

SKRIPSI

ARIFIANI FARAH DIENA

**PENGARUH KADAR POLIVINILPIROLIDON K-30 SEBAGAI PENGIKAT
TERHADAP MUTU FISIK DAN LAJU DISOLUSI
ORALLY DISINTEGRATING TABLET PIROKSIKAM**

FF 101/06

Die

F



FF 101/06
PERPUSTAKAAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA

**FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS AIRLANGGA
BAGIAN FARMASETIKA
SURABAYA
2005**

Lembar Pengesahan

**PENGARUH KADAR POLIVINILPIROLIDON K-30 SEBAGAI 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

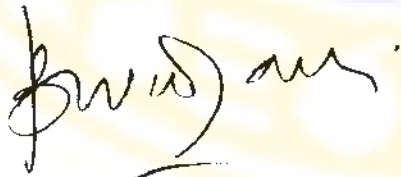
Oleh :

Arifiani Farah Diena
NIM : 050112432

Skripsi ini telah disetujui
tanggal 16 September 2005 oleh :

Pembimbing Utama

Pembimbing Serta



Drs. Bambang Widjaja, M.Si., Apt.

NIP. 130809081

Dra. Dewi Isdiartuti, M.Si., Apt.

NIP. 131932684

"The real champion is not just winning the competition but everyone who can stand up for every failure".

"Never put any limitation at your start. But if you have done, you know your limits".

"It's not a big mistake when you make a big mistake. But it's a big mistake when you never do the big job".

KATA PENGANTAR

Puji syukur kepada Allah swt atas berkat dan rahmat-Nya sehingga saya mampu menyelesaikan skripsi saya yang berjudul **“PENGARUH KADAR POLIVINILPIROLIDON K-30 SEBAGAI PENGIKAT TERHADAP MUTU FISIK DAN LAJU DISOLUSI *ORALLY DISINTEGRATING TABLET* PIROKSIKAM”** untuk memenuhi syarat dalam mencapai gelar sarjana farmasi di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.

Dalam menyelesaikan skripsi ini, saya mendapat banyak bantuan. Untuk itu saya mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. Bapak Drs. Bambang Widjaja, M.Si., Apt. dan Ibu Dra. Dewi Isadiartuti, M.Si., Apt. selaku dosen pembimbing yang telah banyak menyediakan waktu, tenaga, pikiran untuk membimbing dan mengarahkan dalam menyelesaikan skripsi ini.
2. Dekan Fakultas Farmasi Universitas Airlangga Prof. Dr. Noor Cholies Zaini atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti program sarjana.
3. Bapak Dwi Setyawan, M.Si., Apt. dan Ibu Dra. Noorma Rosita, M.Si., Apt. selaku dosen penguji yang telah berkenan memeriksa dan memberi saran untuk kesempurnaan skripsi saya.
4. Kepala Laboratorium Teknologi Farmasi, Kepala Laboratorium Analisis Farmasi, Kepala Laboratorium Sintesis, dan Kepala Laboratorium Dasar Bersama atas segala fasilitas pemakaian alat dan penyediaan bahan yang diperlukan selama skripsi.
5. Bapak dan Mama, Pak Mad dan Bi Atoen, Kak Iwan, Kak Arfan, dan Dik Lina atas semua doa serta dukungannya baik secara moril maupun materiil sehingga skripsi ini selesai.
6. Keluarga di Lombok Timur atas doa dan dukungannya sehingga skripsi ini selesai.
7. Pirox bersaudara : my best friend Lina-Chan, Sang Artis Heny, Alvia Dandoh (makasih udah nganterin pinjam komik), Ibu Ketua Anita, Rina Phie, Ifha

Maniezt, Raka Andik Tink, yang telah memberikan bantuan, hiburan dan dukungan selama pengerjaan skripsi.

8. Sahabat-sahabat terbaikku Wenny, Nurliya, Susi, dan Erna yang telah memberikan banyak dukungan.
9. Anak-anak kos Pak Rudi : Mbak Ika, Deva, Memey, Dian, Niknik, Fitri, Iin, Dina, Coetri, Mumut, Sofie yang telah membukakan pintu kos dan memberikan dukungan.
10. Karyawan Laboratorium Teknologi Farmasi Pak Harmono, Pak Pri dan Pak Iwan atas segala bantuan yang diberikan.
11. Semua pihak yang telah membantu dalam penyelesaian skripsi ini.

Akhir kata, saya berharap skripsi ini dapat bermanfaat bagi kemajuan ilmu farmasi dan almamater tercinta Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.

Surabaya, September 2005

Penyusun

RINGKASAN

Tablet merupakan bentuk sediaan farmasi yang paling banyak diproduksi. Namun beberapa pasien seperti pediatrik, geriatrik, pasien dengan kelainan jiwa, pasien muntah atau mengalami *motion sickness*, memiliki kesulitan dalam menelan sediaan tablet sehingga mereka lebih memilih untuk tidak menggunakan obat yang diresepkan. Akibatnya tujuan terapi tidak dapat tercapai. Untuk mengatasi masalah tersebut, telah dikembangkan suatu bentuk sediaan yang dapat terdisintegrasi dan terdisolusi dengan cepat dalam saliva tanpa membutuhkan air minum untuk membantu penelanan yang disebut *Orally Disintegrating Tablet*.

Salah satu metode pembuatan *Orally Disintegrating Tablet* adalah metode granulasi basah. Granulasi basah dapat menghasilkan tablet dengan ketahanan fisik yang lebih tinggi, tidak memerlukan biaya produksi yang tinggi dengan proses yang sederhana. Selain itu, metode granulasi basah juga dapat memberikan distribusi yang baik dan keseragaman kandungan bagi bahan aktif dengan dosis kecil karena penambahan bahan pengikat, dan dengan adanya pembasahan oleh pembasah hidrofil maka disolusi bahan aktif yang bersifat hidrofob dapat ditingkatkan. Salah satu bahan pengikat yang sering digunakan adalah polivinilpirolidon.

Pada penelitian ini ingin diketahui pengaruh penggunaan bahan pengikat PVP K-30 dengan konsentrasi 0,5 %, 0,75 %, dan 1,0 % terhadap mutu fisik dan laju disolusi *Orally Disintegrating Tablet* piroksikam yang dibuat secara granulasi basah.

Sebelum proses pembuatan tablet, terlebih dahulu dilakukan pemeriksaan kualitatif bahan penelitian dan pemeriksaan mutu fisik granul yang meliputi pemeriksaan kecepatan alir, sudut diam, jumlah fines dan kandungan lengas. Setelah pemeriksaan mutu fisik, granul dicetak menjadi tablet dengan diameter 8 mm dan tekanan $\frac{1}{2}$ ton kemudian dilakukan pemeriksaan mutu fisik dan laju disolusi tablet.

Hasil penelitian menunjukkan peningkatan kadar PVP K-30 dalam formula akan meningkatkan kekerasan dan laju disolusi tablet, memperlama waktu hancur serta menurunkan kerapuhan tablet. Dari analisis statistik diperoleh hasil terdapat perbedaan yang bermakna antar formula pada pemeriksaan kekerasan. Sedangkan untuk pemeriksaan kerapuhan, waktu hancur dan laju disolusi tablet, terdapat perbedaan yang bermakna antara formula I dengan formula II, formula III dan formula IV tetapi tidak terdapat perbedaan bermakna antara formula II, formula III dan formula IV.

Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa formula II dengan konsentrasi PVP K-30 sebesar 0,5 % dapat menghasilkan mutu fisik dan laju disolusi *Orally Disintegrating Tablet* piroksikam yang optimal.

ABSTRACT

The influence of PVP K-30 as binding agent to physical characteristics and dissolution rate of Orally Disintegrating Tablet piroxicam prepared by wet granulation method was observed in this research.

Concentrations of PVP K-30 used were 0,5 %, 0,75 %, and 1,0 % respectively. Qualitative examination of materials and physical characteristics of granule including flow rate, angle of repose, the amounts of fines and moisture content were done before making tablet. After examining physical characteristics, granules were pressed into tablet on a hydraulic press with pressure of 0,5 ton and diameter of 8,0 mm. Then physical characteristics and dissolution rate of the tablets were examined.

The result showed that the increase of concentrations of PVP K-30 will increase the hardness, disintegration time and dissolution rate of tablet and decrease the friability of tablet. From statistical analysis, it can be seen that there was significant difference among the formulas for the hardness. Whereas statistical analysis for the friability, disintegration time and dissolution rate of tablet showed that there were significant difference between formula one and the other formulas.

Among all formulas, it can be concluded that formula two with 0,5 % concentration of PVP K-30 gives the most desirable output.

Keywords : Orally Disintegrating Tablet, PVP K-30, wet granulation, physical characteristics, dissolution rate.

DAFTAR ISI

	Halaman
LEMBAR JUDUL	iii
LEMBAR PENGESAHAN	iv
KATA PENGANTAR	v
RINGKASAN	vii
ABSTRAK	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 Penelitian	4
1.5 Manfaat Penelitian	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 <i>Orally Disintegrating Tablet</i>	6
2.2 Granulasi Basah	10
2.3 Bahan Pengikat.....	11
2.4 Karakteristik Granul.....	13
2.5 Mutu Fisik Tablet.....	14
2.6 Disolusi.....	16
2.7 Bahan Penelitian	
2.7.1 Piroksikam	19
2.7.2 Manitol	21
2.7.3 Polivinilpirolidon	22
2.7.4 Primogel	24
2.7.5 Magnesium stearat	25

BAB III KERANGKA KONSEPTUAL	26
BAB IV METODE PENELITIAN	
4.1 Bahan	29
4.2 Alat	29
4.3 Metode Penelitian	
4.3.1 Pemeriksaan Bahan Penelitian	30
4.3.2 Rancangan Formula	32
4.3.3 Pembuatan Tablet	32
4.3.4 Pemeriksaan Mutu Fisik Granul	33
4.3.5 Pemeriksaan Keseragaman Kadar Piroksikam Dalam Granul	34
4.3.6 Pemeriksaan Mutu Fisik Tablet	37
4.3.7 Pemeriksaan Keseragaman Kadar Piroksikam Dalam Tablet	38
4.3.8 Uji Disolusi <i>Orally Disintegrating Tablet</i> Piroksikam	39
4.4 Analisis Statistik	40
BAB V HASIL PENELITIAN	
5.1 Hasil Pemeriksaan Kualitatif Bahan Penelitian	
5.1.1 Piroksikam	43
5.1.2 Manitol	44
5.1.3 Polivinilpirolidon K-30	44
5.1.4 Primogel	45
5.1.5 Magnesium stearat	45
5.2 Hasil Pemeriksaan Mutu Fisik Granul	46
5.3 Hasil Pemeriksaan Keseragaman Kadar Piroksikam Dalam Granul	
5.3.1 Penentuan Panjang Gelombang Maksimum	46
5.3.2 Pemeriksaan Pengaruh Bahan Tambahan Terhadap Absorban Piroksikam	47
5.3.3 Pembuatan Kurva Baku Piroksikam Dalam Cairan Lambung Buatan Tanpa Pepsin	47

5.3.4 Pemeriksaan Keseragaman Kadar Piroksikam	
Dalam Granul	47
5.4 Hasil Pemeriksaan Mutu Fisik Tablet	47
5.5 Hasil Pemeriksaan Keseragaman Kadar Piroksikam	
Dalam Tablet	48
5.6 Hasil Uji Disolusi <i>Orally Disintegrating Tablet</i>	
Piroksikam	48
5.7 Hasil Analisis Statistik Mutu Fisik dan Laju Disolusi	
<i>Orally Disintegrating Tablet</i> Piroksikam	49
BAB VI PEMBAHASAN	51
BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN	56
DAFTAR PUSTAKA	57

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
II.1 Konsentrasi Bahan Pengikat yang Biasa Digunakan Dalam Formula Tablet	12
IV.1 Rancangan Formula Tablet Piroksikam	32
IV.2 Rancangan Statistik <i>Completely Randomized Design</i>	41
IV.3 Anova <i>Completely Randomized Design</i>	41
V.1 Hasil Pemeriksaan Kualitatif Piroksikam	43
V.2 Hasil Pemeriksaan Kualitatif Manitol	44
V.3 Hasil Pemeriksaan Kualitatif PVP K-30	44
V.4 Hasil Pemeriksaan Kualitatif Primogel	45
V.5 Hasil Pemeriksaan Kualitatif Mg Stearat	45
V.6 Hasil Pemeriksaan Mutu Fisik Granul	46
V.7 Hasil Pemeriksaan Keseragaman Kadar Piroksikam Dalam Granul	47
V.8 Hasil Pemeriksaan Mutu Fisik Tablet	48
V.9 Hasil Pemeriksaan Keseragaman Kadar Piroksikam Dalam Tablet	48
V.10 Persen Terdisolusi Piroksikam Dalam Media Cairan Lambung Buatan Tanpa Pepsin	49

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2.1 Proses Disolusi dan Absorpsi dari Sediaan Bentuk Solida	16
2.2 Profil Disolusi Obat dari Tablet	18
2.3 Struktur Kimia Piroksikam	19
2.4 Struktur Kimia Manitol	22
2.5 Struktur Kimia Polivinilpirolidon	23
2.6 Struktur Kimia Primogel	24
2.7 Struktur Kimia Magnesium Stearat	25
3.1 Alur Kerangka Konseptual	28
5.1 Kurva Persen Terdisolusi Piroksikam versus Waktu	49

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
LAMPIRAN 1 Spektrum Infra Merah Bahan Penelitian	60
LAMPIRAN 2 Hasil Pemeriksaan Mutu Fisik Granul	63
LAMPIRAN 3 Panjang Gelombang Maksimum Piroksikam	65
LAMPIRAN 4 Hasil Pemeriksaan Pengaruh Bahan Tambahan Terhadap Absorban Piroksikam	66
LAMPIRAN 5 Persamaan Kurva Baku Piroksikam Dalam Cairan Lambung Buatan Tanpa Pepsin	67
LAMPIRAN 6 Hasil Pemeriksaan Keseragaman Kadar Piroksikam Dalam Granul	68
LAMPIRAN 7 Hasil Pemeriksaan Mutu Fisik <i>Orally Disintegrating</i> <i>Tablet</i> Piroksikam	70
LAMPIRAN 8 Hasil Pemeriksaan Keseragaman Kadar Piroksikam Dalam Tablet	72
LAMPIRAN 9 Hasil Uji Disolusi <i>Orally Disintegrating Tablet</i> Piroksikam	74
LAMPIRAN 10 Analisis Statistik Mutu Fisik dan Laju Disolusi <i>Orally Disintegrating Tablet</i> Piroksikam	76
LAMPIRAN 11 Sertifikat Analisis Bahan Penelitian	84
LAMPIRAN 12 Tabel Harga r	91
LAMPIRAN 13 Tabel Harga F	92

BAB I

PENDAHULUAN

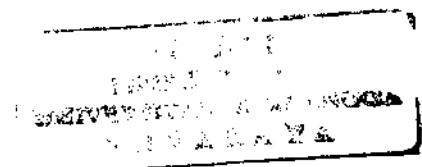
1.1 Latar Belakang

Tablet merupakan bentuk sediaan farmasi yang paling banyak diproduksi. Hal ini disebabkan tablet mempunyai beberapa keuntungan dibandingkan bentuk sediaan lain diantaranya adalah bentuk dan ukurannya dapat dibuat sesuai dengan keinginan dan kebutuhan produsen, pabrikasinya mudah dan ekonomis, stabil dalam pengemasan, pengangkutan dan distribusinya, serta ketepatan dalam pembagian takaran (Banker and Anderson, 1989). Namun beberapa pasien seperti pediatrik, geriatrik, pasien dengan kelainan jiwa, pasien muntah atau mengalami *motion sickness*, memiliki kesulitan dalam menelan sediaan tablet. Akibatnya mereka lebih memilih untuk tidak menggunakan obat yang telah diresepkan sehingga menyebabkan ketidakefektifan terapi (Dobetti, 2001).

Untuk mengatasi masalah tersebut, telah dikembangkan suatu bentuk sediaan yang dapat terdisintegrasi dan terdisolusi dengan cepat dalam saliva tanpa membutuhkan air minum untuk membantu penelanan yang disebut *Orally Disintegrating Tablet*. Sediaan *Orally Disintegrating Tablet* ini dapat mempercepat disintegrasi bahan obat, pelepasan bahan obat dari pembawanya dan proses disolusi bahan obat sehingga memungkinkan mula kerja yang cepat dari obat. Selain itu, beberapa obat mulai diabsorpsi di dalam mulut, faring dan esofagus pada saat saliva menuju ke lambung sehingga bioavailabilitas obat dapat ditingkatkan (Dobetti, 2001).

Karakteristik *Orally Disintegrating Tablet* yang ideal antara lain: tidak memerlukan air minum untuk membantu penelanan, memiliki rasa yang enak, memberikan pelepasan bahan obat dalam jumlah besar, stabilitasnya tinggi, pabrikasinya mudah dengan biaya yang rendah (Kuchekar *et al*, 2003).

Metode pembuatan *Orally Disintegrating Tablet* meliputi: *freeze drying*, *moulding*, cetak langsung, *spray drying*, sublimasi dan granulasi basah. Tablet yang dihasilkan dari metode *freeze drying*, *moulding*, cetak langsung, *spray drying*, dan sublimasi biasanya memiliki ketahanan fisik yang rendah (kekerasan rendah kerapuhan tinggi) sehingga dapat menyebabkan kerusakan tablet saat



pembukaan blister (Chang, 2000; Dobetti, 2001). Sedangkan metode granulasi basah dapat menghasilkan tablet dengan ketahanan fisik yang lebih tinggi. Selain itu, metode granulasi basah tidak memerlukan biaya produksi yang tinggi, prosesnya sederhana dan memungkinkan pengemasan multitablet (Akina, 2005). Keuntungan lain metode granulasi basah yaitu dapat memberikan distribusi yang baik dan keseragaman kandungan bagi bahan aktif dengan dosis kecil karena penambahan bahan pengikat, dan dengan adanya pembasahan oleh pembasah hidrofil maka disolusi bahan aktif yang bersifat hidrofob seperti piroksikam dapat ditingkatkan.

Pada pembuatan *Orally Disintegrating Tablet* dengan bahan aktif piroksikam ini diperlukan penambahan disintegran dan bahan pengikat hidrofil untuk mempercepat disintegrasi dan disolusi bahan obat.

Bahan pengikat berfungsi untuk mengikat partikel serbuk menjadi suatu massa granul yang dapat dimampatkan menjadi tablet yang kompak (Gunsel and Kanig, 1976). Jenis, jumlah dan distribusi bahan pengikat ke dalam granul akan mempengaruhi kekerasan dan kerapuhan tablet yang dihasilkan serta laju disintegrasi dan disolusi dari bahan obat. Penambahan bahan pengikat pada saat granulasi dapat dilakukan dengan cara basah atau dengan cara kering. Bahan pengikat yang digunakan dalam pembuatan sediaan tablet antara lain: amilum, gelatin, polivinilpirolidon, derivat selulose (hidroksi propil metil selulose, karboksi metil selulose, metil selulose) (Kristensen, 1988). Salah satu bahan pengikat yang sering digunakan adalah polivinilpirolidon.

Polivinilpirolidon merupakan polimer sintetik yang mengandung 1-vinilpirolid-2-on linier. Macam dari PVP dinyatakan dengan nilai K berdasarkan berat molekul rata-ratanya (Rowe *et al*, 2003). Sebagai pengikat sediaan tablet, dapat digunakan PVP K-25, PVP K-30 atau PVP K-90. PVP K-30 bersifat kurang viskous, larut dalam air dan etanol serta mampu membentuk ikatan antar granul yang kuat sehingga tablet yang dihasilkan akan memiliki kekerasan, kerapuhan dan waktu disintegrasi yang baik (Kristensen, 1988). Konsentrasi PVP yang biasa digunakan sebagai bahan pengikat dalam sediaan tablet adalah 0,5–5 % (Rowe *et al*, 2003).

