

SKRIPSI

MAMIK PRIYANTI

**PENGARUH KELEMBABAN TERHADAP
STABILITAS KADAR RIFAMPISINA DALAM SIRUP KERING**



FF 356/89
Pri
p.

MILIK
PERPUSTAKAAN
"UNIVERSITAS AIRLANGGA"
SURABAYA

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
1989**

PENGARUH KELEMBABAN TERHADAP
STABILITAS KADAR RIFAMPISINA DALAM SIRUP KERING

SKRIPSI

DIBUAT UNTUK MEMENUHI SYARAT
MENCAPAI GELAR SARJANA FARMASI
PADA FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS AIRLANGGA
1989

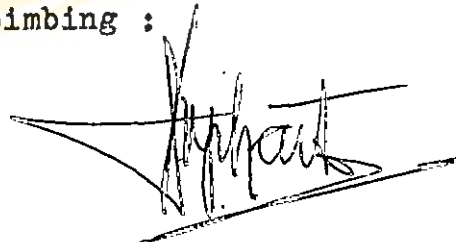
oleh :

MAMIK PRIYANTI
058410649

Disetujui oleh Pembimbing :



DR. WIDJI SOERATRI



Drs. SOEGIHARTO H

KATA PENGANTAR

Puji syukur kehadirat Allah SWT, yang telah memberikan rahmat dan hidayahnya, sehingga kami mampu mengatasi hambatan-hambatan dalam penyelesaian tugas akhir ini.

Pada kesempatan ini, dengan penuh rasa hormat kami menyampaikan terima kasih kepada :

1. Ibu DR.Wiji Soeratri, Bapak Drs.Soegiharto H, dan Staf pengajar jurusan Farmasetika Fakultas Farmasi - Universitas Airlangga yang telah membimbing kami dalam penyelesaian tugas akhir ini.
2. Kepala Laboratorium Dasar Bersama Universitas Airlangga, Kepala Laboratorium Instrumental Fakultas Farmasi Universitas Airlangga atas segala fasilitas yang kami pergunakan untuk melakukan penelitian ini.
3. Bapak Drs.Muh mulja dari staf pengajar Kimia farmasi Fakultas Farmasi Universitas Airlangga yang telah banyak membantu hingga tugas akhir ini selesai.
4. Ketua jurusan Farmasetika dan Kepala laboratorium Pre skripsi & Formulasi jurusan Farmasetika Fakultas Farmasi Universitas Airlangga yang telah membantu segala fasilitas yang kami pergunakan untuk melakukan penelitian ini sampai selesai.
5. Ibu, adik, serta kakak-kakakku yang telah banyak membantu baik moril maupun materiil.
6. Teman-temanku dan semua pihak yang tidak mungkin kami sebutkan satu-persatu, yang telah membantu

menyelesaikan tugas akhir ini.

7. Panitia skripsi yang telah berkenan memeriksa skripsi kami.

Semoga bantuan Bapak, Ibu, Saudara-saudara mendapat balasan dari Allah SWT. Amin.

Akhir kata, skripsi ini kami persembahkan kepada Almamater tercinta Fakultas Farmasi Universitas Airlangga, dengan harapan semoga penelitian ini dapat bermanfaat bagi kita semua. Amin.

Surabaya, Juli 1989



DAFTAR ISI

	Halaman
Kata pengantar	i
Daftar isi	iii
Daftar tabel	v
Daftar gambar ,	vii
Daftar lampiran	ix
Ringkasan	x
BAB	
I. PENDAHULUAN	1
II. TINJAUAN PUSTAKA	4
II.1. Stabilitas sediaan obat	4
II.2. Penentuan stabilitas	7
II.3. Rifampisina	10
III. BAHAN, ALAT, METODA PENELITIAN	14
III.1. Bahan-bahan yang digunakan dalam pe - nelitian	14
III.2. Alat-alat yang digunakan dalam pene - litian	14
III.3. Metoda kerja	15
III.3.1. Pemeriksaan kualitatif rifampisina.	15
III.3.2. Pembuatan sediaan sirup kering ri - fampisina	15
III.3.3. Pemeriksaan sirup kering rifampisina	17
III.3.4. Kondisi penyimpanan sediaan	17
III.3.5. Pengambilan cuplikan	18

III.3.6. Penetapan kadar rifampisina dalam - sirup kering	19
III.3.6.1. Pembuatan kurva baku	19
III.3.6.2. Penetapan kadar rifampisina dalam cuplikan	19
III.3.7. Pengolahan data	19
IV. HASIL PENELITIAN	26
V. PEMBAHASAN	51
VI. KESIMPULAN	58
VII. SARAN	59
VIII. DAFTAR PUSTAKA	60



M I L I K
PERPUSTAKAAN
"UNIVERSITAS AIRLANGGA"
SURABAYA

DAFTAR TABEL

TABEL	Halaman
I . Pemeriksaan kualitatif rifampisina ..	26
II . Lembab udara yang diserap oleh sirup- kering rifampisina setelah d&simpan - pada interval waktu tertentu dengan beberapa macam kelembaban	29
III-a. Nilai resapan beberapa konsentrasi la- rutan rifampisina dalam dapar fosfat pH 7,40 pada rentang panjang gelom - bang 450-490 nm	32
b. Nilai resapan larutan rifampisina da- lam dapar fosfat pH 7,40 dari bebera- pa konsentrasi pada panjang gelombang 472 nm	34
c. Hasil penetapan kadar rifampisina (%) setelah disimpan pada kelembaban - 45%-47%	36
d. Hasil penetapan kadar rifampisina (%) setelah disimpan pada kelembaban - 68%-69%	38
e. Hasil penetapan kadar rifampisina (%) setelah disimpan pada kelembaban - 76%-77%	40
f. Hasil penetapan kadar rifampisina (%) setelah disimpan pada kelembaban - 80%-81%	42
g. Hasil penetapan kadar rifampisina (%) setelah disimpan pada kelembaban - 88%-90%	44

h.	Hasil penetapan kadar rata-rata rifampisina (%) setelah disimpan pada beberapa kelembaban	46
IV	. Analisa varian kadar rifampisina - yang tinggal (%) setelah disimpan pada beberapa kelembaban	48
V	. Harga k, t_{50} , t_{90} dari sirup kering rifampisina	50



DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Spektra absorpsi infra merah rifampisina menurut pustaka	7
2. Spektra absorpsi infra merah rifampisina yang digunakan dalam penelitian.	7
3. Kurva kadar lembab yang diserap oleh sirup kering (%) terhadap waktu penyimpanan (hari)	30
4. Kurva % lembab udara yang diserap oleh sirup kering terhadap % kelembaban udara relatif setelah disimpan selama 30, 60, 90 hari	31
5. Kurva nilai resapan terhadap panjang-gelombang dari larutan rifampisina dalam dapar fosfat pH 7,40 pada konsentrasi 15, 30, 40 mcg/ml	33
6. Kurva baku nilai resapan terhadap konsentrasi dari larutan rifampisina dalam dapar fosfat pH 7,40	35
7. Kurva kadar rifampisina yang masih tinggal (%) setelah disimpan pada kelembaban 45%-47%	37
8. Kurva kadar rifampisina yang masih tinggal (%) setelah disimpan pada kelembaban 68%-69%	39
9. Kurva kadar rifampisina yang masih tinggal (%) setelah disimpan pada kelembaban 76%-77%	41
10. Kurva kadar rifampisina yang masih tinggal (%) setelah disimpan pada kelembaban 80%-81%	43

11. Kurva kadar rifampisina yang masih - tinggal (%) setelah disimpan pada ke- lembaban 88%-90%	45
12. Kurva kadar rifampisina yang masih - tinggal (%) setelah disimpan pada be- berapa kelembaban	47



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Daftar kelembaban relatif (%)	63
2. Volume sedimentasi suspensi rifampisina pada penyimpanan sampai 7 hari ,.....	64
3. Kurva volume sedimentasi suspensi rifampisina (%) terhadap waktu	65
4. Ukuran partikel suspensi rifampisina dalam skala okuler	66
5. Ukuran partikel suspensi rifampisina(μ)	67
6. Perhitungan diameter partikel suspensi rifampisina	68
7. 5% points for the F distribution	69
8. The Q table	70
9. Values of r	71
10. Contoh perhitungan k, t_{50} , t_{90}	72
11. Hasil perhitungan HSD	73
12. Spektra absorpsi UV dari rifampisina ..	74
13. Sertifikat analisa rifampisina	75
14. Kadar rifampisina (%) setelah disimpan pada ruangan ber-AC dengan berbagai kelembaban	76

RINGKASAN

Telah dilakukan penelitian tentang pengaruh kelembaban terhadap stabilitas kadar rifampisina dalam sirup kering.

Sirup kering rifampisina dibuat dengan dosis lazim untuk anak-anak, dan diasumsikan untuk anak dengan berat badan 30 kg. Formula sirup kering juga dilengkapi dengan antioksidan, pengawet, pensuspensi, dan dapar pH 7,40.

Kondisi penyimpanan dilakukan pada kelembaban 45% - 47%, 68%-69%, 76%-77%, 80%-81%, 88%-90%, dalam ruangan ber-AC.

Penetapan stabilitas dilakukan dengan menentukan kadar rifampisina yang tinggal pada setiap waktu penyimpanan, dengan menggunakan Spektrofotometer.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa makin tinggi kelembaban makin besar penyerapan air (lembab), makin besar peruraian yang terjadi.

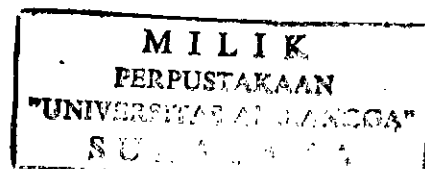
B A B I
PENDAHULUAN

Rifampisina adalah antibiotika derivat rifamisin yang dapat digunakan secara oral dan merupakan salah satu obat terpilih untuk pengobatan tuberkulose. Hal ini disebabkan oleh aktivitasnya yang tinggi melawan Mycobacterium sp., toksisitasnya yang rendah, cepat diabsorpsi, dan eliminasinya yang lambat, serta tidak menunjukkan adanya resistensi silang dengan jenis antibiotika lain diluar golongan rifamisin. (1,2,3)

Disamping orang dewasa dan usia lanjut, penyakit tuberkulosa juga menyerang anak-anak. Bahkan dari data statistik periode tahun 1969-1972 dinegara-negara Asia 40-80% anak-anak terserang penyakit tuberkulosa. (4)

Pengobatan pada anak-anak dan usia lanjut akan mengalami kesukaran bila diberikan dalam bentuk sediaan kapsul, tablet atau pil, sehingga perlu diusahakan bentuk sediaan cair yang lebih mudah penggunaannya. Dengan melihat sifat-sifat rifampisina yang tidak larut dalam air dan stabilitasnya yang kurang dalam bentuk cairan, maka dibuat sediaan yang dapat mempertahankan stabilitas rifampisina dan praktis dalam penggunaannya yaitu dalam bentuk sirup-kering yang dapat direkonstitusi menjadi sediaan cair pada saat akan digunakan.

Suatu sediaan farmasi dikatakan laik edar bila telah memenuhi beberapa persyaratan yang salah satunya adalah



sediaan harus stabil, baik stabil secara kimia, fisika, toksikologis, terapeutis, maupun mikrobiologis, dan salah satu petunjuk utama dari stabilitas kimia adalah kadar bahan aktif yang relatif konstan. (5)

Seperti yang telah dibicarakan terdahulu, rifampisina mudah terurai dengan adanya air, baik air sebagai media atau air yang berasal dari kelembaban. Kelembaban udara yang tinggi dinegara kita (60%-80%) merupakan faktor yang tak dapat diabaikan terhadap sediaan sirup kering rifampisina. Dalam sirup kering absorpsi air terutama didukung oleh komponen-komponen sediaan yang bersifat higroskopis baik berupa gula, dapar, dan lain sebagainya. (6)

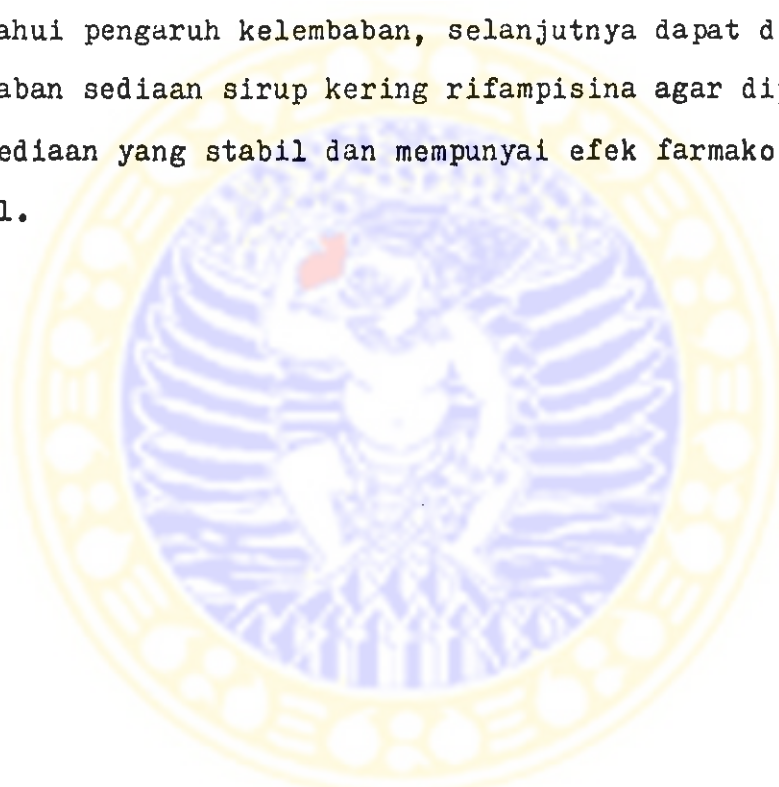
Secara kimia, uap air atau lembab yang diserap merupakan media terjadinya peruraian kimia (hidrolisa) dan selanjutnya menyebabkan terjadinya perubahan kadar dan atau potensi obat aktif. Selain itu, keadaan yang lembab juga merupakan kondisi yang baik untuk pertumbuhan jamur. (6)

Tertarik pada masalah tersebut, maka dalam tugas akhir ini dilakukan penelitian mengenai pengaruh kelembaban terhadap stabilitas kadar rifampisina dalam sirup kering.

Sirup kering rifampisina dibuat dengan dosis lazim untuk anak-anak yaitu 10-20 mg/kg BB/hari, dan diasumsikan untuk anak-anak dengan berat badan rata-rata 30 kg. Formula rifampisina dilengkapi dengan anti oksidan asam askorbat dengan konsentrasi yang umum digunakan (0,5%).

Disamping itu juga ditambahkan natrium karboksi metil selulose sebagai bahan pensuspensi, nipagin sebagai pengawet, dan dapar fosfat pH 7,40 dengan pertimbangan bahwa stabilitas optimum rifampisina dalam media cair adalah pada pH 7,40. (7,8,9)

Tujuan penelitian ini ialah untuk mengetahui sejauh mana stabilitas kadar rifampisina dalam sirup kering yang disimpan pada kelembaban udara yang bervariasi yaitu 45%-47%, 68%-69%, 76%-77%, 80%-81%, 88%-90%. Dengan mengetahui pengaruh kelembaban, selanjutnya dapat diatur kelembaban sediaan sirup kering rifampisina agar diperoleh sediaan yang stabil dan mempunyai efek farmakologik optimal.



B A B II
TINJAUAN PUSTAKA

II.1. Stabilitas sediaan obat

Stabilitas obat merupakan periode, dimana obat itu dalam kemasan tertentu dan disimpan sesuai dengan cara-cara dan pada suhu yang ditetapkan masih memiliki kadar yang konstan, dan sediaananya berbentuk seperti semula dan tidak berubah.

Kadar zat dianggap konstan, apabila kadar yang ditentukan dengan metoda analisa yang spesifik, tidak kurang dari 90% daripada apa yang dideklarasikan, (%)

USP XIX mencantumkan kriteria derajat stabilitas yang masih dapat diterima seperti yang tertera dalam proceeding Kongres Ilmiah Farmasi ke III dan ada 5 tipe stabilitas yaitu : (5,10)

- Stabilitas kimia berarti bahwa setiap zat aktif dalam sediaan tetap memiliki sifat kimia dan potensi sesuai dengan persyaratan baku.
- Stabilitas fisika menunjukkan bahwa sifat-sifat fisika yang semula, termasuk bentuk, homogenitas, kelarutan dan sebagainya tidak berubah.
- Stabilitas mikrobiologi berarti bahwa sterilitas dan resistensi terhadap berkembang biaknya mikroorganisme tetap masih memenuhi persyaratan, dan bahan pengawet yang terkandung masih tetap efektif dalam batas-batas tertentu.
- Stabilitas terapeutik berarti bahwa, efek terapeutik tidak berubah.

- Stabilitas toksikologis menunjukkan bahwa tidak terlihat peningkatan toksisitas.

