ADLN Perpustakaan Universitas Airlangga

- PIROXICAM

SKRIPSI

LINA ESTARI EKASARI

PENGARUH KADAR METHOCEL E-50 SEBAGAI BAHAN PENGIKAT TERHADAP MUTU FISIK DAN LAJU DISOLUSI *ORALLY DISINTEGRATING TABLET* PIROKSIKAM

FA 27/06
Eka

FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS AIRLANGGA
BAGIAN FARMASETIKA
SURABAYA
2005

Lembar Pengesahan

PENGARUH KADAR METHOCEL E-50 SEBAGAI BAHAN PENGIKAT TERHADAP MUTU FISIK DAN LAJU DISOLUSI *ORALLY DISINTEGRATING TABLET* PIROKSIKAM

SKRIPSI

Dibuat untuk memenuhi syarat mencapai gelar Sarjana Farmasi
pada Fakultas Farmasi Universitas Airlangga

2005

Oleh :

Lina Estari Ekasari
NIM. 050112452

Skripsi ini telah disetujui
tanggal 15 September 2005 oleh

Pembimbing Utama	Pembimbing Serta
Drs. Bambang Widjaja, M.Si., Apt.	Dra. Retno Sari, M.Sc., Apt..
NIP. 130 809 081	NIP. 131 837 442

Thank you for the world so sweet
Thank you for the food we eat
Thank you for the birds can sing
Thank you God for everything
Dalam ketidaktahuan, ketika kita berpegang teguh pada sebuah
sebuah word "terima kasih", semuanya sudah, sedang dan akan
berjalan dengan sempurna.
Terima kasih pada semua karena semua bermakna, semua berguna.
Karena hitam bukanlah lawan putih, melainkan pembanding yang
membuat putih lebih putih.
Semua akan bermuara pada satu kata : ikhlas
dan lalu kita pasti berbisik kembali " Terima kasih ya Rabbi"

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur kehadirat Allah SWT saya panjatkan atas rahmat dan karuniaNya yang tak terhingga, yang selalu dilimpahkan sehingga penulis bisa menyelesaikan skripsi yang berjudul "PENGARUH KADAR METHOCEL E-50 SEBAGAI BAHAN PENGIKAT TERHADAP MUTU FISIK DAN LAJU DISOLUSI *ORALLY DISINTEGRATING TABLET* PIROKSIKAM" ini dengan sebaik-baiknya, sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar sarjana pada Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.

Pada kesempatan ini perkenankan penulis menyampaikan terima kasih sebesar-besarnya kepada berbagai pihak yang telah berjasa memberikan bantuan moril maupun materiil dalam penyelesaian skripsi ini, antara lain :

1. Drs. Bambang Widjaja, M.Si., Apt. sebagai pembimbing utama sekaligus Kepala Laboratorium Teknologi Farmasi yang dengan tulus ikhlas dan penuh kesabaran memberikan bimbingan, arahan, semangat, dorongan, fasilitas serta berbagai bantuan dari awal hingga penyelesaian skripsi ini.
2. Dra. Retno Sari, M.Sc., Apt. sebagai pembimbing serta yang dengan tulus ikhlas dan penuh kesabaran memberikan bimbingan, arahan, semangat, dan dorongan dari awal hingga penyelesaian skripsi ini.
3. Prof. Dr. Noor Cholies Zaini, Apt. sebagai Dekan Fakultas Farmasi Universitas Airlangga atas kesempatan yang diberikan kepada penulis mengikuti program sarjana.
4. Drs. Sugiyartono, M.S., Apt. dan Dra. Tristiana Erawati, M.S., Apt. sebagai dosen penguji yang telah berkenan memeriksa dan memberikan saran demi kesempurnaan skripsi ini.
5. Bapak ibu dosen dan karyawan Laboratorium Teknologi Farmasi yang telah banyak membantu kelancaran skripsi ini.
6. Kepala Laboratorium Dasar Bersama Unair, Dr. rer. nat. Mulja Hadi Santosa, Apt. yang telah memberikan fasilitas laboratorium untuk pelaksanaan skripsi ini.

7. Ir. Hj. Rully Susilowati, M.S. sebagai dosen wali saya yang telah memberikan nasehat akan hakikat skripsi.
8. Kedua orang tua dan adik saya satu-satunya, yang senantiasa mendukung dan mendoakan saya, memberikan bantuan yang sangat berarti bagi hidup saya, termasuk pada penyelesaian skripsi ini.
9. "Tujuh Piroks Bersaudara", Aneta, Anna Lombun sahabatku, Alvia Romendoza, Rheena, Henny, Ipha, dan 'Raka' Andi, Yuri, Sumire, Aoi, Komang, inget-inget kita pernah lalui saat-saat manis dalam kebersamaan penuh canda, terima kasih atas semuanya. Juga "Anak Singkong" Mira, Iyem, Nikmah, Aritosal dan Hendronk, "Anak Mefe", "Anak Steril", semuanya, ma'af atas ruangan yang selalu gelap.
10. Semua sobat yang selalu memberikan "chayyo" dan mengunjungi Lab. Tekno, Wenny, Susie, Erna, Lia, terima kasih atas dukungan, doa, dan smsnya. Teman-teman Gub. Jaya IX/24, Ayuk, Erna dan Yuli thanks banget.
11. Serta semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu per satu yang telah banyak membantu kelancaran skripsi ini.

Teriring doa semoga Allah SWT melimpahkan karuniaNya sebagai balasan atas kebaikan dan bantuan yang telah diberikan.

Akhir kata, penulis persembahkan skripsi ini kepada Fakultas Farmasi Unair, dengan harapan semoga bermanfaat bagi almamater untuk penelitian-penelitian selanjutnya.

Surabaya, September 2005

Penulis

RINGKASAN

Telah dilakukan penelitian mengenai pengaruh perbedaan kadar bahan pengikat Methocel E-50 terhadap mutu fisik dan laju disolusi *Orally Disintegrating Tablet* Piroksikam yang dibuat dengan metode granulasi basah. Kadar Methocel E-50 yang digunakan adalah 0% (F1), 0,1% (F2), 0,3% (F3), dan 0,5% (F4) dari bobot tablet.

Pemeriksaan yang dilakukan terhadap granul sebelum pencampuran dengan fase internal meliputi uji sifat alir dan sudut diam granul, pemeriksaan kandungan lengas, dan pemeriksaan jumlah fines. Granul memiliki kandungan lengas yang cukup dan sudut diam yang memenuhi persyaratan. Sedangkan pada pemeriksaan jumlah fines, F1 dan F4 saja yang memenuhi persyaratan. Dari beberapa uji tersebut terlihat adanya kecenderungan semakin tinggi kadar Methocel E-50 yang digunakan semakin jelek sifat alir dari granul. Kemudian campuran granul dicetak dengan penekan hidrolik dengan cetakan tablet berukuran diameter 8 mm dan tekanan ½ ton.

Pada pemeriksaan mutu fisik tablet yang meliputi uji keseragaman ukuran tebal tablet, kekerasan, kerapuhan, dan waktu disintegrasi menunjukkan bahwa keempat formula memenuhi persyaratan. Dilakukan pula pemeriksaan keseragaman kadar baik pada granul maupun pada tablet. Hasil yang didapatkan adalah pada granul kadar bahan aktif berada dalam rentang 97%-101% dan pada tablet 98%-100%.

Uji disolusi memperlihatkan bahwa semua formula telah memenuhi persyaratan, yaitu mengacu pada persyaratan yaitu dalam waktu 45 menit lebih dari 75% piroksikam terlarut. Nampak bahwa semakin tinggi konsentrasi Methocel E-50 yang digunakan, efisiensi disolusi semakin meningkat pula.

Berdasarkan analisis statistika dengan menggunakan program SPSS 11.5 dengan metode anova CRD pada derajat kepercayaan 0,95 (α=0,05) diketahui ada perbedaan bermakna antar formula pada uji kekerasan, waktu disintegrasi, dan uji disolusi tablet.

Dari seluruh pemeriksaan diketahui bahwa perbedaan kadar Methocel E-50 sebagai bahan pengikat pada kadar 0,1%; 0,3%; dan 0,5% menghasilkan mutu fisik dan laju disolusi *Orally Disintegrating Tablet* yang berbeda, namun memberikan hasil uji kekerasan, waktu hancur, dan laju disolusi yang memenuhi persyaratan. Dari keempat formula, pemakaian Methocel E-50 sebagai bahan pengikat pada kadar 0,5% memberikan kekerasan, waktu disintegrasi, kerapuhan, dan prosentase kadar bahan aktif yang baik dan efisien.

ABSTRACT

The objective of this study was to determine the effect of Methocel E-50 concentration as tablet binder on physical performance and dissolution rate of Piroxicam Orally Disintegrating Tablet. The tablets were prepared by the wet granulation method using four different concentration of Methocel E-50, 0%; 0,1%; 0,3%; and 0,5%. The granules were evaluated for flowability, angle of repose, fines, moisture content, and drug content. A hidraulic press was used for tabletting at ½ tons pressure. The diameter of the die was 8 mm. The tablets were subjected to thickness, hardness, friability, disintegration time, drug content, and dissolution studies. The granule showed acceptable result on flow properties, angle of repose, moisture content, and drug content. All tablets formulation showed satisfactory mechanical properties. The dissolution rate of piroxicam was significantly enhanced by increasing Methocel E-50 concentration. The result suggest that formula with 0,5% Methocel E-50 provides better physical performance and dissolution rate of Orally Disintegrating Tablet.

Keywords : Methocel E-50, Orally Disintegrating Tablet, Piroxicam, wet granulation.

DAFTAR ISI

Halaman

KATA PENGANTAR v
RINGKASAN vii
ABSTRACT viii
DAFTAR ISI ix
DAFTAR TABEL xii
DAFTAR GAMBAR xiii
DAFTAR LAMPIRAN xiv
BAB I. PENDAHULUAN
1.1 Latar Belakang 1
1.2 Rumusan Masalah 4
1.3 Hipotesis 4
1.4 Tujuan 4
1.5 Manfaat 4
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA
2.1 Tinjauan tentang *Orally Disintegrating Tablet* 5
2.2 Tinjauan tentang Metode Granulasi 10
2.3 Tinjauan tentang Bahan Pengikat 12
2.4 Karakteristik Granul 13
2.4.1 Kemampuan alir dan sudut diam 13
2.4.2 Pemeriksaan Jumlah Fines 13
2.4.3 *Moisture contents* 14
2.5 Tinjauan tentang Mutu Fisik *Orally Disintegrating Tablet* 14
2.5.1 Keseragaman ukuran tablet 14
2.5.2 Kekerasan tablet 15
2.5.3 Kerapuhan tablet 15
2.5.4 Waktu hancur tablet 16

2.6 Tinjauan tentang Laju Disolusi 16
2.7 Tinjauan tentang Bahan Penelitian..... 20
2.7.1 Piroksikam..... 20
2.7.2 Hidroksipropil Metilselulosa..... 24
2.7.3 Primogel 25
2.7.4 Manitol 26
2.7.5 Magnesium Stearat..... 27
BAB III. KERANGKA KONSEPTUAL
3.1 Kerangka Konseptual 28
3.2 Alur Kerangka Konseptual..... 30
BAB IV. METODE PENELITIAN
4.1 Bahan..... 31
4.2 Alat 31
4.3 Metode Penelitian..... 32
4.3.1 Pemeriksaan kualitatif bahan baku..... 32
4.3.2 Rancangan formula *orally disintegrating tablet* piroksikam 35
4.3.3 Pembuatan tablet 35
4.3.4 Pemeriksaan mutu fisik dan kandungan..... 36
4.3.5 Uji disolusi *Orally Disintegrating Tablet* piroksikam 43
4.3.6 Analisis statistik 44
BAB V. HASIL PENELITIAN
5.1 Pemeriksaan Kualitatif Bahan Penelitian..... 46
5.2 Hasil Pemeriksaan Karakteristik Granul 49
5.3 Pemeriksaan Keseragaman Kadar Piroksikam Dalam Granul 50
5.3.1 Penentuan panjang gelombang maksimum 50
5.3.2 Pembuatan kurva baku larutan piroksikam dalam cairan lambung buatan tanpa pepsin pH 1,2 ± 0,05 50
5.3.3 Pemeriksaan pengaruh bahan tambahan terhadap nilai absorban larutan piroksikam 50
5.3.4 Pemeriksaan keseragaman kadar piroksikam dalam

ADLN Perpustakaan Universitas Airlangga

granul 50
5.4 Hasil Pemeriksaan Mutu Fisik Tablet
5.4.1 Hasil pemeriksaan mutu fisik tablet 51
5.4.2 Hasil pemeriksaan keseragaman kadar tablet 51
5.5 Hasil Uji Disolusi 52
5.6 Analisis Statistik 53
5.6.1 Analisis statistik kekerasan tablet 53
5.6.2 Analisis statistik kerapuhan tablet 54
5.6.3 Analisis statistik waktu disintegrasi tablet 55
5.6.4 Analisis statistik efisiensi disolusi 55
BAB VI. PEMBAHASAN 57
BAB VII. KESIMPULAN DAN SARAN 62
DAFTAR PUSTAKA 63
LAMPIRAN 67

DAFTAR TABEL

Tabel Halaman

Tabel II.1. Bahan-bahan yang bisa digunakan sebagai bahan pengikat..... 12
Tabel IV.1. Komposisi formula yang dibuat..... 35
Tabel IV.2. Rancangan statistik *Completely Randomized Design*..... 44
Tabel IV.3. Anova *Completely Randomized Design*..... 45
Tabel V.1. Hasil Pemeriksaan Kualitatif Piroksikam..... 46
Tabel V.2. Hasil Pemeriksaan Kualitatif Metil Selulosa..... 47
Tabel V.3. Hasil Pemeriksaan Kualitatif Manitol..... 48
Tabel V.4. Hasil Pemeriksaan Kualitatif Primogel..... 48
Tabel V.5. Hasil Pemeriksaan Kualitatif Magnesium Stearat..... 48
Tabel V.6. Hasil Pemeriksaan Karakteristik Granul..... 49
Tabel V.7. Hasil Pemeriksaan Mutu Fisik Tablet..... 50
Tabel V.8. Hasil Pemeriksaan Keseragaman Kadar Tablet..... 51
Tabel V.9. Persen Terdisolusi *Orally Disintegrating Tablet* Piroksikam..... 52
Tabel V.10. Hasil Pemeriksaan Efisiensi Disolusi..... 53
Tabel V.11. Uji HSD Kekerasan Tablet..... 54
Tabel V.12. Uji HSD Kerapuhan Tablet..... 54
Tabel V.13. Uji HSD Waktu Disintegrasi Tablet..... 55
Tabel V.14. Uji HSD Efisiensi Disolusi Tablet..... 56

DAFTAR GAMBAR

Gambar Halaman

Gambar 2.1. Skema mekanisme disolusi sediaan padat 19
Gambar 2.2. Profil disolusi tablet 20
Gambar 2.3. Rumus struktur piroksikam 20
Gambar 2.4. Rumus struktur hidroksipropil metilselulosa 24
Gambar 2.5. Rumus struktur primogel 25
Gambar 2.6. Rumus struktur manitol 26
Gambar 2.7. Rumus struktur magnesium stearat 27
Gambar 3.1. Skema kerangka konseptual 30
Gambar 5.1. Profil Disolusi dari keempat formula *Orally Disintegrating Tablet* Piroksikam 52

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran Halaman

Lampiran 1. Spektrum Infra Merah Bahan penelitian..... 67
Lampiran 2. Panjang gelombang maksimum piroksikam 70
Lampiran 3. Persamaan kurva baku piroksikam 71
Lampiran 4. Analisis pengaruh bahan tambahan 72
Lampiran 5. Hasil pemeriksaan mutu fisik granul 73
Lampiran 6. Hasil pemeriksaan mutu fisik tablet..... 76
Lampiran 7. Analisis statistik dengan program SPSS 11.5 85
Lampiran 8. Tabel F 89
Lampiran 9. Tabel Q 90
Lampiran 10. Tabel r 91
Lampiran 11. Sertifikat analisis piroksikam standar 92
Lampiran 12. Sertifikat analisis piroksikam bahan 93
Lampiran 13. Sertifikat analisis manitol 94
Lampiran 14. Sertifikat analisis primogel 97

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Pemberian obat secara oral dianggap paling alami, tidak sulit, menyenangkan, dan aman. Salah satu keuntungan pemberian obat oral adalah kemudahan penggunaan sendiri oleh pasien, tanpa harus menggunakan bantuan tenaga medis atau keahlian tertentu (Ansel, 1985). Tablet merupakan bentuk populer dari sediaan oral berbentuk padat. Bentuk dan ukuran tablet bisa dibuat sesuai dengan dosis, pemakai, rute pemberian, juga keadaan pelepasan bahan obat yang diinginkan.

Pasien-pasien geriatrik, pediatrik, pasien penyakit kejiwaan, pasien yang tidak kooperatif, pasien yang mengalami mual dan muntah, dan pasien dalam program pengurangan pemasukan air ke dalam tubuh mempunyai masalah dalam menelan sediaan obat padat. Selain itu *motion sickness*, serangan alergi tiba-tiba atau batuk, dan keadaan tidak adanya air juga menimbulkan masalah tersebut. Masalah kesulitan menelan ini menyebabkan ketidakpatuhan pasien pada obat yang diresepkan, padahal kepatuhan pasien akan penggunaan obat merupakan salah satu faktor yang menentukan keberhasilan terapi. Untuk mengatasi masalah tersebut, maka dikembangkan suatu tablet yang diformulasi untuk dapat terdisintegrasi dan terdisolusi dalam media saliva, dalam waktu hanya beberapa detik. Tablet ini disebut dengan *Orally Disintegrating Tablet*.

Orally Disintegrating Tablet mudah digunakan karena hanya memerlukan saliva untuk proses disintegrasinya, tanpa memerlukan air minum ataupun persiapan khusus sebelum penggunaannya. Proses disintegrasi terjadi sebelum tertelan (Chang, 2000).

Persyaratan yang harus dipenuhi dalam *Orally Disintegrating Tablet* ini diantaranya adalah rasa enak, kekuatan mekanik cukup, juga cepat terdisintegrasi di mulut, tanpa memerlukan bantuan air minum ataupun persiapan khusus untuk meminumnya. Rasa yang enak dan nyaman sangat mendukung penerimaan pasien akan bentuk sediaan dan kepatuhan pemakaiannya. Kekuatan mekanik yang

cukup menjamin pelepasan bahan obat yang cepat karena tidak terlalu keras, tetapi juga memberikan bentuk tablet yang tidak mudah pecah.

Ada enam macam metode yang digunakan untuk membuat *Orally Disintegrating Tablet* ini, yaitu dengan *moulding, freeze drying, spray drying*, cetak langsung, sublimasi, dan granulasi basah. Keempat metode selain granulasi basah dan cetak langsung memberikan hasil tablet dengan kekuatan mekanis yang rendah dan biaya yang relatif lebih tinggi karena menggunakan peralatan khusus. Tablet yang dihasilkan sangat rapuh sehingga hanya bisa dikemas dengan blister. Sedangkan metode cetak langsung memberikan biaya produksi relatif tinggi karena harga bahan pembantu untuk cetak langsung relatif lebih mahal daripada untuk tablet konvensional, walaupun produksi *Orally Disintegrating Tablet* dilakukan dengan menggunakan peralatan tablet konvensional.

Kekurangan yang dimiliki oleh metode-metode tersebut, terutama kekuatan mekanik tablet yang rendah membutuhkan perhatian khusus pada metode pembuatan serta bahan pengikat yang digunakan.

Metode granulasi basah memberikan beberapa keuntungan, yaitu biaya produksi yang rendah karena pembuatan bisa dilakukan dengan menggunakan peralatan serta bahan pembantu untuk tablet konvensional, cara pembuatan yang sederhana, dan kekuatan mekanis yang cukup sehingga memungkinkan pengemasan multi-tablet, misalnya dikemas di dalam botol (www.akinainc.com).

Untuk menghasilkan sediaan yang dapat hancur dalam media saliva maka dalam pembuatan *Orally Disintegrating Tablet* diperlukan suatu perpaduan dengan komposisi yang tepat antara disintegran dan bahan pengikat. Untuk membantu pemecahan *Orally Disintegrating Tablet* diperlukan suatu superdisintegran, seperti primogel, polyplasdon, dan croscarmelose. Superdisintegran yang dipakai pada penelitian ini adalah primogel *(pregelatinized starch)*. Untuk membentuk kekerasan tablet yang tepat dan mengurangi kerapuhan diperlukan suatu bahan pengikat, seperti Metil selulosa (MC), gelatin, dan polivinilpirolidon (PVP). Methocel E-50 adalah nama paten Hidroksipropil metilselulosa 2910 50 cps dari *The Dow Chemical Company* (www.dow.com)

Sifat turunan selulosa sebagai bahan pengikat berpengaruh pada mutu fisik, sedangkan disintegran berpengaruh pada laju disolusi. Oleh karena itu dalam

penelitian ini dilakukan pengamatan terhadap mutu fisik dan laju disolusi *Orally Disintegrating Tablet* piroksikam. Dari pustaka didapatkan bahwaMethocel E-50 dipakai sebagai bahan pengikat pada konsentrasi 1-5% (www.dow.com). Pada penelitian ini digunakan bahan pengikat Methocel E-50 dengan berbagai kadar untuk mengetahui pengaruhnya terhadap mutu fisik dan laju disolusi *Orally Disintegrating Tablet* piroksikam.

Piroksikam merupakan salah satu obat dari golongan NSAID yang fungsi utamanya adalah untuk pengobatan penyakit inflamasi sendi seperti reumatoid artritis, osteoartritis, spondilitis ankilosoma, dan penyakit akut lainnya pada kelainan muskuloskeletal (Mc Evoy, 2002). Kelainan-kelainan muskuloskeletal tersebut sering terjadi pada para lansia, telah disebutkan di atas bahwa pada lansia terdapat masalah dalam menggunakan sediaan padat.

Piroksikam adalah bahan obat yang bersifat hidrofob dan digunakan dalam dosis kecil, sehingga pembuatan *Orally Disintegrating Tablet* dengan cara granulasi basah dipakai karena memberikan berbagai keuntungan, diantaranya adalah pembasahan oleh bahan pembasah hidrofil dapat meningkatkan laju disolusi bahan aktif yang bersifat hidrofob seperti piroksikam, distribusi keseragaman kandungan yang baik bagi bahan aktif dengan dosis kecil, serta peningkatan kohesivitas dan kompresibilitas serbuk bahan obat karena penambahan bahan pengikat menyebabkan partikel saling melekat sehingga terbentuklah granul. Granul yang terjadi mempunyai bentuk yang hampir bulat, sehingga mempunyai sifat alir yang baik dan sifat kohesi yang cukup (Sheth *et al*, 1986).

Untuk mengurangi rasa pahit piroksikam, maka digunakan manitol sebagai bahan pengisi. Kelebihan yang dimiliki manitol selain rasa manis dan sensasi dingin di mulut, juga kemudahannya untuk dikeringkan (Rowe *et al*, 2003). Dengan perbaikan rasa ini diharapkan penerimaan pasien akan obat menjadi lebih bagus.

Dari permasalahan di atas, maka pada penelitian ini ingin diketahui pengaruh pemberian Methocel E-50 sebagai bahan pengikat dalam berbagai konsentrasi terhadap mutu fisik dan laju disolusi *Orally Disintegrating Tablet* piroksikam.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana pengaruh pemberian Methocel E-50 dengan kadar 0,1%; 0,3%; dan 0,5% sebagai bahan pengikat terhadap mutu fisik *Orally Disintegrating Tablet* piroksikam.
2. Bagaimana pengaruh pemberian Methocel E-50 dengan kadar 0,1%; 0,3%; dan 0,5% sebagai bahan pengikat terhadap laju disolusi *Orally Disintegrating Tablet* piroksikam.

