



OPTIMASI *POLYVINILPYROLIDONE K-30* DAN *SODIUM STARCH GLYCOLATE* PADA TABLET LIKUISOLID SIMVASTATIN DENGAN METODE DESAIN FAKTORIAL

SKRIPSI

Oleh:

Agne Yuliana Nursatriya

NIM 152210101056

**BAGIAN FARMASI FARMASETIKA
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER
2020**



OPTIMASI *POLYVINILPYROLIDONE K-30* DAN *SODIUM STARCH GLYCOLATE* PADA TABLET LIKUISOLID SIMVASTATIN DENGAN METODE DESAIN FAKTORIAL

SKRIPSI

diajukan guna melengkapi tugas akhir dan memenuhi salah satu syarat untuk menyelesaikan Program Studi Farmasi dan mencapai gelar Sarjana Farmasi

Oleh:

Agne Yuliana Nursatriya

NIM 152210101056

BAGIAN FARMASI FARMASETIKA

FAKULTAS FARMASI

UNIVERSITAS JEMBER

2020

PERSEMBAHAN

Skripsi ini saya persembahkan untuk:

1. Tuhan Yang Maha Esa atas segala rahmat dan ridho-Nya sehingga penulis bisa menyelesaikan skripsi ini
2. Orang tua tercinta Bapak Satriya dan Ibu Nuryati sebagai rasa terimakasih atas segala doa dan semangat yang diberikan demi kesuksesan penulis
3. Adik Rahmat Satriawan, terimakasih untuk segala semangat dan dukungan kepada penulis
4. Ibu Apt. Lusia Oktora R.K.S, S.F.,M.Sc. dan Bapak Apt. Dwi Nurahmanto, S.Farm.,M.Sc. yang telah memberikan bimbingan dan masukan hingga skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik
5. Guru-Guru Sejak Taman Kanak-Kanak Sampai Sekolah Menengah dan para Dosen
6. Alamamater tercinta, Fakultas Farmasi Universitas Jember

MOTTO

“Ketika muda saya mendapati bahwa 9 dari 10 hal yang saya lakukan gagal, oleh karena itu saya selalu mengerjakan 10 kali lebih banyak.”
(Bernand Shaw)

“Sesungguhnya bersama kesulitan ada kemudahan, maka apabila engkau telah selesai dari suatu urusan, tetaplah bekerja keras untuk urusan yang lain
(Qs.Al-insyirah ayat 6-7)”



PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Agne Yuliana Nursatriya

NIM : 152210101056

Menyatakan dengan sesungguhnya bahwa karya ilmiah yang berjudul "Optimasi *Polyvinylpirolidone K-30* dan *Sodium Starch Glycolate* pada Tablet Likuisolid Simvastatin Dengan Metode Desain Faktorial" adalah benar-benar hasil karya sendiri, kecuali kutipan yang sudah saya sebutkan sumbernya, belum pernah diajukan pada institusi mana pun, dan bukan karya jiplakan. Saya bertanggung jawab atas keabsahan dan kebenaran isinya sesuai dengan sikap ilmiah yang harus dijunjung tinggi.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya, tanpa ada tekanan dan paksaan dari pihak mana pun serta bersedia mendapat sanksi akademik jika ternyata di kemudian hari pernyataan ini tidak benar.

Jember, 27 April 2020

Yang menyatakan,

Agne Yuliana Nursatriya

NIM.152210101056

SKRIPSI

OPTIMASI *POLYVNYLPYROLIDONE K-30* DAN *SODIUM STARCH GLYCOLATE* PADA TABLET LIQUIDSOLID SIMVASTATIN DENGAN METODE DESAIN FAKTORIAL

Oleh:

Agne Yuliana Nursatriya

NIM 152210101056

Pembimbing

Dosen Pembimbing Utama : Lusia Oktora R.K.S,S.F.,M.Sc. Apt.

Dosen Pembimbing Anggota : Dwi Nurahmanto, S.Farm., M.Sc. Apt.

PENGESAHAN

Skripsi berjudul “Optimasi *PolyvinylpyrrolidoneK-30* dan *Sodium Starch Glycolate* Pada Tablet Likuidsolid Simvastatin Dengan Metode Desain Faktorial ” karya Agne Yuliana Nursatriya telah diuji dan disahkan pada:

hari, tanggal : Senin, 27 April 2020

tempat : Fakultas Farmasi Universitas Jember

Tim Pembimbing

Dosen Pembimbing Utama,

Dosen Pembimbing Anggota,

Lusia Oktora R. K.S,S.F., M.Sc., Apt.
NIP 197910032003122001

Dwi Nurahmanto, S.Farm., M.Sc.,Apt.
NIP 198401242008011001

Tim Penguji

Dosen Penguji I,

Dosen Penguji II,

Dr. Lina Winarti, S.Farm., M.Sc.,Apt.
NIP 197910192006042002

Lidya Ameliana, S.Si., M.Farm.,Apt.
NIP 1980040520055012005

Mengesahkan

Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember,

Letyo Wulandari, S.Si., M.Farm.,Apt.

NIP 197604142002122001

RINGKASAN

Optimasi Polivinylpirolidone K-30 dan Sodium Starch Glycolate pada Tablet Likuisolid simvastatin dengan Metode Desain Faktorial: Agne Yuliana Nursatriya, 152210101056; 2020; 105 halaman; Fakultas Farmasi Universitas Jember

Simvastatin merupakan pilihan pertama terapi hiperlipidemia. Menurut sistem klasifikasi (*Biopharmaceutical Classification System*)BCS, simvastatin masuk golongan obat kelas II yaitu obat dengan kelarutan yang rendah dalam air dan permeabilitas yang tinggi. Faktor penting dalam menilai bioavailabilitas obat didalam darah salah satunya adalah kelarutan. Kelarutan Simvastatin dalam air sebesar 6,3 µg/ml, pH 1-7, pada 25°C, buruknya kelarutan ini mempengaruhi laju disolusi yang rendah dan bioavailabilitas oral yang rendah. Kelarutan yang rendah adalah masalah utama mencapai sirkulasi sistemik untuk memberikan respon farmakologi.

Teknik likuisolid merupakan salah satu cara untuk meningkatkan laju disolusi obat yang memiliki kelarutan rendah dalam air dan dapat meningkatkan sifat alir obat. Teknik ini dibuat dengan cara mengubah obat menjadi suspensi atau bentuk cair dalam pelarut *non volatile* yang kemudian diubah menjadi bentuk serbuk yang mudah mengalir, *non-adherent* dan dikompresikan setelah penambahan bahan pembawa (*carrier*) dan bahan *coating*. Dalam pembuatan tablet likuisolid polimer adalah komponen paling penting, dalam penelitian ini polimer yang digunakan adalah PVP K-30 dan SSG. Penggunaan polimer PVP K-30 dengan pelarut (*liquid medication*) dapat meningkatkan laju disolusi obat tersebut. Polimer Sodium Starch Glycolate (SSG) berperan sebagai disintegran sehingga diharapkan dapat mempercepat waktu hancur tablet. Kombinasi komposisi polimer PVP-K30 dan SSG didapat dari rancangan formula menggunakan desain faktorial. Desain faktorial digunakan untuk menentukan formula optimum tablet likuisolid simvastatin. Evaluasi serbuk likuisolid simvastatin meliputi uji sifat alir serbuk, kadar lembab serbuk, *Fourier Transform Infra Red* (FTIR) dan evaluasi tablet likuisolid meliputi keseragaman ukuran,

keseragaman kandungan, kekerasan, kerapuhan, waktu hancur, dan laju disolusi obat.

Hasil dari penelitian menunjukkan keempat formula memiliki sifat alir yang baik. Analisis FTIR serbuk likuisolid simvastatin menunjukkan tidak ada interaksi yang dapat dilihat dari pergeseran pita pada bilangan gelombang yang didapat dan tidak ada perubahan gugus fungsi simvastatin. Hasil dari evaluasi serbuk dan tablet meliputi uji kekerasan, kerapuhan, kelembaban, keseragaman ukuran, keseragaman kandungan, waktu hancur dan uji disolusi. Dari keempat formulasi menunjukkan memenuhi syarat yang telah ditetapkan. Berdasarkan analisis desain faktorial menggunakan *Software Design Expert Versi 11* didapat konsentrasi optimum untuk tablet likuisolid simvastatin yaitu 6 mg PVP K-30 dan 24 mg SSG dengan hasil nilai kekerasan 5,833 kg; kerapuhan 0,314 %; waktu hancur 70 detik dan % pelepasan disolusi 103,680%.

PRAKATA

Puji syukur kehadiran Allah SWT yang telah melimpah rahmat dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “*Polyvinylpyrrolidone K-30 dan Sodium Starch Glycolate* Pada Tablet Likuidsolid Simvastatin Dengan Metode Desain Faktorial. Skripsi ini disusun guna memenuhi salah satu syarat untuk menyelesaikan studi di Fakultas Farmasi (S1) dan mencapai gelar Sarjana Farmasi.

Penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bantuan berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis menyampaikan terima kasih kepada:

1. Allah SWT, atas izin dan pertolongan-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi untuk mencapai gelar sarjana;
2. Bapak Satriya dan Ibu Nuryati, serta Adik Rahmat Satriawan, terima kasih atas dukungan, doa, kasih sayang, semangat, semangat kepada penulis selama penyusunan skripsi ini
3. Ibu Lestyo Wulandari, S.Si., M.Sc., Apt. selaku dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember atas persetujuannya untuk memulai skripsi ini;
4. Ibuk Lusya Oktora R.K.S, S.F., M.Sc., Apt. selaku dosen pembimbing utama dan Bapak Dwi Nurahmanto, S.Farm., M.Sc., Apt. selaku dosen pembimbing anggota yang telah bersedia meluangkan waktu untuk memberikan bimbingan, perhatian, dan waktunya dalam menyelesaikan skripsi ini;
5. Dr. Lina Winarti, S.Farm., M.Sc. Apt. selaku dosen penguji I dan Lidya Ameliana, S.Si., M.Farm., Apt. selaku dosen penguji II yang telah memberi saran dan kritik dalam skripsi ini;
6. Ibu ika puspita dewi S.Farm., M.Biomed., Apt. selaku Dosen Pembimbing Akademik yang telah membimbing penulis selama masa perkuliahan;
7. Seluruh Dosen Fakultas Farmasi Universitas Jember yang telah memberikan ilmu, bimbingan, pengorbanan, saran, dan kritik kepada penulis;

8. Ibu Solihatus Sallamah, A.Md. dan Ibu Titin Nur Farida, S.Farm., Apt. selaku teknisi Bagian Farmasetika, Ibu Wayan dan Mbak Hani selaku teknisi Bagian Farmasetika, Ibu Wayan dan Mbak Hani selaku teknisi Kimia, terimakasih atas segala bantuannya selama proses penyelesaian skripsi ini;
9. Para sahabat Kumsole (Arini, Ulfa, Nita, Nuri, dan Ingga), yang memberikan motivasi, semangat, dan menemani penulis dalam perjuangan mengerjakan skripsi ini;
10. Sahabat serta saudara seperjuangan skripsi Adel, yesi, beryl dan saka terimakasih atas semangat, motivasi dalam mengerjakan skripsi;
11. Teman- Teman Fakultas Farmasi angkatan 2015 “Libitum”, yang menemani penulis selama perkuliahan dan dalam proses mengerjakan skripsi ini;
12. Teman-teman kos kalem tua (Ambar, Sarah, Mbak.finda, Anita, Putri, Zalza, Resti, Dila, Nisa, Itus, Ana dan Nina) yang memberikan semangat selama mengerjakan skripsi ini;
13. Teman-teman KKN 72 (Randini, Mayrani, Shela dan Faurul) yang memberikan semangat selama mengerjakan skripsi ini;
14. Teman seperjuangan Zidni, Tiara, Philona, Oby, Alwi, Himawan, Husna, Icha dan Tyas.
15. Semua pihak yang secara langsung dan tidak langsung berperan membantu menyelesaikan skripsi ini;

Hanya doa dan ucapan kasih yang dapat penulis sampaikan atas semua kebaikan dan dukungan yang telah diberikan kepada penulis. Penulis juga menerima segala kritik dan saran dari semua pihak demi kesempurnaan Skripsi ini. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi pembaca dan pengembangan ilmu teknologi farmasi.

Jember, 20 April 2020

Penulis

DAFTAR ISI

| | |
|---|-------------|
| SAMPUL | i |
| HALAMAN JUDUL | ii |
| HALAMAN PERSEMBAHAN | iii |
| MOTTO | iv |
| HALAMAN PERNYATAAN | v |
| LEMBAR PEMBIMBING | vi |
| PENGESAHAN | vii |
| RINGKASAN | viii |
| PRAKATA | x |
| DAFTAR ISI | xii |
| DAFTAR TABEL | xiii |
| BAB 1. PENDAHULUAN | xv |
| 1.1 Latar Belakang | 1 |
| 1.2 Rumusan Masalah | 3 |
| 1.3 Tujuan Penelitian | 4 |
| 1.4 Manfaat Penelitian | 4 |
| BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA | 5 |
| 2.1 Metode Likuisolid | 5 |
| 2.1.1 Komponen Bahan dalam Tablet Likuisolid Sebagai Berikut: | 6 |
| 2.1.2 Proses Pembuatan Tablet Likuisolid | 6 |
| 2.2 Simvastatin | 7 |
| 2.3 Polivinilpirolidon (PVP) | 8 |
| 2.4 Sodium Starch Glycolate (SSG) | 9 |
| 2.5 Tablet | 9 |
| 2.5.1 Metode Pembuatan Tablet | 10 |
| 2.5.2 Evaluasi Campuran Serbuk | 11 |
| 2.5.3 Evaluasi Sediaan Tablet..... | 11 |
| 2.6 Desain Faktorial | 13 |
| BAB 3. METODOLOGI PENELITIAN | 15 |
| 3.1 Rancangan penelitian | 15 |

| | |
|--|-------------------------------------|
| 3.2 Alat dan Bahan | 15 |
| 3.2.1 Alat | 15 |
| 3.2.2 Bahan..... | 15 |
| 3.3 Lokasi dan Waktu Penelitian | 16 |
| 3.4 Prosedur Penelitian | 17 |
| 3.4.1 Rancangan Optimasi Formula | 17 |
| 3.4.2 Pembuatan Serbuk Tablet Likuisolid Simvastatin..... | 18 |
| 3.4.3 Pengujian <i>Fourier Transform Infra Red</i> Serbuk Likuisolid Simvastatin . | 19 |
| 3.4.4 Evaluasi Campuran serbuk | 19 |
| 3.4.5 Pembuatan Tablet Likuisolid Simvastatin | 21 |
| 3.4.6 Evaluasi Tablet Likuisolid Simvastatin | 21 |
| 3.4.7 Analisis Desain Faktorial..... | 25 |
| BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN | 27 |
| 4.1 Hasil pembuatan campuran serbuk F1,FA,FB dan FAB | 27 |
| 4.2 Pengujian FTIR Serbuk Kering Likuisolid Simvastatin | 28 |
| 4.3 Evaluasi campuran serbuk | 33 |
| 4.3.1 Hasil Pengujian Sifat Alir..... | 33 |
| 4.3.2 Hasil Uji Kadar Lembab..... | 35 |
| 4.4 Hasil Evaluasi Tablet Likuisolid | 36 |
| 4.4.1 Hasil Uji Keseragaman Ukuran..... | Error! Bookmark not defined. |
| 4.4.2 Hasil uji keseragaman sediaan..... | 36 |
| 4.4.3 Hasil Uji Kekerasan Tablet..... | 38 |
| 4.4.4 Hasil Uji Kerapuhan | 41 |
| 4.4.5. Hasil uji waktu hancur | 44 |
| 4.4.6 Hasil uji disolusi..... | 44 |
| BAB 5. KESIMPULAN | 47 |
| 5.1 Kesimpulan | 41 |
| 5.2 Saran | 41 |
| DAFTAR PUSTAKA | 52 |
| LAMPIRAN | 46 |

DAFTAR TABEL

| | |
|---|-------------------------------------|
| Tabel 3.1 Rancangan desain faktorial dua faktor dan dua level | 17 |
| Tabel 3.2 Formula tablet likuisolid simvastatin..... | 18 |
| Tabel 3.3 Formula tablet likuisolid simvastatin..... | 18 |
| Tabel 3.4 Sudut diam dan kategorinya..... | 19 |
| Tabel 3.5 Nilai Carr's index dan kategorinya | 20 |
| Tabel 3.6 Nilai Hausnerratio dan kategorinya | 20 |
| Tabel 3.7 Uji keseragaman kandungan dan bobot sediaan | 23 |
| Tabel 4.1 Organoleptis serbuk likuisolid simvastatin..... | 27 |
| Tabel 4.2 Hasil FTIR Simvastatin, PVP K-30, dan SSG..... | 31 |
| Tabel 4.3 Hasil pengujian sudut diam..... | 34 |
| Tabel 4.4 Hasil pengujian index kompresibilitas..... | 34 |
| Tabel 4.5 Hasil pengujian kadar lembab..... | 35 |
| Tabel 4.6 Hasil uji keseragaman ukuran | Error! Bookmark not defined. |
| Tabel 4.7 Hasil uji keseragaman kandungan..... | 38 |
| Tabel 4.8 Hasil uji kekerasan | 39 |
| Tabel 4.9 Hasil uji kerapuhan | 41 |
| Tabel 4.10 Hasil uji waktu hancur | 44 |
| Tabel 4.11 Hasil Dissolution Eficiency | 47 |

DAFTAR GAMBAR

| | |
|--|----|
| Gambar 2.1 Teknik likuisolid. | 5 |
| Gambar 2.2 Struktur simvastatin..... | 8 |
| Gambar 2.3 Struktur Polivinilpirolidone..... | 9 |
| Gambar 2.4 Struktur sodium starch glycolate..... | 9 |
| Gambar 3.1 Skema langkah kerja | 16 |
| Gambar 4.1 Serbuk likuisolid simvastatin formula 1, A, B dan AB..... | 28 |
| Gambar 4.2 Hasil spektra FTIR simvastatin | 29 |
| Gambar 4.3 Hasil spektra FTIR PVP K-30..... | 29 |
| Gambar 4.4 Hasil spektra FTIR SSG..... | 30 |
| Gambar 4.5 Overlay spektra FTIR simvastatin, PVP K-30, dan SSG..... | 32 |
| Gambar 4.6 Overlay spektra FTIR Simvastatin, PVP K-30 dan SSG..... | 33 |
| Gambar 4.7 Spektra panjang gelombang simvastatin dalam metanol | 36 |
| Gambar 4.8 Kurva baku simvastatin dalam metanol | 37 |

DAFTAR LAMPIRAN

| | |
|--|----|
| Lampiran 1. Sertifikat Analisis Simvastatin..... | 46 |
| Lampiran 2. Sertifikat Analisis PVP K-30 | 47 |
| Lampiran 3. Sertifikat Analisis SSG..... | 48 |
| Lampiran 4. Hasil Scanning Panjang Gelombang Simvastatin Dalam Metanol | 49 |
| Lampiran 5. Kurva Baku Simvastatin Dalam Metanol | 52 |
| Lampiran 6. Hasil Pengujian Sudut Diam Serbuk..... | 53 |
| Lampiran 7. Hasil Pengujian Carr's Compresibility Index Campuran Serbuk .. | 54 |
| Lampiran 8. Data Hasil Pengujian Hausne Ratio Campuran Serbuk | 55 |
| Lampiran 9. Data Hasil Uji Kelembapan Campuran Serbuk | 56 |
| Lampiran 10. Uji Keseragaman Ukuran..... | 56 |
| Lampiran 11. Data Hasil Uji Kekerasan Tablet..... | 58 |
| Lampiran 12. Data Hasil Uji Kerapuhan Tablet | 59 |
| Lampiran 13. Hasil Pengujian Waktu Hancur | 60 |
| Lampiran 14. Hasil Uji Keseragaman Kandungan | 60 |
| Lampiran 15. Hasil Uji Disolusi | 63 |
| Lampiran 17. Hasil Data Analisis Dengan Software Desain Expert versi 11 | 66 |
| Lampiran 18. Hasil Analisis Desain Faktorial..... | 66 |

BAB 1. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Hiperlipidemia merupakan kenaikan salah satu atau lebih kolesterol total darah, *Low Density Lipoprotein* (LDL), atau Trigliserida, dan atau turunnya *High Density Lipoprotein* (HDL) (Dipiro dkk., 2008). Hiperlipidemia merupakan faktor risiko utama untuk aterosklerosis atau penyakit *Cardiovascular Diseases* (CVD) termasuk penyakit jantung koroner dan beberapa gangguan lainnya dan telah digambarkan sebagai penyebab umum kematian yang paling banyak di negara maju maupun negara berkembang (Simons, 2001). Berdasarkan penyebabnya hiperlipidemia dibagi menjadi dua yaitu hiperlipidemia primer yang disebabkan oleh faktor genetik dan hiperlipidemia sekunder yang terjadi akibat penyakit (diabetes, kelainan hati, kelainan ginjal, sindrom Chusing, tiroid, pemberian esterogen, konsumsi alkohol dan obesitas) dan perubahan terkait obat lainnya dalam metabolisme lipid. Berdasarkan data Laporan Riskeda Bidang Biomedis tahun 2017 menunjukkan prevalensi hiperlipidemia di Indonesia mencapai 39,8% (Erwinanto dkk., 2017).

