

OPTIMASI PROPORSI *SUPERDISINTEGRAN CROSSCARMELLOSE SODIUM* DAN *CROSPVIDONE* SEDIAAN *FAST DISINTEGRATING TABLET* PIROKSIKAM YANG DIINKLUSI BETASIKLODEXTRIN



**Diajukan oleh :
Putri Faradila Aprilyani**

19133708A

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2017**

**OPTIMASI PROPORSI SUPERDISINTEGRAN CROSCARMELLOSE
SODIUM DAN CROSPVIDONE SEDIAAN FAST DISINTEGRATING
TABLET PIROKSIKAM YANG DIINKLUSI BETASIKLODEXTRIN**

SKRIPSI

*Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai
derajat Sarjana Farmasi (S.Farm)
program studi S-1 Farmasi pada Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi*

Oleh :

Putri Faradila Aprilyani

19133708A

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2017**

PENGESAHAN SKRIPSI

Berjudul

OPTIMASI PROPORSI *SUPERDISINTEGRAN CROSSCARMELLOSE SODIUM* DAN *CROSPVIDONE SEDIAAN FAST DISINTEGRATING TABLET* PIROKSIKAM YANG DIINKLUSI BETASIKLODEXTRIN

Oleh :

Putri Faradila Aprilyani
19133708A

Dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi
Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi
Pada tanggal : 18 Juli 2017

Mengetahui,
Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi
Dekan,



Dr. R.A. Oetari, SU. MM., M.Sc., Apt.

Pembimbing,

Dr. Teuku Nanda Saifullah S, M.Si., Apt.,
Pembimbing Pendamping,

Siti Aisyah, M.Sc., Apt.,

Penguji :

1. Dra. Suhartinah, M.Sc., Apt.,

1. _____

2. Dr. Supriyadi, M.Sc

2. _____

3. Anita Nilawati, M.Sc., Apt

3. _____

4. Dr. Teuku Nanda Saifullah S, M.Si., Apt.,

4. _____

MOTTO DAN PERSEMBAHAN

“Sesungguhnya setelah kesukaran itu ada kemudahan”

-Q.S Al Insyirah :5-

Rayakanlah, bahwa kau punya pemelihara yang paling punya kuasa

-narendra-

Skripsi ini ku persembahkan untuk :

- *Papa (Drs. Mustajab) dan mama (atik pujiati) yang telah mendidikku menjadi lebih baik untuk agama, keluarga dan bangsa. Dan telah banyak berkorban untukku.*
- *Adik – adikku (fani dan Alvin) yang selalu mendampingiku sepanjang proses perjuangan mencapai cita – citaku.*
- *Keluarga besarku mbak buk, keluarga bandungan, demak, kudus dan jogja yang selalu mendukung dan menyemangati.*
- *Teman seperjuangan momo, lia, dhini, siska, devina, bagas, yulian, rio, rosa, selly yang selalu memberi ide – ide dan menyemangati.*
- *Teman – teman FSTOA 2013 yang membantu dan menyemangati selama pembuatan skripsi ini.*
- *Teman – teman kos Allinie, heni, denis, mupit, desi, ratih dan teman- teman lain yang tak bisa kusebut satu persatu yang selalu menyemangati.*
- *Teman – teman organisasi PMJ mas adi, mbak ohi, mbak nining, mbak diah, bude puti, acil, rut, sulis, arum, kiki, mbak shofi dan teman – teman lain yang tidak bisa ku sebut satu persatu, terima kasih telah memberi nasehat dan motivasi.*

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi dan sepanjang pengetahuan saya tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila skripsi ini merupakan jiplakan dari penelitian/karya ilmiah/skripsi orang lain, maka saya siap menerima sanksi, baik secara akademis maupun hukum.

Surakarta,

A handwritten signature in black ink, consisting of a large, stylized initial 'A' followed by several vertical strokes and a horizontal line extending to the right.

Putri Faradila Aprilyani

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa atas berkat dan rahmatnya skripsi dengan judul **OPTIMASI PROPORSI SUPERDISINTEGRAN CROSSCARMELLOSE SODIUM DAN CROSPVIDONE SEDIAAN FAST DISINTEGRATING TABLET PIROKSIKAM YANG DIINKLUSI BETASIKLODEXTRIN** ini dapat disusun dengan baik. Skripsi ini merupakan syarat untuk mendapatkan gelar Sarjana Farmasi.

Dengan selesainya skripsi ini penulis banyak mendapat bantuan dari berbagai pihak, untuk itu penulis mengucapkan terimakasih kepada :

1. Allah SWT Yang Maha Memberi Petunjuk dan Kemudahan.
2. Nabi besar Muhammad SAW sebagai teladan yang utama.
3. Bapak Winarso Suryolegowo, S.H., M.Pd., selaku Rektor Universitas Setia Budi Surakarta.
4. Ibu Prof. Dr. R.A. Oetari, S.U., Apt., selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta.
5. Bapak Dr. TN. Syaifullah, M.Si., Apt., selaku pembimbing utama, terimakasih atas bimbingan dan arahan yang telah diberikan.
6. Ibu Siti Aisyah, M.Sc., Apt., selaku pembimbing pendamping, terimakasih atas bimbingan dan arahan yang telah diberikan.
7. Ibu Dra. Suhartinah, M.Sc., Apt., selaku penguji pertama, terimakasih atas bimbingan dan arahan yang telah diberikan.
8. Bapak Dr. Supriyadi, M.Si selaku penguji kedua, terimakasih atas bimbingan dan arahan yang telah diberikan.
9. Ibu Dewi Ekowati, M.Sc., Apt., selaku pembimbing akademik, terimakasih atas bimbingan dan arahan yang telah diberikan.
10. Seluruh staf pengajar dan karyawan laboratorium terimakasih atas ilmu dan arahan yang telah diberikan.

11. Staf PT Dexa Medica atas bantuannya dalam pengadaan bahan baku berupa Piroksikam.
12. Seluruh pihak yang telah memberikan bantuan dan dukungan yang tidak dapat disebutkan satu per satu.

Penulis menyadari bahwa pada skripsi ini masih banyak kekurangan, sehingga saran-saran yang bersifat membangun sangat penulis perlukan untuk perbaikan pada penelitian yang akan datang.

Surakarta,

Penulis

Putri Faradila Aprilyani

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
HALAMAN PERSEMBAHAN	iii
HALAMAN PERNYATAAN	iv
KATA PENGANTAR	v
DAFTAR ISI	vii
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiv
INTISARI	xv
ABSTRACT	xvi
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar belakang masalah	1
B. Rumusan masalah	2
C. Tujuan penelitian	3
D. Manfaat penelitian	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	4
A. <i>Fast Disintegrating Tablet</i>	4
1. Pengertian <i>fast disintegrating tablet</i>	4
2. Keuntungan dan kerugian FDT	4
3. Metode pembuatan FDT	5
3.1 Freeze drying	5

3.2	<i>Moulding</i>	5
3.3	<i>Direct compression</i>	5
3.4	<i>Cotton candy process</i>	6
3.4.1	Pencampuran matriks <i>floss</i>	6
3.4.2	Pembuatan <i>floss</i>	6
3.4.3	Pemecahan <i>floss</i> dan pendinginan	6
3.4.4	Pencampuran dan kompresi	6
3.5	<i>Spray drying</i>	7
3.6	<i>Sublimation</i>	7
3.7	<i>Mass extrusion</i>	7
3.8	<i>Nanonization</i>	7
4.	Formulasi <i>Fast Disintegrating Tablet</i>	7
4.1	Bahan pengisi.	7
4.2	Bahan pelicin.....	8
4.3	Pemanis	8
4.4	<i>Superdisintegran</i>	8
5.	<i>Superdisintegran</i>	8
5.1	Pemilihan <i>superdisintegran</i>	8
5.2	Mekanisme aksi <i>superdisintegran</i>	8
5.2.1	Aksi porositas dan pembesaran / kapilaritas	8
5.2.2	Mengembang / pembengkakan (<i>swelling</i>)	9
5.2.3	Perubahan bentuk (<i>deformation</i>)	9
5.2.4	Perenggangan (<i>repulsion</i>)	10
6.	Kompleks inklusi	10
6.1	Metode pembuatan inklusi	11
6.1.1	<i>Co-evaporation</i>	11
6.1.2	<i>Spray drying</i> dan <i>freeze drying</i>	11
6.1.3	<i>Kneading</i>	11
6.1.4	<i>Sealed heating</i>	12

A. Studi Preformulasi	12
1. Piroksikam	12
2. Avicel [®] PH 102.....	13
3. <i>Crosscarmellose Sodium / Ac di sol</i> [®]	14
4. <i>Crosspovidone</i>	15
5. Manitol	15
6. Beta siklodextrin	16
7. PEG 6000	17
B. Landasan teori	17
C. Hipotesis.....	19
BAB III METODE PENELITIAN	20
A. Populasi dan Sampel	20
B. Variabel Utama	20
1. Identifikasi Variabel Utama.....	20
2. Klasifikasi Variabel Utama	20
3. Definisi Operasional Variabel Utama.....	21
C. Alat dan Bahan.....	21
1. Alat	21
2. Bahan	22
D. Jalannya Penelitian	22
1. Penentuan Formula Optimum FDT Piroksikam.....	22
2. Pembuatan inklusi piroksikam – betasiklodextrin.....	22
2.1. Karakterisasi	23
2.1.1. Uji kelarutan	23
2.1.2. <i>Fourier transform infra red (FTIR)</i>	23
3. Pembuatan FDT piroksikam.....	24
4. Evaluasi mutu fisik tablet	24
4.1. Uji kekerasan	24

4.2.	Uji kerapuhan tablet	24
4.3.	Penetapan kadar	24
4.3.1.	Pembuatan larutan baku	24
4.3.2.	Pembuatan larutan uji	24
4.3.3.	Prosedur ukur	25
4.4.	Keseragaman kandungan	25
4.5.	Uji waktu pembasahan tablet.....	25
4.6.	Uji waktu hancur <i>in vitro</i>	25
4.7.	Uji waktu hancur <i>in vivo</i>	26
4.8.	Uji tanggap rasa responden	26
5.	Uji disolusi	26
5.1.	Media disolusi	26
5.2.	Prosedur disolusi	26
6.	Penentuan formula optimum	26
7.	Pembuatan formula optimum	27
8.	Evaluasi formula hasil prediksi	27
E.	Metode analisis	27
1.	Pendekatan secara teoritis.....	27
2.	Pendekatan secara statistik	27
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN		28
A.	Kompleksasi Inklusi Piroksikam- β -Siklodextrin	28
B.	Pembuatan kurva baku	30
1.	<i>Scanning</i> panjang gelombang piroksikam	30
2.	Pembuatan kurva baku	31
C.	Pemeriksaan granul formula FDT piroksikam	32
1.	Waktu alir	32
2.	Sudut diam	33

3. Kelembapan	33
D. Pemeriksaan sifat fisik tablet	33
1. Kekerasan	34
2. Kerapuhan	36
3. Waktu hancur <i>in vitro</i>	37
4. Waktu hancur <i>in vivo</i> dan tanggap rasa	39
5. Waktu pembasahan	39
6. Keseragaman kandungan	41
7. Disolusi	41
E. Penentuan formula optimum	42
F. Verifikasi sifat fisik formula optimum hasil prediksi	45
BAB V PENUTUP	47
A. Kesimpulan	47
B. Saran	47
DAFTAR PUSTAKA	48
LAMPIRAN.....	52