Disintegran digunakan untuk membantu pemecahan tablet. Salah satu disintegran yang dapat digunakan dalam pembuatan sediaan tablet adalah primogel. Primogel merupakan superdisintegran yang dapat bekerja sebagai pengikat pada pembasahan granul dan efektif kembali sebagai superdisintegran selama pengeringan granul (Joshi and Duriez, 2004).

Selain bahan pengikat dan disintegran, penambahan bahan pengisi juga diperlukan dalam formulasi. Salah satu bahan pengisi yang dapat digunakan adalah manitol. Manitol dapat memberikan rasa manis dan sensasi dingin di mulut sehingga dapat memperbaiki rasa sediaan, dengan demikian penerimaan pasien akan lebih bagus. Selain itu, manitol juga bersifat kurang higroskopis sehingga mudah dikeringkan dan dalam keadaan leleh mampu melarutkan atau mendispersikan sejumlah bahan aktif dan bahan pembantu lainnya (Rowe *et al*, 2003).

Piroksikam merupakan salah satu obat antiinflamasi non steroid turunan oksikam yang berkhasiat sebagai analgesik, antipiretik dan antiinflamasi yang telah digunakan secara luas untuk pengobatan penyakit inflamasi sendi seperti artritis reumatoid, oteoarthritis, spondilitis ankilosoma dan penyakit muskuloskeletal akut. Kelainan-kelainan muskuloskeletal ini sering terjadi pada lansia, telah disebutkan diatas lansia memiliki kesulitan dalam menelan sediaan tablet (Reynolds, 1982; Florey, 1986; Ganiswara, 1995).

Disolusi merupakan proses melarutnya suatu bahan kimia atau bahan obat dalam suatu pelarut (Ansel, 1989). Untuk bahan obat yang mempunyai kelarutan kecil dalam air seperti piroksikam, laju disolusi seringkali merupakan tahap yang paling lambat sehingga menjadi tahap penentu bioavailabilitas obat sedangkan bahan obat yang mempunyai kelarutan besar dalam air, laju penembusan obat melalui membran merupakan tahap penentu (Shargel and Yu, 1999).

Sediaan tablet yang bermutu harus memiliki stabilitas fisika kimia yang tinggi mulai dari proses pembuatan, penyimpanan, sampai akhirnya digunakan oleh konsumen. Stabilitas fisika sediaan tablet dapat dilihat dari mutu fisik tablet yang meliputi keseragaman bobot dan ukuran tablet, kekerasan, kerapuhan dan waktu hancur (Depkes RI, 1995).

Berdasarkan hal tersebut diatas, maka pada penelitian ini ingin diketahui pengaruh perbedaan kadar PVP K-30 sebagai bahan pengikat terhadap mutu fisik dan laju disolusi *Orally Disintegrating Tablet* piroksikam.

1.2 Rumusan Masalah

- 1.2.1 Bagaimana pengaruh perbedaan kadar PVP K-30 sebagai bahan pengikat terhadap mutu fisik *Orally Disintegrating Tablet* piroksikam yang dibuat secara granulasi basah?
- 1.2.2 Bagaimana pengaruh perbedaan kadar PVP K-30 sebagai bahan pengikat terhadap laju disolusi *Orally Disintegrating Tablet* piroksikam yang dibuat secara granulasi basah?
- 1.2.3 Berapa kadar PVP K-30 yang dapat menghasilkan mutu fisik dan laju disolusi *Orally Disintegrating Tablet* piroksikam yang optimal?

1.3 Hipotesis

Terdapat perbedaan mutu fisik dan laju disolusi *Orally Disintegrating Tablet* piroksikam sesuai dengan perubahan kadar PVP K-30 sebagai bahan pengikat.

1.4 Tujuan Penelitian

- 1.4.1 Membandingkan pengaruh penggunaan PVP K-30 sebagai bahan pengikat dengan kadar 0,5 %, 0,75 %, dan 1,0 % terhadap mutu fisik *Orally Disintegrating Tablet* piroksikam yang dibuat secara granulasi basah.
- 1.4.2 Membandingkan pengaruh penggunaan PVP K-30 sebagai bahan pengikat dengan kadar 0,5 %, 0,75 %, dan 1,0 % terhadap laju disolusi *Orally Disintegrating Tablet* piroksikam yang dibuat secara granulasi basah.
- 1.4.3 Mengetahui kadar PVP K-30 yang dapat menghasilkan mutu fisik dan laju disolusi *Orally Disintegrating Tablet* piroksikam yang optimal.

1.5 Manfaat Penelitian

Dengan mengetahui mutu fisik dan laju disolusi *Orally Disintegrating Tablet* piroksikam dengan kadar PVP K-30 yang berbeda, maka diperoleh kadar PVP K-30 yang dapat menghasilkan mutu fisik dan laju disolusi tablet yang optimal.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 *Orally Disintegrating Tablet*

Orally Disintegrating Tablet adalah bentuk sediaan solida yang terdisintegrasi dan terdisolusi secara cepat dalam rongga mulut tanpa membutuhkan air minum untuk membantu penelanan (Dobetti, 2000; Chang, 2000). *Orally Disintegrating Tablet* disebut juga *Fast Melting Tablet*, *Quick Dissolving Tablet*, *Mouth Dissolving Tablet* atau *Orodispersible Tablet* (Joshi and Duriez, 2004). Waktu disintegrasi dari tablet ini biasanya kurang dari satu menit (Klancke, 2003). Karakteristik *Orally Disintegrating Tablet* yang ideal adalah (Kuchekar *et al*, 2003) :

1. tidak memerlukan air minum untuk membantu penelanan karena bahan obat akan terdisintegrasi dan terdisolusi dengan cepat dalam mulut.
2. kompatibel dengan *taste masking*
3. mudah dibawa
4. memberikan rasa yang enak di mulut
5. hanya meninggalkan sedikit atau tidak meninggalkan residu dalam mulut setelah pemberian peroral.
6. memberikan pelepasan bahan obat dalam jumlah besar
7. sensitivitas rendah terhadap kondisi lingkungan seperti kelembaban dan temperatur.
8. memungkinkan pabrikasi menggunakan proses yang konvensional dengan biaya yang rendah.

Keuntungan *Orally Disintegrating Tablet* antara lain (Kuchekar *et al*, 2003) :

1. dapat diberikan pada pasien yang tidak dapat menelan sediaan tablet, terutama pasien pediatrik dan geriatrik.
2. tidak memerlukan air minum untuk membantu penelanan obat sehingga sesuai untuk pasien-pasien yang melakukan perjalanan.
3. rasa yang enak di mulut akan memberikan kenyamanan penggunaan obat oleh pasien terutama pasien pediatrik.

4. disolusi dan absorpsi yang cepat memungkinkan mula kerja yang cepat dari obat.
5. beberapa obat mulai diabsorpsi di dalam mulut, faring dan esofagus pada saat saliva menuju ke lambung sehingga bioavailabilitas obat dapat ditingkatkan.
6. sesuai untuk bahan obat yang mengalami metabolisme lintas pertama

Teknik pembuatan *Orally Disintegrating Tablet* antara lain (Chang, 2000; Dobbetti, 2001) :

1. *Freeze drying* atau liofilisasi

Pada *freeze drying*, air disublimasikan dari sediaan 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 bahan obat yang lebih cepat. Kerugian dari proses ini adalah biaya produksi yang tinggi dan ketahanan fisik yang rendah dari sediaan akhir sehingga menimbulkan kesulitan dalam pengemasan.

2. *Moulding*

Moulded tablet biasanya dibuat dari bahan-bahan larut air sehingga tablet dapat melarut dengan cepat dan sempurna. Campuran serbuk terlebih dahulu dibasahi dengan pelarut etanol atau air lalu dibentuk menjadi tablet dengan tekanan yang lebih rendah dari tekanan yang digunakan pada kompresi tablet konvensional. Pelarut yang masih tertinggal kemudian diuapkan dengan *air drying*. *Moulded tablet* juga dapat dibuat secara langsung dari matriks cair dimana obat terlarut atau terdispersi didalamnya (*heat moulding*) atau dengan menguapkan pelarut dari larutan atau suspensi obat pada tekanan standard (*no vacuum lyophilization*). Bahan obat dapat larut secara keseluruhan dalam *moulten carrier* membentuk suatu larutan atau larut sebagian dalam *moulten*

carrier dan partikel-partikel yang tidak larut akan terdispersi dalam matriks tablet.

Matriks untuk *moulded tablet* biasanya terbuat dari gula larut air sehingga disintegrasi dari tablet ini lebih cepat dan memiliki rasa yang lebih enak. Namun, *moulded tablet* biasanya tidak memiliki kekerasan yang cukup sehingga harus ditambahkan bahan pengikat dalam formula untuk meningkatkan kekerasan tablet. Pengikisan dan kerusakan dari *moulded tablet* sering terjadi selama pembuatan tablet dan pada saat blister dibuka. Bahan pengeras dapat ditambahkan dalam formula tetapi hal ini dapat menurunkan kelarutan tablet.

3. Cetak langsung

Cetak langsung merupakan cara termudah untuk memproduksi tablet termasuk *Orally Disintegrating Tablet*. Keuntungan dari metode ini adalah biaya produksi yang rendah, produksi dapat dilakukan dengan menggunakan peralatan konvensional, bahan-bahan tambahan mudah didapatkan, dengan sedikit tahapan produksi.

Disintegrasi dan disolusi tablet cetak langsung tergantung pada efek tunggal atau kombinasi dari disintegran, eksipien larut air dan *effervescent agents*. Waktu disintegrasi dari tablet cetak langsung sangat dipengaruhi oleh ukuran dan kekerasan tablet. Tablet yang keras dengan ukuran besar akan memiliki waktu disintegrasi lebih lama daripada waktu yang biasanya diperlukan untuk *Orally Disintegrating Tablet*. Oleh karena itu, sediaan dengan disintegrasi optimal sering memiliki ukuran kecil sampai menengah dan atau ketahanan fisik yang rendah (kerapuhan tinggi dan kekerasan rendah). Ketahanan fisik yang rendah dari tablet dapat menyebabkan kerusakan tepi tablet selama penanganan dan pecahnya tablet saat pembukaan blister.

Disintegran memiliki peranan besar dalam proses disintegrasi dan disolusi dari *Orally Disintegrating Tablet* yang dibuat dengan cetak langsung. Penambahan komponen lain dalam formulasi seperti eksipien

larut air atau *effervescent agents* juga dapat meningkatkan laju disolusi atau disintegrasi dari tablet.

4. *Spray drying*

Spray drying dapat menghasilkan serbuk halus dan sangat porous karena solven diuapkan secara cepat. Allen dan kawan-kawan menggunakan teknik *spray drying* untuk membuat *Fast Dissolving Tablet*. Bahan-bahan tambahan yang digunakan dalam formulasi tablet tersebut adalah gelatin terhidrolisa dan tidak terhidrolisa sebagai *supporting agent*, manitol sebagai *bulking agent*, *sodium starch glycolate* atau *croscarmellose sodium* sebagai disintegrasi dan senyawa asam (misal: asam sitrat) dan atau senyawa basa (misal: sodium bikarbonat) untuk meningkatkan disintegrasi dan disolusi. Tablet yang dicetak dari serbuk *spray drying* ini terdisintegrasi dalam waktu dua puluh detik jika dicelupkan dalam media air.

5. Sublimasi

Tablet 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 porous. Beberapa pelarut seperti sikloheksana, benzena dan butanol tersier disarankan untuk digunakan sebagai *pore-forming agents*.

2.2 Granulasi Basah

Granulasi adalah suatu proses untuk membentuk partikel-partikel serbuk saling berikatan membentuk partikel yang lebih besar (Gunsel and Kanig, 1976). Pada bahan-bahan tertentu proses granulasi diperlukan untuk merubah bentuk dan mendapatkan aliran bebas dari bahan-bahan penyusun tablet. Tujuan pembuatan granul 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 granul saling mengikat dan lebih kompak.

Metode pembuatan granul dapat dilakukan dengan cara granulasi basah dan granulasi kering tergantung pada sifat kimia dan fisika bahan aktif, kompresibilitas dan kemudahan pabrikan (Parrot, 1971).

Tahapan proses pembuatan tablet dengan metode granulasi basah (Sheth *et al*, 1986) :

1. Menghaluskan zat aktif atau eksipien
2. Mencampur zat aktif dengan eksipien
3. Membuat larutan pengikat
4. Mencampur larutan pengikat dengan serbuk
5. Mengayak massa yang basah dengan ukuran ayakan tertentu
6. Mengeringkan granul yang basah
7. Mengayak granul kering dengan ukuran ayakan tertentu
8. Mencampur granul kering yang sudah diayak dengan bahan pelincir dan disintegran
9. Kompresi massa cetak menjadi tablet

Adapun keuntungan metode granulasi basah antara lain (Sheth *et al*, 1986) :

1. Meningkatkan kohesivitas dan kompresibilitas serbuk karena penambahan bahan pengikat yang melapisi partikel serbuk sehingga partikel melekat satu sama lain dan terbentuk granul.
2. Untuk memperbaiki sifat alir dan sifat kohesi, terutama untuk bahan aktif dosis besar yang sulit mengalir dan sulit dikompresi.
3. Distribusi yang baik dan keseragaman kandungan untuk zat aktif dosis kecil. Distribusi zat warna juga bisa homogen karena dapat dicampur terlebih dahulu dalam larutan zat pengikat.
4. Dapat mencegah pemisahan komponen campuran selama proses produksi.
5. Untuk zat yang bersifat hidrofob, metode granulasi basah dapat memperbaiki laju disolusi dengan menambahkan pelarut yang cocok pada bahan pengikat.

Proses pengeringan pada metode granulasi basah perlu diperhatikan karena pengeringan yang terlalu cepat pada suhu tinggi akan menyebabkan permukaan granul segera mengering tetapi kelembaban yang ada didalamnya akan sulit dilepaskan. Akibatnya, bila granul mendapat tekanan pada proses pencetakan maka granul akan melekat pada stempel karena terjadi pembebasan uap air (Miller, 1971). Pengeringan granul pada granulasi basah umumnya dilakukan pada suhu 40°–60° C selama 6–18 jam (Parrot, 1971).

2.3 Bahan Pengikat

Bahan pengikat adalah bahan dengan sifat adhesif dan kohesif sehingga dapat membentuk partikel serbuk kering menjadi granul setelah pengeringan. Bahan pengikat yang digunakan dalam sediaan tablet adalah bahan pengikat yang dapat memperbaiki kekerasan, kerapuhan dan penampilan tablet. Jenis, jumlah dan distribusi bahan pengikat ke dalam granul akan mempengaruhi kekerasan dan kerapuhan tablet yang dihasilkan. Distribusi bahan pengikat dalam granul juga dapat mempengaruhi penetrasi cairan dan laju pembasahan tablet sehingga akan mempengaruhi juga laju disintegrasi dan disolusi dari bahan obat. Bahan pengikat yang kuat atau larutan bahan pengikat dengan konsentrasi tinggi akan menghasilkan granul yang keras sehingga memerlukan

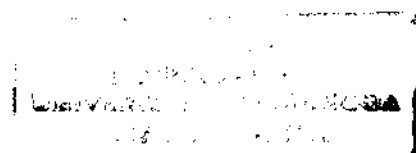
daya kompresi yang lebih besar pada saat tabletasi. Di sisi lain, jumlah pengikat yang tidak mencukupi akan menghasilkan granul yang rapuh (Kristensen, 1988).

Pengikat yang digunakan dalam sediaan farmasi adalah bahan yang bersifat hidrofilik seperti gula dan polimer bahan alam atau sintetis. Telah diketahui bahwa permukaan bahan obat yang hidrofobik dapat diubah menjadi lebih hidrofilik dengan penambahan bahan pengikat yang bersifat hidrofilik misalnya bahan pengikat yang larut air atau alkohol (Kristensen, 1988).

Tabel II.1 Konsentrasi Bahan Pengikat yang Biasa Digunakan dalam Formula Tablet (Rowe *et al*, 2003)

Nama bahan pengikat	Konsentrasi yang digunakan (% dari formula)	Pelarut
Akasia	1 – 5	Air
Tragakan	1 – 4	Air
Gelatin	1 – 3	Air
Sukrosa	50 – 67	Air
Amilum	5 – 25	Air
Natrium alginat	1 – 3	Air
Metilselulosa	2 – 6	Air
Karboksi metilselulosa	1 – 6	Air
Etilselulosa	1 – 3	Alkohol
Polivinilpirolidon	0,5 – 5	Air, alkohol

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 and Kanig, 1976). Penambahan bahan pengikat pada saat granulasi dapat dilakukan dengan cara basah yaitu bahan pengikat dilarutkan dalam suatu pelarut terlebih dahulu atau dengan cara kering yaitu bahan pengikat ditambahkan dalam keadaan kering bersama bahan-bahan lainnya



baru ditambahkan pelarut. Pada umumnya penambahan bahan pengikat dalam bentuk kering memerlukan konsentrasi yang lebih tinggi karena pelarutan bahan pengikat tidak sempurna dan pengaruh viskositas lokal yang tinggi sehingga menghalangi distribusinya (Kristensen, 1988).

2.4 Karakteristik Granul

2.4.1 Kemampuan alir dan sudut diam

Kemampuan alir granul adalah kemampuan granul untuk memasuki ruang matriks 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 dikatakan baik jika lebih besar dari 10 g/detik (Cartensen, 1977). Granul akan mengalir bebas apabila mempunyai sudut diam kurang dari 25° (Wells and Aulton, 1988). Sudut diam yang kecil menggambarkan struktur permukaan yang halus dan sifat kohesifnya yang kecil sehingga kemampuan alirnya semakin baik. Jika sudut diam besar (lebih besar dari 56°) berakibat granul tidak mengalir (Cartensen, 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 Jumlah fines

Fines adalah partikel-partikel dengan ukuran kurang dari 100 µm. Penentuan jumlah fines sangat penting dan dapat digunakan sebagai metode *in process control* yang cepat tanpa harus melakukan

penentuan distribusi ukuran. Jumlah fines yang cukup besar tidak diinginkan, karena dapat menyebabkan permasalahan pada saat pencetakan tablet yaitu terjadinya *capping* dan *laminating* (Banker and Anderson, 1989).

2.4.3 Kandungan Lemas

Kandungan lemas granul atau moisture content (MC) adalah % kandungan lemas yang dihitung dari bobot kering basis (Liebermann and Rankell, 1970).

$$MC = \frac{\text{bobot air dalam sampel (g)}}{\text{bobot sampel kering}} \times 100 \% \dots\dots\dots(1)$$

Granul yang baik memiliki kadar air 1 %-2 %. Kandungan lemas yang terlalu rendah meningkatkan kemungkinan *capping*, sedangkan kandungan lemas yang terlalu tinggi meningkatkan kemungkinan terjadinya *picking* (Banker and Anderson, 1989).

2.5 Mutu Fisik Tablet

Sediaan tablet yang diproduksi harus memenuhi standard mutu yang telah ditetapkan, antara lain :

2.5.1 Keseragaman ukuran tablet

Ukuran tablet merupakan hal yang penting karena menyangkut kenyamanan pemakaian. Keseragaman ukuran tablet juga memudahkan pengemasannya, karena apabila ukurannya tidak sama maka akan menimbulkan kesulitan dalam penggunaan unit dosis serta peralatan pengemas (Banker and Anderson, 1989).

2.5.2 Kekerasan tablet

Kekerasan tablet merupakan salah satu faktor yang menentukan stabilitas mekanis tablet selama proses produksi hingga saat digunakan oleh pasien (Gunsel and Kanig, 1976). Tablet harus cukup keras untuk

mempertahankan bentuknya selama pengangkutan, penyimpanan dan sampai saat digunakan (Miller, 1971). Namun, jika tablet terlalu keras dapat memperlama pelepasan obat dalam tubuh. Kekerasan *Orally Disintegrating Tablet* yang baik umumnya berkisar antara 0,1–3 kP (Izza *et al*, 2004).