Beberapa obat antihiperlipidemik memiliki berbagai kelemahan seperti kelarutan dalam air yang rendah dan bioavailabilitas yang rendah karena pembersihan gastrointestinal presistemik (Sharma dkk., 2016). Obat antihiperlipidemik salah satunya adalah simvastatin. Simvastatin merupakan pilihan pertama terapi hiperlipidemia. Menurut sistem klasifikasi (*Biopharmaceutical Classification System*) BCS, simvastatin masuk golongan obat kelas II yaitu obat dengan kelarutan yang rendah dalam air dan permeabilitas yang tinggi (Shah dan Amidon, 2014).

Faktor penting dalam menilai bioavailabilitas obat di dalam darah salah satunya adalah kelarutan. Kelarutan Simvastatin dalam air sebesar 6,3 µg/ml, pH 1-7, pada 25°C, buruknya kelarutan ini mempengaruhi laju disolusi yang rendah dan bioavailabilitas oral yang rendah (Parhi dan Suresh, 2016). Kelarutan yang rendah adalah masalah utama mencapai sirkulasi sistemik untuk memberikan

respon farmakologi (Vemula dkk., 2010). Proses disolusi menjadi tahap penentu absorpsi obat BCS kelas II.

Peningkatan kelarutan obat yang sukar larut dalam air merupakan salah satu cara untuk meningkatkan disolusi obat. Metode yang dapat digunakan untuk meningkatkan kelarutan obat yang sukar larut dalam air ini bertujuan untuk dapat meningkatkan bioavailabilitas obat sehingga dapat mempercepat proses absorpsi dan onset kerja obat (Lestari, N dan Zaelani, 2014). Beberapa metode yang dapat digunakan adalah pengecilan ukuran partikel, penambahan surfaktan, pembuatan obat dalam bentuk garam, pembentukan kompleks, dibuat dispersi padat, dan likuisolid (Hadisoewignyo, 2012).

Teknik likuisolid merupakan salah satu cara untuk meningkatkan laju disolusi obat yang memiliki kelarutan rendah dalam air dan dapat meningkatkan sifat alir obat (Yadav dan Yadav, 2009). Teknik ini dibuat dengan cara mengubah obat menjadi suspensi atau bentuk cair dalam pelarut *non volatile* yang kemudian diubah menjadi bentuk serbuk yang mudah mengalir, *non-adherent* dan dikompresikan setelah penambahan bahan pembawa (*carrier*) dan bahan *coating* (Sahu dkk., 2012). Keuntungan menggunakan teknik likuisolid untuk sediaan obat yaitu dapat meningkatkan pelepasan obat. Metode pembuatannya sederhana, biaya produksi tidak mahal, meminimalkan pengaruh pH pada laju disolusi obat yang kurang larut dan modifikasi bahan tambahan yang sesuai dapat memperbaiki pelepasan obat dan cocok untuk produksi skala industri (Vranikova dan Gajdziok, 2013).

Dalam pembuatan tablet likuisolid polimer adalah komponen paling penting, polimer yang banyak digunakan antaralain polyvinil pyrrolidone K-30 (PVP K-30), HPMC, Sodium Starch Glycolate (SSG), crossprovidone, dalam penelitian ini polimer yang digunakan adalah PVP K-30 dan SSG. Penggunaan polimer PVP K-30 dengan pelarut (*liquid medication*) dapat meningkatkan laju disolusi obat tersebut (Javandest dkk., 2007). Penambahan polimer hidrofilik polivinilpirolidon (PVP K-30) dalam jumlah yang banyak dapat membentuk lapisan kental disekeliling tablet saat tablet kontak dengan air, sehingga menyebabkan proses waktu hancur tablet menjadi lebih lama (Hadisoewignyo

dkk., 2011). Hal tersebut menjadi penting dalam formulasi sediaan tablet sehingga penambahan disintegran sangat diperlukan untuk mempercepat waktu hancur tablet. Polimer yang digunakan sebagai disintegran adalah Sodium Starch Glycolate (SSG). Sodium Starch Glycolate (SSG) berperan sebagai disintegran sehingga diharapkan dapat mempercepat waktu hancur tablet (Rowe dkk., 2009).

Dari penelitian sebelumnya menurut (Lettre dkk., 2011) membuktikan propylene glycol, avicel pH 101 dan aerosil pH 200 dengan bahan aktif simvastatin menjadi tablet yang memiliki laju disolusi yang tinggi karena mudah terbasahi. Peneliti juga menyatakan komponen bahan tersebut sangat sesuai untuk tablet likuisolid, karena dapat menghasilkan sifat alir yang baik.

Pada penelitian kali ini akan dilakukan optimasi kombinasi polimer PVP K-30 dan SSG pada sediaan tablet likuisolid simvastatin untuk mengetahui pengaruh pemberiannya terhadap laju disolusi dan waktu hancur tablet simvastatin. Kombinasi komposisi polimer PVP-K30 dan SSG didapat dari rancangan formula menggunakan desain faktorial. Desain faktorial digunakan untuk menentukan tablet likuisolid simvastatin dalam formulasi optimum. Evaluasi serbuk likuisolid simvastatin yang akan dilakukan meliputi uji sifat alir serbuk, kadar lembab serbuk, *Fourier Transform Infra Red* (FTIR). Serbuk likuisolid dikempa dan dilakukan evaluasi tablet likuisolid meliputi keseragaman ukuran, keseragaman kandungan, kekerasan, kerapuhan, waktu hancur, dan laju disolusi obat. Metode uji waktu hancur dan uji disolusi pada penelitian ini digunakan untuk mengetahui pengaruh pemberian kombinasi polimer PVP K-30 dan SSG pada sediaan tablet likuisolid simvastatin.

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

- a. Bagaimana pengaruh konsentrasi PVP-K30, SSG, serta interaksinya terhadap waktu hancur tablet likuisolid simvastatin?
- b. Bagaimana pengaruh konsentrasi PVP-K30, SSG, serta interaksinya terhadap disolusi tablet likuisolid simvastatin?

- c. Berapakah konsentrasi optimum kombinasi PVP-K30 dan SSG pada tablet likuisolid simvastatin dengan rancangan formula desain faktorial?

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan yang ingin dicapai dalam penelitian ini adalah:

- a. Mengetahui pengaruh penambahan PVP-K30, SSG, dan interaksinya terhadap waktu hancur tablet likuisolid simvastatin.
- b. Mengetahui pengaruh penambahan PVP-K30, SSG, dan interaksinya terhadap disolusi tablet likuisolid simvastatin.
- c. Mengetahui komposisi optimum kombinasi polimer PVP-K30 dan SSG pada tablet likuisolid simvastatin dengan rancangan formula desain faktorial.

1.4 Manfaat Penelitian

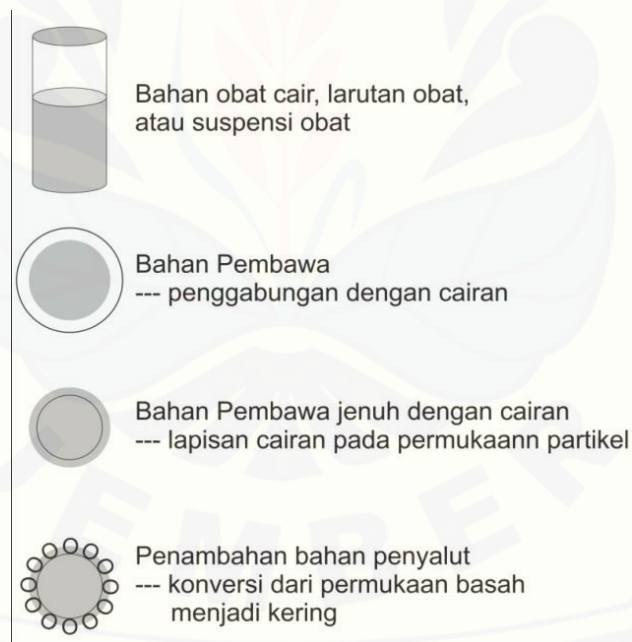
Manfaat yang diharapkan dari penelitian ini antara lain:

- a. Dapat digunakan sebagai informasi mengenai pengaruh penambahan polimer hidrofilik PVP-K30 terhadap laju disolusi tablet likuisolid simvastatin, dan pengaruh penambahan SSG sebagai disintegran terhadap waktu hancur tablet likuisolid simvastatin.
- b. Dapat digunakan sebagai dasar penelitian selanjutnya yang lebih mendalam sebagai usaha pengembangan teknologi metode likuisolid untuk meningkatkan laju disolusi obat dengan kelarutan yang rendah dalam air.

BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Metode Likuisolid

Teknik likuisolid merupakan teknik untuk mengubah bentuk cair menjadi bentuk serbuk kering yang memiliki sifat alir dan kompresibilitas yang baik, dengan cara pencampuran fisik yang sederhana dengan tambahan bahan pembawa dan bahan penyalut tertentu, hingga dapat dibuat tablet dengan metode cetak langsung. Teknik likuisolid dapat dilihat pada gambar 2.1 bahan obat yang sudah dilarutkan ditambahkan bahan pembawa lalu terjadi penggabungan dengan cairan selanjutnya bahan pembawa jenuh dengan cairan terjadilah lapisan cairan pada permukaan partikel. Setelah itu penambahan penyalut (konversi dari permukaan basah menjadi kering) (Hadisoewignyo, 2012).



Gambar 2.1 Teknik likuisolid (Hadisoewignyo, 2012).

Metode ini juga dapat meningkatkan kelarutan dan disolusi bahan obat yang sukar larut atau yang kelarutannya buruk dalam air.

2.1.1 Komponen Bahan dalam Tablet Likuisolid Sebagai Berikut:

a. Bahan obat

Metode likuisolid memiliki tujuan untuk meningkatkan pelepasan bahan aktif obat yang sukar larut dalam air. (Hadisoewignyo, 2012).

b. Pelarut *non volatile*

Formulasi tablet likuisolid yang sering digunakan sebagai pelarut *non volatile* yaitu polietilen glikol 200 dan 400, gliserin, polisorbitat 80 dan propilenglikol. Kriteria pelarut *non volatile* yang baik digunakan bersifat inert, dapat campur dengan pelarut organik, viskositas tidak tinggi, dan memiliki titik didih yang tinggi (Hadisoewignyo, 2012).

c. Bahan pembawa

Pelepasan obat dapat meningkat, dengan digunakannya bahan pembawa yang bersifat hidrofilik, misalnya avicel ph 102, dan laktosa monohidrat (Hadisoewignyo, 2012).

d. Bahan Penyalut

Bahan penyalut merupakan bahan yang memiliki partikel yang dapat menyerap dan sangat adsorptif yang berkontribusi dalam menutupi partikel pembawa yang basah dan memberikan bubuk yang tampak kering dengan menyerap cairan yang berlebih. Bahan penyalut yang banyak digunakan adalah silika (Cab-O-Sil), aerosil, dan lainnya (Sahu dkk., 2012).

2.1.2 Proses Pembuatan Tablet Likuisolid

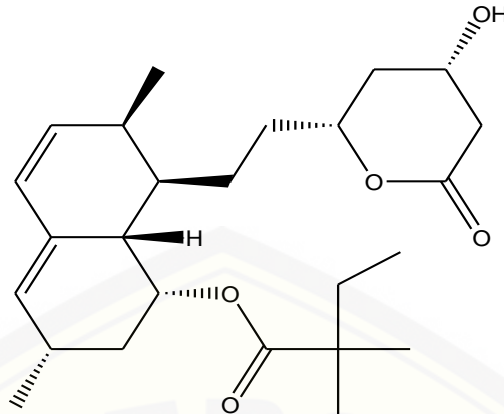
a. Pertama, bahan obat didispersikan menggunakan pelarut *non volatile* dengan perbandingan tertentu antara bahan obat dan pelarutan *non volatile* (Hadisoewignyo, 2012). Laju pencampuran dilakukan kurang lebih satu menit untuk mendistribusikan obat cair secara merata dalam serbuk (Spireas, 2002).

b. Bahan pembawa dan bahan penyalut yang sudah dicampur ditambahkan pada *liquid medication* dengan pengadukan didalam mortir dan dibiarkan selama 5 menit untuk memungkinkan larutan obat diserap bagian dalam partikel serbuk (Spireas, 2002). Jumlah bahan pembawa yang digunakan

- harus cukup, agar menghasilkan campuran dengan sifat alir dan kompresibilitas yang baik (Hadisoewignyo, 2012).
- c. Selanjutnya, campuran yang sudah jadi ditambahkan bahan penghancur dan bahan tambahan lain yang diperlukan, campurkan didalam mortir (Hadisoewignyo, 2012).
 - d. Campuran (serbuk likuisolid) dilakukan evaluasi serbuk meliputi (waktu alir, sudut diam, *Carr's index*, *hausner ratio*), dan dicetak menjadi tablet jika sudah memenuhi persyaratan (Hadisoewignyo, 2012).
 - e. Tablet yang dihasilkan diuji mutu tablet, meliputi keseragaman sediaan (bobot dan kandungan), kekerasan tablet, kerapuhan tablet, waktu hancur tablet, kandungan bahan aktif didalam tablet, dan selanjutnya dilakukan uji disolusi (Hadisoewignyo, 2012).

2.2 Simvastatin

Simvastatin merupakan analog dari lovastatin, yang merupakan produk utama dalam golongan obat statin. Simvastatin memiliki nama lain 1S,3R,7S,8S,8aR)-8-{2-[(4R)-4-hidroksi-6-oxooxan-2-etil]-3,7-dimetil-1, 2, 3, 7, 8, 8 a-hexahidronaphthalen-1-yl-2,2-dimetilbutanoate (Desager dan Horsmans, 1996). Simvastatin dapat digunakan untuk mengobati penyakit hiperkolesterolemia dan digunakan untuk mencegah penyakit kardiovaskular. Efek samping dari penggunaan simvastatin diantaranya nausea, diare, dispepsia, nyeri dada, myalgia, ISPA, atrial fibrilasi, konstipasi dan lemas (Aberg dkk., 2009). Rumus molekul obat simvastatin adalah $C_{25}H_{38}O_5$. Obat ini memiliki sifat fisika kimia serbuk kristal putih, tidak larut air, n-heksana dan asam klorida, tetapi larut dalam kloroform, dimetil sulfoksida, metanol, etanol, polietilen glikol, NaOH, dan propilen glikol (Moffat dkk., 2004). Struktur simvastatin dapat dilihat pada Gambar 2.2.

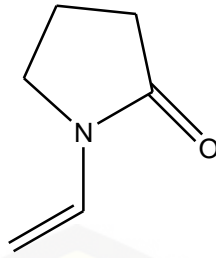


Gambar 2.2 Struktur simvastatin.

Simvastatin merupakan salah satu obat golongan statin yang mampu menghambat konversi HMG-CoA menjadi mevalonate. Proses ini terjadi dalam biosintesis kolesterol *de novo* dengan menghambat 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A (HMG-CoA) reduktase. Penurunan sintesis LDL dan peningkatan katabolisme LDL, dimediasi melalui reseptor LDL, menjadi prinsip kerja untuk efek penurunan lipid (Dipiro dkk., 2008). Simvastatin memiliki berat molekul 418,6, dan titik lebur 135°C sampai 138°C. Menurut sistem klasifikasi (*Biopharmaceutical Classification system*) BCS, simvastatin masuk golongan obat kelas II yaitu obat dengan kelarutan yang rendah dalam air dan tingginya permeabilitas (Shah dan Amidon, 2014).

2.3 Polivinilpirolidon (PVP)

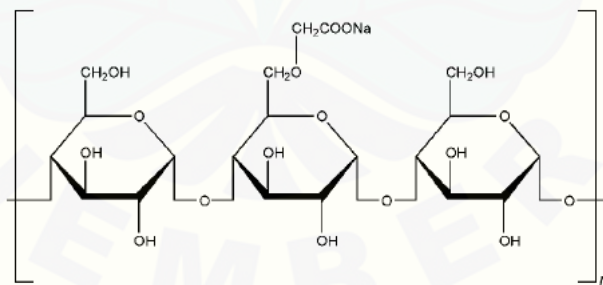
PVP memiliki nama lain polividon, povidonum, polivinilpirrolidon, povipharm, kollidon, plasdone, dan memiliki nama kimia 1-etenil-2-pirrolidon homopolimer dengan rumus molekul kimia C_6H_9NO . PVP merupakan zat tambahan yang bersifat tidak toksik dan tidak bersifat antigenic. PVP dapat digunakan sebagai polimer hidrofilik, disintergran, zat pensuspensi, pembawa obat, *suspending agent* dan bahan pendispersi dalam sediaan farmasi (Rowe dkk., 2009).



Gambar 2.3 Struktur Polivinilpirolidone

2.4 Sodium Starch Glycolate (SSG)

Sodium Starch Glycolate (SSG) memiliki nama lain carboxymethyl starch, *explosol*, *explotab*[®], *glycolys*, dan *primojel*. SSG digunakan secara luas dalam sediaan oral sebagai disintegran pada formulasi tablet maupun kapsul. Umumnya digunakan dalam preparasi tablet cetak langsung ataupun dengan granulasi basah. Konsentrasi SSG yang digunakan dalam preparasi tablet cetak langsung ataupun dengan granulasi basah. Konsentrasi SSG yang digunakan yaitu 2% - 8%, dengan konsentrasi optimum sebesar 4%, tetapi pada formulasi tertentu penambahan SSG sebesar 2% telah optimal. SSG berupa serbuk putih atau hampir putih, serbuk yang mudah mengalir, dan sangat higroskopis (Rowe dkk., 2009). Struktur molekul kimia SSG dapat dilihat pada gambar 2.3



Gambar 2.4 Struktur sodium starch glycolate

2.5 Tablet

Tablet adalah bentuk sediaan padat dibuat dengan cara pemadatan yang terdiri dari satu atau lebih bahan obat. Tablet juga memiliki perbedaan dalam ukuran, bentuk, berat, kekerasan ataupun ketebalannya (Murtini dan Elisa, 2018).

Berdasarkan metode pembuatan tablet, dapat digolongkan menjadi 2 metode yaitu tablet cetak dan tablet kempa. Metode tablet kempa dibuat dengan cara campuran bahan aktif dikempa langsung dan eksipien kering tanpa melalui tahap awal perlakuan terlebih dahulu dan membutuhkan tekanan yang tinggi. Sedangkan tekanan rendah kedalam lubang cetakan dibuat dengan metode tablet cetak. Kemudian dikeluarkan dan dibiarkan kering (Syamsuni, 2006).

Tablet memiliki 2 komponen utama yaitu terdiri dari bahan aktif dan bahan tambahan. Bahan tambahan tablet meliputi bahan pengisi (*filler*), bahan pengikat (*binder*), bahan penghancur (*disintegran*), bahan pelicir (*lubricant*), zat warna, pemberi rasa dan pemanis (Murtini dan Elisa, 2018).

2.5.1 Metode Pembuatan Tablet

Terdapat 3 metode untuk pembuatan tablet, yaitu metode granulasi basah, metode granulasi kering dan metode cetak (kempa) langsung.

a. Metode granulasi basah

Metode granulasi basah adalah metode pembuatan tablet dari bentuk serbuk menjadi granul dengan penambahan pelarut yang sesuai (Tousey, 2002). Kekurangan metode ini yaitu untuk zat aktif yang sensitif terhadap lembab dan panas tidak dapat menggunakan metode ini (Murtini dan Elisa, 2018).

b. Metode granulasi kering

Metode granulasi kering merupakan proses dimana granul terbentuk tanpa bantuan pelarut. Proses ini digunakan jika bahan yang akan di granulasi sensitif terhadap panas atau kelembaban. Kompaksi digunakan untuk memadatkan serbuk dan membentuk granul (Tousey, 2002). Metode granulasi kering memiliki kekurangan yaitu memerlukan mesin tablet khusus untuk membuat slug, tidak dapat mendistribusikan warna yang seragam dan proses pembuatannya banyak menghasilkan debu sehingga memungkinkan terjadi kontaminasi silang (Murtini dan Elisa, 2018).

c. Metode Cetak langsung

Metode Cetak langsung adalah suatu proses pencampuran bahan aktif tablet dengan cara mengempa langsung dan eksipien kering tanpa melalui perlakuan

awal terlebih dahulu. Proses ini paling efisien yang digunakan dalam pembuatan tablet. Namun, teknik ini memiliki kriteria yang harus dipenuhi yaitu harus memiliki sifat alir yang baik, kelembaban yang rendah, jumlah obat yang sesuai sehingga dapat dimasukkan kedalam cetakan, distribusi ukuran partikel serbuk yang tepat dan kompresibilitas serbuk yang baik (Goczo dkk., 2000). Keuntungan menggunakan metode ini adalah dapat digunakan untuk bahan aktif yang tidak tahan panas dan lembab, waktu hancur dan disolusi lebih baik karena tidak melewati proses granul dan lebih singkat prosesnya (Murtini dan Elisa, 2018).