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. <i>Wicking</i> dan <i>swelling</i>	9
Gambar 2. <i>Deformasi</i>	10
Gambar 3. <i>Repulsion</i>	10
Gambar 4. Struktur piroksikam.....	13
Gambar 5. Struktur avicel®	14
Gambar 6. Struktur mannitol	15
Gambar 7. Struktur beta-siklodextrin	16
Gambar 8. Spektra IR piroksikam	28
Gambar 9. Spektra IR beta-siklodextrin	28
Gambar 10. Spektra IR kompleks	29
Gambar 11. Spektrum lamda maks piroksikam	31
Gambar 12. Persamaan regresi linier	32
Gambar 13. Grafik <i>simplex lattice design</i> kekerasan	35
Gambar 14. Grafik <i>simplex lattice design</i> kerapuhan	37
Gambar 15. Grafik <i>simplex lattice design</i> waktu hancur <i>in vitro</i>	38
Gambar 16. Grafik <i>simplex lattice design</i> pembasahan	40
Gambar 17. Profil disolusi	42
Gambar 18. <i>Counter plot</i> formula optimum	44

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Penentuan formula <i>fast disintegrating tablet</i> piroksikam	23
Tabel 2. Keterangan spektra IR	29
Tabel 3. Hasil kelarutan	30
Tabel 4. Hasil pemeriksaan granul formula	32
Tabel 5. Nilai respon Uji sifat fisik FDT piroksikam	34
Tabel 6. Pemberian nilai dan bobot pada respon	43
Tabel 7. Formula optimum FDT piroksikam	45
Tabel 8. Hasil percobaan dengan prediksi program <i>design expert</i> ®	46

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Skema jalannya penelitian	52
Lampiran 2. <i>Certificate of analysis</i> Piroksikam.....	54
Lampiran 3. <i>Certificate of analysis croscarmellose sodium</i>	55
Lampiran 4. <i>Certificate of analysis crospovidon</i>	56
Lampiran 5. Hasil penentuan panjang gelombang dan <i>operating time</i>	57
Lampiran 6. Hasil uji kelarutan kompleks inklusi	60
Lampiran 7. Hasil evaluasi mutu fisik granul	62
Lampiran 8. Hasil uji mutu fisik tablet	64
Lampiran 9. Kuisioner FDT piroksikam	66
Lampiran 10. Uji tanggap rasa dan waktu hancur <i>in vivo</i>	67
Lampiran 11. Penetapan kadar	69
Lampiran 12. Hasil keseragaman kandungan	70
Lampiran 13. Hasil uji disolusi FDT piroksikam.....	76
Lampiran 14. Hasil perhitungan rata – rata DE ₃₀	92
Lampiran 15. Optimasi model <i>simplex lattice design</i>	99
Lampiran 16. Hasil uji formula optimum	106
Lampiran 17. Analisa t-test formula optimum	113
Lampiran 18. Foto alat	116

INTISARI

APRILYANI, PF., 2017, OPTIMASI PROPORSI SUPERDISINTEGRAN CROSCARMELLOSE SODIUM DAN CROSPVIDON SEDIAAN FAST DISINTEGRATING TABLET PIROKSIKAM YANG DIINKLUSI BETASIKLODEXTRIN, SKRIPSI, FAKULTAS FARMASI, UNIVERSITAS SETIA BUDI, SURAKARTA.

Piroksikam merupakan obat yang bersifat sangat sukar larut dalam air dan merupakan obat analgetik yang digunakan pada pengobatan nyeri *muskoloskeletal* yang membutuhkan pengobatan dengan aksi yang cepat. Oleh karena itu, piroksikam dapat dibuat FDT agar dapat segera terabsorpsi. Untuk meningkatkan kelarutan, dilakukan inklusi dengan beta-siklodextrin. Penelitian ini bertujuan mengetahui pengaruh *superdisintegran* terhadap sifat fisik dan pelepasan obat serta mengetahui proporsi optimum *superdisintegran* yang menghasilkan sediaan FDT piroksikam yang bermutu. *Superdisintegran* yang digunakan ialah *croscarmellose sodium (acdisol)* dan *crospovidon*.

FDT piroksikam dibuat lima formula dengan variasi *superdisintegran acdisol* dan *crospovidone* dengan perbandingan 1:0, 0:1, 0,49:0,35, 0,25:0,75, 0,75:0,25. Tablet dibuat dengan metode kempa langsung dengan bobot rata – rata 200 mg. Dilakukan uji fisik dan kandungan kemudian data diolah menggunakan *software design expert® version 7* sehingga didapat formula optimum. Formula optimum diuji sifat fisik dan kandungan. Data yang diperoleh, dilakukan uji *ANOVA* untuk mengetahui perbedaan prediksi program dengan hasil praktek.

Hasil penelitian ini adalah semakin banyak proporsi *crospovidon* semakin baik sifat fisik dan pelepasan obat dan formula optimum pada FDT piroksikam ialah formula dengan perbandingan *acdisol : crospovidon* 1:0.

Kata kunci : piroksikam, *croscarmellose sodium*, *crospovidon*, betasiklodextrin

ABSTRACT

APRILYANI, PF., 2017, OPTIMIZATION OF *CROSCARMELLOSE SODIUM* AND *CROSPVIDON* SUPERDISINTEGRAN PROPORTION IN PIROKSIKAM FAST DISINTEGRATING TABLET DOSAGE FORM WITH BETASIKLODEXTRIN INCLUSION, FAKULTY OF FARMASI, UNIVERSITAS SETIA BUDI, SURAKARTA.

Piroxicam is a drug that is very difficult to dissolve in water and is an analgesic drug used in the treatment of musculoskeletal pain that requires treatment with rapid action. Therefore, piroxicam can be made FDT to be readily absorbed. To increase solubility, inclusion with beta-cyclodextrin was performed. This study aims to determine the effect of superdisintegrant on physical properties and drug release and to know the optimum proportion of superdisintegrant that produces a high quality piroxicam FDT preparation. Superdisintegrant used is *croscarmellose sodium* (acdisol) and *crospovidon*.

FDT piroxicam made five formulas with variations of superdisintegrant acdisol and *crospovidon* with a ratio of 1: 0, 0: 1, 0,49: 0,35, 0,25: 0,75, 0,75: 0,25. The tablets were made by direct compression method with an average weight of 200 mg. Performed physical tests and content then the data processed using software design expert[®] version 7 to get the optimum formula. The optimum formula test physical properties and content. The data obtained, ANOVA test to determine the difference of program prediction with practice result.

The results of this study are more proportion of *crospovidone* better the physical properties and drug release and the optimum formula on FDT piroxicam is the formula with a acdisol ratio: *crospovidon* 1: 0.

Keywords: piroxicam, *croscarmellose sodium*, *crospovidon*, betasiklodextrin

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Piroksikam merupakan serbuk putih, tidak berbau, tidak larut dalam air dan larut dalam metanol (Farmakope indonesia 2014) maka piroksikam dapat digolongkan dalam BCS kelas II. Obat dengan kelarutan yang buruk, absorpsi atau tingkat bioavailabilitasnya sangat dipengaruhi oleh disolusi dalam cairan biologis oleh karena itu permeabilitas, kelarutan dan waktu hancur merupakan faktor penentu utama bioavailabilitas obat (Panwar *et al.* 2011). Salah satu usaha untuk meningkatkan absorpsi piroksikam ialah dengan penambahan bahan peningkat kelarutan seperti betasiklodextrin. Potensi betasiklodekstrin sebagai agen peningkat kelarutan dan penutup rasa pahit obat sangat bermanfaat bagi pengembangan di bidang farmasi (Bestari 2014). Piroksikam merupakan obat anti inflamasi non-steroid (AINS) yang digunakan untuk terapi nyeri pada *Rheumatic astitis*. *Rheumatic astitis* adalah penyakit *muskoloskeletal* yang sering diderita oleh kalangan lanjut usia. Dalam terapi tersebut, dibutuhkan pengobatan dengan aksi yang cepat sehingga piroksikam tepat untuk diformulasikan dalam bentuk sediaan *fast disintegrating tablet*.

Fast disintegrating tablet (FDT) adalah sediaan padat yang hancur dalam waktu 60 detik oleh cairan saliva dan kemudian ditelan tanpa membutuhkan air dan memberikan aksi yang cepat (Parashar *et al.* 2012). Sediaan ini dapat meningkatkan administrasi dan meningkatkan kepatuhan pasien anak, orang tua dan pasien memiliki kesulitan menelan dan tremor (Bircan 2012).

Croscarmellose sodium ialah bahan *superdisintegan* yang sering digunakan untuk sediaan FDT. Bahan ini memiliki mekanisme penghancuran *wicking* dan *swelling* serta dapat memberikan waktu hancur pada sediaan dengan cepat dengan konsentrasi yang relatif rendah (0,5% – 5%) (Rowe 2009). *Croscarmellose sodium* dapat digunakan untuk metode kempa langsung dan granulasi.

Crospovidon merupakan bahan *superdisintegran* yang berbentuk seperti *sponge* yang memiliki banyak pori – pori bila bersentuhan dengan media berair, media akan masuk kedalam pori – pori menggantikan udara, lalu melemahkan ikatan antar molekul dan tablet pecah menjadi partikel halus (Bowmik 2009). *Crospovidon* berbeda dengan bahan *superdisintegran* lain karena sangat sedikit bahkan pada konsentrasi tinggi hampir tidak membentuk *gel*. *Crospovidon* telah banyak digunakan sebagai *superdisintegran* untuk pembuatan sediaan FDT.

Penggunaan *superdisintegran* secara tidak langsung dapat mempercepat proses disolusi namun, penggunaan bahan *superdisintegran* yang berlebihan akan menyebabkan terbentuknya *gel* yang akan memperlama pelepasan obat, oleh karena itu perlu dilakukan optimasi untuk mengetahui proporsi optimum *croscarmellose sodium* dan *crospovidon*. Penelitian ini akan meneliti proporsi optimum *croscarmellose sodium* dan *crospovidon* terhadap sifat fisik dan waktu pelepasan obat pada sediaan FDT yang dibuat dengan metode kempa langsung. Optimasi proporsi dilakukan menggunakan *software design expert*[®] *version 7* metode *simplex lattice design* (SLD).

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang masalah tersebut, maka dapat dirumuskan permasalahan dalam penelitian sebagai berikut :

1. Bagaimana pengaruh kombinasi *superdisintegran croscarmellose sodium* dan *crospovidon* terhadap sifat fisik dan waktu pelepasan obat pada tablet FDT piroksikam?
2. Berapa proporsi kombinasi *superdisintegran croscarmellose sodium* dan *crospovidon* menggunakan metode *simplex lattice design* yang menghasilkan formula optimum ?

C. Tujuan Penelitian

1. Mengetahui pengaruh kombinasi *superdisintegran croscarmellose sodium* dan *crospovidon* terhadap sifat fisik dan waktu pelepasan obat pada FDT piroksikam.
2. Mengetahui jumlah proporsi kombinasi *superdisintegran croscarmellose sodium* dan *crospovidon* menggunakan metode *simplex lattice design* yang menghasilkan formula optimum.

D. Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai pengaruh penggunaan kombinasi *superdisintegran croscarmellose sodium* dan *crospovidon* terhadap sifat fisik tablet FDT piroksikam dan jumlah proporsi *croscarmellose sodium* dan *crospovidon* yang menghasilkan formula optimum.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Fast Disintegrating Tablet

1. Pengertian *fast disintegrating tablet*

Sediaan *fast disintegrating tablet* (FDT) merupakan sediaan tablet yang ditempatkan di mulut, hancur kurang dari 60 detik oleh cairan saliva tanpa membutuhkan air dan memberikan aksi yang cepat (Khan *et al.* 2007). Jumlah air ludah yang sedikit telah memungkinkan proses penghancuran tablet, sehingga nyaman digunakan oleh pasien *geriatri*, *pediatri*, pasien yang memiliki kesulitan menelan (*dysphagia*), *tremor* dan pasien kelainan mental, serta dapat meningkatkan kepatuhan pasien.

