

**PENINGKATAN LAJU DISOLUSI PREDNISON
MELALUI PEMBENTUKAN DISPERSI PADAT
DENGAN POLIVINILPIROLIDON**

SKRIPSI



Oleh :

NUR ENDAH PURNOMO

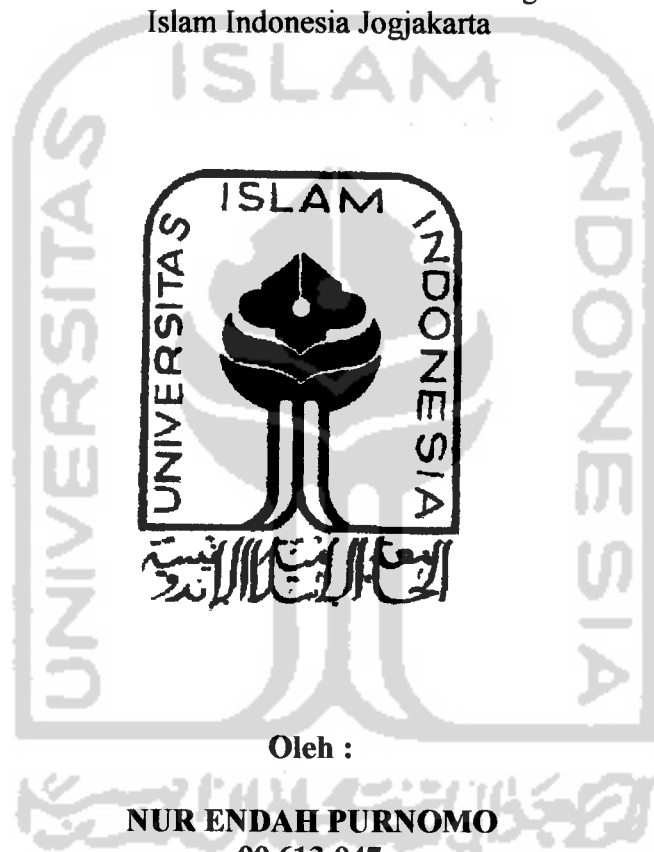
00 613 047

**JURUSAN FARMASI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA
JOGJAKARTA
JULI 2004**

**PENINGKATAN LAJU DISOLUSI PREDNISON
MELALUI PEMBENTUKAN DISPERSI PADAT
DENGAN POLIVINILPIROLIDON**

SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai gelar Sarjana Farmasi (S.Farm.)
Program Studi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas
Islam Indonesia Jogjakarta



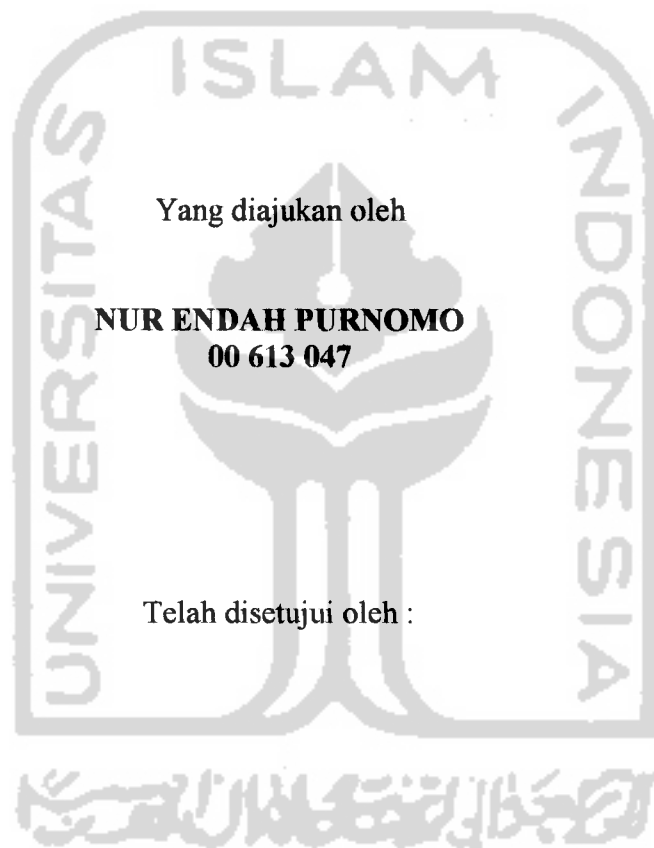
Oleh :

NUR ENDAH PURNOMO
00 613 047

**JURUSAN FARMASI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA
JOGJAKARTA
JULI 2004**

SKRIPSI

**PENINGKATAN LAJU DISOLUSI PREDNISON
MELALUI PEMBENTUKAN DISPERSI PADAT
DENGAN POLIVINILPIROLIDON**



Yang diajukan oleh

NUR ENDAH PURNOMO
00 613 047

Telah disetujui oleh :

Pembimbing Utama

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Yandi Syukri'. The signature is stylized and somewhat abstract, with a large loop at the beginning and a horizontal line extending to the right.

Yandi Syukri, M.Si., Apt

SKRIPSI

**PENINGKATAN LAJU DISOLUSI PREDNISON
MELALUI PEMBENTUKAN DISPERSI PADAT
DENGAN POLIVINILPIROLIDON**

Oleh :

**NUR ENDAH PURNOMO
00 613 047**

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi
Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Universitas Islam Indonesia

Tanggal : 14 Juli 2004

Ketua Penguji,



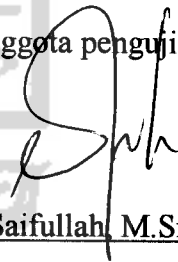
Yandi Syukri, M.Si., Apt

Anggota penguji,



Drs. Mufrod, M.Sc., Apt

Anggota penguji,



T.N. Saifullah, M.Si., Apt

Mengetahui
Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Universitas Islam Indonesia



Jako Nugraha, M.Si.

Karya kecilku ini kupersembahkan.....

Untuk yang paling terkasih dan tercinta bapak dan mama

Ma,.....

*tak terkatakan rasa terima kasihku
telah menjadi ibu, sahabat, teman, saudara bagaimanapun adanya aku
yang selalu mencintai aku diatas segalanya*

Satria Ary,.....

*darimu aku banyak belajar tentang hidup
dari yang aku tidak mengerti menjadi mengerti
semua perbaikan diriku adalah berawal darimu
'tersenyumlah untukku hari ini dimanapun kamu berada'*

Iput, Oik, Ayix, Mega, Nora, Yanti, Inggar, Ari,.....

*orang-orang hebat yang telah dianugerahkan Allah
yang tak pernah lelah sayangi aku
yang tak pernah bosan jadi sahabatku*

*Cowok-cowok ganteng & cewek-cewek ayu SL-19 atas segala memori indah
Teman-teman seperjuangan di Lab. Tekfar Tina, Umi, Eka, Dania, Amel, Vivi*

All the people in "Nganggrung Indah" community

Dan teman-temanku yang tidak bisa disebutkan satu persatu

serta Almamaterku



2. Bapak Jaka Nugraha, M.Si., selaku Dekan FMIPA UII atas kontribusinya dalam menyediakan fasilitas untuk melakukan penelitian di fakultas MIPA ini.
3. Segenap Dosen Pengajar jurusan Farmasi UII atas ajaran ilmu yang sangat bermanfaat bagi penyelesaian skripsi ini
4. Bapak Hartanto selaku laboran Laboratorium Teknologi Farmasi atas sumbangan pemikiran selama penulis melakukan penelitian
5. PT. Erela Semarang atas bantuan bahan baku berupa Prednison murni
6. PT. Merck Tbk. Jakarta atas bantuan bahan baku Polivinilpirolidon
7. Semua pihak yang telah membantu penulis dalam menyelesaikan skripsi ini yang tidak dapat disebutkan satu per satu

Tentunya masih banyak kekurangan dan kekeliruan sehingga penulis akan menerima segala masukan, kritik dan saran yang membangun dari para pembaca untuk menyempurnakan penulisan skripsi ini.

Akhir kata, penulis mengharapkan agar skripsi ini dapat dimanfaatkan sebesar-besarnya sebagai tambahan ilmu pengetahuan bagi semua pihak yang membutuhkannya. Amin.

