

**PENINGKATAN DISOLUSI PREDNISON  
MENGUNAKAN SOLUBILIZERS**

**SKRIPSI**



**JURUSAN FARMASI  
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM  
UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA  
JOGJAKARTA  
JUNI 2006**

**PENINGKATAN DISOLUSI PREDNISON  
MENGUNAKAN SOLUBILIZERS**

**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 :

WINI SUNARNININGSIH

01613187

**JURUSAN FARMASI  
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM  
UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA  
JOGJAKARTA  
JUNI 2006**

**SKRIPSI**

**PENINGKATAN DISOLUSI PREDNISON  
MENGUNAKAN SOLUBILIZERS**

Yang diajukan oleh  
WINI SUNARNINGSIH  
01613187

Telah disetujui oleh :

Pembimbing Utama,



Yandi Syukri, M. Si., Apt

Pembimbing Pendamping,



M. Hatta Prabowo, SF., Apt

**SKRIPSI**

**PENINGKATAN DISOLUSI PREDNISON  
MENGUNAKAN SOLUBILIZERS**

Oleh :

WINI SUNARNININGSIH  
01613187

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

Tanggal : 21 Juni 2006

Ketua Penguji,




Yandi Syukri, M. Si., Apt

Anggota penguji,



M. Hatta Prabowo, SF., Apt


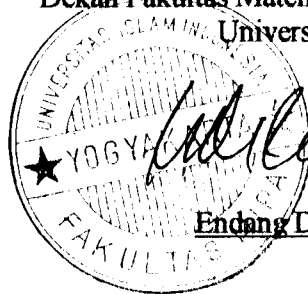
Anggota penguji,



TN. Saifullah, M. Si., Apt

Mengetahui

Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam  
Universitas Islam Indonesia



Endang Darmawan, M. Si., Apt

## PERNYATAAN

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



Jogyakarta, Juni 2006

Penulis,

Wini Sunarniningsih



*Kupersembahkan skripsi ini teruntuk*

*Ayahanda tercinta yang slalu mendukung dengan do'a yang tidak ada  
putus-putusnya dan limpahan kasih sayang yang tak terhingga*

*Ibunda yang telah berjumpa dengan Allah, semoga Allah menempatkan  
dalam golongan orang-orang yang di cintaiNya*

*Mas Eka yang slalu memberi dukungan dan kasih sayangnya*

*Mas Dian sayank, terimakasih untuk perhatian bantuan, pengertian dan  
kesabarannya slama ini*

*Almamater  
Sebagai sumbangsih*

## KATA PENGANTAR

*Assalamu 'alaikum Wr. Wb.*

Alhamdulillah, puji syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT karena berkat limpahan rahmat, karunia hidayah dan karunia – Nya penulis dapat menyelesaikan penyusunan skripsi yang berjudul “ Peningkatan laju disolusi prednison menggunakan solubilizers”.

Skripsi ini diajukan untuk memenuhi salah satu mencapai derajat Sarjana Farmasi Program Studi Ilmu Farmasi pada Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Indonesia, Jogjakarta.

Dalam penyusunan skripsi ini, penulis memperoleh banyak bantuan dari berbagai pihak, untuk itu penulis mengucapkan terima kasih yang tidak terhingga kepada :

1. Bapak Yandi Syukri, M.Si., Apt dan Bapak M. Hatta Prabowo, SF., Apt atas bimbingan dalam menyelesaikan penulisan skripsi.
2. Bapak TN. Saifullah, M. Si., Apt selaku dosen penguji
3. Staf Laboratorium Farmasi UII atas bantuan dan fasilitasnya.
4. Dekan FMIPA, ketua jurusan dan segenap dosen Farmasi yang telah memberikan banyak ilmu selama ini.
5. Serta semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu atas bantuan semangat dalam menyelesaikan skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa masih banyak kesalahan dan kekurangan yang terdapat dalam penyusunan skripsi ini. Oleh karena itu kritik dan saran sangat diharapkan dari pembaca. Penulis berharap semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi semua pihak.

*Wassalamu 'alaikum Wr.Wb.*

Jogjakarta,

Penulis

## DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR.....	vi
DAFTAR ISI .....	vii
DAFTAR GAMBAR .....	ix
DAFTAR TABEL .....	x
DAFTAR LAMPIRAN .....	xi
INTISARI .....	xii
ABSTRACT .....	xiii
<b>BAB. I. PENDAHULUAN</b> .....	<b>1</b>
A. Latar Belakang Masalah .....	1
B. Perumusan Masalah .....	2
C. Tujuan Penelitian .....	2
<b>BAB. II. STUDI PUSTAKA</b> .....	<b>3</b>
A. Tinjauan Pustaka .....	3
1. Teknik Solubilisasi .....	3
2. Surfaktan .....	6
3. Kelarutan .....	8
4. Disolusi Obat Secara In Vitro .....	9
5. Spektrofotometri IR .....	14
6. Monografi Bahan .....	15
B. Landasan Teori .....	17
C. Hipotesis .....	17
<b>BAB. III. METODE PENELITIAN</b> .....	<b>18</b>
A. Bahan Dan Alat .....	18
1. Bahan .....	18
2. Alat .....	18
B. Cara Penelitian .....	19
1. Skema Jalannya Penelitian .....	19
2. Pembuatan Serbuk Solubilisasi .....	20
3. Evaluasi Dengan Spektrofotometri Inframerah .....	20
4. Pembuatan Sediaan Kapsul Hasil Solubilisasi .....	20



5. Uji Disolusi Kapsul Prednison Tunggal (pembanding) dan Kapsul Solubilisasi (Formula Uji) .....	21
C. Analisis Hasil .....	22
BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN .....	23
A. Uji spektrofotometri inframerah .....	23
B. Uji disolusi .....	28
BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN .....	34
DAFTAR PUSTAKA .....	35
LAMPIRAN .....	37



## DAFTAR GAMBAR

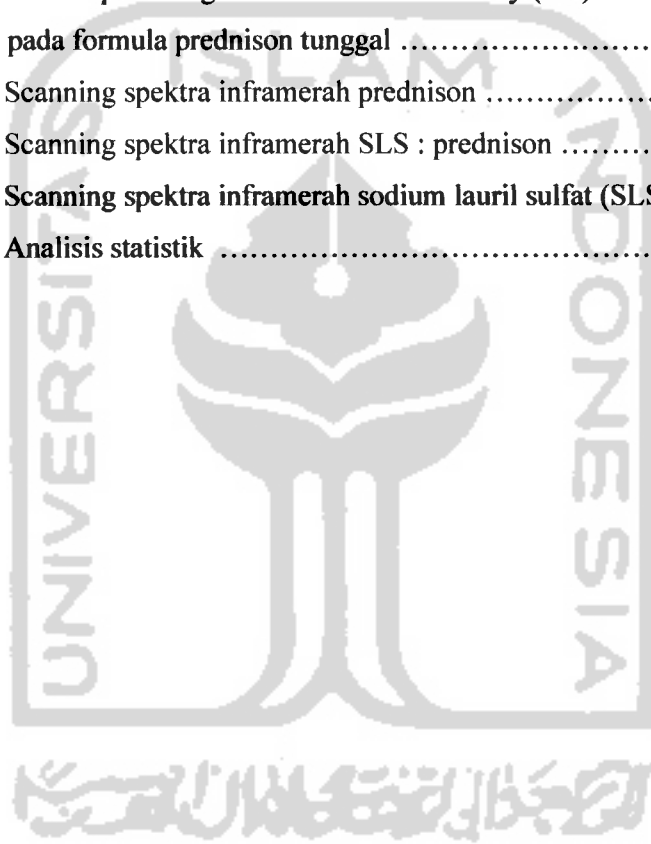
Gambar 1. Beberapa kemungkinan bentuk misel .....	8
Gambar 2. Proses disolusi .....	10
Gambar 3. Struktur prednison .....	15
Gambar 4. Struktur natrium lauril sulfat .....	16
Gambar 5. Skema cara kerja .....	19
Gambar 6. Spektra inframerah prednison tunggal .....	23
Gambar 7. Spektra inframerah natrium lauril sulfat .....	24
Gambar 8. Spektra inframerah prednison : natrium lauril sulfat (1;1) .....	24
Gambar 9. Delokalisasi elektron serta terjadinya interaksi antara molekul prednison dan natrium lauril sulfat .....	26
Gambar 10. Mekanisme interaksi kompleks prednison dengan natrium lauril sulfat .....	27
Gambar 11. Panjang gelombang maksimum .....	28
Gambar 12. Kurva baku prednison pada panjang gelombang maksimum ...	29
Gambar 13. Profil laju disolusi prednison tunggal dan ke-5 formula solubilisasi prednison : sodium lauril sulfat .....	31

## DAFTAR TABEL

Tabel I.	Daftar istilah kelarutan suatu zat .....	9
Tabel II.	Komposisi formula uji dengan berbagai perbandingan natrium lauril sulfat .....	20
Tabel III.	Karakteristik bilangan gelombang yang terpenting dalam pergeseran pola spektra .....	25
Tabel IV.	Hasil penetapan kadar prednison 50 mg/kapsul .....	28
Tabel V.	Nilai DE <sub>5</sub> , DE <sub>15</sub> , dan DE <sub>30</sub> prednison 50 mg/kapsul dari ke-6 formula .....	30
Tabel VI.	Serapan sampel untuk waktu sampling 5, 10, 15, 20 dan 30 menit pada uji disolusi serbuk prednison dan ke-5 formula .....	32
Tabel VII.	Contoh perhitungan kadar prednison terdisolusi hasil uji disolusi prednison tunggal 50 mg/kapsul .....	42
Tabel VIII.	Kadar prednison tunggal terdisolusi pada replikasi 1 .....	44
Tabel IX.	Kadar prednison tunggal terdisolusi pada replikasi 1 .....	45

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Sertifikat analisis prednison .....	37
Lampiran 2. Scanning panjang gelombang maksimum sinar UV prednison ...	38
Lampiran 3. Scanning kurva baku prednison .....	40
Lampiran 4. Dataserapan sample prednison .....	42
Lampiran 5. Contoh perhitungan kadar prednison terdisolusi hasil uji disolusi prednison tunggal 50 mg/kapsul .....	44
Lampiran 6. Contoh perhitungan Dissolution Efficiency (DE) pada formula prednison tunggal .....	45
Lampiran 7. Scanning spektra inframerah prednison .....	46
Lampiran 8. Scanning spektra inframerah SLS : prednison .....	48
Lampiran 9. Scanning spektra inframerah sodium lauril sulfat (SLS) .....	50
Lampiran 10. Analisis statistik .....	52



# **PENINGKATAN DISOLUSI PREDNISON MENGGUNAKAN SOLUBILIZERS**

## **INTISARI**

Prednison merupakan bahan obat yang sangat sukar larut dalam air. Tujuan penelitian ini adalah untuk melihat interaksi yang terjadi antara prednison dengan sodium lauril sulfat (SLS) serta untuk meningkatkan disolusi prednison dengan menggunakan metode solubilisasi. Dibuat enam formula dengan variasi kadar sodium lauril sulfat yang berbeda dengan perbandingan berat antara prednison dan sodium lauril sulfat yaitu (FI = 1 : 0,5), (FII = 1 : 1), (FIII = 1 : 1,5), (FIV = 1 : 2), (FV = 1 : 2,5), dan (FVI = 1 :0) sebagai negatif kontrol, dan dibuat dalam sediaan kapsul. Dilakukan uji disolusi dari kapsul dengan menggunakan alat uji disolusi metode keranjang menggunakan media disolusi 900 ml air pada suhu  $37 \pm 0,5$  °C. Data yang diperoleh dari uji disolusi pada menit ke-5, 10, 15, 20, 30 dianalisis statistik dengan menggunakan Anava satu jalan dengan taraf kepercayaan 95 %. Analisa kandungan gugus pada hasil interaksi antara prednison dan sodium lauril sulfat dilakukan uji spektrofotometri inframerah. Hasil penelitian diperoleh bahwa formula kontrol memberikan kadar terdisolusi sebesar 32,31 % dan juga menunjukkan adanya peningkatan disolusi pada campuran antara prednison dengan sodium lauril sulfat dibanding formula kontrol dengan kenaikan kadar dari 32,31 % menjadi FI = 86.02 %, FII = 95.48 %, FIII = 96.42 %, FIV = 115.64 %, dan FV = 112.48 %.

**Kata kunci :** Disolusi, Prednison, SLS, Solubilisasi.

## ENHANCENENT OF PREDNISON DISSOLUTION USING SOLUBILIZER

### ABSTRACT

Prednisone is very slightly soluble in water, therefore the dissolution process high solubility and low permeability. The objective of this research is to see interaction occurred between prednisone and sodium lauryl sulphate (SLS) as well as to increase prednisone dissolution using solubilization method. Six formulas were made with variation of different sodium lauryl sulphate with ratio prednisone and sodium lauryl sulphate of (FI = 1 : 0,5), (FII = 1 : 1), (FIII = 1 : 1,5), (FIV = 1 : 2), (FV = 1 : 2,5), and (FVI = 1 :0) as negative control, and then provided in capsule form. Dissolution test of capsule is performed using dissolution test tool of basket method and dissolution media 900 ml water at  $37 \pm 0,5$  °C. Data obtained from dissolution test at 5<sup>th</sup>, 10<sup>th</sup>, 20<sup>th</sup> and 30<sup>th</sup> minutes are statistically analysed using one-way ANOVA with 95% reliability level. Analysis of bunch content in interaction result between prednisone and sodium lauryl sulphate to test infra-red spektrofotometri. The result of the research it is obtained that control formula gives rate dissolution of 32.31 % and also shows the increase of dissolution mixture of prednisone and of sodium lauryl sulphate, when compared with control formula, with increase of rate from 32,31 % becoming FI = 86.02 %, FII = 95.48 %, FIII = 96.42 %, FIV = 115.64 %, and FV = 112.48 %.

Keywords : Dissolution, Prednisone, SLS, Solubilization.

# BAB I

## PENDAHULUAN

### A. Latar Belakang Masalah

Peningkatan kecepatan disolusi adalah salah satu masalah dalam pengembangan produksi di industri farmasi. Berbagai bentuk polimorfis dari bahan kimia yang sama umumnya berbeda banyak sifat-sifat fisiknya, termasuk karakteristik kelarutan dan disolusinya, yang sangat penting untuk laju dan besarnya absorpsi obat ke dalam sistem tubuh (Ansel *et al.*, 1999). Disamping itu berbagai bahan tambahan dalam produk obat juga dapat mempengaruhi kecepatan pelarutan obat dengan mengubah media tempat obat melarut atau bereaksi dengan obat itu sendiri (Shargel and Yu, 1999).

Untuk obat yang mudah larut dalam air mempunyai kecepatan disolusi yang relatif besar. Sedangkan untuk obat dengan kelarutan sangat kecil dalam air, kecepatan disolusi obat sangat rendah sehingga kecepatan disolusi menjadi langkah penentu dalam proses absorpsinya. Semakin cepat bahan aktif dalam obat tersebut terdisolusi, maka semakin cepat pula absorpsinya (Shargel and Yu, 1999).

Prednison merupakan obat yang sangat sukar larut dalam air, sehingga menyebabkan kecepatan disolusinya kecil. Obat yang mempunyai sifat tersebut dapat mempunyai efek yang cepat apabila proses absorpsinya berjalan dengan cepat sehingga kadar obat dalam darah mencapai konsentrasi efektif minimum.

Bertolak dengan pentingnya prednison sebagai obat anti inflamasi yang banyak digunakan, tetapi mempunyai kelarutan kurang baik, maka perlu dilakukan usaha-usaha untuk meningkatkan kecepatan pelarutan prednison. Pengaruh surfaktan terhadap kecepatan disolusi penting dalam *bioavailability* dari obat sukar larut karena kecepatan absorpsi dibatasi oleh kecepatan disolusi *in vivo*. Secara tidak langsung surfaktan berpengaruh dalam proses biologi dengan meningkatkan proses absorpsi (Yalkowsky, 1981). Metode solubilisasi menggunakan sodium lauril sulfat sebagai solubilizers merupakan salah satu usaha yang dapat digunakan untuk meningkatkan laju disolusi dari prednison.

Dengan demikian diharapkan sodium lauril sulfat dapat meningkatkan kecepatan pelarutan prednison. Berdasarkan hal tersebut di atas perlu dilakukan penelitian kecepatan pelarutan prednison melalui metode solubilisasi menggunakan sodium lauril sulfat.

Emara *et al.*, (2002) melakukan studi tentang pengaruh penggunaan solubilizers terhadap peningkatan disolusi dan ketersediaan hayati *nifedipin* dan ternyata mampu meningkatkan disolusi dan ketersediaan hayati *nifedipin* secara bermakna. Berdasarkan hal tersebut, maka perlu diadakan penelitian tentang peningkatan laju disolusi prednison menggunakan solubilizer.

Hasil penelitian ini diharapkan memberikan sumbangan terhadap teknologi formulasi pada pengembangan industri farmasi dan peningkatan aspek klinis dari prednison.

### **B. Perumusan Masalah**

Penelitian ini diharapkan dapat menjawab permasalahan yang dirumuskan sebagai berikut :

1. Bagaimana interaksi antara prednison dan sodium lauril sulfat pada pembentukan solubilisasi ?
2. Apakah modifikasi karakteristik kelarutan prednison dengan solubilisasi dapat meningkatkan disolusi dari prednison ?

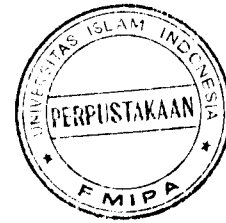
### **C. Tujuan Penelitian**

Penelitian ini dilakukan dengan tujuan untuk :

1. Untuk mengetahui interaksi yang terjadi antara prednison dengan sodium lauril sulfat berdasarkan spektra inframerah yang dihasilkan.
2. Untuk mengetahui karakteristik kelarutan prednison dengan metode solubilisasi yang dapat meningkatkan disolusi dari prednison.



## BAB II STUDI PUSTAKA



### A. Tinjauan Pustaka

#### 1. Teknik solubilisasi

##### a. Solubilisasi

Solubilisasi adalah perbaikan kelarutan melalui senyawa aktif permukaan, yang berfungsi merubah bahan obat yang kurang larut atau tak larut air menjadi larutan jernih dalam air atau maksimal larutan yang berpendar, tanpa menyebabkan terjadinya perubahan struktur kimia bahan obat ( Voigt, 1995).

Solubilisasi merupakan mediator kelarutan berjenis sangat khusus untuk zat yang tidak larut atau sukar larut dalam medium yang ada. Mediator kelarutan ini berkaitan dengan terjadinya ekstensi sistem koloid yang diperlukan, dimana partikel ataupun bahan tak larut akan terintegrasi ke dalamnya. Kemampuan solubilisasi berdasar atas pembentukan agregat molekul yang disebut dengan misel yang mana berasal dari kata *mica-micell* = bola, partikel (Voigt, 1995).

Tempat molekul mengalami solubilisasi dalam suatu misel berhubungan dengan keseimbangan antara sifat polar dan non polar dari molekul tersebut. Lawrence merupakan orang pertama yang membedakan berbagai tempat tersebut. Dia mengutarakan bahwa molekul non polar dalam sistem air dari zat aktif permukaan ionik terletak pada inti hidrokarbon dari misel tersebut, sedangkan molekul polar cenderung terabsorpsi pada permukaan misel (Martin dkk, 1993).

