

1. TABLETING

ADLN Perpustakaan Universitas Airlangga

2. PIROKSIKAM

# SKRIPSI

ALVIA

## PENGARUH KADAR HPMC 2910 3 CPS SEBAGAI PENGIKAT TERHADAP MUTU FISIK DAN LAJU DISOLUSI *ORALLY DISINTEGRATING TABLET* PIROKSIKAM

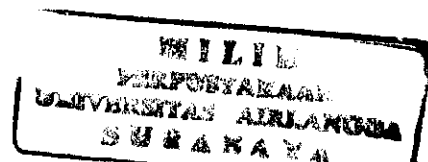


FF 52/06

ALV

P

FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS AIRLANGGA  
BAGIAN FARMASETIKA  
SURABAYA  
2005



**Lembar Pengesahan**

**PENGARUH KADAR HPMC 2910 3 CPS 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**

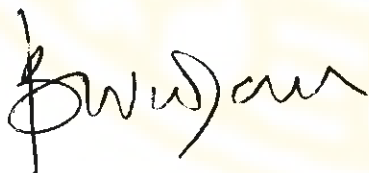
**2005**

**Oleh :**

**ALVIA  
050112456**

**Disetujui oleh:**

**Pembimbing Utama**



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

**NIP. 130809081**

**Pembimbing Serta**



**Dwi Setyawan, SSi., M.Si., Apt.**

**NIP. 132170740**

*Tuhanku...*

*Bicaralah padaku bila aku kesepian*

*Bisikkanlah dukungan-Mu bila aku dirudung kecemasan*

*Dengarkanlah suaraku bila aku jatuh*

*Sudilah menjadi penghiburan dalam perjalanan*

*Tempat bernaung di waktu panas*

*Tempat berteduh di kala hujan*

*Tongkat penuntun dalam kelelahan*

*Dan penolong dalam bahaya*



*... dan bulat gelap terjadi tepat sebelum fajar merekah*

## KATA PENGANTAR

Dengan nama Allah SWT saya panjatkan “Syukur Alhamdulillah” atas segala nikmat dhoir batin baik yang menyenangkan ataupun tidak menyenangkan yang telah diberikan, sehingga saya dapat menyelesaikan skripsi saya yang berjudul :

**”PENGARUH KADAR HPMC 2910 3 CPS SEBAGAI PENGIKAT TERHADAP MUTU FISIK dan LAJU DISOLUSI *ORALLY DISINTEGRATING TABLET* PIROKSIKAM”** guna memenuhi syarat untuk mencapai gelar sarjana Farmasi pada Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.

Saya juga ingin mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada berbagai pihak yang telah banyak membantu pekerjaan dan penyusunan, sehingga terselesaikannya tugas akhir ini. Perkenankanlah saya mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Bapak Bambang Widjaja dan Bapak Dwi Setyawan, selaku pembimbing utama dan pembimbing serta, yang selalu bersedia menyisihkan waktu untuk membimbing dan mengarahkan saya dalam penyelesaian skripsi ini.
2. Ibu Esti Hendradi dan Bapak Sugiyartono, selaku dosen penguji yang telah banyak memberikan masukan dan saran demi kesempurnaan penulisan naskah skripsi ini.
3. Ibu Rully Susilowati, selaku dosen wali yang telah banyak memberi dukungan serta nasehat selama menempuh perkuliahan.
4. Pak Har, Pak Pri dan Pak Iwan yang telah memberikan fasilitas lab untuk penyelesaian skripsi ini dan untuk kesetiannya menemani meskipun hanya sampai sore.
5. Ibuku Rukiyani dan Bapakku Abdul Muchyi, dengan seluruh pengorbanannya baik moril maupun materi. Terima kasih atas setiap maaf yang diberikan di setiap kekhilafan.
6. Mami dan Papi, dengan segala kebaikan terduga berupa doa, dan segala kebaikan tak terduga berupa perhatian dan pengertian, yang telah diberikan kepada saya.

7. Kiky, Maik, dll, yang senantiasa hadir di keseharianku. Terima kasih untuk doa “Salamun“ yang dipanjatkan selama aku ujian proposal dan ujian skripsi. Kamu berarti banget.
8. Saudara-saudara dekat Leira, Zaky, Meme, Velayati, Iwak, yang selalu ada untuk saling melengkapi.
9. Teman-teman se-oven ”Piroks Mania“, Ana-anong yang selalu bikin repot tiap malem (aku bukanlah Arfanmu), Lina-linong yang saking cintanya jadi ikutan penelitian HPMC, Anita Carascalao yang super hemat sampe ngirit berat badannya juga, Heni-hendrong yang seksi karena sering nutuki gamping, Ifa-manieszst sekalee... sampe bikin sakit gigi ngeliatnya, Rina yang tetep setia jadi jojoba (jomblo-jomlbo babahno), dan Raka-Andi yang suka sekali cewek cantik biarpun dirinya ga cakep (blsss...), aku akan selalu ingat saat-saat kalian mengurungku dan menyebutku ”gorila coklat” yang manis, baik hati, berbudi luhur, dan tidak sombong (tapi pelit). Kalian sungguh orang-orang yang aneh.
10. Teman-teman Farmasi angkatan 2001, Nur Suci buat anovanya dan catatan2 lain, sangat membantu banget..nget..nget..nget.
11. Warung tempe penyet Cak Iwan yang telah mengisi kekosonganku selama lapar, dan Rental Komik Asterix yang telah mengisi kebosananku dengan cerita2 lucunya. Dandoh akan setia menjadi pelangganmu.
12. Dan semua pihak yang telah banyak membantu dalam penyelesaian skripsi ini yang tidak bisa saya sebutkan satu-persatu.

Semoga semua bantuan tulus yang diberikan diterima di sisi Allah SWT. Dan mudah-mudahan skripsi yang banyak kekurangan ini dapat bermanfaat bagi kemajuan ilmu kefarmasian dan almamater tercinta Fakultas Farmasi Universitas Airlangga

Surabaya, September 2005

Penyusun



## RINGKASAN

Telah dilakukan penelitian tentang pengaruh peningkatan kadar bahan pengikat HPMC 2910 3 cps terhadap mutu fisik dan laju disolusi ODT piroksikam yang dibuat secara granulasi basah. Komposisi bahan aktif dan bahan tambahan dibuat sama untuk setiap tablet, yaitu piroksikam 20 mg, manitol 120 mg, primogel 24,85 mg, dan Mg stearat 0,83 mg, kecuali bahan pengikat HPMC 2910 3 cps, pada F1 0,5%, F2 1%, F3 1,5% dari masing-masing bobot tablet.

Pemeriksaan mutu fisik granul yang dilakukan meliputi jumlah fines, kecepatan alir dan sudut diam, dan kandungan lengas. Granul yang telah diuji dan memberikan mutu fisik yang baik kemudian dibuat massa tablet dengan menambahkan primogel dan Mg stearat. Tablet berdiameter 8 mm, dicetak satu per satu dengan alat hidrolis press dengan tekanan setengah ton. Tablet yang dihasilkan kemudian dilakukan pemeriksaan mutu fisik meliputi tebal tablet, kekerasan, kerapuhan, waktu hancur dan laju disolusinya.

Hasil pemeriksaan kekerasan tablet diperoleh harga F1 1,93 kP, F2 2,33 kP, F3 2,93 kP dan F4 4,32 kP. Hasil pemeriksaan kerapuhan tablet diperoleh harga F1 1,19%, F2 0,78%, F3 0,71% dan F4 0,67%. Hasil pemeriksaan waktu hancur tablet diperoleh harga F1 24,33 detik, F2 44,33 detik, F3 44,67 detik dan F4 52,67 detik. Dari hasil tersebut diketahui bahwa F1 tidak memenuhi persyaratan kerapuhan, sehingga hanya F2, F3 dan F4 yang memenuhi persyaratan mutu fisik dan laju disolusi untuk ODT piroksikam.

Hasil analisis statistik mutu fisik dan laju disolusi F2, F3 dan F4 pada derajat kepercayaan 95% menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna pada harga kerapuhan, waktu hancur dan laju disolusi tablet, kecuali pada kekerasan tablet antar tiap formula menunjukkan perbedaan bermakna. Semakin besar kadar bahan pengikat HPMC 2910 3 cps yang digunakan dalam formula, semakin meningkat pula nilai kekerasannya.

Dari hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa ODT piroksikam dengan penggunaan bahan pengikat HPMC 2910 3 cps sebesar 0,5% memberikan mutu fisik dan laju disolusi yang paling baik.

## ABSTRACT

Recent developments in technology have presented viable dosage alternatives for patients who may have difficulty swallowing conventional tablets or liquids. For example geriatric and pediatric who may have difficulty swallowing them. The alternatives dosage form is called Orally Disintegrating Tablet (ODT). Orally Disintegrating Tablet have presented alternative tablets that easily disintegrate or dissolve in saliva, within a few seconds without the need of water. A Research then carried out to observe the impact of added functionality HPMC 2910 3 cps as binding agent in various amount to orally disintegrating tablet physical characteristics and dissolution rate of Piroxicam that have been granulated using wet granulation method. Different concentrations of HPMC 2910 3 cps of 0,5%, 1% and 1,5% were used various amount of binder is to observe the significant difference in both physical characteristics including hardness, friability value, disintegration time and dissolution rate. After physical characteristics and dissolution testing conducted, the result was analysed by statistic programme of SPSS 11.5 using one way analysis of variance in 95% confidence interval. From this research it could be concluded that was addition of HPMC 2910 3 cps as binder in the amount of 0,5% is constituted the optimal formula.

**Keywords :** Orally Disintegrating Tablet, Piroxicam, Binder, HPMC 2910 3 cps.

## DAFTAR ISI

DAFTAR ISI	Halaman
DAFTAR TABEL .....	ix
DAFTAR GAMBAR .....	x
DAFTAR LAMPIRAN .....	xi
<b>BAB I PENDAHULUAN</b>	
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	3
1.3 Tujuan Penelitian .....	4
1.4 Hipotesis .....	4
1.5 Manfaat Penelitian .....	4
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b>	
2.1 <i>Orally Disintegrating Tablet</i> .....	5
2.2 Granulasi Basah .....	7
2.3 Bahan Pengikat .....	7
2.4 Karakteristik Granul	
2.4.1 Jumlah Fines .....	8
2.4.2 Kecepatan Alir dan Sudut Diam .....	8
2.4.3 Kandungan Lengas .....	9
2.5 Mutu Fisik Tablet	
2.5.1 Kekerasan Tablet .....	10
2.5.2 Kerapuhan Tablet .....	10
2.5.3 Waktu hancur Tablet .....	10
2.6 Disolusi	
2.6.1 Disolusi .....	11
2.6.2 Efisiensi Disolusi .....	12
2.7 Bahan Penelitian	
2.7.1 Piroksikam .....	13
2.7.2 Manitol .....	14
2.7.3 HPMC 2910 3 cps .....	15
2.7.4 Primogel .....	16



2.7.5 Magnesium stearat .....	17
<b>BAB III KERANGKA KONSEPTUAL .....</b>	<b>18</b>
<b>BAB IV BAHAN, ALAT DAN METODE PENELITIAN</b>	
4.1 Bahan Penelitian .....	20
4.2 Alat Penelitian .....	20
4.3 Metode Penelitian	
4.3.1 Pemeriksaan Kualitatif Bahan Baku .....	20
4.3.2 Rancangan Formula.....	22
4.3.3 Pembuatan Tablet .....	22
4.3.4 Pemeriksaan Mutu Granul .....	23
4.3.5 Pemeriksaan Mutu Fisik Tablet .....	27
4.3.6 Keseragaman Kadar Piroksikam dalam Tablet .....	28
4.3.7 Uji Disolusi .....	28
4.4 Analisis Statistik .....	29
<b>BAB V HASIL PENELITIAN</b>	
5.1 Hasil Pemeriksaan Bahan Baku .....	31
5.2 Hasil Pemeriksaan Mutu Fisik Granul .....	33
5.3 Hasil Pemeriksaan Keseragaman Kadar Piroksikam dalam Granul .....	33
5.4 Hasil Pemeriksaan Mutu Fisik Tablet .....	34
5.5 Analisis Statistik Mutu Fisik Tablet .....	34
5.6 Hasil Pemeriksaan Keseragaman Kadar Piroksikam dalam Tablet .....	35
5.7 Hasil Uji Disolusi ODT Piroksikam .....	36
<b>BAB VI PEMBAHASAN .....</b>	<b>37</b>
<b>BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>42</b>
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>43</b>

## DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
II.1 Hubungan antara sudut diam dan kemampuan alir .....	9
IV.1 Formula ODT piroksikam .....	22
IV.2 Rancangan statistik <i>Completely Randomized Design</i> .....	30
IV.3 Anova <i>Completely Randomized Design</i> .....	30
V.1 Hasil pemeriksaan kualitatif piroksikam .....	31
V.2 Hasil pemeriksaan kualitatif manitol .....	31
V.3 Hasil pemeriksaan kualitatif HPMC .....	32
V.4 Hasil pemeriksaan kualitatif primogel .....	32
V.5 Hasil pemeriksaan kualitatif magnesium stearat .....	32
V.6 Hasil pemeriksaan mutu fisik granul ODT piroksikam .....	33
V.7 Hasil pemeriksaan keseragaman kadar piroksikam dalam granul ODT piroksikam .....	33
V.8 Hasil pemeriksaan mutu fisik ODT piroksikam .....	34
V.9 Hasil pemeriksaan keseragaman kandungan piroksikam dalam ODT piroksikam .....	35
V.13 Persen terlarut piroksikam dalam ODT piroksikam .....	36
V.14 Efisiensi Disolusi (ED <sub>45</sub> ) ODT piroksikam .....	36

## DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2.1 Hubungan proses disolusi dan proses absorpsi sediaan obat padat .....	11
2.2 Kurva persen senyawa terlarut terhadap waktu .....	12
2.3 Rumus struktur piroksikam .....	13
2.4 Rumus struktur manitol .....	14
2.5 Rumus struktur HPMC .....	15
2.6 Rumus struktur primogel .....	16
2.7 Rumus struktur magnesium stearat .....	17
3.1 Alur kerangka konseptual .....	19

**DAFTAR LAMPIRAN**

Lampiran	Halaman
1. Hasil Pemeriksaan Mutu Fisik Granul ODT Piroksikam .....	46
2. Hasil Pemeriksaan Mutu Fisik ODT Piroksikam .....	48
3. Hasil Pemeriksaan Keseragaman Kadar Piroksikam dalam Granul ODT Piroksikam .....	49
4. Hasil Pemeriksaan Keseragaman Kadar Piroksikam dalam ODT Piroksikam .....	50
5. Hasil Uji Disolusi ODT Piroksikam .....	51
6. Analisis Statistik Mutu Fisik dan Efisiensi Disolusi ODT Piroksikam .....	53
7. Panduan Pemilihan Nomor Pengayak dan Diameter Punch Untuk Pembuatan Tablet .....	57
8. Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Piroksikam dalam Cairan Lambung Buatan Tanpa Pepsin pH $1.2 \pm 0.05$ .....	58
9. Kurva Baku Piroksikam dalam Cairan Lambung Buatan Tanpa Pepsin pH $1.2 \pm 0.05$ pada $\lambda$ 334 nm .....	59
10. Hasil Pemeriksaan Pengaruh Bahan Tambahan Terhadap Absorban Piroksikam .....	60
11. Tabel Distribusi F pada $\alpha = 0,05$ .....	61
12. Spektrum Infra Merah Piroksikam .....	62
13. Sertifikat Analisis Bahan .....	63

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

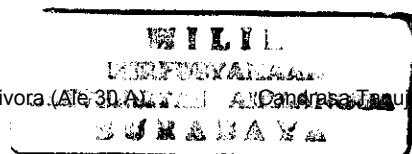
*Orally Disintegrating Tablet* atau disingkat ODT, adalah bentuk sediaan tablet yang cepat hancur dan larut dalam saliva tanpa membutuhkan air untuk menelan. ODT biasa juga disebut sebagai *Mouth Dissolving Tablet*, *Fast Dissolving Tablet* atau *Fast Melting Tablet*.

Kemunculan ODT, tidak lepas dari banyaknya keluhan pasien khususnya pediatrik dan geriatrik yang mengalami kesulitan dalam menelan bentuk sediaan padat. Sebagian besar dari mereka terpengaruh oleh masalah ini, yang berakibat pada tingginya angka kejadian dari ketidak patuhan pasien sehingga terapi menjadi tidak efektif (Dobetti, 2001).

Beberapa keuntungan dari ODT yaitu, dapat diberikan pada pasien yang tidak dapat menelan sediaan tablet, terutama pasien pediatrik dan geriatrik, tidak memerlukan air minum untuk membantu penelanan obat sehingga sesuai untuk pasien yang melakukan perjalanan, dan memiliki rasa yang enak di mulut sehingga memberikan kenyamanan penggunaan bagi pasien (Kuchekar, 2003).

Ada beberapa cara yang biasanya digunakan dalam pembuatan ODT, yaitu: *moulding*, *freeze-drying*, *spray-drying*, sublimasi dan cetak langsung. Namun kesemuanya membutuhkan biaya produksi yang tinggi, perlu peralatan khusus, dan tablet yang dihasilkan mudah rapuh sehingga butuh pengemasan khusus (Dobetti, 2001). Metode granulasi basah menjadi alternatif pilihan untuk pembuatan ODT karena tidak membutuhkan biaya produksi yang besar, dapat diproduksi dengan peralatan tablet konvensional, dan mutu tablet yang mudah rapuh dapat diperbaiki dengan penggunaan bahan pengikat yang sesuai.

Granulasi merupakan metode yang dipakai untuk memperbaiki kompaktilitas dan sifat alir bahan obat. Metode granulasi basah dipakai karena memberikan berbagai keuntungan, diantaranya adalah memperbaiki laju disolusi bahan obat yang sukar larut seperti piroksikam dengan meningkatkan sifat hidrofilik pada permukaan granul, distribusi keseragaman kandungan yang baik



bagi bahan obat dengan dosis kecil, juga meningkatkan kohesivitas dan kompresibilitas bahan obat karena penambahan bahan pengikat menyebabkan partikel saling melekat sehingga terbentuk granul. Granul yang terjadi mempunyai bentuk yang hampir bulat, sehingga mempunyai sifat alir yang baik dan sifat kohesi yang cukup. Granulasi basah dapat mencegah pemisahan komponen campuran selama proses (Seth *et al*, 1986).

