

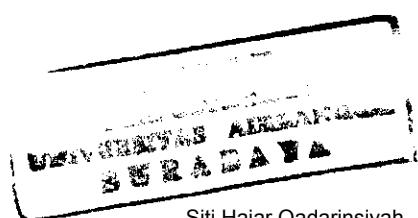
SKRIPSI

SITI HAJAR QADARINSIYAH

**PENGARUH KADAR Ac-Di-Sol TERHADAP MUTU FISIK
ORALLY DISINTEGRATING TABLET PARACETAMOL
YANG DIBUAT DENGAN METODE GRANULASI BASAH**



**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS AIRLANGGA
BAGIAN FARMASETIKA
SURABAYA
2006**



Lembar Pengesahan

PENGARUH KADAR Ac-Di-Sol TERHADAP MUTU FISIK *ORALLY DISINTEGRATING TABLET PARACETAMOL* YANG DIBUAT DENGAN METODE GRANULASI BASAH

SKRIPSI

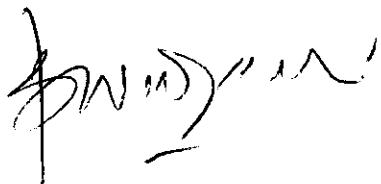
Dibuat Untuk Memenuhi Syarat
Mencapai Gelar Sarjana Farmasi Pada
Fakultas Farmasi Universitas Airlangga
2006

Oleh :

Siti Hajar Qadarinsiyah
NIM. 0502101202 E

Skripsi ini telah disetujui
Tanggal 25 September 2006 oleh :

Pembimbing Utama



Drs. Bambang Widjaja, MSi., Apt.
NIP. 130809081

Pembimbing Serta



M. Agus SR, Ssi., MSi., Apt.
NIP. 132133959

Sendi kebahagiaan itu ada pada
Syukur, dzikir dan sabar
Di sana ada nikmat dan pahala

Bekal yang tak pernah habis adalah ilmu
Cambuk yang mamicu adalah introspeksi

“Bukanlah orang yang kahidhatanin jok bumi

“Tapi orang yang kahidhatanin dirinya”

“Ketika kita berjalan

“Ketika kita berjalan di atas tanah

“Ketika kita berjalan di atas air

“Ketika kita berjalan di atas langit

“Ketika kita berjalan di atas gunung

“Ketika kita berjalan di atas lautan

“Ketika kita berjalan di atas hutan

“Ketika kita berjalan di atas padang rumput

“Ketika kita berjalan di atas pasir

“Ketika kita berjalan di atas batu

“Ketika kita berjalan di atas tanah liat

“Ketika kita berjalan di atas tanah pasir

KATA PENGANTAR

Segala puji hanya untuk Allah SWT Tuhan semesta alam, atas segala rahmat, hidayah dan RidhoNya-lah, saya dapat menyelesaikan tugas ahir saya. Selawat serta salam semoga tercurah pada Rasulullah saw, keluarga, dan para sahabatnya.

Skripsi ini berjudul "**PENGARUH KADAR Ac-Di-Sol TERHADAP MUTU FISIK ORALLY DISINTEGRATING TABLET PARACETAMOL**" sebagai tugas ahir saya untuk mencapai gelar sarjana Farmasi.

Dalam penyusunan Skripsi ini banyak pihak yang terlibat didalamnya, mulai dari penggeraan, penyusunan hingga selesaiannya tugas ahir ini. Untuk itu perkenankanlah saya mengucapkan terimakasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Dekan Fakultas Farmasi Universitas Airlangga Prof. Dr. Noor Cholis Z. atas kesempatan yang diberikan kepada saya dalam mengikuti program sarjana di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga Surabaya.
2. Bapak Drs. Bambang Widjaja, MSi.,Apt selaku dosen pembimbing utama sekaligus kepala Bagian Farmasetika, yang dengan tulus ikhlas menyisihkan waktunya untuk membimbing dan mengarahkan saya dengan penuh kesabaran dan kebijaksanaannya, dalam menyelesaikan skripsi ini.
3. Bapak M. Agus Syamsur Rijal, SSi., MSi.,Apt selaku dosen pembimbing serta, yang dengan tulus ikhlas menyisihkan waktunya untuk membimbing dan mengarahkan saya dengan penuh kesabaran, dalam menyelesaikan skripsi ini.
4. Bapak Dwi Setyawan, SSi., MSi.,Apt dan Dra. Noorma Rosita MSi.,Apt selaku dosen penguji yang telah banyak memberi masukan dan saran demi kesempurnaan naskah skripsi ini.
5. Dra. Juni Ekowati MSi.,Apt selaku dosen wali yang telah banyak membimbing dan selalu memberi dukungan serta nasehat selama saya menempuh perkuliahan.
6. Bapak dan Ibu dosen serta seluruh staf dan karyawan Fakultas Farmasi Universitas Airlangga Surabaya, terutama Laboratorium Teknologi Farmasi, Laboratorium Analisis Farmasi, Laboratorium Sintesis, dan Laboratorium Dasar Bersama yang telah memfasilitasi kami dalam menyelesaikan skripsi ini.

7. Bapakku H. Mighfari Ma'ruf dan Ibuku Hj. Masnawiyah yang tercinta, serta Kakakku Farhiyatun Nikmah dan Adik-Adikku (Nur Shabariyah dan Muh. Bilal) yang tersayang, atas seluruh perhatian, kasih sayangnya dan dukungannya baik moral maupun material serta do'a tulusnya yang tiada akhir sehingga saya dapat menyelesaikan skripsi dan pendidikan saya tepat waktu.
8. *ODT's Family* terutama Veny dan Najib (gelatin), Devy, Widy, Ani, Pio, Feby, Trixi, kuNyit serta anak Piroks (Nina, Indah, Zimy dan Alif), atas diskusi dan kerjasamanya, serta teman skripsi Lab. Teknologi lainnya atas antrian alatnya.
9. "Masku" atas dukungan serta kesabarannya yang telah banyak membantu saya dalam penyelesaian skripsi ini.
10. Sahabatku Suka-nina, Dephy dan Hesty makasih atas kebaikan, nasihat dan *support* kalian. Catur, E-wink, Marich, Hana, mas Wahyu, Arie, Najib dan Andik, Serta teman-teman Farmasi Angkatan 2002 terutama NR-genap.
11. Keluarga Besarku di Bawean atas do'a dan dukungannya.

Semoga semua bantuan yang diberikan yang diberikan mendapat balasan dari Allah SWT. Mudah-mudahan Skripsi yang masih banyak kekurangan ini dapat bermanfaat bagi kemajuan ilmu kefarmasian dan Almamater tercinta Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.

Surabaya, Agustus 2006

Penyusun

RINGKASAN

PENGARUH KADAR Ac-Di-Sol TERHADAP MUTU FISIK ORALLY DISINTEGRATING TABLET PARASETAMOL YANG DIBUAT DENGAN METODE GRANULASI BASAH

Siti Hajar Qadarinsiyah

Orally disintegrating tablet (ODT) merupakan salah satu sediaan yang terdispersi dan terdisintegrasi dengan cepat dalam saliva dalam beberapa detik tanpa membutuhkan bantuan air. Sediaan ODT dikembangkan untuk pasien yang mengalami kesulitan dalam menelan obat.

Metode yang biasa digunakan untuk membuat sediaan ODT adalah metode *spray drying*, *moulding*, *freeze drying*, sublimasi dan cetak langsung. Pada penelitian ini metode yang digunakan adalah metode granulasi basah, karena dengan metode ini dapat memperbaiki sifat fisik dari bahan aktif (parasetamol) yang kompresibilitasnya rendah, sehingga tablet yang dihasilkan memiliki karakteristik mutu fisik yang baik dibanding dengan metode lain.

Tablet ODT parasetamol ini terdiri dari beberapa komponen yaitu manitol dan avicel PH 101 sebagai bahan pembawa, gelatin sebagai bahan pengikat, Ac-Di-Sol sebagai disintegran dan magnesium stearat sebagai lubrikan. Penambahan Ac-Di-Sol yang daya kapilaritasnya tinggi bertujuan agar tablet yang dihasilkan terdisintegrasi dengan cepat, sehingga diharapkan tablet yang dihasilkan memenuhi persyaratan sediaan ODT. Pada penelitian ini Ac-Di-Sol ditambahkan dengan konsentrasi 1 %, 3 % dan 5 % dari bobot tablet. Massa tablet dicetak menggunakan *hydraulic press* dengan tekanan 1 ton selama \pm 3 detik.

Evaluasi yang dilakukan terhadap sediaan ODT parasetamol ini meliputi karakteristik granul, mutu fisik tablet dan keseragaman kadar. Uji mutu fisik tablet memberikan hasil : kekerasan 6,97-8,22 kP, kerapuhan 0,86-0,56 %, dan waktu hancur F_1 : 107,67 detik dan F_2-F_4 : 13,67-23,00 detik. Dari uji mutu fisik tersebut diperoleh hasil bahwa formula 2-4 telah memenuhi persyaratan yang ditetapkan untuk sediaan ODT walaupun kekerasannya melebihi persyaratan, namun tablet yang dihasilkan memiliki ketahanan fisik yang lebih baik.

Hasil uji tersebut kemudian diolah dengan menggunakan program SPSS 11.5 dengan ANOVA jenis rancangan *completely randomized design* (CRD) pada derajat kepercayaan 0,95 ($\alpha = 0,05$). Hasil analisis menunjukkan bahwa keempat formula tersebut memiliki perbedaan bermakna pada setiap uji mutu fisik.

Dari seluruh hasil uji pada penelitian ini dapat disimpulkan bahwa formula dengan kadar Ac-Di-Sol 1 %, merupakan formula yang paling optimal untuk sediaan ODT Parasetamol.

ABSTRACT

Effect of Ac-Di-Sol Concentration on the Physical Characteristics of Paracetamol Orally Disintegrating Tablet made by Wet Granulation Method.

Orally disintegrating tablet are tablets that dissolves rapidly in saliva within a few seconds, without any help of water. It is created for helping people especially geriatric and pediatric who may have difficulty in swallowing tablets.

A research then carried out to observe the impact of added functionality of Croscarmellose Sodium (Ac-Di-Sol) amount as disintegrating agent with various concentration (1%, 3%, and 5%) on hardness, friability and disintegration time of the tablet. The tablet consisted of paracetamol as active ingredient, manitol and avicel PH 101 as diluent, gelatin as binder, Ac-Di-Sol as disintegrant, and magnesium stearate as lubricant, was produced by wet granulation method.

The results of the physical characteristics were analysed by statistic program one way completely randomized design (CRD) analysis of variance (ANOVA) with 95% confidence interval and honestly significant difference test. It showed that there was significant difference in physical characteristics among formula. The result of hardness value for F₁-F₄ were 6,97-8,22 kP, friability 0,86-0,56 % and disintegration time for F₁ was 107,67 s and F₂-F₄ were 13,67-23,00 s. It could be concluded that addition Ac-Di-Sol as disintegrant in the amount of 1 % constituted an optimal formula.

Keywords : orally disintegrating tablet, paracetamol, Ac-Di-Sol, physical characteristics, disintegration rate.

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR.....	iii
RINGKASAN.....	v
ABSTRACT.....	vi
DAFTAR ISI	vii
DAFTAR TABEL.....	ix
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR LAMPIRAN.....	xi
BAB I PENDAHULUAN	
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	4
1.3. Tujuan Penelitian.....	4
1.4. Hipotesa	4
1.5. Manfaat Penelitian.....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
2.1. Tinjauan Tentang <i>Orally Disintegrated Tablet (ODT)</i>	5
2.2. Tinjauan Tentang Disintegran	7
2.3. Tinjauan Tentang Granulasi Dan Karakteristik Granul	10
2.3.1 Granulasi	10
2.3.2 Granulasi Basah.....	11
2.3.3 Karakeristik Granul	12
2.4 Tinjauan Mutu Fisik Tablet	
2.4.1 Keseragaman Ukuran Tablet.....	13
2.4.2 Kekerasan tablet	13
2.4.3 Kerapuhan Tablet	14
2.4.4 Waktu Hancur tablet.....	14
2.5 Tinjauan Tentang Bahan Penelitian	14
2.5.1 Parasetamol	14
2.5.2 Manitol	16
2.5.3 Gelatin	17

2.5.4	Ac-Di-Sol	18
2.5.5	Avicel	19
2.5.6	Magnesium Stearat	20
BAB III	KERANGKA KONSEPTUAL	21
BAB IV	BAHAN, ALAT DAN METODE PENELITIAN	
4.1	Bahan.....	24
4.2	Alat	24
4.3	Metode Penelitian.....	24
4.3.1	Pemeriksaan Kualitatif Bahan Penelitian	24
4.3.2	Rancangan Formula ODT Parasetamol	26
4.3.3	Pembuatan Tablet.....	27
4.3.4	Pemeriksaan Mutu Fisik Granul.....	28
4.3.5	Pemeriksaan Mutu fisik Tablet.....	31
4.4	Analisis Data.....	33
BAB V	HASIL PENELITIAN	
5.1	Pemeriksaan kualitatif bahan tambahan.....	35
5.2	Hasil pemeriksaan karakteristik Granul.....	39
5.4.1.	Hasil Pemeriksaan Mutu Fisik Granul.....	39
5.4.2.	Hasil Pemeriksaan Keseragaman Kadar Dalam Granul.....	40
5.3	Hasil pemeriksaan karakteristik Tablet.....	41
5.3.1.	Hasil Pemeriksaan Mutu Fisik tablet	41
5.3.2.	Profil Pemeriksaan Mutu Fisik Tablet.....	41
5.3.3.	Hasil Pemeriksaan Keseragaman Kadar Tablet.....	43
5.4	Analisa Data Hasil Penelitian.....	43
5.4.1.	Analisa Statistik Kekerasan Tablet.....	43
5.4.2.	Analisa Statistik Kerapuhan Tablet.....	44
5.4.3.	Analisa Statistik Waktu Hancur Tablet.....	44
BAB VI	PEMBAHASAN.....	45
BAB VII	KESIMPULAN DAN SARAN.....	49
DAFTAR PUSTAKA		50

DAFTAR TABEL

Tabel II.1	Hubungan Sudut Diam Dan Kemampuan Alir.....	12
Tabel II.2	Jenis Avicel yang Umum Digunakan.....	20
Tabel IV.1	Rancangan Formula Parasetamol	26
Tabel IV.2	Analisis Varian <i>Completely Randomized Design</i> (Anova CRD)	34
Tabel V.1	Hasil Pemeriksaan Kualitatif Parasetamol	35
Tabel V.2	Hasil Pemeriksaan Kualitatif Manitol	36
Tabel V.3	Hasil Pemeriksaan Kualitatif Avicel PH101	36
Tabel V.4	Hasil Pemeriksaan Kualitatif Gelatin.....	37
Tabel V.5	Hasil Pemeriksaan Kualitatif Ac-Di-Sol	37
Tabel V.6	Hasil Pemeriksaan Kualitatif Mg Stearat	38
Tabel V.7	Hasil Pemeriksaan Mutu Fisik Granul	39
Tabel V.8	Hasil Pemeriksaan Keseragaman Kadar Granul	40
Tabel V.9	Hasil Pemeriksaan Mutu Fisik Tablet	41
Tabel V.10	Hasil Pemeriksaan Keseragaman Kadar Tablet	43
Tabel V.11	Perbandingan Hasil Analisis Statistik Kekerasan Tablet	43
Tabel V.12	Perbandingan Hasil Analisis Statistik Kerapuhan tablet	44
Tabel V.13	Perbandingan Hasil Analisis Statistik Waktu Hancur Tablet	44

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Skema Proses Disolusi dan Absorbsi Sediaan Bentuk Padat	8
Gambar 2.1	Rumus Struktur Parasetamol	14
Gambar 2.1	Rumus Struktur Manitol	16
Gambar 2.1	Rumus Struktur Ac-Di-Sol	18
Gambar 2.1	Rumus Struktur Avicel	19
Gambar 2.1	Rumus Struktur Mg Stearat	19
Gambar 3.1	Alur Kerangka Konseptual	23
Gambar 5.1	Profil Tebal F1-F4 <i>Orally Disintegrating Tablet</i> Paracetamol	41
Gambar 5.2	Profil Kekerasan F1-F4 <i>Orally Disintegrating Tablet</i> Paracetamol	42
Gambar 5.3	Profil Kerapuhan F1-F4 <i>Orally Disintegrating Tablet</i> Paracetamol	42
Gambar 5.4	Profil Waktu Hancur F1-F4 <i>Orally Disintegrating Tablet</i> Paracetamol	42

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1	Sertifikat Analisis Parasetamol	53
Lampiran 2	Sertifikat Analisis Manitol	54
Lampiran 3	Sertifikat Analisis Ac-Di-Sol	55
Lampiran 4	Sertifikat Analisis Mg Stearat	56
Lampiran 5	Spektrum Infra Merah Parasetamol.....	57
Lampiran 6	Spektrum Infra Merah Manitol.....	58
Lampiran 7	Panjang Gelombang Maksimum Parasetamol.....	59
Lampiran 8	Gambar dan Persamaan Kurva Baku Parasetamol	60
Lampiran 9	Spektrum Pengaruh Bahan Tambahan	61
Lampiran 10	Hasil Pemeriksaan Mutu Fisik Granul <i>Orally Disintegrating Tablet</i> Paracetamol	62
Lampiran 11	Hasil Pemeriksaan Keseragaman Kadar Granul <i>Orally Disintegrating Tablet</i> Paracetamol	64
Lampiran 12	Hasil Pemeriksaan Mutu Fisik <i>Orally Disintegrating Tablet</i> Paracetamol	66
Lampiran 13	Hasil Pemeriksaan Keseragaman Kadar Tablet <i>Orally Disintegrating Tablet</i> Paracetamol	68
Lampiran 14	Data Hasil Pengolahan Statistik Secara SPSS 11,5.....	70
Lampiran 15	Tabel Distribusi r.....	73
Lampiran 16	Tabel Distribusi F	74
Lampiran 17	Tabel Harga q	75

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Diantara bentuk sediaan farmasi yang beredar (cairan, granul, serbuk, pil, tablet dan lain sebagainya), salah satu bentuk sediaan yang paling banyak diproduksi, diresepkan dan beredar di masyarakat adalah bentuk tablet. Hal ini berkaitan dengan ketepatan dosis, lebih stabil dalam pengemasan dibanding sediaan cair, lebih tahan terhadap kerusakan daripada kapsul, dan lebih aman dibandingkan sediaan parenteral, kemudahan produksi, penggunaannya, distribusi dan harganya relatif terjangkau, serta keuntungan – keuntungan lainnya (Allen, 1981; Gohel & Jogani, 2005).

Tablet merupakan sediaan padat yang mengandung bahan dengan atau tanpa bahan pengisi (DepKes RI, 1995). Pada umumnya sediaan tablet, selain mengandung bahan aktif, juga mengandung bahan – bahan tambahan seperti bahan pengisi, pengikat, disintegran dan lubrikan. Bahan – bahan tersebut berfungsi sebagai pembentuk tablet dengan kekerasan, waktu hancur, disolusi dan keseragaman bobot yang memenuhi persyaratan (Banker *et all.*, 1980).

Umumnya penggunaan tablet dengan bantuan air minum untuk menelannya. Pada beberapa pasien mempunyai kesulitan penggunaan bentuk sediaan konvensional yang menggunakan bantuan air minum. Terutama bagi pasien geriatrik dan pediatrik serta pada pasien dengan penyakit dan kondisi tertentu (Bogner, 2002).

Masalah tersebut dapat diatasi seiring dengan perkembangan teknologi, yaitu dengan membuat variasi bentuk sediaan. Pada sediaan padat (tablet), salah satu bentuk modifikasinya adalah yang dikenal dengan *Orally Disintegrating Tablet* (ODT) (Bogner, 2002; Borsadia, 2003). *Orally Disintegrating Tablet* merupakan tablet yang melarut dan terdisintegrasi dengan cepat (dalam hitungan detik) di dalam saliva tanpa membutuhkan air. Keuntungan utama dari variasi bentuk sediaan ini (ODT) adalah sediaan yang dapat digunakan dengan mudah tanpa adanya air karena dirancang agar terdisintegrasi secara cepat di dalam mulut (Bogner, 2002).

Umumnya ODT digunakan terutama pada pasien geriatrik dan pediatrik yang memiliki masalah sukar menelan sehingga tidak dapat diberikan bentuk sediaan konvensional (tablet dan kapsul). Selain itu ODT juga dapat digunakan untuk pasien *persistent nausea* yang sedang dalam perjalanan dan kesulitan mendapatkan air (Chang, 2000). Diharapkan dengan pengembangan bentuk sediaan ODT ini dapat meningkatkan kepatuhan pasien dalam peggunaan obat.

Bahan aktif yang digunakan dalam penelitian ini adalah parasetamol. Parasetamol merupakan salah satu golongan p-aminofenol, yaitu metabolit fenasetin, yang memiliki aktivitas analgesik dan antipiretik yang telah lama digunakan secara luas sejak tahun 1893 (Wilmana, 1995). Pada beberapa penelitian, formulasi tablet yang menggunakan parasetamol sebagai bahan aktif mempunyai kecenderungan *capping*, hal ini dikarenakan adanya deformasi elastis dari partikel parasetamol (Lund; 1994). Secara fisik, parasetamol sukar larut dalam air (1:70) (Wilmana, 1995), sehingga cara pembuatan dan bahan tambahan yang digunakan dalam formulasi sediaan harus diperhatikan agar didapatkan tablet yang baik dan tetap dapat memberikan efek farmakologik yang diinginkan.

Untuk menghasilkan sediaan tablet yang bermutu dan berkwalitas tinggi tablet harus memiliki stabilitas yang tinggi baik stabilitas kimia maupun stabilitas fisiknya. Oleh karena itulah diperlukan pengontrolan mulai dari proses pembuatan sampai pendistribusianya sehingga kwalitas tablet dapat dipertahankan sampai digunakan oleh pasien.