FDT memiliki nama lain seperti *fast dissolving tablet*, *mouth dissolving*, *rapid dissolve*, *quick disintegrating*, *orally disintegrating*, *rapid melt*, *fast melts*, *orodispersible*, *melt in mouth tablet quick dissolving*, *porous tablets*, EFVDAS atau *effervescent drug absorption system* (Setyawan *et al.* 2010). FDT dapat meningkatkan efikasi, bioavailabilitas, memberikan onset yang cepat dan memperbaiki kepatuhan pasien karena dapat absorpsi lebih cepat dari pada sediaan oral konvensional (Bircan *et al.* 2012).

2. Keuntungan dan kerugian FDT

FDT memiliki keuntungan seperti sediaan padat pada umumnya yakni akurasi dosis, stabilitas yang baik selama penyimpanan, mudah digunakan tanpa bantuan alat dan keahlian khusus serta dapat meminimalkan risiko tersedak. FDT dapat cepat hancur dengan saliva, umumnya pada hitungan detik tanpa membutuhkan air, hal ini dapat membantu meningkatkan bioavailabilitas obat dibandingkan sediaan tablet konvensional (Bircan 2012). Sediaan ini juga memungkinkan penyerapan obat di mulut, faring dan bukal sehingga obat dapat segera memberi efek terapi (Bowmik 2009). Hal ini sangat menguntungkan untuk terapi yang membutuhkan penanganan cepat seperti alergi, nyeri, sesak nafas dan penyakit jantung dan juga untuk obat yang

dapat rusak oleh asam lambung. Sediaan FDT dapat dibuat dengan metode dan alat konvensional.

FDT juga memiliki kekurangan, diantaranya adalah tablet yang dihasilkan tidak memiliki kekuatan mekanik yang cukup sehingga harus hati-hati saat penanganan. Tablet juga mungkin memiliki rasa yang tidak enak dan meninggalkan butiran di mulut bila tidak di formulasi dengan baik (Bowmik 2009).

3. Metode pembuatan FDT

3.1 *Freeze drying / lyophilization.* *Freeze drying* adalah teknik pembuatan FDT yang konvensional. Metode ini menggunakan proses pengeringan. Proses pengeringan dilakukan dengan suhu yang sangat rendah untuk menghindari masalah stabilitas obat (Widjaja *et al.* 2013). Tablet yang dihasilkan biasanya ringan dan berpori sehingga sangat mudah hancur. Campuran bahan dituang dalam blister lalu di lewatkan nitrogen beku kemudian di taruh dalam almari pendingin untuk melanjutkan beku kering untuk selanjutnya ditutup dengan aluminium foil. Kekurangan metode ini ialah membutuhkan waktu yang lama dan alat khusus (Bowmik 2009).

3.2 *Moulding.* Metode *moulding* memiliki dua macam cara pencetakan yaitu pelarutan dan pencetakan panas. Metode pelarutan menggunakan hidroalkohol sebagai pembasah, selanjutnya campuran bahan di kempa dengan tekanan rendah dan dikering udarakan untuk menghilangkan pelarut. Tablet yang dihasilkan kurang kompak dan memiliki pori dalam strukturnya. Metode pencetakan panas dilakukan dengan penambahan agar dan gula (seperti mannitol atau laktosa) pada formula. Campuran bahan dicampur sedemikian sehingga terbentuk suspensi dan dituang dalam wadah blister dan dibekukan di suhu ruangan yakni 30°C. Metode ini lebih mudah di aplikasikan untuk skala industri (Saroaha *et al.* 2010).

3.3 *Direct compression.* *Direct compression* atau kempa langsung merupakan metode pembuatan tablet yang paling sederhana dan lebih ekonomis dari pada metode granulasi basah dan granulasi kering. Metode *direct compression* dilakukan dengan mencampur semua bahan kemudian langsung dikempa menjadi tablet. Persyaratan utama untuk dapat menggunakan metode kempa langsung, bahan harus memiliki

spesifikasi khusus yaitu memiliki sifat alir yang baik dan kompresibilitas tinggi. Metode ini dapat diterapkan untuk pembuatan FDT bila campuran bahan memenuhi persyaratan yaitu memiliki sifat alir dan kompresibilitas yang baik (Bowmik *et al.* 2009). Perbedaan utama hasil FDT kempa langsung dengan metode pembuatan lainnya ialah kekerasan yang didapat jauh lebih rendah yakni 4 – 5 kg (Bircan *et al.* 2012).

3.4 Cotton candy process. Teknik *cotton candy* merupakan cara pembuatan FDT menggunakan matriks yang disebut *floss*. Matriks *floss* yang biasa digunakan terbuat dari sakarida seperti sukrosa, dextrosa, laktosa dan fruktosa pada suhu antara 180 – 266^oF. Metode ini akan menghasilkan tablet yang sangat berpori dan menyenangkan karena cepat melarut pada air liur. Proses pembuatan dibagi menjadi 4 tahap yaitu sebagai berikut :

3.4.1 Pencampuran matriks *floss*. Tahap pertama yang dilakukan ialah mencampurkan 80% matriks *floss* yang akan digunakan dengan 1% surfaktan. Surfaktan berfungsi sebagai bahan menambah kristalisasi. Proses ini membantu dalam penyebaran obat dalam matriks sehingga meminimalkan migrasi dari campuran (Saroaha *et al.* 2010).

3.4.2 Pembuatan *floss*. Pembuatan *floss* dilakukan menggunakan alat yang mirip dengan pembuatan “permen kapas” yang terdiri dari pemutar dan elemen pemanas. Kecepatan putaran pada pemutar antara 2000 – 3600 rpm dengan adanya gaya sentrifugal, bahan akan tertarik dan menjadi serat benang yang tipis dan panjang dan bersifat *amorf* (Saroaha *et al.* 2010).

3.4.3 Pemecahan *floss* dan pendinginan. *Floss* yang didapat, dipecah menjadi partikel yang lebih kecil lalu dilakukan penyemprotan dengan etanol 1%. Penyemprotan ini berfungsi memberi peningkatan aliran dan daya kohesif pada *floss* (Saroaha *et al.* 2010).

3.4.4 Pencampuran dan kompresi. Tahap terakhir ialah pencampuran *floss* dengan obat dan bahan tambahan lainnya lalu di kempa menjadi tablet (Saroaha *et al.* 2010).

3.5 *Spray drying.* Tablet yang dihasilkan dari metode ini, memiliki waktu hancur kurang dari 20 detik pada media berair sehingga dapat meningkatkan waktu disolusi. Formulasi sediaannya, ditambahkan *bulking agent* seperti manitol dan laktosa, bahan penghancur seperti *crosscarmellose sodium*, asam sitrat dan atau atau basa juga biasa ditambahkan (Bircan *et al.* 2012).

3.6 *Sublimation.* Metode ini menggunakan bahan tambahan berupa bahan mudah menguap seperti ammonium bikarbonat, ammonium karbonat, asam benzoat, kamfer, naftalena, urea dan urethane ketika bahan menguap dan bahan lainnya dikempa menjadi tablet, matriks berpori terbentuk dari proses sublimasi, sehingga didapat tablet yang sangat berpori (Saroha *et al.* 2010).

3.7 *Mass extrusion.* *Mass-extrusion* dibuat dengan menggunakan campuran pelarut polyethylenglikol dan metanol. Massa yang terbentuk, ditekan menggunakan alat penekan atau penyemprot berbentuk silinder. Keuntungan dari metode ini ialah dapat mengurangi rasa pahit obat (Saroha *et al.* 2010).

3.8 *Nanonization.* Sebuah teknologi nanomelt baru – baru ini dikembangkan untuk memperkecil ukuran partikel yaitu menjadi nano dengan teknik penggilingan basah. Adsorpsi permukaan nano obat dilakukan pada stabilisator untuk menstabilkan dari aglomerasi. Teknik ini sangat menguntungkan untuk obat yang memiliki kelarutan air yang buruk dan dapat pula dilakukan pada obat dengan dosis sampai 200 mg per unit (Saroha *et al.* 2012).

4. Formulasi *Fast Disintegrating Tablet*

4.1 Bahan pengisi. Kelarutan dan karakteristik bahan pengisi dapat mempengaruhi waktu hancur, mekanisme penghancuran dan tingkat *disintegrasi* tablet. Bahan pengisi yang memiliki kelarutan yang baik, dapat meningkatkan penetrasi cairan dan mengurangi efek *swelling* dari bahan penghancur. Bahan pengisi yang larut dalam air, akan cenderung melarutkan dari pada menghancurkan tablet. Bahan pengisi yang tidak larut air, dapat menghasilkan waktu hancur yang cepat dengan jumlah penghancur yang cukup. Bahan pengisi yang sering digunakan dalam

formulasi FDT adalah Mannitol, sorbitol, xylitol, calcium carbonate, calcium phosphate (Panda *et al.* 2015).

4.2 Bahan pelicin. Bahan pelicin dapat digunakan dalam jumlah kecil dalam formulasi tablet yaitu antara 0,5 – 1% dari formula. Bahan pelicin dapat membantu menghilangkan butiran dan membantu proses transportasi obat dari mulut ke lambung (Panda & Panigra 2011). Bahan pelicin juga berfungsi untuk melindungi tablet dari kerusakan akibat proses pencetakan (Panda *et al.* 2015).

4.3 Pemanis. Pemanis termasuk dalam *organoleptic agent* yaitu bahan yang digunakan untuk memperbaiki penampilan suatu obat. Penggunaan pemanis dalam formulasi FDT penting untuk memperbaiki rasa obat (Panda *et al.* 2015). Pemanis yang biasa digunakan dalam formulasi FDT ialah derivat glukosa, aspartam dan mannitol (Panda *et al.* 2015).

4.4 Superdisintegran. *Superdisintegran* atau bahan penghancur adalah bahan tambahan yang sering digunakan untuk formulasi tablet dan beberapa kapsul keras untuk menaikkan penetrasi dan penghancuran matrix pada sediaan padat. *Superdisintegran* biasa digunakan dengan jumlah sedikit yaitu antara 1 – 10% dari bobot total. *Superdisintegran* yang sering digunakan ialah *crosscarmellose sodium* (Ac-di-sol[®]), *Crospovidone*, Sodium starch glycolate dan lain sebagainya (Pahwa *et al.* 2010). Penggunaan *superdisintegran* dalam formulasi FDT sangat penting yaitu untuk mempercepat waktu hancur tablet sehingga dapat mempercepat waktu disolusi obat.

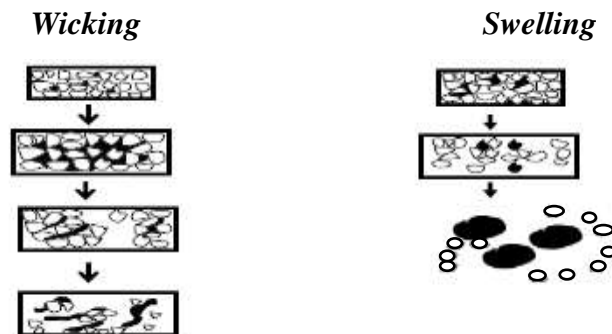
5. *Superdisintegran*

5.1 Pemilihan *superdisintegran*. *Superdisintegran* dapat mempengaruhi laju disolusi, tetapi pada penggunaan yang berlebihan dapat mempengaruhi rasa, kekerasan dan kerapuhan tablet. Pemilihan *superdisintegran* dilakukan berdasarkan mekanisme penghancuran. Ketika tablet kontak dengan saliva di mulut, tablet dapat segera hancur (Pahwa *et al.* 2010).