Dalam pembuatan ODT dengan granulasi basah ini, peran bahan pengikat dan disintegran menjadi sangat penting karena dapat mempengaruhi mutu fisik tablet, seperti kekerasan, kerapuhan, dan waktu hancur tablet dalam rongga mulut. Untuk dapat menghasilkan tablet yang keras dan tidak rapuh tergantung pada jenis bahan pengikatnya serta jumlah bahan pengikatnya sendiri (Swarbrick and Boyland, 1994).

Piroksikam adalah bahan obat dari golongan NSAID. Tersedia di pasaran dalam bentuk ODT dengan nama dagang Feldene. Piroksikam biasa digunakan untuk pengobatan penyakit inflamasi sendi seperti reumatoid arthritis, osteoarthritis, spondilitis ankilosoma, dan penyakit akut lainnya pada kelainan muskuloskeletal (Mc Evoy, 2002). Kelainan-kelainan muskuloskeletal tersebut sering terjadi pada para lansia, sehingga formulasi piroksikam dalam bentuk sediaan ODT akan sangat berguna untuk mengatasi masalah pada lansia dalam menggunakan sediaan padat.

Untuk mencapai efek terapi, suatu sediaan tablet yang diberikan dengan rute oral harus melalui beberapa tahap, antara lain pemecahan atau disintegrasi menjadi granul-granul, kemudian diikuti pelepasan bahan obatnya, disolusi bahan obat dan absorpsi melewati membran sel menuju sirkulasi sistemik (Shargel, 1999). Disolusi merupakan tahap dimana partikel padat dari tablet melarut dalam medianya. Seringkali disolusi merupakan tahapan yang membatasi laju absorpsi obat-obat dengan kelarutan rendah karena seringkali merupakan tahapan yang paling lambat dari berbagai tahapan dalam pelepasan obat dari bentuk sediaan dan perjalanannya menuju sirkulasi sistemik (Martin *et al*, 1993).

Dalam penelitian ini dibuat formulasi ODT piroksikam dengan menggunakan bahan pengikat HPMC atau *hypromellose* tipe 2910 viskositas 3 cps dengan kadar 0,5%, 1% dan 1,5% dan disintegran primogel dengan kadar



15%. Bahan-bahan lain yang digunakan adalah manitol dan magnesium stearat, masing-masing sebagai bahan pengisi dan pelubrikan.

HPMC 2910 3 cps adalah propilen glikol eter dari metilselulosa mengandung 28-30% gugus metoksi dan 7-12% gugus hidroksipropil. Kadar 2-5% biasa digunakan sebagai pengikat dalam granulasi basah maupun kering. HPMC dengan viskositas tinggi digunakan untuk memperlambat pelepasan bahan obat yang larut air dari matriksnya (Rowe *et al*, 2003). Kokubo dalam penelitiannya melaporkan bahwa HPMC dengan viskositas rendah akan menghasilkan laju disolusi obat yang semakin cepat (Kokubo, 1995).

Primogel adalah garam natrium dari *carboxymethyl ether* dari *starch*, biasa digunakan sebagai disintegran dalam formulasi tablet pada cetak langsung maupun granulasi basah. Kadar yang biasa digunakan dalam formula antara 2-8% dengan kadar optimum 4%. Meskipun efektivitas kebanyakan disintegran dipengaruhi oleh kehadiran bahan-bahan tambahan hidrofob seperti pelubrikan, namun efisiensi disintegran dari primogel tidak dipengaruhi (Rowe *et al*, 2003).

Kombinasi HPMC 2910 3 cps sebagai bahan pengikat dengan primogel sebagai disintegran diharapkan dapat meningkatkan kekerasan tablet sehingga tidak mudah rapuh dalam penanganannya, namun tablet tetap dapat hancur dalam rongga mulut dengan cepat dan mudah, seperti dipersyaratkan pada ODT. Selanjutnya dilakukan pemeriksaan pengaruh kadar bahan pengikat terhadap mutu fisik tablet beserta laju disolusinya.

## 1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana pengaruh HPMC 2910 3 cps sebagai pengikat dengan kadar 0,5%, 1% dan 1,5% terhadap mutu fisik dan laju disolusi ODT piroksikam?
2. Pada kadar berapakah penggunaan HPMC 2910 3 cps sebagai pengikat dapat menghasilkan ODT piroksikam dengan mutu fisik dan laju disolusi yang optimal?

### **1.3 Tujuan Penelitian**

1. Membandingkan pengaruh peningkatan kadar pengikat HPMC 2910 3 cps 0,5%, 1%, dan 1,5% terhadap mutu fisik dan laju disolusi ODT piroksikam.
2. Mengetahui kadar pengikat HPMC 2910 3 cps pada ODT piroksikam yang dapat menghasilkan mutu fisik dan laju disolusi yang optimal.

### **1.4 Hipotesis**

Adanya peningkatan kadar HPMC 2910 3 cps sebagai pengikat dapat mempengaruhi mutu fisik dan laju disolusi yang dihasilkan pada ODT piroksikam.

### **1.5 Manfaat Penelitian**

Dari hasil penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai pertimbangan dalam pengembangan formulasi ODT piroksikam yang dibuat dengan metode granulasi basah guna meningkatkan mutu fisik dan laju disolusinya, khususnya dengan bahan pengikat HPMC 2910 3 cps.

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Tinjauan Tentang *Orally Disintegrating Tablet*

*Orally Disintegrating Tablet* atau disingkat ODT adalah bentuk sediaan tablet yang didesain untuk dapat hancur dan terlarut secara cepat dalam saliva tanpa membutuhkan bantuan air untuk menelan (Chang, 2000).

Kriteria yang diinginkan untuk ODT adalah, tidak membutuhkan air untuk menelan namun dapat hancur dan terlarut dalam rongga mulut dengan mudah, dapat kompatibel dengan penutup rasa, mudah dalam pengangkutan tanpa khawatir menjadi rapuh, memiliki rasa nyaman dimulut, sedikit sekali atau bahkan tidak meninggalkan sisa dimulut setelah pemberian peroral, sensitivitas rendah terhadap kelembaban dan suhu, dapat dibuat secara konvensional dan dikemas dengan biaya yang rendah (Chang, 2000).

Ada beberapa cara yang biasa digunakan dalam pembuatan ODT, yaitu: *moulding*, *freeze-drying*, *spray-drying*, sublimasi dan cetak langsung (Kuchekar, 2003; Dobbetti, 2001; Chang, 2000).

1. *Moulding* / cetakan

*Moulded tablet* biasanya dibuat dari bahan-bahan larut air sehingga tablet dapat melarut dengan cepat dan sempurna. 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 erosi dan pecahnya *moulded tablet* sering terjadi selama pembuatan tablet dan pada saat blister dibuka. Penambahan bahan yang dapat meningkatkan kekerasan dalam formula dapat membantu meningkatkan kekerasan tablet, namun hal ini dapat menurunkan kelarutan tablet.

2. *Freeze-drying*

*Freeze-drying* atau yang disebut metode liofilisasi, digunakan untuk membentuk struktur amorf dan porus 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 ketahanan fisik yang rendah dari sediaan akhir, biaya produksi yang tinggi, dan hanya dapat digunakan untuk bahan obat dengan dosis rendah.

### 3. *Spray-drying*

*Spray-drying* dapat menghasilkan serbuk halus dan sangat porus karena solven diuapkan secara cepat. Tablet yang dibuat dengan metode *spray-drying* akan terdisintegrasikan dalam waktu dua puluh detik setelah tablet dicelupkan ke dalam media air.

### 4. Sublimasi

Tablet cetak yang mengandung excipien sangat larut air sebagai matriks tablet seringkali tidak melarut dengan cepat dalam air. Hal ini disebabkan karena porositas yang rendah dari tablet cetak menghalangi penetrasi air ke dalam matriks. Heinemann dan Roser mengembangkan suatu teknik untuk menghasilkan tablet porus yang cepat larut dan menunjukkan kekerasan yang baik. Bahan padat yang inert dan cepat menyublim ditambahkan ke dalam bahan tablet yang lain lalu campuran dicetak menjadi tablet. Bahan yang mudah menyublim dihilangkan melalui sublimasi, menghasilkan struktur porus.

### 5. Cetak Langsung

Disintegrasi dan disolusi dari tablet yang dibuat dengan cara ini tergantung dari disintegran, excipien larut air, dan bahan effervescent, yang digunakan secara tunggal maupun kombinasinya. Waktu hancur tablet biasanya memuaskan, walaupun kerja dari disintegran dipengaruhi dan dibatasi oleh ukuran tablet dan kekerasannya. Tablet yang besar dan keras bisa mempunyai waktu hancur yang lebih lama dari waktu yang biasanya dibutuhkan oleh ODT. Konsekuensi dari hal tersebut adalah produk yang mempunyai waktu disintegrasi yang optimal mempunyai ukuran dan bobot yang kecil sampai sedang atau bentuk fisik yang rapuh.

## 2.2 Tinjauan Tentang Granulasi Basah

Dalam metode ini granul dibentuk dengan jalan mengikat serbuk dengan suatu perekat baik berupa larutan atau suspensi yang mengandung bahan pengikat maupun dengan cara memasukkan bahan pengikat dalam keadaan kering kedalam campuran serbuk (Banker and Anderson, 1989).

Metode granulasi basah mempunyai beberapa keuntungan, yaitu (Siregar, Charles, 1992):

- a. Dapat memperbaiki sifat alir dan memberi sifat kohesi yang cukup, terutama untuk bahan aktif dosis besar yang sulit mengalir dan sulit dikompresi.
- b. Mencegah pemisahan komponen campuran selama proses.
- c. Kohesivitas dan kompresibilitas serbuk dapat ditingkatkan dengan penambahan bahan pengikat yang menyalut partikel serbuk, sehingga partikel melekat satu sama lain membentuk granul.
- d. Distribusi yang baik dan keseragaman kandungan untuk bahan obat dosis kecil. Distribusi zat warna juga bisa homogen karena dapat dicampur terlebih dahulu didalam pengikat.

Granulasi basah umumnya menunjukkan perbaikan laju disolusi bahan obat yang sukar larut dengan cara meningkatkan sifat hidrofilik pada permukaan granul (Abdou, 2000).

Dalam pembuatan tablet dengan metode granulasi basah, ada beberapa hal yang perlu diperhatikan, yaitu penambahan larutan pengikat kedalam massa granul. Pembasahan yang berlebihan hampir selalu menghasilkan granul yang terlalu keras dengan kompresi yang buruk dan cenderung memperpanjang waktu pengeringan untuk mencapai tingkat kelembaban yang diinginkan (Banker and Anderson, 1989).

## 2.3 Tinjauan Tentang Bahan Pengikat

Pemakaian bahan pengikat dalam pembuatan sediaan tablet bertujuan untuk memperbaiki sifat alir, kekerasan tablet, dan penampilan tablet, sehingga dalam formulasi dibutuhkan bahan pengikat yang memiliki sifat adhesi dan kohesi yang baik (Swarbrick and Boyland, 1994).



Kemampuan bahan pengikat untuk menghasilkan granul dan tablet yang keras dan tidak rapuh tergantung pada jenis dan jumlah bahan pengikatnya sendiri. Distribusi bahan pengikat kedalam granul akan mempengaruhi baik atau tidaknya tablet yang akan dihasilkan (Swarbrick and Boyland, 1994).

Untuk menghasilkan tablet yang baik, jumlah bahan pengikat yang ditambahkan tergantung pada metode pencampuran bahan pengikat. Ada dua metode yaitu metode basah dan metode kering. Pada metode basah, bahan pengikat dibuat dengan dilarutkan langsung kedalam pelarutnya. Pada metode kering bahan pengikat dicampur dahulu dengan bahan pengisi lain, baru kemudian ditambahkan pelarutnya. Pencampuran bahan pengikat dalam bentuk kering memerlukan konsentrasi yang lebih tinggi jika dibandingkan dalam bentuk basah, karena pelarutan bahan pengikat yang tidak sempurna dan pengaruh viskositas lokal yang tinggi sehingga menghalangi proses distribusinya (Swarbrick and Boyland, 1994).

#### **2.4 Tinjauan Tentang Karakteristik Granul**

Sebelum granul dicetak menjadi tablet, dilakukan evaluasi terhadap jumlah fines, kecepatan alir dan sudut diam, dan kandungan lengas dalam granul.

##### **2.4.1 Jumlah fines**

Penentuan jumlah fines bertujuan untuk mengetahui jumlah fines dan granul yang terbentuk pada saat granulasi. Jumlah fines yang cukup besar tidak diinginkan, karena dapat menyebabkan terjadinya *capping* dan *laminating* pada saat pencetakan tablet (Banker and Anderson, 1989). Jumlah fines kurang dari 20% sudah memenuhi persyaratan mutu fisik granul yang baik (Felmeister, 1970).

##### **2.4.2 Kecepatan alir dan sudut diam**

Pada pembuatan sediaan tablet, kecepatan alir merupakan hal yang sangat berpengaruh terhadap keseragaman bobot tablet yang dihasilkan. Bahan dikatakan mengalir baik apabila waktu yang diperlukan untuk mengalir lebih dari 10 gram/detik (Cartensen, 1977).



Penentuan kecepatan alir dapat dilakukan bersamaan dengan penentuan sudut diam. Sudut diam mencerminkan gaya gesek yang terjadi antar partikel. Semakin besar gaya gesek maka hambatan mengalir semakin besar sehingga sudut diam menjadi besar.

Menurut Wells, hubungan antara sudut diam dan kemampuan mengalir massa granul adalah sebagai berikut (Aulton and Wells, 1988):

Tabel II.1. Hubungan antara sudut diam dan kemampuan alir.

Sudut diam ( $\alpha$ )	Kemampuan alir
$< 25^\circ$	Daya alirnya sangat baik
$25-30^\circ$	Daya alirnya baik
$30-40^\circ$	Daya alirnya cukup baik
$>40^\circ$	Daya alirnya buruk

Bentuk granul juga mempengaruhi kemampuan alir granul. Granul yang mengalir baik berbentuk spheris. Permukaan granul yang kasar menyebabkan gesekan yang mengurangi kemampuan alir granul. (Swarbrick and Boyland, 1993).

#### 2.4.3 Kandungan lengas

Kandungan lengas dalam granul merupakan faktor penting terhadap mutu granul, stabilitas kimia bahan, dan kemungkinan terjadinya kontaminasi mikroba. Granul yang sudah dikeringkan, masih mengandung air atau masih mempunyai kelengasan (kelembaban) tertentu. Hal ini berguna untuk mencegah terjadinya *capping* dan untuk mengurangi gesekan pada dinding ruang kompresi pada saat dilakukan penekanan. Namun bila kelengasannya terlalu berlebihan dapat menyebabkan lengket.

#### 2.5 Tinjauan Tentang Mutu Fisik Tablet

Untuk memenuhi standar mutu fisik tablet yang ditetapkan, perlu juga dilakukan evaluasi yang meliputi kekerasan, kerapuhan, dan waktu hancur.

### 2.5.1 Kekerasan Tablet

Kekerasan tablet biasanya diartikan sebagai beban yang diperlukan untuk memecah tablet. Kekerasan tablet menentukan stabilitas mekanis tablet selama pengemasan dan pengiriman, juga mempengaruhi waktu pelepasan obat dalam tubuh. Kekerasan tablet untuk ODT adalah 0,1-3 kP (Izza *et al*, 2004).

### 2.5.2 Kerapuhan Tablet

Kerapuhan tablet dapat mempengaruhi mutu tablet yang dihasilkan. Jika kerapuhan tablet tidak sesuai, maka tablet akan mudah menjadi bubuk, menyerpih dan pecah dalam penanganannya. Hal ini dapat menimbulkan variasi bobot dan keseragaman isi tablet. Kerapuhan tablet untuk ODT kurang dari 1% (Izza *et al*, 2000).

### 2.5.3 Waktu Hancur Tablet

Sebelum memberikan efek terapi, obat dalam bentuk tablet harus terdisintegrasi dahulu menjadi partikel-partikel kecil. Pada ODT, proses disintegrasi ini terjadi di dalam media saliva.

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

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

Uji waktu hancur merupakan simulasi proses disintegrasi sediaan di dalam tubuh, maka dilakukan pada media dan suhu yang sama dengan keadaan di dalam tubuh. Waktu hancur ODT di mulut kurang dari satu menit. (Klancke, 2003).

## 2.6 Tinjauan Tentang Disolusi

### 2.6.1 Disolusi

Suatu bahan obat yang diberikan secara oral dalam bentuk sediaan padat akan mengalami serangkaian proses dalam tubuh, meliputi disintegrasi yang diikuti pelepasan bahan obat, disolusi, dan absorpsi menembus membran sel menuju sirkulasi sistemik (Shargel and Yu, 1999). Proses tersebut digambarkan pada gambar berikut :



Gambar 2.1 Hubungan proses disolusi dan proses absorpsi sediaan obat padat

Disolusi obat adalah proses dimana obat terlarut dalam solven/pelarut. Mula-mula partikel obat akan terdisolusi pada permukaannya membentuk larutan jenuh disekitar partikel (*stagnant layer*), kemudian berdifusi menuju media yaitu dari konsentrasi tinggi ke rendah. Laju disolusi telah dirumuskan oleh Noyes-Whitney sebagai berikut:

$$\frac{dc}{dt} = K.S. (C_s - C_t) \quad \dots (1)$$

Dimana :

- dc/dt = Laju disolusi
- K = Tetapan disolusi
- S = Luas permukaan bahan obat
- C<sub>t</sub> = Kadar zat aktif yang larut pada waktu tertentu
- C<sub>s</sub> = Kadar larutan jenuh

Jika kelarutan bahan obat sangat kecil maka konsentrasi C<sub>t</sub> dalam larutan akan sangat kecil dan persamaan (1) dapat disederhanakan menjadi :

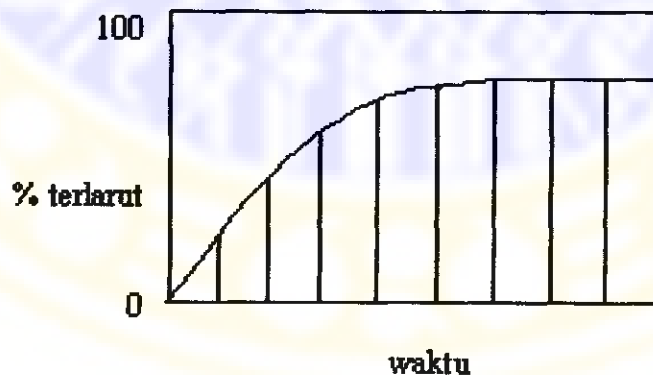
$$\frac{dc}{dt} = K.S.(C_s) \quad \dots (2)$$

Dari persamaan (2) terlihat bahwa laju disolusi berbanding lurus dengan luas permukaan bahan obat (S) dan kelarutan bahan obat (C<sub>s</sub>). Dengan meningkatkan luas permukaan partikel bahan obat serta kelarutannya maka akan memperbesar laju disolusi bahan obat.

