

**OPTIMISASI FORMULA MENGGUNAKAN PRAGELATINISASI PATI  
SINGKONG PROPIONAT SEBAGAI BAHAN PENGIKAT  
DALAM SEDIAAN TABLET**

**AGUNG KURNIAWAN AGUS SASI**

**0305250026**



**UNIVERSITAS INDONESIA  
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM  
DEPARTEMEN FARMASI  
PROGRAM EKSTENSI  
DEPOK  
2008**

**OPTIMISASI FORMULA MENGGUNAKAN PRAGELATINISASI PATI  
SINGKONG PROPIONAT SEBAGAI BAHAN PENGIKAT  
DALAM SEDIAAN TABLET**

**Skripsi ini diajukan sebagai salah satu syarat  
untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi**

**Oleh :**

**AGUNG KURNIAWAN AGUS SASI**

**0305250026**



**DEPOK**

**2008**

SKRIPSI : OPTIMISASI FORMULA MENGGUNAKAN PRAGELATINISASI  
PATI SINGKONG PROPIONAT SEBAGAI BAHAN PENGIKAT  
DALAM SEDIAAN TABLET

NAMA : AGUNG KURNIAWAN AGUS SASI

NPM : 0305250026


SKRIPSI INI TELAH DIPERIKSA DAN DISETUJUI

DEPOK, JULI 2008



Dr. SILVIA SURINI, MPharm

PEMBIMBING I



Dr. ARRY YANUAR, M.Si

PEMBIMBING II

Tanggal lulus Ujian Sidang Sarjana : Juli 2008

Penguji I : Dr. Abdul Mun'im, MS

Penguji II : Dra. Azizahwati, MS

Penguji III : Sutriyo, Msi



.....



.....



.....

## PERSEMBAHAN



*Dari Jiwa yang menerangi dan cita – cita yang menyala untuk cahaya yang selalu menyinari dari Ayah dan Bunda sehingga terciptalah Himmah kepadaku.*

*”cita-cita yang tinggi itu tidak akan berhenti pada selain Allah, tidak akan dapat ditukar oleh sesuatupun selain-Nya, tidak akan puas kepada yg lain sebagai ganti-Nya, dan tidak akan menjual segala karunia-Nya berupa kesenangan, kegembiraan, dan kebahagiaan, dengan sesuatu yang hina dan fana (Ibnul Qayyim)”*

## KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT. Atas segala berkah dan pertolongannya penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.

Pada kesempatan ini penulis ingin mengucapkan rasa hormat dan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. Ibu Dr. Yahdiana Harahap, MS selaku Ketua Departemen Farmasi FMIPA UI
2. Bapak Dr. Abdul Mun'im, MS selaku Ketua Program Ekstensi Farmasi FMIPA UI
3. Ibu Dr. Silvia Surini, MPharm dan Dr. Arry Yanuar, Msi selaku pembimbing skripsi. Atas segala bimbingan, saran, dukungan, serta kesabaran dan bantuan yang telah diberikan selama penelitian hingga selesainya skripsi ini.
4. Ibu Prof. Dr. Endang Hanani, MS selaku pembimbing akademis yang telah memberikan bimbingan dan bantuan selama penulis menempuh pendidikan di Departemen Farmasi FMIPA UI
5. Seluruh staf pengajar Departemen Farmasi FMIPA UI atas segala ilmu pengetahuan yang diberikan selama ini.

6. Karyawan serta laboran Departemen Farmasi FMIPA UI yang telah membantu penulis selama menempuh pendidikan di Departemen Farmasi FMIPA UI.
7. Teman-teman seperjuangan di KBI Farmasetika, sahabat kost onan said, teman MII akh harry dan akh eka atas bantuan pemahamannya.
8. Orang tua, Kakak dan adik tercinta atas segala cinta, dukungan, doa dan kasih sayang yang telah diberikan. Semoga Allah selalu memberikan kemudahan, kelancaran dan kebarokahan dalam hidup ini.

Tak ada gading yang tak retak, begitu pula dengan penelitian dan penyusunan skripsi ini yang masih jauh dari kata sempurna. Oleh karena itu, penulis mengharapkan suatu kritik dan saran yang membangun. Semoga skripsi ini dapat memberikan manfaat bagi ilmu pengetahuan dan para pembaca.

Penulis

2008

## ABSTRAK

Pragelatinisasi pati singkong propionat (PPSP) merupakan pati singkong termodifikasi secara fisika dan kimia. PPSP memiliki karakteristik yang memungkinkan untuk digunakan sebagai bahan pengikat dalam formulasi tablet secara granulasi basah tanpa harus melalui proses pemanasan. Pada penelitian ini telah dilakukan optimisasi formula tablet yang menggunakan PPSP sebagai bahan pengikat dan primojel<sup>®</sup> sebagai bahan penghancur dengan diltiazem HCl sebagai model obat. Optimisasi dilakukan dengan metode permukaan respon (*response surface methodology*). Konsentrasi PPSP dan Primojel<sup>®</sup> (*sodium starch glycolate*) dalam formula tablet ditetapkan sebagai faktor formulasi farmasetika, sedangkan sebagai variabel respon farmasetik dipilih parameter – parameter kekerasan, keregasan dan waktu hancur. Untuk pengolahan data, digunakan *software Design Expert 7.1.4 trial version*. Hasil optimisasi konsentrasi PPSP dan Primojel<sup>®</sup> pada ke tiga variabel respon diperoleh konsentrasi optimum PPSP 4,06% dan Primojel<sup>®</sup> 6,03%. Formula dengan konsentrasi PPSP dan Primojel<sup>®</sup> yang optimum ini diprediksikan akan memberikan parameter kekerasan, keregasan dan waktu hancur berturut – turut 5,92Kp, 0,46%, dan 11,68 menit, dengan nilai *diserability* 0,34.

Kata kunci : optimisasi; Permukaan respon; PPSP

Xi+79 hlmn ; gbr.; tab.; lamp

Bibliografi : 24 (1979 – 2007)

## ABSTRACT

Pregelatinized cassava starch propionate (PCSP) is a physically and chemically modified starch. PCSP is possible to be used as a binder in tablet formulation by wet granulation process. The optimization of tablet formulation, which is using PCSP as a binder, Primojel<sup>®</sup> as a disintegrant and diltiazem HCl as a drug model, have been studied by response surface method. The concentration of PCSP and Primojel<sup>®</sup> in tablet formulation was determined as the pharmaceutical formulation factors, whereas the pharmaceutical response were the tablet hardness, friability and disintegration time. A set of data was analyzed using Design Expert 7.1.4 trial version software. The results showed that the optimum concentration of PCSP and Primojel<sup>®</sup> are 4.06% and 6.03% respectively, in the tablet formulation. The predicted value of hardness, friability and disintegration time of the tablet which formulated at the optimum concentration of PCSP and Primojel<sup>®</sup>, are 5.92Kp, 0.46% and 11.68 minute, respectively; and the value of disintegration is 0.34.

Keyword : optimization; response surface ; PCSP

Xi+79 pages : figs.; tabs.; appendix

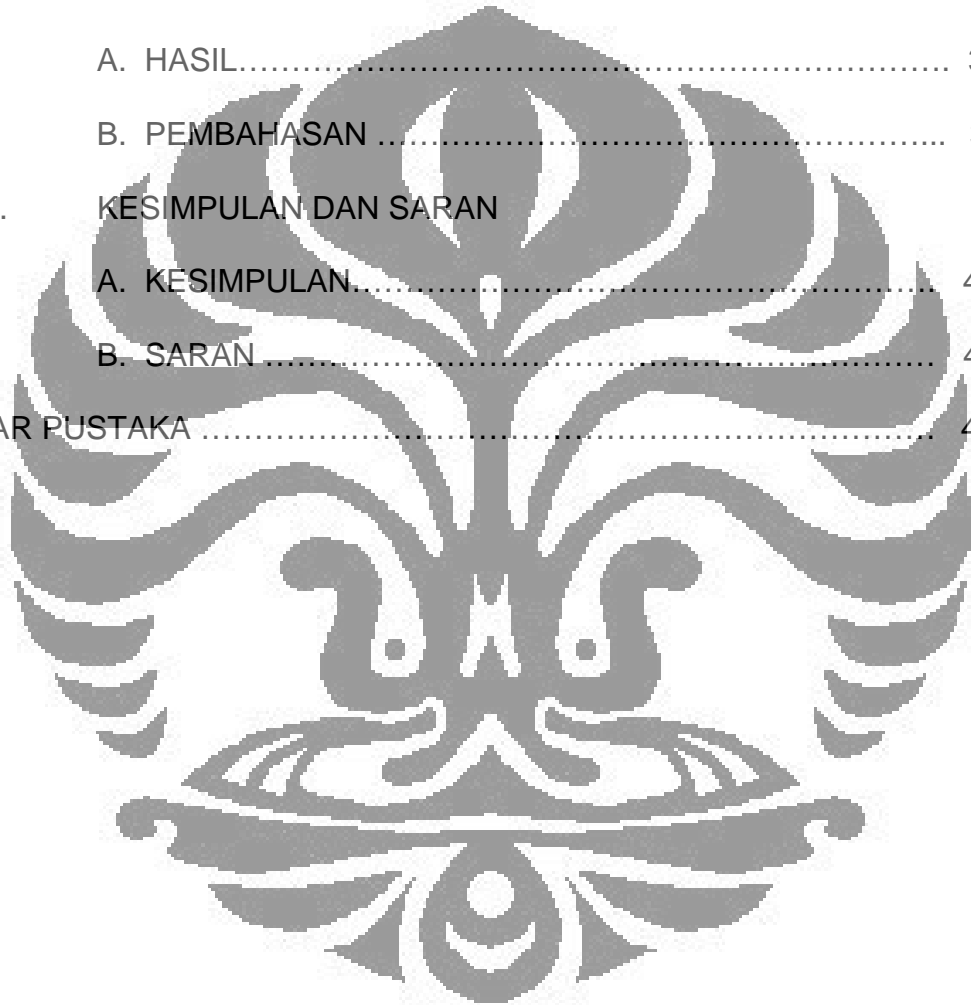
Bibliografi : 24 (1979-2007)



## DAFTAR ISI

	Halaman
KATA PENGANTAR .....	i
ABSTRAK.....	.iii
ABSTRACT.....	.iv
DAFTAR ISI .....	.v
DAFTAR GAMBAR .....	.vii
DAFTAR TABEL .....	.x
DAFTAR LAMPIRAN .....	.xi
BAB I. PENDAHULUAN	
A. LATAR BELAKANG.....	1
B. TUJUAN PENELITIAN.....	3
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	
A. PRAGELATINISASI PATI SINGKONG PROPIONAT.....	5
B. TABLET.....	6
C. METODE GRANULASI BASAH.....	7
D. EKSIPIEN.....	8
E. DILTIAZEM HCl.....	11
F. DISAIN EKSPERIMEN.....	12
G. OPTIMISASI DENGAN METODE PERMUKAAN RESPON.....	16

BAB III.	BAHAN DAN CARA KERJA	
	A. ALAT .....	19
	B. BAHAN .....	19
	C. CARA KERJA .....	20
BAB IV.	HASIL DAN PEMBAHASAN	
	A. HASIL.....	31
	B. PEMBAHASAN .....	32
BAB V.	KESIMPULAN DAN SARAN	
	A. KESIMPULAN.....	41
	B. SARAN .....	41
DAFTAR PUSTAKA .....		43



## DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Rumus struktur diltiazem HCl.....	12
2. Model <i>Spheric Experimental Design</i> .....	27
3. Evaluasi massa tablet diltiazem HCl.....	49
4. Evaluasi kekerasan tablet diltiazem HCl.....	49
5. Evaluasi keregasan tablet diltiazem HCl.....	50
6. Evaluasi waktu hancur tablet diltiazem HCl.....	50
7. Plot kontur menggambarkan efek faktor konsentrasi PPSP dan Primojel <sup>®</sup> terhadap respon kekerasan.....	51
8. Permukaan respon menggambarkan efek faktor konsentrasi PPSP dan Primojel <sup>®</sup> terhadap respon kekerasan.....	51
9. Plot kontur menggambarkan efek faktor konsentrasi PPSP dan Primojel <sup>®</sup> terhadap respon keregasan.....	52
10. Permukaan respon menggambarkan efek faktor konsentrasi PPSP dan	

Primojel <sup>®</sup> terhadap respon keregasan.....	52
11. Plot kontur menggambarkan efek faktor konsentrasi PPSP dan Primojel <sup>®</sup> terhadap respon waktu hancur.....	53
12. Permukaan respon menggambarkan efek faktor konsentrasi PPSP dan Primojel <sup>®</sup> terhadap respon waktu hancur .....	53
13. Plot <i>overlay</i> kontur menggambarkan hasil optimisasi tiga variabel dengan tujuan ( <i>goal</i> ) respon batasan ( <i>in range</i> ).....	54
14. Plot <i>overlay</i> kontur menggambarkan hasil optimisasi tiga variabel dengan tujuan ( <i>goal</i> ) respon batasan ( <i>in range</i> ) dan nilainya.....	54
15. Kontur <i>desirability</i> menggambarkan hasil optimisasi tiga variabel dengan tujuan ( <i>goal</i> ) respon batasan ( <i>in range</i> ).....	55
16. Plot <i>overlay</i> kontur menggambarkan hasil optimisasi tiga variabel dengan tujuan ( <i>goal</i> ) respon maksimum-maksimum dan nilainya.....	55
17. Kontur <i>desirability</i> menggambarkan hasil optimisasi tiga variabel dengan tujuan ( <i>goal</i> ) respon maksimum-minimum.....	56
18. Menggambarkan nilai korelasi antara faktor konsentrasi PPSP dengan respon kekerasan.....	56
19. Menggambarkan nilai korelasi antara faktor konsentrasi Primojel <sup>®</sup>	

dengan respon kekerasan.....	57
20. Menggambarkan nilai korelasi antara faktor konsentrasi PPSP dengan respon keregasan.....	57
21. Menggambarkan nilai korelasi antara faktor konsentrasi Primojel <sup>®</sup> dengan respon keregasan.....	58
22. Menggambarkan nilai korelasi antara faktor konsentrasi PPSP dengan respon waktu hancur.....	58
23. Menggambarkan nilai korelasi antara faktor konsentrasi Primojel <sup>®</sup> dengan respon waktu hancur.....	59
24. Sebaran plot hubungan prediksi vs aktual terhadap variabel respon kekerasan.....	59
25. Sebaran plot hubungan prediksi vs aktual terhadap variabel respon keregasan.....	60
26. Sebaran plot hubungan prediksi vs aktual terhadap variabel respon waktu hancur.....	60

## DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Formula tablet Diltiazem HCl.....	20
2. Contoh formula 9 tablet diltiazem HCl.....	21
3. Kategori indeks kompresibilitas .....	23
4. Indeks sudut istirahat .....	24
5. Disain Eksperimen formulasi Tablet diltiazem HCl.....	27
6. Evaluasi massa granul.....	63
7. Evaluasi tablet diltiazem HCl.....	63
8. Evaluasi kekerasan tablet .....	65
9. Evaluasi keregasan dan waktu hancur .....	66

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Hasil <i>output</i> uji statistik respon kekerasan tablet diltiazem HCl dari <i>software Design expert 7.1.4</i> .....	70
2. Hasil uji statistik respon keregasan dengan Program <i>Design-expert 7.1.4</i> ..	72
3. Hasil uji statistik respon waktu hancur dengan Program <i>Design-expert 7.1.4</i> .....	74
4. Hasil uji statistik hasil optimisasi tiga variabel respon kekerasan, keregasan dan waktu hancur dengan <i>software Design-expert 7.1.4</i> .....	76
5. Sertifikat analisis diltiazem HCl.....	78
6. Hasil karakterisasi PPSP.....	79

# BAB I

## PENDAHULUAN

### A. Latar Belakang

Pada penelitian terdahulu telah dilakukan modifikasi pati singkong secara fisika dan kimia, yaitu membuat pragelatinisasi pati singkong propionat (PPSP). PPSP memiliki karakteristik yang memungkinkan untuk digunakan sebagai bahan pengikat dalam formulasi tablet secara granulasi basah tanpa harus melalui proses pemanasan terlebih dahulu<sup>(1)</sup>. Pemanfaatan lanjutan PPSP sebagai bahan pengikat dengan menggunakan metode granulasi basah memberikan hasil evaluasi yang baik pada konsentrasi 5%<sup>(2)</sup>.

Namun pada penelitian tersebut belum dilakukan optimisasi. Teknik optimisasi memberikan sebuah pengertian yang mendalam dan kemampuan mengkaji serta mempertahankan kisaran untuk formulasi dan faktor – faktor selama proses pembuatan. Proses pengembangan produk farmasi yang meliputi optimisasi dan proses formulasi sangat beragam. Karena proses tersebut pada umumnya dikarakterisasi dengan banyak faktor, prediksi kuantitatif sistem dari sifat fisika dan kimia pada umumnya menjadi sukar. *Response Surface Methodology* (RSM) telah terbukti dapat digunakan sebagai alat untuk mengatasi masalah



tersebut<sup>(3)</sup>. RSM memungkinkan formulator untuk memperkirakan sifat sistem yang tepat sebagai fungsi formulasi dan variabel proses dan untuk menentukan kondisi optimum yang nyata<sup>(4)</sup>. Penelitian kali ini mencoba mengetahui formula optimal bahan pengikat pada tablet dengan menggunakan PPSP menggunakan metode granulasi basah dengan model obat diltiazem HCl dan teknik optimisasinya menggunakan pemanfaatan teknik komputerisasi yang berdasar pada metode permukaan respon (*Response Surface Methodology, RSM*).

