text{ } \mu\text{g/ml} \times 900 \text{ ml} = 13511 \text{ } \mu\text{g} = 13,511 \text{ mg}$$

$$X_3 = \frac{(0,452-0,018280702)}{0,064140351} \times 4 = 27,048 \text{ } \mu\text{g/ml} \rightarrow W_{0,5} = 27,048 \text{ } \mu\text{g/ml} \times 900 \text{ ml} = 24343 \text{ } \mu\text{g} = 24,343 \text{ mg}$$

$$X_5 = \frac{(0,477-0,018280702)}{0,064140351} \times 4 = 28,607 \text{ } \mu\text{g/ml} \rightarrow W_{0,5} = 28,607 \text{ } \mu\text{g/ml} \times 900 \text{ ml} = 25746 \text{ } \mu\text{g} = 25,746 \text{ mg}$$

$$K_{0,5} = \frac{10}{900} \times 0,00 = 0 \quad \text{TKW}_{0,5} = 0,00 + 0,00 = 0,00$$

$$K_1 = \frac{10}{900} \times 3,490 = 0,04 \quad \text{TKW}_1 = 0,04 + 0,00 = 0,04$$

$$K_3 = \frac{10}{900} \times 24,343 = 0,15 \quad \text{TKW}_3 = 0,15 + 0,04 = 0,19$$

$$K_5 = \frac{10}{900} \times 25,746 = 0,27 \quad \text{TKW}_5 = 0,27 + 0,15 = 0,42$$

$$Q_{0,5} = 3,490 + 0 = 3,49 \text{ mg} \quad \rightarrow \%W_{0,5} = \frac{3,49}{25,14} \times 100\% = 13,88 \%$$

$$Q_1 = 13,511 + 0,04 = 13,55 \text{ mg} \quad \rightarrow \%W_1 = \frac{13,55}{25,14} \times 100\% = 53,90 \%$$

$$Q_3 = 24,343 + 0,19 = 24,53 \text{ mg} \quad \rightarrow \%W_3 = \frac{24,53}{25,14} \times 100\% = 97,58\%$$

$$Q_5 = 25,746 + 0,45 = 26,17 \text{ mg} \quad \rightarrow \%W_5 = \frac{26,17}{25,14} \times 100\% = 104,09 \%$$

Dissolution Efficiency (DE)

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

$$\text{Luas}_{0,5} = \frac{1}{2} \times (0,5 - 0) \times (13,88 + 0) = 3,47$$

$$\text{Luas}_1 = \frac{1}{2} \times (1 - 0,5) \times (53,90 + 13,88) = 16,94$$

$$\text{Luas}_3 = \frac{1}{2} \times (3 - 1) \times (97,58 + 53,90) = 151,48$$

$$\text{Luas}_5 = \frac{1}{2} \times (5 - 3) \times (104,09 + 97,58) = 201,67$$

$$\text{Luas total} = 5 \times 100 = 500$$

$$\begin{aligned} \text{Luas total AUC}_{0,5-5} &= L_{0,5} + L_1 + L_3 + L_5 \\ &= 3,47 + 16,94 + 151,48 + 201,67 \\ &= 373,56 \end{aligned}$$

$$\text{DE}_5 = \frac{\text{Luas AUC}_{0,5-5}}{\text{Luas Total}} \times 100\% = \frac{373,56}{500} \times 100\% = 74,71 \%$$

Lampiran 10. Sertifikat analisis ketoprofen

Certificate of Analysis					
Item Number : C-30413-00					
Description : KETOPROFEN		Manufacturing Date : 13-OCT-15			
Batch No. : 400350308		Expired Date : 12-OCT-18			
NUMBER	CHARACTERISTIC	SPECIFICATION	ACTUAL RESULTS	MEASURE	PASS
10	Physical Description	A white or almost white, odorless or almost odorless crystalline powder.	Conform		Accept
20	Solubility	Practically insoluble in water, freely soluble in ethanol, chloroform, and ether.	Conform		Accept
30	Infrared absorption spectrophotometry	Positive	Positive		Accept
31	UV absorption spectrophotometry	Positive	Positive		Accept
40	Melting range	93 deg C - 95 deg C	94	deg C	Accept
50	Loss on drying	<= 0.5 %	0.1	%	Accept
60	Sulphated ash	<= 0.2 %	0.1	%	Accept
70	Specific optical Rotation	(-1 deg) - (+1 deg)	-1	deg	Accept
80	Heavy metals	<= 20 ppm (Method II)	< 20	ppm	Accept
90	Assay	98.5 % - 100.5 % (calculated on the dried basis)	99.2	%	Accept
15 December 2016  Effendi, S.Si, Apt. Quality Manager					
DIS-FORM-QAS-071 (Rev 06) effective since 2007					