Terdapat beberapa metode uji disolusi tablet, diantaranya adalah metode keranjang dan metode dayung (Shargel and Yu, 1999). Metode dayung lebih sesuai untuk uji disolusi dari ODT daripada metode keranjang. Hal ini dikarenakan massa tablet yang telah terdisintegrasi dapat terperangkap pada bagian teratas dari keranjang dimana pada bagian tersebut sulit dilakukan pengadukan sehingga akan menghasilkan profil disolusi yang tidak reproduibel. Kecepatan dayung yang digunakan untuk ODT adalah 50 rpm (Klancke, 2003). Hasil pengamatan laju disolusi dinyatakan dalam profil disolusi serta efisiensi disolusi.

### 2.6.2 Efisiensi Disolusi

Profil disolusi menggambarkan jumlah senyawa yang terlarut terhadap waktu. Sedangkan efisiensi disolusi (ED) adalah prosentase luas area dibawah kurva pada waktu t yang dihitung terhadap luas area yang digambarkan dalam 100% pada waktu yang sama, seperti digambarkan dibawah ini (Khan, 1975) :



Gambar 2.2 Kurva persen senyawa terlarut terhadap waktu

Efisiensi disolusi dihitung dengan menggunakan persamaan berikut:

$$ED(\%) = \frac{\int_0^t y \cdot dt}{y_{100.t}} \times 100\% \quad \dots (3)$$

Dimana :  $\int_0^t y \cdot dt = AUC =$  luas daerah dibawah kurva disolusi  
 $y_{100.t} =$  luas daerah disolusi 100% pada waktu yang sama

AUC dihitung dengan cara penjumlahan luas trapesium mulai waktu 0 sampai t menit.

$$\text{Luas trapesium} = \frac{[(C_n - 1) + C_n]}{2} \times (t_n - t_{n-1}) \quad \dots (4)$$

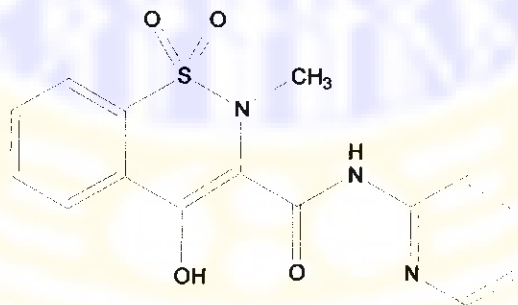
Dimana :  
 $t_n$  = waktu pengambilan sampel ke-n  
 $t_{n-1}$  = waktu pengambilan sampel ke n-1  
 $C_n$  = kadar obat (%) yang terlarut sampai waktu  $t_n$   
 $C_{n-1}$  = kadar obat (%) yang terlarut sampai waktu  $t_{n-1}$

## 2.7 Tinjauan Tentang Bahan Penelitian

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah piroksikam, manitol, HPMC tipe 2910 3 cps, primogel, dan magnesium stearat.

### 2.7.1 Piroksikam

Memiliki nama kimia 4-Hydroxy-2-methyl-N-2-pyridinyl-2H-1,2-benzothiazine-3-carboxamide-1,1-dioxide, dengan rumus molekul  $C_{15}H_{13}N_3O_4S$ . Berat molekulnya 331.3 (Reynold and Prasad, 1982).



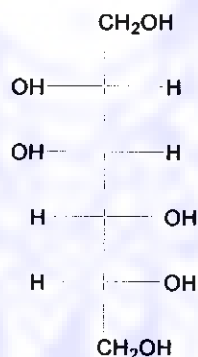
Gambar 2.3. Struktur Piroksikam (Depkes RI, 1995)

Piroksikam mempunyai dua modifikasi polimorf. Modifikasi I berbentuk jarum putih dengan suhu lebur 196-198 °C dan modifikasi II berbentuk kubus kuning dengan suhu lebur 199-201 °C (Florey, 1986; Lund, 1994). Kelarutan piroksikam, sukar larut dalam air, alkohol, asam-asam encer, larutan alkali mengandung air, dan sebagian besar pelarut organik (Reynold and Prasad, 1982).

Piroksikam adalah obat antiinflamasi non steroid turunan oksikam yang mempunyai khasiat analgesik, antipiretik, dan antiinflamasi. Piroksikam telah digunakan secara luas untuk pengobatan penyakit inflamasi sendi. Piroksikam bekerja dengan menghambat pembentukan mediator–mediator inflamasi seperti prostaglandin melalui hambatan siklooksigenase yang tidak selektif. Dosis yang digunakan untuk pengobatan penyakit inflamasi sendi adalah 20 mg sekali sehari untuk dosis tunggal dewasa atau 10-30 mg sehari untuk dosis terbagi (Mc Evoy, 2002; Katzung, 2001).

### 2.7.2 Manitol

Manitol memiliki nama kimia D-Mannitol. Rumus molekulnya  $C_6H_{14}O_6$ , dengan berat molekul 182.17.



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

Pemerriannya berupa serbuk kristal putih atau granul mengalir bebas yang tidak berbau. Berasa manis sama seperti glukosa, setengah manis dari sukrosa, dan memberi sensasi rasa dingin di mulut.

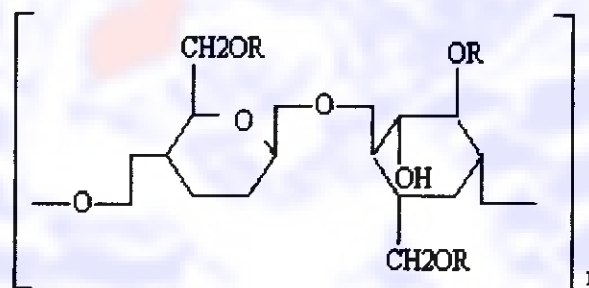
Kelaratannya pada suhu 20 °C, larut dalam larutan alkalis, 1 : 83 dalam etanol 95%, 1 : 18 dalam gliserin, 1 : 100 dalam propan-2-ol, 1 : 5.5 dalam air, praktis tidak larut dalam eter.



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

### 2.7.3 HPMC 2910 3 cps

*Hypromellose* atau lebih dikenal sebagai HPMC memiliki nama kimia 2-*Hydroxypropyl Methyl Ether*, dengan rumus molekul  $C_8H_{15}O_6-(C_{10}H_{18}O_6)_n-C_8H_{15}O_5$  dan berat molekul antara 10.000 hingga 86.000.



Gambar 2.5. Struktur HPMC (Rowe *et al*, 2003)

HPMC berbentuk serbuk, granul atau serat, putih atau krem putih, tidak berbau dan tidak berasa. Dalam air dingin membentuk cairan koloidal yang viskus. Kelarutannya, tidak larut dalam kloroform, etanol (95%) dan eter, tetapi larut dalam campuran etanol-diklorometana, metanol-diklorometana (Rowe *et al*, 2003).

HPMC memiliki sifat-sifat yang serupa dengan metilselulose. Kelebihan HPMC dibandingkan metilselulose yaitu musilago yang diperoleh dari HPMC lebih jernih dan adanya partikel-partikel yang tidak larut jumlahnya lebih sedikit dibandingkan metilselulose (Rowe *et al*, 2003). Selain itu HPMC juga memiliki kelebihan yaitu pada konsentrasi rendah tablet yang dihasilkan cukup keras, tidak mudah rapuh, dan terdisintegrasi dengan baik (DowChemical.com).

HPMC berdasarkan tipe substitusinya terdiri dari berbagai tipe, seperti HPMC tipe 1828, 2208, 2906, dan 2910. HPMC tipe 2910 mengandung 28-30% gugus metoksi dan 7-12% gugus hidroksipropil, dengan viskositas yang

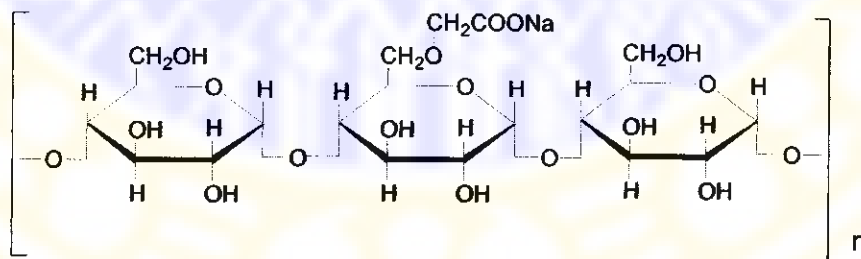
bervariasi, mulai dari 3 cps, 5 cps, 6 cps, 15 cps, 50 cps 4000 cps hingga 10000 cps (DowChemical.com).

HPMC dengan viskositas tinggi digunakan untuk memperlambat pelepasan bahan obat yang larut air dari matriksnya (Rowe *et al*, 2003). Semakin tinggi viskositas HPMC, semakin panjang rantai molekul yang menyusun dan semakin besar pula berat molekulnya. Dengan rantai molekul yang panjang, ikatan yang terbentuk akan semakin kuat sehingga menghasilkan tablet yang keras. Ini mengakibatkan air lebih sulit berpenetrasi ke dalam tablet sehingga laju pelepasan bahan obat juga semakin lama. Kokubo dalam penelitiannya melaporkan bahwa HPMC dengan viskositas rendah menghasilkan laju disolusi obat yang semakin cepat (Kokubo, 1995). Karena itu dalam penelitian ini digunakan HPMC tipe 2910 dengan viskositas yang paling rendah yaitu 3 cps.

HPMC adalah suatu polimer yang mudah sekali menggumpal sehingga sulit untuk melarut secara sempurna. Oleh karena itu untuk melarutkan HPMC lebih baik didispersikan terlebih dahulu ke dalam air panas, baru kemudian ditambahkan air dingin. HPMC tidak larut dalam air panas, karena itu partikel-partikel HPMC akan saling terpisah sehingga dapat terbasahi dengan sempurna. Dengan penambahan air dingin HPMC yang telah terdispersi akan larut sempurna karena HPMC larut dalam air dingin (Martin, 1993).

#### 2.7.4 Primogel

Primogel memiliki nama kimia *sodium carboxymethyl starch*, dengan berat molekul 500.000 hingga 1.000.000.



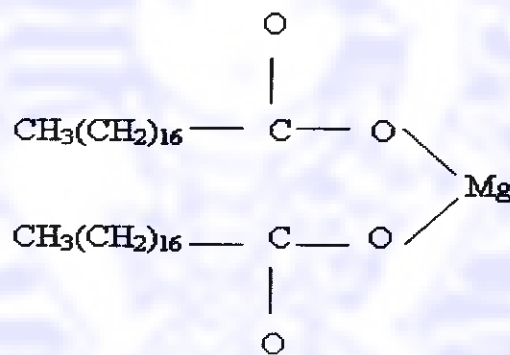
Gambar 2.6. Struktur primogel (Rowe *et al*, 2003)

Pemerriannya terdiri dari granul spheris atau oval yang mengalir bebas dan berwarna putih pucat, tidak berbau dan tidak berasa. Primogel larut sebagian dalam etanol (95%), praktis tidak larut dalam air. Pada konsentrasi 2% b/v terdispersi dalam air dingin dan mengendap dalam bentuk lapisan terhidrasi yang cukup tinggi (Rowe *et al*, 2003).

Primogel biasanya digunakan sebagai disintegran pada tablet yang dibuat dengan cara cetak langsung atau granulasi basah. Konsentrasi yang umum digunakan adalah 2–8% dengan konsentrasi optimum sekitar 4%. Walaupun efektifitas dari banyak disintegran dipengaruhi oleh adanya bahan–bahan pembantu hidrofobik seperti lubrikan, efisiensi disintegran primogel tidak terpengaruh. Peningkatan tekanan kompresi juga tidak mempengaruhi waktu disintegrasi (Rowe *et al*, 2003).

### 2.6.5 Magnesium Stearat

Magnesium stearat atau disebut garam magnesium memiliki rumus molekul  $C_{36}H_{70}MgO_4$  dengan berat molekul 591,34.



Gambar 2.7. Struktur Magnesium Stearat (Rowe *et al*, 2003)

Mg stearat berupa serbuk halus, putih dan voluminus, bau lemah khas, mudah melekat dikulit, dan bebas dari butiran. Kelarutannya tidak larut dalam air, dalam etanol dan dalam eter. Magnesium stearat digunakan sebagai lubrikan atau pelincir kapsul dan tablet dengan konsentrasi antara 0,25%-5%. Mg stearat bersifat hidrofobik karena itu dapat memperlambat disolusi bahan aktif dari bentuk sediannya, sehingga pada formulasi biasanya digunakan konsentrasi yang paling rendah (Rowe *et al*, 2003).

## **BAB III**

### **KERANGKA KONSEPTUAL**

#### **3.1 Kerangka Konseptual**

Seiring dengan meningkatnya kebutuhan masyarakat akan kenyamanan suatu sediaan, maka terciptalah ODT atau *Orally Disintegrating Tablet*. Konsep ODT bermula dari banyaknya keluhan dari pasien, khususnya pasien pediatrik dan geriatrik, yang mengalami kesulitan saat menelan sediaan padat. Hal inilah yang mendasari terciptanya tablet yang mudah hancur dan larut dalam saliva tanpa memerlukan bantuan air untuk menelan, yaitu ODT.

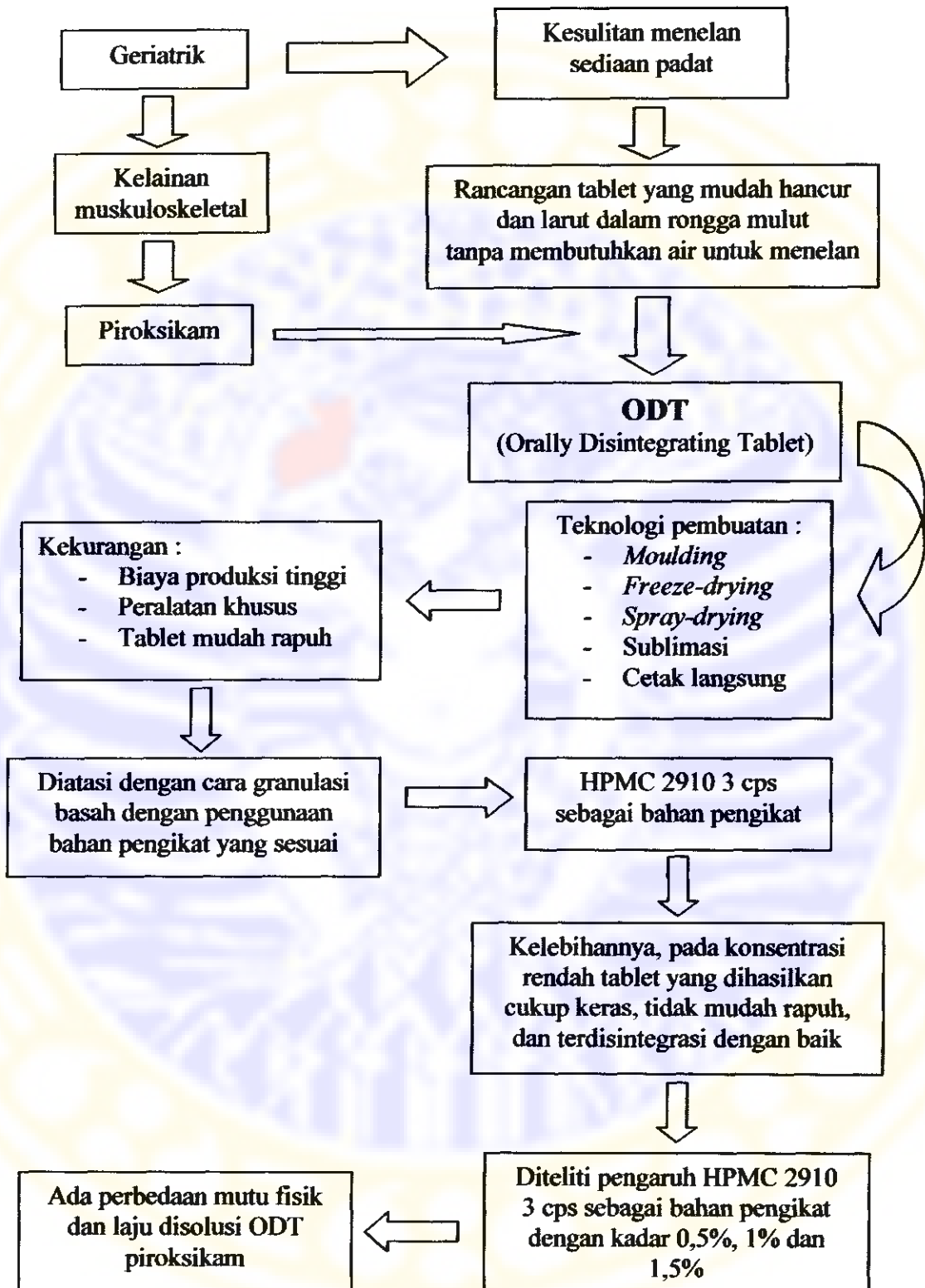
Piroksikam sebagai salah satu NSAID yang berguna sebagai analgesik antiinflamasi, banyak digunakan untuk pengobatan kelainan-kelainan muskuloskeletal, yang banyak terjadi pada lansia. Konsep inilah yang ingin dikembangkan, suatu sediaan tablet piroksikam yang mudah hancur dan cepat larut di mulut tanpa perlu air untuk menelan, sehingga memudahkan pasien dalam penggunaannya.

ODT dapat diproduksi dengan menggunakan teknologi *moulding*, *freeze-drying*, *spray-drying*, sublimasi dan cetak langsung. Namun kesemuanya itu membutuhkan biaya produksi yang tinggi dan peralatan khusus, serta tablet yang dihasilkan mudah rapuh. Hal tersebut berusaha disiasati dengan metode granulasi basah dengan penggunaan bahan pengikat yang sesuai.

