FORMULASI TABLET CAMPURAN INTERAKTIF PREDNISON DENGAN OPTIMASI *HOST* PEMBAWA KOMBINASI AVICEL PH 101 DAN AMYLUM MANIHOT SECARA *SIMPLEX LATTICE DESIGN* DENGAN PENAMBAHAN SURFAKTAN NATRIUM LAURIL SULFAT

Oleh :

Arintya Kumala Sagitafuri
19133920A

FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2017

FORMULASI TABLET CAMPURAN INTERAKTIF PREDNISON DENGAN OPTIMASI *HOST* PEMBAWA KOMBINASI AVICEL PH 101 DAN AMYLUM MANIHOT SECARA *SIMPLEX LATTICE DESIGN* DENGAN PENAMBAHAN SURFAKTAN NATRIUM LAURIL SULFAT

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

Oleh :

Arintya Kumala Sagitafuri
19133920A

FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2017

PENGESAHAN SKRIPSI

berjudul :

FORMULASI TABLET CAMPURAN INTERAKTIF PREDNISON DENGAN OPTIMASI *HOST* PEMBAWA KOMBINASI AVICEL PH 101 DAN AMYLUM MANIHOT SECARA *SIMPLEX LATTICE DESIGN* DENGAN PENAMBAHAN SURFAKTAN NATRIUM LAURIL SULFAT

Oleh :

Arintya Kumala Sagitafuri
19133920A

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

Mengetahui,
Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi

Dekan,

UNIVERSITAS SETIA BUDI • FAKULTAS FARMASI

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

Pembimbing,

Ilham Kuncahyo, S.Si, M.Sc., Apt

Pembimbing Pendamping,

Dewi Ekowati, S.Si, M.Sc., Apt

Penguji :

1. Siti Aisiyah, S.Farm., M.Sc., Apt .....
2. Hery Muhamad Ansory, S.Pd., M.Sc. .....
3. Nur Aini Dewi, M.Sc., Apt .....
4. Ilham Kuncahyo, S.Si, 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 dituliskan atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu oleh naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

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

Surakarta, 6 Juni 2017

Arintya Kumala Sagitafuri

PERSEMBAHAN

Skripsi ini saya persembahkan kepada :

Kedua orang tuaku tercinta, Ibu Nanik A. dan Bapak Asmani

Kakakku Adelina Sagitafuri

Teman - teman seperjuangan

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan ke hadirat Tuhan YME. Yang telah melimpahkan rahmat dan Hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan dan menyusun skripsi ini untuk memenuhi persyaratan guna mencapai derajat sarjana S-1 Ilmu Farmasi di Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta.

Skripsi berjudul **FORMULASI TABLET CAMPURAN INTERAKTIF PREDNISON DENGAN OPTIMASI *HOST* PEMBAWA KOMBINASI AVICEL PH 101 DAN AMYLUM MANIHOT SECARA *SIMPLEX LATTICE DESIGN* DENGAN PENAMBAHAN SURFAKTAN NATRIUM LAURIL SULFAT.** Penulis berharap dapat bermanfaat bagi pembaca dan memberikan pengetahuan di bidang farmasi terutama dalam formulasi sediaan industri.

Penulis menyadari bahwa dalam penyusunan laporan ini, banyak mendapat dorongan bimbingan dan bantuan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, dalam kesempatan ini penulis menyampaikan terima kasih kepada :

1. Dr. Ir. Djoni Tarigan, MBA selaku Rektor Universitas Setia Budi Surakarta.
2. Prof. Dr. R.A. Oetari, SU., MM., M.Sc., Apt., selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta, yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk menyelesaikan studi dan skripsi ini.
3. Ilham Kuncahyo, M.Sc., Apt., selaku pembimbing utama yang telah memberikan bimbingan, pengarahan dan dorongan semangat selama penulisan skripsi ini.
4. Dewi Ekowati, M.Sc., Apt., selaku pembimbing pendamping yang telah memberikan bimbingan, pengarahan dan dorongan semangat selama penulisan skripsi ini.
5. Siti Aisiyah, S.Farm., M.Sc., Apt selaku penguji pertama serta Hery Muhamad Ansory, S.Pd., M.Sc. Selaku penguji kedua dan Nur Aini Dewi, M.Sc., Apt selaku penguji ketiga yang telah memberikan masukan demi kesempurnaan skripsi ini.

6. Bapak Asmani, Ibu Nanik tercinta dan kakakku (Adelina) serta keluarga besar Sugito yang selalu memberikan dukungan moril maupun materil serta doanya sehingga penulis dapat segera menyelesaikan skripsi ini.
7. Semua staf karyawan dan karyawati di Universitas Setia Budi Surakarta.
8. Teman – teman Teori 4 dan FST-OA, terima kasih atas doa dan dukungan serta kerja samanya selama empat tahun ini.
9. Sahabat – sahabat terdekatku (Hernawan, Srimurni, Vekta, Galuh, Jovita, Shally, Ina, Dewi, Novialvy, Aikta, Oktavia, Fatim, Eka, Ica, Rani, Ressa, Endah, Meilina, Cecut, Anggie, Berty, Paulina, Demek, Gatot, Denis, Wiwik) yang selalu menemani dan memberikan semangat.
10. Manager dan teman – teman *crew* Pizza Hut Solo Square (Edy Butsiana, Bambang, Sumarno, Harjono, Hartanto, Umaryadi, Kristy, Rika, Ratri, Vicky, Vichi, Tea, Vildi, Faridha, Putri, Diyah, Marga, Hasan) yang telah memberikan semangat kepada penulis dalam menyelesaikan skripsi ini.
11. Teman – teman S-1 Farmasi angkatan 2013 yang tidak bisa penulis sebutkan satu persatu, terima kasih atas dukungan dan kerja samanya.
12. Semua pihak yang tidak bisa penulis sebutkan satu persatu yang telah banyak memberikan bantuan kepada penulis sampai selesainya skripsi ini.

Penulis sadar, bahwa skripsi ini masih jauh dari sempurna, maka dari itu saran dan kritik yang bersifat membangun sangat penulis harapkan. Penulis menerima dengan senang hati dan menjadikan bahan masukan serta perbaikan untuk masa yang akan datang. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat dan berguna bagi penulis khususnya dan bagi pembaca umumnya, amin.

Surakarta, 6 Juni 2017

Penulis

DAFTAR ISI

Halaman

HALAMAN JUDUL i

PENGESAHAN SKRIPSI ii

PERNYATAAN iii

PERSEMBAHAN iv

KATA PENGANTAR v

DAFTAR ISI vii

DAFTAR GAMBAR xi

DAFTAR TABEL xii

DAFTAR LAMPIRAN xiii

INTISARI xiv

ABSTRACT xv

BAB I PENDAHULUAN 1

A. Latar Belakang 1
B. Perumusan Masalah 3
C. Tujuan Penelitian 3
D. Kegunaan Penelitian 4

BAB II TINJAUAN PUSTAKA 5

A. Tablet 5
1. Pengertian tablet 5
2. Keuntungan dan kerugian tablet 5
B. Bahan Tambahan (Bahan eksipien) 6
1. Bahan pengisi (*diluent/filler*) 6
2. Bahan pengikat (*binder*) 6
3. Bahan pelicin (*lubricant*) 7
4. Bahan pemanis 7
5. Bahan penghancur 7
C. Metode Pembuatan Tablet 8
1. Metode granulasi 8
1.1. Metode granuasi kering 9
1.2. Metode granulasi basah 9
1.3. Metode kempa langsung 10

D. Pencampuran 12
1. Pencampuran interaktif dan non interaktif (Pencampuran acak) 12
1.1 Campuran non interaktif 12
1.2 Pencampuran interaktif 12
2. Tipe segregasi 14
2.1 Segregasi unit interaktif 14
2.2 Segregasi konstituen 15
3.1 Sifat permukaan partikel pembawa 15
3.2 Kadar zat aktif 16
3.3 Ukuran partikel yang melekat 16
3.4 Ukuran partikel pembawa 16
E. Parameter Mutu Fisik Granul dan Tablet 16
1. Uji mutu campuran interaktif granul 16
1.1. Kecepatan alir dan sudut diam 16
1.2. Kompaktibilitas 17
2. Pemeriksaan kualitas fisik tablet meliputi keseragaman bobot, kekerasan, kerapuhan, waktu hancur, dan keseragaman kandungan. 17
2.1 Keseragaman bobot 17
2.2 Kekerasan tablet 18
2.3 Kerapuhan tablet 18
2.4 Waktu hancur tablet 18
2.5 Keseragaman kandungan 19
2.6 Kelarutan Obat 19
F. Disolusi 20
1. Pengertian Disolusi 20
2. Faktor-faktor disolusi 21
2.1 Tangkai pengaduk dan pengadukan 21
2.2 Vibrasi 21
2.3 Suhu atau kontrol temperatur 21
2.4 Medium 21
2.5 Wadah atau *Vessel* 21
2.6 Pengambilan Sampel 22
G. Validasi Metode 22
H. *Simplex Lattice Design* 23
I. Monografi Bahan 24
1. Prednison 24
1.1. Struktur Kimia 24
1.2. Dosis dan penggunaan 25
2. Natrium Lauril Sulfat 25
3. Amilum manihot 26
4. Avicel PH 101 27
5. Magnesium Stearat 28
J. Landasan Teori 28
K. Hipotesis 30

BAB III METODE PENELITIAN 31
A. Populasi dan Sampel 31
B. Variabel Penelitian 31
1. Identifikasi variabel utama 31
2. Klasifikasi variabel utama 31
3. Definisi operasional variabel utama 32
C. Bahan dan Alat 33
1. Bahan 33
2. Alat 33
D. Jalannya Penelitian 33
1. Formulasi Tablet Prednison 33
2. Pembuatan musilago amilum 10% 34
3. Proses granul pembawa 34
4. Proses pencampuran interaktif prednison-avicel PH 101-amilum manihot-natrium lauril sulfat 34
5. Uji kualitas campuran interaktif granul 34
5.1 Pengujian waktu alir dan sudut diam 34
5.2 Uji kompaktibilitas 35
6. Pembuatan tablet 35
7. Penentuan λ max dan pembuatan kurva baku dengan metode UV-Visibel 35
7.1 Kurva baku prednison dalam etanol 35
7.2 Kurva baku prednison dalam air suling 36
8. Pemeriksaan sifat fisik tablet 36
8.1 Uji keseragaman bobot 36
8.2 Uji kekerasan tablet 36
8.3 Uji kerapuhan tablet 36
8.4 Uji waktu hancur tablet 36
8.5 Uji disolusi tablet prednison 37
8.6 Uji Keseragaman kandungan. 37
9. Penentuan profil sifat fisik granul dan tablet 37
10. Penentuan formula optimum 38
11. Uji validasi 38
11.1. Ketepatan / kecermatan (*accuracy*). 38
11.2. Keseksamaan (*precision*). 39
11.3. Penentuan batas deteksi (LOD) dan batas kuantifikasi (LOQ). 40
11.4. Linearitas dan Rentang. 40
E. Analisis Hasil 40
1. Pendekatan Teoritis 40
2. Optimasi berdasarkan metode *Simplex Lattice Design* 40
F. Jalannya Penelitian 42

BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN 43
A. Pemeriksaan Sifat Fisik Massa Tablet 43

1. Waktu alir 43
2. Sudut diam 44
3. Kompaktibilitas 45
4. Homogenitas 45
B. Kurva Kalibrasi 46
1. Pembuatan kurva kalibrasi 46
1.1. Penentuan panjang gelombang maksimum etanol 96%.46
1.2. Penentuan *operating time*. 46
1.3. Kurva kalibrasi. 46
1.4. Penentuan panjang gelombang maksimum air suling... 47
1.6. Kurva kalibrasi. 48
C. Pemeriksaan mutu fisik tablet 49
1. Keseragaman bobot 49
2. Keseragaman kandungan 50
3. Kekerasan 51
4. Kerapuhan 51
5. Waktu hancur *in vitro* 53
D. Disolusi 54
E. Penentuan Formula Optimum 57
F. Formula Optimum 58
G. Verifikasi Persamaan Formula Optimum 59
H. Validasi Metode Analisis 59

BAB V PENUTUP 61

A. Kesimpulan 61
B. Saran. 61

DAFTAR PUSTAKA 62

LAMPIRAN 65

DAFTAR GAMBAR

Halaman

Gambar 1. Ilustrasi suatu bentuk campuran 12

Gambar 2. Segregasi unit interaktif 15

Gambar 3. Tahap-tahap pelepasan obat dari suatu tablet atau matriks granular .. 20

Gambar 4. Rumus Bangun Prednison $C_{21}H_{26}O_5$ 24

Gambar 5. Rumus Bangun Natrium Lauril Sulfat 25

Gambar 6. Rumus Bangun Avicel PH 101 27

Gambar 7. Skema penentuan formula optimum 42

Gambar 8. Skema penentuan formula optimum 69

DAFTAR TABEL

Halaman

Tabel 1. Perhitungan keseragaman bobot tablet 17

Tabel 2. Formula tablet prednison 33

Tabel 3. Hasil pemeriksaan sifat fisik massa tablet campuran interaktif prednison *micronized*. 43

Tabel 4. Hasil pemeriksaan mutu fisik tablet Prednison micronized. 49

Tabel 5. Presentase jumlah obat yang terlepas pada tablet campuran interaktif *prednison micronized*. 55

Tabel 6. Nilai dan bobot parameter optimum tablet *prednison micronized* 57

Tabel 7. Formula optimum tablet *prednison micronized*..... 58

Tabel 8. Hasil pemeriksaan sifat fisik formula optimum tablet prednison micronized 59

Tabel 9. Validasi metode analisis kurva kalibrasi prednisone dalam air suling. 59

DAFTAR LAMPIRAN

Halaman

Lampiran 1. *Certificate of analysis* (COA) *Prednisone Micronized* 66

Lampiran 2. Alat-alat yang digunakan dalam praktikum 67

Lampiran 3. Skema pembuatan tablet campuran interaktif Prednison 69

Lampiran 4. Bentuk massa tablet dan tablet campuran interaktif Prednison..... 70

Lampiran 5. Pengujian sifat fisik massa tablet dan tablet campuran interaktif Prednison 72

Lampiran 6. Penentuan panjang gelombang dan pembuatan kurva baku dengan metode UV-Visibel..... 78

Lampiran 7. Hasil uji homogenitas 85

Lampiran 8. Hasil uji keseragaman kandungan 87

Lampiran 9. Hasil uji disolusi 91

Lampiran 10. Penentuan formula optimum sediaan tablet campuran interaktif *prednison micronized* model *simplex lattice design* dengan *Design Expert* 95

Lampiran 11. Verifikasi formula optimum secara statistik..... 104

Lampiran 12. Validasi..... 107

INTISARI

SAGITAFURY A.K, 2017, FORMULASI TABLET CAMPURAN INTERAKTIF PREDNISON DENGAN OPTIMASI *HOST* PEMBAWA KOMBINASI AVICEL PH 101 DAN AMYLUM MANIHOT SECARA *SIMPLEX LATTICE DESIGN* DENGAN PENAMBAHAN SURFAKTAN NATRIUM LAURIL SULFAT, SKRIPSI, FAKULTAS FARMASI, UNIVERSITAS SETIA BUDI SURAKARTA.

Prednison merupakan obat anti inflamasi golongan kortikosteroid yang dibuat dalam bentuk tablet dosis kecil dan sukar larut dalam air sehingga prednison memiliki proses absorbsi yang lambat di dalam tubuh. Obat yang berpotensi tinggi tetapi memiliki dosis yang rendah seperti prednison, sistem campuran interaktif lebih menguntungkan karena dapat menjamin homogenitas, stabilitas, dan mempercepat disolusi obatnya. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk melihat pengaruh kombinasi Avicel PH 101 dan amilum manihot sebagai pembawa *host* dan mendapatkan formula optimum dengan pendekatan optimasi berdasarkan *simplex lattice.*

Kombinasi Avicel PH 101 dan amilum dalam penelitian ini dalam pembuatan tabletnya digunakan metode kempa langsung, selanjutnya dioptimasi dengan metode *simplex lattice design* dengan variabel bebasnya Avicel PH 101 dan amilum manihot. Parameter kritis dalam penelitian ini adalah kerapuhan, waktu hancur *in vitro,* Q_{30}. Kombinasi kedua komponen dibuat tiga formula, formula pertama proporsi Avicel PH 101 dan amilum sebesar 93,5 mg dan 0 mg; formula kedua sebesar 46,75 mg : 46,75 mg dan formula ketiga sebesar 0 mg :93,5 mg. Analisis data menggunakan *one sample t test.*

Kombinasi Avicel PH 101 dan amilum manihot sebagai pembawa *host* berpengaruh terhadap mutu fisik tablet campuran interaktif prednison. Peningkatan proporsi Avicel PH 101 meningkatkan respon waktu hancur serta peningkatan proporsi amilum manihot mempercepat kerapuhan dan disolusi. Hasil dari optimasi didapatkan proporsi optimum Avicel PH 101 dan amilum manihot sebesar 98,1:1,9%.

Kata kunci : Campuran interaktif, prednison *micronized*, avicel PH 101, amilum manihot, *simplex lattice design*.

ABSTRACT

SAGITAFURY A.K, 2017, TABLET FORMULATION OF A MIXTURE OF INTERACTIVE PREDNISON WITH OPTIMASI HOST THE BEARER A COMBINATION AVICEL PH 101 AND AMYLUM MANIHOT IN SIMPLEX LATTICE DESIGN BY THE ADDITION OF QUATERNARY LAURIL SODIUM SULPHAT, A THESIS, FACULTY OF PHARMACY, SETIA BUDI UNIVERSITY, SURAKARTA.

Prednison is the cure adverse inflammatory the a corticosteroid used to suppress the immune system and inflammatory made in the form of tablet small doses and difficult soluble in water and prednison having a process absorption slow in the body. Drug high-potential but having very low dose as prednison, system a mixture of interactive more profitable because guarantee of homogeneity, stability, and accelerating day the cure. The purpose of this research is to see the combined effect avicel PH 101 and amilum manihot bearing host and get a formula steady with the approach based on simplex optimize lattice design.

A combination of avicel PH 101 and amilum in this research in the manufacture of tabletnya used method of direct compression, next optimize with the methods simplex a lattice of design variable the free avicel PH 101 and amilum manihot. The parameters of critical in this research was excruciating vulnerability, time in vitro was destroyed, Q_{30}. A combination of the two components made three formula, the proportion of a formula first PH avicel 101 and amilum of 93,5 mg and 0 mg; a formula second amounting to 46,75 mg: 46,75 mg and formula used for third as much as 0 mg : 93,5 mg. Data analysis using one sample t-test .

Combination avicel PH 101 and amilum manihotas a bearer host impact on the quality of physical tablet a mixture of interactive prednison. An increase in the proportion avicel PH 101 enhanced response to time were destroyed and an increase in the proportion amilum manihot to speed up the dissolution and vulnerability. After optimization obtained the optimum proportion of avicel PH 101 and amilum manihotat 98,1:1,9%.

Keywords : A mixture of interactive, prednison micronized, avicel PH 101, amilum manihot, simplex lattice design.

BAB I
PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Prednison merupakan obat anti inflamasi golongan kortikosteroid yang digunakan untuk menekan sistem imun dan inflamasi dibuat dalam bentuk tablet dosis kecil sehingga membutuhkan perlakuan khusus dalam formulasinya. Prednison memiliki sifat sukar larut dalam air dengan titik lebur yang cukup tinggi (230ºC). Berdasarkan sifat-sifat fisika kimia tersebut menunjukkan bahwa prednison memiliki proses absorbsi yang lambat di dalam tubuh, sehingga efek terapi yang cepat tidak terpenuhi (Yandi & Eka 2007).

Salah satu cara yang dilakukan adalah meningkatkan kelarutan dengan teknik solubilisasi (Voigt 1994). Cara lain yaitu dengan peningkatan luas permukaan obat yang tidak larut (Voigt 1994). Luas permukaan efektif obat dapat diperbesar dengan memperkecil ukuran parikel (*micronized*) (Shargel & Yu 1993). Obat yang sukar larut dalam air seperti prednison (Anonim 1979), sistem pencampuran interaktif akan mempercepat proses disolusi bahan obatnya, dimana sifat alir dan kompaktibilitas yang baik didapat dari partikel pembawanya yang relatif kasar, sehingga dapat menggunakan teknik pembuatan tablet secara kempa langsung (Soebagyo 1994).

Pencampuran adalah proses sedemikian rupa dua bahan atau lebih sehingga masing-masing partikel dari bahan yang satu dengan yang lain terdistribusi merata. Campuran interaktif adalah campuran dimana obat berukuran *micronized* menempel pada permukaan partikel pembawa yang berukuran relatif lebih besar. Obat yang berpotensi tinggi tetapi memiliki dosis yang rendah seperti prednison, sistem campuran interaktif lebih menguntungkan karena dapat menjamin homogenitas, stabilitas, dan mempercepat disolusi obatnya sehingga tidak mudah mengalami segregasi. Sifat alir dan kompaktibilitas campuran yang relatif baik, sehingga dapat dibuat tablet secara kempa langsung (Ilham 2009).

Tolak ukur campuran interaktif terdapat pada komponen bahan penyusun tablet yaitu partikel pembawa (*host*) dan bahan obat, terutama untuk bahan obat

berdosis kecil dalam mendapatkan homogenitas dan ketahanan dari segregasi memerlukan penanganan yang khusus dimana ikatan antar partikel juga merupakan kunci dari ketahanan dari campuran interaktif antara partikel pembawa (*host*) dan partikel *micronized* (Ilham 2009).

Bahan pengisi terdiri dari avicel PH 101 dan amilum manihot. Avicel PH 101 diketahui mempunyai sifat alir dan kompresibilitas yang sangat baik (Rowe *et al.* 2003). Avicel kurang menguntungkan dalam segi ekonomis serta konsentrasi avicel yang terlalu tinggi akan menyebabkan tablet menjadi sangat keras dan susah terdisolusi sehingga perlu untuk mengkombinasikan dengan bahan lain yang lebih murah namun tetap dapat menghasilkan tablet dengan mutu fisik yang baik. Amilum manihot digunakan sebagai bahan pengisi, penghancur dan bahan pengikat dalam bentuk musilago. Sebagai bahan pengikat, amilum akan menghasilkan granul yang lembut dan tablet yang didapat akan cepat hancur (Shelth *et al* 1980). Oleh karena itu, amilum manihot dapat digunakan untuk kombinasi dengan avicel PH 101 karena harganya relatif murah dan memiliki fungsi yang sama sebagai pengisi serta dapat mengurangi proporsi jumlah avicel yang digunakan.

Dalam meningkatkan laju disolusi digunakan pembawa larut air (surfaktan) natrium lauril sulfat dengan menggunakan metode campuran interaktif. Partikel pembawa larut air yang dilarutkan kedalam pelarutnya dapat menyebabkan partikel terbawa terdispersi ke seluruh cairan pembawa (Vikas 2008). Penelitian Abdul Kholik (2005) juga menyatakan bahwa penambahan natrium lauril sulfat merupakan faktor yang dominan untuk memperbaiki disolusi zat yang sifatnya kurang larut. Mekanisme kerja dalam meningkatkan kelarutan dengan jalan membentuk misel. Konsentrasi misel diatas CMC (*Critical Micelle Concentration*) menawarkan suatu pendekatan untuk formulasi obat yang sukar larut agar dapat larut (Arif Budi 2005). Jika konsentrasi natrium lauril sulfat terlalu berlebih maka akan menyebabkan host tertutup oleh lapisan misel yang terbentuk sehingga air akan sulit masuk ke dalam host sehingga tablet akan sulit untuk terdisolusi.

Metode *Simplex Lattice Design* merupakan prosedur formulasi yang berguna dalam perencanaan sediaan obat. Metode ini digunakan untuk menentukan proporsi relatif bahan-bahan yang ditentukan. Penerapan suatu rancangan *Simplex Lattice Design* dapat untuk menyelesaikan masalah umum dalam farmasetika yang terjadi jika komponen-komponen formulasi diubah-ubah dalam upaya untuk mengoptimalkan penampilannya mengenai variabel-variabel seperti kelarutan obat, laju larut (disolusi), dan kekerasan (Lachman *et al* 1989). Desain ini cukup baik karena dapat menentukan formula optimum tablet prednison.

Berdasarkan hal tersebut dilakukan penelitian untuk mengetahui titik optimum dari bahan pembawa (*host*) dari kombinasi avicel PH 101 dan amilum manihot dengan penambahan surfaktan menggunakan natrium lauril sulfat sebagai pembawa larut air.

B. Perumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang diatas, dapat dirumuskan suatu permasalahan :

1. Bagaimana pengaruh kombinasi avicel PH 101 dan amilum manihot sebagai *host* pembawa terhadap sifat fisik dan disolusi tablet campuran interaktif prednison?
2. Berapa kombinasi avicel PH 101 dan amilum manihot sebagai *host* pembawa yang mampu menghasilkan formula optimum dengan metode optimasi menggunakan *Simplex Lattice Design*?

C. Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah :

1. Untuk mengetahui pengaruh kombinasi avicel PH 101 dan amilum manihot sebagai *host* pembawa terhadap sifat fisik dan disolusi tablet campuran interaktif prednison.
2. Untuk mengetahui jumlah kombinasi avicel PH 101 dan amilum manihot sebagai *host* yang mampu menghasilkan formula optimum campuran

inteeraktif prednison *micronized* dengan metode optimasi menggunakan *Simplex Lattice Design*.

D. Kegunaan Penelitian

Penelitian ini berguna untuk menambah pengetahuan baru dalam teknologi sediaan tablet dan dapat memiliki manfaat lebih pada dunia industri farmasi dan sebagai masukan untuk pengembangan pembuatan tablet prednison dengan proporsi campuran interaktif avicel PH 101 dan amilum manihot sehingga memberikan perkembangan ilmu pengetahuan dibidang industri farmasi.

BAB II
TINJAUAN PUSTAKA

A. Tablet

1. Pengertian tablet

Tablet adalah sediaan padat mengandung bahan obat dengan atau tanpa bahan tambahan (yang meningkatkan mutu sediaan tablet, kelancaran sifat aliran bebas, sifat kohesivitas, kecepatan disintegrasi dan sifat antilekat). Definisi lain tablet kempa adalah unit bentuk sediaan solid dibuat dengan mengempa suatu campuran serbuk yang mengandung zat aktif dengan atau tanpa bahan tertentu yang dipilih guna membantu dalam proses pembuuatan dan untuk menciptakan sifat-sifat sediaan tablet yang dikendaki (Siregar 2008). Tablet dapat berbeda-beda dalam ukuran, bentuk, berat, kekerasan, ketebalan, dan daya hancurnya, dan dalam aspek lainnya tergantung pada cara pemakaian tablet dan metode pembuatannya. Kebanyakan tablet digunakan pada pemberian obat-obatan secara oral, dan kebanyakan dari tablet ini dibuat dengan penambahan zat warna, zat pemberi rasa, dan lapisan-lapisan dalam berbagai jenis (Ansel 1989).

2. Keuntungan dan kerugian tablet

Sediaan tablet mempunyai beberapa keuntungan adalah sebagai berikut: merupakan bentuk sediaan yang utuh dan menawarkan kemampuan terbaik dari semua bentuk sediaan oral untuk ketepatan ukuran atau dosis pakai, ongkos pembuatannya paling rendah dan paling mudah diproduksi secara besar-besaran, bentuk sediaan oral yang paling ringan dan kompak, bentuk sediaan oral yang paling mudah dan murah untuk dikemas serta dikirim, pengemasan tablet lebih kecil karena sediaan tablet mempunyai volume yang cukup kecil dan wujudnya padat, sehingga tablet mudah dikemas, disimpan dan diangkat, tablet paling mudah ditelan serta paling kecil kemungkinan tertinggal di tenggorokan, terutama bila bersalut yang memungkinkan tablet tidak segera pecah atau hancur, bisa dijadikan produk dengan profil pengelepasan khusus, seperti pengelepasan di usus atau produk lepas lambat, dan merupakan bentuk sediaan oral yang terjamin kestabilannya karena memiliki sifat pencampuran kimia, mekanik dan stabilitas mikrobiologi yang baik (Lachman 1994).

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

B. Bahan Tambahan (Bahan eksipien)

Sediaan tablet terdiri dari bahan aktif dan bahan tambahan. Bahan tambahan tidak memiliki efek terapeutik (terapi), atau bertujuan membantu mempermudah proses pembuatan sediaan tablet. Bahan-bahan penolong yang biasa diperlukan dalam pembuatan tablet agar dihasilkan tablet yang memenuhi sifat-sifat yang diinginkan adalah sebagai berikut:

1. Bahan pengisi (*diluent/filler*)

Bahan pengisi diperlukan untuk menambah berat tablet sesuai dengan berat tablet yang dikehendaki. Bahan pengisi diperlukan bila dosis obat tidak cukup untuk membuat bulk. Pada obat yang berdosis cukup tinggi bahan pengisi tidak diperlukan. Bahan pengisi juga dapat ditambahkan untuk memperbaiki daya kohesi sehingga dapat dikempa langsung atau untuk memacu aliran. Bahan pengisi dapat membuat tablet memiliki ukuran atau massa yang dibutuhkan (0,1-0,8 g). Selain itu sifatnya harus netral secara kimia. Umumnya digunakan adalah jenis pati (pati kentang, gandum, dan jagung) dan laktosa. Bahan pengisi tablet yang sering digunakan adalah manitol, sorbitol, laktosa, avicel, amilum dan mikrokristalin selulosa Beberapa farmakope menyarankan penggunaan campuran granulat pati kentang dan laktosa sebagai granulatum simpleks. (Lachman 1994).

2. Bahan pengikat (*binder*)

Bahan pengikat merupakan zat adhesif yang ditambahkan pada formulasi tablet. Bahan pengikat ditambahkan dalam bentuk kering atau cairan selama granulasi basah untuk membentuk granul sehingga dapat menaikkan kekompakan kohesi bagi tablet yang dicetak langsung (Voigt 1994). Bahan pengikat dimaksudkan untuk memberikan kekompakan dan daya tahan tablet, sehingga

menjamin penyatuan beberapa partikel serbuk dalam sebuah butir granulat. Sifat kohesif dapat mengurangi friabilitas tablet dan meningkatkan estetikanya. Bahan pengikat yang biasa digunakan adalah mucilage gummi arabici (105 – 20%), gelatin, PVP, avicel, amilum, metil selulosa dan tragakan (Fudholi 2008).