Stabilitas obat dipengaruhi oleh adanya faktor faktor internal dan eksternal. Faktor internal yaitu adanya interaksi bahan obat dalam sediaan, sedangkan faktor eksternal meliputi, (5,12)

- Suhu

Suhu tinggi (panas) dapat menginduksi reaksi-reaksi oksidasi, polimorfisma, dan peruraian dari obat.

- pH

pH sangat mempengaruhi stabilitas obat, sebab tiap-tiap obat mempunyai pH stabilitas sendiri.

- Cahaya

Cahaya dapat menyebabkan terjadinya perubahan pada sediaan karena reaksi fotodekomposisi dari obat.

- Mikroorganisme

Pertumbuhan mikroorganisme menyebabkan meningkatnya toksisitas karena degradasi obat atau zat-zat yang dihasilkan oleh mikroorganisme itu.

- Kelembaban

Lembab udara mempunyai pengaruh yang cukup berarti bagi bahan obat atau sediaan farmasi dalam bentuk padat terutama yang bersifat higroskopis dan tidak stabil dengan adanya air. (6,12)

Uap air yang diserap merupakan media reaksi kimia dari bahan obat yang mengakibatkan terjadinya

peruraian. Mekanisme peruraian bahan obat dimulai dengan adanya adsorpsi uap air dari udara oleh molekul bahan obat sehingga terbentuk lapisan air pada permukaannya, kemudian diikuti dengan melarutnya bahan obat dalam lapisan air tersebut dan peruraian bahan obat terjadi seperti halnya dalam larutan.

Lapisan pada permukaan bahan obat ini segera menjadi jenuh oleh molekul-molekul bahan obat sehingga terbentuklah larutan jenuh pada permukaan bahan obat, jika bahan obat telah mengalami peruraian, tempatnya akan segera diganti oleh molekul-molekul bahan obat yang baru untuk mempertahankan keadaan jenuh yang telah dicapai. (6,12,13)

Untuk memperoleh kelembaban atau tekanan uap air dapat digunakan larutan jenuh garam-garam anorganik, dimana larutan ini akan menguap sebagian dan memberikan tekanan uap di atas larutan. Tekanan yang diperoleh tergantung dari sifat larutan.

Pada keadaan setimbang dan pada suhu tertentu, kecepatan molekul air yang meninggalkan permukaan larutan sama dengan yang masuk kedalam larutan, sehingga didapatkan tekanan yang konstan. (14)

Dengan pemilihan garam-garam yang sesuai akan didapatkan kelembaban relatif yang konstan pada suhu yang diinginkan, seperti tertera pada tabel.

(lihat lampiran 1)

II.2. Penentuan stabilitas (14,15,16)

Pada dasarnya stabilitas sediaan tidak lepas dari masalah-masalah yang berhubungan dengan konsentrasi, katalis, dan suhu, karena akan mempengaruhi kecepatan dan mekanisme reaksi.

Kecepatan reaksi ditulis sebagai $\pm \frac{dC}{dt}$ yang menyatakan bertambahnya atau berkurangnya konsentrasi C pada interval waktu dt. Untuk reaksi peruraian yang pengukurannya dilakukan terhadap bahan-bahan yang bereaksi (reaktan) maka kecepatan reaksi dinyatakan sebagai $\pm \frac{dC}{dt}$, jika reaksi mengikuti order nol, maka :

$$-\frac{dC}{dt} = k$$

$$C_t = C_0 - kt$$

$$t_{\frac{1}{2}} = t_{50} = \frac{C_0}{2k}$$

C_0 adalah konsentrasi obat mula-mula

C_t adalah konsentrasi obat pada waktu t

k adalah tetapan kecepatan reaksi

$t_{\frac{1}{2}}, t_{50}$ adalah waktu paruh dari obat

Untuk reaksi order satu, dinyatakan sebagai :

$$-\frac{dC}{dt} = kC$$

$$\text{Log } C_t = \text{Log } C_0 - \frac{k}{2,303} t$$

$$t_{\frac{1}{2}} = t_{50} = \frac{0,693}{k}$$

Stabilitas kadar bahan aktif dapat ditentukan dengan menghitung tetapan kecepatan reaksi peruraian dengan cara :

a. Konvensional

Pada cara konvensional sediaan disimpan pada kondisi yang tetap (suhu, kelembaban, pH, dan lain-lain). Berdasarkan kadar yang tinggal pada setiap waktu penyimpanan (C_t) dapat dihitung harga tetapan kecepatan peruraian (k) dengan cara membuat kurva hubungan antara kadar yang tinggal (C_t) terhadap waktu penyimpanan (T) Apabila terdapat hubungan yang linier antara :

- C_t terhadap t , berarti reaksi peruraian mengikuti order nol.
- $\log C_t$ terhadap t , berarti reaksi peruraian mengikuti order satu.

Berdasarkan persamaan garis regresi dan order reaksi, dapat ditentukan harga tetapan kecepatan peruraian (k).

Dari harga k yang diperoleh, dapat ditentukan waktu dimana kadar tinggal 50% (t_{50}) dan waktu dimana kadar tinggal 90% (t_{90}), dengan cara sebagai berikut :

- Jika reaksi peruraian mengikuti order nol :

$$C_t = C_0 - kt$$

Bila kadar awal dianggap 100%, $C_0 = 100\%$

dan kadar setelah terurai 50%, $C_t = 50\% (0,5C_0)$

maka :

$$t_{50} = \frac{C_0 - 0,5 C_0}{k}$$

$$t_{50} = \frac{C_0}{2k}$$

$$t_{90} = \frac{C_0 - 0,9 C_0}{k}$$

$$t_{90} = \frac{C_0}{10k}$$

- Jika reaksi mengikuti order satu :

Dengan cara yang sama seperti diatas akan di -
dapatkan :

$$t_{50} = \frac{0,693}{2k}$$

$$t_{90} = 0,458 \times \frac{2,303}{k}$$

b. Penaikan suhu

Cara penaikan suhu dapat digunakan untuk me-
nentukan tetapan kecepatan peruraian sebab kece-
patan peruraian dapat meningkat atau menurun de-
ngan meningkatnya atau menurunnya suhu.

Arrhenius menggambarkan hubungan kecepatan peru-
raian terhadap suhu sebagai berikut :

$$k = A \cdot e^{-E_a/RT}$$

$$\text{Log } k = \text{Log } A - \frac{E_a}{2,303} \cdot \frac{1}{T}$$

k adalah tetapan kecepatan reaksi pada
suhu T

Ea adalah energi aktivasi

T adalah suhu absolut.

Jika harga k pada satu suhu sudah diketahui, ma-
ka dapat dihitung harga k pada suhu yang lain
menurut persamaan berikut :

$$\text{Log } \frac{k_1}{k_2} = \frac{E_a}{2,303R} \left(\frac{1}{T_2} - \frac{1}{T_1} \right)$$

k_1 adalah harga k pada suhu T_1

k_2 adalah harga k pada suhu T_2

Cara penaikan suhu ini hanya dapat digunakan pada bahan-bahan yang reaksinya mengikuti order satu dan mempunyai energi aktivasi sebesar 10-30 kkal/mol.

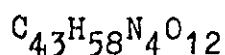
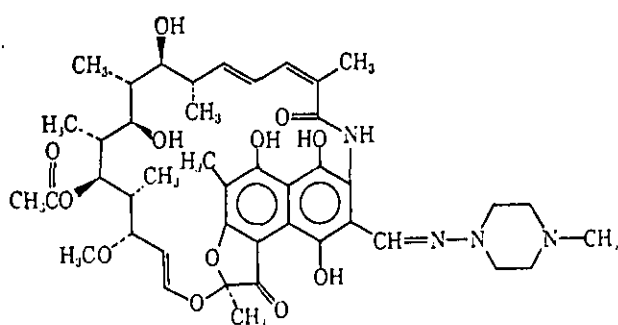
II.3. Rifampisina

Rifampisina merupakan antibiotika semisintetik yang dapat disintesa dengan mereaksikan 3-formil rifamisina SV dengan 1-amino-4-metil piperazin. Menurut Gian antonio dkk, rifampisina juga dapat diproduksi dengan mereaksikan secara langsung antara rifamisina S dengan formaldehida, tersier butilamina, dan MnO_2 , kemudian dikondensasikan dengan 1-amino-4-metil piperazin. (7,8,9,18)

a. Nama

Rifampisina mempunyai nama kimia 5,6,9,17,19,21-Hexahydroxy-23-methoxy-2,4,12,16,18,20,22 - heptamethyl-8-(N-(4-methyl-1-piperazinyl)formimidoyl)-21-acetate.

Beberapa pustaka menyebutnya dengan 3-(4-methyl piperazin-1-yliminomethyl)rifamycin SV, dengan rumus bangun sebagai berikut :



Nama lain dari rifampisina adalah rifamycin AMB, R/AMP, rifampin, rifadin, rifaldin, rifoldin, rifaprodin, rifobac, riforal. (7,17,18,19,20)

b. Sifat fisikokimia

Rifampisina merupakan serbuk kristal yang tidak berbau, tidak berasa, berwarna merah bata sampai coklat merah. Meleleh pada suhu 183-188° disertai dengan peruraian.

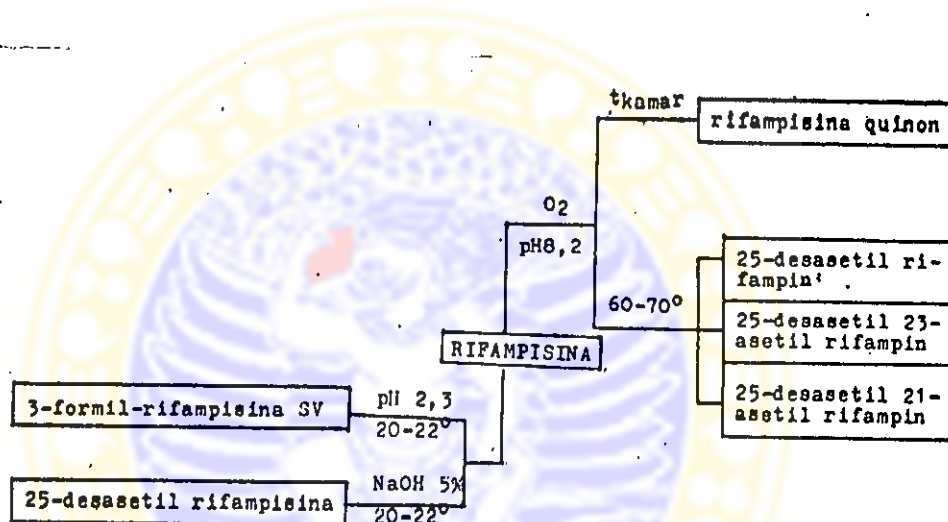
Kelarutannya dalam air akan meningkat dengan menurunnya pH, dimana dalam larutan air dan dalam bentuk padat rifampisina merupakan ion zwitter. Sukar larut dalam aseton, eter dan etanol 96%, tetapi larut dalam metanol, etil asetat, kloroform. (2,7,9,15,19,20)

c. Stabilitas rifampisina

Stabilitas rifampisina dalam bentuk padat atau serbuk cukup baik, dimana pada penyimpanan selama lima tahun pada suhu 20°C masih stabil, sedang penyimpanan pada suhu kamar dalam waktu 41 bulan akan didapatkan kontaminan yang berupa rifampisina kuinon (2,5-3%),

rifampin N-oksida (1-1,5 %), dan 25-desasetilrifampisina (0,2-1 %). Meskipun demikian pada sediaan rifampisina padat perlu diberi bahan pengering. (8,9,21)

Dalam bentuk sediaan cair, stabilitas rifampisina dipengaruhi oleh pH, suhu, dan oksigen. Dari penelitian-penelitian yang dilakukan didapatkan hasil sebagai berikut :



d. Aktivitas biologis

Rifampisina mempunyai aktivitas yang tinggi melawan mikroorganisme gram positif, aktif pada konsentrasi yang tinggi melawan organisme gram negatif, dan menunjukkan resistensi silang hanya dengan golongan rifamisina tidak dengan antimikroba lain.

Sangat aktif melawan *M tuberculosis*, dimana konsentrasi hambat minimalnya bervariasi tergantung pada kultur media yang digunakan, tetapi tidak dipengaruhi oleh ukuran inokulum. Disamping itu

juga aktif menghambat pertumbuhan virus tanpa merusak sel tuan rumah.

Aktivitas antimikroba dari rifampisina disebabkan karena adanya cincin makrosiklik pada molekul rifamisina SV yang berikatan dengan polimerase RNA yaitu enzim yang sangat diperlukan untuk sintesa sel bakteri. Dengan adanya ikatan ini akan terjadi hambatan sintesa RNA pada tahap inisiasi. (2,7,8,21)

e. Farmakokinetika

Rifampisina cepat diabsorpsi dari saluran pencernaan dan konsentrasi puncak dalam plasma dicapai dalam waktu 2 jam setelah pemberian. Terdistribusi secara luas dalam cairan dan jaringan tubuh. Eliminasi rifampisina melalui empedu dan ginjal berjalan lambat, dalam penelitian didapatkan bahwa 48-60 jam setelah pemberian dosis tunggal 150 mg masih didapatkan adanya rifampin dalam tubuh.

Metabolit utama rifampisina dalam tubuh adalah 25-O-desasetil rifampisina.

Rifampisina yang dieliminasi melalui empedu akan diabsorpsi kembali dan dapat mengalami sirkulasi sistemik, tetapi hal ini hanya terjadi 1 jam setelah pemberian.

B A B III

ALAT, BAHAN DAN METODA PENELITIAN

III.1. Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian

Rifampisina p.g. (Bernofarm, sertifikat analisa
pada lampiran 13)

C.M.C. Na p.g. (Bernofarm)

Nipagin M p.g. (Bernofarm)

Asam askorbat p.g.(Bernofarm)

Dinatrium hidrogen fosfat dihidrat p.a.

Natrium dihidrogen fosfat monohidrat p.a.

Metanol p.a. (JT. Baker)

Kalsium klorida teknis

Natrium bromida teknis

Natrium klorat teknis

Ammonium sulfat teknis

Seng sulfat teknis

III.2. Alat-alat yang digunakan dalam penelitian

Shimadzu double-beam spectrophotometer UV-140-02
dan UV-260

Shimadzu spectrophotometer IR-435

Comfortmeter (Barigo)

PH meter, Model 5, Corning scientific instrument.

Chyo electronic balance, JP-160

Portable viscotester VT-04

Microscope electric, Swift instrument.

Eksikator.

V-mixer, (Laboratorium Teknologi Farmasi Universitas Airlangga).

Granulator (Erweka).

III.3. Metode kerja

III.3.1. Pemeriksaan kualitatif rifampisina (18)

Rifampisina yang digunakan dalam penelitian secara kualitatif diperiksa menurut British Pharmacopoeia, sebagai berikut :

a. Reaksi warna

25 mg rifampisina disuspensikan dalam 25 ml air, dikocok selama lima menit dan disaring, filtrat (5 ml) ditambah larutan ammonium persulfat 10% dapar fosfat pH 7,40 dan dikocok, akan terbentuk warna oranye, didiamkan beberapa saat akan terbentuk warna merah ungu.

b. Spektra absorpsi infra merah

Dibuat campuran homogen rifampisina dan serbuk KBr yang telah dikeringkan kemudian dibuat pellet dan diamati spektra absorpsi infra merahnya. Hasil yang didapatkan dibandingkan dengan pustaka.

III.3.2. Pembuatan sediaan sirup kering rifampisina

Sediaan sirup kering rifampisina dibuat menurut formula sebagai berikut : (untuk 60 ml sirup)

R/ Rifampisina	1,2 g
C.M.C.Na	0,42 g
Nipagin M	0,12 g
Asam askorbat	0,30 g
$\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$	0,55 g
$\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	0,71 g
Sacharum album	18 g

Sediaan dibuat sebanyak 165 vial, dengan keperluan :

- Sediaan disimpan pada 5 macam kelembaban dengan 11 waktu penyimpanan.
- Untuk 2 macam keperluan :
 - a. Penetapan kadar rifampisina yang tinggal.
 - b. Penetapan pertambahan berat setelah penyimpanan.
- Replikasi tiga kali (3 batch)

Adapun cara pembuatan masing-masing batch :

a. Pembuatan pembawa

Ditimbang Sacharum album 90,75 g, C.M.C.Na 2,12 g, Nipagin 0,6 g, Asam askorbat 1,51 g, Natrium dihidrogen fosfat monohidrat 2,78 g, Dinatrium hidrogen fosfat dihidrat 3,59 g .
Dibuat granulat dengan ukuran 8-10 mesh.

b. Pembuatan sediaan

Ditimbang pembawa 1,675 g, rifampisina 100mg campur homogen dengan menggunakan pengaduk kecil yang nantinya ikut dimasukkan dalam sediaan. Sediaan ditempatkan dalam .

vial coklat (setiap vial 5 ml sirup yang mengandung 100 mg rifampisina).