2.5.3 Kerapuhan tablet

Ketahanan suatu tablet terhadap guncangan selama proses pengangkutan dan penyimpanan dapat juga dilihat dari kerapuhannya. Bila tablet rapuh maka bobot tablet akan berkurang sehingga akan mempengaruhi kualitas dan kuantitas tablet. Kerapuhan tablet dinyatakan dalam persen. *Orally Disintegrating Tablet* dianggap baik bila kerapuhannya kurang dari 1 % (Izza *et al*, 2004).

2.5.4 Waktu hancur tablet

Sebelum sediaan tablet memberikan efek terapi maka tablet harus mengalami disintegrasi, disolusi, lalu selanjutnya diikuti dengan proses penyerapan zat berkhasiat yang terkandung didalamnya (Gunsel and Kanig, 1976). Tiap-tiap tablet mempunyai waktu hancur yang berbeda-beda tergantung pada bahan-bahan didalam tablet maupun kegunaan masing-masing tablet. Waktu hancur *Orally Disintegrating Tablet* biasanya kurang dari satu menit (Klancke, 2003).

Faktor-faktor yang mempengaruhi waktu hancur tablet antara lain (Gunsel and Kanig, 1976) :

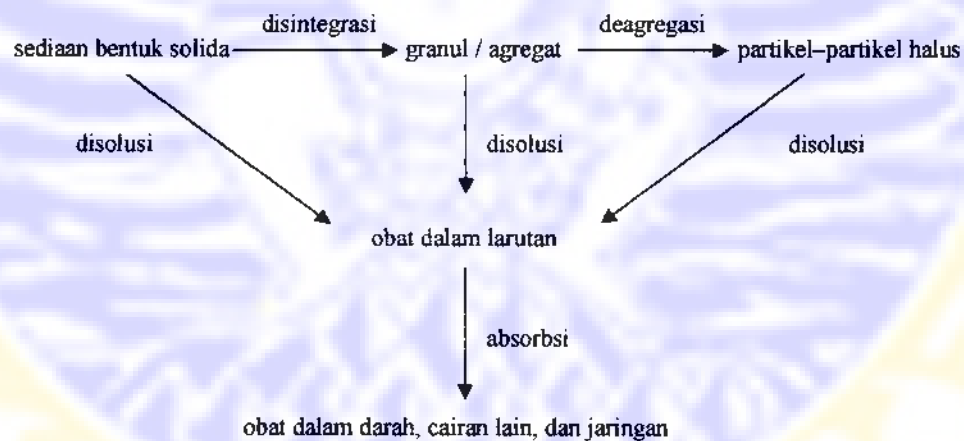
1. Tebal tablet, semakin tebal tablet, waktu hancurnya makin lama.
2. Daya mengembang dari disintegan, semakin besar daya mengembang disintegan maka semakin pendek waktu hancurnya.
3. Kemampatan tablet, semakin mampat tablet maka daya mengembang dari disintegan semakin kecil.
4. Kekerasan tablet, semakin keras tablet semakin lama waktu hancurnya.

5. Sifat bahan-bahan yang dikompresi, bahan hidrofob akan memperlama waktu hancur tablet.
6. Sifat fisika kimia bahan obat dan bahan pembawa.
7. Porositas tablet, semakin porous tablet semakin pendek waktu hancurnya.

2.6 Disolusi

Sebelum mencapai sirkulasi sistemik, obat akan mengalami proses absorpsi. Untuk dapat diabsorpsi, obat harus berada dalam bentuk terlarut. Proses melarutnya suatu bahan kimia atau bahan obat dalam suatu pelarut disebut disolusi (Ansel, 1989). Untuk bahan obat yang mempunyai kelarutan kecil dalam air, laju disolusi seringkali merupakan tahap yang paling lambat sehingga menjadi tahap penentu bioavailabilitas obat, sedangkan bahan obat yang mempunyai kelarutan besar dalam air, laju penembusan obat melalui membran merupakan tahap penentu (Shargel and Yu, 1999).

Proses disolusi dan absorpsi dari sediaan bentuk solida telah digambarkan secara skematis oleh Wagner seperti yang terlihat pada gambar dibawah ini :



Gambar 2.1 Proses disolusi dan absorpsi dari sediaan bentuk solida (Rudnic and Schwartz, 2000)

Noyes dan Whitney serta peneliti lain mempelajari laju disolusi obat-obat bentuk solida. Menurut pengamatan mereka, langkah-langkah disolusi

meliputi proses pelarutan obat pada permukaan partikel padat yang membentuk larutan jenuh di sekeliling partikel. Obat yang terlarut dalam larutan jenuh diasumsikan sebagai lapisan tipis yang tetap (*stagnant layer* = h), kemudian molekul obat berdifusi dari larutan jenuh ke larutan bulk (pelarut) dari daerah konsentrasi obat yang tinggi (C_s) ke daerah konsentrasi obat yang rendah (C). Lapisan difusi yang merupakan lapisan tetap (h) dipengaruhi oleh laju pengadukan. Kenaikan pengadukan dari media pelarut akan menurunkan tebal lapisan tersebut sehingga mengakibatkan disolusi obat lebih cepat (Shargel and Yu, 1999).

Keseluruhan laju disolusi obat dapat digambarkan oleh persamaan Noyes-Whitney, yang sesuai dengan hukum difusi dari Nerst-Brunner, yaitu (Martin *et al*, 1993) :

$$\frac{dC}{dt} = \frac{D.A}{V.h} (C_s - C) \dots\dots\dots(2)$$

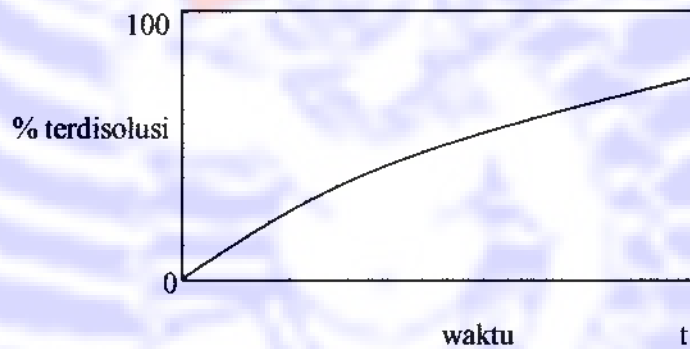
Keterangan : $\frac{dC}{dt}$ = laju disolusi
 D = koefisien difusi
 A = luas permukaan efektif zat padat
 C_s = konsentrasi larutan jenuh dari senyawa
 C = konsentrasi zat padat terlarut
 h = ketebalan lapisan difusi
 V = volume larutan

Proses disolusi pada tablet yang dibuat dengan metode granulasi basah dapat dijelaskan sebagai berikut (Bandelin and Shangraw, 1982) :

Mula-mula tablet akan mengalami proses disintegrasi menjadi granul-granul, baik porous maupun non porous. Bila granul tersebut bersifat porous, maka akan segera terjadi difusi bahan obat dari granul ke media. Sedangkan bila granul tersebut nonporous, 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.

Terdapat beberapa metode uji disolusi tablet, diantaranya adalah metode *rotating basket* (alat 1) dan metode *paddle* (alat 2) (Shargel and Yu, 1999). Metode dayung lebih sesuai untuk uji disolusi dari *Orally Disintegrating Tablet* daripada metode keranjang. Hal ini disebabkan karena massa tablet yang telah terdisintegrasi dapat terperangkap pada bagian teratas dari keranjang, pada bagian tersebut sulit dilakukan pengadukan sehingga akan menghasilkan profil disolusi yang *irreproducible*. Laju dayung yang biasa digunakan adalah 50 rpm (Klancke, 2003).

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



Gambar 2.2 Profil disolusi obat dari tablet (Khan, 1975)

$$ED (\%) = \frac{\text{luas daerah di bawah kurva}}{\text{luas segi empat}} \times 100 \dots\dots\dots(3)$$

Keuntungan perhitungan disolusi dengan Efisiensi Disolusi (Khan, 1975) :

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.

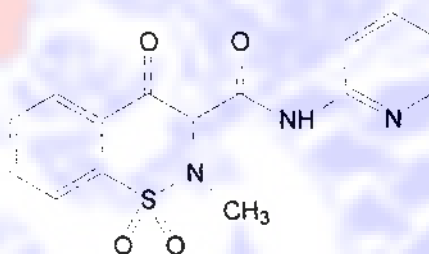
2. Secara teoritis dapat menggambarkan data *in vivo* jika diasumsikan tingkat absorpsi obat secara *in vivo* sebanding dengan konsentrasi obat yang terlarut.

2.7 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 $C_{15}H_{13}N_3O_4S$ dan berat molekul 331,35 (Depkes RI, 1995; Florey, 1986).

Struktur kimia piroksikam :



Gambar 2.3 Struktur kimia piroksikam (Florey, 1986)

Karakteristik piroksikam adalah serbuk kristalin putih, hampir putih atau kuning gading. Bentuk monohidrat berwarna kuning, tidak berbau dan berasa pahit. Piroksikam sangat sukar larut dalam air, asam-asam encer dan sebagian besar pelarut organik, sukar larut dalam etanol, metanol dan larutan alkali yang mengandung air, larut dalam metil formamid (1:10), dimetil sulfoksid (1:50), kloroform (1:20), aseton (1:50), dan dalam etil aseton (1:80) (Reynolds, 1982; Depkes RI, 1995; Florey, 1986).

Piroksikam mempunyai dua macam modifikasi polimorf yang disebut modifikasi I dan modifikasi II. Modifikasi I diperoleh dari hasil rekristalisasi dengan pelarut metanol–aseton (1:1) pada suhu 50° C yang didinginkan secara cepat pada suhu 4° C, berwarna putih, berbentuk

jarum dan mempunyai titik lebur 196°-198° C. Sedangkan modifikasi II merupakan hasil rekristalisasi dengan pelarut etanol pada suhu 90° C yang didinginkan pada suhu kamar. Modifikasi ini berbentuk kubus, berwarna kuning 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 (Florey, 1986; Lund, 1994).

Piroksikam merupakan salah satu obat antiinflamasi non steroid turunan oksikam yang berkhasiat sebagai analgesik, antipiretik dan antiinflamasi yang telah digunakan secara luas untuk pengobatan penyakit inflamasi sendi seperti artritis reumatoid, osteoarthritis, spondilitis ankylosoma dan penyakit muskuloskeletal akut. Piroksikam juga mempunyai sifat urikosurik sehingga dapat digunakan untuk pengobatan gout/pirai yang akut. Dapat pula digunakan pada penyakit dengan rasa sakit yang disebabkan karena patah tulang, sakit gigi, setelah operasi atau setelah melahirkan (Reynolds, 1982; Florey, 1986; Ganiswara, 1995).

Mekanisme kerja piroksikam adalah menghambat biosintesis prostaglandin melalui penghambatan enzim siklooksigenase. Prostaglandin adalah asam lemak tak jenuh yang dihidroksilasi, 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 disitu menjadi asam arakidonat. Sebagian besar 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 (Reynolds, 1982; Florey, 1986; Ganiswara, 1995).

Dosis untuk pengobatan penyakit inflamasi sendi seperti artritis reumatoid, osteoarthritis, spondilitis ankylosoma adalah 20 mg sekali

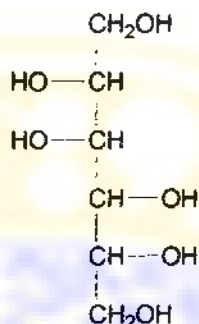
sehari untuk dosis tunggal atau 10–30 mg sehari untuk dosis terbagi. Pada penderita penyakit muskuloskeletal akut diberikan dosis awal 40 mg sehari selama dua hari, diikuti 20 mg setiap hari selama 1–2 minggu. Sedangkan untuk pengobatan penyakit gout/pirai akut umumnya diberikan dosis 40 mg setiap hari selama 5–7 hari (Reynolds, 1982; Ganiswara, 1995). Efek samping yang sering terjadi dalam penggunaan piroksikam adalah gangguan saluran cerna, antara lain yang berat adalah tukak lambung. Efek samping lain adalah sakit kepala, tinitus, eritema kulit, dan edema. Piroksikam tidak dianjurkan diberikan pada wanita hamil, penderita tukak lambung dan penderita yang sedang minum antikoagulan (Reynolds, 1982; Ganiswara, 1995).

Piroksikam diabsorpsi secara sempurna dalam saluran gastrointestinal setelah pemberian secara oral. Kadar puncak dalam darah dicapai dalam dua jam tetapi bervariasi antara 2–12 jam pada subyek yang berbeda. Piroksikam berikatan dengan protein plasma dalam jumlah besar yaitu 99 %. Waktu paruh dalam plasma lebih dari 30–60 jam sehingga dapat diberikan hanya sekali sehari. Piroksikam mengalami siklus enterohepatik, dimetabolisme di hati dengan hidrosilasi 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 (Reynolds, 1982; Florey, 1986; Ganiswara, 1995).

2.7.2 Manitol

Manitol merupakan serbuk kristal atau granul putih, tidak berbau, rasa manis, dan dapat memberikan sensasi dingin di dalam mulut. Serbuk manitol bersifat kohesif sedangkan bentuk granulnya dapat mengalir bebas. Manitol disebut juga manit atau gula manna dengan rumus molekul $C_6H_{14}O_6$ dan berat molekul 182,17 (Rowe *et al*, 2003).

Struktur kimia manitol :



Gambar 2.4 Struktur kimia manitol (Rowe *et al*, 2003)

Manitol larut dalam air (1:5,5) dan larutan alkali, larut dalam gliserin (1:18), agak sukar larut dalam alkohol 95 % (1:83), praktis tidak larut dalam eter. Titik leleh manitol adalah 166°–168° C (Rowe *et al*, 2003).

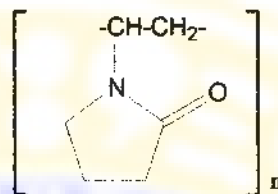
Manitol merupakan karbohidrat yang paling kurang higroskopis dan stabil dalam keadaan kering. Manitol dapat menahan penyerapan lembab, walaupun pada kelembaban relatif yang tinggi. Manitol dalam keadaan leleh mampu melarutkan atau mendispersikan sejumlah bahan aktif dan bahan pembantu lainnya (Rowe *et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

Manitol telah digunakan sebagai bahan pengisi tablet selama lebih dari satu dekade, umumnya digunakan dalam konsentrasi 10–90 %. Manitol terutama digunakan untuk obat–obat yang peka lembab karena tidak higroskopis. Selain itu, manitol juga digunakan dalam formulasi tablet hisap atau tablet kunyah, sebagai pembawa obat–obat antasida, analgesik, multivitamin, dan antihistamin karena rasanya manis dan memberikan efek dingin dalam mulut (Rowe *et al*, 2003).

2.7.3 Polivinilpirolidon

Polivinilpirolidon (PVP) disebut juga dengan Povidon, Plasdon atau Kolidon. PVP adalah polimer sintetik yang mengandung 1-vinilpirolid-2-on linier dalam berbagai bentuk dengan rumus molekul

$(C_5H_9NO)_n$ dan bobot molekul yang bervariasi (Rowe *et al*, 2003).
Struktur kimia polivinilpirolidon :



Gambar 2.5 Struktur kimia polivinilpirolidon (Rowe *et al*, 2003)

Macam dari PVP dinyatakan dengan nilai K dibedakan berdasarkan berat molekul rata-ratanya, yaitu : K-12 (BM = 2.500), K-15 (BM = 8.000), K-17 (BM = 10.000), K-25 (BM = 30.000), K-30 (BM = 50.000), K-60 (BM = 400.000), K-90 (BM = 1.000.000). PVP dengan nilai $K \leq 30$ dibuat dengan cara sembur kering dan bentuknya sferis. PVP dengan nilai K-90 dibuat dengan cara *drum drying/roller dried* dan bentuknya seperti lempeng (Rowe *et al*, 2003).

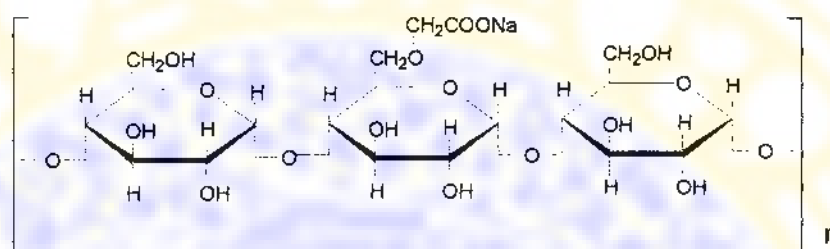
PVP merupakan serbuk halus, putih atau putih kekuningan, tidak berbau atau hampir tidak berbau dan higroskopis. PVP mudah larut dalam air, etanol 95 %, asam, kloroform, metanol, keton, praktis tidak larut dalam eter, aseton dan minyak mineral (Rowe *et al*, 2003).

Kelarutan PVP tergantung dari bobot molekulnya. Kelarutan akan menurun dengan meningkatnya bobot molekul tetapi viskositas akan meningkat dengan meningkatnya bobot molekul. Sebagai pengikat sediaan tablet, dapat digunakan PVP K-25, PVP K-30 atau PVP K-90. PVP K-30 bersifat kurang viskous, larut dalam air dan etanol serta mampu membentuk ikatan antar granul yang kuat sehingga tablet yang dihasilkan akan memiliki kekerasan, kerapuhan dan waktu disintegrasi yang baik (Kristensen, 1988). Konsentrasi PVP yang biasa digunakan sebagai bahan pengikat dalam tablet adalah 0,5–5 %. PVP dapat ditambahkan dalam bentuk kering maupun basah dengan pelarut air atau alkohol (Rowe *et al*, 2003; Reynolds, 1982).

2.7.4 Primogel

Primogel disebut juga *sodium starch glycolate*, *carboxymethyl starch*, *explotab*. Berat molekul primogel berkisar antara 500.000–1.000.000 (Rowe *et al*, 2003).

Struktur kimia primogel :



Gambar 2.6 Struktur kimia primogel (Rowe *et al*, 2003)

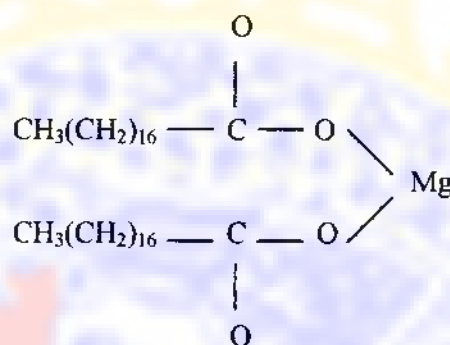
Primogel merupakan serbuk putih, tidak berbau dan tidak berasa serta dapat mengalir bebas. Primogel sedikit larut dalam etanol 95 % dan praktis tidak larut dalam air. Pada konsentrasi 2 %, primogel terdispersi dalam air dingin (Rowe *et al*, 2003). Granul primogel mengabsorpsi air dengan cepat dan mengembang. Primogel memiliki kandungan lensa yang lebih rendah dibandingkan dengan sebagian besar amilum (Sheth *et al*, 1986).

Primogel berfungsi sebagai disintegran dalam formulasi tablet dan kapsul. Biasanya digunakan sebagai disintegran dalam tablet yang dibuat dengan cara cetak langsung atau granulasi basah. Konsentrasi yang umum digunakan adalah 2–8 % dengan konsentrasi optimum sekitar 4 %. Walaupun efektifitas dari banyak disintegran dipengaruhi oleh adanya eksipien hidrofobik seperti lubrikan, efisiensi disintegran primogel tidak terpengaruh. Peningkatan tekanan kompresi juga tidak mempengaruhi waktu disintegrasi (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.

Rumus struktur magnesium stearat :



Gambar 2.7 Struktur kimia magnesium stearat (Rowe *et al*,2003)

Magnesium stearat merupakan serbuk halus, putih dan voluminus, bau lemah khas, mudah melekat dikulit, bebas dari butiran. Magnesium stearat praktis tidak larut dalam air, etanol dan eter (Rowe *et al*, 2003).