5.2 Mekanisme aksi *superdisintegran*. Ada empat mekanisme utama untuk aksi *superdisintegran*, yaitu *wicking*, *swelling*, *deformation* dan *repulsion*. *Superdisintegran* dapat memiliki salah satu atau lebih mekanisme aksi penghancuran.

5.2.1 Aksi porositas dan pembesaran / kapilaritas (*wicking*). *Disintegrasi* oleh kapiler merupakan langkah pertama untuk penghancuran tablet. Ketika tablet bersentuhan dengan medium berair yang cocok, medium akan menembus ke dalam tablet menggantikan udara dan melemahkan ikatan antar partikel dan menghancurkan tablet menjadi partikel yang lebih halus. Jumlah cairan yang dapat diserap oleh tablet, tergantung pada kemampuan obat dan bahan tambahan serta sifat tablet. Untuk aksi penghancuran ini, tablet yang berpori dan memiliki tegangan antar muka yang rendah dapat membantu proses penghancuran dengan memberi jaringan hidrofilik disekitar partikel obat (Pawar *et al.* 2011).

5.2.2 Mengembang / pembengkakan (*swelling*). Penetrasi air merupakan langkah pertama untuk proses penghancuran namun, pembengkakan merupakan aksi yang paling sering (Pahwa *et al.* 2010). Tablet dengan porositas yang tinggi, memiliki waktu hancur yang lebih buruk karena kurangnya pembengkakan. Di sisi lain, tablet dengan porositas yang rendah, memiliki waktu hancur yang lebih baik (Pawar 2011).

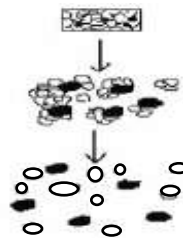


Gambar 1. *wicking* : air masuk dalam pori, melemahkan ikatan antar partikel dan tablet hancur. *Swelling* : partikel membengkak dan memecahkan matriks (Pawar 2011).

5.2.3 Perubahan bentuk (*deformation*). Partikel *superdisintegran* akan berubah bentuk saat dilakukan pencetakan dan partikel kembali ke bentuk sebelum

pencetakan setelah pembasahan sehingga menyebabkan tablet pecah. Fenomena ini akan terjadi pada beberapa *superdisintegran* seperti *crospovidon* dan pati yang bersifat sedikit atau bahkan tidak dapat membengkak (Pahwa *et al.* 2010).

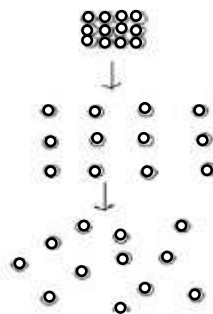
Deformation



Gambar 2. Partikel membengkak menjadi bentuk seperti sebelum pencetakan (Pawar 2011).

5.2.4 Perenggangan (*repulsion*). Guyot-Hermann memiliki teori bahwa partikel yang tidak dapat mengembang dengan baik, seperti pati juga dapat menjadi bahan penghancur tablet. Air masuk dalam tablet melalui pori hidrofil dan jaringan pati yang terus menerus dilewati air sehingga menimbulkan tekanan hidrostatik yang signifikan. Air kemudian menembus diantara butir pati, karena afinitas permukaan pati, sehingga memecah ikatan hidrogen sehingga tablet dapat pecah (Pahwa *et al.* 2010).

Repulsion



Gambar 3. Air masuk dalam pori tablet (Pawar 2011).

6. Kompleks inklusi

Kompleks inklusi merupakan suatu kompleks yang terbentuk dari molekul kimia (*guest*) yang terperangkap dalam rongga atau dalam cekungan molekul tuan rumah (*host*) karena adanya gaya *van der waals* tanpa adanya ikatan kovalen yang terbentuk (IUPAC *Compendium Of Chemical Terminology* 1997).

Kompleks inklusi terbentuk dengan masuknya seluruh molekul obat atau beberapa bagian darinya yang bersifat non polar ke dalam rongga eksipien. Dalam hal ini, siklodextrin memiliki sisi hidrofilik di bagian permukaan luar dan sisi hidrofobik di dalam rongganya mampu membentuk kompleks inklusi berupa ikatan non kovalen dengan obat (Manca *et al.* 2005). Kemampuan siklodekstrin untuk membentuk kompleks inklusi dengan senyawa *guest* dipengaruhi oleh dua faktor yaitu: (1) ukuran relatif rongga siklodekstrin terhadap ukuran molekul *guest* dan (2) interaksi termodinamika yang terjadi antara molekul *guest*, siklodekstrin, dan pelarut (Uekama 2002).

6.1 Metode pembuatan kompleks inklusi

6.1.1 *Co-evaporation.* Metode *co-evaporasi* dilakukan dengan mencampurkan bahan (*guest*), cyclodextrin dan beberapa bahan tambahan (bila perlu) dengan air. Pencampuran dilakukan selama beberapa jam. Cairan dapat dihilangkan dengan pemberian panas yang memungkinkan dan tidak merusak produk. Produk yang diperoleh dapat sedikit kristal tergantung pada sifat bahan dan metode pengeringan yang digunakan (Duchene 2011).

6.1.2 *Spray drying dan freeze drying.* *Spray drying* dan *freeze drying* adalah lanjutan dari metode *co-evaporation*. Hasil yang baik ditentukan oleh proses pengeringan yang digunakan. Selama proses pengeringan, produk mengalami *amorphization*. Produk *spray drying* terlihat seperti bulatan kecil sementara produk *freeze drying* lebih amorf tetapi masih memiliki beberapa kristal. Karena proses *amorphization* itu, dapat mempercepat proses dissolusi. *Freeze drying* memiliki waktu dissolusi yang lebih cepat (Duchene 2011).

6.1.3 Kneading. Metode *kneading* biasa digunakan untuk inklusi betacyclodextrin. Metode ini dilakukan dengan mencampur *guest* dan cyclodextrin dengan sebagian kecil cairan atau ethanol yang ditambahkan agar terbentuk *slurry*. Hasil yang didapat, dibiarkan selama 24 sampai 48 jam dapat juga di remas untuk menguapkan cairan atau di keringkan pada suhu 40°C atau dengan vacuum. Biasanya, proses ini menghasilkan produk yang memiliki disolusi yang lebih cepat dari pada pencampuran fisik namun lebih lambat dari metode *spray drying* (Duchene 2011).

6.1.4 Sealed heating. Metode *sealed heating* atau semprot kering dilakukan dengan mencampur semua komponen yang meliputi *guest*, cyclodextrin dan bahan tambahan lainnya pada perbandingan molar tertentu ke dalam wadah gelas dengan sedikit bagian air kemudian wadah ditutup selama 10 sampai 60 menit atau 3 jam dan dioven pada suhu 75 – 90°C. walaupun hasil yang didapat masih memiliki kristal namun dapat terdisolusi dengan baik (Duchene 2011).

B. Studi Preformulasi

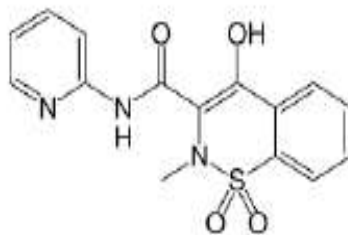
1. Piroksikam

Piroksikam termasuk dalam golongan obat anti inflamasi non steroid yaitu obat yang memiliki khasiat meredakan nyeri, penurun panas dan anti inflamasi (anti radang). Piroksikam biasa digunakan sebagai obat nyeri pada kasus *musculo-skeletal* seperti *rheumatic astitis*. Piroksikam bekerja dengan menghambat kerja enzim COX yaitu enzim yang merubah arakidonat menjadi mediator inflamasi prostaglandin, dengan dihambatnya enzim COX maka inflamasi dapat dikurangi (Fajriani 2008). Piroksikam termasuk obat dosis rendah dengan dosis lazim 10 - 20 mg perhari sehingga dalam formulasinya, jumlah dan jenis bahan tambahan sangat mempengaruhi hasil sediaan.

Piroksikam merupakan serbuk kristalin tidak berwarna, tidak berbau, berasa pahit, dalam bentuk monohidrat berwarna kuning, sangat sukar larut dalam air, dalam

asam encer dan sebagian pelarut organik, sukar larut dalam etanol dan dalam alkali mengandung air (Farmakope Indonesia 2014). Piroksikam termasuk BCS (*Biopharmaceutic Classification System*) kelas II yang memiliki karakteristik kelarutan dalam air rendah, permeabilitas dalam usus tinggi sehingga mempengaruhi proses absorpsi dan laju disolusinya (Sari 2004). Prinsip kelarutan piroksikam adalah stabilitas yang sangat baik pada pH 7,5 dengan pKa 6,3. Faktor-faktor yang mempengaruhi laju degradasi antara lain pH, dapar, suhu, media reaksi dan adanya bahan tambahan (Connors *et al.* 1986). Absorpsi piroksikam pada saluran cerna berlangsung cepat dan lengkap. Obat ini terikat 99% pada protein plasma dan mempunyai waktu paruh dalam plasma lebih dari 45 jam sehingga dapat diberikan satu kali sehari. Obat ini mengalami siklus enterohepatik dan kadar taraf mantap dicapai sekitar 7 – 10 hari (Wilmana 2007).

Efek samping piroksikam yang lazim adalah gangguan saluran cerna antara lain tukak lambung. Efek samping yang lain adalah eritema kulit dan sakit kepala. Piroksikam tidak dianjurkan diberikan kepada wanita hamil, pasien tukak lambung, dan pasien yang sedang minum antikoagulan. Berat molekul piroksikam adalah 331,35 dengan rumus molekul $C_{15}H_{13}N_3O_4S$ (Sany 2009).



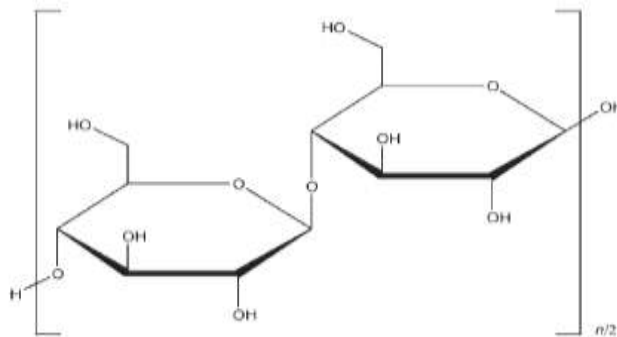
Gambar 4. Struktur piroksikam (Farmakope Indonesia 2014)

2. Avicel[®] pH 102

Avicel[®] pH 102 merupakan produk aglomerasi dengan distribusi ukuran partikel yang besar dan menunjukkan sifat alir dan kompresibilitas yang baik. Avicel[®] pH 102 berupa kristal putih, tak larut dalam air atau asam dan hampir semua pelarut, tidak

reaktif, *free flowing* dan kompresibel, pada kelembaban tinggi akan melunak tapi bersifat *reversible* ketika lingkungan berubah kelembabannya (Saraswati 2009).

Avicel[®] pH 102 dapat digunakan sebagai bahan pengisi. Bahan pengisi umumnya ditambahkan 10 – 90% dari bobot tablet. Avicel[®] pH 102 dapat digunakan untuk metode kempa langsung karena memiliki sifat alir yang baik dan berbentuk spheris (Setyawan *et al.* 2010) Ikatan yang terjadi antar partikelnya adalah ikatan hidrogen (Banker *et al.* 1980). Ikatan hidrogen memiliki kekuatan yang lemah sehingga bila bersentuhan dengan air, Avicel[®] pH 102 akan segera pecah, sehingga obat dapat segera melarut dan terdisolusi.