Jogjakarta, Juli 2004

Penulis

Nur Endah Purnomo

	Halaman
BAB III. METODE PENELITIAN	20
A. Alat dan bahan	20
B. Jalannya Penelitian	21
C. Analisis Hasil	25
BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN	26
A. Analisis Hasil Dispersi Padat Dengan Spektrofotometri Inframerah	26
B. Uji Disolusi	31
BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN	39
A. Kesimpulan	39
B. Saran	39
DAFTAR PUSTAKA	40
LAMPIRAN	



DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Skema proses disintegrasi, disolusi dan absorpsi obat.....	5
Gambar 2. Susunan kristal larutan padat.....	13
Gambar 3. Rumus bangun prednison.....	17
Gambar 4. Rumus bangun polivinilpirolidon.....	18
Gambar 5. Skematika jalannya penelitian.....	21
Gambar 6. Spektra inframerah prednison.....	26
Gambar 7. Spektra inframerah PVP.....	27
Gambar 8. Spektra inframerah hasil dispersi padat prednison-PVP 50%:50%.....	27
Gambar 9. Delokalisasi elektron Prednison dan PVP.....	29
Gambar 10. Pembentukan ikatan kompleks Prednison dengan PVP.....	30
Gambar 11. Spektrum UV untuk penentuan panjang gelombang serapan maksimum prednison.....	31
Gambar 12. Grafik kurva baku prednison dibaca pada panjang gelombang serapan maksimum.....	32
Gambar 13. Grafik hubungan antara waktu dengan kadar obat terdisolusi...	33

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Sertifikat analisis Prednison.....	43
Lampiran 2. Sertifikat analisis Polivinilpirolidon.....	44
Lampiran 3. Contoh perhitungan kadar prednison terdissolusi hasil uji disolusi	47
Lampiran 4. Contoh perhitungan DE_{10} , DE_{20} dan DE_{30}	49
Lampiran 5. Contoh Analisis DE_{30} secara statistik	50



PENINGKATAN LAJU DISOLUSI PREDNISON MELALUI PEMBENTUKAN DISPERSI PADAT DENGAN POLIVINILPIROLIDON

INTISARI

Prednison merupakan bahan obat yang sangat sukar larut dalam air (1:1000). Dilakukan upaya untuk memodifikasi laju disolusinya, salah satunya dengan pembentukan dispersi padat menggunakan polivinilpirolidon (PVP). Dibuat 5 macam komposisi formula dengan perbandingan persentase berat antara prednison dan PVP yaitu 50%:50%; 40%:60%; 30%:70%; 20%:80%; 10%:90%. Sebagai formula pembanding digunakan prednison tunggal. Analisis kandungan gugus pada hasil dispersi padat menggunakan spektrofotometri inframerah. Laju disolusi pada masing-masing formula menggunakan alat uji disolusi metode keranjang dengan kecepatan putar 100 rpm dalam medium aquadest pada suhu $37 \pm 0,5^{\circ}$ C. Hasil uji disolusi dianalisis secara statistik. Hasil penelitian menunjukkan kenaikan kadar prednison terdisolusi pada formula I (50%:50%), formula II (40%:60%), formula III (30%:70%), formula IV (20%:80%) dan formula V (10%:90%) terhadap prednison tunggal berturut-turut adalah 13,22%; 55,84%; 67,017%; 141,29%; 41,507%. Hasil analisis secara statistik diketahui yang menunjukkan perbedaan bermakna terhadap prednison tunggal hanya pada DE₂₀ (%) dan DE₃₀ (%) formula 20%:80%. Pada DE₁₀ (%) sama sekali tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna.

Kata kunci : Disolusi, Dispersi Padat, Prednison, Polivinilpirolidon

THE INCREASING OF PREDNISON DISSOLUTION RATES BY FORMING SOLID DISPERSION WITH POLIVINILPIROLIDON

ABSTRACT

Prednisone is slightly soluble drug in water (1:1000). To modify the dissolution rates, solid dispersion was made by using polivinilpirolidon (PVP). Five formulas were made based on the comparison of prednisone and PVP i.e 50%:50%; 40%:60%; 30%:70%; 20%:80%; 10%:90%. Pure prednisone was used as a control formula. Dispersion solid mass obtained was analyzed using infrared spectrofometry. Dissolution rate of solid dispersion of all formula was conducted using basket method at 100 rpm, in aquadest medium with $37 \pm 0,5^{\circ}$ C. Data obtained from dissolution was analyzed statistically. Result showed that the increasing of dissolution rates from each formula I (50%:50%), formula II (40%:60%), formula III (30%:70%), formula IV (20%:80%) and formula V (10%:90%) than control formula were 13,22%; 55,84%; 67,017%; 141,29% 41,507%. After data was analyzed statistically it's known that only at DE₂₀ (%) and DE₃₀ (%) of 20%:80% formula solid dispersion formula has significantly difference than control formula. But, at DE₁₀ (%) didn't have significantly difference at all.

Key word : Dissolution, Solid Dispersion, Prednisone, Polivinilpirolidon

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Peningkatan kecepatan disolusi merupakan salah satu masalah dalam pengembangan produksi di industri farmasi. Obat yang sukar larut dalam air, kecepatan disolusi sangat mempengaruhi kecepatan absorpsi obat dalam cairan gastrointestinal. Makin cepat obat terlarut semakin cepat obat terabsorpsi.

Obat yang mudah larut dalam air mempunyai kecepatan disolusi yang relatif besar. Obat dengan kelarutan yang sangat kecil dalam air, kecepatan disolusi obat sangat rendah sehingga kecepatan disolusi menjadi langkah penentu dalam proses absorpsinya.

Prednison merupakan obat yang sangat sukar larut dalam air, menyebabkan kecepatan disolusinya kecil. Pembentukan dispersi padat merupakan salah satu upaya untuk meningkatkan kecepatan disolusi prednison. Tujuan penelitian ini adalah untuk melakukan preformulasi prednison- polivinilpirolidon dalam bentuk dispersi padat yang dapat meningkatkan laju disolusi prednison.

Polivinilpirolidon merupakan pembawa stabil yang larut dalam air dan telah banyak digunakan sebagai pembawa dalam dispersi padat (Chiou and Riegelman, 1971).

Bertolak dari pentingnya prednison sebagai obat anti inflamasi yang banyak digunakan, tetapi mempunyai kelarutan kurang baik, maka pembentukan dispersi padat obat tersebut perlu dikembangkan dalam upaya untuk menaikkan laju disolusi prednison.

Metode dispersi padat dengan menggunakan PVP sebagai bahan pendispersi telah banyak diteliti antara lain furosemid-PVP (Syukri, 2001); formulasi tablet furosemid-PVP (Triana, 2004); formulasi tablet glibenklamid-PVP (Happy, 2004); formulasi tablet prednison-PVP (Mulyanti,2004). Dari hasil penelitian tersebut ternyata metode dispersi padat dapat meningkatkan laju disolusi obat yang sukar larut dalam air.

Berdasarkan tujuan tersebut dilakukan usaha memodifikasi karakteristik pelarutan prednison dengan metode dispersi padat. Uji disolusi dilakukan untuk melihat gambaran peningkatan kelarutan prednison dan hasil interaksi prednison – PVP dievaluasi secara spektroskopi inframerah.

B. Perumusan Masalah

Penelitian ini diharapkan dapat menjawab permasalahan yang dirumuskan sebagai berikut :

1. Apakah pembentukan dispersi padat prednison–PVP dapat meningkatkan laju disolusi prednison secara bermakna pada berbagai variasi perbandingan persentase berat ?
2. Apakah terjadi pergeseran gugus fungsional dari hasil spektra inframerah antara prednison-PVP ?

C. Tujuan Penelitian

1. Mengetahui variasi perbandingan persentase berat dispersi padat prednison–PVP yang paling baik untuk meningkatkan laju disolusi prednison
2. Untuk mengetahui terjadinya pergeseran gugus fungsional pada hasil dispersi padat prednison-PVP



BAB II

STUDI PUSTAKA

A. Tinjauan Pustaka

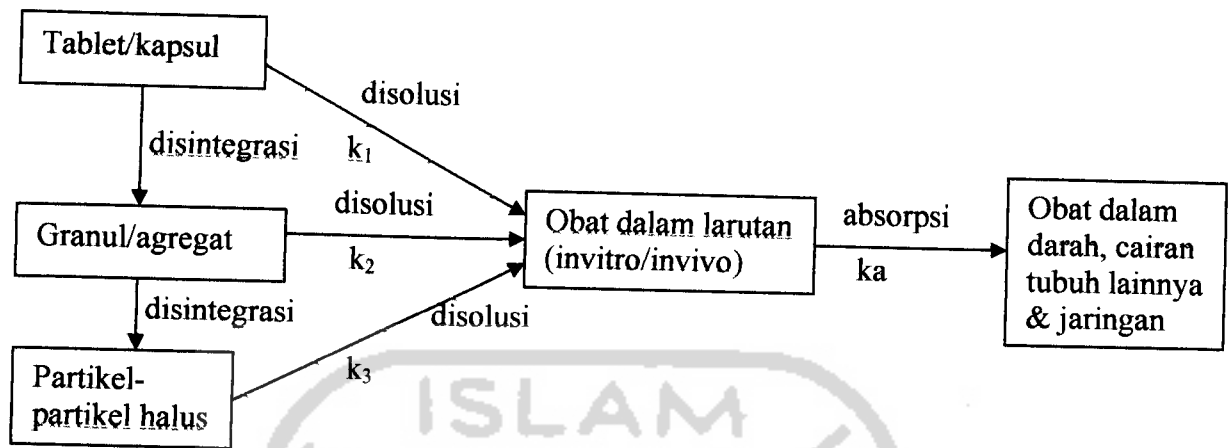
1. Disolusi

Disolusi didefinisikan sebagai proses suatu zat padat masuk ke dalam pelarut menghasilkan suatu larutan. Secara sederhana disolusi adalah proses zat padat melarut (Syukri, 2002).