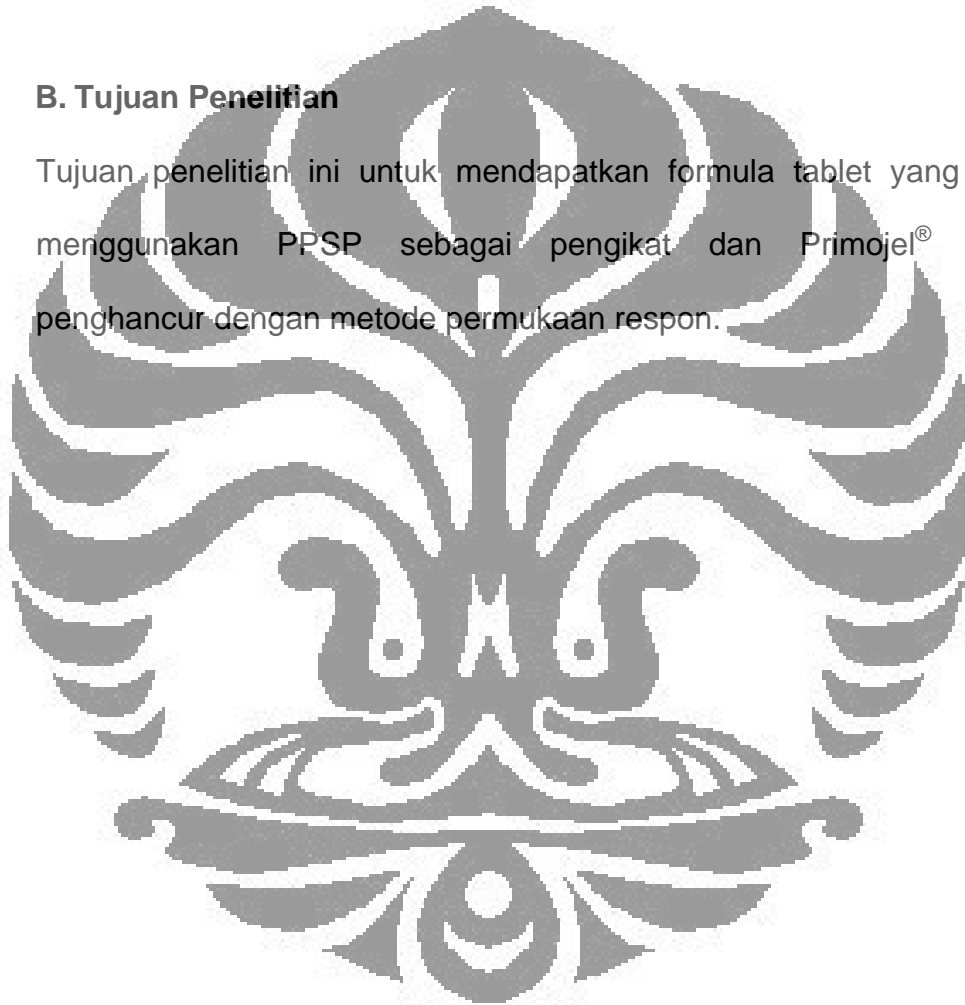
Pemanfaatan metode permukaan respon dalam optimisasi membutuhkan desain eksperimental tertentu dan pola pengambilan sampel formula yang terpola serta teratur secara statistik. Teknik ini lebih baik dari pada teknik optimisasi klasik dengan desain eksperimen secara acak (*random*), karena akan mengurangi jumlah eksperimen yang perlu dilakukan. Desain eksperimen yang dipakai pada percobaan ini adalah *spheric experimental design* dengan konsentrasi PPSP sebagai pengikat dan Primojel<sup>®</sup> sebagai penghancur dipilih sebagai faktor-faktor formulasi. Sebagai respon farmasetik atau variabel responnya yaitu parameter-parameter kekerasan, keregasan dan waktu hancur obat.

RSM menghasilkan satu permukaan respon untuk tiap variabel respon farmasetik yang dimasukkan. Umumnya pada formulasi terdapat banyak variabel respon. Hal ini menyulitkan dalam penentuan formula terbaik, karena formula yang baik untuk satu variabel respon, belum tentu formula terbaik untuk variabel respon lainnya. Oleh karena itu diperlukan

optimisasi dari beberapa variabel respon tersebut, untuk mendapatkan satu formula optimal yang memberikan hasil baik pada seluruh respon farmasetik yang diinginkan, walaupun demikian hasil optimisasi masih sangat tergantung pada metode optimisasi yang digunakan.

### **B. Tujuan Penelitian**

Tujuan penelitian ini untuk mendapatkan formula tablet yang optimal menggunakan PPSP sebagai pengikat dan Primojel® sebagai penghancur dengan metode permukaan respon.



## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### A. PRAGELATINISASI PATI SINGKONG PROPIONAT

Untuk memperluas pemanfaatan pati singkong, dilakukan proses modifikasi pati singkong secara fisika dan kimia sehingga dapat meningkatkan fungsi dan sifat fisika-kimia sebagai bahan pembantu dalam sediaan farmasi. Pragelatinisasi pati singkong propionat (PPSP) merupakan hasil modifikasi pati singkong secara fisika dan kimia yang dibuat dengan mereaksikan pragelatinisasi pati singkong dengan asam propionat<sup>(5)</sup>

Proses awal pembuatan pragelatinisasi pati singkong propionat yaitu modifikasi pati secara fisika untuk menghasilkan pragelatinisasi pati singkong (PPS). Apabila granul pati dipanaskan didalam air, maka energi panas menyebabkan granul pati akan mulai membengkak dengan cepat dan menyerap air dalam jumlah yang cukup banyak. Pembengkakan akan menyebabkan granul pecah, perubahan ini terjadi pada suhu gelatinasi dan hasil dari proses gelatinasi bersifat *irreversible*. Untuk menghasilkan pragelatinisasi dilanjutkan dengan proses pengeringan hasil gelatinisasi secara cepat<sup>(6)</sup>.

PPS yang terbentuk selanjutnya dilakukan modifikasi kimia dengan cara esterifikasi yaitu mereaksikan PPS dengan asam propionat. Gugus hidroksil pada PPS tersubstitusi oleh gugus karboksilat dari asam propionat. Reaksi esterifikasi antara gugus karboksilat dan gugus hidroksil pati dilakukan pada media semi air dan dengan proses pemanasan<sup>(7)</sup>.

PPSP yang dihasilkan di laboratorium formulasi sediaan padat Departemen Farmasi FMIPA UI memiliki granul yang berwarna putih agak kecoklatan secara makroskopis. Bentuk partikel yang dilihat menggunakan *scanning electron microscope* memperlihatkan hasil partikel yang tidak beraturan akibat modifikasi fisika dan kimia yang dilakukan. Nilai derajat substitusi diperoleh sebesar 0,0918 yang diukur dengan cara titrasi asam basa secara tidak langsung.

## B. TABLET

Tablet adalah sediaan padat kompak yang dibuat secara kempa cetak dalam suatu bentuk tabung pipih atau sirkuler, kedua permukaan rata atau cembung, mengandung satu zat aktif atau lebih, dengan atau tanpa zat tambahan<sup>(8)</sup>.

Tablet harus merupakan produk menarik (bagus dilihat) yang mempunyai identitas sendiri serta bebas dari serpihan, keretakan, pelunturan/pemucatan, kontaminasi, dan lain – lain; harus sanggup

menahan guncangan mekanik selama produksi, pengepakan, serta harus mempunyai kestabilan kimia dan fisika untuk mempertahankan kelengkapan fisiknya sepanjang waktu<sup>(9)</sup>.

Tablet merupakan sediaan farmasi yang paling banyak tantangannya di dalam mendisain dan membuatnya. Misalnya kesukaran untuk memperoleh bioavailabilitas yang baik dan dapat dipercaya dari obat yang sukar dibasahi dan melarutnya lambat, begitu juga kesukaran untuk mendapatkan kekompakan kohesi yang baik dari zat amorf atau gumpalan. Namun demikian, walaupun obat tersebut baik sifat kempanya, melarutnya, dan tidak mempunyai masalah bioavaibilitas, mendisain dan memproduksi obat tersebut masih penuh tantangan, sebab masih banyak tujuan bersaing dari bentuk sediaan ini. Setiap tindakan atau usaha untuk memperbaiki satu atau rangkaian tujuan dapat saja menurunkan tujuan atau serangkaian tujuan lain.<sup>(9)</sup>

### **C. METODE GRANULASI BASAH**

Granulasi basah merupakan metode yang umum dipakai. Metode ini sangat cocok digunakan untuk zat aktif dan bahan tambahan yang tahan (tidak rusak) terhadap pemanasan dan kelembaban.

Pada metode ini digunakan bahan pembasah atau pelarut pengikat sebagai pengganti pengompakan. Setelah dibasahkan atau diikat dilakukan proses pengayakan basah yang mengubah masa lembab

menjadi kasar. Massa yang telah diayak dikeringkan dengan menggunakan oven dengan tujuan untuk menghilangkan pelarut yang dipakai dan mengurangi kelembaban. Setelah dikeringkan granul diayak kembali, kemudian ditambahkan bahan tambahan yang berfungsi sebagai fase luar. Setelah semua bahan tercampur maka granul siap untuk dicetak menjadi tablet sesuai ukuran yang diinginkan. <sup>(9)</sup>

Kelebihan metode ini adalah dihasilkan campuran massa tablet yang baik, sifat alir meningkat, kompresibilitas meningkat dan kohesivitas meningkat. Adapun kekurangannya adalah membutuhkan banyak peralatan, membutuhkan banyak waktu dan tenaga.

#### **D. EKSIPIEN**

##### **1. Kalsium fosfat dibasa**

Umumnya bahan pengisi dibuat adalah zat inert dan dapat memberikan efek yang signifikan terhadap biofarmasetika, kimia dan fisika <sup>(10)</sup>. Pengisi juga ditambahkan untuk memperbaiki daya kohesi sehingga dapat dikempa langsung atau dapat juga digunakan untuk memperbaiki aliran massa tablet <sup>(11)</sup>. Beberapa dari bahan – bahan tersebut berada dalam bentuk hidrat (kalsium fosfat dan kalsium sulfat berbasa dua). Bahan – bahan yang berbentuk hidrat ini mengandung ikatan air sebagai

kristal, ikatan air ini tidak boleh terlepas dari penyimpanan. Kalsium fosfat dan kalsium fosfat berbasis dua mempunyai keuntungan karena konsentrasi dari kelembaban yang tidak terikatnya rendah, dan afinitas terhadap kelembaban udara rendah. Hal ini adalah ciri yang diperlukan bagi setiap bahan pembantu yang akan dikombinasi dengan obat yang peka terhadap air<sup>(9)</sup>.

## 2. Primojel<sup>®</sup>

Disintegrant berfungsi sebagai penghancur atau bahan yang dapat membantu penghancuran, memecah atau menghancurkan tablet setelah pemberian sampai menjadi partikel-partikel yang lebih kecil sehingga lebih mudah diabsorpsi<sup>(12)</sup>. Bahan penghancur juga ditambahkan untuk memudahkan pecahnya atau hancurnya tablet ketika berkontak dengan cairan saluran pencernaan. Dapat berfungsi menarik air ke dalam tablet, mengembang dan menyebabkan tablet pecah menjadi bagian-bagian<sup>(9)</sup>.

Nama generiknya yaitu *sodium starch glycolate* secara luas digunakan sebagai disintegrant dalam formulasi kapsul atau tablet. Umumnya digunakan pada pembuatan tablet dengan menggunakan metode cetak langsung atau granulasi basah. Konsentrasi yang biasa dipakai antara 2% - 8%. Deskripsi *Primojel<sup>®</sup>* berwarna putih hingga sedikit putih, tidak berbau, tidak berasa, serbuk bebas mengalir. Memiliki granul oval atau berbentuk bola sedikitnya kisaran diameter antara 10-35 um.

Kelarutan sedikit sekali larut dalam etanol (95%), praktis tidak larut dalam air.<sup>(12)</sup>

### 3. Talkum

Pelincir digunakan untuk mengurangi gesekan antara dinding tablet dengan dinding *die* pada saat tablet ditekan keluar. Anti lekat digunakan untuk mengurangi melengket atau adhesi bubuk atau granul pada permukaan punch atau dinding *die*. Pelicin digunakan untuk memacu aliran serbuk atau granul dengan jalan mengurangi gesekan antar partikel<sup>(9)</sup>.

Pada penelitian kali ini akan digunakan talk sebagai pelincir yang dapat juga berfungsi sebagai anti lekat. Konsentrasi yang digunakan adalah 1-5%. Keberadaan talk pada serbuk memiliki dwifungsi yaitu aliran yang baik dan dapat menyerap air (kelembaban) untuk mengurangi cacat pada tablet<sup>(13)</sup>.

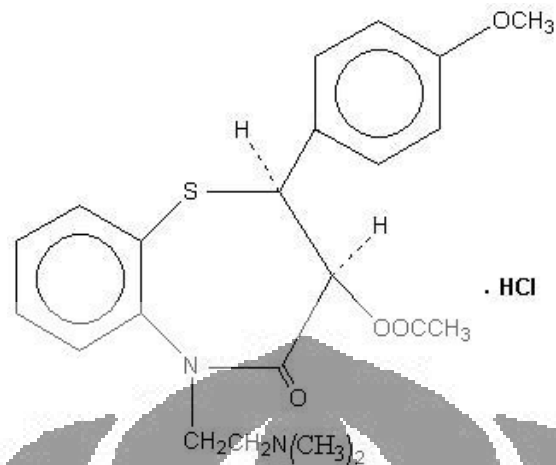
### 4. Magnesium Stearat

Magnesium stearat digunakan secara luas untuk kosmetik, makanan dan formulasi sediaan farmasi. Kegunaan utamanya sebagai pelincir untuk kapsul dan tablet pada batasan konsentrasi 0,25% dan 5,0%. Magnesium stearat stabil dan seharusnya disimpan pada tempat tertutup baik dalam keadaan dingin dan kering<sup>(12)</sup>.



### E. Diltiazem HCl

Diltiazem HCl berupa serbuk kristal putih tidak berwarna; mudah larut dalam air, diklormetan, kloroform; sukar larut dalam alkohol dehidrat. Pada larutan 1% mempunyai pH 4,3-5,3<sup>(14)</sup>. Diltiazem termasuk golongan obat yang memiliki mekanisme penghambat kanal kalsium (*Calcium channel blocker, CCB*) bekerja dengan menghambat masuk ion  $Ca^{2+}$  melewati *slow channel* yang terdapat pada membran sel. CCB terutama bekerja pada otot polos vaskuler menyebabkan dilatasi arteriol dan koroner, otot jantung menimbulkan efek inotropik negatif, nodus AV dan nodus SA menyebabkan hambatan konduksi AV dan denyut jantung. Diltiazem mudah larut dalam lemak sehingga mudah diabsorpsi pada pemberian oral maupun sublingual, dan dieliminasi terutama melalui metabolisme hati, tetapi karena sebagian besar dari dosis oral di metabolisme pada lintasan pertama di hati, maka bioavailabilitas ini tidak begitu tinggi. Dosis untuk angina stabil kronik 180 – 240 mg per hari, dosis untuk angina *Prizmetal* 180 – 360 mg perhari. Efek samping yang utama merupakan kelanjutan dari efek farmakologiknya pada pembuluh darah dan jantung, yakni vasodilatasi berlebih, efek inotropik negatif, depresi konduksi AV dan depresi nodus SA. Efek samping lain pada saluran cerna (mual, muntah, konstipasi dan sebagainya) jarang terjadi<sup>(15)</sup>.



Gambar 1. Rumus struktur diltiazem HCl<sup>(16)</sup>

## F. DISAIN EKSPERIMEN

Statistik mencakup banyak bidang usaha, dan masing – masing merupakan suatu bidang ilmu sendiri. Tehnik statistik yang paling dapat diterapkan ke eksperimen farmasi dapat dikategorikan secara luas sebagai 1) statistik deskriptif, 2) pengujian hipotesa, 3) estimasi, 4) Desain eksperimen. Desain eksperimen statistik meliputi semua bidang, dan ditampilkan beberapa disain yang biasa digunakan dalam eksperimen farmasi. Disain yang jelek atau tidak adekuat (tidak memadai) dapat mengacaukan suatu percobaan jika percobaan itu tidak dilakukan dengan hati – hati. Analisa statistik tidak menghasilkan jawaban yang meragukan, dan analisis tersebut juga tidak dapat memperbaiki suatu eksperimen yang buruk. Desain eksperimen yang baik adalah penting<sup>(17)</sup>.

Optimisasi dari formula atau proses adalah penemuan komposisi terbaik yang memungkinkan. Penentuan komposisi semacam itu adalah tugas yang sangat besar kemungkinan tidak mungkin dilakukan, pada umumnya tidak diperlukan, dan dalam prakteknya, optimisasi dipertimbangkan sebagai pencarian hasil yang memuaskan dan pada waktu yang sama, kemungkinan terbaik dalam lingkup pencarian terbatas. Tipe dan komponen formulasi dapat dipilih, menurut pengalaman terdahulu, dari ilmu pengetahuan, atau dengan skrining sistematis. Kemudian proporsi relatif, dan atau total dari eksipien divariasikan untuk memperoleh titik akhir terbaik, atau proses yang dipilih, dan suatu pembelajaran dilakukan dalam menentukan kondisi pengoperasian terbaik untuk memperoleh sifat formulasi yang diinginkan. Skrining sistematis dan faktor yang mempengaruhi pembelajaran berhubungan dekat dengan optimisasi, seringkali pada tahap sekuensial dalam proses pengembangan, dan meliputi metode disain eksperimental yang bersifat statistik<sup>(18)</sup>

Hal yang perlu diperhatikan dalam menentukan daerah disain eksperimental :

- Bentuk daerah eksperimen

Bentuk yang paling sering ditemui adalah sferis, rancangan untuk daerah sferis terdiri dari satu titik atau lebih sferis atau hipersferis konsentris. Ada situasi dimana secara teknis, fisikokimia

atau alasan ekonomi, total daerah yang harus dipertimbangkan ditentukan oleh batas masing – masing faktor dan berbentuk kubus. Rancangan eksperimental dengan bentuk kubus lebih dipilih dibandingkan dengan struktur sferis.

- Jumlah level

Beberapa faktor yang mungkin mengambil sejumlah besar level dengan berbagai harga tanpa menyulitkan eksperimen. Faktor – faktor ini mungkin berupa persentase dari zat tambahan, misalnya; air. Faktor – faktor lain, meskipun kuantitatif, berkesinambungan dan terkendali mungkin tidak mudah untuk disesuaikan.

- Daerah eksperimen terbuka dan tertutup

Daerah eksperimen dapat terbuka maupun tertutup. Hal ini mungkin setelah terlengkapinya penelitian peneliti akan kelanjutan dengan memindahkan pusat perhatian area sekitarnya, atau bahkan ke daerah yang cukup terpisah dari penelitian awal. Pada optimisasi, biasanya diketahui bahwa daerah optimum muncul pada ujung atau bahkan bagian luar dari wilayah awal yang terpilih. Kesimpulannya antara lain ekstrapolasi, dari presisi yang buruk dan tidak dapat dipercaya membutuhkan eksperimen lebih lanjut. Beberapa strategi diusulkan seperti ekstrapolasi, dan pada beberapa kasus percobaan dilakukan pada tahap sebelumnya dapat digunakan kembali, dan disatukan dengan rancangan yang baru.

Langkah dalam penelitian RSM, tahap yang telah dicapai dimana RSM dapat digunakan, keuntungan penelitian dapat diperoleh. Pemilihan rancangan untuk RSM dapat dibarengi dengan keinginan untuk menggunakan data eksperimen yang tersedia. Ada pendapat mengelompokkan rancangan eksperimen untuk penelitian RSM dalam tiga kategori.

- Rancangan eksperimen yang dibangun dengan menggabungkan rancangan faktorial (dimana fase pendahuluan menjadi faktor atau kemungkinan dalam pembelajaran skrining)
- Rancangan eksperimen yang terdiri dari "*simplex*" (segitiga equilateral, tetrahedral regular, dsb) dalam struktur dasar yang sering digunakan dimana pusat dan daerah yang diharapkan disesuaikan atau ditukar dengan faktor ruang selama penelitian.
- Rancangan eksperimen yang tidak mempunyai sub struktur dasar, dan yang tidak dapat digabungkan dengan penelitian sebelumnya, meski hanya sebagian.

Hal – hal yang mempengaruhi pemilihan rancangan :

- Tidak mungkinnya melakukan eksperimen pada waktu bersamaan karena kurangnya bahan baku atau alasan lain, termasuk kemungkinan adanya efek hambatan.

- Kemungkinan melakukan eksperimen dalam jumlah yang sangat terbatas, dengan alasan waktu dan biaya.
- Kemungkinan untuk menetapkan model yang tidak lengkap (tidak ada batas tertentu) <sup>(19)</sup>.