Kunci kesuksesan utama tablet cepat larut (ODT) mengarah pada kelanjutan pengembangan pembuatannya dengan teknologi yang berbeda. Teknologi yang umum digunakan pada pembuatan sediaan ODT sama seperti formulasi tablet pada umumnya. Diantaranya *Moulding*, *Freeze Drying*, *Spray drying*, sublimasi dan cetak langsung. Namun penggunaan metode – metode tersebut memiliki beberapa kerugian, yaitu memerlukan biaya tinggi untuk peralatan, bahan – bahan tambahan, dan untuk proses produksinya, dimana jumlah produk yang dihasilkan terbatas dalam satu kali produksi, selain itu ketahanan fisik produk kurang baik (Chang, 2000; Dobetti, 2001).

Pada penelitian ini, proses pembuatannya menggunakan metode granulasi basah, dengan alasan metode ini memiliki beberapa keuntungan diantaranya dapat meningkatkan kohesivitas dan kompresibilitas serbuk (terutama parasetamol) karena adanya penambahan bahan pengikat yang melapisi partikel serbuk sehingga serbuk saling mengikat membentuk aglomerat sehingga dapat dicetak dan menghasilkan tablet yang baik (Sheth *et all*, 1980; Akina, 2005).

Sama halnya dengan metode yang lain, penggunaan metode granulasi basah menghasilkan tablet yang melarut dengan cepat di mulut. Namun prosesnya lebih mudah dan membutuhkan biaya produksi yang lebih rendah. Selain itu tablet yang dihasilkan memiliki kekuatan mekanik yang baik sehingga memungkinkan pengemasan multi tablet (Akina, 2005).

Sesuai dengan tujuan penggunaannya, maka dalam formulasi sediaan ODT sangat penting untuk memperhatikan bahan – bahan tambahan yang digunakan, khususnya bahan disintegran. Diharapkan sediaan obat tersebut dapat pecah jika kontak dengan media disintegrasi. Tahap penentu dari proses disintegrasi adalah penembusan cairan medium ke dalam pori – pori tablet dan kemampuan mengadakan deagregasi partikel – partikel ke dalam tablet.

Pemilihan bahan disintegran mempunyai peranan penting dalam disintegrasi tablet yang kemudian akan menentukan seberapa cepat bahan obat akan terlepas dari bahan pembawanya (Lachman, 1982).

Kelompok disintegran yang penggunaannya sangat populer adalah *super disintegran*, karena penggunaannya dalam konsentrasi yang relatif rendah (efektif 2-4%) sudah dapat memecah tablet. Yang termasuk *super disintegran* antara lain: croscarmelose, crospovidon dan sodium starch glycolate yang merupakan polimer dan pati sambung silang (Rudnic, 1995; Lachman, 1982).

Croscarmelose atau disebut juga *accelerate dissolution* (Ac-Di-Sol), termasuk salah satu disintegran yang merupakan polimer sambung silang CMC-Na (Rowe, 2003). Ac-Di-Sol dalam formulasi sediaan tablet digunakan sebagai disintegran pada proses cetak langsung dan granulasi basah (Rowe, 2003). Ac-Di-Sol memiliki kapasitas mengembang tinggi. Konsentrasi efektif Ac-Di-Sol sebagai disintegran adalah 0,5-2% dan dapat juga digunakan sampai 5% (Rowe, 2003; Kosky, 2002). Ac-Di-Sol efektif pada proses pembuatan tablet dengan

kelarutan rendah dan sukar larut. Mekanisme utama Ac-Di-Sol sebagai disintegrant adalah dengan mekanisme aksi daya kapilaritas. Dengan adanya daya kapilaritas, air akan meresap ke dalam tablet melalui pori-pori tablet. Ac-Di-Sol akan mengembang dengan cepat sehingga menyebabkan tablet pecah atau hancur (Rudnic, 1995; Lachman, 1982)

Berdasarkan data tersebut di atas akan diteliti pengaruh penambahan Ac-Di-Sol sebagai bahan disintegrant dengan kadar 1%, 3% dan 5%, terhadap mutu fisik sediaan ODT parasetamol yang dibuat dengan metode granulasi basah.

1.2. Rumusan Masalah

1. Bagaimanakah pengaruh Ac-Di-Sol dengan kadar 1%; 3% dan 5% terhadap mutu fisik sediaan ODT parasetamol ?
2. Pada kadar berapakah Ac-Di-Sol memberikan pengaruh optimal pada mutu fisik sediaan ODT parasetamol ?

1.3. Tujuan Penelitian

Mengetahui pengaruh penambahan Ac-Di-Sol terhadap mutu fisik sediaan ODT parasetamol serta menentukan kadar optimal Ac-Di-Sol yang dapat meningkatkan mutu fisik sediaan ODT parasetamol.

1.4. Hipotesa

Peningkatan kadar Ac-Di-Sol sebagai bahan disintegrant pada ODT parasetamol menyebabkan peringkatan waktu disintegrasi sediaan ODT parasetamol.

1.5. Manfaat Penelitian

Dengan mengetahui pengaruh penambahan Ac-Di-Sol pada mutu fisik sediaan ODT parasetamol, serta jumlah yang dibutuhkan untuk mendapatkan efektivitas yang optimal. Diharapkan penelitian ini dapat digunakan sebagai dasar untuk pengembangan formula sediaan ODT parasetamol.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tinjauan Tentang *Orally Disintegrating Tablet (ODT)*

Orally Disintegrating Tablet disebut juga *rapidly dissolving dosage form, fast disintegrating tablet, dan fast dissolving tablet* yang merupakan tablet yang melarut dan terdisintegrasi dengan cepat (dalam hitungan detik) di dalam saliva tanpa membutuhkan air dan residunya mudah ditelan (Bogner, 2002; Klancke, 2003).

Sama halnya dengan sediaan yang lain yang berhubungan dengan mutu fisik, ODT juga mempunyai beberapa persyaratan terhadap aseptabilitas pasien, selain harus memiliki rasa yang enak dan menyenangkan di mulut, sediaan juga harus dapat hancur atau larut hanya dalam beberapa detik, dan setelah ditelan sediaan tidak meninggalkan sedikit atau tidak ada sisa dalam mulut. Selain itu, kekerasan tablet harus cukup, agar selama penyimpanan dan pendistribusian sediaan tidak mudah rusak dan hancur, serta tidak sensitif terhadap perubahan kondisi lingkungan, seperti kelembaban dan temperatur (Kuchekar, 2003; Chang, 2000). Karakteristik sediaan ODT diantaranya waktu hancurnya cepat (kurang dari 30 detik), Kerapuhan sediaan ODT < 1% dan kekerasan sediaan ODT 0.1-3 kP (Izza, 2004). Sedangkan untuk persyaratan mutu fisik lainnya sama seperti tablet konvensional.

Beberapa sediaan ODT mempunyai bioavaibilitas yang sedikit lebih baik bila dibandingkan dengan tablet konvensional. Hal ini disebabkan karena sediaan dapat langsung melarut dalam mulut lalu ditelan, sehingga memungkinkan terjadinya absorpsi *pre-gastric*. Untuk obat-obat yang mengalami *first pass metabolism*, hal tersebut sangat menguntungkan, karena kemungkinan bahan obat dapat diabsorbsi lebih banyak. Namun hal ini menyebabkan bervariasi jumlah obat yang ditelan, sehingga bioavaibilitas obat tidak tetap (Bogner, 2002). Sediaan ODT cocok digunakan untuk obat dengan mekanisme aksi yang cepat (*fast acting drug*), seperti golongan analgesik dan antihistamin (Kuchekar, 2003). Selain itu ODT juga dapat digunakan untuk pasien *persisten nausea* yang sedang dalam perjalanan dan kesulitan mendapatkan air (Chang, 2000).

Ada beberapa metode yang dapat digunakan untuk membuat sediaan *Orally Disintegrating Tablet* (ODT), yaitu:

2.1.1 *Freeze drying*

Freeze drying atau disebut juga teknik liofilisasi merupakan suatu proses penyubliman air yang terkandung dalam produk setelah mengalami pembekuan. Teknik liofilisasi ini dapat digunakan untuk membentuk struktur yang porus sehingga dapat melarut dengan cepat. Keuntungan yang utama dari metode ini adalah proses ini dapat dilakukan tanpa suhu yang tinggi, sehingga dapat menghindari kerusakan bahan – bahan yang tidak tahan pemanasan. Pada metode ini menghasilkan sediaan yang memberikan waktu disolusi yang lebih cepat dibandingkan dengan metode lain. Kerugiannya metode ini hanya sedikit bahan yang bisa diproduksi dalam satu *batch*, mutu fisik tablet yang rendah dan hanya dapat digunakan untuk obat – obat dengan dosis rendah, serta membutuhkan biaya yang tinggi untuk peralatan dan proses produksinya (Chang, 2000; Dobetti 2001).

2.1.2 *Moulding*

Tablet *mould* merupakan tablet yang dibuat dari bahan – bahan yang larut dengan cara membasahi serbuk dengan suatu pembasah, biasanya menggunakan air atau etanol, untuk membentuk massa basah, kemudian mengompresinya. Sebenarnya bentuk *mould* ini bisa secara langsung dibentuk dari matriks yang melarut, yaitu dengan menguapkan pelarut dari larutan obat atau suspensinya pada tekanan biasa (Chang, 2000; Kuchekar, 2003).

2.1.3 *Spray Drying*

Dengan cara *spray drying* dihasilkan serbuk sangat halus dan porous melalui penguapan pelarut dalam waktu yang singkat. Tablet yang dikompresi dengan cara *spray drying* ini terdisintegrasi dalam 20 detik ketika dicelupkan dalam media cair (Chang, 2000; Kuchekar, 2003).

2.1.4 Sublimasi

Tablet kompresi yang mengandung bahan – bahan tambahan dengan kelarutan tinggi dalam air, seringkali tidak dapat larut dengan cepat dalam air. Hal ini disebabkan oleh rendahnya porositas tablet kompresi yang kemudian menghalangi penetrasi air ke dalam matriks. Kemudian ditemukan teknik untuk membentuk tablet porus yang dapat melarut dengan cepat serta memiliki kekuatan yang baik. Bahan – bahan padat yang inert dan mudah menyublim (contoh : urea, kamfer, asam benzoate, naftalen) ditambahkan ke dalam komponen tablet yang lain, kemudian dikompresi menjadi tablet. Bahan – bahan tersebut akan hilang melalui proses sublimasi, sehingga menghasilkan struktur porous (Chang, 2000; Kuchekar, 2003).

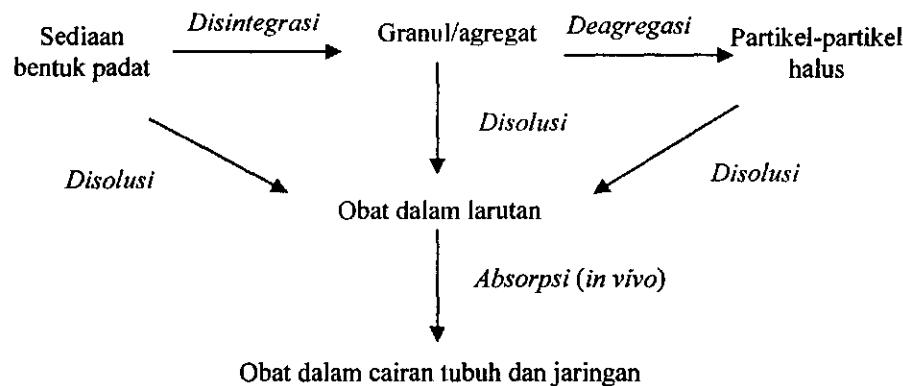
2.1.5 Cetak Langsung

Cetak langsung merupakan metode yang paling praktis dalam membuat tablet, bahkan ODT. Keuntungan metode ini adalah rendahnya biaya yang harus dikeluarkan dalam proses produksinya, hal ini dikarenakan peralatan yang digunakan merupakan peralatan yang konvensional, hanya membutuhkan sedikit bahan tambahan yang digunakan, dan tahap – tahap yang dilakukan selama produksi hanya sedikit (Chang, 2000; Kuchekar, 2003).

2.2 Tinjauan Tentang Disintegran

Salah satu faktor yang berperan penting dalam proses disintegrasi tablet adalah bahan penghancur (disintegran). Disintegran adalah bahan yang ditambahkan pada tablet untuk memudahkan pecahnya tablet jika kontak dengan media air atau media disintegrasi. Pada pokoknya fungsi bahan penghancur (disintegran) adalah melawan gaya bahan pengikat dan gaya tekan mesin.

Tujuan penambahan disintegran dalam formulasi adalah untuk mempermudah pecahnya suatu tablet secara cepat sehingga akan memperbesar luas permukaan dari fragmen tablet dan hal tersebut diharapkan akan dapat mempermudah pelepasan obat secara cepat. Dengan pecahnya tablet tersebut diharapkan akan dapat meningkatkan disolusi obat dan absorpsi obat sebagaimana digambarkan pada gambar 2.1



Gambar 2.1 Skema Proses Disolusi dan Absorbsi Sediaan Bentuk Padat (Abdou, 1989)

Dari gambar skema di atas dapat dilihat tahap penentu dari proses disintegrasi adalah penembusan cairan medium ke dalam pori – pori tablet dan kemampuan mengadakan deagregasi partikel – partikel di dalam tablet. Selain itu kemampuan tablet untuk berdisintegrasi merupakan tahap yang paling berperan dalam proses disolusi obat, dimana hal tersebut menentukan proses absorbsi yang secara tidak langsung menentukan kecepatan obat dalam menimbulkan efek di dalam tubuh.

Penambahan disintegran ada 3 cara yaitu (Lieberman, 1989):

1. Penambahan pada fase dalam (secara internal)

Bahan penghancur (disintegran) ditambahkan sebelum proses granulasi yakni dicampur bersama-sama bahan lain dari masa tablet.

2. Penambahan fase luar (secara eksternal)

Bahan penghancur (disintegran) ditambahkan pada granul-granul yang sudah kering bersama-sama bahan pelincirnya (sesudah proses granulasi).

3. Penambahan gabungan (fase internal dan eksternal)

Bahan penghancur (disintegran) ditambahkan sebagian ke dalam fasa dalam dan fasa luar.

Adapun mekanisme bahan disintegran tablet ada beberapa macam, umumnya merupakan gabungan dari beberapa mekanisme, diantaranya : (Marshall, 1979)

a. Pembentukan Gas

Reaksi antara natrium bikarbonat dengan asam sitrat atau asam tartrat menghasilkan CO₂ yang mendesak partikel – partikel tablet sehingga tablet pecah. Contoh : Natrium Hidrogen Karbonat.

b. Absorbsi dan Adsorbsi

Disintegran meningkatkan kapilaritas, mengabsorbsi kelembaban dan mengembang dalam air. Contohnya : pati, CMC-Na.

c. Disintegran Enzim

Penggunaan enzim sebagai penghancur tablet. Enzim yang digunakan disesuaikan dengan bahan pembentuk tablet. Contohnya: penggunaan amilase untuk tablet dengan bahan pengikat pati.

d. Hidrofilisasi

Bekerja dengan meningkatkan daya pembasahan tablet. Terutama digunakan untuk tablet yang menggunakan zat-zat bersifat lipofil. Yang termasuk jenis ini adalah zat-zat aktif permukaan, contohnya: Natrium lauril sulfat, Tri etanol aminoleat.

e. Pelelehan

Disintegran ini memiliki titik leleh pada suhu rendah sehingga pada suhu tubuh akan mencair dan tablet segera terdispersi. Cara ini tidak begitu populer.

Parameter disintegrasi tablet adalah waktu disintegrasi yaitu waktu yang diperlukan oleh tablet untuk pecah atau hancur menjadi partikel-partikel dengan kehalusan tertentu (Gennaro, 2000). Sedangkan faktor yang mempengaruhi disintegrasi tablet yaitu:

1. Faktor yang berhubungan dengan formulasi :

- a. Bahan pelincir / pengisi
- b. Bahan pengikat
- c. Bahan penghancur

2. Tekanan Kompresi

Semakin besar tekanan kompresi pencetak tablet, maka waktu hancur tablet makin lama.

Bahan-bahan yang digunakan sebagai disintegrant secara kimia diklasifikasikan sebagai berikut yaitu : starch atau tepung, clay atau lempung, jenis-jenis selulose, alginat gom, dan polimer terkait silang (Lachman, 1982; Rudnic, 1995).

Sedangkan kelompok disintegrant yang banyak digunakan adalah *Super disintegrant* karena penggunaanya dalam konsentrasi yang relatif rendah (2-4%) sudah dapat memecahkan tablet. Dan yang termasuk dalam kelompok *super disintegrant* adalah croscarmelose, crospovidon, dan sodium starch glycolat yang merupakan polimer dan pati terkait silang (Lachman, 1982; Rudnic, 1995).

2.3 Tinjauan Tentang Granulasi Dan Karakteristik Granul

2.3.1 Granulasi

Granulasi adalah pembesaran ukuran partikel dimana partikel-partikel kecil bergabung membentuk massa yang lebih besar. Dalam proses pembuatan sediaan menggunakan metode granulasi kering dan granulasi basah, granul ini yang kemudian akan dicetak menjadi tablet (Sheth *et all*, 1980)

Granulasi dilakukan dengan tujuan untuk meningkatkan ukuran partikel serbuk, sehingga dapat memperbaiki sifat alir dan kompresibilitasnya, juga untuk memperbaiki bentuk dan ukuran partikel agar lebih seragam. Sedangkan bentuk fisik granul yang ideal berupa bulatan, karena dengan bentuk ini kontak antar permukaan bahan serta kontak dengan dinding mesin minimum (Sheth *et all*, 1980; Bunker, 1989).

Granulasi juga dapat dilakukan untuk pemasangan atau peningkatan bobot jenis. Selain itu granulasi juga dapat menjaga homogenitas campuran serbuk dan mencegah terjadinya segregasi. Granulasi juga bertujuan untuk membentuk permukaan hidrofilik dan menghindari terbentuknya debu (Sheth *et all*, 1980).

Ada dua metode granulasi yaitu granulasi basah dan granulasi kering. Pemilihan metode tersebut tergantung sifat fisika kimia bahan aktif, dosis, sifat kompresibilitas, dan kemudahan pabrikasi (Gunsal *et all*, 1970).

2.3.2 Granulasi Basah

Metode granulasi basah memiliki beberapa keuntungan untuk digunakan dalam penelitian ini, diantaranya dapat meningkatkan kohesivitas dan kompresibilitas serbuk karena penambahan bahan pengikat yang melapisi partikel serbuk sehingga serbuk saling mengikat membentuk aglomerat yang kemudian disebut granul (*Sheth et all, 1980*).

Pada pembuatannya, proses pengeringan granul akan menentukan mutu granul yang dibentuk. Proses pengeringan ini perlu diperhatikan, karena bila dilakukan pengeringan terlalu cepat dan pada suhu tinggi akan menyebabkan permukaan granul cepat mengering, namun kelembaban didalam granul belum keluar, sehingga pada pemberian tekanan saat pencetakan tablet, granul akan lengket pada *punch* atau stempel karena terjadi pembebasan air dari dalam granul (*Banker, 1994*).

Untuk zat aktif dengan sifat kompresibilitas rendah, dan diformulasikan dalam dosis besar harus dibuat dengan metode granulasi basah. Demikian pula untuk zat aktif yang larut dalam air, dan diformulasikan dalam dosis kecil maka distribusi dan keseragaman zat aktif menjadi lebih baik jika dicampur dengan bahan pengikat. Metode granulasi basah juga dapat mencegah segregasi komponen penyusun tablet yang telah homogen selama pencampuran. Untuk zat aktif yang bersifat hidrofob, metode granulasi basah dapat memperbaiki laju disolusi dengan menambah pelarut zat pengikat yang sesuai (*Sheth et all, 1980*).

Tahap pembuatan tablet secara granulasi basah (*Sheth et all, 1980*) :

1. Menghaluskan zat aktif dan eksipien
2. Mencampur serbuk bahan-bahan
3. Membuat larutan pengikat
4. Melakukan granulasi, yaitu dengan mencampur bahan-bahan dengan larutan pengikat hingga terbentuk massa granul
5. Mengayak massa granul basah dengan pengayak ukuran tertentu (14 mesh)
6. Mengeringkan granul (yang basah)
7. Mengayak granul kering dengan pengayak ukuran tertentu (16-18 mesh)
8. Mencampur granul yang terbentuk dengan lubrikan dan disintegran
9. Mencetak granul menjadi tablet

2.3.3 Karakteristik Granul

2.3.3.1 *Moisture Content* (Kandungan Lengas)

Moisture Content merupakan prosen kandungan lengas yang dihitung dari bobot kering basis (Liberman dan Rankell, 1986).

$$\% MC = \frac{\text{bobot air dalam sampel}}{\text{bobot sampel kering}} \times 100\%$$

Kandungan lengas yang terlalu rendah meningkatkan kemungkinan terjadinya *capping*, sedangkan kandungan lengas yang terlalu tinggi meningkatkan kemungkinan terjadinya *picking* pada sediaan. Persyaratan granul yang baik dengan kandungan lengas 1 – 2 % (Banker, 1989).

2.3.3.2 Kemampuan Alir dan Sudut Diam

Kemampuan alir granul merupakan kemampuan granul untuk memasuki ruang matriks tablet secara merata. Granul yang akan dicetak harus dapat dengan teratur dan mudah mengalir ke ruangan pencetak tablet. Keteraturan dan keseragaman aliran diperlukan untuk menghasilkan tablet dengan bobot yang seragam. Untuk itu dilakukan pengukuran kecepatan alir dan sudut diam granul. Kecepatan alir granul dianggap baik jika sudut diam 24°-40° (Carstensen, 1977).

Tabel II.1 Hubungan Sudut Diam dan Daya Alir (Wells, 1988)

Sudut Diam	Daya alir
< 25	Sangat Baik
25 – 30	Baik
30 – 40	Cukup Baik
> 40	Buruk

2.3.3.3 Distribusi Ukuran Partikel

Penentuan distribusi ukuran partikel dimaksudkan untuk mengetahui jumlah dan ukuran partikel granul yang terbentuk selama proses granulasi serta untuk mengetahui berapa jumlah *fines* (partikel halus yang ukurannya < 100 µm) dalam granul tersebut. Jumlah *fines* yang cukup besar dapat menimbulkan permasalahan pada saat pencetakan tablet, yaitu terjadinya *capping* dan *lamination* (Fonner, 1990). Sedangkan persyaratan jumlah *fines* dalam granul tidak boleh lebih dari 20% (Bandelin, 1982).