3. Bahan pelicin (*lubricant*)

Bahan pelicin dimaksudkan untuk memacu aliran serbuk atau granul dengan jalan mengurangi gesekan diantara partikel-partikel. Suatu bahan anti lekat juga memiliki sifat-sifat pelincir dan pelicin. Perbedaan ketiganya sebagai berikut: Suatu pelincir diharapkan dapat mengurangi gesekan antar dinding tablet dengan dinding *die*, pada saat tablet ditekan keluar. Anti lekat bertujuan untuk mengurangi melengket atau adhesi bulk atau granul pada permukaan *punch* atau dinding *die*. Pelicin ditujukan memacu aliran serbuk atau granul dengan jalan mengurangi gesekan antara partikel-partikel (Lachman 1994). Bahan pelicin yang baik adalah magnesium stearat dan talk (1:9). Bahan ini digunakan untuk meningkatkan aliran saat memasuki cetakan tablet dan mencegah melekatnya bahan pada *punch* dan *die* serta membuat tablet menjadi bagus dan mengkilap. Bahan yang bisa digunakan adalah talk, pati jagung, asam stearate dan magnesium stearat (Arief 1987). Sebagai bahan pelincir yang sangat menonjol adalah talk karena dapat sekaligus memenuhi ketiga fungsi di atas. Pada umumnya talk ditambahkan sebanyak 2% ke dalam granulat siap pakai (Voigt 1995).

4. Bahan pemanis

Pemanis terutama digunakan untuk mengurangi penggunaan gula dalam tablet. Pemanis yang biasa digunakan adalah manitol, sukrosa, sakarin (Lachman 1994).

5. Bahan penghancur

Bahan penghancur biasanya digunakan untuk memudahkan pecahnya atau hancurnya tablet ketika berkontak dengan cairan saluran pencernaan. Bahan ini dapat menarik air ke dalam tablet, mengembang, dan menyebabkan tablet pecah menjadi bagian-bagian. Bahan ini sangat menentukan kelarutan obat selanjutnya sehingga dapat tercapai bioavailabilitas yang diharapkan. Biasanya yang sering digunakan sebagai penghancur adalah amilum manihot, gelatin, agar-agar, Na

alginat. Bahan penghancur yang sering digunakan yaitu amilum karena harganya murah. Menurut Ansel, amilum dapat digunakan sebagai bahan penghancur dalam pembuatan tablet dengan konsentrasi 5%-15%. Jika amilum digunakan 5% umumnya cocok untuk membantu penghancuran, tetapi sampai kira-kira 15% dapat dipakai untuk memperoleh daya hancur yang lebih cepat (Lachman 1994).

C. Metode Pembuatan Tablet

1. Metode granulasi

Granulasi merupakan suatu proses pembesaran ukuran ketika partikel kecil dibentuk menjadi gumpalan (aglomerat) yang lebih besar, kuat secara fisik, sedangkan partikel-partikel orisinil masih dapat diidentifikasi (Siregar & Wikasa 2008). Tujuan granulasi secara umum adalah memperbaiki keseragaman distribusi zat berkhasiat, memperbaiki sifat alir dari bahan-bahan yang digunakan serta membantu pengikatan antar granul dalam proses pentabletan (Lachman 1994).

Pembuatan tablet dalam bentuk massa yang kompak, baik bentuk yang bagus, keras, dan tidak rapuh, diperlukan kohesi antar granul atau antar partikel. Sebab-sebab terjadinya perlekatan partikel atau granul yaitu terbentuknya jembatan padat, terbentuknya jembatan air, dan terbentuknya ikatan antar partikel. Penetapan metode pembuatan tablet dipengaruhi oleh sifat bahan aktifnya. Berdasarkan cara pembuatannya tablet dibedakan menjadi tablet cetak dan tablet kempa. Tablet cetak dibuat dari campuran bahan obat dan bahan pengisi umumnya mengandung laktosa dan serbuk sukrosa dalam berbagai perbandingan. Massa serbuk dibasahi dengan larutan yang mengandung etanol persentasi tinggi. Kadar etanol tergantung pada kelarutan zat aktif dan bahan pengisi dalam sistem pelarut dan derajat kekerasan tablet yang diinginkan. Massa serbuk yang lembab ditekan kedalam cetakan, dikeluarkan dan dibiarkan kering. Tablet cetak agak rapuh sehingga harus hati-hati dalam pengemasan dan pendistribusian (Lachman 1994).

Metode pembuatan tablet kompresi yang berlaku ada tiga macam yaitu granulasi basah, granulasi kering (mesin rol atau mesin slag) dan kempa langsung.

Tujuan granulasi basah dan kering adalah untuk meningkatkan aliran campuran dan atau kemampuan kempa (Ansel 1981).

1.1. Metode granuasi kering. Granulasi kering dilakukan dengan cara menekan massa serbuk pada tekanan tinggi sehingga menjadi tablet yang tidak berbentuk baik, kemudian digiling dan diayak hingga diperoleh granul dengan ukuran partikel yang diinginkan. Keuntungan granulasi kering adalah tidak diperlukan panas dan kelembaban dalam proses granulasi. Granulasi kering dapat juga dilakukan dengan meletakkan massa serbuk diantara mesin rol yang dijalankan secara hidrolik untuk menghasilkan massa padat yang tipis, selanjutnya diayak atau digiling hingga granul dengan ukuran yang diinginkan (Ansel 1981). Metode granulasi kering, bahan pengikat ditambahkan dalam bentuk serbuk dan tanpa penambahan pelarut (Sulaiman 2007).

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

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

1.2. Metode granulasi basah. Metode ini merupakan metode yang paling banyak digunakan dalam produksi tablet, walaupun proses yang panjang. Langkah yang diperlukan dalam pembuatan tablet dalam metode ini yaitu menimbang dan mencampur bahan, pembuatan massa granul, pengayakan basah untuk mengubah massa lembab menjadi keras seperti granul, pengeringan untuk menghilangkan pelarut yang dipakai, pengayakan kering, pencampuran bahan pelican, kemudian dicetak menjadi tablet (Ansel 1981).

Keuntungan metode granulasi basah yaitu dengan terbentuknya granul, maka sifat alir dan kompaktibilitas massa tablet menjadi lebih baik. Mencegah

terjadinya segregasi campuran obat yang sudah homogen. Obat dosis tinggi yang mempunyai sifat alir dan kompaktibilitas jelek, memerlukan relatif sedikit bahan pengikat dibandingkan dengan kempa langsung. Serta kadar air granul bisa diatur. Sedangkan kelemahan metode ini adalah tidak dapat digunakan untuk pembuatan tablet yang rusak dengan adanya pemanasan dan kelembaban air.

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

Pembuatan tablet dengan kecepatan tinggi memberikan eksipien yang memungkinkan pengempaan langsung tanpa tahap granulasi terlebih dahulu. Eksipien ini terdiri dari zat berbentuk fisik khusus seperti laktosa, sukrosa, dekstrosa atau selulosa yang mempunyai sifat aliran dan kemampuan kempa yang diinginkan. Bahan pengisi untuk kempa langsung yang paling banyak digunakan adalah selulosa mikrokristal, laktosa anhidrat, laktosa semprot kering, sukrosa yang dapat dikempa dan beberapa bentuk pati termodifikasi. Kempa langsung menghindari banyak masalah yang timbul pada granulasi basah dan granulasi kering. Tablet kempa mengandung zat aktif dan bahan tambahan meliputi bahan pengisi, bahan pengikat, disintegran, lubrikan, bahan pewarna, lak (bahan warna yang diabsorbsikan pada alumunium hidroksida yang tidak larut) yang diizinkan, bahan pewarna dan bahan pemanis. Bahan pengisi ditambahkan jika jumlah zat aktif sedikit atau sulit dikempa. Bahan pengisi tablet yang umum adalah laktosa, pati, kalsium fosfat dibasa dan selulosa mikrokristal (Sulaiman 2007).

Bahan pengikat memberikan daya adhesi pada massa serbuk sewaktu granulasi dan pada tablet kempa serta menambah daya kohesi yang telah ada pada bahan pengisi. Zat pengikat dapat ditambahkan dalam bentuk kering tetapi lebih efektif jika ditambahkan dalam larutan. Bahan pengikat yang umum meliputi gom akasia, gelatin, sukrosa, povidon, metilselulosa, karboksimetil selulosa, dan pasta pati terhidrolisir. Bahan pengikat kering yang paling efektif adalah selulosa

mikrokristal yang umumnya digunakan dalam membuat tablet kempa langsung (Sulaiman 2007).

Disintegran membantu hancurnya tablet setelah ditelan. Disintegran tablet yang banyak digunakan adalah pati. Pati dan selulosa yang termodifikasi secara kimia, asam alginate, selulosa mikrokristal dan povidon sambung silang juga dapat digunakan (Banker & Anderson 1994).

Lubrikan mengurangi gaya gesekan selama proses pengempaan tablet juga berguna untuk mencegah massa tablet melekat pada cetakan. Senyawa asam stearat dengan logam, asam stearat, minyak nabati terhidrogenasi dan talk digunakan sebagai lubrikan (Banker & Anderson 1994).

Umumnya lubrikan bersifat hidrofobik sehingga cenderung menurunkan kecepatan disintegrasi dan disolusi tablet. Oleh karena itu kadar lubrikan yang berlebihan harus dihindarkan. Polietilen glikol dan beberapa garam lauril sulfat digunakan sebagai lubrikan yang larut, tetapi lubrikan seperti ini umumnya tidak memberikan sifat lubrikasi yang optimal dan diperlukan dengan kadar yang lebih tinggi (Banker & Anderson 1994).

Glidan adalah bahan yang dapat meningkatkan kemampuan mengalir serbuk, umumnya digunakan dalam kempa langsung tanpa proses granulasi. Glidan yang paling efektif adalah silica pirogenik koloidal (Banker & Anderson 1994).

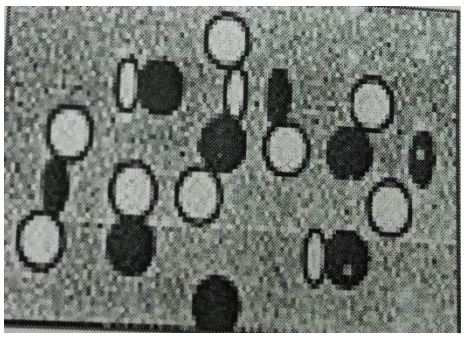
Bahan pewarna dan lak yang diizinkan sering ditambahkan pada formulasi tablet untuk menambah nilai estetik atau untuk identitas produk. Kebanyakan bahan pewarna peka terhadap cahaya dan warnanya akan memudar jika terpapar cahaya (Banker & Anderson 1994).

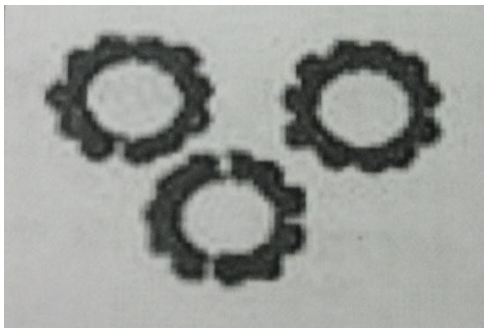
Beberapa keuntungan kempa langsung adalah tahapan proses sedikit, menghemat waktu, biaya, serta keadaan proses pembuatan kering. Kekurangan kempa langsung adalah dalam beberapa keadaan, pengisi dapat berinteraksi dengan bahan obat, dapat terjadi aliran statis pada obat selama pencampuran, serta pada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

D. Pencampuran

Pencampuran adalah proses sedemikian rupa dua bahan atau lebih sehingga masing-masing partikel dari bahan yang satu dengan yang lain terdistribusi merata. Hakekat pencampuran adalah memperoleh homogenitas. Parrot (1971), menyatakan bahwa faktor yang mempengaruhi hasil pencampuran serbuk adalah bentuk partikel, ukuran dan distribusi partikel, kerapatan jenis, porositas dan kelicinan, muatan elektrostatika pada permukaan partikel, kelembaban, proprorsionalitas jumlah bahan, lama pencampuran

Ada dua tipe pencampuran berdasarkan mekanismenya, yaitu pencampuran acak dan pencampuran interaktif.





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

Gambar 1. Ilustrasi suatu bentuk campuran

1. Pencampuran interaktif dan non interaktif (Pencampuran acak)

1.1 Campuran non interaktif. Meliputi komponen-komponen yang non kohesif, pencampuran ini terjadi bila sejumlah komponen penyusun secara berulang-ulang dipisahkan dan dicampur kembali sampai didapatkan kesempatan yang sama bagi setiap komponen di setiap bagian dan di setiap waktu (Stanifarth *et al.* 1982, cit., Soebagyo).

Campuran acak yang ideal bila serbuk penyusunnya kasar, densitas sama, memiliki sifat non kohesif, secara teoritis terdiri dari dua komponen partikel yang mempunyai dimensi sama dan satu dengan yang lainnya tidak dapat dibedakan kecuali sifat-sifat yang tidak mempengaruhi jalannya mekanisme pencampuran seperti warna serbuk atau partikel.

1.2 Pencampuran interaktif. Campuran interaktif merupakan suatu campuran yang terjadi karena adanya interaksi partikel-partikel penyusunnya.

Terjadinya unit-unit interaktif disebabkan oleh interaksi (penempelan) komponen yang halus ukuran partikelnya pada permukaan komponen pembawa (host) yang jauh lebih besar ukuran partikelnya. Campuran interaktif memberikan beberapa keuntungan antara lain: sangat efektif untuk menghasilkan campuran yang homogen pada formulasi sediaan obat berdosis kecil, stabilitas campuran interaktif lebih baik daripada campuran acak, menempelnya partikel-partikel halus obat ke permukaan granul pembawa tanpa membutuhkan medium cair dan panas sehingga ketidakstabilan obat oleh medium cair dan panas dapat dihindari, dapat memberikan waktu disolusi yang lebih cepat dibandingkan obat yang terkandung di dalam granul pada sistem granulasi basah (Nystrom & Westerberg 1986). Keuntungan lainnya dari campuran interaktif memberikan campuran interaktif yang sifat alir dan kompaktibilitasnya relatif baik (Ilham 2009).

Zat aktif yang memiliki kadar tinggi dapat menyebabkan tempat adhesi pada permukaan partikel pembawa cepat menjadi jenuh sehingga ada sebagian zat aktif yang tidak mendapat tempat adhesi, berakibat mudah lepas dari partikel pembawa (Thiel & Nguyen 1984). Ada dua gaya yang timbul pada permukaan partikel, yaitu gaya adhesi dan gaya yang melawan adhesi. Jika gaya adhesi lebih kuat dari gaya yang melawan adhesi, maka campurannya akan stabil dan jika kebalikannya, serbuk-serbuk halus akan lepas dari permukaan partikel pembawa (host). Gaya adhesi (F) diantaranya meliputi antara lain gaya elektrostatik, gaya van der wall's dan gaya kapiler sedangkan gaya yang melawan adhesi (F') meliputi gaya gravitasi (F' = m g) dan gaya percepatan (F' = m a) karena g dan a merupakan konstanta maka gaya gravitasi dan gaya percepatan tergantung dari m (massa partikel). Makin kecil massa partikel maka makin kecil gaya gravitasi dan gaya percepatan, sehingga gaya yang melawan adhesi lebih kecil dari gaya adhesi, hal ini menyebabkan sistem adhesi menjadi stabil. Oleh karena itu, mikronisasi zat aktif akan menghasilkan sistem yang stabil (Mc Ginity *et al.* 1985). Menurut Staniforth *et al*. (1982) dua gaya mempengaruhi pencampuran antara dua macam serbuk adalah gaya gravitasi dan gaya interaksi antar partikel. Gaya gravitasi pada pencampuran interaktif lebih lemah bila dibandingkan gaya interaksinya. Pada pencampuran non interaktif gaya gravitasi lebih dominan.

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

Kompresi pada zat yang memiliki sifat *compressible* mendorong terjadinya deformasi plastik, sehingga mengakibatkan luas kontak muka antar partikel menjadi besar. Penghentian tekanan kompresi hanya sedikit mengubah luas muka kontak antar partikel dan ikatan yang terjadi tetap kuat. Pada zat yang *noncompressible* dengan penambahan tekanan terjadi deformasi plastik (Fudholi 1963)

Pencampuran padat-padat dalam pembuatan sediaan padat merupakan proses yang sangat penting. Campuran yang lebih stabil untuk menjamin keseragaman kandungan zat aktif dari bentuk sediaan terutama dengan dosis kecil sangat diperlukan, namun kebanyakan tidak selalu ditekankan. Keseragaman campuran tidak dengan sendirinya menjamin keseragaman hasil akhir dari bentuk sediaannya, bila campuran hasil langkah awal dalam pembuatan bentuk sediaan tidak stabil. Masing-masing tahap penanganan setelah pencampuran sangat potensi mempengaruhi terjadinya segregasi terutaman bila campurannya tidak stabil. Segregasi dapat disebabkan oleh perbedaan sifat fisik, ukuran partikel, berat jenis dan morfologi dari komponen penyusunnya. Morfologi komponen penyusun artinya bentuk keseluruhan dan tekstur permukaan komponen (Yip & Hersey 1977).

2. Tipe segregasi

Terdapat dua tipe segregasi dalam campuran interaktif yaitu segregasi unit interaktif dan segregasi konstituen (Staniforth *et al.* 1982) :

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

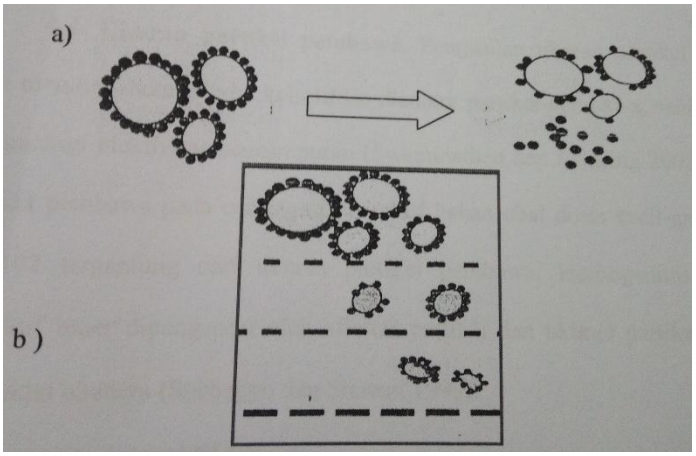
2.1.1 ***Trajectory segregation*****.** Partikel yang diproyeksikan pada jarak secara horizontal, partikel akan selaku bergerak terutama yang berbentuk bulat.

2.1.2 ***Percolation segregation*****.** Terjadinya partikel-partiekl yang kecil menyelinap diantara partikel-partikel yang besar pada saat tidak ada gaya dari luar

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

2.1.4 ***Single large particle segregation*****.** Terjadi ketika partikel besar berada disekitar partikel kecil, partikel besar akan memisah.

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



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

b) Segregasi unit interaktif (Soebagyo 1986)

Gambar 2. Segregasi unit interaktif

3. Faktor-faktor campuran interaktif

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

3.1 Sifat permukaan partikel pembawa. Partikel pembawa (host) yang permukaannya kasar akan membentuk campuran interaktif yang lebih stabil karena partikel halus (zat aktif) akan lebih terkunci dalam lekukan atau pori partikel pembawa (Staniforth *et al.* 1982).

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

3.3 Ukuran partikel yang melekat. Gaya perlekatan menjadi lebih tinggi atau dominan bila ukuran partikel diperkecil sehingga campurannya lebih stabil (Staniforth 1982).

3.4 Ukuran partikel pembawa. Pengecilan ukuran partikel pembawa akan meningkatkan derajat kohesifitas diantara partikel pembawa, sehingga akan mengurangi efektifitas pencampuran (Swamirathan & Kildsig 2002). Homogenitas campuran interaktif biner dipengaruhi oleh afinitas dan ukuran partikel pembawa juga oleh kadar obatnya (Soebagyo & Stewart 1999).

Campuran interaktif terner adalah penambahan komponen ketiga ke campuran interaktif biner (partakel pembawa obat) kemungkinan terjadi mekanisme sebagai berikut: komponen ketiga akan melekat pada partikel pembawa menggantikan tempat pelekatan yang ditinggalkan bahan obat, komponen ketiga secara efektif akan melepaskan partikel obat dari partikel pembawa, komponen ketiga berinteraksi dengan obat yang telah terlepas dari partikel pembawa, komponen ketiga melekat pada permukaan unit interaktif dan tidak melepaskan obat dari partikel pembawa. (Ilham 2009).

E. Parameter Mutu Fisik Granul dan Tablet

1. Uji mutu campuran interaktif granul

Pemeriksaan kualitas campuran interaktif granul meliputi:

1.1. Kecepatan alir dan sudut diam. Kecepatan alir merupakan waktu yang dibutuhkan untuk mengalirkan sejumlah granul untuk mengalir dalam suatu alat yang digunakan. Sifat alir dapat digunakan untuk menilai efektivitas bahan pelicin. Mudah tidaknya aliran granul dapat dipengaruhi oleh ukuran partikel, bentuk partikel, tekstur dan luas permukaan serta densiti dan kelembapan granul (Banker & Anderson 1986). Waktu alir dipengaruhi oleh bentuk granul sangat penting karena berpengaruh pada keseragaman pengisian ruang kompresi dan keseragaman bobot tablet (Sheth *et al* 1980). Untuk 100 gram granul atau serbuk

dengan waktu alir lebih dari 10 detik akan mengalami kesulitan dalam proses pentabletan (Guyot 1983, cit., Fudholi). Aliran granul yang baik jika waktu yang diperlukan untuk mengalirkan 100 gram ≤10 detik (Anshory *et al*. 2008). Sudut diam diperoleh dengan mengukur tinggi dan diameter tumpukan granul yang terbentuk. Bila sudut diam yang terbentuk ≤30° menyatakan bahwa sediaan dapat mengalir bebas, dan bila sudut yang terbentuk ≥40° menyatakan bahwa sediaan memiliki daya alir yang kurang baik. Dari nilai sudut diam dapat menunjukkan suatu nilai indikasi bias diterimanaya sifat aliran yang dimiliki oleh suatu bahan (Banker & Anderson 1989).

1.2. Kompaktibilitas. Uji kompaktibilitas dilakukan untuk mengetahui kemampuan granul saling melekat menjadi massa yang kompak, digunakan mesin tablet *single punch* dengan berbagai tekanan dari yang terendah ke tertinggi dengan mengatur kedalaman *punch* atas turun ke ruang *die*. Kompaktibilitas ditunjukkan dengan kekerasan dan kerapuhan tablet yang dihasilkan (Aldeborn & Nystrom 1996).

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

2.1 Keseragaman bobot. Keseragaman bobot ditentukan berdasarkan banyaknya penyimpangan bobot dari rata-rata seperti yang tercantum dalam Farmakope Indonesia edisi III yaitu mensyaratkan bahwa keseragaman bobot untuk tablet tidak bersalut, tidak boleh leboh dari 2 tablet yang menyimpang bobotnya dari kolom A dan tidak satupun yang menyimpang dari kolom B dihitung dari bobot rata-rata tablet.

Tabel 1. Perhitungan keseragaman bobot tablet

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

Suatu formulasi tablet dikatakan memenuhi persyaratan keseragaman bobot jika nilai CV-nya kurang dari 5%.

2.2 Kekerasan tablet. Pengukuran kekerasan tablet dilakukan untuk mengetahui tingkat kekuatan tablet (kg) yang ditunjukkan dengan memecah tablet. Alat uji kekerasan adalah *hardness tester*. Kekerasan yang terlalu tinggi menyebabkan tablet kurang rapuh dan sukar hancur. Kekerasan biasanya 4-8 kg. Faktor yang mempengaruhi kekerasan tablet adalah tekanan kompresi dan sifat bahan yang dikempa (Ansel 1981).

2.3 Kerapuhan tablet. Dinyatakan sebagai massa seluruh partikel yang dilepaskan dari tablet akibat adanya beban penguji mekanik yang mengacu pada tablet awal sebelum pengujian. Uji kerapuhan tablet digunakan untuk mengetahui ketahanan suatu tablet dalam melawan pengikisan dan goncangan selama proses pengepakan dan pengangkutan, kerapuhan tablet dinyatakan dalam persen. Kerapuhan tablet dapat dipengaruhi oleh jenis dan konsenttrasi pengikut. Kerapuhan tablet yang baik adalah kurang dari 1% (Banker & Anderson 1986).

2.4 Waktu hancur tablet. Uji waktu hancur tablet dimaksudkan untuk menetapkan kesesuaian batas waktu hancur yang tertera dalam masing-masing monografi, kecuali pada etiket dinyatakan bahwa tablet atau kapsul digunakan sebagai tablet hisap atau kunyah atau dirancang untuk pelepasan kandungan obat secara bertahap dalam jangka waktu tertentu atau melepaskan obat dalam dua periode yang berbeda atau lebih dengan jarak yang jelas diantara periode pelepasan tersebut. Tetapkan jenis sediaan yang akan diuji dari etiket serta dari pengamatan dan gunakan prosedur yang tepat untuk 6 unit sediaan atau lebih.

Uji waktu hancur tidak menyatakan bahwa sediaan atau bahan aktifnya terlarut sempurna. Sediaan dinyatakan hancur sempurna bila sisa sediaan yang tertinggal pada kassa alat uji merupakan massa lunak yang tidak mempunyai inti yang jelas kecuali bagian dari penyalut atau cangkang kapsul yang tidak larut.

Prosedur uji waktu hancur tablet tidak bersalut. Masukkan 1 tablet pada masing-masing tabung dari keranjang, masukkan satu cakram pada tiap tabung dan jalankan alat, gunakan air bersuhu 37º±2ºC sebagai media kecuali dinyatakan menggunakan cairan lain dalam masing-masing monografi. Pada akhir batas waktu seperti yang tertera dalam monografi, angkat keranjang dan amati semua tablet, semua tablet harus hancur sempurna. Bila 1 tablet atau 2 tablet tidak hancur

sempurna, ulangi pengujian dengan 12 tablet lainnya, tidak kurang 16 dari 18 tablet yang diuji harus hancur sempurna (Anonim 1994).

2.5 Keseragaman kandungan. Untuk penutupan keseragaman sediaan dengan penetapan kadar tiap satuan, pillih tidak kurang dari 30 satuan dan lakukan sebagai berikut untuk bentuk sediaan yang dimaksud. Tablet bersalut atau tidak bersalut, kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi, persyaratan keseragaman dosis dipenuhi, jika jumlah zat aktif dalam masing-masing dari 10 sebuah sediaan seperti yang ditetapkan dari cara keseragaman bobot atau dalam keseragaman kandungan kandungan terletak antara 85,0% hingga 115,0% dari yang tertera pada etiket dan simpangan baku relatif kurang dari atau sama dengan 6,0%.

Jika 1 satuan terletak diluar rentang 85,0% hingga 115,0% seperti yang tertera pada etiket dan tidak ada satuan terletak antara rentang 75,0% hingga 125,0% dari yang tertera pada etiket atau jika simpangan baku relatif lebih besar dari 6,0% atau jika kedua kondisi tidak dipenuhi, lakukan uji 20 satuan tambahan. Persyaratan dipenuhi jika tidak lebih dari 1 satuan dari 30 terletak di luar rentang 85,0% hingga 115,0% dari yang tertera pada etiket dan tidak ada satuan yang terletak diluar rentang 75,0% hingga 125,0% dari yang tertera pada etiket dan simpangan baku relatif dari 30 satuan sediaan tidak lenih dari 7% (DepKes 2014; USP 2012).

2.6 Kelarutan Obat. Uji ini digunakan untuk menentukan kesesuaian dengan persyaratan disolusi yang tertera dalam masing-masing monografi untuk sediaan tablet dan kapsul, kecuali pada etiket dinyatakan bahwa tablet harus dikunyah.Prosedur uji disolusi untuk kapsul tablet tidak bersalut bukan enterik. Masukkan sejumlah volume media disolusi seperti yang tertera pada masing-masing monografi dalam wadah, pasang alat, biarkan media disolusi hingga suhu 37º±5ºC dan angkat thermometer. Masukkan 1 tablet atau 1 kapsul ke dalam alat, hilangkan gelembung udara dari permukaan sediaan yang diuji dan segera dijalankan alat pada laju kecepatan seperti yang tertera pada masing-masing monografi. Dalam interval waktu yang ditetapkan atau pada tiap waktu yang dinyatakan, ambil cuplikan pada daerah pertengahan antara permukaan media

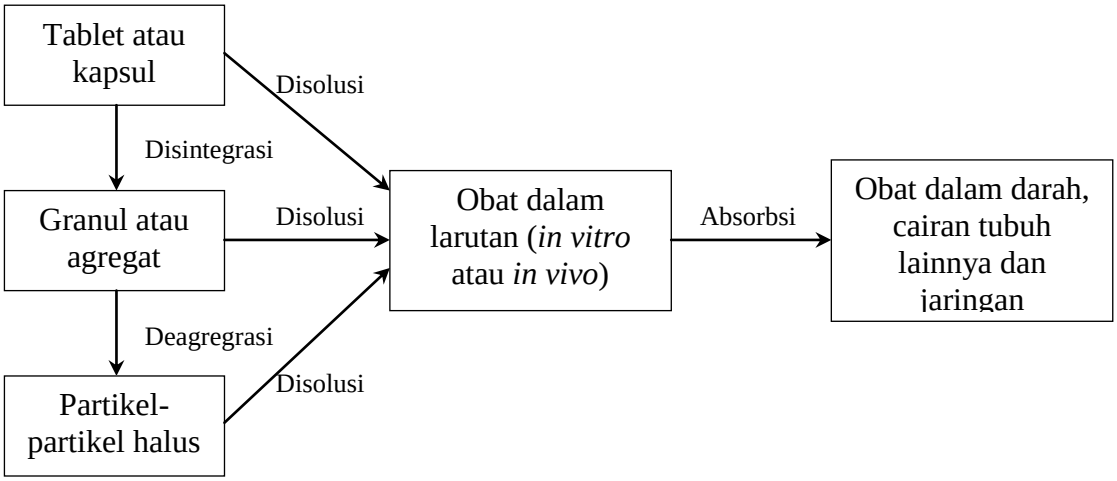
disolusi dan bagian atas dari keranjang berputar atau dayung dari alat dayung, tidak kurang 1 cm dari dinding wadah. Lakukkan penetapan seperti yang tertera pada masing-masing monografi. Lanjutkan pengujian terhadap bentuk sediaan tambahan.