III.3.3. Pemeriksaan sirup kering rifampisina

Sebelum disimpan, sirup kering rifampisina diperiksa pemerianaannya.

a. Sebelum direkonstitusi

Setelah dilakukan pencampuran antara pembawa dan bahan obat aktif dilakukan pemeriksaan mengenai warna, bau, rasa, dan penampakkannya.

b. Setelah direkonstitusi

Setelah dilakukan rekonstitusi terhadap sediaan sirup kering, maka akan didapatkan bentuk suspensi. Selanjutnya dilakukan pemeriksaan mengenai warna, rasa, bau, pH, berat jenis, viskositas, volume sedimentasi, dan ukuran partikel.

III.3.4. Kondisi penyimpanan sediaan

Penelitian mengenai pengaruh kelembaban terhadap stabilitas kadar rifampisina dilakukan pada suhu relatif tetap (ruang ber-AC, dengan tetap mengukur suhu setiap waktu) dan lima macam kelembaban dengan bahan pengatur kelembaban larutan jenuh garam-garam anorganik seperti yang tertera pada tabel berikut : (22)

Zat	% Kelembaban
$\text{CaCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	32,3
$\text{NaBr} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	58
NaClO_3	75
$(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$	84
$\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$	90

Masing-masing larutan jenuh garam anorganik ini ditempatkan dalam eksikator dan dibiarkan dalam keadaan tertutup sampai didapatkan kelembaban yang relatif konstan. Setelah didapatkan keadaan yang relatif konstan dimasukkan kedalamnya vial-vial yang telah berisi sediaan dan disimpan pada selang waktu tertentu yaitu :

0, 1, 3, 7, 10, 15, 30, 45, 60, 75, 90 hari.

III.3.5. Pengambilan cuplikan

Pada setiap kali pemeriksaan, cuplikan diambil dari masing-masing batch setelah disimpan pada kelembaban dan selang waktu tertentu.

Dari cuplikan yang diambil ditentukan :

- Keadaan fisis sediaan (warna, bau, rasa, dan penampakan).
- Pertambahan berat sediaan

Cuplikan ditimbang sesaat setelah dikeluarkan dari eksikator penyimpanan dengan analytical balance dan dihitung pertambahan beratnya.

III.3.6. Penetapan kadar rifampisina dalam sirup kering

III.3.6.1. Pembuatan kurva baku

Dibuat larutan baku 15, 20, 25, 30, dan 40 mcg/ml (pengenceran dengan dapar fosfat pH 7,40) dari larutan baku induk rifampisina dalam metanol 1000mcg/ml (50 mg rifampisina dilarutkan dalam metanol sampai 50 ml, kemudian disaring, saringan awal \pm 10 ml dibuang). Penentuan panjang gelombang maksimum dilakukan pada rentang panjang gelombang 450-490 nm dari larutan baku 15, 30, dan 40 mcg/ml. Dari semua larutan baku yang dibuat (15, 20, 25, 30, 40 mcg/ml) diamati resapannya pada panjang gelombang maksimum. Dari data kadar dan nilai resapannya dibuat garis regresi.

III.3.6.2. Penetapan kadar rifampisina dalam cuplikan

Setelah penyimpanan dalam waktu dan kelembaban tertentu, cuplikan diambil dan direkonstitusi sehingga didapatkan 5 ml sirup, dilarutkan dalam metanol sampai 100 ml, setelah dikocok dilakukan penyaringan. Kemudian dicerkan dengan larutan dapar fosfat pH 7,40 dan diamati resapannya pada panjang gelombang maksimum. Selanjutnya, dihitung harga k , t_{50} , t_{90} .

III.3.7. Pengolahan data

Dari data hasil penentuan kadar rifampisina selama penelitian dilakukan Analisa Varian (ANOVA)

dengan rancangan Complete Block Design pola faktorial. (24)

Data-data yang ada dapat ditabelkan sebagai berikut :



Perlakuan	A ₁	A ₂	A ₃	A ₄	A ₅
	Replikasi	B ₁ B ₂ B ₃ B ₄ B ₅ B ₆ B ₇ B ₈ B ₉ B ₁₀ B ₁₁	B ₁ B ₂ B ₃ B ₄ B ₅ B ₆ B ₇ B ₈ B ₉ B ₁₀ B ₁₁	B ₁ B ₂ B ₃ B ₄ B ₅ B ₆ B ₇ B ₈ B ₉ B ₁₀ B ₁₁	B ₁ B ₂ B ₃ B ₄ B ₅ B ₆ B ₇ B ₈ B ₉ B ₁₀ B ₁₁
1					
2					
3					

Secara umum dinyatakan bahwa :

faktor kelembaban (A) mempunyai taraf

$i = 1, 2, \dots, a$

faktor waktu penyimpanan (B) mempunyai taraf

$j = 1, 2, \dots, b$

replikasi ke $k = 1, 2, \dots, r$

Selanjutnya untuk Analisa Varian diperlukan per-
hitungan harga-harga :

Σy^2 = Jumlah kuadrat (JK) untuk rata-rata

$$\sum_{k=1}^r \sum_{i=1}^a \sum_{j=1}^b y_{ijk}^2 - \frac{T^2}{rab} \dots\dots(1)$$

y_{ijk}^2 = JK semua nilai pe-
ngamatan

$$\frac{T^2}{rab} = \text{Jumlah kuadrat rata-rata.}$$

R_{yy} = JK untuk replikasi

$$\frac{\sum_{k=1}^r R_k}{ab} - \frac{T^2}{rab} \dots\dots(2)$$

A_{yy} = JK untuk faktor kelembaban

$$\frac{\sum A_i^2}{rb} - \frac{T^2}{rab} \dots\dots(3)$$

B_{yy} = JK untuk faktor waktu penyimpanan

$$\frac{\sum B_j^2}{ra} - \frac{T^2}{rab} \dots\dots(4)$$

AB_{yy} = JK interaksi antara faktor kelembaban dan faktor waktu penyimpanan.

$$= \frac{\sum_{i=1}^a \sum_{j=1}^b AB_{ij}^2}{r} - R_y - A_y - B_y \dots\dots\dots(5)$$

E_{yy} = JK Experimental Error

$$= \sum y^2 - R_{yy} - A_{yy} - B_{yy} - AB_{yy} \dots\dots\dots(6)$$

Selanjutnya hasil perhitungan diatas disusun dalam tabel ANAVA sebagai berikut :



Sumber variasi	dk	JK	RJK	F	P (0,05)
Replikasi (R_k)	(r-1)	R_{yy}	$R_{yy}/(r-1)$	$\frac{R_{yy}/(r-1)}{E_{yy}/(r-1)(ab-1)}$	
Perlakuan :					
Kelembaban (A_i)	(a-1)	A_{yy}	$A_{yy}/(a-1)$	$\frac{A_{yy}/(a-1)}{E_{yy}/(r-1)(ab-1)}$	
Waktu penyinaran (B_j)	(b-1)	B_{yy}	$B_{yy}/(b-1)$	$\frac{B_{yy}/(r-1)}{E_{yy}/(r-1)(ab-1)}$	
Interaksi AB_{ij}	(a-1)(b-1)	AB_{yy}	$AB_{yy}/(a-1)(b-1)$	$\frac{AB_{yy}/(a-1)(b-1)}{E_{yy}/(r-1)(ab-1)}$	
Experimental error (E_{ijk})	(r-1)(ab-1)	E_{yy}	$E_{yy}/(r-1)(ab-1)$	-	-
Jumlah	(abr-1)	y^2	-	-	-

Berdasarkan tabel ANAVA tersebut, dapat diketahui ada tidaknya perbedaan yang bermakna antar replikasi, antar kelembaban, antar waktu penyimpanan, dan ada tidaknya interaksi faktor kelembaban dan waktu penyimpanan, dengan membandingkan harga F hitung dengan F tabel untuk $\alpha = 0,05$. (lampiran 7)

Apabila didapatkan harga F hitung lebih besar dari harga F tabel, berarti ada perbedaan yang bermakna. Untuk mengetahui derajat beda, selanjutnya dilakukan uji dengan mencari " Higly Significance Diference " (HSD), dengan rumus sebagai berikut :

$$HSD = (q_{0,05}) \sqrt{\frac{MSE}{n_1} + \frac{MSE}{n_2}}$$

Kemudian dihitung harga rata-rata hasil penelitian dibandingkan dengan harga HSD. Apabila lebih besar dari harga HSD, berarti perbedaannya bermakna (signifikan). (23)

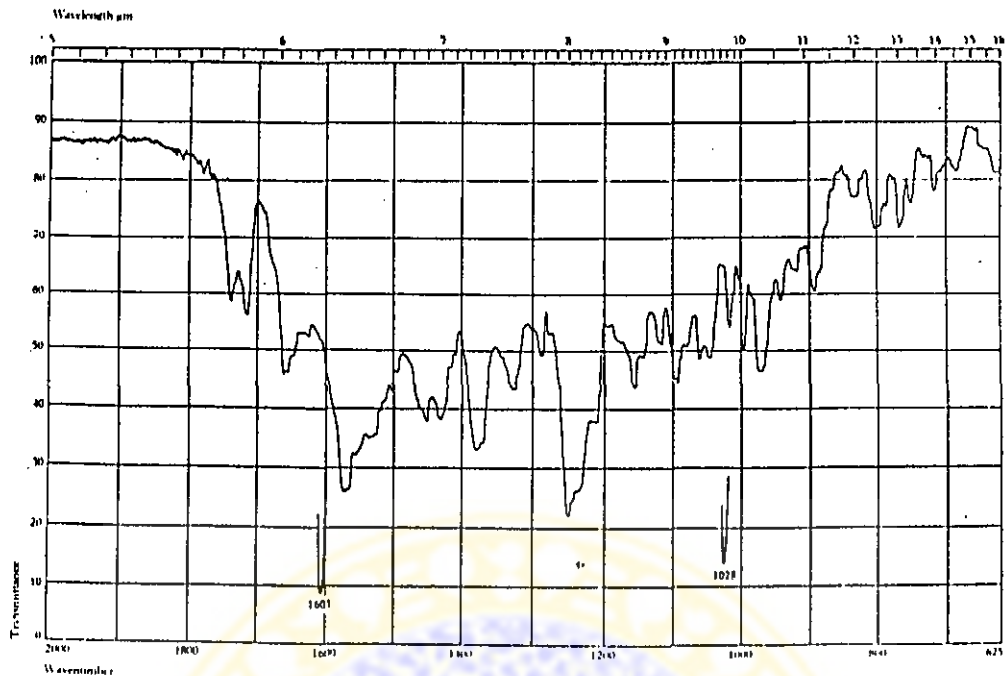
B A B IV
HASIL PENELITIAN

IV.1. Pemeriksaan kualitatif rifampisina

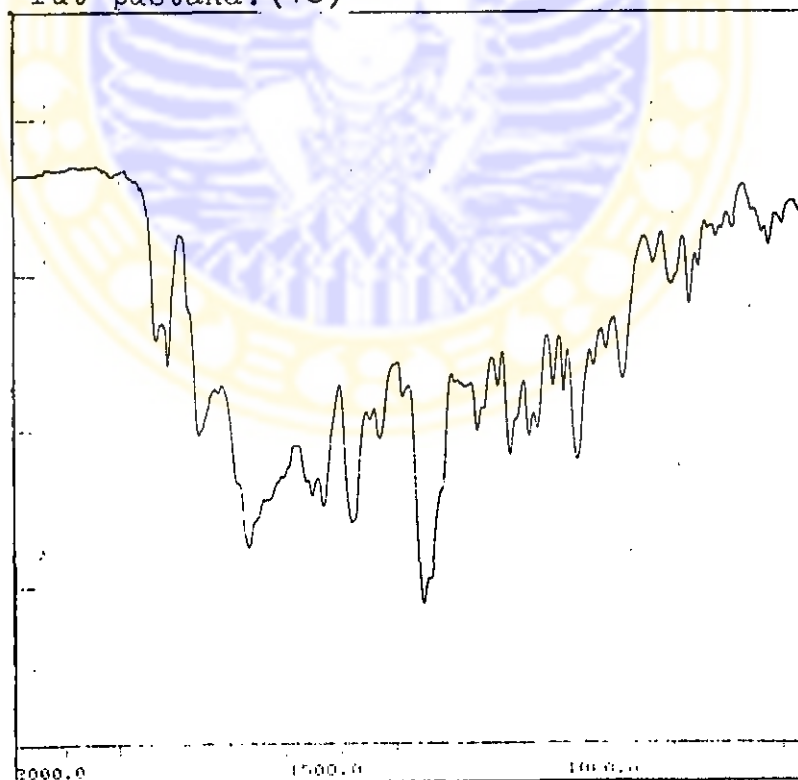
Pemeriksaan kualitatif rifampisina menggunakan reaksi warna dan spektrofotometer inframerah menunjukkan hasil sebagai berikut :

Tabel I
Pemeriksaan kualitatif rifampisina

Pemeriksaan	Pustaka (18)	Pengamatan
1. Reaksi warna	Oranye, didiamkan menjadi merah ungu.	Oranye, didiamkan menjadi merah
2. Spektra absorpsi inframerah	Dapat dilihat pada gambar 1	Dapat dilihat pada gambar 2



Gambar 1 : Spektra absorpsi inframerah rifampisina menurut pustaka. (18)



Gambar 2 : Spektra absorpsi inframerah rifampisina yang digunakan dalam penelitian.

IV.2. Pemerian sirup kering rifampisina

a. Sebelum direkonstitusi

Setelah dilakukan pencampuran antara pem -
bawa dan rifampisina , dilakukan pemeriksaan
dengan hasil sebagai berikut :

- Warna : putih dan diantaranya berwarna merah.
- Bau : hampir tidak berbau.
- Rasa : manis.
- Penampakan : berupa granul-granul bulat panjang dan diantaranya serbuk kristal rifampisina

b. Setelah direkonstitusi :

Setelah dilakukan rekonstitusi didapatkan
sediaan suspensi, hasil pemeriksaan sebagai be
rikut :

- Warna : merah.
- Bau : hampir tidak berbau.
- Rasa : manis.
- pH : $7,32 \pm 0,02$
- Viskositas : 0,4 poise.
- Berat jenis : 1,1570 g/ml.
- Volume sedimentasi :

Hasil pemeriksaan dapat dilihat
pada lampiran 2 dan 3.

- Ukuran partikel :

Hasil pemeriksaan dapat dilihat
pada lampiran 4, 5, dan 6.

IV.3. Lembab yang diserap

Lembab yang diserap ditentukan dengan mengamati perubahan berat secara analitis pada setiap waktu penyimpanan. Hasil yang didapatkan disusun dalam tabel II. Selanjutnya dari data tabel II dibuat kurva prosen lembab yang diserap terhadap waktu penyimpanan (Gambar 3) dan terhadap kelembaban udara relatif (Gambar 4).

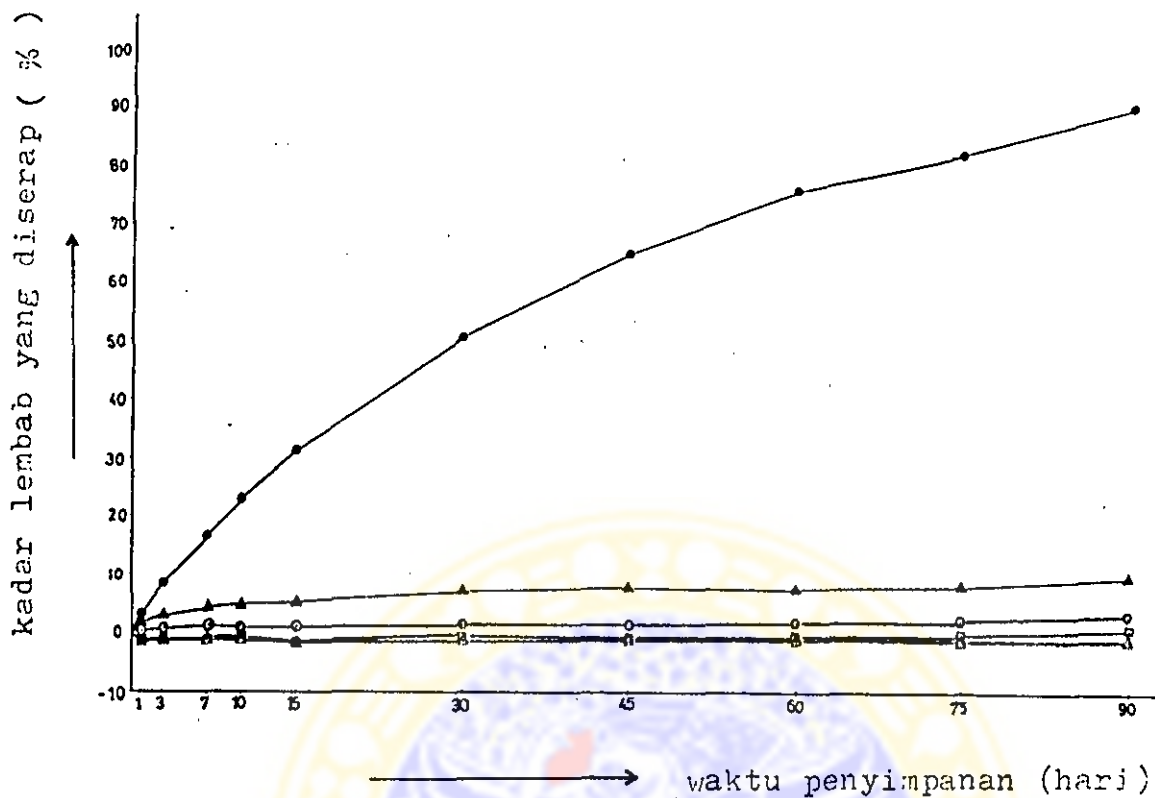
Tabel II

Lembab udara yang diserap (%) oleh sirup kering rifampisina setelah disimpan pada interval waktu tertentu dengan beberapa macam kelembaban udara

Waktu penyimpanan (hari)	Lembab udara yang diserap (%)*				
	KR.I 45%-47%	KR.II 68%-69%	KR.III 76%-77%	KR.IV 80%-81%	KR.V 88%-90%
0	0	0	0	0	0
1	-1,2	-1,4	0,3	1,4	2,8
3	-1,3	-1,0	0,6	2,8	8,3
7	-1,0	-1,1	1,1	4,2	16,8
10	-1,3	-0,8	0,9	4,7	23,2
15	-1,4	-1,1	0,9	5,2	31,5
30	-1,4	-1,2	1,2	6,9	50,5
45	-1,5	0,8	1,2	7,4	64,6
60	-1,5	1,0	1,6	7,2	75,6
75	-1,6	-0,7	1,8	7,6	82,0
90	-1,5	0,3	2,3	9,2	90,2

*) Merupakan harga rata-rata dari tiga buah sampel.