1.3 Hipotesis

1. Terdapat perbedaan mutu fisik *Orally Disintegrating Tablet* piroksikam dengan pemberian bahan pengikat Methocel E-50 0,1%; 0,3%; dan 0,5%.
2. Terdapat perbedaan laju disolusi *Orally Disintegrating Tablet* piroksikam dengan pemberian bahan pengikat Methocel E-50 0,1%; 0,3%; dan 0,5%.

1.4 Tujuan

1. Membandingkan pengaruh kadar bahan pengikat Methocel E-50 0,1%; 0,3%; dan 0,5% terhadap mutu fisik *Orally Disintegrating Tablet* piroksikam.
2. Membandingkan pengaruh kadar bahan pengikat Methocel E-50 0,1%; 0,3%; dan 0,5% terhadap laju disolusi *Orally Disintegrating Tablet* piroksikam.
3. Mengetahui konsentrasi optimal Methocel E-50 sebagai bahan pengikat pada *Orally Disintegrating Tablet* piroksikam.

1.5 Manfaat

Dengan mengetahui mutu fisik dan laju disolusi *Orally Disintegrating Tablet* piroksikam dengan kadar Methocel E-50 yang berbeda maka diperoleh kadar Methocel E-50 yang dapat menghasilkan mutu fisik dan laju disolusi tablet yang optimal

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tinjauan Tentang *Orally Disintegrating Tablet*

Orally Disintegrating Tablet adalah tablet yang diformulasi untuk melarut, pecah, dan terdisolusi dalam media saliva, tanpa memerlukan air minum atau persiapan khusus, dalam waktu hanya beberapa detik. Setelah terdisolusi di dalam saliva, secara normal obat dan saliva akan masuk ke dalam saluran cerna dan mengalami proses absorbsi. Sediaan ini bisa dirancang untuk berbagai jenis obat, seperti neuroleptik, obat-obat penyakit jantung, analgesik, antihistamin, dan obat-obat untuk disfungsi ereksi (Chang, 2000). European Pharmacopoeia memakai istilah *Orodispersible Tablet* untuk menjelaskan tablet yang diletakkan di dalam mulut sehingga obat akan terdispersi secara cepat sebelum ditelan (Dobetti, 2001). Istilah lain yang sering digunakan untuk *Orally Disintegrating Tablet* ini adalah *Fast Melting Tablet, Quick Dissolving Tablet, Mouth Dissolving Tablet,* dan *Fast Release Tablet.*

Teknologi *Orally Disintegrating Tablet* penting untuk pasien yang mempunyai permasalahan dalam menelan bentuk sediaan tablet konvensional. Akibat dari kesulitan menelan ini adalah ketidakpatuhan pasien akan obat yang diresepkan. Diperkirakan 50% dari populasi manusia mempunyai masalah ini, mengakibatkan insiden dalam kepatuhan penggunaan obat dan ketidakefektifan terapi (Dobetti, 2001).

Pasien-pasien yang paling banyak memerlukan *Orally Disintegrating Tablet* ini adalah para lansia. Mereka banyak mengalami masalah dalam penggunaan tablet konvensional yang diakibatkan karena adanya tremor dan disfagia. Masalah penelanan biasanya juga terdapat pada individu muda, karena adanya kelainan muskular dan sistem saraf. Kelompok lain yang banyak menggunakan *Orally Disintegrating Tablet* ini adalah golongan pasien penyakit kejiwaan, pasien yang tidak kooperatif, pasien yang mengalami mual dan muntah, pasien dalam program pengurangan pemasukan air ke dalam tubuh, *motion sickness*, serangan alergi tiba-tiba atau batuk, keadaan tidak adanya air, dan lain-

lain. Populasi pediatrik dan geriatrik adalah target utama pengguna *Orally Disintegrating Tablet* ini (Chang, 2000; Chue *et al*, 2004).

Persyaratan untuk pembuatan *Orally Disintegrating Tablet* adalah antara lain (Chang, 2000) :

1. Tidak memerlukan air dalam penggunaannya, cepat terdisintegrasi di mulut.
2. Mengandung konsentrasi yang besar pada awal masuknya bahan obat ke dalam tubuh.
3. Bisa diterima oleh pasien, dengan rasa yang enak.
4. Terasa nyaman di mulut.
5. Tidak meninggalkan sisa di mulut.
6. Kekerasan tablet cukup sehingga dalam proses produksi, penyimpanan sampai di tangan pasien dalam keadaan tidak mudah rusak.
7. Tidak sensitif terhadap kondisi lingkungan seperti kelembaban dan temperatur, tetapi tergantung pada sifat bahan obatnya.
8. Bisa dibuat dan dikemas dengan metoda pembuatan dan pengemasan tablet konvensional untuk mengurangi biaya.

Syarat utama yang harus dipenuhi adalah disintegrasi yang cepat di dalam media saliva, dengan rasa yang *acceptable*. Untuk itu diperlukan bahan-bahan pembantu yang mempunyai sifat mudah larut dalam air, harus berasa enak atau tidak berasa, selain harus memenuhi persyaratan bahan pembantu untuk tablet konvensional, seperti tidak toksik, tidak menimbulkan iritasi, inert, kompatibel dengan bahan aktif maupun bahan pembantu yang lain (Joshi, 2004).

Rasa enak di mulut memegang peran yang penting dalam hal penerimaan *Orally Disintegrating Tablet* oleh pasien. Rasa di mulut ini meliputi rasa manis, sensasi dingin, dan tekstur yang lembut (Chang, 2000). Penggunaan basis gula diperlukan untuk memenuhi penerimaan pasien tersebut.

Ada beberapa cara untuk membuat *Orally Disintegrating Tablet* (Dobetti, 2001), yaitu :

1. *Freeze drying*

Freeze drying atau yang disebut metode liofilisasi adalah proses dimana air disublimasikan dari produk setelah pembekuan. Liofilisasi dapat digunakan untuk membentuk struktur amorf dan porous yang biasanya melarut dengan cepat. Keuntungan utama dari proses *freeze drying* adalah menghindari kerusakan komponen–komponen yang tidak tahan pemanasan dan mengurangi masalah stabilitas karena penyimpanan dilakukan dalam keadaan kering. Selain itu dapat menghasilkan disolusi obat yang lebih cepat. Kerugian dari proses ini adalah ketahanan fisik yang rendah dari sediaan akhir sehingga menimbulkan kesulitan dalam pengemasan, biaya produksi yang tinggi dan hanya dapat digunakan untuk obat–obat dengan dosis rendah.

2. *Moulding* / cetakan

Moulded tablet adalah tablet yang dibuat dari bahan–bahan yang larut dengan cara mengkompresi campuran serbuk yang sebelumnya dibasahi dengan suatu massa pembasah, biasanya digunakan air atau etanol, untuk membentuk massa basah. Sebenarnya bentuk mould ini bisa secara langsung dibentuk dari matrik yang melarut dimana bahan obat dilarutkan, didispersikan atau dengan cara menguapkan pelarut dari larutan bahan obat atau suspensinya pada tekanan standart. Perbedaannya dengan liofilisasi terletak pada digunakannya tekanan untuk menguapkan pelarut pada *moulded tablet*.

Bentuk fisik tablet yang dihasilkan tergantung dari bahan obat dan tujuan penggunaannya. Bahan obat melarut dalam pembawa yang larut pula. Bahan obat bisa keluar sebagai partikel atau mikropartikel dari matrik. Bahan obat tersebut semuanya bisa terdispersi di dalam pembawa yang larut untuk membentuk larutan padat, atau melarut sebagian dalam pembawa yang larut dan partikel sisanya yang tidak ikut larut akan terlarut di dalam matrik. Karakteristik tablet yang dihasilkan meliputi waktu hancur, laju disolusi, dan rasa di mulut, tergantung dari tipe dispersi dan disolusinya.

Karena matrik dispersi pada umumnya dibuat dari gula yang larut air, tablet *mould* ini terdisintegrasi dengan cepat dan menawarkan rasa yang lebih enak. Kelebihan ini diperkuat oleh bentuk tablet yang porus.

Kerugian dari *moulded tablet* adalah tidak dimilikinya kekuatan mekanik yang cukup tinggi, oleh karena itu dalam penyimpanan, pendistribusian sampai ke tangan pasien, dan pada saat membuka blister seringkali terjadi erosi dan pecahnya tablet. Bahan-bahan pembantu yang bisa menambah kekerasan tablet bisa ditambahkan ke dalam formula tablet tapi biasanya laju disolusi tablet menjadi menurun dengan penambahan tersebut.

Orally Disintegrating Tablet dipersyaratkan mempunyai kekuatan mekanik dan disintegrasi yang cukup. Kedua hal ini bisa dicapai dengan menggunakan teknik *moulding* dan memakai peralatan nonkonvensional atau proses multi tahap.

3. Cetak Langsung

Cetak langsung merupakan cara mudah untuk memproduksi tablet. Keuntungan besar yang didapat dari cetak langsung adalah biaya yang murah, peralatan yang digunakan adalah peralatan tablet konvensional, menggunakan bahan pembantu yang mudah didapatkan, dan prosesnya hanya melalui beberapa tahap.

Disintegrasi dan disolusi dari tablet yang dibuat dengan cara ini tergantung dari aksi disintegran, bahan-bahan pembantu yang larut air, dan bahan effervescent, baik tunggal maupun kombinasinya. Waktu hancur tablet biasanya memuaskan, walaupun kerja dari disintegran dipengaruhi dan dibatasi oleh ukuran tablet dan kekerasannya. Tablet yang besar dan keras bisa mempunyai waktu hancur yang lebih lama dari waktu yang biasanya dibutuhkan oleh *Orally Disintegrating Tablet*. Konsekuensi dari hal tersebut adalah produk yang mempunyai waktu disintegrasi yang optimal, mempunyai ukuran dan bobot yang kecil sampai sedang atau bentuk fisik yang rapuh. Akibatnya, terjadi pecah pada pinggir tablet selama penyimpanan, distribusi sampai ke tangan pasien, dan terjadi

kehilangan serbuk pada saat pengemasan dengan blister, juga seringkali terjadi erosi dan pecahnya tablet pada saat membuka blister.

Dalam beberapa kasus, disintegran mempunyai peran penting dalam disintegrasi dan disolusi pada *Orally Disintegrating Tablet* yang dibuat dengan metode cetak langsung. Penambahan komponen dalam formula seperti bahan pembantu yang larut dalam air dan bahan effervescent dapat meningkatkan disintegrasi dan disolusi.

Akhir-akhir ini banyak dilakukan penelitian tentang disintegran, khususnya tentang superdisintegran. Caramella *et al* menemukan bahwa efisiensi disintegran tergantung pada konsep persamaan gaya antara kekuatan tablet untuk melarutkan bahan-bahan padatnya dan jumlah air yang diabsorbsi. Persamaan gaya ini menampilkan kemampuan disintegran untuk memecah tablet dan kekuatan air untuk masuk ke dalam bahan-bahan pembawa tablet. Optimalisasi dari disintegrasi tablet bisa diperoleh dengan mengoptimalisasi konsentrasi kritis disintegran. Pada konsentrasi ini, waktu hancur tablet berbanding terbalik secara proporsional dengan konsentrasi disintegran.

4. *Spray drying*

Spray drying dapat menghasilkan serbuk halus dan sangat porus karena solven diuapkan secara cepat. Penelitian *Orally Disintegrating Tablet* dengan metode pembuatan *spray drying* yang dilakukan oleh Allen dan Wang dengan menggunakan manitol sebagai bahan pengisi, gelatin terhidrolisis sebagai matrik, primogel sebagai disintegran, dan asam-basa untuk meningkatkan disintegrasi. Ketika tablet tersebut dicelupkan ke dalam air, tablet terdisintegrasi dalam waktu dua puluh detik.

5. Sublimasi

Tablet cetak yang mengandung eksipien sangat larut air sebagai matriks tablet seringkali tidak melarut dengan cepat dalam air. Hal ini disebabkan karena porositas yang rendah dari tablet menghalangi penetrasi air ke dalam matriks. Heinemann dan Roser mengembangkan suatu teknik

untuk menghasilkan tablet porous yang cepat larut dan memiliki ketahanan fisik yang besar. Bahan–bahan padat yang inert dan cepat menguap ditambahkan ke dalam bahan–bahan tablet yang lain lalu campuran dicetak menjadi tablet. Bahan–bahan yang mudah menguap dihilangkan melalui sublimasi, menghasilkan struktur porus. Beberapa pelarut seperti sikloheksana, benzena dan butanol tersier disarankan untuk digunakan sebagai bahan pembentuk pori.

6. Granulasi basah (www.akinainc.com)

Pembuatan *Orally Disintegrating Tablet* menggunakan metode granulasi basah dilakukan dengan cara konvensional. Peralatan yang digunakan adalah peralatan pembuatan tablet konvensional. Beberapa keuntungan yang diberikan oleh metode ini adalah dihasilkannya tablet dengan kekuatan mekanis yang cukup tinggi dan kerapuhan yang kurang dari 1% sehingga tablet tidak mudah pecah tetapi tetap bisa terdisintegrasi dengan baik. Hal ini karena adanya komposisi bahan pengikat dan disintegran yang optimal. Kekuatan mekanik yang cukup ini memungkinkan pengemasan *Orally Disintegrating Tablet* tidak hanya dengan blister melainkan dengan kemasan multi-tablet seperti botol.

Keuntungan lainnya adalah biaya produksi yang jauh lebih rendah bila dibandingkan dengan penggunaan metode-metode yang lain, karena peralatan yang dipakai adalah peralatan tablet konvensional, sedangkan metode yang lain membutuhkan alat khusus. Selain itu, proses pembuatan tablet sederhana, hanya terdiri dari proses pencampuran bahan-bahan, pembentukan massa basah dan pengeringan, dilanjutkan pencampuran dengan bahan pelincir dan disintegran, setelah itu pencetakan tablet dengan cara kompresi.

2.2 Tinjauan Tentang Metode Granulasi

Granulasi merupakan tahap sebelum pencetakan tablet, merupakan proses pembentukan granul dari partikel-partikel serbuk. Granul berupa butiran, berbentuk lebih bulat sehingga daya alirnya lebih baik.

Tujuan proses granulasi adalah (Parrot, 1971) :

1. Meningkatkan bobot jenis bahan secara keseluruhan sehingga menghasilkan campuran yang mempunyai sifat alir yang baik.
2. Memudahkan pengaliran ke dalam ruangan cetakan tablet karena gesekan antar partikel rendah akibat bentuk sferis sehingga dapat menghasilkan bobot tablet yang seragam.
3. Mencegah segregasi dalam campuran karena tiap granul mempunyai ukuran dan komposisi yang sama.
4. Memudahkan pencetakan tablet karena tiap granul saling mengikat dan lebih kompak.

Proses granulasi dapat dilakukan dengan dua metode, yaitu metode granulasi basah dan granulasi kering. Pemilihan metode granulasi ini tergantung pada sifat fisika kimia bahan aktif, dosis, sifat alir, kompaktibilitas, dan kemudahan pabrikasi.

Granulasi basah dapat menggunakan air ataupun pembasah selain air. Jika bahan obat stabil di dalam air, maka granulasi basah dapat dilakukan dengan pembasah air, tetapi jika tidak stabil dalam air, maka dapat digunakan pembasah selain air yang tidak toksik, misalnya etanol.

Granulasi basah umumnya menunjukkan perbaikan laju disolusi bahan obat yang sukar larut dengan cara meningkatkan sifat hidrofilik pada permukaan granul (Abdou, 1995).

Metode pembuatan tablet dengan cara granulasi basah (Sheth *et al*, 1986) :

1. Menghaluskan bahan aktif dan bahan pembantu.
2. Mencampur bahan aktif dengan bahan pengisi.
3. Membuat larutan pengikat.
4. Mencampur larutan pengikat dengan serbuk.
5. Mengayak massa basah dengan ukuran ayakan tertentu.
6. Mengeringkan granul yang basah.
7. Mengayak granul kering dengan ukuran tertentu.

8. Mencampur granul kering yang sudah diayak dengan bahan pelincir dan disintegran.
9. Pencetakan tablet dengan cara kompresi.

Pengeringan granul pada granulasi basah umumnya dilakukan pada suhu 40-60 °C (Parrot, 1971).

2.3 Tinjauan Tentang Bahan Pengikat

Pembuatan tablet dengan menggunakan metode granulasi basah memerlukan peranan bahan pengikat untuk mengikat partikel-partikel serbuk menjadi granul dan mengikat granul–granul menjadi tablet yang kompak (Swarbrick and Boyland, 1988).

Bahan pengikat yang ditambahkan ke dalam tablet, khususnya *Orally Disintegrating Tablet* harus mempunyai daya lekat yang baik tetapi tidak menghalangi proses disintegrasi tablet.

Tabel II.1. Bahan–bahan yang bisa digunakan sebagai bahan pengikat (Swarbrick and Boyland, 1988)

Nama bahan pengikat	Konsentrasi yang digunakan (% dari formula)	Pelarut
Akasia	3 – 5	Air
Tragakan	1 – 4	Air
Gelatin	1 – 3	Air
Sukrosa	2 – 25	Air
Amilum	2 – 5	Air
Natrium alginat	1 – 3	Air
Metil selulosa	1 – 5	Air
Karboksimetilselulosa	1 – 5	Air
Etil selulosa	1 – 5	Alkohol
Polivinil pirolidon	2 – 5	Air, alkohol

PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA SURABAYA

Pada pembuatan tablet secara granulasi basah, bahan pengikat bisa ditambahkan melalui dua cara, yaitu (Swarbrick and Boyland, 1988) :

1. Bahan pengikat dibuat dalam bentuk larutan, baru dicampur dengan bahan obat dan bahan tambahan lain untuk kemudian dibuat granul.
2. Bahan pengikat ditambahkan dalam bentuk kering pada pencampuran bahan obat dan bahan tambahan, baru kemudian dibuat granul.

Pada proses pembuatan tablet secara granulasi basah, peranan bahan pengikat sangat penting karena berfungsi untuk mengikat partikel serbuk menjadi suatu massa granul yang dapat dimampatkan menjadi tablet yang kompak (Gunsel, 1976).

2.4 Karakteristik granul

2.4.1 Kemampuan alir dan sudut diam

Kemampuan alir granul adalah kemampuan granul untuk memasuki ruang matrik tablet dalam mesin tablet secara merata berdasarkan gaya gravitasi. Granul yang akan dicetak harus dapat mengalir dengan teratur dan mudah ke dalam ruang cetak tablet. Keteraturan dan keseragaman aliran perlu untuk menghasilkan tablet dengan bobot yang seragam. Untuk itu dilakukan pengukuran kecepatan aliran dan sudut diam granul. Kecepatan alir granul baik jika lebih besar dari 10 g/detik (Cartensen and Chang, 1977)

Faktor lain yang mempengaruhi kemampuan alir granul adalah bentuk granul. Granul yang berbentuk sferis mempunyai sifat alir yang baik. Permukaan granul yang kasar dapat menyebabkan gesekan bahkan gumpalan yang dapat mengurangi kemampuan alir granul. Partikel dengan bobot jenis besar cenderung untuk mempunyai kemampuan alir yang baik.

2.4.2 Pemeriksaan Jumlah Fines

Penentuan distribusi ukuran partikel selain bertujuan untuk mengetahui jumlah dan ukuran granul yang dibentuk pada proses granulasi juga untuk mengetahui jumlah fines. Jumlah fines yang cukup besar tidak diinginkan, karena dapat menyebabkan permasalahan pada saat

pencetakan tablet yaitu terjadinya *capping* dan *laminating* (Anderson and Banker, 1980).

2.4.3 *Moisture Contents* (Lieberman and Rankell, 1970)

Moisture contents adalah % kandungan lengas yang dihitung dari bobot kering basis. Uji kandungan lengas berguna untuk mengetahui kemungkinan kontaminasi mikroba, mencegah terjadinya capping, mengurangi terjadinya gesekan pada dinding ruang kompresi pada saat dilakukan penekanan. Bila kandungan lengas terlalu banyak bisa menyebabkan lengket dan granul sulit mengalir, tetapi bila kandungan air kecil akan dihasilkan granul yang kering dan tablet yang mudah rapuh. *Moisture contents* dapat dihitung dari rumus :

$$\% \text{ Moisture Contents} = \frac{\text{bobot air dalam sampel (g)}}{\text{bobot sampel kering (g)}} \times 100\ \%$$

Bobot air dalam sampel dihitung dari bobot tablet sebelum dikeringkan dikurangi dengan bobot tablet kering.

2.5 Tinjauan Tentang Mutu Fisik *Orally Disintegrating Tablet*

Mutu fisik tablet menjadi bahasan tersendiri pada penelitian ini karena mutu fisik adalah parameter yang bisa digunakan untuk mengetahui stabilitas fisika kimia tablet, menyangkut seluruh proses pembuatan, penyimpanan, sampai nantinya sampai di tangan pasien.

Standart mutu fisik untuk tablet yang harus dipenuhi antara lain :

2.5.1 Keseragaman Ukuran Tablet

Persyaratan ukuran tablet yang tercantum dalam Farmakope Indonesia Edisi III adalah sebagai berikut :

Kecuali dinyatakan lain, diameter tablet tidak lebih dari tiga kali dan tidak kurang dari satu sepertiga tebal tablet.

2.5.2 Kekerasan Tablet

Kekerasan tablet adalah gaya yang dibutuhkan untuk memecahkan tablet, diukur dalam satuan kg, kP, atau Newton. Kekerasan tablet mempengaruhi kerapuhan dan waktu hancur tablet sehingga mempengaruhi stabilitas mekanis tablet selama proses produksi hingga saat akan digunakan oleh pasien (Gunsel and Kanig, 1976). Jika tablet terlalu keras, maka persyaratan waktu hancur tidak terpenuhi. Sebaliknya, jika tablet terlalu rapuh, maka tablet tidak akan mempertahankan bentuknya selama proses pengangkutan dan penyimpanan.

Kekerasan tablet sangat tergantung pada besarnya tekanan mesin pencetak tablet, macam dan jumlah bahan pengikat yang dipakai, sifat dari bahan obat dan bahan pembantu pembuatan obat tersebut, metode granulasi, jumlah fines, bentuk, ukuran serta bobot dari tablet.

Suatu *Orally Disintegrating Tablet* diinginkan mempunyai kekuatan dan ketahanan yang cukup. Umumnya kekerasan dari *Orally Disintegrating Tablet* lebih rendah jika dibandingkan dengan tablet konvensional. Hal ini dikarenakan *Orally Disintegrating Tablet* diharapkan bisa terdisintegrasi sempurna di dalam media saliva dengan volume kecil (2-3 ml). Tetapi tablet juga harus cukup keras agar tahan terhadap goncangan mekanis selama pengangkutan, penyimpanan sampai saat digunakan (Miller, 1971).

Persyaratan kekerasan untuk *Orally Disintegrating Tablet* adalah 0,1-3 kP (Izza *et al*, 2004).

2.5.3 Kerapuhan Tablet (Izza *et al*, 2004)

Kerapuhan tablet adalah ketahanan suatu tablet terhadap goncangan selama proses pengangkutan dan penyimpanan. Gesekan atau goncangan merupakan suatu gaya yang sering membuat tablet kehilangan bentuk asalnya, retak ataupun pecah.

Bila tablet mudah rapuh, maka kualitas tablet berkurang, tablet tidak bisa mempertahankan bentuknya, kehilangan berat, atau bahkan mudah pecah. Kerapuhan tablet dinyatakan dalam prosen dan persyaratannya untuk *Orally Disintegrating Tablet* adalah < 1%.