Obat pada umumnya diabsorpsi melalui mekanisme difusi pasif. Pada mekanisme ini obat berdifusi dari daerah konsentrasi tinggi ke daerah konsentrasi rendah (Shargel and Yu, 1985). Untuk obat yang kelarutannya sangat kecil peningkatan kecepatan disolusi merupakan masalah pokok dalam pengembangan produksi di industri farmasi, karena obat yang demikian pada umumnya kecepatan disolusi menjadi langkah penentu dalam proses absorpsinya (Chiou and Riegelman, 1971).

Bila suatu tablet berada dalam cairan gastrointestinal, obat tersebut akan mengalami disintegrasi, deagregasi dan disolusi yang bisa berlangsung secara serentak, dengan syarat obat tersebut tidak dilapisi polimer atau matriks padatnya, hal tersebut dapat dinyatakan dengan rangkaian proses disintegrasi, disolusi dan absorpsi.

Secara skematis proses absorpsi obat dapat dilihat pada gambar 1 berikut ini :



Gambar 1. Skema proses disintegrasi, disolusi dan absorpsi obat (Wagner, 1971)

Skema pada gambar 1 menunjukkan bahwa proses disolusi dapat langsung terjadi dari bentuk tablet/kapsul, granul/agregat, maupun partikel halus zat aktif dengan tetapan kecepatan pelarutan masing-masing k_1 , k_2 dan k_3 dimana $k_1 < k_2 < k_3$. Perbedaan kecepatan pelarutan ini disebabkan karena ada perbedaan luas permukaan efektifnya yaitu luas permukaan zat padat yang dapat kontak langsung dengan medium atau pelarutnya. Setelah mengalami proses disolusi zat aktif dalam keadaan terlarut akan terabsorpsi dengan tetapan kecepatan k_a .

Apabila $k_a \gg (k_1 + k_2 + k_3)$, maka disolusi merupakan faktor penentu absorpsi zat aktif dalam tubuh, sehingga faktor-faktor yang mempengaruhi proses disolusi juga mempengaruhi proses absorpsi zat aktifnya. Noyes dan Whitney mempelajari proses disolusi secara kuantitatif dan dinyatakan sebagai berikut (Wagner, 1971) :

$$\frac{dC}{dt} = k(C_s - C_b) \dots\dots\dots 1)$$

dimana : $\frac{dC}{dt}$ = kecepatan pelarutan obat; k=tetapan kecepatan pelarutan;
 Cs=kelarutan jenuh obat dalam medium; Cb=banyak bahan obat yang larut dalam
 medium pada waktu t

Faktor-faktor yang mempengaruhi laju disolusi obat (Leeson and Cartensen, 1974; Wurster and Taylor, 1965; Parrot, 1971; Thuladar, *et al.*, 1983) yaitu :

a. Faktor sifat fisika-kimia obat

1) Polimorfi

Umumnya polimorfi metastabil mempunyai kecepatan pelarutan lebih tinggi daripada bentuk stabilnya (Thuladhar, *et al.*, 1983).

2) Bentuk hidrat dan anhidrat

Bentuk hidrat dan anhidrat dapat mempengaruhi kecepatan disolusi obat tetapi pengaruhnya tidak dapat dipastikan. Roller membandingkan kecepatan disolusi kalsium sulfat bentuk hidrat dan anhidrat. Kalsium sulfat bentuk anhidrat mempunyai laju disolusi yang lebih tinggi daripada bentuk hidratnya, namun pada kondisi tertentu bentuk hidrat mempunyai kecepatan disolusi yang lebih tinggi (Wurster and Taylor, 1965).

3) Ukuran partikel

Faktor yang mempengaruhi luas kontak muka padatan cairan yaitu partikel semakin kecil ukuran partikel suatu bahan obat, maka luas permukaan obat yang kontak langsung dengan medium semakin besar sehingga laju disolusinya semakin besar (Thuladhar *et al.*, 1983).

b. Faktor peralatan dan kondisi percobaan

1) Intensitas pengadukan

Wurster dan Taylor (1965) mengemukakan persamaan :

$$K = a (N)^b \quad \dots\dots\dots 2)$$

dimana : K=kecepatan disolusi; N=kecepatan pengadukan; a dan b= konstanta

semakin cepat pengadukan gerakan cairan semakin cepat sehingga laju disolusinya semakin besar.

2) Komposisi cairan pelarut

Kecepatan pelarutan suatu zat akan berbeda-beda pada medium yang berbeda (Leeson and Cartensen, 1974).

3) Tegangan permukaan

Turunnya tegangan permukaan akan menaikkan kecepatan pelarutan (Leeson and Cartensen, 1974).

4) Temperatur percobaan

Kecepatan pelarutan menjadi semakin tinggi dengan naiknya temperatur (Parrot, 1971).

5) pH

Kenaikan pH medium akan menaikkan kecepatan disolusi obat-obat yang bersifat asam lemah (Cartensen, 1974).

c. Faktor-faktor yang berhubungan dengan formulasi dan pembuatan sediaan

1) Jenis dan kuantitas bahan tambahan yang digunakan bahan pengisi, pelicin dan pengikat (Parrot, 1971).

2) Tekanan kompresi

Apabila tekanan kompresi diperbesar, maka laju disolusinya semakin kecil (Leeson and Cartensen, 1974).

2. Dispersi Padat

a. Tinjauan umum

Metode dispersi padat pertama kali dikerjakan oleh Sekiguchi dan Obi pada tahun 1961 guna untuk meningkatkan kecepatan disolusi dan absorpsi suatu obat yang sukar larut dalam air. Hal tersebut dikerjakan dengan cara membentuk campuran eutektik antara bahan obat dengan bahan pembawa yang sesuai dan mudah menguap. Kemudian diikuti dengan penguapan bahan pembawa secara cepat. Tahun 1965, Tachibana dan Nakamura menggunakan metode dispersi koloidal berair untuk β - karoten dengan menggunakan polimer yang larut dalam air seperti polivinilpirolidon dengan cara melarutkan bahan obat dan polimer pembawa ke dalam pelarut yang sesuai dan kemudian pelarutnya diuapkan sampai benar-benar kering (Chiou and Riegelman, 1970).

Tahun 1966, Mayershon dan Gibaldi menunjukkan bahwa kecepatan disolusi griseofulvin secara nyata meningkat ketika didispersikan dalam polivinilpirolidon

besar serta adanya kemungkinan pelarut mempengaruhi stabilitas kimia bahan obat. Selain itu, dapat pula timbul adanya kemungkinan kesulitan dalam menguapkan pelarut secara sempurna, pemilihan pelarut yang sesuai dan adanya kemungkinan pelarut mempengaruhi stabilitas kimia bahan obat.

3) Metode Pelarutan-Peleburan (*Melting-Solvent Method*)

Pembuatan dispersi padat dikerjakan dengan melarutkan terlebih dahulu bahan obat ke dalam pelarut yang sesuai, kemudian larutan dicampur dengan PEG 6000 dan dikerjakan pada temperatur di bawah 70°C , tanpa menguapkan pelarutnya. Chiou menggunakan metode ini untuk membuat dispersi padat spinolakton-PEG 6000 (Chiou and Riegelman, 1971).

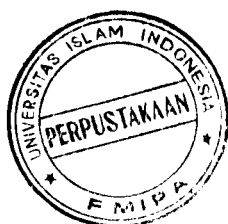
c. Klasifikasi dispersi padat

Klasifikasi dispersi padat berdasarkan mekanisme pelepasan obat dibagi menjadi 6 bagian menurut Chiou dan Riegelman (1971) :

1) Campuran eutektik sederhana (*Simple eutectic mixture*)

Sediaan ini diperoleh dari metode peleburan dari obat dan pembawa direkristalisasi secara simultan dalam suatu ukuran partikel yang kecil sehingga terjadi peningkatan luas permukaan. Faktor-faktor yang berperan dalam peningkatan laju disolusi suatu obat pada campuran eutektik adalah :

- a. Peningkatan kelarutan obat jika pengurangan ukuran partikel padatnya sampai pada tingkat molekuler.



Ketersediaan obat tergantung pada kelarutan, konstanta disosiasi dan kecepatan absorpsi intrinsik dari kompleks yang terbentuk.

6) Kombinasi 1 – 5

Merupakan kombinasi dari kelima tipe yang ada.

d. Metode Analisis Pembentukan Kompleks Hasil Dispersi Padat

Dari beberapa metode untuk analisis pembentukan kompleks, menurut Chiou dan Riegelman (1971) yang paling sering dilakukan antara lain: metode mikroskopik, spektrum inframerah, difraksi sinar X, analisis termal, termodinamika dan laju disolusi.

1) Metode Mikroskopik

Mikroskop telah banyak digunakan untuk meneliti bentuk polimorfi dan morfologi hasil dispersi padat. Partikel-partikel halus dari kristalisasi matriks polivinilpirolidon yang berbentuk glassy bisa dibaca dengan menggunakan mikroskop polarisasi. Studi hasil dispersi asam iopanoik-PVP dilakukan dengan menggunakan mikroskop elektron resolusi tinggi.

2) Spektroskopi

Biasa digunakan spektroskopi inframerah untuk menganalisis gugus fungsi yang terbentuk antara β -karoten dengan PVP sebagai pembawa. Spektra hasil dispersi β -karoten menyamai spektra hasil pelarutan β -karoten pada pelarut organik. Hal ini menunjukkan bahwa β -karoten terdispersi secara molekuler pada pembawanya.

