

Pemilihan Konsentrasi Pengawet dan Kecepatan Rotasi Pengadukan terhadap Kualitas Produk Sirup Obat Asetaminofen “X” dengan Metode Desain Eksperimen

Johan K. Runtuk¹, Nanda Nurita²

^{1,2)} Industrial Engineering Department, Faculty of Engineering, President University
Jl. Ki Hajar Dewantara
Kota Jababeka, Cikarang, Bekasi - Indonesia 17550
Email: johan.runtuk@president.ac.id, nandanurita@ymail.com

ABSTRAK

PT XYZ adalah sebuah perusahaan berbasis farmasi di Indonesia. Terdapat permasalahan penurunan kualitas stabilitas pengembangan formulasi produk sirup obat asetaminofen “X” yaitu masalah pengendapan produk. Percobaan dilakukan untuk melihat pengaruh perubahan konsentrasi pengawet atau pengental terhadap kualitas produk serta untuk mengetahui seberapa besar pengaruh kecepatan pengadukan terhadap kualitas produk. Pendekatan yang digunakan adalah *Design Of Experiment (DOE)* dengan 2 faktor yaitu konsentrasi pengawet atau pengental dan kecepatan pengadukan terhadap respon sentrifugasi dan viskositas; dan masing-masing faktor memiliki 3 level, untuk konsentrasi pengawet atau pengental level yang di uji adalah 10%, 15% dan 20% sedangkan untuk pengadukan level yang di uji adalah 200 RPM, 300 RPM, dan 400 RPM. Pengujian yang dilakukan adalah uji skala laboratorium dan data yang terkumpul dianalisis menggunakan metode rancangan acak lengkap dan kemudian dihitung secara statistik menggunakan metode analisis varian (ANOVA) dua faktor untuk melihat pengaruh antara konsentrasi pengawet atau pengental dan kecepatan pengadukan terhadap pengendapan sirup. Kombinasi terbaik yang didapatkan adalah konsentrasi pengawet atau pengental 20% dan kecepatan pengadukan 300 RPM.

Kata kunci: obat sirup, pengendapan, konsentrasi pengawet, kecepatan pengadukan.

ABSTRACT

PT XYZ is one of the pharmaceutical companies in Indonesia. There is a problem in the quality of the stability of formulation in acetaminophen syrup “X”, which is the problem of product deposition. Experiment was conducted to see the effect of change of concentration of preservative or thickener to product quality and to know how big influence of speed of stirring to product quality. The method used is Design Of Experiment (DOE) with 2 factors: concentration of preservative or thickening and stirring speed to centrifugation and viscosity response; and each factor has 3 levels, for concentration of preservative or thickeners level tested is 10%, 15% and 20% while for stirring the level tested is 200 RPM, 300 RPM, and 400 RPM. The test is a laboratory scale test and collected data then analyzed using full random design method and then calculated statistically using two-factor analysis of variance method (ANOVA) to see the effect between concentration of preservative or thickening and speed of stirring to syrup deposition. The best combination obtained is a preservative or thickening concentration of 20% and 300 RPM speed of stirring.

keywords: syrup, deposition, concentration of preservative, speed of stirring.

1. Pendahuluan

Keberhasilan suatu perusahaan di tengah persaingan antar industri yang ketat ditentukan oleh pemenuhan kepuasan konsumen oleh perusahaan. Kepuasan konsumen tersebut salah satunya adalah mutu yang baik. Salah satu harapan konsumen yang dapat meningkatkan kepuasan adalah produk yang dibelinya tidak memiliki kekurangan atau cacatan. Hal ini sesuai dengan yang dikemukakan oleh Crosby (1979) yang mendefinisikan mutu sebagai “*conformance to requirements*”, karena ia menganggap spesifikasi produk haruslah benar-benar merefleksikan kebutuhan konsumen. Dalam proses produksinya, perusahaan farmasi memiliki panduan berupa tereserap di usaha skala besar. Terciptanya lapangan pekerjaan ini, pada akhirnya akan mendorong

berkembangnya aspek sosio-ekonomi negara, antara lain pemerataan distribusi pendapatan masyarakat dan pengembangan regional. Lebih lanjut Cara Pembuatan Obat yang Baik (CPOB) yang diterbitkan oleh BPOM, sedangkan dalam mengendalikan mutu produk perusahaan berpedoman pada Farmakope Indonesia.

PT XYZ adalah perusahaan yang bergerak di bidang farmasi. Respon pasar terhadap obat asetaminofen berbentuk tablet sangat baik, namun ada keluhan dari para calon konsumen yang ingin mengonsumsi tablet obat asetaminofen tetapi kesulitan dalam melakukannya karena tidak semua orang suka dan bisa mengonsumsi obat-obatan dalam bentuk padatan. Oleh karena itu, PT XYZ berusaha mengembangkan obat asetaminofen dalam sediaan cair. Selama dalam masa pengembangannya, varian baru obat asetaminofen "X" diproduksi di dalam laboratorium formulasi. Hasil pengembangan produksi tersebut diperiksa ketahanannya dengan analisis stabilitas. Masalah timbul ketika analisis stabilitas varian produk "X" berbentuk cair memberikan hasil yang tidak memenuhi syarat yang ditetapkan oleh perusahaan. Produk dianalisis secara fisika, kimia, dan mikrobiologi, hasil analisis fisiknya menunjukkan perubahan yaitu adanya endapan di dalam sampel produk.