2.5.4 Waktu Hancur Tablet

Waktu hancur tablet merupakan indikator disintegrasi tablet. Uji waktu hancur untuk *Orally Disintegrating Tablet* harus dilakukan sebagai monitoring kecepatan pelepasan bahan obat, selain dilakukannya uji disolusi.

Sebelum memberikan efek terapi, obat dalam bentuk tablet harus terdisintegrasi dahulu menjadi partikel-partikel yang kecil, kemudian partikel-partikel tersebut akan terdisolusi, diikuti oleh proses penyerapan zat berkhasiat yang terkandung di dalamnya (Gunsel and Kanig, 1976). Pada *Orally Disintegrating Tablet*, semua proses ini terjadi di dalam media saliva. Setelah proses disolusi, bahan obat akan terabsorbsi dan diperoleh efek obat.

Waktu hancur tablet berbeda-beda untuk tiap tablet. Faktor-faktor yang mempengaruhi waktu hancur tablet adalah antara lain (Gunsel and Kanig, 1976) :

1. Kekerasan tablet, semakin keras tablet semakin lama waktu hancurnya.
2. Kemampatan tablet, semakin mampat tablet maka daya mengembang dari disintegran semakin kecil maka semakin pendek waktu hancurnya.
3. Tebal tablet, semakin tebal tablet, waktu hancurnya makin lama.
4. Sifat bahan-bahan yang dikompresi, bahan hidrofob akan memperlama waktu hancur tablet.
5. Sifat fisika kimia bahan obat dan bahan pembawa.
6. Porositas tablet.

Uji waktu hancur merupakan simulasi proses disintegrasi sediaan di dalam tubuh, maka dilakukan pada media dan suhu yang sama dengan media disolusi yang sama dengan keadaan di dalam tubuh.

2.6 Tinjauan tentang Laju Disolusi

Untuk mencapai efek terapi, suatu sediaan padat yang diberikan dengan rute oral harus melalui beberapa tahap, antara lain pemecahan atau disintegrasi menjadi granul-granul, kemudian diikuti disolusi obat dan absorbsi melewati membran sel menuju sirkulasi sistemik (Shargel and Yu, 1999).

Disolusi merupakan tahap dimana partikel padat dari tablet melarut dalam medianya. Dalam tubuh, media disolusi bisa berupa cairan lambung, cairan usus, saliva, dan cairan rectum. Laju disolusi adalah jumlah substansi obat yang terlarut tiap satuan waktu tiap satuan luas (Abdou, 1995).

Laju disolusi dapat mempengaruhi kecepatan dan jumlah bahan obat yang diabsorbsi. Pada bahan obat yang mempunyai sifat kelarutan sangat kecil dalam air, laju disolusi adalah tahap penentu bioavailabilitas *(rate limiting step)* karena merupakan tahap yang paling lambat. Sedangkan bahan obat yang mempunyai kelarutan yang besar dalam air, laju absorbsi bahan obat tersebut melewati membran merupakan tahap penentu (Shargel and Yu, 1999).

Uji disolusi in vitro merupakan suatu kontrol kualitas yang sering digunakan oleh Laboratorium Penelitian dan Pengembangan untuk memilih bentuk sediaan yang sesuai dengan tujuan terapi dan mengetahui adanya modifikasi pembebasan zat aktif dari bentuk sediaan, akibat perubahan-perubahan kecil yang dilakukan dalam formulasi, terutama dalam hubungannya dengan studi klinik.

Pada laboratorium kontrol mutu, uji disolusi digunakan untuk mengontrol kualitas sebelum sediaan dipasarkan ke konsumen.

Uji disolusi tablet dalam media air dengan adanya satu atau lebih bahan tambahan dipengaruhi oleh (Shargel and Yu, 1999) :

a. ukuran dan bentuk wadah atau bejana disolusi
b. kecepatan pengadukan
c. suhu media disolusi
d. sifat media disolusi
e. kelarutan dan jumlah bahan obat dalam bentuk sediaan

Mekanisme disolusi :

Noyes dan Whitney merupakan peneliti pertama yang mempelajari laju disolusi zat padat. Peneliti menyimpulkan bahwa proses terjadi pada permukaan partikel padat zat aktif, membentuk larutan jenuh yang diasumsikan sebagai lapisan tipis yang tetap *(stagnant layer)*, berdifusi ke pelarut dari daerah konsentrasi obat yang tinggi ke daerah konsentrasi obat yang rendah. Ketebalan

lapisan ini sangat tergantung pada gerakan cairan. Makin besar intensitas gerakan cairan akan lebih tipis lapisan tersebut (Martin *et al*, 1993).

Keseluruhan laju disolusi obat dapat digambarkan oleh persamaan Noyes-Whitney, yaitu (Martin *et al*, 1993) :

$$\frac{dC}{dt} = \frac{D.A}{V.h}(Cs - C)$$

keterangan : $\frac{dC}{dt}$ = laju disolusi
D = koefisien difusi
A = luas permukaan efektif zat padat
Cs = konsentrasi larutan jenuh dari senyawa
C = konsentrasi zat padat terlarut
h = ketebalan lapisan difusi
V = volume larutan

Pada disolusi dikenal istilah *sink condition*, yaitu pada keadaan in vivo terjadi absorbsi di dalam saluran cerna secara cepat setelah obat larut (Abdou, 1995). Obat yang terabsorbsi langsung menuju sistemik yang memiliki volume besar. Oleh karena itu konsentrasi obat di tempat absorbsi sangat kecil sehingga dianggap tidak ada .

Dengan asumsi bahwa Cs >>> Ct tersebut, maka :

$$\frac{dC}{dt} = \frac{D.A}{V.h}Cs$$

Pada kondisi in vitro (uji disolusi) biasanya digunakan media disolusi dalam jumlah besar (misal : 900 ml) dengan pengambilan sampel volume kecil (misal : 5 ml), dimana volume media yang diambil diganti dengan media yang tidak mengandung bahan obat. Metode seperti ini merupakan simulasi dari *sink condition* tersebut.

Proses disolusi pada tablet yang dibuat dengan metode granulasi basah dapat dijelaskan sebagai berikut, mula-mula tablet mengalami proses disintegrasi menjadi granul-granul, baik porous maupun non porus. Bila granul tersebut

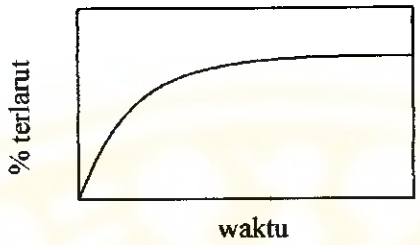
bersifat porus, maka akan segera terjadi difusi bahan obat dari granul ke media. Sedangkan bila granul tersebut nonporus, maka dibutuhkan waktu agar media dapat berpenetrasi ke dalam granul. Waktu yang dibutuhkan cairan untuk berpenetrasi merupakan tahap penentu difusi bahan obat tersebut ke dalam granul. Secara skematis, proses ini dapat dilihat pada Gambar 2.1. (Abdou, 1995).

Gambar 2.1. Skema mekanisme disolusi sediaan padat (Abdou, 1995)

Terdapat beberapa metode uji disolusi tablet, diantaranya adalah metode keranjang dan metode dayung (Shargel and Yu, 1999). Metode dayung lebih sesuai untuk uji disolusi dari *Orally Disintegrating Tablet* daripada metode keranjang. Hal ini dikarenakan massa tablet yang telah terdisintegrasi dapat terperangkap pada bagian teratas dari keranjang dimana pada bagian tersebut sulit dilakukan pengadukan sehingga akan menghasilkan profil disolusi yang tidak reprodusibel. Kecepatan dayung yang biasa digunakan adalah 50 rpm (Klancke, 2003).

Efisiensi Disolusi

Untuk membandingkan laju disolusi antar formula digunakan konsep Efisiensi Disolusi. Efisiensi Disolusi didefinisikan sebagai luas daerah di bawah kurva disolusi sampai batas waktu tertentu, dibagi luas segiempat yang digambarkan oleh disolusi 100 % pada waktu yang sama (Khan, 1975).



Gambar 2.2. Profil disolusi tablet

Keuntungan perhitungan disolusi dengan Efisiensi Disolusi :

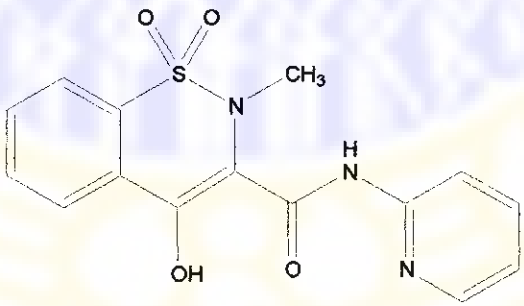
1. Dapat diamati profil pelepasan bahan aktif secara keseluruhan sampai batas waktu tertentu. Sedangkan jika dipakai waktu 30 menit hanya dapat diamati % disolusinya pada satu titik saja dari profil kurva disolusi.
2. Secara teoritis dapat menggambarkan data in vivo jika diasumsikan tingkat absorbsi obat secara in vivo sebanding dengan konsentrasi obat yang terlarut (Khan, 1975).

2.7 Tinjauan Tentang Bahan Penelitian

2.7.1 Piroksikam

Nama kimia piroksikam adalah 4-hidroksi-2-metil-N-(2-piridil)-2H-1,2 benzotiazin-3-karboksamida-1,1-dioksida, dengan rumus kimia $C_{15}H_{13}N_3O_4S$. Berat molekulnya 331,35 dan mempunyai titik lebur 198°-202°C (Reynold and Prasad, 1982; Depkes RI, 1995).

Piroksikam mempunyai rumus struktur sebagai berikut :



Gambar 2.3. Rumus struktur piroksikam

Karakteristik piroksikam meliputi serbuk kristalin putih, hampir putih atau kuning gading. Bentuk monohidrat berwarna kuning, tidak berbau dan tidak berasa. Sangat sukar larut dalam air, asam-asam encer dan sebagian besar pelarut organik, sukar larut dalam etanol, metanol, dan larutan alkali yang mengandung air (Reynold and Prasad, 1982; Depkes RI, 1995).

Piroksikam mempunyai dua macam modifikasi polimorf yang dibuat secara pelarutan dalam etanol. Kedua macam polimorf ini disebut modifikasi I dan modifikasi II. Modifikasi I diperoleh dari hasil rekristalisasi dalam larutan etanol yang didinginkan secara cepat, berwarna putih, berbentuk jarum dan mempunyai titik lebur 196° - 198° C.

Sedangkan modifikasi II merupakan hasil rekristalisasi dalam larutan etanol yang didinginkan secara perlahan, berwarna kuning, berbentuk kubus dan mempunyai titik lebur 199°-201° C. Kedua bentuk modifikasi ini dapat diidentifikasi dengan difraksi sinar X, spektroskopi infra merah, dan radiasi ultraviolet. Hasil identifikasi menunjukkan perbedaan dalam pola difraksi sinar X dan spektra infra merah tetapi mempunyai spektra ultraviolet yang sama (Lund, 1994; Florey, 1986).

Farmakologi

1. Indikasi

Piroksikam merupakan salah satu obat antiinflamasi non steroid turunan oksikam yang mempunyai khasiat analgesik, antipiretik, dan antiinflamasi serta telah digunakan secara luas. Piroksikam biasanya digunakan untuk pengobatan penyakit inflamasi sendi seperti reumatoid artritis, osteoarthritis, spondilitis ankilosoma, dam penyakit musculoskeletal akut. Piroksikam juga mempunyai sifat urikosurika sehingga dapat digunakan untuk pengobatan gout/pirai akut. Piroksikam dapat pula digunakan pada penyakit dengan rasa sakit yang disebabkan karena patah tulang, sakit gigi, kondisi setelah operasi atau setelah melahirkan (Mc Evoy, 2002).

2. Mekanisme kerja

Seperti halnya NSAID yang lain, mekanisme kerja piroksikam adalah menghambat metabolisme asam arakhidonat melalui penghambatan jalur siklooksigenase dimana hasil akhir dari jalur ini adalah pembentukan mediator–mediator inflamasi seperti prostaglandin, prostasiklin, dan tromboksan. Prostaglandin adalah asam lemak tak jenuh yang dihiroksilasi, sangat berperan dalam proses peradangan serta dapat menurunkan ambang rasa sakit. Bila membran sel mengalami kerusakan oleh karena rangsangan kimiawi, fisis atau mekanis, maka enzim fosfolipase diaktivasi untuk mengubah fosfolipid yang terdapat di situ menjadi asam arakidonat. Sebagian asam arakidonat ini diubah oleh enzim siklooksigenase menjadi endoperoksida dan seterusnya menjadi prostaglandin. Karena piroksikam mampu menghambat biosintesis prostaglandin maka dapat mengurangi peradangan dan rasa sakit. Piroksikam merupakan penghambat siklooksigenase yang tidak selektif, penghambatan dilakukan baik di COX-1 dan COX-2 (Mc Evoy, 2002; Katzung, 2001).

Selain sebagai penghambat COX non selektif, pada konsentrasi tinggi Piroksikam juga menghambat migrasi leukosit polimorfonuklear, mengurangi produksi radikal oksigen, dan menghambat fungsi limfosit (Katzung, 2001).

3. Dosis, efek samping, dan peringatan

Dosis yang digunakan untuk pengobatan penyakit inflamasi sendi akut dan kronik seperti artritis rheumatoid, osteoarthritis, spondilitis ankilosoma adalah 20 mg sekali sehari untuk dosis tunggal dewasa atau 10-30 mg sehari untuk dosis terbagi. Pada penderita penyakit musculoskeletal akut dibedakan dosis awal 40 mg sehari selama 2 hari, diikuti 20 mg tiap hari selama 1-2 minggu. Sedangkan untuk pengobatan penyakit gout atau pirai umumnya diberikan dosis 40 mg setiap hari selama 5-7 hari (Reynold and Prasad, 1982; Mc Evoy,2002). Dosis yang lebih besar dari 20 gram per hari diasosiasikan dengan peningkatan efek

samping pada saluran cerna. Studi epidemiologis menyatakan bahwa resiko ini 9,5 kali lebih tinggi pada piroksikam daripada NSAID lainnya (Katzung, 2001).

Walaupun dalam pabrikasi tidak diproduksi sediaan piroksikam khusus untuk anak-anak, tetapi beberapa klinisi menggunakan 5, 10, atau 15 mg per hari untuk anak-anak dengan berat badan 15 – 30 kg, 31 – 45 kg, atau 46 – 55 kg untuk pengobatan *juvenile rheumatoid artritis* (Mc Evoy, 2002).

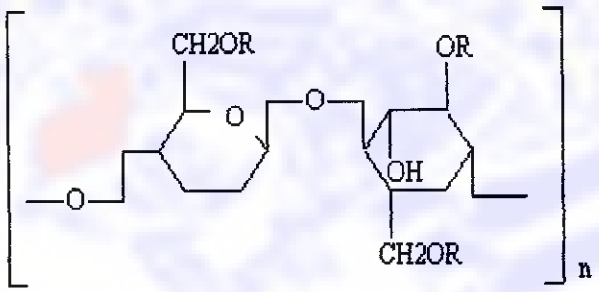
Efek samping tersering adalah gangguan saluran cerna antara lain tukak lambung, anoreksia, konstipasi, diare, mual, dan muntah. Efek samping yang lain adalah sakit kepala, tinnitus, eritema kulit, mulut kering, dan edema. Piroksikam tidak dianjurkan diberikan pada wanita hamil, penderita tukak lambung, dan penderita yang sedang minum antikoagulan (Mc Evoy, 2002).

4. Farmakokinetika

Piroksikam diabsorbsi secara sempurna dalam saluran gastrointestinal, yaitu di lambung dan usus halus bagian atas setelah pemberian secara oral sebesar 80 % (Katzung, 2001). Kadar puncak dalam darah dicapai dalam 2 jam tetapi bervariasi antara 2-12 jam pada subyek yang berbeda. Piroksikam mengalami siklus enterohepatik, dimetabolisme di hati dengan hidroksilasi dan konjugasi asam glukoronat serta diekskresi dalam urine. Bentuk metabolit dari piroksikam tidak mempunyai aktivitas antiinflamasi. Kurang dari 5-10 % dari dosis diekskresi dalam bentuk tidak berubah. Piroksikam berikatan dengan protein plasma dalam jumlah yang sangat besar, yaitu 99%. Waktu paruh dalam plasma lebih dari 30-60 jam sehingga menjamin kestabilan konsentrasi dalam plasma dan dapat diberikan hanya sekali sehari (Reynold and Prasad, 1982; Ganiswara, 1995; Florey, 1986).

2.7.2 **Hidroksipropil Metilselulosa** (Rowe *et al*, 2003; www.dow.com)

Methocel E-50 Premium adalah nama paten dari *The Dow Chemical Company* untuk hidroksipropil metilselulosa. Nama lain dari hidroksipropil metilselulosa adalah metolose, metilhidroksipropil selulosa, selulosa hidroksipropil metil ester, dan pharmacoat, dengan rumus molekul $C_8H_{15}O_6$-$(C_{10}H_{18}O_6)$n-$C_8H_{15}O_5$ dan berat molekul antara 10.000 hingga 86.000. Hidroksipropil metilselulosa mempunyai struktur molekul sebagai berikut :



Gambar 2.4. Rumus struktur hidroksipropil metilselulosa

Pemerian dari Hiroksipropil metilselulosa adalah serbuk berserat atau serbuk granular berwarna putih atau putih krem, tidak berasa dan tidak berbau. Titik lebur : menjadi coklat pada 190°-200°C, menjadi hangus pada 225°-230°C. Hiroksipropil metilselulosa larut dalam air dingin, membentuk koloid yang kental, praktis tidak larut dalam etanol 95%, kloroform, dan eter, tetapi larut dalam campuran metanol-diklorometan.

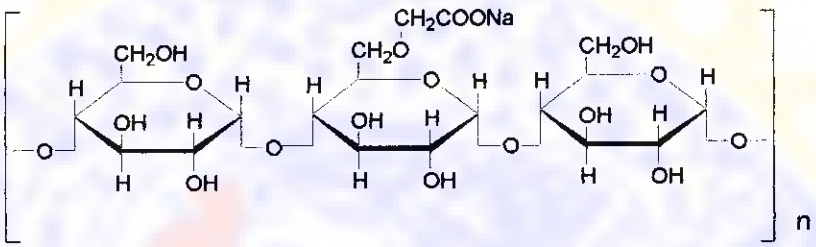
Sifat Hiroksipropil metilselulosa adalah serbuk yang stabil, walaupun menjadi higroskopis setelah dikeringkan.

Berdasarkan kandungan metoksi dan hidroksi propoksinya, Hiroksipropil metilselulosa memiliki berbagai macam tipe, seperti tipe 1828, 2208, 2906, dan 2910. Methocel E-50 mempunyai spesifikasi tipe 2910, dengan viskositas 50 cps, diukur pada 2% larutan pada suhu 20^0C.

2.7.3 Primogel (Rowe *et al*, 2003).

Nama lain dari Primogel adalah Sodium Starch Glycolate, Carboxymethyl Starch, dan Explotab, dengan berat molekul berkisar antara 500.000 – 1.000.000.

Struktur molekul primogel adalah sebagai berikut :



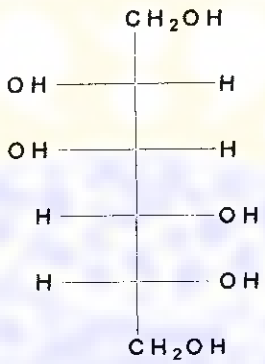
Gambar 2.5. Rumus struktur primogel

Pemerian dari primogel adalah berupa serbuk putih atau berupa serat, tidak berbau tidak berasa, dan dapat mengalir bebas. Primogel sedikit larut dalam etanol 95% dan praktis tidak larut dalam air. Pada konsentrasi 2%, primogel terdispersi dalam air dingin.

Fungsi primogel dalam formulasi tablet dan kapsul adalah sebagai disintegran. Biasanya digunakan sebagai disintegran pada tablet yang dibuat dengan cara cetak langsung atau granulasi basah. Konsentrasi yang umum digunakan adalah 2–8% dengan konsentrasi optimum sekitar 4%. Efisiensi disintegran primogel tidak dipengaruhi oleh adanya bahan–bahan pembantu hidrofobik seperti lubrikan. Waktu disintegrasi tidak dipengaruhi oleh peningkatan tekanan kompresi.

2.7.4 Manitol (Rowe *et al*, 2003).

Manitol mempunyai rumus struktur sebagai berikut :



Gambar 2.6. Rumus struktur manitol

Sedangkan rumus molekulnya adalah $C_6H_{14}O_6$, dengan berat molekul 182,2. Manitol berupa serbuk kristal atau granul putih, tidak berbau, dengan rasa manis. Kemanisannya sama dengan glukosa dan setengah dari kemanisan sukrosa.

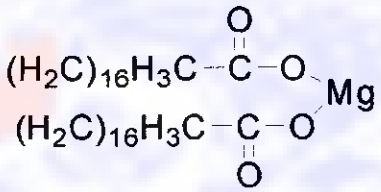
Kelarutan Manitol adalah larut 1 : 6 dalam air dan larutan alkali, sedikit larut dalam piridin, alkohol, praktis tidak larut dalam kloroform dan eter. Manitol mempunyai titik leleh 165–169 °C. Selain itu manitol tahan pemanasan hingga suhu 250 °C tanpa mengalami peruraian.

Manitol merupakan karbohidrat yang paling kurang higroskopis dan stabil dalam keadaan kering. Manitol dapat menahan penyerapan lembab, walaupun dalam keadaan kelembaban tinggi. Manitol dalam keadaan leleh mampu melarutkan atau mendispersikan sejumlah bahan aktif dan bahan pembantu lainnya (Rowe *et al*, 2003).

Umumnya dalam formulasi, Manitol digunakan sebagai bahan pengisi tablet, umumnya dipakai dalam konsentrasi 10-90%. Manitol terutama digunakan untuk bahan obat yang peka terhadap kelembaban, karena tidak higroskopik. Selain itu, manitol juga digunakan dalam formulasi tablet hisap atau tablet kunyah, sebagai pembawa obat-obat antasida, analgesik, multivitamin, dan antihistamin, karena berasa manis dan memberikan efek dingin dalam mulut (Rowe *et al*, 2003).

2.7.5 Magnesium Stearat

Magnesium stearat mempunyai rumus molekul $C_{36}H_{70}MgO_4$ dengan berat molekul 591,34. Nama lain dari magnesium stearat adalah magnesium salt, magnesium octadecanoate atau asam octadecanoate. Merupakan serbuk halus, putih dan voluminus, bau lemah khas, mudah melekat dikulit, bebas dari butiran. Kelarutan magnesium stearat adalah tidak larut dalam air, dalam etanol dan dalam eter (Depkes RI, 1995; Rowe *et al*, 2003). Rumus struktur Mg stearat dapat dilihat pada gambar 2.7



Gambar 2.7 Rumus struktur Mg stearat

Magnesium stearat digunakan sebagai lubrikan atau pelincir kapsul dan tablet dengan konsentrasi antara 0,25%-5% (Rowe *et al*, 2003).

BAB III
KERANGKA KONSEPTUAL

3.1 Uraian Kerangka Konseptual

Pasien-pasien geriatrik, pediatrik, pasien penyakit kejiwaan, pasien yang tidak kooperatif, pasien yang mengalami mual dan muntah, dan pasien dalam program pengurangan pemasukan air ke dalam tubuh mempunyai masalah dalam menelan sediaan obat padat. Selain itu *motion sickness*, serangan alergi tiba-tiba atau batuk, dan keadaan tidak adanya air juga menimbulkan masalah tersebut. Oleh karena itu, diperlukan suatu bentuk sediaan yang dapat memudahkan pemakaian. Salah satu realisasinya adalah pembuatan *Orally Disintegrating Tablet.*

Orally Disintegrating Tablet mudah digunakan karena tidak memerlukan persiapan khusus ataupun air minum sebelum menggunakannya. Karakteristik *Orally Disintegrating Tablet* adalah proses disintegrasi dan disolusi terjadi di dalam media saliva, sehingga pasien tidak lagi menelan massa padat melainkan massa yang terdisolusi dalam saliva. Sedangkan untuk bahan aktif yang sukar larut, setelah terdisintegrasi akan tertinggal residu berupa suspensi yang mudah ditelan.