Sebagai bahan pengikat HPMC 2910 3 cps memiliki kelebihan, yaitu pada konsentrasi rendah dapat menghasilkan tablet yang cukup keras, tidak mudah rapuh dan dapat terdisintegrasi dengan baik. Hal ini sesuai dengan yang dipersyaratkan pada ODT.

Selain tergantung pada jenis bahan pengikat, kemampuan bahan pengikat untuk menghasilkan granul dan tablet yang keras juga dipengaruhi oleh jumlah bahan pengikatnya sendiri. Oleh karena itu, pada penelitian ini ingin diketahui pengaruh penggunaan HPMC 2910 3 cps sebagai bahan pengikat dengan kadar 0,5%, 1% dan 1,5% terhadap mutu fisik dan laju disolusi ODT piroksikam.

### 3.2 Alur Kerangka Konseptual



Gambar 3.1 Alur Kerangka Konseptual



## **BAB IV**

### **BAHAN, ALAT DAN METODE PENELITIAN**

#### **4.1 Bahan Penelitian**

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah : Piroksikam BPHI diperoleh dari BPOM, Jakarta; piroksikam bahan diperoleh dari CalaoResfar, Italia; HPMC 2910 3 cps diperoleh dari Shin-Etsu Chemical Co., Ltd., Japan; manitol diperoleh dari Roquette; primogel diperoleh dari Shamicca Dian Persada, Jakarta; dan magnesium stearat diperoleh dari BrataChem, Surabaya.

#### **4.2 Alat Penelitian**

Alat-alat utama yang digunakan dalam penelitian ini adalah : Alat uji distribusi ukuran granul (*Retsch Vibrator tipe 3D*), alat uji sifat alir, alat uji kandungan lengas (*Ohaus MB 45*), alat uji kekerasan (*Erweka Hardness Tester tipe TBH 220*), alat uji kerapuhan (*Erweka Friability Tester tipe TAB*), alat uji waktu hancur (*Erweka Disintegrating Tester tipe ZT-501*), alat uji disolusi dengan pengaduk dayung (*Erweka DT-706*), Spektrofotometer UV-Vis (*Carry-50*), mesin pencetak tablet (*Graseby Specac*).

#### **4.3 Metode Penelitian**

##### **4.3.1 Pemeriksaan Kualitatif Bahan Baku**

Sebelum melakukan proses pembuatan tablet, terlebih dahulu dilakukan pemeriksaan kualitatif bahan baku tablet, baik secara organoleptis maupun dengan reaksi-reaksi identifikasi yang lain.

##### **1. Piroksikam**

Piroksikam secara organoleptis terdiri dari serbuk kristalin putih, hampir putih, atau kuning gading, tidak berbau, berasa pahit.

Identifikasi piroksikam juga dapat dilakukan dengan reaksi warna Liebermann, menggunakan pereaksi 5 g  $\text{NaNO}_2$  yang dilarutkan dalam 50 ml  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , dengan cara :



Sampel ditambah 2 atau 3 tetes larutan pereaksi kemudian diamati warna yang terjadi. Hasil positif bila terjadi warna kuning.

Piroksikam dapat diidentifikasi dengan spektra inframerah menggunakan teknik pelet KBr, dilakukan dengan cara menggerus 1 mg zat dengan 100 mg serbuk KBr kering, kemudian dikompresi dengan penekan hidrolik yang dilengkapi dengan alat penarik uap air agar diperoleh lempeng tipis yang tembus cahaya. Spektra inframerah yang diperoleh dari sampel dibandingkan dengan spektra inframerah dari piroksikam pustaka (Depkes RI, 1995; Florey, 1986).

## 2. Manitol

Manitol secara organoleptis berupa serbuk kristal atau granul, putih, berasa manis, tidak berbau (Rowe, 2003).

## 3. HPMC 2910 3 cps

HPMC secara organoleptis berupa serbuk, granul atau serat, putih atau krem, tidak berbau dan tidak berasa. Identifikasi HPMC juga dapat dilakukan dengan cara sebagai berikut :

Sambil diaduk masukkan 1 g zat kedalam 100 ml air panas. Terbentuk cairan kental yang tidak larut. Setelah itu didinginkan dan terbentuk larutan yang jernih (larutan X). Larutan X sebanyak 10 ml dituang pada gelas arloji, diamkan hingga airnya menguap, terbentuk lapisan film yang jernih (The United States Pharmacopoeial Convention, 1995).

## 4. Primogel

Secara organoleptis primogel berupa serbuk yang mengalir bebas, berwarna putih, sedikit berasa, dan sedikit berbau. Identifikasi primogel dapat juga dilakukan dengan cara melarutkan sedikit primogel kedalam air, lalu ditambahkan beberapa tetes iodine, terbentuk warna biru. Ditambahkan KI TS, warna biru yang terbentuk semakin pekat (The Pharmaceutical Press, 1993).

## 5. Mg stearat

Secara organoleptis Mg stearat berupa serbuk halus, berwarna putih, voluminus, dan bau lemah yang khas (Rowe *et al*, 2003).

### 4.3.2 Rancangan Formula

Pada penelitian ini akan dibuat empat formula ODT piroksikam dengan kadar bahan pengikat yang berbeda. Adapun rincian formulanya adalah sebagai berikut :

Tabel IV.1. Formula ODT Piroksikam

Bahan	F1	F2	F3	F4
Piroksikam	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg
Manitol	120 mg	120 mg	120 mg	120 mg
HPMC	-	0,83 mg	1,67 mg	2,52 mg
Primogel 15%	24,85 mg	24,85 mg	24,85 mg	24,85 mg
Mg stearat 0,5%	0,83 mg	0,83 mg	0,83 mg	0,83 mg
Berat tablet	165,68 mg	166,51 mg	167,35 mg	168,20 mg

Keterangan :

F1 = Formula dengan kadar HPMC 0%

F2 = Formula dengan kadar HPMC 0,5%

F3 = Formula dengan kadar HPMC 1%

F4 = Formula dengan kadar HPMC 1,5%

Dalam formula ini, piroksikam sebagai bahan aktif, manitol sebagai bahan pengisi, HPMC sebagai bahan pengikat, primogel sebagai disintegran, dan Mg stearat sebagai lubrikan. Masing-masing formula dibuat sebanyak 100 tablet.

### 4.3.3 Pembuatan Tablet

Sebagai panduan dalam pemilihan ukuran pengayak untuk massa basah dan massa granul kering, juga ukuran tablet yang akan dibuat, dapat dilihat pada lampiran 7.

Keseluruhan proses pembuatan tablet dilakukan dengan tahapan sebagai berikut :

1. Pembuatan granul dilakukan dengan cara :
  - a. Mencampur piroksikam dengan manitol.
  - b. Membuat pengikat basah dengan mensuspensikan HPMC 2910 3 cps ke dalam air panas (80-90 °C) sebanyak  $\frac{1}{4}$  kali dari total air yang

dibutuhkan, kemudian ditambahkan air dingin  $\pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$  sebanyak  $\frac{3}{4}$  kali total air yang dibutuhkan (Martin, 1993).

- c. Masukkan larutan pengikat HPMC 2910 3 cps ke dalam campuran serbuk, campur hingga terbentuk massa granul yang baik.
  - d. Mengayak massa granul dengan pengayak mesh 12 sampai terbentuk granul.
  - e. Mengeringkan granul pada suhu  $50\text{-}60^{\circ}\text{C}$  selama 18 jam.
  - f. Setelah granul kering, kemudian diayak dengan pengayak mesh 16 untuk memperkecil ukurannya.
2. Granul yang diperoleh, sebagian digunakan untuk pemeriksaan mutu granul, sisanya ditimbang, kemudian ditambahkan primogel sebanyak jumlah yang diperlukan, campurkan selama 5 menit.
  3. Masukkan Mg stearat sebanyak jumlah yang diperlukan, campurkan selama 5 menit.
  4. Campuran tersebut kemudian dikompresi menjadi tablet dengan diameter 8 mm.

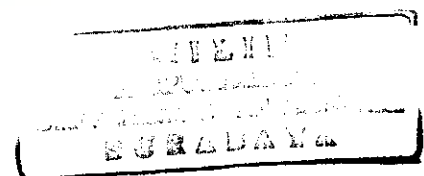
#### 4.3.4 Pemeriksaan mutu granul

Sebelum granul dicetak menjadi tablet, maka dilakukan pemeriksaan mutu granul yang meliputi jumlah fines, kecepatan alir dan sudut diam, kandungan lengas, dan homogenitas granul.

##### 1. Penentuan Jumlah Fines

Penentuan jumlah fines granul dilakukan dengan alat Retsch Vibrator tipe 3D, dengan urutan kerja sebagai berikut :

Siapkan pengayak dengan ukuran mesh 140, letakkan diatas pan penampung. Masukkan granul yang telah ditimbang ( $W_1$ ) kedalamnya. Jalankan alat dengan laju 50 getaran per detik selama 10 menit. Timbang kembali sisa granul yang tertinggal pada pengayak ( $W_2$ ). Hitung persen jumlah fines yang tertinggal pada pan penampung dengan rumus sebagai berikut :



$$\% \text{ Jumlah fines} = \frac{W_1 - W_2}{W_1} \times 100\% \quad \dots (5)$$

## 2. Penentuan Kecepatan Alir dan Sudut Diam

Penentuan kecepatan alir granul dilakukan dengan alat corong, stopwatch dan jangka sorong, dengan urutan kerja sebagai berikut :

Timbang granul ( $W$  gram). Tuang granul ke dalam corong dengan dasar lubang corong ditutup. Buka tutup dasar corong sambil jalankan stopwatch. Catat waktu yang diperlukan mulai bahan mengalir sampai bahan dalam corong habis ( $t$  detik). Hitung kecepatan alir dengan rumus sebagai berikut :

$$\text{Kecepatan alir} = \frac{W}{t} \text{ gram/detik} \quad \dots (6)$$

Penentuan sudut diam dapat dilakukan bersamaan dengan penentuan kecepatan alir, yaitu sebagai berikut :

Ukur tinggi timbunan bahan hasil penentuan kecepatan alir ( $h$  cm). Ukur jari-jari alas kerucut timbunan bahan tersebut ( $r$  cm). Hitung sudut istirahat dengan rumus sebagai berikut :

$$\text{Sudut diam (tg } \alpha) = \frac{\text{Tinggi kerucut (h)}}{\text{Jari-jari (r)}} \quad \dots (7)$$

## 3. Penentuan Kandungan Lengas

Penentuan kandungan lengas dalam granul dilakukan dengan alat Ohaus MB 45 dengan cara sebagai berikut :

Timbang  $\pm 500$  mg bahan langsung diatas sampel pan yang telah dipasang pada alat, kemudian ratakan permukaannya pada sampel pan. Alat ditutup, kemudian tekan start untuk mulai menguji. Setelah 10 menit baca % kelengasan pada alat.

#### 4. Penentuan Homogenitas Granul

Pada penentuan homogenitas granul, sampel diambil pada 3 bagian dari granul, kemudian masing-masing bagian ditentukan kadarnya dengan cara sebagai berikut:

- a. Pembuatan cairan lambung buatan tanpa pepsin pH  $1,2 \pm 0,05$ .  
Dilutkan 2 gram NaCl dalam 7 ml HCl pekat, kemudian ditambah air suling hingga 1000 ml. Terbentuk pH larutan  $1,2 \pm 0,05$ . Jika pH larutan yang diinginkan belum tercapai dilakukan penyesuaian dengan menambahkan salah satu komponen tersebut (The United States Pharmacopoeial Convention, 1995).
- b. Pembuatan larutan baku induk piroksikam  
Ditimbang seksama 10 mg piroksikam, dilarutkan dalam 10 ml metanol p.a dalam erlenmeyer. Lalu ditambahkan cairan lambung buatan tanpa pepsin dan dimasukkan ke dalam labu ukur 100 ml secara kuantitatif hingga garis tanda. Larutan di ultrasonik selama 30 menit. Pada larutan ini diperoleh kadar 100 mg/L.
- c. Pembuatan larutan baku kerja piroksikam  
Dari larutan baku induk piroksikam diencerkan dengan cairan lambung buatan tanpa pepsin hingga diperoleh kadar 2, 4, 6, 10 dan 15 mg/L.
- d. Penentuan panjang gelombang maksimum  
Diamati serapan dari larutan baku kerja dengan kadar 4, 6 dan 15 mg/L pada panjang gelombang 200-400 nm dengan spektrofotometer UV. Dibuat kurva serapan versus panjang gelombang untuk mengetahui panjang gelombang maksimum.
- e. Pemeriksaan pengaruh bahan tambahan terhadap nilai absorban larutan piroksikam.  
Cara kerjanya adalah sebagai berikut :
  1. Dibuat larutan baku standart piroksikam 10 ppm dengan cara :  
Larutan baku induk piroksikam 100 mg/L, diencerkan sampai konsentrasi 10 mg/L dengan cara, diambil 1,0 ml larutan baku induk piroksikam kemudian dimasukkan ke dalam labu ukur



10 ml dan ditambahkan cairan lambung buatan tanpa pepsin sampai garis tanda.

2. Ditimbang masing-masing bahan tambahan sesuai dengan perbandingan berat bahan tambahan yang digunakan pada formula, kemudian dilarutkan kedalam cairan lambung buatan tanpa pepsin.
  3. Dipipet 5,0 ml larutan baku induk piroksikam 100 mg/L, dimasukkan ke dalam labu ukur 50 ml. Masukkan larutan bahan tambahan ke dalamnya, dan diadkan dengan cairan lambung buatan tanpa pepsin. Didapatkan larutan sampel dengan konsentrasi piroksikam 10 mg/L. Larutan ini kemudian di ultrasonik selama  $\pm 15$  menit.
  4. Larutan disaring dua kali dengan kertas saring biasa dan kertas saring milipore 0,45  $\mu\text{m}$ .
  5. Larutan diamati spektrumnya pada panjang gelombang 200-400 nm.
- f. Pembuatan kurva baku
- Diamati serapan dari larutan baku kerja dengan kadar 2, 4, 6, 10 dan 15 mg/L pada panjang gelombang maksimum terhadap blanko cairan lambung buatan tanpa pepsin. Data yang diperoleh dibuat dalam bentuk kurva serapan versus kadar dengan persamaan garis  $y = bx + a$  (kadar sebagai absis dan serapan sebagai ordinat).
- g. Pemeriksaan keseragaman kadar piroksikam dalam granul
- Diambil granul setara dengan 20 mg piroksikam, dilarutkan dalam 10 ml metanol p.a, lalu ditambahkan cairan lambung buatan tanpa pepsin dan dimasukkan ke dalam labu ukur 200 ml secara kuantitatif hingga garis tanda. Selanjutnya larutan tersebut di ultrasonik selama 30 menit dan akan diperoleh larutan dengan kadar 100 mg/L. Setelah itu dipipet 5,0 ml, dimasukkan ke dalam labu ukur 50 ml lalu ditambah dengan cairan lambung buatan tanpa pepsin ad garis tanda. Larutan di ultrasonik kembali selama 10 menit. Didapatkan larutan dengan kadar 10 mg/L. Serapannya

diamati dengan spektrofotometer UV pada panjang gelombang maksimum dan kadar dihitung dengan persamaan kurva baku piroksikam dalam cairan lambung buatan tanpa pepsin.

#### 4.3.5 Pemeriksaan mutu fisik tablet

Pemeriksaan mutu fisik tablet yang dilakukan yaitu: kekerasan tablet, kerapuhan, serta waktu hancur tablet.

##### 1. Pemeriksaan kekerasan tablet

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

Pada alat di set untuk jumlah sampel dan ukuran tablet 8 mm. Letakkan tablet pada tempat yang tersedia, lalu tekan Enter. Pada monitor tertera harga kekerasan tablet dalam satuan kP. Kemudian bersihkan sisa tablet lalu tempatkan tablet selanjutnya, begitu seterusnya hingga jumlah sampel yang direncanakan. Kekuatan tablet dari masing-masing formula ditentukan sebanyak 3 tablet. Syarat kekerasan tablet yang baik untuk ODT adalah 0,1–3 kP (Izza *et al*, 2004).

##### 2. Pemeriksaan kerapuhan tablet

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

Dibersihkan 10 tablet satu per satu, kemudian ditimbang ( $W_m$ ). Masukkan 10 tablet ke dalam alat. Alat dinyalakan dengan kecepatan 25 rpm selama 2 menit. Tablet dikeluarkan dari alat dan dibersihkan satu per satu kemudian ditimbang ( $W_n$ ). Kekurangan berat menunjukkan nilai kerapuhan dari tablet dan dinyatakan dalam persen. Replikasi dilakukan sebanyak 3 kali untuk tiap formula. Nilai kerapuhan tablet yang diperbolehkan untuk ODT adalah kurang dari 1% (Izza *et al*, 2004).

$$F \text{ (kerapuhan)} = \frac{W_m - W_n}{W_m} \times 100\% \quad \dots (8)$$

### 3. Pemeriksaan waktu hancur tablet

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

Basket dimasukkan ke dalam gelas piala berukuran 1 liter yang berisikan air suling dengan suhu  $37 \pm 2$  °C sebagai media. Kemudian masukkan tablet satu-persatu ke dalam tabung basket disusul dengan cakram penuntun. Amati waktu yang dibutuhkan untuk tablet hancur pada alat. Waktu hancur tablet pada masing-masing formula ditentukan sebanyak 3 tablet. Waktu hancur untuk ODT yang ideal adalah kurang dari satu menit (Klancke, 2003).

#### 4.3.6 Keseragaman kadar piroksikam dalam tablet

Keseragaman kadar piroksikam dalam tablet dilakukan dengan mengambil 3 tablet dari masing-masing formula, dan dilakukan penetapan kadar tablet satu per satu dengan cara sebagai berikut :

Gerus satu tablet, dilarutkan dalam 10 ml metanol p.a dalam Erlenmeyer, lalu ditambahkan cairan lambung buatan tanpa pepsin, dimasukkan ke dalam labu ukur secara kuantitatif hingga garis tanda 200 ml. Larutan di ultrasonik selama 30 menit. Diperoleh larutan dengan kadar 100 mg/L. Dari larutan tersebut dipipet 5,0 ml, dimasukkan ke dalam labu ukur 50 ml lalu ditambah dengan cairan lambung buatan tanpa pepsin hingga garis tanda dan di ultrasonik kembali selama 10 menit. Diperoleh larutan dengan kadar 10 mg/L. Serapannya diamati dengan spektrofotometer UV pada panjang gelombang maksimum dan kadar dihitung dengan persamaan kurva baku piroksikam dalam cairan lambung buatan tanpa pepsin seperti pada pemeriksaan homogenitas granul. Proses ini diulangi pada semua formula.