Beberapa faktor yang perlu diperhatikan dalam pembuatan sistem terlarut yang baik (Martin dkk, 1993) :

##### 1). Sifat zat aktif permukaan

Jika digunakan untuk obat dalam, harus bersifat tidak toksik, bercampur dengan pelarut (biasanya air), bercampur dengan bahan yang akan dilarutkan, bebas dari warna dan bau yang tidak diinginkan dan relatif tidak menguap.

## 2). Jumlah surfaktan

Jika digunakan terlalu banyak berlebih dapat menyebabkan toksisitas dan berkurangnya absorpsi dan aktivitas. Jika jumlah tidak mencukupi akan mengakibatkan mengendapkan zat-zat yang terlarut.

### b. Titik Krafft dan titik kabut (*cloud point*).

Gambaran lain dari surfaktan yang membentuk misel meningkat dengan cepat dalam kelarutan di atas suatu temperatur tertentu, yang dikenal sebagai titik Krafft (Kt). Titik Krafft adalah suatu titik temperatur dimana pada temperatur tersebut kelarutan surfaktan sama dengan konsentrasi misel kritis, CMC. Di bawah Kt peningkatan konsentrasi zat aktif permukaan mengakibatkan pengendapan, bukan pembentukan misel. Surfaktan mempunyai kelarutan terbatas dan di bawah titik Krafft, kelarutannya tidak cukup untuk miselisasi. Bila temperatur dinaikkan, kelarutan meningkat perlahan-lahan. Pada titik Krafft, sesuai dengan konsentrasi misel kritis, kristal-kristal surfaktan meleleh dan bergabung membentuk misel. Misel-misel tersebut sangat mudah larut, oleh karena itu, terjadi kenaikan kelarutan dengan cepat dengan naiknya temperatur di atas Kt (Martin dkk, 1993).

Tidak semua surfaktan menunjukkan kenaikan yang cepat di atas suatu temperatur tertentu. Sebagai contoh, hanya zat aktif permukaan non ionik tertentu telah dilaporkan menunjukkan temperatur Krafft (Martin dkk, 1993)

Di atas temperatur ini akan tampak kabut secara tiba-tiba. Titik temperatur ini disebut titik kabut. Surfaktan memisah sebagai endapan, atau bila konsentrasinya tinggi sebagai suatu gel, dari larutan air pada temperatur yang dinaikkan, karena penggabungan diri dan hilangnya air dari hidrasi molekul-molekul individual (Martin dkk, 1993).

### c. Pengaruh surfaktan terhadap kecepatan disolusi obat.

Pengaruh surfaktan terhadap kecepatan disolusi penting dalam ketersediaan hayati dari obat sukar larut yang mana kecepatan absorpsi dibatasi oleh kecepatan disolusi *in vivo*. Secara tidak langsung surfaktan berpengaruh dalam proses biologi dengan meningkatkan proses absorpsi. Kadar misel kritis (*critical micelle concentration*) atau CMC dapat membasahi partikel dan meningkatkan kecepatan pelarutan dari partikel. Surfaktan dapat ditambahkan

dalam sediaan padat sehingga dapat mempercepat proses disintegrasi dan penetrasi air ke dalam partikel obat yang terlapisi oleh larutan surfaktan. Surfaktan dapat meningkatkan proses pembasahan karena dapat menurunkan tegangan permukaan dan meningkatkan kelarutan sehingga dapat meningkatkan kecepatan disolusi obat (Yalkowsky, 1981).

Menurut Noyes dan Whitney menyatakan bahwa laju pelarutan merupakan jumlah zat yang terlarut dari sediaan bentuk padat dalam medium tertentu sebagai fungsi waktu, dengan persamaan sebagai berikut (Martin dkk, 1993) :

$$\frac{dC}{dt} = K S (C_s - C_x) \dots \dots \dots (1)$$

Dimana,  $dC / dt$  adalah jumlah zat padat yang terlarut tiap satuan waktu,  $K$  adalah tetapan kecepatan pelarutan,  $S$  adalah luas permukaan efektif,  $C_s$  adalah kadar zat pada keadaan jenuh, dan  $C$  adalah kadar zat dalam medium pada saat  $t$ .

Persamaan tersebut menyatakan bahwa tetapnya luas permukaan dan konstannya suhu, menyebabkan kecepatan pelarutan tergantung dari gradien konsentrasi antara konsentrasi larutan jenuh dan konsentrasi pada waktu  $t$  (Voigt, 1995). Persamaan Noyes – Whitney menunjukkan bahwa pelarutan obat dalam suatu medium dipengaruhi oleh karakteristik fisikokimia obat, formulasi dan pelarutnya (Shargel dan Yu, 1999).

Mekanisme pelarutan dapat diterangkan dengan teori “Film” (Nerst), dalam hal ini diasumsikan bahwa partikel zat padat yang terlarut terselubung oleh lapisan yang berasal dari pelarutnya dengan ketebalan tertentu. Teori ini merupakan hukum *fick* pertama dengan persamaan matematikanya sebagai berikut (Martin dkk, 1993).

$$J = - D \frac{dc}{dx} \dots \dots \dots (2)$$

Dengan  $J$  adalah jumlah bahan yang terdifusi secara tegak lurus persatuan waktu dan satuan luas,  $D$  adalah koefisien difusi dari penetran,  $C$  adalah

konsentrasi,  $x$  adalah jarak dari pergerakan tegak lurus terhadap permukaan batas.

Teori ini juga menyatakan bahwa adanya lapisan film antara partikel obat dengan medium. Bila bahan ini dimasukkan di dalam medium cair dan kemudian diaduk, maka bahan padat tersebut akan larut ke dalam medium (Martin dkk, 1993).

Kondisi *sink* merupakan salah satu parameter yang perlu diperhatikan selama uji disolusi, atau dengan kata lain  $C_s \gg C$ . Kondisi *sink* adalah kondisi obat pada kedua sisi lapisan epitel dari dinding usus mendekati seimbang dalam waktu singkat, dan bahwa saluran gastrointestinal bertindak sebagai natural *sink*; yaitu obat diserap dengan segera pada saat obat melarut. (Syukri, 2002).

Pada uji disolusi, apabila terjadi kondisi *sink* maka persamaan disolusi dapat disederhanakan menjadi :

$$\frac{dC}{dt} = kS C_s \dots \dots \dots (3)$$

Dengan  $S$  adalah luas permukaan padatan,  $K$  adalah karakteristik zat pada temperatur konstan dalam larut tertentu,  $C_s$  adalah konsentrasi larutan jenuh.

Diharapkan adanya hubungan linear antara solubilisasi (penglarutan) dalam larutan surfaktan dan kecepatan disolusi, dimana misel dapat meningkatkan kecepatan disolusi secara tidak langsung meningkatkan  $C_s$  (Yalkowsky, 1981)

## 2. Surfaktan

Molekul dan ion yang diabsorpsi pada antarmuka dinamakan zat aktif permukaan, atau surfaktan. Pernyataan lain adalah *amfifil*, yang mengingatkan bahwa molekul atau ion mempunyai afinitas tertentu baik terhadap pelarut polar maupun nonpolar, *amfifil* dapat bersifat (Martin dkk, 1993):

- a. Hidrofilik (suka air),
- b. Lipofilik (suka minyak),
- c. Berada tepat diantara kedua ekstrim (hidrofil-lipofil)

Griffin merancang suatu skala dari berbagai angka untuk dipakai sebagai suatu ukuran keseimbangan hidrofilik - lipofilik (HLB) dari zat aktif permukaan. Semakin tinggi HLB suatu zat makin hidrofilik zat tersebut (Rosen, 1978).

Surfaktan adalah senyawa yang mempunyai gugus hidrofil dan lipofil sekaligus dalam molekulnya. surfaktan digolongkan berdasarkan daerah-daerah polar dan non polar yang dimiliki oleh molekul yang sama. Surfaktan digolongkan menjadi 4 tipe sebagai berikut :

a. Surfaktan Kationik

Surfaktan yang bila dilarutkan dalam air akan terionisasi, bagian yang aktif terletak pada bagian kationnya, contoh : *cetrimide*.

b. Surfaktan Anionik

Surfaktan yang apabila dilarutkan dalam air, bagian anionnya akan menunjukkan aktifitas, contoh : *natrium lauryl sulfat, amine soap*.

c. Surfaktan Non Ionik

Surfaktan yang tidak mempunyai muatan listrik, mempunyai gugus terionisasi, aktifitas molekul, contoh : *tween, span*.

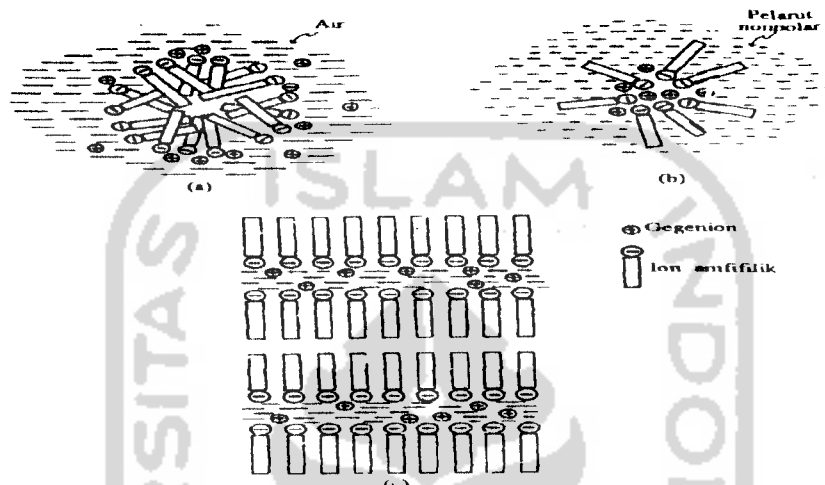
d. Surfaktan Amfolitik

Surfaktan ini sekurang-kurangnya mengandung satu gugus ionik. Surfaktan ini dapat bermuatan positif, negatif, atau netral, tergantung pada pH larutan. Surfaktan amfolitik merupakan kombinasi antara anionik, non ionik dan kationik, contoh : *lechitin, acacia*.

Surfaktan dalam suatu medium cair pada kadar yang rendah akan terabsorpsi pada permukaan. Bila kadar dinaikkan akan memenuhi permukaan kemudian masuk ke dalam cairan. Pada saat kadar dipermukaan maupun di dalam cairan jenuh dengan monomer, maka terjadi agregasi-agregasi pada jarak kadar yang sempit. Agregat-agregat yang terbentuk ini disebut misel. Kadar pada saat mulai terbentuk misel disebut kadar misel kritis. (*Critical Micelle Concentration*) atau CMC. Kelarutan solut dalam pelarut dapat dipengaruhi oleh surfaktan untuk senyawa yang kurang polar akan terlarut pada bagian hidrofil dari misel (Rosen, 1978).

Dalam hal amfifil dalam air, rantai hidrokarbon menghadap ke dalam misel, jadi pada dasarnya rantai tersebut menghadap ke lingkungan hidrokarbon.

Misel yang terjadi pada kadar surfaktan yang relatif dekat dengan CMC kelihatan berbentuk bola. Pada kadar yang lebih tinggi kecenderungan bertambah ke arah pembentukan misel laminar dan berada dalam keseimbangan dengan misel-misel bola (Martin dkk, 1993). Beberapa bentuk misel dapat digambarkan seperti terlihat pada gambar di bawah ini :



**Gambar 1.** Beberapa kemungkinan bentuk misel : (a) misel bulat dalam media air, (b) misel bulat dalam pelarut non polar, (c) misel laminar (Martin dkk, 1993).

Natrium lauril sulfat adalah suatu *anionik wetting agent* (Anonim, 1982). Suatu zat pembasah adalah suatu surfaktan yang bila dilarutkan dalam air, menurunkan sudut kontak dan membantu menindahkan fase udara pada permukaan dan menggantikannya dengan suatu fase cair. Kerja yang paling penting dari suatu zat pembasah adalah untuk menurunkan sudut kontak antara permukaan dan cairan pembasah. Sudut kontak adalah sudut antara tetesan cairan dan permukaan ke atas mana ia menyebar (Martin dkk, 1993).

### 3. Kelarutan

Kelarutan diartikan sebagai konsentrasi bahan terlarut dalam larutan jenuhnya pada suhu tertentu. Pembuatan sediaan obat dan juga pemahaman problem biofarmasetika, khususnya sistem larutan dari bahan padat di dalam cairan sangat menonjol perannya, maka hanya tentang sistem inilah yang akan

diuraikan lebih lanjut. Sediaan dimana bahan padat dilarutkan dalam cairan sistem dispersi molekuler, yang juga dinyatakan sebagai larutan sejati.

Istilah kelarutan digunakan untuk menyatakan kelarutan zat kimia tanpa mengindahkan perubahan kimia yang mungkin terjadi pada pelarutan tersebut. Pernyataan bagian dalam kelarutan berarti bahwa 1 gram zat padat atau 1 ml zat cair larut dalam sejumlah ml pelarut. Jika kelarutan suatu zat tidak diketahui dengan pasti, kelarutannya dapat ditunjukkan dengan istilah seperti dalam tabel berikut (Anonim, 1979).

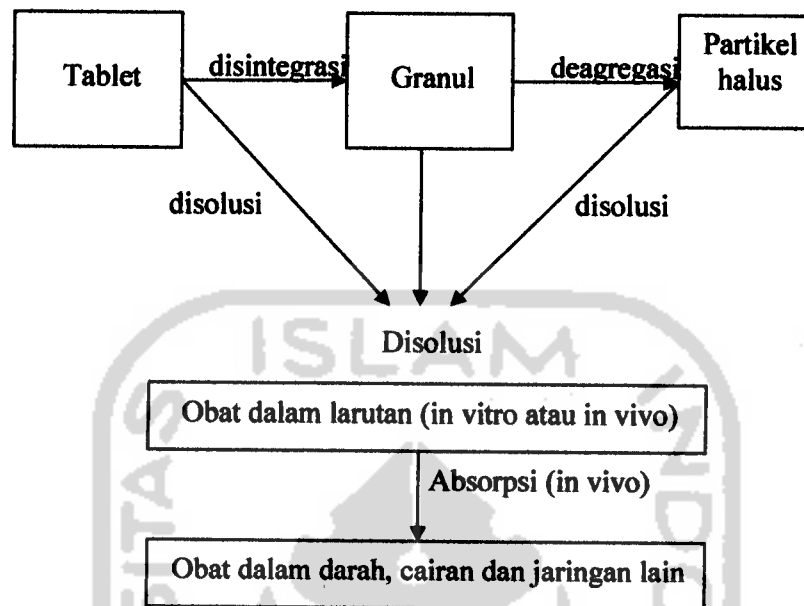
Tabel I. Daftar istilah kelarutan suatu zat (Anonim, 1979)

Istilah Kelarutan	Untuk Melarutkan 1 Bagian Zat
Sangat mudah larut	Kurang dari 1
Mudah larut	1 sampai 10
Larut	10 sampai 30
Agak sukar larut	30 sampai 100
Sukar larut	100 sampai 1000
Sangat sukar larut	1000 sampai 10000
Praktis tidak larut	Lebih dari 10000

#### 4. Disolusi obat secara *in vitro*

Disolusi didefinisikan sebagai proses dimana suatu bahan kimia atau obat menjadi terlarut dalam suatu pelarut (Shargel and Yu, 1999). Secara sederhana disolusi adalah proses zat padat melarut. Secara prinsip proses ini dikendalikan oleh afinitas antara zat padat dan pelarut (Syukri, 2002).

Wagner (1971) menggambarkan proses disolusi ini seperti yang terlihat pada gambar sebagai berikut :



Gambar 2. Proses disolusi (Wagner, 1971)

Dalam sistem biologik pelarutan obat dalam media “*aqueous*” merupakan suatu bagian penting sebelum kondisi absorpsi sismetik. Laju pelarutan obat-obat dengan kelarutan dalam air sangat kecil dari bentuk sediaan padat yang utuh atau terdisintegrasi dalam saluran cerna sering mengendalikan laju absorpsi sismetik obat. Menurut Noyes dan Whitney serta peneliti lain yang mempelajari laju pelarutan obat-obat bentuk padat, langkah pelarutan meliputi proses pelarutan obat pada permukaan partikel padat yang membentuk larutan jenuh dikenal sebagai “*stagnant layer*” berdifusi ke pelarut dari daerah konsentrasi obat yang tinggi ke daerah konsentrasi obat yang rendah (Shargel and Yu, 1999).

Dalam penentuan kecepatan disolusi dari bentuk sediaan padat terlibat berbagai macam proses disolusi yang melibatkan zat murni. Karakteristik fisik sediaan, proses pembasahan sediaan, kemampuan penetrasi media disolusi ke dalam sediaan, proses pengembangan, proses disintegrasi, dan deagregasi sediaan merupakan sebagian dari faktor yang mempengaruhi karakteristik disolusi obat dari sediaan. Syarat agar partikel padat terdisolusi, molekul solut pertama - tama



harus memisahkan diri dari permukaan padat kemudian bergerak menjauhi permukaan memasuki pelarut (Syukri, 2002).

Uji pelarutan *in vitro* mengukur laju dan jumlah pelarutan obat dalam suatu media “*aqueous*” dengan adanya satu atau lebih bahan tambahan yang terkandung dalam produk obat. Ada sejumlah faktor yang harus dipertimbangkan bila melakukan suatu uji pelarutan (Shargel and Yu, 1999).

Pertama, ukuran dan bentuk wadah dapat mempengaruhi laju dan tingkat pelarutan. Sebagai contoh, wadah dapat mempunyai rentang ukuran dari berbagai mililiter sampai beberapa liter. Bentuk wadah dapat mempunyai alas bulat atau datar, sehingga dalam percobaan yang berbeda tablet dapat berada dalam posisi yang berbeda. Cara untuk mengamati kemaknaan pelarutan dari obat-obat yang sangat tidak larut dalam air mungkin perlu menggunakan suatu wadah yang berkapasitas sangat besar (Shargel and Yu, 1999).

Pertimbangan kedua adalah jumlah pengadukan dan sifat pengadukan. Kecepatan pengadukan harus dikendalikan, dan spesifikasi yang membedakan antar produk obat. Suhu media pelarutan juga harus dikendalikan dan variasi suhu harus dihindarkan. Sebagian besar uji pelarutan dilakukan pada suhu 37 °C (Shargel and Yu, 1999).

Sifat media pelarutan juga akan mempengaruhi uji pelarutan. Media pelarutan hendaknya tidak jenuh dengan obat. Dalam uji seperti itu biasanya digunakan suatu volume media yang lebih besar daripada jumlah pelarut yang diperlukan untuk melarutkan obat secara sempurna. Media mana yang terbaik merupakan suatu persoalan yang masih diperdebatkan. Beberapa peneliti telah menggunakan cairan lambung yang diencerkan, HCL, 0,1 N, dapar fosfor, cairan lambung tiruan, air, dan cairan usus tiruan tergantung pada sifat produk obat dan lokasi dalam saluran cerna dimana diperkirakan obat akan melarut. Rancangan alat pelarutan, bersama faktor-faktor yang digambarkan di atas mempunyai pengaruh pada hasil uji pelarutan. Tiap produk obat harus diuji secara individual dengan uji pelarutan yang menggambarkan korelasi yang paling baik dengan bioavailabilitas *in vivo* (Shargel and Yu, 1999).

Menurut Wuster and Taylor (1965); Parrot (1971); Abdou (1989), faktor yang mempengaruhi kecepatan disolusi obat adalah :

a. Faktor sifat fisika – kimia obat

1). Polimorfi

Umumnya polimorfi menstabil mempunyai kecepatan pelarutan lebih tinggi daripada bentuk stabilnya.