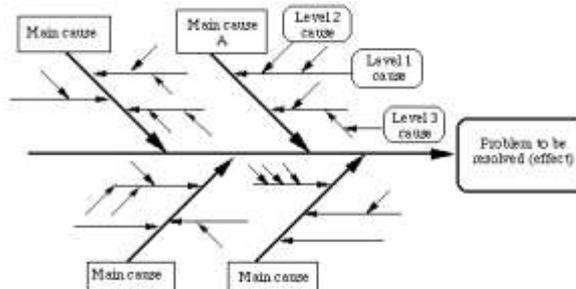
Setelah melakukan beberapa analisis, bagian *Research & Development* menindaklanjuti hasil formula tersebut dengan cara memeriksa pengaruh apa yang menyebabkan endapan tersebut terjadi. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pengawet dan kecepatan rotasi pengadukan terhadap adanya endapan. Metode desain eksperimen digunakan untuk mendapatkan kombinasi komposisi pengawet atau pengental dan rotasi pengadukan yang paling tepat dan yang dapat memberikan pengaruh yang signifikan terhadap respon gaya sentrifugasi dan viskositas agar tidak terjadi terbentuknya endapan selama masa pakai yang diharapkan. Sentrifugasi ialah proses pemisahan partikel berdasarkan berat partikel tersebut terhadap densitas layangnya (Chandra, 2010). Gaya sentrifugasi menyebabkan partikel-partikel menuju dinding tabung dan terakumulasi membentuk endapan (Zulfikar, 2008). Sedangkan Viskositas atau kekentalan adalah salah satu sifat cairan yang menentukan besarnya perlawanan terhadap gaya geser. Viskositas terjadi karena adanya interaksi antara molekul-molekul cairan (Erizal, 2010).

2. Metode

Untuk melakukan penelitian ini perlu dilakukan peninjauan pada *flow process* produksi sirup obat asetaminofen "X", selain itu juga diperlukan data pendukung yaitu data histori stabilitas pengendapan dari bulan September 2016 sampai dengan Maret 2017. Data-data tersebut akan dihitung dan dianalisis menggunakan metode-metode di bawah ini.

2.1 Diagram Sebab Akibat (*fishbone diagram*)

Faktor-faktor penyebab terjadinya masalah pada pengendapan stabilitas produk menggunakan teknik *brainstorming* yang diikuti oleh supervisor *quality*, supervisor formulasi dan supervisor R&D yang dibuat dalam bentuk diagram sebab akibat (*Cause and Effect Diagram*).



Gambar 1. Contoh diagram sebab akibat (*Fishbone Diagram*)

2.2 Menentukan Jenis Perlakuan Dalam Percobaan

Perancangan eksperimen adalah metode penelitian untuk mendukung atau menolak suatu hipotesis sehingga didapatkan informasi-informasi baru yang berhubungan dengan penelitian yang sedang dilakukan (Montgomery, 1996). Pengolahan data akan dilakukan menggunakan statistika parametrik, yaitu dengan menggunakan metode *Design Of Experiment factorial design* dengan bantuan *software minitab*. Dalam percobaan yang dilakukan ini faktor yang digunakan berjumlah dua faktor dengan masing-masing tiga level yang berbeda yaitu konsentrasi pengawet 10%, 15% dan 20% dan rotasi pengadukan 200 RPM, 300 RPM, dan 300 RPM. Setiap level yang dalam percobaan dilakukan pengulangan sebanyak 3 kali. Faktor yang dikontrol dalam percobaan ini adalah pengujian fisika yang meliputi organoleptis, berat jenis dan pH.

2.3 Melakukan Pengacakan Pada Setiap Jenis Perlakuan

Metode pengacakan yang digunakan adalah Rancangan Acak Lengkap (RAL). Dimana semua perlakuan diacak secara lengkap tanpa dilakukan perlakuan. Pengacakan dilakukan dengan menggunakan bilangan acak, kemudian diurutkan dari bilangan acak yang paling kecil.

2.4 Menghitung Uji Statistik

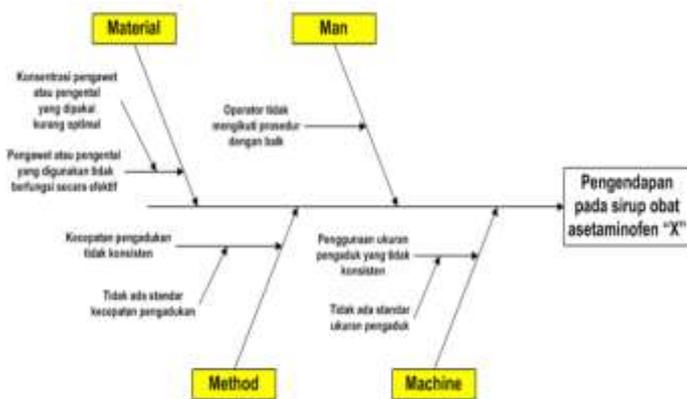
Langkah-langkah dalam melakukan perhitungan uji statistik terhadap hasil percobaan adalah sebagai berikut:

- Menganalisis Normalitas Data
Data yang diperoleh dilakukan uji normalitas data terlebih dahulu untuk menguji apakah data yang digunakan berdistribusi normal atau tidak.
- Analisis Varian (ANOVA)
Setelah itu, *software minitab* juga akan memberikan hasil analisis varian yang akan memberikan beberapa plot data residual, dan interaksi antar faktor dapat dilihat pada grafik *main effect plot* dan *iteration plot*.
- Analisis Residual
Uji keabsahan model dengan melakukan uji pada data residual berupa uji normalitas, uji homogenitas ragam, dan kebebasan galat.
- Tukey Test
Uji Tukey biasa juga disebut uji beda nyata jujur (BNJ) atau *honestly significance difference* (HSD).

3 Hasil dan Pembahasan

3.1 Pembuatan Diagram Sebab Akibat

Faktor-faktor penyebab terjadinya masalah pada stabilitas pengendapan produk diidentifikasi menggunakan teknik *brainstorming* yang diikuti oleh supervisor *quality*, supervisor formulasi dan supervisor R&D yang dibuat dalam bentuk diagram sebab akibat (*Cause and Effect Diagram*).