3. Inframerah

Hampir setiap senyawa yang memiliki ikatan kovalen, apakah senyawa organik atau anorganik, akan menyerap berbagai frekuensi radiasi elektromagnetik dalam daerah spektrum inframerah. Daerah spektrum elektromagnetik inframerah terletak pada panjang gelombang yang lebih panjang bila dibandingkan dengan daerah sinar tampak, yang terletak dari panjang gelombang sekitar 400 nm hingga 800 nm ($1\text{ nm} = 10^{-9}\text{ m}$), tetapi terletak pada panjang gelombang yang lebih pendek daripada gelombang mikro, yang mempunyai panjang gelombang lebih besar daripada 1 nm (Sastrohamidjojo, 1992).

Radiasi inframerah dapat dibedakan menjadi daerah inframerah dekat (panjang gelombang $0,780\ \mu\text{m} - 2,5\ \mu\text{m}$ / bilangan gelombang $14.290 - 4000\ \text{cm}^{-1}$); daerah inframerah sedang (panjang gelombang $2,5\ \mu\text{m} - 15\ \mu\text{m}$ / bilangan gelombang $4000 - 666\ \text{cm}^{-1}$); daerah inframerah jauh (panjang gelombang $15\ \mu\text{m} - 50\ \mu\text{m}$ / bilangan gelombang $700 - 200\ \text{cm}^{-1}$). Yang paling banyak digunakan adalah radiasi inframerah pada daerah sedang (Silverstein, 1986).

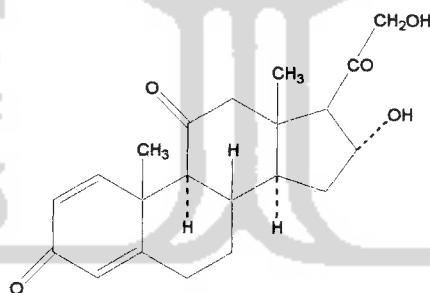
Bila sinar inframerah dilewatkan melalui cuplikan senyawa organik, maka sejumlah energi dengan frekuensi tertentu akan diserap sedangkan energi dengan frekuensi lain diteruskan atau ditransmisikan tanpa diserap (Sastrohamidjojo, 2001).

Spektrofotometri inframerah digunakan baik untuk analisa kualitatif maupun kuantitatif. Kegunaan yang paling penting dari spektroskopi inframerah adalah untuk identifikasi senyawa organik yang memiliki spektra yang kompleks dan mempunyai

sejumlah maksimal dan minimal yang dapat digunakan untuk perbandingan spektra molekul organik. Spektra inframerah tiap senyawa organik mempunyai spektra yang khas dan spektra tersebut tidak sama dengan spektra inframerah senyawa organik lain (Sastrohamidjojo, 2001).

4. Prednison

Prednison mempunyai rumus molekul $C_{21}H_{26}O_5$ dengan berat molekul 358,43. Pemerian berupa serbuk hablur putih atau praktis putih, tidak berbau; melebur pada suhu $230^{\circ}C$ disertai peruraian. Sangat sukar larut dalam air; sukar larut dalam etanol, dalam kloroform, dalam dioksan dan dalam methanol (Anonim, 1995). Rumus bangun prednison dapat dilihat pada gambar 3 berikut :



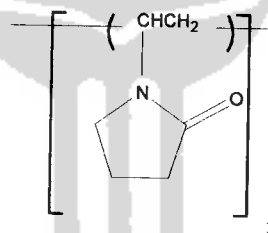
Gambar 3. Rumus bangun prednison (Anonim, 1995).

Prednison merupakan suatu kortikosteroid sintetis yang digunakan untuk menekan sistem imun dan inflamasi. Mekanisme kerja prednison adalah mencegah respon vaskular (dilatasi kapiler) dan meningkatkan permeabilitas vascular yang secara normal menyebabkan udem dan bengkak pada jaringan.

Sebagai immunosupresan, mekanisme kerja obat ini adalah dengan menghambat fungsi limfosit yang akan berpengaruh pada sistem humoral dan imunitas sel. Dan sebagai anti inflamasi, mekanisme obat ini adalah dengan menghambat efek dari sintesis prostaglandin (Aronson dan Grahame, 1992).

5. Polivinilpirolidon (PVP)

PVP merupakan hasil polimerasi 1-vinilpirolidin-2-one dalam berbagai bentuk polimer dengan rumus molekul $(C_6H_9NO)_n$ dan bobot molekul berkisar antara 10.000 sampai 70.000. Nama lain dari polivinilpirolidon adalah povidone, koll, plasdone dan PVP. Rumus bangun polivinilpirolidon adalah sebagai berikut:



Gambar 4. Rumus bangun polivinilpirolidon (Anonim, 1986)

Polivinilpirolidon berupa serbuk putih atau putih kekuningan, tidak berbau atau berbau lemah, tidak berasa dan higroskopis, dengan data kelarutan sebagai berikut mudah larut dalam air dan beberapa pelarut organik seperti etanol, metanol dan kloroform (Anonim, 1999).

Secara kimia polivinilpirolidon merupakan zat tambahan (ekspien) yang inert dan tidak toksik, serta tidak bersifat antigenik dan tidak mengganggu susunan antibodi dalam tubuh. Kelarutannya dalam air lebih dari 60%.

Polivinilpirolidon digunakan dalam teknologi farmasi sebagai bahan pendispersi dan bahan pembawa obat dalam konsentrasi 10-25% juga digunakan sebagai bahan pengikat pada sediaan tablet pada konsentrasi 0,5-5% (Anonim, 1986).

B. Landasan Teori

Prednison merupakan bahan obat yang sangat sukar larut dalam air. Oleh karena itu dilakukan modifikasi karakteristik kelarutan prednison pada tahap preformulasi dengan teknik dispersi padat. Dengan teknik dispersi padat akan menyebabkan berkurangnya ukuran partikel yang akan memperluas kontak dengan saluran cerna sehingga memberikan laju disolusi yang tinggi. Laju disolusi meningkat karena terjadi ikatan kompleks yang ditandai dengan terjadinya pergeseran gugus fungsi pada spektra inframerah antara bahan obat dengan bahan pendispersinya dan juga ditandai dengan terjadinya peningkatan pada nilai DE (*Dissolution Efficiency*).

C. Hipotesis

Pembentukan dispersi padat antara prednison dengan bahan pembawa PVP dengan berbagai variasi perbandingan persentase berat akan meningkatkan laju disolusi prednison karena diperkirakan terjadi pergeseran gugus fungsional pada spektra inframerah antara prednison dengan PVP.

BAB III

METODE PENELITIAN

A. Alat dan bahan

1. Bahan

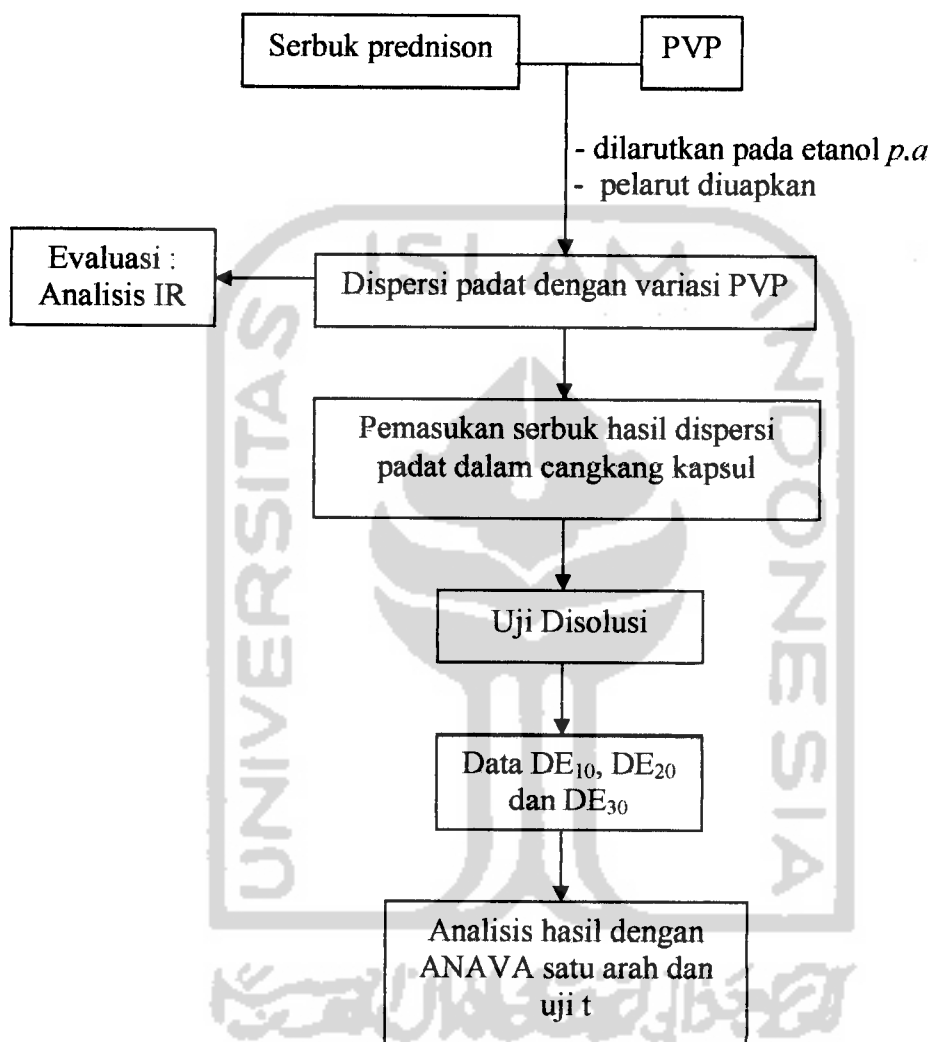
Bahan-bahan yang dipergunakan pada penelitian ini adalah serbuk prednison (kualitas farmasetik PT.Erela) dan serbuk PVP (kualitas farmasetik PT.Merck Tbk). Pelarut yang digunakan adalah etanol *p.a* dan aqua destilata.