### G. OPTIMISASI DENGAN METODE PERMUKAAN RESPON

RSM sering digunakan dalam penelitian dan pengembangan dalam dunia industri untuk :

- Optimisasi proses untuk formulasi, untuk memperbesar atau memperkecil satu atau lebih respon hingga diperoleh rentang yang mencukupi.
- Melakukan simulasi dengan persamaan model.
- Memperoleh proses atau hasil dengan sifat (respon) dalam rentang yang ditetapkan.
- Memahami proses dengan lebih baik, meliputi pengembangan, skala besar dan transfer proses dan formulasi.
- Memplot respon.

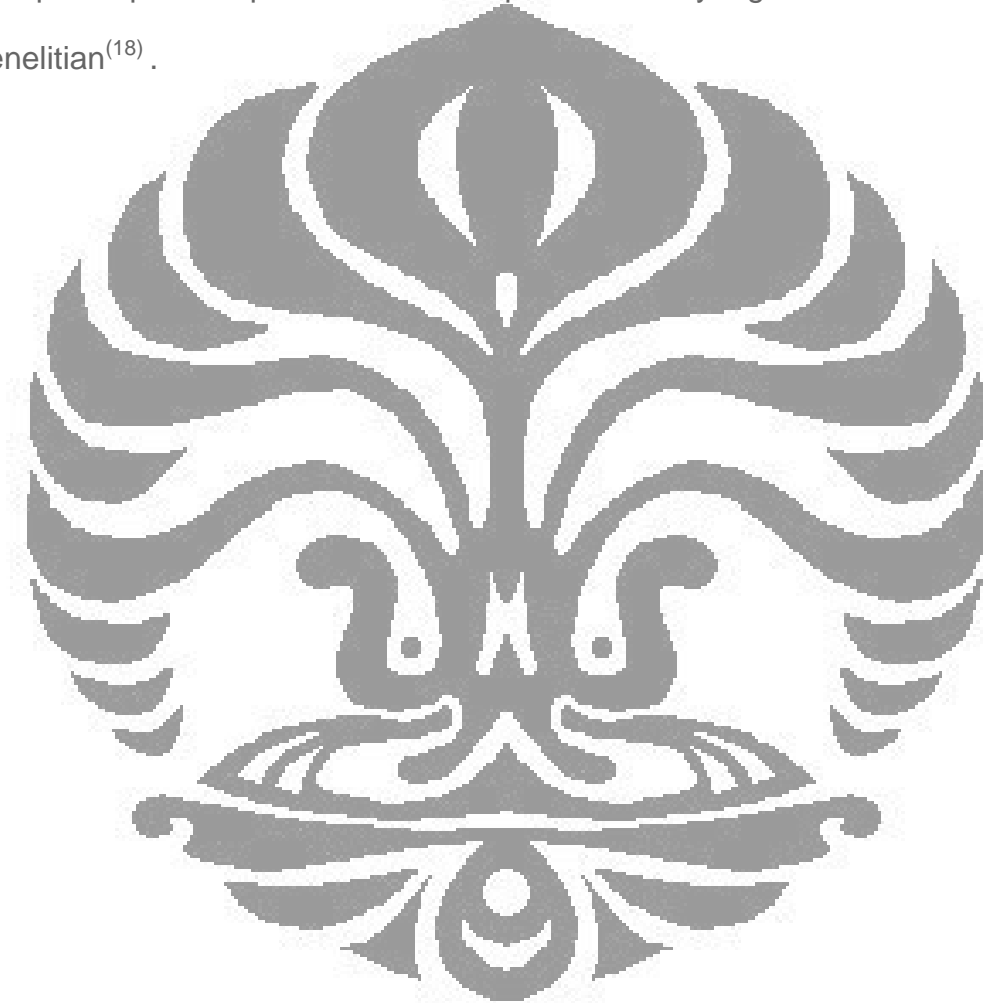
Tujuan yang lain mungkin untuk mencari kondisi dimana hasil dari proses tidak peka terhadap variasi proses, proses ini harus kuat. RSM memiliki karakteristik yang khas yang membedakan dengan skrining dan pembelajaran faktor. Selain memperkirakan pengaruh masing –

masing variabel secara langsung, dengan RSM dapat ditentukan koefisien pada persamaan model untuk respon dan memetakan respon terhadap keseluruhan daerah eksperimental pada bentuk permukaan. Pemetaan respon ini ditunjukkan dengan menjelaskan menggunakan model persamaan. Persamaan ini menjelaskan respon yang berkaitan dengan variabel fungsi yang normalnya bersifat kuantitatif dan berkesinambungan. Fungsi ini kemudian dapat divisualisasikan menggunakan kontur plot atau diagram tiga dimensi. Model harus memprediksi keseluruhan daerah dan harus tervisualisasi validasi lebih diperlukan daripada skrining atau faktor rancangan penelitian, dengan waktu dan sumber daya yang tersedia. Model yang paling sering digunakan untuk menjelaskan respon adalah polinomial order satu, dua dan kadang orde tiga. Jumlah koefisien dalam polinomial meningkat dengan cepat dengan jumlah variabel dan derajat model dan jumlah eksperimen yang dilakukan juga meningkat.

Pertimbangan untuk kondisi yang menggunakan RSM :

- Strateginya sering skuensial, daerah respon dianalisa menurut model kompleks yang meningkat.
- Jumlah faktor yang dipelajari biasanya antara 2 – 5 dan dalam beberapa kasus tidak lebih dari 7<sup>(19)</sup>.

Nilai yang diharapkan (*Desirability*) setiap respon berhubungan dengan fungsi yang diharapkan. Jika nilai dari respon adalah optimum, maka nilai yang diharapkan itu 1, dan jika secara keseluruhan tidak dapat diterima, maka nilainya adalah nol. Dengan demikian, harapan untuk setiap respon dapat dikalkulasi pada nilai yang diberikan hasil penelitian<sup>(18)</sup>.





## BAB III

### BAHAN DAN CARA KERJA

#### A. ALAT

Mesin pencetak tablet (TDP Press, China), *friability tester* (Erweka GDT, Jerman), *disintegrator tester* tipe ZT3 (Erweka, Jerman), *hardness tester* (Erweka GDT, Jerman), *flow meter* (Erweka GDT, Jerman), *bulk density tester* (Pharmed, Indonesia), *notebook Compaq versi Pressario V3000 intel core 2 duo*, Program *Response Surface Methodology Design Expert 7.1.4 Trial version* (Stat-Ease, Inc, Minneapolis).

#### B. BAHAN

PPSP (derajat substitusi 0,0918), Talk (Getec-Guanabara, Brazil), Diltiazem HCl (Supriya, India), Primojel<sup>®</sup> (Mingtai Chemical Co.Ltd, Taiwan), Magnesium Stearat (Stabilchem (M) SDN. BHD, Malaysia), Kalsium Fosfat Dibasa (DMV International GmbH, Belanda), dan Aquadest

## C. CARA KERJA

### 1. Formulasi tablet diltiazem HCl

Produk obat dengan zat aktif diltiazem HCl yang berada di pasaran memiliki dosis 30 dan 60 mg. Pada penelitian ini akan dibuat tablet diltiazem HCl dengan dosis 60 mg dan bobot 200 mg secara granulasi basah menggunakan PPSP sebagai pengikat, formulanya adalah sebagai berikut:

Tabel 1. Formula tablet Diltiazem HCl

Formula	PPSP (X1)	Primojel® (X2)	Kalsium Fosfat Dibasa	Diltiazem HCl	Talkum	Mg stearat
	%	%	%	%	%	%
1	2,28	2,85	62,87	30	1,50	0,50
2	8,71	2,85	56,44	30	1,50	0,50
3	2,28	7,14	58,58	30	1,50	0,50
4	8,71	7,14	52,15	30	1,50	0,50
5	5,50	2,00	60,50	30	1,50	0,50
6	5,50	8,00	54,50	30	1,50	0,50
7	1,00	5,00	62,00	30	1,50	0,50
8	10,00	5,00	53,00	30	1,50	0,50
9	5,50	5,00	57,50	30	1,50	0,50
10	5,50	5,00	57,50	30	1,50	0,50
11	1,00	2,00	65,00	30	1,50	0,50
12	10,00	2,00	56,00	30	1,50	0,50
13	1,00	8,00	59,00	30	1,50	0,50
14	10,00	8,00	50,00	30	1,50	0,50

Tabel 2. Contoh formula 9 tablet Diltiazem HCl

Formula 9				
Bets	120	Tablet		
Bobot	200	mg		
Bahan	%	mg	gram	
Diltiazem HCl	30,00	60,00	7,20	
Kalsium fosfat dibasa	57,50	115,00	13,80	
PPSP	5,50	11,00	1,32	
Primojel®	5,00	10,00	1,20	
Talkum	1,50	3,00	0,36	
Magnesium stearat	0,50	1,00	0,12	
Total	100,00	200,00	24,00	

Pembuatan granul tablet diltiazem HCl<sup>(20)</sup> :

- a. Ditimbang diltiazem HCl (7,20 gram), PPSP (1,32 gram), kalsium fosfat dibasa (13,80 gram), magnesium stearat (0,12 gram), Primojel® (1,20 gram) dan talkum (0,36 gram).
- b. Bahan diltiazem HCl dan kalsium fosfat dibasa dicampur sampai homogen.
- c. Kemudian dibuat pengikat PPSP dengan mencampurkan PPSP dalam aquadest 10 ml, aduk hingga terbentuk pasta.
- d. Dimasukkan pasta pengikat PPSP yang sudah dibentuk kedalam campuran bahan diltiazem HCl dan kalsium fosfat dibasa, diaduk hingga terbentuk massa granul yang homogen.
- e. Ayak dengan ayakan mesh 12.
- f. Setelah diayak, granul dimasukkan ke dalam oven dengan suhu  $\pm 50^{\circ}\text{C}$ , bolak-balik hingga pemanasan merata.

- g. setelah itu diayak kembali massa granul dengan mesh 16, kemudian oven kembali hingga didapatkan kadar air yang diinginkan.
- h. Untuk pencampuran akhir ditambahkan talkum, magnesium stearat dan Primojel<sup>®</sup>, kemudian aduk sampai homogen.
- i. Granul siap untuk dicetak dan setelah itu dilakukan evaluasi tablet.

## 2. Evaluasi massa tablet

### a. Indeks Kompresibilitas<sup>(9)</sup>

Sampel 20 gram massa granul dimasukkan dalam gelas ukur 100 ml lalu diukur volumenya (V1). Berat jenis bulk =  $m/V1$ . gelas ukur yang berisi sampel diketuk-ketukan sebanyak 300 kali/menit. Percobaan diulang dengan 300 ketukan kedua untuk memastikan volume sampel tidak mengalami penurunan volume kemudian diukur volumenya (V2). Berat jenis mampat =  $m/V2$

$$\text{Indeks kompresibilitas} = \frac{(\text{BJ mampat} - \text{BJ bulk})}{\text{BJ mampat}} \times 100\%$$

Tabel 3 : kategori indeks kompresibilitas <sup>(21)</sup>

Indeks Kompresibilitas (%)	Kategori
< 10	Istimewa
11 – 15	Baik
16 – 20	Sedang
21 – 25	Cukup Baik
26 – 31	Buruk
32 - 37	Sangat Buruk
>40	Sangat-sangat Buruk

b. Laju alir <sup>(22)</sup>

Sejumlah massa granul dimasukkan kedalam corong *flowmeter* dan diratakan tanpa menekan. Alat dijalankan dan waktu yang diperlukan oleh seluruh sampel untuk mengalir melalui corong dicatat. Laju aliran dinyatakan dalam gram/detik. Laju alir dinyatakan baik jika mengalir tidak lebih dari 10 gram/detik.

c. Sudut istirahat <sup>(9)</sup>

Sejumlah massa granul ditimbang, kemudian tuang perlahan-lahan sampai ke ujung corong. Biarkan mengalir dan ukur sudut istirahatnya dengan menggunakan persamaan :

$$\tan \alpha = \frac{H}{R}$$

Dimana :  $\alpha$  : sudut istirahat

H : tinggi maksimum kerucut

R : jari-jari

Tabel 4. indeks sudut istirahat <sup>(21)</sup>

Sudut diam	Kategori
25 – 30	Istimewa
31 – 35	Baik
36 – 40 – tidak memerlukan bantuan	Sedang
41 – 45 – tergantung kondisi	Cukup Baik
46 – 55 – diperlukan pengadukan, getaran	Buruk
56 – 65	Sangat Buruk
>66	Sangat, sangat Buruk

### 3. Evaluasi sediaan tablet diltiazem HCl

Evaluasi yang akan dilakukan terhadap tablet Diltiazem HCl adalah:

#### a. Penampilan umum

Evaluasi dilakukan dalam melihat penampilan umum tablet dan pengukuran sejumlah perlengkapan seperti ukuran tablet, bentuk, warna, ada tidaknya bau, rasa, bentuk permukaan, konsistensi dan cacat fisik, serta kemudian untuk membaca tanda-tanda pengenalan. <sup>(9)</sup>

b. Kekerasan dan keregasan

Masing-masing 10 tablet dari tiap batch diukur kekerasannya. Kekerasan tablet ditentukan dengan alat *hardness tester*, dengan cara meletakkan sebuah tablet pada alat, tekan start kemudian dilihat pada tekanan berapa tablet tersebut pecah. Satuan kekerasan yang digunakan adalah Kp. Tablet dikatakan memiliki kekerasan yang baik jika memiliki nilai sekitar 4 sampai 7 Kp.

Selain kekerasan tablet, keregasan tablet juga diuji untuk mengetahui kekuatan tablet. Ditimbang 20 tablet yang telah di bebas debukan dan diletakkan didalam alat *Friability tester*, kemudian alat dijalankan selama 4 menit (100 kali putaran) dengan kecepatan putar 25 rpm. Setelah selesai tablet dibersihkan dan ditimbang lagi. Nilai kehilangan berat, lebih kecil dari 0,5 % sampai 1% masih dapat dibenarkan<sup>(9)</sup>

$$\text{Keregasan tablet} = \frac{W_1 - W_2}{W_1} \times 100\%$$

Dimana :  $W_1$  : berat awal tablet

$W_2$  : berat akhir tablet

c. Uji waktu Hancur <sup>(9)</sup>

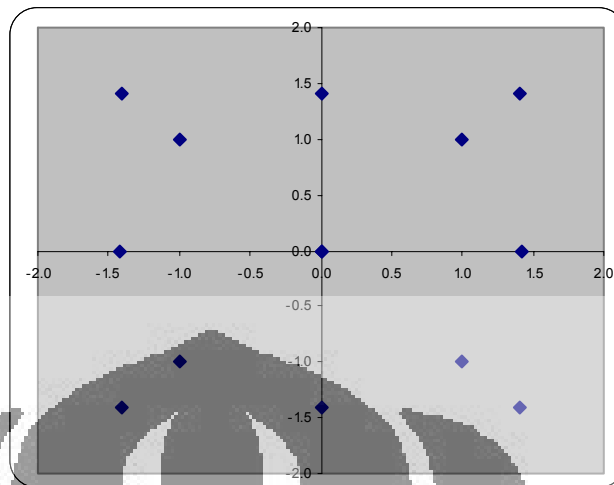
Perlengkapan untuk menguji daya hancur dalam USP menggunakan 6 tabung gelas sepanjang 3 inci yang terbuka dari bagian atas, sedangkan di bagian bawah keranjang ada saringan ukuran 10 *mesh*. Untuk menguji waktu hancur tiap tabung diisi oleh satu tablet, kemudian keranjang diletakkan dalam bekker berisi satu liter air, cairan lambung buatan, atau cairan usus buatan pada pada  $37^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ . Keranjang itu bergerak turun naik dan tablet harus tetap berada 2,5 cm dari permukaan atas cairan dan 2,5 cm dari dasar beker. Gerakan turun naik keranjang berisi tablet diatur oleh sebuah motor yang bergerak sepanjang 5 sampai 6 cm pada frekuensi 28 sampai 32 kali per menit.

Agar syarat USP terpenuhi tablet harus hancur dan semua partikel harus dapat menembus saringan mesh 10 dalam waktu yang ditentukan. Bila ada satu atau lebih tablet yang tidak hancur sempurna maka percobaan diulangi dengan 12 tablet lainnya. Kebanyakan tablet memiliki waktu hancur 5 sampai 30 menit.

#### 4. Disain eksperimen

Disain eksperimen yang dipakai dalam penelitian ini menggunakan model *spheric experimental design*. Konsentrasi minimum terletak pada titik -1,4 dan konsentrasi minimum terletak pada titik 1,4.





Gambar 2. Model *Spheric Experimental Design*

Berikut ini adalah disain eksperimen dengan 14 formula tablet diltiazem HCL dengan berbagai variasi konsentrasi PPSP dan Primojel®.

Tabel 5. Desain eksperimen formulasi tablet diltiazem HCl

Formula	PPSP X1	PPSP %	Primojel®. X2	Primojel®. %
1	-1,0	2,28	-1,0	2,85
2	1,0	8,71	-1,0	2,85
3	-1,0	2,28	1,0	7,14
4	1,0	8,71	1,0	7,14
5	0,0	5,50	-1,4	2,00
6	0,0	5,50	1,4	8,00
7	-1,4	1,00	0,0	5,00
8	1,4	10,00	0,0	5,00
9	0,0	5,50	0,0	5,00
10	0,0	5,50	0,0	5,00
11	-1,4	1,00	-1,4	2,00
12	1,4	10,00	-1,4	2,00
13	-1,4	1,00	1,4	8,00
14	1,4	10,00	1,4	8,00

## 5. Pengolahan data eksperimen <sup>(23)</sup>

Pengolahan data eksperimen menggunakan program *Design Expert 7.1.4* versi trial terjadi dalam beberapa tahap yaitu :

### a. Mendisain CCD (*Central Composite Design*)

Metode yang digunakan adalah metode permukaan respon, selanjutnya dilakukan penentuan jumlah faktor, jumlah sampel dan dilakukan penentuan nama serta jumlah respon eksperimental.

### b. Memasukkan data eksperimen

Sebelum didapatkan keluaran berupa bentuk gambar kontur serta permukaan respon diperlukan memasukkan data - data eksperimen yang selanjutnya akan dilakukan proses analisa oleh program.

### c. Analisis data eksperimen

Analisis data menggunakan program *Design Expert 7.1.4* secara garis besar dilakukan dengan beberapa tahap, mentransformasikan data, *fit summary*, penentuan model (*f(x) model*), analisis statistik anova, diagnosis dan terakhir keluaran tampilan berupa bentuk gambar kontur serta permukaan respon.