Ada enam macam metode yang digunakan untuk membuat *Orally Disintegrating Tablet* ini, yaitu dengan *moulding, freeze drying, spray drying,* cetak langsung, sublimasi, dan granulasi basah. Keempat metode selain granulasi basah dan cetak langsung memberikan hasil tablet dengan kekuatan mekanis yang rendah. Tablet yang dihasilkan sangat rapuh sehingga hanya bisa dikemas dengan blister. Selain itu biaya produksi tinggi karena menggunakan peralatan khusus. Sedangkan kelemahan metode cetak langsung adalah biaya produksi relatif tinggi karena harga bahan tambahan untuk cetak langsung relatif lebih mahal daripada bahan tambahan tablet konvensional, walaupun produksi *Orally Disintegrating Tablet* dilakukan dengan menggunakan peralatan tablet konvensional.

Metode granulasi basah memberikan beberapa keuntungan, yaitu biaya produksi yang rendah karena pembuatan bisa dilakukan dengan menggunakan peralatan tablet konvensional, cara pembuatan yang sederhana, dan kekuatan

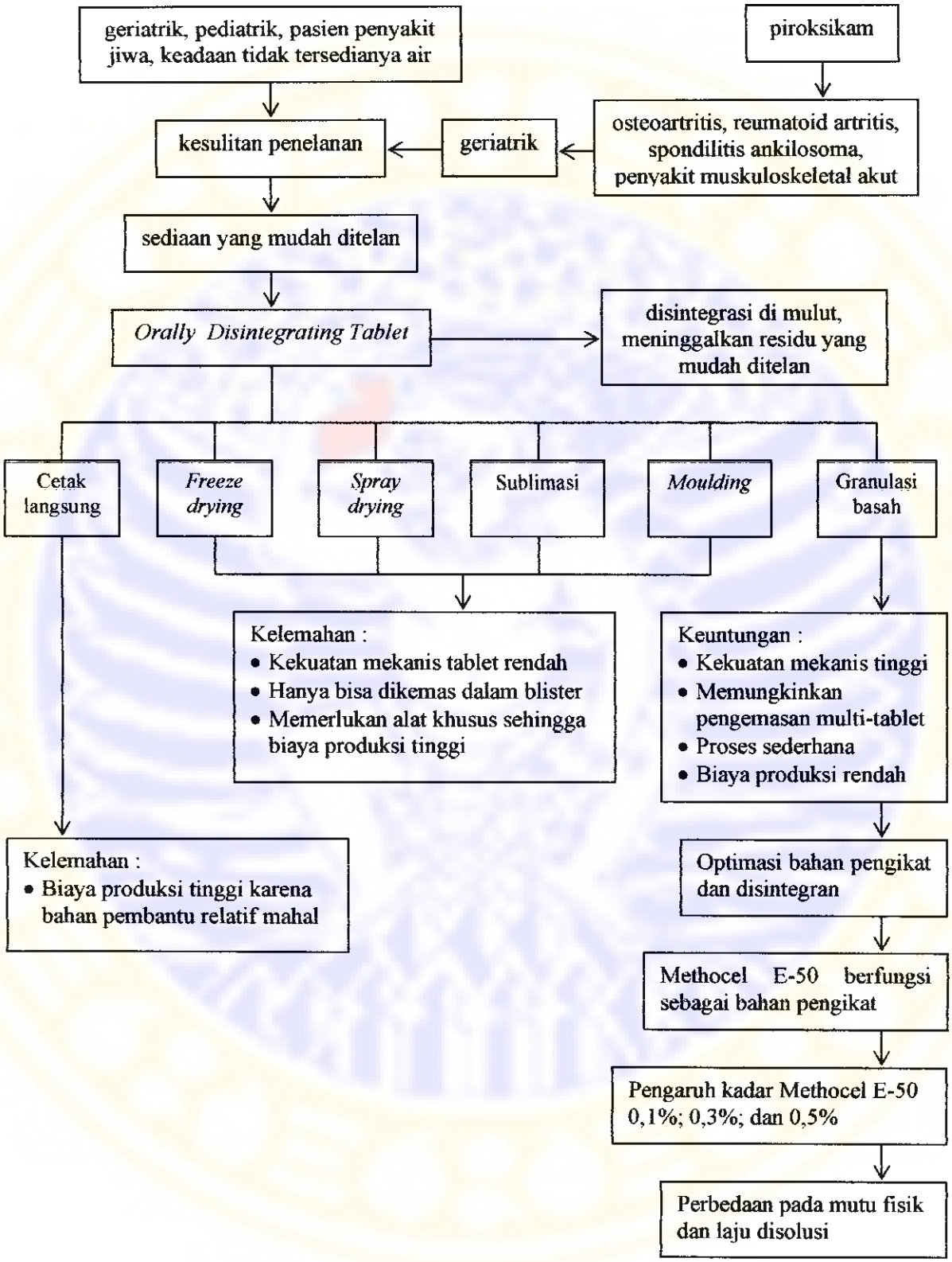
mekanis yang cukup sehingga memungkinkan pengemasan multi-tablet, misalnya dikemas di dalam botol.

Piroksikam adalah salah satu obat antiinflamasi non steroid derivat oksikam yang berkhasiat sebagai analgesik, antipiretik, dan antiinflamasi. Piroksikam digunakan untuk pengobatan kelainan-kelainan muskuloskeletal, antara lain adalah osteoartritis. Kelainan-kelainan ini sering terjadi pada pasien lansia yang umumnya mempunyai masalah dalam menelan sediaan oral padat, termasuk tablet.

Untuk menghasilkan *Orally Disintegrating Tablet* dengan metode granulasi basah, maka diperlukan kombinasi bahan pengikat dan disintegran yang optimal. Hal ini dimaksudkan agar bahan obat terdisolusi dalam media saliva dalam beberapa detik, juga mempunyai kekerasan yang tinggi. Oleh karena itu, dalam penelitian ini ingin diketahui pengaruh pemberian Methocel E-50 sebagai bahan pengikat dengan kadar 0,1%; 0,3%, dan 0,5% terhadap mutu fisik dan laju disolusi *Orally Disintegrating Tablet* piroksikam.

Persyaratan mutu fisik *Orally Disintegrating Tablet* untuk kekerasan tablet adalah 0,1-3 kP, kerapuhan tablet kurang dari 1% (Izza *et al*, 2004), sedangkan waktu hancur dipersyaratkan <1 menit (Klancke, 2003).

3.2 Alur Kerangka Konseptual



Gambar 3.1 Skema kerangka konseptual

BAB IV
METODE PENELITIAN

4.1 Bahan

Bahan penelitian yang digunakan adalah :

1. Piroksikam BPFI
2. Piroksikam p.g. (Calao Resfar-Italy)
3. Methocel E-50 Premium p.g. (Dow Chemical Company Ltd.)
4. Manitol p.g. (Roquette)
5. Primogel p.g.
6. Magnesium stearat p.g.
7. Metanol p.a.
8. Aquadest

4.2 Alat

Alat penelitian yang digunakan antara lain :

1. Alat–alat gelas
2. Alat pencampur (mortir dan stamper)
3. Alat pengayak massa basah
4. Alat pengering (Heraeus)
5. Alat pengayak granul (Retsch vibrator tipe 3D)
6. Alat pencampur (tumbling mixer)
7. Alat tabletasi (Hidraulic Press Graseby Specac)
8. Alat uji kekerasan tablet (Erweka TBH-220)
9. Alat uji kerapuhan tablet (Erweka TAP)
10. Alat uji waktu hancur (Erweka Disintegrator tipe ZT-501)
11. Alat uji disolusi (Erweka DT-700)
12. Electronic Moisture Balance (Ohauss MB-45)
13. Kertas saring milipore Whatman 0,45 μm
14. Neraca analitik (Chyo)
15. pH meter (Mettler Toledo SevenEasy)
16. Seperangkat alat uji sifat alir granul

17. Spektrometer FTIR (Jasco FT-IR/5300)
18. Spektrometer UV – Vis (Cary 50 conc)
19. Spuit injeksi dengan filter holder
20. Stopwatch
21. Timbangan gram
22. Ultrasonic (Elma LC 60H)

4.3 Metode Penelitian

4.3.1 Pemeriksaan Kualitatif Bahan Baku

4.3.1.1 Piroksikam (Depkes RI, 1995; Florey, 1986)

a. Pemeriksaan secara organoleptis

Bentuk : serbuk kristalin

Warna : putih, hampir putih, atau kuning gading

Bau : tidak berbau

Rasa : pahit

b. Reaksi warna.

Tes dengan reaksi Libermann.

Pereaksi: 5 g $NaNO_2$ dilarutkan dalam 50 ml H_2SO_4.

Cara : sampel ditambah 2 atau 3 tetes larutan pereaksi, kemudian diamati warna yang terjadi.

Hasil positif : terjadi warna kuning.

c. Pemeriksaan spektra inframerah dengan menggunakan teknik pelet KBr.

Cara : 1 mg zat digerus dengan 100 mg serbuk KBr kering, kemudian dikompresi dengan penekan hidrolik yang dilengkapi dengan alat penarik uap air agar diperoleh lempeng tipis yang tembus cahaya. Spektra inframerah yang diperoleh dari sampel dibandingkan dengan spektra inframerah dari piroksikam pustaka.

4.3.1.2 Hidroksipropil Metiselulosa (Depkes RI, 1995)

a. Pemeriksaan secara organoleptis

Bentuk : serbuk, granul, atau serat

Warna : putih atau krem

Bau : tidak berbau

Rasa : tidak berasa

b. Suspensi dalam air mengembang, terbentuk suspensi jernih hingga apolesen, kental, koloidal.

c. Sambil diaduk masukkan 1 mg zat kedalam 50 ml air suling bebas CO_2 dan dipanaskan pada suhu 90 °C. Setelah itu didinginkan dan diencerkan dengan air suling bebas CO_2 sampai 100 ml, diaduk sampai terbentuk larutan (larutan S). Larutan S sebanyak 10 ml dipanaskan dalam penangas air sambil diaduk. Pada suhu 40 °C larutan menjadi berkabut dan pada pendinginan larutan menjadi jernih kembali.

4.3.1.3 Manitol (Rowe *et al*, 2003)

a. Pemeriksaan secara organoleptis

Bentuk : serbuk kristal atau granul

Warna : putih

Rasa : manis

Bau : tidak berbau

b. Pemeriksaan titik lebur dengan *Melting Point Apparatus.*

Titik lebur manitol : 165°-169° C

c. Pemeriksaan spektra inframerah dengan menggunakan teknik pelet KBr.

Satu mg zat digerus dengan 100 mg serbuk KBr kering kemudian ditekan atau dikompresi dengan penekan hidrolik yang dilengkapi dengan alat penarik uap air agar diperoleh lempeng tipis yang tembus cahaya. Spektra inframerah yang diperoleh dari sampel dibandingkan dengan spektra inframerah manitol dari pustaka.

4.3.1.4 Primogel (The United States Pharmacopoeial Convention, 1995)

a. Pemeriksaan secara organoleptis

Bentuk : serbuk, mempunyai aliran bebas

Warna : putih

Rasa : sedikit berasa

Bau : sedikit berbau

b. Larutan ditambah iodine lalu ditambah kalium iodide TS kemudian diamati warna yang terjadi.

Hasil positif : terjadi warna biru.

4.3.1.5 Magnesium stearat (The United States Pharmacopoeial Convention, 1995)

a. Pemeriksaan secara organoleptis

Bentuk : Serbuk halus

Warna : Putih

Rasa : Tidak berasa

b. Campur 25 g Manesium stearat dengan 200 ml air panas, tambahkan 60 ml asam sulfat 2 N kemudian panaskan sambil sering diaduk hingga asam lemak terpisah sempurna sebagai suatu lapisan jernih. Ke dalam 0,5 ml lapisan air yang ada tambahkan 0,2 ml larutan kuning titan P 0,1 % dan 0,5 ml NaOH 0,1 N.

Hasil positif : terjadi kekeruhan merah terang yang perlahan–lahan berubah menjadi endapan merah terang.

4.3.2 Rancangan Formula *Orally Disintegrating Tablet* Piroksikam

Orally Disintegrating Tablet Piroksikam dibuat dengan kadar 20 mg, dengan formula sebagai berikut:

Tabel IV.1. Komposisi formula *Orally Disintegrating Tablet* Piroksikam

Komposisi	Fungsi	F1	F2	F3	F4
Piroksikam	bahan aktif	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg
Methocel E-50	bahan pengikat	0 %	0,1 %	0,3 %	0,5 %
Manitol	pengisi	120 mg	120 mg	120 mg	120 mg
Primogel	disintegran	24,85 mg	24,85 mg	24,85 mg	24,85 mg
Mg stearat	lubrikan	0,83 mg	0,83 mg	0,83 mg	0,83 mg
Bobot tablet		165,68 mg	165,85 mg	166,18 mg	166,51 mg

Dalam penelitian ini masing-masing formula dibuat 100 tablet.

4.3.3 Pembuatan Tablet

Pembuatan tablet dilakukan dengan metode granulasi basah. Adapun tahap-tahap pembuatannya adalah sebagai berikut :

1 Pembuatan granul

a. Menghaluskan piroksikam dan bahan pembantu.

b. Mencampur piroksikam dengan manitol selama 10 menit.

c. Membuat pengikat basah Methocel E-50.

Pengikat Methocel E-50 dalam air dibuat dengan cara mengembangkan Methocel E-50 dengan air 80-90°C sebanyak 25% dari air yang dibutuhkan untuk granulasi, kemudian 75% volume lainnya didapatkan dari penambahan air dingin 5°C, disertai pengadukan untuk memperoleh dispersi yang homogen (Martin & Bustamante, 1993).

d. Menambahkan dispersi Methocel E-50 ke dalam campuran serbuk.
e. Mengayak massa basah dengan pengayak mesh 12 sampai terbentuk granul.
f. Mengeringkan granul pada suhu 50-60°C selama 6-18 jam.
g. Setelah granul kering, kemudian diayak dengan pengayak mesh 18 untuk memperkecil ukurannya.

2 Granul yang diperoleh kemudian sebagian digunakan untuk uji karakteristik granul, sisanya ditimbang, kemudian ditambahkan primogel dan magnesium stearat sebanyak jumlah yang diperlukan, campurkan selama 10 menit.

3 Campuran tersebut kemudian dikompresi menjadi tablet dengan diameter 8 mm dan tekanan ½ ton.

4.3.4 Pemeriksaan Mutu Fisik dan Kandungan

4.3.4.1 Pemeriksaan Mutu Fisik Granul

4.3.4.1.1 Pemeriksaan jumlah fines granul

Pemeriksaan distribusi ukuran granul dilakukan untuk menjamin keseragaman bobot tablet karena akan berpengaruh terhadap sifat alir granul.

Cara kerja :

a. Penyiapan alat, yaitu pengayak mesh 140 dan pan penampung.
b. Timbang sepuluh gram granul lalu masukkan kedalam pengayak.
c. Menjalankan alat dengan laju 25 getaran per detik selama 4 menit.
d. Menghitung granul yang tertinggal pada pengayak, dengan cara mencari selisih antara berat pengayak dengan granul yang tertinggal di dalamnya dikurangi berat pengayak awal.
e. Menghitung jumlah fines dengan cara mencari selisih antara berat granul awal dengan granul yang tertinggal di dalam pengayak.

4.3.4.1.2 Pemeriksaan waktu alir dan sudut diam granul (Cartensen, 1977)

Uji ini dilakukan dengan metode corong sebagai berikut :

a. Sebanyak 10 gram granul dimasukkan ke dalam corong dimana bagian bawah corong ditutup.
b. Waktu alir adalah waktu yang diperlukan oleh granul untuk mengalir mulai dari dibukanya penutup bawah corong sampai habis.
c. Sudut diam diukur dari kerucut yang dibentuk oleh massa granul, dengan rumus sebagai berikut :

$$\tan\alpha = \frac{h}{r}$$

keterangan : α = sudut diam
h = tinggi kerucut (cm)
r = jari-jari kerucut (cm)

d. Replikasi dilakukan 3 kali.

Kecepatan alir granul yang baik jika lebih kecil dari 10 g/detik, dengan sudut diam antara <25°-40° (Carstensen, 1977).

4.3.4.1.3 Penentuan kandungan lengas granul

Penentuan kadar air granul dilakukan dengan alat Ohaus MB-45 *Moisture Contents Balance*, dengan cara sebagai berikut :

a. Tara pan.
b. Ditimbang 500 mg sampai dengan 1 g granul. Ratakan dan jalankan alat selama 10 menit.
c. Pembacaan % kelengasan pada alat.
d. Replikasi dilakukan 3 kali.

4.3.4.2 Penentuan homogenitas granul

Sampel diambil pada 3 bagian dari granul, kemudian masing-masing bagian ditentukan kadarnya.

a. Pembuatan cairan lambung buatan tanpa pepsin

Dilarutkan 2,0 gram NaCl dalam 7,0 ml HCl pekat, kemudian ditambah air suling hingga 1000 ml. pH larutan ini 1,2 ± 0,05.

Jika pH larutan yang diperoleh belum mencapai 1,2 ± 0,05 dilakukan penyesuaian dengan menambahkan salah satu komponen tersebut (Depkes RI, 1995; The United States Pharmacopoeial Convention, 1995).

b. Pembuatan larutan baku induk piroksikam

Ditimbang seksama 10,0 mg piroksikam kemudian larutkan dalam metanol p.a, masukkan melalui corong ke dalam labu ukur secara kuantitatif. Tambahkan cairan lambung buatan tanpa pepsin pH 1,2 ± 0,05 hingga garis tanda 100,0 ml kocok larutan sampai homogen. Pada larutan ini diperoleh kadar 100 mg/l.

c. Pembuatan larutan baku kerja piroksikam

Larutan baku induk diencerkan dengan cairan lambung buatan tanpa pepsin pH 1,2 ± 0,05 hingga diperoleh kadar 2, 4, 6, 10, dan 15 mg/l.

d. Penentuan panjang gelombang maksimum

Diamati serapan dari larutan baku kerja dengan kadar 4, 6, dan 10 mg/l pada panjang gelombang 300-380 nm dengan spektrofotometer UV. Diamati panjang gelombang mana yang memberikan serapan maksimum atau dengan cara dibuat grafik serapan versus panjang gelombang untuk mengetahui panjang gelombang maksimum.

e. Pemeriksaan pengaruh bahan tambahan terhadap absorban larutan piroksikam.

Pengaruh bahan-bahan tambahan pembentukan granul diperiksa agar diketahui pengaruhnya terhadap absorbsi spektrofotometer. Prinsipnya adalah dengan cara membandingkan absorban dari larutan piroksikam dalam metanol p.a dan cairan lambung buatan tanpa pepsin pH 1,2 ± 0,05 terhadap larutan piroksikam dan tiap-tiap bahan tambahan dalam pelarut yang sama.

Cara kerja :

1. Membuat larutan baku induk piroksikam dalam 10,0 ml metanol p.a dan tambah dengan cairan lambung buatan tanpa

pepsin pH 1,2 ± 0,05 ad 100,0 ml, maka diperoleh larutan dengan kadar 100 mg/l. Proses pelarutan bahan baku dibantu dengan ultrasonik selama 10 menit.

2. Dari larutan di atas, diambil 5,0 ml kemudian diencerkan sampai konsentrasi 10 mg/l, dengan cara dimasukkan ke dalam labu ukur 50,0 ml kemudian ditambahkan cairan lambung buatan tanpa pepsin ad tanda. Ultrasonik kembali larutan ini selama 10 menit.
3. Ditimbang masing-masing bahan tambahan dengan prosentase berat sesuai dengan berat bahan tambahan pada formula.
4. Campurkan semua bahan tambahan dengan cairan lambung buatan tanpa pepsin, kemudian tambahkan 5,0 ml larutan baku induk piroksikam 10 mg/l, tambahkan cairan lambung buatan tanpa pepsin ad 50,0 ml maka akan diperoleh larutan bahan tambahan dengan kadar piroksikam setara dengan 10 mg/l.
5. Masing-masing larutan bahan tambahan - piroksikam ini disaring dengan kertas saring kemudian dengan milipore 0,45 μm.
6. Ukur serapannya pada panjang gelombang maksimum.

f. Pembuatan kurva baku

Diamati serapan dari larutan baku kerja dengan kadar 2, 4, 6, 10, dan 15 mg/l pada panjang gelombang maksimum terhadap blanko media disolusi, yaitu cairan lambung buatan tanpa pepsin. Data yang diperoleh dibuat grafik serapan versus kadar dengan persamaan garis $y = bx + a$ (kadar sebagai absis dan absorban sebagai ordinat).

g. Pemeriksaan keseragaman kadar bahan aktif dalam granul

Pemeriksaan keseragaman kandungan piroksikam dalam granul dilakukan dengan cara sebagai berikut :

Diambil granul setara dengan 20 mg piroksikam, dilarutkan dalam 10,0 ml metanol p.a dalam gelas beker, kemudian tambahkan cairan lambung buatan tanpa pepsin pH 1,2 ± 0,05

sebanyak 50 ml sekaligus. Untuk membantu pelarutan piroksikam, larutan tersebut diultrasonik selama 30 menit, kemudian dimasukkan ke dalam labu ukur secara kuantitatif dan ditambahkan cairan lambung buatan tanpa pepsin pH 1,2 ± 0,05 hingga garis tanda 200,0 ml. Kocok larutan tersebut untuk menghomogenkan dan akan diperoleh larutan dengan kadar 100 mg/l. Setelah itu dipipet 5,0 ml larutan, dimasukkan ke dalam labu ukur 50,0 ml dan ditambahkan cairan lambung buatan tanpa pepsin pH 1,2 ± 0,05 hingga garis tanda dan kocok sampai homogen. Larutan ini diultrasonik kembali selama 10 menit. Saring larutan 10 mg/l ini dengan kertas saring dan ulangi dengan "milipore filter" 0,45 μm. Serapannya diamati dengan spektrofotometer UV pada panjang gelombang maksimum dan kadar dihitung dengan persamaan kurva baku piroksikam dalam cairan lambung buatan tanpa pepsin pH 1,2 ± 0,05. Replikasi dilakukan tiga kali.

4.3.4.3 Pemeriksaan Mutu Fisik Tablet

4.3.4.3.1 Keseragaman ukuran tablet (Depkes RI, 1995)

Cara kerja :

a. Diambil 5 tablet, diukur tebal dan diameternya satu per satu.
b. Masing-masing tablet diletakkan di tengah-tengah penjepit dalam posisi vertikal untuk memeriksa diameter tablet dan posisi horisontal untuk memeriksa tebal tablet.
c. Tekan pemutar sehingga tablet tidak bergerak lagi. Pada saat itu dibaca skala yang ditunjuk dalam satuan mm.
d. Diameter tablet tidak kurang dari 4/3 kali tebal tablet dan tidak lebih dari 3 kali tebal tablet.