2. Alat

Alat-alat yang dipergunakan adalah seperangkat alat gelas; cawan porselin; ayakan; mortir dan stamper; timbangan analitik; lemari pengering; seperangkat alat spektrofotometer UV (Genesis 10); seperangkat alat spektrofotometer inframerah (Shimadzu); seperangkat alat uji disolusi (Erweka DT 708).

B. Jalannya Penelitian

Jalannya penelitian dapat dilihat pada skema gambar 5 dibawah ini :



Gambar 5. Skematika jalannya penelitian

1. Analisis hasil dispersi padat dengan spektrofotometri infra merah.

Bahan uji yang terdiri dari serbuk prednison murni, PVP murni, dan serbuk dispersi padat prednison-PVP 1:1 digerus dalam mortir dari porselin bersama serbuk halus KBr yang kering dengan perbandingan 1:200 jika alat menggunakan prisma sebagai monokromator atau 1:300 jika alat menggunakan kisi sebagai monokromator. Bahan uji dimasukkan dalam cetakan pellet dan ditekan dengan alat penekan hidrolik dengan tekanan 5 ton selama 3 menit. Pellet dengan diameter 12,5 mm selanjutnya diletakkan pada sel sampel, dan direkam serapannya pada bilangan gelombang 4000-500 cm^{-1} .

2. Pembuatan dispersi padat prednison-polivinilpirolidon.

Ditimbang secara seksama serbuk prednison murni dan bahan pembawa PVP dengan desain formula persentase perbandingan berat antara prednison dan PVP seperti yang tertera pada tabel I.

Tabel I. Perbandingan jumlah prednison dan PVP

No	Perbandingan presentase berat		Prednison (mg)	PVP (mg)
1	50%	50%	500	500
2	40%	60%	500	750
3	30%	70%	500	1150
4	20%	80%	500	2000
5	10%	90%	500	4500

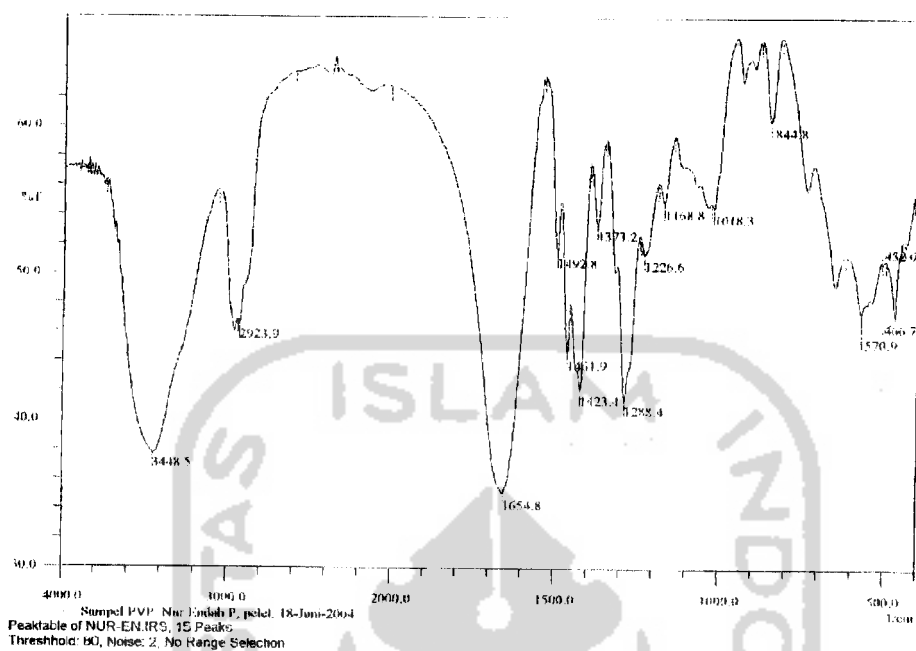
Sistem dispersi padat dibuat dengan melarutkan prednison dalam etanol *p.a* sampai larut demikian juga dengan polivinilpirolidon, selanjutnya disimpan

b. Pembuatan kurva baku prednison

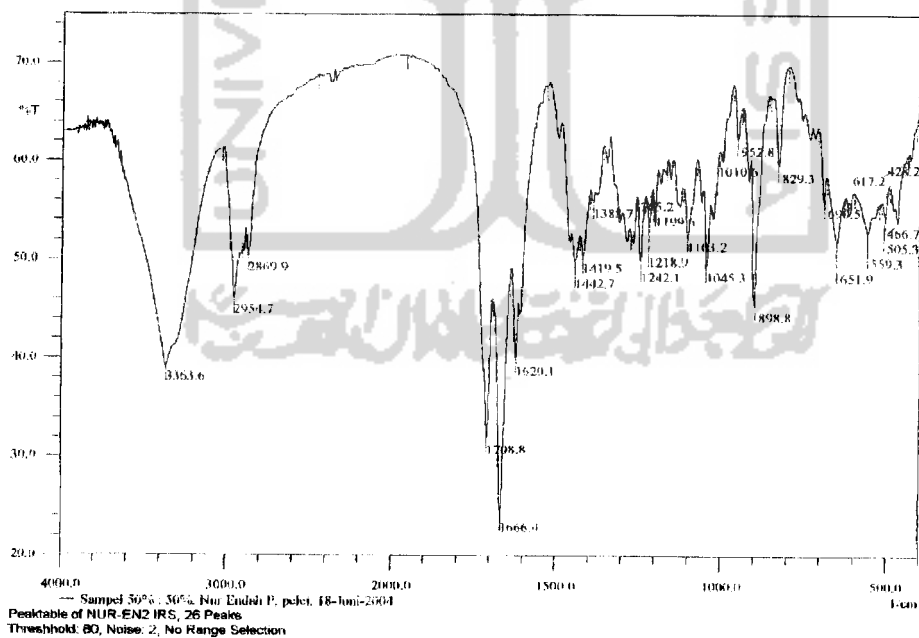
Dibuat larutan seri kadar prednison dalam medium disolusi, Dari larutan stok prednison diambil volume tertentu dan diencerkan sehingga diperoleh suatu seri kadar 6 $\mu\text{g/ml}$, 8 $\mu\text{g/ml}$, 10 $\mu\text{g/ml}$, 12 $\mu\text{g/ml}$, 14 $\mu\text{g/ml}$ dan 16 $\mu\text{g/ml}$. Kemudian ditentukan serapannya pada panjang gelombang serapan maksimum menggunakan spektrofotometer UV dalam rentang 0,2-0,8.

c. Uji Disolusi

Dispersi padat prednison-PVP dalam sediaan kapsul dimasukkan ke dalam 500 ml medium disolusi yang suhunya diatur $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$, kemudian diputar dengan kecepatan 100 rpm. Larutan diambil sebanyak 5 ml pada menit ke 5, 10, 15, 20, 30 dan tiap pengambilan diganti larutan medium disolusi baru dengan volume yang sama dengan volume pengambilan. Kemudian diukur serapannya pada panjang gelombang serapan maksimum, dan kadar prednison terlarut ditentukan menggunakan kurva baku.