2.5.2 Evaluasi Campuran Serbuk

a. Sifat Alir

Sudut diam (θ), *Carr's compressibility index*, dan *hausner ratio* dapat ditentukan berdasarkan pengujian sifat alir serbuk. Sudut diam merupakan sudut maksimal yang terbentuk antara alas dasar dengan ujung puncak serbuk. Perhitungan nilai sudut diam dapat dihitung dengan cara membagi tinggi kerucut (h) dengan jari-jari kerucut (r) sesuai dengan persamaan 1 (Satheeshbabu dkk., 2011).

b. Uji Kadar Lembab

Alat *Moisture Analyzer* merupakan angka yang berhubungan dengan *Hausner ratio*. Sebanyak ± 5 gram serbuk diletakkan dan diratakan di atas piringan alat *Moiture Analyzer* yang sudah ditara terlebih dahulu. Alat dinyalakan pada suhu 105°C , apabila berat bahan uji telah konstan, alarm pada alat akan bunyi dan angka yang tertera pada petunjuk digital menunjukkan % kadar lembab.

2.5.3 Evaluasi Sediaan Tablet

a. Uji Keseragaman Ukuran

Alat jangka sorong digunakan untuk mengukur ketebalan dan diameter tablet. Ketebalan tablet harus terkontrol agar dapat diterima oleh konsumen dan memudahkan dalam pengemasan (Lachman dkk., 1994). Diameter tablet tidak

lebih dari 3 kali dan tidak kurang dari $1 \frac{1}{3}$ tebal tablet (Kementrian Kesehatan, 2014).

b. Uji Keseragaman Sediaan

Metode keseragaman bobot dan keseragaman kandungan dapat ditetapkan menggunakan uji ini. Derajat keseragaman zat aktif dalam suatu sediaan merupakan keseragaman sediaan. Uji keseragaman bobot dilakukan dengan cara 10 tablet ditimbang satu per satu. Perhitungan jumlah zat aktif tablet menentukan nilai penerimaan. Penetapan kadar masing masing kandungan zat aktif dalam suatu sediaan dilakukan menggunakan uji keseragaman kandungan untuk menentukan apakah masing-masing kandungan masih terletak dalam batasan yang digunakan. Sebanyak 10 tablet diuji keseragaman kandungan, lalu dihitung nilai penerimaanya. Syarat untuk keseragaman sediaan jika L1 (nilai penerimaan) kurang dari 15,0% dan L2 (rentang deviasi) kurang dari 25,0%. Pada tabel 2.4 dapat dilihat uji keseragaman sediaan (Kementrian Kesehatan, 2014). Nilai penerimaan keseragaman sediaan dapat dihitung menggunakan persamaan 6.

c. Uji kekerasan

Uji ini menggambarkan kekuatan tablet untuk menahan tekanan pada saat proses produksi, pengemasan, dan pendistribusian. Prinsip pengukurannya yaitu memberi tekanan pada tablet sampai tablet retak atau pecah, kekuatan minimum untuk tablet adalah 4-8 kg (Lachman dkk., 1994).

d. Uji kerapuhan

Uji kerapuhan digunakan untuk mengukur ketahanan permukaan tablet terhadap gesekan selama proses pembuatan, pengemasan, pendistribusian sampai kekonsumen. Kerapuhan pada tablet diuji dengan menggunakan alat *Friability tester* dengan menetapkan bobot yang hilang dari sejumlah tablet saat alat dijalankan. Persyaratan kerapuhan sebaiknya kurang dari 1% (Lachman dkk., 1994). Kerapuhan tablet dapat dihitung dengan persamaan 7.

e. Uji waktu hancur

Uji ini dilakukan pada 6 tablet dan menggunakan alat *disintegrator tester*. Uji waktu hancur sesuai dengan persyaratan FI adalah semua tablet harus tidak

lebih dari 15 menit untuk tablet tidak bersalut dan tidak lebih dari 60 menit untuk tablet salut. Apabila, tidak hancur sempurna 1 atau 2 tablet, ulangi pengujian dengan 12 tablet lainnya, tidak kurang dari 16 dari 18 yang diuji harus hancur sempurna (Kementrian Kesehatan, 2014).

f. Uji disolusi

Uji disolusi digunakan untuk menentukan kesesuaian dengan persyaratan disolusi yang tertera dalam masing-masing monografi. Kondisi uji disolusi yang digunakan berdasarkan kondisi tubuh yang sebenarnya agar dapat menggambarkan kondisi obat saat dicerna didalam tubuh. Media uji yang digunakan disesuaikan dengan letak atau tempat obat akan mengalami disolusi. Pada umumnya media disolusi yang digunakan pada uji disolusi adalah cairan usus buatan pH 6,8, cairan lambung buatan 1,2, cairan dapar fosfat atau cairan dapar fosfat salin. Media tersebut digunakan sebagai cairan simulasi yang mampu melarutkan obat secara perlahan. Media yang telah mengandung obat terlarut diambil sebagai sampel pada interval waktu tertentu. Lama pengujian dan interval waktu yang digunakan disesuaikan dengan persyaratan pengambilan sampel obat yang dijelaskan dalam farmakope pada masing-masing monografi (Kementrian Kesehatan, 2014).

Hasil uji disolusi yang masih berupa absorbansi dikonversikan menggunakan persamaan yang diperoleh dari kurva baku standar agar dapat ditentukan kadar sampel yang sebenarnya. Penentuan kadar sampel yang sebenarnya memerlukan faktor koreksi karena adanya pergantian cairan media disolusi setiap kali pengambilan sampel pada waktu yang ditentukan. Koreksi hasil uji disolusi dinyatakan menggunakan persamaan Wuster (Anggraeni, et al 2012) dapat dilihat pada persamaan 9.

2.6 Desain Faktorial

Perencanaan percobaan secara statistik dapat dilakukan melalui perencanaan percobaan faktorial (desain faktorial), yaitu suatu metode rasional untuk menyimpulkan dan mengevaluasi secara obyektif efek dari besaran yang

berpengaruh terhadap kualitas produk sehingga dapat dilakukan percobaan untuk mengoptimalkan respon yang diinginkan (Voight, 1995).

Tanda (-) biasanya diidentifikasi dengan Level rendahnya dan level tinggi dengan tanda (+). Nilai level harus berada dalam rentang angka baku (-1) sampai (+1), sehingga nilai sesungguhnya harus diubah dulu menjadi bentuk yang berada dalam rentang angka baku tersebut. Persamaan terkait dengan desain faktorial dua faktor dan dua level dapat dilihat pada persamaan 10.

Y adalah respon terukur, XA dan XB adalah tingkat faktor A dan tingkat faktor B, nilainya antara -1 sampai +1; B_0 , B_a , B_b , dan B_{ab} adalah koefisien yang diperoleh dari data pengujian, dimana B_0 menunjukkan intersep (Bolton dan Bon, 2010).

BAB 3. METODOLOGI PENELITIAN

3.1 Rancangan penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian experimental laboratorik. Tahapan penelitian meliputi: (1) Rancangan optimasi formula dengan jumlah konsentrasi PVP dan konsentrasi SSG sebagai variabel bebas menggunakan desain faktorial; (2) Pembuatan campuran serbuk likuisolid; (3) Pengujian simvastatin murni dan campuran serbuk likuisolid menggunakan instrumen Spektrofotometer dan FTIR; (4) Evaluasi campuran serbuk likuisolid; (5) Pembuatan tablet likuisolid simvastatin; (6) Evaluasi tablet likuisolid simvastatin; (7) Analisis data uji waktu hancur dan uji disolusi; (8) Penentuan formula optimum dengan *Design Expert* versi 11.

3.2 Alat dan Bahan

3.2.1 Alat

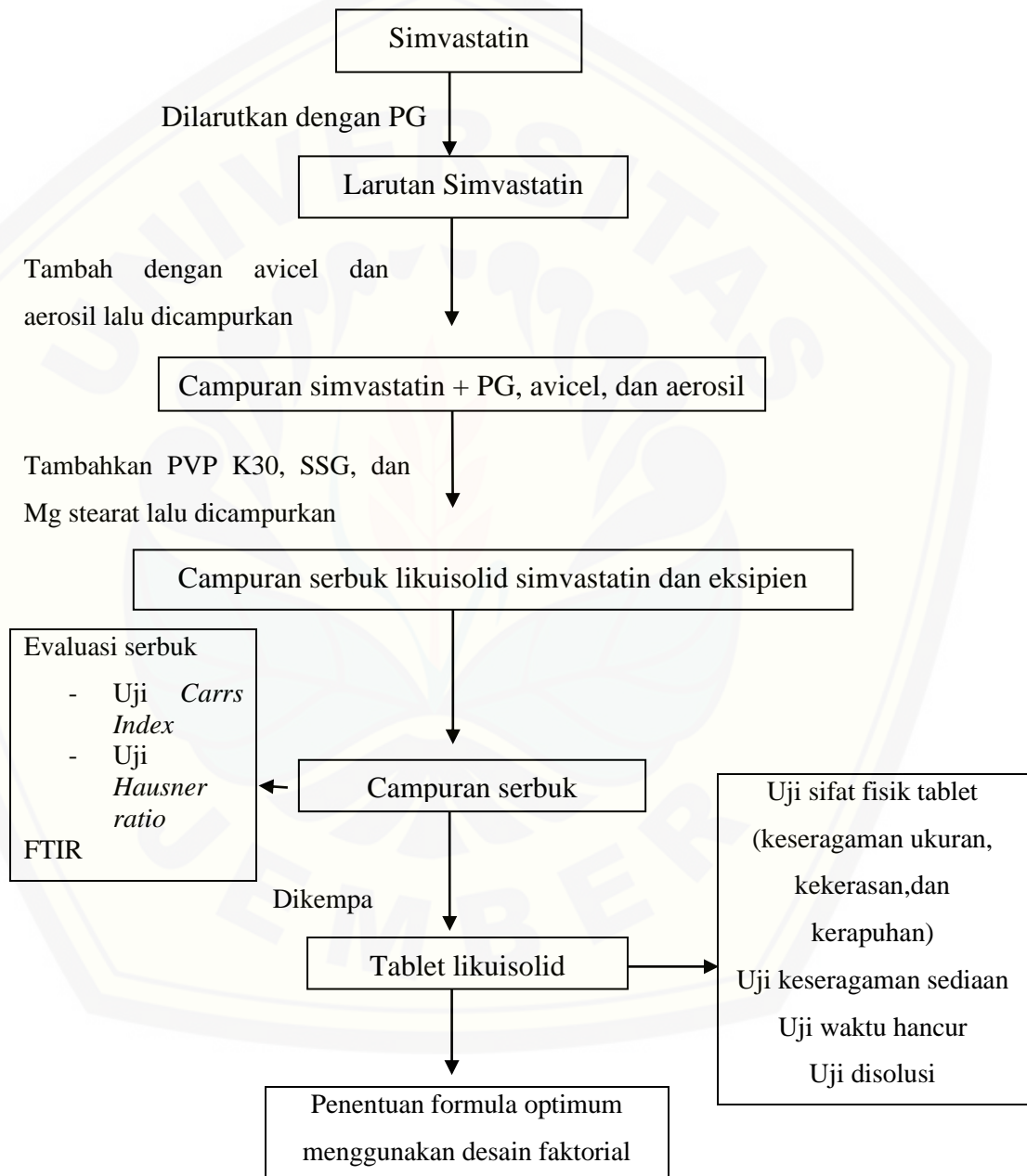
Alat-alat gelas, mortar, stemper, jangka sorong, stopwac, pH-meter (*Elmetron CP-502*), *hardness tester*, (*Pharmeq*), *friablity tester* (*Pharmeq*), *powder flowability tester* (*Pharmeq*), *tapped density tester* (*Logam Instrumen*), *disintegration tester* (*Pharmeq*), alat pencetak tablet *single punch* (STH®), neraca analitik (*Ohous*), alat uji disolusi (jenis dayung *pharmeq*), spektrofotometer FTIR (*Alpha Bruker*), spektrofotometer UV-VIS (*Genesys 10S, Thermo scientific*), dan *Software design expert* versi 11.

3.2.2 Bahan

Simvastatin PT. Kimia Farma(Persero), PVP-K30 (PT. Brataco Chemica), SSG (Gujarat), Aerosil (PT Brataco Chemica), PG (PT. Brataco Chemika), Mg stearat (PT Brataco Chemica), Avicel (PT. Brataco Chemica), Natrium Hidroksida (PT. Brataco Chemal), Kalium fosfat monobasa (PT Brataco Chemical), Aquadestilata (UD. Aneka Kimia).

3.3 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan di Laboratorium Teknologi Farmasi Bagian Farmasetika Fakultas Farmasi Universitas Jember dan Laboratorium Analisis Instrumen Bagian Kimia Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Jember pada bulan juli 2019 hingga april 2020. Skema langkah kerja dapat dilihat pada Gambar 3.1.



Gambar 3.1 Skema langkah kerja

3.4 Prosedur Penelitian

3.4.1 Rancangan Optimasi Formula

Optimasi formula tablet likuisolid simvastatin dibuat empat macam rancangan formula. Perbedaan masing-masing formula adalah jumlah konsentrasi SSG dan konsentrasi PVP K-30 dalam tablet likuisolid simvastatin.

Pada penelitian ini digunakan metode desain faktorial dua *level* dua faktor dengan variabel bebas (faktor) dan variabel terikat (respon) sebagai berikut:

- Variabel bebas : Jumlah konsentrasi SSG dan konsentrasi PVP K-30
- Variabel terkontrol : Bobot tablet, dosis, waktu pencampuran dan tekanan kompresibilitas.
- Variable terikat : Kekerasan, kerapuhan, waktu hancur tablet dan uji disolusi tablet.

Desain faktorial dua *level* dan dua faktor terdiri atas masing-masing faktor yang diuji pada dua *level*, yaitu *level* maksimum dengan notasi (+1) dan *level* minimum dengan notasi (-1). Tujuan dari desain faktorial ini adalah untuk mengetahui konsentrasi optimum SSG dan konsentrasi optimum PVP K-30 untuk mendapatkan formulasi tablet likuisolid simvastatin yang optimum. Berikut tabel 3.1 rancangan desai faktorial dua faktor dan dua *level*.

Tabel 3.1 Rancangan desain faktorial dua faktor dan dua level

| Formula | Faktor A (Konsentrasi PVP K-30) | Faktor B (Konsentrasi SSG) | Interaksi A dan B |
|---------|---------------------------------|----------------------------|-------------------|
| F1 | -1 | -1 | +1 |
| FA | +1 | -1 | -1 |
| FB | -1 | +1 | -1 |
| FAB | +1 | +1 | +1 |

Kandungan simvastatin dalam setiap tablet sebesar 10 mg dengan berat tablet 300 mg sedangkan *level* dari 2 faktor yang digunakan ditentukan menurut rancangan desain faktorial. Menurut (Rowe dkk., 2009) *level* rendah SSG sebagai disintegran adalah 2% dan *level* tingginya 8% sedangkan *level* rendah PVP K-30

sebagai pengikat 2% dan *level* atasnya 5%. Susunan *level* rendah dan level tinggi untuk masing-masing faktor dapat dilihat pada Tabel 3.2

Tabel 3.2 Formula tablet likuisolid simvastatin

| Faktor | Level Rendah | Level Tinggi |
|----------------------|--------------|--------------|
| Konsentrasi PVP K-30 | 2% | 5% |
| Konsentrasi SSG | 2% | 8% |

Pada penelitian ini dibuat optimasi perbedaan konsentrasi polimer SSG dan PVP K-30 dengan 4 formula tablet likuisolid seperti tabel 3.3, sebagai berikut:

Tabel 3.3 Formula tablet likuisolid simvastatin

| Bahan | Jumlah (mg) | | | | Fungsi Bahan |
|------------------|-------------|--------|--------|--------|--------------|
| | F1 | FA | FB | FAB | |
| Simvastatin | 10 mg | 10 mg | 10 mg | 10 mg | Bahan Obat |
| Propylene Glycol | 12 mg | 12 mg | 12 mg | 12 mg | Pelarut |
| PVP K-30 | 6 mg | 15 mg | 6 mg | 15 mg | Pengikat |
| SSG | 6 mg | 6 mg | 24 mg | 24 mg | Disintegran |
| Aerosil | 12 mg | 12 mg | 12 mg | 12 mg | Pengering |
| Mg Stearat | 6 mg | 6 mg | 6 mg | 6 mg | Lubrikan |
| Avicel | 248 mg | 239 mg | 230 mg | 221 mg | Pembawa |
| Bobot Tablet | 300 mg | 300 mg | 300 mg | 300 mg | |

3.4.2 Pembuatan Serbuk Tablet Likuisolid Simvastatin

Timbang semua bahan sesuai dengan formula yang sudah dirancang. Simvastatin 10 mg di haluskan dimortir, setelah itu ditambahkan pelarut propilen glikol. Bahan yang sudah dicampur ditambahkan avicel dan aerosil sedikit demi sedikit hingga terbentuk masa serbuk. Kemudian tambahkan SSG, PVP K-30, Mg stearat dan avicel kedalam campuran serbuk. Masa campuran serbuk dicampur hingga homogen. Lalu dilakukan pengujian serbuk meliputi sifat alir dan kadar lembab. Terbentuknya serbuk likuisolid simvastatin dikarakterisasi dengan analisis FTIR.

3.4.3 Pengujian *Fourier Transform Infra Red* Serbuk Likuisolid Simvastatin

Pengujian FTIR dilakukan dengan cara *scanning* simvastatin murni dan serbuk kering likuisolid simvastatin dengan instrumen spektrofotometer FTIR. Analisis FTIR dilakukan untuk mengetahui ada atau tidaknya perubahan gugus fungsi simvastatin dengan polimer SSG dan PVP K-30. Pada bilangan gelombang 4000-600 cm^{-1} dilakukan pemeriksaan gugus fungsi.

3.4.4 Evaluasi Campuran serbuk

a. Pengujian Sudut Diam

Pada pengujian ini dilakukan dengan metode corong, dengan cara timbang 100 g masa serbuk tablet, masukkan kedalam corong yang sudah tertutup dibagian bawahnya, penutup corong dibuka, dan catat waktu yang diperlukan seluruh masa serbuk untuk melalui corong. Kemudian diukur tinggi serbuk (h), jari-jari serbuk (r), lalu dihitung nilai tangen dari sudut diam (θ) dengan cara membagi h dengan r (persamaan 1). Replikasi pengujian dilakukan tiga kali. Sifat alir yang baik dapat dilihat dari tabel 3.4

$$\text{Tan}(\theta) = \frac{h}{r} \dots\dots\dots \text{(Persamaan 3.1)}$$

Tabel 3.4 Sudut diam dan kategorinya

| Sudut diam θ | Kategori |
|---------------------|---------------------|
| 25° - 30° | Sangat Baik |
| 31° - 35° | Baik |
| 36° - 40° | Agak Baik |
| 41° - 45° | Cukup |
| 46° - 55° | Buruk |
| 56° - 65° | Sangat Buruk |
| >66° | Sangat Buruk Sekali |

(Aulton dan Taylor, 2013)

Nilai *Carr's compressibility index* dihitung berdasarkan nilai berat jenis nyata (ρ_b) dan berat jenis mampatnya (ρ_t).

$$\text{Berat jenis nyata}(\rho_b) = \frac{m \text{ (massa sebelum pemampatan)}}{V_1 \text{ (volume sebelum pemampatan)}} \dots\dots\dots \text{(Persamaan 3.2)}$$

$$\text{Berat jenis mampat } (\rho_t) = \frac{m \text{ (massa setelah pemampatan)}}{V_2 \text{ (volume setelah pemampatan)}} \dots\dots\dots \text{(Persamaan 3.3)}$$

$$\text{Carr's compressibility index (100\%)} = \frac{(\rho_t) - (\rho_b)}{(\rho_t)} \times 100\% \dots\dots\dots \text{(Persamaan 3.4)}$$

Sedangkan Besar nilai *Carr's index* dan kategorinya dapat dilihat pada tabel 3.5

Tabel 3.5 Nilai *Carr's index* dan kategorinya

| Carr's Index | Sifat Alir |
|--------------|---------------------|
| <10 | Sangat Baik |
| 11-15 | Baik |
| 16-20 | Agak Baik |
| 21-25 | Cukup |
| 26-31 | Buruk |
| 32-37 | Sangat Buruk |
| >38 | Sangat Buruk Sekali |

Sumber: (Aulton, 1988).