#### 4.3.7 Uji Disolusi

Penentuan laju disolusi piroksikam dilakukan dengan cara sebagai berikut: Siapkan sejumlah 900 ml media disolusi cairan lambung buatan tanpa pepsin ke dalam beker glass 1 L. Pasang alat dayung dan tabung sampel, biarkan media disolusi hingga suhu  $37 \pm 0,5$  °C. Masukkan sebuah tablet ke dalam bejana disolusi,

tunggu tablet mencapai alas bejana. Jalankan alat dengan kecepatan putaran  $50 \pm 2$  rpm. Setiap interval waktu 5, 10, 15, 20, 30, dan 45 menit diambil cuplikan pada daerah pertengahan antara permukaan media disolusi dan bagian atas dari dayung, tidak kurang 1 cm dari dinding wadah. Cuplikan tersebut diambil sebanyak 5 ml dengan *sputit* injeksi kemudian disaring dengan filter holder yang dilengkapi dengan *millipore filter* 0,45  $\mu\text{m}$ . Setiap kali pengambilan cuplikan dilakukan penggantian media disolusi dengan jumlah yang sama. Kadar piroksikam terlarut ditentukan dengan spektrofotometer UV dengan kurva baku yang diperoleh dari pemeriksaan keseragaman kandungan seperti tertera dalam pemeriksaan homogenitas granul dengan media disolusi sebagai blanko. Dilakukan replikasi sebanyak 3 kali untuk tiap formula (Depkes RI, 1995).

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

$$C_n = C'_n + \frac{a}{b} \sum_{s=1}^{n-1} C_s \quad \dots (9)$$

Dimana :

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

#### 4.4 Analisis Statistik

Analisis statistik diolah dengan metode analisis varian jenis rancangan acak lengkap (CRD). Analisis statistik yang dilakukan meliputi kekerasan, kerapuhan, waktu hancur tablet dan efisiensi disolusi tablet pada derajat kepercayaan 0,95 ( $\alpha = 0,05$ ).

Dalam rancangan ini dapat diuji apakah antara formula F1, F2, F3 dan F4 terdapat perbedaan yang bermakna. Hal ini dapat diketahui dengan membandingkan harga F hitung terhadap F tabel. Jika F hitung lebih kecil daripada F tabel, maka berarti tidak ada perbedaan bermakna antar formula.

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

Pengulangan pengukuran	Perlakuan			
	F1	F2	F3	F4
1	X <sub>11</sub>	X <sub>21</sub>	X <sub>31</sub>	X <sub>41</sub>
2	X <sub>12</sub>	X <sub>22</sub>	X <sub>32</sub>	X <sub>42</sub>
3	X <sub>13</sub>	X <sub>23</sub>	X <sub>33</sub>	X <sub>43</sub>
n	X <sub>1n</sub>	X <sub>2n</sub>	X <sub>3n</sub>	X <sub>4n</sub>
Total	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	T <sub>3</sub>	T <sub>4</sub>
Rata-rata	X <sub>1</sub>	X <sub>2</sub>	X <sub>3</sub>	X <sub>4</sub>

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		

Selanjutnya untuk mengetahui formula mana yang berbeda dilakukan uji *Honestly Significant Difference* (HSD) dengan rumus sebagai berikut:

$$HSD = q_{\alpha, k, N-k} \sqrt{\frac{MSE}{n}} \quad \dots (10)$$

Dengan :

- $\alpha$  : Derajat kepercayaan
- k : Jumlah perlakuan
- N : Jumlah pengamatan
- n : Jumlah pengulangan
- MSE : Kuadrat rata-rata kesalahan
- Harga q diperoleh dari tabel F

Bila selisih harga rata-rata lebih besar dari HSD maka ada perbedaan yang bermakna diantara masing-masing formula (Daniel, 1983).



## BAB V

### HASIL PENELITIAN

#### 5.1 Hasil Pemeriksaan Bahan Baku

##### 1. Piroksikam

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

Tabel V.1. Hasil Pemeriksaan Kualitatif Piroksikam

Pemeriksaan	Pustaka (Depkes RI, 1995; *Florey, 1986 Piroksikam BPF1**)	Hasil Pengamatan
Organoleptis	Serbuk kristal, putih – kuning gading, agak pahit	Serbuk kristal, kuning gading, agak pahit
Identifikasi		
1. 5 gram NaNO <sub>2</sub> dilarutkan dalam 50 mL H <sub>2</sub> SO	Terjadi warna kuning	Terjadi warna kuning
2. Spektrum Infra Merah	Bilangan gelombang (cm <sup>-1</sup> )	Bilangan gelombang (cm <sup>-1</sup> )
Gugus :		
a. – OH	3650-3200*3339,08**	3339,09
b. –SO <sub>2</sub> -N	1365-1315, 1180-1150*1352,22**	1352,22
c. –N-C=O	1635-1625*1630,00**	1630,00
d. –H-NH-CO	1530-1525*	
e. –CH <sub>3</sub>	1440-1355*	1352.22, 1435.17

##### 2. Manitol

Hasil pemeriksaan kualitatif manitol dapat dilihat pada tabel V.2.

Tabel V.2. Hasil Pemeriksaan Kualitatif Manitol

Pemeriksaan	Pustaka (Rowe, 2003)	Hasil Pengamatan
Organoleptis	Serbuk kristal atau granul, putih, tidak berbau, berasa manis.	Serbuk kristal, putih, tidak berbau, berasa manis

## 3. HPMC 2910 3 cps

Hasil pemeriksaan kualitatif HPMC 2910 dapat dilihat pada tabel V.3.

Tabel V.3. Hasil Pemeriksaan Kualitatif HPMC

Pemeriksaan	Pustaka (The USP Convention, 1995)	Hasil pengamatan
Organoleptis	Serbuk, putih/krem, tidak berbau dan tidak berasa.	Serbuk, krem, tidak berbau dan tidak berasa.
Identifikasi : 1 g zat dilarutkan ke dalam air panas, lalu didinginkan (Larutan X).	Zat tidak larut, setelah didinginkan, larutan jernih.	Zat tidak larut, setelah didinginkan, larutan jernih.
Larutan X airnya dibiarkan menguap.	Terbentuk lapisan tipis yang jernih.	Terbentuk lapisan tipis yang jernih.

## 4. Primogel

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

Tabel V.4. Hasil Pemeriksaan Kualitatif Primogel

Pemeriksaan	Pustaka (The Pharmaceutical Press, 1993)	Hasil Pengamatan
Organoleptis	Serbuk, putih, tidak berbau, tidak berasa	Serbuk, putih, tidak berbau, tidak berasa
Identifikasi : Iodine + KI TS	Terbentuk warna biru	Terbentuk warna biru

## 5. Magnesium Stearat

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

Tabel V.5. Hasil Pemeriksaan Kualitatif Mg stearat

Pemeriksaan	Pustaka (Rowe, 2003)	Hasil Pengamatan
Organoleptis	Serbuk halus, putih, voluminus, bau lemah khas.	Serbuk putih halus, voluminus, bau lemah.

## 5.2 Hasil Pemeriksaan Mutu Fisik Granul

Hasil pemeriksaan mutu fisik granul yang meliputi jumlah fines, kecepatan alir, sudut diam, dan kandungan lengas dapat dilihat pada tabel V.6. Hasil secara keseluruhan dapat dilihat pada lampiran 1.

Tabel V.6. Hasil Pemeriksaan Mutu Fisik Granul ODT Piroksikam

Pemeriksaan	F1	F2	F3	F4
Kecepatan alir (g/detik)*				
- (-) Fase eksternal	9,38 ± 0,37	8,36 ± 1,09	7,23 ± 0,24	7,24 ± 0,90
- (+) Fase eksternal	10,07 ± 2,19	10,84 ± 1,22	9,88 ± 1,98	9,29 ± 1,78
Sudut diam (°)*				
- (-) Fase eksternal	23,56 ± 1,75	16,45 ± 2,37	22,25 ± 1,82	19,57 ± 0,99
- (+) Fase eksternal	20,03 ± 3,37	15,11 ± 0,32	17,79 ± 1,9	15,14 ± 3,12
Jumlah fines (%)	14,64	10,32	4,62	4,36
Kandungan lengas (%)*	0,21 ± 0,01	0,22 ± 0,01	0,12 ± 0,00	0,12 ± 0,01

\* Setiap formula dilakukan pengulangan 3 kali

## 5.3 Hasil Pemeriksaan Keseragaman Kadar Piroksikam Dalam Granul

Hasil pemeriksaan keseragaman kadar piroksikam dalam granul dapat dilihat pada tabel V.7 dan lampiran 3.

Tabel V.7. Hasil Pemeriksaan Keseragaman Kadar Piroksikam dalam Granul ODT Piroksikam\*

	F1	F2	F3	F4
Kadar (%)	98,81 ± 1,68	100,13 ± 1,22	99,70 ± 1,02	102,28 ± 1,10
Piroksikam	RSD = 1,70%	RSD = 1,22%	RSD = 1,02%	RSD = 1,08%

\* Setiap formula dilakukan pengulangan 3 kali

#### 5.4 Hasil Pemeriksaan Mutu Fisik Tablet

Hasil pemeriksaan mutu fisik tablet yang meliputi kekerasan, kerapuhan, dan waktu hancur dapat dilihat pada tabel V.8. Dan hasil keseluruhan dapat dilihat pada lampiran 2.

Tabel V.8. Hasil Pemeriksaan Mutu Fisik ODT Piroksikam

Pemeriksaan	F1	F2	F3	F4
Tebal tablet (mm)	2,90 ± 0,00	2,90 ± 0,00	2,90 ± 0,00	2,90 ± 0,00
Kekerasan (kP)*	1,93 ± 0,03	2,33 ± 0,10	2,93 ± 0,09	4,32 ± 0,10
Kerapuhan (%)*	1,19 ± 0,21	0,78 ± 0,10	0,71 ± 0,06	0,67 ± 0,13
Waktu hancur (detik)*	24,33 ± 1,15	44,33 ± 4,04	44,67 ± 1,15	52,67 ± 6,51

\* Setiap formula dilakukan pengulangan 3 kali

#### 5.5 Analisis Statistik Mutu Fisik Tablet

Hasil pemeriksaan mutu fisik tablet dianalisis secara statistik dengan analisis varian (anova) jenis rancangan *Completely Randomized Design* (CRD) untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan bermakna antar formula. Kemudian dilanjutkan dengan uji HSD untuk mengetahui formula mana saja yang berbeda bermakna.

##### 5.5.1 Analisis Statistik Data Kekerasan Tablet

Hasil pemeriksaan kekerasan tablet pada masing-masing formula menunjukkan bahwa keempat formula sudah memenuhi persyaratan kekerasan untuk ODT yaitu 0,1-3 kP. Dari hasil analisis diketahui bahwa F hitung lebih besar dari F tabel, dengan demikian ada perbedaan bermakna antar formula pada derajat kepercayaan 95 %.

Selanjutnya untuk mengetahui formula mana saja yang berbeda bermakna dilakukan uji HSD. Dari uji HSD menunjukkan bahwa keempat formula memiliki selisih rata-rata lebih besar dari HSD. Dengan demikian antara F1, F2, F3 dan F4 memiliki perbedaan yang bermakna.

### 5.5.2 Analisis Statistik Data Kerapuhan Tablet

Hasil pemeriksaan kerapuhan tablet pada masing-masing formula menunjukkan bahwa hanya F2, F3 dan F4 yang memenuhi persyaratan kerapuhan tablet kurang dari 1%. Dari hasil analisis diketahui bahwa F hitung lebih kecil dari F tabel, dengan demikian tidak ada perbedaan bermakna antara F2, F3 dan F4 pada derajat kepercayaan 95 %.

### 5.5.3 Analisis Statistik Data Waktu Hancur Tablet

Hasil pemeriksaan waktu hancur tablet pada masing-masing formula menunjukkan bahwa keempat formula sudah memenuhi persyaratan waktu hancur untuk ODT yaitu kurang dari 1 menit. Dari hasil analisis diketahui bahwa F hitung lebih besar dari F tabel, dengan demikian ada perbedaan bermakna antar formula pada derajat kepercayaan 95 %.

Selanjutnya untuk mengetahui formula mana saja yang berbeda bermakna dilakukan uji HSD. Dari uji HSD diketahui bahwa F1 memiliki selisih rata-rata lebih besar dari HSD. Dengan demikian antara F1 dengan F2, F3 dan F4 memiliki perbedaan bermakna.

## 5.6 Hasil Pemeriksaan Keseragaman Kadar Piroksikam Dalam Tablet

Hasil pemeriksaan keseragaman kadar piroksikam dalam tablet dapat dilihat pada tabel V.9 dan lampiran 3.

Tabel V.9. Hasil Pemeriksaan Keseragaman Kandungan Piroksikam Dalam ODT Piroksikam\*

	F1	F2	F3	F4
Kadar (%)	100,00 ± 2,56	100,63 ± 3,73	101,61 ± 4,82	101,89 ± 0,93
Piroksikam	RSD = 2,56%	RSD = 3,71%	RSD = 4,74%	RSD = 0,92%

\* Setiap formula dilakukan pengulangan 3 kali.



### 5.7 Hasil Uji Disolusi ODT Piroksikam

Dari hasil uji disolusi tablet pada masing-masing formula menunjukkan bahwa keempat formula sudah memenuhi persyaratan % terlarut tablet piroksikam tidak kurang dari 75% selama 45 menit.

Tabel V.13. Persen Terlarut Piroksikam Dalam ODT Piroksikam

Waktu (menit)	F1	F2	F3	F4
5	36,29 ± 3,29	79,91 ± 2,70	74,81 ± 7,88	79,65 ± 5,72
10	71,04 ± 2,71	92,14 ± 3,94	90,22 ± 4,77	90,41 ± 3,22
15	85,46 ± 0,56	94,77 ± 3,61	95,13 ± 5,60	95,80 ± 3,03
20	91,28 ± 1,47	95,99 ± 3,65	97,04 ± 5,12	94,08 ± 3,70
30	95,93 ± 1,26	95,94 ± 3,32	96,88 ± 4,93	94,76 ± 4,63
45	95,91 ± 5,78	97,09 ± 5,40	97,77 ± 5,53	95,60 ± 3,72

Dari data % terlarut piroksikam dalam tablet, dihitung harga efisiensi disolusi selama 45 menit ( $ED_{45}$ ) kemudian dianalisis statistik. Data perhitungan efisiensi disolusi masing-masing formula dapat dilihat pada tabel V.14.

Tabel V.14. Efisiensi Disolusi ( $ED_{45}$ ) ODT Piroksikam

Replikasi	F1	F2	F3	F4
1	80,75	87,07	91,09	91,68
2	78,86	92,39	82,38	85,70
3	78,19	85,97	91,39	85,04
X	79,27	88,48	88,29	87,47
SD	1,33	3,43	5,12	3,66
RSD (%)	1,67	3,88	5,80	4,18

Dari hasil analisis diketahui bahwa F hitung lebih kecil dari F tabel, dengan demikian tidak ada perbedaan bermakna antar formula pada derajat kepercayaan 95%.

## BAB VI

### PEMBAHASAN

Pada penelitian ini mula-mula dilakukan pemeriksaan kualitatif bahan baku secara organoleptis, reaksi warna dan pemeriksaan spektra inframerah. Hasil pemeriksaan yang diperoleh sesuai dengan persyaratan yang terdapat dalam pustaka.

Selanjutnya dilakukan proses pembuatan granul dengan metode granulasi basah. Setelah granul terbentuk, dilakukan pengujian karakteristik granul, meliputi pemeriksaan jumlah fines, kecepatan alir dan sudut diam, dan kandungan lengas. Tujuan pemeriksaan ini adalah untuk mengetahui apakah granul yang terbentuk sudah memenuhi persyaratan mutu fisik yang baik untuk dicetak menjadi tablet.

Hasil pemeriksaan jumlah fines dari keempat formula telah memenuhi persyaratan yaitu tidak lebih dari 20% (Felmeister, 1970). Harga jumlah fines tiap formula adalah F1 14,64%, F2 10,32%, F3 4,62% dan F4 4,36%. Dari hasil tersebut menunjukkan adanya penurunan jumlah fines seiring peningkatan kadar HPMC 2910 3 cps. Hal ini dikarenakan dengan semakin banyaknya pengikat maka kohesivitas serbuk juga semakin meningkat sehingga jumlah fines yang terbentuk semakin sedikit.

Dari hasil pemeriksaan kecepatan alir granul diketahui bahwa kecepatan alir granul meningkat setelah penambahan fase eksternal. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian magnesium stearat sebagai lubrikan pada fase eksternal telah membantu memperbaiki aliran granul. Pada pemeriksaan kecepatan alir granul setelah penambahan fase eksternal, hanya F1 dan F2 yang memenuhi persyaratan kecepatan alir yang baik, yaitu lebih dari 10 gram/detik (Cartensen, 1977). Harga untuk masing-masing formula adalah F1 10,07 gram/detik, F2 10,84 gram/detik, F3 9,88 gram/detik dan F4 9,29 gram/detik. Dari hasil tersebut terjadi kecenderungan penurunan kecepatan alir dari F1 hingga F4, kecuali pada F2 yang justru terjadi peningkatan. Hal ini disebabkan karena jumlah sampel yang dilewatkan corong kecepatan alir terlalu sedikit yaitu  $\pm 10$  g, kurang dari yang dipersyaratkan yaitu 100 g, sehingga massa granul banyak yang menempati mulut

corong dan mengalami pemampatan di daerah itu dan justru menghambat aliran granul.

Namun meskipun pada pemeriksaan kecepatan alir hanya F1 dan F2 yang memenuhi persyaratan, penentuan sifat alir juga didasarkan pada harga sudut diamnya. Sudut diam mencerminkan besarnya gaya gesek yang terjadi antar partikel. Semakin besar gaya gesek maka hambatan mengalir semakin besar sehingga sudut diam menjadi semakin besar pula. Sudut diam kurang dari  $25^{\circ}$  mencerminkan kemampuan alir yang baik dari granul (Wells, 1988). Dari hasil pemeriksaan sudut diam granul setelah penambahan fase eksternal menunjukkan keempat formula telah memenuhi persyaratan. Harga yang didapatkan untuk tiap formula adalah F1  $20,03^{\circ}$ , F2  $15,11^{\circ}$ , F3  $17,79^{\circ}$  dan F4  $15,14^{\circ}$ . Sehingga dari hasil penentuan kecepatan alir dan sudut diam dapat disimpulkan bahwa granul pada keempat formula memiliki sifat alir yang baik.