Gambar 2. Diagram Sebab Akibat Pengendapan Produk

Dari diagram tersebut maka dapat disimpulkan bahwa penyebab utama dari pengendapan sirup obat asetaminofen “X” karena konsentrasi pengawet atau pengental yang dipakai dan kecepatan pengadukan sampel yang kurang tepat. Selain itu menurut histori penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh team Research & Development pengawet atau pengental memiliki peranan yang sangat penting dalam kestabilan suatu produk liquid. Pengawet yang dipakai untuk membuat sirup tablet asetaminofen “X” ini adalah propilen glikol yang juga sama berfungsi sebagai pengental, dimana konsentrasi pengawet atau pengental yang sesuai standar untuk pembuatan sirup obat asetaminofen adalah 10 - 20%, sehingga komposisi pengawet atau pengental yang dipakai untuk percobaan adalah 10%, 15% dan 20%.

Kecepatan pengadukan yang ideal untuk produk liquid berkisar 200 - 400 RPM (Rotasi Per Menit), hal ini didasari oleh penelitian sebelumnya yang membuktikan bahwa apabila pengadukan terlalu rendah campuran tidak akan benar-benar homogen sehingga akan bermasalah pada kestabilan produk, sedangkan pengadukan yang terlalu cepat akan menciptakan gelembung dan

busa yang berlebihan sehingga produk sulit untuk diamati, maka kecepatan pengadukan yang akan digunakan untuk percobaan adalah 200 RPM, 300 RPM dan 400 RPM.

3.2 Penentuan Jenis Perlakuan yang Dilakukan

Faktor yang akan diuji adalah konsentrasi pengawet dan kecepatan pengadukan yang digunakan selama proses. Faktor konsentrasi pengawet atau pengental 10%-20% yang akan diuji ini didasari oleh standar pembuatan umum obat sirup asetaminofen, sedangkan kecepatan pengadukan 200-400 RPM didasari oleh penelitian sebelumnya terhadap produk liquid sirup di laboratorium R&D. Respon yang diukur adalah viskositas (cps) dan hasil sentrigugasi (ada atau tidaknya endapan). Berikut adalah kode prototype yang dilakukan untuk pengujian:

1. Variabel konsentrasi pengawet dibagi ke dalam tiga kode
 N1 : 10%
 N2 : 15%
 N3 : 20%
2. Variabel kecepatan pengadukan juga dibagi ke dalam tiga kode
 M1 : 200 RPM
 M2 : 300 RPM
 M3 : 400 RPM

Berikut adalah kode *prototype* kombinasi perlakuan sebagaimana dijelaskan pada Tabel 1.

Tabel 1. Kode *Prototype*

Perlakuan	Konsentrasi Pengawet (%)	Pengadukan (RPM)
N1M1	10	200
N1M2	10	300
N1M3	10	400
N2M1	15	200
N2M2	15	300
N2M3	15	400
N3M1	20	200
N3M2	20	300
N3M3	20	400

Dari Tabel 1 terdapat 9 perlakuan kombinasi yang terbentuk dari masing-masing konsentrasi pengawet dan rotasi pengadukan.

3.3 Pengacakan Pada Setiap Jenis Perlakuan

Berikut adalah rancangan percobaan yang digunakan sebagaimana dijelaskan pada Tabel 2.

Tabel 2. Perlakuan dan Ulangan untuk Model Rancangan Acak Lengkap

		Pengawet					
		N1		N2		N3	
		Perlakuan	Bil. Acak	Perlakuan	Bil. Acak	Perlakuan	Bil. Acak
Pengadukan	1	N1M1-1	04	N2M1-1	20	N3M1-1	03
		N1M1-2	11	N2M1-2	12	N3M1-2	17
		N1M1-3	21	N2M1-3	9	N3M1-3	22
	2	N1M2-1	01	N2M2-1	13	N3M2-1	08
		N1M2-2	23	N2M2-2	2	N3M2-2	18
		N1M2-3	14	N2M2-3	24	N3M2-3	27
	3	N1M3-1	25	N2M2-1	16	N3M3-1	07
		N1M3-2	05	N2M2-2	10	N3M3-2	19
		N1M3-3	15	N2M2-3	6	N3M3-3	26

Kemudian bilangan acak di urutkan dari bilangan terkecil. percobaan di dalam laboratorium R&D PT. XYZ dengan tiga jenis konsentrasi pengawet dan tiga jenis kecepatan pengadukan dan diuji

dengan pemeriksaan viskositas dan dilakukan uji lanjutan berupa sentrifugasi didapatkan hasil percobaan sebagaimana dijelaskan pada Tabel 3.

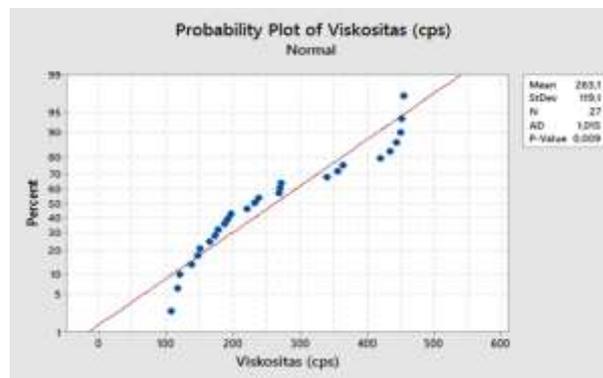
Tabel 3. Hasil Percobaan

Perlakuan	Ulangan						Jumlah Viskositas (cps)	Rata-rata Viskositas (cps)
	1	Sentrifugasi	2	Sentrifugasi	3	Sentrifugasi		
N1M1	121	0	108	0	118	0	347	116
N1M2	166	0	173	0	178	1	517	172
N1M3	152	0	139	0	148	0	439	146
N2M1	232	0	222	0	239	1	693	231
N2M2	270	1	269	1	273	1	812	271
N2M3	197	1	188	0	193	0	578	193
N3M1	435	0	444	1	421	0	1300	433
N3M2	450	1	455	1	452	1	1357	452
N3M3	340	1	364	1	356	0	1060	353