Lampiran 11. Sertifikat analisis Manitol

Certificate of Analysis

Item Number : D-40338-00
Description : MANNITOL
Batch No. : 400356693

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

NUMBER	CHARACTERISTIC	SPECIFICATION	ACTUAL RESULTS	MEASURE	PASS
10	Appearance	Crystal powder or free-flowing granul, white, odorless, sweet taste	Conform		Accept
20	Solubility	freely soluble in water, soluble in alkaline solutions, slightly soluble in pyridine, very slightly soluble in ethanol, practically insoluble in ether	Conform		Accept
30	Infrared absorption	Positive	Positive		Accept
40	Spectrophotometry				
40	Reducing sugars	(A very slight precipitate is formed)	Conform		Accept
50	Acidity	(Maximum 0.3 ml NaOH 0.020 N)	Conform		Accept
60	Loss on drying	<= 0.3 %	0.0		Accept
70	Melting range	164 deg C – 169 deg C (softened at the lower temperature)	167	deg C	Accept
80	Limit of sulfate	<= 0.01 %	<= 0.01	%	Accept
90	Limit of chloride	<= 0.007 %	<= 0.007	%	Accept
100	Specific optical rotation	>= +137 deg	+142	deg	Accept
110	Assay	96.0 % - 101.5 % (Calculated on anhydrous substance)	97.7	%	Accept

15 December 2016


Effendi S. Si. Apt
Quality Manager

Lampiran 12. Sertifikat analisis *Microcrystalline cellulose* PH-102

Certificate of Analysis

Item Number : D-40022-00
 Description : MICROCRYSTALLINE CELLULOSE PH-102
 (CEOLUS / VIVAVUR102)
 Batch No. : 400356651
 Manufacturing Date : 06-AUG-16
 Expired Date : 31-AUG-19

NUMBER	CHARACTERISTIC	SPECIFICATION	ACTUAL RESULTS	MEASURE	PASS
10	Appearance	White or almost white, odorless or almost odorless powder	Conform		Accept
20	Solubility	Practically insoluble in water, Slightly soluble in 5 % NaOH Solution, practically insoluble in acid and organic solvent	Conform		Accept
30	Identification	Positive	Positive		Accept
40	Flowability (ring)	<= 18 mm	18	mm	Accept
50	Bulk density	0.28 g/mL – 0.33 g/mL	0.33	g/mL	Accept
60	Tapped density	As Information	0.50	%	Accept
70	Particle distribution	A As Information	0.05	%	Accept
71	Particle distribution	B As Information	0.15	%	Accept
72	Particle distribution	C As Information	25.86	%	Accept
73	Fines	As Information	73.92	%	Accept
80	pH	5.0- 7.0	6.2		Accept
		(12.5 % solution in water)			
90	Loss on drying	<= 7.0 %	3.1	%	Accept
100	Sulphated ash	<= 0.05 %	0.00	%	Accept
110	Heavy metals	<= 10 ppm (Method II)	< 10	ppm	Accept
120	Total viable aerobic Microbial counts	<= 1000 CFU/g	< 10	CFU/g	Accept
121	Total combined molds And yeast	<= 100 CFU/g	< 10	CFU/g	Accept
126	Escherichia Coli.	Negative / 10 g	Negative	/ 10 g	Accept
130	Salmonella sp.	Negative / 10 g	Negative	/ 10 g	Accept
140	Pseudomonas aeruginosa.	Negative / 10 g	Negative	/ 10 g	Accept
150	Staphylococcus aureus.	Negative / 10 g	Negative	/ 10 g	Accept

15 December 2016


 Effendi S. Si Apt
 Quality Manager

Lampiran 13. Sertifikat analisis *crospovidone* CLM

Certificate of Analysis

Item Number : D-40306-00

Description : CROSPVIDONE CLM

Batch No. : 400303414

Manufacturing Date : 31-AUG-15

Expired Date : 30-AUG-18

NUMBER	CHARACTERISTIC	SPECIFICATION	ACTUAL RESULTS	MEASURE	PASS
10	Appearance	White or yellowish-white powder or flakes and hygroscopic	Conform		Accept
20	Solubility	Practically insoluble in water, alcohol and methylene chloride.	Conform		Accept
30	Infrared absorption spectrophotometry	Positive	Positive		Accept
40	Identification chemical reaction	Positive	Positive		Accept
50	Water content (KF)	≤ 5.0 %	5.2	%	Accept with Variance
60	pH	5.0 - 7.5 (1% suspension in water)	5.7		Accept
70	Soluble matter	≤ 1.0 %	1.0	%	Accept
80	Sulphated ash	≤ 0.1 %	0.0	%	Accept
90	Heavy metals	≤ 10 ppm	< 10	ppm	Accept
100	Vinyl pyrolidone	≤ 10 ppm	10	ppm	Accept
110	Nitrogen content	≤ 12.8 % (Calculated on the anhydrous basis)	12.1	%	Accept