Magnesium stearat merupakan salah satu bahan pelincir yang sering digunakan dalam formulasi tablet dan kapsul. Magnesium stearat bekerja sebagai pelincir melalui aksi adhesi dengan cara melapisi granulat sehingga membentuk suatu film tipis. Magnesium stearat memiliki sifat hidrofob sehingga dapat mengurangi laju disolusi sediaan. Sebagai lubrikan atau pelincir kapsul dan tablet, magnesium stearat digunakan dengan konsentrasi antara 0,25 %-5 % (Rowe *et al*, 2003)

BAB III

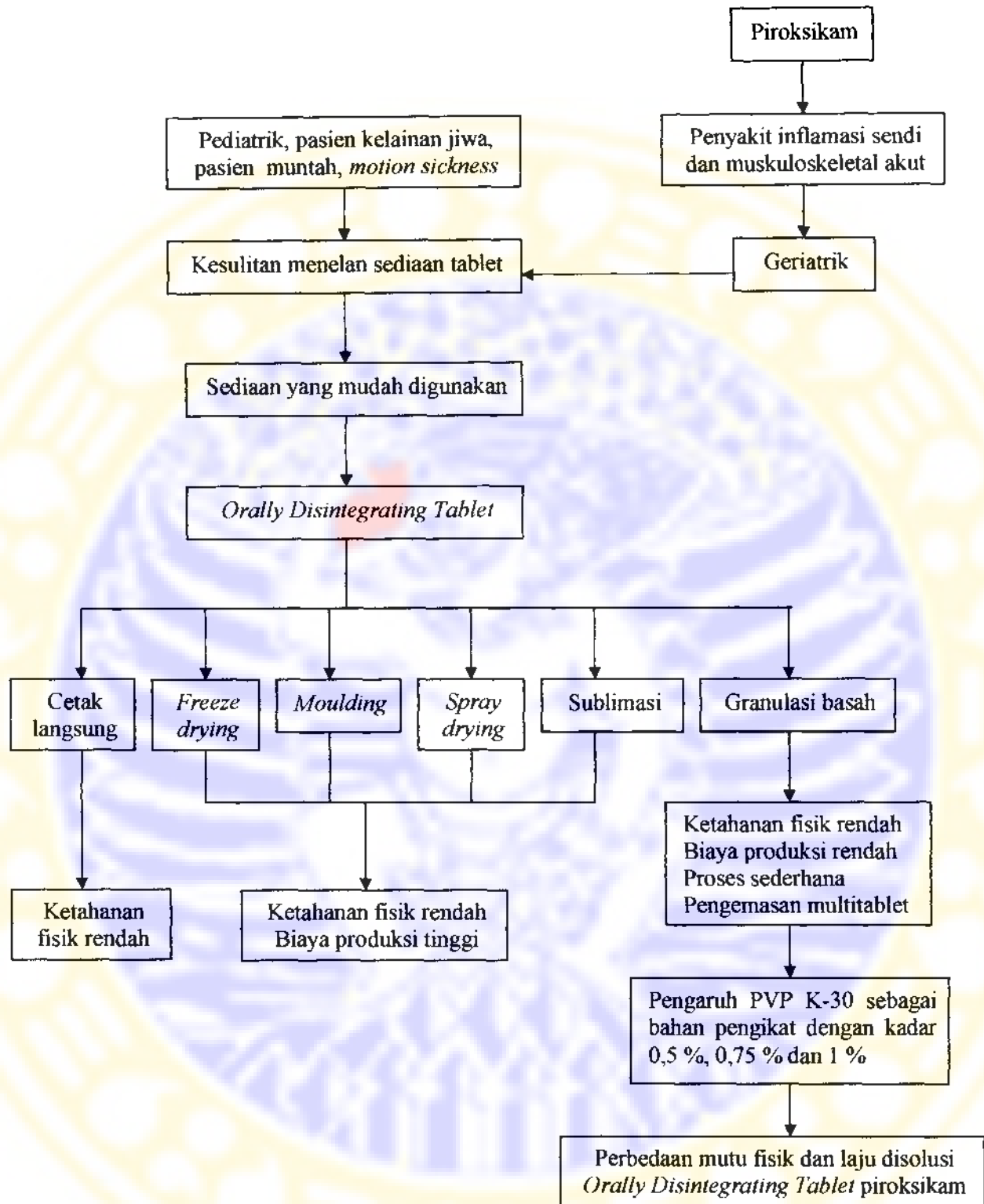
KERANGKA KONSEPTUAL

Piroksikam merupakan salah satu obat antiinflamasi non steroid turunan oksikam yang berkhasiat sebagai analgesik, antipiretik dan antiinflamasi yang telah digunakan secara luas untuk pengobatan penyakit inflamasi sendi dan penyakit muskuloskeletal akut. Kelainan-kelainan muskuloskeletal ini sering terjadi pada lansia, lansia sering mengalami kesulitan menelan sediaan tablet. Selain lansia, beberapa pasien seperti pediatrik, pasien dengan kelainan jiwa, pasien muntah atau mengalami *motion sickness*, juga memiliki kesulitan dalam menelan sediaan tablet. Karena itu diperlukan suatu bentuk sediaan yang dapat memudahkan penggunaan oleh pasien. Salah satu bentuk sediaan tersebut adalah sediaan *Orally Disintegrating Tablet* yang dapat terdisintegrasi dan terdisolusi dengan cepat dalam saliva tanpa membutuhkan air minum untuk membantu penelanan sehingga mudah digunakan oleh pasien.

Metode pembuatan *Orally Disintegrating Tablet* antara lain: *freeze drying*, *moulding*, cetak langsung, *spray drying*, sublimasi dan granulasi basah. Produksi tablet dengan metode *freeze drying*, *moulding*, *spray drying*, dan sublimasi memerlukan biaya yang tinggi dan tablet yang dihasilkan biasanya memiliki ketahanan fisik yang rendah (kekerasan rendah kerapuhan tinggi). Metode cetak langsung juga dapat menghasilkan tablet dengan ketahanan fisik yang rendah. Sedangkan tablet yang dihasilkan dari metode granulasi basah memiliki ketahanan fisik yang lebih tinggi. Selain itu, metode granulasi basah tidak memerlukan biaya produksi yang tinggi, prosesnya sederhana dan memungkinkan pengemasan multitablet, misalnya beberapa tablet dapat dikemas dalam satu botol.

Pada granulasi basah diperlukan penambahan bahan pengikat. Jenis, jumlah dan distribusi bahan pengikat ke dalam granul akan mempengaruhi kekerasan dan kerapuhan tablet yang dihasilkan. Distribusi bahan pengikat dalam granul juga dapat mempengaruhi penetrasi cairan dan laju pembasahan tablet sehingga akan mempengaruhi juga laju disintegrasi dan disolusi dari bahan obat.

Oleh karena itu, pada penelitian ini ingin diketahui pengaruh penggunaan PVP K-30 sebagai bahan pengikat dengan kadar 0,5 %, 0,75 %, dan 1,0 % terhadap mutu fisik dan laju disolusi *Orally Disintegrating Tablet* piroksikam.



Gambar 3.1 ALUR KERANGKA KONSEPTUAL

BAB IV

METODE PENELITIAN

4.1 Bahan

Bahan–bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah :

Piroksikam BPF1 dari PPOMN BPOM Pusat, piroksikam (*pharmaceutical grade*) dari PT. CalaoResfar-Italy, manitol (*pharmaceutical grade*) dari PT. Roquette, polivinilpirolidon K-30 (*pharmaceutical grade*) dari PT. BASF, primogel (*pharmaceutical grade*) dari PT. Ekacitra Dian Persada, magnesium stearat (*pharmaceutical grade*) dari PT. Bratachem, metanol (pro analisis) dari PT. Bratachem, aquadest.

4.2 Alat

Alat–alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah :

Spektrofotometer UV–Vis (Cary-50), mesin cetak tablet Graseby Specac, alat uji kandungan lengas granul (Ohaus MB 45 *Moisture Content Balance*), seperangkat alat corong untuk uji sifat alir granul, seperangkat pengayak (Retsch tipe 3D), ultrasonik Elma LC 60H, alat pengering granul/oven Heraeus, alat uji disolusi dengan pengaduk dayung (Erweka DT–700), alat uji kekerasan (Erweka *Hardness Tester* TBH–220), alat uji kerapuhan (Erweka Friabilitor TAP 31914), alat uji waktu hancur (Erweka Disintegrator ZT-501), alat pengayak massa basah, alat pencampur (*tumbling mixer*), pH-meter Mettler Toledo SevenEasy, stopwatch, kertas saring milipore 0,8 μm dan 0,45 μm , spuit injeksi dengan filter holder, timbangan analitik, jangka sorong, pipet volume, alat–alat gelas.

4.3 Metode Penelitian

4.3.1 Pemeriksaan Bahan Penelitian

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

Identifikasi :

a. Tes dengan reaksi Liebermann

Sampel ditambah 2 atau 3 tetes larutan pereaksi (5 g NaNO_2 dilarutkan dalam 50 ml H_2SO_4) kemudian diamati warna yang terjadi.

Hasil positif : terjadi warna kuning.

b. Pemeriksaan spektrum inframerah dengan menggunakan teknik pelet KBr.

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

4.3.1.2 Manitol (Rowe *et al*, 2003)

Identifikasi :

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

Titik lebur manitol : 166° - 168° C

b. Pemeriksaan spektrum inframerah dengan menggunakan teknik pelet KBr.

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

4.3.1.3 Polivinilpirolidon (Reynolds, 1982)

Identifikasi :

- a. Ditambah 0,2 ml iodium 0,1 N pada 5 ml larutan 0,5 % b/v kemudian diamati warna yang terjadi.

Hasil positif : terjadi warna merah tua.

- b. Pemeriksaan spektrum inframerah dengan menggunakan teknik pelet KBr.

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

4.3.1.4 Primogel (The United States Pharmacopoeial Convention, 1995)

Identifikasi :

Larutan ditambah iodin lalu ditambah kalium iodida TS kemudian diamati warna yang terjadi

Hasil positif : terjadi warna biru.

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

Identifikasi :

Campur 25 g 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

Formula tablet piroksikam yang direncanakan adalah formula dengan bobot yang sesuai yang mengandung piroksikam 20 mg tiap tablet. Dibuat empat formula dengan kadar PVP K-30 yang berbeda-beda.

Tabel IV.1 Rancangan Formula Tablet Piroksikam

Bahan	Fungsi	Formula I	Formula II	Formula III	Formula IV
Piroksikam	Bahan aktif	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg
Manitol	Bahan pengisi	120 mg	120 mg	120 mg	120 mg
PVP K-30	Bahan pengikat	0 %	0,5 %	0,75 %	1,0 %
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	166,51 mg	166,93 mg	167,35 mg

4.3.3 Pembuatan Tablet

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

1. Mencampur piroksikam dengan manitol selama 10 menit.
2. Melarutkan PVP K-30 dalam air
3. Menambahkan larutan PVP K-30 ke dalam campuran, campur kembali selama 10 menit sampai terbentuk massa granul yang baik.
4. Mengayak massa granul dengan pengayak mesh 12 sampai terbentuk granul.
5. Mengeringkan granul pada suhu 50 °C selama 18 jam.
6. Setelah granul kering, kemudian diayak dengan pengayak mesh 18 untuk memperkecil ukurannya.

7. Granul yang diperoleh sebagian digunakan untuk uji karakteristik granul, sisanya ditimbang, kemudian ditambahkan primogel dan magnesium stearat sesuai jumlah yang diperlukan, campur masing-masing selama 5 menit.
8. Campuran tersebut kemudian dikompresi menjadi tablet dengan diameter 8 mm.

4.3.4 Pemeriksaan Mutu Fisik Granul

a. Penentuan sifat alir dan sudut diam

Penentuan daya alir adalah untuk mengetahui daya alir granul memasuki ruang cetak. Alat yang digunakan adalah corong gelas dengan ukuran diameter atas 10,0 cm, tinggi kerucut 8,0 cm, diameter lubang bawah 1,0 cm, dan panjang pipa 2,5 cm. Corong dipasang $10,2 \pm 0,2$ cm diatas bidang datar dihitung dari ujung pipa bagian bawah (Cartensen, 1977).

Cara pengukuran :

Sepuluh gram bahan dimasukkan ke dalam corong dengan lubang bawah ditutup. Pengukuran waktu dimulai pada saat lubang corong dibuka sampai granul seluruhnya keluar dari corong.

Pengukuran sudut diam dilakukan dengan mengukur tinggi serta jari-jari lingkaran atas kerucut granul yang terbentuk setelah pengaliran.

$$\text{Kecepatan alir} = \frac{\text{berat granul (gram/detik)}}{\text{waktu}} \dots\dots\dots(1)$$

$$\text{Sudut diam } (\alpha) = \tan^{-1} \frac{\text{tinggi kerucut (cm)}}{\text{jari-jari (cm)}} \dots\dots\dots(2)$$

Pengulangan pengukuran kecepatan alir dan sudut diam dilakukan sebanyak tiga kali.

b. Pemeriksaan jumlah fines

Cara kerja :

1. Penyiapan alat yaitu pengayak dengan ukuran mesh 140 dan pan penampung.
2. Timbang sepuluh gram granul lalu masukkan kedalam pengayak.
3. Menjalankan alat dengan laju 50 getaran per detik selama 10 menit.
4. Timbang kembali granul yang tertinggal pada pan penampung lalu hitung jumlah fines dengan cara mencari selisih antara berat granul awal dengan granul yang tertinggal di dalamnya dibagi berat granul awal.

c. Kandungan Lengas Granul

Kandungan lengas granul diukur dengan Ohaus MB 45 *Moisture Content Balance* dengan cara sebagai berikut :

1. Masukkan ± 1 gram bahan secara merata ke dalam pan yang tersedia pada alat.
2. Jalankan alat selama 10 menit
3. Baca % kelengasan pada alat

4.3.5 Pemeriksaan Keseragaman Kadar Piroksikam Dalam Granul

1. Pembuatan Cairan Lambung Buatan Tanpa Pepsin pH $1,2 \pm 0,05$
Dilartukan 2,0 gram NaCl dalam 7,0 ml HCl pekat, kemudian ditambah air suling hingga 1000 ml. pH larutan ini $1,2 \pm 0,05$. Jika pH larutan yang diperoleh belum mencapai $1,2 \pm 0,05$ dilakukan penyesuaian dengan menambahkan salah satu komponen tersebut (The United States Pharmacopoeial Convention, 1995).

2. Pembuatan Larutan Baku Induk Piroksikam

Ditimbang seksama 10,0 mg piroksikam kemudian dilarutkan dalam metanol p.a. lalu dimasukkan melalui corong ke dalam labu ukur 100,0 ml secara kuantitatif kemudian ditambahkan cairan lambung buatan tanpa pepsin hingga garis tanda dan kocok larutan tersebut sampai homogen. Pada larutan ini diperoleh kadar 100 mg/l.

3. Pembuatan Larutan Baku Kerja Piroksikam

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

4. Penentuan Panjang Gelombang Maksimum

Diamati absorban dari larutan baku kerja dengan kadar 4, 6 dan 10 mg/l pada panjang gelombang 200-400 nm dengan spektrofotometer UV. Dibuat kurva absorban versus panjang gelombang untuk mengetahui panjang gelombang maksimum.

5. Pemeriksaan Pengaruh Bahan Tambahan Terhadap Nilai Absorban Larutan Piroksikam.

Pengaruh bahan-bahan pembantu pembentukan granul diperiksa agar diketahui pengaruhnya terhadap absorban spektrofotometer. Prinsipnya adalah dengan cara membandingkan absorban dari larutan piroksikam dalam cairan lambung buatan tanpa pepsin terhadap larutan campuran bahan tambahan dalam pelarut yang sama.

Cara kerja :

1. Membuat larutan baku induk piroksikam dalam cairan lambung buatan tanpa pepsin

Ditimbang seksama 10,0 mg kemudian dilarutkan dalam metanol p.a \pm 10 ml dan cairan lambung buatan tanpa pepsin \pm 50 ml dalam *beaker glass*, lalu dimasukkan ke dalam labu ukur 100,0 ml secara kuantitatif. Tambahkan cairan lambung buatan

tanpa pepsin hingga garis tanda, kocok larutan sampai homogen. Pada larutan ini diperoleh kadar 100 mg/ml.

2. Ditimbang masing-masing bahan tambahan sesuai dengan prosentase berat pada formula.
3. Melarutkan campuran bahan tambahan tersebut dalam cairan lambung buatan tanpa pepsin lalu dimasukkan ke dalam labu ukur 50,0 ml secara kuantitatif.
4. Menambahkan 5,0 ml larutan baku induk piroksikam ke dalam labu ukur yang telah berisi bahan tambahan, kemudian ditambahkan cairan lambung buatan tanpa pepsin sampai garis tanda, lalu diultrasonik selama 10 menit.
5. Larutan bahan tambahan-piroksikam ini disaring dengan kertas saring milipore 0,8 μm , kemudian hasil saringan tersebut disaring lagi dengan kertas saring milipore 0,45 μm dan diukur absorbannya pada panjang gelombang 200-400 nm.
6. Pembuatan Kurva Baku

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

7. Pemeriksaan Keseragaman Kadar Piroksikam dalam Granul

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

Diambil granul setara dengan 20 mg piroksikam, dilarutkan dalam 10 ml metanol p.a dalam *beaker glass* lalu ditambahkan 50 ml cairan lambung buatan tanpa pepsin. Kocok untuk melarutkan piroksikam dengan menggunakan ultrasonik selama 30 menit, lalu dimasukkan ke dalam labu ukur 200,0 ml dan ditambahkan cairan lambung buatan tanpa pepsin secara kuantitatif hingga garis tanda. Selanjutnya larutan tersebut dikocok sampai homogen dan akan diperoleh larutan dengan kadar 100 mg/l, kemudian larutan

tersebut dipipet sebanyak 5,0 ml, dimasukkan ke dalam labu ukur 50,0 ml lalu ditambah cairan lambung buatan tanpa pepsin hingga garis tanda dan dikocok dengan menggunakan ultrasonik selama 10 menit. Setelah itu, larutan tersebut disaring lalu diamati absorbannya dengan spektrofotometer UV pada panjang gelombang maksimum dan kadar dihitung dengan persamaan kurva baku piroksikam dalam cairan lambung buatan tanpa pepsin.

4.3.6 Pemeriksaan Mutu Fisik Tablet

a. Pemeriksaan ukuran tablet

Dengan menggunakan jangka sorong, ukuran tablet diukur sebagai berikut :

Diambil 5 tablet dari masing-masing formula, diukur tebal satu-persatu. Tablet diletakkan di tengah-tengah penjepit dalam posisi horizontal, kemudian ditekan sehingga tablet tepat tidak bergerak lagi. Skala pada alat dibaca dalam satuan milimeter.

b. Pemeriksaan kerapuhan tablet

Pemeriksaan kerapuhan tablet dilakukan dengan alat Erweka Friabilator TAP 31914 dengan cara sebagai berikut :

Sepuluh tablet dibersihkan dengan kuas secara hati-hati, kemudian ditimbang. Setelah itu alat dipasang dan tablet dimasukkan ke dalam Erweka Friabilator. Alat diputar dengan laju 25 rpm selama 2 menit. Kemudian tablet dikeluarkan dan dibersihkan lagi dengan kuas, kemudian ditimbang. Kekurangan berat menunjukkan nilai kerapuhan dari tablet dan dinyatakan dalam persen. Pengulangan pengukuran dilakukan sebanyak tiga kali untuk tiap formula. *Orally Disintegrating Tablet* dianggap baik bila kerapuhannya kurang dari 1 % (Izza *et al*, 2004).

c. Pemeriksaan kekerasan tablet

Pemeriksaan kekerasan tablet dilakukan dengan alat Erweka *Hardness Tester* TBH 220 dengan cara sebagai berikut :

Tablet diletakkan pada tempat yang tersedia pada alat. Masukkan data jumlah dan diameter tablet sesuai petunjuk pada alat lalu tekan tombol *start* untuk menjalankan alat. Pada saat tablet pecah, skala dibaca. Kekerasan tablet dapat dilihat dari pembacaan tersebut yang dinyatakan dalam satuan kP. Kekerasan tablet pada masing-masing formula ditentukan sebanyak 5 tablet. Kekerasan *Orally Disintegrating Tablet* yang baik, umumnya berkisar antara 0,1–3 kP (Izza *et al*, 2004).

d. Pemeriksaan waktu hancur tablet

Pemeriksaan waktu hancur tablet dilakukan dengan alat Erweka *Disintegrator* ZT-501 dengan cara sebagai berikut :

Ke dalam tabung basket dimasukkan tablet yang akan diperiksa satu-persatu, disusul dengan cakram penuntun. Basket dimasukkan ke dalam gelas piala berukuran 1 liter yang berisikan air suling dengan suhu $37^{\circ} \pm 2^{\circ} \text{C}$ sebagai media. Amati dan catat waktu pada saat tablet hancur. Alat dihentikan setelah semua tablet hancur. Waktu hancur tablet pada masing-masing formula ditentukan sebanyak tiga tablet. Waktu hancur *Orally Disintegrating Tablet* yang baik adalah kurang dari 1 menit (Klancke, 2003).