2.4 Tinjauan Mutu Fisik Tablet

Untuk menghasilkan sediaan tablet yang bermutu dan berkwalitas tinggi tablet harus memiliki stabilitas yang tinggi baik stabilitas kimia maupun stabilitas fisiknya. Oleh karena itulah diperlukan pengontrolan mulai dari proses pembuatan sampai pendistribusianya sehingga kwalitas tablet dapat dipertahankan sampai digunakan oleh pasien. Pemeriksaan mutu fisik tablet meliputi :

2.4.1 Keseragaman Ukuran Tablet

Untuk mendapatkan ketebalan tablet yang diinginkan harus diperhitungkan volume bahan yang diisikan ke dalam cetakan, garis tengah cetakan dan besarnya tekanan yang dipakai *punch* untuk menekan bahan menjadi tablet. Untuk mendapatkan tablet dengan ketebalan tertentu selama produksi dan untuk formulasi yang sama, maka harus dilakukan pengawasan terhadap volume bahan yang diisikan dan tekanan yang diberikan agar tetap sama (Ansel, 1989).

2.4.2 Kekerasan Tablet

Kekerasan tablet merupakan gaya yang dibutuhkan untuk memecahkan tablet. Kekerasan tablet merupakan salah satu faktor penentu stabilitas mekanis tablet selama proses hingga saat digunakan oleh pasien (Gunsel, 1976). Secara umum, semakin besar tekanan semakin keras tablet yang dihasilkan, walaupun sifat granul juga menentukan kekerasan tablet (Ansel, 1989).

Namun jika terlalu keras, tablet tidak akan memenuhi persyaratan waktu hancur, dan jika terlalu rapuh maka tablet tidak dapat mempertahankan bentuknya selama proses pengangkutan dan penyimpanan (Banker, 1989). Untuk mengukur kekerasan tablet dapat digunakan satuan kg, pound atau unit yang lain (Ansel, 1989). Sediaan ODT yang baik memiliki kekerasan antara 0,1-3 kP (Izza, 2004).

2.4.3 Kerapuhan tablet

Kerapuhan tablet adalah ketahanan suatu tablet terhadap goncangan selama proses pengangkutan dan penyimpanan. Bila tablet mudah rapuh, maka kualitas tablet berkurang. Tablet yang konvensional dianggap baik bila memiliki kerapuhan 0,5-1 % (Bunker, 1989). Sedangkan untuk sediaan ODT, dianggap baik bila kerapuhannya kurang dari 1 % (Izza, 2004).

2.4.4 Waktu Hancur Tablet

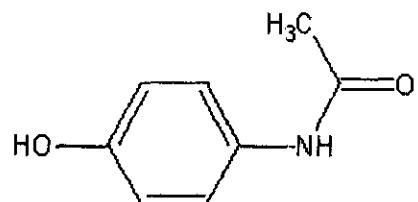
Agar komponen obat sepenuhnya tersedia untuk diabsorbsi ke dalam saluran pencernaan, maka tablet harus hancur dan melepaskan obatnya ke dalam cairan tubuh untuk dilarutkan (Ansel, 1989).

Tiap-tiap tablet mempunyai waktu hancur yang berbeda-beda tergantung bahan di dalam tablet maupun kegunaan masing-masing tablet. Sedangkan waktu hancur tablet dipengaruhi oleh beberapa faktor, yaitu: kemampatan tablet, semakin mampat tablet maka daya mengembang dari disintegran semakin kecil; tebal tablet, yaitu semakin tebal tablet maka waktu hancurnya makin panjang; sifat bahan-bahan yang dikompresi, dimana adanya bahan hidrofob akan memperlama waktu hancur tablet; sifat fisika kimia bahan obat dan bahan pembawa; tekanan pada saat mencetak tablet serta porositas tablet (Gunsel, 1976). Untuk sediaan ODT waktu hancur yang baik adalah < 30 detik (Izza, 2004).

2.5 Tinjauan Tentang Bahan Penilitian

2.5.1 Parasetamol

Parasetamol memiliki nama lain yaitu Acetaminofen, Acetaminophen; dan nama kimia N-asetil-4-aminofenol, 4-Hidroksi-Asetanilide, dengan rumus molekul $C_8H_9NO_2$ dan berat molekul 151,16 (DepKesRI, 1995). Dengan rumus bangun seperti yang terlihat pada gambar 2.2.



Gambar 2.2 Rumus Struktur Parasetamol

Secara organoleptis parasetamol berupa serbuk kristalin berwarna putih, rasa agak pahit tidak berbau, larut dalam 70 bagian air, dalam 40 bagian gliserol-P, dalam 7 bagian etanol, dalam 13 bagian aseton-P, larut dalam alkali hidroxida (Lund, 1994).

Parasetamol (Acetaminofen) merupakan metabolit fenasetin dengan efek antipiretik yang sama dan telah digunakan sejak 1893. Efek antipiretik ditimbulkan oleh gugus amino benzen. Parasetamol tersedia sebagai obat bebas dan lebih banyak digunakan di Indonesia karena lebih aman dan efek samping lebih kecil dibanding fenasetin dan acetanilid. Walaupun demikian, laporan kerusakan faal hepar akibat over dosis akut perlu diperhatikan. Untuk itu parasetamol tidak boleh digunakan untuk jangka panjang (Wilmana, 1995).

Penggunaan parasetamol untuk meredakan demam (antipiretik) tidak seluas penggunaanya sebagai analgesik. Efek parasetamol sama dengan salisilat yang menghilangkan yang mengurangi nyeri ringan sampai sedang, dapat menurunkan suhu tubuh dengan mekanisme yang diduga juga berdasarkan efek sentral seperti salisilat. Efek anti inflamasinya sangat lemah, oleh karena itu parasetamol tidak digunakan sebagai antirematik. Parasetamol sebagai antipiretik bekerja langsung pada hipotalamus untuk menghilangkan panas sebagai akibat dari vasodilatasi aliran darah perifer. Parasetamol merupakan penghambat biosintesis PG (prostaglandin) yang lemah. Efek iritasi, erosi dan pendarahan lambung tidak terlihat pada penggunaan obat ini demikian juga gangguan pernafasan dan keseimbangan asam basa (Wilmana, 1995).

Parasetamol diabsorbsi cepat dan sempurna melalui saluran cerna. Dalam plasma konsentrasi tinggi dicapai dalam waktu $\frac{1}{2}$ jam, waktu paruh plasma 1-3 jam dan sebanyak 25% terikat protein plasma. Parasetamol dimetabolisme oleh enzim mikrosom hati. Sebagian acetaminofen (80%) dikonjugasi dengan asam glukoronat dan sebagian kecil lainnya dengan asam sulfat. Parasetamol diekskresi melalui ginjal, sebagian kecil (3%) dalam bentuk parasetamol dan sebagian besar dalam bentuk terkonjugasi (Wilmana, 1995).

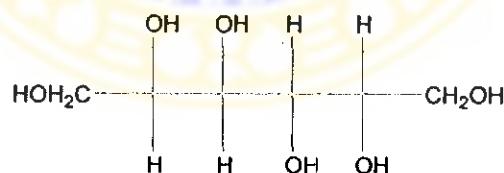
Pada beberapa penelitian, formulasi tablet yang menggunakan parasetamol sebagai bahan aktif mempunyai kecenderungan *capping*, hal ini dikarenakan adanya deformasi elastis dari partikel parasetamol (Lund; 1994). Sehingga metode pembuatan yang tepat berpengaruh terhadap mutu fisik tablet yang dihasilkan.

Dosis ODT parasetamol untuk antipiretik dan analgesik pada anak-anak umur 2-4 tahun : 80 mg; dan pada anak umur 6-11 tahun : 160 mg (www.capricornpharma.com, 2002).

2.5.2 Manitol

Manitol telah digunakan secara luas dalam formulasi sediaan Farmasi dan produk-produk makanan sebagai pemanis, juga sebagai bahan pengisi tablet dan kapsul. Dalam formulasinya biasanya manitol digunakan untuk sediaan Farmasi yang menggunakan metode cetak langsung atau granulasi basah. (Rowe, 2003).

Rumus molekul manitol adalah $C_5H_{14}O_6$, dengan berat molekul 182,17. Manitol disebut juga gula manna, D-Mannit. Manitol tersedia dalam bentuk serbuk hablur, granul mengalir bebas putih tidak berbau dan berasa manis. Jarak lebur manitol antara 165-169°C dan melunak pada suhu yang lebih rendah. Mudah larut air (1:6), larut dalam larutan alkali dan gliserin, larut sebagian dalam etanol, stabil dalam bentuk kering maupun dalam bentuk larutan (Rowe, 2003; Depkes RI, 1995). Struktur kimianya pada gambar 2.3.



Gambar 2.3 Rumus struktur manitol

Manitol digunakan sebagai bahan pengisi tablet, umumnya digunakan dalam konsentrasi 10–90 %. Selain juga digunakan dalam tablet hisap atau kunyah, sebagai bahan pembawa dalam obat-obat antasida dan multivitamin karena rasanya manis dan memberikan efek dingin di mulut (Rowe, 2003).

2.5.3 Gelatin

Dalam formula sediaan farmasi, gelatin telah digunakan secara luas, baik sebagai *coating agent*, pembentuk lapisan film, *gelling agent*, *suspending agent*, bahan pengikat atau sebagai bahan penambah viskositas (Rowe, 2003).

Gelatin tersedia dalam bentuk lembaran atau granul yang bening atau berupa serbuk, kasar, berwarna kuning tua sampai kuning muda, tidak berbau tidak berasa. Gelatin praktis tidak larut dalam etanol dan metanol. Larut dalam gliserin, larutan asam maupun basa, walaupun dalam asam atau basa kuat dapat menyebabkan presipitasi. Dalam air gelatin mengembang dan melunak, serta dapat menyerap air sebanyak 5 – 10 kali beratnya. Gelatin larut dalam air panas, membentuk gel bila didinginkan pada suhu 30 – 40 °C (Rowe, 2003).

Gelatin memiliki dua bentuk yaitu tipe A dan tipe B, sebagai hasil pemurnian protein bertingkat dari kolagen hewan. Jaringan kaya kolagen yang digunakan adalah kulit, daging atau tulang hewan. Gelatin merupakan hasil ekstraksi jaringan-jaringan tersebut menggunakan air mendidih, namun prosesnya akan lebih praktis bila jaringan hewan tersebut diberikan perlakuan awal menggunakan asam atau basa. Gelatin tipe A dihasilkan melalui proses dalam suasana asam, sedangkan gelatin tipe B dihasilkan melalui proses dalam suasana basa (Rowe, 2003).

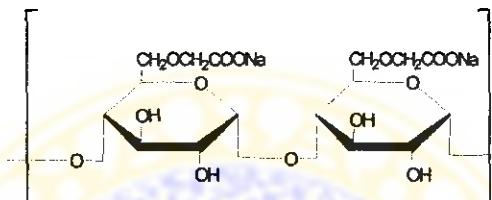
Dalam bentuk kering gelatin stabil di udara. Dalam bentuk larutan juga tetap stabil bila disimpan pada kondisi sejuk dan steril. Pada suhu diatas 50°C, larutan gelatin dapat terjadi depolimerisasi yang lambat dan menyebabkan kurangnya kekuatan gel yang terbentuk (Rowe, 2003).

Dalam penelitian formulasi ODT ini, gelatin yang digunakan sebagai pengikat, dengan konsentrasi sama dengan konsentrasi gelatin sebagai pengikat umumnya yaitu 1-4 % (Gunsel, 1970).

2.5.4 Ac-Di-Sol

Ac-Di-Sol merupakan salah satu kelompok disintegrant yang sangat populer, karena penggunaannya dalam konsetrasi yang relatif rendah (2-4%) dapat memecah tablet (Rudnic, 1995).

Ac-Di-Sol (*Acelerating dissolution*) atau disebut juga croscarmelose termasuk salah satu disintegrant yang merupakan polimer sambung silang CMC-Na. Ac-Di-Sol merupakan serbuk yang mengalir bebas, berwarna putih, tidak berbau (Rowe, 2003). Rumus struktur Ac-Di-Sol terdapat pada gambar 2.4



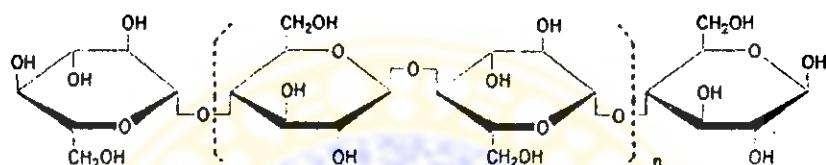
Gambar 2.4 Rumus Struktur Ac-Di-Sol

Keuntungan Ac-Di-Sol sebagai disintegrant antara lain sebagai absorban yang baik, memiliki daya kapilaritas yang tinggi, dapat mengembang dengan cepat, penyalur cairan yang baik, kompatibel dengan sebagian besar bahan aktif dan bahan tambahan, stabil dalam jangka waktu lama, pemakaiannya dalam jumlah sedikit (0,5-5%), biaya penggunaannya rendah serta efektif pada formulasi cetak langsung maupun granulasi basah. Ac-Di-Sol efektif pada proses pembuatan tablet dengan kelarutan rendah dan sukar larut, juga dapat meningkatkan kecepatan disolusi (Rowe, 2003; Kosky, 2000). Polimer sambung silang memiliki kekuatan mekanik yang besar dan partikelnya kompresibel, kemungkinan hal inilah yang menyebabkan Ac-Di-Sol dapat meningkatkan kekerasan tablet.

Konsentrasi efektif Ac-Di-Sol sebagai disintegrant adalah 0,5-2% (Rowe, 2003). Mekanisme utama Ac-Di-Sol sebagai bahan disintegrant adalah dengan mekanisme aksi daya kapilaritas. Dengan adanya daya kapilaritas, air akan meresap ke dalam tablet melalui pori-pori tablet, kemudian Ac-Di-Sol akan mengembang dengan cepat sehingga menyebabkan tablet pecah atau hancur (Rudnic, 1995; Lachman, 1982).

2.5.5 Selulose Mikrokristal (Avicel)

Selulose Mikrokristal merupakan selulose yang terdepolimerisasi sebagian yang didapat dengan pemurnian tingkat tinggi dari α -selulose dalam kayu menggunakan proses hidrolisis dengan asam. Selulose mikrokristal memiliki karakteristik fisik berupa serbuk putih, tidak berbau, tidak berasa dan terdiri dari partikel-partikel yang poros. Sedikit larut dalam larutan 5% Natrium hidroksida, praktis tidak larut dalam air, pelarut asam dan kebanyakan pelarut organik. Titik lebur 260°-270°C. Kecepatan alir 1,41 gram/detik (Kibbe, 2000).



Gambar 2.5 Struktur Selulose Mikrokristal (Rowe,2003)

Selulose mikrokristal merupakan bahan yang paling kompresibel bila dibandingkan dengan bahan pembawa lainnya serta memiliki potensial pengenceran terbesar. Selulose mikrokristalin bersifat unik karena selain dapat menghilangkan kohesi gumpalan, zat ini juga bertindak sebagai zat penghancur karena sifatnya yang mengembang dalam air, dimana dengan sifat tersebut dapat terdegradasi dengan cepat dalam air serta bisa dihasilkan tablet yang memiliki tingkat kekerasan tinggi (Lachman,1986; Rowe,2003).

Secara komersial selulose mikrokristal tersedia dengan salah satu nama dagang yaitu avicel. Umumnya Avicel digunakan sebagai pengisi dan pengikat tablet yang dibuat secara granulasi basah maupun cetak langsung. Selain itu, Avicel juga bertindak sebagai disintegrant pada kadar 5-15 %. Kadarnya sebagai pengikat tablet sebesar 20-90 % (Kibbe, 2000).

Avicel tersedia dalam berbagai ukuran partikel dan tingkat kandungan lengas yang berbeda sesuai dengan tujuan pemakaian. Terdapat dua macam Avicel yang banyak digunakan, yaitu Avicel PH 101 yang berbentuk serbuk dan Avicel PH 102 yang berbentuk granul. Dengan perbedaan tersebut maka avicel PH 101 lebih banyak digunakan sebagai bahan pengikat kering dalam granulasi

basah sedangkan Avicel PH 102 banyak digunakan sebagai bahan pembawa cetak langsung (Rowe, 2003).

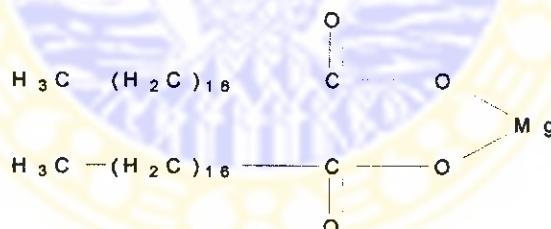
Avicel memiliki kecenderungan sifat higroskopis, sehingga untuk pembuatan tablet avicel harus diketahui kandungan lengasnya, jika perlu dilakukan pengeringan (, 2005).

Tabel II.2 Jenis Avicel yang Umum Digunakan (Rowe, 2003).

Jenis	Ukuran partikel rata-rata	% MC	Penggunaan
PH 101	50	$\leq 5,0$	Granulasi basah
PH 102	100	$\leq 5,0$	Cetak langsung
PH 103	180	$\leq 5,0$	Cocok untuk bahan yang peka terhadap kelembaban

2.5.6 Magnesium Stearat (Mg-Stearat)

Mg-stearat mempunyai rumus molekul $C_{36}H_{70}MgO_4$ dengan berat molekul 591,34. Mg-stearat berupa dalam bentuk serbuk halus, putih dan voluminus, bau lemah khas, mudah melekat di kulit, bebas butiran (DepKes RI, 1995). Kelarutan Mg-stearat : tidak larut dalam air, dalam etanol dan dalam eter.



Gambar 2.6 Rumus Struktur Mg-Stearat

Mg-stearat secara luas digunakan pada kosmetik, makanan dan berbagai sediaan farmasi. Utamanya digunakan sebagai lubrikan pada pembuatan sediaan kapsul dan tablet. Umumnya konsentrasi yang digunakan antara 0,25–5,0 % (Rowe, 2003).

BAB III

KERANGKA KONSEPTUAL

Salah satu masalah dalam terapi pengobatan pasien adalah terletak pada kepatuhan pasien dalam mengkonsumsi obat. Hal ini dikarenakan berbagai macam alasan, diantaranya kesulitan dalam mengkonsumsi obat atau kesulitan menelan (khususnya sediaan tablet). Umumnya hal ini terjadi pada pasien pediatrik dan geriatrik. Alternatif untuk mengatasi masalah tersebut adalah dengan memodifikasi sediaan tablet konvensional dalam bentuk *Orally Disintegrating Tablet* (ODT) yang dapat melarut dengan cepat di mulut (dalam saliva) hanya dalam beberapa detik tanpa memerlukan bantuan air minum, sehingga dapat dengan mudah ditelan oleh pasien.

Bahan aktif yang digunakan dalam penelitian ini adalah parasetamol yang merupakan metabolit fenasetin dengan efek antipiretik dan analgesik. Parasetamol tersedia sebagai obat bebas, dapat dikonsumsi oleh segala umur, tidak terkecuali golongan pediatrik dan geriatrik, yang umumnya memiliki kesulitan dalam mengkonsumsi obat yaitu dalam hal menelan (terutama sediaan dalam bentuk tablet). Untuk itu sediaan parasetamol dimodifikasi dalam bentuk *Orally Disintegrating Tablet* (ODT), yang diharapkan dapat digunakan dengan mudah oleh pasien.

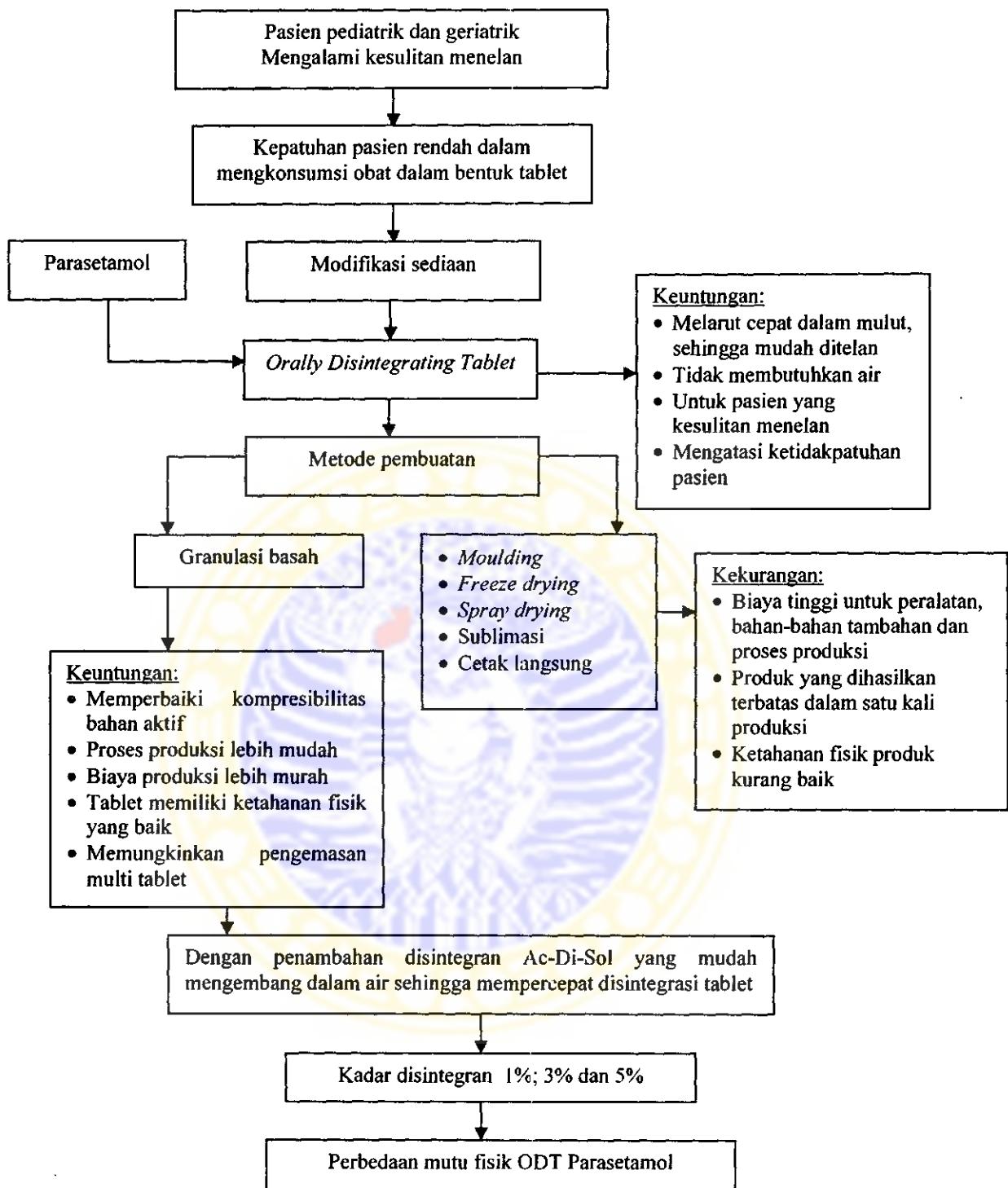
Metode yang biasa digunakan untuk membuat sediaan ODT adalah: metode *spray drying*, *moulding*, *freeze drying*, sublimasi dan cetak langsung. Namun penggunaan metode-metode tersebut memiliki beberapa kerugian, yaitu: memerlukan biaya yang tinggi untuk peralatan, bahan-bahan tambahan dan proses produksi; jumlah produk yang dihasilkan terbatas dalam satu kali produksi serta ketahanan fisik produk yang kurang baik.