Gambar 5. Struktur Avicel[®] (Guy 2009)

3. *Crosscarmellose Sodium / Ac di sol*[®]

Crosscarmellose sodium biasa digunakan dalam formulasi sebagai bahan pengahancur untuk sediaan tablet, kapsul dan granul. Bahan ini dapat digunakan untuk metode kempa langsung dan granulasi basah. *Crosscarmellose sodium* dapat ditambahkan secara intra dan extra granular bila menggunakan metode granulasi basah, sehingga memungkinkan untuk terjadi proses kapilaritas dan pembengkakan yang lebih baik. *Crosscarmellose sodium* merupakan *superdisintegran* yang tidak larut dalam air dan sedikit larut dalam etanol namun, *Crosscarmellose sodium* dapat mengembang 4 sampai 8 kali dari bentuk aslinya. Bahan ini memiliki mekanisme penghancuran *wicking* dan *swelling* serta memiliki waktu hancur yang cepat dengan

konsentrasi yang relatif rendah (0,5% – 5%) pada konsentrasi sampai 5% b/b, *Crosscarmellose sodium* dapat berfungsi sebagai bahan penghancur yang biasanya digunakan 2% b/b untuk kempa langsung dan 3% b/b untuk granulasi basah (Rowe 2009).

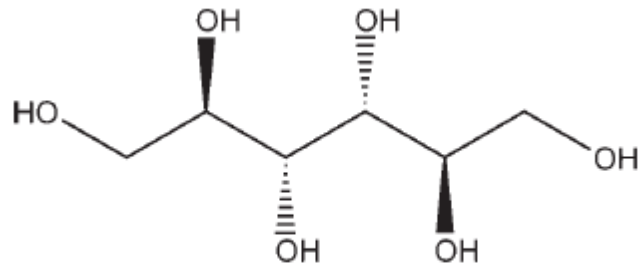
4. *Crosspovidon*

Crosspovidon adalah bahan *superdisintegran* yang tidak larut air dan merupakan *dissolution agent* bila digunakan pada konsentrasi 2-5%. *Crosspovidon* dapat digunakan pada metode kempa langsung, granulasi basah dan granulasi kering. Studi membuktikan bahwa ukuran partikel *Crosspovidon* sangat mempengaruhi waktu hancur pada tablet. Partikel yang lebih besar, menunjukkan waktu hancur yang lebih cepat dari pada ukuran partikel yang lebih kecil. *Crosspovidon* juga dapat memperbaiki kelarutan obat menggunakan teknik *co-evaporasi* (Rowe 2009).

Crosspovidon berbentuk seperti *sponge* yang memiliki banyak pori. Bila bersentuhan dengan media berair, media akan masuk kedalam pori – pori menggantikan udara, lalu melemahkan ikatan antar molekul dan tablet pecah menjadi partikel halus (Bowmik 2009). Berbeda dengan *superdisintegran* lainnya, *crosspovidon* cenderung tidak membentuk *gel*, bahkan pada ratio tinggi (Shihora & Panda 2010).

5. Manitol

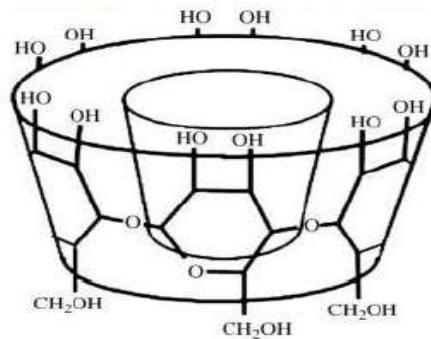
Manitol biasa digunakan dalam formulasi obat dan pembuatan makanan. Manitol juga biasa digunakan sebagai bahan pengisi dalam formulasi sediaan tablet pada konsentrasi 10 - 90%. Manitol biasa digunakan sebagai bahan tambahan pada tablet kunyah karena tahan panas, manis dan memberi rasa nyaman pada mulut.



Gambar 6. Struktur manitol (Rowe 2009)

6. Beta siklodextrin

Siklodextrin merupakan molekul yang pertama ditemukan pada tahun 1891 oleh Viller. Keistimewaan siklodextrin terletak pada struktur cincinnya dan kemampuan untuk melingkupi molekul *guest* ke dalam rongga siklodextrin. Hal tersebut dapat diaplikasikan dalam beberapa hal di antaranya untuk memodifikasi sifat fisika kimia molekul (stabilitas, kelarutan, dan bioavailabilitas), preparasi konjugat, dan *linking* beberapa polimer. Siklodextrin murni dihasilkan dari degradasi *starch* oleh cycloglycosyl transferase amylases (CGTases) yang diproduksi oleh variasi *Bacillus*, di antaranya *Bacillus macerans* dan *Bacillus circulans*. Kondisi reaksi yang sesuai akan menghasilkan 3 kelompok utama siklodextrin yaitu: α -, β -, dan γ -siklodextrin yang terdiri atas 6, 7, dan 8 unit $\alpha(1,4)$ -linked D(+)-*glucopyranose* (Bestari 2014). Siklodextrin merupakan suatu senyawa yang mempunyai gugus lipofilik pada bagian dalam rongga dan gugus hidrofilik pada permukaan luarnya. Struktur ini memungkinkan siklodextrin berinteraksi dengan berbagai molekul membentuk kompleks inklusi secara non kovalen (Challa *et al.* 2005). Sifat fisikokimia senyawa obat dapat berubah karena terbentuk kompleks inklusi yang dapat meningkatkan kelarutan, laju disolusi, bioavailabilitas, dan stabilitas obat (Bekers *et al.* 1991). Beta siklodextrin memiliki berat molekul 1135 dengan diameter rongga 6,0 – 6,5 Å (Rowe *et al.* 2009).



Gambar 7. Struktur beta-siklodextrin (Duchene 2011)

7. PEG 6000

PEG 6000 merupakan polimer dari etilen oksida dan air. PEG memiliki gugus molekul $H(O-CH_2-CH_2)_nOH$ dengan jumlah rata-rata gugus oksietilen (n) adalah 158 dan 204 dan mempunyai bobot molekul antara 7000-9000. Peningkatan berat molekul dari PEG ini dapat meningkatkan tingkat kelarutannya dalam air. Daya hambat terhadap pembentukan kristal stabil lebih tinggi, higroskopisnya yang lebih baik, suhu beku, berat jenis, suhu nyala, kekentalan dan tekanan uap juga lebih baik. PEG 6000 berupa serbuk licin putih atau serpihan putih kuning gading, praktis tidak berbau dan tidak berasa. PEG 6000 mudah larut dalam air, dalam etanol, dalam kloroform dan praktis tidak larut dalam eter. Jarak leburnya $53-61^\circ C$ (Wade & Waller, 1994; Departemen Kesehatan RI 1979). PEG dengan bobot melekul 6000 atau lebih, dapat digunakan sebagai bahan pelicin terutama digunakan untuk tablet cepat larut (Rowe 2009). PEG 6000 digunakan sebagai bahan pelicin dengan konsentrasi 1% dari bobot tablet. Penambahan PEG dilakukan secara ekstra granular.

C. Landasan teori

Fast disintegrating tablet (FDT) merupakan salah satu bentuk sediaan yang hancur di mulut. FDT berbeda dengan sediaan tablet hisap dan tablet kunyah, karena FDT dapat hancur dalam waktu yang lebih cepat yakni kurang dari 60 detik tanpa

mempunyai air dan tidak dikunyah. Sediaan ini dapat mengatasi beberapa masalah seperti onset yang lama, kerusakan akibat asam lambung serta dapat menambah kepatuhan pasien karena nyaman saat digunakan. Untuk dapat mengatasi masalah – masalah tersebut, maka sediaan FDT harus cepat hancur, kemudian larut dalam saliva kemudian di absorpsi dalam membran mukosa mulut dan memberi efek terapi.

Pendekatan utama untuk mendapat sediaan FDT yang cepat hancur ialah dengan penggunaan bahan *superdisintegran*. *Superdisintegran* dapat memberi waktu hancur yang lebih cepat daripada *disintegran*. Dalam penelitian ini, proses pembuatan sediaan FDT dilakukan dengan metode kempa langsung. Metode kempa langsung menghasilkan sediaan yang memiliki ikatan yang tidak kuat sehingga dapat mempercepat waktu hancur obat dan meningkatkan kecepatan absorpsi. Penggunaan kombinasi *superdisintegran crosscarmellose sodium* dan *crospovidon* diharapkan sediaan FDT memiliki waktu hancur yang cepat, sehingga obat dapat diabsorpsi dengan lebih cepat.

Crosscarmellose sodium dan *crospovidone* digunakan sebagai bahan *superdisintegran*. *Crosscarmellose sodium* dan *crospovidon* memiliki mekanisme penghancuran yang berbeda. *Crosscarmellose sodium* memiliki sifat *sweeling* dan *wicking* yang baik. *Crospovidon* memiliki daya kapilaritas yang baik karena memiliki banyak pori - pori. *Crospovidon* juga digunakan untuk memperbaiki kelarutan obat. Peningkatan konsentrasi *crospovidon* akan meningkatkan waktu hancur sediaan FDT.

Piroksikam termasuk dalam golongan obat AINS (*anti inflamasi non steroid drugs*) yang bekerja dengan menghambat enzim COX yang merubah arakidonat menjadi mediator inflamasi prostaglandin sehingga inflamasi dapat dikurangi. Dosis tunggal piroksikam sediaan oral adalah 10 mg. Berat molekul piroksikam adalah 331,35 dengan rumus molekul $C_{15}H_{13}N_3O_4S$. Piroksikam tidak berbau, berasa pahit dan tidak larut dalam air. Piroksikam termasuk BCS kelas II yang memiliki karakteristik kelarutan dalam air rendah, permeabilitas tinggi sehingga mempengaruhi

proses absorpsi dan laju disolusinya. Usaha yang dilakukan untuk meningkatkan kelarutan piroksikam ialah inklusi dengan beta siklodextrin. Potensi Beta Siklodextrin sebagai agen peningkat kelarutan dan penutup rasa pahit obat sangat bermanfaat bagi pengembangan di bidang farmasi (Bestari 2014). Inklusi piroksikam-beta siklodextrin diharapkan dapat memperbaiki kelarutan piroksikam sehingga dapat mempercepat absorpsi di mukosa mulut.

D. Hipotesis

Berdasarkan dasar teori dan tinjauan pustaka dapat diambil hipotesis sebagai berikut :

1. Peningkatan konsentrasi *crospovidone* dapat mempercepat waktu hancur dan waktu pelepasan obat. Peningkatan konsentrasi *croscarmellose sodium* dapat mempengaruhi sifat fisik sediaan FDT piroksikam yaitu kekerasan dan kerapuhan.
2. Formulasi optimum penggunaan superdisintegran *croscarmellose sodium* ialah antara 0,5 – 5% sedangkan *crospovidone* adalah antara 2 – 5%.

BAB III

METODE PENELITIAN

A. Populasi dan Sampel

Populasi yang digunakan dalam penelitian ini adalah *fast disintegrating tablet* piroksikam yang di inklusi betasiklodextrin. Sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah *fast disintegrating tablet* piroksikam yang diinklusi betasiklodextrin yang dibuat dengan variasi konsentrasi bahan penghancur *crosspovidone* dan *crosscarmellose sodium* yang dibuat dalam 5 formula.

B. Variabel Utama

1. Identifikasi Variabel Utama

Variabel utama memuat identifikasi dari semua variabel yang diteliti langsung. Variabel utama yang telah diidentifikasi terdahulu dapat diklasifikasikan ke dalam berbagai macam variabel, yaitu variabel bebas, variabel tergantung dan variabel kendali.

2. Klasifikasi Variabel Utama

Variabel bebas adalah variabel yang sengaja direncanakan untuk diteliti pengaruhnya terhadap variabel tergantung. Variabel bebas yang dimaksud dari penelitian ini adalah variasi kombinasi *superdisintegran crosscarmellose sodium* dan *crosspovidone*.