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 hidrat mempunyai kecepatan disolusi yang lebih baik daripada bentuk anhidratnya, namun pada kondisi tertentu bentuk anhidrat mempunyai kecepatan disolusi yang lebih tinggi.

3). Ukuran partikel.

Semakin kecil ukuran partikel suatu bahan obat maka luas permukaan obat yang kontak langsung dengan medium semakin besar sehingga kecepatan disolusinya semakin besar.

b. Faktor peralatan dan kondisi percobaan

1). Intensitas pengadukan

Pengadukan mempengaruhi penyebaran partikel-partikel dan tebal lapisan difusi sehingga memperluas permukaan partikel yang kontak dengan pelarut. Semakin cepat pengadukan, gerakan cairan semakin cepat sehingga kecepatan disolusinya semakin besar.

2). Jenis pelarut

Kecepatan pelarutan suatu zat adalah berbeda pada medium yang berbeda.

3). Tegangan permukaan dan keterbasahan

Turunnya tegangan permukaan akan mempercepat keterbasahan sehingga akan menaikkan kecepatan pelarutnya.

4). Temperatur atau suhu percobaan

Semakin tinggi temperatur maka akan semakin tinggi pula kecepatan pelarutan suatu obat.

#### 5). PH percobaan

Pemilihan kondisi pH pada percobaan *in vitro* penting karena kondisi pH akan berbeda pada lokasi obat disepanjang saluran cerna, sehingga mempengaruhi kelarutan dan laju disolusi obat. Kenaikkan pH medium akan menaikkan kecepatan disolusi obat-obat yang bersifat asam lemah.

#### c. Faktor formulasi sediaan

##### 1). Bentuk sediaan

Pengaruh bentuk sediaan pada laju disolusi tergantung pada kecepatan pelepasan bahan aktif yang terkandung di dalamnya. Secara umum laju disolusi akan menurun menurut urutan sebagai berikut : suspensi, kapsul, tablet, dan tablet salut.

##### 2). Bahan pembantu

Penggunaan bahan pembantu sebagai bahan pengisi, pengikat, penghancur dan pelicin dalam proses formulasi mungkin akan menghambat atau mempercepat laju disolusi, tergantung pada bahan pembantu yang dipakai.

##### 3). Cara pengolahan

Cara pengolahan dari bahan baku, bahan pembantu dan prosedur yang dilaksanakan dalam formulasi sediaan padat peroral juga akan berpengaruh pada laju disolusi.

Ada beberapa cara untuk mengungkapkan hasil uji disolusi, metode yang biasa digunakan adalah (Khan, 1975) :

##### a. Metode klasik

Kecepatan disolusi ditunjukkan dengan jumlah zat aktif terdisolusi tertentu, contoh  $C_{30}$  artinya dalam waktu 30 menit zat aktif yang terdisolusi dalam medium adalah x mg/ml.

b. Metode *Dissolution Efficiency* (DE)

Khan mengemukakan cara perhitungan dengan metode *Dissolution Efficiency*. Yang seterusnya dikenal dengan konsep dengan perumusan sebagai berikut :

$$DE = \frac{\int_0^t Y dt}{Y_{100} t} 100 \% \dots\dots\dots(4)$$

Dengan  $\int_0^t Y dt$  = luas daerah di bawah kurva pelarutan zat aktif selama waktu t,  $Y_{100} t$  = luas empat persegi panjang yang menunjukkan zat aktif tersebut 100 % larut pada saat t, dan *Dissolution Efficiency* (DE) = perbandingan antara luas daerah di bawah kurva pelarutan pada saat t dengan luas empat persegi panjang yang menunjukkan 100 % zat terlarut pada waktu yang sama.

Keuntungan menggunakan metoda efisiensi disolusi adalah (Khan, 1975) :

- a. Metode DE dapat menggambarkan semua titik pada kurva kecepatan disolusi secara *in vivo*.
- b. Metoda ini identik dengan pengungkapan data percobaan secara *in vivo*.

### 5. Spektrofotometri inframerah.

Interaksi radiasi elektromagnetik dengan resonansi vibrasi atau rotasi dalam suatu struktur molekul merupakan spektroskopi inframerah. Bila sinar inframerah dilewatkan melalui cuplikan senyawa organik maka sejumlah frekuensi diserap sedang frekuensi yang lain diteruskan atau ditransmisikan tanpa diserap. Jika kita menggambar antara persen absorpsi atau persen transmitansi lawan frekuensi maka akan dihasilkan suatu spektrum inframerah. Pancaran inframerah pada umumnya mengacu pada spektrum elektromagnet yang terletak diantara daerah dan daerah gelombang mikro (Sastroamidjojo, 2001).

Sebuah molekul yang paling sederhana sekalipun, dalam memberikan spektrum yang sangat rumit. Kimiawan organik mengambil keuntungan dari

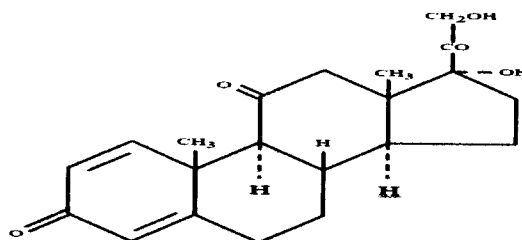
kerumitan spektrum itu dengan membandingkan spektrum senyawa yang tidak diketahui terhadap spektrum cuplikan asli. Suatu kesesuaian puncak demi puncak merupakan bukti yang kuat tentang identitasnya. Selain *enantiomer*, dua senyawa tidak mungkin memberikan spektrum IR yang sama (Silverstein dkk, 1986).

Spektroskopi inframerah digunakan secara luas untuk analisis kualitatif dan kuantitatif. Kegunaan yang paling penting dari spektroskopi inframerah adalah untuk identifikasi senyawa organik yang memiliki spektra yang kompleks dan mempunyai sejumlah maksimum dan minimum 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 (Willard *et al.*, 1988).

Cara kerja dari spektrofotometer adalah pada ujung paling kiri terdapat sumber cahaya yang memancarkan cahaya inframerah pada semua panjang gelombang. Cahaya dari sumber ini, dipecah oleh sistem cermin menjadi dua berkas cahaya, berkas rujukan (pelarut murni, jika pelarut itu digunakan dalam contoh, atau kosong jika menggunakan pelarut) dan sel contoh, kedua berkas ini digabung kembali dalam pemenggal (*chopper*, suatu sistem cermin lain) menjadi satu berkas yang berasal dari kedua berkas itu, yang selang-seling bergantian. Berkas selang-seling ini didifraksi oleh suatu kisi, sehingga berkas itu terpecah menurut panjang gelombang. Detektor mengukur beda intensitas antara kedua macam berkas tadi pada tiap-tiap panjang gelombang dan meneruskan informasi ini ke perekam, yang menghasilkan spektrum ini (Fessenden dan Fessenden, 1989).

## 6. Monografi bahan.

### a. Prednison

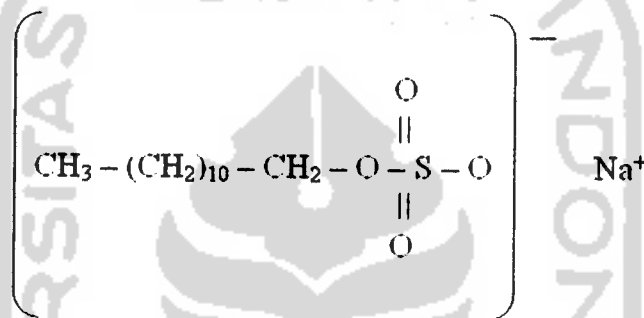


Gambar 3. Struktur prednison (Anonim, 1995)

Prednison adalah turunan keto yang baru aktif setelah dirubah dalam hati menjadi derivat-hidronya prednisolon. Memiliki nama kimia 17,21 - Dihidrosipegna - 1,4 - diena - 3,11, 20 - trion. Rumus molekulnya adalah  $C_{21}H_{26}O_5$  bobot molekulnya 358,43 (Anonim, 1995).

Prednison merupakan kortikosteroid sintetik, sama seperti *hormone steroid* yang secara alami dihasilkan oleh kelenjar adrenal. Merupakan serbuk hablur putih atau praktis putih, tidak berbau, melebur pada suhu  $230\text{ }^{\circ}\text{C}$  disertai peruraian. Prednison sangat sukar larut dalam air, sukar larut dalam etanol, dalam kloroform, dalam dioksan dan dalam metanol (Anonim, 1995).

b. Sodium Lauril Sulfat



Gambar 4. Struktur natrium lauril sulfat (Boylan *et al.*, 1986)

Natrium lauril sulfat adalah campuran dari natrium alkil sulfat, sebagian besar mengandung natrium lauril sulfat,  $\text{CH}_3 (\text{CH}_2)_{10} \text{CH}_2\text{OSO}_3\text{Na}$ . Kandungan campuran natrium klorida dan natrium sulfat tidak lebih dari 8,0 %. Pemerian hablur kecil, berwarna putih atau kuning muda dan agak berbau khas. Mudah larut dalam air, membentuk larutan *opalesen* (Anonim, 1995).

Natrium lauril sulfat adalah suatu anionik *emulsifying agent*. Merupakan detergen dan pembasah, efektif baik di dalam larutan asam, larutan alkali maupun dalam air keras. Sebagai *wetting* diharapkan natrium lauril sulfat dapat meningkatkan proses disolusi (Anonim, 1982).

### B. Landasan Teori

Prednison merupakan bahan obat yang sangat sukar larut dalam air yang berarti bahwa 1 gram prednison larut dalam lebih dari 1000 ml air. Obat-obat dengan kelarutan yang sangat kecil dalam air akan memiliki kecepatan disolusi yang rendah, sehingga kecepatan disolusi merupakan langkah penentu dalam proses absorpsinya. Natrium lauril sulfat adalah suatu anionik *emulsifying agent* dan *wetting agent*. Sebagai *wetting agent* diharapkan natrium lauril sulfat dapat meningkatkan proses disolusi. Pembentukan campuran prednison sodium lauril sulfat akan menyebabkan terbentuknya misel sehingga akan meningkatkan proses pembasahan partikel. Dengan meningkatnya pembasahan partikel sehingga prednison akan lebih mudah larut. Hal ini akan berpengaruh terhadap peningkatan laju disolusi dari prednison.

### C. Hipotesis

Percampuran prednison dengan sodium lauril sulfat pada berbagai perbandingan konsentrasi dari sodium lauril sulfat terbentuk ikatan kompleks (ikatan hidrogen) sehingga dapat meningkatkan disolusi prednison.

## **BAB III**

### **METODE PENELITIAN**

#### **A. Bahan dan Alat**

##### **1. Bahan.**

Bahan-bahan yang digunakan adalah serbuk prednison (P.T. Kimia Farma, Derajat Farmasetis), sodium lauril sulfat (P.T. Kimia Farma, Derajat Farmasetis), media disolusi 900 ml air, KBr (P.T. Kimia Farma, Derajat Farmasetis).

##### **2. Alat**

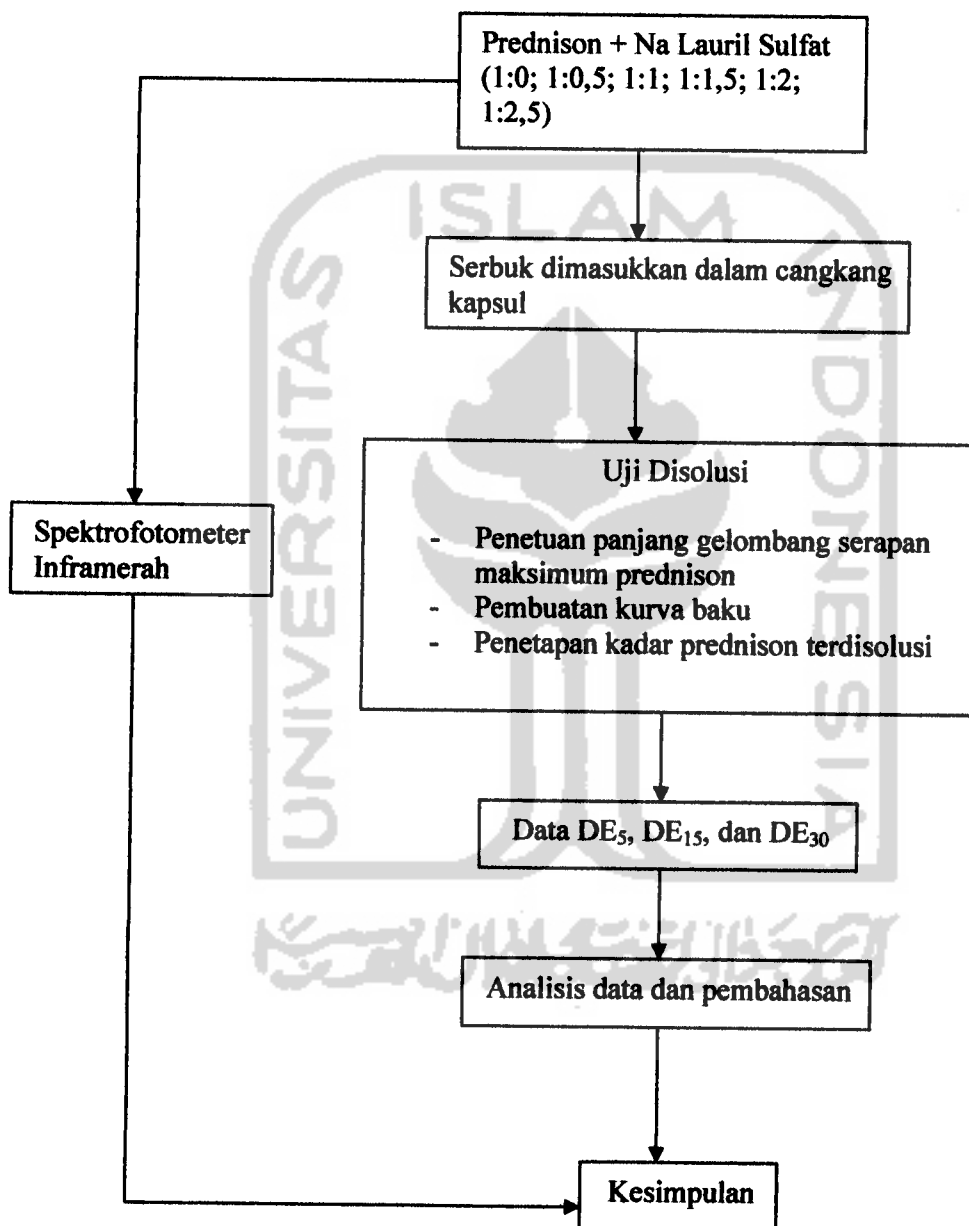
Alat-alat yang digunakan adalah seperangkat alat uji disolusi, seperangkat alat uji disolusi (Erweka DT 700), spektrofotometer uv – vis (Spectroris Unicam genesys 10 uv), seperangkat alat spektrofotometer inframerah (Nicolet avatar 360), timbangan analitik (Dragon 240), seperangkat alat gelas, ayakan nomor 40 mesh, lemari pengering, mikro pipet, pipet volume.



## B. Cara Penelitian

### 1. Skema jalannya penelitian

Secara skematis jalannya penelitian dapat digambarkan sebagai berikut :



Gambar 5. Skema cara kerja

## 2. Pembuatan serbuk solubilisasi

Dibuat formula antara prednison dan sodium lauril sulfat dengan berbagai perbandingan berat sebagai berikut :

**Tabel II.** Komposisi formula uji dengan berbagai perbandingan sodium lauril sulfat

Formula	Perbandingan		Prednison mg	Sodium lauril Sulfat mg
	Prednison(%)	Sodium Lauril sulfat (%)		
Kontrol	100	0	50	0
I	66,67	33,33	50	25
II	50	50	50	50
III	40	60	50	75
IV	33,33	66,67	50	100
V	28,57	71,43	50	125

Serbuk sistem solubilisasi prednison dibuat dengan menggunakan solubilisier yaitu sodium lauril sulfat dengan berbagai perbandingan berat seperti tabel di atas. Serbuk dibuat dengan cara prednison ditimbang sesuai dengan perbandingan, kemudian dibuat campuran fisik prednison – sodium lauril sulfat. Diuapkan dalam lemari pengering pada suhu 35 °C. Serbuk yang telah kering diayak dengan ayakan nomor 40 mesh.

## 3. Evaluasi dengan spektrofotometer inframerah

Bahan uji yang terdiri dari serbuk prednison tunggal, sodium lauril sulfat, serbuk prednison – sodium lauril sulfat 1 : 1 (50 % : 50 %) dibuat pellet dengan KBr diletakkan dalam wadah khusus, lalu dihomogenkan kemudian divakum, setelah itu baru dicetak dengan menekan sampel yang ditambah KBr dengan kekuatan 8 ton, sehingga diperoleh lempengan kecil berbentuk bulat pipih. Lempengan inilah yang kemudian dilewatkan sinar inframerah untuk dilihat spektranya pada bilangan gelombang (4000 – 500 cm<sup>-1</sup>).

## 4. Pembuatan sediaan kapsul hasil solubilisasi

Serbuk prednison tunggal dan serbuk hasil solubilisasi yang telah diayak sehingga diperoleh serbuk dengan tingkat kehalusan yang relatif sama. Selanjutnya dimasukkan ke dalam cangkang kapsul.

## 5. Uji disolusi kapsul prednison tunggal (pembeding) dan kapsul solubilisasi (formula uji)

### a. Penentuan panjang gelombang serapan maksimum

Dibuat suatu larutan stok, dengan menimbang 100 mg serbuk prednison, dan dilarutkan dengan kloroform. Kemudian dituang ke dalam labu takar 200 ml, dan tambahkan *aquadest* sampai tanda. Diambil 2 ml dari larutan stok dan dimasukkan dalam labu takar 50 ml, ditambah *aquadest* sampai tanda sehingga diperoleh kadar 20 µg/ml. Absorbansinya dibaca pada panjang gelombang serapan maksimum yang ditetapkan menggunakan spektrofotometri UV pada kisaran panjang gelombang 200 sampai 300 nm.

### b. Pembuatan kurva baku

Larutan kerja dibuat seri kadar 5; 7,5; 10; 12,5; 15; 17,5; dan 20 µg/ml, dengan mengambil 1,25 ml ; 1,87 ml; 2,5 ml; 3,12 ml; 3,75 ml; 4,37 ml dan 5 ml, dimasukkan ke dalam labu takar 5 ml dan ditambah *aquadest* sampai tanda. Dibaca serapannya dengan cara menggunakan panjang gelombang serapan maksimum yang didapat yaitu 243 nm.