Pada penelitian ini metode yang digunakan adalah granulasi basah. Metode ini memiliki beberapa keuntungan diantaranya dapat meningkatkan kohesivitas dan kompresibilitas serbuk (terutama parasetamol) karena adanya penambahan bahan pengikat yang melapisi partikel serbuk sehingga serbuk saling mengikat membentuk aglomerat sehingga dapat dicetak dan menghasilkan tablet yang baik (Sheth *et all*, 1980). Dengan metode granulasi basah dapat dihasilkan tablet yang

dapat melarut dengan cepat dalam mulut dengan proses yang lebih mudah dan biaya produksi yang lebih murah. Selain itu, tablet memiliki kekuatan mekanis yang cukup baik, sehingga dapat dikemas lebih dari satu tablet dalam satu botol. Diharapkan dengan penggunaan metode ini dapat menutupi kekurangan-kekurangan metode di atas.

Sesuai dengan tujuannya, untuk mendapatkan waktu disintegrasi yang cepat, perlu penambahan disintegran yang sesuai. Ac-di-sol merupakan salah satu golongan *super disintegran* yang umum digunakan untuk mendapatkan disintegrasi yang cepat. Mekanisme utama Ac-di-sol adalah menggunakan mekanisme daya kapilaritas. Dengan daya kapilaritas, air akan meresap ke dalam tablet melalui pori-pori tablet, lalu Ac-di-sol akan mengembang dengan cepat yang akibatnya tablet akan pecah/hancur (Rudnic, 1995; Lachman, 1982).

Berdasarkan data tersebut di atas, diteliti pengaruh kadar Ac-di-sol (1%, 3% dan 5%) sebagai bahan disintegran terhadap mutu fisik ODT parasetamol yang dibuat dengan metode granulasi basah. Sehingga dapat dibuat sediaan ODT parasetamol dengan konsentrasi Ac-di-sol yang optimum sebagai bahan disintegran, yang dapat memberikan efektivitas yang maksimal, dan diharapkan dapat meningkatkan kepatuhan pasien dalam mengkonsumsi obat.

**Gambar 3.1 Alur Kerangka Konseptual**

BAB IV

BAHAN, ALAT DAN METODE PENELITIAN

4.1. Bahan

Bahan yang digunakan untuk penelitian adalah parasetamol, Ac-di-sol, gelatin, manitol, Avicel PH 101, Mg-stearat yang semua bahan tersebut memiliki kriteria *pharmaceutical grade* dan bahan lain yang bisa digunakan dalam penelitian termasuk aquq dan NaOH.

4.2. Alat

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian adalah Spektrofotometri UV-Vis (Carry 50), FT-IR, Electronic Moisture Balance (Ohaus MB 25), mesin cetak tablet (Hydraulic Press Graseby Specac), seperangkat corong untuk uji sifat alir granul, seperangkat pengayak (Retsch type 3D), pengayak massa basah, alat uji kekerasan / *Hardness Tester* (Erweka TBH-220), alat uji kerapuhan / *Friability Tester* (Erweka TAP), stop watch, alat uji waktu hancur (Erweka ZT 501), Alat Penentu Titik Lebur (Fisher John), kertas saring milipore 0,45 μm , spruit injeksi dengan filter holder, timbangan analitik, timbangan gram, jangka sorong dan alat-alat gelas yang biasa digunakan dalam penelitian.

4.3. Metode Penelitian

4.3.1. Pemeriksaan Kualitatif Bahan Penelitian

4.3.1.1. Identifikasi Kualitatif Parasetamol

Organoleptis: hablur atau serbuk putih, tidak berbau, rasa pahit.

Identifikasi (DepKes RI, 1995):

- a. Dengan penambahan FeCl_2 terjadi warna biru voilet.
- b. Sebanyak 1 mg zat digerus dengan 100 mg serbuk KBr kering, kemudian dikompresi dengan penekan hidriolik yang dilengkapi alat penarik uap sehingga diperoleh lempeng tipis dan transparan. Spektrum inframerah yang diperoleh dari sampel dibandingkan dengan spektrum inframerah parasetamol pustaka.

4.3.1.2. Identifikasi Kualitatif Ac-Di-Sol

Organoleptis : putih, serbuk yang mengalir bebas, tidak berbau.

Identifikasi :

- a. Direaksikan dengan biru metilen diaduk dan dibiarkan mengendap, bahan menyerap biru metilen dan mengendap sebagai masa fibrous warna biru (The United States Pharmacopoeial Convention, 1985).
- b. Direaksikan dengan α -naphtol dan asam sulfat pekat melalui dinding tabung, terjadi cincin warna merah ungu (The United States Pharmacopoeial Convention, 1985).

4.3.1.3. Identifikasi Kualitatif Avicel

Organoleptis : putih, serbuk halus atau granul, tidak berbau.

Identifikasi :

- a. Masukkan sejumlah bahan di pipa kapiler pada alat *electrothermal melting temperatur apparatus* Fisher John. Amati suhu saat terjadi pelelehan bahan.
- b. Zat 10 mg ditambah 2 ml Larutan Iodinat zinc klorida, akan terjadi warna biru (Great Britain The Government of Health, 2002)

4.3.1.4. Identifikasi Kualitatif Manitol

Organoleptis : serbuk kristal atau granul, putih, tidak berbau, rasa manis.

Identifikasi :

- a. Masukkan sejumlah bahan di pipa kapiler pada alat *electrothermal melting temperatur apparatus* Fisher John. Amati suhu saat terjadi pelelehan bahan. Titik lebur manitol : 165–169°C (Rowe, 2003).
- b. Sebanyak 1 mg zat digerus dengan 100 mg serbuk KBr kering, kemudian dikompresi dengan penekan hidriolik yang dilengkapi alat penarik uap sehingga diperoleh lempeng tipis dan transparan. Spektrum inframerah yang diperoleh dari sampel dibandingkan dengan spektrum inframerah manitol pustaka (Great Britain the Government of Health, 2002).

4.3.1.5. Identifikasi Kualitatif Gelatin

Organoleptis : granul bening, kasar,tidak berbau, dan tidak berasa.

Identifikasi :

Larutan kerja: 1 gram gelatin dilarutkan dalam air bebas CO₂ pada suhu 55°C ke dalam 100 ml pelarut air bebas CO₂, jaga agar suhu larutan tidak berubah (Great Britain The Government of Health, 1983).

Cara: 2 ml larutan kerja ditambah 0,05 ml larutan tembaga sulfat, campur dengan 0,5 ml larutan NaOH, akan terjadi warna ungu.

4.3.1.5. Identifikasi Kualitatif Mg Stearat

Organoleptis : serbuk hablur bebas dari butiran, voluminus, bau lemah.

Identifikasi (Great Britain the Government of Health, 1993) :

25 mg zat ditambah 200 ml air panas dan 60 ml H₂SO₄ 2N, dipanaskan dan diaduk hingga lemak terpisah sempurna sebagai lapisan jernih. 0,5 ml lapisan jernih ditambah 0,2 ml larutan Kuning Titan P 0,1 % dan 0,5 ml NaOH 0,1N, akan terjadi kekeruhan merah terang yang perlahan jadi endapan merah terang.

4.3.2. Rancangan Formula *Orally Disintegrating Tablet* Parasetamol

Rancangan formula dapat dilihat pada tabel IV.1:

Tabel IV.1 Rancangan Formula ODT Parasetamol

Bahan	Berat Bahan (mg)			
	Formula 1	Formula 2	Formula 3	Formula 4
Parasetamol (Bahan aktif)	80	80	80	80
Manitol (Pembawa)	254	254	254	254
Avicel PH 101 (Pembawa)	60	60	60	60
Gelatin (Pengikat)	4	4	4	4
Ac-Di-Sol (Disintegran)	-	4,04 (1%)	12,37 (3%)	21,05 (5%)
Mg Stearat (Lubrikan)	2	2	2	2
Berat tablet	400 mg	404,4 mg	412,37 mg	421,05 mg

Keterangan : Formula 1 sebagai kontrol

4.3.3. Pembuatan Tablet

Pembuatan tablet dilakukan dengan metode granulasi basah. Tahapannya meliputi:

1. Parasetamol dan manitol ditimbang sebanyak yang diperlukan.
2. Masing-masing bahan dihaluskan.
3. Parasetamol dan manitol dicampur sampai homogen (\pm selama 10 menit).
4. Membuat larutan pengikat: gelatin dibasahi dahulu dengan air, kemudian dipanaskan ($\pm 60^{\circ}\text{C}$).
5. Campurkan larutan gelatin dalam keadaan hangat ke dalam campuran parasetamol dan manitol sampai homogen (\pm selama 10 menit), sampai terbentuk massa granul.
6. Massa granul yang terbentuk lalu digranulasikan menggunakan pengayak dengan ukuran 14 mesh, hingga terbentuk granul.
7. Granul yang sudah terbentuk dikeringkan dengan suhu $40\text{-}60^{\circ}\text{C}$ (\pm selama 6-18 jam(Parrot, 1971)).
8. Granul yang sudah kering diayak dengan pengayak ukuran 20 mesh.
9. Dilakukan evaluasi mutu fisik terhadap granul yang meliputi: keseragaman kadar, kecepatan alir dan sudut diam, jumlah fines dan kandungan lengas (*moisture contents*).
10. Ke dalam granul dicampurkan Ac-di-sol, kemudian dicampur dengan Mg-Stearat sampai homogen (masing-masing \pm selama 10 menit).
11. Campuran seluruh bahan dikompresi menjadi tablet menggunakan penekan hidrolik dengan beban 1 ton menggunakan punch 13 mm.
12. Dilakukan evaluasi mutu fisik tablet yang sudah terbentuk, meliputi: keseragaman ukuran, kekerasan, kerapuhan dan waktu hancur tablet.

4.3.4. Pemeriksaan Mutu Fisik Granul

4.3.4.1. Pemeriksaan Homogenitas Kadar Parasetamol

(Great Britain The Government of Health, 1983)

a. Pembuatan Larutan Baku Induk Parasetamol

Ditimbang seksama 10,0 mg parasetamol kemudian dilarutkan dalam pelarut NaOH 0,1N kemudian dimasukkan kedalam labu ukur secara kuantitatif, ditambahkan aquadest sampai garis tanda 100,0 ml dan kocok larutan tersebut sampai homogen. Larutan baku induk ini diperoleh kadar 100 mg/l

b. Pembuatan Larutan Baku Kerja Parasetamol

Larutan baku induk diencerkan dengan aquadest hingga diperoleh kadar 2,0; 4,0; 6,0; 8,0; 10,0; 12,0; 15,0 mg/l

c. Penentuan Panjang Gelombang Maksimum

Diamati serapan dari larutan baku kerja dengan kadar 6,0; 10,0 dan 15,0 mg/l pada panjang gelombang 200-400 nm dengan spektrofotometer UV. Diamati panjang gelombang mana yang memberikan serapan maksimum atau dengan cara dibuat grafik serapan versus panjang gelombang untuk mengetahui panjang gelombang maksimum.

d. Pemeriksaan Pengaruh Bahan Tambahan Terhadap Nilai Absorban Larutan Parasetamol

Pengaruh bahan – bahan pembantu pembentuk granul diperiksa agar diketahui pengaruhnya terhadap absorpsi spektrofotometer. Prinsipnya adalah dengan cara membandingkan absorban dari larutan parasetamol dalam NaOH 0,1N terhadap campuran larutan parasetamol dengan bahan tambahan dalam pelarut yang sama.

Cara kerja :

1. Membuat larutan baku induk parasetamol dengan kadar 100 mg/l.
2. Dari larutan diatas diambil 10,0 ml kemudian diencerkan sampai konsentrasi 10 mg/l dengan cara dimasukkan ke dalam labu ukur 100,0 ml, tambahkan aquadest ad tanda
3. Larutan (1) diambil sebanyak 10 ml dimasukkan labu ukur 100 ml.
4. Masing-masing bahan tambahan ditimbang dengan konsentrasi sesuai perbandingan beratnya dengan bahan aktif pada formula (setara dengan 80 mg parasetamol).
5. Satu-persatu bahan tambahan dilarutkan dalam NaOH 0,1N, dimulai dari bahan yang paling mudah larut
6. Larutan bahan tambahan (5) dimasukkan dalam labu ukur 100 ml berisi larutan parasetamol (3), tambahkan aquadest ad tanda kemudian kocok sampai homogen.
7. larutan parasetamol (2) dan larutan campuran (6) disaring dengan milipore 0,45 μm .
8. Masing-masing larutan (2 dan 7) diamati spektrumnya pada panjang gelombang 200-400 nm.

e. Pembuatan Kurva Baku

Diamati serapan dari larutan baku kerja dengan kadar 2,0; 4,0; 6,0; 8,0; 10,0; 12,0 dan 15,0 mg/l pada panjang gelombang maksimum terhadap blanko. Data yang diperoleh dibuat grafik $y = bx + a$ (kadar sebagai absis dan serapan sebagai ordinat).

f. Pemeriksaan Keseragaman Kadar Parasetamol Dalam Granul

Ditimbang granul setara dengan 80 mg parasetamol, dilarutkan 50 ml NaOH 0,1 N, encerkan dengan 100 ml air suling kocok selama 15 menit. Dimasukkan kedalam labu ukur secara kualitatif dan ditambahkan aquadest hingga 200,0 ml kemudian disaring dengan kertas saring dan diulangi dengan “*milipore filter*” 0,45 μm . Dipipet 10,0 ml filtrat, diencerkan dengan aquadest secukupnya sampai

100,0 ml. Dipipet 10,0 ml ditambahkan 10,0 ml NaOH 0,1 N diencerkan dengan aquadest hingga 100,0 ml. Diamati serapannya pada panjang gelombang maksimum. Dilakukan replikasi tiga kali. Kadar dihitung dengan persamaan kurva baku parasetamol dalam aquadest. Serbuk dinyatakan homogen jika nilai RSD (Relative Standard Deviation) adalah $\leq 6,0\%$ (DepKes RI, 1995).

4.3.4.2 Kandungan Lengas (*Moisture Content*)

Granul sebanyak 0,5 – 1,0 gram dimasukkan ke dalam alat pengukur kandungan lengas (OHAUS Moisture Analyzer tipe MB 25). Dilakukan pencatat berat sampel yang tertera pada layar, kemudian tekan tombol “START” sehingga terjadi proses pengeringan pada suhu 100°C selama 10 menit. Setelah itu alat akan berhenti secara otomatis, kemudian pada layar akan tertera kandungan lengas (dalam satuan % berat) yang ada dalam granul tersebut. Kemudian hasil tersebut dicatat, setelah itu tekan tombol “OFF” untuk mematikan alat. Persyaratan granul yang baik dengan kandungan lengas 1 - 2 % (Banker, 1989).

4.3.4.3 Kecepatan Alir dan Sudut Diam

Alat yang digunakan adalah corong gelas dengan ukuran diameter diatas 10,0 cm, tinggi kerucut 8,0 cm, diameter lubang bawah 1,0 cm, dan panjang pipa 2,5 cm. Corong dipasang ($10,2 \pm 0,2$ cm), diatas bidang datar dihitung dari ujung pipa bagian bawah.

Kecepatan alir granul ditentukan dengan cara sebagai berikut : 100 gram serbuk dimasukkan dalam corong dengan dasar lubang yang tertutup, waktu diukur pada saat dibukanya tutup corong sampai granul keluar dari corong. Satuan kecepatan alir dinyatakan dalam gram/detik. Pengukuran sudut diam dilakukan dengan mengukur jari-jari lingkaran yang terbentuk setelah pengaliran. Kecepatan alir granul dianggap baik jika lebih sudut diam 24° - 40° (Carstensen, 1977).

$$\text{Laju alir} = \frac{\text{berat granul}}{\text{waktu}} \text{ (gram / detik)}$$

$$\text{Sudut Diam} = \frac{\text{Tinggi kerucut}}{\text{jari - jari}} \text{ (h / detik)}$$

4.3.4.4 Jumlah *Fines*

Granul sebanyak 100 gram diayak digunakan pengayak berukuran 140 mesh. Atur alat dengan kecepatan 40 rpm selama 15 menit. Kemudian serbuk hasil ayakan ditimbang, bobot dicatat (W). Persyaratan jumlah *fines* tidak boleh lebih dari 20% dari bobot granul (Bandelin, 1982). Sedangkan untuk mengetahui Jumlah *fines* dalam granul dihitung dengan cara sebagai berikut :

$$\text{Jumlah } fines = \frac{W}{100\text{gram}} \times 100 \%$$

4.3.5. Pemeriksaan Mutu Fisik Tablet

4.3.5.1. Keseragaman Tebal Tablet

Ketebalan dan diameter masing-masing dari 20 tablet diukur dengan jangka sorong dengan cara sebagai berikut:

Tablet diletakkan ditengah – tengah penjepit jangka sorong dalam posisi berdiri, kemudian penjepit digeser sehingga tablet tidak bergerak lagi. Persyaratan yang ditentukan yaitu diameter tablet tidak lebih dari tiga kali dan tidak kurang dari satu sepertiga tebal tablet.

4.3.5.2. Uji Kekerasan Tablet

Untuk uji kekerasan tablet dilakukan tiap batchnya sebanyak 10 tablet (Banker, 1989), dengan standar kekerasan tablet untuk ODT sebesar 0,1 – 3 Kp (Izza, 2004). Pemeriksaan kekerasan tablet dilakukan dengan alat Erweka Hardness Tester tipe TBH 220 dengan cara sebagai berikut:

Tekan tombol power pada posisi “ON” hingga terlihat tampilan pada layar. Untuk menjalankan alat, tekan tombol F1 (START), tunggu hingga penekan kembali pada tempat semula. Untuk pengukuran kekerasan tablet tekan tombol F1 maka akan muncul tampilan pada layar jumlah tablet yang akan diuji. Tuliskan jumlah tablet yang akan diuji kekerasannya. Masukkan tablet uji pada tempat yang tersedia, kemudian untuk memulai pengujian tablet tekan tombol F1 (START), maka alat penekan akan berjalan menekan tablet. Tablet yang sudah diuji segera dibuang dan diganti dengan tablet lain yang akan diuji kekerasannya. Hubungkan alat dengan printer, tekan tombol F1 (PRINT) untuk mengetahui hasil dari

uji kekerasan tablet. Satuan untuk kekerasan tablet dinyatakan dalam kilogram pascal. Setelah itu tekan tombol F3 (END kemudian BACK). Matikan alat dengan menekan tombol power pada posisi “OFF” dan putuskan hubungan alat dengan listrik.

4.3.5.3. Uji Kerapuhan Tablet

Pemeriksaan kerapuhan tablet dilakukan dengan alat Erweka Friabilator dengan cara sebagai berikut:

Sepuluh tablet dibersihkan dengan kuas secara hati-hati, kemudian ditimbang. Setelah itu alat dipasang dan tablet dimasukkan ke dalam Erweka Friabilator. Alat diputar dengan kecepatan 25 rpm selama 4 menit. Kemudian tablet dikeluarkan dan dibersihkan lagi dengan kuas, kemudian ditimbang. Kekurangan berat menunjukkan nilai kerapuhan dari tablet dan dinyatakan dalam prosen (Sheth *et al*, 1980). Sediaan ODT dianggap baik bila kerapuhannya kurang dari 1% (Izza, 2004).

4.3.5.4. Uji Waktu Hancur

Pemeriksaan waktu hancur tablet dilakukan dengan alat Erweka Disintegration tipe ZT 501 dengan cara sebagai berikut:

Kedalam masing-masing basket dimasukkan tablet yang akan diperiksa satu-persatu, disusul dengan cakram penuntun. Basket dimasukkan ke dalam gelas piala berukuran 1 liter yang berisikan air suling dengan suhu $37^\circ \pm 2^\circ$ C sebagai media. Alat dihentikan setelah tablet hancur sempurna. Waktu yang dibutuhkan diamati dengan stop watch. Waktu hancur sediaan ODT yang baik adalah kurang dari 30 detik (Izza, 2004).