Proses Transformasi dilakukan untuk memilih macam proses transformasi. Data eksperimen aktual ditransformasikan dan kemudian dilakukan proses *fit summary* untuk mengevaluasi model *response surface methodology (RSM)* dari berbagai dalam bentuk model – model

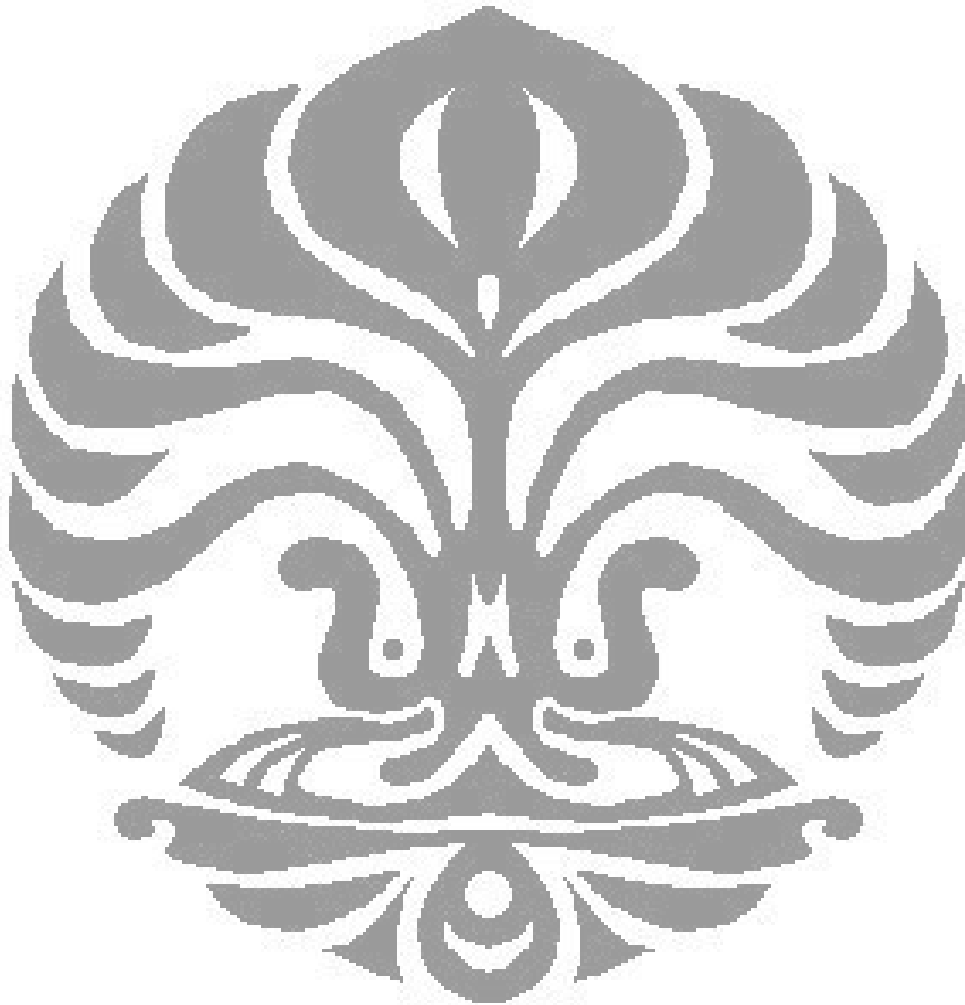
persamaan yang dicoba, setelah itu dipilihlah model yang terbaik dan signifikan untuk digunakan. Penilaian untuk model terbaik berdasarkan nilai probabilitas, *R – squared*, *Adjusted R-Squared*, nilai *predicted R-Squared*, dan model persamaan regresi yang mengikutinya.

Setelah didapatkan model yang tepat dari setiap respon, tahap selanjutnya menguji model tersebut dengan uji statistik Anova (*analysis of variance*). Data eksperimental selanjutnya dilakukan diagnosis untuk mengevaluasi model yang terbaik untuk ditransformasikan dalam bentuk evaluasi grafis. Hasil evaluasi diagnosis dapat diketahui nilai korelasi dan pola sebaran plot, misalkan sebaran plot prediksi vs aktual.

#### **d. Optimisasi**

Optimisasi dilakukan untuk mendapatkan kisaran nilai optimum pada ketiga nilai variabel respon. Sebelum dilakukan optimisasi terlebih dahulu dibuat tujuan (*goal*) respon tersebut, untuk optimisasi tujuan respon batasan (*in range*) dibuat kisaran nilai respon evaluasi kekerasan tablet konvensional antara 4 – 7 Kp, kisaran untuk keregasan 0 – 1%, kisaran waktu hancur kurang dari 15 menit. Hasil data optimisasi yang didapatkan berupa data kisaran nilai optimum dengan nilai *desirability* 1 menyatakan nilai kesempurnaan, dan gambar *overlay plot* kontur dan permukaan respon. Selain itu dilakukan juga untuk optimisasi tujuan respon maksimum-minimum yang berdasarkan nilai maksimum dan minimum respon. Kekerasan dengan parameter maksimum, keregasan

dan waktu hancur memakai parameter minimum agar didapat satu titik optimum.



## BAB IV

### HASIL DAN PEMBAHASAN

#### A. HASIL

##### 1. Evaluasi massa tablet diltiazem HCl

Evaluasi massa tablet meliputi laju alir, indeks kompresibilitas dan sudut istirahat. Hasil evaluasi laju alir menunjukkan nilai yang baik, hasil evaluasi indeks kompresibilitas berada dalam kategori baik dan istimewa, sedangkan untuk hasil evaluasi sudut istirahat menunjukkan kategori istimewa. Evaluasi massa tablet dari beberapa formula tertera pada Tabel 6 dan Gambar 3.

##### 2. Evaluasi tablet diltiazem HCl

Evaluasi tablet yang dilakukan meliputi penampilan tablet, kekerasan, keregasan dan waktu hancur tablet. Penampilan tablet untuk seluruh formula baik tidak terdapat cacat dan *capping*. Evaluasi kekerasan, keregasan dan waktu hancur terdapat beberapa formula yang tidak memenuhi persyaratan, hal itu dapat dilihat pada Tabel 7.

##### 3. Pengolahan data

###### a. Analisis data

Data eksperimen yang telah di analisis menghasilkan gambar kontur dan permukaan respon untuk masing – masing respon sebelum dilakukan optimisasi menunjukkan persamaan polinomial non linear, untuk kekerasan

dan waktu hancur mengikuti persamaan kuadratik dan pada keregasan mengikuti persamaan kubik, hasil proses uji statistik dari program *Design Expert 7.1.4* terdapat pada lampiran. Selain itu didapatkan juga hasil gambar sebaran plot antara prediksi vs aktual terdapat pada Gambar 24 – 26. Penunjukkan gambar kontur dan permukaan respon bisa dilihat pada Gambar 7 – 12.

#### b. Optimisasi

hasil optimisasi untuk ketiga variabel respon tersebut yang berupa *overlay plot* contour dapat dilihat pada Gambar 13 menunjukkan daerah optimum dan gambar kontur *desirability* yang mengikutinya pada gambar 15.

## B. PEMBAHASAN

### 1. Evaluasi massa tablet diltiazem HCl

#### a. Indeks kompresibilitas

Indeks kompresibilitas pada 14 formula termasuk dalam kategori istimewa dan baik, secara teori makin meningkat kemampuan untuk dikempa suatu serbuk atau granul makin kurang daya mengalirnya<sup>(10)</sup>. Hasil laju alir tersebut berkorelasi dengan keseragaman bobot tablet dari masing – masing formula bila dilakukan pencetakan.

#### b. Laju alir

Serbuk – serbuk farmasi secara luas bisa digolongkan sebagai mengalir bebas atau tidak mengalir bebas (kohesif). Kebanyakan aliran

dipengaruhi secara nyata oleh perubahan dalam ukuran partikel, kerapatan, muatan elektrostatis, dan lembab yang terabsorpsi, yang mungkin timbul dari pemrosesan atau formulasi<sup>(19)</sup>. Hasil evaluasi laju alir seluruh formula dengan kategori mengalir dengan baik memungkinkan granul memiliki sifat mengalir bebas dengan gaya kohesifitas yang lemah.

### c. Sudut istirahat

Sudut istirahat merupakan bagian dari cabang ilmu yang mempelajari karakteristik sifat alir zat padat, sudut istirahat menggambarkan hubungan gaya friksi interpartikel atau ketahanan untuk bergerak antar partikel<sup>(18)</sup>.

Sudut istirahat dipengaruhi oleh gaya kohesi, bentuk dan ukuran partikel. Saat sejumlah granul di alirkan dalam corong maka akan terbentuk tumpukan serbuk setelah terjadi kesetimbangan antara gaya gravitasi dengan friksi antar partikel. Bahan yang tidak kohesif dan mudah mengalir akan menyebar membentuk tumpukan yang lebih rendah dengan sudut yang lebih rendah pula. Evaluasi seluruh formula didapatkan masih dalam kategori istimewa, Hal ini dapat dilihat pada Gambar 3. Sehingga dalam proses pencetakan dipastikan tidak akan bermasalah pada aliran bahan yang akan keluar dari *hopper*<sup>(9)</sup>.

## 2. Evaluasi tablet diltiazem HCl

Evaluasi fisik tablet diltiazem HCl dilakukan dengan melihat penampilan fisik dilakukan secara visual, hampir seluruh formula keadaan tablet baik tidak menunjukkan cacat dan *capping*. Tablet berukuran dengan diameter 8 mm dan ketebalan  $\pm 2,75$  mm, berbentuk datar (*flat*) konstan. Hal

tersebut disebabkan pada saat proses pencetakan dilakukan penimbangan pertablet baru kemudian dicetak dan tekanan yang dipakai adalah konstan. Setelah itu baru dilakukan evaluasi kekerasan, keregasan dan waktu hancur yang akan dibahas pada analisis data dan optimisasi.

### 3. Pengolahan data

#### a. Analisis data

##### 1. Kekerasan

Pada konsentrasi PPSP 1 % terjadi nilai kekerasan yang tidak memenuhi syarat untuk tablet konvensional yaitu dibawah 4 Kp lihat pada Tabel 5, hal ini mengindikasikan bahwa PPSP 1% dalam formula tidak bisa menjadi batas minimum untuk penggunaan formula ini.

Nilai korelasi dan gambar pengaruh interaksi PPSP dan Primojel<sup>®</sup> terhadap respon kekerasan, kedua faktor menunjukkan bahwa PPSP dengan nilai korelasi 0,975 memberikan pengaruh dominan terhadap proses kekerasan sebab mendekati nilai korelasi sempurna yaitu 1,0 sedangkan Primojel<sup>®</sup> hanya memberikan efek korelasi yang sangat lemah hanya 0,005 hal ini menunjukkan bahwa PPSP memiliki daya kohesifitas yang baik untuk mengikat semua partikel bahan aktif dan bahan tambah lainnya, gambar nilai korelasi terdapat pada Gambar 18-19.

Interprestasi hasil gambar permukaan respon kekerasan membentuk persamaan non linear polinomial kuadrat. Nilai dengan memperhatikan dari beberapa model regresi yang memiliki nilai standar deviasi rendah tetapi memiliki nilai *adjusted R-Squared* dan *predicted R-*



*squared* yang maksimal pada data kesimpulan model statistik (*model summary statistics*) di lihat pada Lampiran 1. Nilai *R-Squared* sebesar 0,9895 dan nilai *predicted R-squared* 0,9566 pada kekerasan keadaan tersebut dapat terlihat pada Gambar 24 menggambarkan sebaran plot yang saling mendekati garis. Bentuk kurva kuadratik yang hampir parabola cukup mengindikasikan korelasi dominan dari PPSP dari tiap peningkatan konsentrasinya terdapat pada Gambar 10. Sifat fungsional PPSP yang merupakan polimer memiliki kekuatan gel dan dapat digunakan sebagai matrik menentukan tingkat keefektifan yang baik sebagai pengikat. Faktor penentu utama kekuatan tablet dan granul dipengaruhi kemampuan terbasahnya substrat oleh pengikat, kohesi pengikat, dan adhesi pengikat-substrat<sup>(24)</sup>. Matrik mampu mengikat bahan – bahan dengan baik saat dicampurkan, terlebih bahan tersebut memiliki tingkat kelarutan yang baik dengan matrik, diltiazem HCl (substrat) yang bersifat polar mampu terikat dengan baik ke dalam matriks tersebut.

## 2. Keregasan

Selain nilai evaluasi kekerasan, suatu keregasan suatu tablet juga merupakan bagian yang digunakan untuk mengetahui kekuatan tablet terhadap benturan dan guncangan saat proses transportasi, dengan nilai batas keregasan 0 – 1,0% untuk tablet konvensional. Hasil percobaan eksperimental pada seluruh formula terdapat nilai keregasan yang tidak memenuhi persyaratan yaitu pada konsentrasi PPSP 1 – 2%, hasil ini tidak berbeda jauh dengan hasil evaluasi eksperimental pada kekerasan,

hal ini juga disebabkan pada konsentrasi tersebut kekuatan pengikatan PPSP lemah terhadap bahan – bahan lainnya sehingga ada beberapa bagian partikel yang tidak terikat sempurna dan saat terjadi gesekan atau guncangan menghasilkan nilai keregasan yang tinggi.

Nilai korelasi kedua faktor menunjukkan bahwa PPSP dengan nilai korelasi  $-0,845$  memberikan pengaruh dominan terhadap kemampuan keregasan, sedangkan Primojel<sup>®</sup> hanya memberikan efek korelasi yang sangat lemah sebesar  $0,089$ . Tanda negatif pada korelasi PPSP menggambarkan keadaan interpretasi berlawanan, maksudnya dengan peningkatan konsentrasi PPSP tidak meningkatkan nilai keregasan, gambar nilai korelasi terdapat pada Gambar 20-21.

Hasil nilai koefisiensi determinasi eksperimental (*R-Squared*) sebesar  $0,9980$  lebih besar dari pada koefisiensi determinasi prediksi (*Pred R-Squared*) sebesar  $0,9544$  memungkinkan keduanya masih memenuhi hubungan koefisiensi determinasi yang kuat sehingga bisa digunakan sebagai model persamaan regresi. Hal ini pun cukup tergambar pada gambaran sebaran plot hubungan prediksi dan aktual Interpretasi hasil gambar kontur dan permukaan respon keregasan membentuk model persamaan non linear kubik, bisa dilihat pada pada Gambar 9 – 10 dan Lampiran 2.

### 3. Waktu hancur

Uji waktu hancur dilakukan pada seluruh formula, terdapat pada formula 12 tidak memenuhi memenuhi persyaratan uji waktu hancur, bisa

dilihat pada Tabel 5 pada konsentrasi PPSP 10% dan Primojel<sup>®</sup> 2,0%. Mekanisme disintegrasi partikel tablet diltiazem HCl pada pengamatan visual saat pengujian yaitu mengembang dan di ikuti secara bersama terkikis secara perlahan – perlahan hingga seluruh massa tablet habis. Gambar permukaan respon dan kontur yang agak landai menggambarkan bahwa peran konsentrasi Primojel<sup>®</sup> memberikan pengaruh lemah dari pada pengaruh kekuatan pengikatan pada PPSP.

Nilai Korelasi dan interpretasi gambar interaksi PPSP dan Primojel<sup>®</sup> terhadap variabel respon waktu hancur pada Gambar 22 – 23 kedua faktor menunjukkan bahwa PPSP dengan nilai korelasi 0,907 terhadap respon waktu hancur memberikan pengaruh yang dominan dalam formula tetapi Primojel<sup>®</sup> cukup memberikan korelasi sebesar - 0,283. Primojel<sup>®</sup> memberikan cukup peran daya hancur tablet walaupun tidak dominan, tanda negatif menggambarkan bahwa peningkatan konsentrasi Primojel<sup>®</sup> tidak memberikan waktu hancur yang meningkat secara signifikan.

Model persamaan regresi non-linear mengikut model non linear kuadratik dengan mempertimbangkan nilai koefisien determinasi prediksi (*predicted R-Squared*) dan koefisien determinasi penyesuaian (*Adjusted R-Squared*) yang maksimal. Dengan nilai koefisien determinasi 0,9059 cukup tergambarkan pada keadaan sebaran plot hubungan prediksi dan aktual yang ada beberapa sampel menjauhi garis, bisa dilihat pada Gambar 26.

b. Optimisasi tiga variabel respon evaluasi tablet

*Software Design Expert 7.1.4* mampu melakukan proses optimisasi dengan banyak variabel respon. Tiga variabel respon evaluasi tablet berupa kekerasan, keregasan dan waktu hancur yang telah di optimisasi berdasarkan parameter batasan (*in range*) dimana masing – masing digabungkan (*overlay plot*) sehingga didapatkan daerah optimum. Hasil optimisasi berdasarkan Gambar 13, didapatkan kisaran konsentrasi optimum PPSP 2,22 – 5,56 % dan Primojel<sup>®</sup> 2,01 – 6,46 untuk variabel respon didapatkan nilai optimum kekerasan 4,76 – 6,90 Kp, nilai optimum keregasan 0,30 – 0,998% dan nilai optimum waktu hancur 11,22 – 14,99 menit pada Gambar 15 dengan nilai *desirability* terbaik yaitu 1.

Terdapat 42 titik prediksi dengan berbagai variasi konsentrasi variabel faktor PPSP dan Primojel<sup>®</sup>, juga variasi nilai variabel ketiga responnya. Data tersebut dapat dilihat pada Lampiran 4. Banyaknya titik prediksi optimum ini, memungkinkan metode permukaan respon dengan program *Design Expert 7.1.4* menjadi alat prediksi yang dapat meminimalkan percobaan eksperimental formulasi yang cukup memakan biaya.

Optimisasi lain dengan tujuan respon maksimum-minimum memakai kekerasan untuk batasan maksimum, keregasan dan waktu hancur memakai batasan minimum didapat satu titik optimum. Hasil optimisasi satu titik tersebut berada dalam nilai konsentrasi PPSP 4,0632 % dan Primojel<sup>®</sup> 6,0268 % dengan nilai respon keregasan

0,4616 %, kekerasan 5,9176 Kp dan waktu hancur 11,6812 menit, hanya saja untuk nilai *desirability* tidak mencapai nilai kesempurnaan yaitu hanya 0,3442 sehingga tingkat kepercayaan untuk hasil prediksi tersebut cukup lemah, dapat dilihat pada Gambar 16. Oleh sebab itu untuk percobaan eksperimental aktual lanjutan dapat juga dipakai hasil optimisasi batasan (*in range*) pada respon dengan dengan mengambil salah satu titik dari 42 titik sesuai yang diinginkan.



## BAB V

### KESIMPULAN DAN SARAN

#### A. Kesimpulan

Hasil optimisasi formula tablet diltiazem HCI berdasarkan tujuan respon maksimum dan minimum didapatkan nilai konsentrasi PPSP 4,06% dan Primojel<sup>®</sup> 6,03% dengan nilai respon keregasan 0,46%, kekerasan 5,92 Kp dan waktu hancur 11,68 menit, serta nilai *desirability* 0,34.

#### B. Saran

Agar digunakan program aplikasi *software* optimisasi lain sebagai pembandingan, seperti program aplikasi ANN (*artificial neural network*).