F. Disolusi

1. Pengertian Disolusi

Disolusi secara singkat didefinisikan sebagai suatu proses solid melarut. Disolusi adalah proses suatu zat solid memasuki pelarut untuk menghasilkan suatu larutan (Siregar 2008). Disolusi merupakan salah satu control kualitas yang dapat digunakan untuk memprediksi bioavailabilitas, dalam bebera kasus dapat sebagai pengganti uji klinik untuk menilai bioekivalen (Sulaiman 2007).

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



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

2. Faktor-faktor disolusi

Faktor-faktor yang mempengaruhi proses disolusi bentuk suatu obat, antara lain:

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

2.2 Vibrasi. Gerakan dipengaruhi oleh lingkungan dan tempat yang memberikan kontribusi yang nyata, agitasi atau vibrasi disebabkan oleh putaran elemen alat disolusi. Sedikit saja peningkatan vibrasi dari alat disolusi akan meningkatkan kecepatan pelarutan. Vibrasi mungkin juga timbul dari berbagai sumber, baik dari motor penggerak, waterbath atau pompa (Swarbirck & Boylan 1994).

2.3 Suhu atau kontrol temperatur. Suhu medium dalam percobaan harus dikendalikan pada keadaan konstan dan dicek secara periodik, umumnya dilakukan pada suhu 37±0,5ºC sesuai tubuh manusia. Adanya kenaikan suhu dapat meningkatkan gradient konsentrasi juga menaikkan energi kinetik molekul dan meningkatkan tetapan difusi sehingga menaikkan energi kinetik molekul dan meningkatkan tetapan difusi sehingga menaikkan kecepatan disolusi (Shargel & Yu 1993, Swarbick & Boylan 1994).

2.4 Medium. Medium pelarutan sebaiknya tidak jenuh obat. Para peneliti menggunakan cairan lambung, air maupun usus tiruan tetrgantung dari sifat produk obat dan lokasi dalam saluran pencernaan dan perkiraan obat yang akan terlarut (Shargel & Yu 1993)

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

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

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

G. Validasi Metode

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

Menurut *United Stated Pharmacopeis* (USP), langkah-lagkah dalam validasi metode analisis yaitu :

1. Ketepatan (*accuracy*)

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

2. Keseksamaan (*precision*)

Keseksamaan adalah ukuran yang menunjukkan derajat kesesuaian antara hasil uji individual, diukur melalui penyebaran hasil individual dari rata-rata jika prosedur diterapkan secara berulang pada sampel-sampel yang diambil dari campuran yang homogen (Harmita 2004).

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

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

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

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

5. Linearitas dan rentang

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

6. Kekasaran (*ruggedeness*)

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

H. *Simplex Lattice Design*

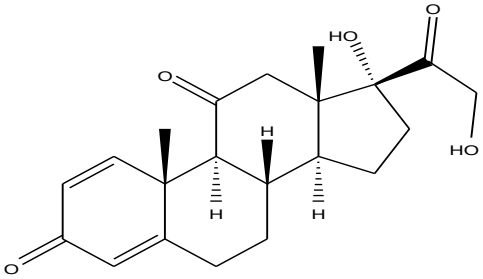
Simplex Lattice Design merupakan desain untuk mengetahui pengaruh campuran pada berbagai perbedaan jumlah komposisi bahan yang dinyatakan

dalam berapa bagian dan jumlah totalnya dibuat tetap yaitu sama dengan satu bagian (Bolton 1997). Hasil kombinasi formulasi dari *Simplex Lattice Design* dapat digunakan untuk menetapkan respon yang optimal dari variasi kombinasi bahan tambahan, sehingga dapat digunakan untuk memproduksi suatu sediaan yang memenuhi persyaratan.

I. Monografi Bahan

1. Prednison

1.1. Struktur Kimia.



Gambar 4. Rumus Bangun Prednison $C_{21}H_{26}O_5$ (Anonim 5 2009)

17,21-dihidroxypregna-1,4-diena-3,11,20-trion

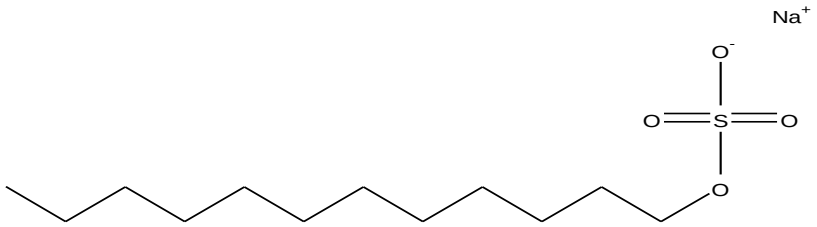
Sifat fisiko-kimia dan rumus prednison yaitu *17-hydroxy-17-(2-hydroxyacetyl)-10,13-dimethyl7,8,9,10,12,13,14,15,16,17-decahydro6H cyclopenta [a]phenanthrene-3,11-dione*. Berat molekul: 358,428 g/mol. Titik leleh: 233-235 °C. Kelarutan dalam air: 312 mg/L.Enzim metabolisme fase 1 yang berperan: CYP3A4. Target primer obat: Glukokortikoid Reseptor (GR), dengan nama gen NR3C1, berfungsi untuk reseptor glukokortikoid. Mempunyai dua model peran: sebagai factor transkripsi yang mengikat kepada elemen respon glukokortikoid (Glukokotikoid Response Element/GRE) dan sebagai modulator untuk faktor transkripsi yang lain. Berpengaruh pada respons inflamasi, proliferasi sel, dan diferensiasi target jaringan (Anonim 2009).

Prednison mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{21}H_{26}O_5$ dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan. Pemerian serbuk hablur putih atau praktis putih tidak berbau melebur pada suhu 230ºC disertai peruraian. Kelarutan sangat sukar larut dalam air, mudah larut dalam etanol,

kloroform, dioksan dan metanol. Penetapan kadar dapat dilakukan dengan metode spektrofotometri pada panjang gelombang 242 nm (Anonim 1995).

1.2. Dosis dan penggunaan. Prednison 5 mg kaplet. Indikasi : alergi, peradangan dan penyakit lain yang membutuhkan pengobatan dengan glukokortikoid. Kontraindikasi : hipersensivitas, tukak peptik, tuberkulosis aktif, osteoporosis, gangguan syaraf, gangguan ginjal, jantung, infeksi fungsi sistemik, herpes simplek okuler. Dosis dewasa 1-4 kaplet sehari, dosis diturunkan bertahap sampai dosis terendah efektif (ISO 2005).

2. Natrium Lauril Sulfat



Gambar 5. Rumus Bangun Natrium Lauril Sulfat

Natrium lauril sulfat adalah surfaktan anionik ($CH_3(CH_2)_{11}SO_4Na$). Natrium lauril sulfat merupakan surfaktan yang juga dapat meningkatkan kecepatan disolusi obat dengan mekanisme pembasahan, peningkatan luas permukaan dan mempengaruhi kelarutan serta koefisien difusinya. Surfaktan yang ditambahkan pada formulasi tablet dan kapsul mengubah pembasahan dan deagregasi dan partikel obat yang akhirya meningkatkan luas permukaan sehingga mempercepat kelarutan (Swarbirck & Boylan 1994). Surfaktan ini berupa serbuk atau Kristal putih atau berwarna krim dan senyawa ini bereaksi netral, sedangkan kelarutannya satu gram larut dalam 10 ml air (Windholz 1983).

Pembentukan misel pada beberapa sifat fisik yang penting dari surfaktan di dalam larutan adalah kemampuan misel untuk meningkatkan kelarutan bahan yang tak larut atau sedikit larut dalam suatu medium disperse tertentu. Fenomena ini dikenal sebagai solubilisasi (Martin *et al.* 1993). Menurut *Food Drug Administration* (FDA) bahwa pemberian surfaktan dibawah CMC telah menaikkan kelarutan secara nyata beberapa obat. Sebagai contoh penggunaan natrium lauril sulfat 1% mampu melarutkan karbamazepin dalam tablet sebanyak

85% dalam waktu 60 menit. Natrium lauril sulfat 0,5% mampu melarutkan kortison asetat dalam tablet sebanyak 75% dalam waktu 30 menit. Surfaktan juga mempunyai peranan penting dalam absorbs obat di dalam tablet (Noory *et al.* 2000).

Ada empat klasifikasi surfaktan, yaitu anionik, kationik, nonionik, dan amfoterik. Surfaktan nonionik tidak terdisosiasi dalam air, tetapi anionik, kationik dan amfoterik menyebabkan turunnya tegangan muka, demikian juga muatan positif hasil disosiasi pada surfaktan kationik (Noory *et al.* 2000).

Natrium lauril sulfat merupakan surfaktan ionik yang terionisasni apabila dilarutkan dalam air dan mempunyai bagian aktif pada anionnya. Surfaktan adalah yang dalam kadar rendah mempunyai sifat menyerap pada sistem atau dapat terabsorbsi ke permukaan antar muka, dan dapat menurunkan tegangan antar muka atau energi bebas permukaan. Surfaktan mempunyai sifat ampifilik, yaitu senyawa yang mempunyai afinitas terhadap senyawa polar maupun maupun non polar. Sifat ampifilik surfaktan ini disebabkan oleh adanya gugus hidrofilik yang suka air dan gugus lipofilik yang suka minyak (Rosen 1978). Bila kadar surfaktan ditingkatkan maka akan terjadi agregasi dan agregat yang terbentuk ini dinamakan misel. Suatu kadar atau konsentrasi pada saat misel ini mulai terbentuk disebut konstrasi misel kritis / *Critical Micelle Consentration* (CMC). Kondisi dibawah CMC, konsentrasi ampifilik yang mengalami adsorbs permukaan udara-air sedikit meningkat dan akan bisa meningkat sampai dicapai suatu titik antar muka dan fase *bulk* keduanya akan menjadi jenuh monomer. Tegangan permukaan dapat turun sampai ke CMC untuk melakukan fungsinya sebagai penurun tegangan permukaan atau antar muka, surfaktan teradsorbsi pada permukaan cair-udara, cair-cair, atau cair-padat (Martin *et al.* 1993, Noory *et al.* 2000).

3. Amilum manihot

Amilum atau tepung dapat diperoleh dari jagung, kentang atau gandum. Amilum manihot adalah amilum yang diperoleh dari umbi akar *Manihot utillisium*, pohl atau beberapa spesies lain. Berupa serbuk halus, kadnag-kadang berupa gumpalan kecil, putih, tidak berbau dan tidak berasa (Anonim 1979). Amilum dapat digunakan sebagai penghancur dan bahan pengikat dalam bentuk

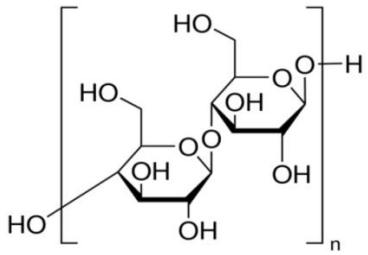
musilago. Sebagai bahan pengikat, amilum akan menghasilkan granul yang lembut dan tablet yang didapat akan cepat hancur (Shelth *et al.* 1980).

Amilum merupakan cadangan makanan utama pada tanaman, yang merupakan gabungan dari dua polisakarida, yaitu amilopektin (α-amilosa) yang merupakan polimer rantai bercabang dan amilosa (β- amilosa) merupakan molekul berantai lurus (Evans 1986). Amilum terdapat dalam granul dari berbagai ukuran dalam hampir semua organ tumbuh-tumbuhan. Amilum pada sumber asalnya terdapat dalam bentuk granul (butiran kecil). Granul amilum dapat diperoleh dari kebanyakan tanaman dengan menyaring bagian tanaman yang sudah dihancurkan dengan menggunakan kain kasar dan kemudian mengendapkan granul-granul amilum dari filtrat (Haryadi 1995).

Amilum yang sudah sering digunakan adalah amilum jagung, kentang, beras, tapioka, dan gandum, seperti yang tercantum dalam British Pharmacopoeia. Amilum jagung, garut, gandum, dan kentang tercantum dalam USP, serta Arrowroot tercantum di BPC. Tapioka atau amilum ubi digunakan di negara-negara subtropis dan tropis (Evans 1986). Amilum diketahui tersebar banyak di batang, rhizoma, buah, dan biji-bijian (Trease 1961). Sejak lama telah dikenal, bahwa pada sejumlah senyawa dalam suatu proses penabletan dimungkinkan setelah penambahan 10-20 % amilum. Dalam hal ini biasanya digunakan amilum kentang, jagung, tapioka, dan gandum.

Penambahan amilum dapat berfungsi sebagai bahan penghancur, bahan pengikat, dan bahan pengatur aliran. Menurut Evans amilum telah biasa digunakan sebagai disintegrant. Banker dan Anderson, mengatakan bahwa amilum dalam proses penabletan dapat berfungsi sebagai bahan pengisi, bahan pengikat, bahan penghancur, dan sebagai bahan pelicin.

4. Avicel PH 101



Gambar 6. Rumus Bangun Avicel PH 101

Avicel PH 101 merupakan nama dagang dari selulosa mikrokristal. Avicel dibuat dari hidrolisis terkontrol α-selulosa dengan larutan asam mineral encer. Sebagai bahan farmasi Avicel PH 101 digunakan untuk bahan pengisi tablet yang dibuat secara granulasi maupun cetak langsung, bahan penghancur tablet, adsorben dan bahan anti lekat. Avicel PH 101 diketahui mempunyai sifat alir dan kompresibilitas yang sangat baik. Avicel sering dilakukan *co-processing* dengan karagenan, sodium karboksimetilselu-losa dan guar gum (Rowe *et al.* 2003).

Avicel kurang menguntungkan dalam segi ekonomis sehingga perlu untuk mengkombinasikan dengan bahan lain yang lebih murah namun tetap dapat menghasilkan tablet dengan mutu fisik yang baik. Kombinasi Avicel PH 101 dengan pati jagung diharapkan dapat mempercepat waktu hancur tablet (Peck *et al.* 1989).

5. Magnesium Stearat

Magnesium stearat merupakan senyawa magnesium dengan campuran asam-asam organic yang diperoleh dari lemak, terutama terdiri dari magnesium stearat dan magnesium palmitat dalam berbagai perbandingan. Mengandung setara dengan tidak kurang dari 6,8% dan tidak lebih dari 8,3% MgO (Anonim 1995).

Pemerian serbuk halus, putih, licin dan mudah melekat pada kulit bau lemah khas. Kelarutan praktis tidak larut dalam air, dalam etanol (95%) P dan dalam eter P (Anonim 1979).

J. Landasan Teori

Prednison merupakan senyawa berkhasiat anti inflamasi yang dibuat dalam bentuk tablet dosis kecil sehingga membutuhkan perlakuan khusus dalam formulasinya. Prednison memiliki sifat sukar larut dalam air (Anonim 1979). Berdasarkan sifat-sifat fisika kimia ini menunjukkan bahwa prednison memiliki absorbsi yang lambat di dalam tubuh, sehingga efek terapi cepat yang dikehendaki tidak terpenuhi (Yandi & Eka 2007).

Kelarutan kecil dapat ditingkatkan dengan peningkatan luas permukaan obat yang tidak larut (Voight 1994). Luas permukaan efektif obat dapat diperbesar

dengan memperkecil ukuran parikel (*micronized*) (Shargel & Yu 1993). Ukuran *micronized* menerapkan sistem campuran interaktif. Campuran interaktif menyebabkan interaksi (penempelan) komponen yang halus ukuran partikelnya pada permukaan komponen pembawa yang jauh lebih besar ukuran partikelnya (Ilham 2009). Campuran interaktif memberikan beberapa keuntungan, antara lain: sangat efektif untuk menghasilkan campuran yang homogen pada formulasi sediaan obat berdosis kecil, stabilitas campuran interaktif lebih baik dari pada campuran acak, menempelnya partikel-partikel halus obat ke permukaan granul pembawa tanpa membutuhkan medium cair dan panas sehingga ketidakstabilan obat dalam medium cair dan panas dapat dihindari, dapat memberikan waktu disolusi yang lebih cepat dibandingkan obat yang terkandung didalam granul pada sistem granulasi basah (Nystrom & Westerberg 1986).

Kelarutan kecil dapat dilakukan dengan meningkatkan kelarutan dengan teknik solubilisasi (Voigt 1994). Natrium lauril sulfat merupakan salah satu contoh *solubilizing agent* yang termasuk dalam surfaktan anionik (Voigt 1994). Natrium lauril sulfat mengubah pembasahan dan degradasi dari partikel obat yang akhirnya meningkatkan luas permukaan (Swarbrick & Boyan 1994). Natrium lauril sulfat dapat menurunkan tegangan permukaan obat dan medium sekaligus terjadi pembentukan misel yang membawa obat masuk ke dalam medium (Martin *et al.* 1993). Pemberian natrium lauril sulfat 1% mampu melarutkan karbamaazepin dalam tablet sebanyak 85% dalam waktu 60 menit. Natrium lauril sulfat 0,5% mampu melarutkan kortison asetat dalam tablet sebanyak 75% dalam waktu 30 menit. Surfaktan juga mempunyai peranan penting dalam absorbsi obat di dalam tablet (Noory *et al.* 2000).

Penelitian Abdul Kholik (2005) juga menyatakan bahwa penambahan natrium lauril sulfat merupakan faktor yang dominan untuk memperbaiki disolusi zat yang sifatnya kurang larut. Mekanisme kerja dalam meningkatkan kelarutan dengan jalan membentuk misel. Konsentrasi misel diatas CMC (*Critical Micelle Concentration*) menawarkan suatu pendekatan untuk formulasi obat yang sukar larut agar dapat larut (Arif Budi 2005).

K. Hipotesis

Hipotesis yang dapat dirancang dalam penelitian ini :

1. Kombinasi avicel PH 101 dan amilum manihot sebagai bahan pembawa (*host*) berpengaruh terhadap kenaikan disolusi tablet campuran interaktif prednison dan sifat fisik (keseragaman bobot, kekerasan, kerapuhan, dan waktu hancur) tablet campuran interaktif tablet prednison.
2. Penggunaan metode SLD akan memperoleh formula optimum dari bahan pembawa (*host*) avicel PH 101 dan amilum yang akan menghasilkan formula tablet campuran interaktif prednison optimal.

BAB III
METODE PENELITIAN

A. Populasi dan Sampel

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

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

B. Variabel Penelitian

1. Identifikasi variabel utama

Variabel utama dalam penelitian ini adalah variabel yang terdiri dari variabel bebas, variabel kendali dan variabel tergantung. Variabel utama dalam penelitian ini adalah avicel PH 101, amilum manihot, dan natrium lauril sukfat dalam formula tablet campuran interaktif prednison.

2. Klasifikasi variabel utama

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

Variabel bebas yang dimaksud dalam penelitian ini adalah variabel yang sengaja diubah-ubah untuk mengetahui pengaruhnya terhadap variabel tergantung. Variabel bebas dalam penelitian ini adalah variasi konsentrasi avicel PH 101 dan amilum manihot dalam formulasi sediaan tablet campuran interaktif prednison.

Variabel kendali adalah variabel yang mempengaruhi variabel tergantung sehingga perlu ditetapkan kualifikasinya agar hasil yang diperoleh tidak tersebar dan dapat diulang oleh peneliti lain secara tepat. Variabel kendali dalam penelitian ini adalah proses pencampuran avicel PH 101, amilum manihot, dan natrium lauril sulfat, proses pembuatan tablet dengan metode kempa langsung (suhu

pengeringan granul, lama pengeringan, kekerasan tablet, tekanan pada saat mencetak tablet), kondisi laboratorium beserta peralatan yang digunakan (instrument, bahan, dan media yang digunakan dalam penelitian), kondisi peneliti dalam penelitian.

Variabel tergantung adalah titik pusat permasalahan yang merupakan kinetika dan pilihan dalam suatu penelitian. Variabel tergantung dalam penelitian ini adalah sifat fisik campuran interaktif granul-prednison-pelicin yaitu sifat alir dan kompaktibilitas. Profil disolusi serta mutu fisik tablet campuran interaktif prednison meliputi keseragaman bobot, kekerasan, kerapuhan, waktu hancur, serta keseragaman kandungan.

3. Definisi operasional variabel utama

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

Kedua, kecepatan alir adalah waktu yang dibutuhkan untuk mengalirkan sejumlah campuran bahan untuk mengalir dalam alat uji sifat alir yang merupakan uji mutu fisik granul.

Ketiga, sudut diam diperoleh dengan mengukur tinggi dan diameter tumpukan granul yang terbentuk.

Keempat, kompaktibilitas adalah pengurangan volume bahan sebagai hasil penghilangan udara yang ada antar partikel dengan skala *punch* yang tetap pada mesin *single punch*.

Kelima, keseragaman bobot adalah berat yang seragam sesuai persyaratan pada Farkamope Indonesia Edisi III, yang ditimbang dengan timbangan listrik menunjukkan perbedaan antara bobot tablet dengan bobot tablet rata-rata yaitu dengan menimbang 20 tablet satu per satu.

Keenam, kekerasan tablet adalah tekanan yang diperlukan untuk memecahkan sebuah tablet yang diukur dengan alat uji kekerasan (*hardness tester*).

Ketujuh, kerapuhan adalah massa sejumlah partikel yang dilepaskan dari tablet akibat adanya beban penguji mekanis yang mengacu pada tabet awal sebelum pengujian, dengan alat *friabilator tester*.

Kedelapan, waktu hancur adalah waktu yang dibutuhkan untuk hancurnya tablet dalam medium yang sesuai, hingga tidak ada bagian tablet yang tersisa

diatas kassa penguji, bila ada sisa hanya terdiri dari massa yang lunak yang tidak mempunyai inti yang jelas. Alat yang digunakan *disintegrator tester*.

Kesembilan, keseragaman kandungan zat aktif adalah kadar zat aktif yang seragam sesuai persyaratan pada Farmakope Edisi IV.

Kesepuluh, disolusi tablet adalah uji kelarutan pada sediaan tablet untuk mengetahui berapa jumlah obat yang sudah melarut dalam pelarut yang digunakan pada media disolusi. Uji ini menunjukkan berapa jumlah obat yang terlarut dalam medium air 1 dalam 100. Hasil pengujian ini dinyatakan dalam %. Alat yang digunakan *dissolution tester*.

C. Bahan dan Alat

1. Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah prednison *micronized*, natrium lauril sulfat derajat farmasi, avicel PH 101 derajat farmasi, amilum manihot derajat farmasi, HCl pekat derajat analisa, ethanol derajat analisa.

2. Alat

Alat yang dipakai dalam penelitian ini adalah seperangkat alat gelas, neraca analitik (*Adventur Pro Ohous*), oven, *cube mixer*, *stopwatch*, *friability tester* (Erweka tipe Gmb-H), *hardness tester* (stokes skala 1-15 kg), spektrofotometer UV-Vis (Hitachi U-2900), *dissolution tester* (USP TDT 08L), penangas air, labu disolusi, pengaduk dayung, alat penghisap debu, ayakan mesh 18 dan 20, mortir dan stamper.

D. Jalannya Penelitian

1. Formulasi Tablet Prednison

Formula tablet prednison disajikan dalam tabel berikut ini :

Tabel 2. Formula tablet prednison

Formula	F 1 (mg)	F 2 (mg)	F 3 (mg)
Prednison	5	5	5
Granulatum simplex	93,5	93,5	93,5
(Avicel PH 101 : amilum manihot)	100 % :0 %	50 % :50 %	0% : 100%
Mg Stearat	1	1	1
Natrium lauril sulfat	0,5	0,5	0,5
Bobot tablet	100	100	100

Keterangan : F1 (Avicel PH 101 100% dan Amylum Manihot 0%)
F2 (Avicel PH 101 50% dan Amylum Manihot 50%)
F3 (Avicel PH 101 0% dan Amylum Manihot 100%)

2. Pembuatan musilago amilum 10%

Dibuat musilago amili 10% sebanyak 200 ml. Caranya dengan menimbang amillum manihot sebanyak 20 gram kemudian dilarutkan dengan aquadest sampai volume 200 ml.

3. Proses granul pembawa

Ditimbang masing-masing bahan sejumlah yang diperlukan. Dicampur avicel PH 101 dan amilum manihot dengan perbandingan (93,5 mg :0 mg), (46,75 mg : 46,75 mg), dan (0 mg : 93,5 mg) sebanyak 30 g dalam *cube mixer* selama 10 menit, 20 rpm. Kemudian ditambahkan natrium lauril sulfat dan dilanjutkan pencampuran secara manual setelah ditambahkan amilum yang sudah dibuat dalam bentuk musilago amili (10%) sampai terbentuk massa granul untuk siap diayak selama 15 menit. Massa yang didapatkan kemudian diayak dengan pengayak ukuran 40 *mesh*. Kemudian dikeringkan pada *oven* pada suhu 50 ºC selama kurang lebih 8 jam. Setelah granul kering kemudian dilakukan pengayakan dengan ukuran 18/20 mesh.

4. Proses pencampuran interaktif prednison-avicel PH 101-amilum manihot-natrium lauril sulfat

Granul kering sebanyak 18,7 g ditambah 1 g prednison dicampur dalam *cube mixer* (20 rpm) sampai didapat campuran yang homogen (CV < 5%). Homogenitas dievaluasi dengan mengambil 100 gram sampel granul yang diambil secara acak. Sampel dilarutkan dalam etanol. Prednison yang terlarut dalam etanol ditentukan dengan spektrofotometri (λ=240 nm). Lalu dicari CVnya dengan rumus : CV = SD/X x 100%, dimana CV = coefficient of variation, SD = standar deviasi dan X = kadar prednison rata-rata. Kedalam campuran interaktif biner yang sudah homogen ditambah bahan pelicin magnesium stearat, dicampur dalam *cube mixer* (20rpm) selama 5 menit.

5. Uji kualitas campuran interaktif granul

5.1 Pengujian waktu alir dan sudut diam. Menimbang 100 gram campuran bahan, lalu dimasukkan kedalam corong yang ujungnya tertutup secara perlahan-lahan melalui pinggir atau tepi corong, kemudian permukaan serbuk

diratakan. Lepaskan penutupnya bersamaan dengan menghidupkan stopwatch. Catat waktu yang dibutuhkan untuk mengalirkan 100 gram serbuk tersebut sampai habis (S/100 gram). Sudut diam diperoleh dengan mengukur tinggi dan diameter tumpukan granul yang terbentuk. Percobaan diulang sebanyak 6 kali.

5.2 Uji kompaktibilitas. Uji kompaktibilitas granul dilakukan untuk mengetahui mudah tidaknya granul dikempa menjadi tablet. Uji kompaktibilitas dilakukan dengan memasukkan granul ke dalam ruang *die* pada volume dan tekanan yang sama, untuk itu *punch* atas dan *punch* bawah diatur sedemikian rupa sehingga semua granul dari tiap formula yang diteliti mempunyai volume dan menerima tekanan yang sama yaitu berturut-turut *punch* bawah pada kedalaman 7,0 mm dengan kedalaman *punch* atas 4,0 mm. Bahan yang akan diuji dimasukkan ke dalam ruang cetak dan diratakan, kemudian dikempa. Tablet yang dihasilkan diukur kekerasannya (kg) menggunkan *hardness tester*.

6. Pembuatan tablet

Tablet prednison dibuat dari berbagai formula berdasarkan *simplex lattice design*. Perbedaan formula berdasarkan perbedaan bahan tambahan yang digunakan yaitu avicel PH 101, amilum manihot, dan natrium lauril sulfat. Campuran interaktif prednison-granul-bahan tambahan dikempa langsung menjadi tablet dengan berat 100 mg dan kekerasan yang sama.

7. Penentuan λ max dan pembuatan kurva baku dengan metode UV-Visibel

7.1 Kurva baku prednison dalam etanol. Ditimbang secara seksama 25 mg prednison, dilarutkan dengan etanol P sampai 100,0 ml sebagai larutan induk. Dari larutan induk tersebut diambil 0,5 ml kemudian diencerkan dengan etanol sampai 25 ml, dibaca serapannya pada spektrofotometer UV dengan panjang gelombang 200-400 nm, selanjutnya ditentukan panjang gelombang maksimum (λ max) dengan mencari panjang gelombang yang serapannya maksimal (Anonim 1979). Kemudian berturut-turut dari larutan induk diambil : 0,5; 0,6; 0,7; 0,8; 0,9; 1,0; 1,2; 1,4; 1,6 ml masing- masing diencerkan dengan etanol dalam labu takar sampai 25 ml. Masing-masing konsentrasi dibaca serapannya pada λ maksimum yang telah ditentukan sebelumnya. Dibuat kurva hubungan kadar vs serapan dan kemudian dicari persamaan garisnya menggunakan metode regresi linear.

7.2 Kurva baku prednison dalam air suling. Ditimbang secara seksama 25 mg prednison, dilarutkan dengan air suling sampai 500,0 ml dalam labu takar sebagai larutan induk. Dari larutan induk tersebut diambil 8,0 ml kemudian diencerkan dengan air suling sampai 25 ml (10 ppm), dibaca serapannya pada spektrofotometer UV dengan panjang gelombang 200-400 nm, selanjutnya ditentukan panjang gelombang maksimum (λ max) dengan mencari panjang gelombang yang serapannya maksimal (Anonim 1979). Kemudian berturut-turut dari larutan induk diambil : 7,0; 8,0; 9,0; 10,0; 12,0; 14,0; 16,0; 18,0 ml masing-masing diencerkan dengan air suling dalam labu takar sampai 25 ml. Masing-masing konsentrasi dibaca serapannya pada λ maksimum yang telah ditentukan sebelumnya. Dibuat kurva hubungan kadar vs serapan dan kemudian dicari persamaan garisnya menggunakan metode regresi linear.