Variabel terkendali adalah variabel yang dapat dikendalikan yang mempengaruhi variabel tergantung selain variabel bebas. Variabel terkendali yang dimaksud dalam penelitian ini adalah inklusi betasiklodextrin, metode pembuatan *fast disintegrating tablet*, suhu serta alat – alat yang digunakan.

Variabel tergantung merupakan titik pusat persoalan yang merupakan kriteria penelitian ini. Variabel tergantung yang dimaksud dalam penelitian ini adalah sifat fisik dan kecepatan pelepasan obat.

3. Definisi Operasional Variabel Utama

Pertama, piroksikam adalah serbuk zat aktif yang diambil dari PT. Dexa medika. Piroksikam diinklusi dengan betasiklodextrin untuk memperbaiki kelarutan piroksikam.

Kedua, *fast disintegrating tablet* adalah tablet yang dapat hancur dalam mulut saat bersentuhan dengan saliva. *Fast disintegrating tablet* dibuat dengan metode kempa langsung menggunakan kombinasi *superdisintegran crosspovidone* dan *crosscarmellose sodium* yang dibuat dalam 5 formula.

Ketiga, *crosscarmellose sodium* adalah *superdisintegran* yang memiliki mekanisme penghancuran *wicking* dan *swelling* serta memiliki waktu hancur yang cepat dengan konsentrasi yang relatif rendah (0,5% – 5%) (Rowe 2009).

Keempat, *crosspovidone* adalah bahan *superdisintegran*. *Crosspovidon* berbentuk seperti *sponge* yang memiliki banyak pori. Bila bersentuhan dengan media berair, media akan masuk kedalam pori – pori menggantikan udara, lalu melemahkan ikatan antar molekul dan tablet pecah menjadi partikel halus (Bowmik 2009).

Kelima, kecepatan pelepasan obat adalah jumlah piroksikam yang terlepas dari sediaan *fast disintegrating tablet* dalam satuan waktu tertentu. Penentuan kecepatan pelepasan obat dilakukan dengan uji disolusi.

Keenam, sifat fisik sediaan meliputi kekerasan, kerapuhan, keseragaman bobot, waktu hancur dan waktu pembasahan.

C. Alat dan Bahan

1. Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini antara lain alat uji disolusi dengan pengaduk dayung (Erweka type DT 700), spektrofotometer UV-Vis Shimadzu (Carry 50), mesin pencetak tablet *single punch* (Korsch), timbangan analitik (Ohaus PA213), ayakan dengan mesh 18, *hardness tester* (Stokes Musato-Gouming YD-01), alat gelas dan alat pendukung lain.

2. Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah piroksikam, betasiklodextrin, avicel pH 102, *crosscarmellose sodium*, *crosspovidone*, PEG 6000 dan manitol.

D. Jalannya Penelitian

1. Penentuan Formula FDT Piroksikam

Penentuan formula FDT piroksikam dilakukan berdasarkan persamaan *simplex lattice design* yaitu $Y = a(A) + b(B) + ab(A)(B)$ dengan memperhatikan titik kritis sediaan yaitu waktu pembasahan dan waktu hancur *in vitro*. Selanjutnya untuk penentuan formula optimum dengan *counter plot* pada masing – masing parameter dengan menggunakan *software design expert*[®] *version 7*. Respon diberi kriteria sesuai besarnya pengaruh terhadap sediaan. Sehingga diperoleh persamaan dan profil dari masing – masing respon serta prediksi untuk memperoleh formula optimum. Formula yang digunakan dalam penelitian ini seperti tertera pada tabel 1.

2. Pembuatan inklusi piroksikam - betasiklodextrin

Pembuatan inklusi piroksikam – betasiklodextrin dilakukan dengan metode *kneading*. Inklusi dilakukan dengan menimbang betasiklodextrin sebanyak 68,5 mg lalu menambah 2,2 ml etanol dan dilakukan pengadukan dalam mortar hingga didapatkan konsistensi *slurry* (pasta). Kemudian secara perlahan ditambahkan piroksikam sebanyak 10 mg dan pengadukan dilanjutkan selama 1 jam. Campuran kemudian dikeringkan dengan ditaruh dalam oven selama 60 menit. Kompleks inklusi di ayak menggunakan ayakan no 16 kemudian di ayak kembali dengan ayakan no 18.

Tabel 1. Penentuan formula *fast disintegrating tablet* piroksikam.

Bahan	Formula (mg)				
	I	II	III	IV	V
Piroksikam	10	10	10	10	10
Beta-siklodextrin	68,5	68,5	68,5	68,5	68,5
Avicel pH 102	95,5	98,5	101	99,5	99,5
Mannitol	10	10	10	10	10
<i>Crosscarmellose sodium</i>	10	1	5	2,5	7,5
<i>Crosspovidone</i>	4	10	3,5	7,5	2,5
PEG 6000	2	2	2	2	2
Bobot total	200	200	200	200	200

Keterangan : perbandingan *crosscarmellose sodium* : *crosspovidone*

F1 (0 : 1) F2 (0 : 1) F3 (0,49 : 0,35) F4 (0,25 : 0,75) F5 (0,75 : 0,25)

2.1. Karakterisasi

2.1.1. **Uji kelarutan.** Uji kelarutan dilakukan untuk mengetahui perbandingan kelarutan piroksikam dan hasil inklusi. Serbuk ditimbang sebanyak 50 mg dan diletakkan dalam vial kemudian dilarutkan dalam 10 ml pelarut kemudian distirer selama 10 menit kemudian diamati kelarutannya secara visual bila serbuk belum larut, maka dilakukan penambahan pelarut sampai jenuh. Hasil disaring dan filtrat dianalisa kadarnya menggunakan spektrofotometer Uv-Vis. Hasil pengamatan ialah kadar piroksikam hasil spektrofotometer Uv-Vis. Semakin tinggi kadar piroksikam menunjukkan bahwa semakin baik kelarutan piroksikam dalam pelarut tersebut.

2.1.2. **Fourier transform infra red (FTIR).** Karakterisasi menggunakan FTIR dilakukan pada 3 sampel yaitu piroksikam, betasiklodextrin dan hasil inklusi piroksikam-betasiklodextrin. Sampel diletakkan pada plat FTIR kemudian dianalisa pada panjang gelombang 3000-200 nm⁻¹.

3. Pembuatan FDT piroksikam

Pembuatan FDT piroksikam yang telah diinklusi betasiklodextrin dilakukan dengan metode kempa langsung. Pertama, memasukkan avicel pH 102 dalam mortar kemudian tambahkan hasil inklusi piroksikam-betasiklodextrin sedikit demi sedikit sambil diaduk. Setelah campuran merata, tambahkan dengan *crosspovidone*, *crosscarmellose sodium*, dan mannitol. Campuran bahan diaduk hingga homogen selama 15 menit kemudian ditambah PEG 6000 dengan cara diaduk selama 2 menit kemudian serbuk dikempa.

4. Evaluasi mutu fisik tablet

4.1. **Uji kekerasan.** Tablet diletakkan dengan posisi tegak lurus pada *hardness tester*. Skala kekerasan diatur pada posisi nol, kemudian pengungkit ditekan hingga tablet pecah atau hancur. Kekerasan tablet ditunjukkan dalam skala dengan satuan kg pada saat tablet hancur. Pengujian dilakukan pengulangan sebanyak tiga kali.

4.2. **Uji kerapuhan tablet.** Sebanyak 20 tablet dibebaskan kemudian ditimbang bersamaan. Tablet yang telah bebas debu, dimasukkan dalam alat *friability tester* diputar dengan kecepatan 25 putaran per menit selama 4 menit. Tablet dibebaskan dan ditimbang. Nilai kerapuhan dihitung dengan persentase perbandingan antara selisih bobot sebelum dan sesudah pengujian dengan bobot awal. Persen kerapuhan dihitung menggunakan persamaan (1). Menurut USP tahun 2007, syarat kerapuhan tablet dapat diterima adalah kurang dari 1%.

$$\% \text{ kerapuhan} = \frac{\text{bobot awal} - \text{bobot akhir}}{\text{bobot awal}} \times 100\% \dots\dots\dots (1)$$

4.3. Penetapan kadar.

4.3.1. **Pembuatan larutan baku.** Menimbang 10 mg piroksikam masukkan dalam labu ukur 100 ml tambahkan beberapa tetes methanol dan ditambahkan buffer fosfat pH 6,8 hingga tanda batas kemudian homogenkan (Aryani *et al.* 2004).

4.3.2. **Pembuatan larutan uji.** Timbang dan serbuk haluskan 20 tablet. Timbang seksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 10 mg piroksikam. Masukkan dalam labu terukur 100 ml. Encerkan dalam buffer fosfat pH

6,8 sampai tanda batas kemudian saring. Buang filtrat pertama, pipet 5 ml filtrat kedalam labu terukur 100 ml, encerkan dengan buffer fosfat 6,8 sampai tanda batas.

4.3.3. **Prosedur ukur.** Serapan larutan baku dan larutan uji pada panjang gelombang lebih kurang 334 nm menggunakan buffer fosfat pH 6,8 sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg piroksikam dalam zat yang digunakan dengan rumus :

$$2000C \left(\frac{A_u}{A_s} \right) \dots\dots\dots (2)$$

Keterangan

C : Konsentrasi larutan baku
 A_u : Serapan larutan baku
 A_s : Serapan larutan uji

4.4. **Keseragaman kandungan.** Keseragaman kandungan dilakukan Karena sediaan FDT piroksikam memiliki dosis kurang dari 25 mg dan kurang dari 25%. Tetapkan kadar masing – masing 10 satuan menggunakan penetapan kadar yang sesuai, kemudian hitung nilai penerimaan menggunakan rumus (Farmakope Indonesia 2014) :

$$NP = |M - \bar{x}| + ks \dots\dots\dots (3)$$

Keterangan

NP = nilai penerimaan.
M = nilai rujukan.
 \bar{x} = rata – rata masing – masing kandungan yang dinyatakan dalam persentase dari jumlah yang tertera.
k = konstanta penerimaan .
s = simpangan baku sampel.

4.5. **Uji waktu pembasahan.** Waktu pembasahan tablet diukur menggunakan metode sederhana. Kertas saring berbentuk bulat dimasukkan dalam cawan petri kemudian dituangkan 10 ml larutan methylene blue. Sebuah tablet dimasukkan dalam cawan. Waktu yang diperlukan untuk air mencapai permukaan bagian atas tablet dicatat sebagai waktu pembasahan (Parmar *et al.* 2009) dilakukan pengulangan sebanyak tiga kali.

4.6. **Uji waktu hancur *in vitro*.** Dilakukan menggunakan 6 tablet. Tablet ditaruh dalam bejana pada alat *disintegration tester* dengan suhu dijaga 36°C – 38°C dengan volume air diatur sedemikian rupa pada kedudukan tertinggi kawat kasa tepat di

permukaan air. Kemudian bejana di naik turunkan secara teratur 30 kali per menit. Tablet dinyatakan hancur jika tidak ada bagian yang tersisa diatas kasa. Waktu yang dibutuhkan tablet untuk hancur sempurna dinyatakan sebagai waktu hancur *in vitro*.

4.7. **Uji waktu hancur *in vivo*.** Uji dilakukan dengan 6 orang relawan sebagai responden. Responden berkumur dahulu sebelum pengujian tablet, kemudian tablet diletakkan diatas lidah tablet tidak boleh dikunyah dan ditelan dan dicatat waktu yang dibutuhkan untuk tablet tepat hancur.