15 December 2016


Effendi, S.Si, Apt.
Quality Manager

Lampiran 14. Sertifikat analisis *sodiumstarch glycolate*

Certificate of Analysis

Item Number : D-40348-00

Description : SODIUM STARCH GLYCOLLATE

Batch No : 400367846

Manufacturing Date : 21-JUL-16

Expired Date : 20-JUL-19

NUMBER	CHARACTERISTIC	SPECIFICATION	ACTUAL RESULTS	MEASURE	PASS
10	Appearance	White or almost white fine powder, free flowing, very hygroscopic (as information), odorless or almost odorless	Conform		Accept
20	Solubility	Practically insoluble in water and in methylene chloride	Conform		Accept
30	Identification chemical reaction	Positive	Positive		Accept
40	pH	5.5 - 7.5	5.7		Accept
50	Loss on drying	<= 10.0 %	4.0	%	Accept
60	Limit of iron	<= 20 ppm	< 20	ppm	Accept
70	Heavy metals	<= 20 ppm(Method II)	< 20	ppm	Accept
81	Escherichia Coll.	Negative / 10 g	Negative	/ 10 g	Accept
91	Salmonella sp.	Negative /10 g	Negative	/ 10 g	Accept
100	Sodium chloride	<= 7.0 %	4.7	%	Accept
110	Assay of Natrium	2.8 % - 4.2 %	3.2	%	Accept

15 December 2016


Effendi S. Si. Apt
Quality Manager

Lampiran 15. Sertifikat analisis beta siklodekstrin

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



Pusat Bandung

LAPORAN ANALISA BAHAN BAKU

Nama Bahan Baku : BETA CYCLODEXTRIN	No. Batch :E1034 Exp. Date/ Re-Test (*) :10-12-2018
---	---

Kode Bahan :3012283 Origin :Roquette-France No. LA :B140253 No. SP :P143071	Supplier :PT. Signa Husada Tgl. Sampling :24-03-2014 Tgl. Selesai :26-03-2014	Jumlah :250 kg Pemeriksa :Tatang No. BTBS :B140253
--	---	--

No.	PEMERIKSAAN	PERSYARATAN	HASIL
1.	Pemerian (R)	Serbuk kristal halus berwarna putih, hampir tidak berbau	Serbuk kristal halus warna putih, hampir tidak berbau
2.	Kelarutan	Sangat mudah larut dalam air, praktis tidak larut dalam alkohol	Sesuai
3.	Identifikasi (R)	Terbentuk endapan warna coklat kekuningan	Sesuai
4.	Kejernihan dan warna larutan	Larutan jernih dan tidak berwarna	Sesuai
5.	Rotasi optik	Antara +160° dan +164°	+161,2°
6.	pH (R)	Antara 5,0 dan 8,0	5,74
7.	Kadar Air	Tidak lebih dari 14,0%	9,86%
8.	Kadar abu	Tidak lebih dari 0,1%	0,01%
9.	Logam Berat	Tidak lebih dari 5 ppm	Sesuai

Pustaka : USP 34

Kesimpulan : Memenuhi Syarat

Bandung, 27 - 03 - 2014

Penanggung Jawab :

AMQC

(Diah Sofiyanti, S.Si, Apt)

Ket. : (*) Coret yang tidak perlu

Halaman 1 dari 1

Jl. Pasajaran No. 29 - 31

Bandung 40171

Indonesia

Telp. (022) 4204043, 4204044

Fax. (022) 4237079

Lampiran 16. Analisis statistik waktu alir

Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
Waktu alir	15	5,6767	,26095	5,22	6,02

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		Waktu alir
N		15
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	5,6767
	Std. Deviation	,26095
Most Extreme Differences	Absolute	,153
	Positive	,153
	Negative	-,148
Kolmogorov-Smirnov Z		,592
Asymp. Sig. (2-tailed)		,874

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Oneway

Test of Homogeneity of Variances

Waktu alir

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
2,675	4	10	,094

ANOVA

Waktu alir

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	,457	4	,114	2,298	,130
Within Groups	,497	10	,050		
Total	,953	14			

Lampiran 17. Analisis statistik sudut diam

Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
Sudut diam	15	27,1107	,79138	25,47	28,21

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

			Sudut diam
N			15
Normal Parameters ^{a,b}	Mean		27,1107
	Std. Deviation		,79138
Most Extreme Differences	Absolute		,186
	Positive		,082
	Negative		-,186
Kolmogorov-Smirnov Z			,722
Asymp. Sig. (2-tailed)			,674

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Test of Homogeneity of Variances

Sudut diam

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
3,452	4	10	,051

ANOVA

Sudut diam

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	5,074	4	1,268	3,433	,052
Within Groups	3,694	10	,369		
Total	8,768	14			

Lampiran 18. Analisis statistik kelembaban

Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
Kelembaban	15	3,600	,4309	3,0	4,5

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		Kelembaban
N		15
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	3,600
	Std. Deviation	,4309
Most Extreme Differences	Absolute	,258
	Positive	,258
	Negative	-,208
Kolmogorov-Smirnov Z		1,001
Asymp. Sig. (2-tailed)		,269

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

ANOVA

Kelembaban

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	1,933	4	,483	7,250	,005
Within Groups	,667	10	,067		
Total	2,600	14			

Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

Kelembaban

Tukey HSD

(I) Formula FDT Ketoprofen dalam Kompleks Inklusi dengan Beta Siklodekstrin	(J) Formula FDT Ketoprofen dalam Kompleks Inklusi dengan Beta Siklodekstrin	Mean Differenc e (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
1	Formula 2	,3333	,2108	,539	-,360	1,027
	Formula 3	,6667	,2108	,061	-,027	1,360
	Formula 4	,8333*	,2108	,018	,140	1,527
	Formula 5	1,0000*	,2108	,005	,306	1,694
2	Formula 1	-,3333	,2108	,539	-1,027	,360
	Formula 3	,3333	,2108	,539	-,360	1,027
	Formula 4	,5000	,2108	,200	-,194	1,194
	Formula 5	,6667	,2108	,061	-,027	1,360
3	Formula 1	-,6667	,2108	,061	-1,360	,027
	Formula 2	-,3333	,2108	,539	-1,027	,360
	Formula 4	,1667	,2108	,928	-,527	,860
	Formula 5	,3333	,2108	,539	-,360	1,027
4	Formula 1	-,8333*	,2108	,018	-1,527	-,140
	Formula 2	-,5000	,2108	,200	-1,194	,194
	Formula 3	-,1667	,2108	,928	-,860	,527
	Formula 5	,1667	,2108	,928	-,527	,860
5	Formula 1	-1,0000*	,2108	,005	-1,694	-,306
	Formula 2	-,6667	,2108	,061	-1,360	,027
	Formula 3	-,3333	,2108	,539	-1,027	,360
	Formula 4	-,1667	,2108	,928	-,860	,527

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

Homogeneous Subsets

Kelembaban

Tukey HSD^a

Formula FDT Ketoprofen dalam Kompleks Inklusi dengan Beta Siklodekstrin	N	Subset for alpha = 0.05	
		1	2
dimension1	Formula 5	3	3,167
	Formula 4	3	3,333
	Formula 3	3	3,500
	Formula 2	3	3,833
	Formula 1	3	4,167
	Sig.		,061

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

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

Lampiran 19. Keseragaman bobot

Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
Keseragaman bobot	100	199,9980	2,52495	195,10	204,60

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		Keseragaman bobot
N		100
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	199,9980
	Std. Deviation	2,52495
Most Extreme Differences	Absolute	,066
	Positive	,062
	Negative	-,066
Kolmogorov-Smirnov Z		,661
Asymp. Sig. (2-tailed)		,775

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Oneway

Test of Homogeneity of Variances

Keseragaman bobot

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
1,893	4	95	,118

ANOVA

Keseragaman bobot

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	42,233	4	10,558	1,703	,156
Within Groups	588,927	95	6,199		
Total	631,160	99			

Lampiran 20. Keseragaman kandungan

Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
Keseragaman kandungan	50	100,2792	4,09788	93,06	107,39

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		Keseragaman kandungan
N		50
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	100,2792
	Std. Deviation	4,09788
Most Extreme Differences	Absolute	,093
	Positive	,064
	Negative	-,093
Kolmogorov-Smirnov Z		,654
Asymp. Sig. (2-tailed)		,785

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Oneway

Test of Homogeneity of Variances

Keseragaman kandungan

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
,994	4	45	,421

ANOVA

Keseragaman kandungan

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	14,714	4	3,678	,205	,934
Within Groups	808,123	45	17,958		
Total	822,837	49			

Lampiran 21. Analisis statistik kekerasan

Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
Kekerasan	30	4,1600	,61116	3,30	5,00

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

			Kekerasan
N			30
Normal Parameters ^{a,b}	Mean		4,1600
	Std. Deviation		,61116
Most Extreme Differences	Absolute		,198
	Positive		,198
	Negative		-,154
Kolmogorov-Smirnov Z			1,085
Asymp. Sig. (2-tailed)			,190

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

ANOVA

Kekerasan

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	10,065	4	2,516	82,054	,000
Within Groups	,767	25	,031		
Total	10,832	29			

Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

Kekerasan

Tukey HSD

(I) Formula FDT Ketoprofen dalam Kompleks Inklusi dengan Beta Siklodekstrin	(J) Formula FDT Ketoprofen dalam Kompleks Inklusi dengan Beta Siklodekstrin	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Formula 1	Formula 2	-,30000*	,10111	,047	-,5969	-,0031
	Formula 3	-,60000*	,10111	,000	-,8969	-,3031
	Formula 4	-1,30000*	,10111	,000	-1,5969	-1,0031
	Formula 5	-1,51667*	,10111	,000	-1,8136	-1,2197
Formula 2	Formula 1	,30000*	,10111	,047	,0031	,5969
	Formula 3	-,30000*	,10111	,047	-,5969	-,0031
	Formula 4	-1,00000*	,10111	,000	-1,2969	-,7031
	Formula 5	-1,21667*	,10111	,000	-1,5136	-,9197
Formula 3	Formula 1	,60000*	,10111	,000	,3031	,8969
	Formula 2	,30000*	,10111	,047	,0031	,5969
	Formula 4	-,70000*	,10111	,000	-,9969	-,4031
	Formula 5	-,91667*	,10111	,000	-1,2136	-,6197
Formula 4	Formula 1	1,30000*	,10111	,000	1,0031	1,5969
	Formula 2	1,00000*	,10111	,000	,7031	1,2969
	Formula 3	,70000*	,10111	,000	,4031	,9969
	Formula 5	-,21667	,10111	,234	-,5136	,0803
Formula 5	Formula 1	1,51667*	,10111	,000	1,2197	1,8136
	Formula 2	1,21667*	,10111	,000	,9197	1,5136
	Formula 3	,91667*	,10111	,000	,6197	1,2136
	Formula 4	,21667	,10111	,234	-,0803	,5136