8. Pemeriksaan sifat fisik tablet

8.1 Uji keseragaman bobot. Dua puluh tablet ditimbang satu persatu pada neraca elektrik, kemudian dihitung bobot rata-ratanya. Dihitung penyimpangan masing-masing bobot tablet terhadap bobot rata-ratanya, tidak boleh lebih dari 2 tablet yang masing-masing bobotnya menyimpang dari bobot rata- ratanya lebih besar dari harga yang ditetapkan kolom A, dan tidak satu tabletpun yang bobotnya menyimpang dari bobot rata-ratanya lebih dari harga yang ditetapkan kolom B (Anonim 1979).

8.2 Uji kekerasan tablet. Tablet diletakkan pada alat uji (hardness tester) pada posisi vertikal, putar skrup sampai tablet pecah. Skala yang terbaca menunjukkan kekerasan tablet dalam satuan kg.

8.3 Uji kerapuhan tablet. Dua puluh tablet dibebas debukan, kemudian ditimbang. Pengujian dilakukan sebanyak 100 putaran atau selama 4 menit. Putar tombol waktu sampai angka 4 (4 menit). Putar tombol regulator sampai angka 25 (25 rpm). Masukkan tablet pada alat yang uji (abrasif tester). Keluarkan tablet dari alat kemudian bebas debukan lagi dan ditimbang.

8.4 Uji waktu hancur tablet. Enam tablet, masing-masing dimasukkan ke dalam masing-masing tabung pada disintegrator, kemudian alat tersebut dimasukkan ke dalam beker gelas yang berisi air pada suhu 36 – 38ºC, tabung

diturunnaikkan sebanyak 30 kali/menit. Tablet dinyatakan hancur apabila tidak ada bagian tablet yang tertinggal di atas kasa, waktu untuk hancur tablet dicatat (Anonim 1979).

8.5 Uji disolusi tablet prednison. Enam tablet dari masing-masing formula satu per satu diuji dengan alat *dissolution* tester model USP XXII dengan pengaduk dayung. Pengaduk berputar 50 rpm, suhu medium air suling dipertahankan 37 ± 0,5 ºC. Lima ml sampel diambil dengan pipet volume pada menit 2, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 45 dan 60. Setiap pengambilan lima ml sampel pada alat dissolution tester tersebut diganti dengan lima ml aquades. Masing-masing sampel sebanyak 5 ml dimasukkan ke dalam tabung reaksi melalui corong yang sudah diberi kertas saring. Kadar prednison dalam sampel diperiksa dengan spektrofotometer (λ = 245 nm).

8.6 Uji Keseragaman kandungan. Pilih tidak kurang dari 30 satuan dan lakukan sebagai berikut untuk bentuk sediaan yang dimaksud, jika jumlah zat aktif dalam masing-masing dari 10 sebuah sediaan seperti yang ditetapkan dari cara keseragaman bobot atau dalam keseragaman kandungan terletak antara 85,0% hingga 115,0% dari yang tertera pada etiket dan simpangan baku relatif kurang dari atau sama dengan 6,0%. Jika 1 satuan terletak diluar rentang 85,0% hingga 115,0% seperti yang tertera pada etiket dan tidak ada satuan terletak antara rentang 75,0% hingga 125,0% dari yang tertera pada etiket atau jika simpangan baku relatif lebih besar dari 6,0% atau jika kedua kondisi tidak dipenuhi, lakukan uji 20 satuan tambahan.

9. Penentuan profil sifat fisik granul dan tablet

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

$$Y = a (A) + b (B) + ab (A)(B) \quad \text{.....(2)}$$

*Keterangan :

Y = respon hasil percobaan

(A) dan (B) = kadar dari proporsi campuran avicel PH 101, amilum, dan natrium lauril sulfat yang jumlahnya selalu satu bagian (A adalah fraksi natrium lauril sulfat; B adalah fraksi)

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

10. Penentuan formula optimum

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

$R_{tot} = R^1 + R^2 + R^3 \ldots\ldots + R^n$ …….....……(3)

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

$$N = \frac{X - Xmin}{Xmax - Xmin}$$ …….....……(4)

*Keterangan :

X = respon yang didapat dari hasil percobaan

Xmin = respon minimal yang diinginkan

Xmax = respon maksimal yang diinginkan

Jadi, Rtotal = (bobot x N waktu alir) + (bobot x N kekerasan) + (bobot x N kerapuhan) + (bobot x N waktu hancur) + (bobot x N disolusi)

11. Uji validasi

Validasi granul terpilih dilakukan dengan *Simplex Lattice Design* terhadap persamaan-persamaan yang terkait dengan sifat-sifat fisik tablet, yaitu kekerasan, kerapuhan, waktu hancur, dan disolusi tablet campuran interaktif prednison yang berisi granul formula terpilih tetrsebut. Hasilnya dibandingkan dengan formula terpilih. Data hasil verifikasi hasil prediksi sifat fisik dan disolusi tablet berdasarkan titik optimum berdasarkan program *Design Expert* 8.0.6 dibandingkan dengan hasil penelitian kemudian divalidasi menggunakan uji T(t-*test*).

11.1. Ketepatan / kecermatan (*accuracy*). Kecermatan ditentukan dengan dua cara yaitu metode simulasi (*spiked-placebo recovery*) atau metode penambahan baku (*standard addition method*). Penentuan *recovery* dilakukan dengan metode *spiking*, semua bahan tambahan tablet campuran interaktif prednison ditambah 3 kadar prednison yang berbeda yaitu 4 mg, 5 mg, dan 6 mg

dengan berat total 100 mg. Masing-masing seri konsentrasi dibaca di spektro UV-Vis dimasukkan dalam labu takar 100 ml dan ditambahkan air suling sampai 100 ml. Larutan dibaca serapannya pada panjang gelombang maksimum dan *operating time*. Kadar prednison (mg) ditentukan dengan persamaan kurva kalibrasi, serta dilakukan perhitungan terhadap perolehan kembali (*recovery*) (%) (Harmita 2004).

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

SD = $\sqrt{\frac{\sum(x-\bar{x})^2}{(N-1)}}$.....(5)

Yang mana :

X = nilai dari masing-masing pengukuran

N = frekuensi penetapan

N-1 = derajat kebebasan

Nilai dari $\frac{\sum(x-\bar{x})^2}{(N-1)}$ disebut sebagai varian (v), jadi SD = $\sqrt{v}$ .....(6)

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

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

RSD = $\frac{100\ x\ SD}{\bar{x}}$ .....(7)

Yang mana :

RSD = Standar Deviasi Relatif (%)

SD = Standar Deviasi

X = rata-rata

11.3. Penentuan batas deteksi (LOD) dan batas kuantifikasi (LOQ). Batas deteksi (LOD) dan batas kuantifikasi (LOQ) ditentukan dari hasil perhitungan persamaan kurva kalibrasi. LOD dan LOQ dapat ditentukan dengan Persamaan (5) dan (6) (Gandjar & Rohman 2012).

$$LOD = 3{,}3 \times \frac{S_{x/y}}{b} \quad \text{.....(8)}$$

$$LOQ = 10 \times \frac{S_{x/y}}{b} \quad \text{.....(9)}$$

Keterangan :

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

b = *slope* persamaan regreasi linear kurva kalibrasi

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

E. Analisis Hasil

Analisa hasil pengujian berbagai parameter tersebut dilakukan dengan dua metode yaitu:

1. Pendekatan Teoritis

Data uji sifat fisik granul yang meliputi penetapan waktu alir, sudut diam, kompaktibilitas dan kompresibilitas, data uji sifat fisik tablet yang meliputi keseragaman bobot, keseragaman kandungan, kekerasan, kerapuhan, waktu hancur, dan data uji kandungan tablet prednison meliputi penentuan panjang gelombang serapan maksimum prednison, pembuatan kurva kalibrasi prednison, data uji disolusi tablet prednison yang didapatkan kemudian dilihat kesesuaian dengan persyaratan baku yang berlaku, serta dibandingkan satu sama lainnya.

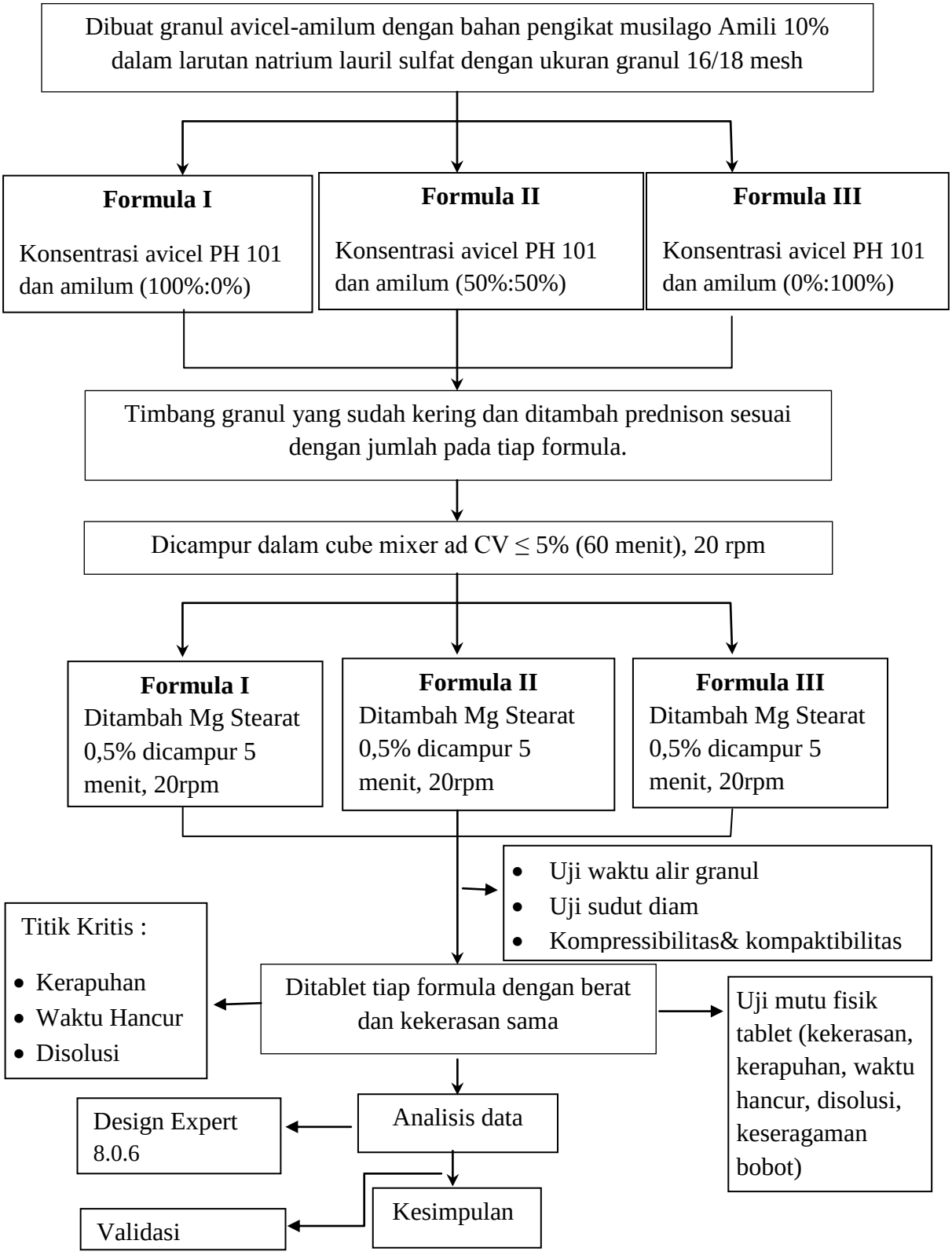
2. Optimasi berdasarkan metode *Simplex Lattice Design*

Data hasil percobaan yang meliputi: waktu alir massa tablet (gram/detik), kerapuhan (%), kekerasan (kg), waktu hancur (detik), persentse kumulatif obat

terlarut selama 30 menit (Q_{30}) (%) dan jumlah obat yang dilepaskan atau nilai dissolution efficiency DE persentase jumlah obat total yang terdisolusi sampai menit ke 25 (DE_{25}) (%).

Pengaruh kombinasi avicel PH 101 dan amilum manihot terhadap mutu fisik dan disolusi tablet prednison pada campuran interaktifnya, data yang diperoleh dimasukkan ke dalam persamaan terkait *Simplex Lattice Design*menggunakan program *Desain Expert 8.0.6*. Berdasarkan nilai koefisien dalam persamaan dari masing-masing respon parameter campuran interaktif kemudian dibuat profilnya akan dianalisa pengaruh masing-masing terhadap responnya. Data formula tablet campuran interaktif yang terpilih (optimum) dilakukan uji T terhadap parameter teoritis yang diperoleh dari metode optimasi. Data kuantitatif yang diperoleh dianalisis secara statistik menggunakan metode ANOVA satu arah dengan taraf kepercayaan 95%.

F. Jalannya Penelitian



Gambar 7. Skema penentuan formula optimum

BAB IV
HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Pemeriksaan Sifat Fisik Massa Tablet

Pemeriksaan sifat fisik massa tablet merupakan kontrol kualitas yang dilakukan dalam pembuatan tablet untuk mengetahui kualitas serbuk dan massa tablet yang akan diproses menjadi tablet memenuhi persyaratan sehingga diharapkan dapat memperoleh tablet dengan mutu yang baik. Bahan yang akan dikempa menjadi tablet perlu dikarakterisasi waktu alir, sudut diam kompaktibilitas, kompresibilitas dan CV. Hasil pemeriksaan sifat fisik massa tablet dapat dilihat pada Tabel 3.

Tabel 3. Hasil pemeriksaan sifat fisik massa tablet campuran interaktif prednison *micronized*.

Parameter	Formula		
	F1	F2	F3
Waktu alir (detik/100g)	8,14±0,33	9,46±0,35	9,57±0,10
Sudut diam (derajat)	21,65±5,41	25,25±3,8	27,97±3,38
Kompaktibilitas (kg)	4,72±0,42	4,85±0,35	4,9±0,6
CV (%)	0,64	0,57	0,71

Keterangan : F1 (Avicel PH 101 100% dan Amylum Manihot 0%)
F2 (Avicel PH 101 50% dan Amylum Manihot 50%)
F3 (Avicel PH 101 0% dan Amylum Manihot 100%)

1. Waktu alir

Waktu alir adalah waktu yang diperlukan serbuk atau granul untukmengalir melalui corong. Waktu alir dipengaruhi oleh bentuk partikel dan ukuran partikel melalui gaya kohesi diantara partikel. Sifat aliran ini dapat diperbaiki melalui bahan pelicin yang menurunkan gesekan antar partikel (Siregar Wikarsa 2010).

Waktu yang diperlukan serbuk atau granul untuk melewati sebuah corong disebut waktu alir, waktu alir dinyatakan sebagai banyaknya serbuk yang mengalir tiap satuan waktu. Untuk 100 gram granul atau serbuk dengan waktu alir lebih dari 10 detik akan mengalami kesulitan dalam proses pentabletan (Guyot cit. Fudholi 1983). Aliran granul yang baik jika waktu yang diperlukan untuk mengalirkan 100 gram ≤10 detik (Anshory *et al.* 2008).

Hasil dari pengujian waktu alir dapat dilihat pada Tabel 3. Berdasarkan hasil pengujian semua formula memenuhi persyaratan tersebut dan massa serbuk ketiga formula tersebut memiliki sifat alir yang cukup baik. Bahwa waktu alir memenuhi persyaratan sebab <10 detik didapat bahwa waktu alir yang lebih dari formula 2 dan 3 terdapat pada formula ke-1 yaitu 8,15±0,33 detik/100 g sebab memiliki kandungan Avicel PH 101 lebih banyak dan memiliki sifat alir yang baik. Hal ini menunjukkan bahwa perbedaan variasi kombinasi antara Avicel PH 101 dan amilum manihot sebagai pembawa *host* mempengaruhi waktu alir pada tiap formula, peningkatan komponen Avicel PH 101 dan amilum manihot sebagai pembawa *host* dapat dipengaruhi oleh bentuk dan ukuran partikel, kondisi permukaan partikel. Avicel PH 101 berpengaruh terhadap kompaktibilitas dan waktu alir granul.

2. Sudut diam

Sudut diam diperoleh dengan mengukur tinggi dan diameter tumpukan granul yang terbentuk. Sudut diam yang terbentuk apabila ≤ 30º menyatakan bahwa sediaan dapat mengalir bebas, dan bila sudut yang terbentuk ≥ 40º menyatakan bahwa sediaan memiliki daya alir yang kurang baik. Nilai sudut diam dapat menunjukkan suatu nilai indikasi bias diterimanaya sifat aliran yang dimiliki oleh suatu bahan (Banker & Anderson 1989).

Hasil dari pemeriksaan sudut diam dapat dilihat pada Tabel 3. Hasil sudut diam yang memiliki hasil yang berbeda tetapi mendekati 30^0. Tiap-tiap formula yaitu F1, F2, dan F3 sifat alir yang paling baik dibandingkan ketiga formula tersebut adalah F1 dengan konsentrasi Avicel PH 101 100% dan amilum manihot 0% karena Avicel PH 101 berpengaruh terhadap kompaktibilitas dan waktu alir granul sehingga mempengaruhi sudut diam. Komponen Avicel PH 101 dan amilum manihot sebagai pembawa *host* dapat dipengaruhi oleh bentuk dan ukuran partikel, kondisi permukaan partikel, dan kelembaban serbuk.

Faktor yang mempengaruhi sudut diam adalah gaya tarik-menarik antar partikelnya dan bentuk partikel, sedangkan pada waktu alir yang mempengaruhi adalah bentuk, ukuran partikel, berat jenis dan kelembaban yang memberikan efek secara langsung terhadap kecepatan alir.

3. Kompaktibilitas

Uji kompaktibilitas dilakukan untuk mengetahui kemampuan granul saling melekat menjadi massa yang kompak, digunakan mesin tablet *single punch* dengan berbagai tekanan dari yang terendah ke tertinggi dengan mengatur kedalaman *punch* atas turun ke ruang *die*. Kompaktibilitas ditunjukkan dengan kekerasan dan kerapuhan tablet yang dihasilkan (Aldeborn & Nystrom 1996).

Hasil dari pemeriksaan kompaktibilitas dapat dilihat pada Tabel 3.Hasil kompaktibilitas yang memiliki hasil yang berbeda tetapi masih dalam rentang 4-8 kg. Tiap-tiap formula yaitu F1, F2, dan F3 kompaktibilitas yang paling baik dibandingkan ketiga formula tersebut adalah F2 dengan konsentrasi Avicel PH 101 50%, dan amilum manihot 50% karena kombinasi dari kedua bahan tersebut menghasilkan tablet yang tidak terlalu keras dan tablet yang tidak terlalu rapuh.

Faktor yang mempengaruhi kompaktibilitas adalah tekanan kompresi dan sifat bahan yang dikempa (Ansel 1981).

4. Homogenitas

Granul kering sebanyak 18,7 g ditambah 1 g prednison dicampur dalam *cube mixer* (20 rpm) sampai didapat campuran yang homogen (CV < 5%). Homogenitas dievaluasi dengan mengambil 100 gram sampel granul yang diambil secara acak. Sampel dilarutkan dalam etanol 96%. Prednison yang terlarut dalam etanol ditentukan dengan spektrofotometri (λ=242 nm). Lalu dicari CVnya dengan rumus : CV = SD/X x 100%, dimana CV = *coefficient of variation*, SD = standar deviasi dan X = kadar prednison rata-rata. Kedalam campuran interaktif biner yang sudah homogen ditambah bahan pelicin, dicampur dalam *cube mixer* (20rpm) selama 5 menit.

Hasil dari pemeriksaan CV dapat dilihat pada Tabel 3. Berdasarkan hasil pengujian semua formula memenuhi persyaratan tersebut dan massa serbuk ketiga formula tersebut memiliki CV yaitu < 5% sehingga homogenitas tercapai.

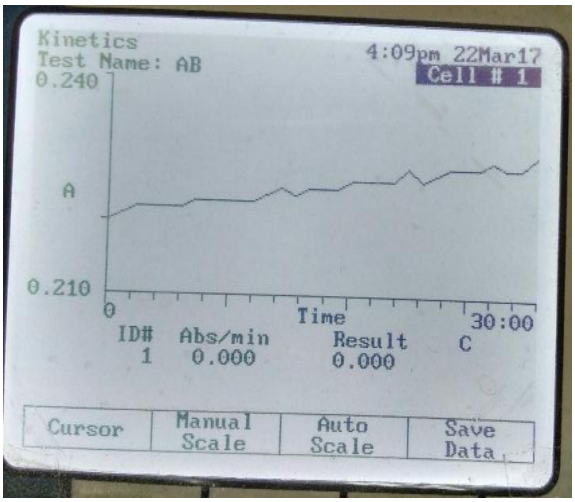
B. Kurva Kalibrasi

1. Pembuatan kurva kalibrasi

1.1. Penentuan panjang gelombang maksimum etanol 96%. Penentuan panjang gelombang maksimum dilakukan dengan *scanning* larutan Prednison *micronized* konsentrasi 5 µg/ml pada panjang gelombang 200-400 nm. Panjang gelombang maksimum diperoleh dengan panjang gelombang yang memiliki serapan terbesar.

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

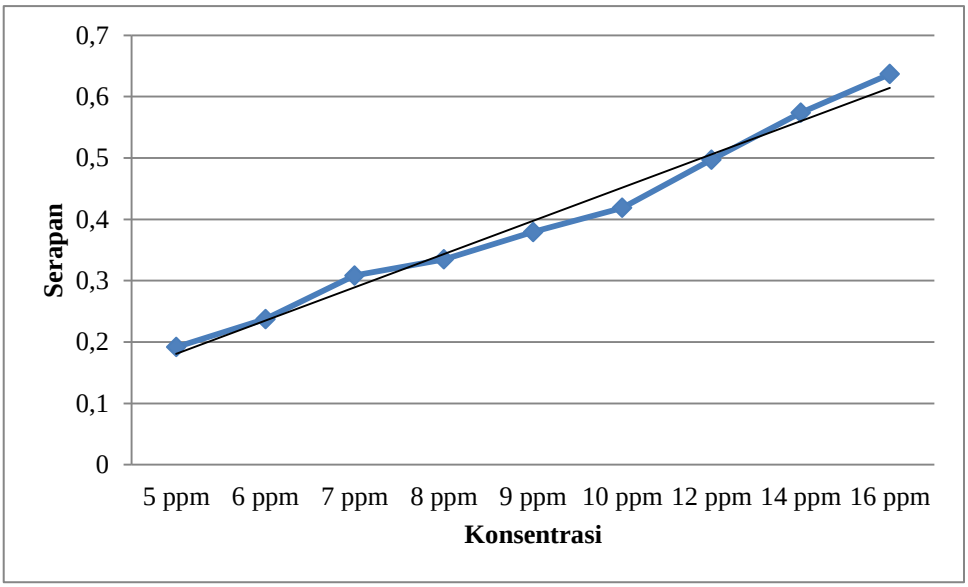
1.2. Penentuan *operating time*. *Operating time* digunakan untuk melihat kestabilan reaksi suatu senyawa yang akan dilakukan analisis. Larutan yang stabil ditunjukkan dengan serapan yang tidak berubah pada waktu tertentu. Hasil pemeriksaan *operating time* selama 30 menit menunjukan bahwa Prednison *micronized* tidak mengalami perubahan serapan.



Gambar 8. Operating time Prednison micronized.

1.3. Kurva kalibrasi. Kurva kalibrasi Prednison *micronized* dalam etanol dibuat dengan konsentrasi Prednison *micronized* 5-16 µg/ml dengan 9 variasi konsentrasi.

Persamaan regresi linear antara konsentrasi (µg/ml) dan serapan diperoleh persamaan regresi yaitu y = 0,0179118 + 0,041459 x, x adalah konsentrasi (µg/ml) dan y adalah serapan, dengan nilai koefisien korelasi sebesar 0,99945.

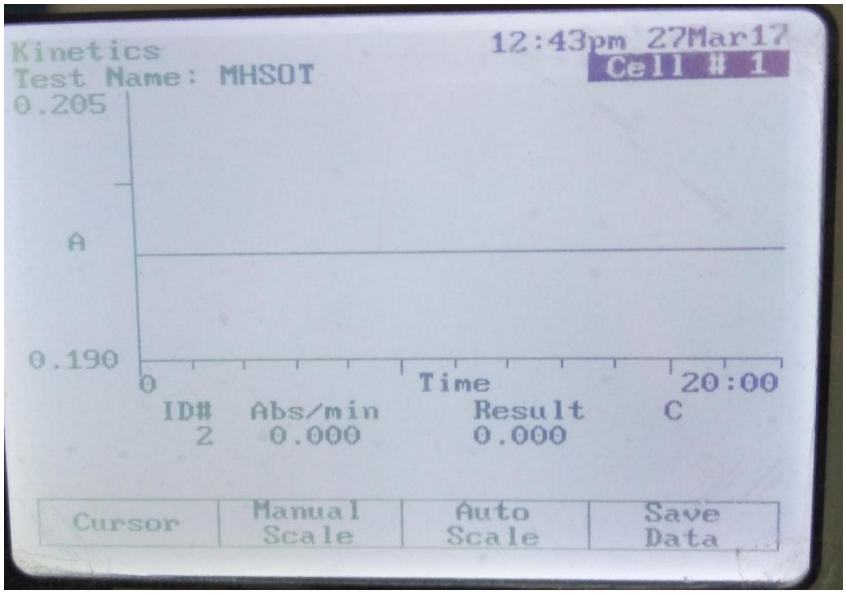


Gambar 9. Kurva kalibrasi Prednison micronized dalam etanol.

1.4. Penentuan panjang gelombang maksimum air suling. Penentuan panjang gelombang maksimum dilakukan dengan *scanning* larutan Prednison *micronized* konsentrasi 16 µg/ml pada panjang gelombang 200-400 nm. Panjang gelombang maksimum diperoleh dengan panjang gelombang yang memiliki serapan terbesar.

Hasil penentuan panjang gelombang maksimum dengan spektrofotometer UV-Vis menunjukkan panjang gelombang maksimum Prednison *micronized* adalah 244 nm dengan serapan sebesar 0,220.

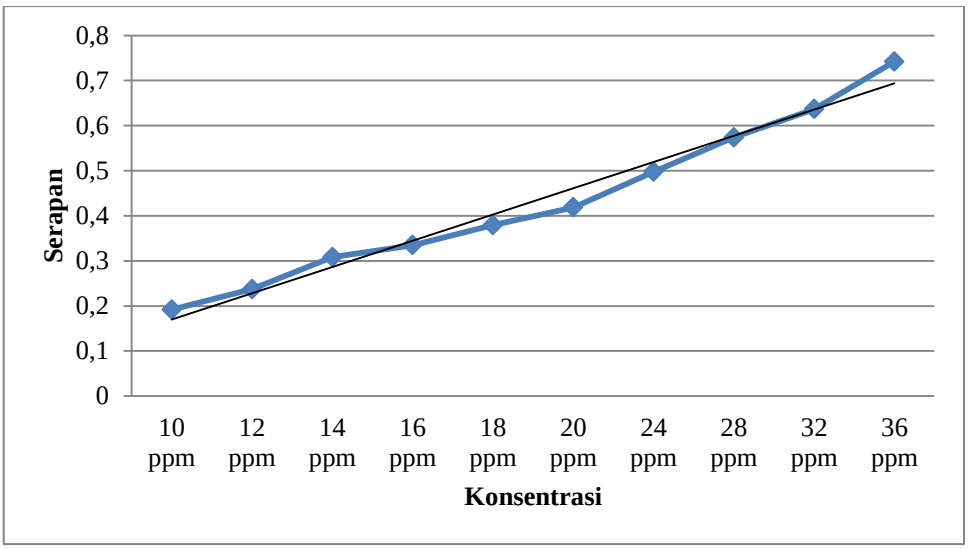
1.5. Penentuan *operating time.* *Operating time* digunakan untuk melihat kestabilan reaksi suatu senyawa yang akan dilakukan analisis. Larutan yang stabilditunjukkan dengan serapan yang tidak berubah pada waktu tertentu. Hasil pemeriksaan *operating time* selama 20 menit menunjukan bahwa prednison *micronized* tidak mengalami perubahan serapan.



Gambar 10. ***Operating time*** **Prednison** ***micronized*****.**

1.6. Kurva kalibrasi. Kurva kalibrasi Prednison *micronized* dalam air suling dibuat dengan konsentrasi Prednison *micronized* 10-36 µg/ml dengan 9 variasi konsentrasi.

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



Gambar 11. Kurva kalibrasi Prednison micronized dalam air suling.

C. Pemeriksaan mutu fisik tablet

Tabel 4. Hasil pemeriksaan mutu fisik tablet Prednison micronized.

Parameter	Formula		
	F1	F2	F3
Keseragaman bobot (mg)	101,096±1,09	100,50±0,80	100,40±0,50
Keseragaman kandungan (%)	91,50±3,21	100,37±1,17	91,32±3,41
Kekerasan (kg)	4,58±0,58	4,93±0,57	4,90±0,20
Kerapuhan (%)	0,34±0,03	0,34±0,04	0,55±0,03
Waktu hancur *in vitro* (menit)	1,39±0,19	3,16±0,16	2,35±1,96

Keterangan : F1 (Avicel PH 101 100% dan Amylum Manihot 0%)
F2 (Avicel PH 101 50% dan Amylum Manihot 50%)
F3 (Avicel PH 101 0% dan Amylum Manihot 100%)

1. Keseragaman bobot

Keseragaman bobot merupakan parameter yang sangat penting bagi kualitas tablet. Keseragaman bobot secara tidak langsung merupakan ukuran homogenitas baik kadar zat aktif maupun eksipien.

Ditentukan berdasarkan pada besar dan kecilnya penyimpangan bobot tablet yang dihasilkan dibandingkan terhadap rata-rata tablet. Ditentukan berdasarkan pada besar dan kecilnya penyimpangan bobot tablet yang dihasilkan dibandingkan terhadap rata-rata tablet. Keseragaman bobot tablet dapat dilihat dari nilai CV (*coefisien of variation*). Apabila nilai CV kurang dari 5%, tablet yang dihasilkan memenuhi keseragaman bobot yang baik. Uji keseragaman bobot tablet menurut Farmakope Indonesia edisi III mensyaratkan bahwa keseragaman bobot tablet untuk tablet tidak bersalut dengan bobot rata-rata lebih dari 26 mg sampai 150 mg, tidak boleh lebih dari 2 tablet yang menyimpang bobotnya dari 10% dan tidak satupun yang menyimpang lebih dari 20% dihitung dari bobot rata-rata tablet.