Gambar 7. Spektra inframerah PVP

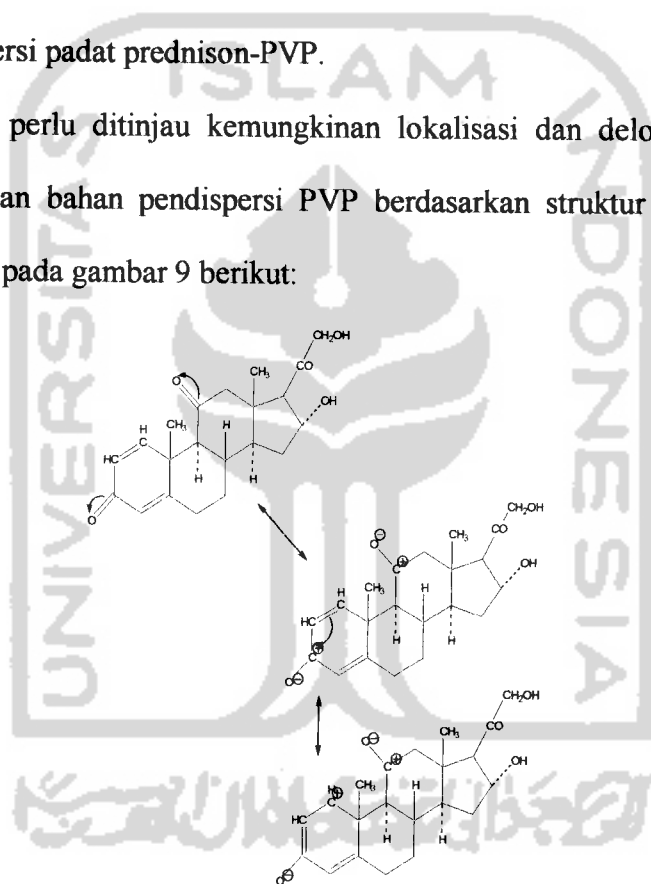


Gambar 8. Spektra inframerah hasil dispersi padat Prednison-PVP 50%:50%

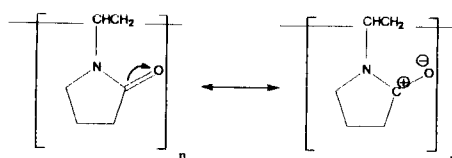
PVP. Semakin kuat ikatan antara obat dengan bahan pendispersinya akan menghasilkan pergeseran bilangan gelombang yang semakin besar.

Hasil dispersi padat prednison-PVP menghasilkan puncak gugus-gugus fungsional yang lebih kecil daripada prednison tunggal. Terbentuknya ikatan kompleks antara prednison dan PVP menyebabkan menurunnya jumlah puncak pada spektra hasil dispersi padat prednison-PVP.

Selain itu perlu ditinjau kemungkinan lokalisasi dan delokalisasi elektron pada prednison dan bahan pendispersi PVP berdasarkan struktur kimia keduanya yang dapat dilihat pada gambar 9 berikut:



Delokalisasi elektron pada Prednison

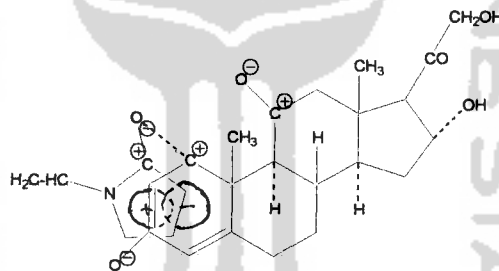


Delokalisasi elektron pada PVP

Gambar 9. Delokalisasi elektron Prednison dan PVP

Adanya O pada gugus prednison akan menarik elektron π pada ikatan rangkap karena O memiliki elektronegatifitas yang lebih tinggi daripada C (unsur yang atomnya cenderung menarik elektron) sehingga C mengalami delokalisasi dan menjadi lebih positif, akibatnya akan distabilkan oleh kelebihan elektron dari C pada ikatan rangkap tetangganya. Begitu juga dengan mekanisme resonansi gugus pada molekul PVP, O akan menarik elektron π pada ikatan rangkap sehingga C mengalami delokalisasi dan menjadi lebih positif.

Pergeseran spektra yang terjadi dapat menggambarkan interaksi prednison dengan bahan pendispersi PVP. Berikut adalah kemungkinan mekanisme interaksi antara prednison dengan PVP seperti yang dapat dilihat pada gambar 10 di bawah ini:

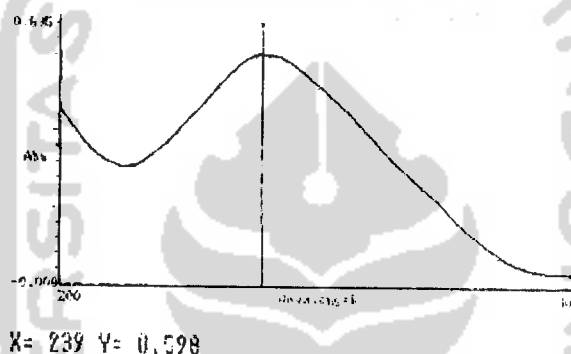


Gambar 10. Pembentukan ikatan kompleks Prednison dengan PVP

B. Uji Disolusi

1. Penetapan panjang gelombang serapan maksimum prednison

Panjang gelombang yang memberikan serapan maksimum pada prednison yaitu pada 239 nm. Hasil penetapan panjang gelombang serapan maksimum prednison dapat dilihat pada gambar 10 berikut :



Gambar 11. Spektrum UV untuk penetapan panjang gelombang serapan maksimum prednison

Panjang gelombang serapan maksimum tersebut akan digunakan untuk pembacaan absorbansi pada pembuatan kurva baku prednison. Pemilihan pembacaan absorbansi pada panjang gelombang tersebut didasarkan atas kelebihan yang berupa hasil yang tingkat sensitifitasnya tinggi (lebih peka), karena pada panjang gelombang maksimum tersebut kemungkinan adanya pengaruh interferensi dari zat lain yang terlarut adalah kecil.

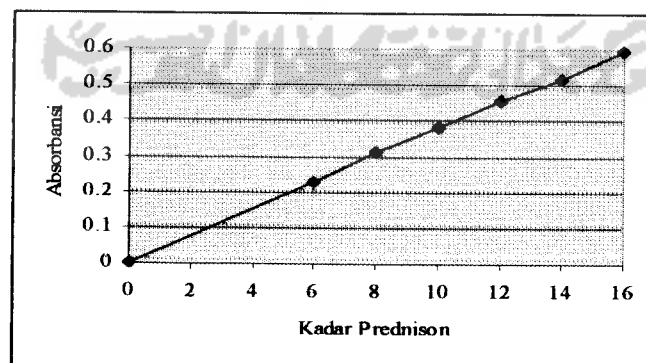
2. Pembuatan kurva baku prednison

Tabel IV. Hasil absorbansi seri kadar prednison pada panjang gelombang 239 nm

Kadar Prednison (μ g/ml)	Absorbansi
6	0.227
8	0.313
10	0.380
12	0.454
14	0.518
16	0.596

Hasil absorbansi pada tabel diatas dibuat kurva hubungan antara kadar prednison dengan absorbansi. Hasil analisis regresi linear kurva baku prednison diperoleh : $y = 0,036x + 0,016$ ($r = 0,999$) dengan $y =$ absorbansi larutan baku prednison ; $x =$ kadar larutan baku prednison; $r =$ koefisien korelasi.

Koefisien korelasi sebesar 0,999 menunjukkan adanya hubungan linear yang sangat baik antara x dan y . Nilai $r^2 = 0,99$; dapat dikatakan bahwa 99% diantara keragaman dalam nilai-nilai y dapat dijelaskan oleh hubungan linearnya dengan x atau dapat dikatakan juga hubungan antara kedua peubah itu kuat dan hubungan korelasi yang tinggi antara keduanya. Grafik kurva baku prednison seperti pada gambar 12 berikut:



Gambar 12. Grafik kurva baku prednison dibaca pada panjang gelombang serapan maksimum

Koefisien korelasi (r) juga menggambarkan sejauh mana titik-titik berkelompok disekitar sebuah garis lurus sehingga dapat disimpulkan bahwa ada korelasi positif yang tinggi antara peubah x dan peubah y karena titik-titik pada grafik mengikuti sebuah garis lurus dengan kemiringan positif.

3. Uji Disolusi

Penetapan kadar prednison terdisolusi dilakukan uji disolusi prednison tunggal dan hasil dispersi padat prednison-PVP, kemudian hasil persentase kadar prednison terdisolusinya dibandingkan diantara keduanya untuk melihat apakah ada peningkatan kelarutan antara prednison tunggal dengan hasil dispersinya dengan PVP. Hasil penelitian diperoleh kadar prednison terdisolusi sampai menit ke-30 seperti yang tertera pada tabel V dibawah ini.

Tabel V. Kadar prednison terdisolusi (%) sampai menit ke-30 dengan bahan pendispersi PVP

Waktu (menit)	Kadar prednison terdisolusi (%)					
	Tunggal	DP \pm SD 50%:50%	DP \pm SD 40%:60%	DP \pm SD 30%:70%	DP \pm SD 20%:80%	DP \pm SD 10%:90%
5	1,128 \pm 0,676	1,311 \pm 0,464	1,761 \pm 0,786	1,261 \pm 1,951	5,461 \pm 4,767	5,194 \pm 2,840
10	4,198 \pm 2,079	4,224 \pm 1,464	4,781 \pm 1,437	5,041 \pm 3,719	9,627 \pm 5,471	9,240 \pm 2,035
15	12,223 \pm 3,669	12,633 \pm 1,172	15,882 \pm 2,047	15,891 \pm 3,871	25,462 \pm 11,086	13,993 \pm 2,823
20	24,939 \pm 4,219	26,964 \pm 11,999	35,139 \pm 6,106	31,323 \pm 7,873	46,371 \pm 12,301	30,598 \pm 5,604
25	30,242 \pm 4,142	34,093 \pm 14,674	51,405 \pm 6,383	51,874 \pm 11,669	60,404 \pm 10,681	44,591 \pm 12,211
30	36,028 \pm 1,949	40,791 \pm 9,287	59,146 \pm 7,556	60,173 \pm 9,907	86,932 \pm 6,807	50,982 \pm 11,541

Keterangan : DP = dispersi padat

Peningkatan laju disolusi dapat terlihat semakin meningkat apabila kadar PVPnya juga semakin besar. Kenaikan kadar prednison terdisolusi pada DP I, DP II, DP III, DP IV dan DP V berturut-turut adalah 13,22%; 55,84%; 67,017%; 141,29% 41,507%.