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

Homogeneous Subsets

Kekerasan

Tukey HSD^a

Formula FDT Ketoprofen dalam Kompleks Inklusi dengan Beta Siklodekstrin	N	Subset for alpha = 0.05			
		1	2	3	4
Formula 1	6	3,4167			
Formula 2	6		3,7167		
Formula 3	6			4,0167	
Formula 4	6				4,7167
Formula 5	6				4,9333
Sig.		1,000	1,000	1,000	,234

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

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

Lampiran 22. Analisis statistik kerapuhan

Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
Kerapuhan	15	,4833	,10048	,38	,74

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

			Kerapuhan
N			15
Normal Parameters ^{a,b}	Mean		,4833
	Std. Deviation		,10048
Most Extreme Differences	Absolute		,258
	Positive		,258
	Negative		-,152
Kolmogorov-Smirnov Z			1,001
Asymp. Sig. (2-tailed)			,269

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Test of Homogeneity of Variances

Kerapuhan

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
1,285	4	10	,339

ANOVA

Kerapuhan

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	,114	4	,028	10,395	,001
Within Groups	,027	10	,003		
Total	,141	14			

Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

Kerapuhan

Tukey HSD

(I) Formula FDT Ketoprofen dalam Kompleks Inklusi dengan Beta Siklodekstrin	(J) Formula FDT Ketoprofen dalam Kompleks Inklusi dengan Beta Siklodekstrin	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
1	2	,17667*	,04274	,014	,0360	,3173
	3	,21667*	,04274	,003	,0760	,3573
	4	,22333*	,04274	,003	,0827	,3640
	5	,23333*	,04274	,002	,0927	,3740
2	1	-,17667*	,04274	,014	-,3173	-,0360
	3	,04000	,04274	,877	-,1007	,1807
	4	,04667	,04274	,807	-,0940	,1873
	5	,05667	,04274	,683	-,0840	,1973
3	1	-,21667*	,04274	,003	-,3573	-,0760
	2	-,04000	,04274	,877	-,1807	,1007
	4	,00667	,04274	1,000	-,1340	,1473
	5	,01667	,04274	,994	-,1240	,1573
4	1	-,22333*	,04274	,003	-,3640	-,0827
	2	-,04667	,04274	,807	-,1873	,0940
	3	-,00667	,04274	1,000	-,1473	,1340
	5	,01000	,04274	,999	-,1307	,1507
5	1	-,23333*	,04274	,002	-,3740	-,0927
	2	-,05667	,04274	,683	-,1973	,0840
	3	-,01667	,04274	,994	-,1573	,1240
	4	-,01000	,04274	,999	-,1507	,1307

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

Homogeneous Subsets

Kerapuhan

Tukey HSD^a

Formula FDT Ketoprofen dalam Kompleks Inklusi dengan Beta Siklodekstrin	N	Subset for alpha = 0.05	
		1	2
5	3	,4200	,6533
4	3	,4300	
3	3	,4367	
2	3	,4767	
1	3		
Sig.		,683	1,000

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

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

Lampiran 23. Analisis statistik waktu pembasahan

Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
Waktu pembasahan	30	27,6300	5,20055	20,01	35,92

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		Waktu pembasahan
N		30
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	27,6300
	Std. Deviation	5,20055
Most Extreme Differences	Absolute	,215
	Positive	,195
	Negative	-,215
Kolmogorov-Smirnov Z		1,177
Asymp. Sig. (2-tailed)		,125

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

ANOVA

Waktu pembasahan

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	760,130	4	190,032	196,346	,000
Within Groups	24,196	25	,968		
Total	784,326	29			

Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

Waktu pembasahan
Tukey HSD

(I) Formula FDT Ketoprofen dalam Kompleks Inklusi dengan Beta Siklodekstrin	(J) Formula FDT Ketoprofen dalam Kompleks Inklusi dengan Beta Siklodekstrin	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Formula 1	Formula 2	-2,69833*	,56799	,001	-4,3665	-1,0302
	Formula 3	-9,63833*	,56799	,000	-11,3065	-7,9702
	Formula 4	-11,30333*	,56799	,000	-12,9715	-9,6352
	Formula 5	-12,84333*	,56799	,000	-14,5115	-11,1752
Formula 2	Formula 1	2,69833*	,56799	,001	1,0302	4,3665
	Formula 3	-6,94000*	,56799	,000	-8,6081	-5,2719
	Formula 4	-8,60500*	,56799	,000	-10,2731	-6,9369
	Formula 5	-10,14500*	,56799	,000	-11,8131	-8,4769
Formula 3	Formula 1	9,63833*	,56799	,000	7,9702	11,3065
	Formula 2	6,94000*	,56799	,000	5,2719	8,6081
	Formula 4	-1,66500	,56799	,051	-3,3331	,0031
	Formula 5	-3,20500*	,56799	,000	-4,8731	-1,5369
Formula 4	Formula 1	11,30333*	,56799	,000	9,6352	12,9715
	Formula 2	8,60500*	,56799	,000	6,9369	10,2731
	Formula 3	1,66500	,56799	,051	-,0031	3,3331
	Formula 5	-1,54000	,56799	,081	-3,2081	,1281
Formula 5	Formula 1	12,84333*	,56799	,000	11,1752	14,5115
	Formula 2	10,14500*	,56799	,000	8,4769	11,8131
	Formula 3	3,20500*	,56799	,000	1,5369	4,8731
	Formula 4	1,54000	,56799	,081	-,1281	3,2081