Angka yang berhubungan dengan kemampuan mengalir serbuk merupakan *Hausner ratio* (Arulkumaran dan Padmapreetha, 2014). Nilai *Hausner ratio* dan kategorinya dapat dilihat pada tabel 2.3 dan dapat dihitung menggunakan rumus berikut:

$$\text{Hausner ratio} = \frac{\text{Berat jenis mampat } (\rho_t)}{\text{Berat jenis nyata } (\rho_b)} \dots\dots\dots \text{(Persamaan 3.5)}$$

Tabel 3.6 Nilai *Hausner ratio* dan kategorinya

| <i>Hausner ratio</i> | Sifat Alir |
|----------------------|---------------------|
| 1,00 – 1,11 | Sangat Baik |
| 1,12 – 1,18 | Baik |
| 1,19 – 1,25 | Agak Baik |
| 1,26 – 1,34 | Cukup |
| 1,35 – 1,45 | Buruk |
| 1,46 – 1,59 | Sangat Buruk |
| >1,60 | Sangat Buruk Sekali |

(Sumber: Aulton dan taylor, 2013)

b. Indeks Kompresibilitas

Tapped density tester merupakan alat yang digunakan untuk menentukan indeks kompresibilitas. Gelas ukur 100 ml yang telah diketahui bobotnya diisi dengan serbuk, hingga skala 100 ml tanpa pemampatan (V_1). Gelas ukur dipasang ke penyangga, kemudian dilakukan pengetukan sebanyak 10, 500, dan 1250. Volume pada ketukan ke-10 (V_{10}), ke-500 (V_{500}), ke-1250 (V_{1250}) dicatat. Jika ada perbedaan kurang dari 2 ml antara V_{500} dan V_{1250} , ulangi peningkatan seperti pengetukan 1250, hingga perbedaan pengukuran dari 2 ml. Akhir volume pengetukan dicatat sebagai volume mampat (V_2). Kemudian dihitung berat jenis nyata (ρ_b), berat jenis mampat (ρ_t), dan *Carr's Compressibility Index* menggunakan persamaan 2, 3 dan 4 (Kementrian Kesehatan, 2014).

3.4.5 Pembuatan Tablet Likuisolid Simvastatin

Alat cetak tablet single punch diatur tekanan kompresinya, lalu campuran serbuk likuisolid dimasukan ke hopper tempat untuk memasukkan serbuk dan mengalirkan serbuk untuk dikempa. Kemudian dikompresi menjadi tablet menggunakan pencetak tablet single punch dengan tekanan kompresi konstan untuk F1, FA, FB dan FAB. Selanjutnya dilakukan pemeriksaan karakteristik tablet.

3.4.6 Evaluasi Tablet Likuisolid Simvastatin

a. Uji Keseragaman ukuran

Alat jangka sorong digunakan untuk mengukur ketebalan dan diameter tablet. Ketebalan tablet harus terkontrol agar dapat diterima oleh konsumen dan memudahkan dalam pengemasan (Lachman dkk., 1994). Diameter tablet tidak lebih dari 3 kali dan tidak kurang dari $1 \frac{1}{3}$ tebal tablet (Kementrian Kesehatan, 2014).

b. Uji keseragaman sediaan

- 1) Penentuan panjang gelombang maksimum simvastatin dalam dapar fosfat Ph 7,0.

Penentuan panjang gelombang maksimum simvastatin dibuat dengan cara membuat larutan induk 1000 µg/ml simvastatin. Timbang 100 mg sampel simvastatin dimasukkan ke labu ukur 100 ml dilarutkan dengan metanol sampai tanda batas (jyothi Asha dkk., 2013).

Selanjutnya buat larutan 100 ppm dengan mengambil 10 ml dan diencerkan dengan metanol hingga 100 ml. Dari larutan 100 ppm lalu dibuat larutan 10 ppm dengan mengambil 1 ml diencerkan dengan metanol hingga 10 ml. Larutan diamati absorbansinya dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 400-200 nm dan ditentukan panjang gelombang maksimumnya

2) Pembuatan Kurva Baku Simvastatin dalam Metanol

Pembuatan larutan baku simvastatin menggunakan larutan induk 1000 µg/ml (jyothi Asha dkk., 2013). Rentang konsentrasi yang digunakan adalah 2, 4, 6, 10, dan 12 ppm. Konsentrasi tersebut diukur absorbansinya lalu dibuat kurva bakunya dan ditentukan persamaan regresinya. Panjang gelombang maksimum simvastatin yaitu 238 nm.

3) Uji Penetapan Kadar Tablet Likuisolid Simvastatin

10 tablet simvastatin ditimbang satu persatu dari masing-masing sampel dan catat hasil penimbangan. Tablet diserbukkan, dan ditambahkan dengan 100 ml larutan metanol. Selanjutnya dipipet 1ml, kemudian diencerkan dengan metanol hingga 100 ml. Larutan ini mengandung kurang lebih 10 µg/ml simvastatin (± 10 ppm). Serapan lalu diukur dengan spektrofotometer UV-Visible dengan panjang gelombang 238 nm (Kementrian Kesehatan, 2014).

$$NP = | M - X | + ks \dots\dots\dots(Persamaan 3.6)$$

Keterangan:

- NP : Nilai Penerimaan
- M : Nilai rujukan
- X : Rata-rata
- K : Konstanta penerimaan
- S : Simpangan baku sampel

Tabel 3.7 Uji keseragaman kandungan dan uji keseragaman bobot sediaan

| Bentuk sediaan | Tipe | Sub Tipe | Dosis dan perbandingan zat aktif | |
|----------------|----------------|----------|----------------------------------|-----------------------|
| | | | ≥ 25 mg dan 25% | < 25 mg atau <25% |
| Tablet | Tidak bersalut | | Keseragaman Bobot | Keseragaman Kandungan |
| | Salut | Selaput | Keseragaman Bobot | Keseragaman Kandungan |
| | | Lainnya | Keseragaman Kandungan | Keseragaman Kandungan |

c. Uji Kekerasan

Sebanyak 20 tablet yang diambil secara acak diletakkan satu per satu secara horizontal pada alat *hardness tester*, kemudian penjepit akan bergerak menuju tablet dan menekan tablet hingga hancur lalu baca hasil tekanan tablet pada skala. Replikasi dilakukan sebanyak 10 kali, dan pada umumnya kekerasan tablet adalah 4-8 kg (Lachman & Liberman, 1994).

d. Uji Kerapuhan

Sebanyak 20 tablet diambil dan dibersihkan dari debu. Tablet ditimbang (W_0) lalu dimasukkan kedalam alat *friability tester* dan dijalankan dengan kecepatan 25 rpm selama 4 menit. Selanjutnya tablet dikeluarkan dan dibersihkan dari debu yang menempel lalu ditimbang beratnya (W_1). Replikasi dilakukan sebanyak 3 kali. Pada umumnya untuk uji kerapuhan adalah kurang dari 1% (Lachman dkk., 1994). Pada persamaan 7 dapat dihitung kerapuhan tablet.

$$\% \text{ kerapuhan} = \frac{W_0 - W_1}{W_0} \times 100\% \dots \dots \dots \text{(Persamaan 3.7)}$$

e. Uji Waktu Hancur

Sebanyak 6 tablet diletakkan didalam alat *disintegrasi tester*. Tabung dimasukkan dalam benjana yang telah diisi air bersuhu $37^\circ \pm 0,2^\circ\text{C}$. Pengujian 12 tablet diulangi apabila 1 atau 2 tablet tidak hancur sempurna. Pengujian tablet harus sempurna tidak kurang dari 16 tablet dari 18 tablet yang diuji. Tablet dikatakan hancur sempurna apabila tidak ada bagian tablet yang tertinggal diatas mesh.

f. Uji Disolusi

1) Kondisi Uji Disolusi

Pada uji disolusi kali ini menggunakan alat disolusi tipe dua yaitu tipe dayung. Dapar fosfat pH 7,0 sebanyak 900 ml menjadi media disolusi yang digunakan. Pada media disolusi digunakan suhu $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5$. Pengadukan dilakukan dengan kecepatan $50 \text{ rpm} \pm 2$.

2) Prosedur Uji Disolusi

Tablet dari setiap formula diisi kedalam masing-masing chamber disolusi. Uji disolusi dilakukan selama 30 menit. Pengambilan sampel dimulai dari waktu 0, 5, 10, 15, 20, 25, dan 30. Sebanyak 5 ml diambil dengan spuit injeksi dengan interval waktu setiap sampel. Tiap sampel yang selesai diambil segera diganti dengan media disolusi dalam jumlah yang sama sehingga volume disolusi selalu tetap. Alat spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum digunakan untuk menentukan kadar sampel yang sudah diambil. Replikasi uji disolusi dilakukan sebanyak 6 kali dan nilai rata-ratanya dinyatakan sebagai persen kumulatif pelepasan obat.

3) Analisis Hasil Uji Disolusi

Persen kumulatif simvastatin diperoleh dari hasil analisis absorbansi pada interval waktu tertentu. Persamaan kurva baku digunakan untuk menghitung kadar simvastatin dan dibuat profil pelepasan simvastatin dengan memplotkan jumlah simvastatin yang terlepas terhadap waktu. Kemudian dari persamaan 8 dapat dihitung menggunakan metode *Dissolution Efficiency* (DE). Laju disolusi suatu obat dapat dilihat berdasarkan persamaan Noyes dan Whitney.

$$\frac{dc}{dt} = \frac{DS}{h} (C_s - C_t) \dots\dots\dots(\text{Persamaan 3.8})$$

Keterangan:

Dc/dt : Laju disolusi obat

D : Koefisien difusi

S : Luas permukaan zat padat yang melarut

h : Ketebalan lapisan difusi

C_s : Konsentrasi obat dalam lapisan difusi (kelarutan)

C_t : Konsentrasi obat pada medium disolusi pada waktu t

Hasil uji disolusi yang masih berupa absorbansi dikonversikan menggunakan persamaan yang diperoleh dari kurva baku standar agar dapat ditentukan kadar sampel yang sebenarnya. Penentuan kadar sampel yang sebenarnya memerlukan faktor koreksi karena adanya pergantian cairan media disolusi setiap kali pengambilan sampel pada waktu yang ditentukan. Koreksi hasil uji disolusi dinyatakan menggunakan persamaan Wuster sebagai berikut (Anggraeni, et al 2012).

$$C_n = C'n + \frac{a}{b} \sum_{n=1}^{\infty} C_s \dots\dots\dots \text{(Persamaan 3.9)}$$

Keterangan:

C_n : Kadar sebenarnya setelah dikoreksi (ppm)

$C'n$: Kadar terbaca (hasil perhitungan dari nilai absorbansi sampel yang terbaca pada spektrofotometer) dalam ppm.

C_s : Kadar terbaca dari sampel sebelumnya

a : Volume sampel yang diambil

b : Volume Media

kadar bahan aktif yang telah dikoreksi akan diakumulasikan sesuai dengan waktu sampling.

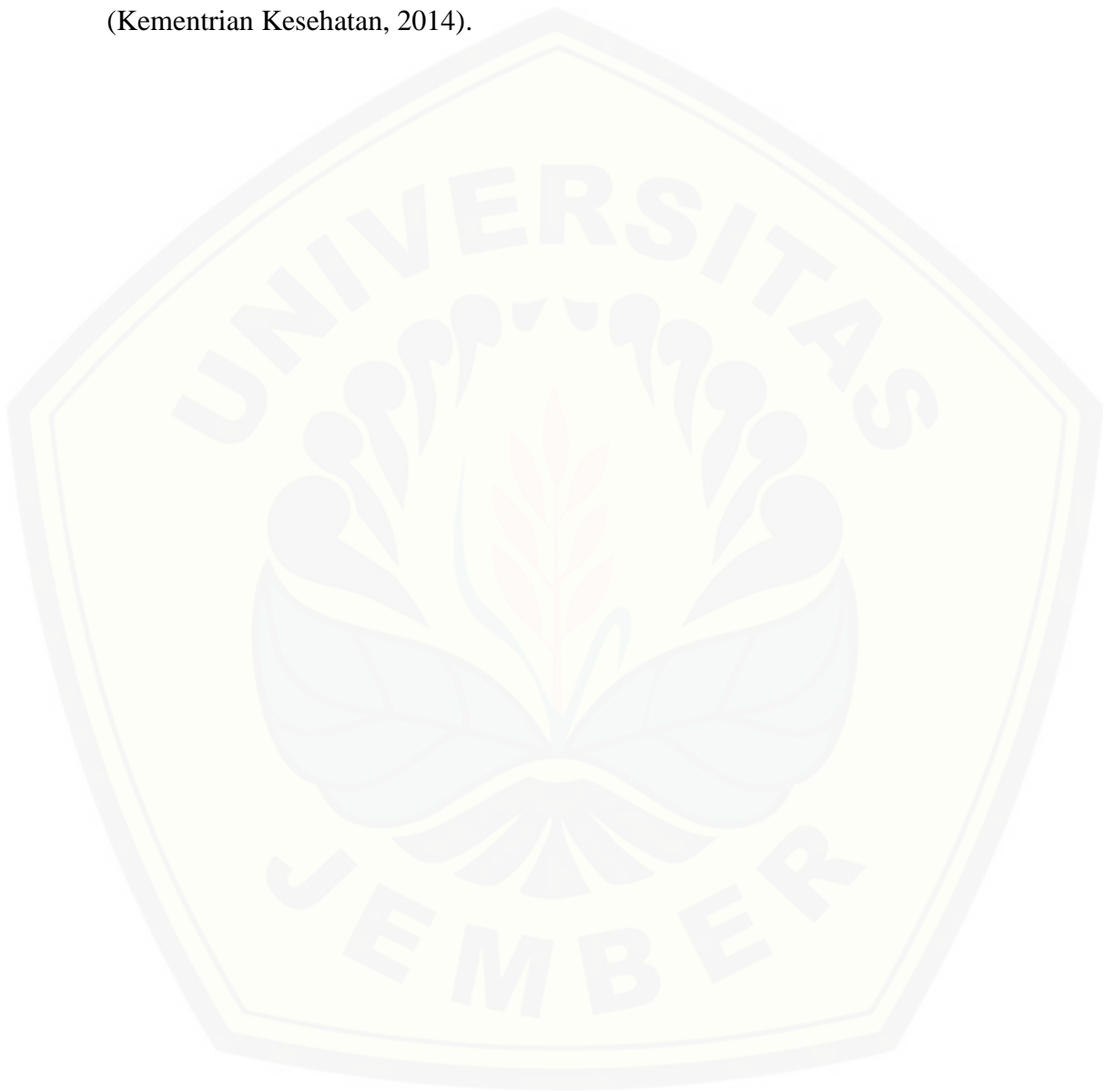
3.4.7 Analisis Desain Faktorial

Analisis dari beberapa data hasil pengujian, harga yang didapatkan dari masing-masing respon dapat dilengkapi dengan persamaan 10 sehingga didapat persamaan umum hubungan antara faktor (*level*) dan respon (waktu hancur tablet dan DE pelepasan tablet simvastatin). Harga koefisien B_0, B_a, B_b, B_{ab} dapat dihitung menggunakan persamaan 10.

$$Y = B_0 + B_a X_A + B_b X_B + B_{ab} X_A X_B \dots\dots\dots \text{(Persamaan 3.10)}$$

Contour plot dibuat dengan menggunakan *Design Expert* versi 11 untuk menghitung hasil menggunakan persamaan 10. Pembuatan *Contour plot* meliputi nilai waktu hancur tablet, efek faktor terhadap respon dan efek kombinasi faktor terhadap respon dapat diketahui melalui % pelepasan tablet likuisolid simvastatin.

Respon kelarutan disolusi tabletyang diinginkan, dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 75% simvastatin, $C_{25}H_{38}O_5$ dari jumlah yang tertera pada etiket. Respon untuk waktu hancur tablet yang diinginkan tidak lebih dari 15 menit untuk tablet tidak bersalut dan tidak lebih dari 60 menit untuk bersalut (Kementrian Kesehatan, 2014).



BAB 5. KESIMPULAN

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang sudah dilakukan dapat disimpulkan:

1. Penggunaan PVP K-30, SSG, serta interaksinya dapat menurunkan respon waktu hancur tablet likuisolid simvastatin.
2. Penggunaan PVP K-30 dapat menurunkan respon % pelepasan disolusi tablet likuisolid simvastatin.
3. Berdasarkan analisis desain faktorial menggunakan *Software Design Expert Versi 11* didapat konsentrasi optimum untuk tablet likuisolid simvastatin yaitu 6 mg PVP K-30 dan 24 mg SSG dengan hasil nilai kekerasan 5,833 kg; kerapuhan 0,314%; waktu hancur 70 detik dan % pelepasan disolusi 103,680 %.

5.2 Saran

Berdasarkan penelitian ini maka dapat disarankan:

1. Perlu dilakukan uji stabilitas tablet likuisolid simvastatin untuk menjaamin mutu sediaan obat mengingat kadar kelembapan yang tinggi dalam sediaan
2. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai uji pelepasan in vivo dengan metode *Cross Over* design untuk mengetahui bioavailabilitas dan farmakokinetikanya.
3. Perlu dilakukan penelitian untuk memferivikasi formula optimum yang didapat berdasarkan desain faktorial.
4. Perlu dilakukan pengeringan dengan spray dryer untuk serbuk dengan kadar lembab diatas 5%.

DAFTAR PUSTAKA

- Aberg, J. ., C. . Lacy, L. . Amstron, M. . Goldman, dan L. L. and Lance. 2009. *Drug Information Handbook*. Lexi-Comp for the American Pharmacists Association.
- Arulkumaran, K. S. G. dan J. Padmapreetha. 2014. Enhancement Of Solubility Of Ezetimibe By Lquisolid Technique. *International Journal Of Pharmaceutical Chemistry And Analysis*.
- Aulton, M. . dan dan K. M. G. Taylor. 2013. *Aulton's Pharmaceutics, The Design and Manufacture of Medicines*. Edisi 4. London: Churcill Livingstone.
- Aulton, M. E. 1988. *Pharmaceutics : The Science of Dosage Form Design*. Edisi 2nd ed. Edinburgh : Churchill Livingstone.
- Bala, Rajni, Sushil Khanna, Pravin Pawar.2012.Polymers in Fast Disintegratig Tablets-A Review. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Reseach*.
- Berlin, virisy alif. dan A. Subarnas. 2018. Mekanisme Karakterisasi Dan Aplikasi Sodium Starch Glycolate (Ssg) Dalam Bidang Farmasetika. *Farmaka*.
- Bolton, S. dan C. Bon. 2010. *Pharmaceutical Statistics*. new york: informa Healthcare USA, inc.
- Chaud, M. V, A. C. Lima, M. M. D. C. Vila, M. O. Paganelli, C. Fábio, L. N. Pedreiro, dan M. P. D. Gremião. 2013. *Development and evaluation of praziquantel solid dispersions in sodium starch glycolate*. Tropical Journal Of Pharmaceutical Research.12(April):163–168.
- Crouter, A. dan L. Briens. 2014. *The effect of moisture on the flowability of pharmaceutical excipients*. Pharmaceutical Science Technology. 15(1)
- Desager, J. dan Y. Horsmans. 1996. *Clinical pharmacokinetics of 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzyme A Reductase Inhibitors*. J. Clin. Pharmacokinet; 31(5):348–371.
- Dipiro, J. T., R. L. Talbert, G. C. Yee, B. G. Matzke, dan L. M. Posey. 2008. *Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach*. Edisi 7. United States of America: The McGraw-Hill Companies, Inc.
- Erwinanto, A., j. N. E. Santoso, P. Putranto, R. Tedjasukmana, R. Sukmawan, S. Suryawan, dan dan S. K. Rifqi. 2017. *Pedoman Tatalaksana Dislipidemia*. perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskuler Indonesia.

- Fatmawati, D. A., B. Widjaja, dan D. Setyawan. 2017. Optimasi tablet levofloksasin yang mengandung bahan pengikat pvp k-30 dan disintegran vivasol. *Jurnal Sains Farmasi Dan Klinik*, 4:9–15.
- Goczo, H., P. Szabo-reverst, B. Farkas, M. Nezedel-Hadznos, S. Serwanis Fahim, K. Hodi pinty, P. Kasa, I. Eros, I. Antal, dan S. Marton. 2000. Development Of Spherical Crystal Of Acetylsalicylic Acid For Direct Tablet-Making. *Chem, Pharm Bull*.
- Hadisoewignyo, L. 2012. Likuisolid: teknik pembuatan tablet untuk bahan obat tidak larut air. *Medicinus*. 25(2):32–38.
- Hadisoewignyo, L. dan E. Hadi. 2011. Tablet likuisolid ibuprofen liquisolid ibuprofen tablets. *Majalah Farmasi Indonesia*, 22(42):197–203.
- Hadisoewignyo, L., E. Hadi, dan N. Wibowo. 2011. Tablet likuisolid ibuprofen liquisolid ibuprofen tablets. *Majalah Farmasi Indonesia*, 22(42):197–203.
- Javandest, Y., B. Jafari-navimipour, dan A. Nokhodchi. 2007. Liquisolid technique for dissolution rate enhancement of a high dose water-insoluble drug (carbamazepine). *Iranian Journal Of Pharmaceutical Research*. 341:26–34.
- jiyothi Asha, p., T. K, dan P. S. S. 2013. International journal of innovative pharmaceutical research spectrophotometric estimation of simvastatin in bulk and tablet dosage form. *International Journal Of Innovative Pharmaceutical Research*, 4(1):284–287.
- Kementrian Kesehatan, R. 2014. *Farmakope Indonesia*. Edisi V. Jakarta: Kementrian Kesehatan Republik Indonesia.
- Lachman, L., H. Lieberman, dan J. L. Kaning. 1994. *Teori Dan Praktek Farmasi Indonesia Terjemahan Siti Suyatmi*. Edisi 4. jakarta: UI Press.
- Limwong, V., Sutathaviul, N. and Kulvanich, P., 2004, Spherical Composite Particles of Rice Starch and Microcrystalline Cellulose: A New Co-Processed Excipient for Direct Compression, *AAPS PharmSciTech*, 5(5), 1-10.
- Lestari, N, N. dan D. Zaelani. 2014. Kajian pustaka peningkatan kelarutan obat sukar larut dalam air dengan dispersi padat. *Sekolah Tinggi Farmasi Bandung*, (24111037).
- Lette, D. P., S. Burra, S. Kudikala, dan G. J. Reddy. 2011. Scholars research library. 3(2):419–426.