4.3.4.3.2 Kekerasan tablet (Banker and Anderson, 1989)

Cara kerja dengan menggunakan alat "Tablet Hardness Tester Erweka TBH-220".

a. Diambil 5 tablet.
b. Set alat Hardness tester Erweka TBH-220 sesuai dengan diameter tablet dan jumlah tablet yang diuji, serta satuan yang diinginkan.
c. Saat tablet pecah, pada alat akan tertera kekerasan tablet yang dinyatakan dalam satuan yang diinginkan.
d. Kekerasan tablet yang baik berkisar antara 0,1–3 kP (Izza *et al*, 2004)

4.3.4.3.3 Kerapuhan tablet (Banker and Anderson, 1989)

Cara kerja :

a. Diambil 10 tablet, kemudian tablet dijepit dengan pinset, dibersihkan dengan hati-hati dengan kuas, kemudian ditimbang.
b. Tablet tersebut kemudian dimasukkan ke dalam alat penguji kerapuhan.
c. Jalankan alat dengan kecepatan 25 putaran per menit selama 2 menit.
d. Tablet dikeluarkan dari alat dan dibersihkan dengan kuas secara hati-hati.
e. Timbang tablet tersebut.
f. Dihitung prosentase kekurangan bobotnya.
g. Nilai kerapuhan tablet yang diperbolehkan adalah kurang dari 1% (Izza *et al*, 2004).
h. Dilakukan replikasi 3x.

4.3.4.3.4 Pemeriksaan waktu hancur *Orally Disintegrating Tablet* piroksikam

Pemeriksaan waktu hancur *Orally Disintegrating Tablet* piroksikam dilakukan dengan alat Erweka Disintegrator type ZT 501 dengan cara sebagai berikut :

a. Ke dalam masing-masing tabung basket dimasukkan tablet yang akan diperiksa satu per satu, disusul dengan cakram penuntun.
b. Basket dimasukkan ke dalam gelas beker berukuran satu liter yang berisikan air suling dengan suhu 37 °C ± 2°C sebagai media.
c. Alat dihentikan setelah tablet hancur sempurna.
d. Waktu yang dibutuhkan akan tertera pada alat. Persyaratan untuk waktu yang dibutuhkan *Orally Disintegrating Tablet* adalah < 1 detik (Klancke, 2003).

4.3.4.4 Keseragaman kadar bahan aktif

Pemeriksaan keseragaman kandungan piroksikam dalam *Orally Disintegrating Tablet* dilakukan dengan cara sebagai berikut : Diambil 3 tablet dari masing-masing formula, dilakukan penetapan kadar 3 tablet satu per satu.

Gerus satu tablet, dilarutkan dalam 10,0 ml metanol p.a dalam gelas beker, lalu ditambahkan cairan lambung buatan tanpa pepsin pH 1,2 ± 0,05 sebanyak 50,0 ml sekaligus, aduk dan gunakan ultrasonik selama 30 menit untuk melarutkan piroksikam kemudian dimasukkan ke dalam labu ukur secara kuantitatif hingga garis tanda 200,0 ml. Kocok larutan tersebut untuk menghomogenkan dan akan diperoleh larutan dengan kadar 100 mg/l, kemudian larutan tersebut diambil 0,5 ml dan ditambah cairan lambung buatan tanpa pepsin pH 1,2 ± 0,05 ad 50,0 ml untuk mendapatkan kadar 10 mg/l. Ultrasonik larutan tersebut selama 10 menit untuk memastikan bahwa piroksikam telah larut sempurna. Kemudian disaring dua kali, pertama dengan kertas saring biasa dilanjutkan dengan "milipore

filter" 0,45μm. Filtrat diamati dengan spektrofotometer UV pada panjang gelombang maksimum dan kadar dihitung dengan persamaan kurva baku piroksikam dalam cairan lambung buatan tanpa pepsin pH 1,2 ± 0,05. Panjang gelombang maksimum dan persamaan kurva baku didapat dari pengamatan homogenitas granul. Proses ini diulangi pada semua formula.

4.3.5 Uji Disolusi *Orally Disintegrating Tablet* Piroksikam

Penentuan laju disolusi Piroksikam dilakukan dengan cara sebagai berikut (Depkes RI, 1995 ; The United States Pharmacopoeial Convention, 1995) :

Masukkan sejumlah 900,0 ml media disolusi cairan lambung buatan tanpa pepsin pH 1,2 ± 0,05 ke dalam bejana disolusi, pasang alat dayung, biarkan media disolusi hingga suhu 37° ± 0,5°C. Masukkan sebuah tablet pada masing-masing bejana disolusi, tunggu tablet mencapai alas bejana. Jalankan alat dengan kecepatan putaran 50 ± 2 rpm. Setiap interval waktu 5, 10, 15, 20, 30, dan 45 menit diambil cuplikan pada daerah pertengahan antara permukaan media disolusi dan bagian atas dari dayung, tidak kurang 1 cm dari dinding wadah. Cuplikan tersebut diambil sebanyak 5,0 ml dengan spet injeksi kemudian disaring dengan filter holder yang dilengkapi dengan "millipore filter" 0,45 μm. Setiap kali pengambilan cuplikan dilakukan penggantian media disolusi dengan jumlah yang sama. Kadar piroksikam terlarut ditentukan dengan spektrofotometer UV dengan kurva baku yang diperoleh dari pemeriksaan keseragaman kandungan seperti tertera dalam pengamatan homogenitas granul di atas dengan media disolusi sebagai blanko. Dilakukan replikasi sebanyak tiga kali untuk tiap formula.

Untuk mendapatkan kadar yang sebenarnya dengan memperhitungkan pengenceran 5,0 ml media disolusi setiap pengambilan cuplikan atau sampel, maka digunakan faktor koreksi dengan persamaan Wurster sebagai berikut :

$$Cn = C'n + \frac{a}{b}\sum_{s=1}^{N-1} Cs$$

keterangan :

Cn : kadar sebenarnya setelah koreksi (ppm)
C'n : kadar terbaca (hasil perhitungan dari nilai serapan sampel yang terbaca pada spektrofotometer) (ppm)
Cs : kadar terbaca dari sampel sebelumnya (ppm)
a : volume sampel yang diambil (ml)
b : volume media (ml)

4.3.6 **Analisis Statistik** (Daniel, 1983)

Data yang diperoleh dari masing-masing pemeriksaan mutu fisik, meliputi uji kekerasan, uji kerapuhan, uji waktu hancur, serta efisiensi disolusi *Orally Disintegrating Tablet* piroksikam tertera dalam tabel IV.2. Mengenai analisis efisiensi disolusi ada beberapa hal yang perlu diperhatikan, yaitu :

a. Evaluasi persyaratan hasil uji disolusi tablet piroksikam menurut Farmakope Indonesia Edisi IV adalah tidak kurang dari 80 % jumlah piroksikam yang tertera pada etiket larut dalam 30 detik.

b. Analisis Data Efisiensi Disolusi

Untuk menghitung Efisiensi Disolusi diambil waktu yang mendekati 100 % piroksikam terlarut. Efisiensi Disolusi dihitung dengan cara luas daerah di bawah kurva (dihitung dengan cara penjumlahan luas trapesium) dibagi dengan luas segi empat pada waktu yang sama.

Tabel IV.2. Rancangan statistik *Completely Randomized Design*

Pengulangan pengukuran	Perlakuan			
	F 1	F 2	F 3	F 4
1	X_{11}	X_{21}	X_{31}	X_{41}
2	X_{12}	X_{22}	X_{32}	X_{42}
3	X_{13}	X_{23}	X_{33}	X_{43}
...	...	...	...	...
n	X_{n1}	X_{n2}	X_{n3}	X_{n4}
Total	T_1	T_2	T_3	T_4
Rata-rata	X_1	X_2	X_3	X_4

Keterangan tabel : F1 – F4 adalah formula 1 sampai dengan 4, dimana formula 1 merupakan kontrol.

Tabel IV.3. Anova *Completely Randomized Design*

Sumber variasi	Jumlah kuadrat	dF	MS	F hitung
Antar perlakuan	$SSA = \sum_{j=1}^{K} \frac{Tij^2}{nj} - \frac{T^2}{N}$	k-1	$MSA = \frac{SSA}{k-1}$	$Fhitung = \frac{MSA}{MSB}$
Dalam perlakuan	$SSB = \sum_{j=1}^{K} \sum_{i=k}^{nj} x_{ij}^{\ 2} - \sum_{j=1}^{k} \frac{Tij^2}{nj}$	N-k	$MSB = \frac{SSB}{N-k}$	
Total	$SST = \sum_{j=1}^{K} \sum_{i=k}^{nj} x_{ij}^{\ 2} - \sum_{j=1}^{k} \frac{Tij^2}{N}$	N-1		

Hasil data diatas diuji dengan *Analysis of Variance Completely Randomized Design* (Anova CRD pada batas kepercayaan $\alpha = 0,05$).

Jika diperoleh hasil F hitung lebih besar dari F tabel, maka dapat disimpulkan bahwa ada perbedaan bermakna antar formula. Perhitungan dilanjutkan dengan uji *Honestly Significant Difference* (HSD) untuk mengetahui formula mana saja yang berbeda.

Rumus HSD

$$HSD = q_{\alpha,k,N-k} \sqrt{\frac{MSE}{n}}$$

Keterangan

$q\alpha$, k , N – k	: harga q tabel pada (k, N–k)
	: derajat kepercayaan
k	: banyaknya kelompok (numerator)
N – k	: derajat bebas *within groups* (denominator)
MSE	: MSE pada uji anova CRD
N	: pengamatan dalam tiap kelompok

Adanya perbedaan bermakna antar dua formula dipenuhi bila harga selisih rata-rata dua formula lebih besar daripada hasil perhitungan harga HSD (Daniel, 1983).

BAB V
HASIL PENELITIAN

5.1 Pemeriksaan Kualitatif Bahan Penelitian

Hasil pemeriksaan kualitatif bahan–bahan yang digunakan dalam penelitian yaitu piroksikam, metil selulosa, manitol, primogel dan magnesium stearat dapat dilihat pada tabel berikut :

Tabel V.1. Hasil Pemeriksaan Kualitatif Piroksikam

Pemeriksaan	Syarat pustaka (Depkes RI,1995; *Florey, 1986 standar piroksikam BPFI**)	Pengamatan
Organoleptis		
- Bentuk	Serbuk kristal	Serbuk kristal
- Warna	Putih - kuning gading	Kuning gading
- Rasa	Agak pahit	Agak pahit
Identifikasi		
Spektrum Infra Merah		
Gugus :	Bilangan gelombang (nm)	Bilangan gelombang (nm)
a. – OH	3650-3200*	
	3339,08**	3339,09
b. $–SO_2-N$	1365-1315, 1180-1150*	
	1352,22**	1352,22
c. –N-C=O	1635-1625*	
	1630,00**	1630,00
d. $–CH_3$	1440-1355*	
	1435,17**	1435,17

Tabel V.2. Hasil Pemeriksaan Kualitatif Hidroksipropil Metilselulosa

Pemeriksaan	Syarat pustaka (The United States Pharmacopoeial Convention, 1995)	Pengamatan
Organoleptis		
- bentuk	Serbuk	Serbuk
- warna	Putih	Putih
- rasa	Tidak berasa	Tidak berasa
- bau	Tidak berbau	Tidak berbau
- suspensi dalam air	Mengembang, terbentuk suspensi jernih hingga apolesen, kental, koloidal	Mengembang, jernih, kental.
Identifikasi		
Reaksi warna	• Pada suhu 40 °C larutan menjadi berkabut • Pada pendinginan larutan jernih kembali.	• Suhu 40 °C larutan menjadi berkabut • Pada pendinginan larutan jernih kembali.

Tabel V.3. Hasil Pemeriksaan Kualitatif Manitol

Pemeriksaan	Pustaka (Rowe *et al*,2003; www.sdbs.com)	Pengamatan
Organoleptis		
- Bentuk	Serbuk kristal	Serbuk kristal
- Warna	Putih	Putih
- Rasa	Manis	Manis
Identifikasi		
- Titik lebur	165°-169° C	167° C
Spektrum Infra Merah		
Gugus :		
a. –OH	3399	3371,87
b. –CH	2986	2984,15
	2971	2970,64
	2948	2949,43
	2912	2905,06
c. –C-O-	1282	1282,78
	1260	1259,63
	1210	1209,48
	1083	1082,16
	1020	1020,44
	950	958,71
	930	929,77

Tabel V.4. Hasil Pemeriksaan Kualitatif Primogel

Pemeriksaan	Pustaka (The United States Pharmacopoeial Convention, 1995)	Pengamatan
Organoleptis		
- Bentuk	Serbuk	Serbuk
- Warna	Putih	Putih
- Rasa	Sedikit berasa	Sedikit berasa
- Aliran	Bebas	Bebas
Identifikasi		
- Reaksi warna	Warna biru	Warna biru

Tabel V.5. Hasil Pemeriksaan Kualitatif Magnesium Stearat

Pemeriksaan	Pustaka (The United States Pharmacopoeial Convention, 1995)	Pengamatan
Organoleptis		
- Bentuk	Serbuk halus	Serbuk
- Warna	Putih	Putih
- Rasa	Tidak berasa	Tidak berasa
Identifikasi : Reaksi warna	kekeruhan merah terang yang perlahan–lahan berubah menjadi endapan merah terang.	kekeruhan merah terang yang perlahan–lahan berubah menjadi endapan merah terang.

5.2 Hasil Pemeriksaan Karakteristik Granul

Hasil pemeriksaan karakteristik granul yang meliputi kecepatan alir granul sebelum dan setelah penambahan fase eksternal, sudut diam granul sebelum dan sesudah fase internal, kandungan lengas, jumlah fines, dan keseragaman kadar dari granul dapat dilihat pada tabel V.6. Hasil selengkapnya dapat dilihat pada lampiran 4.

Tabel V.6. Hasil Pemeriksaan Karakteristik Granul

Pemeriksaan		F1	F2	F3	F4
Kecepatan alir (g/dtk)	Sebelum pencampuran dengan fase eksternal	10,75±0,76	13,19±0,73	12,72±2,96	6,55±1,20
	Setelah pencampuran dengan fase eksternal	9,75 ± 0,52	8,60 ± 0,64	7,92 ± 1,84	9,93 ± 1,73
Sudut diam (^{0})	Sebelum pencampuran dengan fase eksternal	22,32±2,48	23,58±0,00	22,33±1,90	24,89±1,40
	Setelah pencampuran dengan fase eksternal	26,65±1,39	25,30±0,00	26,96±1,66	20,14±0,00
Kandungan lengas (%)*		0,50	0,26	0,33	0,15
Jumlah fines(%)*		13,06	31,69	29,79	4,84

Data merupakan hasil rata – rata 3 kali replikasi dengan SD
*) Data merupakan hasil satu kali pengamatan

5.3 Pemeriksaan Keseragaman Kadar Piroksikam Dalam Granul

5.3.1 Penentuan Panjang Gelombang Maksimum

Dari hasil penentuan diperoleh panjang gelombang maksimum pada 334 nm. Kurva absorban versus panjang gelombang dapat dilihat pada lampiran 2.

5.3.2 Pembuatan Kurva Baku Larutan Piroksikam Dalam Cairan Lambung Buatan Tanpa Pepsin pH 1,2 ± 0,05

Kurva baku piroksikam dalam cairan lambung buatan tanpa pepsin pH 1,2 ± 0,05 pada panjang gelombang maksimum dapat dilihat pada lampiran 3.

Persamaan regresi yang didapat adalah $y = 0{,}07838x + 0{,}0049$ dengan koefisien korelasi $r = 0{,}99989$.

5.3.3 Pemeriksaan Pengaruh Bahan Tambahan terhadap Nilai Absorban Larutan Piroksikam

Dari hasil pemeriksaan diketahui tidak ada pengaruh bahan tambahan terhadap nilai absorban larutan piroksikam. Hasil selengkapnya dapat dilihat pada lampiran 4.

5.3.4 Pemeriksaan Keseragaman Kadar Piroksikam dalam Granul

Hasil pemeriksaan keseragaman kadar piroksikam dalam granul dapat dilihat pada tabel V.7 dan lampiran 5.

Tabel V.7 Hasil Pemeriksaan Keseragaman Kandungan Piroksikam Dalam Granul

Pemeriksaan	F1	F2	F3	F4
Keseragaman kandungan (mg)	20,00±0,18 CV = 0,89%	20,06±0,27 CV = 1,35%	19,91±0,13 CV = 0,66%	19,54±0,35 CV = 1,79%

5.4 Hasil Pemeriksaan Mutu Tablet

5.4.1 Hasil Pemeriksaan Mutu Fisik Tablet

Hasil pemeriksaan mutu fisik tablet meliputi keseragaman ukuran tebal tablet, kekerasan, kerapuhan, dan waktu hancur dapat dilihat pada tabel V.8. Hasil selengkapnya dapat dilihat pada lampiran 6.

Tabel V.8. Hasil Pemeriksaan Mutu Fisik *Orally Disintegrating Tablet* Piroksikam

Pemeriksaan	F1	F2	F3	F4
Tebal Tablet** (mm)	2,9 ± 0,00	2,9 ± 0,00	2,9 ± 0,00	2,9 ± 0,00
Kekerasan** (kP)	1,25 ± 0,12	1,76 ± 0,04	3,13 ± 0,31	3,91 ± 0,36
Kerapuhan* (%)	0,85 ± 0,07	0,79 ± 0,09	0,48 ± 0,04	0,49 ± 0,30
Waktu hancur* (detik)	18,67 ± 1,15	23,00 ± 2,65	40,67 ± 2,08	52,00 ± 3,61

*) Data merupakan hasil rata–rata 3 kali replikasi dengan SD
**) Data merupakan hasil rata–rata 5 kali replikasi dengan SD

5.4.2 Hasil Pemeriksaan Keseragaman Kadar Tablet

Hasil pemeriksaan keseragaman kadar tablet dapat dilihat pada tabel V.9. Hasil selengkapnya dapat dilihat pada lampiran 6.

Tabel V.9. Hasil Pemeriksaan Keseragaman Kadar *Orally Disintegrating Tablet* Piroksikam

FORMULA	RATA-RATA ± SD (mg)
F1	19,94 ± 0,08
F2	19,78 ± 0,19
F3	19,91 ± 0,56
F4	19,77 ± 0,25

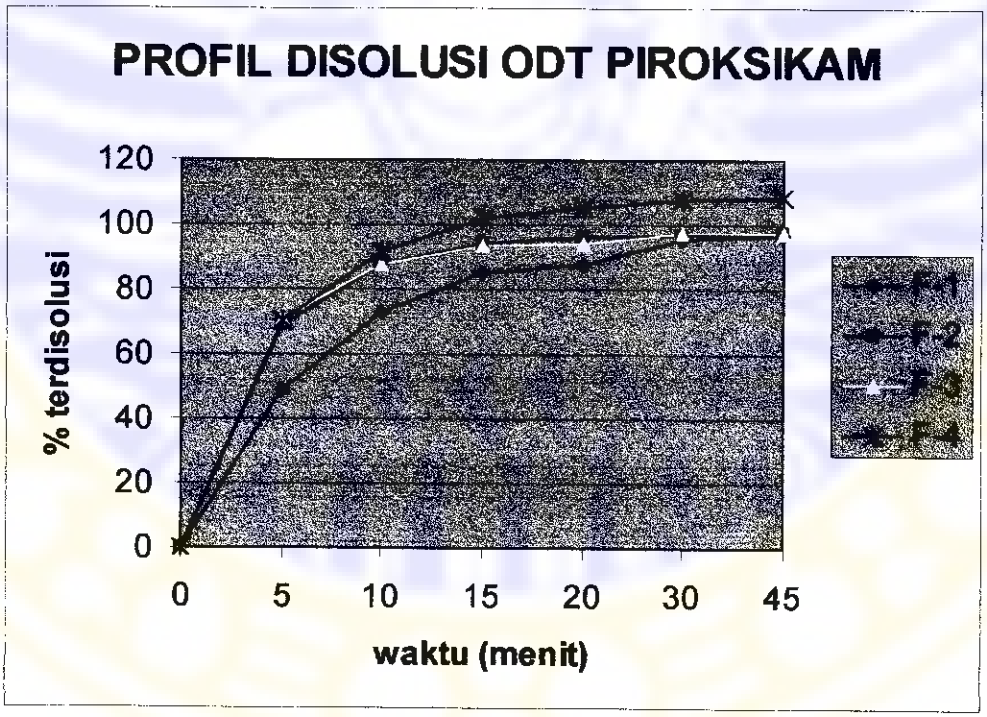
Data merupakan hasil rata–rata 3 kali replikasi dengan SD

5.5 Hasil Uji Disolusi

Hasil uji disolusi untuk formula 1 sampai dengan 4 dapat dilihat pada tabel V.10. Hasil selengkapnya dapat dilihat pada lampiran 6.

Tabel V.10. Persen Terdisolusi *Orally Disintegrating Tablet* Piroksikam

Waktu (menit)	F1	F2	F3	F4
5	49,32±5,53	68,71±4,10	71,05±1,59	70,26±0,73
10	72,64±4,41	87,51±1,13	87,94±4,22	91,66±5,54
15	84,85±5,10	94,37±1,37	93,24±5,85	102,04±2,51
20	87,96±6,48	96,26±0,81	93,99±7,07	105,33±3,51
30	95,66±1,13	97,01±2,08	97,52±2,14	108,03±2,19
45	96,71±0,63	97,31±1,59	97,44±2,05	108,54±3,48



Gambar 5.1. Profil Disolusi dari keempat formula *Orally Disintegrating Tablet* Piroksikam

Tabel V.11. Hasil Pemeriksaan Efisiensi Disolusi *Orally Disintegrating Tablet* Piroksikam

FORMULA	RATA-RATA ± SD (mg)
F1	80,33 ± 1,88
F2	87,05 ± 0,71
F3	87,02 ± 2,74
F4	94,98 ± 2,38

Data merupakan hasil rata–rata 3 kali replikasi dengan SD

5.6 Analisis Statistik

Setelah dilakukan berbagai uji pada *Orally Disintegrating Tablet* Piroksikam, dilakukan analisis dengan *Statistical Product and Service Solution* (SPSS versi 11.5) dengan Analisis Varian dalam bentuk *Completely Randomized Design* (CRD).

5.6.1 Analisis Statistik Kekerasan Tablet

Hasil analisis statistik kekerasan tablet dapat dilihat pada lampiran 7. Berdasarkan hasil statistik pada *Orally Disintegrating Tablet* Piroksikam menggunakan SPSS 11.5 diketahui bahwa F hitung (127,440) lebih besar daripada F tabel (3,24). Hal ini berarti terdapat perbedaan bermakna antara F1, F2, F3, dan F4 pada derajat kepercayaan 0,95 (α = 0,05). Untuk mengetahui formula mana saja yang berbeda bermakna, maka dilakukan uji HSD.

Tabel V.12. Uji HSD Kekerasan *Orally Disintegrating Tablet* Piroksikam

Harga rata-rata tiap formula	**F1 1,25**	**F2 1,76**	**F3 3,13**	**F4 3,91**
F1 1,25	-	0,51*	1,89*	2,67*
F2 1,76	0,51*	-	1,37*	2,15*
F3 3,13	1,89*	1,37*	-	1,54*
F4 3,91	2,67*	2,15*	1,54*	-

Dari hasil uji HSD diketahui bahwa ada perbedaan kekerasan tablet yang bermakna antara F1 dengan semua formula yang lain.

5.6.2 Analisis Statistik Kerapuhan Tablet

Berdasarkan hasil statistik pada *Orally Disintegrating Tablet* Piroksikam menggunakan SPSS 11.5 diketahui bahwa F hitung (4,270) lebih besar daripada F tabel (4,07). Hal ini berarti terdapat perbedaan bermakna antara F1, F2, F3, dan F4 pada derajat kepercayaan 0,95 (α = 0,05). Untuk mengetahui formula mana saja yang berbeda bermakna, maka dilakukan uji HSD.