Pada perbandingan 10%:90% laju disolusi prednison kembali turun namun masih diatas laju disolusi prednison tunggal. Dapat juga dikatakan bahwa kelarutan prednison meningkat dengan naiknya kadar PVP, tetapi sampai batas tertentu peningkatan kadar PVP tidak lagi dapat meningkatkan laju disolusi prednison. Hal ini disebabkan oleh berubahnya sifat PVP sebagai matriks yang berbentuk gel yang dapat menjerat zat aktif sehingga memperlambat pelepasan zat aktif dari sediaan obatnya dan mengakibatkan kelarutannya menjadi rendah yang kemudian akan terjadi penurunan terhadap laju disolusi obat.

Prednison setelah terkena air dengan adanya PVP akan membentuk gel sehingga prednison akan terjebak dalam gel yang terbentuk, karena terjebak dalam gel maka prednison harus berdifusi melewati gel. Pada kadar 10%:90% jumlah PVP jauh lebih besar daripada prednison maka prednison harus melewati gel atau membran yang terbentuk dari PVP yang semakin tebal pula sehingga jumlah prednison yang terdisolusi akan menurun.

PVP dapat berfungsi sebagai bahan pengikat, maka semakin besar kadar PVP ikatan antar partikel akan semakin kuat dan zat aktif akan susah melarut dalam medium disolusinya sehingga laju disolusinya juga akan turun akan tetapi karena

proses dispersi padat menyebabkan terjadinya pengecilan ukuran partikel maka dengan ukuran partikel yang kecil akan tetap menyebabkan terjadi peningkatan laju disolusi, namun peningkatannya tidak lagi sebaik yang dihasilkan pada kadar 20%:80%.

Pada persentase kadar 50%:50% sampai dengan 30%:70% terjadi peningkatan laju disolusi prednison yang relatif hampir sama, artinya peningkatan laju disolusi prednison linear terhadap penambahan persentase berat PVP.

Pada prinsipnya dispersi padat dilakukan untuk merubah partikel zat padat menjadi partikel terlarut yang lebih kecil. Pengecilan ukuran partikel tersebut maka luas permukaan partikel yang kontak langsung dengan medium disolusi akan bertambah besar, sehingga jumlah obat yang terlarut bertambah banyak dan pada akhirnya akan meningkatkan laju disolusi bahan obat. Jadi secara umum, dispersi padat dapat meningkatkan laju disolusi suatu obat. Dan hal ini juga berlaku untuk penelitian ini.

Pembentukan dispersi padat dengan metode pelarutan tentunya akan merubah partikel zat padat menjadi partikel terlarut lebih kecil. Partikel bahan obat yang terperangkap didalam bahan pendispersi akan mencegah bergabungnya kembali partikel obat dan apabila dilarutkan dalam air akan terdispersi dalam keadaan molekuler.

Dari hasil persentase kadar prednison terdisolusi, maka dilanjutkan dengan mencari nilai DE_{10} , DE_{20} , DE_{30} antara prednison tunggal dan hasil dispersi padat

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

A. Kesimpulan

Dari hasil penelitian yang telah dilakukan dapat diambil kesimpulan:

1. Pembentukan dispersi padat antara prednison-PVP mampu meningkatkan laju disolusi prednison secara bermakna dan peningkatan laju disolusi prednison dengan pembentukan dispersi padat yang paling besar adalah pada perbandingan persentase berat prednison-PVP 20%:80% yaitu sebesar 141,29%. Untuk perbandingan persentase berat prednison-PVP 50%:50%, 40%:60%, 30%:70%, 10%:90% berturut-turut adalah 13,22%; 55,84%; 67,017%; 41,507%.
2. Spektra inframerah hasil dispersi padat prednison-PVP 50%:50% menunjukkan adanya pergeseran gugus fungsional pada spektra inframerah yang menunjukkan adanya interaksi molekuler antara prednison dengan PVP.

B. Saran

Diharapkan untuk penelitian selanjutnya :

1. Dilakukan uji Bioavailibility untuk mengetahui efek laju disolusi prednison terhadap absorpsi prednison
2. Mencari kemungkinan bahan pendispersi lain yang juga mampu meningkatkan kelarutan prednison

- G., 19
g Intel
- E., an
- Malone, M.H., Hochman, H.I., and Nieforth, K.A., 1966, Dexocholic Acid Enhancement of Orally Administered Reserpine, *J.Pharm.Sci.*, 55, 972-974
- Mulyanti, E., 2004, Pengembangan Formulasi Tablet Prednison Secara Kempa Langsung Dengan Teknik Dispersi Padat, *Skripsi*, UII, Jogjakarta
- Noviandi, Y., 1998, Peningkatan Kecepatan Disolusi Intrinsik Propifenazon Melalui Pembentukan Dispersi Padat Dengan Paracetamol, *Skripsi*, UGM, Jogjakarta
- Parrot, E.L., 1971, *Pharmaceutical Technology Fundamental Pharmaceutics*, 3rd Ed., Burgess Publishing Company, Minneapolis, 62-75
- Sastrohamidjojo, H., 1992, *Spektroskopi Inframerah*, Percetakan Liberty Jogjakarta, Jogjakarta, 1
- Sastrohamidjojo, H., 2001, *Spektroskopi*, Liberty, Jogjakarta, 45-82
- Shargel, L., and Yu, A.B.C., 1999, *Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics Fourth Edition*, Medical Publishing Division, New York, 129
- Silverstein, Baster and Morrill, 1986, *Penyidikan Spektrometri Senyawa Organik*, Ed.4, diterjemahkan oleh Hartono dan Victor Purba, Erlangga, Jakarta, 95
- Simonelli, A.P., Mehta, S.C., and Higuchi, W.I., 1969, Dissolution Rate of High Energy Polyvinylpyrrolidone (PVP)-Sulfathiazol Coprecipitates, *J.Pharm.Sci.*, 58, 5, 538-548
- Simonelli, A.P., Sjuib, F., and Higuchi, W., I., 1970, Release Rates of Solid drug Mixtures Dispersed in Inert Matrixes IV: Binary Mixture of Amphoteric Drugs Released into Reactive Media, *J.Pharm.Sci.*, 59, 9, 1381-1389
- Syukri, Y., 2001, Peningkatan Kelarutan, Disolusi dan Ketersediaan Hayati Furosemida Melalui Pembentukan Dispersi Padat, *Tesis*, UGM, Jogjakarta
- Syukri, Y., 2002, *Biofarmasetika*, UII Press, Jogjakarta, 31-38
- Thuladhar, M.D., Carless, J.E., and Summers, M.P., 1983, The Effect of Polymorphism, Partical Size and Compression Pressure on the Dissolution Rate of Phenylbutazones Tablets, *J.Pharm.Pharmacol.*, 35, 269-274
- Triana, N., 2004, Pengembangan Formulasi Tablet Furosemid Secara Kempa Langsung Dengan Teknik Dispersi Padat, *Skripsi*, UII, Jogjakarta



Lampiran 1

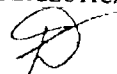
Sertifikat analisis prednison

TIANJIN TIANYAO PHARMACEUTICALS CO. LTD.Certificate of Analysis

Product	Prednisone Base	Date Of Manufacturing	2003.01.29
Batch No.	PD030210	Date Of Report	2003.01.29
Criteria	B. P. 93	Date Of Expiry	2008.01.29
Item	BP93 Specification	Testing Result	
Description	White or almost white crystalline powder	Conforms	
Identification	Positive	Positive	
Melting Point	About 230 °C	227.0-228.5°C	
Specific Optical Rotation	+ 167 ° - + 175 °	+169.8°	
Light absorption	405 - 435	415.2	
Assay	96.0% - 104.0%	99.2%	
Loss on drying	≤ 1.0%	0.06%	
Related Substances	1% ≤ 2% (one spot)	Conforms	
Supplement	Micronized	Conforms	
Quantity:	40kgs		
Conclusion:	The above product conforms to BP93		

Approved by.

TIANJIN TIANYAO PHARMACEUTICALS CO. LTD.