Dari hasil pemeriksaan kandungan lengas pada granul, diperoleh harga kandungan lengas masing-masing formula yaitu F1 0,21%, F2 0,22%, F3 0,12% dan F4 0,12%. Kandungan lengas yang terlalu kecil dalam granul menyebabkan terjadinya *capping* pada pencetakan tablet, dikarenakan adanya muatan elektrostatik yang menimbulkan gaya tolak menolak pada saat ditekan. Namun dengan harga kandungan lengas yang diperoleh, tidak terjadi kesulitan dalam proses pencetakan tablet.

Dari hasil pemeriksaan mutu fisik granul, dapat diambil kesimpulan bahwa keempat formula, yaitu F1, F2, F3, dan F4, telah memenuhi persyaratan mutu fisik granul yang baik berdasarkan parameter % jumlah fines, kecepatan alir dan sudut diam, dan kandungan lengas.

Setelah pemeriksaan karakteristik granul, dilakukan pencampuran primogel dan magnesium stearat pada granul untuk membentuk massa cetak tablet. Pencetakan tablet dilakukan secara manual dengan menggunakan alat hidrolik press dengan tekanan sebesar setengah ton. Selanjutnya dilakukan pemeriksaan mutu fisik tablet yang meliputi pemeriksaan tebal tablet, kekerasan, kerapuhan dan waktu hancur tablet.

Dari pemeriksaan tebal tablet pada F1, F2, F3 dan F4, masing-masing memberikan nilai yang sama yaitu 2,90 mm. Hal ini dikarenakan bobot tablet

yang tidak berbeda jauh antara formula satu dengan formula lainnya sehingga memberikan nilai ketebalan tablet yang sama.

Hasil pemeriksaan kekerasan tablet dari keempat formula telah memenuhi persyaratan kekerasan tablet untuk ODT, yaitu 0,1-3 kP. Harga kekerasan tiap formula adalah F1 1,93 kP, F2 2,33 kP, F3 2,93 kP dan F4 4,32 kP. Dari hasil tersebut terlihat bahwa peningkatan kadar HPMC 2910 3 cps akan semakin meningkatkan kekerasan tablet. Hal ini dikarenakan semakin banyak jumlah bahan pengikat yang digunakan, semakin meningkat pula kohesivitas serbuk untuk membentuk granul sehingga pada proses kompresi dapat membentuk massa tablet yang kompak dan menghasilkan tablet yang lebih keras.

Dari hasil analisis statistik kekerasan tablet dari keempat formula menunjukkan bahwa  $F$  hitung lebih besar dari  $F$  tabel, dengan demikian ada perbedaan bermakna antar formula. Dari uji HSD diketahui bahwa keempat formula memiliki selisih rata-rata lebih besar dari HSD. Dengan demikian dari masing-masing formula terdapat perbedaan bermakna antara F1, F2, F3 dan F4.

Dari hasil pemeriksaan kerapuhan tablet, hanya F2, F3 dan F4 yang memenuhi persyaratan nilai kerapuhan kurang dari 1%. Harga kerapuhan dari tiap formula adalah F1 1,19%, F2 0,78%, F3 0,71% dan F4 0,67%. Harga kerapuhan pada F1 yang lebih besar dari 1% dikarenakan pada F1 yang diformulasi tanpa pengikat HPMC 2910 3 cps, memiliki daya ikat granul yang tidak terlalu kuat sehingga tablet mudah menyerpih. Sedangkan pada F2, F3 dan F4, dengan meningkatnya kadar HPMC 2910 3 cps kohesivitas serbuk juga semakin meningkat sehingga tablet tidak mudah menyerpih.

Dari hasil analisis statistik kerapuhan tablet pada F2, F3 dan F4, menunjukkan bahwa  $F$  hitung lebih kecil dari  $F$  tabel, dengan demikian tidak ada perbedaan bermakna antara F2, F3 dan F4.

Pada pemeriksaan waktu hancur, keempat formula, F1, F2, F3 dan F4, memenuhi persyaratan waktu hancur untuk ODT yaitu kurang dari 1 menit. Harga waktu hancur masing-masing formula adalah F1 24,33 detik, F2 44,33 detik, F3 44,67 detik dan F4 52,67 detik. Hasil ini menunjukkan bahwa peningkatan kadar HPMC 2910 3 cps dalam formula akan memperlambat waktu hancur tablet. Hal ini dikarenakan semakin tingginya kadar bahan pengikat yang



digunakan akan meningkatkan kemampuan ikatan antar partikel dalam tablet, akibatnya penetrasi cairan ke dalam tablet menjadi lebih sulit sehingga laju pembasahan tablet menjadi lebih lama.

Dari hasil analisis statistik waktu hancur tablet dari keempat formula menunjukkan bahwa  $F$  hitung lebih besar dari  $F$  tabel, dengan demikian ada perbedaan bermakna antar formula. Dari uji HSD diketahui bahwa  $F_1$  memiliki selisih rata-rata lebih besar dari HSD. Dengan demikian antara  $F_1$  dengan  $F_2$ ,  $F_3$  dan  $F_4$  memiliki perbedaan yang cukup bermakna.

Dari hasil pemeriksaan mutu fisik tablet, dapat diambil kesimpulan bahwa hanya  $F_2$ ,  $F_3$  dan  $F_4$  yang memenuhi persyaratan mutu fisik tablet untuk ODT berdasarkan parameter kekerasan, kerapuhan dan waktu hancur tablet.

Hasil pemeriksaan keseragaman kadar piroksikam dalam tablet pada tiap formula sudah memenuhi persyaratan, dimana penyimpangan kadarnya tidak kurang dari 85% dan tidak lebih dari 115% dari kadar yang tertera pada etiket dan harga simpangan baku relatif (RSD) tidak lebih dari 6% (Depkes RI, 1995). Sehingga dapat disimpulkan bahwa piroksikam sudah terdistribusi merata dalam tablet.

Dari hasil disolusi ODT piroksikam diperoleh bahwa harga % terlarut ODT piroksikam keempat formula sudah memenuhi persyaratan yaitu tidak kurang dari 75% selama 45 menit. Dari profil disolusi yang diperoleh menunjukkan bahwa dengan peningkatan kadar HPMC 2910 3 cps tidak mempengaruhi laju disolusi. Hal ini dikarenakan pada ODT tablet cepat menjadi hancur dalam waktu kurang dari satu menit.

Dari hasil analisis statistik efisiensi disolusi tablet dari keempat formula menunjukkan bahwa  $F$  hitung lebih kecil dari  $F$  tabel, dengan demikian tidak ada perbedaan bermakna antar formula.

Dari pembahasan diatas, diketahui bahwa  $F_1$  dengan kadar pengikat HPMC 2910 3 cps 0%, tidak memenuhi persyaratan mutu fisik tablet yang baik karena harga kerapuhan yang lebih besar dari 1%. Sehingga dapat ditarik kesimpulan bahwa formula ODT piroksikam yang memenuhi persyaratan mutu fisik dan laju disolusi yang baik adalah  $F_2$ ,  $F_3$  dan  $F_4$  dengan kadar pengikat HPMC 2910 3 cps 0,5%, 1% dan 1,5%.



Dari hasil analisis statistik diketahui bahwa peningkatan kadar pengikat HPMC 2910 3 cps antara F2, F3 dan F4, memberikan perbedaan bermakna hanya pada kekerasan tablet, sedangkan kerapuhan, waktu hancur dan laju disolusi tablet tidak memberikan perbedaan bermakna pada derajat kepercayaan 95%. Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa F2 dengan kadar pengikat HPMC 2910 3 cps 0,5% merupakan formula yang optimal karena dengan penggunaan bahan pengikat yang sedikit dapat menghasilkan tablet dengan harga kekerasan dan kerapuhan yang baik, waktu hancur yang lebih cepat, dan efisiensi disolusi yang lebih tinggi dibandingkan dengan F3 dan F4.

## **BAB VII**

### **KESIMPULAN DAN SARAN**

#### **KESIMPULAN**

Dari hasil penelitian dapat disimpulkan :

1. Peningkatan kadar bahan pengikat HPMC 2910 3 cps 0,5%, 1% dan 1,5% pada ODT piroksikam dapat meningkatkan kekerasan dan waktu hancur, serta menurunkan kerapuhan dan laju disolusi ODT piroksikam.
2. Penggunaan pengikat HPMC 2910 3 cps dengan kadar 0,5% pada ODT piroksikam memberikan nilai kekerasan, kerapuhan, waktu hancur dan laju disolusi yang optimal.

#### **SARAN**

Dari hasil penelitian ini diusulkan agar dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai stabilitas ODT piroksikam dengan kadar pengikat HPMC 2910 3 cps 0,5%.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Abdou, H.M., 2000. Dissolution, *In* : Gennaro, A.R. (Ed.), **Remington : The Science and Practice of Pharmacy**, 20<sup>th</sup> Ed., Vol. 1, p. 593-594.
2. Ansel, H.C., 1989. Introduction to Pharmaceutical Dosage Form, Terjemahan : Farida Ibrahim, **Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi**, Edisi ke-4, Jakarta : Universitas Indonesia Press, hal. 118-124, 254-268.
3. Bandelin, F.J., Shangraw, R.F., 1986. 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.
4. Banker, G.S., Anderson, N.R., 1986, Tablet, *In*: Lachman, L., Lieberman, H.A., Kanig, J.L., Eds. **The Theory and Practice of Industrial Pharmacy**, 3<sup>rd</sup> Edition, Lea & Febiger, p. 293-343.
5. Cartensen, J.T., 1977. **Pharmaceutics of Solid and Solid Dosage Forms**, New York : John Wiley and Son, p. 133.
6. Chang, R.K., 2000. Fast Dissolving Tablet, **J. Pharm. Tech.**, <http://www.findarticles.com>, 02-12-2002.
7. Daniel, W.W., 1983, **Biostatistics A Foundation for Analysis in The Health Science**, 3<sup>rd</sup> Ed., New York : John Wiley and Son Inc., p. 208-209, 498, 507.
8. Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 1995. **Farmakope Indonesia**, Edisi IV, Jakarta : Departemen Kesehatan Republik Indonesia, hal. 683.
9. Dobbetti, L., 2001. Fast Melting Tablets : Developments and Technologies, **J. Pharm. Tech.**, p. 44-48.
10. Felmeister, A., 1970, Powders in Hoover Je eds, **Remington Pharmaceutical Scientist**, 4<sup>th</sup> edition, Pennsylvania : Merck Publishing Co., p. 1639.
11. Florey, K., 1986. **Analytical Profiles of Drug Substances**, Vol. 15, Orlando : Academic Press, Inc., p. 511-530.
12. Fudholi, A., 1983, **Metodologi Formulasi dalam Kompresi Direk**, Medika, p. 145-154.

13. Ganiswara, S.G. (Ed.), 1995. **Farmakologi dan Terapi**, Edisi ke-4, Jakarta : Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, hal. 219.
14. Gungsel, W.C., Kanig, J.L., 1976. Tablet, *In* : Lachman, L., Lieberman, H.A., Kanig, J.L. (Eds.), **The Theory and Practice of Industrial Pharmacy**, 2<sup>nd</sup> Ed., Philadelphia : Lea and Febriger, p. 321-358.
15. Izza, A., Khawla, A., Li, Vincent, H., Look, Jee, L., Parr, Graham, D., Schineller, Matthew, K., 2004. **Fast Dissolving Tablet**, <http://www.pharmcast.com>, 11-05-2004.
16. Khan, K.A., 1975. The Concept of Dissolution Efficiency, **J. Pharm. Pharm.**, Vol. 27, p. 48-49.
17. Klankce, J., 2003. Dissolution Testing of Orally Disintegrating Tablets, **J.Dissolution Technologies**, p. 6-8.
18. Kuchekar, B.S., Badhan, A.C., Mahajan, H.S., 2003. **Mouth Dissolving Tablets : A Novel Drug Delivery System**, <http://www.indianpharma.org>, 15-08-2004.
19. Liebermann, H.A., Rankell, 1970. Drying, *In* : Lachman, L., Lieberman, H.A., Kanig, J.L. (Eds.), **The Theory and Practice of Industrial Pharmacy**, 2<sup>nd</sup> Ed., Philadelphia : Lea and Febriger, p. 29.
20. Lund, W. (Ed.), 1994. **The Pharmaceutical Codex**, 12<sup>th</sup> Ed., London : The Pharmaceutical Press, p. 1010-1011.
21. Martin, A., Swarbrick, J., Cammarata, A., 1993. Physical Pharmacy, Terjemahan : Yoshita, **Farmasi Fisik**, Edisi ke-3, Jilid ke-2, Jakarta : Universitas Indonesia Press, hal. 845-846.
22. Miller, R.H., 1971. Tablets, *In* : Martin, E.W. (Ed.), **Husa's : Pharmaceutical Dispensing**, 6<sup>th</sup> Ed., Easton : Mack Publishing Company, p. 772-797.
23. Parrot, E.L., 1971. **Pharmaceutical Technology : Fundamental Pharmaceutics**, 3<sup>rd</sup> Ed., Mineapolis USA : Burgess Publishing Company, p. 73-86.
24. Reynolds, J.E.F., Prasad, A.B., (Eds.), 1982. **Martindale The Extra Pharmacopoeia**, 28<sup>th</sup> Ed., London : The Pharmaceutical Press, p. 275-276, 958-959.
25. Ritschel, W.A., 1992, **Handbook of Basic Pharmacokinetic**, 4<sup>th</sup> ed, Hamilton: Drug Intelligence Publishion, Inc., p. 479.

26. Rowe, R.C., Sheskey, P.J., Weller, P.J., 2003. **Handbook of Pharmaceutical Excipients**, 4<sup>th</sup> Ed., London : The Pharmaceutical Press and The American Pharmaceutical Association, p. 229-232, 373-376, 454-457, 508-509, 512, 581-583.
27. Rowlin, E.A., 1977, **Bentleys Textbook of Pharmaceutics**, 8<sup>th</sup> Edition, The English Language Book Society and Bailliere Tindall, Norfolk, p. 275.
28. Rubinstein, M.H., 1989, **Pharmaceutical Technology : Tableting Technology**, Vol. I, John Willey and Sons Inc., New York, Chichester, Brisbane and Toronto, p. 7-8.
29. Rudnic, E.M., Schwartz, J.D., 2000. Oral Solid Dosage Forms, *In* : Gennaro, A.R. (Ed.), **Remington : The Science and Practice of Pharmacy**, 20<sup>th</sup> Ed., Vol. 2, p. 858-867.
30. Seth, 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.
31. Shargel, L., Yu, A., 1999. **Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics**, 4<sup>th</sup> Ed., London : Prentice-Hall International, Inc., p. 131.
32. Siregar, Charles, J.P., 1992, Proses Validasi Manufaktur Sediaan Tablet, dalam Sukamadjaja A, UU. Badruzzman S (Editor, **Proceedings Seminar Validasi Industri Farmasi**, Jurusan Farmasi FMIPA, ITB Bandung, hal. 25, 28-30, 32, 41.
33. Swarbick, J., Boyland, J., 1993, Granulations, *In* : **Encyclopedia of Pharmaceutical Technology**, Vol. VII, Marcel Dekker. Inc, New York, p. 126-127.
34. Swarbrick, J., Boylan, J.C., 1994. Binder, *In* : Marcell Dekker, **Encyclopedia of Pharmaceutical Technology**, Vol. 1, New York : Marcel Dekker, Inc., p. 451-465.
35. The Pharmaceutical Press, 1993. **British Pharmacopoeia**, Vol. 1, International Edition, London : The Pharmaceutical Press, p. 399-400, 402.
36. The United States Pharmacopoeial Convention, 1995. **The United States of Pharmacopoeia**, 24<sup>rd</sup> Ed. and **The National of Formulary**, 19<sup>th</sup> Ed., Vol. 1, Rockville : The United States Pharmacopoeial Convention, Inc., p. 2148-2149.