- Moffat, A. C., D. Osselton, dan B. Widdop. 2004. *Clarke's analysis of drug and poisons pharmaceuticals, Body Fluids and Postmortem Material*. fourth edition, pharmaceutical Press, 1 Lambeth High Street, London SE1 7JN, UK. 685–1565.
- Murtini, G. dan Y. Elisa. 2018. *Teknologi Sediaan Solid*. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Nasir, A., U. F. Gohar, dan B. Ahmad. 2017. A review article on superdisintegrants. *International Journal Of Pharmaceutical Sciences And Research*, 1–11.
- Pahwa, R. dan N. Gupta. 2011. Superdisintegrants In The Development Of Orally Disintegrating Tablets. *International Journal Of Pharmaceutical Sciences And Research*, 2(11):2767–2780.
- Parhi, R. dan P. Suresh. 2016. Formulation optimization and characterization of transdermal film of simvastatin by response surface methodology. *Materials Science & Engineering C*. 58:331–341.
- Pavia, D., K. Vyvyan, D. L. Pavia, dan G. S. Kriz. 2009. *Introduction to Spectroscopy*. Fourth Edisi. Belmont, USA.
- Rowe, R. C., D. Sheskey, P.J., dan Quin. 2009. *Handbook of pharmaceutical excipients*. Pharmaceutical Press and American Pharmacist Association. 6 edition
- Sahu, V., N. Ghuge, dan B. v. Bakde. 2012. A New Technique For Enhancement Of Drug Dissolution. *International Journal Of Pharmaceutical Sciences And Research*, 4(974):302–306.
- Satheeshbabu, N., K. Gowthamarajan, R. Gayathri, dan Saravanan. 2011. Available online through liquisolid: a novel technique to enhance bioavailability. *Journal Of Pharmacy Research*, 4(1):181–185.
- Shah, V. P. dan G. L. Amidon. 2014. Commentary. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 93(1):1–10. Shah, V. P., and J. R. Crison. A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability, *Pharm Res* 12, 413 – 420, 1995 — backstory of BCS. *Association of Pharmaceutical Scientists*, (3)
- Sharma, K., K. Kumar, N. Mishra, K. Sharma, K. Kumar, dan N. Mishra. 2016. Nanoparticulate carrier system: a novel treatment approach for hyperlipidemia nanoparticulate carrier system. *Drug Deliv*, 7544.

- Simons, L. A. 2001. Additive effect of plant sterol-ester margarine and cerivastatin in lowering low-density lipoprotein cholesterol in primary hypercholesterolemia. *The America Journal of Cardiology*, 9149(2):0–3.
- Spireas, S. 2002. (12) united states patent. *Liquisolid Systems And Methods Of Preparing Same*. Pharmaceutical Research, 1(12)
- Syamsuni, H. . 2006. *Ilmu Resep*. Jakarta: EGC.
- Tousey, M. D. 2002. *The Granulation Process 101 Basic Technologies for Tablet Making*. Pharmaceutical Technology
- Vemula, V. R., V. Lagishetty, dan S. Lingala. 2010. Solubility enhancement techniques. *International Journal Of Pharmaceutical Sciences And Research*, 5(1)
- Vranikova, B. dan J. Gajdziok. 2013. Liquisolid systems and aspects influencing their research and development. *Acta Pharm*, 63:447–465.
- Wang, L. dan M. Asgharnejad. 2000. Second-derivative uv spectrometric determination of simvastatin in its tablet dosage form. *Journal Of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 21:1243–1248.
- Yadav, V. dan A. Yadav. 2009. Improvement of solubility and dissolution of indomethacin by liquisolid and compaction granulation technique. *Journal Of Pharmaceutical Sciences And Research*, 1(2):44–51.

LAMPIRAN

Lampiran1. Sertifikat Analisis Simvastatin

SHANGYU JINGXIN PHARMACEUTICAL CO., LTD

CERTIFICATE OF ANALYSIS
Simvastatin

D-QA542-F05-R10 Analysis Serial No: DK40-1702221-01

| | |
|---------------------------|---------------------------------|
| Batch No: DK40-1702221 | Batch Size: 125.00 kg |
| Package Size: 25 kg/Drum | Manufacturing Date: 22 Feb 2017 |
| Issuing Date: 03 Mar 2017 | Expiry period: 21 Feb 2020 |
| Source: 516 Workshop | Quality Specification: USP 39 |

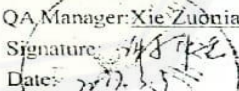
| Items | Specification | Results |
|--|--|------------------|
| CHARACTERS | | |
| Appearance | White to off-white powder | Off-white powder |
| Solubility | Freely soluble in chloroform, in methanol, and in alcohol; sparingly soluble on propylene glycol; very slightly soluble in hexane; practically insoluble in water. | Complies |
| IDENTIFICATION | | |
| IR | The spectrum obtained from sample corresponds to that of the Simvastatin RS. | Complies |
| HPLC | The retention time of the major peak in the chromatogram of the Assay preparation corresponds to that in the chromatogram of the Standard preparation, as obtained in the Assay. | Complies |
| Specific rotation | +285°~+298° | +290.3° |
| Loss on drying | Not more than 0.5% | 0.05% |
| Residue on ignition | Not more than 0.1% | 0.02% |
| Heavy metals | Not more than 0.002% | Less than 0.002% |
| Chromatographic purity | | |
| Simvastatin hydroxyacid | Not more than 0.4% | 0.03% |
| Epilovastatin and Lovastatin | Not more than 1.0% | 0.14% |
| Methylene simvastatin | Not more than 0.4% | 0.07% |
| Acetyl simvastatin | Not more than 0.4% | 0.11% |
| Anhydro simvastatin | Not more than 0.4% | 0.03% |
| Simvastatin dimer | Not more than 0.4% | 0.11% |
| Any other individual impurity | Not more than 0.1% | 0.05% |
| Total impurities other than lovastatin and epilovastatin | Not more than 1.0% | 0.40% |
| Residual solvents | | |
| Ethanol | Not more than 5000ppm | 514ppm |
| Dichloromethane | Not more than 600ppm | Not found |
| ASSAY (on the dried basis) | 98.0%~102.0% of C ₂₅ H ₃₈ O ₅ | 99.0% |

Conclusion: The results conform to do not conform to the specification.

This batch of API has been manufactured in accordance with cGMPs.

Remarks: N/A

Analyst: Long Zhinan Checker: Gu Jiuwen QA Manager: Xie Zuonian

Signature:  Date: 22 Feb 2017

Address: No. 31 Weisan Road, Hangzhou Bay Shangyu Economic and Technological Development Area, Shangyu, Zhejiang Province, China-312569

Tel: 0086-575-82728350 Fax: 0086-575-82728551

Lampiran2. Sertifikat Analisis PVP K-30

BASF
We create chemistry

0769 BASF SE

Please note that the certificates of analysis are also conveniently available online and around the clock at www.worldaccount.basf.com

Fax No 00626452306

PT MEGASETIA AGUNG KIMIA
NO.7-10 RT.014 RW.013 SUNTER AGUNG
14350 JAKARTA
Indonesia

2016-05-09
ENO/QA
Hr. Dr. Florian Wildschek
florian.wildschek@basf.com
Certificate No 4478
Page 1 of 3

Certificate of Analysis according to DIN 55350-18-4.2.2

Povidone K30

45KG PE-Drum, removable head
Purchase Order/Customer Product#
077/01/2016
00000000050471044


| | |
|-----------|-------------------|
| Material | 50471044 |
| Order | 6004017055 000010 |
| Delivery | 3096035744 000010 |
| Lot | 09906668E0 |
| Lot/Qty | 9000.000 KG |
| Total | 9000.000 KG |
| Transport | DFSU7158033 |

| Test Parameter | Requirements | UoM | Results |
|-------------------------------------|-------------------------------|--------|----------|
| Identification (test A) | must conform | | conforms |
| pH-value | Min.: 3.0 Max.: 5.0 | | 3.5 |
| K-value | Min.: 27.8 Max.: 32.4 | | 38.3 |
| Aldehydes | Max.: 500 | mg/kg | 55 |
| Peroxides | Max.: 400 | mg/kg | 50 |
| Hydrazine | Max.: 1 | mg/kg | <1 |
| Vinylpyrrolidone (impurity A) | Max.: 10 | mg/kg | <2 |
| 2-pyrrolidone (impurity B) | Max.: 3.0 | g/100g | 1.4 |
| Lead | must conform (Max.: 10 mg/kg) | | conforms |
| Water | Max.: 5.0 | g/100g | 1.9 |
| Residue on ignition / Sulphated ash | Max.: 0.1 | g/100g | <0.0 |
| Residual solvent formic acid | Max.: 0.5 | g/100g | 0.3 |

megasetia
PT. MEGASETIA AGUNG KIMIA
JAKARTA

The aforementioned data shall constitute the agreed contractual quality of the product at the time of passing of risk. The data are controlled at regular intervals as part of our quality assurance program. Neither these data nor the properties of product specimens shall imply any legally binding guarantee of certain properties or of fitness for a specific purpose. No liability of ours can be derived therefrom.

Lampiran3. Sertifikat Analisis SSG



GUJARAT OVERSEAS INC
 411 & 412, South Square, No. GIPC Tower,
 Bafraje-Gandhinagar Highway,
 Bulsar, Anandtal - 382 034, India

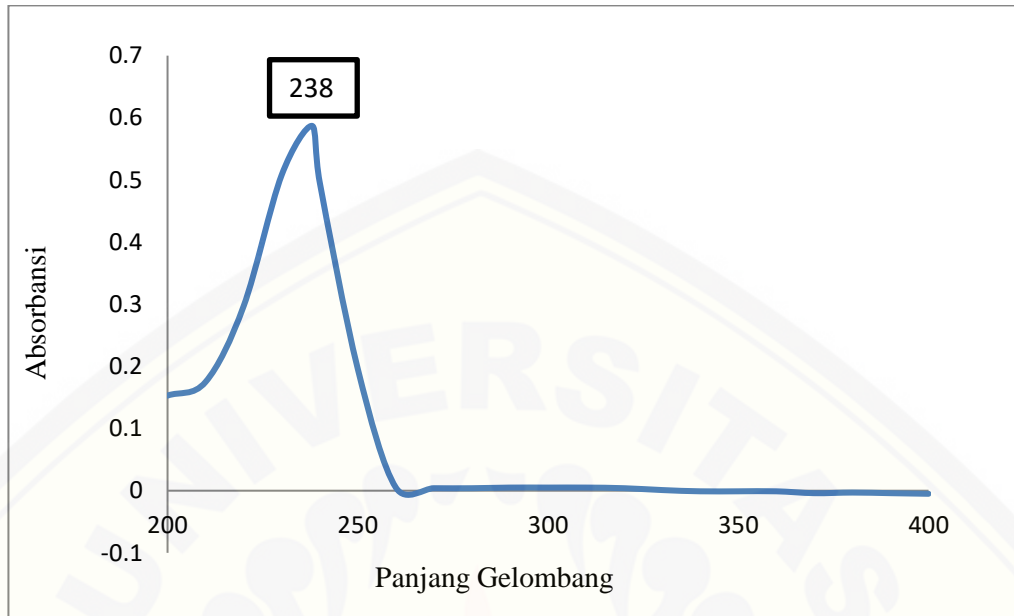
CERTIFICATE OF ANALYSIS
SODIUM STARCH GLYCOLATE

Batch No. ASD/10/151016 Mfg. Date: October 2016
Exp. Date: 4 years

| | | | |
|-----------------|--|------------|--|
| Description | White, odourless, relatively free flowing powder | | |
| Solubility | NANP | | |
| Identification | A) Complex | as per USP | |
| | B) NANP | | |
| | B) NANP | | |
| pH | 6.00 | as per USP | (Limit: 3 to 5 or 5.5 to 7.5) |
| Iron | Complex | as per USP | (Limit: 20 ppm) |
| Heavy Metals | Complex | as per USP | (Limit: Not more than 20 ppm) |
| Sodium Chloride | 0.07% | as per USP | (Limit: Not more than 7% w/w on dried basis) |
| Loss on Drying | 0.23% | as per USP | (Limit: Not more than 10% w/w) |
| Assay | 3.28% | as per USP | (Limit: 2.0 to 4.2% w/w of sodium) |
| Microbial Limit | Complex | as per USP | (Absence of E. Coli & Salmonella) |

For GUJARAT OVERSEAS INC
B. P. D.
 Chemist

Lampiran4. Hasil Scanning Panjang Gelombang Simvastatin Dalam Metanol



| Panjang Gelombang | Absorbansi | Panjang Gelombang | Absorbansi |
|-------------------|------------|-------------------|--------------|
| 200 | 0,153 | 220 | 0,297 |
| 201 | 0,128 | 221 | 0,321 |
| 202 | 0,162 | 222 | 0,341 |
| 203 | 0,162 | 223 | 0,355 |
| 204 | 0,168 | 224 | 0,367 |
| 205 | 0,168 | 225 | 0,381 |
| 206 | 0,173 | 226 | 0,402 |
| 207 | 0,168 | 227 | 0,435 |
| 208 | 0,171 | 228 | 0,473 |
| 209 | 0,168 | 229 | 0,497 |
| 210 | 0,175 | 230 | 0,508 |
| 211 | 0,182 | 231 | 0,506 |
| 212 | 0,188 | 232 | 0,494 |
| 213 | 0,198 | 233 | 0,483 |
| 214 | 0,209 | 234 | 0,485 |
| 215 | 0,22 | 235 | 0,505 |
| 216 | 0,232 | 236 | 0,544 |
| 217 | 0,243 | 237 | 0,579 |
| 218 | 0,256 | 238 | 0,587 |
| 219 | 0,275 | 239 | 0,556 |

| Panjang Gelombang | Absorbansi | Panjang Gelombang | Absorbansi |
|-------------------|------------|-------------------|------------|
| 240 | 0,496 | 276 | 0,004 |
| 241 | 0,432 | 277 | 0,004 |
| 242 | 0,386 | 278 | 0,004 |
| 243 | 0,362 | 279 | 0,004 |
| 244 | 0,363 | 280 | 0,004 |
| 245 | 0,38 | 281 | 0,004 |
| 246 | 0,399 | 282 | 0,004 |
| 247 | 0,383 | 283 | 0,004 |
| 248 | 0,341 | 284 | 0,005 |
| 249 | 0,274 | 285 | 0,005 |
| 250 | 0,196 | 286 | 0,005 |
| 251 | 0,126 | 287 | 0,005 |
| 252 | 0,081 | 288 | 0,005 |
| 253 | 0,054 | 289 | 0,005 |
| 254 | 0,037 | 290 | 0,005 |
| 255 | 0,022 | 291 | 0,005 |
| 256 | 0,015 | 292 | 0,005 |
| 257 | 0,010 | 293 | 0,005 |
| 258 | 0,008 | 294 | 0,005 |
| 259 | 0,006 | 295 | 0,005 |
| 260 | 0,005 | 296 | 0,005 |
| 261 | 0,005 | 297 | 0,005 |
| 262 | 0,005 | 298 | 0,005 |
| 263 | 0,004 | 299 | 0,005 |
| 264 | 0,004 | 300 | 0,005 |
| 265 | 0,004 | 301 | 0,005 |
| 266 | 0,004 | 302 | 0,005 |
| 267 | 0,004 | 303 | 0,005 |
| 268 | 0,004 | 304 | 0,005 |
| 269 | 0,004 | 305 | 0,005 |
| 270 | 0,004 | 306 | 0,005 |
| 271 | 0,004 | 307 | 0,005 |
| 272 | 0,004 | 308 | 0,005 |
| 273 | 0,004 | 309 | 0,005 |
| 274 | 0,004 | 310 | 0,005 |
| 275 | 0,004 | 311 | 0,005 |

| Panjang Gelombang | Absorbansi | Panjang Gelombang | Absorbansi |
|-------------------|------------|-------------------|------------|
| 312 | 0,004 | 349 | -0,001 |
| 313 | 0,004 | 350 | -0,001 |
| 314 | 0,004 | 351 | -0,001 |
| 315 | 0,004 | 352 | -0,003 |
| 316 | 0,004 | 353 | -0,002 |
| 317 | 0,004 | 354 | -0,002 |
| 318 | 0,004 | 355 | -0,003 |
| 319 | 0,004 | 356 | -0,002 |
| 320 | 0,004 | 357 | -0,002 |
| 321 | 0,003 | 358 | -0,001 |
| 322 | 0,003 | 359 | -0,001 |
| 323 | 0,002 | 360 | -0,001 |
| 324 | 0,002 | 361 | -0,003 |
| 325 | 0,002 | 362 | -0,003 |
| 326 | 0,001 | 363 | -0,003 |
| 327 | 0,001 | 364 | -0,003 |
| 328 | 0,001 | 365 | -0,002 |
| 329 | 0,001 | 366 | -0,003 |
| 330 | 0,001 | 367 | -0,003 |
| 331 | 0,000 | 368 | -0,003 |
| 332 | 0,000 | 369 | -0,003 |
| 333 | 0,001 | 370 | -0,004 |
| 334 | 0,001 | 371 | -0,003 |
| 335 | 0,000 | 372 | -0,003 |
| 336 | -0,001 | 373 | -0,003 |
| 337 | -0,001 | 374 | -0,003 |
| 338 | 0,000 | 375 | -0,004 |
| 339 | -0,001 | 376 | -0,003 |
| 340 | -0,001 | 377 | -0,002 |
| 341 | -0,001 | 378 | -0,003 |
| 342 | -0,001 | 379 | -0,003 |
| 343 | 0,000 | 380 | -0,003 |
| 344 | 0,000 | 381 | -0,003 |
| 345 | -0,001 | 382 | -0,004 |
| 346 | -0,002 | 383 | -0,004 |
| 347 | -0,001 | 384 | -0,003 |
| 348 | -0,001 | 385 | -0,003 |

| Panjang Gelombang | Absorbansi |
|-------------------|------------|
| 386 | -0,003 |
| 387 | -0,003 |
| 388 | -0,004 |
| 389 | -0,004 |
| 390 | -0,004 |
| 391 | -0,004 |
| 392 | -0,005 |
| 393 | -0,004 |
| 394 | -0,004 |
| 395 | -0,004 |
| 396 | -0,005 |
| 397 | -0,004 |
| 398 | -0,004 |
| 399 | -0,005 |
| 400 | -0,005 |

Lampiran5. Kurva Baku Simvastatin Dalam Metanol

a. kurva baku simvastatin

| Konsentrasi Standar (ppm) | Absorbansi |
|---------------------------|------------|
| 2 | 0,157 |
| 4 | 0,269 |
| 6 | 0,371 |
| 10 | 0,582 |
| 12 | 0,675 |

Persamaan Kurva Baku:

$$y = 0,051x + 0,058$$

$$r = 0,9997$$

Lampiran6. Hasil Pengujian Sudut Diam Serbuk

a. Data Hasil Pengujian Sudut Diam Serbuk

| formula | Replikasi | Tinggi (cm) | Jari-jari (cm) | Sudut diam (°) | Rata-rata ± SD | Sifat alir |
|---------|-----------|-------------|----------------|----------------|----------------|------------|
| 1 | 1 | 4,50 | 7 | 36,37 | 34,85±1,35 | Baik |
| | 2 | 4,40 | 7,5 | 33,78 | | |
| | 3 | 4,50 | 7,5 | 34,40 | | |
| A | 1 | 4,50 | 7,5 | 34,40 | 34,41 ±0,64 | Baik |
| | 2 | 4,40 | 7 | 35,07 | | |
| | 3 | 4,40 | 7,5 | 33,78 | | |
| B | 1 | 4,50 | 7 | 36,37 | 35,93 ±0,75 | Baik |
| | 2 | 4,50 | 7 | 36,37 | | |
| | 3 | 4,40 | 7 | 35,07 | | |
| AB | 1 | 4,50 | 7 | 36,37 | 36,04 ± 0,32 | AgakBaik |
| | 2 | 4,40 | 7 | 36,05 | | |
| | 3 | 4,40 | 7 | 35,72 | | |

Contoh perhitungan sudut diam serbuk

- Diketahui:
 - Berat serbuk = 99 gram
 - Tinggi (h) = 4,5 cm
 - Jari-jari (r) = 7,5 cm
- Sudut diam $\theta = \tan^{-1} \frac{h}{r} = \tan^{-1} \frac{4,5}{7,5} = 34,40^\circ$