Data keseragaman bobot tablet (lampiran 5.e.) dapat dilihat bahwa semua formula memenuhi uji keseragaman bobot tablet menurut FI edisi III dan Koefisien variasi (CV) F I, II dan III kurang dari 5% yaitu formula I 0,59 %, formula II 0,37%, dan formula III 0,21%.

Variasi bobot yang besar yaitu lebih dari 5% akan berpengaruh pada kandungan zat berkhasiat dalam tablet satu dengan tablet yang lain. Perbedaan

bobot yang signifikan akan menyebabkanefek terapi yang tidak tercapai karena di bawah dosis terapi atau lebih bahaya dapat terjadi over dosis.

Berdasarkan Farmakope Indonesia III, ketiga formula diatas telah memenuhi persyaratan keseragaman bobot yaitu untuk bobot rata-rata 100 mg sampai dengan 200 mg tidak lebih dari dua tablet yang masing-masing bobotnya menyimpang dari bobot rata-ratanya lebih dari 10% atau tidak lebih dari satu tablet yang bobotnya menyimpang dari bobot rata-ratanya lebih dari 20%. Penyimpangan bobot terlampir pada lampiran.

Beberapa hal yang ikut berpengaruh terhadap keseragaman bobot tablet yaitu sifat alir sangat berpengaruh terhadap proses penabletan dimana granul yang memiliki sifat alir yang baik akan menyebabkan granul yang masuk pada ruang *die* relatif konstan, sehingga akan didapatkan bobot tablet yang relatif sama dan variasi bobot yang kecil. Bobot tablet atau volume, sering berubahnya pengaturan tekanan dan kondisi mesin yang kurang baik juga dapat berpengaruh terhadap variasi bobot tablet.

2. Keseragaman kandungan

Keseragaman kandungan merupakan persayaratan keseragaman sediaan tablet, pengujian dilakukan dengan menetapkan kadar tiap tablet sebanyak 10 tablet. Keragaman bobot digunakan untuk sediaan yang mengandung zat aktif lebih dari 50 mg, sedangkan keseragaman kandungan digunakan untuk sediaan yang mempunyai kandungan zat aktif dalam jumlah yang lebih kecil. Menurut Farmakope Indonesia V penetapan keseragaman kandungan dilakukan dengan mengambil sebanyak 10 tablet dan ditentukan kadar zat aktifnya, jika tidak dinyatakan lain kadar zat aktif tidak kurang dari 90% dan tidak lebih dari 110% (DepKes 2014; USP 2012).

Hasil pemeriksaan uji keseragaman sediaan pada tabel 4, kandungan prednison *micronized* pada setiap tablet telah memenuhi persyaratan yaitu 90 - 110%, F1 = 91,50±3,21%; F2 = 100,37±1,17%, F3 = 91,32±3,41%, tablet prednison *micronized* memenuhi uji keseragaman sediaan.

3. Kekerasan

Kekerasan tablet merupakan ketahanan suatu tablet terhadap tekanan dan guncangan mekanik saat pengepakan. Kekerasan memberikan pengaruh terhadap waktu hancur, disolusi / pelepasan obat (Fudholi 2013), dan kerapuhan (Torkoglu & Sakr 2009).

Pengukuran kekerasan tablet dilakukan untuk mengetahui tingkat kekuatan tablet (kg) yang ditunjukkan dengan memecah tablet. Alat uji kekerasan adalah *hardness tester*. Kekerasan yang terlalu tinggi menyebabkan tablet kurang rapuh dan sukar hancur. Kekerasan biasanya 4-8 kg. Faktor yang mempengaruuhi kekerasan tablet adalah tekanan kompresi dan sifat bahan yang dikempa (Ansel 1981).

Kekuatan tablet ditentukan dengan cara mengukur kekerasan dan kerapuhan tablet. Hasil uji kekerasan formula tablet campuran interaktif prednison *micronized* ditunjukan pada tabel 4. Pemeriksaan kekerasan dari masing-masing tablet telah memenuhi persyaratan yaitu 4-8 kg (Ansel 1981).

Formula yang memiliki kekerasan yang lebih besar yaitu formula 2 yang terdiri dari kombinasi avicel PH 101 50 % dan amilum manihot 50 %. Pada formula 1 seharusnya memiliki kekerasan yang lebih besar dibanding dengan formula yang lain karena terdiri dari avicel PH 101 yang memiliki waktu alir dan kompresibilitas yang bagus sehingga kekerasannya pun lebih besar dibandingkan dengan formula 2 dan 3 yang terdapat amilum manihot didalamnya. Amilum manihot akan menghasilkan granul yang lembut sehingga waktu hancurnya lebih cepat. Hal ini bisa dikarenakan berat masing – masing tablet yang digunakan tidak sama. Perbedaan jumlah kecil berat tablet mempengaruhi hasil kekerasannya.

4. Kerapuhan

Dinyatakan sebagai massa seluruh partikel yang dilepaskan dari tablet akibat adanya beban penguji mekanik yang mengacu pada tablet awal sebelum pengujian. Uji kerapuhan tablet digunakan untuk mengetahui ketahanan suatu tablet dalam melawan pengikisan dan goncangan selama proses pengepakan dan pengangkutan, kerapuhan tablet dinyatakan dalam persen. Kerapuhan tablet dapat dipengaruhi oleh jenis dan konsentrasi pengikut. Kerapuhan tablet yang baik

adalah kurang dari 1% (Banker & Anderson 1986). Hasil dari pengujian kerapuhan dapat dilihat pada Tabel 4.

Formula 3 memiliki tingkat kerapuhan 0,55±0,03 % yang lebih besar dibandingkan dengan formula 1 0,34±0,03 % dan 2 0,34±0,04 %. Formula 3 terdiri dari amilum manihot 100%, dimana sifat amilum manihot yaitu dapat mengahasilkan granul yang lembut sehingga akan berpengaruh terhadap tingkat kerapuhan.

Hasil pengujian kerapuhan tablet campuran interaktif prednison *micronized* dilakukan pendekatan dengan metode *simplex lattice design* dan diperoleh Persamaan 5

Y = 0,31 (A) + 0,51 (B) …..…….. (5)

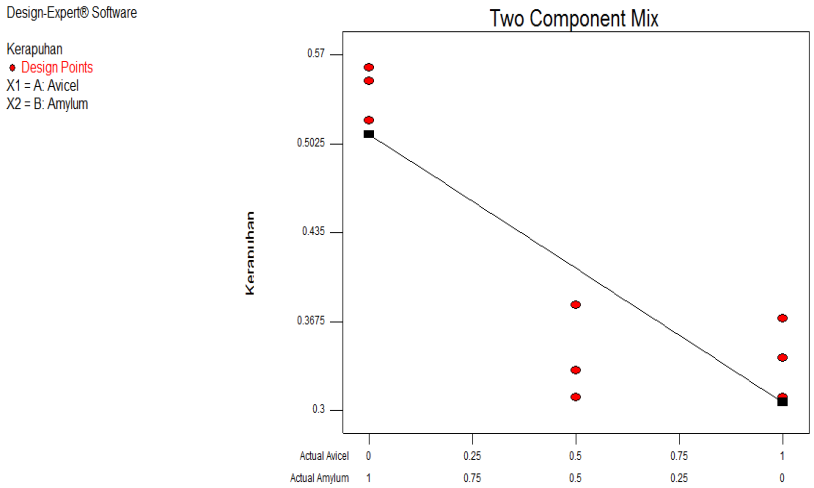
Keterangan :

Y = Kerapuhan (%)

A = Avicel PH 101

B= Amilum manihot

Berdasarkan persamaan *simplex lattice design* tersebut, persamaan tersebut menjelaskan bahwa komponen A yaitu Avicel PH 101 menaikkan kerapuhan tablet sebesar 0,31, komponen B yaitu amilum manihot menaikkan kerapuhan sebesar 0,51. Hasil tersebut didapatkan bahwa amilum lebih dominan dalam meningkatkan kerapuhan tablet.



Gambar 12. *Contour plot* kerapuhan tablet campuran interaktif prednison *micronized*.

Contour plot kerapuhan tablet dapat dilihat pada Gambar 13.*Contour plot* kerapuhan menunjukan bahwa interaksi antara Avicel PH 101 dan amilum manihot sebagai pembawa *host.* Kerapuhan tablet dengan komponen Avicel PH 101 dan amilum manihot sebagai pembawa *host* diperoleh nilai kerapuhan antara 0,34 – 0,55 %.

5. Waktu hancur *in vitro*

Pengujian waktu hancur *in vitro* perlu dilakukan untuk mengetahui berapa lamatablet dapat hancur. Waktu hancur *in vitro* tablet yang semakin cepat, maka semakin cepat pula zat aktif terlepas dari sediaannya dan efek yang diinginkan akan cepat tercapai.

Hasil pengujian waktu hancur *in vitro* dapat dilihat pada Tabel 4. Hasil pengujian waktu hancur *in vitro* pada ketiga formula memenuhi persyaratan waktu hancur *in vitro* tablet konvensional, yaitu tablet hancur pada waktu kurang dari 15 menit. Formula 1 memiliki waktu hancur (1,39±0,19 menit) yang lebih cepat dibanding dengan formula 2 (3,16±0,16 menit) dan formula 3 (2,35±1,96 menit) karena hasil kekerasannya lebih rendah dibanding dengan formula 2 dan 3. Tingkat kekerasan yang rendah akan menghasilkan waktu hancur yang cepat.

Hasil pengujian waktu hancur *in vitro* tablet campuran interaktif prednison *micronized* dilakukan pendekatan dengan metode *simplex lattice design* dan diperoleh Persamaan 6.

$$Y = 1,89 (A) + 2,75 (B) \quad \ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots (6)$$

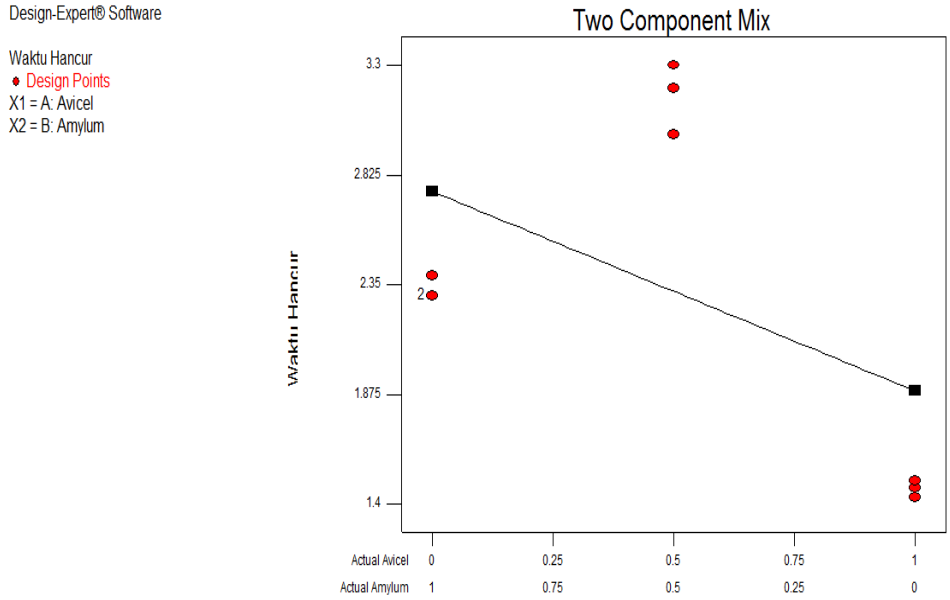
Keterangan :

Y = waktu hancur *in vitro* (detik)

A = Avicel PH 101

B= Amilum manihot

Berdasarkan persamaan *simplex lattice design* tersebut, menunjukkan bahwa hasil koefisien regresi avicel PH 101 (1,89) meningkatkan waktu hancur *in vitro* lebih rendah dibandingkan dengan amilum manihot (2,75) karena amilum manihot pada saat kontak langsung dengan air akan mengembang dan mudah hancur, dan sifat dari avicel PH 101 yang dapat membuat tablet menjadi kompak dan pada saat kontak langsung dengan air akan mudah hancur.



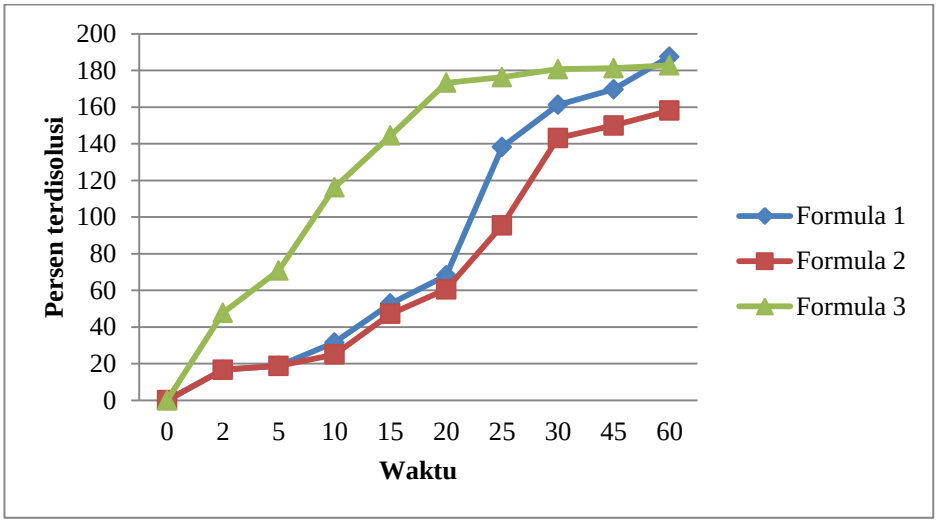
Gambar 13. ***Contour plot* waktu hancur *in vitro* tablet campuran interaktif prednison *micronized*.**

Contour plot waktu hancur *in vitro* tablet dapat dilihat pada Gambar 14..*Contour plot* waktu hancur menunjukan ada interaksi antara avicel PH 101 dan amilum manihot sebagai pembawa *host.* Kerapuhan tablet dengan komponen avicel PH 101 dan amilum manihot sebagai pembawa *host* diperoleh nilai waktu hancur antara 0,39 – 3,155 %.

D. Disolusi

Disolusi secara singkat didefinisikan sebagai suatu proses solid melarut. Disolusi adalah proses suatu zat solid memasuki pelarut untuk menghasilkan suatu larutan (Siregar 2008). Disolusi merupakan salah satu kontrol kualitas yang dapat digunakan untuk memprediksi bioavailabilitas, dalam bebera kasus dapat sebagai pengganti uji klinik untuk menilai bioekivalen (Sulaiman 2007).

Profil disolusi dari tablet campuran interaktif prednison *micronized* dari kurva antara jumlah obat terdisolusi dengan waktu menunjukkan bahwa ketiga formula memiliki perbedaan pola pelepasan. Profil disolusi tablet campuran interaktif prednison *micronized* dapat dilihat pada Gambar 15.



Gambar 14. Profil disolusi tablet tablet campuran interaktif prednison *micronized*.

Keterangan : F1 (Avicel PH 101 100% dan Amylum 0%)
F2 (Avicel PH 101 50% dan Amylum 50%)
F3 (Avicel PH 101 0% dan Amylum 100%)

Hasil pemeriksaan uji disolusi menunjukkan bahwa peningkatan avicel PH 101 dapat menyebabkan peningkatan pelepasan obat, sedangkan peningkatan amilum manihot dapat menyebabkan peningkatan pelepasan obat yang cepat karena menyebabkan tablet bahan pengisi tablet lebih mudah hancur. avicel PH 101 sebagai pembawa *host* memiliki kemampuan untuk membentuk tablet campuran interaktif prednison *micronized* cepat hancur sehingga mengalami pelepasan obat yang cepat. Peningkatan amilum menyebabkan tablet bahan pengisi tablet lebih mudah hancur, bila kedua komponen pembawa *host* tersebut dikombinasikan maka tablet akan lebih cepat terlepas.

Tabel 5. Presentase jumlah obat yang terlepas pada tablet campuran interaktif *prednison micronized*.

Waktu (Menit)	F1	F2	F3
Q_{30}	161,08±2,51	140,97±7,90	190,89±14,74
DE_{25}	12,27±0,475	8,33±0,27	14,86±1,57

Keterangan :
F1 (Avicel PH 101 100% dan Amylum 0%)
F2 (Avicel PH 101 50% dan Amylum 50%)
F3 (Avicel PH 101 0% dan Amylum100%)

Pemeriksaan disolusi tablet tablet campuran interaktif prednison *micronized* dilakukan dengan analisis jumlah obat yang dilepaskan (Q) dan *dissolution efficiency* (DE). *Dissolution efficiency* (DE) adalah perbandingan

antara luas area dibawah kurva (AUC) dengan keseluruhan luas total dari presentase dari jumlah obat yang terdisolusi.

Q_{30} adalah jumlah kumulatif obat yang terlepas selama 30 menit, Q_{30} digunakan untuk membandingkan pelepasan jumlah obat diawal. Hasil pemeriksaan Q_{30} dapat dilihat pada Tabel 5.

Hasil pengujian Q_{30} tablet campuran interaktif prednison *micronized* dilakukan pendekatan dengan metode *simplex lattice design* dan diperoleh Persamaan 7.

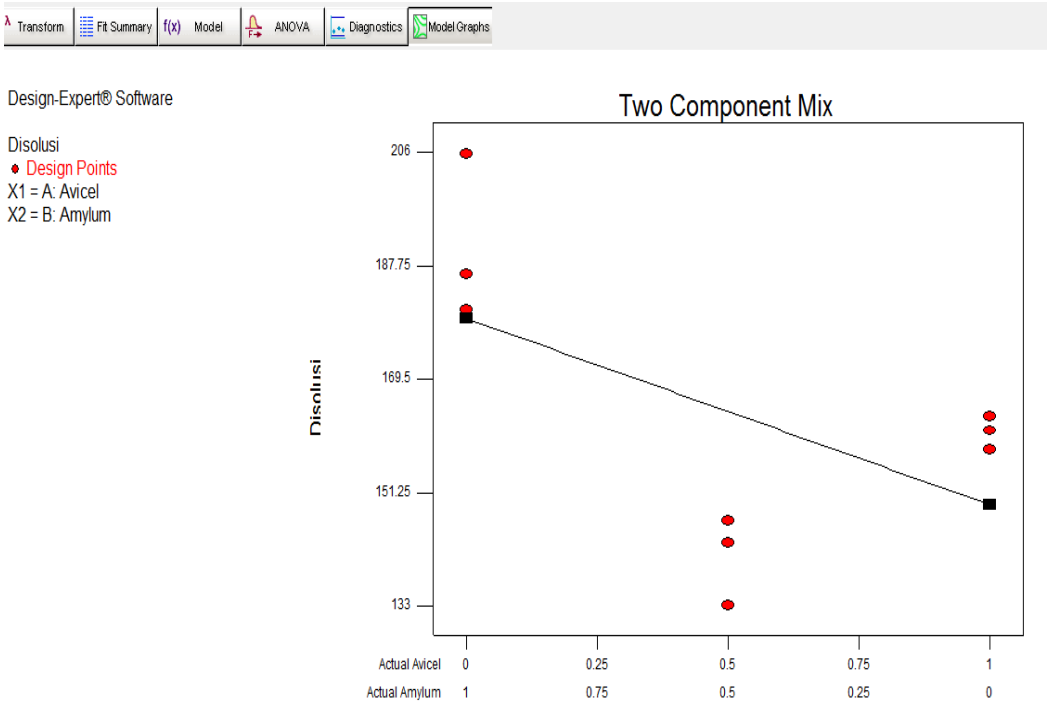
$$Y = 149{,}31\ (A) + 179{,}24\ (B) \quad \ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots (7)$$

Keterangan :

$Y = Q_{30}$ (%)
A= Avicel PH 101
B= Amilum manihot

Berdasarkan persamaan *simplex lattice design* tersebut, menunjukkan bahwa hasil koefisien menunjukkan bahwa avicel PH 101 (149,31) meningkatkan jumlah pelepasan obat (Q_{30}) lebih rendah dibandingkan dengan amilum manihot (179,24). Karena amilum manihot lebih cepat menarik air sehingga waktu hancur lebih cepat sehingga pelepasan obat (Q_{30}) lebih cepat, karena reaksi amilum manihot saat bereaksi dengan air tablet akan cepat pecah dan hancur. Interaksi antara Avicel PH 101 dan amilum manihot meningkatkan pelepasan obat (Q_{30}).

Berdasarkan *counter plot* kombinasi avicel PH 101 dan amilum manihot terhadap persen obat terdisolusi diatas dapat dijelaskan bahwa terdapat interaksi antara kedua komponen yang ditandai dengan titik diantara kombinasi avicel PH 101 dan amilum manihot. Pelepasan obat terkecil didapatkan pada proporsi avicel PH 101 dan amilum manihot pada perbandingan yang hampir sama.



Gambar 15. ***Contour plot*** **pelepasan obat** (Q_{39}) **tablet campuran interaktif prednison** ***micronized*****.**

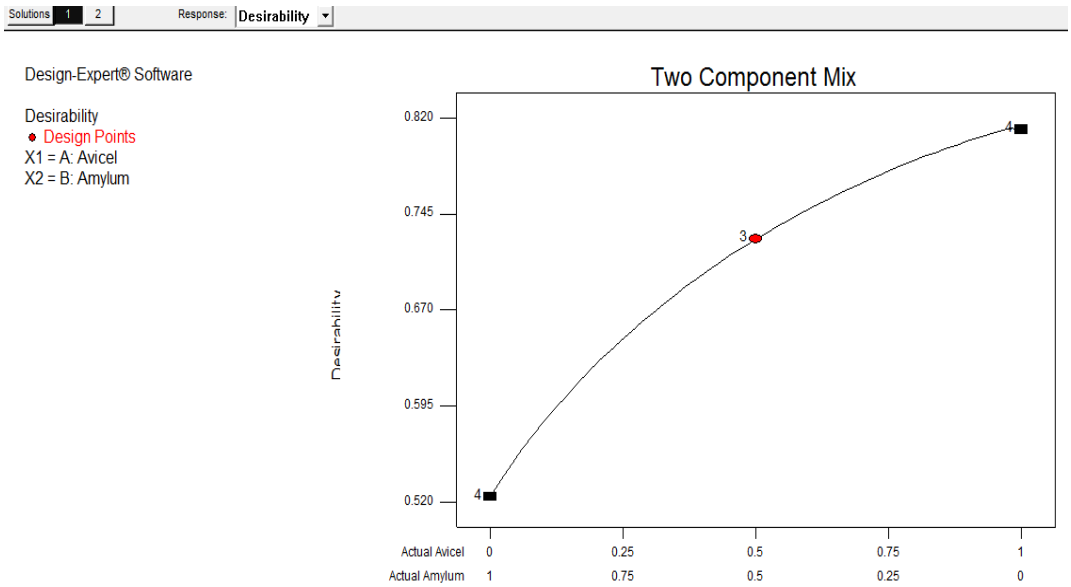
E. Penentuan Formula Optimum

Formula optimum tablet campuran interaktif prednison *micronized* dengan menggunakan kombinasi avicel PH 101 dan amilum manihot sebagai pembawa *host* didapat berdasarkan sifat fisik serbuk dan sifat fisik tablet yang diperoleh berdasarkan *simplex lattice design* dengan melihat parameter kerapuhan, waktu hancur, dan kadar tablet prednison *micronized* yang terdisolusi pada menit ke-30 (Q_{30}).

Penentuan titik optimum ini menggunakan program *Design Expert* 8.0.6. Hasil penentuan formula optimum dengan model *simplex lattice design* menggunakan bobot dan *goal* dari parameter-parameter dapat dilihat pada Tabel 6

Tabel 6. Nilai dan bobot parameter optimum tablet ***prednison micronized***

Parameter	*Importance*	Target	Batas	
			Min	Max
Kerapuhan	+++	Minimum	0,31	0,56
Waktu hancur	+++	Minimum	1,43	15
Disolusi Q_{30}	+++	Maximum	80	205,63



Gambar 16. *Desirability* formula optimum

Contour plot dari parameter-parameter uji digabungkan sehingga diperoleh *desirability* yang menunjukkan titik optimum dengan sifat fisik tablet meliputi kerapuhan dan waktu hancur serta disolusi menit ke 30 (Q_{30}). Hasil *superimposed Contour plot* menunjukkan bahwa daerah formula optimum secara prediksi akan menghasilkan nilai kerapuhan sebesar 0,31 %, waktu hancur selama 1,91 detik, dan jumlah obat yang terlepas selama 30 menit (Q_{30}) sebesar 149,879%.

F. Formula Optimum

Tabel 7. Formula optimum tablet *prednison micronized*

Bahan	Formula Optimum (mg)
Prednison	5
Granulatum simplex	93,5
(Avicel PH 101 :Amilum)	(91,7235 : 1,7765)
Mg Stearat	1
Natrium Lauril Sulfat	0,5
Bobot tablet	100

Komposisi formula optimum tablet campuran interaktif prednison *micronized* yang dibuat dengan menggunakan program *Design Expert* 8.0.6 secara prediksi diperoleh kombinasi pembawa *host* perbandingan avicel PH 101 sebesar 91,7235 mg dengan komponen amilum sebesar 1,7765 mg.

G. Verifikasi Persamaan Formula Optimum

Formula optimum yang terpilih yaitu formula tablet campuran interaktif prednison *micronized* avicel PH 101 sebesar 91,7235 mg dengan komponen amilum sebesar 1,7765 mg. Dibuat dan dilakukan evaluasi sifat fisik serbuk dan sifat fisik tablet campuran interaktif prednison *micronized*. Hasil pemeriksaan sifat fisik serbuk dan sifat fisik tablet dapat dilihat pada Tabel 8.

Tabel 8. Hasil pemeriksaan sifat fisik formula optimum tablet prednison micronized

Parameter	Prediksi	Hasil percobaan
Kerapuhan (%)	0,31	0,303±0,827*
Waktu hancur (s)	1,91	1,88±0,017*
Q_{30}(%)	149,879	149,12±0,83*

* : tidak berbeda bermakna antara prediksi dan hasil percobaan dengan nilai $p > 0,05$

Hasil uji statistik menunjukkan bahwa pada parameter kekerasan, kerapuhan, waktu hancur, Q_{30} tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna (p>0,05) antara data prediksi dan hasil percobaan, sehingga menunjukkan bahwa kekerasan, kerapuhan, waktu hancur, Q_{30} dan DE_{25} terverifikasi.

H. Validasi Metode Analisis

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

Tabel 9. Validasi metode analisis kurva kalibrasi prednisone dalam air suling

Parameter	Hasil
R^2 (Koefisien determinasi)	0,997
Batas deteksi (LOD)	0,053 ppm
Batas kuantifikasi (LOQ)	0,126 ppm
Rentang	10 – 34 ppm
Perolehan kembai (*recovery*)	100,22±1,90 %
Simpangan baku relatif (RSD)	0,001%

Validasi metode analisis yang dilakukan meliputi penentuan linearitas, presisi, recovery, batas deteksi (LOD) dan batas kuantifikasi (LOQ). Hasil pemeriksaan parameter validasi metode analisis mennunjukkan bahwa serapan

99,97% dipengaruhi oleh konsentrasi prednison micronized. Penentuan batas deteksi (LOD) didefinisikan sebagai konsentrasi analit terendah dalam sampel yang masih dapat dideteksi, meskipun tidak selalu dapat dikuantifikasi. LOD digitung berdasarkan standar deviasi (SD) respon dan kemiringan (*slope,* S) kurva baku pada level yang mendekati LOD sesuai dengan rumus, standar deviasi dapat ditentukan berdasarkan intersep y pada garis regresi (Gandjar & Rohman 2012).

Hasil hitungan LOD yaitu 0,053 ppm dan LOQ 0,126 ppm. LOQ didefinisikan sebagai konsentrasi analit terendah dalam sampel yang dapat ditentukan dengan presisi dan akurasi. LOQ juga dapat ditentukan berdasarkan intersep y pada garis regresi regresi (Gandjar & Rohman 2012), rentang analisis diperoleh pada konsentrasi 10-34 ppm.

Penentuan perolehan kembali menggunakan metode *spiked-placebo recovery* dengan cara dalam metode simulasi, sejumlah analit bahan murni (senyawa pembanding kimia CRM atau SRM) ditambahkan ke dalam campuran bahan pembawa sediaan farmasi (*placebo*) lalu campuran tersebut dianalisis dan hasilnya dibandingkan dengan kadar analit yang ditambahkan (kadar yang sebenarnya) (Harnita 2004). Bahan tambahan dalam tablet campuran interaktif prednison *micronized* pada konsentrasi 80% (4 mg), 100% (5 mg), dan 120% (6 mg) dengan 3 kali replikasi dan pembacaan secara *triplo.* Rata-rata perolehan kembali (*recovery*) analit harus antara 99-101% (Gandjar & Rohman 2012). Hasil penelitian menunjukan perolehan kembali yang tinggi yaitu 100,22±1,90% dan hasil simpangan baku relatif (RSD) 0,001 % menunjukkan kurva kalibrasi yang digunakan memiliki presisi yang tinggi yaitu kurang dari 2%, dari validasi metode analisis yang dilakukan dapat disimpulkan bahwa metode yang digunakan dalam penelitian ini sesuai.

BAB V
PENUTUP

A. Kesimpulan

Pertama, kombinasi Avicel PH 101 dan amilum manihot sebagai pembawa *host* berpengaruh terhadap sifat fisik dan disolusi tablet campuran interaktif prednison. Peningkatan proporsi Avicel PH 101 meningkatkan respon waktu hancur serta peningkatan proporsi amilum manihot mempercepat kerapuhan dan disolusi.

Kedua, berdasarkan *desirability simplex lattice design* diperoleh formula optimum *host* pembawa dengan kombinasi Avicel PH 101sebesar 91,7235 mgdengan komponen amilum manihot sebesar 1,7765 mg.

B. Saran.

Perlu dilakukan penelitian menggunakan bahan aktif lain yang memiliki kadar kecil serta memilliki sifat kelarutan yang rendah dan menggunakan bahan tambahan lain dalam pembuatan *host* pembawa.