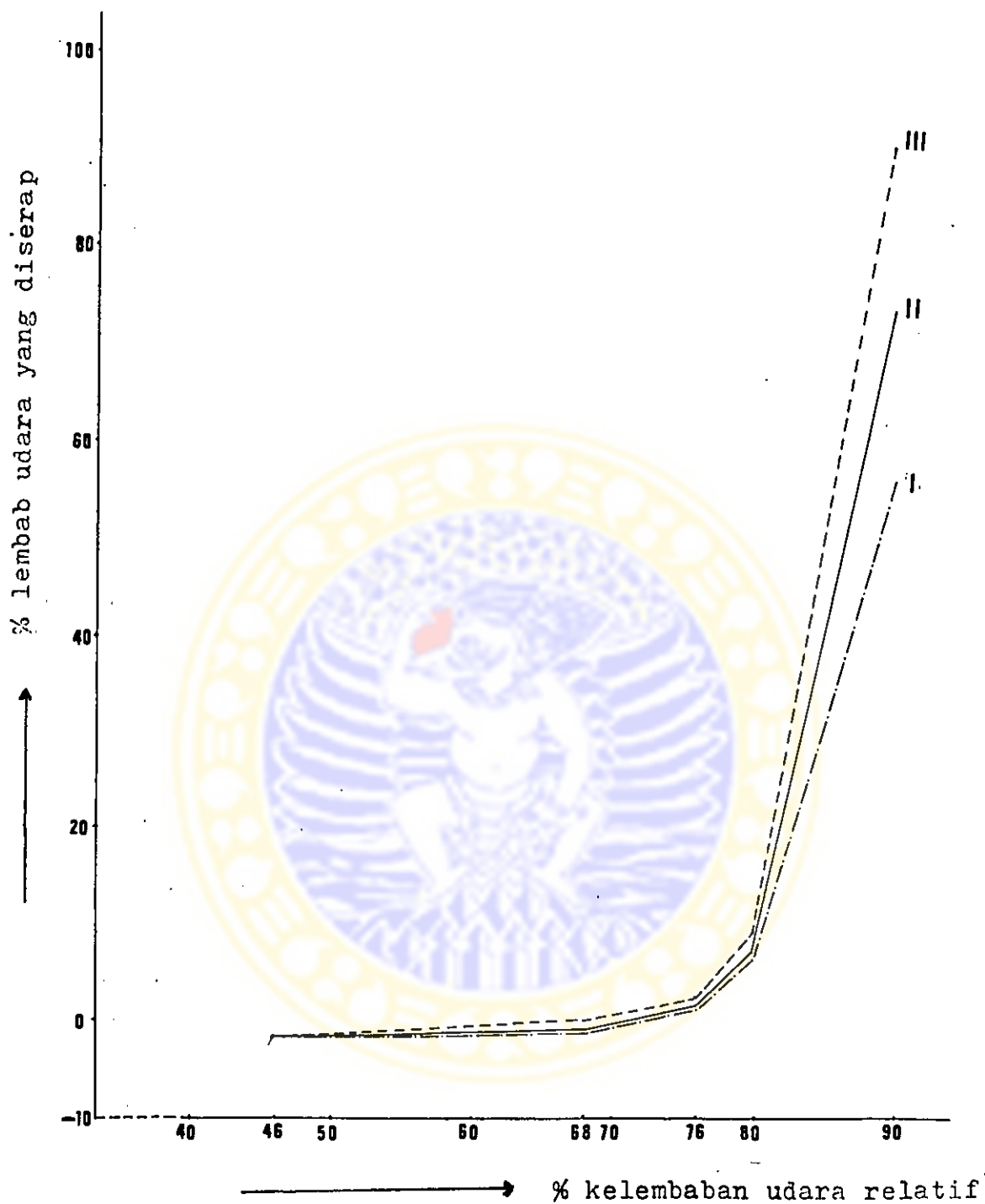
KR : Kelembaban relatif.



Gambar 3 : Kurva kadar uap air yang diserap oleh sirup - kering (%) terhadap waktu penyimpanan (hari)

Keterangan :

- △—△ : KR.I = 4.5%-4.7%
- : KR.II = 6.8%-6.9%
- : KR.III = 7.6%-7.7%
- ▲—▲ : KR.IV = 8.0%-8.1%
- : KR.V = 8.8%-9.0%



Gambar 4 : Kurva % lembab udara yang diserap oleh sirup-kering rifampisina terhadap % kelembaban udara relatif setelah disimpan selama 30 hari (I) , 60 hari (II), 90 hari (III).

IV.4. Penetapan kadar rifampisina dalam cuplikan

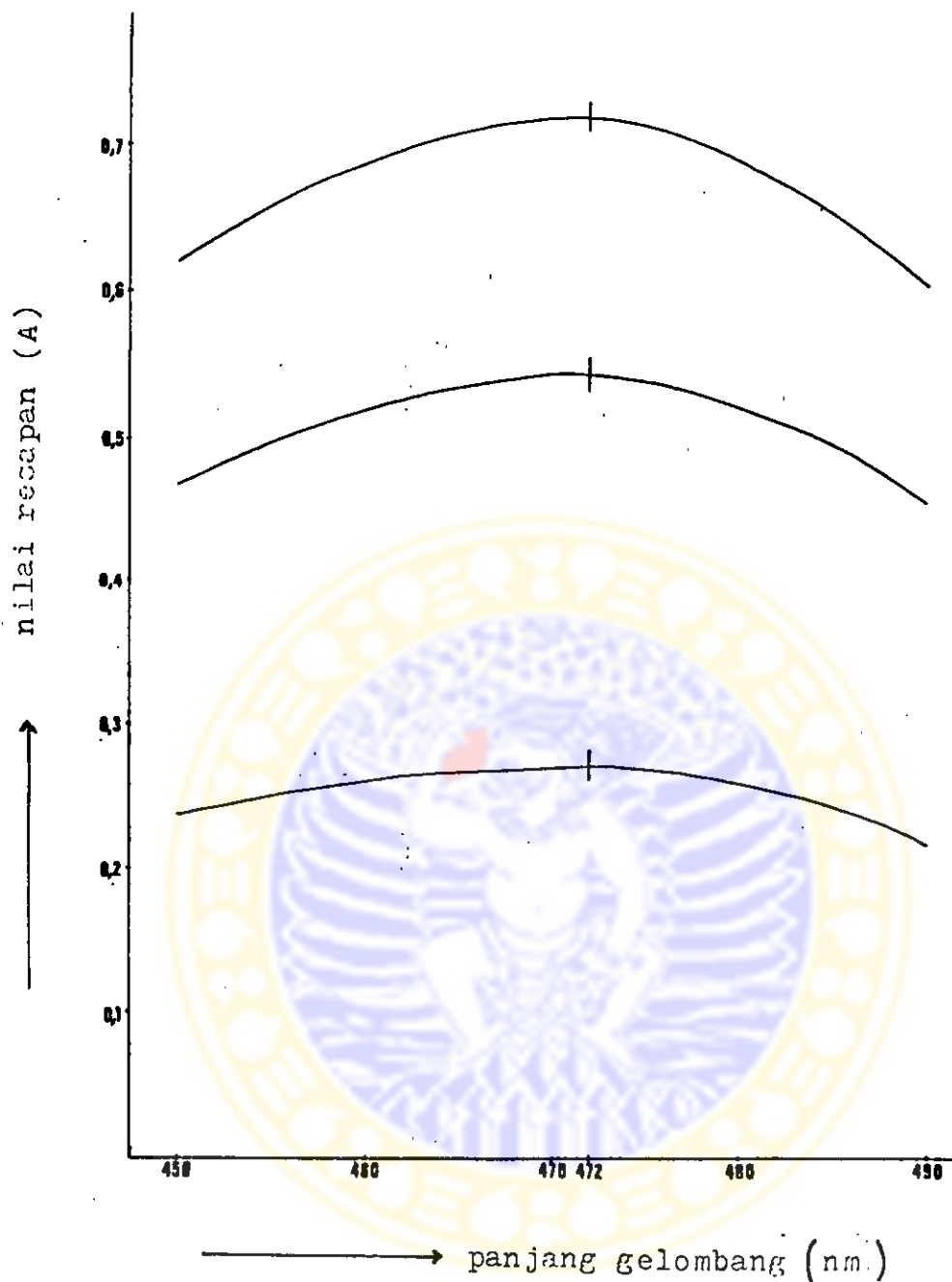
IV.4.1. Penentuan panjang gelombang maksimum

Penentuan panjang gelombang maksimum larutan rifampisina dalam dapar fosfat pH 7,40 pada konsentrasi 15mcg/ml, 30mcg/ml dan 40 mcg/ml, diperoleh hasil sebagai berikut : (Tabel III,Gambar 5)

Tabel III-a

Nilai resapan dari beberapa konsentrasi larutan rifampisina dalam dapar fosfat pH 7,40 pada rentang panjang gelombang 450-490 nm

Panjang gelombang (nm)	Nilai resapan		
	15 mcg/ml	30 mcg/ml	40 mcg/ml
450	0,238	0,468	0,620
455	0,250	0,497	0,658
460	0,261	0,518	0,686
465	0,268	0,532	0,705
466	0,269	0,534	0,709
467	0,269	0,538	0,711
468	0,270	0,539	0,714
469	0,270	0,541	0,718
470	0,270	0,542	0,719
471	0,271	0,542	0,720
472	0,272	0,542	0,721
473	0,272	0,542	0,720
474	0,271	0,541	0,719
475	0,270	0,539	0,717
480	0,262	0,521	0,692
485	0,244	0,492	0,652
490	0,224	0,450	0,600



Gambar 5. : Kurva nilai resapan (A) terhadap panjang gelombang (λ) dari larutan rifampisina dalam dapar fosfat pH 7,4 pada konsentrasi 15 mcg/ml (I), 30 mcg/ml (II), 40 mcg/ml (III).

Dari tabel III dan gambar 5 dapat disimpulkan bahwa larutan rifampisina dalam dapar fosfat pH 7,4 memberikan resapan maksimum pada panjang gelombang 472 nm.

IV.4.2. Pembuatan kurva baku

Pembuatan kurva baku dengan menggunakan lima macam konsentrasi larutan rifampisina dalam dapar fosfat pH 7,4, nilai resapannya diamati pada panjang gelombang maksimum 472 nm (Tabel III-b dan gambar 6).

Tabel III-b
Nilai resapan larutan rifampisina dalam dapar fosfat pH7,40
dari beberapa konsentrasi pada : 472nm

Konsentrasi (mcg/ml) (X)	Nilai resapan (Y)		
	I	II	III
15	0,272	0,271	0,273
20	0,354	0,365	0,381
25	0,441	0,449	0,454
30	0,530	0,542	0,550
40	0,709	0,720	0,720

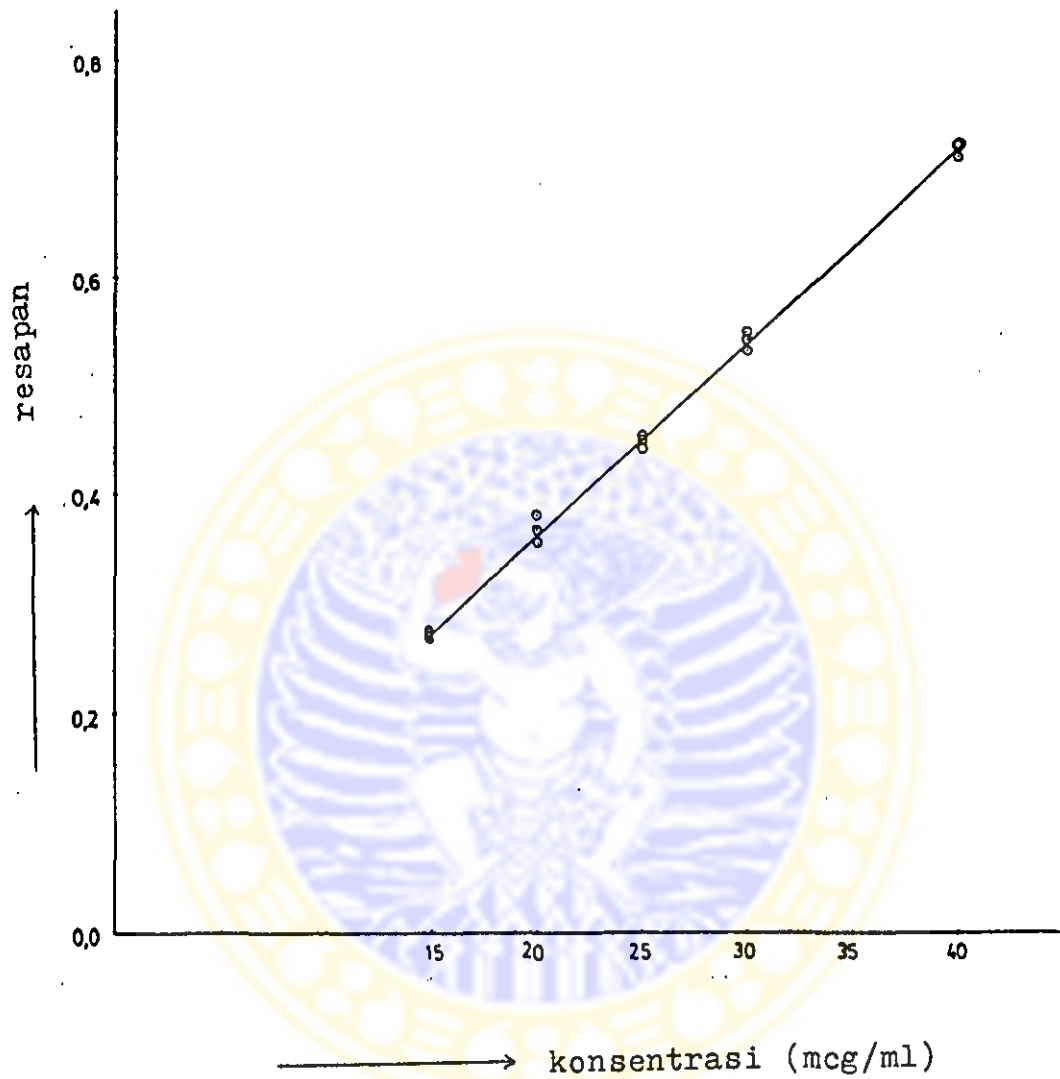
Pengolahan data kurva baku memberikan hasil sebagai berikut :

Koefisien korelasi (r) = 0,9988 (r tabel = 0,514 ; dk=13;
 $\alpha = 0,05$)

Koefisien arah (b) = 0,0177

Intersep (a) = 0,0084

Persamaan garis regresi : $Y = 0,0177 X + 0,0084$



Gambar 6 : Kurva baku nilai resapan terhadap konsentrasi dari larutan rifampisina dalam dapar fosfat pada pH 7,40.