### c. Laju disolusi

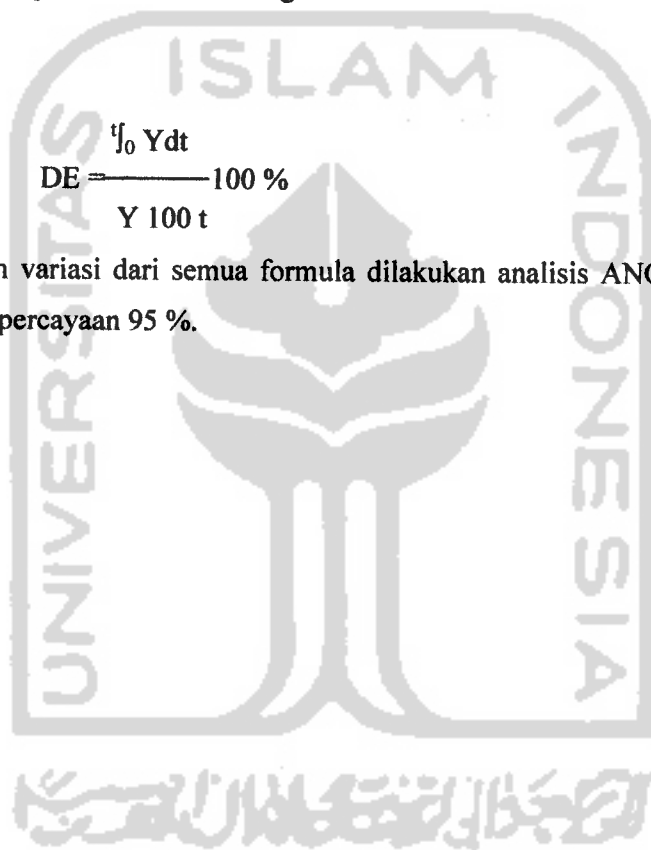
Dimasukkan satu kapsul yang telah diketahui bobotnya ke dalam labu yang berisi 900 ml air dengan suhu  $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ . Sebelumnya pengaduk (*paddle*) diputar dengan kecepatan 50 rpm. Diambil larutan sebanyak 5,0 ml pada menit ke – 5, 10, 15, 20 dan 30 menit diambil larutan sampel sebanyak 5,0 ml dan tiap larutan sampel yang diambil diganti dengan medium yang volumenya sama dengan volume larutan sampel yang diambil, serapan dibaca pada panjang gelombang maksimum dan kadar prednison dihitung dengan menggunakan persamaan regresi linear yang telah diperoleh dari kurva baku.

### C. Analisis Hasil

Pada uji disolusi diamati kadar prednison terlarut dengan menggunakan spektrofotometer UV. Parameter yang diamati adalah kadar prednison yang terlarut hingga 30 menit. Analisis statistik dilakukan terhadap DE (*Dissolution Efficiency*) dari 6 formula kapsul prednison 50 mg/kapsul. DE menyatakan perbandingan antara luas daerah di bawah kurva pelarutan dalam waktu t terhadap luas daerah persegi empat yang membatasi ordinat 100 % dan absis t (Khan, 1975). Yang dapat dirumuskan sebagai berikut :

$$DE = \frac{\int_0^t Y dt}{Y \cdot 100 t} \cdot 100 \%$$

Perbandingan variasi dari semua formula dilakukan analisis ANOVA satu jalan pada taraf kepercayaan 95 %.

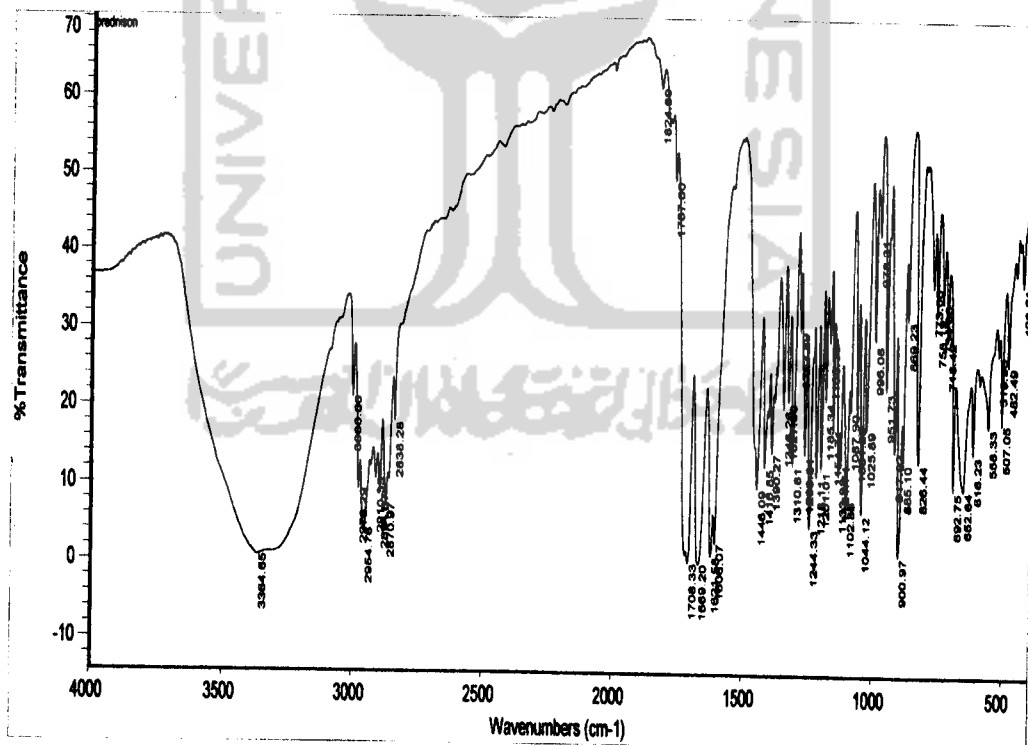


## BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN

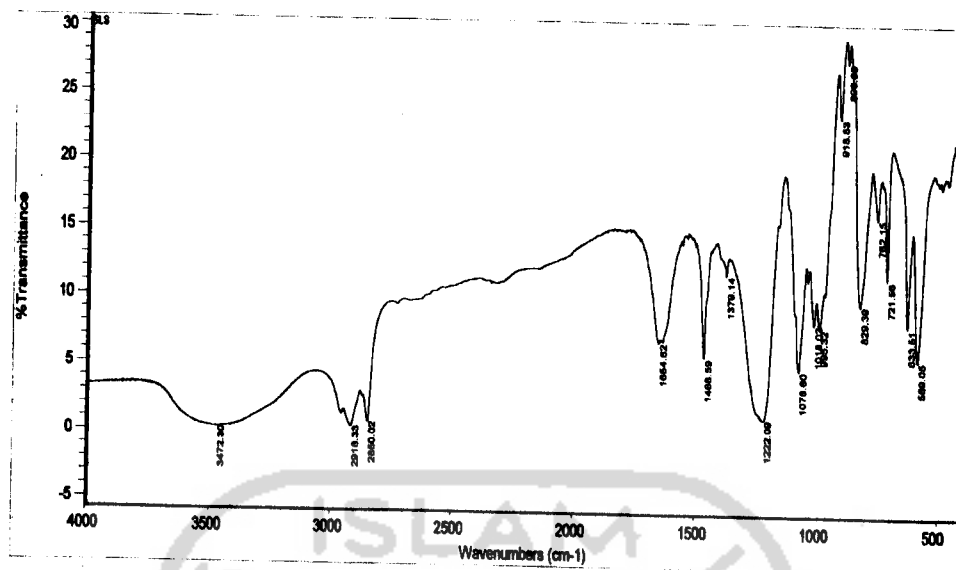
### A. Uji Spektrofotometri Inframerah

Interaksi antara prednison dengan sodium lauril sulfat dapat dilakukan dengan menganalisis secara spektroskopi inframerah dari senyawa prednison tunggal, sodium lauril sulfat tunggal dan campuran antara prednison dengan sodium lauril sulfat (1 : 1) mengalami pergeseran pada profil spektra. Ini disebabkan karena terjadinya interaksi antara prednison tunggal dan sodium lauril sulfat tunggal.

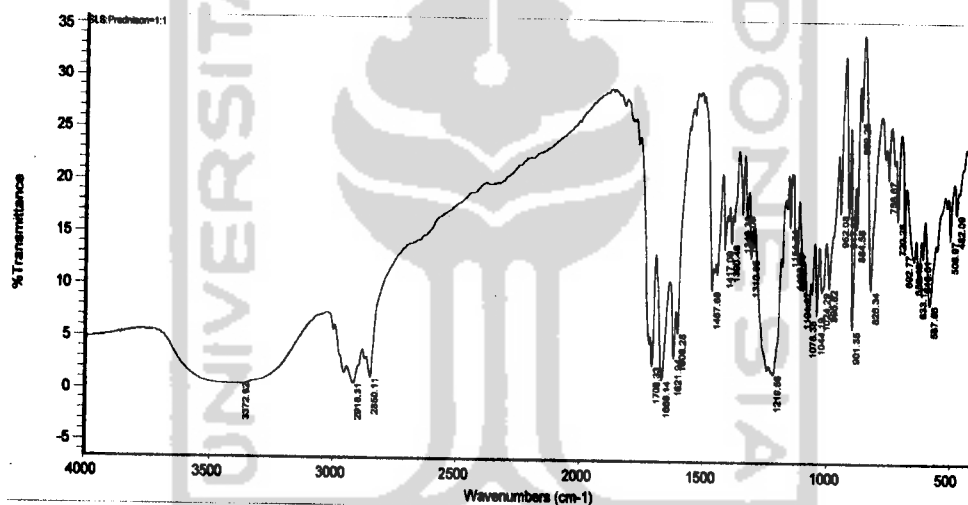
Interpretasi data inframerah ditekankan pada pergeseran pita-pita puncak, pola serta intensitas spektra pada daerah bilangan gelombang yang karakteristik pada masing-masing spektra. Perubahan profil spektra dan pergeseran puncak dari prednison tunggal, sodium lauril sulfat tunggal dan campuran antara prednison dengan sodium lauril sulfat (1 : 1) dapat dilihat pada gambar di bawah ini :



Gambar 6. Spektra inframerah prednison tunggal



Gambar 7. Spektra inframerah sodium lauryl sulfat tunggal



Gambar 8. Spektra inframerah prednison : sodium lauryl sulfat (1 : 1)

Pengujian data analisis spektra inframerah dari prednison tunggal, sodium lauryl sulfat, serbuk solubilisasi prednison – sodium lauryl sulfat menggunakan gugus karakteristik  $C = O$ ,  $O - H$ ,  $C - O$ ,  $C = C$ ,  $S = O$  dan  $C - H$  ditunjukkan dengan pergeseran absorpsinya. Dalam menginterpretasikan spektra inframerah ini dititik beratkan pada daerah sekitar  $1820\text{ cm}^{-1} - 1600\text{ cm}^{-1}$  (rentangan  $C = O$ ),  $3400\text{ cm}^{-1} - 2400\text{ cm}^{-1}$  (rentangan  $O - H$ ),  $1300\text{ cm}^{-1} - 1000\text{ cm}^{-1}$  (rentangan  $C -$

O),  $1600\text{ cm}^{-1} - 1475\text{ cm}^{-1}$  (rentangan C = C),  $1380\text{ cm}^{-1} - 1140\text{ cm}^{-1}$  (rentangan S = O),  $3000\text{ cm}^{-1} - 2850\text{ cm}^{-1}$  (rentangan C - H).

Karakteristik bilangan gelombang intensitas dan pergeseran pola spektra dari prednison tunggal, sodium lauril sulfat tunggal dan solubilisasi pada prednison : sodium lauril sulfat (1 : 1) dapat dilihat pada tabel III.

**Tabel III.** Karakteristik bilangan gelombang yang terpenting dalam pergeseran pola spektra.

Gugus	Bilangan gelombang ( $\text{cm}^{-1}$ )			Perubahan Pita
	Prednison	SLS	P - S	
Rentangan C = O	1708,33	-	1708,33	Tetap
Rentangan O - H	-	-	-	-
Rentangan C - O	1025,89 1044,12 1061,98	1078,60	1024,29 1044,19 1078,35	Bergeser
Rentangan C = C	1446,09	-	1467,69	Bergeser
Rentangan S = O	-	1379,14	1390,46	Bergeser
Rentangan C - H	2954,75	-	-	Hilang

Keterangan : P : Prednison

SLS : Sodium Lauril Sulfat

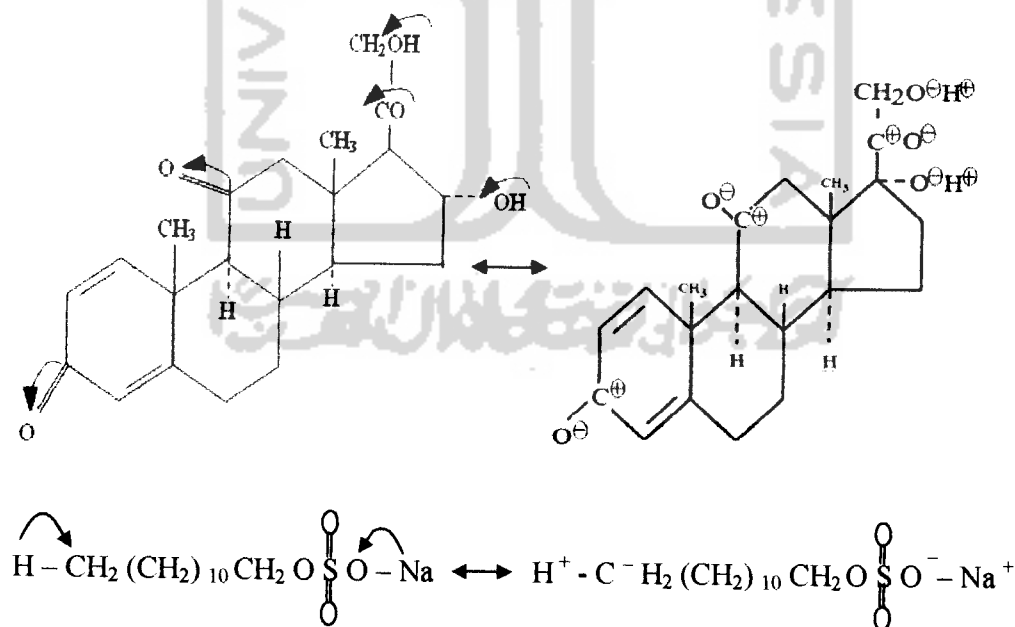
P - S : Prednison : Sodium Lauril Sulfat

Dari tabel III, dapat diketahui bahwa prednison mempunyai gugus karakteristik C = O, C - O, C = C, C - H dan sodium lauril sulfat mempunyai gugus karakteristik C - O, S = O. Interaksi yang terjadi dapat dianalisis dari pergeseran pita ataupun perubahan dari profil spektra. Pada rentangan gugus C = O tetap tidak bergeser sedangkan pada rentangan gugus C = C terjadi pergeseran panjang gelombang ke kiri dengan intensitas yang berbeda antara prednison tunggal dan solubilisasi. Juga pada rentangan C - O terjadi pergeseran panjang gelombang pada solubilisasi yang berada diantara panjang gelombang sodium lauril sulfat dan prednison, ini menunjukkan adanya interaksi antara prednison dengan sodium lauril sulfat. Pergeseran ini disebabkan karena terjadinya

delokalisasi elektron antara molekul prednison dan molekul sodium lauril sulfat sehingga memungkinkan terjadinya interaksi antar molekul.

Pada gambar 6, 7, 8 dapat diketahui adanya pergeseran intensitas, dimana intensitas pada solubilisasi berada diantara intensitas prednison dan sodium lauril sulfat tunggal, hal ini juga menunjukkan adanya interaksi antara prednison dan sodium lauril sulfat.

Beberapa faktor yang mempengaruhi pergeseran frekuensi vibrasi molekul gugus-gugus karakteristik senyawa obat dan pembawa tersebut salah satu diantaranya adalah efek elektronik. Oleh karena itu perlu ditinjau kemungkinan adanya lokalisasi dan delokalisasi elektron pada prednison dan sodium lauril sulfat. Selain itu pembentukan kompleks juga akan mempengaruhi pergeseran panjang gelombang. Interaksi yang membentuk ikatan kompleks kemungkinan terjadi karena ikatan *van der waals* dan ikatan hidrogen antara prednison dan sodium lauril sulfat (Rohmah, 2004). Suatu senyawa yang dapat membentuk ikatan hidrogen cenderung untuk dapat lebih mudah larut dalam air daripada senyawa yang tidak dapat membentuk ikatan hidrogen (Fessenden dan Fessenden, 1997). Bentuk delokalisasi elektron prednison dan sodium lauril sulfat dapat dilihat pada gambar.

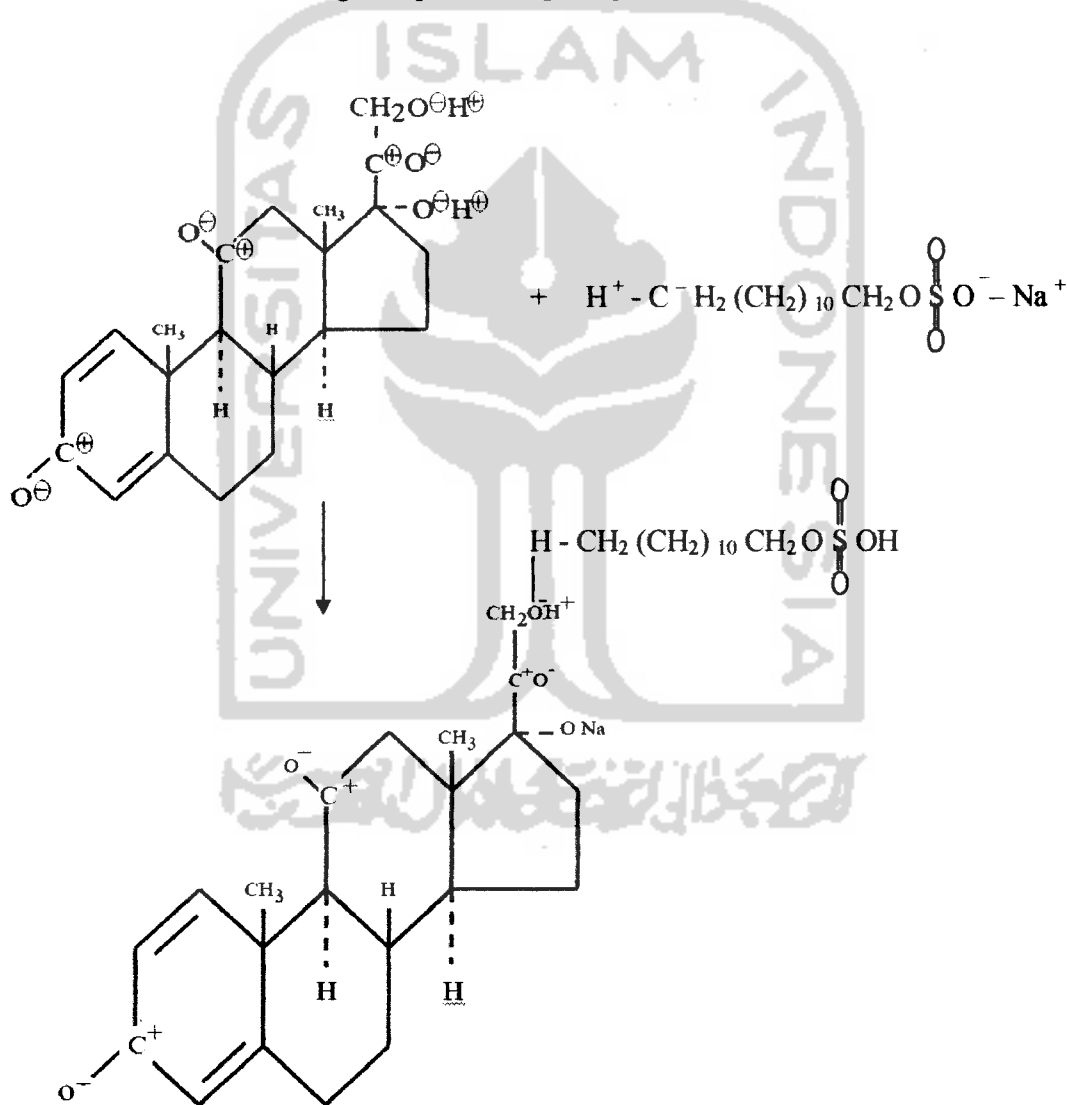


**Gambar 9.** Delokalisasi elektron molekul prednison dan sodium lauril sulfat



Adanya O pada gugus prednison akan menarik elektron  $\pi$  pada ikatan rangkap karena O memiliki elektronegatifitas yang lebih tinggi dari pada C (unsur yang atomnya cenderung yang menarik elektron) sehingga C mengalami delokalisasi dan menjadi lebih positif. Gugus O yang bermuatan negatif dapat berikatan dengan H yang parsial positif dari sodium lauril sulfat. Ikatan inilah yang disebut ikatan hidrogen yang dapat mempengaruhi pergeseran panjang gelombang.