Keterangan: Hasil sentrifugasi 1 = tidak terdapat endapan, 0 = terdapat endapan

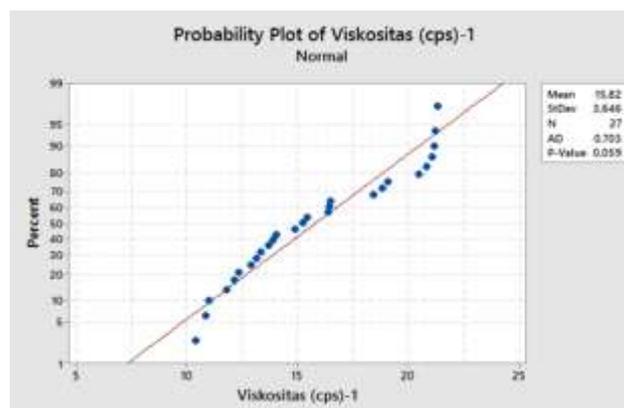
3.4 Uji Statistik

Pertama-tama untuk melihat apakah data yang dimiliki layak atau tidak maka dilakukan uji normalitas. Berikut hasil uji normalitas menggunakan software minitab dengan metode Anderson-Darling sebagaimana dijelaskan pada Gambar 3.



Gambar 3. Uji Normalitas untuk Hasil Viskositas (cps)

Pada Gambar 3 menunjukkan nilai *P-Value* sebesar <0,005. Nilai ini < 0,05 yang berarti distribusi tidak normal. Sehingga data harus dirubah, yaitu dengan cara melakukan transformasi data, yaitu dengan transformasi akar dimana transformasi akar digunakan untuk data bilangan bulat positif. Dengan kata lain transformasi akar berfungsi untuk membuat ragam menjadi homogen. Rumus Excel Transformasi Akar adalah: =SQRT(Data Asli + 0,5), kemudian diuji kembali normalitasnya menggunakan software minitab sebagaimana dijelaskan pada Gambar 4.



Gambar 4. Uji Normalitas untuk Hasil Viskositas (cps)-1

Pada Gambar 4 dapat dilihat nilai *P-Value* sebesar 0,059. Nilai ini > 0,05 yang berarti memiliki distribusi normal. Transformasi data dilakukan dengan merubah skala data kedalam bentuk lain sehingga data memiliki distribusi yang diharapkan. Setiap data dilakukan operasi matematika yang sama pada data aslinya sehingga merubah semua data untuk menjaga perbedaan antar data relatif tetap.

Kemudian setelah data yang dimiliki normal, dilakukan analisis varian (ANOVA) dari pengaruh konsentrasi pengawet dan kecepatan pengadukan yang ditunjukkan dengan hasil perhitungan minitab. Analisis varian digunakan untuk menguji hipotesis mengenai pengaruh masing-masing faktor dan interaksi antara faktor terhadap respon. H0 menunjukkan tidak adanya pengaruh yang signifikan dari faktor terhadap respon. H1 menunjukkan ada pengaruh signifikan dari faktor terhadap respon.

$H_0 = (\alpha\beta\tau)_{ijk} = 0$ untuk semua ijk

$H_1 = (\alpha\beta\tau)_{ijk} \neq 0$ untuk beberapa ijk

Berikut Gambar 5 yang menjelaskan viskositas versus konsentrasi pengawet dan pengadukan.

General Linear Model: Viskositas (cps)-1 versus kons. Pengawet (%); Pengadukan (RPM)

Method

Factor coding (-1: 0: +1)

Factor Information

Factor	Type	Levels	Values
kons. Pengawet (%)	Fixed	3	10; 15; 20
Pengadukan (RPM)	Fixed	3	200; 300; 400

Analysis of Variance

Source	DF	Adj SS	Adj MS	F-Value	P-Value
kons. Pengawet (%)	2	315,753	157,876	2690,83	0,000
Pengadukan (RPM)	2	19,188	9,594	163,52	0,000
kons. Pengawet (%) * Pengadukan (RPM)	4	9,644	2,411	41,09	0,000
Error	18	1,056	0,059		
Total	26	345,641			

Model Summary

S	R-sq	R-sq(adj)	R-sq(pred)
0,242223	99,69%	99,56%	99,31%

Gambar 5. ANOVA: Viskositas versus Konsentrasi Pengawet dan Pengadukan

Dari Gambar 5 hasil *2-way interactions* viskositas untuk faktor konsentrasi pengawet dan kecepatan pengadukan menunjukkan *P-Value* sebesar 0,0000 yang berarti interaksi kedua faktor memberikan pengaruh yang signifikan terhadap respon karena < 0,05 sehingga reject H0 atau H1 diterima. Berikut Gambar 6 yang menjelaskan sentrifugasi versus konsentrasi pengawet dan pengadukan.