IV.4.3. Penetapan kadar rifampisina dalam cuplikan

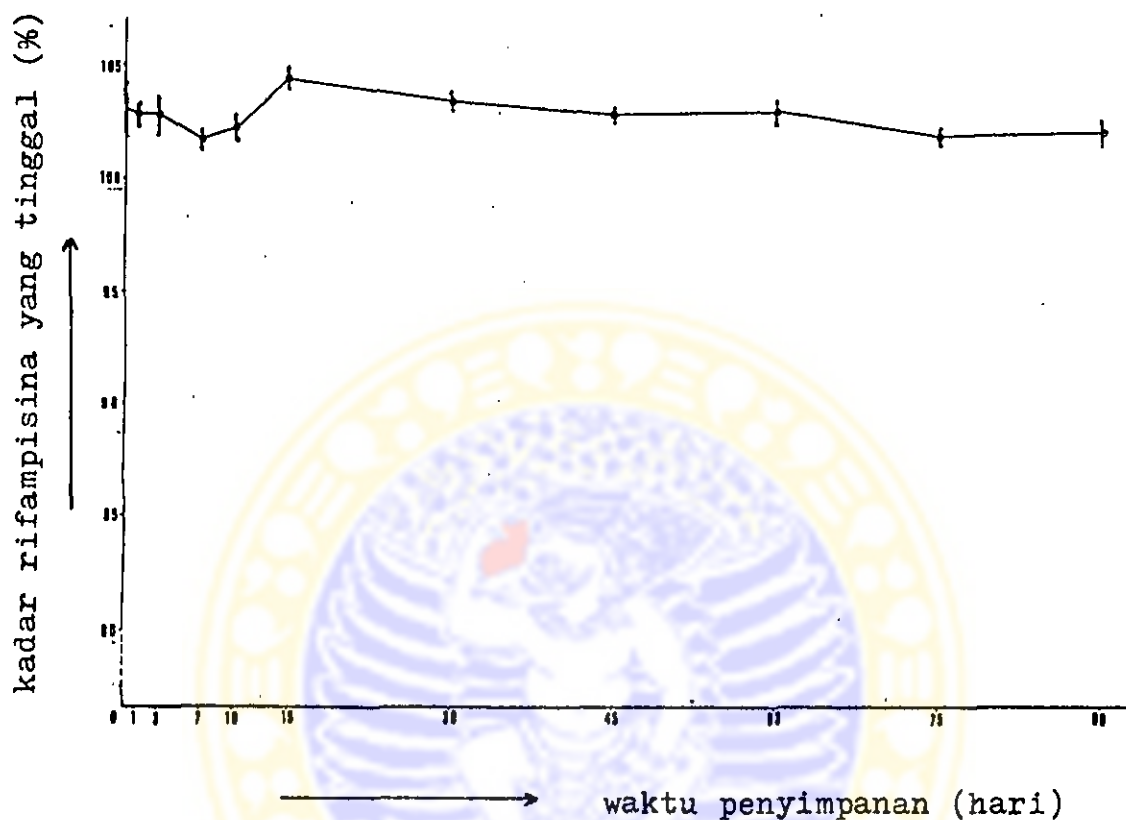
Setiap jangka waktu tertentu selama penyimpanan pada berbagai kelembaban, ditentukan kadar rifampisina yang masih tinggal.

Hasil yang didapatkan dicantumkan dalam tabel III-c sampai dengan III-g dan secara keseluruhan dalam tabel IV-h. Selanjutnya dari data yang diperoleh dibuat kurva kadar rifampisina yang tinggal (%) terhadap waktu penyimpanan (hari) (gambar 7-12).

Tabel III-c

Hasil penetapan kadar rifampisina (%) setelah disimpan pada kelembaban 45%-47%

Waktu penyimpanan (hari)	Kadar rifampisina yang tinggal (%)				standar deviasi
	I	II	III	rata-rata	
0	101,86	104,20	102,80	102,95	1,18
1	102,44	103,36	102,70	102,83	0,47
3	103,93	102,24	102,24	102,80	0,98
7	101,66	101,45	101,64	101,58	0,12
10	101,38	102,51	102,22	102,04	0,59
15	104,02	104,40	104,40	104,27	0,22
30	103,55	103,55	102,99	103,36	0,32
45	102,99	102,51	102,70	102,73	0,24
60	102,13	103,26	103,26	102,88	0,65
75	101,38	102,05	101,94	101,79	0,36
90	101,48	102,41	102,12	102,00	0,48

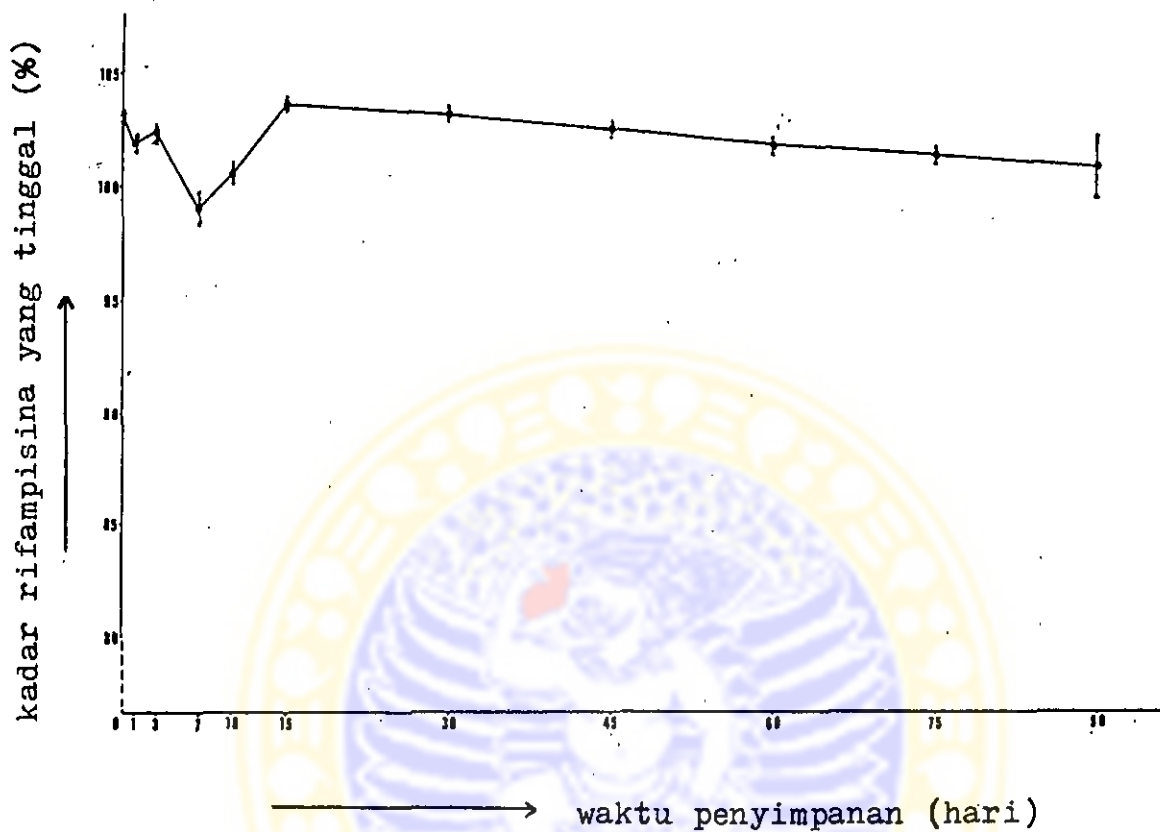


Gambar 7 : Kurva kadar rifampisina yang masih tinggal (%) terhadap waktu penyimpanan (hari) setelah disimpan pada kelembaban 45%-47%.

Tabel III-d

Hasil penetapan kadar rifampisina (%) setelah disimpan pada kelembaban 68%-69%

Waktu penyimpanan (hari)	Kadar rifampisina yang tinggal(%)				standar deviasi
	I	II	III	rata-rata	
0	103,36	103,36	102,80	103,17	0,32
1	102,05	101,94	101,48	101,82	0,30
3	102,42	102,13	102,42	102,32	0,17
7	99,69	98,94	98,08	98,90	0,81
10	100,92	100,54	99,98	100,48	0,47
15	103,36	103,36	103,74	103,49	0,22
30	103,74	101,76	103,64	103,05	3,39
45	102,42	102,42	102,24	102,36	0,10
60	101,76	101,66	101,76	101,73	0,06
75	101,38	101,38	100,82	101,19	0,32
90	99,03	101,38	101,57	100,66	1,41

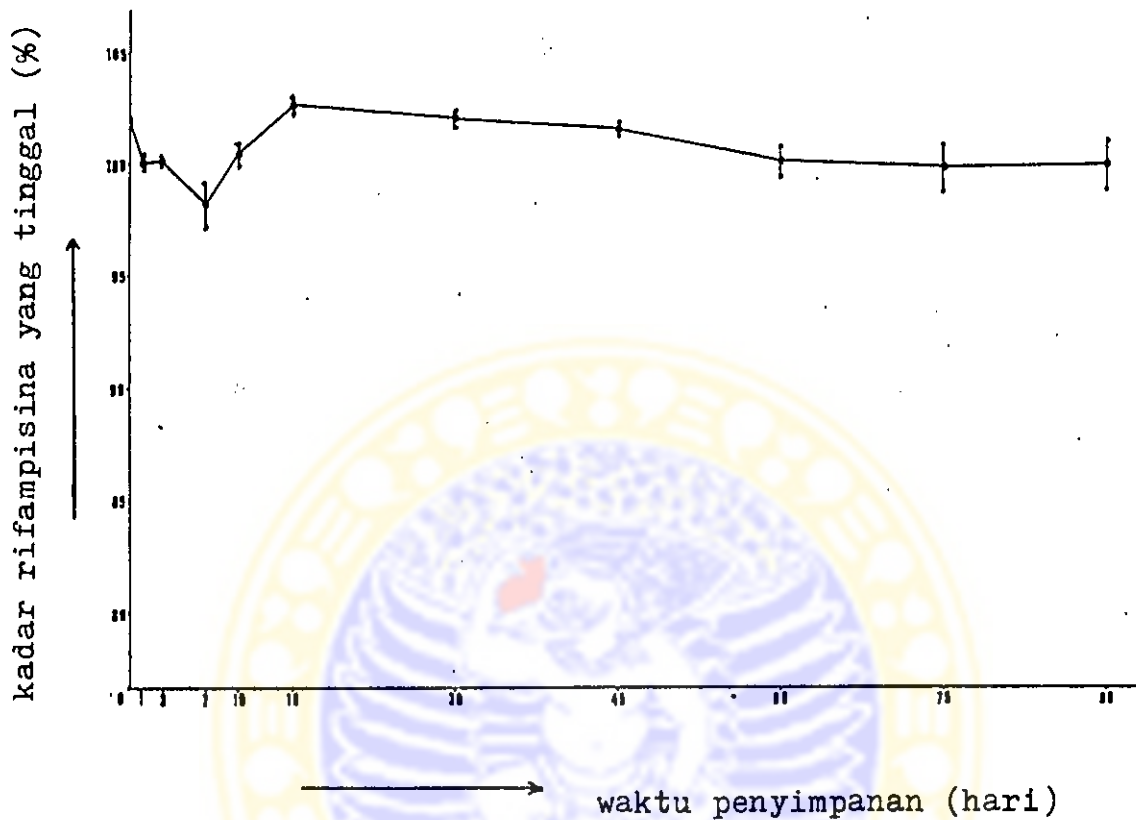


Gambar 8 : Kurva kadar rifampisina yang masih tinggal (%) terhadap waktu penyimpanan (hari) setelah disimpan pada kelembaban 68%-69%

Tabel III-e

Hasil penetapan kadar rifampisina (%) setelah disimpan pada kelembaban 76%-77%

Waktu penyimpanan (hari)	Kadar rifampisina yang tinggal(%)				standar deviasi
	I	II	III	rata-rata	
0	101,92	101,70	102,21	101,92	0,22
1	99,95	99,86	100,19	100,00	0,17
3	99,98	99,98	100,16	100,04	0,10
7	99,37	98,09	97,15	98,20	1,11
10	100,92	99,98	99,98	100,29	0,54
15	102,42	102,76	102,55	102,58	0,17
30	102,24	101,70	101,72	101,89	0,31
45	101,48	101,28	101,38	101,38	0,10
60	100,95	99,76	99,33	100,01	0,84
75	100,07	98,71	100,60	99,79	0,97
90	98,92	99,55	100,96	99,81	1,04

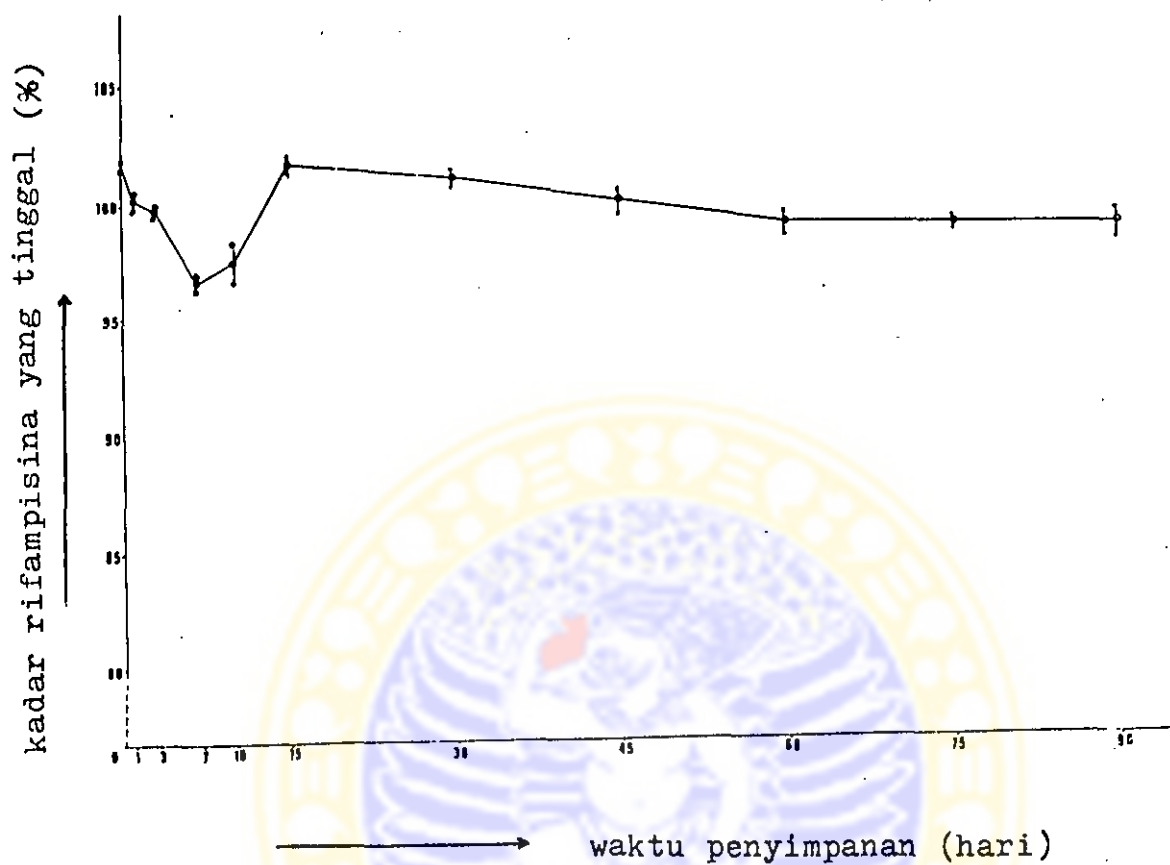


Gambar 9 : Kurva kadar rifampisina yang masih tinggal (%) terhadap waktu penyimpanan (hari) setelah disimpan pada kelembaban 76%-77%

Tabel III-f

Hasil penetapan kadar rifampisina (%) setelah disimpan pada kelembaban 80%-81%

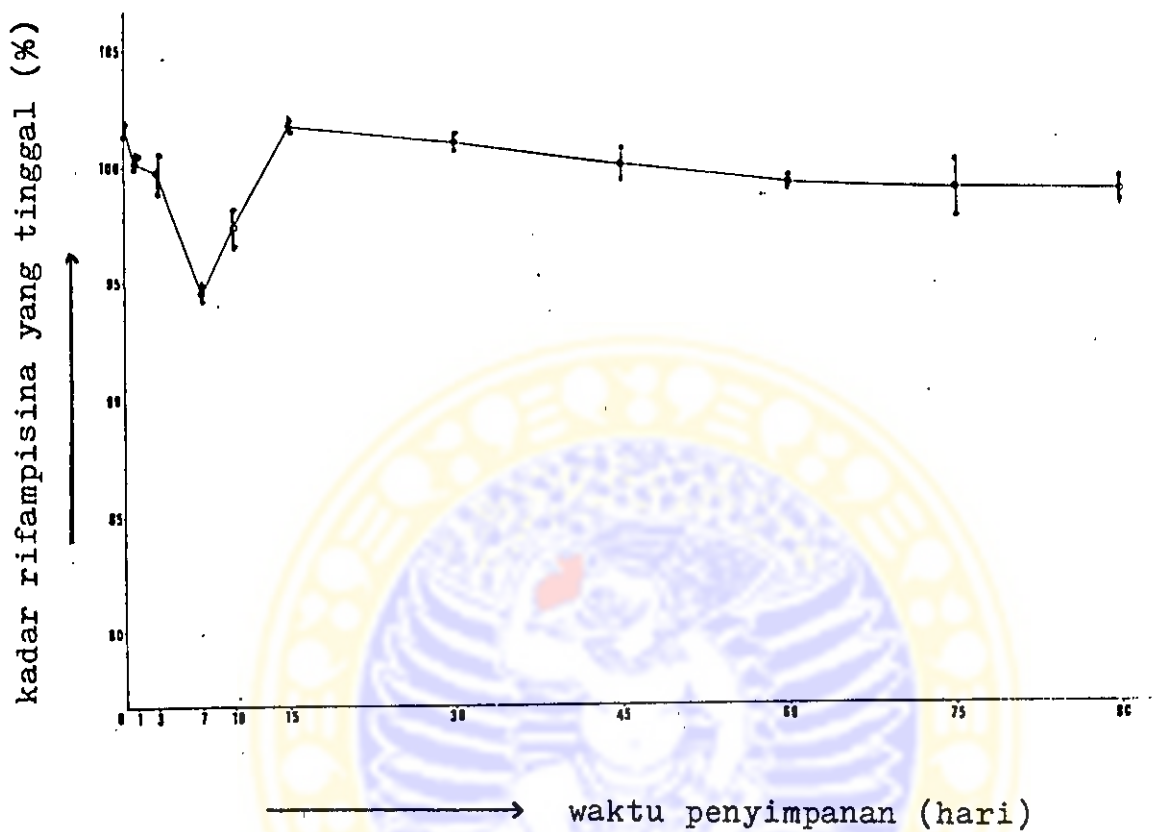
Waktu penyimpanan (hari)	Kadar rifampisina yang tinggal(%)				standar deviasi
	I	II	III	rata-rata	
0	101,86	101,86	102,05	101,92	0,11
1	100,35	100,16	99,98	100,16	0,18
3	99,68	99,79	99,69	99,72	0,06
7	96,59	96,59	96,49	96,56	0,06
10	97,99	97,99	96,20	97,39	1,03
15	101,66	101,55	101,86	101,69	0,16
30	100,82	101,19	100,82	100,94	0,21
45	101,38	100,54	100,35	100,76	0,55
60	99,50	99,50	98,28	99,09	0,70
75	99,03	98,56	98,94	98,84	0,25
90	99,50	98,18	98,37	98,68	0,71