4.3.5.5. Uji Keseragaman Kadar Parasetamol Dalam Tablet

1. Preparasi larutan baku induk hingga pembuatan kurva baku sesuai dengan poin 4.3.4.1
2. Pemeriksaan keseragaman kadar parasetamol dalam tablet

Dipilih 3-5 tablet, dilakukan dengan cara ditimbang satu-persatu, masing-masing tablet dibuat serbuk, kemudian ditimbang setara dengan 80 mg parasetamol. Ditambahkan 50 ml NaOH 0,1 N, diencerkan dengan 100 ml air suling kocok selama 15 menit. Ditambah Aquadest hingga 200,0 ml kemudian disaring. Dipipet 10,0 ml filtrat, diencerkan dengan air suling secukupnya sampai 100 ml. Dipipet 10,0 ml ditambahkan 10,0 ml NaOH 0,1 N, diencerkan dengan aquadest hingga 100,0 ml. Kemudian disaring dengan kertas saring dan diulangi dengan “*milipore filter*” 0,45 μm , filtrat diamati serapannya dengan spektrofotometer UV pada panjang gelombang maksimum dan kadar dihitung dengan menggunakan persamaan kurva baku parasetamol. Proses ini dilakukan pada tiap formula. Persyaratan yang ditentukan dalam Farmakope Indonesia IV: tablet mengandung parasetamol tidak kurang dari 90% dan tidak lebih dari 110 % dari jumlah yang tertera pada etiket, serta memiliki nilai RSD \leq 6% (DepKes RI, 1995).

4.4 Analisis Data

Analisis statistik data hasil pengamatan dilakukan dengan derajat kepercayaan (α) = 0,05. Analisa statistik yang dilakukan pada mutu fisik tablet meliputi kekerasan, kerapuhan dan waktu hancur tablet. Data hasil uji mutu fisik tersebut dianalisis secara statistik dengan metode analisis varian (Anova) jenis rancangan *Completely Randomized Design* (CRD).

Rancangan ini dapat digunakan untuk mengetahui apakah pada F_1 , F_2 , F_3 , dan F_4 memberikan perbedaan yang bermakna pada setiap aspek yang diukur dengan membandingkan harga F hitung dan F tabel. Apabila F hitung lebih besar dari F tabel berarti aspek tersebut berbeda bermakna antar formula, dan apabila F hitung lebih kecil dari F tabel berarti tidak ada perbedaan bermakna antar formula.

Tabel IV.2 Analisis Varian Completely Rendomized Design (Anova CRD)

Sumber variasi	Jumlah kuadrat	df	MS	F hitung	Ftabel
Antara perlakuan	$SSA = \sum_{i=1}^k \frac{T_i^2}{n_i} - \frac{(\bar{x})^2}{N}$	k-1	$MSA = \frac{SSA}{k-1}$	$F_{hitung} = \frac{MSA}{MSE}$	
Dalam perlakuan	$SSE = \sum x^2 - \sum_{i=1}^k \frac{(T_i)^2}{n_i}$	N - k	$MSE = \frac{SSE}{N-k}$		
Total	$SST = \sum x^2 - \frac{(\bar{x})^2}{N}$	N-1			

Keterangan :

SST = Sum of Square Total

SSA = Sum of Square Among

SSE = Sum of Square Eror

MSE = kuadrat rata-rata kesalahan

Selanjutnya untuk mengetahui formula mana yang berbeda, dilakukan uji *Honestly Significant Difference* (HSD test) dengan rumus sebagai berikut (Daniel, W. W, 1983) :

$$HSD = q_{\alpha, k, N-k} \sqrt{\frac{MSE}{n}}$$

Keterangan:

α : derajat kepercayaan

k : jumlah perlakuan

N : jumlah pengamatan total

n : jumlah pengulangan

MSE : kuadrat rata-rata kesalahan

q : diperoleh dari tabel F

BAB V

HASIL PENELITIAN

5.1. Pemeriksaan Kualitatif Bahan Penelitian

Hasil pemeriksaan kualitatif bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian yaitu parasetamol, manitol, Avicel PH-101, gelatin, Ac-Di-Sol, dan magnesium stearat dapat dilihat pada tabel.

Tabel V.1 Hasil Pemeriksaan Kualitatif Parasetamol

Pemeriksaan	Pengamatan	Pustaka
Organoleptis - Bentuk - Warna - Bau - Rasa	Serbuk hablur Putih Tidak berbau Rasa sedikit pahit	Serbuk hablur Putih Tidak berba Rasa sedikit pahit *)
Identifikasi : Larutan zat dalam air, ditambahkan larutan besi(III) klorida P	Warna biru violet	Warna biru violet **)
Spektrofotometer IR: - Gugus -N-H - Gugus -OH - Gugus -C=O - Gugus -C-C aromatis	Bilangan Gelombang (cm^{-1}): 3323,65 3165,47 1657,00 1610,71 1564,41 1506,54 1442,88	Bilangan Gelombang **) (cm^{-1}): 3330-3060 3700-3100 1680-1630 1650-1450

- *) Hasil pengamatan sesuai dengan pustaka dari Farmakope Indonesia IV, Departemen Kesehatan Indonesia, 1995.
- **) Hasil pengamatan menurut pustaka dari (www.aist.go.jp, 2006) (sdbs), Silverstein, 1991 dan Skoog, 1985. Spektra FT-IR parasetamol , dapat dilihat pada lampiran 5.

Tabel V.2 Hasil Pemeriksaan Kualitatif Manitol

Pemeriksaan	Pengamatan*)	Pustaka (Rowe et al,2003; www.aist.go.jp , 2006)
Organoleptis - Bentuk - Warna - Rasa	Serbuk kristal Putih Manis	Serbuk kristal Putih Manis
Pemeriksaan titik lebur	166 – 169°C 166 – 168°C	165 – 169°C
Spektrum IR : - Gugus –OH - Gugus –CH - Gugus –C–O–	3281,21 3670,87 2970,64 2949,43 2903,13 1259,63 1209,48 1082,16 1020,44	3700-3100 3000-2850 1260-1000

*) Hasil pengamatan sesuai dengan pustaka dari Rowe et al,2003 dan www.aist.go.jp, 2006.

Tabel V.3 Hasil Pemeriksaan Kualitatif Avicel PH 101

Pemeriksaan	Pengamatan*)	Pustaka (Great Britain The Government of Health, 2002)
Organoleptis - Bentuk - Warna - Bau	Serbuk halus Putih Tidak berbau	Serbuk halus atau granul Putih Tidak bau
Identifikasi : a. Titik Leleh b. Zat 10 mg ditambah 2 ml Larutan Iodinat zinc klorida.	262° - 266° C Terjadi warna biru	260° - 270° C Terjadi warna biru

*) Hasil pengamatan sesuai dengan pustaka dari Great Britain The Government of Health, 2002.

Tabel V.4 Hasil Pemeriksaan Kualitatif Gelatin

Pemeriksaan	Pengamatan*)	Pustaka (The United States Pharmacopeia, 2002)
Organoleptis <ul style="list-style-type: none"> - Bentuk - Warna - Rasa 	Serbuk Putih kekuningan Tidak berasa	Serbuk Putih atau putih kekuningan Tidak berasa
Reaksi warna: <ul style="list-style-type: none"> - 2ml larutan kerja (1 g gelatin dalam air dalam air bebas CO₂ 55°C) ditambah 0,05 ml larutan tembaga sulfat, campur dengan 0,5 ml larutan NaOH - Larutan 1 g gelatin dalam 100 ml air panas ditambahkan 20 ml campuran 0,2 M kalium bikromat dan 3N HCl 	Terjadi warna ungu Terbentuk endapan kuning	Terjadi warna ungu Terbentuk endapan kuning

*) Hasil pengamatan sesuai dengan pustaka dari The United States Pharmacopeia, 2002.

Tabel V.5 Hasil Pemeriksaan Kualitatif Ac-Di-Sol

Pemeriksaan	Pengamatan*)	Pustaka (The United States Pharmacopeia, 2002)
Organoleptis : <ul style="list-style-type: none"> - Bentuk - Warna - Rasa 	Serbuk Putih Tidak berasa	Serbuk Putih Tidak berasa
Reaksi warna : Direaksikan dengan <i>metilen blue</i> kemudian diaduk dan dibiarkan mengendap	Bahan menyerap <i>metilen blue</i> dan mengendap sebagai massa fibrous warna biru	Bahan menyerap <i>metilen blue</i> dan mengendap sebagai massa fibrous warna biru

*) Hasil pengamatan sesuai dengan pustaka dari The United States Pharmacopeia, 2002.

Tabel V.6 Hasil Pemeriksaan Kualitatif Magnesium stearat

Pemeriksaan	Pengamatan*)	Pustaka (Great Britain The Government of Health, 1993).
Organoleptis : - Bentuk - Warna - Rasa	Serbuk halus Putih Tidak berasa	Serbuk halus Putih Tidak berasa
Reaksi Warna : 1 gram magnesium stearat dipanaskan dengan 5 ml HCl, kemudian setelah didinginkan lapisan minyak akan memadat pada suhu kurang lebih 50°C, kemudian lapisan air ditambah kuning titan dan larutan NaOH 10%.	Terjadi warna merah keruh, dan perlahan menjadi endapan merah.	Terjadi warna merah keruh, dan perlahan menjadi endapan merah.

*) Hasil pengamatan sesuai dengan pustaka dari Great Britain The Government of Health, 1993.

5.2. Hasil Pemeriksaan Karakteristik Granul

5.2.1. Hasil Pemeriksaan Mutu Fisik Granul

Hasil pemeriksaan mutu fisik granul dapat dilihat pada tabel V.7 Hasil selengkapnya dapat dilihat pada lampiran 10.

Tabel V.7 Hasil Pemeriksaan Mutu Fisik Granul

Pemeriksaan	Hasil Pemeriksaan Mutu Fisik Granul pada Formula			
	1 (kontrol)	2 (Ac-Di-Sol 1%)	3 (Ac-Di-Sol 3%)	4 (Ac-Di-Sol 5%)
Kandungan lengas(%)	1,34	0,39	0,99	0,14
Kecepatan alir (sebelum penambahan fase eksternal (g/dtk)*)	$19,63 \pm 1,19$	$20,27 \pm 1,38$	$20,18 \pm 1,83$	$21,41 \pm 0,95$
Kecepatan alir (sesudah penambahan fase eksternal(g/dtk)*)	$26,61 \pm 1,08$	$29,52 \pm 1,58$	$29,20 \pm 1,92$	$29,66 \pm 1,41$
Sudut diam (sebelum penambahan fase eksternal ($^{\circ}$)*)	$21,43 \pm 3,45$	$21,27 \pm 2,35$	$19,63 \pm 1,92$	$19,90 \pm 0,76$
Sudut diam (sesudah penambahan fase eksternal ($^{\circ}$)*)	$17,82 \pm 0,96$	$17,64 \pm 1,30$	$16,72 \pm 1,20$	$15,80 \pm 1,16$
Jumlah <i>fines</i> (%)	9,8520	9,8580	9,9040	10,2000

*) Data merupakan hasil rata-rata 3 kali replikasi dengan SD

- Hasil pengamatan kandungan lengas memenuhi persyaratan kurang dari 2% dan tidak sama dengan 0%
- Hasil pengamatan kecepatan alir sebelum dan sesudah penambahan fase eksternal memenuhi persyaratan pustaka jika ditinjau sudut diamnya yaitu kurang dari 25° (Wells,1998).
- Hasil pengamatan Jumlah *fines* memenuhi persyaratan pustaka yaitu kurang dari 20% (Bandelin,1982).

5.2.2. Hasil Pemeriksaan Keseragaman Kadar Dalam Granul

5.2.2.1. Penentuan panjang Gelombang

Dari hasil penentuan panjang gelombang maksimum diketahui bahwa panjang gelombang maksimum parasetamol pada 243,96 nm. Hasil selengkapnya dapat dilihat pada lampiran 7.

5.2.2.2. Pembuatan Kurva Baku Larutan Parasetamol

Kurva baku parasetamol dapat dilihat pada lampiran 8. Persamaan regresi yang diperoleh adalah : $y = 0,0646 x + 0,0015$ dengan koefisien korelasi $r = 0,9998$ (r tabel = 0,707), berati persamaan garisnya linier karena ada korelasi antara kadar dan absorban pada kadar 2 ppm sampai dengan 15 ppm.

5.2.2.3. Pemeriksaan pengaruh bahan tambahan terhadap nilai absorban larutan Parasetamol

Dari hasil pemeriksaan diketahui tidak ada pengaruh bahan tambahan terhadap nilai absorban larutan parasetamol. Hasil selengkapnya dapat dilihat pada lampiran 9.

5.2.2.4. Pemeriksaan Keseragaman Kadar Parasetamol Dalam Granul

Hasil pemeriksaan keseragaman kadar parasetamol dalam granul dapat dilihat pada tabel V.8. Hasil tersebut telah memenuhi persyaratan penetapan kadar parasetamol yaitu 90%-110%. Hasil selengkapnya dapat dilihat pada lampiran 11.

Tabel V.8 Hasil Pemeriksaan Keseragaman Kadar Granul

Replikasi	Hasil Pemeriksaan Keseragaman Kadar Granul Formula			
	1	2	3	4
1	103,15	92,83	99,50	98,15
2	103,68	93,48	99,45	97,48
3	104,05	93,05	99,63	97,35
Kadar (%) ± SD	$103,63 \pm 0,45$	$93,12 \pm 0,33$	$99,53 \pm 0,09$	$97,66 \pm 0,43$
RSD (%)	0,43	0,35	0,09	0,44

5.3 Hasil Pemeriksaan Karakteristik Tablet

5.3.1. Hasil Pemeriksaan Mutu Fisik Tablet

Setelah melakukan uji karakteristik granul, kemudian dilanjutkan dengan penimbangan granul sesuai berat masing-masing formula dan dicetak dengan alat penekan hidrolik ($1 \text{ ton} \pm 3 \text{ detik}$). Tablet yang dihasilkan, kemudian diperiksa ukuran tebal tablet, kerapuhan tablet dan waktu hancur tablet yang dapat dilihat pada tabel V.9. Hasil selengkapnya dapat dilihat pada lampiran 12.

Tabel V.9 Hasil Pemeriksaan Mutu Fisik Tablet

Pemeriksaan	Hasil Pemeriksaan Mutu Fisik Tablet Formula			
	1	2	3	4
Ukuran tebal (mm)*	$2,45 \pm 0,00$	$2,5 \pm 0,00$	$2,55 \pm 0,00$	$2,6 \pm 0,00$
Kekerasan (kP)*	$6,97 \pm 0,13$	$7,30 \pm 0,06$	$7,56 \pm 0,13$	$8,22 \pm 0,31$
Kerapuhan (%)**	$0,86 \pm 0,06$	$0,73 \pm 0,04$	$0,68 \pm 0,01$	$0,56 \pm 0,06$
Waktu hancur (detik)**	$107,67 \pm 4,62$	$13,67 \pm 0,58$	$19 \pm 1,73$	$23 \pm 1,73$

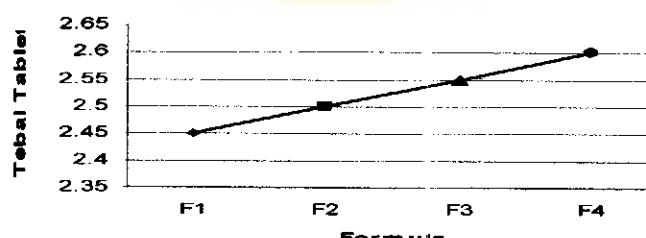
* Data merupakan hasil rata-rata 5 kali replikasi dengan SD

** Data merupakan hasil rata-rata 3 kali replikasi dengan SD

- Hasil pemeriksaan tersebut memenuhi persyaratan sediaan ODT kecuali kekerasan.

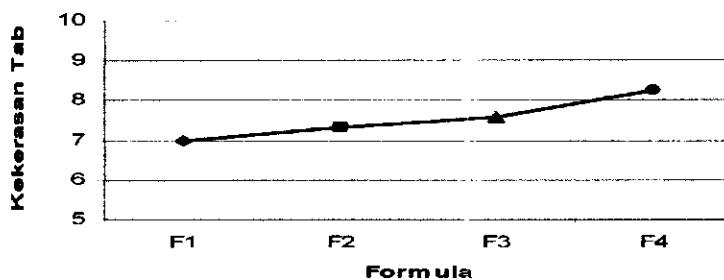
5.3.1.1. Profil Pemeriksaan Mutu Fisik Tablet

Berdasarkan hasil pemeriksaan mutu fisik tablet bila digambarkan dalam bentuk profil hasilnya seperti yang terlihat pada gambar berikut:

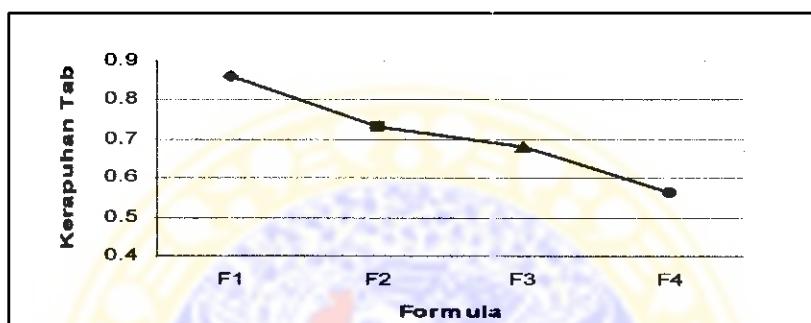


Gambar 5.1 Profil Tebal F₁–F₄ Orally Disintegrating Tablet Parasetamol

Pada profil tebal tablet F₁–F₄ tersebut terjadi peningkatan tebal seiring dengan peningkatan kadar Ac-Di-Sol yang ditambahkan pada tiap formula.

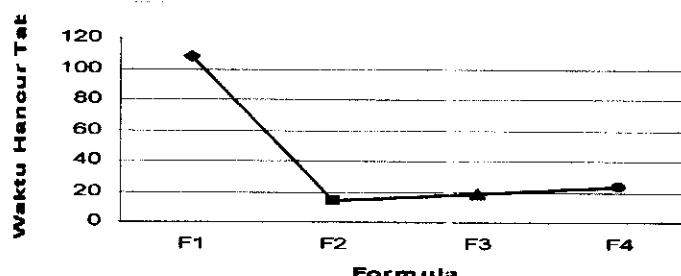


Gambar 5.2 Profil Kekerasan F₁-F₄ Orally Disintegrating Tablet Parasetamol



Gambar 5.3 Profil Kerapuhan F₁-F₄ Orally Disintegrating Tablet Parasetamol

Pada gambar 5.2 terlihat bahwa profil kekerasan tablet meningkat seiring dengan meningkatnya kadar Ac-Di-Sol, sebaliknya kerapuhan tablet (gambar 5.3) profilnya menurun, hal ini berkaitan erat dengan kekerasan tablet yaitu seiring dengan meningkatnya kekerasan tablet maka kerapuhan tablet akan menurun. Begitu juga pada waktu hancur tablet (gambar 5.4) semakin keras tablet maka waktu hancurnya semakin lama (F2-F4), Waktu hancur formula 1 lebih lama dibanding dengan fomula 2, 3, dan 4 karena pada formula 1 tidak mengandung Ac-Di-Sol sebagai disintegran.



Gambar 5.4 Profil Waktu Hancur F₁-F₄ Orally Disintegrating Tablet Parasetamol

5.3.2. Hasil Pemeriksaan Keseragaman Kadar Tablet

Hasil pemeriksaan kadar tablet dapat dilihat pada tabel V.10, Hasil tersebut telah memenuhi persyaratan penetapan kadar parasetamol yaitu 90%-110% dan nilai RSD < 6%. Hasil selengkapnya dapat dilihat pada lampiran 14.

Tabel V.10 Hasil Pemeriksaan Keseragaman Kadar Tablet

Replikasi	Hasil Pemeriksaan Keseragaman Kadar Tablet Formula			
	1	2	3	4
1	102,74	94,98	100,28	96,43
2	101,98	95,78	103,83	96,25
3	100,30	95,53	103,93	96,18
Kadar (%) ± SD	101,67 ± 1,25	95,43 ± 0,41	102,68 ± 2,08	96,29 ± 0,13
RSD (%)	1,23	0,43	2,03	0,14

5.4 Analisis Data Hasil Penelitian

5.4.1. Analisis Statistik Kekerasan Tablet

Berdasarkan hasil statistik pada *Orally Disintegrating Tablet* parasetamol menggunakan SPSS 11.5 diketahui bahwa F hitung (42,965) lebih besar dari pada F tabel (3,29). Hal ini berarti terdapat perbedaan bermakna antar F_1 dengan F_2 , F_3 dan F_4 pada derajat kepercayaan 95% ($\alpha = 0,05$). Untuk mengetahui formula mana saja yang berbeda bermakna, maka dilakukan uji HSD. Hasil uji HSD dapat dilihat pada lampiran 14.

Tabel V.11 Perbandingan Hasil Analisis Statistik Kekerasan Tablet

Rata-rata tiap Formula	F1 6,97	F2 7,30	F3 7,57	F4 8,22
F1 6,97	-	0,33*	0,60*	1,25*
F2 7,30	0,33*	-	0,27	0,92*
F3 7,57	0,60*	0,27	-	0,65*
F4 8,22	1,25*	0,92*	0,65*	-

* : berbeda bermakna

5.4.2. Analisis Statistik Kerapuhan Tablet

Berdasarkan hasil statistik pada *Orally Disintegrating Tablet* paracetamol menggunakan SPSS 11.5 diketahui bahwa F hitung (25,064) lebih besar dari pada F tabel (4,07). Dari hasil uji HSD didapatkan tidak ada perbedaan bermakna pada F2 – F3 pada derajat kepercayaan 95% ($\alpha = 0.05$). Hasil uji HSD dapat dilihat pada lampiran 14.

Tabel V.12 Perbandingan Hasil Analisis Statistik Kerapuhan Tablet

Rata-rata tiap Formula	F1 0,86	F2 0,73	F3 0,68	F4 0,56
F1 0,86	-	0,13*	0,18*	0,30*
F2 0,73	0,13*	-	0,06	0,17*
F3 0,68	0,18*	0,06	-	0,12*
F4 0,56	0,30*	0,17*	0,12*	-

* : berbeda bermakna

5.4.3. Analisis Statistik Waktu Hancur Tablet

Berdasarkan hasil statistik pada *Orally Disintegrating Tablet* paracetamol menggunakan SPSS 11.5 diketahui bahwa F hitung (867,390) lebih besar daripada F tabel (4,07). Hal ini berarti terdapat perbedaan bermakna, sedangkan F3 dengan F2, F4 tidak ada perbedaan bermakna pada derajat kepercayaan 95% ($\alpha = 0.05$). Hasil uji HSD dapat dilihat pada lampiran 14.