Interaksi yang terjadi antara prednison dengan sodium lauril sulfat yang membentuk ikatan hidrogen dapat dilihat pada gambar di bawah ini :



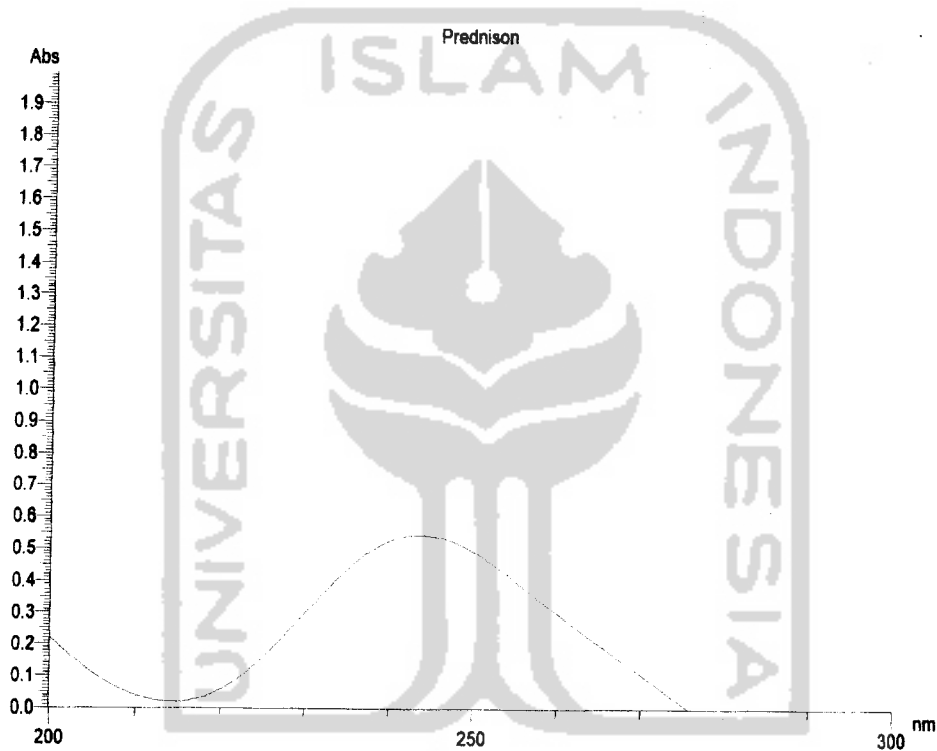
**Gambar 10.** Mekanisme interaksi kompleks prednison dengan sodium lauril sulfat

## B. Uji Disolusi

### 1. Penentuan Panjang Gelombang Serapan Maksimum

Panjang gelombang serapan maksimum adalah panjang gelombang dimana terjadi eksitasi elektronik yang memberikan absorbansi yang maksimum. Tujuan mengukur pada panjang gelombang serapan maksimum adalah agar diperoleh kepekaan analisis yang maksimal.

Report Date: 10:55:44, 12/24/2005



**Gambar 11.** Panjang gelombang serapan maksimum

**Tabel IV.** Absorbansi penentuan panjang gelombang serapan maksimum

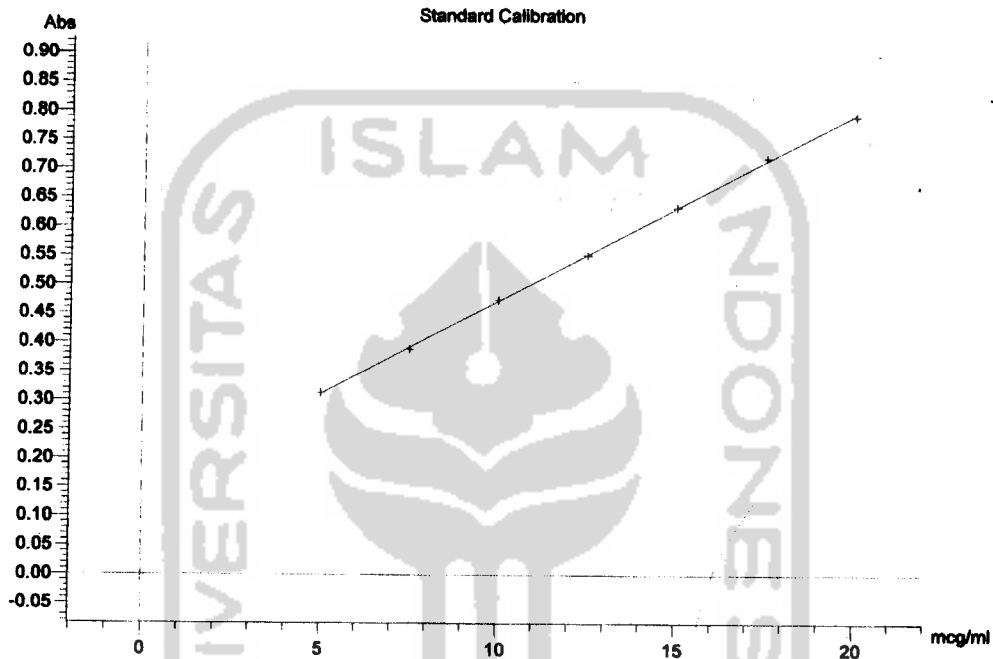
Panjang Gelombang (Nm)	Absorbansi
247.0	0.528
246.0	0.536
245.0	0.541
244.0	0.543
<b>243.0</b>	<b>0.544</b>
242.0	0.540
241.0	0.534
240.0	0.524
239.0	0.513

Dari tabel IV diperoleh panjang gelombang serapan maksimum prednison dalam medium disolusi air yaitu 243 nm.

## 2. Pembuatan Kurva Baku

Gambaran hubungan antara kadar larutan baku prednison dengan serapan yang dihasilkan pada panjang gelombang secara maksimum 243 nm adalah sebagai berikut :

Report Date: 16:01:17, 01/20/2006



Gambar 12. Kurva baku prednison pada panjang gelombang maksimum

Sehingga diperoleh *slope* (b) 0,0321 dari *intercept* (A) 0,1506 dengan  $n = 6$  sehingga diperoleh harga koefisiensi korelasi  $r$  yaitu 0,999 yang lebih besar dari  $r$  tabel ( $\alpha = 5\%$ ) = 0,829 yang digunakan untuk menghitung nilai kadar prednison terdisolusi (Walpole, 1990).

Dalam daerah ultraviolet berbagai bahan farmasi pengukuran spektrum dan cahaya tampak dapat dilakukan dengan ketelitian dan kepekaan yang lebih baik daripada dalam daerah inframerah dekat dan inframerah. Apabila larutan diamati dalam kuvet 1 cm, kadar lebih kurang 1 mg *specimen* per ml, sering menghasilkan serapan sebesar 0,2 hingga 0,8 daerah UV atau cahaya tampak (Anonim, 1995).

### 3. Penentuan Kadar Prednison Terdisolusi

Hasil penetapan kadar prednison 50 mg/kapsul dari ke- 5 formula campuran prednison dengan sodium lauril sulfat dan serbuk prednison tunggal yang berguna sebagai formula kontrol sehingga dapat diketahui apakah terjadi perbedaan bermakna pada kecepatan disolusi dan formula berapa yang dapat memberikan hasil yang paling baik.

Dari hasil penelitian yang dilakukan didapat kadar prednison terdisolusi pada menit ke- 5, 10, 15, 20 dan 30, dapat dilihat pada tabel V berikut ini :

**Tabel V.** Hasil penetapan kadar prednison 50 mg / kapsul

Formula	% Prednison Terdisolusi				
	5 menit	10 menit	15 menit	20 menit	30 menit
Kontrol	12,39 ± 7,28	21,96 ± 5,22	23,13 ± 5,13	27,82 ± 3,27	32,31 ± 1,23
I	14,01 ± 7,21	25,71 ± 1,05	27,01 ± 0,94	52,48 ± 10,67	86,02 ± 24,93
II	28,89 ± 5,33	52,95 ± 16,02	73,58 ± 6,60	84,84 ± 8,77	95,48 ± 13,60
III	27,55 ± 3,16	52,31 ± 14,07	85,13 ± 4,40	89,91 ± 11,00	96,42 ± 9,11
IV	34,39 ± 1,90	71,89 ± 24,55	105,65 ± 3,94	111,17 ± 3,72	115,64 ± 2,76
V	34,44 ± 0,85	88,12 ± 6,15	93,35 ± 6,34	106,26 ± 3,98	112,48 ± 2,50

**Keterangan :**

Kontrol = Prednison Tunggal

F1 = Prednison : Sodium Lauril Sulfat (1 : 0,5)

FII = Prednison : Sodium Lauril Sulfat (1 : 1)

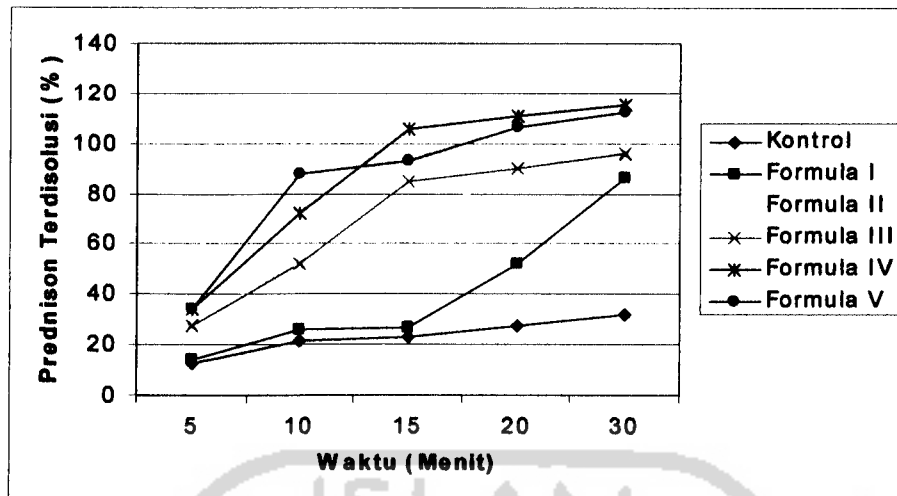
FIII = Prednison : Sodium Lauril Sulfat (1 : 1,5)

FIV = Prednison : Sodium Lauril Sulfat (1 : 2)

FV = Prednison : Sodium Lauril Sulfat (1 : 2,5)

Dari tabel IV dapat diketahui bahwa formula IV mempunyai kadar prednison terdisolusi yang paling baik. Dari sini dapat disimpulkan bahwa semakin banyak sodium lauril sulfat belum tentu kadar prednison yang terdisolusi akan semakin baik.

Profil disolusi prednison tunggal dan kelima formula dapat dilihat pada gambar 13, yang menunjukkan adanya profil yang terus meningkat. Formula IV sebagai formula yang mempunyai profil disolusi tertinggi dengan kenaikan kadar terdisolusi sebesar 83,33 % dari formula kontrol.



**Gambar 13.** Profil laju disolusi prednison tunggal dan ke- 5 formula solubilisasi prednison : sodium lauril sulfat

Dari gambar profil laju disolusi prednison tunggal dan ke – 5 formula prednison : sodium lauril sulfat terlihat bahwa campuran prednison dengan sodium lauril sulfat mempunyai profil disolusi yang meningkat dibandingkan dengan prednison tunggal dan formula IV mempunyai profil laju disolusi tertinggi dibandingkan dengan formula serbuk yang lain.

Dilihat dari profil disolusi di atas dimana serbuk prednison tunggal mempunyai profil disolusi yang paling kecil sedangkan prednison : sodium lauril sulfat memberikan profil disolusi yang lebih tinggi, ini dikarenakan sodium lauril sulfat adalah suatu zat pembasah yang bila dilarutkan dalam air, dapat menurunkan sudut kontak dan membantu memindahkan fase udara pada permukaan dan menggantikannya dengan suatu fase cair. Dilihat dari struktur molekulnya dimungkinkan terbentuknya senyawa kompleks antara prednison dan sodium lauril sulfat menyebabkan terbentuknya misel yang akan menurunkan tegangan permukaan dan meningkatkan pembasahan partikel. Dengan meningkatnya pembasahan partikel maka prednison akan mudah larut. Hal ini akan berpengaruh terhadap peningkatan disolusi dari prednison.

Harga efisiensi disolusi digunakan untuk mengetahui kecepatan pelarutan. Semakin besar nilai DE (*Dissolution Efficiency*) menunjukkan kecepatan yang paling cepat.

Nilai DE yang dipakai  $DE_5$ ,  $DE_{15}$ , dan  $DE_{30}$  yang disajikan dalam tabel VI sebagai berikut :

**Tabel VI.** Nilai  $DE_5$ ,  $DE_{15}$ , dan  $DE_{30}$  prednison 50 mg/kapsul dari ke – 6 formula.

Formula	$DE_5$	$DE_{15}$	$DE_{30}$
Kontrol	$6,194 \pm 3,637$	$15,330 \pm 4,475$	$21,933 \pm 3,236$
I	$7,003 \pm 3,602$	$17,758 \pm 2,750$	$38,577 \pm 5,698^*$
II	$14,445 \pm 2,666^*$	$39,544 \pm 6,642^*$	$63,025 \pm 6,120^*$
III	$13,776 \pm 1,580^*$	$40,328 \pm 5,839^*$	$65,685 \pm 5,811^*$
IV	$17,194 \pm 0,951^*$	$53,035 \pm 8,262^*$	$82,387 \pm 3,700^*$
V	$17,219 \pm 0,426^*$	$56,063 \pm 3,764^*$	$81,122 \pm 3,056^*$

Ket \* = Formula yang berbeda bermakna dengan kontrol

Pada tabel VI menunjukkan pada  $DE_5$  dan  $DE_{15}$  formula II sampai formula VI menunjukkan perbedaan yang bermakna dari formula kontrol sedangkan pada  $DE_{30}$  formula I sampai formula V menunjukkan perbedaan yang bermakna dari kontrol, ini dapat dilihat pada uji ANOVA yang dilanjutkan dengan uji Post Hoc pada lampiran 7. Pada  $DE_5$ , formula kontrol dan formula I tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna, begitu juga formula II dan III, formula II dan IV serta formula II dan V tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna. Sedangkan pada  $DE_{15}$  formula kontrol dan formula I tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna. Begitu juga pada formula II dan III serta pada formula IV dan V tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna. Dan pada  $DE_{30}$  formula II dan III tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna begitu juga pada formula IV dan V tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna. Untuk formula IV mempunyai  $DE_{30}$  paling tinggi karena dimungkinkan pada formula ini mempunyai komposisi serbuk yang paling baik dan stabil. Pada formula V memiliki  $DE_5$  dan  $DE_{15}$  paling besar hal ini dimungkinkan karena pada formula ini mempunyai komposisi serbuk yang stabil pada menit ke – 5 dan ke – 15 sehingga lebih cepat membentuk misel dan lebih cepat melarut dalam medium disolusi.

Setelah campuran antara prednison dengan sodium lauril sulfat diuji dalam inframerah diketahui bahwa prednison dapat membentuk ikatan kompleks dengan

sodium lauril sulfat melalui ikatan hidrogen. Semakin banyak sodium lauril sulfat yang digunakan belum tentu akan mempercepat kelarutan tetapi akan menyebabkan kejenuhan dan memperlambat kelarutan. Hal ini berdasarkan pada kadar misel kritik (*Critical Micelle Concentration*) atau CMC.



## **BAB V**

### **KESIMPULAN DAN SARAN**

#### **A. Kesimpulan**

1. Adanya interaksi antara prednison dan sodium lauril sulfat yang disebabkan oleh terjadinya delokasi elektron sehingga terbentuk ikatan hidrogen antara prednison dan sodium lauril sulfat yang dapat dilihat dari pergeseran spektra dan perubahan profil spektra, sehingga dapat meningkatkan kelarutan dari prednison.
2. Penambahan sodium lauril sulfat pada prednison dalam pembentukan serbuk solubilisasi dapat meningkatkan kelarutan dari prednison, diperoleh 1 formula yang paling tinggi yaitu formula IV yang mengandung prednison : sodium lauril sulfat (1 : 2) dengan kenaikan kadar prednison terlarut sebesar 83,333% dari formula kontrol dan juga pada *Dissolution Efficiency* pada menit ke – 30 ( $DE_{30}$ ) dengan kenaikan 60,454% dari formula kontrol.

#### **B. Saran**

Perlu dilakukan penelitian mengenai pembuatan tablet prednison melalui metode solubilisasi dan dilakukannya uji ketersediaan hayati dari tablet tersebut.



## DAFTAR PUSTAKA

- Abdou, H.M., 1989, *Dissolution, Bioavailability and Bioequivalence*, Mack, Publishing Company, Easton – Pennsylvania, 37.
- Anonim, 1979, *Farmakope Indonesia*, Edisi III, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, 773 – 774.
- Anonim, 1982, *Martindale The Extra Pharmacopeia*, 28<sup>th</sup> Edition, The Pharmaceutical Press, London, 1215.
- Anonim, 1995, *Farmakope Indonesia*, Edisi IV, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, 400 – 401, 595.
- Ansel, H. C., Popovich, G. N., Allen, V. L., 1999, *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery System*, 7<sup>th</sup> Ed, Lippincott Williams and Wilkins, USA, 66, 69, 205 – 211.
- Boylan, J. C., Cooper, J., and Chowman, Z. T., 1986, *Hand book of Pharmaceutical Exipients*, The American Pharmaceutical Association, Washington, 253 – 255.
- Emara, L. H., Badr and Abd Elbary, A., 2002, Improving the Dissolution and Bioavailability of Nifedipin Using Solid Dispersions and Solubilizers, *J. Drug. And Indust. Pharm.*, 28 (7) : 795 – 807.
- Fessenden, R. J. dan Fessenden, J. S., 1989, *Kimia Organik*, Jilid I, Edisi Ketiga, diterjemahkan oleh Aloysius Hadyana Pudjaamaka, Penerbit Erlangga, Jakarta, 315 – 316.
- Fessenden, R. J. dan Fessenden, J. S., 1997, *Dasar-Dasar Kimia Organik*, diterjemahkan oleh Aloysius Hadyana Pudjaamaka, Penerbit Erlangga, Jakarta, 543.
- Khan, K. A., 1975, The Concept of Dissolution Efficiency, *J. P. Pharmacol*, 27 : 48 – 49.
- Martin, A, Swarbrick, J., Cammarata, A., 1993, *Farmasi Fisik*, 3<sup>rd</sup>, diterjemahkan oleh Yoshita, Jilid II, Edisi Ketiga, UI Press, Jakarta, 985 – 987.
- Parrott, E. L., 1971, *Pharmaceutical Technologi Fundamental Pharmaceutics*, Burgess Publishing Company, 28, 75, 82.