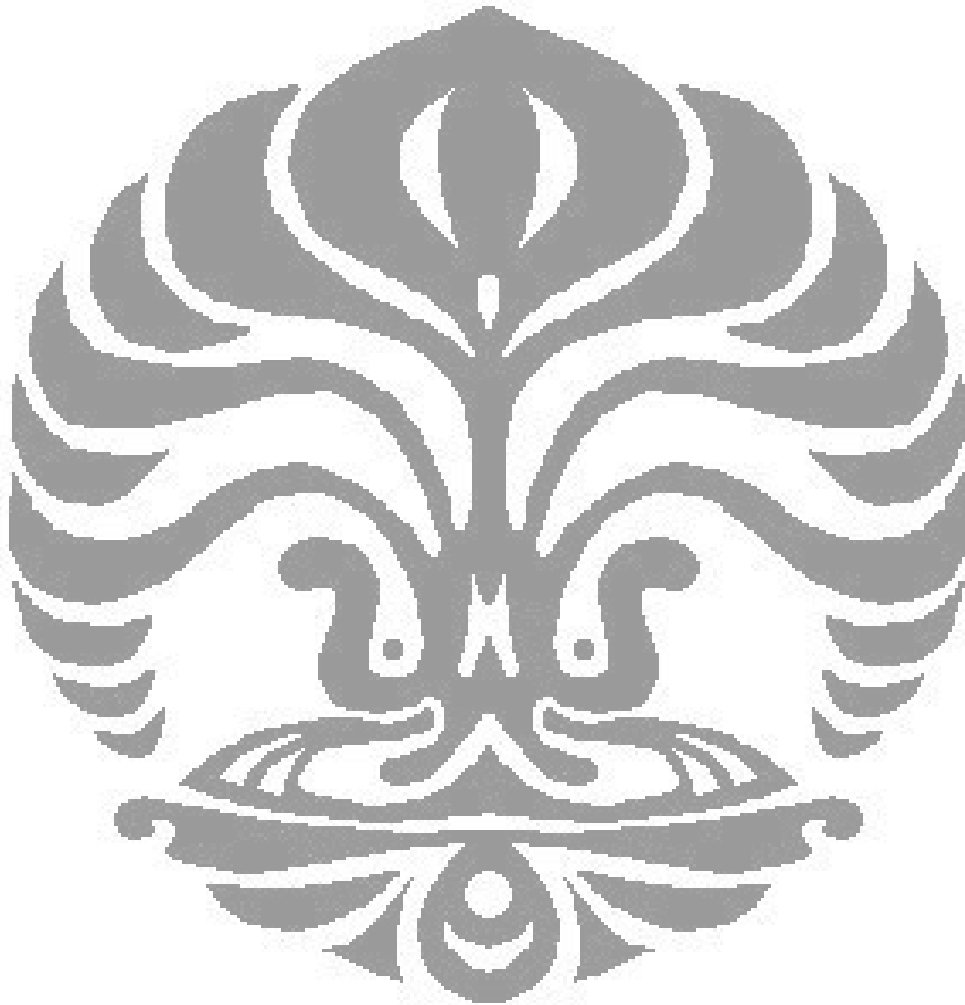
## DAFTAR PUSTAKA

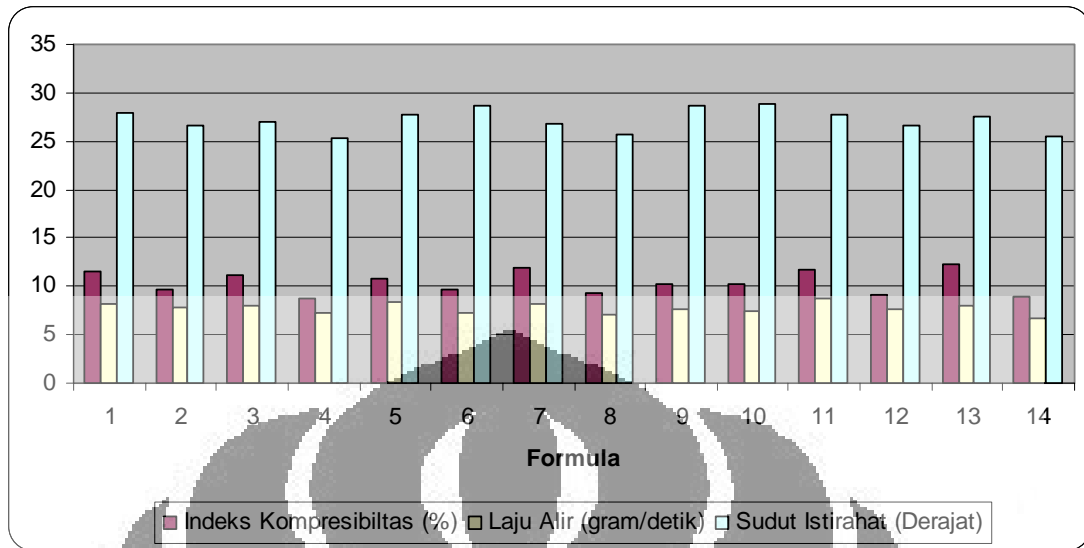
1. Pandjaitan, Clara. 2007. *Karakterisasi Pati Singkong Terpregelatinasi Propionat Sebagai eksipien Dalam Sediaan Farmasi*. Skripsi Program Sarjana. FMIPA UI. Depok
2. Djuang Diniarti, Dwi. 2007. *Pemanfaatan Pregel Pati Singkong Propionat Sebagai Bahan Pengikat Pada Tablet*. Skripsi Program Sarjana. FMIPA UI. Depok
3. Chang Y.C., Lee C.L., Pan T.M 2006. *statistical optimization of media components for the production of Antrodia cinnamomea AC0623 in submerged cultures*. *Aplied Microbiology and Biotechnology*, 72: 654-661
4. Hussain, Ajaz S., Yu, Xuanqiang., Johnson, Robert D. 1991. *Application of Neural Computing in Pharmaceutical Product Development*. Dalam : *Pharmaceutical Research*, Vol. 8, No. 10. 1991. Plenum Publishing Corporation.
5. Wuzburg O.B. 1989. *Introduction of Modified Starch*. Dalam : *Wuzburg O.B Modified Starces : Properties and Uses*. CRC Press Inc Florida : 10-13.
6. Belitz H.D., Grosch W. 1999. *Food Chemistry*. Springer. Germany : 306-307
7. Jarowenko W. 1989. *Acetylated Starch and Miscellaneous Organic Esters*. Dalam : *Wuzburg O.B Modified Starces : Properties and Uses*. CRC Press Inc Florida : 51-73.
8. Anonim. 1979. *Farmakope Indonesia edisi III Departemen Kesehatan RI*, Jakarta :6, 7
9. Banker, Gilbert S., Anderson, Neil R, L., Joseph, BS. 1994. *1989 Tablet dalam : teori dan praktek farmasi industri. Edisi 3*. terjemahan suyatmi S. Jakarta. UI press: 643-703
10. Peck, Garnet E. Baley, George, Banker, Gilbert 1989. *Tablet Formulation and Design in Pharmaceutical Dosage Form : Tablet*. Vol 1 Marcell Dekker, Inc. New York :93

11. Ansel, HC. 1989. *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi*. Edisi keempat. Diterjemahkan oleh : Farida Ibrahim. UI-Press.
12. American Pharmaceutical Association. 2003. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 4<sup>nd</sup> edition. Washington DC. Hal 1, 581, 608, 289, 354
13. Swarbrick, J & J.C. Boylan. 1992. *Lubrication in Solid Dosage Form Design and Manufacture in Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. Vol 9. Marcell Dekker Inc, New York : 101-106
14. Anonim. 2005. *Martindale The Extra Pharmacopeia*. 34<sup>th</sup> edition. Edited by Sean C Sweetman. Pharmaceutical Press, London : 900-902
15. Setiawati, Arini, Suyatna F.D. 2003. *Farmakologi dan Terapi*. Edisi 4. Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran UI. Jakarta : 351 – 358
16. Anonim. 1995. *Farmakope Indonesia* edisi IV Departemen Kesehatan RI, Jakarta :322
17. Bolton, Sanford. 1989 *Penerapan Statistik Dalam Ilmu Farmasi dalam : Lachman L, Liberman HA, Kanig JL, eds. teori dan praktek farmasi industri. Edisi 3. terjemahan suyatmi S. Jakarta. UI press. hal 389-399*
18. Gareth A. Lewis. 2007. *Optimization Methode in Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. Vol 1. Informa Healthcare Inc, New York : 2452 – 2466
19. Lewis, G.A, Mathieu, D, Phan-Tan-Luu, R. 1999. *Response Surface Methodology in Pharmaceutical Experimental Design*. Marcell Dekker: Inc. New York.
20. Bandelin, Fred J. 1989. *Compressed Tablets by Wet Granulation in Pharmaceutical Dosage Form : Tablet*. Vol 1 Marcell Dekker, Inc. New York :136-148
21. US. Pharmacopeia and NF. The Official Compendia of Standard. *USP 30-NF 25 volume 1-2*. The US Pharmacopeia Convention inc. 2007 242 dan 643
22. Fiese Eugene F, A Hagen, Timothy. 1989 *Praformulasi dalam : lachman L, Liberman HA, Kanig JL, eds. teori dan praktek farmasi industri. Edisi 3. terjemahan suyatmi S. Jakarta. UI press. hal 389-399*

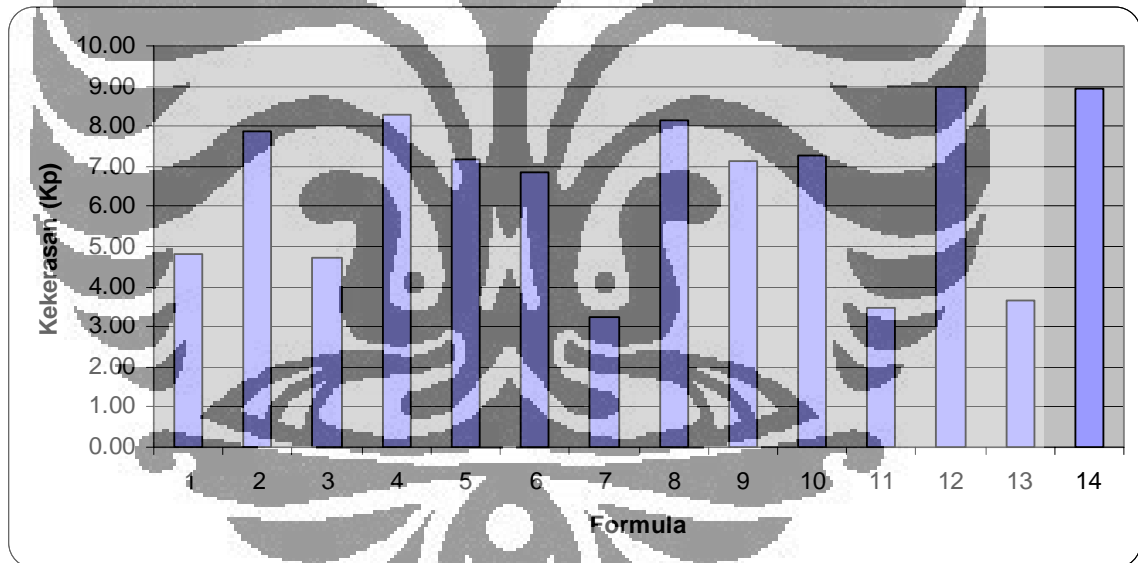


23. Anonim. 2007. *Petunjuk Software Design Expert Versi 7.1.4*. State-Etse Inc, Minnepolis.
24. Parikh, Dilip M., 1997. *Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology*. Atlantik Pharmaceutical Services Inc. Owings Mills, Maryland : 67 – 72

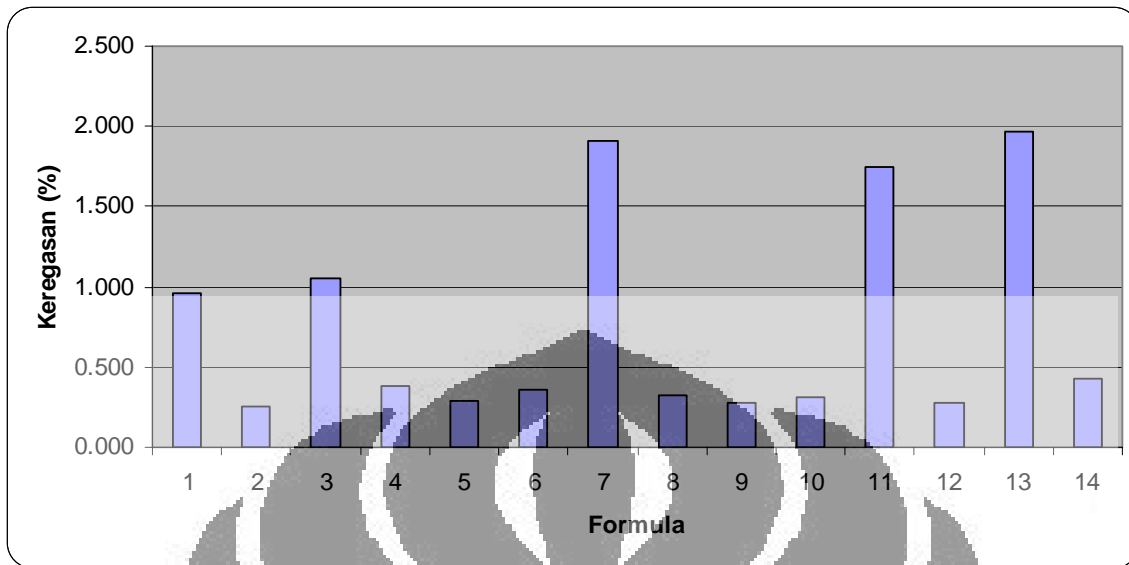




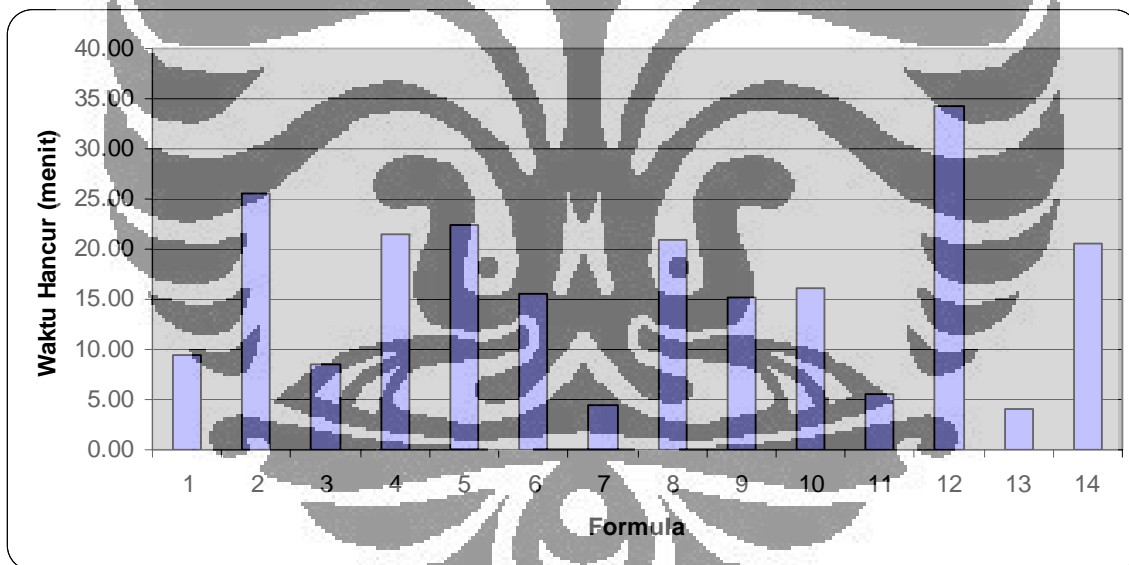
Gambar 3. Evaluasi massa tablet diltiazem HCl



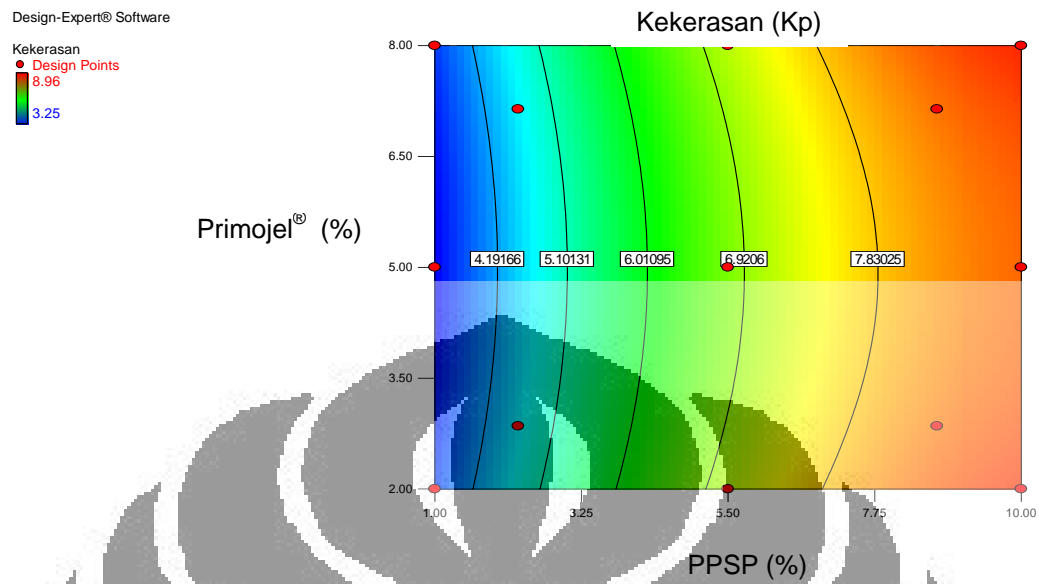
Gambar 4. Evaluasi kekerasan tablet diltiazem HCl



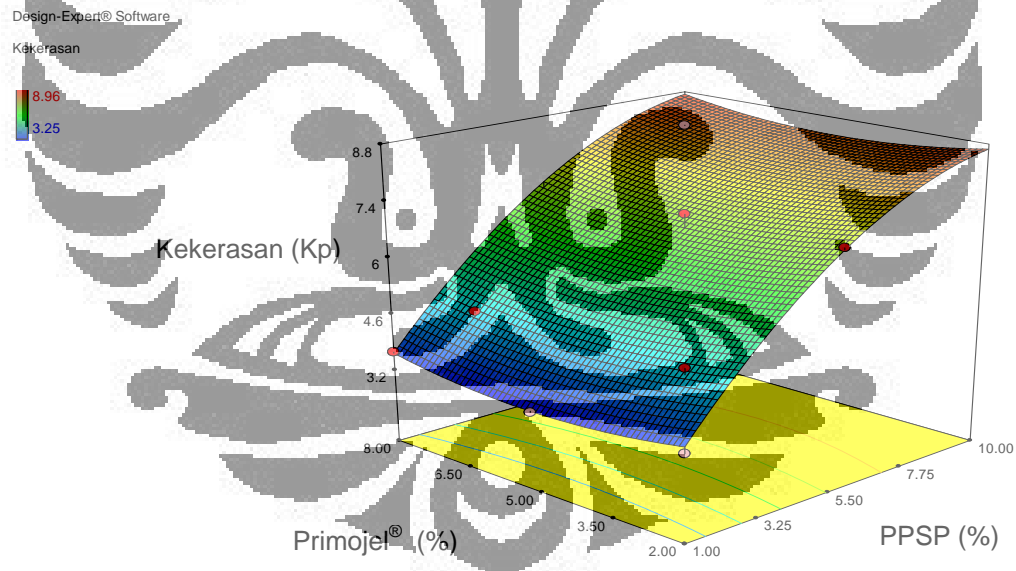
Gambar 5. Evaluasi keragaman tablet diltiazem HCl