Tabel V.13 Perbandingan Hasil Analisis Statistik Waktu Hancur Tablet

Rata-rata tiap Formula	F1 107,67	F2 13,67	F3 19,00	F4 23,00
F1 107,67	-	94,00*	88,67*	84,67*
F2 13,67	94,00*	-	5,33	9,33*
F3 19,00	88,67*	5,33	-	4,00
F4 23,00	84,67*	9,33*	4,00	-

* : berbeda bermakna

BAB VI

PEMBAHASAN

Telah dilakukan penelitian mengenai pengaruh perbedaan kadar disintegran Ac-Di-Sol terhadap mutu fisik *Orally Disintegrating Tablet* parasetamol yang dibuat dengan metode granulasi basah, dengan kadar tiap formula untuk F₁: 0%, F₂ : 1%, F₃ : 3% dan F₄ : 5%.

Bahan aktif yang digunakan dalam penelitian ini adalah parasetamol. Parasetamol merupakan salah satu golongan p-aminofenol, yaitu metabolit fenasetin, yang memiliki aktivitas analgesik dan antipiretik yang telah lama digunakan secara luas sejak tahun 1893 (Wilmana, 1995).

Pada penelitian ini, proses pembuatan dilakukan dengan menggunakan metode granulasi basah. Hal ini sesuai dengan sifat parasetamol sebagai bahan aktif yang mempunyai kecenderungan *capping* karena sifat deformasi elastis dari partikel parasetamol (Lund; 1994). Metode ini memiliki beberapa keuntungan diantaranya dapat meningkatkan kohesivitas dan kompresibilitas serbuk, karena adanya penambahan bahan pengikat yang melapisi partikel serbuk sehingga serbuk saling mengikat membentuk aglomerat dan dapat dicetak serta menghasilkan tablet yang baik (Sheth *et al*, 1980). Massa tablet dicetak menggunakan *hydraulic press* dengan tekanan 1 ton selama ± 3 detik.

Pada penelitian ini pertama dilakukan pemeriksaan kualitatif terhadap bahan baku. Dari pemeriksaan tersebut didapatkan bahwa semua bahan baku memenuhi persyaratan yang tercantum dalam pustaka.

Pada pemeriksaan mutu fisik granul yang dilakukan meliputi kandungan lengas, sifat alir, sudut diam, jumlah *fines* dan keseragaman kadar dalam granul. Pemeriksaan ini bertujuan untuk mengetahui apakah granul yang dihasilkan memiliki karakteristik mutu fisik yang baik untuk dicetak menjadi tablet.

Persyaratan granul yang baik memiliki kandungan lengas 1 – 2 % (Banker, 1989). Dari pemeriksaan kadar lengas pada granul diperoleh hasil antara 0,45% – 1,34%. Granul yang didapatkan memiliki kandungan lengas yang cukup, terbukti dari sifat alir granul yang baik, tidak lengket pada ruang kompresi ketika dilakukan tabletasi, serta tablet yang dihasilkan bisa dikeluarkan dengan mudah tanpa terjadi *capping*.

Hasil pemeriksaan jumlah *fines* didapatkan antara 9,85% – 10,20%. Hasil tersebut memenuhi persyaratan granul yang baik yaitu memiliki jumlah *fines* tidak lebih dari 20% (Bandelin, 1982). Jumlah *fines* yang dihasilkan dari granul ini berhubungan dengan pengikat yang digunakan yaitu gelatin yang dicampur dalam bentuk larutan sehingga kekuatan ikatan antar partikel meningkat dan jumlah *fines* yang dihasilkan menurun.

Hasil pemeriksaan kecepatan alir granul F₁, F₂, F₃ dan F₄ sebelum penambahan fase eksternal antara 19,63 – 21,41 gram/detik, setelah ditambah fase eksternal didapatkan kecepatan alir granul antara 26,61 – 29,66 gram/detik. Hal ini menunjukkan adanya peningkatan kecepatan alir setelah ditambah fase eksternal yaitu Mg-Stearat yang berfungsi sebagai pelincir sehingga granul dapat mengalir dengan baik. Pada pemeriksaan tersebut sudut diam yang diperoleh sebelum penambahan fase eksternal antara 19,63° – 21,43° sedangkan setelah penambahan fase eksternal adalah antara 16,41° – 17,82°. Ditinjau dari sudut diamnya, granul yang mengalir bebas mempunyai sudut diam kurang dari 25° (Wells, 1988), dengan demikian dari hasil pemeriksaan menunjukkan bahwa granul yang dihasilkan dapat mengalir dengan bebas.

Untuk pemeriksaan kadar bahan aktif diperlukan persamaan kurva baku. Pembuatan kurva baku dilakukan pada panjang gelombang maksimum 243,96 nm, dengan persamaan : $y = 0,0646 x + 0,0015$ dengan $r = 0,9998$. Nilai r yang diperoleh lebih besar dari r tabel (0,707), hal ini berarti ada korelasi antara kadar dan absorban pada kadar 2 ppm sampai dengan 15 ppm.

Selain itu juga dilakukan uji pengaruh bahan tambahan terhadap absorban parasetamol yang dilakukan pada panjang gelombang 200–400 nm. Dari absorban larutan parasetamol tunggal terdeteksi pada panjang gelombang 243,98 nm dengan absorban 0,7508. Dari profil kurva yang terlihat, kadar parasetamol dalam campuran bahan tambahan terdeteksi dengan absorban 0,7454. Hal ini menunjukkan bahwa bahan-bahan tambahan yang digunakan secara kuantitatif tidak mempengaruhi absorban parasetamol.

Uji keseragaman kadar bahan aktif parasetamol dalam granul menunjukkan keempat formula yang dibuat berada dalam rentang 90% – 110%, untuk F₁: 103,63%, F₂: 93,12%, F₃: 99,53%, dan F₄: 97,66%, dari keempat

formula tersebut didapat harga RSD $\leq 6\%$ (DepKes RI, 1995). Hal ini menunjukkan bahwa parasetamol telah terdistribusi merata dan memenuhi persyaratan yang tercantum dalam pustaka.

Pemeriksaan mutu fisik tablet yang dilakukan meliputi ukuran tebal tablet, kekerasan, kerapuhan, waktu hancur, dan pemeriksaan keseragaman kadar tablet. Selanjutnya hasil yang diperoleh dari uji kekerasan, kerapuhan dan waktu hancur tablet dianalisis secara statistik menggunakan metode Analisis Varian (ANAVA) satu arah jenis rancangan *Completely Randomized Design* (CRD) dan uji *Honestly Significant Difference* (HSD test) dengan derajat kepercayaan (α) 0,05 untuk mengetahui ada tidaknya perbedaan bermakna antar formula.

Hasil pemeriksaan ukuran tebal tablet yang diperoleh antara 2,45–2,60 mm. Ukuran tebal yang diperoleh dari hasil pemeriksaan meningkat seiring meningkatnya bobot tablet.

Hasil uji kekerasan tablet yang diperoleh pada $F_1: 6,97 \pm 0,13$ kP, $F_2: 7,30 \pm 0,06$ kP, $F_3: 7,56 \pm 0,13$ kP dan $F_4: 8,22 \pm 0,31$ kP. Sedangkan kekerasan *Orally Disintegrating Tablet* yang baik adalah 0,1–3 kP (Izza, 2004). Hasil kekerasan keempat formula tersebut tidak sesuai dengan yang dipersyaratkan karena memiliki kekerasan lebih besar. Hasil ini berhubungan dengan peningkatan kadar Ac-Di-Sol yang merupakan polimer kait silang dari CMC-Na yang partikelnya sangat kompresibel, sehingga tablet yang dihasilkan kekerasannya akan meningkat seiring peningkatan kadar Ac-Di-Sol. Walaupun demikian tablet mempunyai waktu disintegrasi yang sesuai dengan persyaratan untuk sediaan ODT yaitu kurang 30 detik (Izza, 2004), dan hal ini merupakan keuntungan sebab tablet yang dihasilkan memiliki ketahanan fisik yang lebih baik. Dari analisis statistik terlihat bahwa hasil uji kekerasan F_1 dengan F_2 , F_3 , F_4 menunjukkan perbedaan bermakna, sedangkan F_2 dan F_3 tidak berbeda bermakna.

Hasil persentase kerapuhan ODT keempat formula, yaitu $F_1: 0,86 \pm 0,06\%$; $F_2: 0,73 \pm 0,04\%$; $F_3: 0,68 \pm 0,01\%$ dan $F_4: 0,56 \pm 0,06\%$. Persyaratan kerapuhan ODT yang baik adalah $< 1\%$ (Izza *et al.*, 2004) dan keempat formula tersebut telah memenuhi persyaratan tersebut. Dari analisa statistik F_1 dengan F_2 , F_3 , F_4 berbeda bermakna, sedangkan F_2 dan F_3 tidak berbeda bermakna. Hasil kerapuhan tablet berhubungan dengan kekerasannya,

yaitu semakin besar kadar Ac-Di-Sol maka kekerasan tabletnya meningkat dan kerapuhannya makin menurun. Hal ini ditunjang juga dengan adanya Avicel PH-101 dalam formula yang dapat meningkatkan kompaktibilitas tablet, sehingga tablet yang dihasilkan tidak mudah rapuh.

Dari uji waktu hancur diperoleh hasil bahwa tablet F₁ rata-rata waktu hancur: $107,67 \pm 4,62$ detik, F₂ : $13,67 \pm 0,58$ detik, F₃ : $19,06 \pm 1,73$ detik, dan F₄ : $23,00 \pm 1,73$ detik. Waktu hancur yang dipersyaratkan untuk *Orally Disintegrating Tablet* adalah kurang dari 1 menit (Klancke, 2003). Hasil uji menunjukkan bahwa F₂ – F₄ memenuhi persyaratan tersebut, sedangkan F₁ tidak memenuhi persyaratan, karena pada formula ini tidak menggunakan Ac-Di-Sol. Analisa statistik hasil uji waktu hancur dari keempat formula menunjukkan adanya perbedaan bermakna antara F₁ dengan F₂ – F₄, F₂ dengan F₄, dan F₃ dengan F₄, sedangkan F₂ dengan F₃ tidak berbeda bermakna. Dari data terlihat bahwa semakin besar konsentrasi bahan disintegran tidak memberikan pengaruh yang besar terhadap waktu hancur tablet. Penurunan waktu hancur terlihat pada F₄ (Ac-Di-Sol 5%). Hal ini kemungkinan dikarenakan penggunaan Ac-Di-Sol melebihi kadar optimum (0,5% – 2,0%) (Rowe, 2003), yang dapat menyebabkan terbentuknya massa kental dan gel di dalam air yang dapat menghalangi pecahnya tablet sehingga waktu hancur tablet semakin lama. Selain itu juga dipengaruhi kekerasan tablet (gambar 5.2), dimana dengan meningkatnya kekerasan tablet maka waktu hancurnya semakin lama (gambar 5.4).

Uji keseragaman kadar tablet menunjukkan keempat formula yang dibuat telah memenuhi persyaratan 90% – 110%. Rata-rata kadar untuk F₁ : $101,67 \pm 1,25\%$, F₂ : $95,43 \pm 0,41\%$, F₃ : $102,68 \pm 2,08\%$, dan F₄ : $96,29 \pm 0,13\%$. Hasil perhitungan kadar keempat formula tersebut telah memenuhi persyaratan data yang baik dengan nilai $RSD \leq 6\%$ (DepKes RI, 1995), sehingga dapat disimpulkan bahwa tablet memiliki homogenitas kadar yang baik.

Dari pembahasan diatas, dapat disimpulkan bahwa perbedaan kadar bahan disintegran Ac-Di-Sol 1%, 3%, dan 5% memberikan mutu fisik yang berbeda. Ketiga formula tersebut telah memenuhi persyaratan uji mutu fisik sebagai sediaan *Orally Disintegrating Tablet*, kecuali kekerasan tablet yang melebihi persyaratan, namun tablet yang dihasilkan memiliki ketahanan fisik yang baik.

BAB VII

KESIMPULAN DAN SARAN

7.1. Kesimpulan

Dari hasil penelitian yang dilakukan dapat disimpulkan bahwa :

1. Perbedaan kadar Ac-Di-Sol 1%, 3% dan 5% menyebabkan perbedaan mutu fisik sediaan *Orally Disintegrating Tablet* (ODT) Paracetamol yang dibuat secara granulasi basah, yaitu meningkatnya kekerasan tablet dan menurunnya kerapuhan tablet.
2. Kadar Ac-Di-Sol sebesar 1% merupakan formula yang optimal untuk pembuatan ODT Paracetamol karena dapat memberikan hasil mutu fisik yang memenuhi persyaratan sediaan ODT walaupun kekerasannya melebihi persyaratan.

7.2. Saran

Diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai uji disolusi dan stabilitas dari *Orally Disintegrating Tablet* (ODT) Paracetamol dengan Ac-Di-Sol sebagai disintegran.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdou, H. M., 1989. **Dissolution, Bioavailability and Bioequivalence**, Easton, Pennsylvania : Mack Publishing Company, p.37, 53 – 70, 280 – 282.
- Akina, 2005. **Frosta : Fast Melting Tablet**, <http://www.akinainc.com/frosta.htm>.
- Allen, L. V., 1998, Tablets, *in* : **The Art, Science, & Technology of Pharmaceutical Compounding**, Washington DC : American Pharmaceutical Association, p. 107-112.
- Ansel, H. C., 1989. Introduction to Pharmaceutical Dosage Form, Terjemahan : Farida Ibrahim, **Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi**, Edisi Keempat, Jakarta : Universitas Indonesia Press, p.251 – 272.
- Banker, G. S., N. R. Anderson, 1989. Tablet, *in* : Lachman, L., H. A. Liebermann, J.L. Kanig, (Eds.), Terjemahan: Siti Suyatmi, **Teori dan Praktek Farmasi Industri**; Edisi Ketiga, Vol. 2, Jakarta : Universitas Indonesia Press, p. 647 – 648, 654, 660, 690 – 693.
- Bandelin F.J. and Shangraw R.F., 1982, **Compressed Tablet by Wet Granulation**, *in* Lieberman H.A., Lachman L.(Eds.), **Pharmaceutical Dosage Form, Tablet**, Vol. 1. marcel Dekker Inc, p.1235-1238.
- Bogner, R. H., M. F. Wilkosz, 2002. **Fast Dissolving Tablets**, Articles Vol. 27, No.3 *in* : www.usppharmacis.com.
- Borsadia, S. B., D. O'Hallaron, J. L. Osborne, 2003, Quick Dissolving Films – A Nocel Approach to Drug Delivery, **Oral Film Technology Articles Vol. 3, No.3** *in* : www.drugdeliverytech.com.
- Carstensen, J. T., P. C. Chan, 1977. Flow Rate and Repose Angles of Wet Processed Granulation, **J. Pharm. Sci.**, Vol. 66, p.1235 – 1238.
- Chang, R. K., 2000. Fast Dissolving Tablets, **J. Pharm. Tech.**, *in* : www.findarticles.com.
- Daniel, W. W., **Biostatistics : A Foundation for Analysis in The Health Sciences**, 2nd Ed., John Willey and Son, Inc., New York, 1978, p. 203 – 221.
- Departemen Kesehatan RI, 1979. **Farmakope Indonesia**, Edisi III, Jakarta, hal. 37 – 38, 338, 354, 764.
- Departemen Kesehatan RI, 1995. **Farmakope Indonesia**, Edisi IV, Jakarta, hal. 4, 519 – 520, 649 – 651, 1083 – 1087

- Fonner, D. E., N. R. Anderson, G. S. Bunker, 1990, Granulation and Tablet Characteristics, *in* : Libermann, H. A., L. Lachman, (eds.); **Pharmaceutical Dosage Forms : Tablets**, Vol. 2, New York : Marcel Dekker Inc., p.245-254.
- Gohel M. C., Jogani P. D., 2005. A Review of Co-processed Directly Compressible Excipients, **J. Pharm. Pharmaceut. Sci.**, *in* : www.cspscanada.org.
- Great Britain The Government of Health, 1993. **British Pharmacopeia**, London : HMSO, P. 616 – 617.
- Great Britain The Government of Health, 2002, **British Pharmacopeia**, London : The Stationery Office, p. 815-817, 1095-1096, 1376-1381.
- Gunsel, W. C., Stuart, C. J., Kanig, J. L., 1976. Tablet, *in* : Lachman, H.A. (Ed.), **The Theory and Practice of Industrial Pharmacy**, 2nd ed, Philadelphia : Lea and Febiger, p. 122 – 129, 305 – 336.
- Gunsel, W. C., C. J. Swartz, J. L. Kanig, 1970, Tablets, *in* ; Lachman, L., Liebermann, H. A., J. L. Kanig, (ed.), **The Theory and Practice of Industrial Pharmacy**, London : Henry Kimpton, p.305-325.
- Izza, A., A. Khawla, 2004. Fast Dissolving Tablet, **J. Pharm. Patent**, *in* : www.pharmcast.com.
- Kibbe, Arthur H, 2000. **Handbook of Pharmaceutical Excipients**, Third Edition, London : The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association, p. 102-106.
- Klancke, J., 2003, Dissolution Testing of Orally Disintegrating Tablet, **J., Dissolution Technologies**.
- Kosky, K. T., Hammouda, Y., Salakawy, S. A., Severine, T., and Loidl, A, 2002. Croscarmellose Sodium. **Excipients**, *in* : www.Pformulate.com.
- Kuchekar, B. S.,A. C. Badhan, H. S. Mahajan, 2003. Mouth Dissolving Tablets : A Novel Drug Delivery System, **Pharma Times**, Vol. 35.
- Lberman, H. A., A. S. Rankell, 1986, Drying, *in* : Lachman , L., Liebermann, H. A., J. L. Kanig, (ed.), **The Theory and Practice of Industrial Pharmacy**, 3rd Edition, Philadelphia : Lea, & Febiger, p. 52.
- Martin, A., J. Swarbick, A. Cammarata, 1993, **Farmasi Fisik** (terjemahan : Yoshita), Edisi Ketiga, Jilid Kedua, Jakarta : Universitas Indonesia Press, hal. 845-849, 1188-1195.
- Marshall K., 1979. **Solid Oral Dosage Forms**, *in* Bunker G. S. And Rhodes C. T (Eds.), **Modern Pharmaceutics**, Vol. 7, Marcel Dekker Inc, New York and Basel, p. 369 – 373.

Parrot, E. L., 1971. **Pharmaceutical Technology, Fundamental Pharmaceutics**, 3rd Edition, Minneapolis USA : Burges Publishing Company, p. 73 – 86.

Rowe, R. C., Sheskey, P. J., 2003. **Handbook of Pharmaceutical Exipient**, 4th Ed., London : The Pharmaceutical Press and The American Pharmaceutical Assosiation, p. 373 – 376.

Rudnic E., 1995, **Oral Solid Dosage Forms**, in Gennaro A.R. (Ed.), Remington : The Science and Practice oof Pharmacy, 19th Edittion, Vol. 2, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania 18042, p. 1615.

Sheth, B. B., Bandelin, F. J., Shangraw, R. F., 1980. Compressed Tablets, *in* : Liebermann H. A., L. Lachman, (Eds.), **Pharmaceutical Dosage Forms : Tablets**, Vol. I, New York : Marcel Dekker Inc., p. 109 – 113, 147 – 164.

Silverstein, R. M., Bassler, G.C., Morrill, T.C.,1991. **Spectrometric Identification of Organic Compounds**, fifth edition, John Wiley & Sons, Inc. Canada, p.91-164

Skoog, D.A., 1985. **Principles of Instrument Analysis**, 3rd ed, Philadelphia: Saunders College Publishing.p. 315-351

Wilmana, P. F., 1995. Analgesik-Antipiretik, Analgesik Antiinflamasi Non Steroid dan Obat Pirei, *in* : Sulistia. G. Ganiswarna (Ed), **Farmakologi dan Terapi**, Edisi Keempat, Jakarta : Gaya Baru, p. 214 – 215.

www.capricornpharma.com, 2002. OTC Pharmaceutical Products. **Consumer Healthcare Products**.

www.pharmpedia.com 2005 . Disintegrants, **Tablet : Formulation of Tablets**.

www.aist.go.jp, 2006. **Spectral Database Organic Compound**.