DAFTAR PUSTAKA

Alderborn G, Nystrom C.1996. *Pharmaceutical Powder Compaction Technology*. New York: Marcell Dekker Inc. hlm vii

Anief M. 1987. Ilmu Meracik Obat, Teori dan Praktek. Yogyakarta: Gajah Mada University Press. Hlm 168-171.

Anonim. 1979. *Farmakope Indonesia edisi ketiga*. Departemen Kesehatan Republik Indonesia.

Anonim, 1995, *The United State Pharmacopeia*, 23th ed., The United State Pharmacopeial Convention, Inc, twinbook Parkway, Rockville, 392-394, 1389-1390.

Ansel, Howard C. 1989. *Pengantar Sediaan Farmasi edisi IV*. Terjemahan Farida Ibrahim. Jakarta: Universitas Indonesia Press.

Ansel HC. 1981. *Introdution to Pharmaceutical Dosage Forms*. 4 th Ed. Farida Ibrahim, Azmaniar, Lis Aisyah, penerjemah; Jakarta: Penerbit Universitas Indonesia.hlm. 198, 212-213,255,259-269.

Banker GS, Anderson NR. 1986. Tablet in Lachman L Lieberman HA., Kanig JL (Eds), *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*. 3rd Ed. Philadelphia: Lea and Febiger.hlm. 293-345.

Bolton S. 1997. *Pharmaceutical Statistic*: *Practical and Clinical Applications*.3rd Ed. New York: Marcel Dekker.hlm 610-619.

Buda A. 2005. Optimasi Formulasi Tablet Deksametason Dengan Simpleks Sekkuensial [Tesis]. Yogyakarta: Fakultas Farmasi, Universitas Gajah Mada.

(Depkes RI). 2005. *Informasi Spesialite Obat*.hlm. 237.

Evans, C. W., 1989, *Trease and Evans Pharmacognocy*, 13th Ed., English Language Book Society, 356-362.

Fudholi A. 1993. *Metodologi Farmasi dalam Kompresi Direk*. Medika 9: 589-593.

Haryadi, 1995, *Kimia dan Teknologi Pati*, Program Pascasarjana, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, 1-23.

Kholik A. 2005. *Optimasi Proporsi Campuran PVP-K29/32-L-HPLC LH-11- Na Lauril Sulfat Untuk Formula Tablet Asam Mefenamat* [Tesis]. Yogyakarta: Fakultas Farmasi, Universitas Gajah Mada.

Kuncahyo I. 2009. *Pengaruh Magnesium Stearat, Talk, Atau Campurannya Terhadap Waktu Hancur Dan Disolusi Tablet Prednison Dan Klorfeniramin Maleat Pada Campuran Interaktifnya* [Tesis]. Yogyakarta: Fakultas Farmasi, Universitas Gajah Mada.

Lachman, Leon. 1994. *Teori dan Praktek Farmasi Industri edisi Ketiga*. Jakarta: Universitas Indonesia.

Lachman, Leon. 1986. *Teori dan Praktek Farmasi Industri edisi Ketiga*. Jakarta: Universitas Indonesia.

Martin A, SwarbrickJ, Cammarata A. 1993. *Farmasi Fisika*. Cect ke-1. Diterjemahkan oleh: Yoshita dan Lis Aisyah. Jakarta: Universitas Indonesia Pres.hlm 845-853.

McGinity, J.W., Ku, C., Bodmeter, R., & Harris, H.R. 1985. *Dissolution and Uniformity Properties of Ordered Mixes of Micronized Griseofulfin and Directly Compressible Excipient, Drug Dev*. &*Ind. Pharm.,* 11(4), 891-900.

Noory C, Tran N, Ouderkirk L, and Shah. 2000. *Step FOR Development of a Dissolution Test for Sparingly Water-Soluble Drug Products.* Dissolution Technologies, Vol. 7.

Rosen MJ. 1978. *Surfactan and Interfacial Phenomena*. New York: Jons Willey and Sons, Inc.

Parrot EL. 1971. *Pharmaceutical Technology Fundamental Pharmaceutics.* 3rd Ed. Minneapolis: Burgers Publishing company.hlm 18, 73-85.

Peck RC, Sheskey PJ, Owen. 2006. Handbook of Pharmaceutical Excipients . 5 th . Ed. London: The Pharmaceutical Press. hlm. 132.

Rowe, R. C., Sheskey, P. J., and Weller, P. J., 2003, *Handbook of Pharmaceutical Excipients Fourth Edition*, Pharmaceutical Press, London.

Shek EM, Jones R. 1980. Simplex in Optimation of Capsul Formulation . Journal of Pharmaceutical Sciences 6910:1135.

Sheth BB. Bandelin FJ. Shangraw RF. 1980. Compressed Tabblets in Lieberman HA, Lachman L, Kanig (Eds), penerjemah ; New York and Basel : Marcell Dekker Inc. Terjemahan dari : *Pharmaceutical Dosage Form* : Tablet. Volume ke-1.hlm 109-185.

Shargel L & Yu ABC. 1993. *Applied Biopharmacetics and Pharmacocinetics*, 3rd Ed. Apleton & Lance Notwolk.

Siregar, Charles Prof.Dr. 2007. Teknologi Farmasi Sediaan Tablet. Bandung: Penerbit Buku Kedikteran.

Soebagyo, S.S., 1986, Investigation of Drug Homogenity and Segregation in Ternary Interactive Drug Systems, *Disertation*, University of Queensland, Australia.

Soebagyo, S.S., 1994, Pengaruh Magnesium Stearat, Polietilengglikol 4000 atau Campurannya Terhadap Sifat Fisis dan Profil Disolusi Deksametason Pada campuran Interaktif Deksametaon, *Majalah Farmasi Indonesia*.

Soebagyo, S.S. dan Stewart, P.J.,1999, *Majalah Farmasi Indonesia*.

Staniforth, J.N., Rees, J.E., Lai, F.K. and Hersey, J.A., 1981, Determination of Interparticulate Forces in Ordered Powder Mixes, *J. Pharm. Pharmacol*.

Sulaiman TNS. 2007. Teknologi dan Formulasi Sediaan Tablet . Yogyakarta : Laboratorium Teknologi Farmasi Fakultas Universitas Gadjah Mada. hlm. 150,155.

Swaminathan V, Kildsig DO. 2002. *Polydisperse Powder Mixture: Effect of Particle Size and Shape on Mixture Stability. Drug Dev. Ind Pharm.* 28(1). P. 41-48

Swarbrick,J. & Boylan, J.C., 1994, *Encycloopedia of Pharmaceutical Technology*, Vol 14, p. 141-144, 233-327, Marcel Dekker, Inc., New York and Besel.

Syukri Y & Mulyanti E. 2007. Pengembangan Formulasi Tablet Prednison Secara Kempa Langsung dengan Teknik Dispersi Padat. Yogyakarta: Universitas Islam Indonesia.

Trease, E. G., 1961, *A Text Book of Pharmacognosy*, 8th Ed., Tindall and Cox., London, 746.

Voigt, Rudolf. 1994. *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi edisi V*. Soedani Noerono, penerjemah. Yogyakarta: Gajah Mada University Press. Terjemahan dari: Lehrburch der Pharmazecutishen Technology.

Voigt, Rudolf. 1995. *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi edisi V*. Soedani Noerono, penerjemah. Yogyakarta: Gajah Mada University Press. Terjemahan dari: Lehrburch der Pharmazecutishen Technology.

Siregar CJP, Wikarsa S. 2010. Teknologi Farmasi Sediaan Tablet Dasar-Dasar Praktis, Cetakan 2. Jakarta : EGC.

L

A

M

P

I

R

A

N

Lampiran 1. ***Certificate of analysis* (COA) *Prednisone micronized***

天津天药药业股份有限公司

TJPC TIANJIN TIANYAO PHARMACEUTICALS CO., LTD.

TIANYAO PHARMACEUTICALS CO. CERTIFICATE OF ANALYSIS

CERTIFICATE OF ANALYSIS

Page: 1 / 1

Product	Prednisone	Manufacturing date	2013.05.31
Batch No.	NPD 130605	Report date	2013.06.04
Test criteria	BP1993	Expiry date	2018.05.31 ✓
Test	Specifications		Results
Appearance	A white or almost white, crystalline powder		White crystalline powder
Melting point	About 230℃		229.0 ~ 230.0℃
Identification	A: IR; B: TLC		Conforms
Light absorption	405 ~ 435		421
Specific optical rotation	+167° ~ +175°		+170°
Related substances	1.0% < Only one impurity ≤ 2.0% Any other impurity ≤ 1.0%		Conforms
Loss on drying	≤ 1.0%		0.22%
Assay*	96.0% ~ 104.0%		99.0%
Particle size	Micronized		Conforms
Batch size	103.16 kg		
Quantity	100 kg		
Conclusion	The above product conforms to BP1993.		

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

Checked by: 2013.6.17

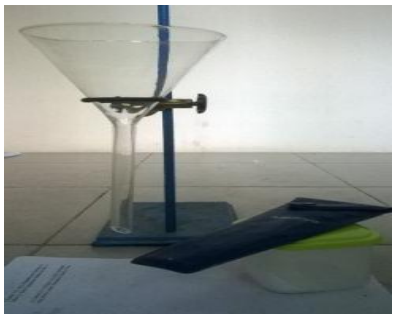
Approved by: 2013.6.17

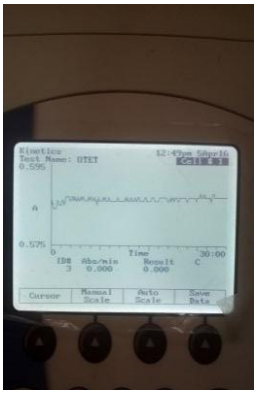
tdp

DRA. HENDRASTUTI S., Apt
SIKA - 3173

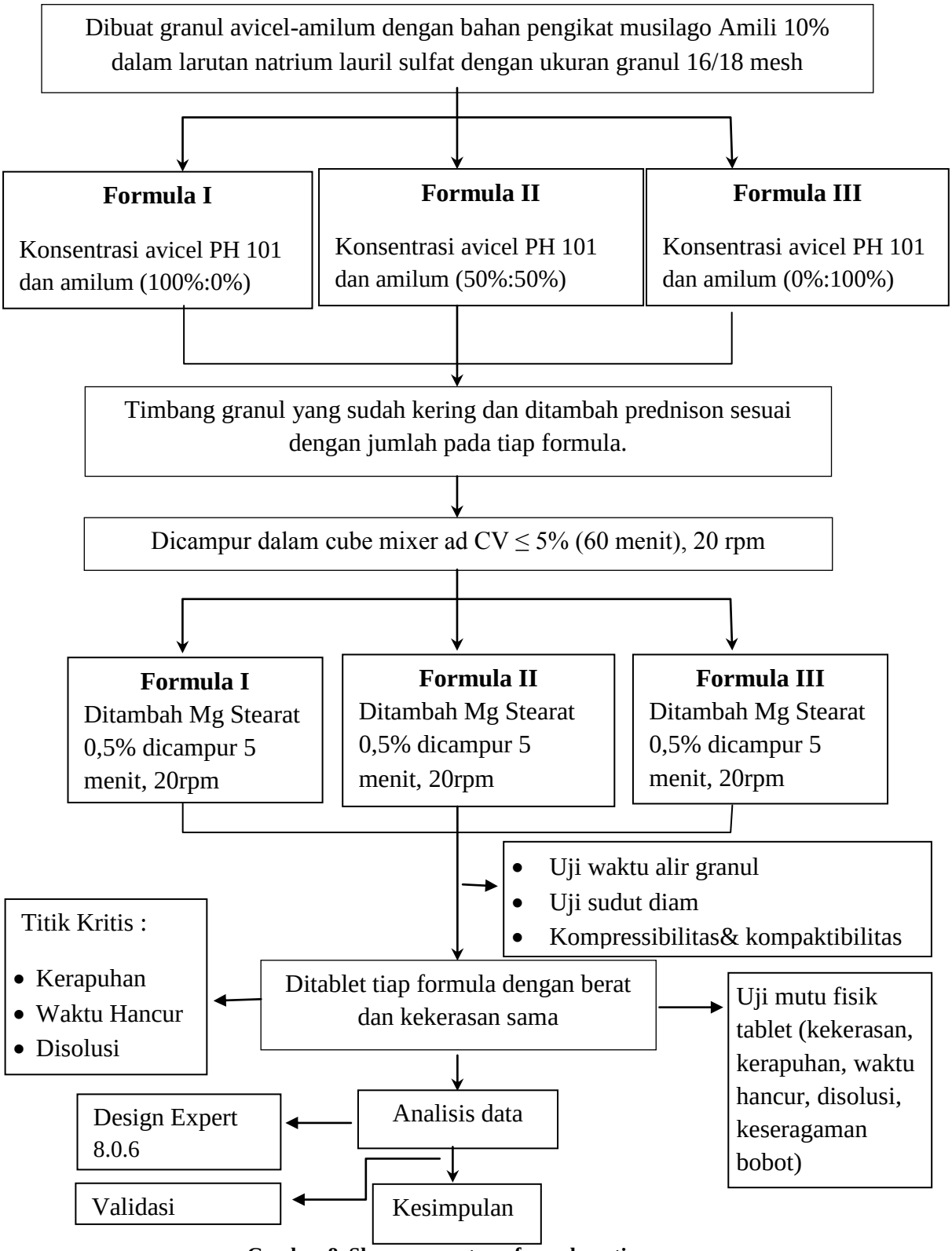
天津市经济技术开发区西区新业九街19号 邮编：300462
No. 19, XINYE 9th Street, West Area of Tianjin Economic-Technological Development Area, Tianjin, 300462, China
电话 (Telephone)：86 22 66321554 传真 (FAX)：86 22 66321556

Lampiran 2. Alat-alat yang digunakan dalam praktikum

Alat	Nama Alat	Kegunaan
	Neraca analitik	Menimbang bahan, baik bahan baku maupun *eksipien*
	Mesin tablet *single punch*	Mengempa tablet dengan bobot tablet 100 mg
	Friabilator	Menguji kerapuhan tablet
	Hardness tester	Menguji kekerasan tablet
	Alat uji sifat alir	Menguji sifat alir massa tablet

Alat	Nama Alat	Kegunaan
	Stopwatch	Mengukur waktu yang ada
	Vakum cleaner	Membebas debukan tablet
	Alat uji disolusi	Menguji kelarutan zat aktif dalam tablet
	*Spectrophotometer* UV-Vis	Pembacaan absorbansi dari bahan aktif yaitu *Prednisone Micronized*

Lampiran 3. Skema pembuatan tablet campuran interaktif Prednison Jalannya Penelitian

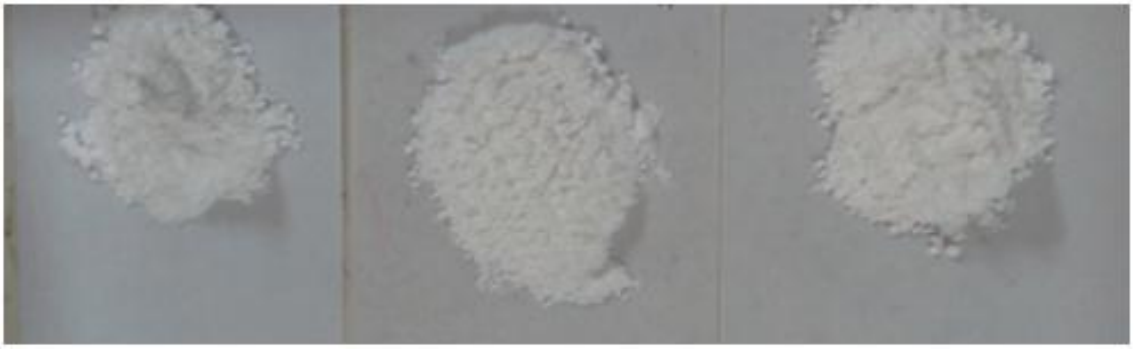


Gambar 8. Skema penentuan formula optimum

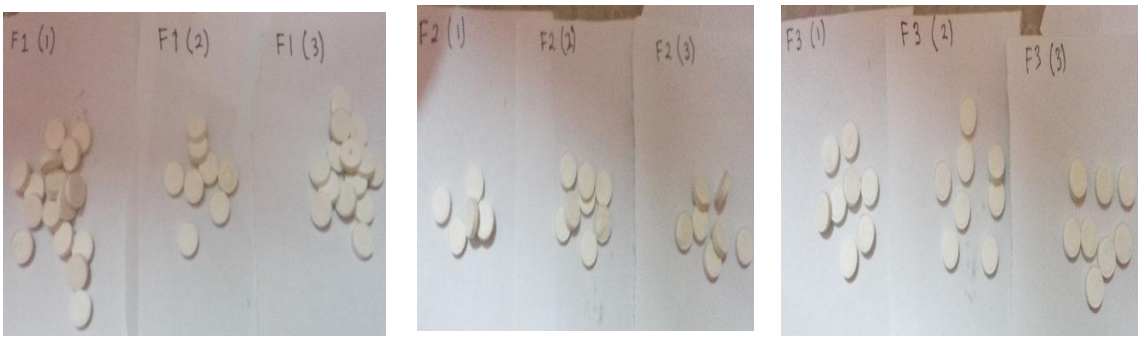
Lampiran 4. Bentuk massa tablet dan tablet campuran interaktif Prednison

Massa Tablet Prednison Micronized

FORMULA I | FORMULA II | FORMULA III



Tablet *Prednisone Micronized*

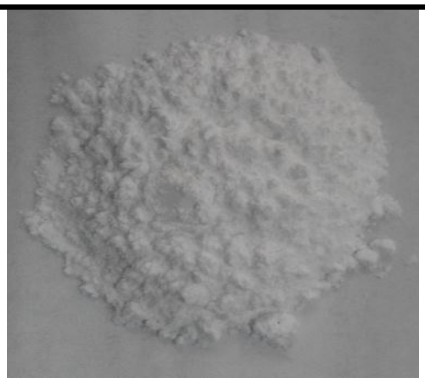


FORMULA I | FORMULA II | FORMULA III

FORMULA OPTIMUM *CAMPURAN INTERAKTIF*

PREDNISONE MICRONIZED

Massa Tablet Formula Optimum



Tablet Formula Optimum

Lampiran 5. Pengujian sifat fisik massa tablet dan tablet campuran interaktif Prednison

1. Waktu alir massa tablet

Formula 1

Replikasi	Bobot Serbuk (gram)	Waktu Alir (detik)
1	100	9,24
2	100	6,93
3	100	8,25
Rata-Rata		8,14
SD		11,62

Formula 2

Replikasi	Bobot Serbuk (gram)	Waktu Alir (detik)
1	100	9,57
2	100	8,91
3	100	9,90
Rata-Rata		9,46
SD		4,35

Formula 3

Replikasi	Bobot Serbuk (gram)	Waktu Alir (detik)
1	100	9,90
2	100	9,24
3	100	9,57
Rata-Rata		9,57
SD		2,82

2. Sudut diam massa tablet

Formula 1

Replikasi	Tinggi (cm)	Diameter (cm)	Sudut Diam (º)
1	2,48	9,7	27,08
2	1,82	10,47	19,17
3	1,79	10,58	18,69
Rata-Rata			21,65
SD			17,77

Formula 2

Replikasi	Tinggi (cm)	Diameter (cm)	Sudut Diam (º)
1	2,31	10,16	24,45
2	2,40	10,37	24,84
3	2,49	10,00	26,47
Rata-Rata			25,25
SD			3,46

Formula 3

Replikasi	Tinggi (cm)	Diameter (cm)	Sudut Diam (º)
1	2,75	9,87	29,13
2	2,82	9,7	30,18
3	2,38	10,4	24,59
Rata-Rata			27,97
SD			8,67

Contoh perhitungan

Sudut diam = cotan $(\frac{tinggi}{jari-jari})$

= cotan $(\frac{2,48}{4,85})$

= 27,08 derajat

c. Kompaktibilitas

Replikasi	Formula I	Formula II	Formula III
1	4,5	4,7	5,5
2	4,5	5,0	4,5
3	4,0	4,7	5,0
4	5,0	5,0	5,0
5	4,5	5,0	5,0
6	5,0	5,0	4,6
Rata-Rata	**4,58**	**4,9**	**4,93**
CV	**7,49**	**2,49**	**6,58**

d. Keseragaman bobot tablet

Tablet ke-	Bobot tablet (mg)		
	Formula I	**Formula II**	**Formula III**
1	101,6	100,8	100,3
2	101,8	100,5	100,2
3	100,0	100,4	100,1
4	101,3	101,3	100,3
5	101,8	100,9	100,2
6	101,5	100,3	100,2
7	101,2	100,6	100,9
8	100,8	100,5	100,6
9	100,8	100,0	100,6
10	101,2	100,9	100,3
11	101,0	100,9	100,6
12	100,0	100,3	100,4
13	101,8	100,0	100,5
14	100,0	100,4	100,4
15	101,3	100,3	100,4
16	101,5	100,8	100,1
17	100,6	100,0	100,4
18	101,2	100,8	100,8
19	101,7	100,7	100,4
20	100,8	100,1	100,3
Rata-rata	**100,095**	**100,5**	**100,4**
Penyimpangan	**0,592475**	**0,372756**	**0,215211**
CV (%)	**0,586%**	**0,37%**	**0,21%**

Keseragaman bobot tablet campuran interaktif Prednison menurut FI edisi III untuk bobot tablet 100 mg dapat dihitung penyimpangannya sebagai berikut :

Formula I

Pada lampiran 5.d. tertera bobot rata-rata dari formula I = 100,095 mg

a. Penyimpangan 10% $= \frac{10}{100}$ x bobot rata – rata

$= \frac{10}{100}$x 100,095 mg

= 10,01 mg

Jadi penyimpangan untuk tablet campuran interaktif Prednison 100 ± 10,01 mg (88,99 mg-110,01 mg)

b. Penyimpangan 20% $= \frac{20}{100}$ x bobot rata – rata

$= \frac{20}{100}$ x 100,095 mg

= 15,01 mg

Jadi penyimpangan untuk tablet campuran interaktif Prednison 100 ± 15,01 mg (84,99 mg-115,01 mg)

Formula II

Pada lampiran 5.d. tertera bobot rata – rata dari formula II = 100,5 mg

c. Penyimpangan 10% $= \frac{10}{100}$x bobot rata – rata

$= \frac{10}{100}$x 100,5 mg

= 10,05 mg

Jadi penyimpangan untuk tablet campuran interaktif Prednison 100 ± 40,2 mg (110,05 mg-110,05 mg)

d. Penyimpangan 15% $= \frac{15}{100}$x bobot rata – rata

$= \frac{15}{100}$ x 100,5mg

= 30,075 mg

Jadi penyimpangan untuk tablet campuran interaktif Prednison 100 ± 30,075 mg (69.925 mg-130,075 mg)

Formula III

Pada lampiran 5.d. tertera bobot rata – rata dari formula I = 100,4 mg

a. Penyimpangan 10% $= \frac{10}{100}$ x bobot rata-rata

$= \frac{10}{} \times 100{,}4$ mg

= 10,04 mg

Jadi penyimpangan untuk tablet campuran interaktif Prednison 100 ± 10,04 mg (89,6 mg-110,04 mg)

b. Penyimpangan 20% $= \frac{20}{100}$ x bobot rata-rata

$= \frac{15}{100} \times 100{,}4$ mg

= 20,08 mg

Jadi penyimpangan untuk tablet campuran interaktif Prednison 100 ± 20,08 mg (79,92 mg-120,08 mg)

d. Kekerasan tablet

Replikasi	Formula I	Formula II	Formula III
1	5,0	4,5	5,0
2	4,5	4,6	5,0
3	4,5	5,0	5,0
4	4,0	5,0	5,0
5	4,5	5,0	4,7
6	5,0	5,5	4,7
Rata-Rata	**4,58**	**4,93**	**4,9**
CV	**7,49**	**6,58**	**2,49**

f. Kerapuhan tablet

Rumus : % kerapuhan = $\frac{\text{bobot awal – bobot akhir}}{\text{bobot awal}}$ x 100%

Formula	Bobot awal (mg)	Bobot akhir(mg)	% kerapuhan
1	2022,5	2015,16	0,34
	2015,7	2009,5	0,31
	2019,8	2012,4	0,37
2	2009,0	2002,7	0,31
	2010,1	2003,5	0,33
	2008,5	2001,9	0,38
3	2007,1	1995,7	0,57
	2009,2	1997,1	0,55
	2013,2	2002,2	0,52

Replikasi	Formula I	Formula II	Formula III
1	0,34	0,31	0,56
2	0,31	0,33	0,55
3	0,37	0,38	0,52
Rata-Rata	**0,34**	**0,34**	**0,543**
SD	**7,204**	**10,604**	**3,128**

g. Waktu hancur tablet (menit)

Replikasi	Formula I	Formula II	Formula III
1	1,36	3,00	2,30
2	1,43	3,30	2,39
3	1,43	3,20	2,30
4	1,20	3,20	2,39
5	1,47	3,23	2,30
6	1,50	3,00	2,39
Rata-Rata	**1,390**	**3,155**	**2,345**
SD	7.048	3.631	1.919

Lampiran 6. Penentuan panjang gelombang dan pembuatan kurva baku dengan metode UV-Visibel

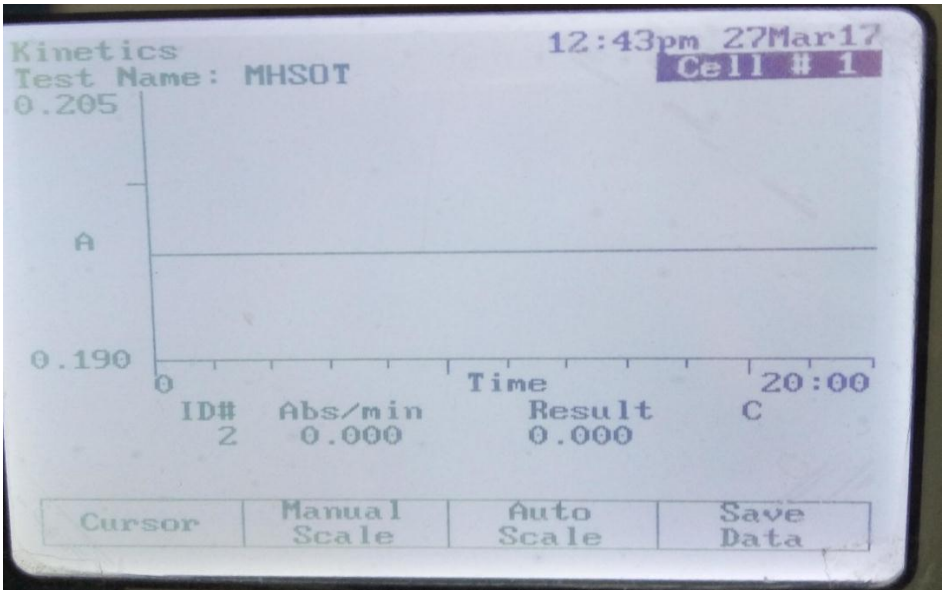
a. Penentuan panjang gelombang

- **Penentuan panjang gelombang dalam air suling**

TEST SETUP	ID#	2																						
GENESYS 10S UV-Vis v4.006 2197077204	Wavelenght	Abs																						
	200	0.074	218	0.08	236	0.212	254	0.176	272	0.074	290	0.006	308	0.001	326	-0.001	344	-0.001	362	-0.001	380	-0.001
Scanning 3:10pm 22Mar17	201	0.07	219	0.086	237	0.216	255	0.17	273	0.069	291	0.005	309	0.001	327	-0.001	345	-0.001	363	-0.001	381	-0.001
Test Name LALA	202	0.066	220	0.093	238	0.219	256	0.164	274	0.063	292	0.004	310	0.001	328	-0.001	346	-0.001	364	-0.001	382	-0.001
Measuren Absorbance	203	0.063	221	0.1	239	0.222	257	0.158	275	0.057	293	0.004	311	0	329	-0.001	347	-0.001	365	-0.001	383	-0.001
Start Wav 200.0nm	204	0.058	222	0.108	240	0.224	258	0.153	276	0.052	294	0.003	312	0	330	-0.001	348	-0.001	366	-0.001	384	-0.001
Stop Wav 400.0nm	205	0.057	223	0.116	241	0.224	259	0.147	277	0.046	295	0.003	313	0	331	-0.001	349	-0.001	367	-0.001	385	-0.001
Sample Pt Auto 6	206	0.054	224	0.124	242	0.224	260	0.142	278	0.041	296	0.002	314	0	332	-0.001	350	-0.001	368	-0.001	386	-0.001
Scan Spee Slow	207	0.052	225	0.133	243	0.223	261	0.137	279	0.037	297	0.002	315	0	333	-0.001	351	-0.001	369	-0.001	387	-0.001
Interval 1.0nm	208	0.053	226	0.141	244	0.221	262	0.132	280	0.031	298	0.002	316	0	334	-0.001	352	-0.001	370	-0.001	388	-0.001
Cell Come Off	209	0.052	227	0.149	245	0.218	263	0.125	281	0.027	299	0.002	317	0	335	-0.002	353	-0.001	371	-0.001	389	-0.001
ID# (0=OF 2	210	0.053	228	0.158	246	0.215	264	0.12	282	0.024	300	0.001	318	0	336	-0.002	354	-0.001	372	-0.001	390	-0.001
Auto Save On	211	0.055	229	0.165	247	0.211	265	0.114	283	0.02	301	0.002	319	0	337	-0.002	355	-0.001	373	-0.001	391	-0.001
Data File I DATA*AIK	212	0.056	230	0.172	248	0.208	266	0.108	284	0.017	302	0.002	320	0	338	-0.001	356	-0.001	374	-0.001	392	-0.001
	213	0.059	231	0.181	249	0.204	267	0.103	285	0.014	303	0.001	321	0	339	-0.002	357	-0.001	375	-0.001	393	-0.001
	214	0.061	232	0.187	250	0.199	268	0.097	286	0.012	304	0.001	322	0	340	-0.001	358	-0.001	376	-0.001	394	-0.001
	215	0.064	233	0.195	251	0.192	269	0.091	287	0.01	305	0.001	323	0	341	-0.001	359	-0.001	377	-0.001	395	-0.001
	216	0.069	234	0.202	252	0.187	270	0.086	288	0.009	306	0.001	324	0	342	-0.001	360	-0.001	378	-0.001	396	-0.001
	217	0.074	235	0.207	253	0.182	271	0.079	289	0.007	307	0.001	325	-0.001	343	-0.001	361	-0.001	379	-0.001	397	-0.001

Panjang gelombang maksimum yang diperoleh dari scaning larutan *Prednisone micronized* dalam air suling, diperoleh panjang gelombang maksimum sebesar 244 nm dengan absorbansi 0,220.