Gambar 10 : Kurva kadar rifampisina yang masih tinggal(%) terhadap waktu penyimpanan (hari) setelah disimpan pada kelembaban 80%-81%

Tabel III-g
 Hasil penetapan kadar rifampisina (%) setelah disimpan
 pada kelembaban 88%-90%

Waktu pe- nyimpanan (hari)	Kadar rifampisina yang tinggal(%)				standar deviasi
	I	II	III	rata-rata	
0	102,05	101,94	101,48	101,82	0,30
1	100,16	99,88	100,06	100,03	0,14
3	99,69	98,94	98,08	98,90	0,81
7	94,44	94,12	94,60	94,39	0,24
10	97,00	98,59	96,62	97,40	1,04
15	101,11	101,29	101,00	101,13	0,15
30	99,22	99,03	98,47	98,91	0,39
45	99,50	98,18	98,37	98,68	0,71
60	98,03	98,47	98,03	98,18	0,25
75	98,28	96,21	98,47	97,65	1,25
90	97,80	97,99	96,96	97,58	0,55

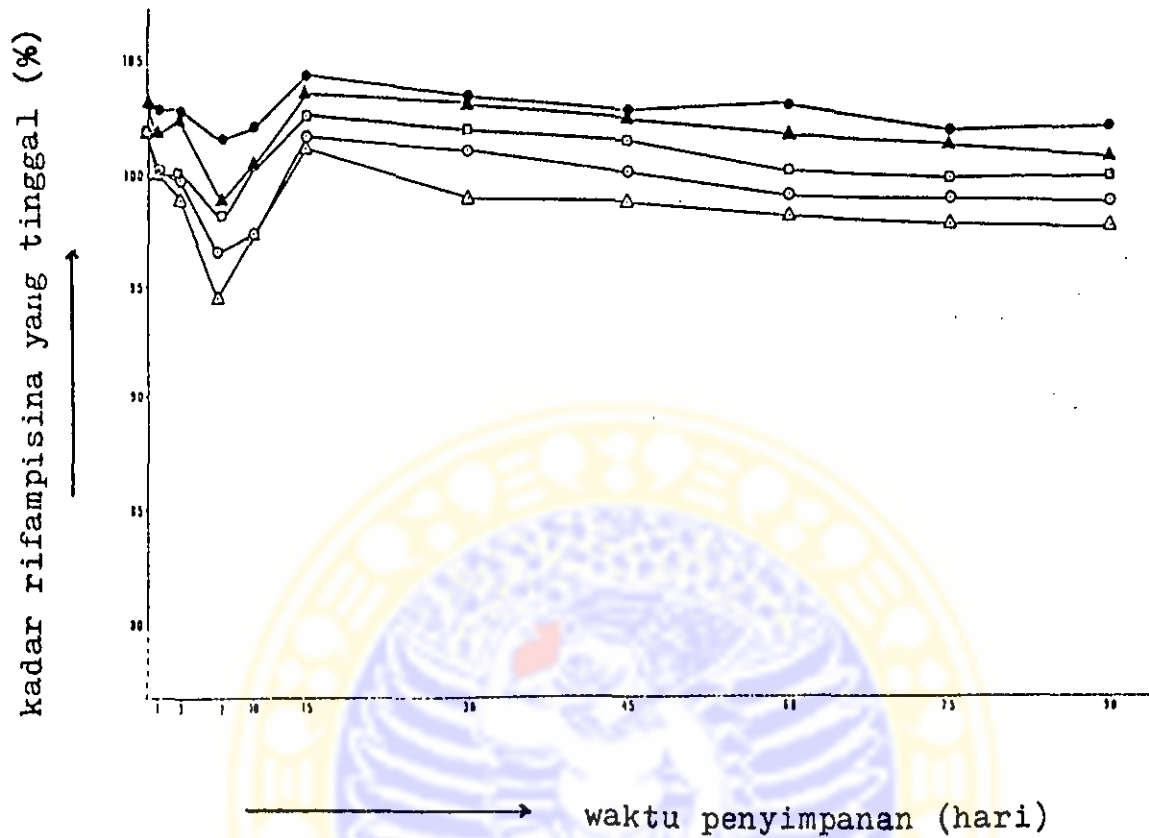


Gambar 11 : Kurva kadar rifampisina yang masih tinggal(%) terhadap waktu penyimpanan (hari) setelah disimpan pada kelembaban 88%-90%

Tabel III-h

Hasil penetapan kadar rata-rata rifampisina (%) setelah disimpan pada beberapa kelembaban

Waktu penyimpanan (hari)	Kelembaban relatif				
	45%-47%	68%-69%	76%-77%	80%-81%	88%-90%
0	102,95	103,17	101,92	101,92	101,82
1	102,83	101,82	100,00	100,16	100,03
3	102,80	102,32	100,04	99,72	98,90
7	101,58	98,90	98,20	96,56	94,39
10	102,04	100,48	100,29	97,39	97,40
15	104,27	103,49	102,58	101,69	101,13
30	103,36	103,05	101,89	100,94	98,91
45	102,73	102,36	101,38	100,76	98,68
60	102,88	101,73	100,01	99,09	98,18
75	101,79	101,19	99,79	98,84	97,65
90	102,00	100,66	99,81	98,68	97,58



Gambar 12 : Kurva kadar rifampisina yang masih tinggal(%) terhadap waktu penyimpanan (hari) setelah disimpan pada beberapa kelembaban.

Keterangan :

- △—△ : pada KR 45%-47%
- : pada KR 68%-69%
- ◻—◻ : pada KR 76%-77%
- ▲—▲ : pada KR 80%-81%
- : pada KR 88%-90%

IV.5. Pengolahan data hasil penelitian

Pengolahan data hasil penelitian menggunakan Analisa Varian dengan rancangan Complete Block - Design pola faktorial. Hasil yang didapatkan disusun dalam tabel IV, dilanjutkan menghitung HSD.

Tabel IV

Analisa varian dari kadar rifampisina yang tinggal setelah disimpan pada beberapa kelembaban

Sumber variasi	dk	JK	RJK	F	F(0,05)
Replikasi(R_k)	2	1,281	0,640	1,783	3,09
Perlakuan :					
Kelembaban(A_i)	4	333,977	83,494	232,574	2,46
Waktu pe - nyimpanan(B_j)	10	175,127	17,513	48,783	1,92
Interaksi(AB_{ij})	40	167,296	4,182	11,649	1,51
Exp. Error	108	38,797	0,359	-	-
Jumlah	164	716,478	-	-	-

Perhitungan HSD

a. Untuk faktor kelembaban

$$\alpha = 0,05$$

$$dk = 108$$

$$q(0,05) = 3,92$$

$$MSE = 0,359$$

$$n_1 = n_2 = 33$$

$$HSD = 3,92 \sqrt{\frac{2 \times 0,359}{33}}$$

$$= 0,58$$

b. Untuk faktor waktu penyimpanan

$$\alpha = 0,05$$

$$dk = 108$$

$$q(0,05) = 4,64$$

$$MSE = 0,359$$

$$n_1 = n_2 = 15$$

$$\begin{aligned} HSD &= 4,64 \sqrt{\frac{2 \times 0,359}{15}} \\ &= 1,02 \end{aligned}$$



IV.6. Perhitungan harga tetapan peruraian (k), waktu - paruh (t_{50}), dan waktu kadar tinggal 90% (t_{90})

Berdasarkan perhitungan dan kurva kadar tinggal terhadap waktu, dapat diasumsikan bahwa reaksi peruraian mengikuti order satu, hasil yang didapatkan sebagai berikut :

Persamaan garis regresi : *)

$$\text{I . } Y = -1,2782 \cdot 10^{-4} X + 2,0188 , r = 0,9351$$

$$\text{II . } Y = -1,6499 \cdot 10^{-4} X + 2,0176 , r = 0,9986$$

$$\text{III. } Y = -1,7616 \cdot 10^{-4} X + 2,0132 , r = 0,9557$$

$$\text{IV . } Y = -1,9028 \cdot 10^{-4} X + 2,0100 , r = 0,9589$$

$$\text{V . } Y = -1,8382 \cdot 10^{-4} X + 2,0039 , r = 0,9013$$

Tabel V

Harga k, t_{50} , dan t_{90} dari sirup kering Rifampisina

Kelembaban relatif	k	t_{50}	t_{90}
I . 45%-47%	$2,9436 \cdot 10^{-4}$	6,54 tahun	11,93 bulan
II . 68%-69%	$3,7997 \cdot 10^{-4}$	5,07 tahun	9,24 bulan
III. 76%-77%	$4,0570 \cdot 10^{-4}$	4,74 tahun	8,66 bulan
IV . 80%-81%	$4,3821 \cdot 10^{-4}$	4,39 tahun	8,02 bulan
V . 88%-90%	$4,2334 \cdot 10^{-4}$	4,55 tahun	8,30 bulan

*) r tabel = 0,811, dk = 4, α = 0,05

B A B V

PEMBAHASAN

Pemeriksaan kualitatif rifampisina menurut Farmakope ternyata memberikan hasil yang sesuai. Pada reaksi warna memberikan hasil yang sesuai dengan pustaka dan diperjelas lagi dengan spektra absorpsi infra merah, dimana pada daerah sidik jari ($1500-1700\text{ cm}^{-1}$) terdapat persesuaian yang tepat, maka hal ini merupakan bukti yang kuat bahwa kedua senyawa adalah identik. (25)

Sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah dalam bentuk sirup kering yang dapat direkonstitusi menjadi bentuk suspensi. Suspensi yang terjadi ini diperiksa spesifikasinya, yang meliputi, warna, rasa, bau, berat jenis, viskositas, volume sedimentasi, ukuran partikel, pH, kadar, ternyata masih memenuhi batas-batas yang dapat diterima sebagai sediaan farmasi.

Pemeriksaan volume sedimentasi dilakukan sampai waktu penyimpanan 7 hari, yang merupakan batas waktu penggunaan suspensi (sirup kering yang sudah direkonstitusi).

Sampel disimpan pada kelembaban udara relatif tertentu dalam ruangan ber-AC dengan maksud supaya suhu penyimpanan tidak terlalu bervariasi, sehingga pengaruhnya dalam penelitian dapat diabaikan.

Pengaturan kelembaban dilakukan dengan menggunakan larutan jenuh garam-garam anorganik yang memenuhi

kriteria kelembaban, namun dalam kenyataan kelembaban yang teramati tidak sesuai dengan kelembaban yang tertera pada pustaka.(21).

Hal ini disebabkan oleh perbedaan suhu penyimpanan, dimana pada suhu yang lebih tinggi, maka tekanan uap air juga meningkat sehingga kelembaban udara relatif menjadi lebih besar. (14)

Dari pengamatan dan analisa yang dilakukan, didapatkan hasil sebagai berikut :

Pada kelembaban udara relatif 45%-47% sirup kering rifampisina tidak bertambah berat, tetapi terjadi keadaan yang sebaliknya yaitu beratnya berkurang. Hal ini disebabkan tekanan uap pada tempat penyimpanan lebih kecil daripada tekanan uap sirup kering. Pengurangan berat sirup kering sebagai akibat lepasnya air dari sediaan dimungkinkan oleh proses dehumiditas sediaan dan dehidrasi molekul rifampisina dan atau bahan pembantunya.

Pada kelembaban udara relatif 68%-69%, sirup kering rifampisina mula-mula melepaskan air, tetapi setelah penyimpanan hari ke 75 terjadi keseimbangan tekanan uap antara sirup kering dan tempat penyimpanan.

Pada kelembaban udara relatif 76%-90%, terjadi penyerapan uap air terutama pada kelembaban yang tinggi jumlah air yang diserap semakin besar, karena sirup kering rifampisina memerlukan sejumlah uap air untuk mencapai keadaan seimbang dengan tekanan uap tempat penyimpanan.

Pengamatan terhadap stabilitas rifampisina dalam sirup kering selama penyimpanan dilakukan setiap jangka waktu tertentu dengan mengamati kadar rifampisina yang masih tinggal. Data yang diperoleh diolah secara statistik menggunakan "Analisa Varian" (ANOVA) rancangan Complete Block Design pola faktorial. Hasil perhitungan ANOVA dari data yang diperoleh disusun pada tabel III-c.

Berdasarkan tabel ANOVA tersebut, dengan membandingkan harga F hitung dengan harga F tabel (lampiran 7) pada $\alpha = 0,05$, maka dapat dinyatakan sebagai berikut :

Pada replikasi, dimana $F_{hitung} = 1,783 < F_{tabel} = 3,09$ ($\alpha=0,05, dk=2$), berarti tidak ada perbedaan yang bermakna antar replikasi, sehingga dapat dikatakan bahwa metode kerja yang dilakukan tidak banyak kesalahan dan sampel berasal dari populasi yang sama.

Antar faktor kelembaban didapatkan hasil, $F_{hitung} = 232,574 > F_{tabel} = 2,46$ ($\alpha=0,05, dk=4$), berarti ada perbedaan yang bermakna antar kelembaban. Karena ada perbedaan yang bermakna maka untuk selanjutnya diuji derajat beda antar kelembaban dengan mencari "Highly Significance Difference" (HSD) pada $\alpha=0,05$.

Dari perhitungan, didapatkan harga HSD untuk faktor kelembaban adalah 0,58. Selanjutnya dihitung selisih harga rata-rata kadar rifampisina yang tinggal dari masing-masing kelembaban dibandingkan dengan nilai HSD. Apabila selisih dari dua harga rata-rata kadar tersebut lebih besar dari 0,58 berarti ada perbedaan yang bermakna, hasil sebagai berikut :

Harga rata-rata kadar rifampisina yang tinggal pada kelembaban udara relatif :

$$I = 102,66\%$$

$$II = 101,74\%$$

$$III = 100,54\%$$

$$IV = 99,62\%$$

$$V = 98,60\%$$

Setelah dihitung selisih harga rata-rata kadar rifampisina yang tinggal antara kelembaban udara relatif I-II, I-III, I-IV, I-V, II-III, II-IV, II-V, III-IV, III-V, dan IV-V, ternyata semua mempunyai harga lebih besar dari 0,58, dengan demikian dapat disimpulkan bahwa, secara statistik ada pengaruh dari faktor kelembaban terhadap stabilitas kadar rifampisina dalam sirup kering.

Setelah dilakukan analisis statistik terhadap waktu penyimpanan, diperoleh $F_{hitung} = 48,783 > F_{tabel} = 1,92$ ($\alpha = 0,05, dk = 10$), berarti ada perbedaan yang bermakna antar waktu penyimpanan. Selanjutnya diuji derajat beda antar dua kadar rata-rata dari waktu penyimpanan. Hasil perhitungan harga HSD pada $\alpha = 0,05$ untuk faktor waktu penyimpanan adalah 1,02. Apabila selisih antara dua harga rata-rata lebih besar dari 1,02, berarti ada perbedaan yang bermakna (signifikan). Hasilnya dapat disusun dalam tabel. (lihat lampiran 11).