Lampiran 1**Sertifikat Analisis Parasetamol****常熟华港制药有限公司检验报告单 (副本)**

CHANGSHU HUAGANG PHARMACEUTICALS CO., LTD CERTIFICATE OF ANALYSIS

品名 Product name:	对乙酰氨基酚 (扑热息痛) Acetaminophen (Paracetamol)	
批号 Batch No:	0405132	
试验依据 Standard:		BP2000/USP25
生产日期 Manufacturing date:	04-05-25	
检验日期 Analysis date:	04-05-26	
有效期 Validity date:	08-05-25	
数量 Quantity:	25 KGS	40 DRUMS
项目(Fests)	结果(Results)	标准(Specifications)
性状 Characters	白色结晶性粉末 A white crystalline powder	白色结晶性粉末，在水中略溶，在乙醇中自由溶解，非常难溶于乙醚及二氯甲烷。 A white crystalline powder, sparingly soluble in water, freely soluble in alcohol, very slightly soluble in ether and in methylene chloride.
鉴别 Identification	A,B,C,D,E呈正反应 A,B,C,D,EPositive	A,B,O,D,E呈正反应 A,B,O,D,EPositive 168°C~172°C
熔点 Melting points	168.5~169.5°C	<0.5%
水分 Water	0.10%	≤0.5% 90.241894
炽灼残渣 Residue on ignition	0.02%	<0.5%
氯化物 Chloride	≤0.014%	≤0.014%
硫酸盐 Sulfate	≤0.02%	≤0.02%
化物 Sulfide	符合规定 Complies	符合规定 Complies
重金属 Heavy metals	≤0.001%	≤0.001%
易碳化物 Readily carbonizable substances	符合规定 Complies	符合规定 Complies
丙酮对氨基酚 Prop-aminophenol	≤0.005%	≤0.005%
有关物质 Related substances	Complies	Complies
有机挥发性杂质 Organic volatile Impurities	符合规定 Complies	符合规定 Complies
含量 Assay	100.56%	(按无水晶计算应99.0%~101.0%) Calculated on the anhydrous basis between 99.0% and 101.0%

符合BP2000/USP25版检验符合规定
Complies with the requirements of the BP2000/USP25
复核者
Corrector 技术审核员 Inspector

Lampiran 2**Sertifikat Analisis Manitol**

ROQUETTE

LC 1 EEGQ CERTIFICATE OF ANALYSIS/QUALITY PAGE 1

PT SIGMA HUSADA
JALAN DAAN MOGOT KM 17
JAKARTA 11840
INDONESIA

PEARLITOL 160 C - MANNITOL 60 CUSTOMER.... SIGMA HUSADA/INDONESIA

450001 D INVOICE..... VOP35T1
TONNAGE..... 18.000 KG
CONTRACT.... D31129A
ORDER..... 12515
BATCH..... E14SA
MANUFACTESTED 21 MARCH 2005

EUROPEAN AND US PHARMACOPEIA

DESCRIPTION	WHITE CRYSTALLINE POWDER ODOURLESS, SWEET TASTE	
APPEARANCE		
MELTING POINT	DEG.	CONFORM
D-MANNITOL BY HPLC	%	166
IDENTIFICATION TEST - C		99,2
IDENTIFICATION TEST - A		CONFORM
LOSS ON DRYING	%	CONFORM
SPECIFIC ROT.MOLYBDATE	DEG	< 0,10
SPECIFIC ROTATION(BORATE)	DEG	+ 139,8
D-SORBITOL (H.P.L.C.)	%	+ 24,2
REDUCIN.SUGAR.THIOSULPH.	ML	0,8
REDUCING SUGARS		> 12,80
NICKEL	PPM	CONFORM
LEAD	PPM	< 1,00
CONDUCTIVITY	MICS.CM	< 0,50
INFRA-RED		1
CHLORIDE	PPM	CONFORM
ACIDITY ML NAOH 0.020N/5G	ML	< 70
SULPHATE	PPM	0,10
ARSENIC	PPM	< 100
AMOUNT OF RELATED SUBSTANCES		< 1,00
MALTITOL	%	CONFORM
PARTICLE-SIZE BY LASER		0,0
RESIDUE ON 500 MICRONS	%	1,5

THIS LOT MEETS THE REQUIREMENTS OF E.P. AND USP OFFICIAL MONOGRAPHS FOR MANNITOL

FACTORY LESTREM/VROMANT MICHEL , 8 APRIL 2005
Quality Assurance Manager

Certificate has an electronic signature.

Lampiran 3**Sertifikat Analisis Ac-Di-Sol**


Certificate of Analysis
AcDiSol® Croscarmellose Sodium NF, Ph. Eur, JPE

SD-711
T438C

Manufacturing Date: 15-Sep-2004
 Re-evaluation Date: 15-Sep-2007

Customer Purchase Order : 85/X/04
 Delivery Number : 80251173

Standard	Specification	Lot Analysis
Identification, A, B, C	Pass	Pass
Sodium Chloride and Sodium Glycolate, %	NMT 0.50	0.00
Degree of Substitution	0.63 - 0.85	0.69
Content of water solubles material, %	1.0 - 5.5	5.0
Settling Volume, ml	10 - 30	24
pH	5.9 - 7.0	6.4
Loss on Drying, %	NMT 6.0	2.8
Heavy Metals, % (Pb)	NMT 0.001	Pass
Sulphated Ash, %	14.0 - 28.0	18.4
Air Jet Particle Size, wt % +200 Mesh	NMT 2.0	0.6
Air Jet Particle Size, wt% +325 Mesh	NMT 10.0	3.2
Total Aerobic Microbial Count, cfu/gram	NMT 100	Pass
Total Yeast and Mold Count, cfu/gram	NMT 20	Pass
Residual Solvent, % (Ethanol)	NMT 0.05	Pass
Arsenic, ppm *	NMT 2	Pass
Pseudomonas aeruginosa	Absent in a 10g sample	Pass
Escherichia coli	Absent in a 10g sample	Pass
Staphylococcus aureus	Absent in a 10g sample	Pass
Salmonella Species	Absent in a 10g sample	Pass
Enterobacteria	Absent in 1g	Pass

FMC test methods are used when the test is not listed in the Pharmacopoeia.

This product meets the requirements for Organic Volatile Impurities of the United States Pharmacopeia < 467 > and complies with the ICH Guide Q3C for Residual Solvents.

We certify that, as of the date of shipment, the product above conforms with current USP/NF,Ph Eur,JPE and FMC specifications.

Storage Conditions: store at ambient conditions, keep containers sealed; material is very hydroscopic.
 Expiration Date: None, but FMC recommends retesting for loss on drying after the re-evaluation date listed above.

* Periodically tested.

MT-More than, NMT-Not more than, LT-Less than, NLT-Not less than.

Manufactured under GMPs and Issued by:
 FMC BioPolymer
 Wallingstown, Little Island,
 Co. Cork, Ireland

Ruairí McMahon
 Ruairí McMahon
 Quality Manager

Lampiran 4**Sertifikat Analisis Magnesium Stearat**

 QUALITY MANAGEMENT Peter Greven Hersteller der Industrie			
CERTIFICATE OF ANALYSIS			
customer:	PT BRATACO		
contact person:			
FAX:			
your order-number:	PTB-0541/VB/C3	our order-number:	3016028
delivered on:	03.10.2003	quantity:	9000
brand:	LIGA MAGNESIUM STEARATE MF-2-V VEGETAL charge-no. C330298		
	2003-09-18		2005-09-18
The product is in accordance with the USP26/NF21/EP2000/Ph.Eur 4rd ed./DAB10/JP 14th. ed./FCC 4 rd. ed.			
parameter	unit	method	result
Identification A	g/C	IPh.Eur	50
Identification A	metal reaction	USP/INF	passes test
Identification B	retention time GC	USP/INF	retentions match
Acidity or mM 0,01 N HCl	Ph.Eur	<0,5	
Alkalinity mM 0,01 N NaOH	Ph.Eur	<0,5	
Heavy metals as Pb ppm	DAE 300-B	<20	
Lead ppm	DAE 300-B	<1	
Cadmium ppm	DAE 300-B	<1	
Nickel ppm	DAE 300-B	<1	
Chloride %	Ph.Eur	<0,1	
Sulphate %	Ph.Eur	<0,5	
Acid value of the fatty acid mg KOH/g	Ph.Eur	204,0	
Relative content of stearic acid %	USP/INF	68,7	
Rel. cont. of stearic and palmitic acid %	USP/INF	89,0	
Aerobic microbial count cfu/g	USP/INF	10	
Molds & Yeasts cfu/g	USP/INF	<10	
Escherichia coli cfu/g	USP/INF	absent	
Salmonella Species cfu/g	USP/INF	absent	
Organic volatile Impurities	USP/INF	meets USP/INF	
Loss on drying %	DAE 600	3,8	
Magnesium content %	DAE 200-b	4,6	
Free fatty acid %	DAE 400	0,6	
Stear residue at 200 mesh %	DAE 605	0,3	
Bulk density tapped g/ml	DAE 611a	0,35	
specific surface area BET qm/g	USP/INF	7,0	

Venlo, 23.10.03

The data of the above mentioned delivery are based upon careful test according to the guidelines of our quality assurance system. They do not release the customer from entry control. Besides we do not guarantee spezial properties for concrete applications.
 This certificate was issued by EDV and does not bearing signature.

Peter Greven Nederland Edisonstraat 1 NL-5626MG Venlo

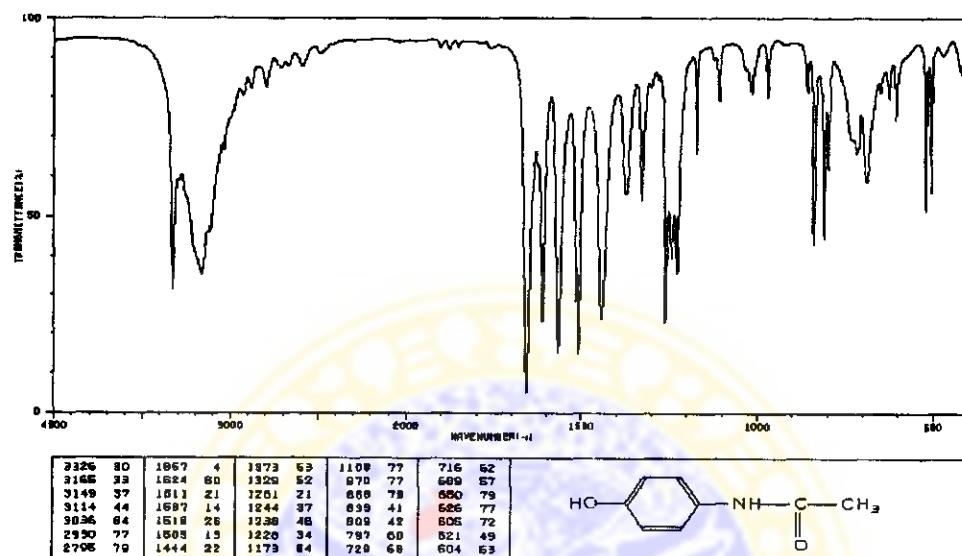




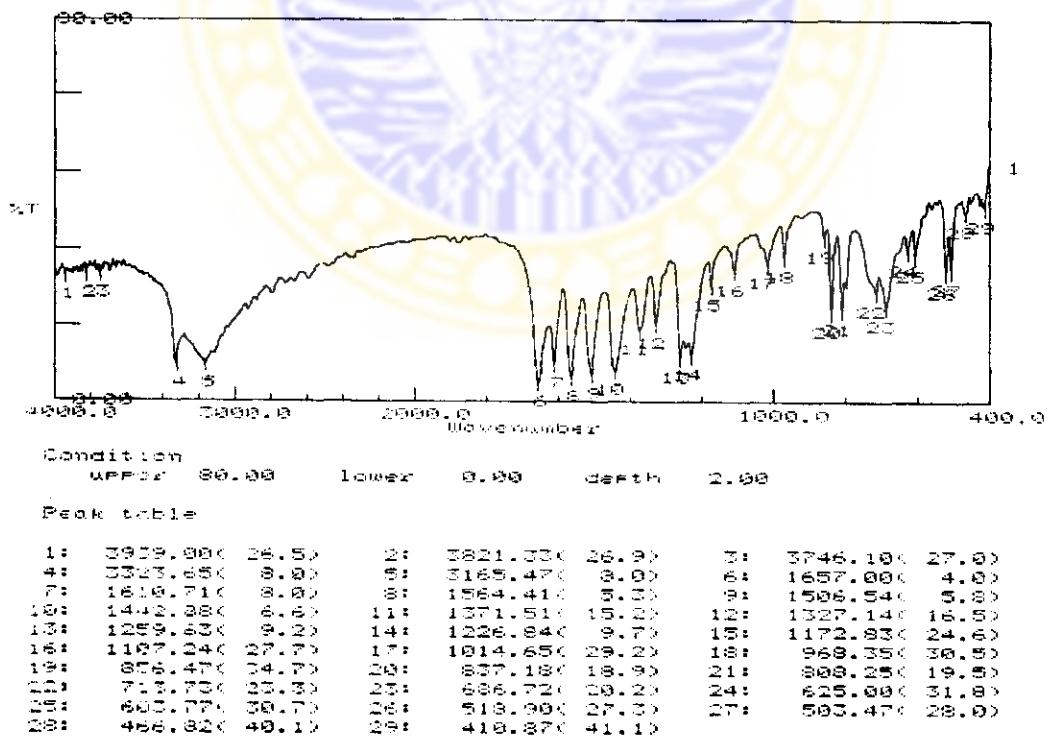
Lampiran 5

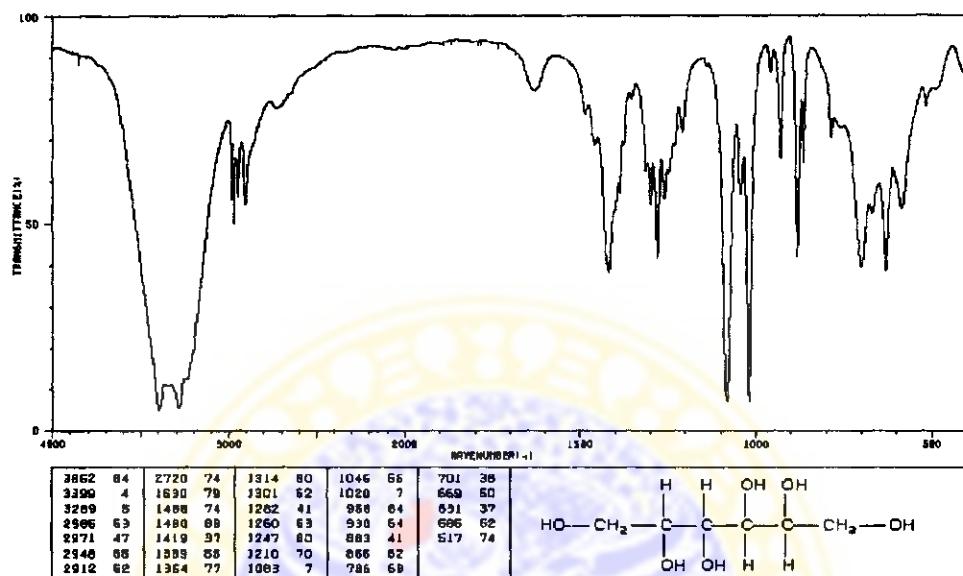
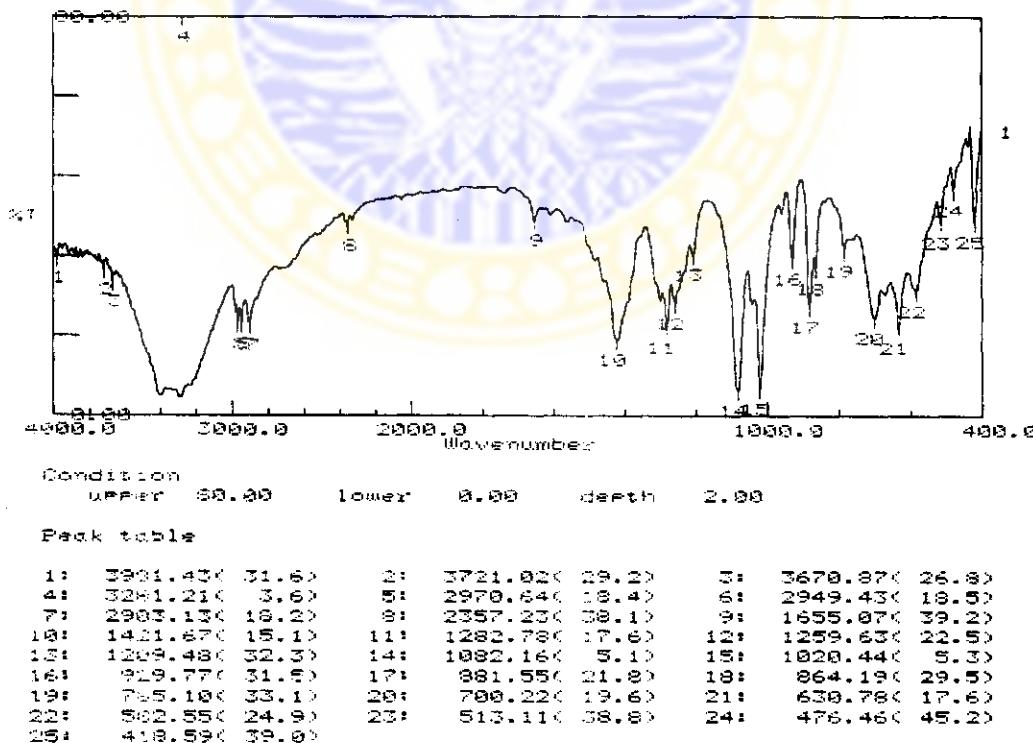
Spektrum Inframerah Parasetamol

a. Pustaka



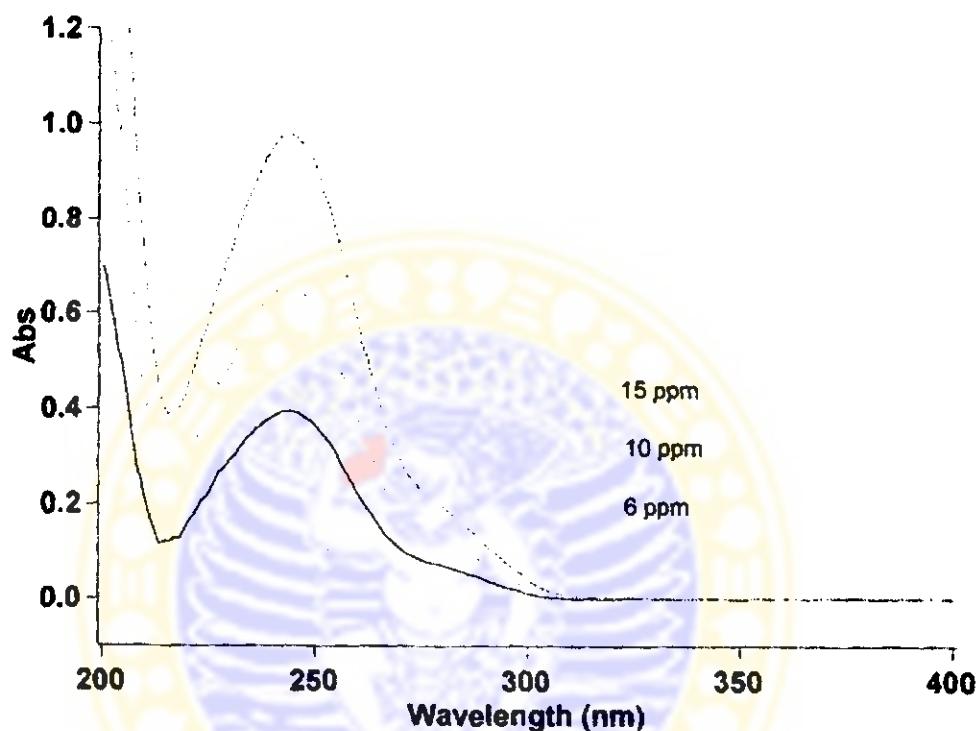
b. Hasil Spektrum Inframerah dengan Jasco FT/IR-5300



Lampiran 6**Spektrum Infra Merah Manitol****a. Pustaka****b. Hasil Spektrum Infra Merah dengan Jasco FT/IR-5300**

Lampiran 7**Spektra Panjang Gelombang Maksimum Parasetamol**

Instrumen "Cary 50 Conc. UV Visible Spectrophotometer"
16/02/06 12:55:19 Page 1 of 7

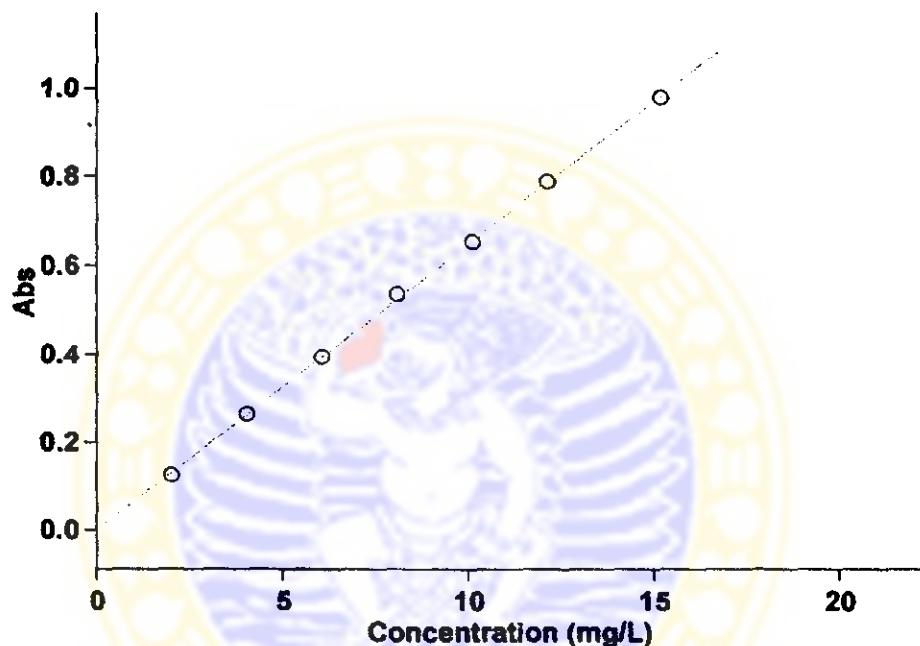


Panjang Gelombang (nm)	Kadar Parasetamol (ppm)	Absorban
243,96	6,0	0,3929
243,96	10,0	0,6563
243,96	15,0	0,9763

Lampiran 8**Gambar dan Persamaan Kurva Baku Parasetamol**

Instrumen "Cary 50 Conc. UV Visible Spectrophotometer"
09/06/06 13:09:19 Page 1 of 4

Teknologi Farmasi Fakultas Farmasi
Universitas Airlangga
Instrument Serial Number EL9910 - 3298