General Linear Model: Sentrifugasi versus kons. Pengawet; Pengadukan

Method

Factor coding (-1: 0: +1)

Factor Information

Factor	Type	Levels	Values
kons. Pengawet	Fixed	3	10; 15; 20
Pengadukan	Fixed	3	200; 300; 400

Analysis of Variance

Source	DF	Adj SS	Adj MS	F-Value	P-Value
kons. Pengawet	2	1,5556	0,7778	4,20	0,032
Pengadukan	2	1,5556	0,7778	4,20	0,032
kons. Pengawet * Pengadukan	4	0,2222	0,05556	0,30	0,874
Error	18	3,3333	0,18519		
Total	26	6,6667			

Model Summary

S	R-sq	R-sq(adj)	R-sq(pred)
0,430331	50,00%	27,78%	0,00%

Gambar 6. ANOVA: Sentrifugasi versus Konsentrasi Pengawet dan Pengadukan

Gambar 6 merupakan hasil 2-way interactions sentrifugasi untuk faktor konsentrasi pengawet dan kecepatan pengadukan menunjukkan *P-Value* sebesar 0,874 yang berarti interaksi kedua faktor tidak memberikan pengaruh yang signifikan terhadap respon karena $p\text{-value} > 0,05$ sehingga terima H_0 atau reject H_1 .

Nilai Error model yang semakin kecil maka model semakin baik. Nilai error 18 tergolong kecil. Nilai R Squared 99.69% atau 0.9969 di mana mendekati 1, berarti korelasi kuat antara jenis konsentrasi pengawet dan kecepatan pengadukan terhadap viskositas. Nilai R Squared 50.00% atau 0.5000 di mana tidak mendekati 1, berarti korelasi tidak kuat antara jenis konsentrasi pengawet dan kecepatan pengadukan terhadap sentrifugasi.

3.5 Tukey Test

Pengujian Tukey Test di atas menunjukkan kategori manakah dari variabel yang memiliki perbedaan yang signifikan. Dapat dilihat pada Tabel 4.8 viskositas terhadap konsentrasi pengawet bahwa antara konsentrasi pengawet 15-10%, 20-10% dan 20-15% memiliki nilai *P-Value* 0.0000 yang berarti memiliki perbedaan yang signifikan karena $< 0,05$. Berikut Tabel *tukey test* sentrifugasi terhadap konsentrasi pengawet. Berikut adalah hasil *tukey test* yang dilakukan dengan aplikasi minitab sebagaimana dijelaskan pada Gambar 7.

Tukey Pairwise Comparisons: Response = Viskositas (cps)-1, Term = kons. Pengawet

Grouping Information Using the Tukey Method and 95% Confidence

kons.	Pengawet	N	Mean	Grouping
20	9	20,2829	A	
15	9	15,1762	B	
10	9	11,9809	C	

Means that do not share a letter are significantly different.

Tukey Simultaneous Tests for Differences of Means

Difference of kons.	Pengawet Levels	Difference of Means	SE of Difference	Simultaneous 95% CI	T-Value	Adjusted P-Value
15 - 10		3,185	0,114	(2,894; 3,477)	27,90	0,000
20 - 10		8,302	0,114	(8,011; 8,594)	72,71	0,000
20 - 15		5,117	0,114	(4,825; 5,408)	44,81	0,000

Individual confidence level = 96,00%

Gambar 7. Tukey Test Viskositas terhadap Konsentrasi Pengawet

Berikut adalah *tukey test* sentrifugasi terhadap konsentrasi pengawet sebagaimana dijelaskan pada Gambar 8.

Tukey Pairwise Comparisons: Response = Sentrifugasi, Term = kons. Pengawet

Grouping Information Using the Tukey Method and 95% Confidence

kons.	Pengawet	N	Mean	Grouping
20	9	0,666667	A	
15	9	0,555556	A B	
10	9	0,111111	B	

Means that do not share a letter are significantly different.

Tukey Simultaneous Tests for Differences of Means

Difference of kons.	Pengawet Levels	Difference of Means	SE of Difference	Simultaneous 95% CI	T-Value	Adjusted P-Value
15 - 10		0,444	0,203	(-0,073; 0,962)	2,19	0,100
20 - 10		0,556	0,203	(0,038; 1,073)	2,74	0,034
20 - 15		0,111	0,203	(-0,407; 0,629)	0,55	0,649

Individual confidence level = 96,00%

Gambar 8. Tukey Test Sentrifugasi terhadap Konsentrasi Pengawet

Pada Gambar 8 sentrifugasi terhadap konsentrasi pengawet 15-10% memiliki nilai *P-Value* 0.100 dan konsentrasi pengawet 20-15% memiliki *P-Value* 0.849 yang berarti tidak memiliki perbedaan

yang signifikan karena $> 0,05$. Dan antara konsentrasi pengawet 20-10% memiliki nilai *P-Value* 0,034 yang berarti memiliki perbedaan yang signifikan karena $< 0,05$.

Berikut adalah hasil *tukey test* yang dilakukan dengan aplikasi minitab sebagaimana dijelaskan pada Gambar 9.

Tukey Pairwise Comparisons: Response = Viskositas (cps)-1, Term = Pengadukan

Grouping Information Using the Tukey Method and 95% Confidence

Pengadukan	N	Mean	Grouping
300	9	16,9487	A
200	9	15,5880	B
400	9	14,9233	C

Means that do not share a letter are significantly different.

Tukey Simultaneous Tests for Differences of Means

Difference of Pengadukan Levels	Difference of Means	SE of Difference	Simultaneous 95% CI	T-Value	Adjusted P-Value
300 - 200	1,361	0,114	(1,069; 1,652)	11,92	0,000
400 - 200	-0,665	0,114	(-0,956; -0,373)	-5,82	0,000
400 - 300	-2,025	0,114	(-2,317; -1,734)	-17,74	0,000

Individual confidence level = 98,00%

Gambar 9. Tukey Test Viskositas terhadap Kecepatan Pengadukan

Dapat dilihat pada Tabel 9 viskositas terhadap kecepatan pengadukan bahwa antara kecepatan pengadukan 300-200, 400-200 dan 400-300 memiliki nilai *P-Value* 0.000 yang berarti memiliki perbedaan yang signifikan karena $< 0,05$. Berikut tukey test sentrifugasi terhadap kecepatan pengadukan sebagaimana dijelaskan pada Gambar 10.