Tabel V.13. Uji HSD Kerapuhan *Orally Disintegrating Tablet* Piroksikam

Harga rata-rata tiap formula	**F1 0,85**	**F2 0,79**	**F3 0,48**	**F4 0,49**
F1 0,85	-	0,06	0,36	0,36
F2 0,79	0,06	-	0,30	0,30
F3 0,48	0,36	0,30	-	0,00
F4 0,49	1,54	0,30	0,00	-

Dari hasil uji HSD diketahui bahwa tidak ada perbedaan kerapuhan tablet yang bermakna antara F1 dengan formula yang lain.

5.6.3 Analisis Statistik Waktu Disintegrasi Tablet

Berdasarkan hasil statistik pada *Orally Disintegrating Tablet* Piroksikam menggunakan SPSS 11.5 diketahui bahwa F hitung (112,810) lebih besar daripada F tabel (4,07). Hal ini berarti terdapat perbedaan bermakna antara F1, F2, F3, dan F4 pada derajat kepercayaan 0,95 (α = 0,05). Untuk mengetahui formula mana saja yang berbeda bermakna, maka dilakukan uji HSD.

Tabel V.14. Uji HSD Waktu Disintegrasi *Orally Disintegrating Tablet* Piroksikam

Harga rata-rata tiap formula	**F1 18,67**	**F2 23,00**	**F3 40,67**	**F4 52,00**
F1 18,67	-	4,33	22,00*	33,33*
F2 23,00	4,33	-	17,67*	29,00*
F3 40,67	22,00	17,67*	-	11,33*
F4 52,00	33,33	29,00*	11,33*	-

Dari hasil uji HSD diketahui bahwa ada perbedaan waktu hancur yang bermakna antara F1 dengan F3 dan F4; F2 dengan F3 dan F4; F3 dengan semua formula yang lain; serta F4 dengan semua formula yang lain.

5.6.4 Analisis Statistik Efisiensi Disolusi

Berdasarkan hasil statistik pada *Orally Disintegrating Tablet* Piroksikam menggunakan SPSS 11.5 diketahui bahwa F hitung (25,078) lebih besar daripada F tabel (4,07). Hal ini berarti terdapat perbedaan bermakna antara F1, F2, F3, dan F4 pada derajat kepercayaan 0,95 (α = 0,05). Untuk mengetahui formula mana saja yang berbeda bermakna, maka dilakukan uji HSD.

Tabel V.15. Uji HSD Efisiensi Disolusi *Orally Disintegrating Tablet* Piroksikam

Harga rata-rata tiap formula	**F1 80,33**	**F2 87,05**	**F3 87,02**	**F4 94,98**
F1 80,33	-	6,72*	6,69	14,65*
F2 87,05	6,72*	-	0,04	7,93*
F3 87,02	6,69*	0,04	-	7,97*
F4 94,98	14,65*	7,93*	7,97*	-

Dari hasil uji HSD diketahui bahwa ada perbedaan efisiensi disolusi yang bermakna antara F1 dengan F2 dan F4; F2 dengan F1 dan F4; F3 dengan F4; serta F4 dengan semua formula yang lain.

BAB VI
PEMBAHASAN

Telah dilakukan penelitian pengaruh kadar Methocel E-50 terhadap mutu fisik dan laju disolusi *Orally Disintegrating Tablet* Piroksikam dengan menggunakan metode granulasi basah. Metode pembuatan secara granulasi basah adalah dengan mencampurkan bahan aktif piroksikam dengan pembawa manitol serta primogel sebagai disintegran internal dengan dispersi Methocel E-50 dalam air sebagai bahan pengikat basah. Kadar Methocel E-50 yang digunakan adalah 0% (F1), 0,1% (F2), 0,3% (F3), dan 0,5% (F4). Kadar untuk masing masing formula ini didapatkan dari hasil orientasi.

Hasil pemeriksaan kualitatif terhadap piroksikam, Methocel E-50, manitol, primojel, dan magnesium stearat menunjukkan bahwa semua bahan baku sudah memenuhi persyaratan yang terdapat dalam pustaka. Pada proposal terdahulu digunakan PEG 6000 sebagai lubrikan tetapi dari hasil orientasi diketahui bahwa PEG 6000 tidak bisa digunakan karena granul yang terbentuk lengket pada ruang kompresi saat dilakukan penekanan serta tablet yang dihasilkan mempunyai waktu hancur yang lebih dari satu menit.

Sebelum dilakukan pembuatan tablet dalam skala penelitian, dilakukan orientasi terlebih dahulu untuk mengetahui jumlah air yang dibutuhkan pada granulasi, konsentrasi bahan pengikat yang diperlukan, dan tekanan yang diperlukan untuk tabletasi. Kegiatan orientasi ditekankan pada uji waktu hancur dan uji kekerasan, yaitu dua syarat mutlak yang harus dipenuhi oleh *Orally Disintegrating Tablet*. Untuk menghasilkan waktu hancur tablet kurang dari 1 menit (Klancke, 2003) dengan kekerasan tablet 0,5-3 kP (Izza *et al*, 2004), dari hasil orientasi diketahui bahwa jumlah air yang digunakan untuk granulasi adalah 12,9%-14,3% dari berat fase internal, konsentrasi Methocel E-50 yang diperlukan sebagai bahan pengikat tidak lebih dari 0,5%, serta tekanan yang diperlukan adalah ½ ton.

Pada granul yang telah dikeringkan dan direduksi ukuran partikelnya dilakukan uji mutu fisik untuk mengetahui apakah granul yang dibuat sudah memenuhi persyaratan sehingga akan dihasilkan mutu fisik tablet yang baik pula. Uji mutu fisik pada granul tersebut meliputi sifat alir, sudut diam, kandungan

lengas granul, dan jumlah fines. Hasil pemeriksaan mutu fisik granul tersebut bisa dilihat pada tabel V.5. serta lampiran 5.

Hasil pemeriksaan kadar lengas granul diperoleh harga antara 0,15%-0,50%. Granul yang didapatkan telah memiliki kandungan lengas yang cukup, terbukti dengan sifat alir granul yang baik, tidak lengket pada ruang kompresi ketika dilakukan penekanan untuk tabletasi, serta bisa dikeluarkan dengan mudah tanpa terjadinya *capping* dari ruang kompresi.

Uji jumlah fines granul menunjukkan bahwa diperoleh nilai 4,84%-31,69%. Granul yang baik memiliki jumlah fines tidak lebih dari 20 % (Bandelin, 1982). Dalam hal ini hanya granul dari F1 dan F4 saja yang memenuhi persyaratan. Hal ini disebabkan oleh karena pada penelitian ini formula dibuat dalam jumlah sedikit secara manual sehingga ada variasi yang tidak bisa dikendalikan.

Pengamatan yang dilakukan pada panjang gelombang 200-400 nm menunjukkan bahwa secara kualitatif maupun kuantitatif tidak ada pengaruh bahan tambahan terhadap piroksikam, dengan prosentase absorbans larutan piroksikam dan bahan tambahan pada panjang gelombang maksimum adalah 99,31% dari absorbans piroksikam baku.

Uji keseragaman kadar granul menunjukkan keempat formula yang dibuat berada dalam rentang 97% - 101%, untuk F1 adalah 100,00%, F2 adalah 100,3%, F3 adalah 99,55%, dan F4 adalah 97,70%. Dari keempat formula tersebut didapat harga SBR <6%, hal ini menunjukkan bahwa piroksikam sudah terdistribusi merata dan telah memenuhi persyaratan pustaka (DepKes RI, 1995).

Setelah dilakukan pemeriksaan terhadap granul, kemudian pada granul ditambahkan primogel sebagai disintegran eksternal dan magnesium stearat sebagai lubrikan. Granul diuji kembali untuk sifat alir dan sudut diamnya, diperoleh nilai F1 9,75 g/detik, F2 8,60 g/detik, F3 7,92 g/ detik, dan F4 9,93 g/detik. Tidak ada formula yang memenuhi persyaratan, yaitu >10 g/detik (Cartensen,1977). Hal ini disebabkan oleh karena penambahan fase eksternal pada F2 dan F3 yang mempunyai banyak fines semakin meningkatkan jumlah fines sehingga penambahan lubrikan tidak bisa secara homogen melapisi granul, sedangkan pada F4 yang mempunyai karakteristik granul yang kasar, penambahan

lubrikan akan melapisi granul sehingga permukaan granul licin, gaya gesekan antar granul berkurang. Selain itu, berat granul yang diujikan hanya 10 g karena keterbatasan skala penelitian, sedangkan pada persyaratan berat granul uji adalah 100 g. Ini menyebabkan sebagian besar granul terletak pada pipa corong yang sempit, ketika ada tekanan dari atas, maka aliran granul dalam pipa akan terhambat. Sudut diam yang diperoleh adalah F1 26,65°, F2 25,30°, F3 26,96°, dan F4 20,14°. Semua formula memenuhi persyaratan, yaitu < 25° - 40° (Wells, 1988). Perubahan derajat sudut diam sebelum dan setelah penambahan fase eksternal ini sesuai dengan penurunan kecepatan alirnya.

Selanjutnya pada tablet yang terbentuk dilakukan uji mutu fisik tablet, meliputi keseragaman ukuran tebal tablet, kekerasan, kerapuhan, dan waktu hancurnya yang tercantum dalam tabel V.6. dan lampiran 6.

Dari uji keseragaman tebal tablet diketahui bahwa semua formula mempunyai tebal yang sama yaitu 2,9 mm. Hal ini disebabkan karena tablet yang dibuat berukuran kecil sehingga variasi kecil berat tablet tidak menimbulkan perbedaan yang bermakna pada tebal tablet yang dihasilkan.

Pada uji kekerasan dapat dilihat bahwa tidak semua tablet dari keempat formula memenuhi persyaratan, yaitu 0,5-3,0 kP (Izza *et al*, 2004). F3 dan F4 adalah dua formula yang mempunyai kekerasan lebih dari 3,0 kP, tetapi batas atas persyaratan ini dimaksudkan agar korelasi dengan waktu hancur tidak lebih dari 1 menit. Pada *Orally Disintegrating Tablet*, aspek terpenting adalah formula dengan waktu hancur yang pendek. Kekerasan yang cukup adalah keuntungan tersendiri dari metode granulasi basah. Kekuatan mekanis yang cukup memungkinkan pengemasan multi-tablet, misalnya dikemas di dalam botol (www.akinainc.com). Dalam hubungan antara konsentrasi Methocel E-50 dengan kekerasan tablet nampak adanya peningkatan kekerasan yang sebanding dengan peningkatan konsentrasi Methocel E-50, karena terjadi peningkatan kohesivitas antar granul. Pada F1 yang merupakan formula tanpa bahan pengikat juga didapatkan kekerasan tablet yang memenuhi syarat, tetapi lebih rendah daripada formula dengan bahan pengikat. Hal ini disebabkan oleh karena bahan pengisi yang digunakan adalah manitol dalam jumlah yang besar, dapat pula berfungsi sebagai bahan pengikat tablet. Dari analisis data statistik seperti terlihat pada lampiran 7,

dapat diperoleh kesimpulan bahwa ada perbedaan bermakna antara F1 dengan F3 dan F4, serta F2 dengan F3 dan F4.

Pemeriksaan terhadap kerapuhan tablet menunjukkan bahwa dari keempat formula telah memenuhi persyaratan, yaitu <1% (Izza *et al*, 2004). Dalam hubungan antara konsentrasi Methocel E-50 dengan kerapuhan tablet dapat dilihat bahwa kerapuhan tablet makin berkurang dengan meningkatnya konsentrasi Methocel E-50 yang digunakan dalam formula. Dari analisis data statistik seperti terlihat pada lampiran 7, dapat diperoleh kesimpulan bahwa tidak ada perbedaan bermakna antar formula. Hal ini berarti bahwa perbedaan konsentrasi bahan pengikat yang digunakan tidak berpengaruh pada kerapuhan tablet yang dihasilkan.

Dari uji waktu hancur diketahui bahwa dengan konsentrasi Methocel E-50 sampai dengan 0,5% mempunyai waktu hancur memenuhi persyaratan *Orally Disintegrating Tablet* yaitu kurang dari 1 menit. Waktu hancur tablet semakin meningkat dengan meningkatnya konsentrasi Methocel E-50 yang digunakan dalam formula. Hal ini karena semakin besar konsentrasi Methocel E-50 maka terbentuk koloid yang semakin viskus, meningkatkan kohesivitas antar granul, sehingga menghambat waktu hancur tablet. Dari analisis data statistik seperti terlihat pada lampiran 7, dapat diperoleh kesimpulan bahwa ada perbedaan bermakna antara F1 dengan F3 dan F4. Hal tersebut menunjukkan pengaruh konsentrasi Methocel E-50 yang digunakan terhadap waktu hancur tablet yang dihasilkan.

Pada pemeriksaan keseragaman kadar tablet menunjukkan keempat formula yang dibuat berada dalam rentang 98% - 100%, untuk F1 adalah 99,31%, F2 adalah 98,90%, F3 adalah 99,54%, dan F4 adalah 98,87%. Dari keempat formula tersebut didapat harga SBR <6%, hal ini menunjukkan bahwa piroksikam sudah terdistribusi merata dan telah memenuhi persyaratan pustaka (DepKes RI, 1995).

Uji disolusi memperlihatkan bahwa semua formula telah memenuhi persyaratan, yaitu dalam waktu 45 menit lebih dari 75% piroksikam terlarut (The United State Pharmacopoeial Convention, 1995). Hal ini kemungkinan disebabkan oleh karena adanya interaksi antara piroksikam dengan manitol

sebagai pembawanya. Nampak bahwa semakin tinggi konsentrasi Methocel E-50 yang digunakan, efisiensi disolusi semakin meningkat. Hal ini karena pada viskositas kecil dan konsentrasi yang rendah, Methocel E-50 berperan sebagai pembasah. Pada granulasi basah, Methocel E-50 tercampur merata dan melapisi piroksikam karena ditambahkan dalam bentuk terlarut. Ketika terkena cairan, Methocel E-50 tersebut mengembang sehingga terbentuk lapisan yang lebih viskus yang meningkatkan waktu kontak antara piroksikam dengan cairan sehingga kelarutan piroksikam akan meningkat pula. Hal ini sesuai dengan hasil penelitian yang menunjukkan bahwa HPMC viskositas kecil dapat memberikan peningkatan laju disolusi baik pada dispersi padat maupun pada campuran fisik (Sari dkk, 2003).

Analisis statistik hasil disolusi *Orally Disintegrating Tablet* piroksikam menggunakan konsep efisiensi disolusi dengan metode CRD dan uji HSD pada derajat α=0,05 menunjukkan bahwa F4 mempunyai harga yang paling tinggi. Hasil statistik menunjukkan laju disolusi F1 memiliki perbedaan yang bermakna dengan F2, F3, dan F4, sedangkan F2 tidak mempunyai perbedaan bermakna dengan F3.

Uraian diatas menyatakan bahwa perbedaan kadar Methocel E-50 sebagai bahan pengikat pada kadar 0,1%; 0,3%; dan 0,5% menghasilkan mutu fisik dan laju disolusi *Orally Disintegrating Tablet* yang berbeda, namun dari keempat formula, pemakaian Methocel E-50 sebagai bahan pengikat pada kadar 0,1%-0,5% memberikan kekerasan, waktu hancur, dan laju disolusi yang memenuhi persyaratan.

BAB VII
KESIMPULAN DAN SARAN

7.1 KESIMPULAN

Dari hasil penelitian dapat disimpulkan sebagai berikut :

1. Methocel E-50 sebagai bahan pengikat dengan kadar 0,1%; 0,3%; dan 0,5% menghasilkan perbedaan bermakna kekerasan, waktu disintegrasi, dan efisiensi disolusi *Orally Disintegrating Tablet* piroksikam.
2. Pemakaian Methocel E-50 sebagai bahan pengikat dengan konsentrasi 0,5% memberikan hasil yang optimal terhadap mutu fisik dan laju disolusi *Orally Disintegrating Tablet* piroksikam, dengan mengacu pada tablet yang lebih keras dengan waktu disintegrasi yang kurang dari satu menit, mempunyai prosentase piroksikam terlarut paling tinggi, serta kerapuhan tablet yang rendah.

7.2 SARAN

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai :

1. Stabilitas fisik tablet yang dihasilkan oleh *Orally Disintegrating Tablet* dengan Methocel E-50 sebagai bahan pengikat.
2. Uji acceptabilitas dan bioavailabilitas *Orally Disintegrating Tablet* Piroksikam.

DAFTAR PUSTAKA

Abdou, H.M., 1995. Dissolution. *In :* Gennaro A. R. (Eds.). **Remmington : The Science and Practice of Pharmacy, 19th Edition,** Vol. 1, Easton : Mack Publishing Company, p. 594-596.

Akina Inc., 2005. **Frosta Fast Melting Tablet**, West Lafayette http://www.akinainc.com/frosta.htm

Ansel, H.C., 1989. Introduction to Pharmaceutical Dosage Form, Terjemahan : Farida Ibrahim, **Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi**, Edisi keempat, Jakarta : Universitas Indonesia Press, hal. 118-124, 217-242.

Bandelin, F.J. and Shangraw, R.F., 1986. Compressed Tablet by Wet Granulation, *In* : Liebermann, H.A. and Lachman, L. (Eds.), **Pharmaceutical Dosage Forms : Tablets**, Vol. I, New York : Marcel Dekker, Inc., p. 205-209.

Banker, G.S. and Anderson, N.R., 1989. Tablet, *In* : Lachman, L., Liebermann, H.A., and Kanig, J.L. (Eds.), **Teori dan Praktek Farmasi Industri**, Edisi ketiga, Vol. II, Jakarta : Universitas Indonesia Press, hal. 645, 647-648, 654, 660.

Carstensen, J.T., 1977. **Pharmaceutics of Solids and Solid Dosage Forms**, New York : John Wiley and Sons, p. 133.

Chang, R.K., 2000. Fast-Dissolving Tablet. **Pharmaceutical Technology**, http://www.findarticles.com/cf_dls/mOEEH/6_24/63500246/print.jhtml, December 12th, 2002.

Chue, P., Welch, R., Binder, C., 2004. Acceptability and Disintegration Rates of Orally Disintegration Risperidone Tablets in Patient with Schizoprenia or Schizoaffective Disorder. **Can J Psychiatry**, Vol. 49, No. 10, p.703.

Daniel, W.W., 1983. **Biostatistik : A Foundation for Analysis in The Health Science**, 3rd Edition, New York : John Wiley and Sons, p. 208-229.

Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 1995. **Farmakope Indonesia**, Edisi keempat, Jakarta, hal. 683, 999-1000, 1083-1087.

Dobetti, L., 2001. Fast–Melting Tablet : Development and Technologies, **Pharmaceutical Technology, Drug delivery**, p. 44-49.

Dow Chemical, 2002. METHOCEL Cellulose Ethers Technical Handbook, http://www.dowchemical.com/methocel/pharm/resource/lit_gnl.htm

Florey, K., 1986. **Analytical Profiles of Drug Substances**, Vol. 15, Orlando : Academic Press, Inc., p.511-530.

Ganiswara, S.G. (Eds.), 1995. **Farmakologi dan Terapi**, Edisi keempat, Jakarta : Universitas Indonesia Press, hal. 219.

Gunsel, W.C., and Kanig, J.L., 1976. Tablet, *In* : Lachman, L., Liebermann, H.A., and Kanig J.L., **The Theory and Practice of Industrial Pharmacy**, 2nd Edition, Philadelphia : Lea and Febriger, p. 321-358.

Izza, A., Khawla A., Li, Vincent H., Look, Jee L., Parr, Graham D., Schineller, Matthew K., 2004. **Fast Dissolving Tablet**, http://www.pharmcast.com/patents100/Yr2004/May2004/051104/6733781_FastDissolving051104.htm, May 11th, 2004.

Joshi, A.A. and Duriez, X., 2004. Added Functionality Excipients : An Answer To Challenging Formulation. **Pharmaceutical Technology**, Excipient and Solid Dosage Forms
http://www.pharmtech.com

Katzung, B.G., 2001. Basic and Clinical Pharmacology, Eight edition, Terjemahan : Sjabana, D., dkk (Eds.), **Farmakologi Dasar dan Klinik**, Buku Dua, Jakarta : Penerbit Salemba Medika, hal. 468.

Katzung, B.G., 2001. Basic and Clinical Pharmacology, Eight edition, Terjemahan : Sjabana, D., dkk (Eds.), **Farmakologi Dasar dan Klinik**, Buku Dua, Jakarta : Penerbit Salemba Medika, hal. 468.

Khan, K.A., 1975. The Concept of Dissolution Efficiency, **J Pharm Pharmac**, Vol.27, p. 48-49.

Klancke, J., 2003. Dissolution Testing of Orally Disintegrating Tablets. **Dissolution Technologies**, p. 6-8.

Kuchekar, B.S., Badhan, A. C., Mahajan, H. S., 2003. Mouth Dissolving Tablets : A Novel Drug Delivery System. **Pharma Times**, Vol. 35, http://www.indianpharma.org/pt/index.php/2003/6June/mouth.htm, August 15th, 2004.

Lieberman, H.A. and Rankell, A., 1970. Drying, *In* : Lachman, L., Lieberman, H.A., and Kanig, J.L., **The Theory and Practice of Industrial Pharmacy**, Philadelphia : Lea and Febiger, p. 29.

Lund, W. (Eds.), 1994. **The Pharmaceutical Codex**, 12th Edition, London : The Pharmaceutical Press, p. 1010-1011.

Martin A., Swarbrick J., and Cammarata A., 1993. Physical Pharmacy, Terjemahan : Yoshita, **Farmasi Fisik**, Edisi ketiga, Jakarta : Universitas Indonesia Press, hal. 845-846.

Martin, A. and Bustamante, P., 1993. **Physical Pharmacy**, 4th Edition, Physical Chemical Principles in the Pharmaceutical sciences, London : Lea & Febiger, p.569

Mc Evoy, G.K. (Eds.), 2002. **AHFS Drug Information**, Bethesda : American Society of Health-System Pharmacist, Inc. p. 2016-2020.

Miller, R.H., 1971. Tablets, *In* : Martin, E.W. (Eds.), **Husa's : Pharmaceutical Dispensing**, 6th Edition, Easton : Mack Publishing Company, p. 772-797.

Parrot, E.L., 1971. **Pharmaceutical Technology : Fundamental Pharmaceutics**, 3rd Edition, Minneapolis : Burgess Publishing Company, p. 73-86.

Reynolds, J.E.F. and Prasad, A.B. (Eds.), 1982. **Martindale, The Extra Pharmacopoeia**, 28th Edition, London : The Pharmaceutical Press, p. 275-276, 958-959.

Rowe, R.C., Sheskey, P.J., Weller, P.J., 2003. **Handbook of Pharmaceutical Excipients**, Fourth Edition, London : The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association, p. 373-376, 386-388, 454-457, 581-583.

Rudnic, E.M. and Schwartz, J.D., 2000. Oral Solid Dosage Form, *In* : Gennaro, A.R., 2000. **Remington : The Science and Practice of Pharmacy**, 20th Edition, Vol. 2, p. 865-867.

Sari, R., Radjaram, A., dan Setyawan, D., 2003. Laporan Penelitian : **Peningkatan Laju Disolusi Piroksikam dari Sediaan Kapsul dengan Sistem Dispersi Padat Piroksikam-HPMC 3cps**, Surabaya : Lembaga Penelitian Universitas Airlangga.

Sheth, B.B., Bandelin, F.J., Shangraw, R.F., 1986. Compressed Tablet, *In* : Lachman, L., Lieberman, H.A., **Pharmaceutical Dosage Form : Tablets**, Vol. 1, New York : Marcel Dekker, Inc., p. 109-141.

Shargel, L. and Yu, A.B.C., 1988. **Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics**, 4th Edition, London : Prentice Hall International, Inc., p. 130-133.