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

Homogeneous Subsets

Waktu pembasahan

Tukey HSD^a

Formula FDT Ketoprofen dalam Kompleks Inklusi dengan Beta Siklodekstrin	N	Subset for alpha = 0.05			
		1	2	3	4
Formula 1	6	20,3333			
Formula 2	6		23,0317		
Formula 3	6			29,9717	
Formula 4	6			31,6367	31,6367
Formula 5	6				33,1767
Sig.		1,000	1,000	,051	,081

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

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

Lampiran 24. Analisis statistik waktu hancur *in vitro*

Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
Waktu hancur in vitro	30	32,8133	8,27368	20,01	45,86

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		Waktu hancur in vitro
N		30
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	32,8133
	Std. Deviation	8,27368
Most Extreme Differences	Absolute	,125
	Positive	,094
	Negative	-,125
Kolmogorov-Smirnov Z		,687
Asymp. Sig. (2-tailed)		,733

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

ANOVA

Waktu hancur in vitro

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	1949,202	4	487,300	338,780	,000
Within Groups	35,960	25	1,438		
Total	1985,162	29			

Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

Waktu hancur in vitro
Tukey HSD

(I) Formula FDT Ketoprofen dalam Kompleks Inklusi dengan Beta Siklodekstrin	(J) Formula FDT Ketoprofen dalam Kompleks Inklusi dengan Beta Siklodekstrin	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Formula 1	Formula 2	-5,33167*	,69243	,000	-7,3653	-3,2981
	Formula 3	-10,72167*	,69243	,000	-12,7553	-8,6881
	Formula 4	-16,84000*	,69243	,000	-18,8736	-14,8064
	Formula 5	-22,73167*	,69243	,000	-24,7653	-20,6981
Formula 2	Formula 1	5,33167*	,69243	,000	3,2981	7,3653
	Formula 3	-5,39000*	,69243	,000	-7,4236	-3,3564
	Formula 4	-11,50833*	,69243	,000	-13,5419	-9,4747
	Formula 5	-17,40000*	,69243	,000	-19,4336	-15,3664
Formula 3	Formula 1	10,72167*	,69243	,000	8,6881	12,7553
	Formula 2	5,39000*	,69243	,000	3,3564	7,4236
	Formula 4	-6,11833*	,69243	,000	-8,1519	-4,0847
	Formula 5	-12,01000*	,69243	,000	-14,0436	-9,9764
Formula 4	Formula 1	16,84000*	,69243	,000	14,8064	18,8736
	Formula 2	11,50833*	,69243	,000	9,4747	13,5419
	Formula 3	6,11833*	,69243	,000	4,0847	8,1519
	Formula 5	-5,89167*	,69243	,000	-7,9253	-3,8581
Formula 5	Formula 1	22,73167*	,69243	,000	20,6981	24,7653
	Formula 2	17,40000*	,69243	,000	15,3664	19,4336
	Formula 3	12,01000*	,69243	,000	9,9764	14,0436
	Formula 4	5,89167*	,69243	,000	3,8581	7,9253

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

Homogeneous Subsets

Waktu hancur in vitro

Tukey HSD^a

Formula FDT Ketoprofen dalam Kompleks Inklusi dengan Beta Siklodekstrin	N	Subset for alpha = 0.05				
		1	2	3	4	5
Formula 1	6	21,6883				
Formula 2	6		27,0200			
Formula 3	6			32,4100		
Formula 4	6				38,5283	
Formula 5	6					44,4200
Sig.		1,000	1,000	1,000	1,000	1,000

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

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

Lampiran 25. Analisis statistik waktu hancur *in vivo*

Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
Waktu hancur in vivo	100	26,8640	7,19815	13,43	39,75

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		Waktu hancur in vivo
N		100
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	26,8640
	Std. Deviation	7,19815
Most Extreme Differences	Absolute	,084
	Positive	,056
	Negative	-,084
Kolmogorov-Smirnov Z		,843
Asymp. Sig. (2-tailed)		,476

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Test of Homogeneity of Variances

Waktu hancur in vivo

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
,450	4	95	,772

ANOVA

Waktu hancur in vivo

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	4725,347	4	1181,337	277,671	,000
Within Groups	404,172	95	4,254		
Total	5129,519	99			

Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

Waktu hancur in vivo
Tukey HSD

(I) Formula FDT Ketoprofen dalam Kompleks Inklusi dengan Beta Siklodekstrin	(J) Formula FDT Ketoprofen dalam Kompleks Inklusi dengan Beta Siklodekstrin	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Formula 1	Formula 2	-5,31150*	,65226	,000	-7,1253	-3,4977
	Formula 3	-9,07550*	,65226	,000	-10,8893	-7,2617
	Formula 4	-14,14100*	,65226	,000	-15,9548	-12,3272
	Formula 5	-19,83950*	,65226	,000	-21,6533	-18,0257
Formula 2	Formula 1	5,31150*	,65226	,000	3,4977	7,1253
	Formula 3	-3,76400*	,65226	,000	-5,5778	-1,9502
	Formula 4	-8,82950*	,65226	,000	-10,6433	-7,0157
	Formula 5	-14,52800*	,65226	,000	-16,3418	-12,7142
Formula 3	Formula 1	9,07550*	,65226	,000	7,2617	10,8893
	Formula 2	3,76400*	,65226	,000	1,9502	5,5778
	Formula 4	-5,06550*	,65226	,000	-6,8793	-3,2517
	Formula 5	-10,76400*	,65226	,000	-12,5778	-8,9502
Formula 4	Formula 1	14,14100*	,65226	,000	12,3272	15,9548
	Formula 2	8,82950*	,65226	,000	7,0157	10,6433
	Formula 3	5,06550*	,65226	,000	3,2517	6,8793
	Formula 5	-5,69850*	,65226	,000	-7,5123	-3,8847
Formula 5	Formula 1	19,83950*	,65226	,000	18,0257	21,6533
	Formula 2	14,52800*	,65226	,000	12,7142	16,3418
	Formula 3	10,76400*	,65226	,000	8,9502	12,5778
	Formula 4	5,69850*	,65226	,000	3,8847	7,5123

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

Homogeneous Subsets

Waktu hancur in vivo

Tukey HSD^a

Formula FDT Ketoprofen dalam Kompleks Inklusi dengan Beta Siklodekstrin	N	Subset for alpha = 0.05				
		1	2	3	4	5
Formula 1	20	17,1905				
Formula 2	20		22,5020			
Formula 3	20			26,2660		
Formula 4	20				31,3315	
Formula 5	20					37,0300
Sig.		1,000	1,000	1,000	1,000	1,000

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 20,000.

Lampiran 26. Analisis statistik DE₅

Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
DE5	15	77,0533	4,86949	66,03	84,11

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		DE5
N		15
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	77,0533
	Std. Deviation	4,86949
Most Extreme Differences	Absolute	,132
	Positive	,119
	Negative	-,132
Kolmogorov-Smirnov Z		,511
Asymp. Sig. (2-tailed)		,956

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

ANOVA

DE5

	Sum of Squares	Df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	91,695	4	22,924	,954	,473
Within Groups	240,272	10	24,027		
Total	331,968	14			

Lampiran 27. Analisis statistik Q₃

Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
Q3	15	94,7293	5,32812	82,65	100,28

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		Q3
N		15
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	94,7293
	Std. Deviation	5,32812
Most Extreme Differences	Absolute	,215
	Positive	,149
	Negative	-,215
Kolmogorov-Smirnov Z		,831
Asymp. Sig. (2-tailed)		,494

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

ANOVA

Q3

	Sum of Squares	Df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	90,598	4	22,650	,738	,587
Within Groups	306,846	10	30,685		
Total	397,445	14			

Lampiran 28. Analisis statistik uji tanggap rasa

Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
Formula FDT Ketoprofen Kompleks Inklusi Beta siklodekstrin * Tanggap Rasa	100	100,0%	0	,0%	100	100,0%

Formula FDT Ketoprofen Kompleks Inklusi Beta siklodekstrin * Tanggap Rasa Crosstabulation

Count

		Tanggap Rasa		Total
		Manis	Agak pahit	
Formula FDT	Formula 1	18	2	20
Ketoprofen Kompleks	Formula 2	16	4	20
Inklusi Beta	Formula 3	14	6	20
siklodekstrin	Formula 4	15	5	20
	Formula 5	13	7	20
Total		76	24	100

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	4,057 ^a	4	,398
Likelihood Ratio	4,371	4	,358
Linear-by-Linear Association	3,284	1	,070
N of Valid Cases	100		

a. 5 cells (50,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 4,80.