Tukey Pairwise Comparisons: Response = Sentrifugasi, Term = Pengadukan

Grouping Information Using the Tukey Method and 95% Confidence

Pengadukan	N	Mean	Grouping
300	9	0,777778	A
400	9	0,333333	A B
200	9	0,222222	B

Means that do not share a letter are significantly different.

Tukey Simultaneous Tests for Differences of Means

Difference of Pengadukan Levels	Difference of Means	SE of Difference	Simultaneous 95% CI	T-Value	Adjusted P-Value
300 - 200	0,556	0,203	(0,038; 1,073)	2,74	0,034
400 - 200	0,111	0,203	(-0,407; 0,629)	0,55	0,849
400 - 300	-0,444	0,203	(-0,962; 0,073)	-2,19	0,100

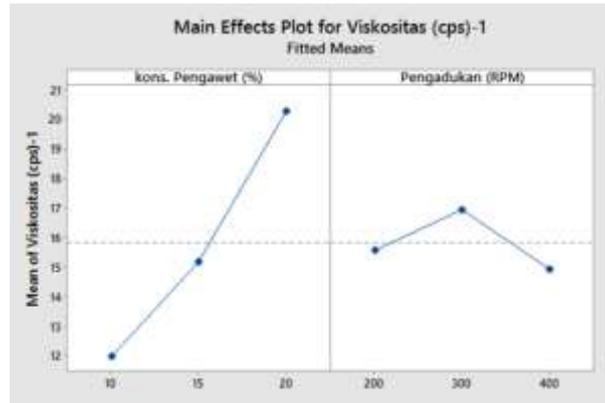
Individual confidence level = 98,00%

Gambar 10. Tukey Test Sentrifugasi terhadap Kecepatan Pengadukan

Pada Gambar 10 sentrifugasi terhadap kecepatan pengadukan 400-200 memiliki nilai *P-Value* 0.849 dan konsentrasi pengawet 400-300 memiliki *P-Value* 0.100 yang berarti tidak memiliki perbedaan yang signifikan karena $> 0,05$. Dan antara konsentrasi pengawet 300-200 memiliki nilai *P-Value* 0.034 yang berarti memiliki perbedaan yang signifikan karena $< 0,05$.

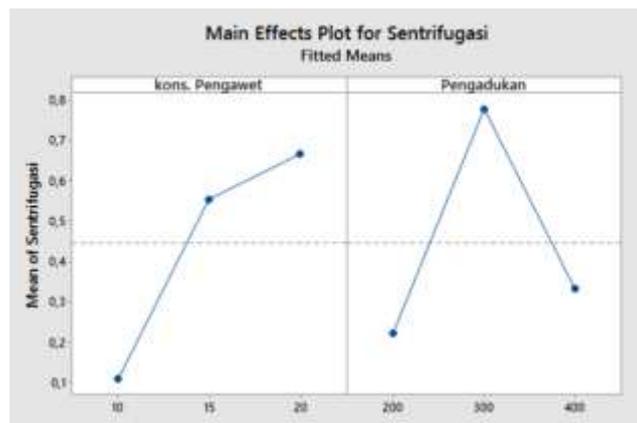
3.6 Interpretasi Factorial Plots Pada Analisis Varian

Factorial plots pada analisis varian terdiri dari 2 macam plot yaitu *Main Effect Plot* dan *Interaction Plot*. Berikut adalah tampilan plot dari minitab sebagaimana dijelaskan pada Gambar 11.



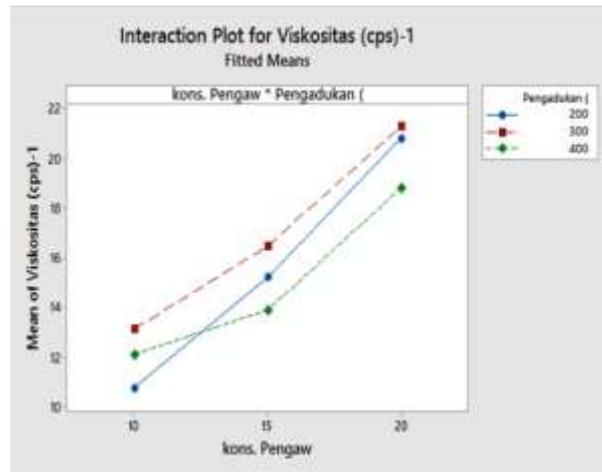
Gambar 11. Main Effect Plot Viskositas terhadap Konsentrasi Pengawet dan Pengadukan

Gambar 11 menunjukkan bahwa ketiga konsentrasi pengawet memberikan respon yang berbeda-beda terhadap viskositas. Dimana dari main effect plots viskositas dapat diketahui bahwa kenaikan konsentrasi pengawet atau pengental menyebabkan kenaikan besar viskositas pula. Berbeda dengan ketiga jenis kecepatan pengadukan pada besar viskositas, kenaikan konsentrasi pengawet atau pengental dan kecepatan pengadukan memberikan penurunan pada besar viskositas. Untuk jenis konsentrasi pengawet dapat disimpulkan bahwa konsentrasi pengawet atau pengental 20% memberikan efek yang paling besar dalam mengatasi pengendapan dibandingkan dengan konsentrasi pengawet atau pengental 10% dan 15%. Kemudian sama dengan besar kecepatan pengadukan, semakin besar kecepatan pengadukan maka semakin kecil viskositas, hal ini dapat terjadi karena semakin cepat pengadukan suatu produk liquid maka akan menghasilkan banyak gelembung dan busa yang mengganggu proses pemeriksaan viskositas dan membuat produk lebih encer dari biasanya. Berikut *main effect plot* sentrifugasi terhadap konsentrasi pengawet dan pengadukan sebagaimana dijelaskan pada Gambar 12.