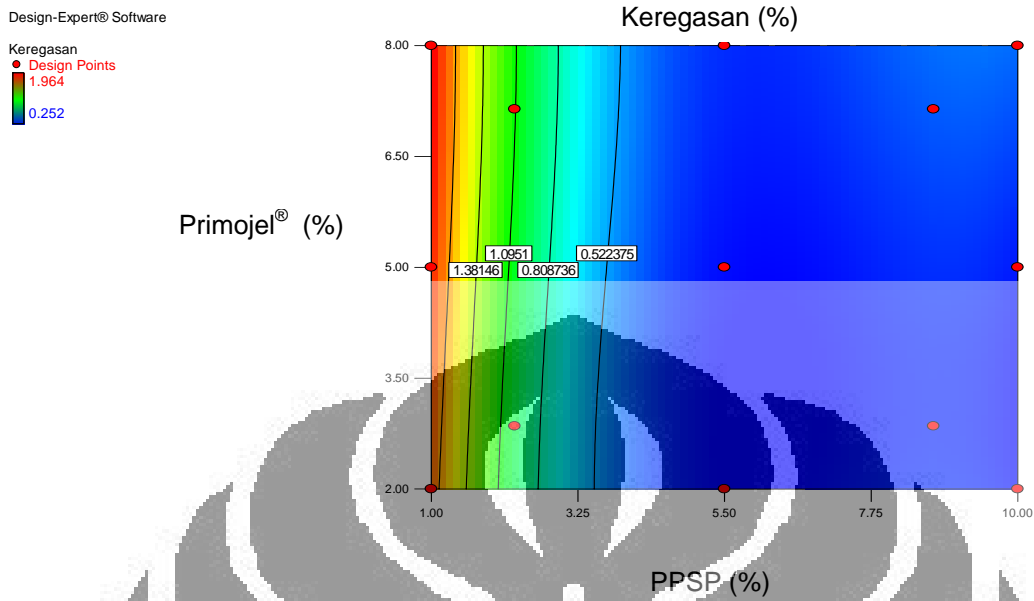
Gambar 6. Evaluasi waktu hancur tablet diltiazem HCl



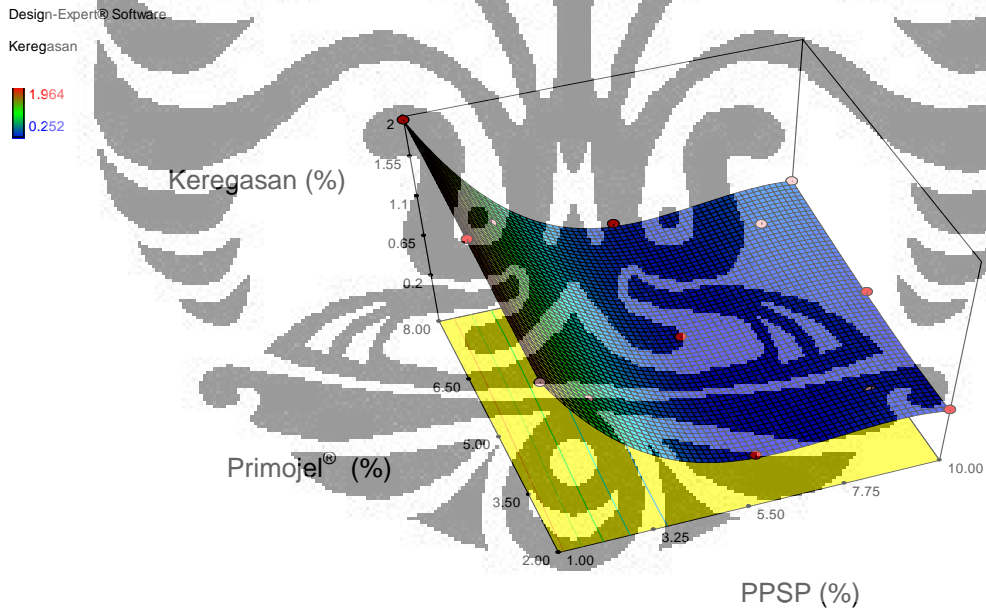
Gambar 7. Plot kontur menggambarkan efek faktor konsentrasi PPSP dan Primojel® terhadap respon kekerasan.



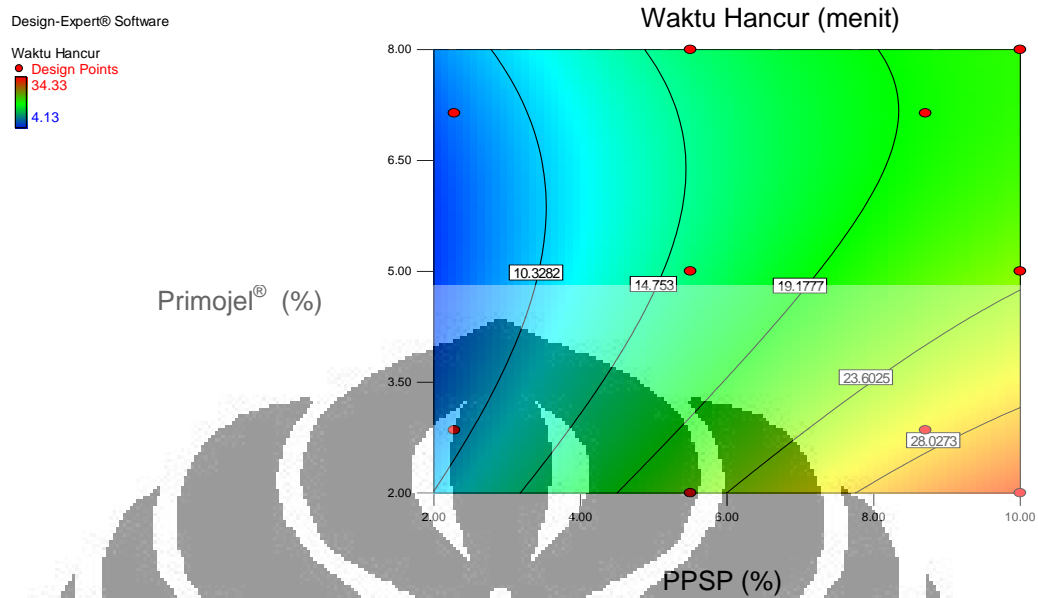
Gambar 8. Permukaan respon menggambarkan efek faktor konsentrasi PPSP dan Primojel® terhadap respon kekerasan.



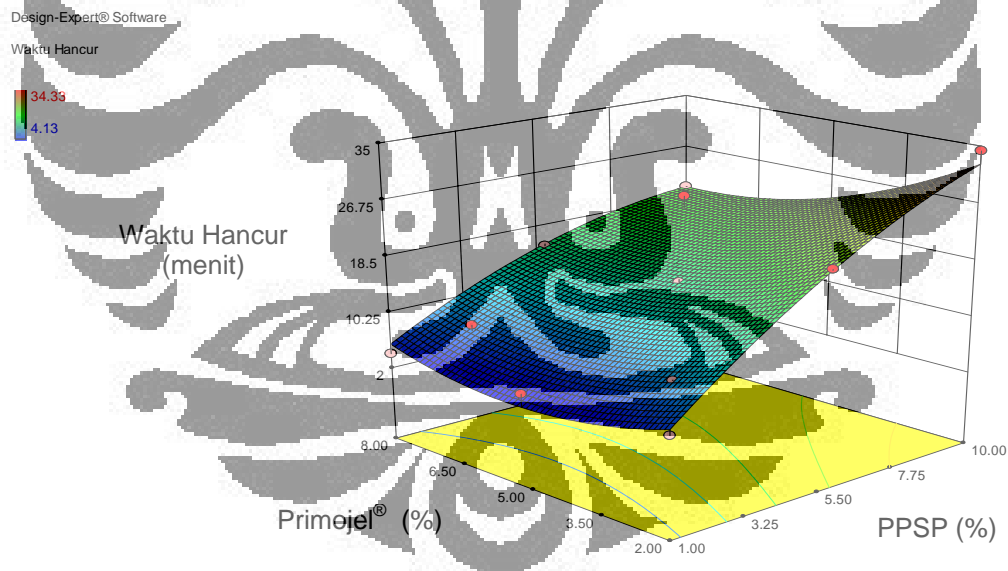
Gambar 9. Plot kontur menggambarkan efek faktor konsentrasi PPSP dan Primojel® terhadap respon keregasan.



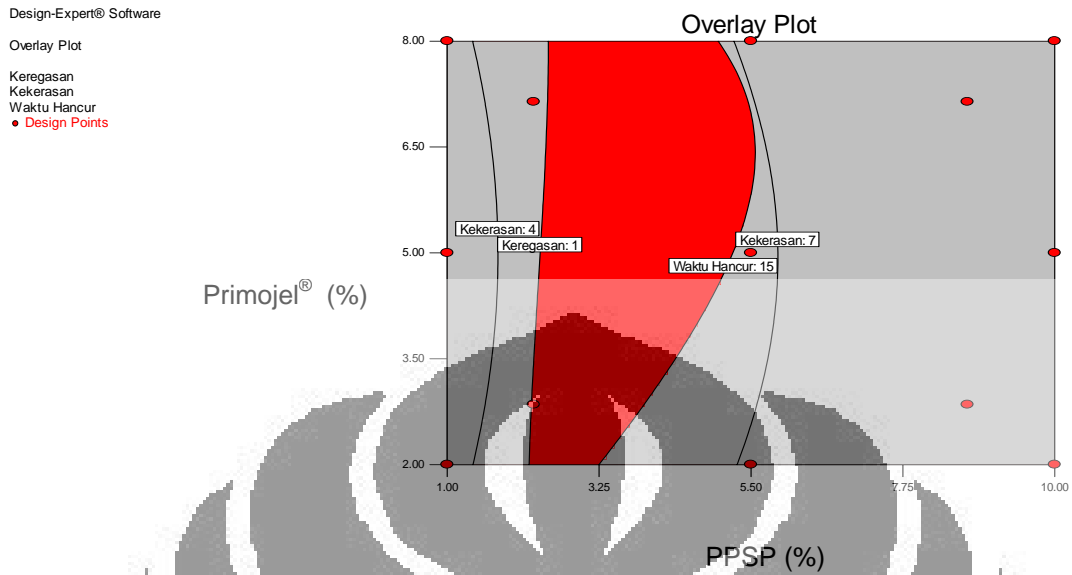
Gambar 10. Permukaan respon menggambarkan efek faktor konsentrasi PPSP dan Primojel® terhadap respon keregasan.



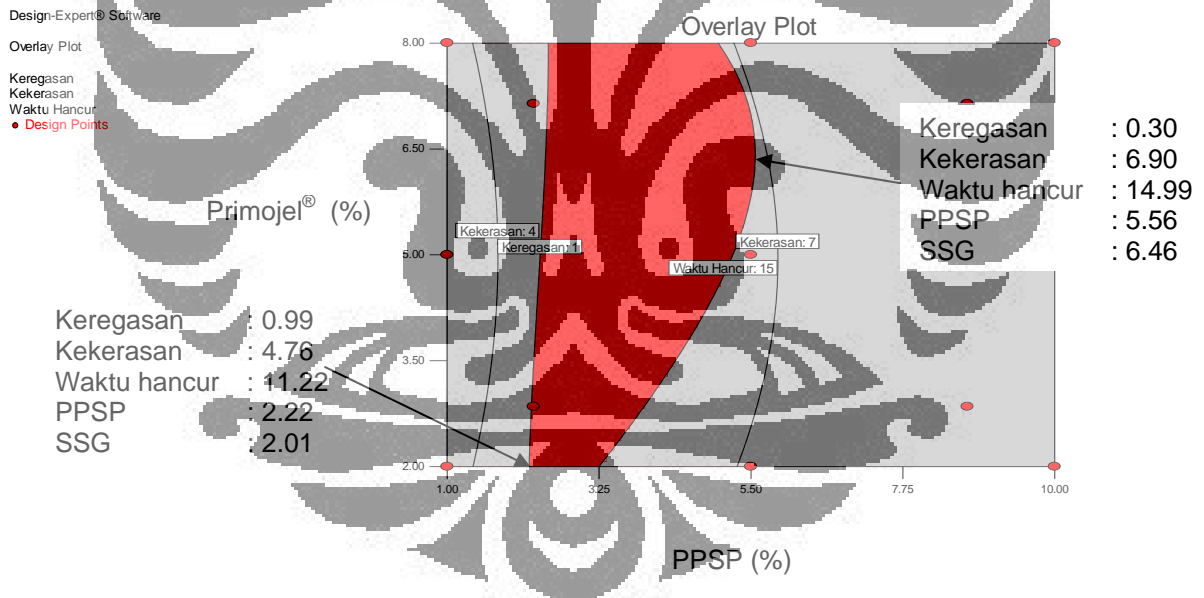
Gambar 11. Plot kontur menggambarkan efek faktor konsentrasi PPSP dan Primojel® terhadap respon waktu hancur.



Gambar 12. Permukaan respon menggambarkan efek faktor konsentrasi PPSP dan Primojel® terhadap respon waktu hancur.

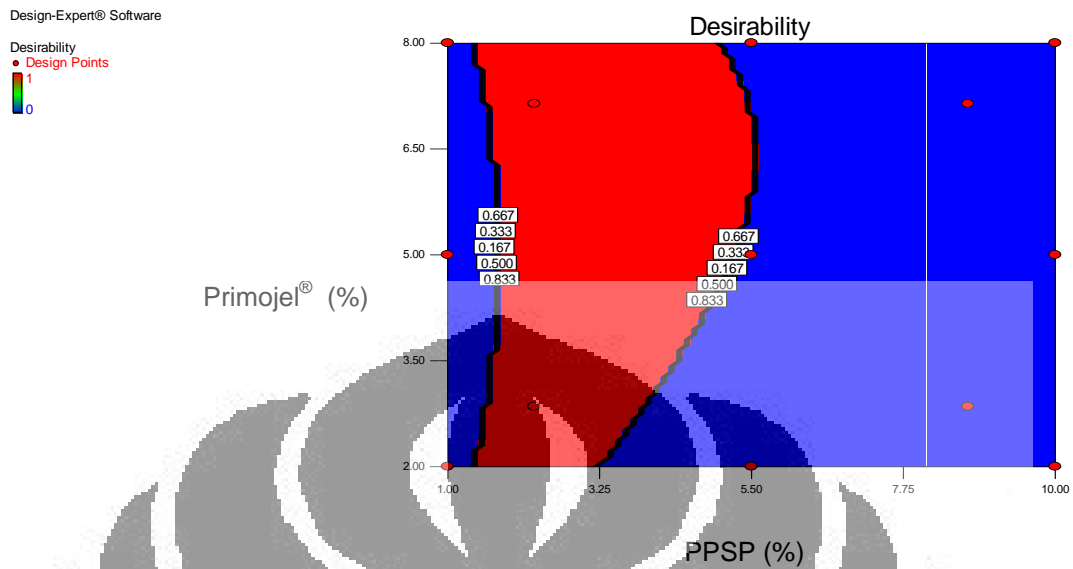


Gambar 13. Plot *overlay* kontur menggambarkan hasil optimisasi tiga variabel respon dengan tujuan (*goal*) respon batasan (*in range*).



Gambar 14. Plot *overlay* kontur menggambarkan hasil optimisasi tiga variabel respon dengan tujuan (*goal*) respon batasan (*in range*) dan nilainya.

Keterangan : daerah arsir warna merah merupakan daerah hasil optimisasi



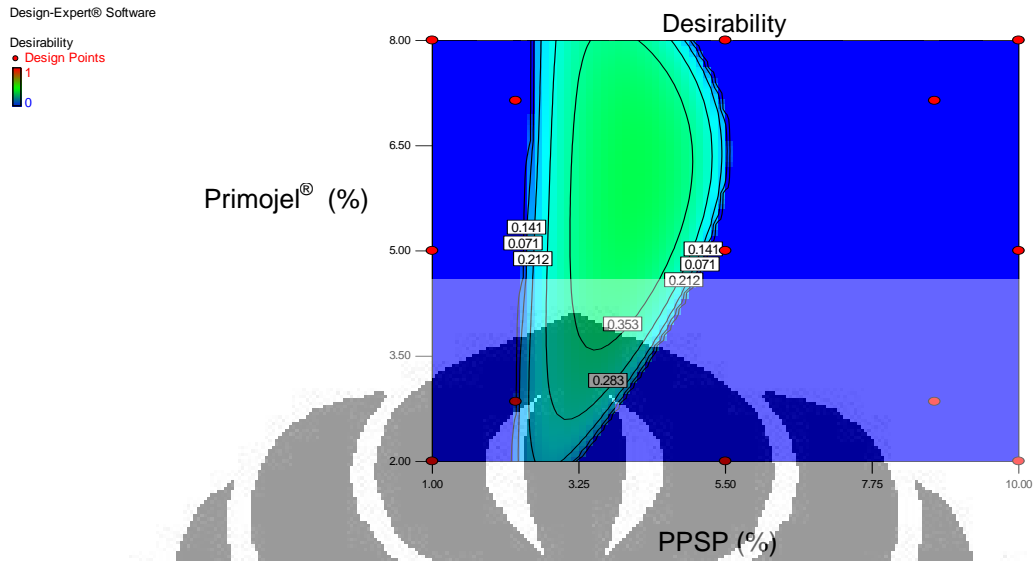
Gambar 15. Kontur *desirability* menggambarkan hasil optimisasi tiga variabel respon dengan tujuan (*goal*) respon batasan (*in range*).



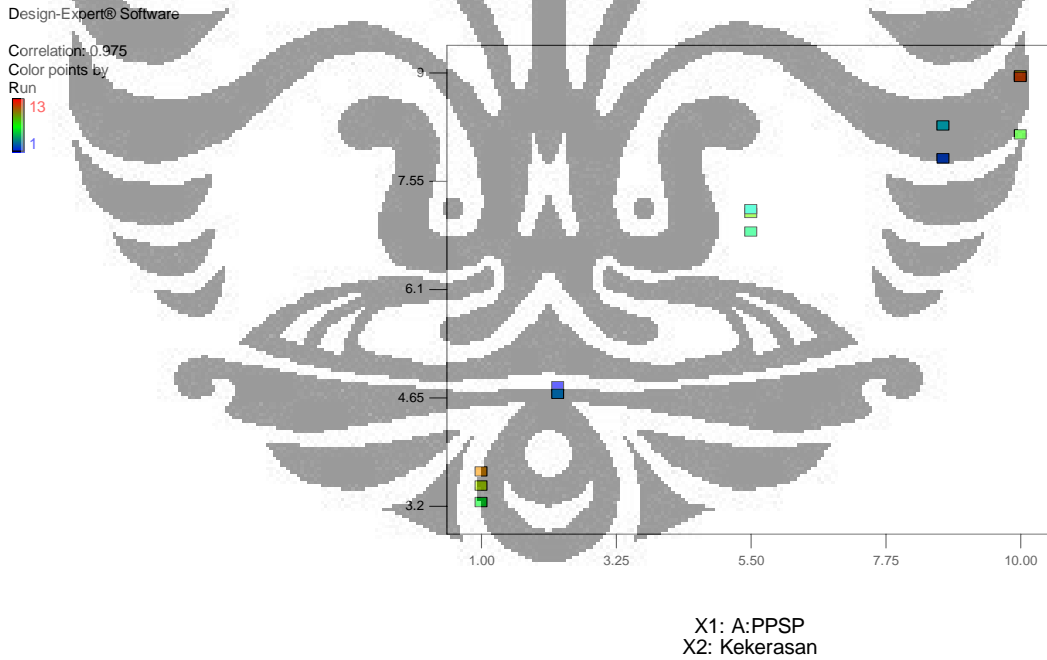
Gambar 16. Plot *overlay* kontur menggambarkan hasil optimisasi tiga variabel respon dengan tujuan (*goal*) respon maksimum-minimum dan nilainya.