- Rohmah, A. S., 2004, Pengaruh Pembentukan Dispersi Padat Menggunakan PEG 4000 dan PEG 4000 – Talkum Terhadap Karakteristik Serbuk dan Laju Disolusi Dipiridamol, *Skripsi*, Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Indonesia, Jogjakarta.
- Rosen, S. N., 1978, *Surfactan and Interfacial Phenomena*, John Wiley and Sons, New York, 1, 4, 87, 93, 101, 125 – 281.
- Sastrohamidjojo, H., 2001, *Spektroskopi*, Edisi Kedua, Penerbit Liberty, Yogyakarta, 45 – 47.
- Shargel, L., and Yu, A. B. C., 1999, *Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics*, 4<sup>th</sup> Edition, Mc. Graw – Hill Companies. Inc., New York, 132 – 141.
- Silverstein, Bassler and Morrill, 1986, *Penyidikan Spektrometri Senyawa Organik*, Edisi IV, diterjemahkan oleh A. J. Hartono, Anny, V. P., Erlangga, Jakarta, 147.
- Syukri, Y., 2002, *Biofarmasetika*, Universitas Islam Indonesia Press, Yogyakarta, 31 – 32.
- Voigt, R., 1995, *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi*, Gajah Mada University Press, Jogjakarta, 600 – 605.
- Wagner, G. J., 1971, *Biopharmaceutics and Relevant Pharmacokinetics*, First Edition, Drug Intelligence Publications, Printed in the United State of America by the Hamilton Press, 98 – 106.
- Walpole, R., E., 1990, *Pengantar Statistik*, Edisi 3, P.T. Gramedia Pustaka Utama, Jakarta, 488.
- Willard, H., Merritt, L., Jr., Dean, J., Settle, F., Jr., 1988, *Instrumental Methods of Analysis*, 7<sup>th</sup> Edition, Wadsworth Inc., California 287 – 387.
- Wuster, D. E., and Taylor, P. W., 1965, Dissolution Rates, *J. Pharm. Sci.*, 54 (2) : 169 – 175.
- Yalkowsky, H, Samuel, 1981, *Techniques of Solubilization of Drug*, The Upjohn Company Kalamazoo, Michigan, New York and Base, 60 – 63.

Lampiran 1  
Sertifikat Analisis Prednison



**kimia farma**

Plant Bandung

LABORATORIUM KIMIA FARMA BAYU

Nama Bahan Uji : Prednison	No. Batch : PD041011(1) PD041012(2)	Kode : F-59-BB-00205/1/0 Tgl. Beraku : 31 Juli 2003
	Exp. Date : 19/10/2009	

Kode bahan : 3012129 Origin : Tianjin Tianyao China LA : B50131 No. SP : P530040	Supplier : PT. Tigaka Distribusi Perkasa Tgl. Sampling : 15-03-2005 Tgl. Selesai : 17-03-2005	Jumlah : 75 kg Pemeriksa : Rina RS No. BTBS : B50131
--	--	--

NO	Pemeriksaan	PERSYARATAN	HASIL	
			1	2
1	Pemerian (R)	Serbuk hablur warna putih; tidak berbau	Sesuai	Sesuai
2	Identifikasi (R)	Zat uji ditambah asam sulfat pekat, didiamkan selama 5 menit, terbentuk warna jingga, bila dituangkan ke dalam air terjadi perubahan warna dari kuning perlahan-lahan menjadi hijau kebiruan.	Sesuai	Sesuai
3	Kelarutan	Sangat sukar larut dalam air, sukar larut dalam metanol, dioksan dan etano: 95% dan dalam kloroform	Sesuai	Sesuai
4	Rotasi jenis	Antara +167° sampai +175° dihitng terhadap berat kering	+172,79°	+172,79°
5	Jarak lebur	Sekitar 230° C, disertai penguraian	228,3° C	228,5° C
6	Kadar Air	Tidak lebih dari 1,0 %	0%	0%
7	Sisa Pemijaran	Dapat diebakikan	-	-
8	Kadar (R)	97,0 % - 102,0 % terhadap berat kering	99,11%	101,51%

Fustaka : FI IV 1995, USP 25

Kesimpulan : Memenuhi syarat

Penanggung Jawab :

MOA/QC

(Drs. Abdul Manan)

Bandung, 17 Maret 2005

AMLP/2

(Dra. Myrna S. Nasution)

Halaman 1 dari 1  
C:\SPBU\LA Bahan Baku\LA Baku BDTahun 2005\Prednisonum - 00205 (3), LA B50131.doc

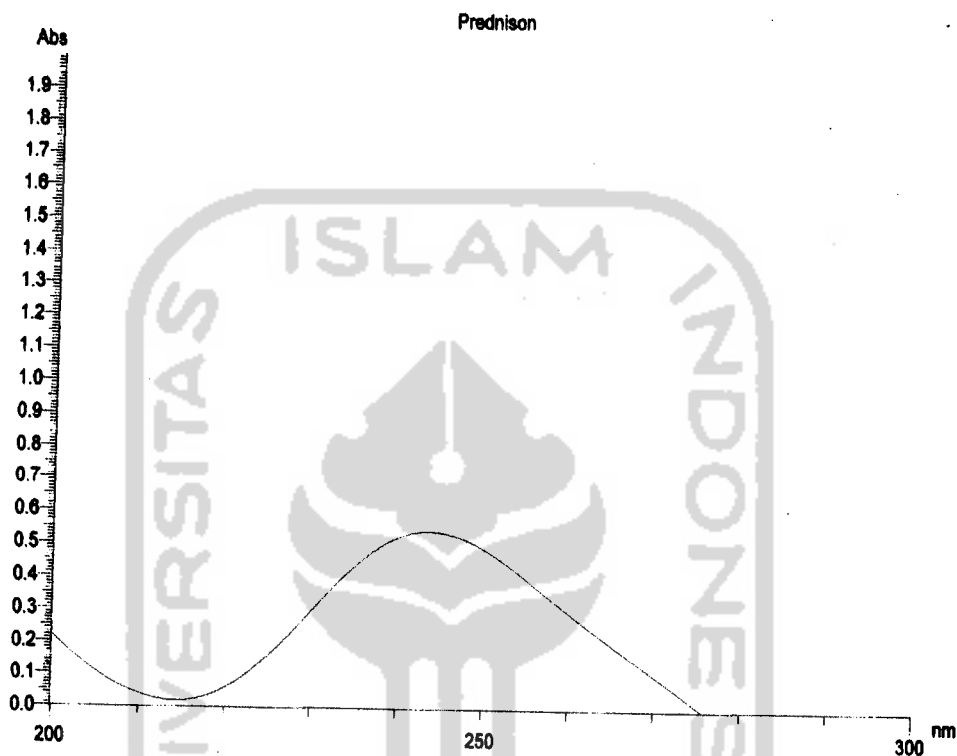
Jl. Pajajaran No. 29 - 31  
Bandung 40171  
Indonesia  
Telp. (022) 4204043, 4204044  
Fax. (022) 4237079, 4204662

dph@idoia.net.id

## Lampiran 2

## Scanning Panjang Gelombang Maksimum Sinar UV Prednison

Report Date: 10:55:44, 12/24/2005



Sample: Prednison  
 File name: Prednison Wini Sunaminingsih.UDS  
 Run Date: 10:52:23, 12/24/2005  
 Operator: Hartanto  
 Comment: Wini Sunaminingsih

Instrument Model: U-2800 Spectrophotometer  
 Serial Number: 1  
 ROM Version: 2501 11

Instrument Parameters  
 Measurement Type: Wavelength Scan  
 Data Mode: Abs  
 Starting Wavelength: 300.0 nm  
 Ending Wavelength: 200.0 nm  
 Scan Speed: 200 nm/min  
 Sampling Interval: 0.2 nm  
 Slit Width: 1.50 nm  
 Lamp change mode: Auto  
 Auto change wavelength: 340.0 nm  
 Baseline Correction: User 1  
 Response: Medium  
 Path Length: 10.0 mm  
 (Abs values are corrected to 10 mm path length)

## Lampiran2 (lanjutan)

## Peak Integration

Method : Rectangular  
Sensitivity : 1  
Threshold : 0.0100

Peaks	Start (nm)	Apex (nm)	End (nm)	Height (Abs)	Area (Abs*nm)	Valley (nm)	Valley
1	300.0	243.0	215.0	0.544	13.787	215.0	0.018

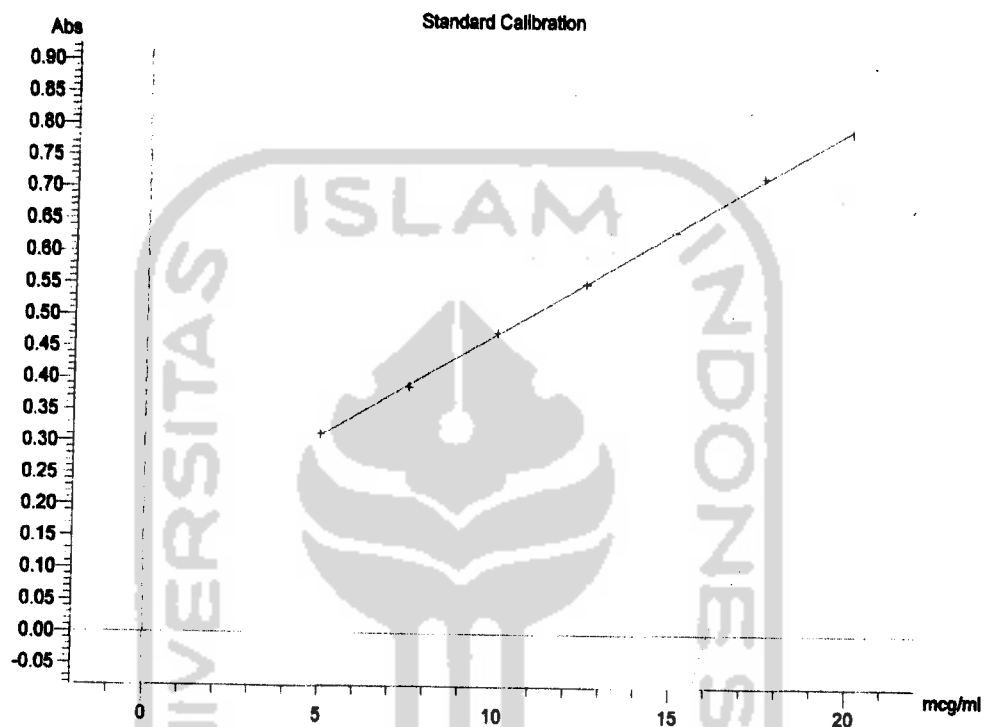
## Data Points

Nm	Abs	nm	Abs
300.0	-0.074	299.0	-0.240
298.0	-0.239	297.0	-0.237
296.0	-0.235	295.0	-0.232
294.0	-0.229	293.0	-0.225
292.0	-0.221	291.0	-0.215
290.0	-0.209	289.0	-0.201
288.0	-0.192	287.0	-0.183
286.0	-0.171	285.0	-0.159
284.0	-0.145	283.0	-0.131
282.0	-0.144	281.0	-0.097
280.0	-0.080	279.0	-0.062
278.0	-0.044	277.0	-0.025
276.0	-0.066	275.0	0.013
274.0	0.033	273.0	0.052
272.0	0.071	271.0	0.090
270.0	0.109	269.0	0.128
268.0	0.147	267.0	0.166
266.0	0.185	265.0	0.203
264.0	0.223	263.0	0.241
262.0	0.261	261.0	0.281
260.0	0.301	259.0	0.320
258.0	0.340	257.0	0.360
256.0	0.381	255.0	0.402
254.0	0.422	253.0	0.442
252.0	0.460	251.0	0.477
250.0	0.493	249.0	0.507
248.0	0.519	247.0	0.528
246.0	0.536	245.0	0.541
244.0	0.543	243.0	0.544
242.0	0.540	241.0	0.534
240.0	0.524	239.0	0.513
238.0	0.498	237.0	0.480
236.0	0.459	235.0	0.437
234.0	0.412	233.0	0.386
232.0	0.358	231.0	0.329
230.0	0.300	229.0	0.270
228.0	0.241	227.0	0.213
226.0	0.186	225.0	0.160
224.0	0.136	223.0	0.112
222.0	0.092	211.0	0.074
220.0	0.058	219.0	0.045
218.0	0.035	217.0	0.027
216.0	0.021	215.0	0.018
214.0	0.018	213.0	0.020
212.0	0.025	211.0	0.031
210.0	0.040	209.0	0.049
208.0	0.061	207.0	0.075
206.0	0.090	205.0	0.108
204.0	0.128	203.0	0.149
200.0	0.220		

## Lampiran 3.

## Scanning Kurva Baku Prednison

Report Date: 16:01:17, 01/20/2006



**Sample:** Prednison  
**File Name:** Kurva Baku Prednison Wini.UDQ  
**Run Date:** 15:58:48, 01/20/2006  
**Operator:** Hartanto  
**Comment:** Kurva Baku

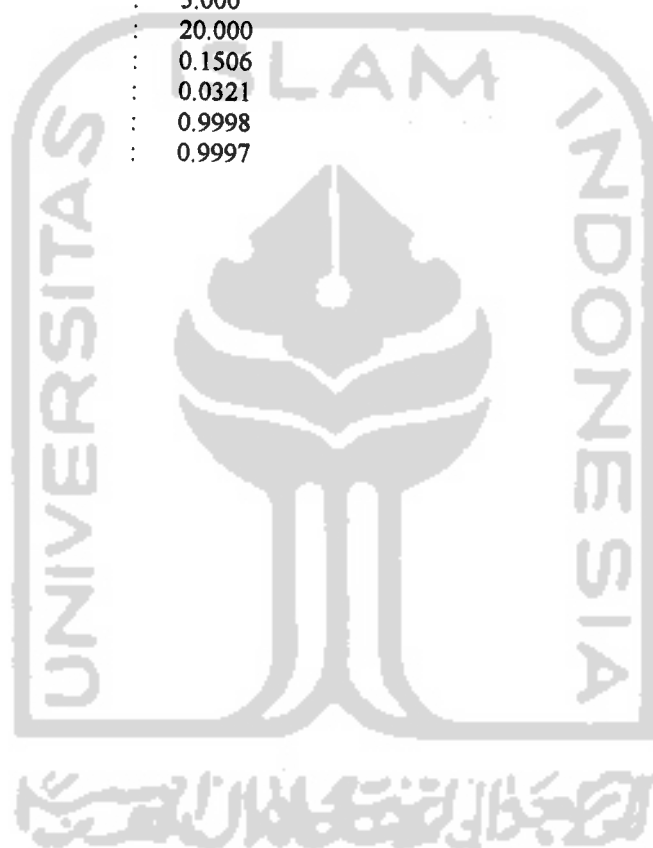
**Instrument**  
**Model:** U-2800 Spectrophotometer  
**Serial Number:** 1  
**OM Version:** 2501 11

**Instrument Parameters**  
**Measurement Type:** Photometry  
**Data Mode:** Abs  
**Number of Wavelengths:** 1  
**Wavelength 1:** 243.0 nm  
**Slit Width:** 1.50 nm  
**Lamp source:** Auto  
**Lamp change wavelength:** 340.0 nm  
**Baseline Correction:** User 1  
**Path Length:** 10.0 mm  
 (Abs values are corrected to 10 mm path length)

## Lampiran 3 (lanjutan)

Std No. / Name	Abs (243.0)	Conc (mcg / ml)	diff	RD	t
1	0.313	5.000	0.054	9.6856	0.5526
2	0.388	7.500	- 0.114	- 20.620	- 1.1764
3	0.474	10.000	0.061	11.003	0.6277
4	0.551	12.500	- 0.044	- 8.0427	- 0.4588
5	0.633	15.000	0.006	1.0609	0.0605
6	0.718	17.500	0.149	27.054	1.5435
7	0.790	20.000	- 0.111	- 20.141	- 1.1491

Calibration type : 1 st order  
 Force curve through zero : No  
 Start (mcg / ml) : 5.000  
 End (mcg / ml) : 20.000  
 A0 : 0.1506  
 A1 : 0.0321  
 R : 0.9998  
 R2 : 0.9997



## Lampiran 4.

Data serapan sampel prednison.

**Tabel VII.** Serapan sampel untuk waktu sampling 5, 10,15, 20 dan 30 menit pada uji disolusi serbuk prednison tunggal dan ke-5 formula.

## Kontrol

Waktu (Menit)	Replikasi 1		Replikasi 2		Replikasi 3		Replikasi 4		Replikasi 5	
	Serapan	Pengenceran	Serapan	Pengenceran	Serapan	Pengenceran	Serapan	Pengenceran	Serapan	Pengenceran
5	0,448	1x	0,490	1x	0,172	1x	0,313	1x	0,433	1x
10	0,513	1x	0,531	1x	0,359	1x	0,596	1x	0,653	1x
15	0,517	1x	0,581	1x	0,429	1x	0,600	1x	0,667	1x
20	0,575	1x	0,619	1x	0,611	1x	0,675	1x	0,720	1x
30	0,680	1x	0,734	1x	0,720	1x	0,727	1x	0,724	1x

## Formula 1

Waktu (Menit)	Replikasi 1		Replikasi 2		Replikasi 3		Replikasi 4		Replikasi 5	
	Serapan	Pengenceran	Serapan	Pengenceran	Serapan	Pengenceran	Serapan	Pengenceran	Serapan	Pengenceran
5	0,307	1x	0,289	1x	0,594	1x	0,464	1x	0,346	1x
10	0,576	1x	0,604	1x	0,621	1x	0,615	1x	0,617	1x
15	0,614	1x	0,606	1x	0,634	1x	0,640	1x	0,642	1x
20	0,399	4x	0,451	4x	0,386	4x	0,329	4x	0,348	4x
30	0,653	4x	0,531	4x	0,596	4x	0,513	4x	0,359	4x

## Formula 2

Waktu (Menit)	Replikasi 1		Replikasi 2		Replikasi 3		Replikasi 4		Replikasi 5	
	Serapan	Pengenceran	Serapan	Pengenceran	Serapan	Pengenceran	Serapan	Pengenceran	Serapan	Pengenceran
5	0,657	1x	0,607	1x	0,745	1x	0,771	1x	0,543	1x
10	0,521	2,5x	0,395	2,5x	0,691	2,5x	0,453	2,5x	0,572	2,5x
15	0,655	2,5x	0,684	2,5x	0,746	2,5x	0,637	2,5x	0,633	2,5x
20	0,614	3,3x	0,640	3,3x	0,634	3,3x	0,606	3,3x	0,642	2,5x
30	0,664	3,3x	0,754	3,3x	0,697	3,3x	0,607	3,3x	0,569	3,3x



## Lampiran 4 (Lanjutan).

Formula 3

Waktu (Menit)	Replikasi 1		Replikasi 2		Replikasi 3		Replikasi 4		Replikasi 5	
	Sera-pan	Peng-encer-an	Sera-pan	Peng-encer-an	Sera-pan	Peng-encer-an	Sera-pan	Peng-encer-an	Sera-pan	Peng-encer-an
5	0,720	1x	0,619	1x	0,579	1x	0,675	1x	0,611	1x
10	0,513	2,5x	0,531	2,5x	0,359	2,5x	0,596	2,5x	0,653	2,5x
15	0,754	2,5x	0,781	2,5x	0,701	2,5x	0,765	2,5x	0,765	2,5x
20	0,732	3,3x	0,626	3,3x	0,580	3,3x	0,607	3,3x	0,607	3,3x
30	0,738	3,3x	0,652	3,3x	0,612	3,3x	0,678	3,3x	0,634	3,3x

Formula 4

Waktu (Menit)	Replikasi 1		Replikasi 2		Replikasi 3		Replikasi 4		Replikasi 5	
	Sera-pan	Peng-encer-an	Sera-pan	Peng-encer-an	Sera-pan	Peng-encer-an	Sera-pan	Peng-encer-an	Sera-pan	Peng-encer-an
5	0,741	1x	0,755	1x	0,753	1x	0,715	1x	0,741	1x
10	0,335	3,3x	0,541	3,3x	0,553	3,3x	0,602	3,3x	0,691	3,3x
15	0,724	3,3x	0,720	3,3x	0,734	3,3x	0,680	3,3x	0,727	3,3x
20	0,767	3,3x	0,724	3,3x	0,759	3,3x	0,722	3,3x	0,746	3,3x
30	0,789	3,3x	0,750	3,3x	0,761	3,3x	0,755	3,3x	0,767	3,3x

Formula 5

Waktu (Menit)	Replikasi 1		Replikasi 2		Replikasi 3		Replikasi 4		Replikasi 5	
	Sera-pan	Peng-encer-an	Sera-pan	Peng-encer-an	Sera-pan	Peng-encer-an	Sera-pan	Peng-encer-an	Sera-pan	Peng-encer-an
5	0,755	1x	0,761	1x	0,789	1x	0,761	1x	0,750	1x
10	0,626	3,3x	0,573	3,3x	0,658	3,3x	0,622	3,3x	0,639	3,3x
15	0,679	3,3x	0,600	3,3x	0,672	3,3x	0,632	3,3x	0,670	3,3x
20	0,724	3,3x	0,720	3,3x	0,734	3,3x	0,680	3,3x	0,727	3,3x
30	0,757	3,3x	0,732	3,3x	0,736	3,3x	0,749	3,3x	0,763	3,3x

## Lampiran 5.

**Tabel VIII.** Contoh perhitungan kadar prednison terdisolusi hasil uji disolusi prednison tunggal 50 mg/kapsul.

Replikasi 1.