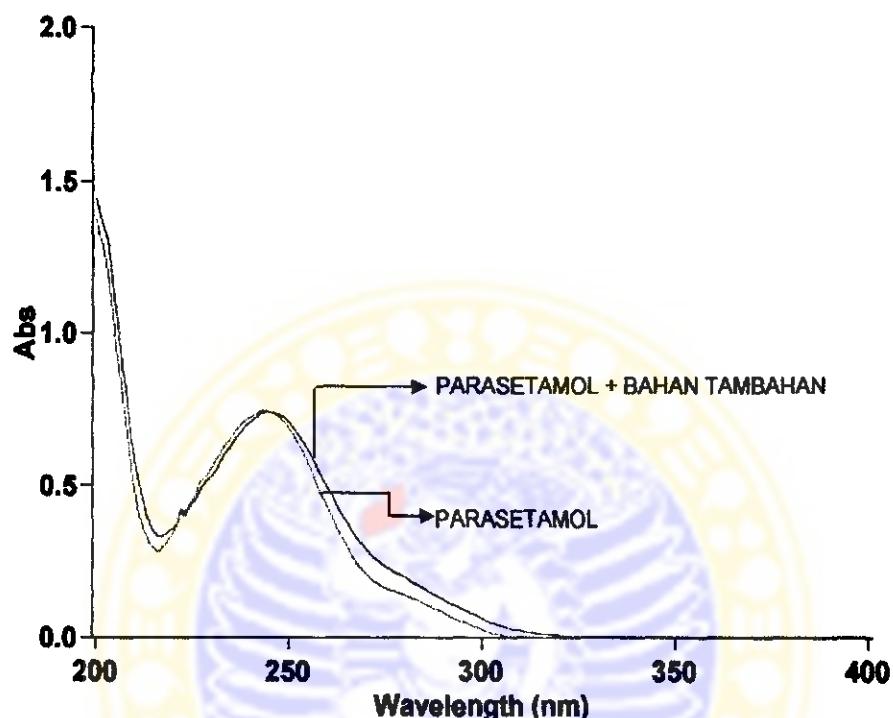


Kadar Larutan Baku (ppm)	Absorban
2,024	0,1260
4,048	0,2640
6,072	0,3930
8,096	0,5348
10,120	0,6531
12,144	0,7864
15,180	0,9765

Persamaan Kurva Baku : $y = 0,0646 x + 0,0015$ $x = \text{Konsentrasi}$

$y = \text{absorban}$

Koefisien Korelasi (r) = 0,9998

Lampiran 9**Spektra Pengaruh Bahan Tambahan**

Panjang Gelombang	Larutan 10 ppm	Absorban
243,98	Baku Parasetamol	0,7508
243,98	Sampel	0,7454

Lampiran 10

Hasil Pemeriksaan Mutu Fisik Granul
Orally Disintegrating Tablet Paracetamol

1. Hasil Pemeriksaan Kandungan Lengas Granul (%)

No	Formula			
	F ₁	F ₂	F ₃	F ₄
1	1,34	0,39	0,99	0,14

2. Hasil Pemeriksaan Kecepatan Alir Sebelum Dicampur Fase Eksternal (Gram/Detik)

No	Formula			
	1	2	3	4
1	20,38	20,83	21,89	20,56
2	18,25	18,70	20,41	19,40
3	20,26	21,29	18,25	21,29
Rata-rata	19,63	20,27	20,18	21,41
SD	1,19	1,38	1,83	0,95

3. Hasil Pemeriksaan Sudut Diam Sebelum Dicampur Fase Eksternal (Derajat)

No	Formula			
	1	2	3	4
1	23,55	21,80	21,06	20,30
2	23,30	23,30	20,38	19,02
3	17,45	18,70	17,45	20,38
Rata-rata	21,43	21,27	19,63	19,90
SD	3,45	2,35	1,92	0,76

4. Hasil Pemeriksaan Kecepatan Alir Sesudah Dicampur Fase Eksternal (Gram/Detik)

No	Formula			
	1	2	3	4
1	27,78	28,65	27,62	31,25
2	25,64	31,34	28,65	28,65
3	26,41	28,57	31,34	29,15
Rata-rata	26,61	29,52	29,20	29,66
SD	1,08	1,58	1,92	1,41

5. Hasil Pemeriksaan Sudut Diam Sesudah Dicampur Fase Eksternal (Derajat)

No	Formula			
	1	2	3	4
1	17,10	16,45	18,00	15,48
2	18,91	19,02	17,74	14,84
3	17,46	17,45	14,42	17,10
Rata-rata	17,82	17,64	16,72	15,80
SD	0,96	1,30	1,20	1,16

6. Hasil Pemeriksaan Jumlah Fines (%)

Formula	Berat Granul (gram)	Serbuk Hasil Ayakan (gram)	Jumlah fines
1	43,2141	42,8310	9.8520
2	43,2142	42,8290	9,8580
3	43,2135	42,8270	9,9040
4	43,2145	42,8300	10.2000

Lampiran 11

Hasil Uji Keseragaman Kadar Granul
Orally Disintegrating Tablet Paracetamol

1. Pemeriksaan Keseragaman Kadar F₁

No	Bobot serbuk	absorban	Kadar (ppm)	Kadar (mg)	Kadar (%)
1	400,5	0,2678	4,126	82,52	103,15
2	400,6	0,2692	4,147	82,94	103,68
3	400,5	0,2698	4,162	83,24	104,05
Rata-rata				82,90	103,63
SD				0,36	0,45
RSD (%)				0,44	0,43

2. Pemeriksaan Keseragaman Kadar F₂

No	Bobot serbuk	absorban	Kadar (ppm)	Kadar (mg)	Kadar (%)
1	404,5	0,2411	3,713	74,26	92,83
2	404,4	0,2428	3,739	74,78	93,48
3	404,5	0,2427	3,722	74,44	93,05
Rata-rata				74,49	93,12
SD				0,26	0,33
RSD (%)				0,35	0,35

3. Pemeriksaan Keseragaman Kadar F₃

No	Bobot serbuk	Absorban	Kadar (ppm)	Kadar (mg)	Kadar (%)
1	412,6	0,2584	3,980	79,60	99,50
2	412,4	0,2575	3,978	79,56	99,45
3	412,6	0,2587	3,985	79,70	99,63
Rata-rata			76,62	99,53	
SD			0,07	0,09	
RSD (%)			0,09	0,09	

4. Pemeriksaan Keseragaman Kadar F₄

No	Bobot serbuk	Absorban	Kadar (ppm)	Kadar (mg)	Kadar (%)
1	420,5	0,2549	3,926	78,52	98,15
2	420,5	0,2532	3,899	77,98	97,48
3	420,4	0,2529	3,894	77,88	97,35
Rata-rata			78,13	97,66	
SD			0,34	0,43	
RSD (%)			0,44	0,44	

Lampiran 12

Hasil Pemeriksaan Mutu Fisik
Orally Disintegrating Tablet Parasetamol

1. Hasil Uji Ukuran Tebal *Orally Disintegrating Tablet Parasetamol*

No	Formula			
	F1	F2	F3	F4
1	2,45	2,5	2,55	2,6
2	2,45	2,5	2,55	2,6
3	2,45	2,5	2,55	2,6
4	2,45	2,5	2,55	2,6
5	2,45	2,5	2,55	2,6
Rata-rata	2,45	2,5	2,55	2,6
SD	0	0	0	0

2. Hasil Uji Kekerasan *Orally Disintegrating Tablet Parasetamol (kP)*

No	Formula			
	F1	F2	F3	F4
1.	6,94	7,25	7,44	8,63
2.	6,88	7,38	7,69	7,88
3.	7,19	7,32	7,69	8,32
4.	6,94	7,25	7,57	8,32
5.	6,88	7,32	7,44	7,94
Rata-rata	6,97	7,30	7,56	8,22
SD	0,13	0,06	0,13	0,31

3. Hasil Uji Kerapuhan *Orally Disintegrating Tablet Parasetamol (%)*

No	Formula			
	F1	F2	F3	F4
1.	0,92	0,69	0,68	0,62
2.	0,81	0,75	0,67	0,53
3.	0,85	0,76	0,68	0,52
Rata-rata	0,86	0,73	0,68	0,56
SD	0,06	0,04	0,01	0,06

4. Hasil Uji Disintegrasi *Orally Disintegrating Tablet Parasetamol (detik)*

No	Formula			
	F1	F2	F3	F4
1.	105	14	18	21
2.	113	13	18	24
3.	105	14	21	24
Rata-rata	107,67	13,67	19	23
SD	4,62	0,58	1,73	1,73

Lampiran 13

Hasil Uji Keseragaman Kadar
Orally Disintegrating Tablet Paracetamol

1. Hasil Uji Keseragaman Kadar Tablet Formula 1

No	Bobot serbuk	absorban	Kadar (ppm)	Kadar (mg)	Kadar (%)
1	400,5	0,2662	4,107	82,19	102,74
2	400,6	0,2648	4,079	81,58	101,98
3	400,5	0,2604	4,012	80,24	100,30
Rata-rata				81,32	101,67
SD				0,98	1,25
RSD (%)				1,21	1,23

2. Hasil Uji Keseragaman Kadar Tablet Formula 2

No	Bobot serbuk	absorban	Kadar (ppm)	Kadar (mg)	Kadar (%)
1	404,6	0,2467	3,799	75,98	94,98
2	404,5	0,2487	3,831	76,62	95,78
3	404,5	0,2484	3,821	76,42	95,53
Rata-rata				76,34	95,43
SD				0,33	0,41
RSD (%)				0,43	0,43

3. Hasil Uji Keseragaman Kadar Tablet Formula 3

No	Bobot serbuk	absorban	Kadar (ppm)	Kadar (mg)	Kadar (%)
1	412,7	0,2604	4.011	80,22	100,28
2	412,1	0,2695	4,153	83,06	103,83
3	412,7	0,2698	4,157	83,14	103,93
Rata-rata				82,14	102,68
SD				1,66	2,08
RSD (%)				2,02	2,03

4. Hasil Uji Keseragaman Kadar Tablet Formula 4

No	Bobot serbuk	absorban	Kadar (ppm)	Kadar (mg)	Kadar (%)
1	420,5	0,2504	3,857	77,14	96,43
2	420,6	0,2500	3,850	77,00	96,25
3	420,5	0,2498	3,847	76,94	96,18
Rata-rata				77,03	96,29
SD				0,10	0,13
RSD (%)				0,13	0,14

Lampiran 14**Data Hasil Pengolahan Statistik Secara SPSS 11,5****1. Analisa Statistik Kekerasan Tablet****Oneway****Descriptives**

KEKERASN								
	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
1	5	6.9660	.12876	.05758	6.8061	7.1259	6.88	7.19
2	5	7.3040	.05505	.02462	7.2357	7.3723	7.25	7.38
3	5	7.5660	.12502	.05591	7.4108	7.7212	7.44	7.69
4	5	8.2180	.30906	.13822	7.8342	8.6018	7.88	8.63
Total	20	7.5135	.49930	.11165	7.2798	7.7472	6.88	8.63

ANOVA

KEKERASN		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups		4.214	3	1.405	42.965	.000
Within Groups		.523	16	.033		
Total		4.737	19			

Post Hoc Tests**Multiple Comparisons**

Dependent Variable: KEKERASN

Tukey HSD

(I) FORMULA	(J) FORMULA	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
1	2	-.3380*	.11435	.042	-.6652	-.0108
	3	-.6000*	.11435	.000	-.8272	-.2728
	4	-.12520*	.11435	.000	-1.5792	-.9248
2	1	.3380*	.11435	.042	.0108	.6652
	3	-.2620	.11435	.142	-.5892	.0652
	4	-.9140*	.11435	.000	-1.2412	-.5868
3	1	.6000*	.11435	.000	.2728	.9272
	2	.2620	.11435	.142	-.0652	.5892
	4	-.6520*	.11435	.000	-.9792	-.3248
4	1	1.2520*	.11435	.000	.9248	1.5792
	2	.9140*	.11435	.000	.5868	1.2412
	3	.6520*	.11435	.000	.3248	.9792

* The mean difference is significant at the .05 level.

Homogeneous Subsets**KEKERASN**

Tukey HSD		Subset for alpha = .05		
FORMULA	N	1	2	3
1	5	6.9660		
2	5		7.3040	
3	5			7.5660
4	5			8.2180
Sig.		1.000	.142	1.000

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 5.000.

2. Analisa Statistik Kerapuhan Tablet

Oneway

Descriptives

KERAPUHN

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
1	3	.8600	.05568	.03215	.7217	.9983	.81	.92
2	3	.7333	.03786	.02186	.6393	.8274	.69	.76
3	3	.6767	.00577	.00333	.6623	.6910	.67	.68
4	3	.5567	.05508	.03180	.4199	.6935	.52	.62
Total	12	.7067	.11987	.03460	.6305	.7828	.52	.92

ANOVA

KERAPUHN

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	.143	3	.048	25.064	.000
Within Groups	.015	8	.002		
Total	.158	11			

Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

Dependent Variable: KERAPUHN

Tukey HSD

(I) FORMULA	(J) FORMULA	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
1	2	.1267*	.03559	.030	.0127	.2406
	3	.1833*	.03559	.004	.0694	.2973
	4	.3033*	.03559	.000	.1894	.4173
2	1	-.1267*	.03559	.030	-.2406	-.0127
	3	.0567	.03559	.434	-.0573	.1706
	4	.1767*	.03559	.005	.0627	.2906
3	1	-.1833*	.03559	.004	-.2973	-.0694
	2	-.0567	.03559	.434	-.1706	.0573
	4	.1200*	.03559	.039	.0060	.2340
4	1	-.3033*	.03559	.000	-.4173	-.1894
	2	-.1767*	.03559	.005	-.2906	-.0627
	3	-.1200*	.03559	.039	-.2340	-.0060

*. The mean difference is significant at the .05 level.

Homogeneous Subsets

KERAPUHN

Tukey HSD

FORMULA	N	Subset for alpha = .05		
		1	2	3
4	3	.5567		
3	3		.6767	
2	3		.7333	
1	3			.8600
Sig.		1.000	.434	1.000

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 3.000.

3. Analisa Statistik Waktu Hancur Tablet

Oneway

Descriptives

WKTHCR

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
1	3	107.67	4.619	2.667	96.19	119.14	105	113
2	3	13.67	.577	.333	12.23	15.10	13	14
3	3	19.00	1.732	1.000	14.70	23.30	18	21
4	3	23.00	1.732	1.000	18.70	27.30	21	24
Total	12	40.83	40.512	11.695	15.09	66.57	13	113

ANOVA

WKTHCR

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	17998.333	3	5999.444	867.390	.000
Within Groups	55.333	8	6.917		
Total	18053.667	11			

Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

Dependent Variable: WKTHCR

Tukey HSD

(I) FORMULA	(J) FORMULA	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
1	2	94.00*	2.147	.000	87.12	100.88
	3	88.67*	2.147	.000	81.79	95.54
	4	84.67*	2.147	.000	77.79	91.54
2	1	-94.00*	2.147	.000	-100.88	-87.12
	3	-5.33	2.147	.138	-12.21	1.54
	4	-9.33*	2.147	.011	-16.21	-2.46
3	1	-88.67*	2.147	.000	-95.54	-81.79
	2	5.33	2.147	.138	-1.54	12.21
	4	-4.00	2.147	.314	-10.88	2.88
4	1	-84.67*	2.147	.000	-91.54	-77.79
	2	9.33*	2.147	.011	2.46	16.21
	3	4.00	2.147	.314	-2.88	10.88

*. The mean difference is significant at the .05 level.

Homogeneous Subsets

WKTHCR

Tukey HSD

FORMULA	N	Subset for alpha = .05		
		1	2	3
2	3	13.67		
3	3		19.00	
4	3			23.00
1	3			107.67
Sig.		.138	.314	1.000

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 3.000.

Lampiran 15**Tabel Distribusi r**

DEGREES OF FREEDOM (DF)	5 PERCENT	1 PERCENT	DEGREES OF FREEDOM (DF)	5 PERCENT	1 PERCENT
1	.997	1.000	24	.388	.496
2	.950	.990	25	.381	.487
3	.878	.959	26	.374	.478
4	.811	.917	27	.367	.470
5	.754	.874	28	.361	.463
6	.707	.834	29	.355	.456
7	.666	.798	30	.349	.449
8	.632	.765	35	.325	.418
9	.602	.735	40	.304	.393
10	.576	.708	48	.288	.372
11	.553	.684	50	.273	.354
12	.532	.661	60	.250	.325
13	.514	.641	70	.232	.302
14	.497	.623	80	.217	.283
15	.482	.606	90	.205	.267
16	.468	.590	100	.195	.254
17	.456	.575	125	.174	.228
18	.444	.561	150	.159	.208
19	.433	.549	200	.138	.181
20	.423	.537	300	.113	.148
21	.413	.526	400	.098	.128
22	.404	.515	500	.088	.115
23	.396	.505	1000	.062	.081

Lampiran 16**Tabel Distribusi F**Derajat kepercayaan (α) = 0,05

Denominator Degrees of Freedom (V_d)	Numerator Degrees of Freedom (V_n)								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	161.4	199.5	215.7	224.6	230.2	234.0	236.8	238.9	240.5
2	18.51	19.00	19.16	19.25	19.30	19.33	19.35	19.37	19.38
3	10.13	9.55	9.28	9.12	9.01	8.94	8.89	8.85	8.81
4	7.71	6.94	6.59	6.39	6.26	6.16	6.09	6.04	6.00
5	6.61	5.79	5.41	5.19	5.05	4.95	4.88	4.82	4.77
6	5.99	5.14	4.76	4.53	4.39	4.28	4.21	4.15	4.10
7	5.59	4.74	4.35	4.12	3.97	3.87	3.79	3.73	3.68
8	5.32	4.46	4.07	3.84	3.69	3.58	3.50	3.44	3.39
9	5.12	4.26	3.86	3.63	3.48	3.37	3.29	3.23	3.18
10	4.96	4.10	3.71	3.48	3.33	3.22	3.14	3.07	3.02
11	4.84	3.98	3.59	3.36	3.20	3.09	3.01	2.95	2.90
12	4.75	3.89	3.49	3.26	3.11	3.00	2.91	2.85	2.80
13	4.67	3.81	3.41	3.18	3.03	2.92	2.83	2.77	2.71
14	4.60	3.74	3.34	3.11	2.96	2.85	2.76	2.70	2.65
15	4.54	3.68	3.29	3.06	2.90	2.79	2.71	2.64	2.59
16	4.49	3.63	3.24	3.01	2.85	2.74	2.66	2.59	2.54
17	4.45	3.59	3.20	2.96	2.81	2.70	2.61	2.55	2.49
18	4.41	3.55	3.16	2.93	2.77	2.66	2.58	2.51	2.46
19	4.38	3.52	3.13	2.90	2.74	2.63	2.54	2.48	2.42
20	4.35	3.49	3.10	2.87	2.71	2.60	2.51	2.45	2.39
21	4.32	3.47	3.07	2.84	2.68	2.57	2.49	2.42	2.37
22	4.30	3.44	3.05	2.82	2.66	2.55	2.46	2.40	2.34
23	4.28	3.42	3.03	2.80	2.64	2.53	2.44	2.37	2.32
24	4.26	3.40	3.01	2.78	2.62	2.51	2.42	2.36	2.30
25	4.24	3.39	2.99	2.76	2.60	2.49	2.40	2.34	2.28
26	4.23	3.37	2.98	2.74	2.59	2.47	2.39	2.32	2.27
27	4.21	3.35	2.96	2.73	2.57	2.46	2.37	2.31	2.25
28	4.20	3.34	2.95	2.71	2.56	2.45	2.36	2.29	2.24
29	4.18	3.33	2.93	2.70	2.55	2.43	2.35	2.28	2.22
30	4.17	3.32	2.92	2.69	2.53	2.42	2.33	2.27	2.21
40	4.08	3.23	2.84	2.61	2.45	2.34	2.25	2.18	2.12
60	4.00	3.15	2.76	2.53	2.37	2.25	2.17	2.10	2.04
120	3.92	3.07	2.68	2.45	2.29	2.17	2.09	2.02	1.96
∞	3.84	3.00	2.60	2.37	2.21	2.10	2.01	1.94	1.88

Lampiran 17

Tabel Harga qDerajat kepercayaan (α) = 0.05

Error df	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	17.97	26.98	32.82	37.08	40.41	43.12	45.40	47.36	49.07
2	6.08	8.33	9.80	10.88	11.74	12.44	13.03	13.54	13.99
3	4.50	5.97	6.82	7.50	8.04	8.48	8.85	9.18	9.46
4	3.93	5.04	5.76	6.29	6.71	7.05	7.35	7.60	7.83
5	3.64	4.60	5.22	5.67	6.03	6.33	6.58	6.80	6.99
6	3.46	4.34	4.90	5.30	5.63	5.90	6.12	6.32	6.49
7	3.34	4.16	4.68	5.06	5.36	5.61	5.82	6.00	6.16
8	3.26	4.04	4.53	4.89	5.17	5.40	5.60	5.77	5.92
9	3.20	3.95	4.41	4.76	5.02	5.24	5.43	5.59	5.74
10	3.15	3.88	4.33	4.65	4.91	5.12	5.30	5.46	5.60
11	3.11	3.82	4.26	4.57	4.82	5.03	5.20	5.35	5.49
12	3.08	3.77	4.20	4.51	4.75	4.95	5.12	5.27	5.39
13	3.06	3.73	4.12	4.45	4.69	4.88	5.05	5.19	5.32
14	3.03	3.70	4.11	4.41	4.64	4.83	4.99	5.13	5.25
15	3.01	3.67	4.08	4.37	4.59	4.78	4.94	5.08	5.20
16	3.00	3.65	4.05	4.33	4.56	4.74	4.90	5.03	5.15
17	2.98	3.63	4.02	4.30	4.52	4.70	4.86	4.99	5.11
18	2.97	3.61	4.00	4.28	4.49	4.67	4.82	4.96	5.07
19	2.96	3.59	3.98	4.25	4.47	4.65	4.79	4.92	5.04
20	2.95	3.58	3.96	4.23	4.45	4.62	4.77	4.90	5.01
24	2.92	3.53	3.90	4.17	4.37	4.54	4.68	4.81	4.92
30	2.89	3.49	3.85	4.10	4.30	4.46	4.60	4.72	4.87
40	2.86	3.44	3.79	4.04	4.23	4.39	4.52	4.63	4.73
60	2.83	3.40	3.74	3.98	4.16	4.31	4.44	4.55	4.65
120	2.80	3.36	3.68	3.92	4.10	4.24	4.36	4.47	4.56
∞	2.77	3.31	3.63	3.86	4.03	4.17	4.29	4.39	4.47