Lampiran 2

Sertifikat analisis polivinilpirolidon

BASF Aktiengesellschaft

BASF

Certificate of Analysis

2004-02-09 02:11:18

BASF SOUTH EAST ASIA PTE LTD
 35-01 SUNTEC TOWER ONE
 7 TERMASEK BOULEVARD
 038987 SINGAPORE
 Singapore

FAX NO 0063985103
 2003-10-24
 GKA/M320
 Dr. Leyendecker
 0621-60-45308
 CERTIFICATE NO 1399
 PAGE 1 OF 3

CERTIFICATE OF ANALYSIS ACCORDING TO DIN 55350-18-4.2.2

Kollidon 25 Polymer	MATERIAL	50022384
50kg PE-Drum, removable head	ORDER	3001151639 000010
Purchase Order/Customer Product#	DELIVERY	3081575602 000010
4527093109	LOT	45734916K0
50022384	LOT/QTY	1500.000 KG
	TOTAL	1500.000 KG
	TRANSPORT	00000000000012

Water	3.00 g/100g
Max.: 5.00 g/100g	
pH-value	3.7
Min.: 3.0 Max.: 5.0	
K-value	25.7
Min.: 22.5 Max.: 26.7	
Peroxides	74 mg/kg
Max.: 400 mg/kg	
Aldehydes	114 mg/kg
Max.: 500 mg/kg	
Heavy metals	<10 mg/kg
Max.: 10 mg/kg	
Residue on ignition / Sulphated ash	<0.05 g/100g
Max.: 0.10 g/100g	
Hydrazine	<1 mg/kg
Max.: 1 mg/kg	
Appearance of solution (clear, max.B6, BY6, R7)	Entspricht / conforms
Vinylpyrrolidone	<2 mg/kg
Max.: 10 mg/kg	
2-pyrrolidone	2.08 g/100g
Min.: 1.00 g/100g Max.: 3.00 g/100g	

Lampiran 2 (lanjutan)

BASF Aktiengesellschaft

BASF

Certificate of Analysis

2004-02-09 02:11:16

BASF SOUTH EAST ASIA PTE LTD

FAX NO 0063985103

35-01 SUNTEC TOWER ONE
7 TERMASEK BOULEVARD2003-10-24
GKA/M320038987 SINGAPORE
SingaporeDr. Leyendecker
0621-60-45308
CERTIFICATE NO 1399
PAGE 2 OF 3

CERTIFICATE OF ANALYSIS ACCORDING TO DIN 55350-18-4.2.2

Kollidon* 25 Polymer
50kg PE-Drum, removable head
Purchase Order/Customer Product#
4527093199
50022384

MATERIAL	50022384
ORDER	3001151639 000010
DELIVERY	3081575602 000010
LOT	45734916K0
LOT/QTY	1500.000 KG
TOTAL	1500.000 KG
TRANSPORT	00000000000012

Nitrogen (anhydrous basis)	12.4 g/100g
Min.: 12.0 g/100g	Max.: 12.8 g/100g

Organic volatile impurities	Entspricht / conforms
-----------------------------	-----------------------

Total viable aerobic count (aerobic bacteria + fungi)	<10 CFU/g
Max.: 100 CFU/g	

Escherichia Coli	0 CFU/g
Max.: 0 CFU/g	

Enterobacteria and certain other gram-negative bacteria	<1 CFU/g
Max.: 10 CFU/g	

Staphylococcus aureus	0 CFU/g
Max.: 0 CFU/g	

Pseudomonas aeruginosa	0 CFU/g
Max.: 0 CFU/g	

Microbiological Quality (Ph.Eur., Cat.2 + 3A)	Entspricht / conforms
--	-----------------------

Lead	<2 mg/kg
Max.: 10 mg/kg	

Identification (IR): conforms
(verified on random samples only)

Lampiran 2 (lanjutan)

BASF Aktiengesellschaft

BASF**Certificate of Analysis**

2004-02-09 02:11:16

BASF SOUTH EAST ASIA PTE LTD

FAX NO 0063985103

35 01 SUNTEC TOWER ONE
7 TERMASEK BOULEVARD

2003-10-24

GKA/M320

038987 SINGAPORE
Singapore

Dr. Leyendecker

0621-60-45308

CERTIFICATE NO 1399

PAGE 3 OF 3

CERTIFICATE OF ANALYSIS ACCORDING TO DIN 55350-18-4.2.2

Kollidon* 25 Polymer

MATERIAL	50022384
ORDER	3001151639 000010
DELIVERY	3081575602 000010
LOT	45734916K0
LOT/QTY	1500.000 KG
TOTAL	1500.000 KG
TRANSPORT	00000000000012

50kg PE-Drum, removable head
Purchase Order/Customer Product#
4527093199
50022384

Only class 3 solvents of Ph.Eur. are likely to be present. The limit is below 0,5 %.

The product meets the requirements of the following monographs:

Povidone of Ph.Eur. 4. Ed. Supplem. 4.3, USP26/NF21, JP XIV

Lot-Reference-No.	03C08019
Production date	09.2003
Release date	17.10.2003
Retest date	09.2006

BASF Aktiengesellschaft

GKA Analytik

Quality Control

sig. Dr. Leyendecker

This document was created electronically and is valid without signature.

Lampiran 3

Contoh perhitungan kadar prednison terdisolusi hasil uji disolusi

t	Absorbansi	Pengenceran (P)	Kadar Prednison terdisolusi					% Disolusi
			mg/1000ml	mg/1000ml x P	mg/500ml	faktor koreksi	kadar koreksi	
5	0,135		3,306	3,306	1,653	0,000	1,653	3,306
10	0,245		6,361	6,361	3,181	0,017	3,198	6,396
15	0,684		1,8556	18,556	9,278	0,049	9,327	18,654
20	0,443	3x	1,1861	35,583	17,792	0,142	17,934	35,868
25	0,686	3x	1,8611	55,833	27,917	0,320	28,237	56,474
30	0,624	5x	1,6889	84,445	42,223	0,599	42,421	85,642

Persamaan kurva baku

$$y = 0,036x + 0,016$$

$$r = 0,999$$

1. Kadar mg/1000 ml (variabel x) diperoleh dengan memasukkan masing-masing absorbansi sebagai variabel y
2. Kadar mg/500 ml didapatkan dengan memasukkan kadar mg/1000 ml x pengenceran $\times 0,5$
3. Pengambilan medium tiap selang waktu sebanyak 5 ml akan menaikkan konsentrasi obat dalam medium, sehingga harus diganti dengan medium disolusi dengan volume 5 ml juga untuk mengencerkan kadar obat dalam medium supaya konsentrasi medium dapat dianggap konstan. Maka konsentrasi medium disolusi yang diambil dijadikan faktor koreksi . Faktor koreksi ini dijumlahkan dengan konsentrasi yang diperoleh sebelumnya (mg/500 ml)

Lampiran 5

Contoh analisis DE_{30} secara statistik

Analisis Statistik DE_{30}

A. UJI NORMALITAS

Uji yang digunakan adalah uji Kolmogorov-Smirnov. Langkah-langkah dalam uji hipotesisnya adalah sbb :

□ **Hipotesis**

H_0 = data sample berasal dari populasi normal

H_1 = data sample tidak berasal dari populasi normal

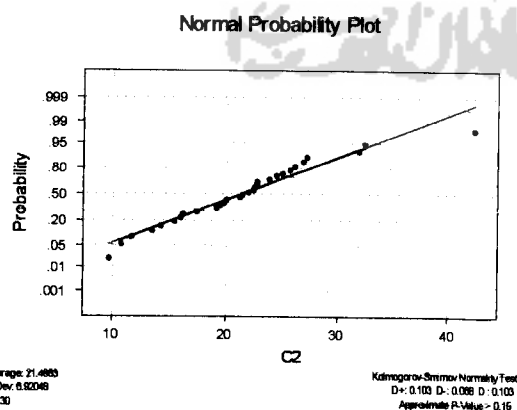
□ **Tingkat signifikansi (α)**

H_0 ditolak apabila nilai P-value $< \alpha$

□ **Kriteria**

Jika probabilitas $\geq 0,05$, maka H_0 diterima

Jika probabilitas $< 0,05$, maka H_0 ditolak



Lampiran 5 (lanjutan)

□ *Pengambilan keputusan*

Didapat P-value 0,15 dimana probabilitas ini $\geq 0,05$, maka H_0 diterima atau **data sample (DE₃₀) berasal dari populasi normal (berdistribusi normal)**

B. MELIHAT STATISTIK DESKRIPTIF

Oneway

Descriptives

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
obat tunggal	5	15,09980	1,176346	,526078	13,63917	16,56043	13,522	16,233
dp50:50	5	16,70340	5,060876	2,263292	10,41949	22,98731	10,768	21,513
dp40:60	5	23,09940	2,568322	1,148589	19,91041	26,28839	19,827	26,893
dp30:70	5	20,77580	6,430719	2,875905	12,79101	28,76059	9,688	25,715
dp20:80	5	31,79860	6,677631	2,986327	23,50723	40,08997	25,025	42,353
dp10:90	5	21,51300	3,360782	1,502988	17,34004	25,68596	17,467	26,143
Total	30	21,49833	6,920480	1,263501	18,91418	24,08248	9,688	42,353

Contoh deskripsi statistik dari obat tunggal:

- Rata-rata jumlah DE₃₀ pada obat tunggal adalah 15,0998%
- Jumlah minimum adalah 13,522% dan maksimum 16,233%
- Dengan tingkat kepercayaan 95% atau tingkat signifikansi 5%, rata-rata DE₃₀ pada obat tunggal berada pada range 13,63917% sampai 16,56043%

Dengan demikian sama untuk data lain. Uji ANAVA ingin melihat apakah rata-rata ketiga sample berasal yang diasumsikan berasal dari populasi yang sama.

C. UJI HOMOGENITAS

Uji ini bertujuan untuk menguji berlaku atau tidaknya asumsi untuk ANAVA.