Waktu (Menit)	Absorbansi (A)	Pengenceran (P)	Kadar Prednison Terdisolusi				
			mg/1000 ml	mg/900 ml	Faktor koreksi	Setelah koreksi	%terdisolusi
5	0,448	1x	9,281	8,353	0	8,353	16,706 %
10	0,513	1x	11,313	10,182	0,046	10,228	20,455 %
15	0,517	1x	11,438	10,293	0,102	10,395	20,79 %
20	0,575	1x	13,250	11,925	0,159	12,084	24,168 %
30	0,680	1x	16,513	14,878	0,225	15,103	30,206 %

**Keterangan:**

1. Kadar mg/ 1000 ml diperoleh dari memasukkan serapan yang diperoleh pada persamaan kurva baku.
2. Kadar mg/900 ml diperoleh dari mengalikan 0,9 (900/1000) dengan kadar mg/1000 ml yang telah dikalikan pengenceran, karena medium disolusi yang digunakan sebanyak 900ml.
3. Pengambilan medium tiap selang waktu sebanyak 5 ml, lalu diganti dengan medium disolusi yang baru dengan volume dan suhu yang sama, sehingga tiap pengambilan terjadi pengurangan konsentrasi dalam medium disolusi. Sehingga konsentrasi medium disolusi yang diambil tersebut dijadikan faktor koreksi agar konsentrasinya tetap. Faktor koreksi menit tertentu dijumlahkan dengan faktor koreksi menit sebelumnya. Faktor koreksi menit ke-10 =  $(5\text{ml} / 900\text{ml} \times 8,353) + 0 = 0,046$
4. Penjumlahan antara kadar mg/900 ml dengan kadar faktor terkoreksi sebagai kadar terkoreksi.
5. Presentase prednison terdisolusi dihitung dengan membandingkan kadar terkoreksi dengan kadar awal prednison. Presentase prednison terdisolusi menit ke-10 =  $(10,228/50) \times 100\% = 20,455 \%$

## Lampiran 6

Contoh perhitungan *Dissolution Efficiency* (DE) pada formula prednison tunggal

**Tabel IX.** Kadar prednison tunggal terdissolusi pada replikasi 1

Waktu(menit)	Kadar prednison terdissolusi (%)	AUC(Area Under Curve)
5	16,706	0~5=41,765
10	20,455	5~10=92,903
15	20,79	10~15=103,113
20	24,168	15~20=112,395
30	30,206	20~30=271,87

## Keterangan:

1. Setelah diketahui kadar prednison terdissolusi(%), dicari AUC (*Area Under Curve*) dimana AUC ini dihitung dengan cara menghitung luas daerah dibatasi oleh masing-masing waktu. AUC 0~5 dicari dengan menggunakan rumus segitiga karena dari menit ke-0 sampai 5 daerah di bawah kurva berbentuk segitiga sedangkan tinggi segitiga digunakan selisih waktu yaitu selisih antara 0-5.

$$\text{Contoh: AUC } 0\sim 5 = \frac{1}{2} (16,706) \times 5 = 41,765$$

Untuk AUC 5~10 sampai dengan AUC 20~30 dicari menggunakan rumus luas trapezium. Karena daerah dibawah kurva yang dibatasi oleh menit-menit tersebut berbentuk trapezium sedangkan tinggi trapezium digunakan jarak antara menit satu dengan yang lain.

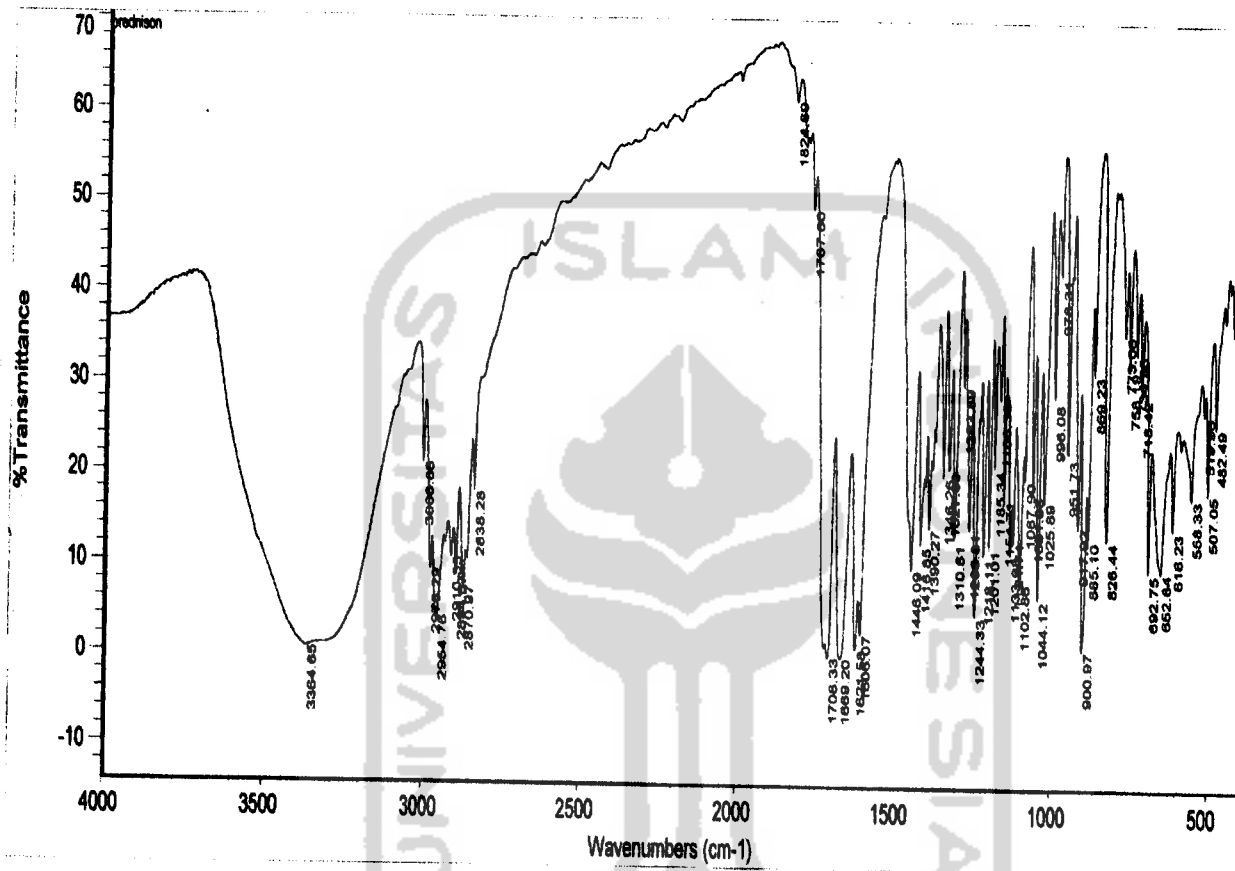
$$\text{Contoh : AUC } 20\sim 30 = \frac{1}{2} (24,168 + 30,206) \times 10 = 271,87$$

3. DE dihitung dari jumlah total AUC pada waktu t dibagi dengan luas daerah persegi empat yang dibatasi orbital 100 % dan absis yaitu 30 menit.

$$\text{Contoh : AUC } 0\sim 30 = (41,765 + 92,903 + 103,113 + 112,395 + 271,87) = 622,046$$

$$\text{DE}_{30} = (622,046/3000) \times 100 \% = 20,735 \%$$

Lampiran 7.  
Scanning spectra infra merah prednison



Thu Sep 29 08:52:12 2005 (GMT+07:00)

FIND PEAKS:

Spectrum: prednison  
 Region: 4000.00 400.00  
 Absolute threshold: 69.587  
 Sensitivity: 50  
 Peak list:

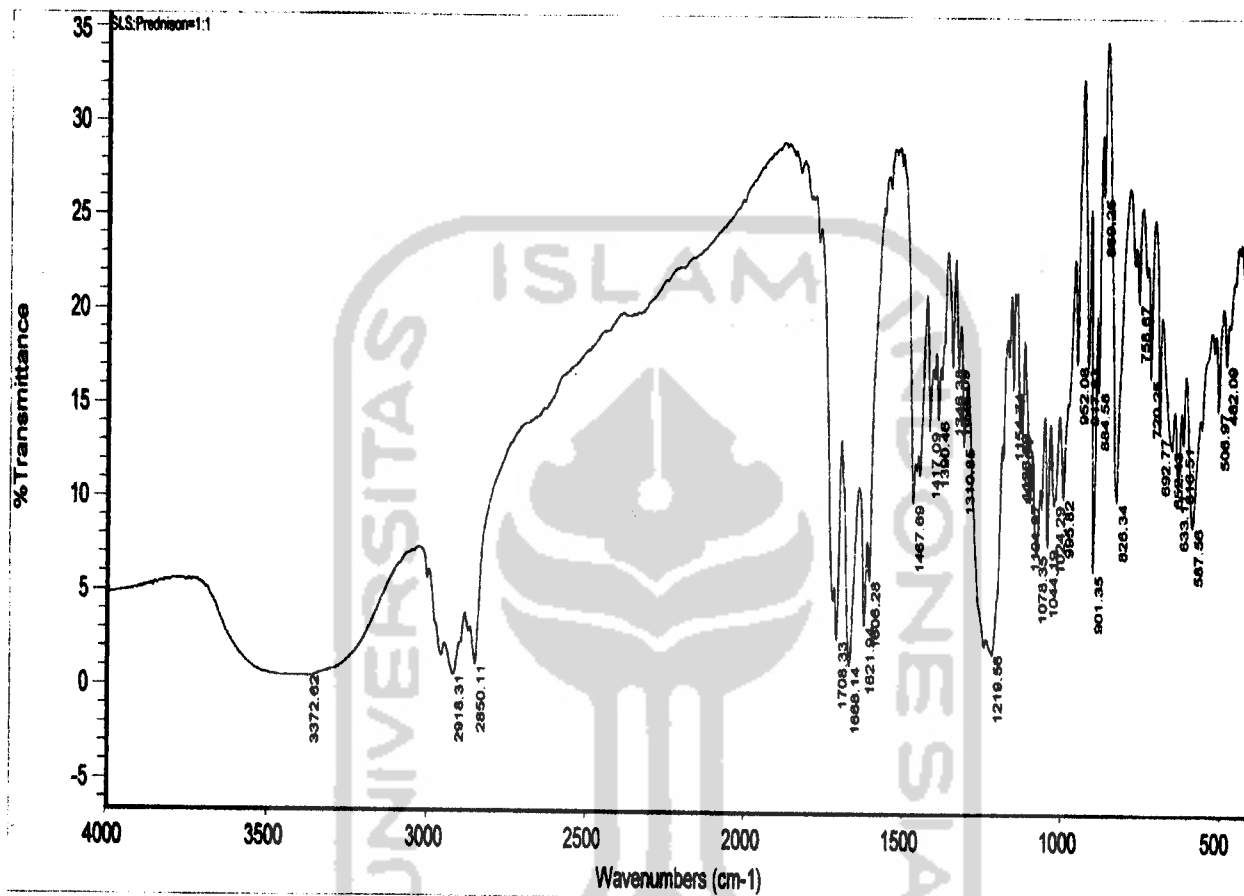
Position:	1669.20	Intensity:	-0.102
Position:	1708.33	Intensity:	0.0017
Position:	3364.65	Intensity:	0.584
Position:	1621.58	Intensity:	0.862
Position:	900.97	Intensity:	1.057
Position:	1606.07	Intensity:	2.555
Position:	2954.76	Intensity:	4.078

## Lampiran 7 (Lanjutan).

Position : 1244.33	Intensity : 4.537
Position : 1044.12	Intensity : 6.437
Position : 2870.97	Intensity : 7.408
Position : 1102.86	Intensity : 8.386
Position : 2894.67	Intensity : 8.494
Position : 2976.29	Intensity : 9.222
Position : 1446.09	Intensity : 9.645
Position : 692.75	Intensity : 9.600
Position : 652.64	Intensity : 9.760
Position : 2910.35	Intensity : 10.551
Position : 1133.98	Intensity : 11.478
Position : 1218.11	Intensity : 11.152
Position : 1201.01	Intensity : 12.161
Position : 1416.85	Intensity : 12.329
Position : 1124.74	Intensity : 12.992
Position : 885.10	Intensity : 13.088
Position : 1310.61	Intensity : 12.693
Position : 826.44	Intensity : 13.125
Position : 1263.81	Intensity : 13.993
Position : 1390.27	Intensity : 14.275
Position : 917.92	Intensity : 14.599
Position : 616.23	Intensity : 14.284
Position : 1025.89	Intensity : 17.382
Position : 2838.28	Intensity : 17.787
Position : 1154.71	Intensity : 17.653
Position : 558.33	Intensity : 17.862
Position : 507.05	Intensity : 18.426
Position : 1061.98	Intensity : 18.084
Position : 1087.90	Intensity : 19.642
Position : 1346.26	Intensity : 19.921
Position : 3000.66	Intensity : 21.056
Position : 1327.90	Intensity : 20.803
Position : 1185.34	Intensity : 20.921
Position : 951.73	Intensity : 22.217
Position : 482.49	Intensity : 25.827
Position : 519.96	Intensity : 27.146
Position : 1168.38	Intensity : 28.587
Position : 996.08	Intensity : 28.363
Position : 718.42	Intensity : 29.011
Position : 1283.89	Intensity : 30.047
Position : 869.23	Intensity : 31.481
Position : 758.19	Intensity : 32.040
Position : 734.96	Intensity : 33.841
Position : 773.06	Intensity : 35.963
Position : 428.21	Intensity : 36.163
Position : 978.31	Intensity : 42.213
Position : 1767.60	Intensity : 49.243
Position : 1824.69	Intensity : 61.352

## Lampiran 8.

## Scanning spectra infra merah SLS : prednison



Thu Sep 29 08:48:51 2005 (GMT+07:00)

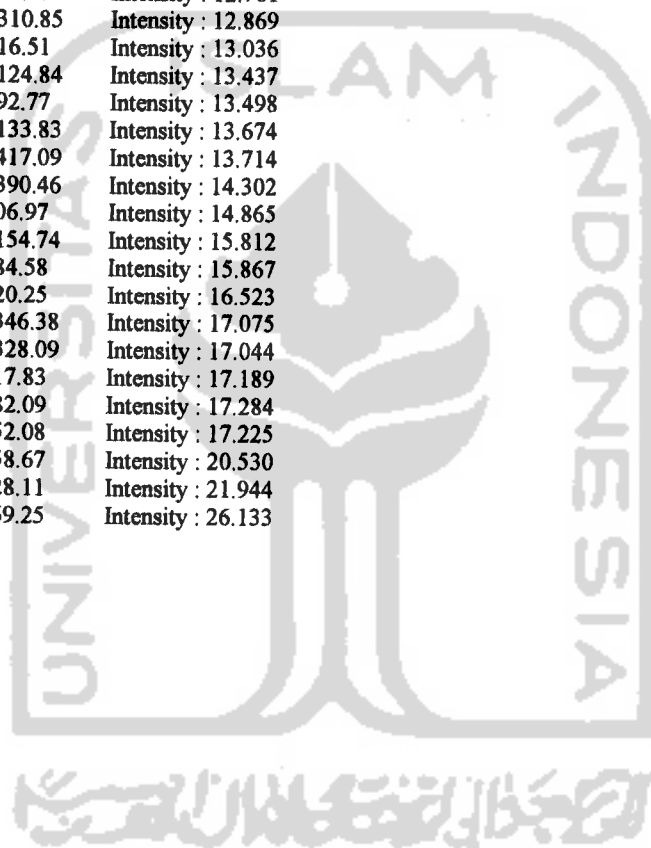
## FIND PEAKS:

Spectrum: SLS:Prednison=1:1  
 Region: 4000.00 400.00  
 Absolute threshold: 35.534  
 Sensitivity: 50  
 Peak list:

Position	Intensity
3372.62	0.432
2918.31	0.559
2850.11	1.112
1668.14	1.181
1219.56	1.859
1708.33	2.509
1621.94	3.288

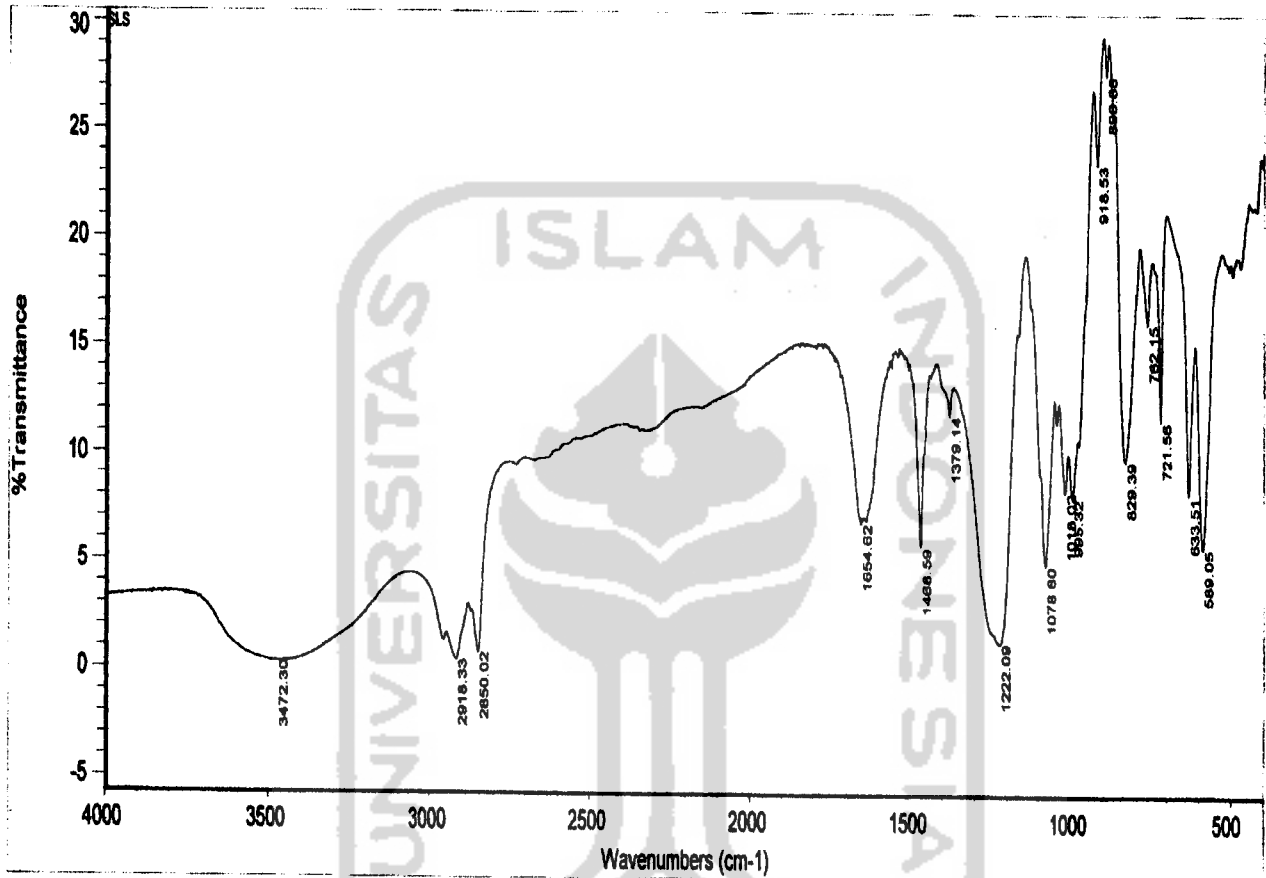
## Lampiran 8 (Lanjutan).