Gambar 12. Main Effect Plot Sentrifugasi terhadap Konsentrasi Pengawet dan Pengadukan

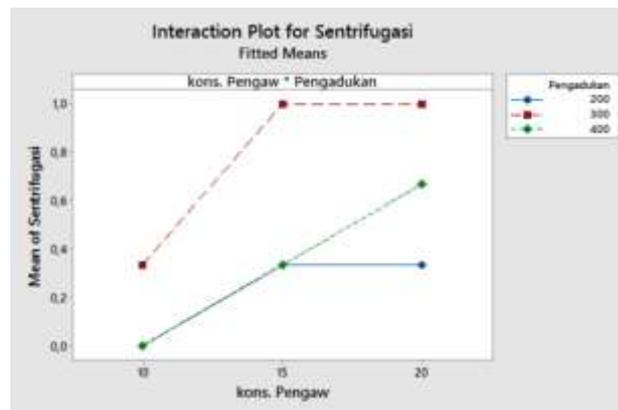
Gambar 12 menunjukkan bahwa kenaikan konsentrasi pengawet atau pengental membuat hasil sentrifugasi mendekati 1 yaitu tidak terdapat endapan pada hasil akhir sirup obat. Hal ini membuktikan bahwa konsentrasi pengawet atau pengental semakin besar maka semakin stabil produk yang dihasilkan karena produk menjadi kental sehingga pengendapan bisa ditekan. Kecepatan pengadukan memberikan respon yang berbeda dimana produk stabil pada kecepatan 300 RPM, hal ini membuktikan bahwa semakin kecil kecepatan pengadukan campuran tidak akan benar-benar homogen dan apabila kecepatan pengadukan terlalu cepat akan mempengaruhi kestabilan produk, sedangkan semakin cepat pengadukan juga mempengaruhi kestabilan produk karena dapat menimbulkan gelembung dan busa pada produk. Berikut adalah interaction plot viskositas terhadap konsentrasi pengawet dan pengadukan sebagaimana dijelaskan pada Gambar 13.



Gambar 13. *Interaction Plot* Viskositas terhadap Konsentrasi Pengawet dan Pengadukan

Gambar 13 menunjukkan adanya interaksi antara konsentrasi pengawet dan pengadukan 200 dan 400 RPM. Dapat dilihat bahwa kombinasi yang memberikan hasil paling efektif terhadap viskositas dan pengendapan adalah konsentrasi pengawet 20% dan kecepatan pengadukan 300 RPM dibandingkan dengan konsentrasi dan kecepatan pengadukan lain.

Berikut adalah *interaction plot* untuk sentrifugasi sebagaimana dijelaskan pada Gambar 14. Gambar 14 juga menunjukkan adanya interaksi antara konsentrasi pengawet dan pengadukan 200 dan 400 RPM. Dapat dilihat bahwa kombinasi yang memberikan hasil paling efektif terhadap viskositas dan pengendapan adalah konsentrasi pengawet 20% dan kecepatan pengadukan 300 RPM dibandingkan dengan konsentrasi dan kecepatan pengadukan lain.

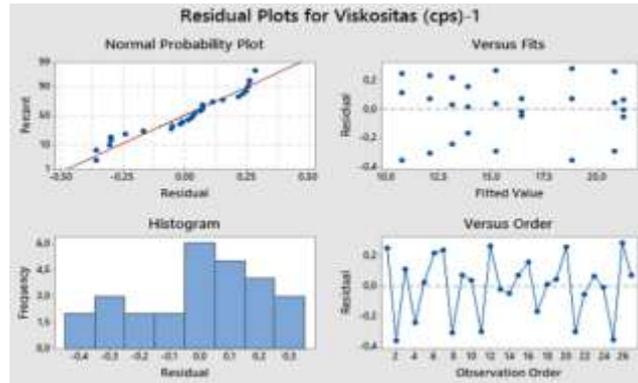


Gambar 14. *Interaction Plot* Sentrifugasi terhadap Konsentrasi Pengawet dan Pengadukan

3.7 Analisis Residual

Analisis residual diperlukan untuk menentukan apakah model model memenuhi syarat, serta untuk mengetahui apakah asumsi regresi dapat dipenuhi. Jika model sudah benar dan asumsi terpenuhi, maka data residual seharusnya membentuk plot yang tidak terstruktur. Berikut adalah grafik residual plot untuk viskositas sebagaimana dijelaskan pada Gambar 15.

Pada Gambar 15 grafik *normal probability plot* dapat dilihat mayoritas data yang tersebar mengikuti garis yang ada sehingga dapat dikatakan data mengikuti distribusi normal.



Gambar 15. Grafik *Residual Plots* untuk Viskositas

3.8 Homogenitas Ragam dan Kebebasan Galat

$H_0 = 0$ atau data homogen
 $H_1 \neq 0$ atau data tidak homogen
 $\alpha = 0,05$

Asumsi homogenitas ragam dapat diperiksa dengan membandingkan plot residual dengan fitted value. Plot ini harus menunjukkan pola acak residu pada kedua sisi nol dan tidak harus menunjukkan pola yang dikenali. Pola yang terlihat pada grafik versus fit untuk viskositas tidak menunjukkan suatu pola tertentu.

$H_0 = 0$ atau data bersifat bebas / independen
 $H_1 \neq 0$ atau data bersifat tidak bebas / dependen
 $\alpha = 0,05$

Asumsi kebebasan galat dapat dilihat dengan membandingkan residual dengan observation order pada grafik versus order. Apabila plot ini tidak memperlihatkan pola tertentu maka asumsi kebebasan galat terpenuhi, seperti yang terlihat pada grafik versus order di atas.