4.3.7 Pemeriksaan Keseragaman Kadar Piroksikam Dalam Tablet

Pemeriksaan keseragaman kadar piroksikam dalam tablet dilakukan dengan cara sebagai berikut :

Diambil 3 tablet dari masing-masing formula, dilakukan penetapan kadar 3 tablet satu per satu.

Satu tablet dilarutkan dalam 10 ml metanol p.a dalam *beaker glass* lalu ditambahkan 50 ml cairan lambung buatan tanpa pepsin. Kocok untuk

melarutkan piroksikam dengan menggunakan ultrasonik selama 30 menit, lalu dimasukkan ke dalam labu ukur 200,0 ml dan ditambahkan cairan lambung buatan tanpa pepsin secara kuantitatif hingga garis tanda. Selanjutnya larutan tersebut dikocok sampai homogen dan akan diperoleh larutan dengan kadar 100 mg/l, kemudian larutan tersebut dipipet sebanyak 5,0 ml, dimasukkan ke dalam labu ukur 50,0 ml lalu ditambah cairan lambung buatan tanpa pepsin hingga garis tanda dan dikocok dengan menggunakan ultrasonik selama 10 menit. Setelah itu, larutan tersebut disaring lalu diamati absorbannya dengan spektrofotometer UV pada panjang gelombang maksimum dan kadar dihitung dengan persamaan kurva baku piroksikam seperti pada pemeriksaan keseragaman kadar piroksikam dalam granul. Proses ini diulangi pada semua formula.

4.3.8 Uji Disolusi *Orally Disintegrating Tablet* Piroksikam

Penentuan laju disolusi tablet piroksikam dilakukan dengan cara sebagai berikut :

Masukkan sejumlah 900 ml media disolusi cairan lambung buatan tanpa pepsin ke dalam wadah disolusi yang dicelupkan dalam suatu penangas air. Penangas air diset sehingga mempertahankan suhu media disolusi di bagian dalam wadah disolusi pada $37^{\circ} \pm 0,5^{\circ} \text{ C}$. Turunkan *Paddle Stirring Element*, masukkan tablet ke dalam bejana. Segera jalankan alat dengan kecepatan putaran $50 \pm 2 \text{ rpm}$. Setiap interval waktu 5, 10, 15, 20, 30, dan 45 menit dilakukan pengambilan cuplikan pada bagian tengah antara bagian atas pengaduk dan permukaan media disolusi dan tidak lebih dekat dari 1 cm dari dinding wadah. Cuplikan tersebut diambil sebanyak 5,0 ml dengan spuit injeksi yang dilengkapi filter holder dengan kertas saring milipore $0,45 \mu\text{m}$. Setiap kali pengambilan cuplikan dilakukan penggantian media disolusi dengan jumlah yang sama. Kadar piroksikam terlarut ditentukan dengan spektrofotometer UV pada panjang gelombang maksimum dengan menggunakan persamaan kurva baku piroksikam seperti pada

pemeriksaan keseragaman kadar piroksikam dalam granul. Sebagai blanko digunakan media disolusi. 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 :

$$C_n = C'n + \frac{a}{b} \sum_{s=1}^{N-1} C_s \dots\dots\dots(3)$$

Keterangan :

- C_n : kadar sebenarnya setelah koreksi (mg/l)
- C'n : kadar terbaca (hasil perhitungan dari nilai serapan sampel yang terbaca pada spektrofotometer) (mg/l)
- C_s : kadar terbaca dari sampel sebelumnya (mg/l)
- a : volume sampel yang diambil (ml)
- b : volume media (ml)

4.3 Analisis Statistik

Analisis statistik yang dilakukan terhadap kekerasan, kerapuhan, waktu hancur dan efisiensi disolusi *Orally Disintegrating Tablet* piroksikam diolah dengan metode statistik secara anova dengan jenis rancangan *Completely Randomized Design* (CRD).

Tabel IV.2 Rancangan Statistik *Completely Randomized Design*

Pengulangan pengukuran	Perlakuan			
	F I	F II	F III	F IV
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 _{1n}	X _{2n}	X _{3n}	X _{4n}
Total	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄
Rata-rata	X ₁	X ₂	X ₃	X ₄

Tabel IV.3 Anova *Completely Randomized Design*

Sumber variasi	Jumlah kuadrat	df	MS	F hitung
Antar perlakuan	$SSA = \sum_{j=1}^k \frac{T_{ij}^2}{n_j} - \frac{T^2}{N}$	k-1	$MSA = \frac{SSA}{k-1}$	$F_{hitung} = \frac{MSA}{MSB}$
Dalam perlakuan	$SSB = \sum_{j=1}^k \sum_{i=k}^{n_j} x_{ij}^2 - \sum_{j=1}^k \frac{T_{ij}^2}{n_j}$	N-k	$MSB = \frac{SSB}{N-k}$	
Total	$SST = \sum_{j=1}^k \sum_{i=k}^{n_j} x_{ij}^2 - \frac{T^2}{N}$	N-1		

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

$$HSD = q_{\alpha, k, N-k} \sqrt{\frac{MSE}{n}} \dots\dots\dots(4)$$

Keterangan :

- α = derajat kepercayaan
 - k = jumlah kelompok
 - N = jumlah pengamatan total
 - MSE = kuadrat rata-rata kesalahan
 - n = jumlah pengulangan pengamatan dalam tiap kelompok
- harga q diperoleh dari tabel q

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 Hasil Pemeriksaan Kualitatif Bahan Penelitian

5.1.1 Piroksikam

Hasil pemeriksaan kualitatif piroksikam dapat dilihat pada tabel V.1 dan lampiran 1.

Tabel V.1 Hasil Pemeriksaan Kualitatif Piroksikam

Pemeriksaan	Pustaka (Depkes RI, 1995; Florey, 1986)	Hasil Pengamatan
Organoleptis		
- Bentuk	Serbuk kristal	Serbuk kristal
- Warna	Putih-kuning gading	Kuning gading
- Bau	Tidak berbau	Tidak berbau
- Rasa	Pahit	Pahit
Identifikasi :		
Ditambah 2 atau 3 tetes pereaksi Liebermann lalu dipanaskan.	Terjadi warna kuning	Terjadi warna kuning
Spektrum Infra Merah	Bilangan gelombang	Bilangan gelombang
Gugus :	(cm^{-1})	(cm^{-1})
a. -OH	3200-3650	3339,08
b. -SO ₂ -N-	1315-1365; 1150-1180	1352,22; 1149,68
c. -N-C=O	1625-1635	1630,00
d. -H-NH-CO	1525-1530	1531,62
e. -CH ₃	1355-1440	1352,22; 1435,17
f. o-disubstitusi-phenyl	770; 730-740	773,52; 733,02

5.1.2 Manitol

Hasil pemeriksaan kualitatif manitol dapat dilihat pada tabel V.2 dan lampiran 1.

Tabel V.2 Hasil Pemeriksaan Kualitatif Manitol

Pemeriksaan	Pustaka (Rowe <i>et al.</i> , 2003; SDBS, 2005)	Hasil Pengamatan
Organoleptis		
- Bentuk	Serbuk kristal atau granul	Serbuk kristal
- Warna	Putih	Putih
- Bau	Tidak berbau	Tidak berbau
- Rasa	Manis	Manis
Titik lebur	166°-168° C	167° C
Spektrum infra merah	Bilangan gelombang	Bilangan gelombang
Gugus :	(cm ⁻¹)	(cm ⁻¹)
a. -OH	3399	3371,87
b. -CH	2912-2985	2970,64; 2949,43; 2905,06; 2984,15
c. -C-O-	1020-1083	1082,16; 1020,44

5.1.3 Polivinilpirolidon K-30

Hasil pemeriksaan kualitatif PVP K-30 dapat dilihat pada tabel V.3 dan lampiran 1.

Tabel V.3 Hasil Pemeriksaan Kualitatif PVP K-30

Pemeriksaan	Pustaka (Reynolds, 1982; Fessenden, 1982)	Hasil Pengamatan
Organoleptis		
- Bentuk	Serbuk halus	Serbuk
- Warna	Putih - putih kekuningan	Putih
- Bau	Tidak berbau	Tidak berbau
- Rasa	Tidak berasa	Tidak berasa
Identifikasi :		
Ditambah 0,2 ml iodium 0,1 N pada 5 ml larutan 0,5 % b/v	Terjadi warna merah tua	Terjadi warna merah tua
Spektrum infra merah	Bilangan gelombang	Bilangan gelombang
Gugus :	(cm ⁻¹)	(cm ⁻¹)
a. -C-N-	900-1300	1288,56
b. -C=O	1640-1820	1647,36
c. -CH	2800-3000	2951,35

5.1.4 Primogel

Hasil pemeriksaan kualitatif primogel dapat dilihat pada tabel V.4.

Tabel V.4 Hasil Pemeriksaan Kualitatif Primogel

Pemeriksaan	Pustaka (The USP Convention, 1995)	Hasil Pengamatan
Organoleptis - Bentuk - Warna - Bau - Rasa Identifikasi : Larutan ditambah iodin lalu ditambah kalium iodida TS	Serbuk Putih Tidak berbau Tidak berasa Terjadi warna biru	Serbuk Putih Tidak berbau Tidak berasa Terjadi warna biru

5.1.5 Magnesium Stearat

Hasil pemeriksaan kualitatif magnesium stearat dapat dilihat pada tabel V.5.

Tabel V.5 Hasil Pemeriksaan Kualitatif Magnesium Stearat

Pemeriksaan	Pustaka (The USP Convention, 1995)	Hasil Pengamatan
Organoleptis - Bentuk - Warna - Rasa Identifikasi : Campur 25 g 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.	Serbuk halus Putih Tidak berasa Kekeruhan merah terang yang perlahan-lahan berubah menjadi endapan merah terang.	Serbuk Putih Tidak berasa Merah terang keruh kemudian berubah menjadi endapan merah terang

5.2 Hasil Pemeriksaan Mutu Fisik Granul

Sebelum granul dicetak menjadi tablet dilakukan pemeriksaan kecepatan alir dan sudut diam sebelum dan sesudah penambahan fase eksternal, pemeriksaan jumlah fines dan kandungan lengas dari masing-masing formula. Hasil pemeriksaan dapat dilihat pada tabel V.6 dan lampiran 2.

Tabel V.6 Hasil Pemeriksaan Mutu Fisik Granul

Pemeriksaan	Formula I	Formula II	Formula III	Formula IV
Kecepatan alir (g/detik)*				
- Sebelum pe(+)an fase eksternal	12,12 ± 0,59	8,73 ± 0,42	7,80 ± 0,23	8,46 ± 0,40
- Sesudah pe(+)an fase eksternal	10,21 ± 0,32	11,29 ± 0,54	10,39 ± 1,34	10,26 ± 0,58
Sudut diam (°)*				
- Sebelum pe(+)an fase eksternal	20,69 ± 0,96	22,79 ± 1,72	21,80 ± 0,00	21,80 ± 0,00
- Sesudah pe(+)an fase eksternal	19,57 ± 0,99	14,47 ± 1,99	13,88 ± 1,03	13,90 ± 1,77
Jumlah fines (%)**	26,55	14,37	13,45	10,67
Kandungan lengas (%)**	0,11	0,44	0,33	0,33

Keterangan :

*) : Data merupakan rata-rata dari tiga kali pengukuran dengan simpangan bakunya

**) : Data merupakan satu kali pengukuran

5.3 Hasil Pemeriksaan Keseragaman Kadar Piroksikam Dalam Granul

5.3.1 Penentuan Panjang Gelombang Maksimum

Dari hasil penentuan diperoleh panjang gelombang maksimum piroksikam pada 334 nm. Kurva absorban versus panjang gelombang dapat dilihat pada lampiran 3.

5.3.2 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.

5.3.3 Pembuatan Kurva Baku Larutan Piroksikam Dalam Cairan Lambung Buatan Tanpa Pepsin

Kurva baku piroksikam dalam cairan lambung buatan tanpa pepsin pada panjang gelombang maksimum dapat dilihat pada lampiran 5.

Persamaan regresi yang diperoleh adalah $y = 0,07838x + 0,0049$ dengan koefisien korelasi $r = 0,99989$. Harga r yang didapat lebih besar dari r tabel (0,754) sehingga ada korelasi antara kadar dan absorban pada kadar 2 mg/l sampai 15 mg/l.

5.3.4 Pemeriksaan Keseragaman Kadar Piroksikam dalam Granul

Hasil pemeriksaan keseragaman kadar piroksikam dalam granul dapat dilihat pada tabel V.7 dan lampiran 6.

Tabel V.7 Hasil Pemeriksaan Keseragaman Kadar Piroksikam Dalam Granul

	Formula I	Formula II	Formula III	Formula IV
Kadar piroksikam (mg)	95,95 ± 0,76	97,00 ± 1,21	98,46 ± 1,30	96,77 ± 1,44
RSD (%)	0,79	1,24	1,32	1,49

Keterangan : Data merupakan rata-rata dari tiga kali pengukuran dengan simpangan bakunya

5.4 Hasil Pemeriksaan Mutu Fisik Tablet

Setelah granul dicetak menjadi tablet dilakukan pemeriksaan mutu fisik tablet yang meliputi pemeriksaan keseragaman tebal tablet, kekerasan, kerapuhan dan waktu hancur tablet. Hasil pemeriksaan dapat dilihat pada tabel V.8 dan lampiran 7.

Tabel V.8 Hasil Pemeriksaan Mutu Fisik Tablet

Pemeriksaan	Formula I	Formula II	Formula III	Formula IV
Tebal tablet (mm)*	2,90 ± 0,00	2,90 ± 0,00	2,90 ± 0,00	2,90 ± 0,00
Kekerasan tablet (kP)*	1,45 ± 0,28	3,44 ± 0,32	4,51 ± 0,22	5,23 ± 0,20
Kerapuhan tablet (%)**	1,13 ± 0,06	0,53 ± 0,02	0,51 ± 0,03	0,49 ± 0,02
Waktu hancur (detik)**	21,00 ± 2,00	39,33 ± 3,06	42,33 ± 3,06	46,33 ± 2,52

Keterangan :

- *) : Data merupakan rata-rata dari lima kali pengukuran dengan simpangan bakunya
 **) : Data merupakan rata-rata dari tiga kali pengukuran dengan simpangan bakunya

5.5 Hasil Pemeriksaan Keseragaman Kadar Piroksikam Dalam Tablet

Data hasil pemeriksaan keseragaman kadar piroksikam dalam tablet dapat dilihat pada tabel V.9 dan lampiran 8.

Tabel V.9 Hasil Pemeriksaan Keseragaman Kadar Piroksikam Dalam Tablet

Replikasi	Formula I		Formula II		Formula III		Formula IV	
	Kadar (mg)	Kadar (%)	Kadar (mg)	Kadar (%)	Kadar (mg)	Kadar (%)	Kadar (mg)	Kadar (%)
1	19,60	98,02	19,93	99,67	19,47	97,36	19,67	98,37
2	19,74	98,69	20,12	100,61	19,35	96,77	19,15	95,73
3	19,95	99,77	19,62	98,09	19,17	95,83	19,57	97,87
x	19,76	98,83	19,89	99,46	19,33	96,65	19,46	97,32
SD	0,18	0,88	0,25	1,27	0,15	0,77	0,28	1,40
RSD (%)	0,89	0,89	1,27	1,28	0,78	0,80	1,42	1,44

Keterangan : Data merupakan rata-rata dari tiga kali pengukuran

5.6 Hasil Uji Disolusi *Orally Disintegrating Tablet* Piroksikam

Jumlah persen terdisolusi piroksikam dalam waktu 45 menit dari berbagai formula dapat dilihat pada tabel V.10 dan lampiran 9. Kurva persen terdisolusi vs waktu dapat dilihat pada gambar 5.1.



BAB VI

PEMBAHASAN

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh perbedaan kadar polivinilpirolidon K-30 sebagai bahan pengikat terhadap mutu fisik dan laju disolusi *Orally Disintegrating Tablet* piroksikam.

Mula-mula dilakukan pemeriksaan kualitatif terhadap bahan aktif dan bahan tambahan yang digunakan. Hasil pemeriksaan yang diperoleh sesuai dengan persyaratan yang terdapat dalam pustaka.

Selanjutnya dilakukan proses pembuatan granul dengan metode granulasi basah. Sebelum granul ditambah dengan primogel dan magnesium stearat sebagai fase eksternal, terlebih dahulu dilakukan pengujian karakteristik granul tersebut yang meliputi pemeriksaan kecepatan alir, sudut diam, kandungan lengas dan jumlah fines untuk mengetahui bahwa granul yang dibuat sudah memenuhi persyaratan sehingga nantinya akan dihasilkan tablet dengan mutu fisik yang baik. Selain pengujian karakteristik, juga dilakukan pemeriksaan keseragaman kadar piroksikam dalam granul.

Pemeriksaan kecepatan alir dilakukan sebelum dan sesudah penambahan fase eksternal untuk mengetahui pengaruh penambahan fase eksternal terhadap kemampuan alir granul. Hasil pemeriksaan kecepatan alir sebelum penambahan fase eksternal berkisar antara 7,80-12,12 gram/detik dan hanya formula I yang memenuhi persyaratan pustaka yaitu lebih besar dari 10 gram/detik (Cartensen, 1977). Hal ini disebabkan karena tidak adanya penambahan bahan pengikat PVP K-30 pada formula I sehingga menurunkan kohesivitas serbuk dan menghasilkan kemampuan alir yang lebih baik. Setelah penambahan fase eksternal diperoleh harga kecepatan alir antara 10,21-11,29 gram/detik. Hasil ini menunjukkan bahwa semua formula memenuhi persyaratan kecepatan alir yang baik. Peningkatan kecepatan alir disebabkan karena penambahan primogel dan magnesium stearat dapat mengurangi friksi antara partikel-partikel serbuk sehingga dapat meningkatkan kemampuan alir serbuk.

Dari hasil pemeriksaan sudut diam diperoleh harga antara 20,69°-22,79° sebelum penambahan fase eksternal dan 13,88°-19,57° setelah penambahan fase

kadar piroksikam dalam granul menunjukkan keempat formula telah memenuhi persyaratan (95 %-105 %) dengan harga simpangan baku relatif kurang dari 6 % (Depkes RI, 1995).

Setelah pemeriksaan karakteristik granul dan keseragaman kadar piroksikam dalam granul, dilakukan pencampuran primogel dan magnesium stearat dengan granul tersebut untuk membentuk massa cetak tablet. Pencampuran tersebut dilakukan masing-masing selama 5 menit lalu granul ditimbang satu-persatu sesuai dengan bobot tablet pada masing-masing formula dan dicetak menjadi tablet dengan diameter 8 mm. Pencetakan tablet dilakukan secara manual dengan menggunakan alat hidrolik press dengan tekanan sebesar setengah ton. Selanjutnya dilakukan pemeriksaan keseragaman kadar piroksikam dalam tablet, uji mutu fisik dan uji disolusi tablet. Uji mutu fisik tablet meliputi pemeriksaan tebal tablet, kekerasan, kerapuhan dan waktu hancur tablet.