4.8. **Uji tanggap rasa responden.** Tablet dari masing – masing formula, dicobakan pada responden. Responden dapat menilai tingkat kemanisan tablet berdasarkan selera probandus. Uji tanggap rasa dapat menggambarkan tingkat kenyamanan probandus saat menggunakan sediaan FDT piroksikam. Uji dilakukan pada 20 responden.

5. Uji disolusi

5.1. **Media disolusi.** Media disolusi yang digunakan adalah 900 ml buffer fosfat pada pH 6,8 (sesuai pH saliva). Suhu medium disolusi dipertahankan pada $37\pm 0,5^{\circ}\text{C}$ dengan putaran 50 kali per menit (Wiradjaja *et al.* 2016).

5.2. **Prosedur disolusi.** Lakukan penetapan kadar piroksikam yang terlarut dengan mengukur serapan aliquot yang diencerkan dengan media disolusi hingga kadar piroksikam lebih kurang $6\ \mu\text{g}$ per ml dan serapan larutan baku piroksikam pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 334 nm menggunakan media disolusi sebagai blangko. Pengambilan sampel dilakukan dengan mengambil 10 ml larutan disolusi pada detik ke-15, 30, 45, 60, 300, 600, 900, 1200, 1500 dan 1800. Kondisi *sink* dipertahankan dengan menambah medium disolusi dengan jumlah yang sama yaitu 10 ml (Wiradjaja *et al.* 2016)

6. Penentuan formula optimum

Setelah melakukan uji fisik pada semua formula, maka didapatkan data uji. Data ini yang digunakan untuk menentukan formula optimum yang akan dibuat. Data dari masing – masing formula dianalisa menggunakan *software design expert*[®] *version 7* dan diaplikasikan menggunakan model *simplex lattice design*.

Data dari semua formula dimasukkan sesuai instruksi *software*, kemudian *software* akan menunjukkan grafik yang merupakan formula optimum. Grafik dari *numerical optimization* akan memberikan prediksi untuk formula optimum.

7. Pembuatan formula optimum

Formula optimum akan muncul setelah ditentukan titik prediksi melalui model *simplex lattice design*. Formula terpilih merupakan formula optimum.

8. Evaluasi formula hasil prediksi

Evaluasi ini bertujuan untuk membandingkan nilai respon sifat fisik FDT antara hasil prediksi *software design expert*[®] *version 7* dengan hasil uji di laboratorium. Pada perhitungan akan diketahui apakah perbedaannya akan sangat bermakna atau tidak bermakna. Hal ini untuk mengetahui apakah respon yang diberikan oleh *software* ini valid atau tidak.

E. Metode analisis

Analisis hasil pengujian beberapa parameter dilakukan dengan 2 cara yaitu pendekatan secara teoritis dan pendekatan secara statistik.

1. Pendekatan secara teoritis.

Data yang diperoleh dari penelitian, dilakukan analisa dan dibandingkan dengan persyaratan baku *fast disintegrating tablet* piroksikam. Sumber persyaratan didapat dari hasil penelitian terbaik dengan referensi teori.

2. Pendekatan secara statistik.

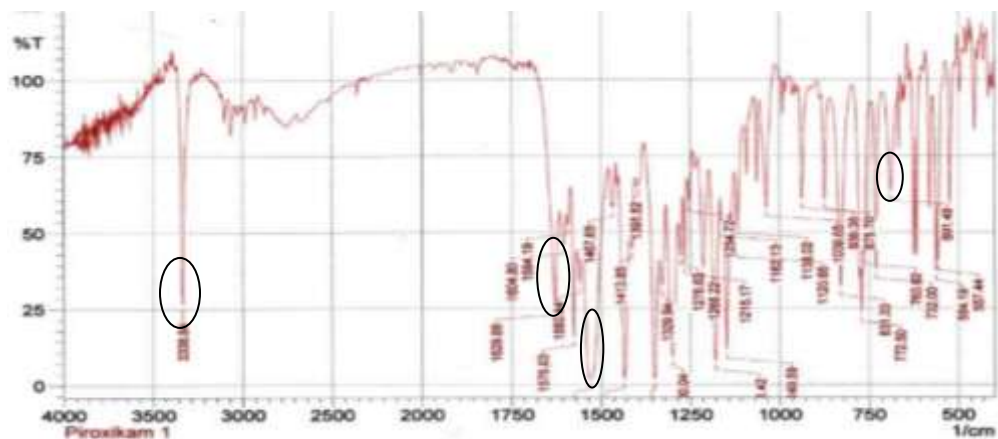
Data hasil pengujian sifat fisik fast disintegrating tablet ditentukan dari hasil perolehan penelitian yang meliputi sifat fisik tablet dari optimasi *simplex lattice design* terhadap kombinasi bahan superdisintegran yaitu *crosscarmellose sodium* dan *crospovidone* menggunakan *design expert*[®] *version 7* metode *software simplex lattice design*. Pendekatan statistic dengan uji *one sample t-test* dengan taraf kepercayaan 95% untuk validasi hasil teoritis dan percobaan dua kelompok uji secara statistik.

BAB IV

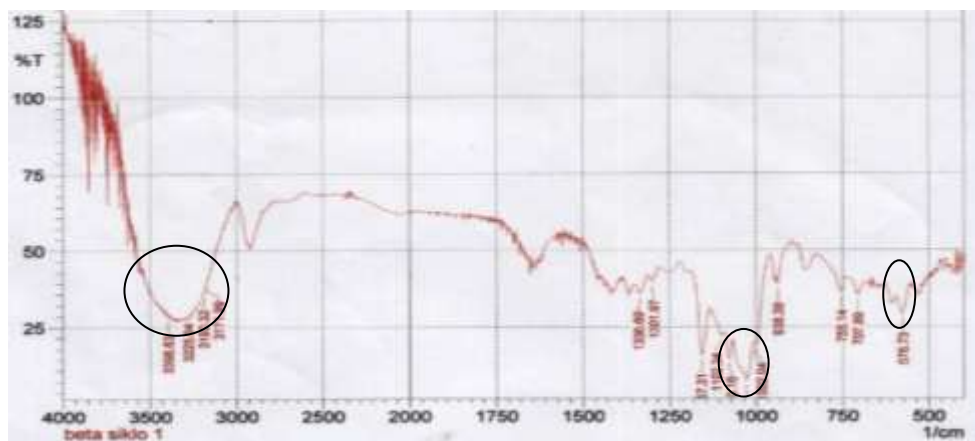
HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Kompleksasi Inklusi Piroksikam- β -Siklodextrin

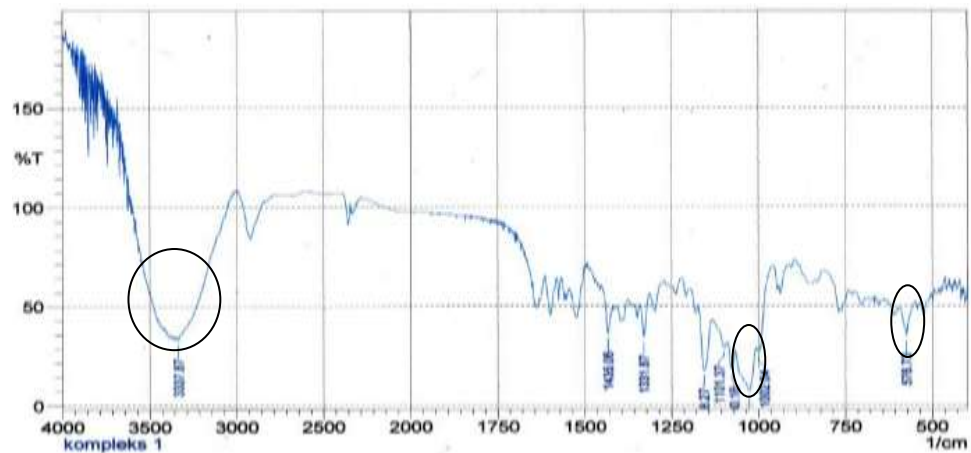
Spektrum serapan infrared (IR) piroksikam, β -Siklodextrin, dan kompleks piroksikam- β -Siklodextrin dengan metode *kneading* ditampilkan pada tabel 2. Karakterisasi spectrum IR menunjukkan bahwa spectrum IR kompleks piroksikam- β -Siklodextrin memiliki serapan yang berbeda dengan piroksikam bebas dan β -Siklodextrin murni.



Gambar 8. Spektra IR piroksikam (dalam KBr)



Gambar 9. Spektra IR β -Siklodextrin (dalam KBr)



Gambar 10. Spektra IR inklusi piroksikam- β -Siklodextrin (dalam KBr)

Tabel 2. keterangan spektra IR

Nama	Peak	Intensitas	
Piroksikam	3338,84	Kuat, tajam	NH
	1629,88	Kuat, tajam	C=O
	1531,51	Kuat, tajam	Aromatis
	691,49	Kuat tajam	Aromatis
β -Siklodextrin	3225,04	Kuat, lebar	OH
	1080,16	Kuat	OH
	576,73	Lemah	Aromatis
Kompleks	3315,69	Kuat, lebar	OH
	1080,16	Kuat	OH
	576,73	Lemah	Aromatis

Hilangnya puncak khas piroksikam pada spektra kompleks menunjukkan bahwa piroksikam telah ditutup oleh beta siklodextrin yaitu dengan cara inklusi menggunakan metode *kneading*. Puncak khas piroksikam yang hilang yaitu pada

peak 3338,84 yang menunjukkan adanya senyawa NH dan pada peak 1629,88 yang menunjukkan adanya senyawa C=O.

Hasil pembuatan kompleks inklusi selanjutnya dilakukan uji kelarutan. Uji kelarutan berguna untuk mengetahui perbandingan kelarutan piroksikam murni dengan kompleks inklusi, menggunakan 10 mg piroksikam dan kompleks setara 10 mg piroksikam. Hasil kelarutan dapat dilihat pada tabel 3.

Tabel 3. Hasil kelarutan

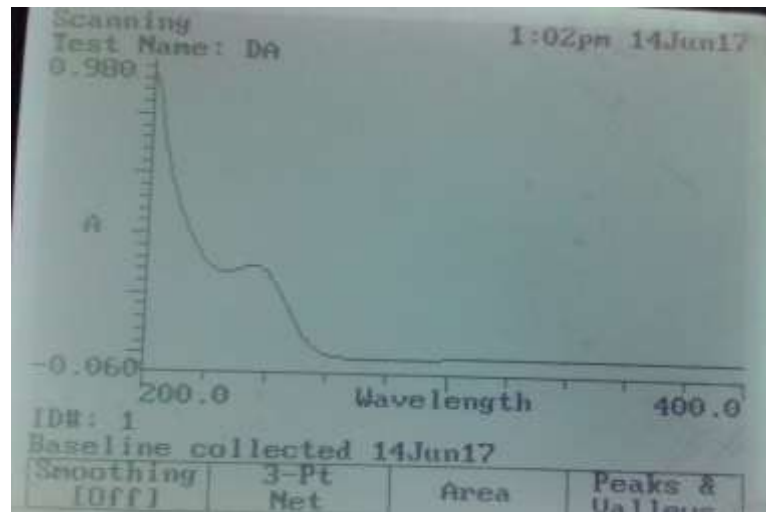
Pelarut Bahan	Jumlah aquadest (ml)	Kadar	Jumlah metanol(ml)	Kadar
Piroksikam	1000	7,607	170	7,643
Kompleks	15	6,105	237	5,643

Adanya kenaikan kelarutan kompleks dalam aquadest, dikarenakan piroksikam telah dilindungi oleh betasiklodextrin. Kenaikan kelarutan dibuktikan dengan berkurangnya jumlah pelarut yang dapat melarutkan kompleks. Siklodextrin merupakan suatu senyawa yang mempunyai gugus lipofilik pada bagian dalam rongga dan gugus hidrofilik pada permukaannya. Struktur ini memungkinkan siklodextrin berinteraksi dengan berbagai molekul membentuk kompleks inklusi secara non kovalen (Challa *et al.* 2005) hal tersebut memungkinkan beta siklodextrin mengikat piroksikam pada bagian gugus lipofiliknya.