Swarbrick, J. and Boyland, J. C., 1988. Binder, *In* : Lachman, L., Lieberman, H.A., **Encyclopedia of Pharmaceutical Technology**, Vol. 1, New York : Marcel Dekker, Inc., p. 451-453, 460.

The Pharmaceutical Press, 1993. **British Pharmacopoeia**, Vol. 1, International Edition, London, p. 399-400, 402.

The United States Pharmacopoeial Convention, Inc., 1995. **The United States of Pharmacopoeia**, 23rd Edition, **and The National of Formulary**, 18th Edition, Vol. 1, Rockville, p. 1234.

http://www.sdbs/RI-ODB/AIST.go.jpg

Lampiran 1.

SPEKTRUM INFRA MERAH BAHAN PENELITIAN

1. Spektrum Infra Merah Piroksikam

a. Pustaka (Florey, 1986)

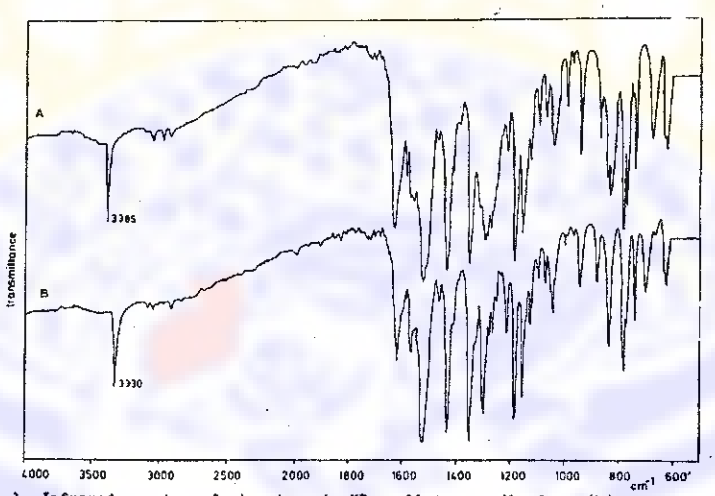
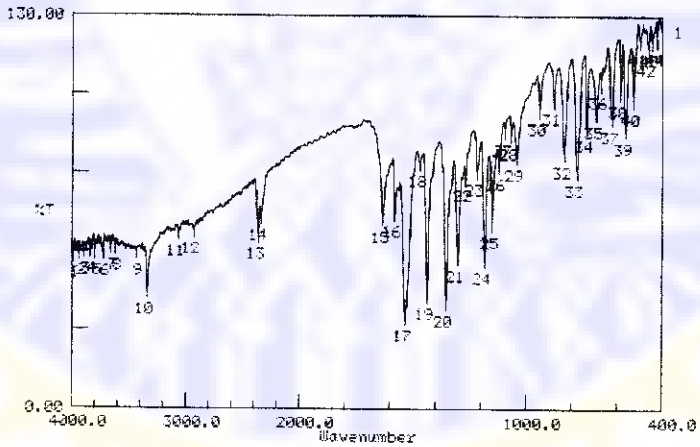
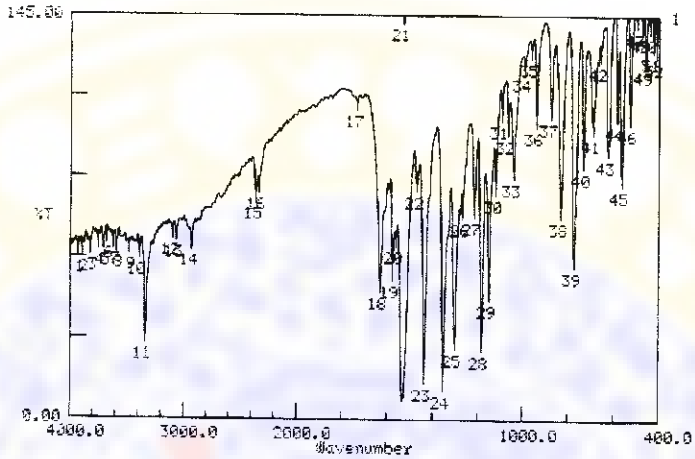


Fig. 1. Infrared spectra of piroxicam in KBr pellets, needle form /A/ and cubic form /B/. Instrument: Pye-Unicam SP3-2oo.

b. Hasil Spektrum Infra Merah Piroksikam BPFI dengan Jasco FT/IR-5300

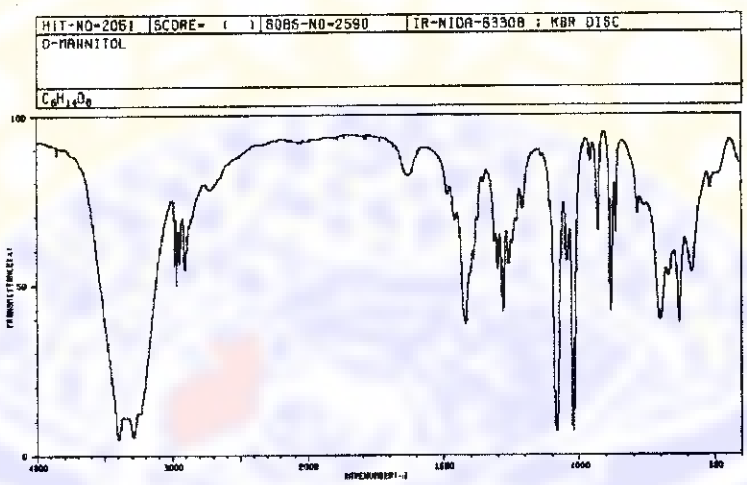


b. Hasil Spektrum Infra Merah Piroksikam Bahan Baku dengan Jasco FT/IR-5300

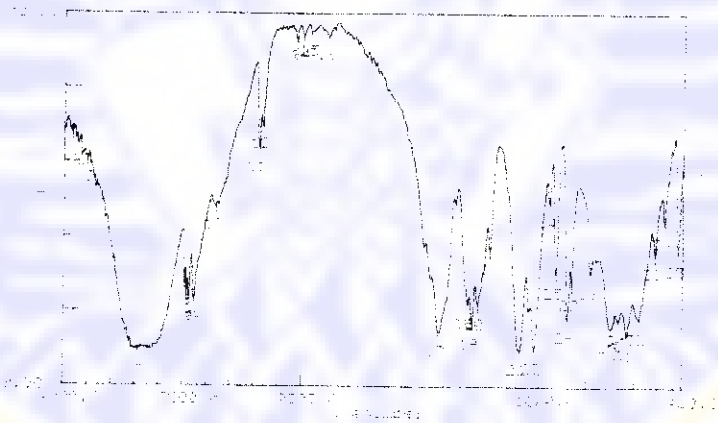


2. Spektrum Infra Merah Manitol

a. Pustaka (SDBS)

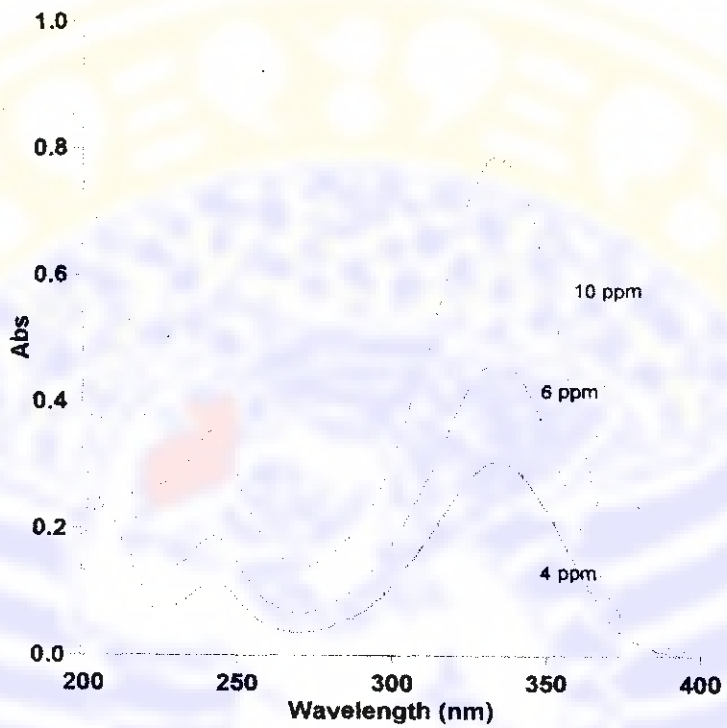


b. Hasil Spektrum Infra Merah Manitol dengan Jasco FT/IR-5300



Lampiran 2.

PANJANG GELOMBANG MAKSIMUM PIROKSIKAM



Sample Name: 10 PPM
Collection Time 21/04/05 21:33:10

Peak Table
Peak Type Maximum Peak
Peak Threshold 0.0000
Range 400.04nm to 200.00nm

Wavelength (nm)	Abs
334.01	0.7901

Sample Name: 6 PPM
Collection Time 21/04/05 21:35:40

Peak Table
Peak Type Maximum Peak
Peak Threshold 0.0000
Range 400.04nm to 200.00nm

Wavelength (nm)	Abs
334.01	0.4634

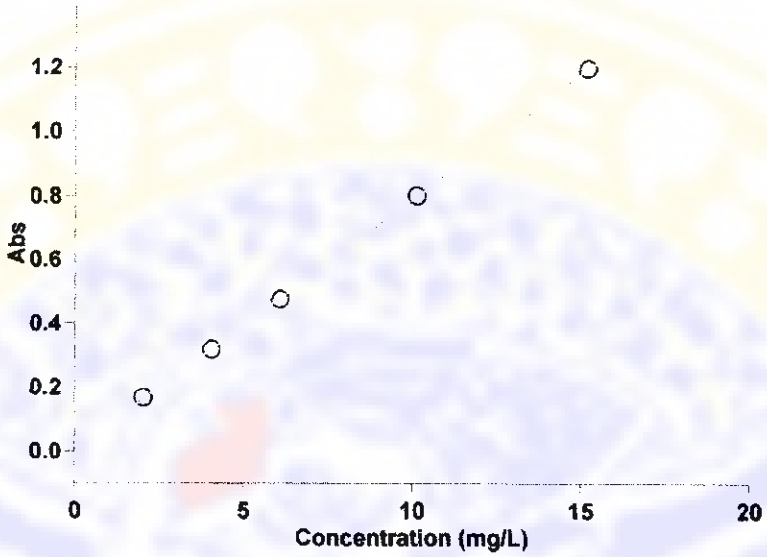
Sample Name: 4 PPM
Collection Time 21/04/05 21:37:59

Peak Table
Peak Type Maximum Peak
Peak Threshold 0.0000
Range 400.04nm to 200.00nm

Wavelength (nm)	Abs
333.07	0.3059

Lampiran 3.

PERSAMAAN KURVA BAKU PIROKSIKAM

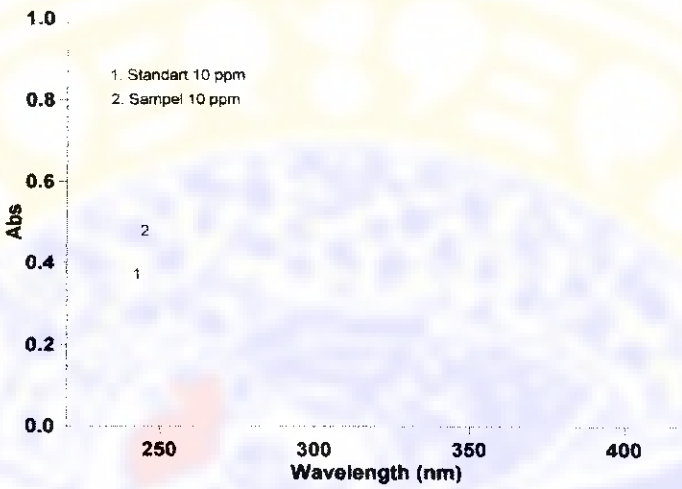


Standard	Concentration mg/L	F	Mean	SD	%RSD	Readings
Std 1						0.1698
						0.1692
	2.03		0.1695	0.0003	0.16	0.1696
Std 2						0.3195
						0.3194
	4.05		0.3196	0.0002	0.05	0.3197
Std 3						0.4759
						0.4748
	6.08		0.4759	0.0011	0.24	0.4771
Std 4						0.8014
						0.8000
	10.13		0.8006	0.0008	0.09	0.8003
Std 5						1.1956
						1.1947
	15.19		1.1965	0.0023	0.19	1.1990
Std 6	20.26	N	1.5702			
Std 7	30.39	N	2.3168			

Calibration eqn: Abs = 0.07838*Conc +0.00490
Correlation Coefficient: 0.99989
Calibration time: 22/08/05 13:15:55

Lampiran 4.

ANALISIS PENGARUH BAHAN TAMBAHAN



Sample Name: STANDART 10 PPM

Peak Table

Peak Type	Maximum Peak
Peak Threshold	0.2000
Range	209.06nm to 390.06nm

Wavelength (nm)	Abs
334.06	0.9185

Sample Name: SAMPEL 10 PPM

Peak Table

Peak Type	Maximum Peak
Peak Threshold	0.2000
Range	209.06nm to 390.06nm

Wavelength (nm)	Abs
335.06	0.9163

Lampiran 5.

HASIL PEMERIKSAAN MUTU FISIK GRANUL

1. Hasil Pemeriksaan Kecepatan Alir Sebelum Pencampuran dengan Fase Eksternal (gram/detik)

No.	FORMULA			
	F1	F2	F3	F4
1	11,36	13,70	12,82	6,76
2	10,99	13,51	9,71	7,63
3	9,90	12,35	15,63	5,26
Rata-rata	10,75	13,19	12,72	6,55
SD	0,76	0,73	2,96	1,20

2. Hasil Pemeriksaan Sudut Diam Sebelum Pencampuran dengan Fase Eksternal (derajat)

No.	FORMULA			
	F1	F2	F3	F4
1	20,14	23,58	20,14	25,02
2	21,80	23,58	23,43	23,43
3	25,02	23,58	23,43	26,21
Rata-rata	22,32	23,58	22,33	24,89
SD	2,48	0,00	1,90	1,40

3. Hasil Pemeriksaan Keseragaman Kadar Granul F1

No.	Berat serbuk (mg)	Absorbansi	Kadar (ppm)	Kadar (mg)
1.	140,0	0,7832	9,93	19,86
2.	140,1	0,7965	10,10	20,20
3.	140,0	0,7863	9,97	19,94
Rata-rata				20,00
SD				0,18
CV (%)				0,89

4. Hasil Pemeriksaan Keseragaman Kadar Granul F2

No.	Berat serbuk (g)	Absorbansi	Kadar (ppm)	Kadar (mg)
1.	140,2	0,7789	9,88	19,75
2.	140,2	0,7983	10,12	20,25
3.	140,2	0,7959	10,09	20,18
Rata-rata				20,06
SD				0,27
CV (%)				1,35

5. Hasil Pemeriksaan Keseragaman Kadar Granul F3

No.	Berat serbuk (g)	Absorbansi	Kadar (ppm)	Kadar (mg)
1.	140,5	0,7824	9,92	19,84
2.	140,5	0,7911	10,03	20,06
3.	140,5	0,7820	9,91	19,83
Rata-rata				19,91
SD				0,13
CV (%)				0,65

6. Hasil Pemeriksaan Keseragaman Kadar Granul F4

No.	Berat serbuk (g)	Absorbansi	Kadar (ppm)	Kadar (mg)
1.	140,7	0,7557	9,58	19,16
2.	140,8	0,7827	9,92	19,85
3.	140,8	0,7736	9,81	19,61
Rata-rata				19,54
SD				0,35
CV (%)				1,79

7. Hasil Pemeriksaan Kecepatan Alir Sesudah Pencampuran dengan Fase Eksternal (gram/detik)

No.	Formula			
	F1	F2	F3	F4
1	9,62	8,26	6,10	11,77
2	10,33	8,20	7,87	8,33
3	9,31	9,34	9,78	9,68
Rata-rata	9,75	8,60	7,92	9,93
SD	0,52	0,64	1,84	1,73

8. Hasil Pemeriksaan Sudut Diam Sesudah Pencampuran dengan Fase Eksternal (derajat)

No.	FORMULA			
	F1	F2	F3	F4
1	26,57	25,30	28,61	20,14
2	28,07	25,30	26,98	20,14
3	25,30	25,30	25,30	20,14
Rata-rata	26,65	25,30	26,96	20,14
SD	1,39	0,00	1,66	0,00

Lampiran 6.

HASIL PEMERIKSAAN MUTU FISIK TABLET

1. Hasil Uji Ukuran Tebal *Orally Disintegrating Tablet* Piroksikam (mm)

No.	FORMULA			
	F1	F2	F3	F4
1	2,9	2,9	2,9	2,9
2	2,9	2,9	2,9	2,9
3	2,9	2,9	2,9	2,9
4	2,9	2,9	2,9	2,9
5	2,9	2,9	2,9	2,9
Rata-rata	2,9	2,9	2,9	2,9
SD	0,00	0,00	0,00	0,00

2. Hasil Uji Kekerasan *Orally Disintegrating Tablet* Piroksikam (kP)

No.	Formula			
	F1	F2	F3	F4
1	1,38	1,70	2,83	4,34
2	1,07	1,76	3,52	3,65
3	1,32	1,76	2,83	4,22
4	1,26	1,82	3,34	3,52
5	1,20	1,76	3,15	3,84
Rata-rata	1,25	1,76	3,13	3,91
SD	0,12	0,04	0,31	0,36

3. Hasil Uji Kerapuhan *Orally Disintegrating Tablet* Piroksikam (%)

No.	FORMULA			
	F1	F2	F3	F4
1	0,89	0,68	0,44	0,79
2	0,88	0,83	0,49	0,19
3	0,77	0,85	0,52	0,48
Rata-rata	0,85	0,79	0,48	0,49
SD	0,07	0,09	0,04	0,30

4. Hasil Uji Waktu Disintegrasi *Orally Disintegrating Tablet* Piroksikam (detik)

No.	FORMULA			
	F1	F2	F3	F4
1	18,00	20,00	39,00	49,00
2	18,00	24,00	40,00	51,00
3	20,00	25,00	43,00	56,00
X	18,67	23,00	40,67	52,00
SD	1,15	2,65	2,08	3,61

5. Hasil Uji Keseragaman Kadar *Orally Disintegrating Tablet* Piroksikam F1

No.	Bobot tablet (g)	Absorbansi	Kadar (ppm)	Kadar (mg)	%
1.	165,7	0,7837	9,94	19,87	99,36
2.	165,8	0,7893	10,01	20,02	100,08
3.	165,7	0,7862	9,97	19,94	99,68
Rata-rata				19,94	99,71
SD				0,08	0,36
CV (%)				0,40	0,36

6. Hasil Uji Keseragaman Kadar *Orally Disintegrating Tablet* Piroksikam F2

No.	Bobot tablet (g)	Absorbansi	Kadar (ppm)	Kadar (mg)	%
1.	165,9	0,7776	9,86	19,72	98,59
2.	165,9	0,7741	9,81	19,63	98,14
3.	166,0	0,7885	10,00	19,99	99,97
Rata-rata				19,78	98,90
SD				0,19	0,95
CV (%)				0,95	0,96

7. Hasil Uji Keseragaman Kadar *Orally Disintegrating Tablet* Piroksikam F3

No.	Bobot tablet (g)	Absorbansi	Kadar (ppm)	Kadar (mg)	%
1.	166,2	0,8072	10,24	20,47	102,36
2.	166,2	0,7844	9,95	19,89	99,45
3.	166,2	0,7638	9,68	19,36	96,82
Rata-rata				19,91	99,54
SD				0,56	2,77
CV (%)				2,79	2,78

8. Hasil Uji Keseragaman Kadar *Orally Disintegrating Tablet* Piroksikam F4

No.	Bobot tablet (g)	Absorbansi	Kadar (ppm)	Kadar (mg)	%
1.	166,5	0,7691	9,75	19,50	97,50
2.	166,6	0,7837	9,99	19,98	99,90
3.	166,6	0,7824	9,92	19,84	99,20
Rata-rata				19,77	98,87
SD				0,25	1,23
CV (%)				1,25	1,25

9. Hasil Uji Disolusi *Orally Disintegrating Tablet* Piroksikam F1-1

Waktu (menit)	C'n	Cn	% terlarut	AUC
5	12,34	11,11	55,70	139,3
10	16,05	14,51	72,75	321,1
15	18,05	16,39	82,18	387,3
20	17,65	16,12	80,83	407,5
30	20,75	19,00	95,26	880,5
45	20,80	19,14	96,01	1434,5
Total				3570,2
ED_{45}				**79,34**

10. Hasil Uji Disolusi *Orally Disintegrating Tablet* Piroksikam F1-2

Waktu (menit)	Cn'	Cn	% terlarut	AUC
5	10,27	9,24	46,35	115,9
10	17,00	15,35	76,99	308,4
15	19,95	18,09	90,73	419,3
20	20,45	18,64	93,49	460,6
30	21,10	19,33	96,93	952,1
45	21,05	19,39	97,24	1456,3
Total				3712,5
ED_{45}				**82,50**

11. Hasil Uji Disolusi *Orally Disintegrating Tablet* Piroksikam F1-3

Waktu (menit)	Cn'	Cn	% terlarut	AUC
5	10,17	9,15	45,90	114,8
10	15,05	13,60	68,18	285,2
15	17,95	16,28	81,65	374,6
20	19,60	17,86	89,55	428,0
30	20,65	18,90	94,78	921,7
45	21,00	19,32	96,88	1437,5
Total				3561,6
ED_{45}				**79,15**

12. Hasil Uji Disolusi *Orally Disintegrating Tablet* Piroksikam F2-1

Waktu (menit)	Cn'	Cn	% terlarut	AUC
5	16,00	14,40	72,80	182,0
10	18,90	17,09	86,40	398,0
15	20,20	18,35	92,79	448,0
20	20,70	18,91	95,58	470,9
30	20,40	18,74	94,74	951,6
45	20,60	19,02	96,16	1431,8
Total				3882,3
ED_{45}				**86,27**

13. Hasil Uji Disolusi *Orally Disintegrating Tablet* Piroksikam F2-2

Waktu (menit)	Cn'	Cn	% terlarut	AUC
5	15,10	13,59	68,71	171,8
10	19,40	17,54	88,65	393,4
15	20,70	18,80	95,06	459,3
20	20,80	19,00	96,04	477,8
30	21,00	19,28	97,47	967,6
45	20,70	19,12	96,64	1455,8
Total				3925,6
ED_{45}				**87,24**

14. Hasil Uji Disolusi *Orally Disintegrating Tablet* Piroksikam F2-3

Waktu (menit)	Cn'	Cn	% terlarut	AUC
5	14,20	12,78	64,61	161,5
10	19,15	17,31	87,49	380,3
15	20,75	18,84	95,26	456,9
20	21,05	19,22	97,15	481,0
30	21,30	19,55	98,82	979,9
45	21,25	19,61	99,13	1484,6
Total				3944,2
ED_{45}				**87,65**

15. Hasil Uji Disolusi *Orally Disintegrating Tablet* Piroksikam F3-1

Waktu (menit)	Cn'	Cn	% terlarut	AUC
5	15,75	14,18	71,20	178,0
10	19,75	17,85	89,67	402,2
15	21,05	19,12	96,04	464,3
20	21,20	19,36	97,25	483,2
30	21,05	19,33	97,11	971,8
45	20,55	18,99	95,37	1443,6
Total				3943,1
ED_{45}				**87,62**

16. Hasil Uji Disolusi *Orally Disintegrating Tablet* Piroksikam F3-2

Waktu (menit)	Cn'	Cn	% terlarut	AUC
5	16,05	14,45	72,55	181,4
10	18,30	16,55	83,13	389,2
15	18,95	17,23	86,52	424,1
20	18,70	17,10	85,87	431,0
30	20,75	19,04	95,61	907,4
45	21,05	19,41	97,48	1448,2
Total				3781,3
ED_{45}				**84,03**