Pada pemeriksaan keseragaman kadar piroksikam dalam tablet diperoleh hasil 98,83 % untuk formula I; 99,46 % untuk formula II; 96,65 % untuk formula III dan 97,32 % untuk formula IV. Hasil ini menunjukkan keempat formula memenuhi persyaratan dengan harga simpangan baku relatif tidak lebih dari 6 % (Depkes RI, 1995). Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa piroksikam sudah terdistribusi merata dalam tablet.

Dari pemeriksaan keseragaman tebal tablet diperoleh hasil bahwa semua formula memiliki ketebalan yang sama yaitu 2,90 mm. Hal ini disebabkan karena variasi bobot tablet tidak terlalu besar sehingga tidak memberikan perbedaan yang bermakna pada tebal tablet.

Hasil pemeriksaan kekerasan tablet menunjukkan bahwa hanya formula I yang memenuhi persyaratan pustaka, kekerasan formula I adalah 1,45 kP. Sedangkan formula II, formula III dan formula IV memiliki kekerasan lebih dari 3 kP yaitu 3,44 kP untuk formula II; 4,51 kP untuk formula III; dan 5,23 kP untuk formula IV. Menurut pustaka, kekerasan *Orally Disintegrating Tablet* yang baik adalah berkisar antara 0,1-3 kP (Izza *et al*, 2004). Setelah dilakukan analisis statistik data kekerasan tablet diperoleh hasil terdapat perbedaan yang bermakna antar semua formula. Kekerasan tablet akan meningkat dengan meningkatnya konsentrasi PVP K-30 yang ditambahkan dalam formula. Hal ini disebabkan

karena konsentrasi PVP K-30 yang lebih besar akan meningkatkan daya ikat antar partikel serbuk sehingga akan menghasilkan tablet yang lebih keras.

Pada pemeriksaan kerapuhan tablet diperoleh hasil 1,13 % untuk formula I; 0,53 % untuk formula II; 0,51 % untuk formula III; dan 0,49 % untuk formula IV. Dari hasil ini dapat disimpulkan bahwa formula II, formula III dan formula IV memenuhi persyaratan yang tercantum dalam pustaka yaitu kerapuhan *Orally Disintegrating Tablet* tidak boleh lebih besar dari 1 % (Izza *et al*, 2004). Sedangkan formula I tidak memenuhi persyaratan. Hal ini juga berkaitan dengan tidak adanya penambahan bahan pengikat sehingga ikatan antar partikel serbuk kecil dan akhirnya akan menghasilkan tablet yang lebih rapuh. Bila dilihat hasil pemeriksaan jumlah fines, ada korelasi antara jumlah fines dengan kerapuhan tablet. Semakin banyak jumlah fines semakin besar kerapuhan tablet. Jumlah fines yang besar akan menurunkan kohesivitas serbuk sehingga tidak dapat membentuk granul yang baik. Hasil analisis statistik terhadap kerapuhan tablet menunjukkan terdapat perbedaan yang bermakna antara formula I dengan formula II, formula III dan formula IV tetapi tidak terdapat perbedaan bermakna antara formula II, formula III dan formula IV.

Dari pemeriksaan waktu hancur tablet diperoleh hasil 21 detik untuk formula I; 39,33 detik untuk formula II; 42,33 detik untuk formula III; dan 46,33 detik untuk formula IV. Semua formula memenuhi persyaratan waktu hancur *Orally Disintegrating Tablet* yang baik yaitu kurang dari 1 menit (Klankce, 2003). Hasil analisis statistik menunjukkan terdapat perbedaan yang bermakna antara formula I dengan formula II, formula III dan formula IV tetapi tidak terdapat perbedaan bermakna antara formula II, formula III dan formula IV. Waktu hancur tablet menjadi semakin lama dengan meningkatnya konsentrasi PVP K-30 yang digunakan dalam formula. Hal ini juga disebabkan karena ikatan antara partikel-partikel granul menjadi lebih kuat, akibatnya penetrasi cairan ke dalam tablet menjadi lebih sulit sehingga laju pembasahan tablet menjadi lebih lama. Dengan demikian tablet akan lebih lama hancur.

Pada pemeriksaan laju disolusi tablet diperoleh data jumlah persen terdisolusi piroksikam akan meningkat dengan meningkatnya konsentrasi bahan pengikat PVP K-30. Jumlah piroksikam yang terdisolusi pada waktu 45 menit

adalah 92,90 % untuk formula I; 95,59 % untuk formula II; 96,00 % untuk formula III dan 97,72 % untuk formula IV. Menurut pustaka, persyaratan laju disolusi piroksikam yaitu tidak kurang dari 75 % jumlah piroksikam yang tertera pada etiket larut dalam waktu 45 menit (The United States Pharmacopoeial Convention, 1995). Hasil ini menunjukkan keempat formula memenuhi persyaratan termasuk formula I yang tidak menggunakan bahan pengikat. Hal ini berkaitan dengan penggunaan superdisintegran primogel dalam formula. Primogel dapat mempercepat disintegrasi tablet sehingga akan meningkatkan juga laju disolusi tablet.

Dari hasil pemeriksaan laju disolusi juga diketahui bahwa efisiensi disolusi semakin meningkat dengan meningkatnya konsentrasi PVP K-30 yang digunakan dalam formula. Hasil ini tidak sesuai dengan hasil pemeriksaan waktu hancur yang menunjukkan bahwa semakin besar konsentrasi bahan pengikat semakin lama waktu hancur tablet sehingga seharusnya waktu yang dibutuhkan untuk terdisolusi juga semakin lama dan harga efisiensi disolusi semakin kecil. Hal ini disebabkan karena PVP K-30 memudahkan pembasahan dan dapat meningkatkan kelarutan piroksikam. Dengan demikian, makin besar konsentrasi PVP K-30, laju disolusinya juga meningkat. Hasil analisis statistik terhadap ED₄₅ menunjukkan ada perbedaan bermakna antara formula I dengan formula II, formula III dan formula IV tetapi tidak terdapat perbedaan bermakna antara formula II, formula III dan formula IV.

Dari pembahasan di atas, dapat disimpulkan bahwa formula II merupakan formula terbaik karena dengan konsentrasi PVP K-30 yang paling kecil (0,5 %) telah dapat menghasilkan mutu fisik dan laju disolusi tablet yang optimal. Walaupun kekerasan tablet yang dihasilkan oleh formula II tidak memenuhi persyaratan pustaka tetapi dengan kekerasan yang lebih besar akan menguntungkan pada saat pengemasan dan pengangkutan sediaan. Waktu hancur tablet pada formula II lebih cepat dari formula III dan formula IV. Kerapuhan, waktu hancur dan laju disolusi tablet pada formula II memenuhi persyaratan pustaka dan dari hasil analisis statistik diketahui bahwa tidak ada perbedaan yang bermakna antara formula II, formula III dan formula IV untuk kerapuhan, waktu hancur dan laju disolusi tablet.

BAB VII

KESIMPULAN DAN SARAN

7.1 KESIMPULAN

Dari hasil penelitian dapat disimpulkan sebagai berikut :

1. Peningkatan kadar PVP K-30 sebagai bahan pengikat akan meningkatkan kekerasan, menurunkan kerapuhan dan memperlama waktu hancur *Orally Disintegrating Tablet* piroksikam.
2. Peningkatan kadar PVP K-30 akan meningkatkan laju disolusi *Orally Disintegrating Tablet* piroksikam.
3. Penggunaan bahan pengikat PVP K-30 sebesar 0,5 % memberikan hasil yang optimal terhadap mutu fisik dan laju disolusi *Orally Disintegrating Tablet* piroksikam.

7.2 SARAN

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai stabilitas *Orally Disintegrating Tablet* yang dihasilkan dengan menggunakan bahan pengikat PVP K-30.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdou, H.M., 2000. Dissolution, *In* : Gennaro, A.R. (Ed.), **Remington : The Science and Practice of Pharmacy**, 20th Ed., Vol. 1, p. 593-594.
- Akina, 2005. **Frosta: Fast Melting Tablets**, <http://www.akinainc.com/frosta.htm>, 02-02-2005.
- Ansel, H.C., 1989. Introduction to Pharmaceutical Dosage Form, Terjemahan : Farida Ibrahim, **Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi**, Edisi ke-4, Jakarta : Universitas Indonesia Press, h. 118-124, 254-268.
- Bandelin, F.J., Shangraw, R.F., 1982. Compressed Tablets by Wet Granulation, *In* : Liebermann, H.A., Lachman, L. (Eds.), **Pharmaceutical Dosage Forms : Tablets**, Vol. 1, New York : Marcel Dekker, Inc., p. 205-209.
- Banker, G.S., Anderson, N.R., 1989. Tablet, *In* : Lachman, L., Liebermann, H.A., Kanig, J.L. (Eds.), **Teori dan Praktek Farmasi Industri**, Edisi ke-3, Vol. 2, Jakarta : Universitas Indonesia Press, h. 645, 647-648, 654, 660.
- Cartensen, J.T., 1977. **Pharmaceutics of Solid and Solid Dosage Forms**, New York : John Wiley and Son, p. 133.
- Chang, R.K., 2000. Fast Dissolving Tablet, **J. Pharm. Tech.**, http://www.findarticles.com/cf_dls/m0EEH/6_24/63500246/print.jhtml, 02-12-2002.
- Daniel, W.W., 1983, **Biostatistics A Foundation for Analysis in The Health Science**, 3rd Ed., New York : John Wiley and Son, p. 208-209, 502.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 1995. **Farmakope Indonesia**, Edisi IV, Jakarta : Departemen Kesehatan Republik Indonesia, h. 683, 1000.
- Dobetti, L., 2001. Fast Melting Tablets : Developments and Technologies, **J. Pharm. Tech.**, p. 44-48.
- Fessenden, R. J., Fessenden, J. S., 1982. Organic Chemistry, Terjemahan : Aloysius Hadyana Pudjaatmaka, **Kimia Organik**, Edisi ke-3, Jakarta : Erlangga, h. 318-325.
- Florey, K., 1986. **Analytical Profiles of Drug Substances**, Vol. 15, Orlando : Academic Press, Inc., p. 511-530.
- Ganiswara, S.G. (Ed.), 1995. **Farmakologi dan Terapi**, Edisi ke-4, Jakarta : Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, h. 219.

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

Izza, A., Khawla, A., Vincent, H., 2004. **Fast Dissolving Tablet**, http://www.pharmcast.com/Patents100/Yr2004/May2004/6733781_FastDissolving051104.htm, 11-05-2004.

Joshi, A.A., Duriez, X., 2004. Added Functionality Excipients : An Answer to Challenging Formulations, **Pharmaceutical Technology**, p. 12-17.

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

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

Kristensen, H.G., 1988. Binder, *In* : Swarbrick, J., Boylan, J.C. (Eds.), **Encyclopedia of Pharmaceutical Technology**, Vol. 1, New York : Marcel Dekker, Inc., p. 451-465.

Kuchekar, B.S., Badhan, A.C., Mahajan, H.S., 2003. **Mouth Dissolving Tablets : A Novel Drug Delivery System**, <http://www.indianpharma.org/pt/index.php/2003/6June/mouth.htm>, 15-08-2004.

Liebermann, H.A., Rankell, 1970. Drying, *In* : Lachman, L., Lieberman, H.A., Kanig, J.L. (Eds.), **The Theory and Practice of Industrial Pharmacy**, 2nd Ed., Philadelphia : Lea and Febriger, p. 29.

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

Martin, A., Swarbrick, J., Cammarata, A., 1993. Physical Pharmacy, Terjemahan : Yoshita, **Farmasi Fisik**, Edisi ke-3, Jilid ke-2, Jakarta : Universitas Indonesia Press, h. 845-846.

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

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

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

Ritchel, W. A., 1986. **Handbook of Basic Pharmacokinetics**, 3rd Edition, USA : Drug Intelligence Publications, Inc, p. 448.

Rowe, R.C., Sheskey, P.J., Weller, P.J., 2003. **Handbook of Pharmaceutical Excipients**, 4th Ed., London : The Pharmaceutical Press and The American Pharmaceutical Association, p. 373-376, 454-457, 508-509, 512, 581-583.

Rudnic, E.M., Schwartz, J.D., 2000. Oral Solid Dosage Forms, *In* : Gennaro, A.R. (Ed.), **Remington : The Science and Practice of Pharmacy**, 20th Ed., Vol. 2, p. 858-867.

SDBS, 2005. **Spectral Database for Organic Compound for SDBS**, <http://www.aist.go.jp/RIODB/SDBS>, 15-08-2005.

Shargel, L., Yu, A., 1999. **Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics**, 4th Ed., London : Prentice-Hall International, Inc., p. 131.

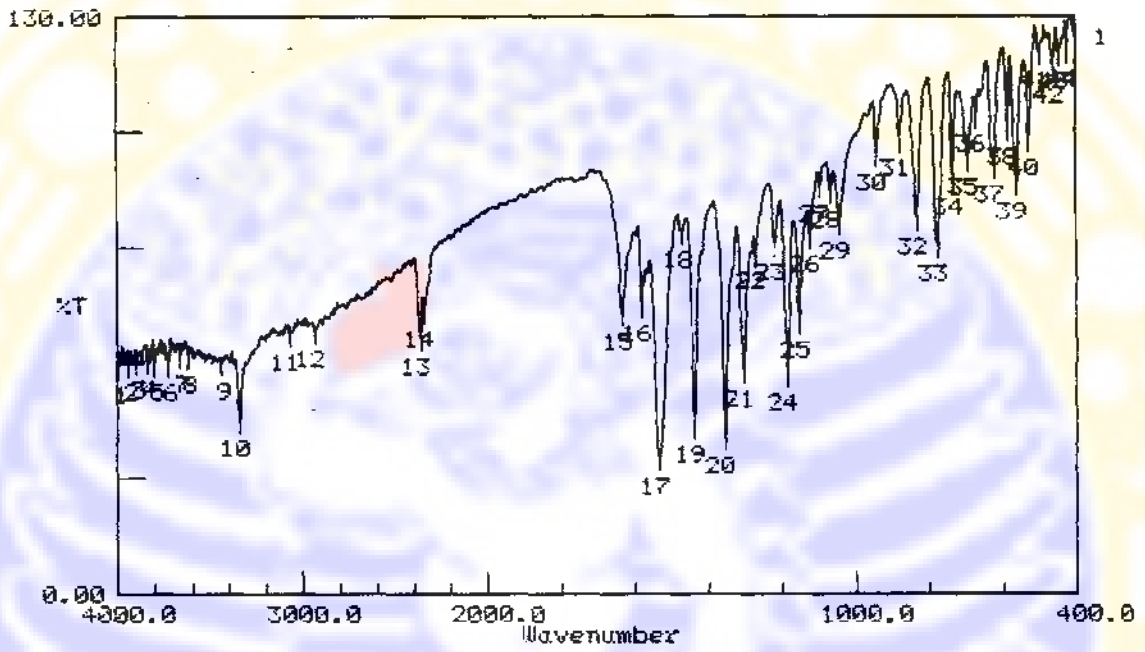
Sheth, B.B., Bandelin, F.J., Shangraw, R.F., 1986. Compressed Tablets, *In* : Lachman, L., Lieberman, H.A. (Eds.), **Pharmaceutical Dosage Forms : Tablets**, Vol. 1, New York : Marcel Dekker, Inc., p. 109-141.

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

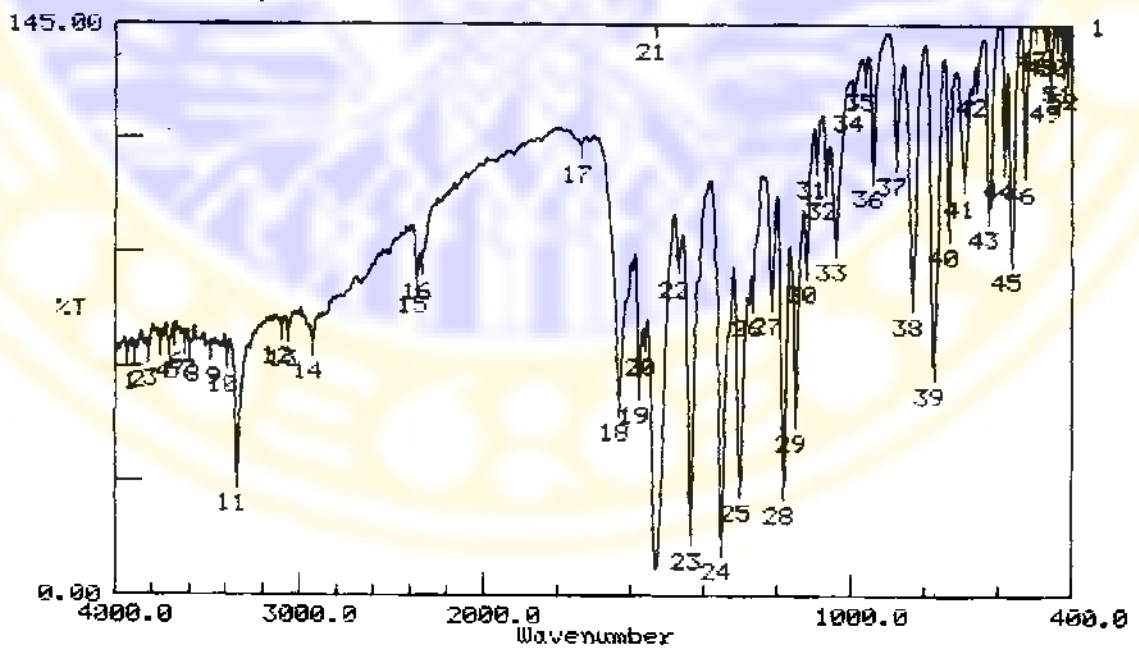
Wells, J.L., Aulton, M.E., 1988. Preformulation, *In* : Aulton, M.E., (Ed.), **Pharmaceuticals : The Sciences of Dosage Forms Design**, London : Churchill Livingstone, p. 247-248