Lampiran 7. Hasil Pengujian Carr's Compressibility Index Campuran Serbuk

7.1 Data hasil pengujian Carr's Compressibility Index campuran serbuk pada 4 formula

| Formula | Replikasi | Volume Awal (ml) | Volume Mampat (ml) | Indeks Kompresibilitas (%) | Rata-Rata \pm SD (%) | Sifat Alir |
|---------|-----------|------------------|--------------------|----------------------------|------------------------|------------|
| 1 | 1 | 60,0 | 52 | 13,18 | 14,37 \pm 1,03 | Baik |
| | 2 | 60,0 | 51 | 14,92 | | |
| | 3 | 60,0 | 51 | 15,01 | | |
| A | 1 | 60,0 | 51 | 14,89 | 15,55 \pm 1,06 | Baik |
| | 2 | 60,0 | 51 | 14,98 | | |
| | 3 | 60,0 | 50 | 16,77 | | |
| B | 1 | 60,0 | 50 | 16,84 | 16,75 \pm 0,14 | Agak Baik |
| | 2 | 60,0 | 50 | 16,59 | | |
| | 3 | 60,0 | 50 | 16,81 | | |
| AB | 1 | 60,0 | 53 | 11,75 | 13,38 \pm 1,61 | Baik |
| | 2 | 60,0 | 52 | 13,40 | | |
| | 3 | 60,0 | 51 | 14,98 | | |

7.2 Contoh perhitungan Carr's Compressibility Index

- Diketahui
 - Berat serbuk (m) = 22,90 gram
 - Volume awal (V1) = 60 ml
 - Volume Akhir (V2) = 52 ml
- Berat jenis nyata (ρ_b) = $\frac{22,90 \text{ gram}}{60 \text{ ml}} = 0,382 \text{ g/ml}$
- Berat jenis mampat (ρ_t) = $\frac{22,90 \text{ gram}}{52 \text{ ml}} = 0,440 \text{ g/ml}$
- Carr's Compressibility Index = $\frac{\rho_t - \rho_b}{\rho_t} \times 100\%$

$$= \frac{0,440 - 0,382}{0,440} \times 100\% = 13,18\%$$

Lampiran8. Data Hasil Pengujian Hausne Ratio Campuran Serbuk

| Formula | Replikasi | Berat Jenis Awal (g/ml) | Berat Jenis Mampat (g/ml) | Hausner Ratio | Rata-Rata ± SD | Sifat Alir |
|-----------|-----------|-------------------------|---------------------------|---------------|----------------|------------|
| 1 | 1 | 0,382 | 0,440 | 1,15 | 1,18± 0,04 | Baik |
| | 2 | 0,382 | 0,449 | 1,17 | | |
| | 3 | 0,385 | 0,453 | 1,22 | | |
| A | 1 | 0,383 | 0,450 | 1,17 | 1,18 ± 0,01 | Baik |
| | 2 | 0,383 | 0,454 | 1,18 | | |
| | 3 | 0,387 | 0,465 | 1,20 | | |
| B | 1 | 0,385 | 0,463 | 1,20 | 1,17 ± 0,04 | Baik |
| | 2 | 0,387 | 0,464 | 1,11 | | |
| | 3 | 0,386 | 0,464 | 1,20 | | |
| AB | 1 | 0,421 | 0,477 | 1,13 | 1,15 ± 0,02 | Baik |
| | 2 | 0,421 | 0,485 | 1,15 | | |
| | 3 | 0,420 | 0,494 | 1,18 | | |

8.1 Contoh Perhitungan Hausner Ratio

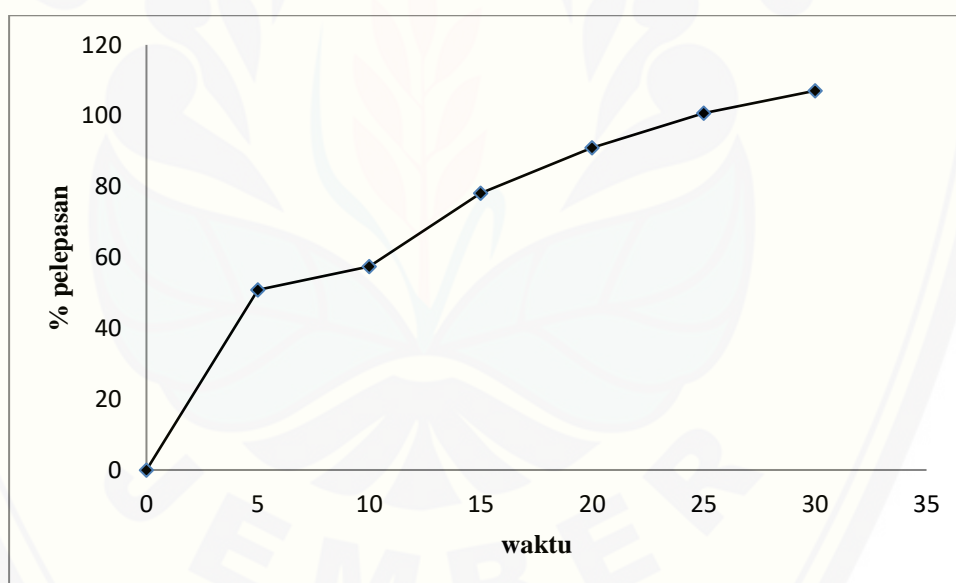
- Diketahui
 - Berat serbuk (m) = 22,90 gram
 - Volume awal (V₁) = 60 ml
 - Volume mampat (V₂) = 52 ml
- Berat jenis nyata (ρ_b) = $\frac{m}{V_1} = \frac{22,90 \text{ gram}}{60 \text{ ml}} = 0,382 \text{ g/ml}$
- Berat jenis mampat (ρ_t) = $\frac{m}{V_2} = \frac{22,90 \text{ gram}}{52 \text{ ml}} = 0,440 \text{ g/ml}$
- Hausner ratio = $\frac{\rho_t}{\rho_b} = \frac{0,440 \text{ g/ml}}{0,382 \text{ g/ml}} = 1.15 \text{ g/ml}$

Lampiran 9. Data Hasil Uji Kelembapan Campuran Serbuk

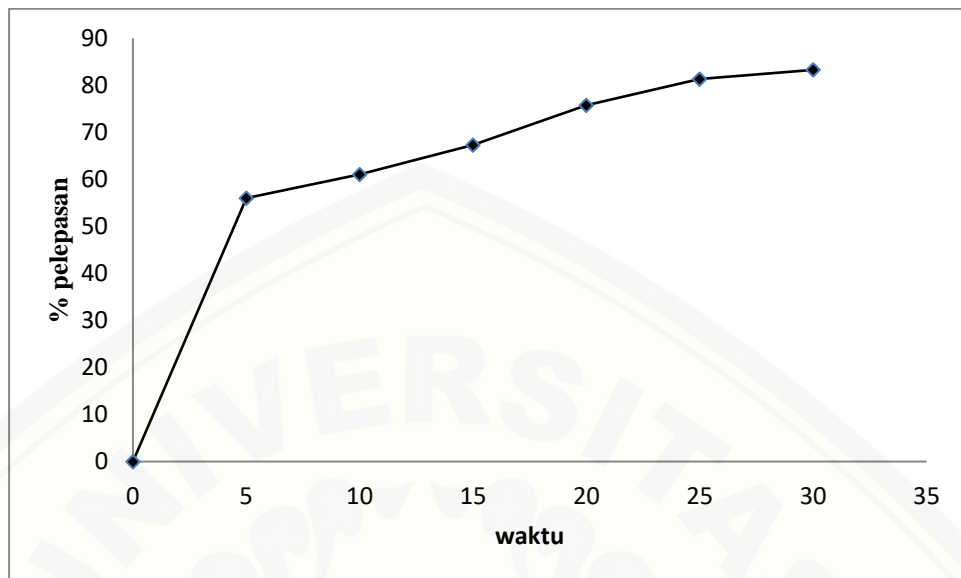
| Formula | Replikasi | Kadar Lembab (%) | Rata-Rata \pm SD |
|---------|-----------|------------------|--------------------|
| 1 | 1 | 2,80 | 2,77 \pm 0,10 |
| | 2 | 2,85 | |
| | 3 | 2,65 | |
| A | 1 | 3,35 | 3,08 \pm 0,30 |
| | 2 | 2,75 | |
| | 3 | 3,15 | |
| B | 1 | 5,20 | 5,23 \pm 0,03 |
| | 2 | 5,25 | |
| | 3 | 5,25 | |
| AB | 1 | 5,60 | 5,46 \pm 0,12 |
| | 2 | 5,40 | |
| | 3 | 5,40 | |

Lampiran10. Hasil % pelepasan uji disolusi

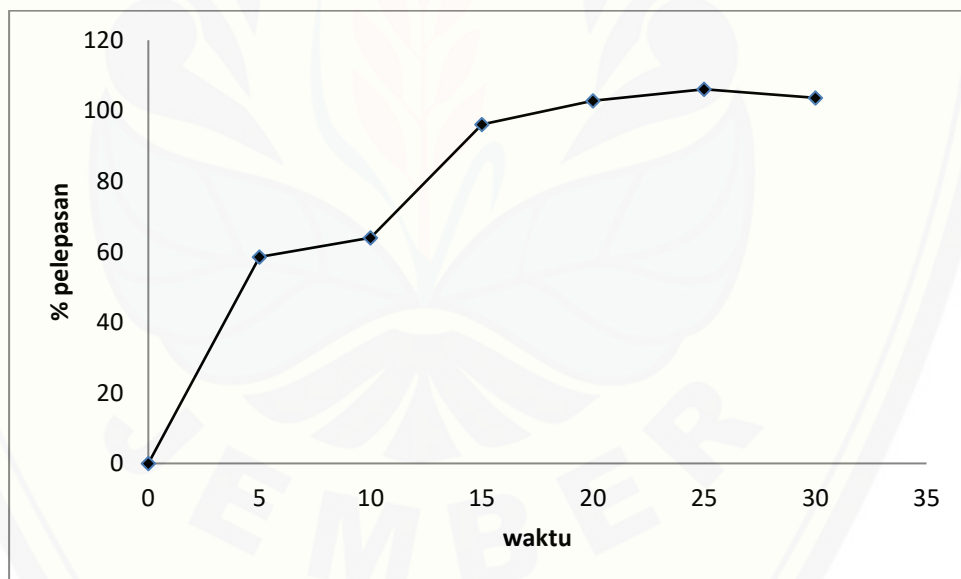
Formula 1



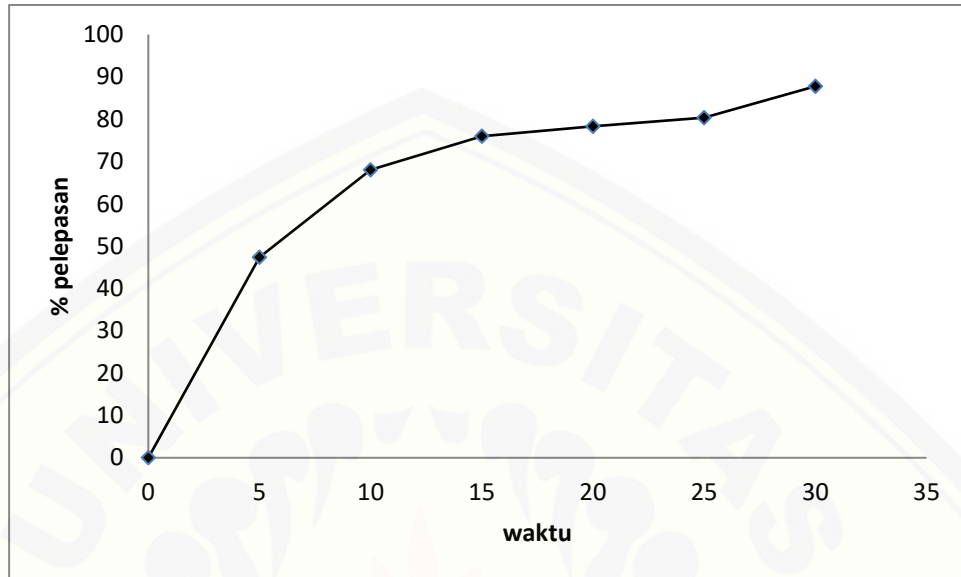
Formula A



Formula B



Formula AB



LAMPIRAN 11. DATA HASIL UJI KEKERASAN TABLET

| Replikasi | Kekerasan (Kg) | | | |
|---------------|----------------|------------|-----------|-----------|
| | Formula 1 | Faormula A | Formula B | Formua AB |
| 1 | 5 | 5,5 | 6,0 | 6,0 |
| 2 | 4,5 | 5,5 | 6,0 | 6,0 |
| 3 | 5 | 5,5 | 6,0 | 6,5 |
| 4 | 5 | 5,5 | 6,5 | 6,0 |
| 5 | 5 | 5,5 | 6,0 | 6,0 |
| 6 | 5 | 5,5 | 5,5 | 6,0 |
| 7 | 5 | 5 | 5,5 | 6,0 |
| 8 | 5 | 5 | 5,5 | 6,5 |
| 9 | 4,5 | 5 | 5 | 6,5 |
| 10 | 4,5 | 5 | 5 | 6,5 |
| Rata-Rata± SD | 4,9± 0,22 | 5,4± 0,26 | 5,7±0,48 | 6,2± 0,25 |

Lampiran12. Data Hasil Uji Kerapuhan Tablet

| Formula | Replikasi | Bobot Awal (g) | Bobot Akhir (g) | Bobot Yang Hilang | Rata-Rata ± SD |
|---------|-----------|----------------|-----------------|-------------------|----------------|
| 1 | 1 | 6,0643 | 6,0237 | 0,674 | 0,429 ± |
| | 2 | 6,1632 | 6,1344 | 0,469 | 0,60 |
| | 3 | 6,8712 | 6,8612 | 0,145 | |
| A | 1 | 6,1711 | 6,1433 | 0,452 | 0,360 |
| | 2 | 6,3138 | 6,2953 | 0,294 | ±0,04 |
| | 3 | 6,2571 | 6,2362 | 0,335 | |
| B | 1 | 6,1686 | 6,1485 | 0,327 | 0,314 ± |
| | 2 | 6,1296 | 6,1104 | 0,314 | 0,01 |
| | 3 | 6,1415 | 6,1218 | 0,301 | |
| AB | 1 | 5,9714 | 5,9607 | 0,179 | 0,267 ± |
| | 2 | 5,9390 | 5,9233 | 0,265 | 0,09 |
| | 3 | 5,9789 | 5,9233 | 0,357 | |

- Diketahui:
 - Bobot Awal (W0) = 6,0643 gram
 - Bobot Akhir (W1) = 6,0237 gram
- Bobot yang hilang = $\frac{w_0 - w_1}{w_1} \times 100\% = 0,674$

Lampiran13. Hasil Pengujian Waktu Hancur

| Formulasi | Replikasi | Waktu hancur |
|-----------|-----------|------------------|
| 1 | 1 | 23 detik |
| | 2 | 24 detik |
| | 3 | 23 detik |
| A | 1 | 31 detik |
| | 2 | 31 detik |
| | 3 | 30 detik |
| B | 1 | 1 menit 10 detik |
| | 2 | 1 menit 10 detik |
| | 3 | 1 menit 10 detik |
| AB | 1 | 3 menit 22 detik |
| | 2 | 3 menit 20 detik |
| | 3 | 3 menit 21 detik |

Lampiran14. Hasil Uji Keseragaman Kandungan

14.1 Tabulasi Hasil Pengujian Keseragaman Kandungan Pada Masing-Masing Formula

Persamaan regresi kurva baku simvastatin dalam metanol

$$y = 0,051x + 0,058$$

$$r = 0,9997$$

Formula 1

| Replikasi | Absorbansi | Konsentrasi (mg/L) | Kadar Tablet (%) |
|------------------|------------|-----------------------|------------------|
| 1 | 0,547 | 9,647 | 96,47 |
| 2 | 0,561 | 9,921 | 99,21 |
| 3 | 0,531 | 9,333 | 93,33 |
| 4 | 0,535 | 9,412 | 94,12 |
| 5 | 0,515 | 9,011 | 90,11 |
| 6 | 0,523 | 9,176 | 91,76 |
| 7 | 0,552 | 9,745 | 97,45 |
| 8 | 0,540 | 9,501 | 95,01 |
| 9 | 0,518 | 9,078 | 90,78 |
| 10 | 0,527 | 9,255 | 92,25 |
| Rata – rata ± SD | | | 94,05 ± 2,98 |
| Nilai Penerimaan | | | 11,602 |

Formula A

| Replikasi | Absorbansi | Konsentrasi (mg/L) | Kadar Tablet (%) |
|------------------|------------|-----------------------|------------------|
| 1 | 0,517 | 9,059 | 90,59 |
| 2 | 0,541 | 9,529 | 95,29 |
| 3 | 0,525 | 9,216 | 92,16 |
| 4 | 0,540 | 9,501 | 95,01 |
| 5 | 0,548 | 9,666 | 96,66 |
| 6 | 0,550 | 9,706 | 97,06 |
| 7 | 0,557 | 9,843 | 98,43 |
| 8 | 0,536 | 9,431 | 94,31 |
| 9 | 0,528 | 9,274 | 92,74 |
| 10 | 0,520 | 9,118 | 91,88 |
| Rata – rata ± SD | | | 94,41 ± 2,54 |
| Nilai Penerimaan | | | 10,186 |

Formula B

| Replikasi | Absorbansi | Konsentrasi (mg/L) | Kadar Tablet (%) |
|------------------|------------|-----------------------|------------------|
| 1 | 0,519 | 9,098 | 90,98 |
| 2 | 0,517 | 9,059 | 90,59 |
| 3 | 0,516 | 9,039 | 90,39 |
| 4 | 0,525 | 9,216 | 92,16 |
| 5 | 0,527 | 9,255 | 92,55 |
| 6 | 0,535 | 9,412 | 94,12 |
| 7 | 0,523 | 9,176 | 91,76 |
| 8 | 0,556 | 9,823 | 98,23 |
| 9 | 0,538 | 9,470 | 94,70 |
| 10 | 0,541 | 9,529 | 95,29 |
| Rata – rata ± SD | | | 93,08 ± 2,49 |
| Nilai Penerimaan | | | 11,396 |

Formula AB

| Replikasi | Absorbansi | Konsentrasi (mg/L) | Kadar Tablet (%) |
|------------------|------------|-----------------------|------------------|
| 1 | 0,527 | 9,255 | 92,55 |
| 2 | 0,532 | 9,353 | 93,53 |
| 3 | 0,567 | 10,039 | 100,39 |
| 4 | 0,531 | 9,333 | 93,33 |
| 5 | 0,522 | 9,156 | 91,56 |
| 6 | 0,526 | 9,235 | 92,35 |
| 7 | 0,541 | 9,529 | 95,29 |
| 8 | 0,520 | 9,118 | 91,18 |
| 9 | 0,568 | 10,059 | 100,59 |
| 10 | 0,547 | 9,647 | 96,47 |
| Rata – rata ± SD | | | 94,724 ± 3,43 |
| Nilai Penerimaan | | | 12,008 |

14.2 Contoh perhitungan pengujian keseragaman kandungan

- Diketahui:
 - Konsentrasi yang didapatkan = 9,647 mg/L.
 - Konstanta penerimaan (jika n= 10) = 2,4
- Jumlah simvastatin dalam sampel
- Jumlah(mg) = konsentrasi sampel (mg/l) × faktor pengenceran (fp) × volume labu takar (ml)

$$= 9,647 \text{ mg/L} \times 10 \times 0,1\text{L}$$

$$= 9,647 \text{ mg}$$
- Kadar tablet = $\frac{\text{jumlah zat}}{\text{zat aktif}} \times 100\%$

$$= \frac{9,647 \text{ mg}}{10 \text{ mg}} \times 100\%$$

$$= 96,47\%$$
- Nilai penerimaan

Rata-rata Kadar formula 1 = 94,05 %

T = 100%, maka yang digunakan adalah M (kasus 1)

Kondisi : $X < 98,5\%$

Nilai : $M = 98,5\%$ ($NP = 98,5\% - X + ks$)