Keterangan : satu titik hasil optimisasi dengan tujuan respon maksimum-minimum

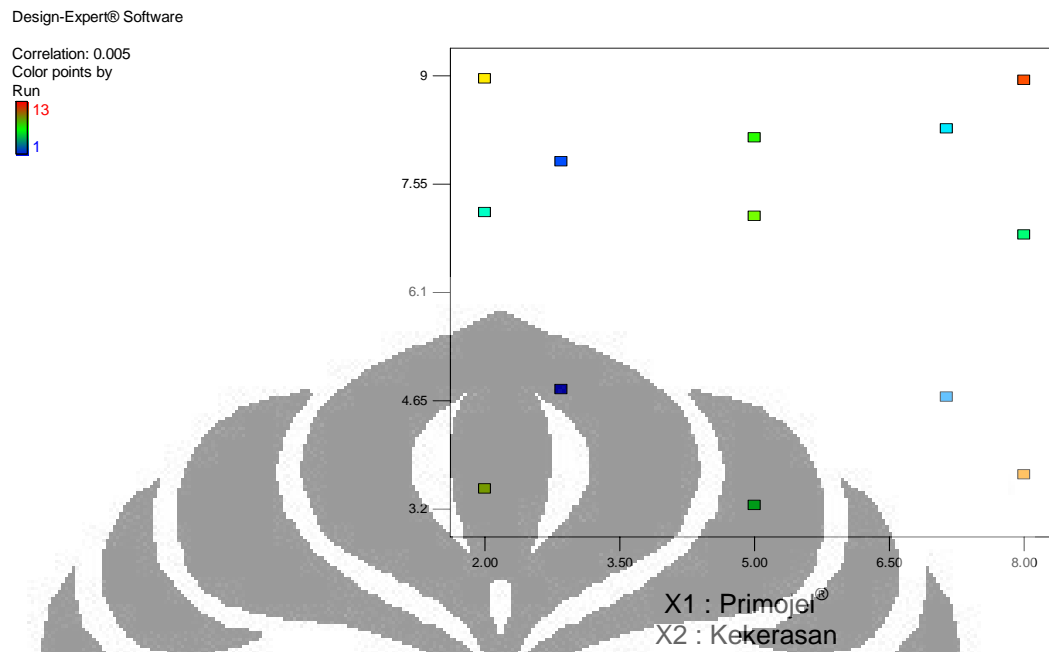




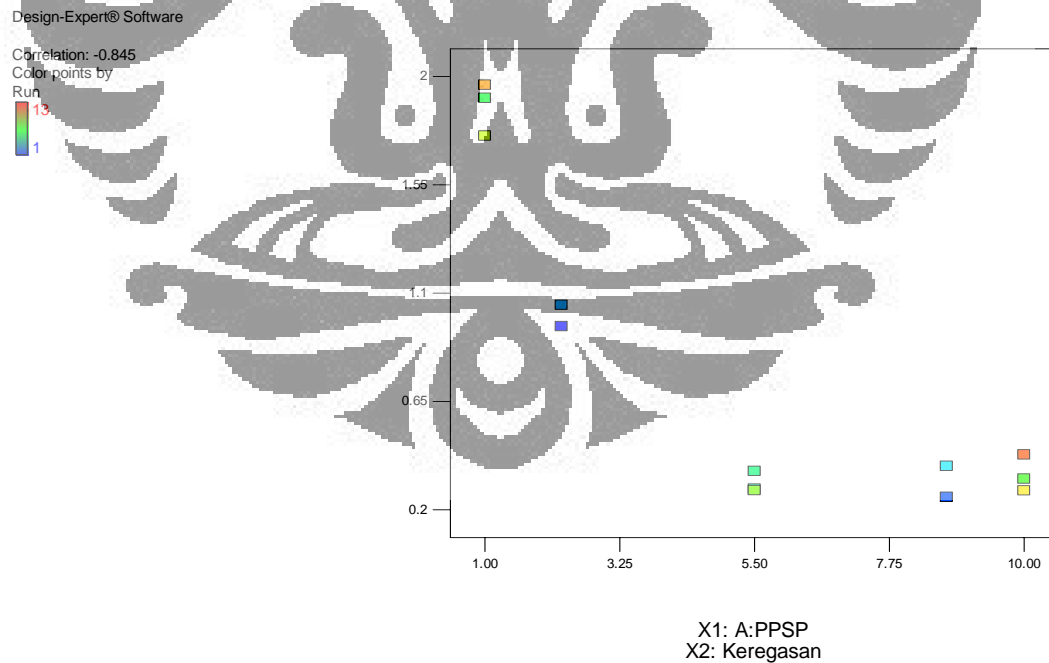
Gambar 17. Kontur *desirability* menggambarkan hasil optimisasi tiga variabel respon dengan tujuan (*goal*) respon-respon maksimum-minimum.



Gambar 18. Menggambarkan nilai korelasi antara faktor konsentrasi PPSP dengan respon kekerasan.



Gambar 19. Menggambarkan nilai korelasi antara faktor konsentrasi Primojel® dengan respon kekerasan.



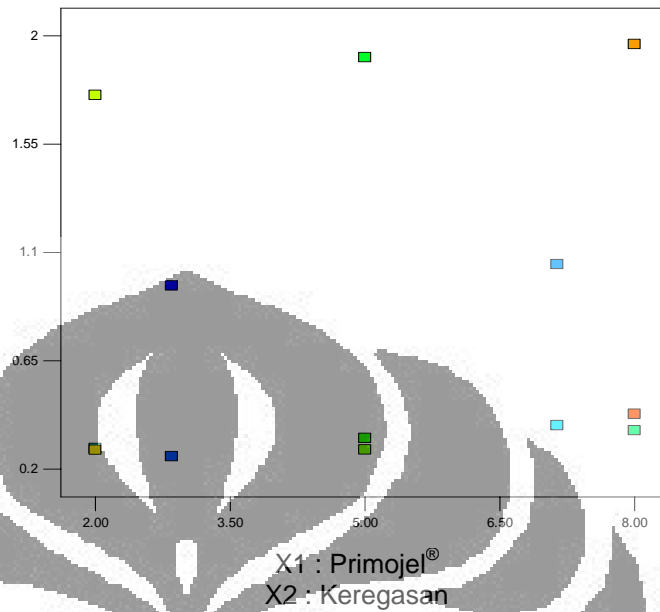
Gambar 20. Menggambarkan nilai korelasi antara faktor konsentrasi PPSP dengan respon keregasan.

Design-Expert® Software

Correlation: 0.089

Color points by

Run



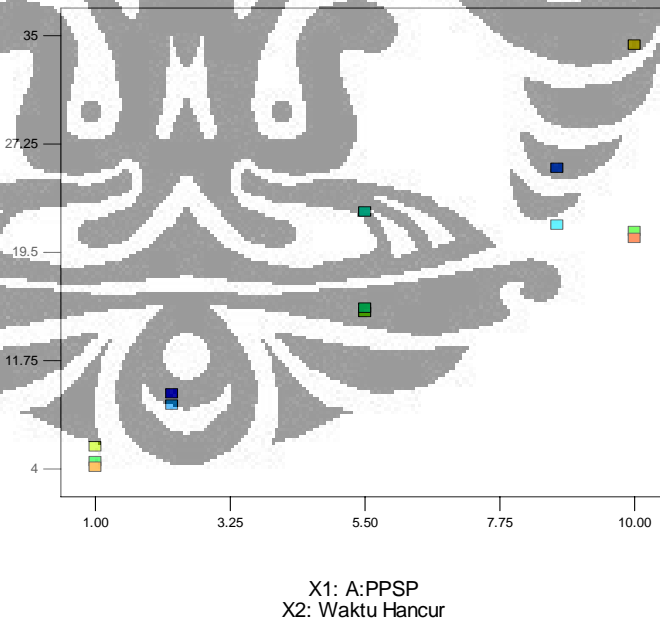
Gambar 21. Menggambarkan nilai korelasi antara faktor konsentrasi Primojel® dengan respon keregasan.

Design-Expert® Software

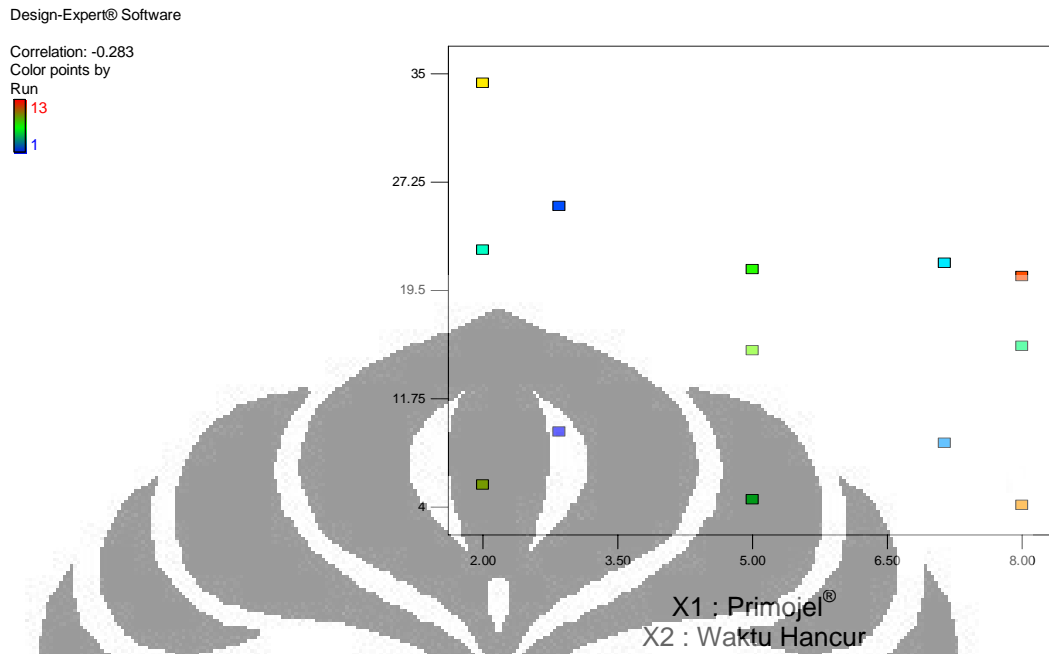
Correlation: 0.907

Color points by

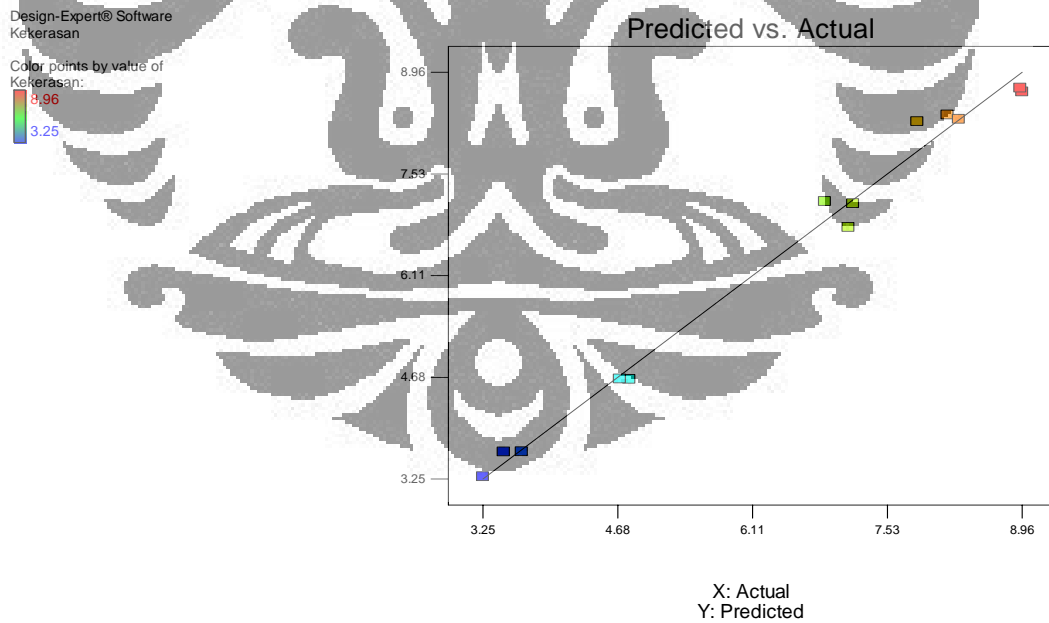
Run



Gambar 22. Menggambarkan nilai korelasi antara faktor konsentrasi PPSP dengan respon waktu hancur.



Gambar 23. Menggambarkan nilai korelasi antara faktor konsentrasi Primojel<sup>®</sup> dengan respon waktu hancur.



Gambar 24. Sebaran plot hubungan prediksi vs aktual terhadap variabel respon kekerasan.



Tabel 6. Evaluasi massa granul

Formula	PPSP (%)	SSG (%)	Evaluasi Massa Granul		
			Indeks Komp (%)	Laju Alir (gram/detik)	Sudut Istirahat (Derajat)
1	2,28	2,85	11,50	8,23	27,90
2	8,71	2,85	9,71	7,78	26,61
3	2,28	7,14	11,09	8,00	27,00
4	8,71	7,14	8,71	7,35	25,27
5	5,50	2,00	10,82	8,29	27,75
6	5,50	8,00	9,67	7,26	28,61
7	1,00	5,00	11,99	8,20	26,74
8	10,00	5,00	9,25	7,04	25,62
9	5,50	5,00	10,28	7,69	28,74
10	5,50	5,00	10,25	7,45	28,92
11	1,00	2,00	11,77	8,69	27,74
12	10,00	2,00	9,14	7,68	26,56
13	1,00	8,00	12,23	8,00	27,55
14	10,00	8,00	9,00	6,66	25,52

Tabel 7. Evaluasi tablet diltiazem HCl

Formula	PPSP (%)	SSG (%)	Evaluasi Tablet		
			Kekerasan (Kp)	Keregasan (%)	Waktu Hancur (menit)
1	2,28	2,85	4,80	0,961	9,38
2	8,71	2,85	7,85	0,252	25,52
3	2,28	7,14	4,70	1,050	8,57
4	8,71	7,14	8,29	0,381	21,45
5	5,50	2,00	7,17	0,286	22,39
6	5,50	8,00	6,87	0,360	15,51
7	1,00	5,00	3,25	1,910	4,53
8	10,00	5,00	8,17	0,328	21,00
9	5,50	5,00	7,12	0,280	15,19
10	5,50	5,00	7,25	0,310	16,11
11	1,00	2,00	3,47	1,753	5,58
12	10,00	2,00	8,96	0,279	34,33
13	1,00	8,00	3,66	1,964	4,13
14	10,00	8,00	8,94	0,428	20,50

Tabel 8. Evaluasi kekerasan tablet

Tablet ke-	Evaluasi Kekerasan Tablet (Kp)													
	Formula													
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
1	5,00	7,74	5,00	8,35	7,52	7,00	3,00	8,45	7,32	7,11	3,18	8,99	3,58	9,00
2	4,30	7,44	4,20	8,56	7,31	6,81	3,25	8,00	7,00	7,01	3,56	8,59	3,62	9,10
3	5,20	7,95	5,20	8,15	7,11	6,52	3,26	8,15	7,11	7,11	3,36	8,79	3,66	9,23
4	4,80	7,90	4,80	8,35	6,98	6,72	3,05	8,23	6,98	6,98	3,56	9,00	3,56	9,00
5	4,60	8,00	4,60	8,25	7,38	6,82	3,30	8,25	7,38	7,38	3,66	8,93	3,67	8,93
6	5,00	7,85	4,69	8,73	6,87	7,15	3,51	8,38	7,11	7,44	3,77	9,28	3,94	7,94
7	4,80	7,83	4,80	8,45	7,02	6,92	3,36	8,25	7,02	7,59	3,46	9,12	4,00	9,12
8	4,50	7,85	4,50	7,98	7,23	6,89	3,27	7,98	7,00	7,45	3,46	8,92	3,88	9,11
9	5,00	7,74	4,61	8,00	7,20	6,87	3,50	8,01	7,20	7,35	3,00	9,02	3,00	9,02
10	4,80	8,20	4,60	8,08	7,08	7,00	3,00	8,00	7,08	7,08	3,69	8,96	3,69	8,95
Rata-rata	4,80	7,85	4,70	8,29	7,17	6,87	3,25	8,17	7,12	7,25	3,47	8,96	3,66	8,94
SD	0,271	0,197	0,275	0,246	0,197	0,172	0,186	0,170	0,139	0,215	0,238	0,183	0,278	0,363
KV	5,642	2,513	5,841	2,968	2,754	2,503	5,712	2,076	1,954	2,970	6,847	2,046	7,604	4.058

Tabel 9. Evaluasi keregasan dan waktu hancur

Evaluasi		Formula													
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Keregasan (%)	W0	3,995	3,998	4,05	3,991	3,999	4,049	4,003	3,962	4,003	4,052	4,053	3,939	4,037	3,97
	W1	3,957	3,988	4,007	3,976	3,988	4,034	3,927	3,949	3,992	4,039	3,982	3,928	3,958	3,953
	%	0,961	0,252	1,050	0,381	0,286	0,360	1,910	0,328	0,280	0,310	1,753	0,279	1,964	0,428
Waktu Hancur (menit)		9,38	25,52	8,57	21,45	22,39	15,51	4,53	21,00	15,19	16,11	5,58	34,33	4,13	20,50



## Lampiran 1

Hasil uji statistik respon kekerasan dengan Program *Design-expert 7.1.4*

Response	1	Kekerasan	Transform:None			
<b>Sequential Model Sum of Squares [Type I]</b>						
Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F Value	p-value Prob > F	
Mean vs Total	533.1202	1	533.1202			
Linear vs Mean	51.9237	2	25.9619	96.6567	< 0.0001	Suggested
2FI vs Linear	0.0009	1	0.0009	0.0029	0.9580	
Quadratic vs 2FI	2.1114	2	1.0557	12.8821	0.0045	
Cubic vs Quadratic	0.2828	4	0.0707	0.7292	0.6280	
Residual	0.2909	3	0.0970			
Total	587.7299	13	45.2100			
"Sequential Model Sum of Squares [Type I]": Select the highest order polynomial where the additional terms are significant and the model is not aliased.						
<b>Model Summary Statistics</b>						
Source	Std. Dev.	R-Squared	Adjusted R-Squared	Predicted R-Squared	PRESS	
Linear	0.5183	0.9508	0.9410	0.9243	4.1321	Suggested
2FI	0.5462	0.9508	0.9344	0.9155	4.6157	
Quadratic	0.2863	0.9895	0.9820	0.9566	2.3700	
Cubic	0.3114	0.9947	0.9787	0.8373	8.8867	
"Model Summary Statistics": Focus on the model maximizing the "Adjusted R-Squared" and the "Predicted R-Squared".						