LAMPIRAN 1 SPEKTRUM INFRA MERAH BAHAN PENELITIAN

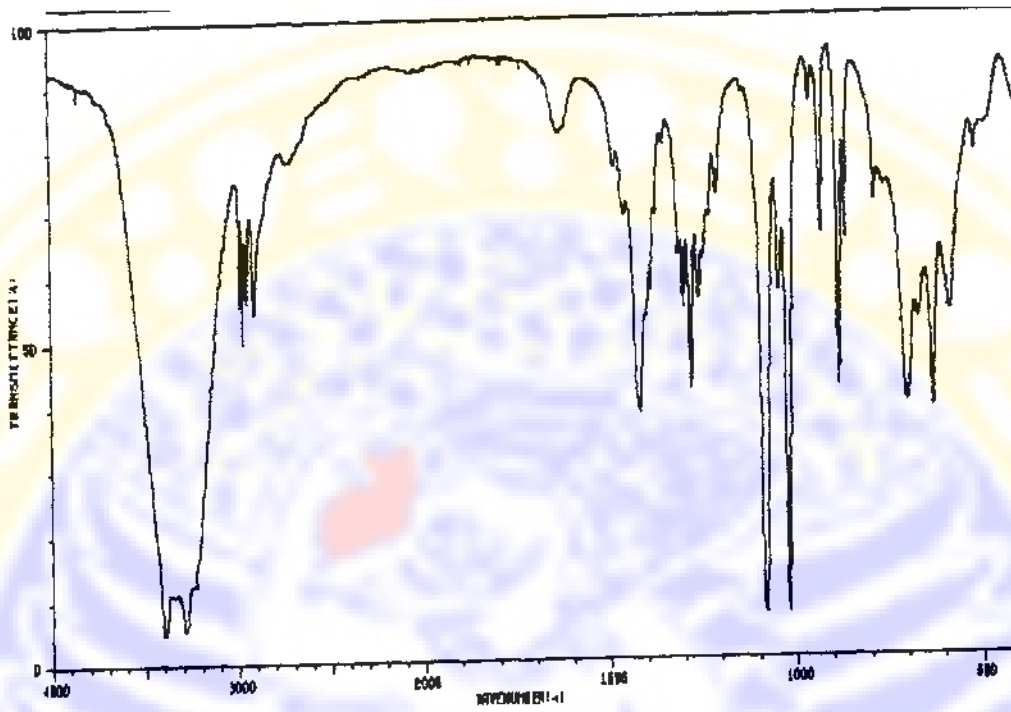
Spektrum Infra Merah Piroksikam BPF1



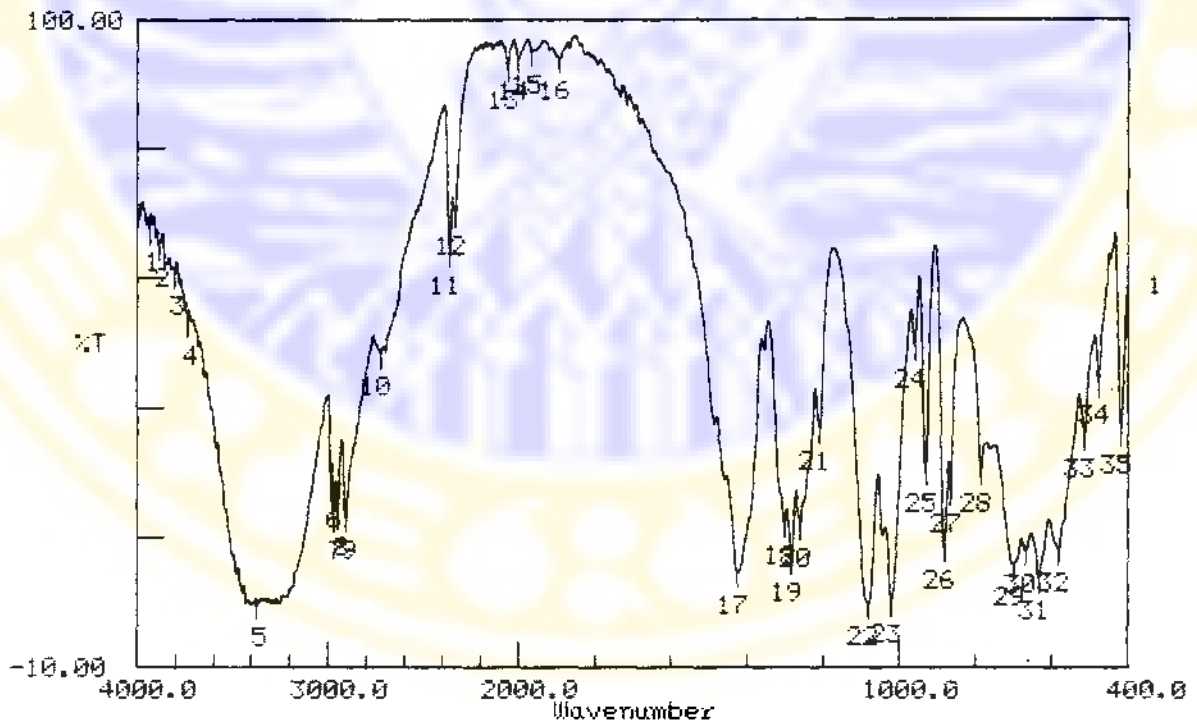
Spektrum Infra Merah Sampel



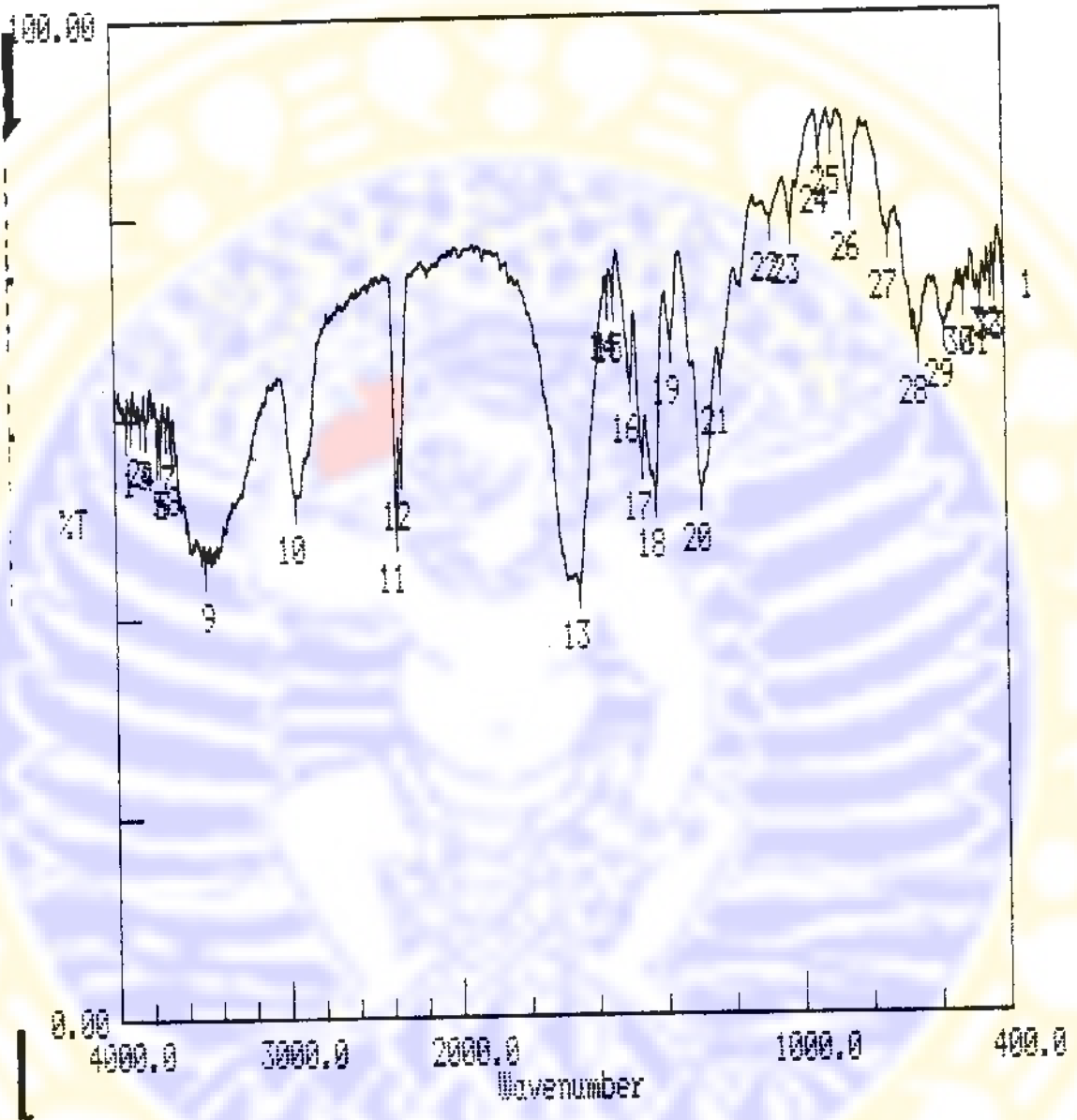
Spektrum Infra Merah Manitol Standard (SDBS, 2005)



Spektrum Infra Merah Manitol Sampel



Spektrum Infra Merah Polivinilpirolidon K-30 Sampel



LAMPIRAN 2**HASIL PEMERIKSAAN MUTU FISIK GRANUL****Hasil Pemeriksaan Kecepatan Alir Sebelum Ditambah Fase Eksternal**

No	Kecepatan Alir (gram/detik)			
	Formula I	Formula II	Formula III	Formula IV
1	11,49	9,17	7,63	8,85
2	12,20	8,33	7,63	8,48
3	12,66	8,70	8,13	8,06
Rata-rata	12,12	8,73	7,80	8,46
SD	0,59	0,42	0,29	0,40

Hasil Pemeriksaan Sudut Diam Sebelum Ditambah Fase Eksternal

No	Sudut Diam (°)			
	Formula I	Formula II	Formula III	Formula IV
1	21,80	24,78	21,80	21,80
2	20,14	21,80	21,80	21,80
3	20,14	21,80	21,80	21,80
Rata-rata	20,69	22,79	21,80	21,80
SD	0,96	1,72	0,00	0,00

Hasil Pemeriksaan Kecepatan Alir Sesudah Ditambah Fase Eksternal

No	Kecepatan Alir (gram/detik)			
	Formula I	Formula II	Formula III	Formula IV
1	9,90	11,90	11,76	10,87
2	10,53	11,11	9,09	10,20
3	10,20	10,87	10,31	9,71
Rata-rata	10,21	11,29	10,39	10,26
SD	0,32	0,54	1,34	0,58

Hasil Pemeriksaan Sudut Diam Sesudah Ditambah Fase Eksternal

No	Sudut Diam (°)			
	Formula I	Formula II	Formula III	Formula IV
1	20,14	12,88	13,83	12,88
2	18,43	13,83	12,88	12,88
3	20,14	16,70	14,93	15,94
Rata-rata	19,57	14,47	13,88	13,90
SD	0,99	1,99	1,03	1,77

Hasil Pemeriksaan Kandungan Lengas (%)

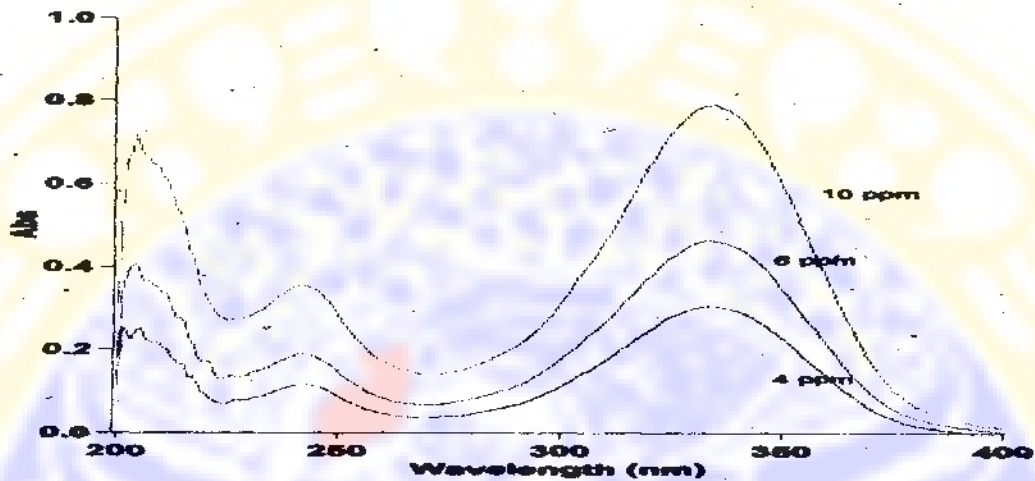
	Formula I	Formula II	Formula III	Formula IV
Kandungan lengas (%)	0,11	0,44	0,33	0,33

Hasil Pemeriksaan Jumlah Fines (%)

	Formula I	Formula II	Formula III	Formula IV
Jumlah fines (%)	26,55	14,37	13,45	10,67

LAMPIRAN 3

PANJANG GELOMBANG MAKSIMUM PIROKSIKAM

**Sample Name: 10 PPM**

Collection Time

21/04/05 21:33:10

Peak Table

Peak Type
Peak Threshold
Range

Maximum Peak
0.0000
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
Peak Threshold
Range

Maximum Peak
0.0000
400.04nm to 200.00nm

Wavelength (nm)	Abs
334.01	0.4634

Sample Name: 4 PPM

Collection Time

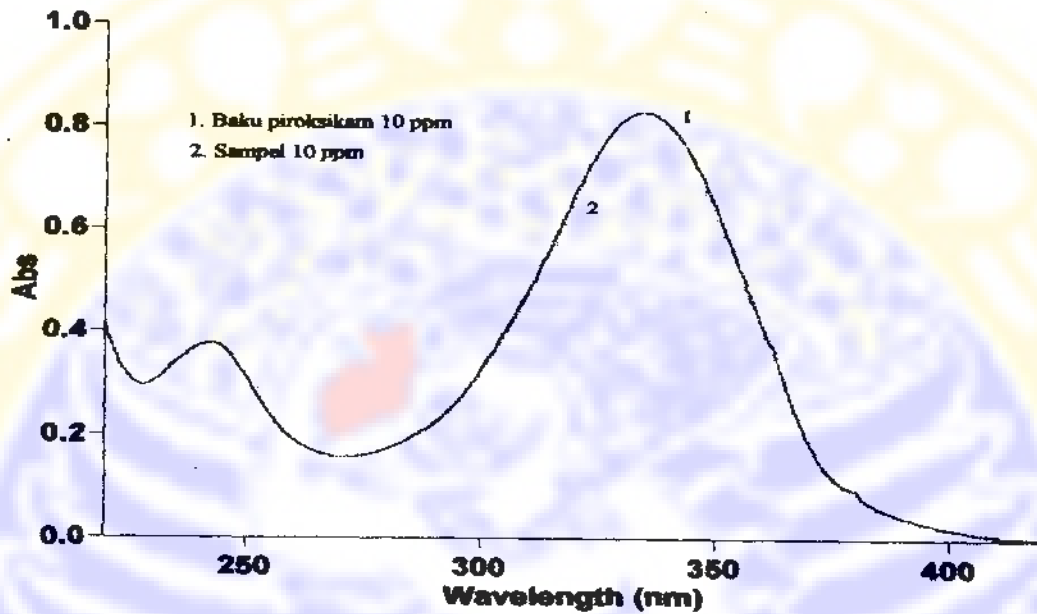
21/04/05 21:37:59

Peak Table

Peak Type
Peak Threshold
Range

Maximum Peak
0.0000
400.04nm to 200.00nm

Wavelength (nm)	Abs
333.07	0.3059

LAMPIRAN 4**HASIL PEMERIKSAAN PENGARUH BAHAN TAMBAHAN TERHADAP ABSORBAN PIROKSIKAM****Sample Name: BAKU PIROKSIKAM 10 PPM****Peak Table**

Peak Type	Maximum Peak
Peak Threshold	0.0000
Range	208.93nm to 490.93nm

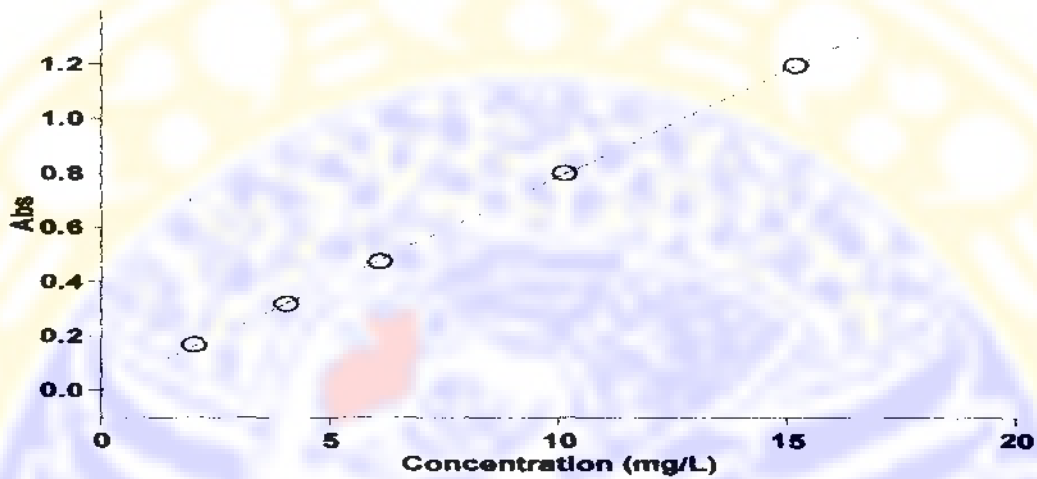
Wavelength (nm)	Abs
333.93	0.8280

Sample Name: SAMPEL 10 PPM**Peak Table**

Peak Type	Maximum Peak
Peak Threshold	0.0000
Range	208.93nm to 490.93nm

Wavelength (nm)	Abs
333.93	0.8056

LAMPIRAN 5
PERSAMAAN KURVA BAKU PIROKSIKAM DALAM CAIRAN
LAMBUNG BUATAN TANPA PEPSIN



Calibration

Collection time 21/04/05 22:09:24

Standard	Concentration mg/L	F	Mean	SD	%RSD	Readings
Std 1	2.03		0.1695	0.0003	0.16	0.1696
						0.1692
						0.1696
Std 2	4.05		0.3196	0.0002	0.05	0.3195
						0.3194
						0.3197
Std 3	6.08		0.4759	0.0011	0.24	0.4759
						0.4748
						0.4771
Std 4	10.13		0.8006	0.0008	0.09	0.8014
						0.8000
						0.8003
Std 5	15.19		1.1965	0.0023	0.19	1.1956
						1.1947
						1.1990
Std 6	20.26	N	1.5702			
Std 7	30.39	N	2.3169			

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

LAMPIRAN 6**HASIL PEMERIKSAAN KESERAGAMAN KADAR PIROKSIKAM
DALAM GRANUL**

Hasil Pemeriksaan Keseragaman Kadar Piroksikam dalam Granul Formula I

No.	Absorban	Kadar (mg/l)	Kadar (mg)	%
1	0,7545	9,56	19,13	95,64
2	0,7637	9,68	19,36	96,81
3	0,7526	9,54	19,08	95,39
Rata-rata			19,19	95,95
SD			0,15	0,76
RSD (%)			0,78	0,79

Hasil Pemeriksaan Keseragaman Kadar Piroksikam dalam Granul Formula II

No.	Absorban	Kadar (mg/l)	Kadar (mg)	%
1	0,7569	9,59	19,19	95,94
2	0,7631	9,67	19,35	96,73
3	0,7755	9,83	19,66	98,32
Rata-rata			19,40	97,00
SD			0,24	1,21
RSD (%)			1,23	1,25

Hasil Pemeriksaan Keseragaman Kadar Piroksikam dalam Granul Formula III

No.	Absorban	Kadar (mg/l)	Kadar (mg)	%
1	0,7650	9,70	19,40	96,98
2	0,7813	9,91	19,81	99,06
3	0,7836	9,93	19,87	99,35
Rata-rata			19,69	98,46
SD			0,26	1,29
RSD (%)			1,30	1,31

Hasil Pemeriksaan Keseragaman Kadar Piroksikam dalam Granul Formula IV

No.	Absorban	Kadar (mg/l)	Kadar (mg)	%
1	0,7621	9,66	19,32	96,61
2	0,7528	9,54	19,08	95,42
3	0,7752	9,83	19,66	98,28
Rata-rata			19,35	96,77
SD			0,29	1,44
RSD (%)			1,51	1,48

LAMPIRAN 7**HASIL PEMERIKSAAN MUTU FISIK *ORALLY DISINTEGRATING* TABLET PIROKSIKAM**

Hasil Pemeriksaan Tebal Tablet

No	Tebal Tablet (mm)			
	Formula I	Formula II	Formula III	Formula IV
1	2,90	2,90	2,90	2,90
2	2,90	2,90	2,90	2,90
3	2,90	2,90	2,90	2,90
4	2,90	2,90	2,90	2,90
5	2,90	2,90	2,90	2,90
Rata-rata	2,90	2,90	2,90	2,90
SD	0,00	0,00	0,00	0,00

Hasil Pemeriksaan Kekerasan Tablet

No	Kekerasan Tablet (kP)			
	Formula I	Formula II	Formula III	Formula IV
1	1,38	3,08	4,72	5,10
2	1,57	3,65	4,28	5,41
3	1,76	3,15	4,28	5,03
4	1,51	3,46	4,72	5,47
5	1,01	3,84	4,56	5,15
Rata-rata	1,45	3,44	4,51	5,23
SD	0,28	0,32	0,22	0,20

Hasil Pemeriksaan Kerapuhan Tablet

No	Kerapuhan Tablet (%)			
	Formula I	Formula II	Formula III	Formula IV
1	1,10	0,51	0,54	0,51
2	1,20	0,52	0,49	0,49
3	1,09	0,55	0,51	0,48
Rata-rata	1,13	0,53	0,51	0,49
SD	0,06	0,02	0,03	0,02

Hasil Pemeriksaan Waktu Hancur Tablet

No	Waktu Hancur (detik)			
	Formula I	Formula II	Formula III	Formula IV
1	19,00	36,00	39,00	44,00
2	21,00	40,00	43,00	46,00
3	23,00	42,00	45,00	49,00
Rata-rata	21,00	39,33	42,33	46,33
SD	2,00	3,06	3,06	2,52