Nilai penerimaan (NP) = $98,5 - X + ks$

$$= 98,5 - 94,05 + (2,4 \times 2,98)$$

$$= 11,602$$

Lampiran15. Hasil Uji Disolusi

15.1 Hasil Serapan Simvastatin

| Waktu (Menit) | Replikasi | Absorbansi | | | |
|------------------|-----------|------------|-----------|-----------|------------|
| | | Formula 1 | Formula A | Formula B | Formula AB |
| 5 | 1 | 0,339 | 0,364 | 0,317 | 0,379 |
| | 2 | 0,341 | 0,367 | 0,319 | 0,380 |
| | 3 | 0,345 | 0,371 | 0,324 | 0,382 |
| | 4 | 0,345 | 0,374 | 0,317 | 0,386 |
| | 5 | 0,348 | 0,366 | 0,320 | 0,388 |
| | 6 | 0,342 | 0,370 | 0,323 | 0,387 |
| 10 | 1 | 0,377 | 0,398 | 0,439 | 0,420 |
| | 2 | 0,379 | 0,396 | 0,436 | 0,413 |
| | 3 | 0,377 | 0,403 | 0,442 | 0,415 |
| | 4 | 0,380 | 0,402 | 0,433 | 0,410 |
| | 5 | 0,378 | 0,397 | 0,445 | 0,415 |
| | 6 | 0,382 | 0,397 | 0,436 | 0,420 |
| 15 | 1 | 0,497 | 0,432 | 0,485 | 0,606 |
| | 2 | 0,493 | 0,439 | 0,489 | 0,601 |
| | 3 | 0,501 | 0,428 | 0,479 | 0,597 |
| | 4 | 0,493 | 0,435 | 0,483 | 0,593 |
| | 5 | 0,497 | 0,436 | 0,480 | 0,595 |
| | 6 | 0,494 | 0,435 | 0,484 | 0,599 |
| 20 | 1 | 0,578 | 0,484 | 0,497 | 0,629 |
| | 2 | 0,569 | 0,477 | 0,498 | 0,638 |
| | 3 | 0,563 | 0,482 | 0,494 | 0,639 |
| | 4 | 0,560 | 0,484 | 0,501 | 0,638 |
| | 5 | 0,564 | 0,476 | 0,495 | 0,630 |
| | 6 | 0,573 | 0,489 | 0,493 | 0,634 |
| 25 | 1 | 0,624 | 0,515 | 0,503 | 0,656 |
| | 2 | 0,627 | 0,498 | 0,506 | 0,653 |
| | 3 | 0,617 | 0,512 | 0,500 | 0,650 |
| | 4 | 0,615 | 0,520 | 0,510 | 0,651 |
| | 5 | 0,620 | 0,518 | 0,515 | 0,651 |
| | 6 | 0,632 | 0,517 | 0,511 | 0,654 |
| 30 | 1 | 0,663 | 0,522 | 0,552 | 0,646 |
| | 2 | 0,659 | 0,529 | 0,548 | 0,638 |
| | 3 | 0,653 | 0,520 | 0,550 | 0,639 |
| | 4 | 0,660 | 0,520 | 0,552 | 0,641 |
| | 5 | 0,657 | 0,527 | 0,548 | 0,636 |
| | 6 | 0,656 | 0,522 | 0,547 | 0,632 |

15.2 Hasil Pelepasan Simvastatin

| Waktu (Menit) | Replikasi | % pelepasan | | | |
|------------------|-----------|----------------|---------------|----------------|---------------|
| | | Formula 1 | Formula A | Formula B | Formula AB |
| 5 | 1 | 50,117 | 55,683 | 58,085 | 47,040 |
| | 2 | 50,470 | 55,651 | 57,818 | 47,160 |
| | 3 | 51,176 | 56,351 | 58,162 | 48,043 |
| | 4 | 51,176 | 56,887 | 58,868 | 46,810 |
| | 5 | 51,706 | 55,472 | 59,227 | 47,334 |
| | 6 | 50,647 | 56,177 | 59,046 | 47,860 |
| Rata-rata ± SD | | 50,882 ± 0,57 | 56,037 ± 0,53 | 58,534 ± 0,58 | 47,374 ± 0,48 |
| 10 | 1 | 57,102 | 61,428 | 65,187 | 68,610 |
| | 2 | 57,457 | 60,482 | 63,495 | 67,494 |
| | 3 | 57,108 | 61,721 | 63,850 | 68,558 |
| | 4 | 57,637 | 61,548 | 62,971 | 66,963 |
| | 5 | 57,287 | 60,658 | 63,856 | 69,083 |
| | 6 | 57,987 | 60,662 | 64,737 | 67,498 |
| Rata-rata ± SD | | 57,430 ± 0,34 | 61,083 ± 0,54 | 64,016 ± 0,81 | 68,034 ± 0,83 |
| 15 | 1 | 78,594 | 67,169 | 97,911 | 76,516 |
| | 2 | 77,611 | 68,099 | 96,704 | 76,962 |
| | 3 | 79,021 | 66,165 | 96,000 | 75,203 |
| | 4 | 77,637 | 67,399 | 95,289 | 75,900 |
| | 5 | 78,317 | 67,570 | 95,647 | 75,382 |
| | 6 | 77,791 | 67,394 | 96,358 | 76,079 |
| Rata-rata ± SD | | 78,162 ± 0,58 | 67,299 ± 0,64 | 96,138 ± 0,93 | 76,007 ± 0,67 |
| 20 | 1 | 93,043 | 76,412 | 102,192 | 78,798 |
| | 2 | 91,135 | 74,847 | 103,418 | 78,602 |
| | 3 | 90,084 | 75,719 | 103,590 | 77,886 |
| | 4 | 89,547 | 76,078 | 103,410 | 79,125 |
| | 5 | 90,257 | 74,668 | 102,000 | 78,064 |
| | 6 | 91,842 | 76,961 | 102,710 | 77,715 |
| Rata-rata ± SD | | 90,985 ± 1,3 | 75,781 ± 0,89 | 102,887 ± 0,69 | 78,365 ± 0,56 |
| 25 | 1 | 101,358 | 81,967 | 107,162 | 79,914 |
| | 2 | 101,445 | 78,590 | 106,101 | 80,022 |
| | 3 | 99,674 | 81,066 | 105,572 | 78,960 |
| | 4 | 99,318 | 82,479 | 105,748 | 80,731 |
| | 5 | 100,205 | 82,119 | 105,740 | 81,608 |
| | 6 | 102,331 | 81,955 | 106,273 | 80,900 |
| Rata-rata ± SD | | 100,722 ± 1,17 | 81,363 ± 1,44 | 106,099 ± 0,58 | 80,356 ± 0,92 |
| 30 | 1 | 108,365 | 83,283 | 105,446 | 88,578 |
| | 2 | 107,149 | 84,081 | 103,469 | 87,442 |
| | 3 | 106,080 | 82,507 | 103,642 | 87,789 |
| | 4 | 107,314 | 82,515 | 103,996 | 88,152 |
| | 5 | 106,789 | 83,748 | 103,114 | 87,451 |
| | 6 | 106,624 | 82,865 | 102,411 | 87,270 |
| Rata-rata ± SD | | 107,053 ± 0,77 | 83,297 ± 0,64 | 103,680 ± 1,02 | 87,780 ± 0,50 |

15.3 contoh perhitungan % pelepasan simvastatin

- Diketahui absorbansi menit ke 10 = 0,377

Persamaan regresi: $y = 0,051x + 0,058$

$$x = 6,314 \mu\text{g/ml}$$

- C kumulatif $= C_0 + C_5 + C_{10}$
 $= 0 + 5,568 + 6,314$
- Q (dalam media dalam dapr fosfat Ph 7,0 900 ml)
 $= 6,314 \mu\text{g/ml} \times 900 \text{ ml}$
 $= 5682,6 \mu\text{g}$
- FK (Faktor Koreksi) = C kumulatif menit sebelumnya $\times 5 \text{ ml}$
 $= 5,568 \mu\text{g/ml} \times 5 \text{ ml}$
 $= 27,84 \mu\text{g}$
- Q_{total}
 $= Q + \text{FK}$
 $= 5682,6 + 27,84$
 $= 5710,44 \mu\text{g}$
 $= 5,71044 \text{ mg}$
- % pelepasan $= (Q_{\text{total}} / 10 \text{ mg}) \times 100\%$
 $= (5,710 / 10) \times 100\%$
 $= 57,10 \%$

Lampiran16. Hasil Data Analisis Dengan Software Desain Expert versi 11

17.1 Hasil uji kekerasan

| Source | Sum of Squares | df | Mean Square | F-value | p-value |
|-------------------|----------------|----|-------------|---------|--------------------|
| Model | 5,42 | 3 | 1,81 | 28,89 | 0,0001 significant |
| A-PVP K-30 | 1,33 | 1 | 1,33 | 21,33 | 0,0017 |
| B-SSG | 4,08 | 1 | 4,08 | 65,33 | < 0.0001 |
| AB | 0,0000 | 1 | 0,0000 | 0,0000 | 1.0000 |
| Pure Error | 0,5000 | 8 | 0,0625 | | |
| Cor Total | 5,92 | 11 | | | |

Factor coding is **Coded**.

Sum of squares is **Type III - Partial**

The **Model F-value** of 28,89 implies the model is significant. There is only a 0,01% chance that an F-value this large could occur due to noise.

P-values less than 0,0500 indicate model terms are significant. In this case A, B are significant model terms. Values greater than 0.1000 indicate the model terms are not significant. If there are many insignificant model terms (not counting those required to support hierarchy), model reduction may improve your model.

Coefficients in Terms of Coded Factors

| Factor | Coefficient Estimate | df | Standard Error | 95% CI Low | 95% CI High | VIF |
|------------|----------------------|----|----------------|------------|-------------|--------|
| Intercept | 5,58 | 1 | 0,0722 | 5,42 | 5,75 | |
| A-PVP K-30 | 0,3333 | 1 | 0,0722 | 0,1669 | 0,4998 | 1,0000 |
| B-SSG | 0,5833 | 1 | 0,0722 | 0,4169 | 0,7498 | 1,0000 |
| AB | 0,0000 | 1 | 0,0722 | -0,1664 | 0,1664 | 1,0000 |

The coefficient estimate represents the expected change in response per unit change in factor value when all remaining factors are held constant. The intercept in an orthogonal design is the overall average response of all the runs. The coefficients are adjustments around that average based on the factor settings. When the factors are orthogonal the VIFs are 1; VIFs greater than 1 indicate multi-collinearity, the higher the VIF the more severe the correlation of factors. As a rough rule, VIFs less than 10 are tolerable.

Final Equation in Terms of Coded Factors

$$\begin{aligned} \text{Kekerasan} = & \\ & +5,58 \\ & +0,3333 \text{ A} \\ & +0,5833 \text{ B} \\ & +0,0000 \text{ AB} \end{aligned}$$

The equation in terms of coded factors can be used to make predictions about the response for given levels of each factor. By default, the high levels of the factors are coded as +1 and the low levels are coded as -1. The coded equation is useful for identifying the relative impact of the factors by comparing the factor coefficients.

Final Equation in Terms of Actual Factors

$$\begin{aligned} \text{Kekerasan} = & \\ & +3,83333 \\ & +0,074074 \text{ PVP K-30} \\ & +0,064815 \text{ SSG} \\ & +5,14373\text{E-}18 \text{ PVP K-30} * \text{ SSG} \end{aligned}$$

The equation in terms of actual factors can be used to make predictions about the response for given levels of each factor. Here, the levels should be specified in the original units for each factor. This equation should not be used to determine the relative impact of each factor because the coefficients are scaled to accommodate the units of each factor and the intercept is not at the center of the design space.

Model Comparison Statistics

| | |
|--------------------------|-------|
| PRESS | 1,13 |
| -2 Log Likelihood | -4,08 |
| BIC | 5,86 |
| AICc | 9,63 |

Fit Statistics

| | | | |
|------------------|--------|--------------------------------|---------|
| Std. Dev. | 0,2500 | R² | 0,9155 |
| Mean | 5,58 | Adjusted R² | 0,8838 |
| C.V. % | 4,48 | Predicted R² | 0,8099 |
| | | Adeq Precision | 12,7017 |

The **Predicted R²** of 0,8099 is in reasonable agreement with the **Adjusted R²** of 0,8838; i.e. the difference is less than 0.2.

Adeq Precision measures the signal to noise ratio. A ratio greater than 4 is desirable. Your ratio of 12,702 indicates an adequate signal. This model can be used to navigate the design space.

17.2 Hasil uji kerapuhan

| Source | Sum of Squares | df | Mean Square | F-value | p-value | |
|-------------------|----------------|----|-------------|---------|---------|-----------------|
| Model | 0,0431 | 3 | 0,0144 | 0,6687 | 0,5946 | not significant |
| A-PVP K-30 | 0,0101 | 1 | 0,0101 | 0,4696 | 0,5125 | |
| B-SSG | 0,0327 | 1 | 0,0327 | 1,52 | 0,2527 | |
| AB | 0,0004 | 1 | 0,0004 | 0,0169 | 0,8998 | |
| Pure Error | 0,1719 | 8 | 0,0215 | | | |
| Cor Total | 0,2150 | 11 | | | | |

Factor coding is **Coded**.

Sum of squares is **Type III - Partial**

The **Model F-value** of 0,67 implies the model is not significant relative to the noise. There is a 59,46% chance that an F-value this large could occur due to noise.

P-values less than 0,0500 indicate model terms are significant. In this case there are no significant model terms. Values greater than 0.1000 indicate the model terms are not significant. If there are many insignificant model terms (not counting those required to support hierarchy), model reduction may improve your model.

Coefficients in Terms of Coded Factors

| Factor | Coefficient Estimate | df | Standard Error | 95% CI Low | 95% CI High | VIF |
|------------|----------------------|----|----------------|------------|-------------|--------|
| Intercept | 0,3427 | 1 | 0,0423 | 0,2451 | 0,4403 | |
| A-PVP K-30 | -0,0290 | 1 | 0,0423 | -0,1266 | 0,0686 | 1,0000 |
| B-SSG | -0,0522 | 1 | 0,0423 | -0,1498 | 0,0454 | 1,0000 |
| AB | 0,0055 | 1 | 0,0423 | -0,0921 | 0,1031 | 1,0000 |

The coefficient estimate represents the expected change in response per unit change in factor value when all remaining factors are held constant. The intercept in an orthogonal design is the overall average response of all the runs. The

coefficients are adjustments around that average based on the factor settings. When the factors are orthogonal the VIFs are 1; VIFs greater than 1 indicate multi-collinearity, the higher the VIF the more severe the correlation of factors. As a rough rule, VIFs less than 10 are tolerable.

Final Equation in Terms of Coded Factors

$$\begin{aligned} \text{Kerapuhan} = & \\ & +0,3427 \\ & -0,0290 \text{ A} \\ & -0,0522 \text{ B} \\ & +0,0055 \text{ AB} \end{aligned}$$

The equation in terms of coded factors can be used to make predictions about the response for given levels of each factor. By default, the high levels of the factors are coded as +1 and the low levels are coded as -1. The coded equation is useful for identifying the relative impact of the factors by comparing the factor coefficients.

Final Equation in Terms of Actual Factors

$$\begin{aligned} \text{Kerapuhan} = & \\ & +0,518667 \\ & -0,008481 \text{ PVP K-30} \\ & -0,007222 \text{ SSG} \\ & +0,000136 \text{ PVP K-30} * \text{ SSG} \end{aligned}$$

The equation in terms of actual factors can be used to make predictions about the response for given levels of each factor. Here, the levels should be specified in the original units for each factor. This equation should not be used to determine the relative impact of each factor because the coefficients are scaled to accommodate the units of each factor and the intercept is not at the center of the design space.

Fit Statistics

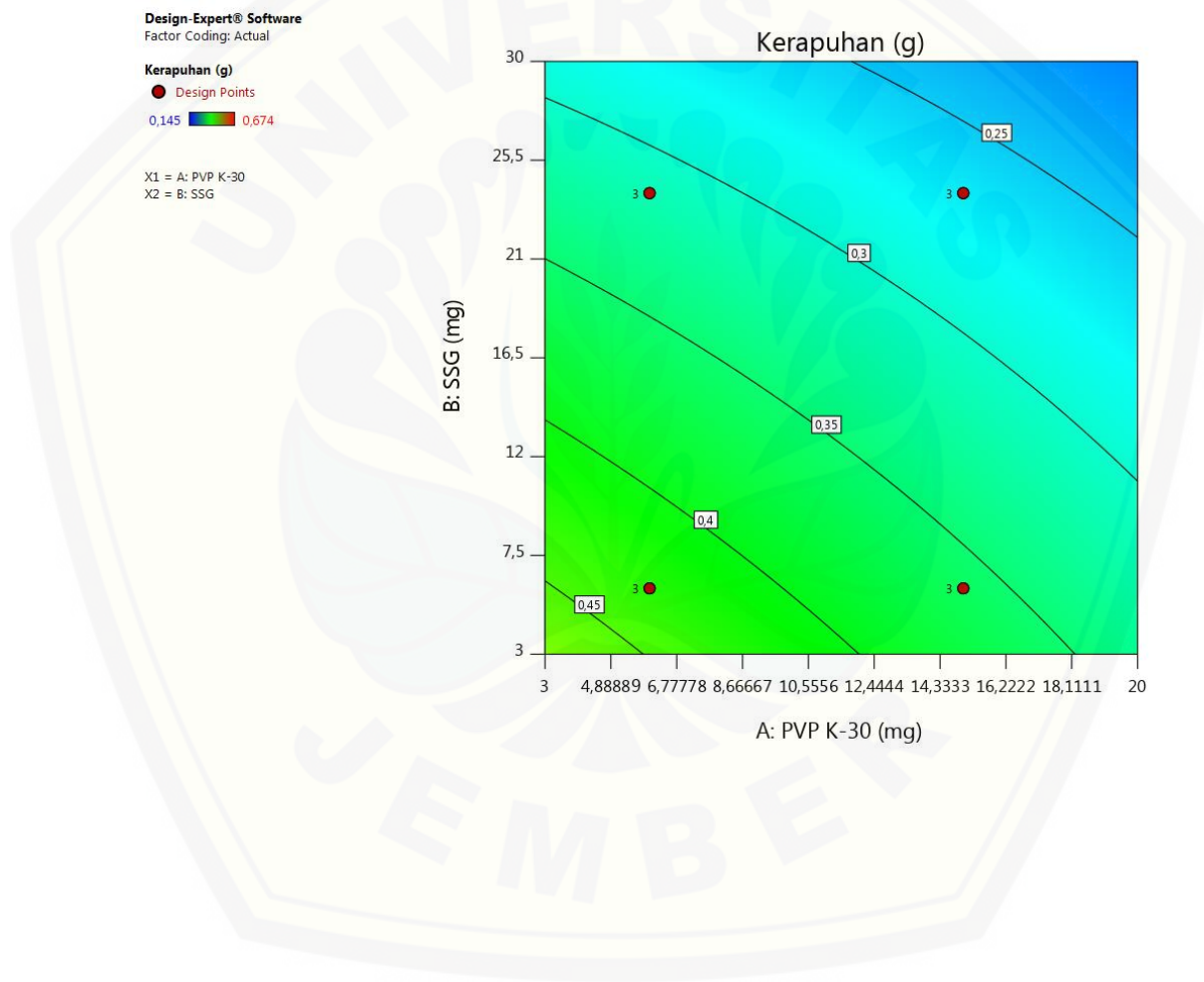
| | | | |
|------------------|--------|--------------------------------|---------|
| Std. Dev. | 0,1466 | R² | 0,2005 |
| Mean | 0,3427 | Adjusted R² | -0,0993 |
| C.V. % | 42,78 | Predicted R² | -0,7989 |
| | | Adeq Precision | 1,9181 |

A negative **Predicted R²** implies that the overall mean may be a better predictor of your response than the current model. In some cases, a higher order model may also predict better.

Adeq Precision measures the signal to noise ratio. A ratio of 1,92 indicates an inadequate signal and you should not use this model to navigate the design space.

Model Comparison Statistics

| | |
|--------------------------|--------|
| PRESS | 0,3868 |
| -2 Log Likelihood | -16,89 |
| BIC | -6,95 |
| AICc | -3,18 |



Design-Expert® Software
Factor Coding: Actual

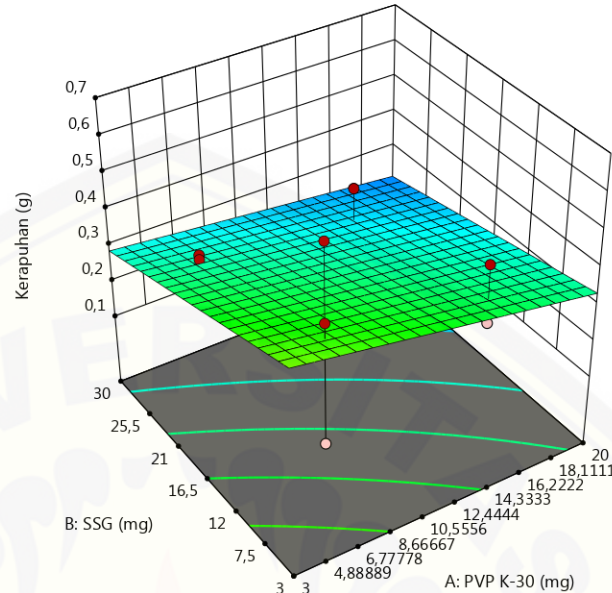
Kerapuhan (g)

● Design points above predicted value

○ Design points below predicted value

0,145  0,674

X1 = A: PVP K-30
X2 = B: SSG



17.3 Hasil uji waktu hancur

ANOVA for selected factorial model

| Source | Sum of Squares | df | Mean Square | F-value | p-value |
|-------------------|----------------|----|-------------|----------|----------------------|
| Model | 61138,92 | 3 | 20379,64 | 48911,13 | < 0.0001 significant |
| A-PVP K-30 | 14352,08 | 1 | 14352,08 | 34445,00 | < 0.0001 |
| B-SSG | 35316,75 | 1 | 35316,75 | 84760,20 | < 0.0001 |
| AB | 11470,08 | 1 | 11470,08 | 27528,20 | < 0.0001 |
| Pure Error | 3,33 | 8 | 0,4167 | | |
| Cor Total | 61142,25 | 11 | | | |

Factor coding is **Coded**.

Sum of squares is **Type III - Partial**

The **Model F-value** of 48911,13 implies the model is significant. There is only a 0,01% chance that an F-value this large could occur due to noise.

P-values less than 0,0500 indicate model terms are significant. In this case A, B, AB are significant model terms. Values greater than 0.1000 indicate the model

terms are not significant. If there are many insignificant model terms (not counting those required to support hierarchy), model reduction may improve your model.