Position : 1606.28	Intensity : 5.716
Position : 901.35	Intensity : 6.102
Position : 1078.35	Intensity : 7.153
Position : 1044.19	Intensity : 7.457
Position : 587.56	Intensity : 8.647
Position : 1024.29	Intensity : 9.785
Position : 1467.69	Intensity : 9.796
Position : 1101.97	Intensity : 9.900
Position : 826.34	Intensity : 9.929
Position : 995.82	Intensity : 10.095
Position : 633.11	Intensity : 10.539
Position : 652.43	Intensity : 12.781
Position : 1310.85	Intensity : 12.869
Position : 616.51	Intensity : 13.036
Position : 1124.84	Intensity : 13.437
Position : 692.77	Intensity : 13.498
Position : 1133.83	Intensity : 13.674
Position : 1417.09	Intensity : 13.714
Position : 1390.46	Intensity : 14.302
Position : 506.97	Intensity : 14.865
Position : 1154.74	Intensity : 15.812
Position : 884.58	Intensity : 15.867
Position : 720.25	Intensity : 16.523
Position : 1346.38	Intensity : 17.075
Position : 1328.09	Intensity : 17.044
Position : 917.83	Intensity : 17.189
Position : 482.09	Intensity : 17.284
Position : 952.08	Intensity : 17.225
Position : 758.67	Intensity : 20.530
Position : 428.11	Intensity : 21.944
Position : 869.25	Intensity : 26.133



## Lampiran 9.

## Scanning spectra infra merah Sodium Lauril Sulfat (SLS)



Thu Sep 29 08:53:07 2005 (GMT+07:00)

FIND PEAKS:

Spectrum: SLS  
 Region: 4000.00 400.00  
 Absolute threshold: 30.346  
 Sensitivity: 50  
 Peak list:

Position:	3472.30	Intensity:	0.267
Position:	2918.33	Intensity:	0.410
Position:	2850.02	Intensity:	0.727
Position:	1222.09	Intensity:	1.263
Position:	1078.80	Intensity:	4.876
Position:	589.05	Intensity:	5.714
Position:	1468.59	Intensity:	5.692



## Lampiran 9 (Lanjutan).

Position : 1654.62	Intensity : 6.777
Position : 995.32	Intensity : 8.007
Position : 633.51	Intensity : 8.146
Position : 1018.02	Intensity : 8.284
Position : 829.39	Intensity : 9.752
Position : 721.56	Intensity : 11.608
Position : 1379.14	Intensity : 11.826
Position : 762.15	Intensity : 16.137
Position : 918.53	Intensity : 23.489
Position : 890.88	Intensity : 27.647



Lampiran 10.

Analisis statistic.

## Oneway

### Descriptives

de5

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
kontrol	5	6.19360	3.63722	1.62662	1.67739	10.7098	.591	9.535
I	5	7.00340	3.60237	1.61103	2.53047	11.4763	3.881	12.460
II	5	14.4450	2.66601	1.19227	11.1347	17.7553	11.025	17.437
III	5	13.7756	1.57997	.70658	11.8138	15.7374	12.037	16.003
IV	5	17.1942	.95087	.42524	16.0135	18.3749	16.594	18.863
V	5	17.2186	.42575	.19040	16.6900	17.7472	16.847	17.944
Total	30	12.6384	5.07013	.92567	10.7452	14.5316	.591	18.863

### Test of Homogeneity of Variances

de5

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
4.905	5	24	.003

### ANOVA

de5

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	597.896	5	119.579	19.446	.000
Within Groups	147.583	24	6.149		
Total	745.479	29			

## Lampiran 10 (lanjutan)

## Post Hoc Tests

## Multiple Comparisons

Dependent Variable: de5

Tukey HSD

(I) formula	(J) formula	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
kontrol	I	-.80980	1.56835	.995	-5.65907	4.03947
	II	-8.25140*	1.56835	.000	-13.101	-3.40213
	III	-7.58200*	1.56835	.001	-12.431	-2.73273
	IV	-11.00060*	1.56835	.000	-15.850	-6.15133
	V	-11.02500*	1.56835	.000	-15.874	-6.17573
I	kontrol	.80980	1.56835	.995	-4.03947	5.65907
	II	-7.44160*	1.56835	.001	-12.291	-2.59233
	III	-6.77220*	1.56835	.003	-11.621	-1.92293
	IV	-10.19080*	1.56835	.000	-15.040	-5.34153
	V	-10.21520*	1.56835	.000	-15.064	-5.36593
II	kontrol	8.25140*	1.56835	.000	3.40213	13.1007
	I	7.44160*	1.56835	.001	2.59233	12.2909
	III	.66940	1.56835	.998	-4.17987	5.51867
	IV	-2.74920	1.56835	.513	-7.59847	2.10007
	V	-2.77360	1.56835	.503	-7.62287	2.07567
III	kontrol	7.58200*	1.56835	.001	2.73273	12.4313
	I	6.77220*	1.56835	.003	1.92293	11.6215
	II	-.66940	1.56835	.998	-5.51867	4.17987
	IV	-3.41860	1.56835	.283	-8.26787	1.43067
	V	-3.44300	1.56835	.276	-8.29227	1.40627
IV	kontrol	11.00060*	1.56835	.000	6.15133	15.8499
	I	10.19080*	1.56835	.000	5.34153	15.0401
	II	2.74920	1.56835	.513	-2.10007	7.59847
	III	3.41860	1.56835	.283	-1.43067	8.26787
	V	-2.440E-02	1.56835	1.000	-4.87367	4.82487
V	kontrol	11.02500*	1.56835	.000	6.17573	15.8743
	I	10.21520*	1.56835	.000	5.36593	15.0645
	II	2.77360	1.56835	.503	-2.07567	7.62287
	III	3.44300	1.56835	.276	-1.40627	8.29227
	IV	2.4400E-02	1.56835	1.000	-4.82487	4.87367

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

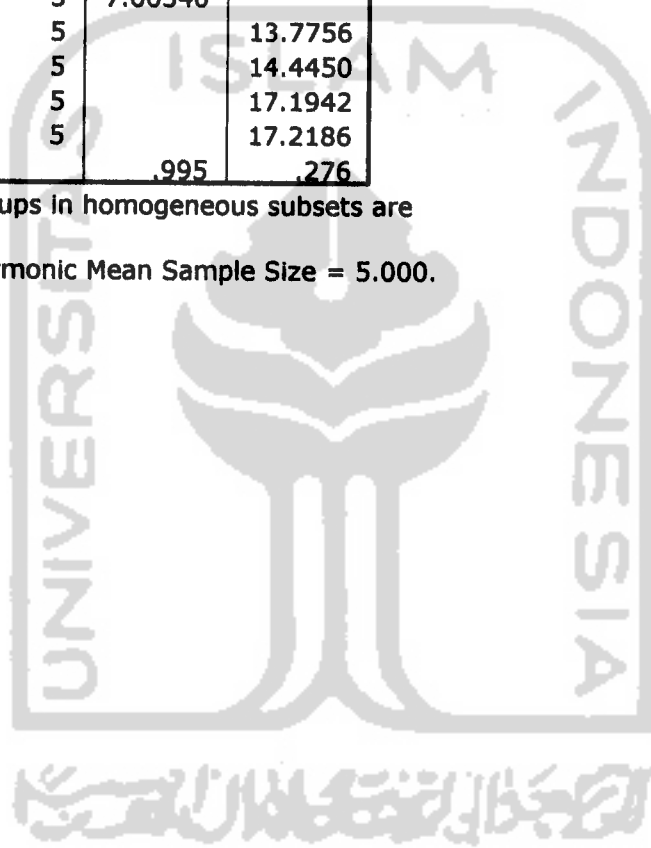
## Lampiran 10 (Lanjutan)

**Homogeneous Subsets****de5**Tukey HSD<sup>a</sup>

formula	N	Subset for alpha = .05	
		1	2
kontrol	5	6.19360	
I	5	7.00340	
III	5		13.7756
II	5		14.4450
IV	5		17.1942
V	5		17.2186
Sig.		.995	.276

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 5.000.



## Lampiran 10 (Lanjutan)

## Oneway

## Descriptives

ED 15

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
kontrol	5	15.3300	4.47478	2.00118	9.77383	20.8862	7.831	19.608
I	5	17.7380	2.75025	1.22995	14.3231	21.1529	15.280	21.741
II	5	39.5440	6.64220	2.97048	31.2966	47.7914	32.583	50.559
III	5	40.3282	5.83947	2.61149	33.0775	47.5789	30.760	45.215
IV	5	53.0348	8.26215	3.69495	42.7760	63.2936	40.299	62.480
V	5	56.0634	3.76421	1.68341	51.3895	60.7373	49.942	59.972
Total	30	37.0064	16.76038	3.06001	30.7480	43.2648	7.831	62.480

## Test of Homogeneity of Variances

ED 15

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
.775	5	24	.577

## ANOVA

ED 15

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	7393.451	5	1478.69	47.132	.000
Within Groups	752.953	24	31.373		
Total	8146.404	29			

## Lampiran 10 (Lanjutan)

## Post Hoc Tests

## Multiple Comparisons

Dependent Variable: ED 15

Tukey HSD

(I) formula	(J) formula	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
kontrol	I	-2.40800	3.54249	.983	-13.361	8.54523
	II	-24.21400*	3.54249	.000	-35.167	-13.261
	III	-24.99820*	3.54249	.000	-35.951	-14.045
	IV	-37.70480*	3.54249	.000	-48.658	-26.752
	V	-40.73340*	3.54249	.000	-51.687	-29.780
I	kontrol	2.40800	3.54249	.983	-8.54523	13.3612
	II	-21.80600*	3.54249	.000	-32.759	-10.853
	III	-22.59020*	3.54249	.000	-33.543	-11.637
	IV	-35.29680*	3.54249	.000	-46.250	-24.344
	V	-38.32540*	3.54249	.000	-49.279	-27.372
II	kontrol	24.21400*	3.54249	.000	13.2608	35.1672
	I	21.80600*	3.54249	.000	10.8528	32.7592
	III	-.78420	3.54249	1.000	-11.737	10.1690
	IV	-13.49080*	3.54249	.010	-24.444	-2.53757
	V	-16.51940*	3.54249	.001	-27.473	-5.56617
III	kontrol	24.99820*	3.54249	.000	14.0450	35.9514
	I	22.59020*	3.54249	.000	11.6370	33.5434
	II	.78420	3.54249	1.000	-10.169	11.7374
	IV	-12.70660*	3.54249	.016	-23.660	-1.75337
	V	-15.73520*	3.54249	.002	-26.688	-4.78197
IV	kontrol	37.70480*	3.54249	.000	26.7516	48.6580
	I	35.29680*	3.54249	.000	24.3436	46.2500
	II	13.49080*	3.54249	.010	2.53757	24.4440
	III	12.70660*	3.54249	.016	1.75337	23.6598
	V	-3.02860	3.54249	.954	-13.982	7.92463
V	kontrol	40.73340*	3.54249	.000	29.7802	51.6866
	I	38.32540*	3.54249	.000	27.3722	49.2786
	II	16.51940*	3.54249	.001	5.56617	27.4726
	III	15.73520*	3.54249	.002	4.78197	26.6884
	IV	3.02860	3.54249	.954	-7.92463	13.9818

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

## Lampiran 10 (Lanjutan)

## Homogeneous Subsets

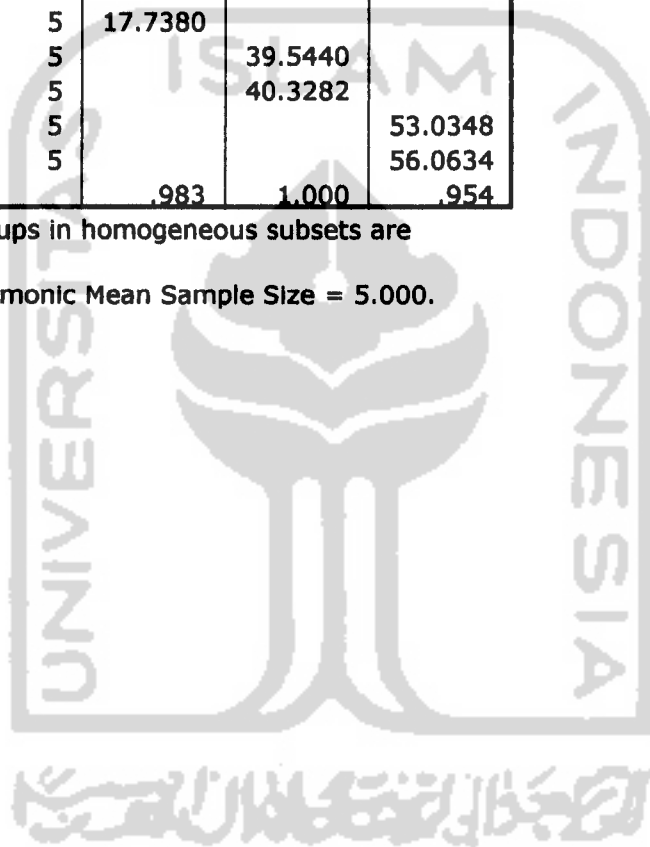
## ED 15

Tukey HSD<sup>a</sup>

formula	N	Subset for alpha = .05		
		1	2	3
kontrol	5	15.3300		
I	5	17.7380		
II	5		39.5440	
III	5		40.3282	
IV	5			53.0348
V	5			56.0634
Sig.		.983	1.000	.954

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 5.000.



## Lampiran 10 (Lanjutan)

## Oneway

## Descriptives

ED 30

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
kontrol	5	21.9328	3.23579	1.44709	17.9150	25.9506	17.125	25.815
I	5	38.5766	5.69843	2.54842	31.5011	45.6521	29.916	43.294
II	5	63.0252	6.12010	2.73699	55.4261	70.6243	55.537	72.140
III	5	65.6854	5.81097	2.59875	58.4701	72.9007	56.397	72.468
IV	5	82.3868	3.70001	1.65469	77.7926	86.9810	77.877	87.539
V	5	81.1220	3.05637	1.36685	77.3270	84.9170	76.899	83.884
Total	30	58.7881	22.73461	4.15075	50.2989	67.2774	17.125	87.539

## Test of Homogeneity of Variances

ED 30

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
.554	5	24	.734

## ANOVA

ED 30

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	14440.2	5	2888.05	126.302	.000
Within Groups	548.788	24	22.866		
Total	14989.0	29			



## Lampiran 10 (Lanjutan)

## Post Hoc Tests

## Multiple Comparisons

Dependent Variable: ED 30

Tukey HSD

(I) formula	(J) formula	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
kontrol	I	-16.64380*	3.02431	.000	-25.995	-7.29276
	II	-41.09240*	3.02431	.000	-50.443	-31.741
	III	-43.75260*	3.02431	.000	-53.104	-34.402
	IV	-60.45400*	3.02431	.000	-69.805	-51.103
	V	-59.18920*	3.02431	.000	-68.540	-49.838
I	kontrol	16.64380*	3.02431	.000	7.29276	25.9948
	II	-24.44860*	3.02431	.000	-33.800	-15.098
	III	-27.10880*	3.02431	.000	-36.460	-17.758
	IV	-43.81020*	3.02431	.000	-53.161	-34.459
	V	-42.54540*	3.02431	.000	-51.896	-33.194
II	kontrol	41.09240*	3.02431	.000	31.7414	50.4434
	I	24.44860*	3.02431	.000	15.0976	33.7996
	III	-2.66020	3.02431	.948	-12.011	6.69084
	IV	-19.36160*	3.02431	.000	-28.713	-10.011
	V	-18.09680*	3.02431	.000	-27.448	-8.74576
III	kontrol	43.75260*	3.02431	.000	34.4016	53.1036
	I	27.10880*	3.02431	.000	17.7578	36.4598
	II	2.66020	3.02431	.948	-6.69084	12.0112
	IV	-16.70140*	3.02431	.000	-26.052	-7.35036
	V	-15.43660*	3.02431	.000	-24.788	-6.08556
IV	kontrol	60.45400*	3.02431	.000	51.1030	69.8050
	I	43.81020*	3.02431	.000	34.4592	53.1612
	II	19.36160*	3.02431	.000	10.0106	28.7126
	III	16.70140*	3.02431	.000	7.35036	26.0524
	V	1.26480	3.02431	.998	-8.08624	10.6158
V	kontrol	59.18920*	3.02431	.000	49.8382	68.5402
	I	42.54540*	3.02431	.000	33.1944	51.8964
	II	18.09680*	3.02431	.000	8.74576	27.4478
	III	15.43660*	3.02431	.000	6.08556	24.7876
	IV	-1.26480	3.02431	.998	-10.616	8.08624

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

## Lampiran 10 (Lanjutan)

## Homogeneous Subsets

## ED 30

Tukey HSD<sup>a</sup>

formula	N	Subset for alpha = .05			
		1	2	3	4
kontrol	5	21.9328			
I	5		38.5766		
II	5			63.0252	
III	5			65.6854	
V	5				81.1220
IV	5				82.3868
Sig.		1.000	1.000	.948	.998

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 5.000.