**Lampiran 1****Hasil Pemeriksaan Mutu Fisik Granul ODT Piroksikam****Hasil Pemeriksaan Kecepatan Alir Granul (gram/detik)  
Sebelum Penambahan Fase Eksternal**

No.	F1	F2	F3	F4
1	9,26	8,55	7,46	7,46
2	9,09	7,19	6,99	8,00
3	9,80	9,35	7,25	6,25
X	9,38	8,36	7,23	7,24
SD	0,37	1,09	0,24	0,90

**Hasil Pemeriksaan Sudut Diam Granul (°)  
Sebelum Penambahan Fase Eksternal**

No.	F1	F2	F3	F4
1	25,30	13,83	23,30	18,43
2	23,57	17,10	23,30	20,14
3	21,80	18,43	20,14	20,14
X	23,56	16,45	22,25	19,57
SD	1,75	2,37	1,82	0,99

**Hasil Pemeriksaan Kecepatan Alir (gram/detik)  
Sesudah Penambahan Fase Eksternal**

No.	F1	F2	F3	F4
1	12,30	9,52	11,76	9,80
2	10,00	11,91	7,81	10,75
3	7,92	11,10	10,08	7,31
X	10,07	10,84	9,88	9,29
SD	2,19	1,22	1,98	1,78

**Hasil Pemeriksaan Sudut Diam Granul (°)  
Sesudah Penambahan Fase Eksternal**

No.	F1	F2	F3	F4
1	16,69	14,93	16,69	13,83
2	23,43	15,48	16,69	12,88
3	19,98	14,93	19,98	18,70
X	20,03	15,11	17,79	15,14
SD	3,37	0,32	1,90	3,12

**Hasil Pemeriksaan Kandungan Lengas (%)**

No.	F1	F2	F3	F4
1	0,21	0,21	0,12	0,13
2	0,22	0,22	0,12	0,13
3	0,21	0,22	0,13	0,11
X	0,21	0,22	0,12	0,12
SD	0,01	0,01	0,00	0,01

**Hasil Pemeriksaan Jumlah Fines (%)**

No.	F1	F2	F3	F4
1	14,64	10,32	4,62	4,36

**Lampiran 2****Hasil Pemeriksaan Mutu Fisik ODT Piroksikam****Hasil Pemeriksaan Tebal Tablet (mm)**

No.	F1	F2	F3	F4
1	2,900	2,900	2,900	2,900
2	2,900	2,900	2,900	2,900
3	2,900	2,900	2,900	2,900
4	2,900	2,900	2,900	2,900
5	2,900	2,900	2,900	2,900
X	2,900	2,900	2,900	2,900
SD	0,00	0,00	0,00	0,00

**Hasil Pemeriksaan Kekerasan Tablet (kP)**

No.	F1	F2	F3	F4
1	1,89	2,27	2,83	4,25
2	1,94	2,27	2,96	4,28
3	1,95	2,45	3,00	4,44
X	1,93	2,33	2,93	4,32
SD	0,03	0,10	0,09	0,10

**Hasil Pemeriksaan Kerapuhan Tablet (%)**

No	F1	F2	F3	F4
1	1,07	0,89	0,77	0,58
2	1,43	0,72	0,70	0,82
3	1,08	0,73	0,65	0,61
X	1,19	0,78	0,71	0,67
SD	0,21	0,10	0,06	0,13

**Hasil Pemeriksaan Waktu Hancur Tablet (detik)**

No.	F1	F2	F3	F4
1	23,00	42,00	44,00	46,00
2	25,00	42,00	44,00	53,00
3	25,00	49,00	46,00	59,00
X	24,33	44,33	44,67	52,67
SD	1,15	4,04	1,15	6,51

**Lampiran 3****Hasil Pemeriksaan Keseragaman Kadar Piroksikam Dalam Granul  
ODT Piroksikam****Formula 1**

No.	Absorban	Kadar (mg/l)	Kadar (mg)	Kadar (%)
1	0,7681	9,74	19,47	97,37
2	0,7762	9,84	19,68	98,41
3	0,7938	10,07	20,13	100,65
X			19,76	98,81
SD			0,34	1,68
RSD (%)			1,71	1,70

**Formula 2**

No.	Absorban	Kadar (mg/l)	Kadar (mg)	Kadar (%)
1	0,7911	10,03	20,06	100,31
2	0,7795	9,88	19,77	98,83
3	0,7985	10,13	20,25	101,25
X			20,03	100,13
SD			0,24	1,22
RSD (%)			1,21	1,22

**Formula 3**

No.	Absorban	Kadar (mg/l)	Kadar (mg)	Kadar (%)
1	0,7948	10,08	20,16	100,78
2	0,7789	9,87	19,75	98,75
3	0,7854	9,96	19,92	99,58
X			19,94	99,70
SD			0,21	1,02
RSD (%)			1,03	1,02

**Formula 4**

No.	Absorban	Kadar (mg/l)	Kadar (mg)	Kadar (%)
1	0,8122	10,30	20,60	103,00
2	0,8108	10,28	20,56	102,82
3	0,7966	10,10	20,20	101,01
X			20,45	102,28
SD			0,22	1,10
RSD (%)			1,08	1,08

**Lampiran 4****Hasil Pemeriksaan Keseragaman Kadar Piroksikam Dalam ODT Piroksikam****Formula 1**

No.	Absorban	Kadar (mg/l)	Kadar (mg)	Kadar (%)
1	0,7739	9,81	19,62	98,11
2	0,7808	9,90	19,80	98,99
3	0,8115	10,29	20,58	102,91
X			20,00	100,00
SD			0,51	2,56
RSD (%)			2,55	2,56

**Formula 2**

No.	Absorban	Kadar (mg/l)	Kadar (mg)	Kadar (%)
1	0,7740	9,81	19,62	98,12
2	0,7797	9,89	19,77	98,85
3	0,8273	10,49	20,98	104,92
X			20,12	100,63
SD			0,75	3,73
RSD (%)			3,71	3,71

**Formula 3**

No.	Absorban	Kadar (mg/l)	Kadar (mg)	Kadar (%)
1	0,7578	9,61	19,21	96,06
2	0,8204	10,40	20,81	104,04
3	0,8258	10,47	20,95	104,73
X			20,32	101,61
SD			0,97	4,82
RSD (%)			4,76	4,74

**Formula 4**

No.	Absorban	Kadar (mg/l)	Kadar (mg)	Kadar (%)
1	0,8118	10,29	20,59	102,95
2	0,8005	10,15	20,30	101,51
3	0,7981	10,12	20,24	101,20
X			20,38	101,89
SD			0,19	0,93
RSD (%)			0,92	0,92



## Lampiran 5

## Hasil Uji Disolusi ODT Piroksikam

Formula 1

Menit	1	2	3	% Rata2	AUC-1	AUC-2	AUC-3
0	0	0	0				
5	32,49	38,34	38,03	<b>36,29</b>	81,2	95,9	95,1
10	74,15	69,20	69,78	<b>71,04</b>	266,6	268,9	269,5
15	85,98	84,87	85,54	<b>85,46</b>	400,3	385,2	388,3
20	92,85	89,93	91,06	<b>91,28</b>	447,1	437,0	441,5
30	97,29	94,79	95,71	<b>95,93</b>	950,7	923,6	933,9
45	101,07	96,99	89,67	<b>95,91</b>	1487,7	1438,4	1390,4
					3633,6	3548,8	3518,6
				ED	<b>80,75</b>	<b>78,86</b>	<b>78,19</b>

Formula 2

Menit	1	2	3	% Rata2	AUC-1	AUC-2	AUC-3
0	0	0	0				
5	77,37	82,74	79,61	<b>79,91</b>	193,4	206,9	199,0
10	91,75	96,26	88,41	<b>92,14</b>	422,8	447,5	420,1
15	94,60	98,46	91,24	<b>94,77</b>	465,9	486,8	449,1
20	95,67	99,78	92,51	<b>95,99</b>	475,7	495,6	459,4
30	94,28	99,77	93,78	<b>95,94</b>	949,8	997,8	931,5
45	93,78	103,32	94,17	<b>97,09</b>	1410,5	1523,2	1409,6
					3918,0	4157,7	3868,7
				ED	<b>87,07</b>	<b>92,39</b>	<b>85,97</b>

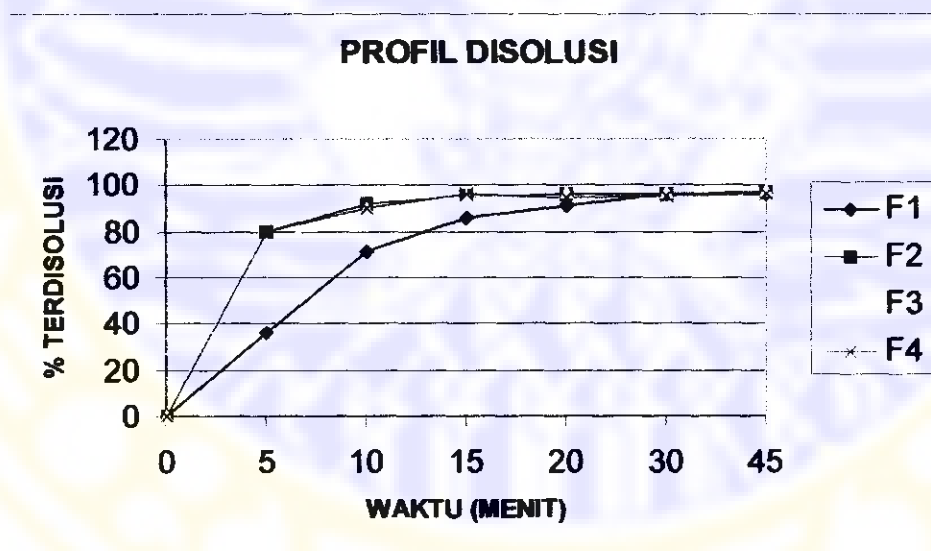
Formula 3

Menit	1	2	3	% Rata2	AUC-1	AUC-2	AUC-3
0	0	0	0				
5	80,82	65,89	77,72	<b>74,81</b>	202,1	164,7	194,3
10	92,87	84,71	93,07	<b>90,22</b>	434,2	376,5	427,0
15	98,80	88,68	97,90	<b>95,13</b>	479,2	433,5	477,4
20	99,89	91,13	100,09	<b>97,04</b>	496,7	449,5	495,0
30	98,56	91,33	100,75	<b>96,88</b>	992,3	912,3	1004,2
45	100,75	91,39	101,18	<b>97,77</b>	1494,8	1370,4	1514,5
					4099,3	3706,9	4112,4
				ED	<b>91,09</b>	<b>82,38</b>	<b>91,39</b>

Formula 4

Menit	1	2	3	% Rata2	AUC-1	AUC-2	AUC-3
0	0	0	0				
5	86,13	77,52	75,31	<b>79,65</b>	215,3	193,8	188,3
10	93,99	87,75	89,50	<b>90,41</b>	450,3	413,2	412,0
15	97,48	97,61	92,30	<b>95,80</b>	478,7	463,4	454,5
20	98,35	92,07	91,81	<b>94,08</b>	489,6	474,2	460,3
30	100,09	91,78	92,41	<b>94,76</b>	992,2	919,3	921,1
45	99,86	93,93	93,01	<b>95,60</b>	1499,6	1392,8	1390,7
					4125,7	3856,7	3826,8
				ED	<b>91,68</b>	<b>85,70</b>	<b>85,04</b>

Waktu (menit)	% Rata-rata terdissolusi			
	F-1	F-2	F-3	F-4
0	0	0	0	0
5	36,29	79,91	74,81	79,65
10	71,04	92,14	90,22	90,41
15	85,46	94,77	95,13	95,80
20	91,28	95,99	97,04	94,08
30	95,93	95,94	96,88	94,76
45	95,91	97,09	97,77	95,60



**Lampiran 6****Analisis Statistik Mutu Fisik dan Efisiensi Disolusi ODT Piroksikam****1. Kekerasan Tablet****ANOVA**

KERAS

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	9,891	3	3,297	437,175	,000
Within Groups	,060	8	,008		
Total	9,951	11			

**Multiple Comparisons**

Dependent Variable: KERAS

Tukey HSD

(I) FORMULA	(J) FORMULA	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
1	2	-,4033*	,07091	,002	-,6304	-,1763
	3	-1,0033*	,07091	,000	-1,2304	-,7763
	4	-2,3967*	,07091	,000	-2,6237	-2,1696
2	1	,4033*	,07091	,002	,1763	,6304
	3	-,6000*	,07091	,000	-,8271	-,3729
	4	-1,9933*	,07091	,000	-2,2204	-1,7663
3	1	1,0033*	,07091	,000	,7763	1,2304
	2	,6000*	,07091	,000	,3729	,8271
	4	-1,3933*	,07091	,000	-1,6204	-1,1663
4	1	2,3967*	,07091	,000	2,1696	2,6237
	2	1,9933*	,07091	,000	1,7663	2,2204
	3	1,3933*	,07091	,000	1,1663	1,6204

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

**KERAS**Tukey HSD<sup>a</sup>

FORMULA	N	Subset for alpha = .05			
		1	2	3	4
1	3	1,9267			
2	3		2,3300		
3	3			2,9300	
4	3				4,3233
Sig.		1,000	1,000	1,000	1,000

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 3,000.

## 2. Kerapuhan Tablet

### ANOVA

KRAPUHAN

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	,019	2	,009	,946	,439
Within Groups	,060	6	,010		
Total	,078	8			

### Post Hoc Tests

#### Multiple Comparisons

Dependent Variable: KRAPUHAN

Tukey HSD

(I) FORMULA	(J) FORMULA	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
1	2	,0733	,08142	,660	-,1765	,3232
	3	,1100	,08142	,421	-,1398	,3598
2	1	-,0733	,08142	,660	-,3232	,1765
	3	,0367	,08142	,896	-,2132	,2865
3	1	-,1100	,08142	,421	-,3598	,1398
	2	-,0367	,08142	,896	-,2865	,2132

### Homogeneous Subsets

KRAPUHAN

Tukey HSD<sup>a</sup>

FORMULA	N	Subset for alpha = .05	
		1	
3	3	,6700	
2	3	,7067	
1	3	,7800	
Sig.		,421	

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 3,000.

### 3. Waktu Hancur Tablet

#### ANOVA

HANCUR

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	1312,333	3	437,444	28,529	,000
Within Groups	122,667	8	15,333		
Total	1435,000	11			

### Post Hoc Tests

#### Multiple Comparisons

Dependent Variable: HANCUR

Tukey HSD

(I) FORMULA	(J) FORMULA	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
1	2	-20,0000*	3,19722	,001	-30,2386	-9,7614
	3	-20,3333*	3,19722	,001	-30,5720	-10,0947
	4	-28,3333*	3,19722	,000	-38,5720	-18,0947
2	1	20,0000*	3,19722	,001	9,7614	30,2386
	3	-,3333	3,19722	1,000	-10,5720	9,9053
	4	-8,3333	3,19722	,116	-18,5720	1,9053
3	1	20,3333*	3,19722	,001	10,0947	30,5720
	2	,3333	3,19722	1,000	-9,9053	10,5720
	4	-8,0000	3,19722	,134	-18,2386	2,2386
4	1	28,3333*	3,19722	,000	18,0947	38,5720
	2	8,3333	3,19722	,116	-1,9053	18,5720
	3	8,0000	3,19722	,134	-2,2386	18,2386

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

### Homogeneous Subsets

HANCUR

Tukey HSD<sup>a</sup>

FORMULA	N	Subset for alpha = .05	
		1	2
1	3	24,3333	
2	3		44,3333
3	3		44,6667
4	3		52,6667
Sig.		1,000	,116

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 3,000.



#### 4. Efisiensi Disolusi

##### ANOVA

ED

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	176,429	3	58,810	4,428	,041
Within Groups	106,241	8	13,280		
Total	282,670	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	-9,2100	2,97547	,058	-18,7385	,3185
	3	-9,0200	2,97547	,064	-18,5485	,5085
	4	-8,2067	2,97547	,094	-17,7352	1,3218
2	1	9,2100	2,97547	,058	-,3185	18,7385
	3	,1900	2,97547	1,000	-9,3385	9,7185
	4	1,0033	2,97547	,986	-8,5252	10,5318
3	1	9,0200	2,97547	,064	-,5085	18,5485
	2	-,1900	2,97547	1,000	-9,7185	9,3385
	4	,8133	2,97547	,992	-8,7152	10,3418
4	1	8,2067	2,97547	,094	-1,3218	17,7352
	2	-1,0033	2,97547	,986	-10,5318	8,5252
	3	-,8133	2,97547	,992	-10,3418	8,7152

#### Homogeneous Subsets

ED

Tukey HSD<sup>a</sup>

FORMULA	N	Subset for alpha = .05
		1
1	3	79,2667
4	3	87,4733
3	3	88,2867
2	3	88,4767
Sig.		,058

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 3,000.

**Lampiran 7****A GUIDE TO THE SIEVE NUMBER, PUNCH SIZE AND MAXIMUM PUNCH LOAD FOR THE PRODUCTION OF TABLETS**

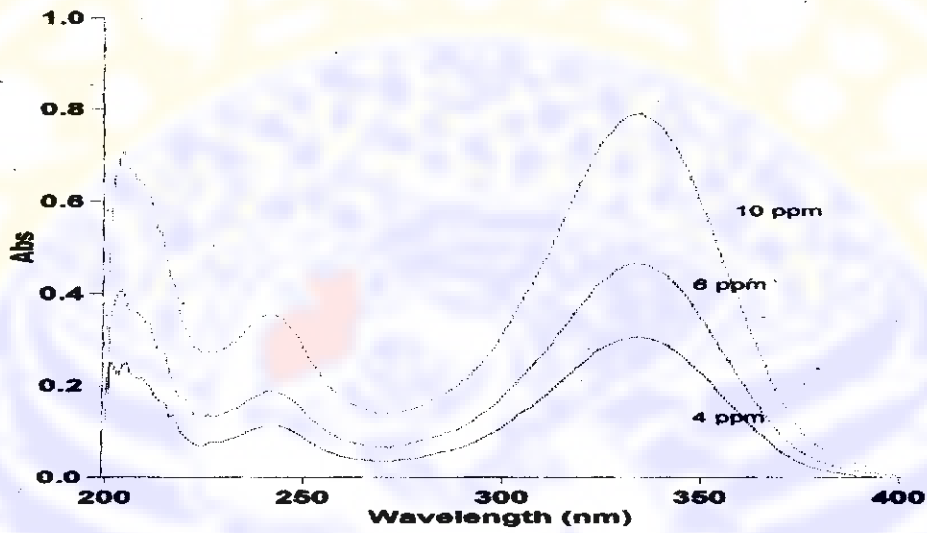
Tablet weight (mg)	Sieve number <sup>(1)</sup> for		Punch diameter (mm)	Maximum punch load <sup>(2)</sup>	
	Wet screening	Dry screening		Flat or normal concave (kg)	Deep concave or flat bevelled edge (kg)
50	16	20	5-6,5	2000	1300
100	16	20	7	3000	1500
150	12	16	8	3800	1800
200	12	16	8,5	4800	2000
300	10	12	10.5	6500	2500
500	10	10	12	8800	3500
1000	8	8	16	15300	6500

<sup>(1)</sup> Meshes per inch (2,54 cm).

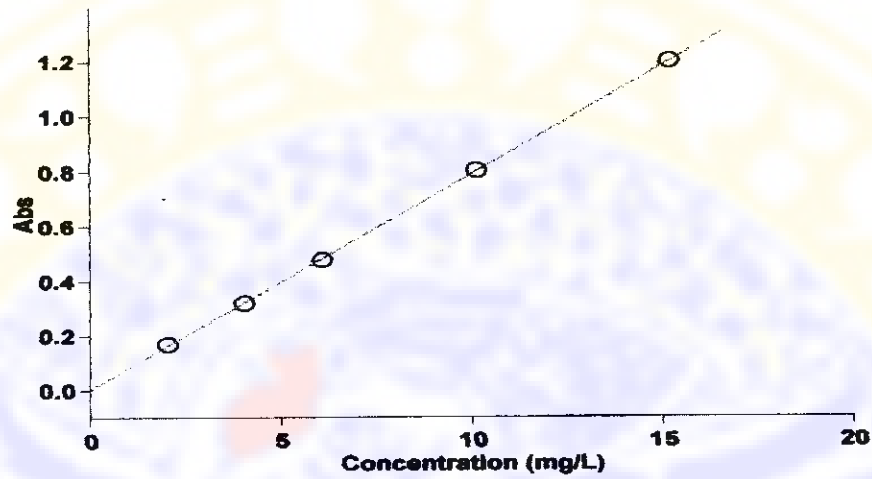
<sup>(2)</sup> Applies to special steels used for tableting punches; for other materials refer to the manufacturer.