Lampiran 29. Analisis statistik uji tekstur

Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
Formula FDT Ketoprofen Kompleks Inklusi Beta siklodekstrin * Tekstur	100	100,0%	0	,0%	100	100,0%

Formula FDT Ketoprofen Kompleks Inklusi Beta siklodekstrin * Tekstur Crosstabulation

Count

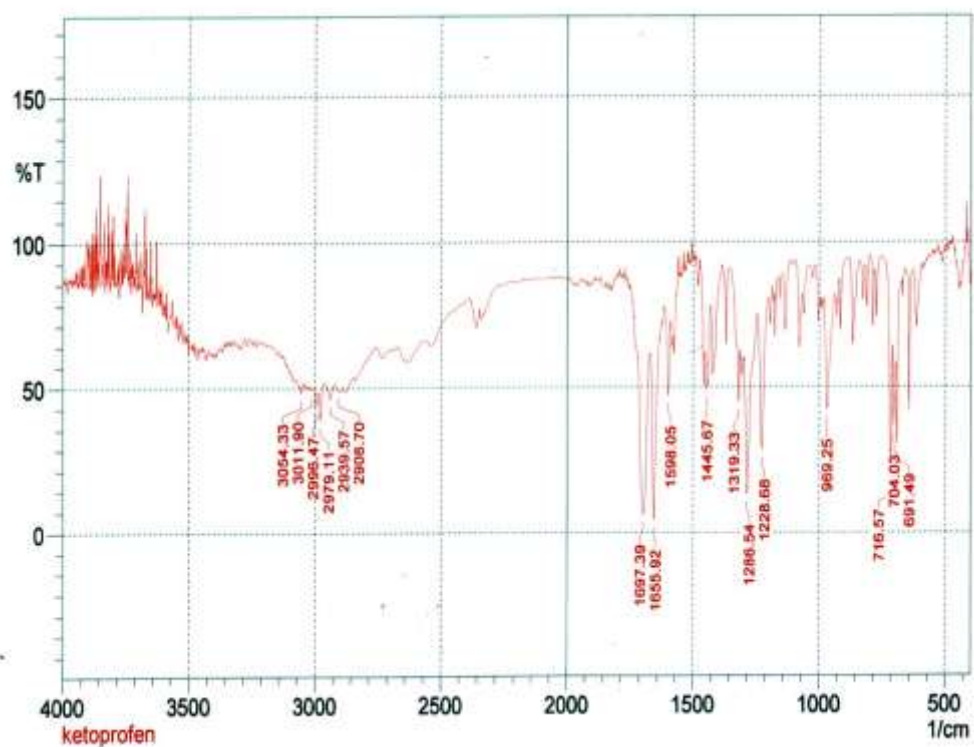
		Tekstur		Total
		Lembut	Agak berpasir	
Formula FDT	Formula1	12	8	20
Ketoprofen Kompleks	Formula 2	14	6	20
Inklusi Beta	Formula 3	12	8	20
siklodekstrin	Formula 4	13	7	20
	Formula 5	13	7	20
Total		64	36	100

Chi-Square Tests

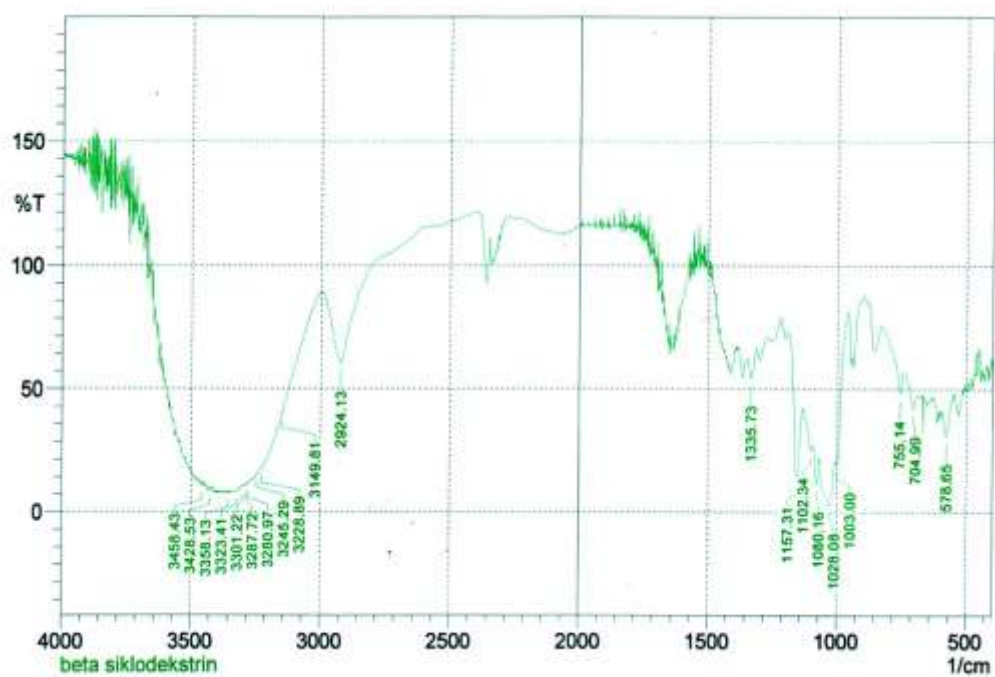
	Value	Df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	,608 ^a	4	,962
Likelihood Ratio	,612	4	,962
Linear-by-Linear Association	,021	1	,883
N of Valid Cases	100		

a. 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 7,20.

Lampiran 30. FTIR Ketoprofen



Lampiran 31. FTIR beta siklodekstrin



Lampiran 32. FTIR Kompleks inklusi