Dari hasil pengujian terhadap faktor waktu penyimpanan ini, didapatkan bahwa pada waktu penyimpanan nol sampai sepuluh hari menunjukkan adanya perbedaan yang tidak bermakna dengan beberapa waktu penyimpanan. Hal ini dapat

dilihat pada gambar 7, dimana mula-mula mengalami penurunan kadar kemudian meningkat sampai hari kelima belas dan selanjutnya mengalami penurunan kadar seperti pada kurva yang normal

Perhitungan interaksi antara waktu penyimpanan dan kelembaban menghasilkan F hitung = 11,649 > F tabel = 1,51 ($\alpha=0,05, dk=40$), berarti ada interaksi antara kelembaban dan waktu penyimpanan. Adanya interaksi ini menunjukkan bahwa kelembaban dan waktu penyimpanan bersama-sama memengaruhi stabilitas kadar rifampisina.

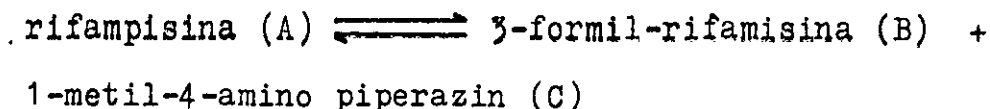
Kurva kadar rifampisina yang tinggal terhadap waktu penyimpanan (gambar 7) memperjelas hasil evaluasi data diatas. Pada gambar 7 terlihat bahwa makin besar derajat kelembaban udara, peruraian rifampisina yang terjadi juga makin besar. Hal ini menunjukkan bahwa uap air yang diserap merupakan media bagi peruraian rifampisina.

Ada beberapa pendapat mengenai peruraian rifampisina ini. Menurut Maggi dkk, dengan adanya air dan pengaruh oksigen pada suhu 60° - 70° rifampisina akan terurai membentuk tiga hasil utama yaitu : 25-desasetil-rifampin, 25-desasetil-23-asetil-rifampin dan 25-desasetil-21-asetil-rifampin, sedangkan pada suhu kamar dalam suasana sedikit alkalis membentuk rifampisina kuinon. (8) Bentuk kuinon ini lebih lanjut akan terurai membentuk derivat 3-amino. (26)

Menurut Seydel, oksigen dapat mempercepat reaksi peruraian rifampisina, tetapi setelah dilakukan penelitian terhadap sampel yang telah dihilangkan gas oksigennya dan diganti dengan gas nitrogen ternyata tidak ada

perbedaan kecepatan peruraian rifampisina.

Reaksi peruraian rifampisina dapat ditulis sebagai berikut :



Bagaimanapun reaksi ini dapat kembali dan meningkatkan konsentrasi rifampisina(A). Meningkatnya konsentrasi A menyebabkan meningkatnya konsentrasi 1-metil-4-amino piperazin(C) pada peruraian selanjutnya. (27)

Dengan melihat gambar 7, tampaknya pendapat yang kedua yang lebih mungkin. Pada waktu penyimpanan sampai tujuh hari terjadi peruraian rifampisina membentuk 3-formil-rifamisina yang sedikit larut dalam dapar fosfat pH 7,40 dan 1-metil-4-amino piperazin. Selanjutnya setelah hari ketujuh terjadi reaksi balik yang dapat dilihat pada gambar 7 dengan meningkatnya konsentrasi rifampisina. Tetapi setelah konsentrasi meningkat sampai maksimum terjadi penurunan konsentrasi rifampisina meskipun lebih lambat. Hal ini karena peningkatan konsentrasi akan menyebabkan meningkatnya konsentrasi 1-metil-4-amino piperazin pada peruraian selanjutnya.

Jika pendapat yang pertama juga terjadi yaitu terbentuknya rifampisina kuinon, tidak mempengaruhi pengamatan pada spektrofotometer karena rifampisina kuinon mempunyai resapan maksimum pada panjang gelombang 540 nm. (28).

Peruraian rifampisina setelah disimpan selama sembilan puluh hari pada ruangan ber-AC dengan kelembaban

kamar ternyata belum melampaui batas yang dipersyaratkan dalam monografi.

Dari data yang diperoleh selama penelitian, peruraian rifampisina ternyata relatif kecil, dimana penelitian yang dilakukan selama tiga bulan, t_{90} belum terbaca namun bila dihitung secara ekstrapolasi, diperoleh t_{90} rifampisina dalam sirup kering adalah lebih dari delapan bulan.

Namun dibalik hal ini harus diperhitungkan beberapa hal, yaitu penarikan garis ekstrapolasi yang dimulai pada saat penyimpanan telah mencapai 15 hari, dimana reaksi balik (pembentukan kembali rifampisina) relatif kecil sehingga didapatkan kurva yang normal (dapat ditentukan order reaksi) dan tidak dimulai pada titik nol, sehingga mungkin timbul kesalahan.

Apabila kesalahan tersebut dapat diabaikan (karena terjadinya reaksi bolak-balik), maka perlu diperhitungkan efektivitas dan toksisitasnya.

B A B VI

KESIMPULAN

Dari hasil penelitian yang dilakukan dapat disimpulkan bahwa :

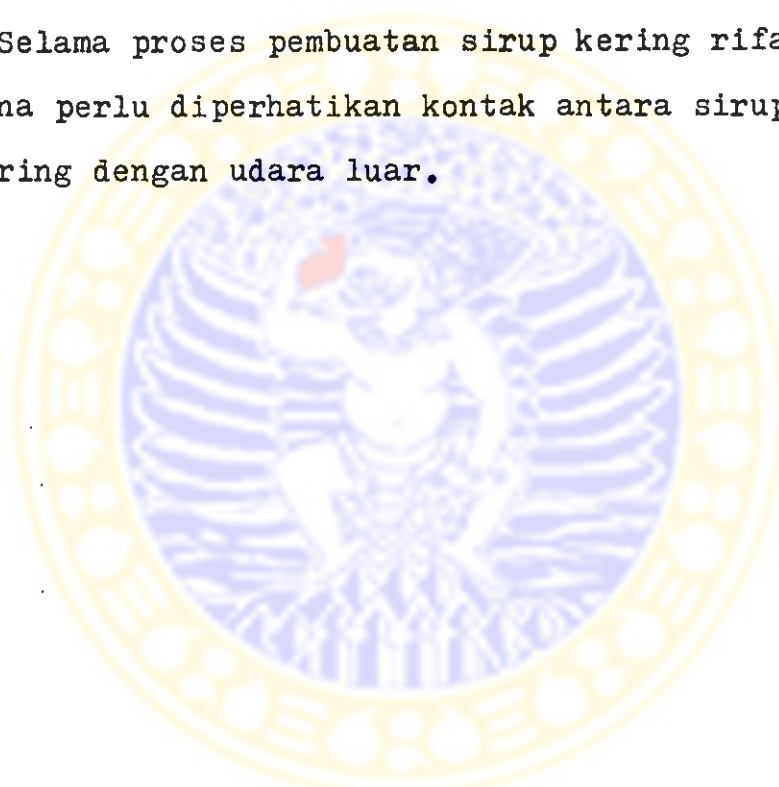
1. Kelembaban mempengaruhi stabilitas rifampisina dalam sirup kering selama penyimpanan, dimana makin tinggi kelembaban udara, makin besar jumlah uap air yang diserap dan makin besar pula peruraian rifampisina yang terjadi.
2. Waktu dimana kadar rifampisina dalam sirup kering tinggal 90% secara perhitungan dicapai dalam waktu lebih dari 8 bulan.

B A B VII

S A R A N

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan, maka disarankan :

1. Dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai senyawa-senyawa hasil urai rifampisina.
2. Selama proses pembuatan sirup kering rifampisina perlu diperhatikan kontak antara sirup ke ring dengan udara luar.



BAB VIII

DAFTAR PUSTAKA

1. Anonym. Rifampicin. *Lancet* 1969;1:976-7.
2. Hobby GL. Summation of Experimental studies on the action of Rifampin. *Chest* 1972;61:550-3.
3. Loudon RG. The Place of Rifampin. *Chest* 1972;61:524-5.
4. Hershfield ES. Tuberculosis in the World. *Chest* 1979 ; 76(suppl):805.
5. Beng TTj. Kriteria dan Penetapan Stabilitas Obat. *Proceeding Kongres Ilmiah Farmasi ke III*. Yogyakarta, 1978:47-51.
6. Moegiharjo, W Soeratri, S Syamsiah Sargo. Studi Pendahuluan Pengaruh Kelembaban udara terhadap Stabilitas sediaan padat. *Proceeding Kongres Ilmiah Farmasi ke III*. Yogyakarta, 1978:201-8.
7. Binda G, Domenichini E, Gottardi A, et al. Rifampicin, A General Review. *Arzneimittel Forsch* 1971;21:1908-67.
8. Maggi N, Pasqualucci CR, Ballota R, sensi P. Rifampicin, A New Orally Active Rifamycin. *Chemotherapia* 1966;11: 285-92.
9. Florey, Klaus. *Analytical Profiles Drug Substances*. Vol 5. New York: Academic Press, 1976:470-504.
10. *The United State Pharmacopoeia*. 21th rev. Rockville: United State Pharmacopoeial Convention Inc, 1985: 1331-4.

11. Hoover JE. Dispensing of Medication. 8th ed. Easton - Pennsylvania: Mack Publishing Company, 1976: 24-9.
12. Leeson LJ, Mattocks AM. Decomposition of Aspirin in the solid state. J Am Pharm Assoc 1958; 47: 329-33.
13. Kornblum SS, Sciarrone BJ. Decarboxylation of p-Amino-salicylic acid in the solid state. J Pharm Sci 1964; 53: 935-41.
14. Maron SH, Lando JB. Fundamentals of Physical Chemistry. New York: Macmillan Publishing Co. Inc, London: Macmillan Publisher, 1974: 346-50.
15. Nelson E. Drug Stability. In: Husa's Pharmaceutical Dispensing. 5th ed. Easton-Pennsylvania: Mack Publishing Company, 1959: 559-72.
16. Banker GS, Rhodes CT. Drug and The Pharmaceutical Sciences. In: Modern Pharmaceutics. Vol 7. New York and Basel: Marcel Dekker Inc, 1979: 87-94.
17. Martin AN, Swarbrick J, Cammarata A. Physical Pharmacy. 2nd ed. Philadelphia: Lea and Febiger, 1969: 354-63, 374-98, 468-71.
18. British Pharmacopoeia. Vol II. London: Her Majesty's Stationary Office, 1980: 558-9, Appendix XIV, A122.
19. Reynolds JEF. Martindale The Extra Pharmacopoeia. 28th ed. London: The Pharmaceutical Press, 1982: 1577-82.
20. Hoover JE. Remington's Pharmaceutical Sciences. 15th ed. Easton-Pennsylvania: Mack Publishing Company, 1975: 133, 1095, 1124.

21. Wilson ChO, Gisvold O, Doerge RF. Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry. 7th ed. Philadelphia: JB Lippincott Company, Tokyo-Japan: Toppan Company, 1977: 334.
22. Weast RC, Astle MJ. CRC Handbook of Chemistry and Physics. 63rd ed. Boca Raton, Florida: CRC Press Inc, 1982: E43.
23. Moh. Nazir. Metode Penelitian. Cetakan pertama. Jakarta: Ghalia Indonesia, 1985: 496-9, 619.
24. Bernard Ostle. Statistic in Research. 2nd ed. Ames, Iowa: The Iowa State College Press, 1965: 340-77, 457.
25. Fasich, B Soekardjo, A Fuad Hafid. Spektrofotometer infra merah. Panitia Kursus Analisis Instrumental. Fakultas Farmasi Universitas Airlangga, 1986: 11.
26. Marsili L, Franceschi G, Ballabio M, et al. Novel Rifamycins. J Antibiotics 1983; 36: 1495-8.
27. Seydel JK. Physico Chemical Studies on Rifampicin. Antibiot Chemotherapia. 1970; 11: 285-92.
28. Sunahara S, Nakagawa H. Metabolic Study and Controlled Clinical Trials of Rifampicin. Chest 1972; 61: 526-32.

Lampiran 1

Larutan jenuh garam-garam dibawah ini pada suhu tertentu menunjukkan % kelembaban yang tertentu pula (22)

Garam	Suhu(°C)	%Kelembaban
LiCl. H ₂ O	20	15
KF	100	22,9
NaBr	100	22,9
CaCl ₂ . 6H ₂ O	20	32,3
CrO ₃	20	35
CaCl ₂ . 6H ₂ O	10	38
CaCl ₂ . 6H ₂ O	5	39,8
Zn(NO ₃) ₂ . 6H ₂ O	20	42
K ₂ CO ₃ . 2H ₂ O	24,5	43
K ₂ CO ₃ . 2H ₂ O	18,5	44
KNO ₂	20	45
KCNS	20	47
NaI	100	50,4
Ca(NO ₃) ₂ . 4H ₂ O	24,5	51
NaHSO ₄ . H ₂ O	20	52
NaClO ₃	100	54
KI	100	56,2
NaBr. 2H ₂ O	20	58
NaNO ₂	20	66
KBr	100	69,2
NaClO ₃	20	75
NH ₄ Cl	20	79,5
(NH ₄) ₂ SO ₄	30	81,1
KBr	20	84
ZnSO ₄ . 7H ₂ O	20	90
NaF	100	96,6
CuSO ₄ . 5H ₂ O	20	98
TiCl	100,1	99,7

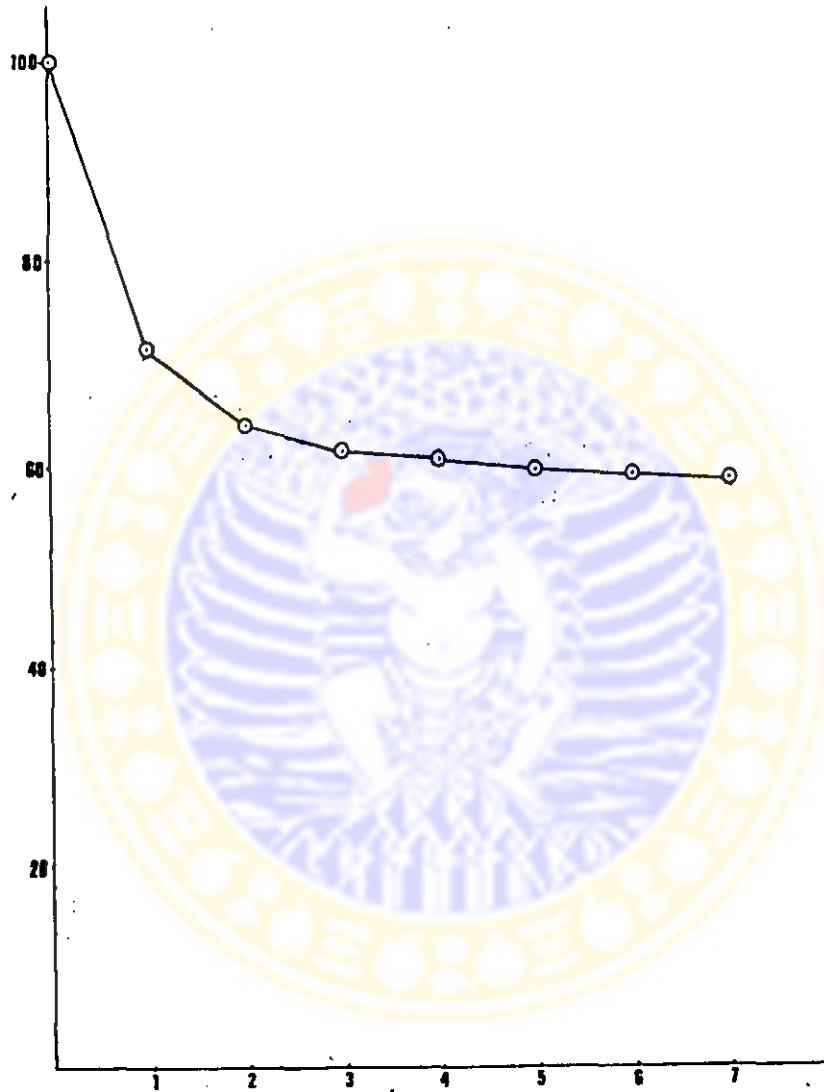
Lampiran 2

Volume sedimentasi suspensi rifampisina pada penyimpanan
sampai 7 hari

Waktu penyimpanan (hari)	Volume sedimentasi (ml)	Volume sedimentasi (%)
0	100,0	100,0
1	71,0	71,0
2	64,0	64,0
3	61,5	60,5
4	60,5	60,5
5	59,5	59,5
6	59,0	59,0
7	58,5	58,5

Lampiran 3

Kurva volume sedimentasi suspensi rifampisina (%)
terhadap waktu (hari)