LAMPIRAN 8**HASIL PEMERIKSAAN KESERAGAMAN KADAR PIROKSIKAM
DALAM TABLET**

Hasil Pemeriksaan Keseragaman Kadar Piroksikam dalam Tablet Formula I

No.	Absorban	Kadar (mg/l)	Kadar (mg)	%
1	0,7732	9,80	19,60	98,02
2	0,7784	9,87	19,74	98,69
3	0,7869	9,98	19,95	99,77
Rata-rata			19,76	98,83
SD			0,18	0,88
RSD (%)			0,89	0,89

Hasil Pemeriksaan Keseragaman Kadar Piroksikam dalam Tablet Formula II

No.	Absorban	Kadar (mg/l)	Kadar (mg)	%
1	0,7861	9,97	19,93	99,67
2	0,7935	10,06	20,12	100,61
3	0,7737	9,81	19,62	98,09
Rata-rata			19,89	99,46
SD			0,25	1,27
RSD (%)			1,27	1,28

Hasil Pemeriksaan Keseragaman Kadar Piroksikam dalam Tablet Formula III

No.	Absorban	Kadar (mg/l)	Kadar (mg)	%
1	0,7680	9,74	19,47	97,36
2	0,7634	9,68	19,35	96,77
3	0,7560	9,58	19,17	95,83
Rata-rata			19,33	96,65
SD			0,15	0,77
RSD (%)			0,78	0,80

Hasil Pemeriksaan Keseragaman Kadar Piroksikam dalam Tablet Formula IV

No.	Absorban	Kadar (mg/l)	Kadar (mg)	%
1	0,7759	9,84	19,67	98,37
2	0,7552	9,57	19,15	95,73
3	0,7720	9,79	19,57	97,87
Rata-rata			19,46	97,32
SD			0,28	1,40
RSD (%)			1,42	1,44

LAMPIRAN 9**HASIL UJI DISOLUSI ORALLY DISINTEGRATING TABLET PIROKSIKAM**

Hasil Uji Disolusi ODT Piroksikam Formula I

Waktu (menit)	1	2	3	% Rata-rata	SD	AUC-1	AUC-2	AUC-3
0	0	0	0					
5	39.12	35.12	39.63	37.96	2.47	97.8	87.8	99.1
10	72.59	69.11	68.27	69.99	2.29	279.3	260.6	269.8
15	77.14	87.12	83.27	82.51	5.03	374.3	390.6	378.9
20	83.48	91.47	86.46	87.14	4.04	401.6	446.5	424.3
30	88.04	95.61	89.89	91.18	3.95	857.6	935.4	881.8
45	88.98	96.59	93.12	92.90	3.81	1327.7	1441.5	1372.6
					AUC rata-rata	3338.2	3562.3	3426.3
					ED	74.18	79.16	76.14

Hasil Uji Disolusi ODT Piroksikam Formula II

Waktu (menit)	1	2	3	% Rata-rata	SD	AUC-1	AUC-2	AUC-3
0	0	0	0					
5	73.30	67.65	74.89	71.95	3.81	183.3	169.1	187.2
10	91.81	88.61	89.10	89.84	1.72	412.8	390.7	410.0
15	95.71	94.76	90.73	93.73	2.64	468.8	458.4	449.6
20	96.46	95.28	91.68	94.47	2.49	480.4	475.1	456.0
30	98.12	97.61	93.31	96.35	2.64	972.9	964.5	925.0
45	97.75	96.56	92.46	95.59	2.78	1469.0	1456.3	1393.3
					AUC rata-rata	3987.2	3914.0	3821.0
					ED	88.60	86.98	84.91

Hasil Uji Disolusi ODT Piroksikam Formula III

Waktu (menit)	1	2	3	% Rata-rata	SD	AUC-1	AUC-2	AUC-3
0	0	0	0					
5	72.63	77.06	74.26	74.65	2.24	181.6	192.7	185.7
10	90.96	94.48	90.51	91.98	2.17	409.0	428.9	411.9
15	93.79	97.79	95.20	95.59	2.03	461.9	480.7	464.3
20	94.31	97.87	93.16	95.11	2.46	470.3	489.2	470.9
30	94.36	98.64	94.37	95.79	2.47	943.4	982.6	937.7
45	95.11	98.71	94.18	96.00	2.39	1421.0	1480.1	1414.1
					AUC rata-rata	3887.1	4054.0	3884.5
					ED	86.38	90.09	86.32

Hasil Uji Disolusi ODT Piroksikam Formula IV

Waktu (menit)	1	2	3	% Rata-rata	SD	AUC-1	AUC-2	AUC-3
0	0	0	0					
5	67.15	76.54	71.22	71.64	4.71	167.9	191.4	178.1
10	93.15	92.23	92.43	92.60	0.48	400.8	421.9	409.1
15	98.98	94.36	96.87	96.74	2.31	480.3	466.5	473.3
20	99.90	94.88	98.10	97.63	2.54	497.2	473.1	487.4
30	100.03	95.63	98.17	97.94	2.21	999.7	952.6	981.4
45	99.69	95.92	97.55	97.72	1.89	1497.9	1436.6	1467.9
					AUC rata-rata	4043.7	3942.0	3997.1
					ED	89.86	87.60	88.82

LAMPIRAN 10**ANALISIS STATISTIK MUTU FISIK DAN LAJU DISOLUSI ORALLY
DISINTEGRATING TABLET PIROKSIKAM**

Kekerasan Tablet

Oneway**Descriptives**

kekerasan

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
1	5	1.4460	.27952	.12500	1.0989	1.7931	1.01	1.76
2	5	3.4360	.32331	.14459	3.0346	3.8374	3.08	3.84
3	5	4.5120	.22163	.09912	4.2368	4.7872	4.28	4.72
4	5	5.2320	.19575	.08754	4.9889	5.4751	5.03	5.47
Total	20	3.6565	1.48369	.33176	2.9621	4.3509	1.01	5.47

Test of Homogeneity of Variances

kekerasan

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
.508	3	16	.682

ANOVA

kekerasan

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	40.745	3	13.582	201.136	.000
Within Groups	1.080	16	.068		
Total	41.825	19			

Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

Dependent Variable: kekerasan

Tukey HSD

(I) formula	(J) formula	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
1	2	-1.99000*	.16435	.000	-2.4602	-1.5198
	3	-3.06600*	.16435	.000	-3.5362	-2.5958
	4	-3.78600*	.16435	.000	-4.2562	-3.3158
2	1	1.99000*	.16435	.000	1.5198	2.4602
	3	-1.07600*	.16435	.000	-1.5462	-.6058
	4	-1.79600*	.16435	.000	-2.2662	-1.3258
3	1	3.06600*	.16435	.000	2.5958	3.5362
	2	1.07600*	.16435	.000	.6058	1.5462
	4	-.72000*	.16435	.002	-1.1902	-.2498
4	1	3.78600*	.16435	.000	3.3158	4.2562
	2	1.79600*	.16435	.000	1.3258	2.2662
	3	.72000*	.16435	.002	.2498	1.1902

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

Homogeneous Subsets

kekerasan

Tukey HSD^a

formula	N	Subset for alpha = .05			
		1	2	3	4
1	5	1.4460			
2	5		3.4360		
3	5			4.5120	
4	5				5.2320
Sig.		1.000	1.000	1.000	1.000

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 5.000.

Kerapuhan Tablet

Oneway

Descriptives

kerapuhan

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
1	3	1.1300	.06083	.03512	.9789	1.2811	1.09	1.20
2	3	.5267	.02082	.01202	.4750	.5784	.51	.55
3	3	.5133	.02517	.01453	.4508	.5758	.49	.54
4	3	.4933	.01528	.00882	.4554	.5313	.48	.51
Total	12	.6658	.28179	.08135	.4868	.8449	.48	1.20

Test of Homogeneity of Variances

kerapuhan

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
4.410	3	8	.041

ANOVA

kerapuhan

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	.863	3	.288	230.264	.000
Within Groups	.010	8	.001		
Total	.873	11			

Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

Dependent Variable: kerapuhan

Tukey HSD

(I) formula	(J) formula	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
1	2	.60333*	.02887	.000	.5109	.6958
	3	.61667*	.02887	.000	.5242	.7091
	4	.63667*	.02887	.000	.5442	.7291
2	1	-.60333*	.02887	.000	-.6958	-.5109
	3	.01333	.02887	.965	-.0791	.1058
	4	.03333	.02887	.669	-.0591	.1258
3	1	-.61667*	.02887	.000	-.7091	-.5242
	2	-.01333	.02887	.965	-.1058	.0791
	4	.02000	.02887	.897	-.0724	.1124
4	1	-.63667*	.02887	.000	-.7291	-.5442
	2	-.03333	.02887	.669	-.1258	.0591
	3	-.02000	.02887	.897	-.1124	.0724

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

Homogeneous Subsets

kerapuhan

Tukey HSD^a

formula	N	Subset for alpha = .05	
		1	2
4	3	.4933	
3	3	.5133	
2	3	.5267	
1	3		1.1300
Sig.		.669	1.000

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 3.000.

Waktu Hancur Tablet

Oneway

Descriptives

wkthncr

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
1	3	21.0000	2.00000	1.15470	16.0317	25.9683	19.00	23.00
2	3	39.3333	3.05505	1.76383	31.7442	46.9225	36.00	42.00
3	3	42.3333	3.05505	1.76383	34.7442	49.9225	39.00	45.00
4	3	46.3333	2.51661	1.45297	40.0817	52.5849	44.00	49.00
Total	12	37.2500	10.39340	3.00032	30.6463	43.8537	19.00	49.00

Test of Homogeneity of Variances

wkthncr

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
.321	3	8	.811

ANOVA

wkthncr

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	1130.250	3	376.750	51.966	.000
Within Groups	58.000	8	7.250		
Total	1188.250	11			

Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

Dependent Variable: wkthncr
Tukey HSD

(I) formula	(J) formula	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
1	2	-18.33333*	2.19848	.000	-25.3737	-11.2930
	3	-21.33333*	2.19848	.000	-28.3737	-14.2930
	4	-25.33333*	2.19848	.000	-32.3737	-18.2930
2	1	18.33333*	2.19848	.000	11.2930	25.3737
	3	-3.00000	2.19848	.552	-10.0403	4.0403
	4	-7.00000	2.19848	.051	-14.0403	.0403
3	1	21.33333*	2.19848	.000	14.2930	28.3737
	2	3.00000	2.19848	.552	-4.0403	10.0403
	4	-4.00000	2.19848	.332	-11.0403	3.0403
4	1	25.33333*	2.19848	.000	18.2930	32.3737
	2	7.00000	2.19848	.051	-.0403	14.0403
	3	4.00000	2.19848	.332	-3.0403	11.0403

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

Homogeneous Subsets

wkthncr

Tukey HSD^a

formula	N	Subset for alpha = .05	
		1	2
1	3	21.0000	
2	3		39.3333
3	3		42.3333
4	3		46.3333
Sig.		1.000	.051

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 3.000.

Efisiensi Disolusi

Oneway

Descriptives

ED

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
1	3	76.4933	2.50873	1.44842	70.2613	82.7254	74.18	79.16
2	3	86.8300	1.84957	1.06785	82.2354	91.4246	84.91	88.60
3	3	87.5967	2.15950	1.24679	82.2322	92.9612	86.32	90.09
4	3	88.7600	1.13119	.65310	85.9500	91.5700	87.60	89.86
Total	12	84.9200	5.40216	1.55947	81.4876	88.3524	74.18	90.09

Test of Homogeneity of Variances

ED

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
.721	3	8	.567

ANOVA

ED

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	289.701	3	96.567	24.670	.000
Within Groups	31.315	8	3.914		
Total	321.016	11			

Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

Dependent Variable: ED

Tukey HSD

(I) FORMULA	(J) FORMULA	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
1	2	-10.33667*	1.61543	.001	-15.5098	-5.1635
	3	-11.10333*	1.61543	.001	-16.2765	-5.9302
	4	-12.26667*	1.61543	.000	-17.4398	-7.0935
2	1	10.33667*	1.61543	.001	5.1635	15.5098
	3	-.76667	1.61543	.963	-5.9398	4.4065
	4	-1.93000	1.61543	.647	-7.1032	3.2432
3	1	11.10333*	1.61543	.001	5.9302	16.2765
	2	.76667	1.61543	.963	-4.4065	5.9398
	4	-1.16333	1.61543	.886	-6.3365	4.0098
4	1	12.26667*	1.61543	.000	7.0935	17.4398
	2	1.93000	1.61543	.647	-3.2432	7.1032
	3	1.16333	1.61543	.886	-4.0098	6.3365

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

Homogeneous Subsets

ED

Tukey HSD^a

FORMULA	N	Subset for alpha = .05	
		1	2
1	3	76.4933	
2	3		86.8300
3	3		87.5967
4	3		88.7600
Sig.		1.000	.647

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 3.000.

LAMPIRAN 11**SERTIFIKAT ANALISIS BAHAN PENELITIAN**

Sertifikat Analisis Piroksikam BPFJ



*ASEAN TECHNICAL COOPERATION IN PHARMACEUTICALS
Programme on ASEAN Reference Substances*

Certificate of Analysis

PIROXICAM**ASEAN Reference Substances**

Control No. 1197098

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 Λ (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 $C_{13}H_{11}N_3O_4S$, 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°.

Sertifikat Analisis Piroksikam Sampel

kimia farma

LAPORAN ANALISA BAHAN BAKU

Bandung

Nama Bahan Baku PIROXIKAMINAT	No. Batch Exp. Date	PRY2004018M 08/2007	Kode Tgl. Berlaku	F-SS-BB-00197M 31 Juli 2003
No. Dokumen 3012125	Supplier CaleoReefar-Italy	Lot Masaunara	Jumlah Pemeriksaan	200 kg Rina RS
LA 840743	Tgl. Sampel 08-12-2004	Tgl. Selesai 08-12-2004	No. BTBS	340748
No. SP P43060358				

NO	PEMERIKSAAN	PERSYARATAN	PUSTAKA
1	Pemerian (R)	Serbuk hampir putih atau colorless 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	Solubilitas	Sangat sukar larut dalam air, asam encer dan sebagian besar pelarut organik; sukar larut dalam standar dan larutan alkali	Sesuai
4	Logam Berat	Tidak lebih dari 50 µg	Sesuai
5	Sisa Tinjaan	Tidak lebih dari 0,01%	0,13%
6	Kadar Air (R)	Tidak lebih dari 0,5%	0,12%
7	Kadar (R)	97,0% - 100,0% (dry basis) kering	100,33%

Pustaka : FHV 1995 USP 25, Suplemen 2

Kesimpulan : Memenuhi syarat

Bandung, 8 Desember 2004

Penanggung Jawab :

MCA-QC

(Drs. Abdul Manan)

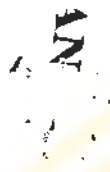
AMLP

(Drs. Nima S Nasution)

Halaman : 1 dari 1

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

Sertifikat Analisis Manitol



ROQUETTE

LC 1 EEJ5

CERTIFICATE OF ANALYSIS/QUALITY

PAGE 1

PT SIGMA HUSADA

JALAN DAAN KOGOT KM 17

JAKARTA 11840

INDONESIA

PEARLITOL 160 C MANNITOL

CUSTOMER.... SIGMA HUSADA/INDONES

450001 D

INVOICE..... U6Q38R1
 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 BEJ5

CERTIFICATE OF ANALYSIS/QUALITY

PAGE 2

PT SIGMA HUSADA

JALAN DAAN MOGOT KM 17

JAKARTA 11040

INDONESIA

PEARLITOL 160 C MANNITOL

CUSTOMER.... SIGMA HUSADA/INDONES

45Q001 D

INVOICE..... U6Q30R1
 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

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
MALITOL	%	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

450001 D

INVOICE..... U6Q38R1
 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

Sertifikat Analisis Polivinilpirolidon K-30

BASF Corporation

BASF

CERTIFICATE OF ANALYSIS

POLYVINYLPIRROLIDONE

KOLLIDON® 30

Article: 55087337 (550241-0002)

Lot Number	ABL No.	Car/Truck No.	Customer Order No.	Release No.
G40376PT0				

Date of Analysis: Feb. 11, 2004

Date of Manufacturing: Within 10 days from the date of analysis.

A representative sample was taken from the above mentioned batch and this was analyzed in accordance with the monographs "Povidone" listed in the current USP, Ph. Eur and JP.

Test	Result	Unit	Specification
Identification A, B & C	CONFORMS		Conforms
Water	2.4	%	5.0 max.
pH (5% in water)	3.6		3.0-5.0
Vinylpyrrolidone (USP)	<0.2	%	0.2 max.
Vinylpyrrolidone (HPLC)	<1	ppm	10 max.
Residue on ignition	<0.1	%	0.1 max.
Nitrogen content	12.4	%	11.5-12.8
Aldehyde	222	ppm	500 max.
Lead	<10	ppm	10 max.
Heavy Metals	<10	ppm	10 max.
Appearance of solution (5% in water)	CONFORMS		Conforms
K-Value	30.4		27.0-32.1
Hydrazine	<1	ppm	1 max.
Peroxide	59	ppm	400 max.
Pyrrolidone	1	%	3 max.
Microbiolog. Status	CONFORMS		Conforms
Only class III solvents are likely to be present	below < 0.5	%	below < 0.5

It is hereby certified that the product meets the current specifications for Povidone USP, Polyvidonum Ph. Eur and Povidone JP.

Kollidon® is the BASF registered trademark name for Povidone.

James Wang, GR 2/16/04

Quality Assurance Chemist
(225) 339-2146

James Wang 2/17/04

P.O. Box 457, 8404 Fever Road, Calmar, Louisiana 70734-0457 (225) 473-9891

Sertifikat Analisis Primogel

Certificate of analysis

Page 1/2

Issue date
16.12.2004
Purchase order
003/SDP/70/DMS/04
Delivery item
00261815 000010 000052
Order item
224638 000010
Total quantity item
4.800 KG

PT. Kharisma Brain Parade
5-7th Fl. Mega Griya Building,
Jl. Letjen Mulyono H.Y. Pav. 10
12610 JAKARTA
INDONESIA

Material:

Primogel

Drug with polyethylene inserted 50 kg net.

Sodium starch glycolate Type 2, SP/USP/SP, DKS, EP and JPS.

Description: Free flowing white powder free from foreign particles.

Identification: test SP, USP and JPS are positive.

Organic volatile impurities as mentioned in the standard -USP- of the USP are not being used.

Lot: 10202769

Quantity: 4.800 KG

Manufacture date: 11.2004

Expiry date: 10.2007

Characteristic	Unit	SPECIFICATION		Value
		Lower Limit	Upper Limit	
Moisture	%	0,0	6,0	5,0
pH	n/a	5,5	7,5	6,2
Sodium, chemically linked	%	2,8	4,2	3,3
Heavy metals as lead (20mg/kg)				Passes test
Particle size (D50)	µm	95,0		98,2
Iron	mg/kg		20	5
Sodiumchloride	%		5,5	2,2
Alcohol soluble material	%		15,0	6,6
Sodiumglycolate	%		2,0	0,4
Appearance of solution				Passes test
Total aerobic ms. count	cfu/g		100	15
Yeasts	cfu/g		20	10
Moulds	cfu/g		20	10
Staphylococcus aureus in 10 g				negative
Pseudomonas aeruginosa in 10 g				negative
Escherichia coli in 10 g				negative
Salmonella in 10 g				negative
Candida albicans 10 g				negative
Enterobacteriaceae 10g				negative

LAMPIRAN 12

TABEL HARGA r (Ritchel, 1986)

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	.286	.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	.086	.115
23	.396	.505	1000	.062	.081

LAMPIRAN 13

TABEL HARGA F (Daniel, 1983)

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	4.48	3.61	3.24	3.01	2.85	2.74	2.66	2.59	2.54
17	4.43	3.57	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	2.13
60	4.00	3.15	2.76	2.53	2.37	2.25	2.17	2.10	2.04
100	3.97	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