Response	1	Kekerasan				
<b>ANOVA for Response Surface Quadratic Model</b>						
Analysis of variance table [Partial sum of squares - Type III]						
Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F Value	p-value Prob > F	
Model	54.0360	5	10.8072	131.8709	< 0.0001	significant
A-PPSP	51.9017	1	51.9017	633.3107	< 0.0001	
B- Primojel®	0.0017	1	0.0017	0.0204	0.8905	
AB	0.0009	1	0.0009	0.0107	0.9207	
A^2	1.9022	1	1.9022	23.2115	0.0019	
B^2	0.2520	1	0.2520	3.0751	0.1229	
Residual	0.5737	7	0.0820			
Cor Total	54.6097	12				
The Model F-value of 131.87 implies the model is significant. There is only a 0.01% chance that a "Model F-Value" this large could occur due to noise. Values of "Prob > F" less than 0.0500 indicate model terms are significant.						

Std. Dev.	0.2863	R-Squared	0.9895			
Mean	6.4038	Adj R-Squared	0.9820			
C.V. %	4.4703	Pred R-Squared	0.9566			
PRESS	2.3700	Adeq Precision	28.0633			
The "Pred R-Squared" of 0.9566 is in reasonable agreement with the "Adj R-Squared" of 0.9820.						
Factor	Coefficient Estimate	df	Standard Error	95% CI Low	95% CI High	VIF
Intercept	6.7822	1	0.1889	6.3354	7.2290	
A-PPSP	2.5405	1	0.1010	2.3018	2.7792	1.0000
B- Primojel®	0.0144	1	0.1009	-0.2243	0.2531	1.0000
AB	0.0132	1	0.1275	-0.2883	0.3146	1.0000
A^2	-0.9597	1	0.1992	-1.4307	-0.4887	1.0011
B^2	0.3494	1	0.1992	-0.1217	0.8205	1.0011

Response:	1	Kekerasan	Transform:None	
<b>Diagnostics Case Statistics</b>				
Standard Order	Actual Value	Predicted Value	Residual	Leverage
1	6.87	7.1459	-0.2759	0.4648
2	7.85	8.2684	-0.4184	0.2667
3	8.17	8.3630	-0.1930	0.4649
4	3.47	3.6301	-0.1601	0.6592
5	4.8	4.6488	0.1512	0.2669
6	3.25	3.2820	-0.0320	0.4643
7	3.66	3.6326	0.0274	0.6602
8	7.12	6.7822	0.3378	0.4356
9	7.17	7.1171	0.0529	0.4638
10	4.7	4.6543	0.0457	0.2665
11	8.29	8.3008	-0.0108	0.2663
12	8.96	8.6848	0.2752	0.6599
13	8.94	8.7399	0.2001	0.6609

## Lampiran 2

Hasil uji statistik respon keregasan dengan Program *Design-expert 7.1.4*

Response	1	Keregasan	Transform:None			
<b>Sequential Model Sum of Squares [Type I]</b>						
Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F Value	p-value Prob > F	
Mean vs Total	8.0534	1	8.0534			
Linear vs Mean	3.9096	2	1.9548	12.9584	0.0017	
2FI vs Linear	0.0004	1	0.0004	0.0021	0.9643	
Quadratic vs 2FI	1.3680	2	0.6840	34.1626	0.0002	
Cubic vs Quadratic	0.1293	4	0.0323	8.9043	0.0516	Suggested
Residual	0.0109	3	0.0036			
Total	13.4715	13	1.0363			
"Sequential Model Sum of Squares [Type I]": Select the highest order polynomial where the additional terms are significant and the model is not aliased.						
<b>Model Summary Statistics</b>						
Source	Std. Dev.	R-Squared	Adjusted R-Squared	Predicted R-Squared	PRESS	
Linear	0.3884	0.7216	0.6659	0.5327	2.5322	
2FI	0.4094	0.7216	0.6289	0.3538	3.5012	
Quadratic	0.1415	0.9741	0.9557	0.9246	0.4085	
Cubic	0.0602	0.9980	0.9920	0.9544	0.2472	Suggested
"Model Summary Statistics": Focus on the model maximizing the "Adjusted R-Squared" and the "Predicted R-Squared".						

Response	1	Keregasan				
<b>ANOVA for Response Surface Cubic Model</b>						
Analysis of variance table [Partial sum of squares - Type III]						
Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F Value	p-value Prob > F	
Model	5.4072	9	0.6008	165.5422	0.0007	significant
A-PPSP	0.0167	1	0.0167	4.6150	0.1209	
B- Primojel®	0.0016	1	0.0016	0.4519	0.5496	
AB	0.0003	1	0.0003	0.0932	0.7801	
A^2	1.3660	1	1.3660	376.3739	0.0003	
B^2	0.0006	1	0.0006	0.1680	0.7094	
A^2B	0.0037	1	0.0037	1.0277	0.3853	
AB^2	0.0020	1	0.0020	0.5414	0.5152	
A^3	0.1253	1	0.1253	34.5307	0.0098	
B^3	0.0002	1	0.0002	0.0587	0.8242	
Residual	0.0109	3	0.0036			
Cor Total	5.4181	12				
The Model F-value of 165.54 implies the model is significant. There is only a 0.07% chance that a "Model F-Value" this large could occur due to noise. Values of "Prob > F" less than 0.0500 indicate model terms are significant.						

Std. Dev.	0.0602	R-Squared	0.9980			
Mean	0.7871	Adj R-Squared	0.9920			
C.V. %	7.6541	Pred R-Squared	0.9544			
PRESS	0.2472	Adeq Precision	32.1955			
The "Pred R-Squared" of 0.9544 is in reasonable agreement with the "Adj R-Squared" of 0.9920.						
Factor	Coefficient Estimate	df	Standard Error	95% CI Low	95% CI High	VIF
Intercept	0.2730	1	0.0398	0.1465	0.3996	
A-PPSP	-0.1970	1	0.0917	-0.4887	0.0948	18.6259
B- Primojel®	0.0617	1	0.0918	-0.2303	0.3537	18.6618
AB	-0.0082	1	0.0268	-0.0936	0.0772	1.0000
A^2	0.8132	1	0.0419	0.6798	0.9466	1.0011
B^2	0.0172	1	0.0419	-0.1162	0.1506	1.0011
A^2B	-0.0529	1	0.0522	-0.1131	0.2189	3.3996
AB^2	0.0384	1	0.0522	-0.1276	0.2044	3.4002
A^3	-0.5939	1	0.1011	-0.9156	-0.2723	18.3844
B^3	-0.0245	1	0.1012	-0.3466	0.2975	18.4359

Response	1	Keregasan	Transform:None	
<b>Diagnostics Case Statistics</b>				
Standard Order	Actual Value	Predicted Value	Residual	Leverage
1	1.9640	1.9542	0.0098	0.9116
2	0.2860	0.2531	0.0329	0.8394
3	0.2790	0.2691	0.0099	0.9112
4	0.3810	0.4036	-0.0226	0.6409
5	0.9610	0.9839	-0.0229	0.6382
6	0.2800	0.2730	0.0070	0.4356
7	0.4280	0.4328	-0.0048	0.9122
8	1.9100	1.8771	0.0329	0.8399
9	0.3600	0.3274	0.0326	0.8406
10	1.7530	1.7577	-0.0047	0.9106
11	0.3280	0.2954	0.0326	0.8407
12	0.2520	0.3034	-0.0514	0.6393
13	1.0500	1.1013	-0.0513	0.6398

## Lampiran 3

Hasil uji statistik respon waktu hancur dengan Program *Design-expert 7.1.4*

Response	1	Waktu Hancur	Transform:None			
<b>Sequential Model Sum of Squares [Type I]</b>						
Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F Value	p-value Prob > F	
Mean vs Total	3330.5605	1	3330.5605			
Linear vs Mean	924.5082	2	462.2541	46.7609	< 0.0001	Suggested
2FI vs Linear	39.1288	1	39.1288	5.8962	0.0381	
Quadratic vs 2FI	38.6131	2	19.3066	6.4011	0.0263	
Cubic vs Quadratic	18.6384	4	4.6596	5.6487	0.0933	
Residual	2.4747	3	0.8249			
Total	4353.9236	13	334.9172			
"Sequential Model Sum of Squares [Type I]": Select the highest order polynomial where the additional terms are significant and the model is not aliased.						
<b>Model Summary Statistics</b>						
Source	Std. Dev.	R-Squared	Adjusted R-Squared	Predicted R-Squared	PRESS	
Linear	3.1441	0.9034	0.8841	0.8214	182.7347	Suggested
2FI	2.5761	0.9416	0.9222	0.8896	113.0118	
Quadratic	1.7367	0.9794	0.9646	0.9059	96.2967	
Cubic	0.9082	0.9976	0.9903	0.9300	71.6128	
"Model Summary Statistics": Focus on the model maximizing the "Adjusted R-Squared" and the "Predicted R-Squared".						

Response	1	Waktu Hancur					
<b>ANOVA for Response Surface Quadratic Model</b>							
Analysis of variance table [Partial sum of squares - Type III]							
Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F Value	p-value Prob > F		
Model	1002.2501	5	200.4500	66.4589	< 0.0001	significant	
A-PPSP	842.2635	1	842.2635	279.2513	< 0.0001		
B- Primojel®	81.6810	1	81.6810	27.0812	0.0012		
AB	39.1288	1	39.1288	12.9731	0.0087		
A^2	15.9239	1	15.9239	5.2796	0.0552		
B^2	23.9181	1	23.9181	7.9300	0.0259		
Residual	21.1130	7	3.0161				
Cor Total	1023.3631	12					
The Model F-value of 66.46 implies the model is significant. There is only a 0.01% chance that a "Model F-Value" this large could occur due to noise. Values of "Prob > F" less than 0.0500 indicate model terms are significant.							

Std. Dev.	1.7367	R-Squared	0.9794			
Mean	16.0062	Adj R-Squared	0.9646			
C.V. %	10.8502	Pred R-Squared	0.9059			
PRESS	96.2967	Adeq Precision	25.2940			
The "Pred R-Squared" of 0.9059 is in reasonable agreement with the "Adj R-Squared" of 0.9646.						
Factor	Coefficient Estimate	df	Standard Error	95% CI Low	95% CI High	VIF
Intercept	15.6194	1	1.1462	12.9090	18.3298	
A-PPSP	7.2366	1	0.4330	6.2126	8.2606	1.0000
B- Prmojel <sup>®</sup>	-2.2531	1	0.4330	-3.2769	-1.2293	1.0000
AB	-1.3926	1	0.3867	-2.3069	-0.4784	1.0000
A^2	-1.3883	1	0.6042	-2.8171	0.0404	1.0011
B^2	1.7018	1	0.6043	0.2728	3.1307	1.0011

Response	1	Waktu Hancur	Transform:None	
<b>Diagnostics Case Statistics</b>				
Standard Order	Actual Value	Predicted Value	Residual	Leverage
1	22.3900	22.2093	0.1807	0.4638
2	21.4500	19.5485	1.9015	0.2663
3	8.5700	7.7552	0.8148	0.2665
4	34.3300	32.4521	1.8779	0.6599
5	4.5300	2.6086	1.9214	0.4643
6	21.0000	23.0768	-2.0768	0.4649
7	4.1300	5.6111	-1.4811	0.6602
8	20.5000	20.5087	-0.0087	0.6609
9	9.3800	9.4780	-0.0980	0.2669
10	25.5200	26.9624	-1.4424	0.2667
11	15.1900	15.6194	-0.4294	0.4356
12	5.5800	6.4133	-0.8333	0.6592
13	15.5100	15.8365	-0.3265	0.4648

## Lampiran 4.

Hasil uji statistik hasil optimisasi tiga variabel respon kekerasan, keregasan dan waktu hancur dengan *software Design-expert 7.1.4*

Design Summary								
Study Type	Response Surface		Runs		13			
Initial Design	Central Composite		Blocks	No Blocks				
Design Model	Quadratic							
Factor	Name	Units	Type	Low Actual	High Actual			
A	PPSP	%	Numeric	1	10			
B	Primojel®	%	Numeric	2	8			
Response	Name	Units	Obs	Analysis	Minimum	Maximum	Mean	Std. Dev.
Y1	Keregasan	%	13	Polynomial	0.25	1.96	0.79	0.65
Y2	Kekerasan	Kp	13	Polynomial	3.25	8.96	6.40	2.05
Y3	Waktu Hancur	Menit	13	Polynomial	4.13	34.33	16.01	8.87
Response	Name	Units	Obs	Analysis	Minimum	Maximum	Trans	Model
Y1	Keregasan	%	13	Polynomial	0.25	1.96	None	Cubic
Y2	Kekerasan	Kp	13	Polynomial	3.25	8.96	None	Quadratic
Y3	Waktu Hancur	Menit	13	Polynomial	4.13	34.33	None	Quadratic

Constraints						
Name	Goal	Lower Limit	Upper Limit	Lower Weight	Upper Weight	Importance
PPSP	is in range	1	10	1	1	3
Primojel®	is in range	2	8	1	1	3
Keregasan	is in range	0	1	1	1	3
Kekerasan	is in range	4	7	1	1	3
Waktu Hancur	is in range	0	15	1	1	3
Solutions						
Number	PPSP	Primojel®	Keregasan	Kekerasan	Waktu Hancur	Desirability
1	4.60	6.80	0.39	6.37	13.11	1
2	2.89	3.69	0.74	5.05	10.07	1
3	3.70	3.50	0.49	5.70	12.97	1
4	2.58	3.58	0.87	4.80	9.22	1
5	2.28	2.85	0.98	4.65	9.48	1
6	2.86	6.84	0.83	5.10	8.99	1
7	3.18	6.54	0.71	5.31	9.60	1
8	2.69	5.83	0.88	4.85	8.00	1
9	4.60	7.40	0.40	6.47	13.54	1
10	2.80	4.40	0.80	4.93	8.92	1
11	4.60	6.20	0.38	6.30	12.95	1
12	2.69	7.18	0.91	5.01	8.88	1

13	3.09	6.64	0.74	5.25	9.42	1
14	2.93	7.16	0.81	5.21	9.49	1
15	5.11	5.97	0.32	6.60	14.12	1
16	2.60	5.66	0.91	4.77	7.74	1
17	5.06	4.76	0.30	6.52	14.83	1
18	3.86	5.80	0.50	5.76	11.20	1
19	3.50	7.02	0.62	5.62	10.74	1
20	2.91	7.59	0.82	5.27	9.99	1
21	3.78	2.73	0.46	5.87	14.87	1
22	3.79	6.21	0.53	5.74	11.03	1
23	4.32	3.86	0.37	6.09	14.16	1
24	5.20	6.46	0.32	6.70	14.27	1
25	5.29	5.25	0.29	6.66	14.90	1
26	4.89	7.24	0.36	6.62	13.98	1
27	4.19	5.71	0.43	5.99	12.04	1
28	4.84	6.95	0.36	6.55	13.70	1
29	3.61	4.01	0.52	5.58	11.88	1
30	3.08	7.14	0.75	5.32	9.85	1
31	3.89	5.26	0.48	5.75	11.44	1
32	5.25	6.27	0.31	6.70	14.36	1
33	2.77	6.85	0.87	5.02	8.75	1
34	3.58	2.58	0.50	5.74	14.57	1
35	2.50	7.69	1.00	4.95	9.10	1
36	5.52	6.12	0.30	6.85	14.95	1
37	4.29	5.74	0.41	6.05	12.27	1
38	4.39	7.62	0.43	6.37	13.33	1
39	3.32	6.91	0.67	5.47	10.21	1
40	2.86	4.43	0.77	4.98	9.09	1
41	4.47	6.28	0.40	6.22	12.68	1
42	3.07	2.25	0.65	5.42	13.69	1

Constraints		Lower Limit	Upper Limit	Lower Weight	Upper Weight	Importance
Name	Goal					
PPSP	is in range	1	10	1	1	3
Primojel®	is in range	2	8	1	1	3
Keregasan	minimize	0	1	1	1	3
Kekerasan	maximize	4	10	1	1	3
Waktu Hancur	minimize	1	15	1	1	3
Solutions						
Number	PPSP	Primojel®	Keregasan	Kekerasan	Waktu Hancur	Desirability
1	4.0632	6.0268	0.4616	5.9176	11.6812	0.3442



Lampiran 5  
Sertifikat analisis diltiazem HCl



LAPORAN ANALISA BAHAN BAKU

t Bandung

Nama Bahan Baku : <b>DILTIAZEM HIDROCHLORIDUM</b>	No. Batch : DIL/M-22206 Exp. Date : 10/2011	Kode : F-SS-BB-00069/1/0 Tgl. Berlaku : 31 Juli 2003
--	--	---

Kode Bahan : 3012042 Origin : Supriya - India No. LA : B60689 No. SP : P630399	Supplier : PT. DBM Chemical Tgl. Sampling : 26-12-2006 Tgl. Selesai : 27-12-2006	Jumlah : 25 kg Pemeriksa : Rina RS No. BTBS : B60689
---	---	--

No.	PEMERIKSAAN	PERSYARATAN	HASIL
1	Pemerian (R)	Serbuk hablur atau hablur kecil putih, tidak berbau, melebur pada suhu $210^{\circ}\text{C}$ disertai penguraian.	Hablur kecil, warna putih, bau khas lemah ( $210,07^{\circ}\text{C} - 213,47^{\circ}\text{C}$ )
2	Identifikasi (R)	a. Panjang gelombang maksimum larutan uji sesuai dengan larutan baku. b. Larutan zat uji dalam air ditam-bah $\text{HNO}_3$ 4 N dan $\text{AgNO}_3$ terbentuk endapan putih.	Sesuai
3	Kelarutan	Mudah larut dalam kloroform, metana, asam format, dan air; agak sukar larut dalam etanol mutlak; tidak larut dalam eter.	Sesuai
4	Rotasi jenis	Antara $+110^{\circ}$ dan $+116^{\circ}$	$+112,53^{\circ}$
5	Susuut pengeringan (R)	Tidak lebih dari 0,5 %	0,14 %
6	Sisa pengijatan	Tidak lebih dari 0,1 %	0,06 %
7	Logam berat	Tidak lebih dari 20 ppb	Sesuai
8	Kadar (R)	98,5% - 101,5% terhadap berat kering	100,10%

Pustaka : FI, IV 1995, PT. KIMIA FARMA (Modifikasi)  
Kesimpulan : *Kesimpulan*

Bandung, 27 Desember 2006

Penanggung Jawab :  
MQA-QC

(Drs. Abdul Manan)

AMLP

(Dra. Myrna S. Nasution)

Halaman 1 dari 1

C:\SPBB\LA Bahan Baku\LA save BB\Tahun 2006\Diltiazem HCl -LA B60689.doc

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

Lampiran 6  
Hasil karakterisasi PPSP

No	Karakterisasi	PPSP
1	Karakterisasi kimia  a. Sisa pemijaran  b. Pemeriksaan pH  c. Derajat Substitusi	  0,14  3,916  0,0918
2	Karakterisasi fisika  a. Susut pengeringan  b. Densitas Bulk (g/cm <sup>3</sup> )  c. Densitas Mampat (g/cm <sup>3</sup> )	  5,13  0,6060  0,6896
3	Karakterisasi Fungsional  a. Kompresibilitas (%)  b. Laju alir (g/detik)  c. Sudut Istirahat (°)  d. Kekuatan gel (gf)	  12,05  3,3  21,07  5,50