Fit Statistics

| | | | |
|------------------|--------|--------------------------------|----------|
| Std. Dev. | 0,6455 | R² | 0,9999 |
| Mean | 81,25 | Adjusted R² | 0,9999 |
| C.V. % | 0,7945 | Predicted R² | 0,9999 |
| | | Adeq Precision | 476,7297 |

The **Predicted R²** of 0,9999 is in reasonable agreement with the **Adjusted R²** of 0,9999; i.e. the difference is less than 0.2.

Adeq Precision measures the signal to noise ratio. A ratio greater than 4 is desirable. Your ratio of 476,730 indicates an adequate signal. This model can be used to navigate the design space. Model Comparison Statistics

Coefficients in Terms of Coded Factors

| Factor | Coefficient Estimate | df | Standard Error | 95% CI Low | 95% CI High | VIF |
|------------|----------------------|----|----------------|------------|-------------|--------|
| Intercept | 81,25 | 1 | 0,1863 | 80,82 | 81,68 | |
| A-PVP K-30 | 34,58 | 1 | 0,1863 | 34,15 | 35,01 | 1,0000 |
| B-SSG | 54,25 | 1 | 0,1863 | 53,82 | 54,68 | 1,0000 |
| AB | 30,92 | 1 | 0,1863 | 30,49 | 31,35 | 1,0000 |

The coefficient estimate represents the expected change in response per unit change in factor value when all remaining factors are held constant. The intercept in an orthogonal design is the overall average response of all the runs. The coefficients are adjustments around that average based on the factor settings. When the factors are orthogonal the VIFs are 1; VIFs greater than 1 indicate multi-collinearity, the higher the VIF the more severe the correlation of factors. As a rough rule, VIFs less than 10 are tolerable.

Final Equation in Terms of Coded Factors

$$\begin{aligned}\text{Waktu Hancur} = & \\ & +81,25 \\ & +34,58 A \\ & +54,25 B \\ & +30,92 AB\end{aligned}$$

The equation in terms of coded factors can be used to make predictions about the response for given levels of each factor. By default, the high levels of the factors are coded as +1 and the low levels are coded as -1. The coded equation is useful for identifying the relative impact of the factors by comparing the factor coefficients.

Final Equation in Terms of Actual Factors

$$\begin{aligned}\text{Waktu Hancur} = & \\ & +30,37037 \\ & -3,76543 \text{ PVP K-30} \\ & -1,98765 \text{ SSG} \\ & +0,763374 \text{ PVP K-30} * \text{SSG}\end{aligned}$$

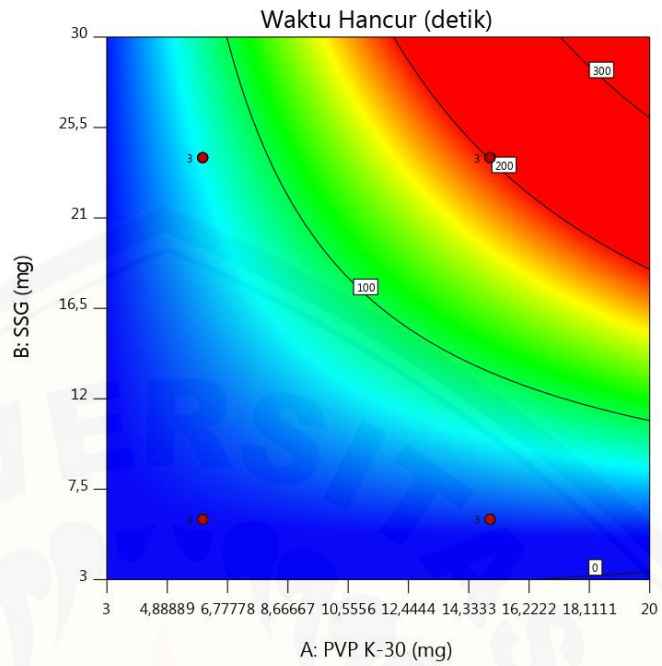
The equation in terms of actual factors can be used to make predictions about the response for given levels of each factor. Here, the levels should be specified in the original units for each factor. This equation should not be used to determine the relative impact of each factor because the coefficients are scaled to accommodate the units of each factor and the intercept is not at the center of the design space.

Design-Expert® Software
Factor Coding: Actual

Waktu Hancur (detik)

● Design Points
23 202

X1 = A: PVP K-30
X2 = B: SSG

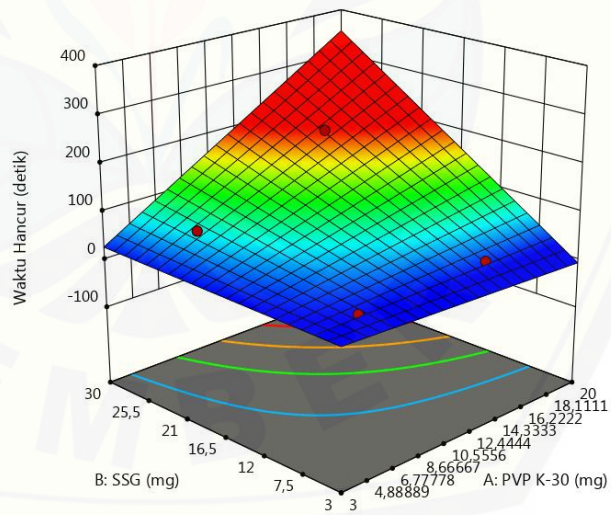


Design-Expert® Software
Factor Coding: Actual

Waktu Hancur (detik)

● Design points above predicted value
○ Design points below predicted value
23 202

X1 = A: PVP K-30
X2 = B: SSG



17.4 Hasil uji % pelepasan disolusi

ANOVA for selected factorial model

| Source | Sum of Squares | df | Mean Square | F-value | p-value |
|-------------------|----------------|----|-------------|---------|----------------------|
| Model | 1146,86 | 3 | 382,29 | 369,26 | < 0.0001 significant |
| A-PVP K-30 | 1108,70 | 1 | 1108,70 | 1070,92 | < 0.0001 |
| B-SSG | 4,98 | 1 | 4,98 | 4,81 | 0,0595 |
| AB | 33,17 | 1 | 33,17 | 32,04 | 0,0005 |
| Pure Error | 8,28 | 8 | 1,04 | | |
| Cor Total | 1155,14 | 11 | | | |

Factor coding is **Coded**.

Sum of squares is **Type III - Partial**

The **Model F-value** of 369,26 implies the model is significant. There is only a 0,01% chance that an F-value this large could occur due to noise.

P-values less than 0,0500 indicate model terms are significant. In this case A, AB are significant model terms. Values greater than 0.1000 indicate the model terms are not significant. If there are many insignificant model terms (not counting those required to support hierarchy), model reduction may improve your model.

Fit Statistics

| | | | |
|------------------|-------|--------------------------------|---------|
| Std. Dev. | 1,02 | R² | 0,9928 |
| Mean | 95,09 | Adjusted R² | 0,9901 |
| C.V. % | 1,07 | Predicted R² | 0,9839 |
| | | Adeq Precision | 38,3852 |

The **Predicted R²** of 0,9839 is in reasonable agreement with the **Adjusted R²** of 0,9901; i.e. the difference is less than 0.2.

Adeq Precision measures the signal to noise ratio. A ratio greater than 4 is desirable. Your ratio of 38,385 indicates an adequate signal. This model can be used to navigate the design space.

Model Comparison Statistics

| | |
|--------------------------|-------|
| PRESS | 18,64 |
| -2 Log Likelihood | 29,60 |
| BIC | 39,54 |
| AICc | 43,32 |

Coefficients in Terms of Coded Factors

| Factor | Coefficient Estimate | df | Standard Error | 95% CI Low | 95% CI High | VIF |
|------------|----------------------|----|----------------|------------|-------------|--------|
| Intercept | 95,09 | 1 | 0,2937 | 94,41 | 95,76 | |
| A-PVP K-30 | -9,61 | 1 | 0,2937 | -10,29 | -8,93 | 1,0000 |
| B-SSG | 0,6445 | 1 | 0,2937 | -0,0329 | 1,32 | 1,0000 |
| AB | 1,66 | 1 | 0,2937 | 0,9852 | 2,34 | 1,0000 |

The coefficient estimate represents the expected change in response per unit change in factor value when all remaining factors are held constant. The intercept in an orthogonal design is the overall average response of all the runs. The coefficients are adjustments around that average based on the factor settings. When the factors are orthogonal the VIFs are 1; VIFs greater than 1 indicate multi-collinearity, the higher the VIF the more severe the correlation of factors. As a rough rule, VIFs less than 10 are tolerable.

Final Equation in Terms of Coded Factors

$$\begin{aligned} \text{Disolusi} = & \\ & +95,09 \\ & -9,61 A \\ & +0,6445 B \\ & +1,66 AB \end{aligned}$$

The equation in terms of coded factors can be used to make predictions about the response for given levels of each factor. By default, the high levels of the factors are coded as +1 and the low levels are coded as -1. The coded equation is useful for identifying the relative impact of the factors by comparing the factor coefficients.

Final Equation in Terms of Actual Factors

$$\begin{aligned} \text{Disolusi} = & \\ & +122,90515 \\ & -2,75178 \text{ PVP K-30} \\ & -0,359426 \text{ SSG} \\ & +0,041051 \text{ PVP K-30} * \text{SSG} \end{aligned}$$

The equation in terms of actual factors can be used to make predictions about the response for given levels of each factor. Here, the levels should be specified in the original units for each factor. This equation should not be used to determine the relative impact of each factor because the coefficients are scaled to accommodate the units of each factor and the intercept is not at the center of the design space.

Design-Expert® Software
Factor Coding: Actual

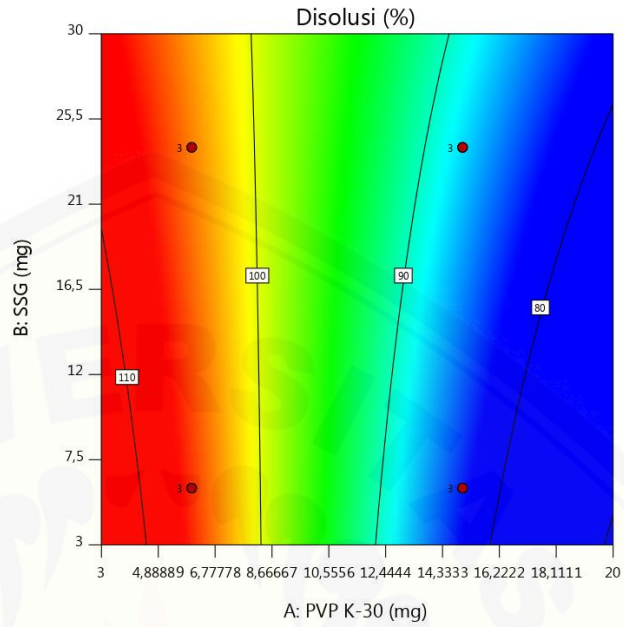
Disolusi (%)

● Design Points

82,5108 106,707

X1 = A: PVP K-30

X2 = B: SSG



Design-Expert® Software
Factor Coding: Actual

Disolusi (%)

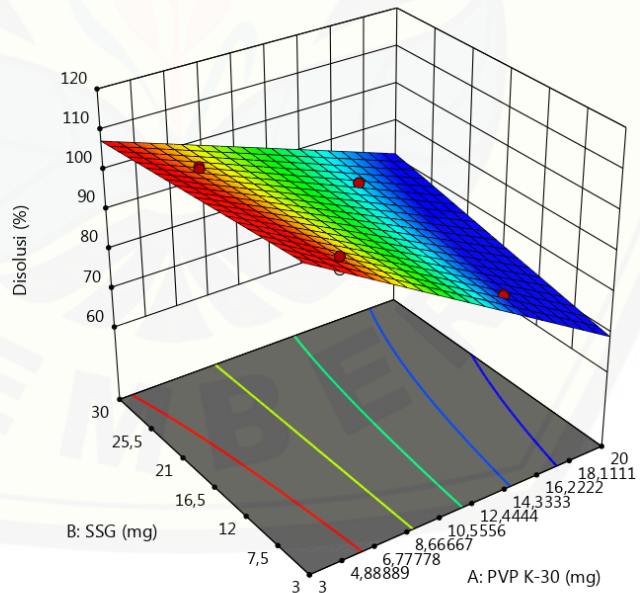
● Design points above predicted value

○ Design points below predicted value

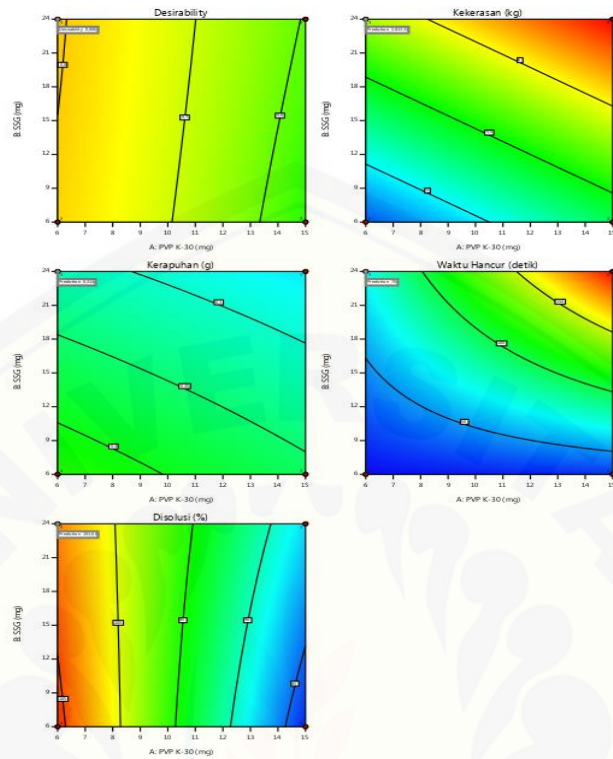
82,5108 106,707

X1 = A: PVP K-30

X2 = B: SSG



17.5 Hasil homogenitas uji kekerasan



| Number | PVP K-30 | SSG | Kekerasan | Kerapuhan | Waktu Hancur | Disolusi | Desirability |
|--------|----------|--------|-----------|-----------|--------------|----------|----------------|
| 1 | 6,000 | 24,000 | 5,833 | 0,314 | 70,000 | 103,680 | 0,806 Selected |
| 2 | 6,000 | 23,491 | 5,800 | 0,317 | 68,680 | 103,737 | 0,806 |
| 3 | 6,000 | 22,778 | 5,754 | 0,322 | 66,833 | 103,818 | 0,806 |
| 4 | 6,000 | 22,620 | 5,744 | 0,323 | 66,422 | 103,836 | 0,805 |
| 5 | 6,067 | 23,999 | 5,838 | 0,314 | 70,977 | 103,561 | 0,805 |
| 6 | 6,000 | 21,585 | 5,677 | 0,329 | 63,740 | 103,953 | 0,805 |
| 7 | 6,000 | 21,353 | 5,662 | 0,331 | 63,138 | 103,979 | 0,805 |
| 8 | 6,000 | 20,837 | 5,628 | 0,334 | 61,801 | 104,037 | 0,804 |
| 9 | 6,000 | 19,770 | 5,559 | 0,341 | 59,034 | 104,158 | 0,803 |
| 10 | 6,000 | 17,313 | 5,400 | 0,357 | 52,664 | 104,436 | 0,802 |
| 11 | 6,000 | 16,866 | 5,371 | 0,360 | 51,505 | 104,487 | 0,801 |
| 12 | 6,000 | 15,920 | 5,310 | 0,366 | 49,052 | 104,594 | 0,800 |

Lampiran18. Hasil Analisis Desain Faktorial

| Formula | PVP K-30 | SSG | Interaksi A dan B | kekerasan | kerapuhan | Waktu hancur | % pelepasan disolusi |
|---------|----------|-----|-------------------|-----------|-----------|--------------|----------------------|
| 1 | -1 | -1 | +1 | 4,667 | 0,429 | 23 | 105,716 |
| A | +1 | -1 | -1 | 5,333 | 0,360 | 31 | 83,166 |
| B | -1 | +1 | -1 | 5,833 | 0,314 | 70 | 103,679 |
| AB | +1 | +1 | +1 | 6,5 | 0,267 | 201 | 87,780 |

18.1 contoh perhitungan efek masing-masing faktor

- Respon kekerasan

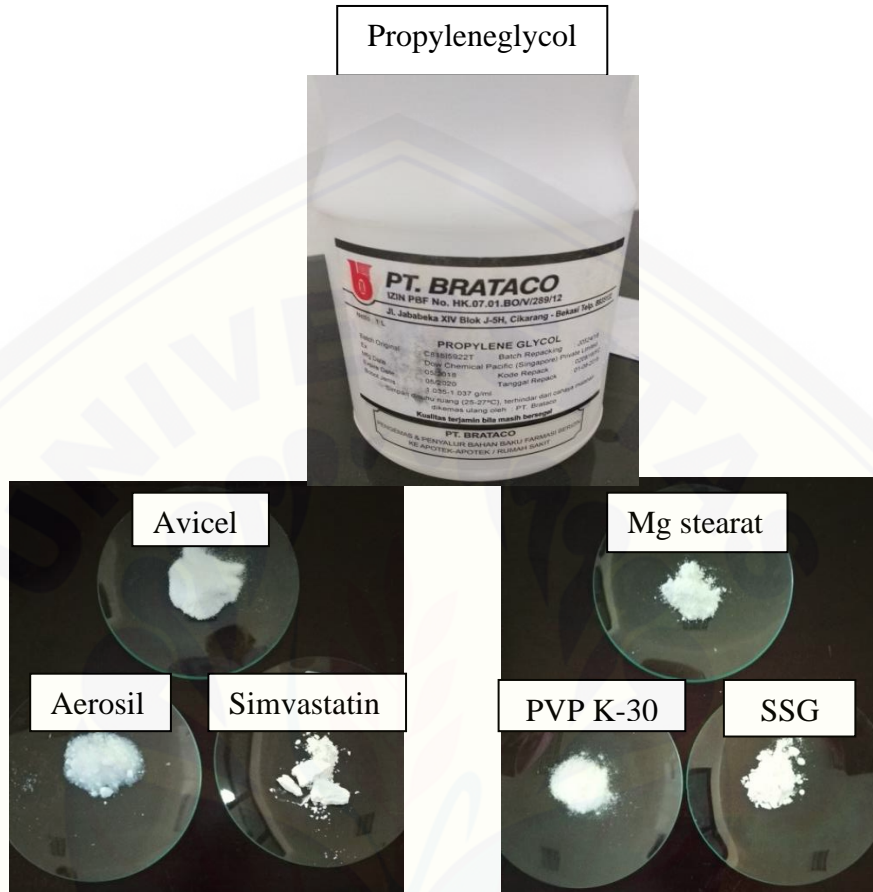
$$\text{Efek faktor A} = \frac{5,333+6,5}{2} - \frac{4,667+5,333}{2} = 0,667$$

$$\text{Efek faktor B} = \frac{5,833+6,5}{2} - \frac{4,667+5,333}{2} = 1,167$$

$$\text{Efek Interaksi A dan B} = \frac{5,833+6,5}{2} - \frac{5,333+5,833}{2} = 0,583$$

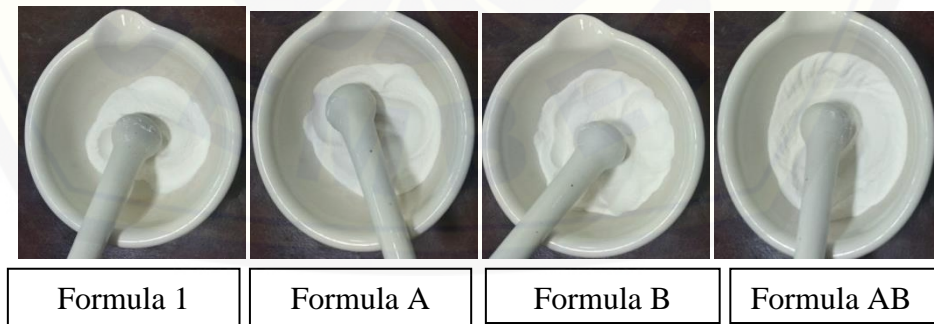
1. DOKUMEN PENELITIAN

1. Bahan yang digunakan dalam Penelitian



2. Penimbangan Bahan

Pembuatan Serbuk Likuisolid





Pencetak tablet *single punch*



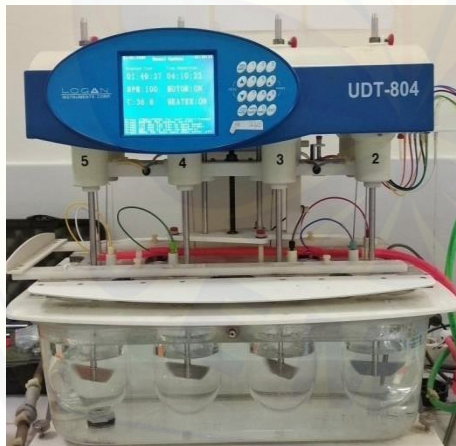
Tablet likuisolid Simvastatin



FTIR



Hardnesstester



Dissolution tester