3.9 Analisis

Setelah dilakukan percobaan dan didapatkan hasil berupa data pemeriksaan viskositas dan sentrifugasi lalu diolah menggunakan *software Minitab 17* maka dapat dilihat bahwa konsentrasi pengawet dan kecepatan pengadukan memberikan pengaruh yang signifikan terhadap hasil pemeriksaan viskositas dan sentrifugasi. Interaksi antara konsentrasi pengawet dan pengadukan memberikan pengaruh yang signifikan.

Viskositas merupakan faktor kritis yang harus diperhatikan dalam spesifikasi produk sirup obat. Sentrifugasi juga merupakan faktor kritis dalam melihat ada atau tidaknya pengendapan, hasil sentrifugasi menunjukkan bahwa semua konsentrasi pengawet atau pengental pada kecepatan pengadukan 200 dan 400 RPM mengalami pengendapan sedangkan pada konsentrasi pengawet 15% dan 20% kecepatan 300 RPM semuanya tidak mengalami pengendapan. Pada komposisi 10% pengawet atau pengental eksisting mengalami pengendapan pada semua jenis kecepatan pengadukan. Berdasarkan grafik interaction plot perlakuan menggunakan konsentrasi pengawet 20% dan kecepatan pengadukan 300 RPM menghasilkan titik paling tinggi yang berarti produk tidak terjadi pengendapan diantara perlakuan yang lainnya sehingga dapat dikatakan perlakuan paling optimal karena paling efektif.

Berikut adalah kombinasi konsentrasi pengawet dan kecepatan pengadukan pada produksi obat sirup asetaminofen “X” sebelum dan sesudah percobaan sebagaimana dijelaskan pada Tabel 4.

Tabel 4. Perbandingan Kombinasi Sebelum dan Sesudah

	Konsentrasi Pengawet (%)	Pengadukan (RPM)	Sentrifugasi
Sebelum BN 1	10	200	Ada Endapan
Sebelum BN 2	10	300	Ada Endapan
Sesudah	20	300	Tidak Ada Endapan

3.10 Perbandingan Hasil Sebelum dan Setelah *Improvement*

Berikut perbandingan hasil sebelum dan setelah dilakukan *improvement* sebagaimana dijelaskan pada Gambar 16.



Gambar 16. Diagram Persentase Pengendapan Yang Terjadi Setiap Bulan

Berdasarkan Gambar 16 data yang diperoleh menunjukkan awal mula terjadi pengendapan yaitu dimulai pada bulan ke 4 yaitu pada bulan Desember 2016. Berikut Gambar 17 yang merupakan hasil setelah dilakukan perbaikan:



Gambar 17. Diagram Persentase Pengendapan Setelah Perbaikan

Gambar 17 merupakan data hasil setelah dilakukan perbaikan, dimana pada saat formulasi menggunakan kombinasi formulasi perbaikan yang optimum yaitu pada konsentrasi pengawet 20% dan rotasi pengadukan 300 RPM, dan diperoleh hasil yang menunjukkan tidak terjadinya lagi pengendapan pada produk baik pada bulan ke 1 sampai dengan bulan ke 7 dengan cara konversi waktu sentrifuge. Berikut adalah waktu konversi sentrifuge terhadap kesetaraan pengendapan stabilita yang terjadi setiap bulan sebagaimana dijelaskan pada Tabel 5.

Tabel 5 Konversi Waktu

Waktu Sentrifuge (menit) pada 5000 PM	Bulan
5	0
10	1
15	2
20	3
25	4
30	5
35	6
40	7

Sentrifuge

Berdasarkan Tabel 5 tersebut untuk sentrifugasi selama 5 menit pada 5,000 RPM, hasilnya setara dengan hasil stabilita pengendapan produk selama 0 bulan. Sedangkan pada waktu 10 menit

sentrifugasi setara dengan hasil stabilita pengendapan produk selama 1 bulan, dan begitu pula untuk waktu sentrifugasi berikutnya.

4 Simpulan

Setelah melakukan percobaan di laboratorium menggunakan 3 jenis konsentrasi pengawet yaitu 10%, 15%, 20% dan 3 jenis kecepatan rotasi pengadukan yaitu 200 RPM, 300 RPM dan 400 RPM didapatkan hasil bahwa:

1. Kombinasi terbaik yang mempengaruhi respon viskositas dan sentrifugasi untuk menangani masalah pengendapan produk adalah menggunakan konsentrasi pengawet 20% .
2. Kombinasi terbaik yang mempengaruhi respon viskositas dan sentrifugasi untuk menangani masalah pengendapan produk adalah menggunakan rotasi pengadukan 300 RPM, dengan kombinasi konsentrasi pengawet 20% dan rotasi pengadukan 300 RPM tersebut secara efektif tidak menimbulkan pengendapan dibandingkan kombinasi lainnya.

Perlu adanya penelitian lanjutan dan pengawasan stabilita untuk konsentrasi pengawet 20% dan rotasi pengadukan 300 RPM.

5. Daftar Pustaka

1. Chandra ,Budiman.(2010). *Metode penelitian kesehatan*, Jakarta: EGC.
2. Crosby, P.B. (1979), *Quality is Free: The Art of Marketing Quality Certain*, New York: McGraw-Hill.
3. Erizal. (2010). Sintesis dan Karakteristik Hidrogel Superabsorben Poliakrilamida (PAAM) Berikatan Silang - Karaginan Hasil Iradiasi Gamma. Jakarta: *Indonesian Journal Chemistry*.
4. Montgomery, C. Douglas. (1996). *Statistical Quality Control* (6th ed). Asia: John Wiley&Sons.
5. Zulfikar. (2008). *Kimia Kesehatan*. Jilid 3. Departemen Pendidikan Nasional, Jakarta.