Lampiran 4

Ukuran partikel suspensi rifampisina dalam skala okuler

1,4	0,8	2,2	1,1	1,7	2,4	3,1	2,0	0,7	1,6
1,4	1,6	2,0	2,4	1,5	1,7	0,8	0,8	2,6	1,1
2,0	1,5	2,1	0,9	0,5	2,1	2,4	1,7	1,2	2,1
1,1	2,2	1,4	2,0	0,6	1,6	2,9	2,0	0,8	2,3
0,8	1,0	1,9	1,8	2,0	1,2	0,8	3,2	2,0	1,1
1,0	0,9	3,0	1,0	1,0	0,8	2,1	1,1	1,1	0,6
1,2	2,1	1,0	1,2	2,0	2,9	1,0	2,0	2,2	0,6
1,3	2,0	1,1	1,7	2,0	1,0	1,9	1,9	2,0	0,7
3,0	0,6	1,7	1,0	1,7	3,1	3,0	1,3	0,9	0,9
0,7	0,8	1,1	1,3	2,1	1,0	1,2	2,3	1,1	1,1
1,0	0,9	0,9	1,9	1,0	2,6	1,6	2,0	2,3	1,2
1,2	1,0	2,0	1,4	1,9	1,0	1,0	1,1	1,8	1,1
1,8	2,3	2,0	1,1	2,0	2,0	1,5	2,4	2,4	1,8
1,0	1,5	2,4	2,0	1,7	1,6	1,9	3,0	1,5	2,1
2,0	1,3	3,2	1,0	2,5	1,0	1,1	2,0	1,2	1,4
1,7	2,0	2,1	1,2	1,1	1,6	3,2	2,4	2,1	3,0
1,3	2,1	3,0	1,9	1,2	1,5	1,5	2,3	1,5	0,8
1,6	1,9	1,2	1,8	1,1	0,9	2,0	0,8	1,8	0,7
2,1	1,1	2,3	0,9	1,0	1,8	2,0	1,7	2,5	2,0
1,0	2,1	0,8	1,8	2,0	1,4	1,9	1,8	2,0	2,0
2,0	2,1	1,3	1,1	2,2	2,7	0,8	2,4	0,8	1,8
1,6	2,0	0,8	0,7	2,0	0,6	2,0	1,7	1,3	1,6
1,4	2,3	3,0	0,8	1,9	1,0	3,1	2,7	1,1	2,6
1,9	1,2	1,6	2,0	2,4	1,0	1,0	1,5	1,6	2,6
2,3	1,5	1,1	1,9	2,3	2,7	1,0	2,0	3,0	1,5
1,1	3,0	2,1	3,1	1,6	1,9	0,9	2,2	1,6	1,8
1,9	2,3	1,7	1,0	1,2	1,7	1,7	1,0	3,1	1,3
1,7	3,1	1,2	1,9	1,3	2,6	1,1	0,7	3,0	2,4
2,0	1,7	1,6	1,4	2,0	1,3	3,2	1,0	0,9	2,0
2,5	1,0	1,1	3,2	1,6	1,1	2,3	1,2	2,0	2,1

Lampiran 5

Ukuran partikel suspensi rifampisina (μ)

13,30	7,60	20,90	10,45	16,15	22,80	29,45	19,00	6,65	15,20
13,30	15,20	19,00	22,80	14,25	16,15	7,60	7,60	24,70	10,45
19,00	14,25	19,95	8,55	4,75	19,95	22,80	16,15	11,40	19,95
10,45	20,90	13,30	19,00	5,70	15,20	27,55	19,00	7,60	21,85
7,60	9,50	18,05	17,10	19,00	11,40	7,60	30,40	19,00	10,45
9,50	8,55	28,50	9,50	9,50	7,60	19,95	10,45	10,45	5,70
11,40	19,95	9,50	11,40	19,00	27,55	9,50	19,00	20,90	5,70
12,35	19,00	10,45	16,15	19,00	9,50	18,05	18,05	19,00	6,65
28,50	5,70	16,15	9,50	16,15	29,45	28,50	12,35	8,55	8,55
6,65	7,60	10,45	12,35	19,95	9,50	11,90	21,85	10,45	10,45
9,50	8,55	8,55	18,05	9,50	24,70	15,20	19,00	21,85	11,40
11,40	9,50	19,00	13,30	18,05	9,50	9,50	10,45	17,10	10,45
17,10	21,85	19,00	10,45	19,00	19,00	14,25	22,80	22,80	17,10
9,50	14,25	22,80	19,00	16,00	15,20	18,05	28,50	14,25	19,95
19,00	12,35	30,40	9,50	23,75	9,50	10,45	19,00	11,40	13,30
16,15	19,00	19,95	11,40	10,45	15,20	30,40	22,80	19,95	28,50
12,35	19,95	28,50	18,05	11,40	14,25	14,25	21,85	14,25	7,60
15,20	18,05	11,40	17,10	10,45	8,55	19,00	7,60	17,10	6,65
19,95	10,45	21,85	8,55	9,50	17,10	19,00	16,15	23,75	19,00
9,50	19,95	7,60	17,10	19,00	13,30	18,05	17,10	19,00	19,00
19,00	19,95	12,35	10,45	20,90	25,65	7,60	22,80	7,60	17,10
15,20	19,00	7,60	6,65	19,00	5,70	19,00	16,15	12,35	15,20
13,30	21,85	28,50	7,60	18,05	9,50	29,45	25,63	10,45	24,70
18,05	11,40	15,20	19,00	22,80	9,50	9,50	14,25	15,20	24,70
21,85	14,25	10,45	18,05	21,85	25,65	9,50	19,00	28,50	14,25
10,45	28,50	19,95	29,45	15,20	18,05	8,55	20,90	15,20	17,10
18,05	21,85	16,15	9,50	11,40	16,15	16,15	9,50	29,45	12,35
16,15	29,45	11,40	18,05	12,35	24,70	10,45	6,65	28,50	22,80
19,00	16,65	15,20	13,30	19,00	12,35	30,40	9,50	8,55	19,00
23,75	9,50	10,45	30,40	15,20	10,45	21,85	11,40	19,00	19,95

Lampiran 6

Perhitungan diameter partikel suspensi rifampisina

Range ukuran (μ)	Harga tengah (d)	Jumlah partikel (n)	(nd)	(nd ²)	(nd ³)	(nd ⁴)
4,00-8,00	6,00	27	162	972	5832	34992
8,00-12,00	10,00	76	760	7600	76000	760000
12,00-16,00	14,00	44	616	8624	120736	1690304
16,00-20,00	18,00	93	1674	30132	542376	9762768
20,00-24,00	22,00	30	660	14520	319440	7027680
24,00-28,00	26,00	10	260	6760	175760	1054560
28,00-32,00	30,00	20	600	18000	540000	16200000
Jumlah		300	4732	86608	1780144	36530304

$$d_{ln} : \frac{\sum nd}{\sum n} : 15,77 \quad (\text{berdasarkan rata-rata panjang})$$

$$d_{sn} : \sqrt{\frac{\sum nd^2}{\sum n}} : 16,99 \quad (\text{berdasarkan rata-rata luas permukaan})$$

$$d_{vn} : \sqrt[3]{\frac{\sum nd^3}{\sum n}} : 18,10 \quad (\text{berdasarkan rata-rata volume})$$

$$d_{sl} : \frac{\sum nd^2}{\sum nd} : 18,29 \quad (\text{berdasarkan rata-rata berat dan volume})$$

$$d_{vs} : \frac{\sum nd^3}{\sum nd^2} : 20,55 \quad (\text{berdasarkan rata-rata volume dan luas permukaan})$$

$$d_{wm} : \frac{\sum nd^4}{\sum nd^3} : 20,52 \quad (\text{berdasarkan rata-rata panjang dan luas permukaan})$$

Lampiran 7

5% Points for the F - Distribution *)

V ₂	V ₁			
	2	4	10	40
40	3,23	2,61	2,07	1,69
42	3,22	2,59	2,06	1,68
44	3,21	2,58	2,05	1,66
46	3,20	2,57	2,04	1,65
48	3,19	2,56	2,03	1,64
50	3,18	2,56	2,02	1,63
55	3,17	2,54	2,00	1,61
60	3,15	2,52	1,99	1,59
65	3,14	2,51	1,98	1,57
70	3,13	2,50	1,97	1,56
80	3,11	2,48	1,95	1,54
100	3,09	2,46	1,93	1,51
125	3,07	2,44	1,90	1,49
150	3,06	2,43	1,89	1,47
200	3,04	2,41	1,87	1,45
400	3,02	2,39	1,85	1,42
1000	3,00	2,38	1,84	1,41
	2,99	2,37	1,83	1,40

*) Diambil dari : Snedecor G.W., 1946, Statistical Methods, 4th edison, The Iowa State College Press, Ames, Iowa.

Seperti yang tercantum dalam Statistics in Research.

Lampiran 8

The Q table *)

Degrees of Freedom	K (Jumlah Perlakuan)				
	3	5	7	9	11
10	3,88	4,66	5,12	5,46	5,72
11	3,82	4,58	5,03	5,35	5,61
12	3,77	4,51	4,95	5,27	5,51
13	3,73	4,46	4,88	5,19	5,43
14	3,70	4,41	4,83	5,13	5,36
15	3,67	4,37	4,78	5,03	5,31
16	3,65	4,34	4,74	5,03	5,26
17	3,62	4,31	4,70	4,99	5,21
18	3,61	4,28	4,67	4,96	5,17
19	3,59	4,26	4,64	4,92	5,14
20	3,58	4,24	4,62	4,90	5,11
24	3,53	4,17	4,54	4,81	5,01
30	3,48	4,11	4,46	4,72	4,92
40	3,44	4,04	4,39	4,63	4,82
60	3,40	3,98	4,31	4,55	4,73
120	3,36	3,92	4,24	4,47	4,64
	3,32	3,86	4,17	4,39	4,55

*) Diambil dari : Snedecor & Cochran, seperti yang tercantum dalam Remington's Pharmaceutical Sciences.

Lampiran 9

Values of r

At the 5 percent & 1 percent levels of significance *)

Degrees of Freedom	5 percent	1 percent
1	0,997	1,000
2	0,950	0,990
3	0,878	0,959
4	0,811	0,917
5	0,754	0,874
6	0,707	0,834
7	0,666	0,798
8	0,632	0,765
9	0,602	0,735
10	0,576	0,708
11	0,553	0,684
12	0,532	0,661
13	0,514	0,641
14	0,497	0,623
15	0,482	0,606

*)Diambil dari : Ritschel.WA,1976,Handbook of Basis Pharmacokinetics,1st ed,Drug Intelligence Publication, Inc,Hamilton,p.315.

Lampiran 10

Contoh perhitungan k , t_{50} , t_{90}

Persamaan garis regresi pada kelembaban 68%-69%

$$Y = -1,6499 \cdot 10^{-4} X + 2,0176$$

$$\log C_t = \log C_0 - \frac{k}{2,303} t$$

$$t = \log \frac{C_0}{C_t} \times \frac{2,303}{k}$$

$$\begin{aligned} k &= 1,6499 \cdot 10^{-4} \times 2,303 \\ &= 3,7997 \cdot 10^{-4} \text{ hari}^{-1} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} t_{50} &= \frac{0,693}{3,7997 \cdot 10^{-4}} \\ &= 1823,83 \text{ hari} \\ &= 5,07 \text{ tahun} \end{aligned}$$

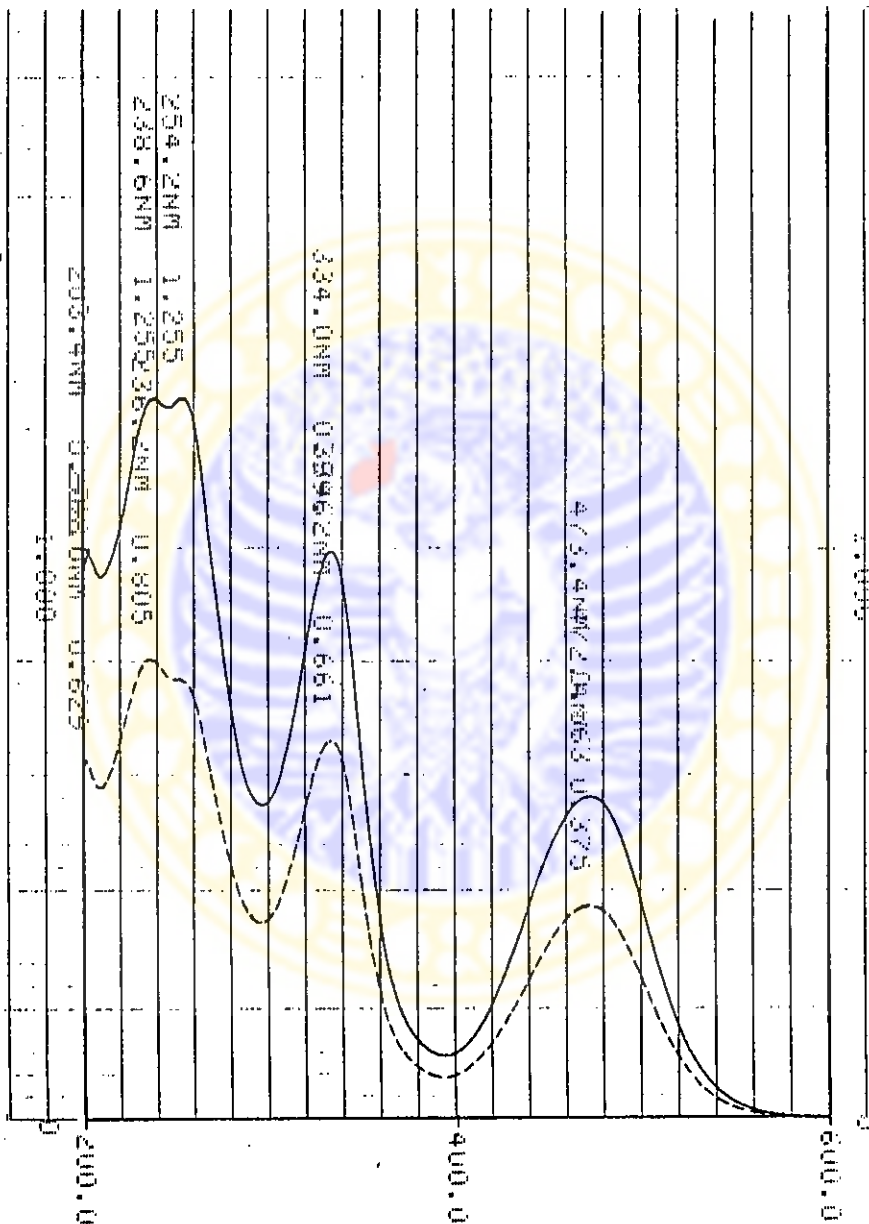
$$\begin{aligned} t_{90} &= \log \frac{100}{90} \times \frac{2,303}{3,7997 \cdot 10^{-4}} \\ &= 277,35 \text{ hari} \\ &= 9,24 \text{ bulan} \end{aligned}$$

Lampiran 11

Hasil Perhitungan HSD

HSD perbedaan bermakna				HSD perbedaan tidak bermakna			
$W_0 - W_1$	$W_1 - W_90$	$W_{10} - W_{30}$		$W_0 - W_{15}$	$W_7 - W_{90}$		
$W_0 - W_3$	$W_3 - W_7$	$W_{10} - W_{45}$		$W_0 - W_{30}$	$W_{10} - W_{60}$		
$W_0 - W_7$	$W_3 - W_{10}$	$W_{15} - W_{45}$		$W_1 - W_3$	$W_{10} - W_{75}$		
$W_0 - W_{10}$	$W_3 - W_{15}$	$W_{15} - W_{60}$		$W_1 - W_{30}$	$W_{10} - W_{90}$		
$W_0 - W_{45}$	$W_3 - W_{30}$	$W_{15} - W_{75}$		$W_1 - W_{45}$	$W_{15} - W_{30}$		
$W_0 - W_{60}$	$W_7 - W_{10}$	$W_{15} - W_{90}$		$W_1 - W_{60}$	$W_{30} - W_{45}$		
$W_0 - W_{75}$	$W_7 - W_{15}$	$W_{30} - W_{60}$		$W_3 - W_{45}$	$W_{45} - W_{60}$		
$W_0 - W_{90}$	$W_7 - W_{30}$	$W_{30} - W_{75}$		$W_3 - W_{60}$	$W_{60} - W_{75}$		
$W_1 - W_7$	$W_7 - W_{45}$	$W_{30} - W_{90}$		$W_3 - W_{75}$	$W_{60} - W_{90}$		
$W_1 - W_{10}$	$W_7 - W_{60}$	$W_{45} - W_{75}$		$W_3 - W_{90}$	$W_{75} - W_{90}$		
$W_1 - W_{15}$	$W_7 - W_{75}$	$W_{45} - W_{90}$					
$W_1 - W_{75}$	$W_{10} - W_{15}$						

Lampiran 12
 Spektra absorpsi UV.



CERTIFICATE OF TESTS AND ASSAYS

CERTIFICATE OF ANALYSIS

6039

Product : RIFAMPICIN

Lot n° : 745501078

L/C no. JAK888655 - Invoice no. 10280 dtd 01.12.1988.
 Import Application no. 41/940/8655/88.
 Quantity : 100kgs net.

MANUFACTURING DATE	:	MARCH 1988
EXPIRATION DATE	:	APRIL 1991
APPEARANCE	:	Satisfactory
SOLUBILITY	:	Satisfactory
POTENCY	:	975 mcg/mg
LOSS ON DRYING (LP 15 Infrared Dryer)	:	0.2 %
pH	:	6.07
SPECTROPHOTOMETRIC ASSAY	:	100.49 %
IDENTIFICATION	:	Satisfactory
Crystallinity	:	Satisfactory
DENSITY	:	0.703

Date : 12.04.1988



Quality Control