17. Hasil Uji Disolusi *Orally Disintegrating Tablet* Piroksikam F3-3

Waktu (menit)	Cn'	Cn	% terlarut	AUC
5	15,35	13,82	69,39	173,5
10	20,05	18,12	91,02	401,0
15	21,30	19,35	97,17	470,5
20	21,55	19,68	98,84	490,0
30	21,65	19,88	99,83	993,4
45	21,45	19,80	99,47	1494,8
Total				4023,1
ED_{45}				**89,40**

18. Hasil Uji Disolusi *Orally Disintegrating Tablet* Piroksikam F4-1

Waktu (menit)	Cn'	Cn	% terlarut	AUC
5	15,50	13,95	70,56	176,4
10	19,25	17,40	88,02	396,5
15	22,65	20,56	103,99	480,0
20	23,40	21,35	107,98	529,9
30	23,65	21,69	109,71	1088,5
45	23,75	21,90	110,76	1653,5
Total				4324,8
ED_{45}				**96,11**

19. Hasil Uji Disolusi *Orally Disintegrating Tablet* Piroksikam F4-2

Waktu (menit)	Cn'	Cn	% terlarut	AUC
5	15,55	14,00	70,79	177,0
10	21,45	19,38	98,04	422,1
15	22,40	20,35	102,91	502,4
20	23,10	21,09	106,66	523,9
30	23,45	21,52	108,84	1077,5
45	23,65	21,81	110,34	1643,9
Total				4346,7
ED_{45}				**96,59**

20. Hasil Uji Disolusi *Orally Disintegrating Tablet* Piroksikam F4-3

Waktu (menit)	Cn'	Cn	% terlarut	AUC
5	15,25	13,73	69,42	173,6
10	19,45	17,58	88,93	395,9
15	21,60	19,61	99,21	470,4
20	21,95	20,04	101,35	501,4
30	22,75	20,87	105,55	1034,5
45	22,40	20,67	104,53	1575,6
Total				4151,3
ED_{45}				**92,25**

21. Hasil Uji Disolusi F1

WAKTU (mnt)	1	2	3	% Rata-rata terlarut	SD	AUC-1	AUC-2	AUC-3
0	0	0	0					
5	55,70	46,35	45,90	49,32	5,53	139,3	115,9	114,8
10	72,75	76,99	68,18	72,64	4,41	321,1	308,4	285,2
15	82,18	90,73	81,65	84,85	5,10	387,3	419,3	374,6
20	80,83	93,49	89,55	87,96	6,48	407,5	460,6	428,0
30	95,26	96,93	94,78	95,66	1,13	880,5	952,1	921,7
45	96,01	97,24	96,88	96,71	0,63	1434,5	1456,3	1437,5
						3570,2	3712,5	3561,6
ED						**79,34**	**82,50**	**79,15**

22. Hasil Uji Disolusi F2

WAKTU (mnt)	1	2	3	% Rata-rata terlarut	SD	AUC-1	AUC-2	AUC-3
0	0	0	0					
5	72,80	68,71	64,61	68,71	4,10	182,0	171,8	161,5
10	86,40	88,65	87,49	87,51	1,13	398,0	393,4	380,3
15	92,79	95,06	95,26	94,37	1,37	448,0	459,3	456,9
20	95,58	96,04	97,15	96,26	0,81	470,9	477,8	481,0
30	94,74	97,47	98,82	97,01	2,08	951,6	967,6	979,9
45	96,16	96,64	99,13	97,31	1,59	1431,8	1455,8	1484,6
						3882,3	3925,6	3944,2
ED						**86,27**	**87,24**	**87,65**

23. Hasil Uji Disolusi F3

WAKTU (mnt)	1	2	3	% Rata-rata terlarut	SD	AUC-1	AUC-2	AUC-3
0	0	0	0					
5	71,20	72,55	69,39	71,05	1,59	178,0	181,4	173,5
10	89,67	83,13	91,02	87,94	4,22	402,2	389,2	401,0
15	96,04	86,52	97,17	93,24	5,85	464,3	424,1	470,5
20	97,25	85,87	98,84	93,99	7,07	483,2	431,0	490,0
30	97,11	95,61	99,83	97,52	2,14	971,8	907,4	993,4
45	95,37	97,48	99,47	97,44	2,05	1443,6	1448,2	1494,8
						3943,1	3781,3	4023,1
ED						**87,62**	**84,03**	**89,40**

24. Hasil Uji Disolusi F4

WAKTU (mnt)	1	2	3	% Rata-rata terlarut	SD	AUC-1	AUC-2	AUC-3
0	0	0	0					
5	70,56	70,79	69,42	70,26	0,73	176,4	177,0	173,6
10	88,02	98,04	88,93	91,66	5,54	396,5	422,1	395,9
15	103,99	102,91	99,21	102,04	2,51	480,0	502,4	470,4
20	107,98	106,66	101,35	105,33	3,51	529,9	523,9	501,4
30	109,71	108,84	105,55	108,03	2,19	1088,5	1077,5	1034,5
45	110,76	110,34	104,53	108,54	3,48	1653,5	1643,9	1575,6
						4324,8	4346,7	4151,3
ED						**96,11**	**96,59**	**92,25**

Lampiran 7.

ANALISIS STATISTIK DENGAN PROGRAM SPSS 11.5

1. Analisis Statistik Uji Kekerasan Tablet

ANOVA

KERAS

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	22,604	3	7,535	127,440	,000
Within Groups	,946	16	,059		
Total	23,550	19			

Multiple Comparisons

Dependent Variable: KERAS

Tukey HSD

(I) CONS	(J) CONS	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
,00	,10	-,5140*	,15378	,019	-,9540	-,0740
	,30	-1,8880*	,15378	,000	-2,3280	-1,4480
	,50	-2,6680*	,15378	,000	-3,1080	-2,2280
,10	,00	,5140*	,15378	,019	,0740	,9540
	,30	-1,3740*	,15378	,000	-1,8140	-,9340
	,50	-2,1540*	,15378	,000	-2,5940	-1,7140
,30	,00	1,8880*	,15378	,000	1,4480	2,3280
	,10	1,3740*	,15378	,000	,9340	1,8140
	,50	-,7800*	,15378	,001	-1,2200	-,3400
,50	,00	2,6680*	,15378	,000	2,2280	3,1080
	,10	2,1540*	,15378	,000	1,7140	2,5940
	,30	,7800*	,15378	,001	,3400	1,2200

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

2. Analisis Statistik Uji Kerapuhan Tablet

ANOVA

RAPUH

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	,335	3	,112	4,270	,045
Within Groups	,209	8	,026		
Total	,545	11			

Multiple Comparisons

Dependent Variable: RAPUH
Tukey HSD

(I) FORMUL	(J) FORMUL	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
,00	,10	,0600	,13212	,967	-,3631	,4831
	,30	,3633	,13212	,095	-,0598	,7864
	,50	,3600	,13212	,098	-,0631	,7831
,10	,00	-,0600	,13212	,967	-,4831	,3631
	,30	,3033	,13212	,178	-,1198	,7264
	,50	,3000	,13212	,184	-,1231	,7231
,30	,00	-,3633	,13212	,095	-,7864	,0598
	,10	-,3033	,13212	,178	-,7264	,1198
	,50	-,0033	,13212	1,000	-,4264	,4198
,50	,00	-,3600	,13212	,098	-,7831	,0631
	,10	-,3000	,13212	,184	-,7231	,1231
	,30	,0033	,13212	1,000	-,4198	,4264

3.Analisis Statistik Uji Waktu Disintegrasi Tablet

ANOVA

HANCUR

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	2171,583	3	723,861	112,810	,000
Within Groups	51,333	8	6,417		
Total	2222,917	11			

Multiple Comparisons

Dependent Variable: HANCUR

Tukey HSD

(I) KONS	(J) KONS	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
,00	,10	-4,3333	2,06828	,233	-10,9567	2,2900
	,30	-22,0000*	2,06828	,000	-28,6234	-15,3766
	,50	-33,3333*	2,06828	,000	-39,9567	-26,7100
,10	,00	4,3333	2,06828	,233	-2,2900	10,9567
	,30	-17,6667*	2,06828	,000	-24,2900	-11,0433
	,50	-29,0000*	2,06828	,000	-35,6234	-22,3766
,30	,00	22,0000*	2,06828	,000	15,3766	28,6234
	,10	17,6667*	2,06828	,000	11,0433	24,2900
	,50	-11,3333*	2,06828	,003	-17,9567	-4,7100
,50	,00	33,3333*	2,06828	,000	26,7100	39,9567
	,10	29,0000*	2,06828	,000	22,3766	35,6234
	,30	11,3333*	2,06828	,003	4,7100	17,9567

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

4.Analisis Statistik Efisiensi Disolusi Tablet

ANOVA

ED

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	323,242	3	107,747	25,078	,000
Within Groups	34,372	8	4,297		
Total	357,614	11			

Multiple Comparisons

Dependent Variable: ED
Tukey HSD

(I) FORMUL/	(J) FORMUL/	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
1	2	-6,7233*	1,69244	,017	-12,1431	-1,3035
	3	-6,6867*	1,69244	,018	-12,1065	-1,2669
	4	-14,6533*	1,69244	,000	-20,0731	-9,2335
2	1	6,7233*	1,69244	,017	1,3035	12,1431
	3	,0367	1,69244	1,000	-5,3831	5,4565
	4	-7,9300*	1,69244	,007	-13,3498	-2,5102
3	1	6,6867*	1,69244	,018	1,2669	12,1065
	2	-,0367	1,69244	1,000	-5,4565	5,3831
	4	-7,9667*	1,69244	,007	-13,3865	-2,5469
4	1	14,6533*	1,69244	,000	9,2335	20,0731
	2	7,9300*	1,69244	,007	2,5102	13,3498
	3	7,9667*	1,69244	,007	2,5469	13,3865

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

Lampiran 8.

TABEL F

$F_{.95}$

Denominator Degrees of Freedom	Numerator Degrees of Freedom 1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	161.4	199.5	215.7	224.6	230.2	234.0	236.8	238.9	240.5
2	18.51	19.00	19.16	19.25	19.30	19.33	19.35	19.37	19.38
3	10.13	9.55	9.28	9.12	9.01	8.94	8.89	8.85	8.81
4	7.71	6.94	6.59	6.39	6.26	6.16	6.09	6.04	6.00
5	6.61	5.79	5.41	5.19	5.05	4.95	4.88	4.82	4.77
6	5.99	5.14	4.76	4.53	4.39	4.28	4.21	4.15	4.10
7	5.59	4.74	4.35	4.12	3.97	3.87	3.79	3.73	3.68
8	5.32	4.46	4.07	3.84	3.69	3.58	3.50	3.44	3.39
9	5.12	4.26	3.86	3.63	3.48	3.37	3.29	3.23	3.18
10	4.96	4.10	3.71	3.48	3.33	3.22	3.14	3.07	3.02
11	4.84	3.98	3.59	3.36	3.20	3.09	3.01	2.95	2.90
12	4.75	3.89	3.49	3.26	3.11	3.00	2.91	2.85	2.80
13	4.67	3.81	3.41	3.18	3.03	2.92	2.83	2.77	2.71
14	4.60	3.74	3.34	3.11	2.96	2.85	2.76	2.70	2.65
15	4.54	3.68	3.29	3.06	2.90	2.79	2.71	2.64	2.59
16	4.49	3.63	3.24	3.01	2.85	2.74	2.66	2.59	2.54
17	4.45	3.59	3.20	2.96	2.81	2.70	2.61	2.55	2.49
18	4.41	3.55	3.16	2.93	2.77	2.66	2.58	2.51	2.46
19	4.38	3.52	3.13	2.90	2.74	2.63	2.54	2.48	2.42
20	4.35	3.49	3.10	2.87	2.71	2.60	2.51	2.45	2.39
21	4.32	3.47	3.07	2.84	2.68	2.57	2.49	2.42	2.37
22	4.30	3.44	3.05	2.82	2.66	2.55	2.46	2.40	2.34
23	4.28	3.42	3.03	2.80	2.64	2.53	2.44	2.37	2.32
24	4.26	3.40	3.01	2.78	2.62	2.51	2.42	2.36	2.30
25	4.24	3.39	2.99	2.76	2.60	2.49	2.40	2.34	2.28
26	4.23	3.37	2.98	2.74	2.59	2.47	2.39	2.32	2.27
27	4.21	3.35	2.96	2.73	2.57	2.46	2.37	2.31	2.25
28	4.20	3.34	2.95	2.71	2.56	2.45	2.36	2.29	2.24
29	4.18	3.33	2.93	2.70	2.55	2.43	2.35	2.28	2.22
30	4.17	3.32	2.92	2.69	2.53	2.42	2.33	2.27	2.21
40	4.08	3.23	2.84	2.61	2.45	2.34	2.25	2.18	2.12
60	4.00	3.15	2.76	2.53	2.37	2.25	2.17	2.10	2.04
120	3.92	3.07	2.68	2.45	2.29	2.17	2.09	2.02	1.96
∞	3.84	3.00	2.60	2.37	2.21	2.10	2.01	1.94	1.88

ADLN Perpustakaan Universitas Airlangga

Skripsi

Lampiran 9.

TABEL q

Percentage Points of the Studentized Range for 2 through 20 Treatments
Upper 5% points

Error df	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	17.97	26.98	32.82	37.08	40.41	43.12	45.40	47.36	49.07
2	6.08	8.33	9.80	10.88	11.74	12.44	13.03	13.54	13.99
3	4.50	5.91	6.82	7.50	8.04	8.48	8.85	9.18	9.46
4	3.93	5.04	5.76	6.29	6.71	7.05	7.35	7.60	7.83
5	3.64	4.60	5.22	5.67	6.03	6.33	6.58	6.80	6.99
6	3.46	4.34	4.90	5.30	5.63	5.90	6.12	6.32	6.49
7	3.34	4.16	4.68	5.06	5.36	5.61	5.82	6.00	6.16
8	3.26	4.04	4.53	4.89	5.17	5.40	5.60	5.77	5.92
9	3.20	3.95	4.41	4.76	5.02	5.24	5.43	5.59	5.74
10	3.15	3.88	4.33	4.65	4.91	5.12	5.30	5.46	5.60
11	3.11	3.82	4.26	4.57	4.82	5.03	5.20	5.35	5.49
12	3.08	3.77	4.20	4.51	4.75	4.95	5.12	5.27	5.39
13	3.06	3.73	4.15	4.45	4.69	4.88	5.05	5.19	5.32
14	3.03	3.70	4.11	4.41	4.64	4.83	4.99	5.13	5.25
15	3.01	3.67	4.08	4.37	4.59	4.78	4.94	5.08	5.20
16	3.00	3.65	4.05	4.33	4.56	4.74	4.90	5.03	5.15
17	2.98	3.63	4.02	4.30	4.52	4.70	4.86	4.99	5.11
18	2.97	3.61	4.00	4.28	4.49	4.67	4.82	4.96	5.07
19	2.96	3.59	3.98	4.25	4.47	4.65	4.79	4.92	5.04
20	2.95	3.58	3.96	4.23	4.45	4.62	4.77	4.90	5.01
24	2.92	3.53	3.90	4.17	4.37	4.54	4.68	4.81	4.92
30	2.89	3.49	3.85	4.10	4.30	4.46	4.60	4.72	4.82
40	2.86	3.44	3.79	4.04	4.23	4.39	4.52	4.63	4.73
60	2.83	3.40	3.74	3.98	4.16	4.31	4.44	4.55	4.65
120	2.80	3.36	3.68	3.92	4.10	4.24	4.36	4.47	4.56
∞	2.77	3.31	3.63	3.86	4.03	4.17	4.29	4.39	4.47

Pengaruh Kadar Memocel E-50 Sebagai Bahan Pengikat....

ADLN Perpustakaan Universitas Airlangga

Lina Estari Ekasari

Lampiran 10.

TABEL r

DEGREES OF FREEDOM (DF)	5 PERCENT	1 PERCENT	DEGREES OF FREEDOM (DF)	5 PERCENT	1 PERCENT
1	.997	1.000	24	.388	.496
2	.950	.990	25	.381	.487
3	.878	.959	26	.374	.478
4	.811	.917	27	.367	.470
5	.754	.874	28	.361	.463
6	.707	.834	29	.355	.456
7	.666	.798	30	.349	.449
8	.632	.765	35	.325	.418
9	.602	.735	40	.304	.393
10	.576	.708	48	.288	.372
11	.553	.684	50	.273	.354
12	.532	.661	60	.250	.325
13	.514	.641	70	.232	.302
14	.497	.623	80	.217	.283
15	.482	.606	90	.205	.267
16	.468	.590	100	.195	.254
17	.456	.575	125	.174	.228
18	.444	.561	150	.159	.208
19	.433	.549	200	.138	.181
20	.423	.537	300	.113	.148
21	.413	.526	400	.098	.128
22	.404	.515	500	.088	.115
23	.396	.505	1000	.062	.081

Lampiran 11.

SERTIFIKAT ANALISIS PIROKSIKAM STANDAR

ASEAN TECHNICAL COOPERATION IN PHARMACEUTICALS
Programme on ASEAN Reference Substances

Certificate of Analysis

PIROXICAM

ASEAN Reference Substance

Control No. 1 197098

Description	:	A white, crystalline powder.
Infrared absorption	:	Concordant with the reference spectrum of Piroxicam USPRS.
Light absorption	:	A 0.001 % solution in a 0.01 N methanolic hydrochloric acid exhibits a maximum at 242 and 334 nm with A (1 %, 1 cm) at 334 nm about 861 to 880.
TLC Identification	:	Principal spot corresponds to standard Piroxicam.
Water	:	0.22 % (Karl Fischer Method)
Assay	:	99.96 % of $C_{15}H_{13}N_3O_4S$, calculated on the anhydrous basis, determined by HPLC method.
Intended use	:	For chemical assay and identification.
Direction for use	:	Dry at 105° for 3 hours before use.
Storage	:	Keep container tightly closed and protected from light, preferably at the temperature of about 4°.

Lampiran 12.

SERTIFIKAT ANALISIS PIROKSIKAM BAHAN

kimia farma

LAPORAN ANALISA BAHAN BAKU

Plant Bandung

Nama Bahan Baku	PIROXICAMUM	No. Batch	PRX2004018M	Kode	F-SS-BB-00197A
		Exp. Date	06/2007	Tgl. Berlaku	31 Juli 2003

Kode bahan	3012125	Supplier	PT. Satria Mitasuara	Jumlah	250 kg
Origin	CalaoRestar-Italy			Pemeriksa	Rina RS
LA	B40748	Tgl. Sampling	06-12-2004	No. BTBS	B40748
No. SP	P43000358	Tgl. Selesai	08-12-2004		

NO	PEMERIKSAAN	PERSYARATAN	PUSTAKA
1	Pemerian (R)	Serbuk hampir putih atau coklat terang atau kuning terang, tidak berbau, bentuk monohidrat berwarna kuning	Warna kuning terang
2	Identifikasi (R)	Spektrum serapan UV menunjukkan maksimum dan minimum sesuai standar	Sesuai
3	Kelarutan	Sangat sukar larut dalam air, asam encer dan sebagian besar pelarut organik, sukar larut dalam etanol dan larutan alkali	Sesuai
4	Logam Berat	Tidak lebih dari 50 bbj	Sesuai
5	Sisa Pemijaran	Tidak lebih dari 0,2%	0,13%
6	Kadar Air (R)	Tidak lebih dari 0,5%	0,12%
7	Kadar (R)	97,0% - 103,0% terhadap berat kering	100,33%

Pustaka : FI IV 1995, USP 25, Suplemen 2

Kesimpulan : Memenuhi syarat

Bandung, 8 Desember 2004

Penanggung Jawab :
MQA-QC

(Drs. Abdul Manan)

AMLP

(Drs. [illegible] S Nasution)

Halaman [illegible] dari 1

[illegible] 00 [illegible] 48 doc

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

Lampiran 13.

SERTIFIKAT ANALISIS MANITOL

ROQUETTE

LC 1 EEJ5 CERTIFICATE OF ANALYSIS/QUALITY PAGE 1

PT SIGNA HUSADA

JALAN DAAN MOGOT KM 17

JAKARTA 11940

INDONESIA

PEARLITOL 160 C MANNITOL

CUSTOMER.... SIGNA HUSADA/INDONES

INVOICE..... N6Q38R1
450001 D TONNAGE..... 15.000 KG
CONTRACT.... D14516R
ORDER..... 12075
BATCH..... E13C6
MANUF&TESTED 02 OCTOBER 2004

EUROPEAN AND US PHARMACOPEIA

DESCRIPTION WHITE CRYSTALLINE POWDER
ODOURLESS, SWEET TASTE

APPEARANCE		CONFORM
MELTING POINT	DEG.	166
D-MANNITOL BY HPLC	%	98,9
IDENTIFICATION TEST - C		CONFORM
IDENTIFICATION TEST - A		CONFORM
LOSS ON DRYING	%	< 0,10
SPECIFIC ROT.MOLYBDATE	DEG	+ 140,1
SPECIFIC ROTATION(BORATE)	DEG.	+ 24,9
D-SORBITOL (H.P.L.C.)	%	1,0
REDUCIN.SUGAR.THIOSULPH.	ML	> 12,80
REDUCING SUGARS		CONFORM
APPEARANCE IN SOLUTION		CONFORM

ROQUETTE

LC 1 EEJ5 CERTIFICATE OF ANALYSIS/QUALITY PAGE 2

PT SIGNA HUSADA

JALAN DAAN MOGOT KM 17

JAKARTA 11840

INDONESIA

PEARLITOL 160 C MANNITOL

CUSTOMER.... SIGNA HUSADA/INDONES

INVOICE..... U6Q38R1
TONNAGE..... 15.000 KG
CONTRACT.... D14516R
ORDER..... 12075
BATCH..... E13C6
MANUF&TESTED 02 OCTOBER 2004

45Q001 D

EUROPEAN AND US PHARMACOPEIA

DESCRIPTION WHITE CRYSTALLINE POWDER
ODOURLESS, SWEET TASTE

NICKEL	PPM	< 1,00
LEAD	PPM	< 0,50
CONDUCTIVITY	MICS.CM	1
INFRA-RED		CONFORM
CHLORIDE	PPM	< 70
ACIDITY ML NAOH 0.020N/5G	ML	0,10
SULPHATE	PPM	< 100
ARSENIC	PPM	< 1,00
AMOUNT OF RELATED SUBSTANCES		CONFORM
MALTITOL	%	0,0
PARTICLE-SIZE BY LASER		
RESIDUE ON 500 MICRONS	%	< 0,1

ROQUETTE

LC 1 EEJ5 CERTIFICATE OF ANALYSIS/QUALITY PAGE 3

PT SIGNA HUSADA

JALAN DAAN MOGOT KM 17

JAKARTA 11840

INDONESIA

PEARLITOL 160 C MANNITOL

CUSTOMER.... SIGNA HUSADA/INDONES

INVOICE..... U6Q38R1
450001 D TONNAGE..... 15.000 KG
CONTRACT.... D14516R
ORDER..... 12075
BATCH..... E13C6
MANUF&TESTED 02 OCTOBER 2004

EUROPEAN AND US PHARMACOPEIA

DESCRIPTION WHITE CRYSTALLINE POWDER
ODOURLESS, SWEET TASTE

RESIDUE ON 315 MICRONS	%	5
RESIDUE ON 40 MICRONS	%	87
TOTAL VIABLE COUNT	/10G	350
ESCHERICHIA COLI	ABS/2G	CONFORM
SALMONELLAE	ABS/10G	CONFORM
YEASTS + MOLDS	/10G	< 100