- **Penentuan operating time (air suling)**



- **Penentuan panjang gelombang dalam etanol**

TEST SETUP				ID#	2								
GENESYS 10S UV-Vis v4.006 2L9T072204				Waveleng	Abs								
				200	0.057	217	0.058	234	0.195	251	0.19	268	0.095	285	0.011
Scanning	3:16pm 22Mar17			201	0.047	218	0.064	235	0.201	252	0.185	269	0.088	286	0.009
Test Nam	LALA			202	0.039	219	0.071	236	0.207	253	0.18	270	0.082	287	0.007
Measuren	Absorbance			203	0.033	220	0.078	237	0.211	254	0.173	271	0.075	288	0.006
Start Wav	200.0nm			204	0.027	221	0.087	238	0.214	255	0.168	272	0.07	289	0.004
Stop Wav	300.0nm			205	0.026	222	0.095	239	0.217	256	0.162	273	0.065	290	0.003
Sample P	Auto 6			206	0.026	223	0.103	240	0.219	257	0.155	274	0.059	291	0.002
Scan Spee	Slow			207	0.026	224	0.112	241	0.22	258	0.15	275	0.053	292	0.001
Interval	1.0nm			208	0.027	225	0.121	242	0.22	259	0.144	276	0.047	293	0.001
Cell Corre	Off			209	0.028	226	0.129	243	0.22	260	0.138	277	0.042	294	0
ID# (0=OF	2			210	0.03	227	0.138	244	0.218	261	0.134	278	0.037	295	0
Auto Save	On			211	0.032	228	0.148	245	0.216	262	0.129	279	0.033	296	0
Data File	DATA^AIK			212	0.035	229	0.156	246	0.212	263	0.122	280	0.028	297	-0.001
				213	0.038	230	0.163	247	0.209	264	0.117	281	0.024	298	-0.001
				214	0.041	231	0.172	248	0.206	265	0.111	282	0.021	299	-0.001
				215	0.045	232	0.18	249	0.201	266	0.105	283	0.017	300	-0.001
				216	0.052	233	0.188	250	0.197	267	0.1	284	0.014		

Panjang gelombang maksimum yang diperoleh dari scaning larutan *Prednisone micronized* dalam etanol, diperoleh panjang gelombang maksimum sebesar 242 nm dengan absorbansi 0,224.

Penentuan operating time (etanol)

b. Penentuan kurva baku

- **Penentuan kurva baku dalam air suling**

Timbang secara seksama 25,0 mg prednison, dilarutkan dengan air suling sampai 100 ml dalam labu takar sebagai larutan induk.

Konsentrasi larutan induk prednison :

25,0 mg/ 500 ml = 50,0 mg/ 1000 ml

= 50,0 ppm

Penentuan panjang gelombang dan operating time : Ambil 8 ml dari larutan induk, masukkan dalam labu takar 25 ml dan tambahkan air suling sampai tanda batas, ukur serapannya pada spektrofotometer UV dengan panjang gelombang 200 - 400 nm, tentukan panjang gelombang maksimum (λ_{max}) dengan mencari panjang gelombang yang serapannya maksimal.

Pengenceran : $V_1 . C_1 = V_2 . C_2$

$8,0 . 50 = 25 . C_2$

$C_2 = 16$ ppm

Cara perhitungan pengenceran larutan baku prednison dalam etanol 96% : Dipipet dari larutan induk 5,0; 6,0; 7,0; 8,0; 9,0; 10,0; 12,0; 14,0; 16,0; 18,0 ml masing-masing diencerkan dengan air suling dalam labu takar 25 ml. Dibaca absorbansinya dengan spektrofotometer UV-Vis. Dibuat kurva hubungan kadar vs serapan dan kemudiaan dicari persamaan garisnya menggunakan metode regresi linear.

Pengenceran :

$V_1 . C_1$	$= V_2 . C_2$	$V_1 . C_1$	$= V_2 . C_2$
$5,0 . 50$	$= 25 . C_2$	$6,0 . 50$	$= 25 . C_2$
C_2	$= 10$ ppm	C_2	$= 12$ ppm

$V_1 . C_1 = V_2 . C_2$
$7,0 . 50 = 25 . C_2$
$C_2 = 14$ ppm

$V_1 . C_1 = V_2 . C_2$
$8,0 . 50 = 25 . C_2$
$C_2 = 16$ ppm

$V_1 . C_1 = V_2 . C_2$
$9,0 . 50 = 25 . C_2$
$C_2 = 18$ ppm

$V_1 . C_1 = V_2 . C_2$
$10,0 . 50 = 25 . C_2$
$C_2 = 20$ ppm

$V_1 . C_1 = V_2 . C_2$
$12,0 . 50 = 25 . C_2$
$C_2 = 24$ ppm

$V_1 . C_1 = V_2 . C_2$
$14,0 . 250 = 25 . C_2$
$C_2 = 28$ ppm

$V_1 . C_1 = V_2 . C_2$
$16,0 . 50 = 25 . C_2$
$C_2 = 32$ ppm

$V_1 . C_1 = V_2 . C_2$
$18,0 . 50 = 25 . C_2$
$C_2 = 36$ ppm

Konsentrasi (ppm)	**Absorbansi**
10 ppm	0,1917
12 ppm	0,2373
14 ppm	0,3083
16 ppm	0,3347
18 ppm	0,3793
20 ppm	0,4187
24 ppm	0,4973
28 ppm	0,5737
32 ppm	0,6367
36 ppm	0,7420

Persamaan regresi linear antara konsentrasi (ppm) dan serapan diperoleh nilai :

a = 0,015776

b = 0,01993008

r = 0,9979

y = a + bx

y = 0,015776+ 0,01993008x

keterangan :

x = konsentrasi (ppm)

y = serapan

- **Penentuan kurva baku dalam etanol**

Timbang secara seksama 25,0 mg prednison, dilarutan dengan etanol 96% sampai 100 ml sebagai larutan induk.

Konsentrasi larutan induk prednison standart :

25 mg/ 100 ml = 250mg/ 1000ml

= 250 ppm

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

Pengenceran: $V_1 . C_1 = V_2 . C_2$

$0,5 . 250 = 25 . C_2$

$C_2 = 5$ ppm

Cara perhitungan pengenceran larutan baku prednison dalam etanol 96% : Timbang secara seksama 25 mg prednison, dilarutan dengan etanol 96% sampai 100 ml sebagai larutan induk.

Konsentrasi larutan induk prednison standart :

25mg/ 100 ml = 250mg/ 1000ml

= 250 ppm

Dipipet dari larutan induk 0,5; 0,6; 0,7; 0,8; 0,9; 1,0; 1,2; 1,4; 1,6 ml masing-masing diencerkan dengan etanol dalam labu takar 25 ml. Dibaca absorbansinya dengan spektrofotometer UV-Vis. Dibuat kurva

hubungan kadar vs serapan dan kemudiaan dicari persamaan garisnya menggunakan metode regresi linear.

Pengenceran :

$V_1 . C_1 = V_2 . C_2$
$0,4 . 250 = 25 . C_2$
$C_2 = 4$ ppm

$V_1 . C_1 = V_2 . C_2$
$0,5 . 250 = 25 . C_2$
$C_2 = 5$ ppm

$V_1 . C_1 = V_2 . C_2$
$0,6 . 250 = 25 . C_2$
$C_2 = 6$ ppm

$V_1 . C_1 = V_2 . C_2$
$0,7 . 250 = 25 . C_2$
$C_2 = 7$ ppm

$V_1 . C_1 = V_2 . C_2$
$0,8 . 250 = 25 . C_2$
$C_2 = 8$ ppm

$V_1 . C_1 = V_2 . C_2$
$0,9 . 250 = 25 . C_2$
$C_2 = 9$ ppm

$V_1 . C_1 = V_2 . C_2$
$1,0 . 250 = 25 . C_2$
$C_2 = 10$ ppm

$V_1 . C_1 = V_2 . C_2$
$1,2 . 250 = 25 . C_2$
$C_2 = 12$ ppm

$V_1 . C_1 = V_2 . C_2$
$1,4 . 250 = 25 . C_2$
$C_2 = 14$ ppm

$V_1 . C_1 = V_2 . C_2$
$1,6 . 250 = 25 . C_2$
$C_2 = 16$ ppm

Konsentrasi (ppm)	**Absorbansi**
5 ppm	0,1917
6 ppm	0,2373
7 ppm	0,3083
8 ppm	0,3347
9 ppm	0,3793
10 ppm	0,4187
12 ppm	0,4973
14 ppm	0,5737
16 ppm	0,6367

Persamaan regresi linear antara konsentrasi (ppm) dan serapan diperoleh nilai :

a = 0,0179118

b = 0,041459

r = 0,99945

y = a + bx

y = 0,0179118 + 0,041459x

keterangan :

x = konsentrasi (ppm)

y = serapan

Lampiran 7. Hasil uji homogenitas

Formula I

Replikasi	absorbansi		FP	Kadar sampel	Kadar (ppm)	Jumlah (mg)	Persen kandungan
1	0,550 0,549 0,551	0,550	4	12,8340819	51,33632746	5,13363	102,67
2	0,557 0,559 0,558	0,558	4	13,0270436	52,10817434	5,21082	104,22
3	0,552 0,553 0,554	0,553	4	12,9064425	51,62577004	5,16258	103,25
RATA-RATA							103,38
CV							0,64

Formula 2

Replikasi	absorbansi		FP	Kadar sampel	Kadar (ppm)	Jumlah (mg)	Persen kandungan
1	0,550 0,549 0,551	0,510	4	11,8692733	47,47709303	4,74771	94,95
2	0,516 0,518 0,517	0,517	4	12,0381148	48,15245906	4,81525	96,30
3	0,512 0,511 0,513	0,512	4	11,9175137	47,67005475	4,76701	95,34
RATA-RATA							95,53
CV							0,57

Formula 3

Replikasi	absorbansi		FP	Kadar sampel	Kadar (ppm)	Jumlah (mg)	Persen kandungan
1	0,487 0,489 0,488	0,488	4	11,3386285	45,35451410	4,53545	90,71
2	0,493 0,492 0,494	0,493	4	11,4592296	45,83691840	4,58369	91,67
3	0,497 0,497 0,497	0,497	4	11,5557105	46,22284184	4,62228	92,45
RATA-RATA							91,61
CV							0,71

Rumus perhitungan :

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

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

Persen kandungan $= \frac{kandungan}{kandungan\ seharusnya}$ *x*100%

Contoh perhitungan :

Konsentrasi (x) $= \frac{(0{,}550 - 0{,}0179118)}{0{,}041459}$

= 12,8340819 ppm

Kadar (mg) $= \frac{12{,}\mathbf{8340819}}{1000}$ *x* 100 *x* 4

= 5.13363

Persen kandungan $= \frac{5{,}13363\ \mathrm{mg}}{5\mathrm{mg}}$ *x* 100%

= 102,67 %

Lampiran 8. Hasil uji keseragaman kandungan

Formula 1

Replikasi 1

Tablet	absorbansi	FP	Bobot tablet	Kadar sampel	Kadar (ppm)	Jumlah (mg)	Kandungan	Persen kandungan
1	0,493	4	101,7	11,4592	45,8369	4,5837	4,6616	93,23
2	0,496	4	101,7	11,5316	46,1264	4,6126	4,6911	93,82
3	0,499	4	101,9	11,6040	46,4158	4,6416	4,7298	94,60
4	0,483	4	101,2	11,2180	44,8721	4,4872	4,5411	90,82
5	0,484	4	101,2	11,2421	44,9686	4,4969	4,5508	91,02
6	0,483	4	100,1	11,2180	44,8721	4,4872	4,4917	89,83
7	0,480	4	100,1	11,1457	44,5827	4,4583	4,4627	89,25
8	0,482	4	101,1	11,1939	44,7756	4,4776	4,5268	90,54
9	0,485	4	101,4	11,2663	45,0651	4,5065	4,5696	91,39
10	0,489	4	101,6	11,3627	45,4510	4,5451	4,6178	92,36
RATA-RATA								91,69

Replikasi 2

Tablet	absorbansi	FP	Bobot tablet	Kadar sampel	Kadar (ppm)	Jumlah (mg)	Kandungan	Persen kandungan
1	0,493	4	101,6	11,4592	45,8369	4,5837	4,6570	93,14
2	0,490	4	101,5	11,3869	45,5475	4,5547	4,6231	92,46
3	0,498	4	101,6	11,5798	46,3193	4,6319	4,7060	94,12
4	0,483	4	101,2	11,2180	44,8721	4,4872	4,5411	90,82
5	0,487	4	101,3	11,3145	45,2580	4,5258	4,5846	91,69
6	0,475	4	100,1	11,0251	44,1003	4,4100	4,4144	88,29
7	0,477	4	100,1	11,0733	44,2932	4,4293	4,4338	88,68
8	0,480	4	101,1	11,1457	44,5827	4,4583	4,5073	90,15
9	0,496	4	101,4	11,5316	46,1264	4,6126	4,6772	93,54
10	0,498	4	101,1	11,5798	46,3193	4,6319	4,6829	93,66
RATA-RATA								91,65

Replikasi 3

Tablet	absorbansi	FP	Bobot tablet	Kadar sampel	Kadar (ppm)	Jumlah (mg)	Kandungan	Persen kandungan
1	0,480	4	101,3	11,1457	44,5827	4,4583	4,5162	90,32
2	0,495	4	101,5	11,5075	46,0299	4,6030	4,6720	93,44
3	0,499	4	101,7	11,6040	46,4158	4,6416	4,7205	94,41
4	0,488	4	101,2	11,3386	45,3545	4,5355	4,5899	91,80
5	0,487	4	101,2	11,3145	45,2580	4,5258	4,5801	91,60
6	0,476	4	100,1	11,0492	44,1967	4,4197	4,4241	88,48
7	0,479	4	100,4	11,1215	44,4862	4,4486	4,4664	89,33
8	0,483	4	101,1	11,2180	44,8721	4,4872	4,5366	90,73
9	0,484	4	101,2	11,2421	44,9686	4,4969	4,5508	91,02
10	0,481	4	101,1	11,1698	44,6791	4,4679	4,5171	90,34
RATA-RATA								91,15

Formula 2

Replikasi 1

Tablet	absorbansi	FP	Bobot tablet	Kadar sampel	Kadar (ppm)	Jumlah (mg)	Kandungan	Persen kandungan
1	0,5380	4	100,1	12,5446	50,1786	5,0179	5,0229	100,46
2	0,5400	4	100,2	12,5929	50,3715	5,0372	5,0472	100,94
3	0,5410	4	100.4	12,6170	50,4680	5,0468	5,0670	101,34
4	0,5330	4	100,6	12,4240	49,6962	4,9696	4,9994	99,99
5	0,5340	4	100,9	12,4482	49,7926	4,9793	5,0241	100,48
6	0,5290	4	101,1	12,3276	49,3102	4,9310	4,9853	99,71
7	0,5310	4	101,2	12,3758	49,5032	4,9503	5,0097	100,19
8	0,5314	4	101,3	12,3854	49,5418	4,9542	5,0186	100,37
9	0,5315	4	101,5	12,3879	49,5514	4,9551	5,0295	100,59
10	0,5310	4	101,8	12,3758	49,5032	4,9503	5,0394	100,79
				RATA-RATA				100,49

Replikasi 2

Tablet	absorbansi	FP	Bobot tablet	Kadar sampel	Kadar (ppm)	Jumlah (mg)	Kandungan	Persen kandungan
1	0,5337	4	100,5	12,4409	49,7637	4,9764	5,0013	100,03
2	0,5319	4	100,2	12,3975	49,5900	4,9590	4,9689	99,38
3	0,5315	4	100,1	12,3879	49,5514	4,9551	4,9601	99,20
4	0,5340	4	100,8	12,4482	49,7926	4,9793	5,0191	100,38
5	0,5338	4	100,5	12,4433	49,7733	4.9773	5,0022	100,04
6	0,5344	4	101,1	12,4578	49,8312	4.9831	5,0379	100,76
7	0,5347	4	101,2	12,4650	49,8602	4.,9860	5,0458	100,92
8	0,5350	4	101,3	12,4723	49,8891	4,9889	5,0538	101,08
9	0,5346	4	101,1	12,4626	49,8505	4.9851	5,0399	100,80
10	0,5358	4	101,4	12,4916	49,9663	4,9966	5,0666	101,33
				RATA-RATA				100,39

Replikasi 3

Tablet	absorbansi	FP	Bobot tablet	Kadar sampel	Kadar (ppm)	Jumlah (mg)	Kandungan	Persen kandungan
1	0,5311	4	100,6	12,3782	49,5128	4,9513	4,9810	99,62
2	0,5409	4	100,2	12,6146	50,4584	5,0458	5,0559	101,12
3	0,5307	4	100,3	12,3686	49,4742	4,9474	4,9623	99,25
4	0,5310	4	100,6	12,3758	49,5032	4,9503	4,9800	99,60
5	0,5314	4	100,8	12,3854	49,5418	4,9542	4,9938	99,88
6	0,5317	4	101,1	12,3927	49,5707	4,9571	5,0116	100,23
7	0,5319	4	101,1	12,3975	49,5900	4,9590	5,0136	100,27
8	0,5325	4	101,3	12,4120	49,6479	4,9648	5,0293	100,59
9	0,5330	4	101,4	12,4240	49,6962	4,9696	5,0392	100,78
10	0,5333	4	101,5	12,4313	49,7251	4,9725	5,0471	100,94
				RATA-RATA				100,23

Formula 3

Replikasi 1

Tablet	absorbansi	FP	Bobot tablet	Kadar sampel	Kadar (ppm)	Jumlah (mg)	Kandungan	Persen kandungan
1	0,4730	4	100,1	10,9768	43,9073	4,3907	4,3951	87,90
2	0,4760	4	100,1	11,0492	44,1967	4,4197	4,4241	88,48
3	0,4868	4	100,2	11,3097	45,2387	4,5239	4,5329	90,66
4	0,4872	4	100,3	11,3193	45,2773	4,5277	4,5413	90,83
5	0,4877	4	100,4	11,3314	45,3256	4,5326	4,5507	91,01
6	0,4989	4	100,7	11,6015	46,4062	4,6406	4,6731	93,46
7	0,4980	4	100,7	11,5798	46,3193	4,6319	4,6644	93,29
8	0,4933	4	101,5	11,4665	45,8659	4,5866	4,6554	93,11
9	0,4920	4	101,5	11,4351	45,7404	4,5740	4,6427	92,85
10	0,4940	4	100,8	11,4833	45,9334	4,5933	4,6301	92,60
				RATA RATA				91,42

Replikasi 2

Tablet	absorbansi	FP	Bobot tablet	Kadar sampel	Kadar (ppm)	Jumlah (mg)	Kandungan	Persen kandungan
1	0,4740	4	100,1	11,0009	44,0038	4,4004	4,4048	88,10
2	0,4750	4	100,2	11,0251	44,1003	4,4100	4,4188	88,38
3	0,4810	4	100,2	11,1698	44,6791	4,4679	4,4769	89,54
4	0,4832	4	100,3	11,2229	44,8914	4,4891	4,5026	90,05
5	0,4830	4	100.3	11,2180	44,8721	4,4872	4,5007	90,01
6	0,4837	4	1006	11,2349	44,9396	4,4940	4,5209	90,42
7	0,4840	4	100,8	11,2421	44,9686	4,4969	4,5328	90,66
8	0,4860	4	100,8	11,2904	45,1616	4,5162	4,5523	91,05
9	0,4988	4	101,3	11,5991	46,3965	4,6397	4,7000	94,00
10	0,4992	4	101,5	11,6088	46,4351	4,6435	4,7132	94,26
				RATA-RATA				90,65

Replikasi 3

Tablet	absorbansi	FP	Bobot tablet	Kadar sampel	Kadar (ppm)	Jumlah (mg)	Kandungan	Persen kandungan
1	0,4840	4	100,1	11,2421	44,9686	4,4969	4,5014	90,03
2	0,4861	4	100,1	11,2928	45,1712	4,5171	4,5216	90,43
3	0,4850	4	100,1	11,2663	45,0651	4,5065	4,5110	90,22
4	0,4885	4	100,4	11,3507	45,4028	4,5403	4,5584	91,17
5	0,4887	4	100,4	11,3555	45,4221	4,5422	4,5604	91,21
6	0,4910	4	100,7	11,4110	45,6440	4,5644	4,5963	91,93
7	0,4951	4	100,8	11,5099	46,0395	4,6040	4,6408	92,82
8	0,4967	4	101,1	11,5485	46,1939	4,6194	4,6702	93,40
9	0,4970	4	101,3	11,5557	46,2228	4,6223	4,6824	93,65
10	0,4989	4	101,3	11,6015	46,4062	4,6406	4,7009	94,02
				RATA-RATA				91,89

Rumus perhitungan :

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

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

Kandungan $= \frac{bobot\ tablet}{bobot\ tablet\ seharusnya}$ *x* kadar

Persen kandungan $= \frac{kandungan}{kandungan\ seharusnya}$ *x*100%

Contoh perhitungan :

Konsentrasi (x) $= \frac{(0{,}4840 - 0{,}0179118)}{0{,}041459}$

= 11,2421 ppm

Kadar (mg) $= \frac{11{,}2421}{1000}$ *x* 100 *x* 4

= 4,4969 mg

Kandungan $= \frac{100{,}1}{100}$ *x* 4,4969 mg

= 4,5014 mg

Persen kandungan $= \frac{4{,}5014\ \text{mg}}{5\text{mg}}$ *x* 100%

= 90,03 %

Lampiran 9. Hasil uji disolusi

Perhitungan disolusi

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

Kadar Prednison dapat dihitung dengan menggunakan persamaan kurva baku Prednison dalam air suling sebagai berikut:

X = $\frac{(A-0{,}015776)}{0{,}01993008}$ x fakor pengenceran

Kadar = X x volume medium disolusi

K = $\frac{\text{volume sampling}}{\text{volume Prednison}}$ x W_{n-1}

W_{tot} = W+TKW

% W = $\frac{\text{Wtot}}{\text{kandungan Prednison}}$ x 100%

Keterangan :

X	= Kadar Prednison
A	= Serapan sampel
Fp	= Faktor pengenceran
Q	= Jumlah obat yang terdisolusi
Medium disolusi	= 500mL air suling
Volume sampling	= 5 mL
K	= Koreksi (mg)
W_{n-1}	= jumlah obat terdisolusi pada pengambilan sampling sebelumnya (mg)
TKW	= Total koreksi (mg)
TKW_{n-1}	= total koreksi pada sampling sebelumnya (mg)
W_{tot}	= jumlah obat yang terdisolusi total (mg)
%W	= persen disolusi

***Dissolution Efficiency* (DE)**

Luas $_1$ = ½ alas x (% W_1)

Luas $_n$ (L) = ½ alas x (% W_{n-1} + W_n)

Luas AUC = $L_{0,5} + L_1 + L_3 + L_5 + L_7 + L_{10}$

Luas total = 10 x 100 = 1000

DE = $\frac{Luas\ AUC\ Total}{Luas\ Total}$ x 100 %

Formula 1

Replikasi 1

waktu	absorbansi	FP	Kadar sampel	Kadar (ppm)	Jumlah (mg)	koreksi	Total koreksi	Q (mg)	Persen terdisolusi	AUC
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	0,049	1	1,6670279	1,66702793	0,83350	0	0	0,8335000000	16,67	16,67000000
5	0,053	1	1,8677296	1,86770000	0,93390	0,008335000	0,008335000	0,9422350000	18,84	3,262050000
10	0,078	1	3,1221149	3,12211491	1,56106	0,009339000	0,017674000	1,5787314569	31,57	31,82482284
15	0,120	1	5,2294823	5,22948227	2,61474	0,015610575	0,024949575	2,6396907096	52,79	53,04796264
20	0,150	1	6,7347447	6,73474467	3,36737	0,026147411	0,041757986	3,4091303196	68,18	38,47198050
25	0,289	1	13,7091271	13,7091271	6,85456	0,033673723	0,059821135	6,9143846889	138,29	175,2627185
30	0,333	1	15,9168453	15,9168453	7,95842	0,068545636	0,102219359	8,0606420044	161,21	
45	0,348	1	16,6694765	16,6694765	8,33474	0,079584226	0,148129862	8,4828681069	169,66	
60	0,383	1	18,4256160	18,4256160	9,21281	0,083347382	0,162931609	9,3757395856	187,51	
					AUC TOTAL					318,5395344
					LUAS TOTAL					2500
					DE (%)					12,74

Replikasi 2

waktu	absorbansi	FP	Kadar sampel	Kadar (ppm)	Jumlah (mg)	koreksi	Total koreksi	Q (mg)	Persen terdisolusi	AUC
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	0,076	1	3,0217641	3,02176409	1,51088	0	0	1,510882044	30,218	30,21764087
5	0,116	1	5,0287806	5,02878062	2,51439	0,015108820	0,01510882	2,5294991290	50,590	30,55851256
10	0,198	1	9,1431645	9,14316450	4,57158	0,025143903	0,040252724	4,6118349751	92,237	104,1167923
15	0,246	1	11,5515843	11,55158434	5,77579	0,045715823	0,070859726	5,8466518950	116,93	61,74084600
20	0,299	1	14,2108812	14,21088124	7,10544	0,057757922	0,103473744	7,2089143646	144,18	68,11312348
25	0,313	1	14,9133370	14,9133370	7,45667	0,071054406	0,128812328	7,5854808410	151,71	18,82832382
30	0,326	1	15,5656174	15,5656174	7,78281	0,074566685	0,145621091	7,9284297905	158,57	
45	0,351	1	16,8200027	16,8200027	8,41000	0,077828087	0,152394772	8,5623961369	171,25	
60	0,359	1	17,2214060	17,2214060	8,61070	0,084100014	0,161928101	8,7726311184	175,45	
					AUC TOTAL					313,5752390
					LUAS TOTAL					2500
					DE (%)					12,54

Replikasi 3

waktu	absorbansi	FP	Kadar sampel	Kadar (ppm)	Jumlah (mg)	koreksi	Total koreksi	Q (mg)	Persen terdisolusi	AUC
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	0,097	1	4,0754478	4,07544777	2,03772	0	0	2,037723883	40,754	40,75447765
5	0,129	1	5,6810610	5,68106099	2,84053	0,020377239	0,02037724	2,8609077334	57,218	24,69551552
10	0,160	1	7,2364988	7,23649880	3,61825	0,028405305	0,048782544	3,6670319437	73,341	40,30621050
15	0,225	1	10,4979007	10,4979006	5,24895	0,036182494	0,064587799	5,3135381293	10,.27	82,32530928
20	0,272	1	12,8561451	12,8561451	6,42807	0,052489503	0,088671997	6,5167445389	130,33	60,16032048
25	0,312	1	14,8631616	14,8631616	7,43158	0,064280725	0,116770229	7,5483510352	150,97	51,58032482
30	0,336	1	16,0673715	16,0673715	8,03369	0,074315808	0,138596533	8,1722822989	163,45	
45	0,376	1	18,0743881	18,0743881	9,03719	0,080336858	0,154652666	9,918466960	183,84	
60	0,377	1	18,1245635	18,1245635	9,06228	0,090371940	0,170708798	9,2329905349	184,66	
					AUC TOTAL					299,8221583
					LUAS TOTAL					2500
					DE (%)					11,99

Formula 2

Replikasi 1

waktu	Absorbansi	FP	Kadar sampel	Kadar (ppm)	Jumlah (mg)	koreksi	Total koreksi	Q (mg)	Persen terdisolusi	AUC
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	0,037	1	1,0649230	1,06492297	0,83350	0	0	0,8335000000	16,67	16,67000000
5	0,044	1	1,4161509	1,41615086	0,93390	0,008335000	0,008335000	0,9422350000	18,8447	3,262050000
10	0,065	1	2,4698345	2,46983454	1,23492	0,009339000	0,017674000	1,2525912708	25,0518254	15,51781354
15	0,109	1	4,6775527	4,67755272	2,33878	0,012349173	0,021688173	2,3604645349	47,2092907	55,39366320
20	0,135	1	5,9821135	5,98211347	2,99106	0,023387764	0,035736936	3,0267936707	60,5358734	33,31645679
25	0,204	1	9,4442170	9,44421700	4,72211	0,029910567	0,053298331	4,7754068223	95,5081364	87,4306576
30	0,298	1	14,1607058	14,1607058	7,08035	0,047221085	0,077131652	7,1574845660	143,1496913	
45	0,310	1	14,7628108	14,7628108	7,38141	0,070803529	0,118024614	7,4994300073	149,9886001	
60	0,325	1	15,5154420	15,5154420	7,75772	0,073814054	0,144617583	7,9023385757	158,0467715	
					AUC TOTAL					211,59064111
					LUAS TOTAL					2500
					DE (%)					8,46

Replikasi 2

waktu	Absorbansi	FP	Kadar sampel	Kadar (ppm)	Jumlah (mg)	koreksi	Total koreksi	Q (mg)	Persen terdisolusi	AUC
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	0,041	1	1,2656246	1,26562462	0,63281	0	0	0,632812312	12,65624624	12,65624624
5	0,065	1	2,4698345	2,46983454	1,23492	0,006328123	0,006328123	1,2412453939	24,82490788	18,25299246
10	0,074	1	2,9214133	2,92141326	1,46071	0,012349173	0,018677296	1,4793839262	29,5876785	11,90692660
15	0,112	1	4,8280790	4,82807896	2,41404	0,014607066	0,026956239	2,4409957210	48,8199144	48,08058974
20	0,145	1	6,4838676	6,48386760	3,24193	0,024140395	0,038747461	3,2806812617	65,6136252	41,98427703
25	0,199	1	9,1933399	9,1933399	4,59667	0,032419338	0,056559733	4,6532296910	93,0645938	68,62742147
30	0,305	1	14,5119337	14,5119337	7,25597	0,045966700	0,078386038	7,3343528977	146,6870580	
45	0,315	1	15,0136879	15,0136879	7,50684	0,072559669	0,118526368	7,6253702945	152,5074059	
60	0,325	1	15,5154420	15,5154420	7,75772	0,075068439	0,147628108	7,9053491005	158,1069820	
					AUC TOTAL					201,50845355
					LUAS TOTAL					2500
					DE (%)					8,06