Disalin dari :

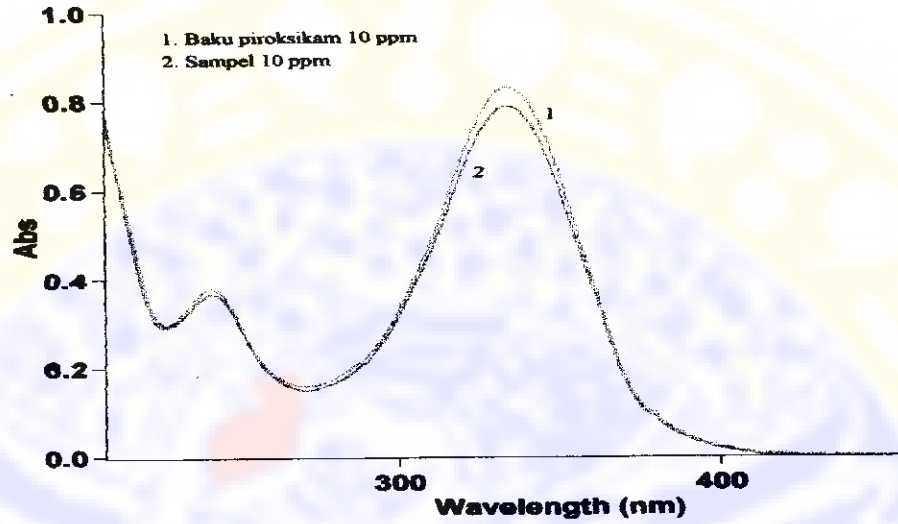
Rowlins, E.A., 1977, **Bentleys Textbook of Pharmaceutics**, 8<sup>th</sup> Edition, Norfolk: The English Language Book Society and Bailliere Tindall, p. 275

**Lampiran 8****Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Piroksikam  
dalam Cairan Lambung Buatan Tanpa Pepsin pH  $1.2 \pm 0.05$** 

Sampel (mg/L)	Panjang gelombang (nm)	Absorban
4	333,07	0,3059
6	334,01	0,4634
10	334,01	0,7901

**Lampiran 9****Persamaan Regresi dan Kurva Baku Piroksikam  
dalam Cairan Lambung Buatan Tanpa Pepsin pH  $1.2 \pm 0.05$  pada  $\lambda$  334 nm**

Kadar	Absorban	Persamaan regresi
2,03	0,1695	$y = 0,07838x + 0,00490$ $r = 0,99989$
4,05	0,3196	
6,08	0,4759	
10,13	0,8006	
15,19	1,1965	

**Lampiran 10****Hasil Pemeriksaan Pengaruh Bahan Tambahan  
Terhadap Absorban Piroksikam**

Nama Sampel	Panjang gelombang (nm)	Absorban
1. Baku piroksikam 10 ppm	333,93	0,8270
2. Sampel 10 ppm	333,93	0,7870



## Lampiran 11

Tabel Distribusi F pada  $\alpha = 0,05$ 

Tabel F

$F_{.05}$									
Denominator Degrees of Freedom	Numerator Degrees of Freedom								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	161.4	199.5	215.7	224.6	230.2	234.0	236.8	238.9	240.5
2	18.51	19.00	19.16	19.25	19.30	19.33	19.35	19.37	19.38
3	10.13	9.55	9.28	9.12	9.01	8.94	8.89	8.85	8.81
4	7.71	6.94	6.59	6.39	6.26	6.16	6.09	6.04	6.00
5	6.61	5.79	5.41	5.19	5.05	4.95	4.88	4.82	4.77
6	5.99	5.14	4.76	4.53	4.39	4.28	4.21	4.15	4.10
7	5.59	4.74	4.35	4.12	3.97	3.87	3.79	3.73	3.68
8	5.32	4.46	4.07	3.84	3.69	3.58	3.50	3.44	3.39
9	5.12	4.26	3.86	3.63	3.48	3.37	3.29	3.23	3.18
10	4.96	4.10	3.71	3.48	3.33	3.22	3.14	3.07	3.02
11	4.84	3.98	3.59	3.36	3.20	3.09	3.01	2.95	2.90
12	4.75	3.89	3.49	3.26	3.11	3.00	2.91	2.85	2.80
13	4.67	3.81	3.41	3.18	3.03	2.92	2.83	2.77	2.71
14	4.60	3.74	3.34	3.11	2.96	2.85	2.76	2.70	2.65
15	4.54	3.68	3.29	3.06	2.90	2.79	2.71	2.64	2.59
16	4.49	3.63	3.24	3.01	2.85	2.74	2.66	2.59	2.54
17	4.44	3.59	3.20	2.96	2.81	2.70	2.61	2.55	2.49
18	4.41	3.55	3.16	2.93	2.77	2.66	2.58	2.51	2.46
19	4.38	3.52	3.13	2.90	2.74	2.63	2.54	2.48	2.42
20	4.35	3.49	3.10	2.87	2.71	2.60	2.51	2.45	2.39
21	4.32	3.47	3.07	2.84	2.68	2.57	2.49	2.42	2.37
22	4.30	3.44	3.05	2.82	2.66	2.55	2.46	2.40	2.34
23	4.28	3.42	3.03	2.80	2.64	2.53	2.44	2.37	2.32
24	4.26	3.40	3.01	2.78	2.62	2.51	2.42	2.36	2.30
25	4.24	3.39	2.99	2.76	2.60	2.49	2.40	2.34	2.28
26	4.23	3.37	2.98	2.74	2.59	2.47	2.39	2.32	2.27
27	4.21	3.35	2.96	2.73	2.57	2.46	2.37	2.31	2.25
28	4.20	3.34	2.95	2.71	2.56	2.45	2.36	2.29	2.24
29	4.18	3.33	2.93	2.70	2.55	2.43	2.35	2.28	2.22
30	4.17	3.32	2.92	2.69	2.53	2.42	2.33	2.27	2.21
40	4.08	3.23	2.84	2.61	2.45	2.34	2.25	2.18	2.12
60	4.00	3.15	2.75	2.53	2.37	2.25	2.17	2.10	2.04
120	3.92	3.07	2.68	2.45	2.29	2.17	2.09	2.02	1.96
$\infty$	3.84	3.00	2.60	2.37	2.21	2.10	2.01	1.94	1.88

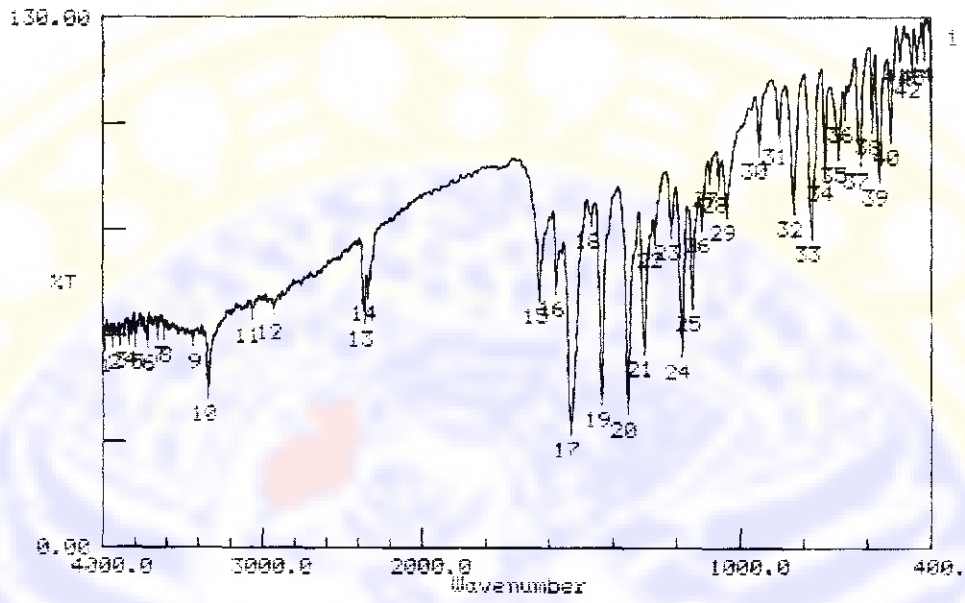
Disalin dari :

Daniel, W.W., 1978, **Biostatistic : A Foundation of Analysis in Health Science**,  
2<sup>nd</sup> Edition, New York : John Wiley and Sons, p. 476

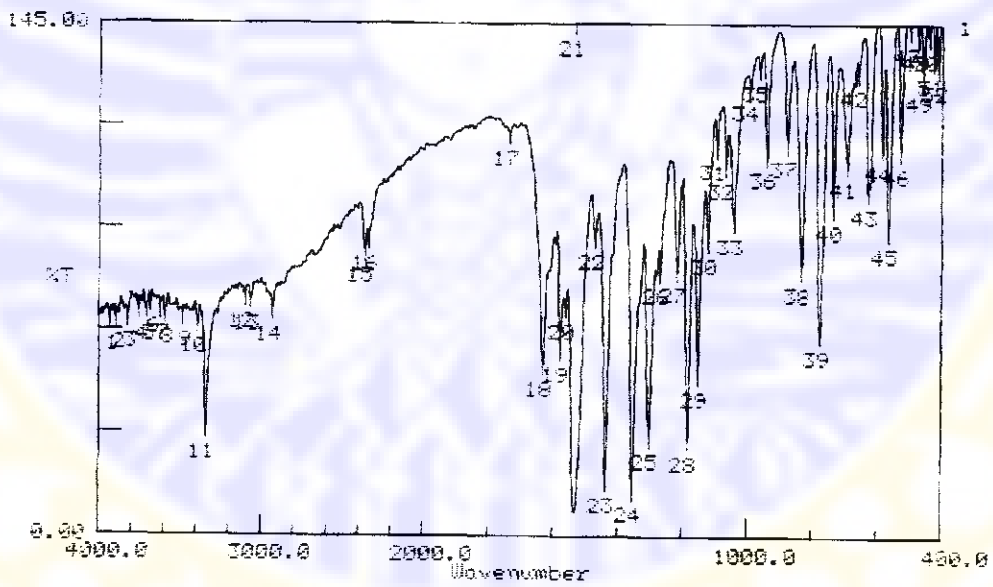
**Lampiran 12**

**Spektrum Infra Merah Piroksikam**

**Piroksikam BPFI**



**Piroksikam Bahan**



## Lampiran 13

## Sertifikat Analisis Bahan

## 1. Piroksikam BPFI



ASEAN TECHNICAL COOPERATION IN PHARMACEUTICALS  
Programme of ASEAN Reference Substances

## Certificate of Analysis

## PIROXICAM

## ASEAN Reference Substance

Control No. 1197098

Description	:	A white, crystalline powder.
Infrared absorption	:	Concordant with the reference spectrum of Piroxicam, USFRS.
Light absorption	:	A 0.001 % solution in a 0.01 N aqueous hydrochloric acid exhibits a maximum at 242 and 334 nm with $\Delta$ (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	:	99.56 % of $C_{15}H_{11}N_3O_5S$ , 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°.

**2. Piroksikam Bahan**

**kimia farma**

**LAPORAN ANALISA BAHAN BAKU**

Banding

Nama Bahan Baku : Piraxifene Tablet	No. Batch Exp. Date	PRX2004018M 06/2007	Kode Tgl. Berlaku	FF-SS-EB-00137/1 31.11.2003
--	------------------------	------------------------	----------------------	--------------------------------

No. Benda Uraian No. SP	1012125 CalaoResfar-Italy 040787 Pa3000358	Asaplar Mogasua Tgl. Sampling Tgl. Selesai	1.0000 04-12-2004 08-12-2004	Bahan Pemeriksa No. BTBS	200 kg Rina RS 349748
-------------------------------	---	---	------------------------------------	--------------------------------	-----------------------------

No	Pemeriksaan	PERSYARATAN	UJIAN
1	Pemerian (R)	Serbuk hampir putih atau coklat terang, dan kuning terang, tidak berbau, bentuk monohidrat berwarna kuning	Warna kuning terang
2	Identifikasi (R)	Spektrum serapan UV menunjukkan maksimum dan minimum sesuai standar	Sesuai
3	kelarutan	Sangat sukar larut dalam air, asam asetat dan etanol besar, pelarut organik, sukar larut dalam etanol dan larutan alkali	Sesuai
4	Logam Berat	Tidak lebih dari 50 µg	Sesuai
5	Asam Organik	Tidak lebih dari 0,01%	0,01%
6	Kandungan (R)	Tidak lebih dari 0,01%	0,10%
7	Kadar (R)	98,0% - 102,0% (100,0% kering)	100,26%

Pustaka : FI IV 1995 USP 25, Supplement

Kesimpulan : Memenuhi syarat

Banding : P. Datasari 2904

Petanggung Jawab :

AMCA QC

*(Signature)*

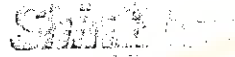
(Drs. Abdul Manan)

AMCA

*(Signature)*

(Drs. Anna S. Nugroho)

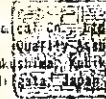
### 3. HPMC 2910 3 cps



2005/01/26 (1/1)

#### Certificate of Analysis

Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.  
 Naoetsu Plant Quality Assurance Department  
 28-1, Nishifukushima, Kusaki-ku,  
 Joetsu-shi, Niigata, Japan



Product Code: 4-AR-12M  
 Lot Number: 2005012601  
 Grade: 404  
 Specification: 2-113  
 Revision: 0-01  
 Lot Number: 40401  
 Quantity: 11.9kg  
 Manufacture Date: 2005/1/26  
 Expiration Date: 2005/1/26  
 Analysis Date: 2005/01/26  
 Analysis No: 01200501260100101-01  
 Remarks:

This material is to be used in accordance with the USP-NF (487) stipulation that "...based on knowledge of the market for this and similar products, production, and storage, there is no potential for the specific toxic impurities to be present in this lot, which comply with established standards."  
 This product complies with the quality assurance standards in the current USP.  
 This product is made with the following specifications:

Test Item	Unit	Test Method	Specification
Appearance		Visual	White to slightly yellow to powder
Identification		Chemical	Complies
Identification		Microscopic	Complies
Identification		Infrared	Complies
Apparent Viscosity	dl/g	20°C	2.4 - 3.6
Water Content	%	105°C	5.0 Max.
Residual Solvent	%	MSD	1.5 Max.
Acidity	%	Not more than 0.01	Not more than 0.01
Acid Insoluble Residue	%	100°C	28.0 - 32.0
Particle Size Distribution	µm	100°C	7.0 - 12.0
PH		25°C	5.5 - 6.0

Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. (5001859-04-0)

Address:  
 Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.  
 Quality Assurance Dept.  
 28-1, Nishifukushima, Kusaki-ku, Joetsu-shi, Niigata  
 Tel: 81-924-8561 Fax: 81-924-8577

KIYOSHI ARAUME  
 General Manager, Q. A. Dept.

Judgment:  
 Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.  
 Naoetsu Plant Quality Assurance Department  
 28-1, Nishifukushima, Kusaki-ku,  
 Joetsu-shi, Niigata, Japan

Recycled Paper



## 4. Manitol



ROQUETTE

LC 1 8805

CERTIFICATE OF ANALYSIS/QUALITY

PAGE 1

PT SIGMA HUSADA

JALAN DAM MUCOT PM 17

JAKARTA 10441

INDONESIA

PEARLITOL 100 C MANNITOL

CUSTOMER.... SIGMA HUSADA/INDONES

450001 D

INVOICE..... 0028801  
 TONNAGE..... 18.000 KG  
 CONTRACT..... 004618P  
 ORDER..... 12078  
 BATCH..... 81208  
 MANUFACTURED ON OCTOBER 2004

EUROPEAN PHARMACOPEIA

DESCRIPTION

WHITE CRYSTALLINE POWDER  
 ODOURLESS, SWEET TASTE

APPEARANCE		CONFORM
MELTING POINT	166	
D-MANNITOL BY HPLC	99,7	
IDENTIFICATION TEST - C		CONFORM
IDENTIFICATION TEST - A		CONFORM
LOSS ON DRYING	< 0,10	
SPECIFIC ROT. MOLYBDATE	- 140,7	
SPECIFIC ROTATION(BORATE)	+ 24,9	
D-SORBITOL (H.P.L.C.)	1,0	
REDUCIN.SUGAR.THIOSULPH.	> 12,60	
REDUCING SUGARS		CONFORM
APPEARANCE IN SOLUTION		CONFORM



LC 1 BEJS

CERTIFICATE OF ANALYSIS/QUALITY

PAGE 2

PT SIGMA RUDERA  
 JALAN DAAN MOGOT KM 17  
 JAKARTA LINGKAR  
 INDONESIA

CUSTOMER.... SIGMA RUDERA/INDONESIA

PEARLITA 100 G MANNICH

INVOICE..... 888801  
 NUMBER..... 15.000 M.  
 CONTRACT.... 3145108  
 ORDER..... 12078  
 BATCH..... 81008  
 MANUFACTURED 02 OCTOBER 2004

4000G. 2

EUROPEAN AND US PHARMACOPEIA

DESCRIPTION

WHITE CRYSTALLINE POWDER  
 ODORLESS, SWEET TASTE

NICKEL	PPM	< 1,00
LEAD	PPM	< 0,50
CONDUCTIVITY	MICROCM	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
MULTI-DOL	%	0,0
PARTICLE-SIZE BY LASER		
RESIDUE ON 500 MICRONS	%	< 0,1



**ROQUETTE**

LC 1 2245

CERTIFICATE OF ANALYSIS/QUALITY

PAGE 2

DE SIGMA HUSADA

JALAN DAAN MUGOT KM 10

CAPAHTA 13600

INDONESIA

PERALATAN 160 G MANNITOL

KONSUMEN: SIGMA HOLLAND/INDONESIA

ESCHERICHIA

INVOICE: 1111 1234567  
 TONNAGE: 11 1111 111  
 CONTRACT: 1111 111111  
 ORDER: 11111 11111  
 BATCH: 11111 11111  
 MANUFACTURED ON: 11/11/11 1111

EUROPEAN AND US PHARMACOPEIA

DESCRIPTION

WHITE CRYSTALLINE POWDER  
 ODORLESS, SWEET TASTE

RESIDUE ON 315 MICRONS	%	0
RESIDUE ON 40 MICRONS	%	87
TOTAL VIABLE COUNT	/10G	990
ESCHERICHIA COLI	ABS/25	CONFORM
SALMONELLAE	ABS/10G	CONFORM
YEASTS + MOLDS	/10G	1.100