Replikasi 3

waktu	Absorbansi	FP	Kadar sampel	Kadar (ppm)	Jumlah (mg)	koreksi	Total koreksi	Q mg)	Persen terdisolusi	AUC
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	0,035	1	0,9645721	0,96457214	0,48229	0	0	0,482286072	9.645721442	9,64572144
5	0,047	1	1,5666771	1,56667710	0,78334	0,004822861	0,004822861	0,7881614123	15,76322825	9,17626021
10	0,070	1	2,7207116	2,72071161	1,36036	0,007833386	0,012656246	1,3730120501	27,4602410	29,2425319
15	0,105	1	4,4768511	4,47685107	2,23843	0,013603558	0,021436944	2,2598624792	45,1972496	44,34252146
20	0,131	1	5,7814118	5,78141182	2,89071	0,022384255	0,035987813	2,9266937212	58,5338744	33,34156210
25	0,199	1	9,1933399	9,1933399	4,59667	0,028907059	0,051291314	4,6479612726	92,9592255	86,06337757
30	0,278	1	13.1571976	13,1571976	6,57860	0,045966700	0,074873759	6,6534725400	133,0694508	
45	0,310	1	14.7628108	14,7628108	7,38141	0,065785988	0,111752687	7,4931580806	149,8631616	
60	0,319	1	15.2143895	15,2143895	7,60719	0,073814054	0,139600042	7,7467947946	154,9358959	
					AUC TOTAL					211,81197466
					LUAS TOTAL					2500
					DE (%)					8,47

Formula 3

Replikasi 1

waktu	Absorbansi	FP	Kadar sampel	Kadar (ppm)	Jumlah (mg)	koreksi	Total koreksi	Q	Persen terdisolusi	AUC
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	0,111	1	4,7779036	4,77790355	2,38895	0	0	2,388951775	47,77903551	47,77903551
5	0,156	1	7,0357971	7,03579715	3,51790	0,023889518	0,023889518	3,5417880912	70,83576182	34,85089473
10	0,245	1	11,5014089	11,50140893	5,75070	0,035178986	0,059068503	5,8097729663	116,1954593	113,39924376
15	0,300	1	14,2610567	14,26105665	7,13053	0,057507045	0,092686030	7,2232143574	144,4642871	70,67206956
20	0,356	1	17,0708798	17,07087980	8,53544	0,071305283	0,128812328	8,6642522258	173,2850445	72,05189342
25	0,361	1	17,3217569	17,3217569	8,66088	0,085354399	0,156659682	8,8175381132	176,3507623	7,6642944
30	0,369	1	17,7231602	17,7231602	8,86158	0,086608784	0,171963183	9,0335432673	180,6708653	
45	0,370	1	17,7733356	17,7733356	8,88667	0,088615801	0,175224585	9,0618923757	181,2378475	
60	0,373	1	17,9238618	17,9238618	8,96193	0,088866678	0,177482479	9,1394133892	182,7882678	
					AUC TOTAL					346,15162608
					LUAS TOTAL					2500
					DE (%)					13,85

Replikasi 2

waktu	Absorbansi	FP	Kadar sampel	Kadar (ppm)	Jumlah (mg)	koreksi	Total koreksi	Q	Persen terdisolusi	AUC
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	0,090	1	3,7242199	3,72421987	1,86211	0	0	1,862109936	37,24219873	37,24219873
5	0,185	1	8,4908841	8,49088413	4,24544	0,018621099	0,018621099	4,2640631648	85,2812633	72,05859685
10	0,289	1	13,7091271	13,7091271	6,85456	0,042454421	0,061075520	6,9156390742	138,3127815	132,5787955
15	0,339	1	16,2178978	16,2178977	8,10895	0,068545636	0,111000056	8,2199489415	164,3989788	65,21549336
20	0,373	1	17,9238618	17,9238618	8,96193	0,081089489	0,149635124	9,1115660349	182,2313207	44,58085467
25	0,377	1	18,1245635	18,1245635	9,06228	0,089619309	0,170708798	9,2329905349	184,6598107	6,07122500
30	0,380	1	18,2750897	18,2750897	9,13754	0,090622817	0,180242126	9,3177869833	186,3557397	
45	0,381	1	18,3252651	18,3252651	9,16263	0,091375449	0,181998266	9,3446308294	186,8926166	
60	0,404	1	19,4792996	19,4792996	9,73965	0,091626326	0,183001774	9,9226515900	198,4530318	
					AUC TOTAL					357,74716409
					LUAS TOTAL					2500
					DE (%)					14,31

Replikasi 3

waktu	absorbansi	FP	Kadar sampel	Kadar (ppm)	Jumlah (mg)	koreksi	Total koreksi	Q	Persen terdisolusi	AUC
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	0,082	1	3,3228166	3,32281657	1,66141	0	0	1,661408283	33,22816567	33,22816567
5	0,181	1	8,2901825	8,29018248	4,14509	0,016614083	0,016614083	4,1617053218	83,23410644	75,00891115
10	0,285	1	13,5084255	13,50842546	6,75421	0,041450912	0,058064995	6,8122777229	136,2455545	132,5286201
15	0,348	1	16,6694765	16,66947649	8,33474	0,067542127	0,108993040	8,4437312846	168,8746257	81,57267808
20	0,376	1	18,0743881	18,07438806	9,03719	0,083347382	0,150889510	9,1880835401	183,7616708	37,21761277
25	0,416	1	20,0814046	20,0814046	10,04070	0,090371940	0,173719323	10,2144216180	204,2884324	51,31690390
30	0,418	1	20,1817554	20,1817554	10,09088	0,100407023	0,190778963	10,2816566717	205,6331334	
45	0,419	1	20,2319308	20,2319308	10,11597	0,100908777	0,201315800	10,3172812151	206,3456243	
60	0,421	1	20,3322817	20,3322817	10,16614	0,101159654	0,202068431	10,3682092596	207,3641852	
					AUC TOTAL					410,87289113
					LUAS TOTAL					2500
					DE (%)					16,43

Perhitungan DE

Replikasi	Formula 1	Formula 2	Formula 3
1	12,74	8,46	13,85
2	12,54	8,06	14,31
3	11,99	8,47	16,43
Rata-rata	12,42	8,33	14,86
CV	0,32	0,19	1,12
SD	2,55	2,29	7,56

FORMULA OPTIMUM

Lampiran 10. Penentuan formula optimum sediaan tablet campuran interaktif *prednison micronized* model *simplex lattice design* dengan *Design Expert*

Select	Std	Run	Component 1 A:Avicel	Component 2 B:Amylum	Response 1 Kerapuhan %	Response 2 Waktu Hancur menit	Response 3 Disolusi %
	1	2	1.000	0.000	0.34	1.43	161.21
	2	3	0.500	0.500	0.31	3.3	143.15
	3	7	0.000	1.000	0.56	2.3	180.67
	4	5	1.000	0.000	0.31	1.47	158.21
	5	6	0.500	0.500	0.38	3.2	146.69
	6	1	0.000	1.000	0.52	2.39	186.36
	7	8	1.000	0.000	0.37	1.5	163.45
	8	9	0.500	0.500	0.33	3	133.07
	9	4	0.000	1.000	0.55	2.3	205.63

Parameter kerapuhan

Transform | Fit Summary | f(x) Model | ANOVA | Diagnostics | Model Graphs

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

Response 1 Kerapuhan

ANOVA for Mixture Linear Model

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

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

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F Value	p-value Prob > F	
Model	0.062	1	0.062	16.74	0.0046	significant
Linear Mixture	*0.062*	*1*	*0.062*	*16.74*	*0.0046*	
Residual	0.026	7	3.706E-003			
Lack of Fit	*0.021*	*1*	*0.021*	*23.55*	*0.0028*	*significant*
Pure Error	*5.267E-003*	*6*	*8.778E-004*			
Cor Total	0.088	8				

Transform | Fit Summary | f(x) Model | ANOVA | Diagr

Final Equation in Terms of L_Pseudo Components:

Kerapuhan =
+0.31 * A
+0.51 * B

Final Equation in Terms of Real Components:

Kerapuhan =
+0.30611 * Avicel
+0.50944 * Amylum

Final Equation in Terms of Actual Components:

Kerapuhan =
+0.30611 * Avicel
+0.50944 * Amylum

Parameter waktu hancur

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

Response 2 Waktu Hancur

ANOVA for Mixture Linear Model

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

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

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F Value	p-value Prob > F	
Model	1.12	1	1.12	2.39	0.1659	not significant
Linear Mixture	*1.12*	*1*	*1.12*	*2.39*	*0.1659*	
Residual	3.27	7	0.47			
Lack of Fit	*3.22*	*1*	*3.22*	*353.99*	*< 0.0001*	*significant*
Pure Error	*0.055*	*6*	*9.089E-003*			
Cor Total	4.39	8				

Transform | Fit Summary | f(x) Model | ANOVA | Diagnostics | Model Graphs

Final Equation in Terms of L_Pseudo Components:

Waktu Hancur =
+1.89 * A
+2.75 * B

Final Equation in Terms of Real Components:

Waktu Hancur =
+1.88944 * Avicel
+2.75278 * Amylum

Final Equation in Terms of Actual Components:

Waktu Hancur =
+1.88944 * Avicel
+2.75278 * Amylum

Parameter disolusi (Q_{30})

Transform | Fit Summary | f(x) Model | ANOVA | Diagnostics | Model Graphs

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

Response 3 Disolusi

ANOVA for Mixture Linear Model

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

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

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F Value	p-value Prob > F	
Model	1343.71	1	1343.71	3.24	0.1147	not significant
Linear Mixture	*1343.71*	*1*	*1343.71*	*3.24*	*0.1147*	
Residual	2899.18	7	414.17			
Lack of Fit	*2443.24*	*1*	*2443.24*	*32.15*	*0.0013*	*significant*
Pure Error	*455.94*	*6*	*75.99*			
Cor Total	4242.89	8				

Transform | Fit Summary | f(x) Model | ANOVA | Diagnostics | Model Graphs

Final Equation in Terms of L_Pseudo Components:

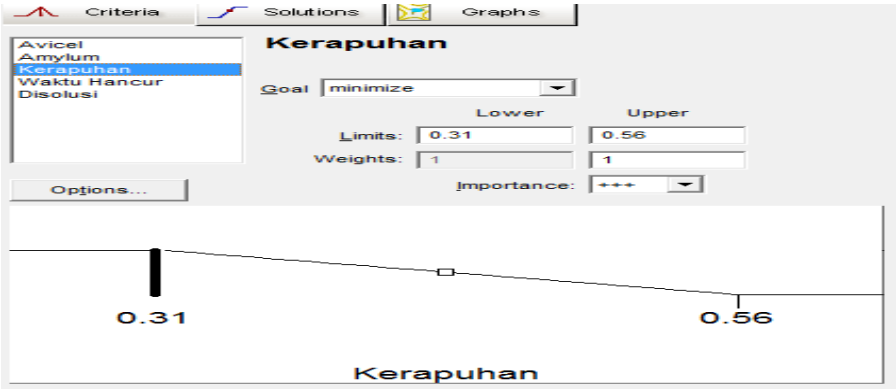
Disolusi =
+149.31 * A
+179.24 * B

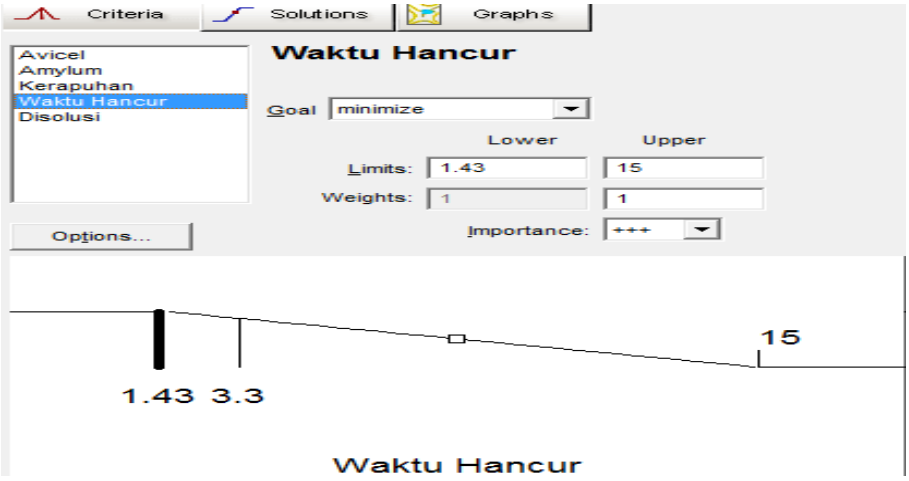
Final Equation in Terms of Real Components:

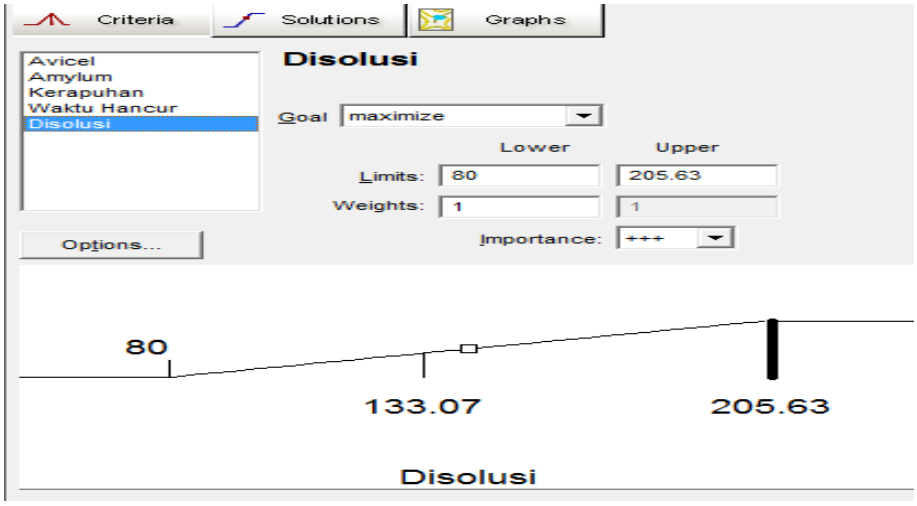
Disolusi =
+149.30611 * Avicel
+179.23611 * Amylum

Final Equation in Terms of Actual Components:

Disolusi =
+149.30611 * Avicel
+179.23611 * Amylum


Criteria
Solutions
Graphs
Avicel
Amylum
Kerapuhan
Waktu Hancur
Disolusi
Kerapuhan
Goal minimize
Lower
Upper
Limits: 0.31
0.56
Weights: 1
1
Importance: +++
Options...
0.31
0.56
Kerapuhan


Criteria
Solutions
Graphs
Avicel
Amylum
Kerapuhan
Waktu Hancur
Disolusi
Waktu Hancur
Goal minimize
Lower
Upper
Limits: 1.43
15
Weights: 1
1
Importance: +++
Options...
1.43
3.3
15
Waktu Hancur


Criteria
Solutions
Graphs
Avicel
Amylum
Kerapuhan
Waktu Hancur
Disolusi
Disolusi
Goal maximize
Lower
Upper
Limits: 80
205.63
Weights: 1
1
Importance: +++
Options...
80
133.07
205.63
Disolusi

Kriteria formula optimum

Parameter	*Importance*	Target	Batas	
			Min	Max
Kerapuhan	+++	Minimum	0,31	0,56
Waktu hancur	+++	Minimum	1,43	15
Disolusi Q_{30}	+++	Maximum	80	205,63

Criteria | Solutions | Graphs

Solutions 1 2

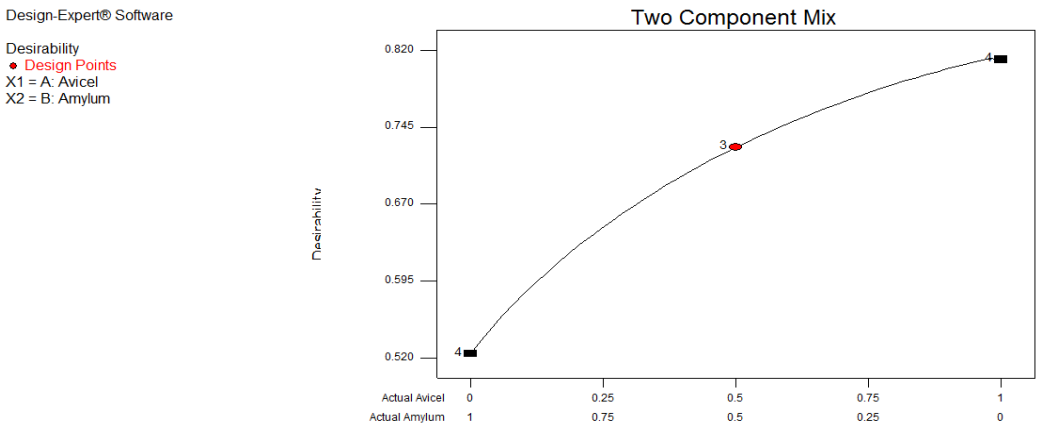
Constraints

Name	Goal	Lower Limit	Upper Limit	Lower Weight	Upper Weight	Importance
Avicel	is in range	0	1	1	1	3
Amylum	is in range	0	1	1	1	3
Kerapuhan	minimize	0.31	0.56	1	1	3
Waktu Hancur	minimize	1.43	15	1	1	3
Disolusi	maximize	80	205.63	1	1	3

Solutions

Number	Avicel	Amylum	Kerapuhan	Waktu Hancur	Disolusi	Desirability	
1	0.981	0.019	0.310001	1.90596	149.879	0.813	Selected
2	1.000	0.000	0.306111	1.88944	149.306	0.811	

Solusi yang didapatkan dari optimasi



Model l grafik prediksi formula optimum dengan nilai *desirability* 0,813

1. **Hasil uji kerapuhan sediaan tablet campuran interaktif prednison *micronized***

Replikasi	Formula Optimum
1	1,86
2	1,89
3	1,9
Rata-rata	1,883333333
CV	0,016996732
SD	0,90248133

2. **Hasil uji waktu hancur sediaan tablet campuran interaktif prednison *micronized***

Replikasi	Berat awal (mg)	Berat akhir (mg)	% Kerapuhan
1	1990	1984	0,30
2	1997	1991	0,30
3	1993,1	1987	0,31
	Rata-rata		0,302671369
	CV		0,002431802
	SD		0,803446313

3. **Hasil uji disolusi (Q_{30}) sediaan tablet campuran interaktif prednison *micronized***

Replikasi	Formula Optimum
1	148,29
2	149,29
3	149,77
Rata-rata	149,1166667
CV	0,616513494
SD	0,41344372

Perhitungan disolusi formula optimum

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

Kadar Prednison dapat dihitung dengan menggunakan persamaan kurva baku Prednison dalam air suling sebagai berikut:

X = $\frac{(A-0{,}015776)}{0{,}01993008}$ x fakor pengenceran

Jumlah (mg) = X x volume medium disolusi

K = $\frac{\text{volume sampling}}{\text{volume Prednison}}$ x W_{n-1}

W_{tot} = W+TKW

% W = $\frac{\text{Wtot}}{\text{kandungan Prednison}}$ x 100%

Keterangan :

X	= Kadar Prednison
A	= Serapan sampel
Fp	= Faktor pengenceran
Q	= Jumlah obat yang terdisolusi
Medium disolusi	= 500mL air suling
Volume sampling	= 5 mL
K	= Koreksi (mg)
W_{n-1}	= jumlah obat terdisolusi pada pengambilan sampling sebelumnya (mg)
TKW	= Total koreksi (mg)
TKW_{n-1}	= total koreksi pada sampling sebelumnya (mg)
W_{tot}	= jumlah obat yang terdisolusi total (mg)
%W	= persen disolusi

***Dissolution Efficiency* (DE)**

Luas $_1$ = ½ alas x (% W_1)

Luas $_n$ (L) = ½ alas x (% W_{n-1} + W_n)

Luas AUC = $L_{0,5} + L_1 + L_3 + L_5 + L_7 + L_{10}$

Luas total = 10 x 100 = 1000

DE = $\frac{Luas\ AUC\ Total}{Luas\ Total}$ x 100 %

Replikasi 1

waktu	absorbansi	FP	Kadar sampel	Kadar (ppm)	Jumlah (mg)	koreksi	Total koreksi	Q	Persen terdisolusi	AUC
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.00	0
2	0,203	1	9,3940416	9,39404157	4,69702	0	0	4,697020785	93,94	93,94041569
5	0,228	1	10,6484269	10,64842690	5,32421	0,046970208	0,04697021	5,3711836581	107,42	20,224886202
10	0,235	1	10,9996548	10,99965479	5,49983	0,053242135	0,100212342	5,6000397389	112,00	11,44280404
15	0,248	1	11,6519352	11,65193517	5,82597	0,054998274	0,108240408	5,9342079911	118,68	16,70841261
20	0,267	1	12,6052680	12,60526802	6,30263	0,058259676	0,113257950	6,4158919583	128,32	24,08419836
25	0,297	1	14,1105304	14,1105304	7,05527	0,063026340	0,121286016	7,1765512231	143,53	38,0329632
30	0,306	1	14,5621091	14,5621091	7,28105	0,070552652	0,133578992	7,4146335589	148,29	11,9041168
45	0,358	1	17,1712306	17,1712306	8,58562	0,072810546	0,143363198	8,7289785089	174,58	197,15174249
60	0,377	1	18,1245635	18,1245635	9,06228	0,085856153	0,158666699	9,2209484357	184,42	73,7954890
					AUC TOTAL					487,28502846
					LUAS TOTAL					6000
					DE (%)					8,121417141

Replikasi 2

waktu	absorbansi	FP	Kadar sampel	Kadar (ppm)	Jumlah (mg)	koreksi	Total koreksi	Q	Persen terdisolusi	AUC
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.00	0
2	0,200	1	9,2435153	9,24351533	4,62176	0	0	4,621757665	92,44	92,43515330
5	0,219	1	10,1968482	10,19684818	5,09842	0,046217577	0,04621758	5,1446416673	102,89	15,68652007
10	0,229	1	10,6986023	10,69860231	5,34930	0,050984241	0,097201818	5,4465029744	108,93	15,0930654
15	0,246	1	11,5515843	11,55158434	5,77579	0,053493012	0,104477252	5,8802694219	117,61	21,68832238
20	0,261	1	12,3042155	12,30421554	6,15211	0,057757922	0,111250933	6,2633587020	125,27	19,15446401
25	0,292	1	13,8596533	13,8596533	6,92983	0,061521078	0,119278999	7,0491056734	140,98	39,28734857
30	0,308	1	14,6624600	14,6624600	7,33123	0,069298267	0,130819344	7,4620493244	149,24	20,64718255
45	0,348	1	16,6694765	16,6694765	8,33474	0,073312300	0,142610567	8,4773488114	169,55	152,29492305
60	0,372	1	17,8736864	17,8736864	8,93684	0,083347382	0,156659682	9,0935028861	181,87	92,42311120
					AUC TOTAL					468,71009048
					LUAS TOTAL					6000
					DE (%)					7,811834841

Replikasi 3

waktu	absorbansi	FP	Kadar sampel	Kadar (ppm)	Jumlah (mg)	koreksi	Total koreksi	Q	Persen terdisolusi	AUC
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	0,201	1	9,2936907	9,29369074	4,64685	0	0	4,646845371	92,94	92,93690743
5	0,223	1	10,3975498	10,39754983	5,19877	0,046468454	0,04646845	5,2452433708	104,90	17,95193998
10	0,232	1	10,8491286	10,84912855	5,42456	0,051987749	0,098456203	5,5230204796	110,46	13,8888554
15	0,250	1	11,7522860	11,75228599	5,87614	0,054245643	0,106233392	5,9823763879	119,65	22,96779541
20	0,267	1	12,6052680	12,60526802	6,30263	0,058761430	0,113007073	6,4156410812	128,31	21,66323467
25	0,292	1	13,8596533	13,8596533	6,92983	0,063026340	0,121787770	7,0516144441	141,03	31,79866814
30	0,309	1	14,7126354	14,7126354	7,35632	0,069298267	0,132324607	7,4886422935	149,77	21,85139247
45	0,348	1	16,6694765	16,6694765	8,33474	0,073563177	0,142861444	8,4775996885	169,55	148,3436093
60	0,377	1	18,1245635	18,1245635	9,06228	0,083347382	0,156910559	9,2191922963	184,38	111,238891164
					AUC TOTAL					482.64129396
					LUAS TOTAL					6000
					DE (%)					8.044021566

Lampiran 11. Verifikasi formula optimum secara statistik

1. Respon kerapuhan

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		KERAPUHAN
N		3
Normal Parameters[a,b]	Mean	.3033
	Std. Deviation	.00577
Most Extreme Differences	Absolute	.385
	Positive	.385
	Negative	-.282
Kolmogorov-Smirnov Z		.667
Asymp. Sig. (2-tailed)		.766

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Sig > 0,05 data terdistribusi normal

One-Sample Test

	Test Value = 0.31					
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
Kerapuhan	-2.000	2	.184	-.00667	-.0210	.0077

Sign > 0,05 sehingga hasil percobaan tidak berbeda bermakna dengan data prediksi.

2. Respon waktu hancur

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		WaktuHancur
N		3
Normal Parameters[a,b]	Mean	1.8833
	Std. Deviation	.02082
Most Extreme Differences	Absolute	.292
	Positive	.212
	Negative	-.292
Kolmogorov-Smirnov Z		.506
Asymp. Sig. (2-tailed)		.960

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Sig > 0,05 data terdistribusi normal

One-Sample Test

	Test Value = 1.90595					
	T	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
WaktuHancur	-1.882	2	.201	-.02262	-.0743	.0291

Sign > 0,05 sehingga hasil percobaan tidak berbeda bermakna dengan data prediksi.

3. Respon disolusi (Q_{30})

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		DISOLUSIQ30
N		3
Normal Parameters[a,b]	Mean	149.1167
	Std. Deviation	.75507
Most Extreme Differences	Absolute	.257
	Positive	.197
	Negative	-.257
Kolmogorov-Smirnov Z		.446
Asymp. Sig. (2-tailed)		.989

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Sig > 0,05 data terdistribusi normal

One-Sample Test

	Test Value = 149.878					
	T	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
DisolusiQ30	-1.746	2	.223	-.76133	-2.6370	1.1144

Sign > 0,05 sehingga hasil percobaan tidak berbeda bermakna dengan data prediksi.

Lampiran 12. Validasi

1. Ketepatan / kecermatan (*accuracy*) dan *recovery(%)*

Variasi	Replikasi			Rata-rata	Kadar (ug/ml)	Jumlah terukur (mg)	Recovery
	1	2	3				
4 mg	0,407	0,413	0,410	0,408	19,66327615	4,915819037	98,32
	0,407	0,413	0,412	0,412	19,89742808	4,974357019	99,49
	0,409	0,411	0,412	0,411	19,84725266	4,961813165	99,24
Rata-rata							99,01
5 mg	0,415	0,416	0,416	0,415	20,03122918	5,007807294	100,16
	0,415	0,416	0,415	0,416	20,09812973	5,024532432	100,49
	0,415	0,417	0,415	0,415	20,04795431	5,011988579	100,24
Rata-rata							100,30
6 mg	0,420	0,420	0,422	0,419	20,21520569	5,053801423	101,08
	0,418	0,420	0,422	0,420	20,26538111	5,066345276	101,33
	0,418	0,419	0,419	0,421	20,33228166	5,083070414	101,66
Rata-rata							101,35

2. Presisi

Replikasi	Variasi		
	4 mg	5 mg	6 mg
1	0,407	0,415	0,420
2	0,407	0,415	0,420
3	0,409	0,415	0,419
4	0,408	0,416	0,419
5	0,409	0,416	0,419
6	0,410	0,415	0,422
7	0,410	0,416	0,421
8	0,411	0,417	0,422
9	0,412	0,416	0,420
10	0,413	0,415	0,420
Rata-rata	0,410	0,416	0,420
CV	0,002	0,001	0,001
SD	0,466	0,160	0,256
RSD	0,002	0,001	0,001

3. LOD dan LOQ

y=	A	bx	konsentrasi (ppm)	Serapan y	y'	ly-y'l	ly-y'l2
			12	0,2373	0,25494	-0,0176	0,0003111
			14	0,3083	0,29480	0,0135	0,0001823
			16	0,3347	0,33466	4,3E-05	1,825E-09
			18	0,3793	0,37452	0,00478	2,287E-05
	0.01578	0.01993008	20	0,4187	0,41438	0,00432	1,868E-05
			24	0,4973	0,49410	0,0032	1,025E-05
			28	0,5737	0,57382	-0,0001	1,398E-08
			32	0,6367	0,65354	-0,0168	0,0002835
			36	0,7420	0,73326	0,00874	7,641E-05
			$\Sigma ly - \hat{y}l$				0,0009052
							0,0001293
			$S_{x/y}$				0,0113714
			LOD				1,8828618
			LOQ				5,7056419

Nilai ŷ diperoleh dari substitusi konsentrasi dalam persamaan ŷ = 0,01578 + 0,01993008 dengan *x* adalah konsentrasi (ppm) dan y adalah serapan (ŷ)

$S_{x/y} = \sqrt{\frac{\Sigma ly-\hat{y}}{N-2}}$

S = simpangan baku residual,

N = jumlah data

$\Sigma ly - \hat{y}l$ = jumlah kuadrat total residual

$S_{x/y} = \sqrt{\frac{0,00090516}{9-2}} = 0,011371392$

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

= 3,3 x $\frac{0,01371392}{0,01993008}$

= 1,88 ppm

y = 0,01578 + (0,01993008 x 1,88)

Serapan LOD = 0,053 ppm

$S_{x/y} = \sqrt{\frac{0,00090516}{9-2}} = 0,011371392$

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

= 10 x $\frac{0,01371392}{0,01993008}$

= 5,71 ppm

y = 0,01578 + (0,01993008 x 5,71)

Serapan LOQ = 0,126 ppm