B. Pembuatan kurva baku

1. Scanning panjang gelombang piroksikam.

Sebelum membuat kurva baku, terlebih dahulu perlu dilakukan *scanning* panjang gelombang maksimal untuk menganalisa piroksikam. *Scanning* dilakukan dengan pelarut dapar fosfat pH 6,8 menggunakan spektrofotometer UV-Vis di laboratorium. Dari hasil *scanning*, didapatkan panjang gelombang maksimum 275 nm.



Gambar 11. Spektra lamda maks piroksikam

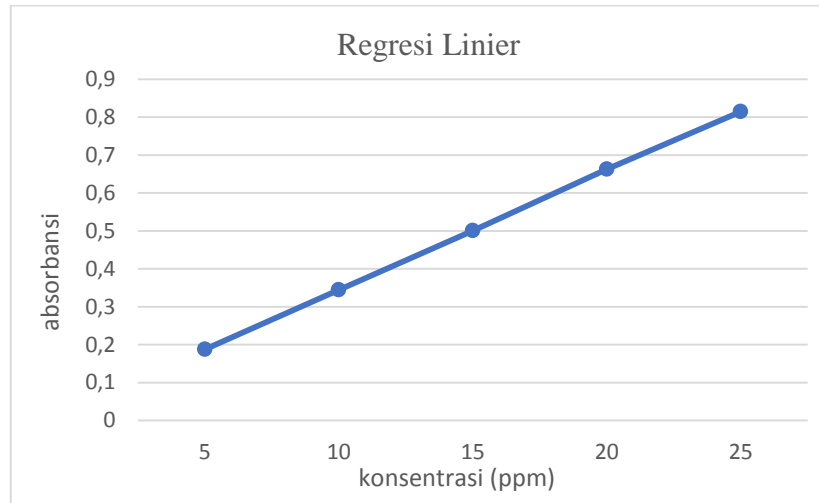
Spektra menggambarkan serapan inti aromatik yang dimiliki piroksikam yaitu pada panjang gelombang 270 – 280. Intensitas serapan pada daerah ini tinggi karena adanya system kromofor pada cincin benzene, selain itu nilai absorptivitas molar pada daerah ini cukup besar untuk mampu menyerap sinar UV yaitu sebesar $1,05 \times 10^5$ liter/molar.cm pada 276 nm (Adeyeye & Li, 1990).

2. Pembuatan kurva baku

Setelah dilakukan *scanning*, dibuat seri pengenceran dengan konsentrasi 5 ppm, 10 ppm, 15 ppm, 20 ppm dan 25 ppm. Dari hasil pengukuran dan perhitungan, diperoleh data yang tertera pada lampiran 5. Dari data tersebut, diperoleh persamaan regresi linier sehingga diperoleh grafik seperti pada gambar 12. Persamaan kurva baku piroksikam dalam buffer fosfat pH 6,8 dapat dilihat pada persamaan 3.

$$Y = 0,0289 + 0,0313x \dots\dots\dots (3)$$

Nilai koefisien linieritas persamaan 3 ialah sebesar 0,9995



Gambar 12. Persamaan regresi linier

C. Pemeriksaan granul formula FDT piroksikam

Pemeriksaan granul yang dilakuakn adalah uji waktu alir, uji sudut diam dan kelembapan. Hasil pemeriksaan granul disajikan pada tabel 4.

Tabel 4. Hasil pemeriksaan granul formula

Formula	Waktu alir (detik)	Sudut diam ($^{\circ}$)	Kelembapan (%)
I	11,56 \pm 0,53	27,70	4,45 \pm 0,39
II	16,31 \pm 1,62	27,92	7,91 \pm 0,34
III	11,42 \pm 0,53	27,02	5,72 \pm 0,64
IV	16,35 \pm 0,92	33,02	7,21 \pm 0,56
V	14,45 \pm 0,56	27,78	5,66 \pm 0,41

Keterangan : perbandingan *croscarmellose sodium* : *crospovidone*

F1 (0 : 1) F2 (0 : 1) F3 (0,49 : 0,35) F4 (0,25 : 0,75) F5 (0,75 : 0,25)

1. Waktu alir.

Hasil pengujian waktu alir serbuk formula I dan III memiliki nilai yang hampir sama yaitu 11 detik. Formula I memiliki komposisi *croscarmellose sodium* paling besar sedangkan formula III memiliki perbandingan *croscarmellose sodium* dan *crospovidon* yang sama. Formula II dan IV memiliki sifat alir paling lama, hal ini disebabkan memiliki komposisi *crospovidon* yang besar. *Crospovidon* memiliki pori

yang besar sehingga sangat mudah hancur menjadi serbuk yang lebih halus sehingga memperlama waktu alir serbuk. Faktor lain yang dapat mempengaruhi waktu alir ialah kelembapan dan adanya getaran dari luar.

2. Sudut diam.

Pengujian sudut diam dilakukan dengan metode corong. Menurut Aulton dan Taylor (2013), granul memiliki aliran yang sempurna jika sudut diam berada pada range antara 25° – 30° hasil pengujian serbuk pada kelima formula menunjukkan nilai dengan range 27° – 33° dengan demikian, serbuk tergolong bersifat mudah mengalir. Pada formula I, II, III dan V, sudut diam memenuhi syarat namun, pada formula IV, sudut diam tidak memenuhi syarat. Hal ini disebabkan proporsi *superdisintegran crosprovidon* yang tinggi. *Crosprovidon* bersifat higroskopis yaitu mudah menyerap air di udara. Penggunaan *crosprovidon*, dapat menyebabkan serbuk menjadi lembab dan saling menempel sehingga memperburuk sifat alir serbuk.

3. Kelembapan.

Kelembapan serbuk dapat mempengaruhi waktu alir. Kelima formula memiliki kelembapan antara 4% – 7% hal ini disebabkan *crosprovidon* dapat dengan mudah mengikat air di udara namun dengan ikatan yang lemah, sehingga ketika dipanaskan dapat menguap sempurna. Namun, pemanasan dapat merusak piroksikam, sehingga pemanasan tidak dilanjutkan. Adanya penambahan komposisi *croscarmellose sodium* menyebabkan formula I memiliki nilai persen kelembapan yang kecil. Hal ini disebabkan *croscarmellose sodium* bersifat lipofil sehingga tidak mengikat air di udara.

D. Pemeriksaan sifat fisik tablet

Pemeriksaan sifat fisik tablet yang meliputi uji kekerasan, uji kerapuhan, waktu pembasahan, waktu hancur *in vitro*, waktu hancur *in vivo*, keseragaman kandungan dan disolusi obat disajikan dalam tabel 5.

Tabel 5. Nilai respon uji sifat fisik FDT piroksikam

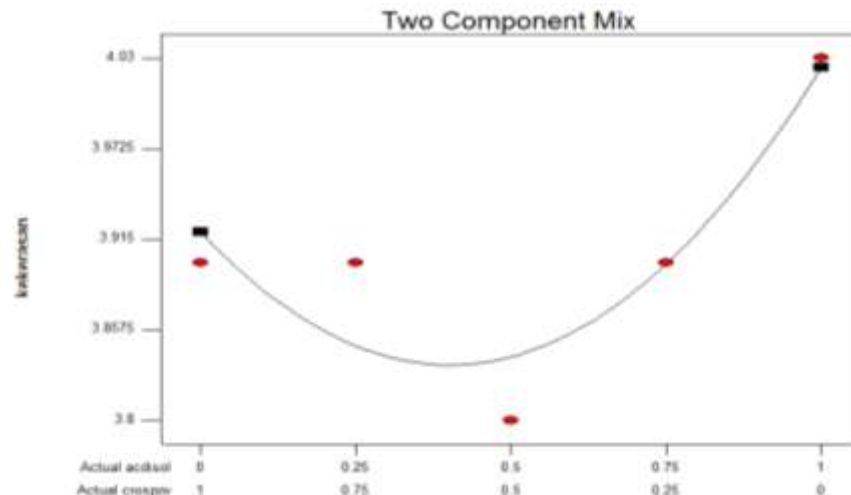
Sifat fisik	Formula				
	I	II	III	IV	V
Kekerasan (kg)	4,03 ± 0,35	3,90 ± 0,35	3,80 ± 0,23	3,90 ± 0,26	3,90 ± 0,06
Kerapuhan (%)	0,79	0,30	0,84	0,95	0,71
Waktu hancur in vitro (detik)	10,70 ± 0,77	10,87 ± 0,62	9,00 ± 0,61	8,30 ± 0,32	8,60 ± 0,51
waktu hancur in vivo (detik)	23,30 ± 1,15	15,00 ± 2,53	17,30 ± 2,34	21,70 ± 2,73	20,30 ± 1,51
Waktu pembasahan (detik)	14,07 ± 0,38	9,63 ± 0,67	9,69 ± 0,61	12,98 ± 0,10	17,94 ± 0,18
Keseragaman kandungan (NP)	7,63	14,46	14,22	11,80	9,02
Uji disolusi (% DE)	70,01	74,57	63,44	60,85	64,36

Keterangan : perbandingan croscarmellose sodium : crospovidone

F1 (0 : 1) F2 (0 : 1) F3 (0,49 : 0,35) F4 (0,25 : 0,75) F5 (0,75 : 0,25)

1. Kekerasan

Kekerasan tablet merupakan salah satu parameter yang harus diperhatikan. Tablet yang terlalu keras, akan memperlama waktu hancur dan waktu pembasahan, sedangkan syarat FDT yang baik ialah memiliki waktu hancur kurang dari 60 detik. Namun, kekerasan yang terlalu rendah menyebabkan sediaan mudah hancur sehingga memperbesar kerapuhan tablet selama penyimpanan dan proses distribusi. Sediaan FDT memiliki parameter kekerasan yang berbeda dengan sediaan tablet konvensional, sediaan FDT memiliki kekerasan yang lebih rendah agar mempermudah proses pembasahan dan waktu hancur. *Croscarmellose sodium* dan *crospovidon* memiliki kompresibilitas yang baik, hal ini menyebabkan tablet menjadi keras. Hasil kekerasan pada *fast disintegrating tablet* piroksikam pada semua formula antara 3,6 sampai 4,3 kg.



Gambar 13. grafik *simplex lattice design* respon uji kekerasan.

$$\text{Kekerasan} : 4,03 (A) + 3,91 (B) - 0,56 (A)(B) \dots \dots \dots (4)$$

Keterangan :

A : fraksi komponen *croscarmellose sodium*.

B : fraksi komponen *crospovidon*.

Grafik SLD respon uji kekerasan yang ditampilkan pada gambar 13, menunjukkan model *quadratic* dengan nilai *p-value* model $0,0293 < 0,05$ sehingga model yang dihasilkan signifikan. Gambar 13 menunjukkan bahwa peningkatan penggunaan *superdisintegran* acdisol semakin meningkatkan kekerasan sediaan FDT. Pada persamaan 4, dapat dilihat bahwa fraksi *croscarmellose sodium* maupun *crospovidon* memberi pengaruh positif atau dapat meningkatkan kekerasan pada sediaan FDT piroksikam, dengan nilai koefisien 4,03 untuk komponen *croscarmellose sodium* dan 3,91 untuk *crospovidon*. Nilai koefisien fraksi *croscarmellose sodium* lebih besar daripada *crospovidon* hal ini menunjukkan bahwa *croscarmellose sodium* memiliki pengaruh lebih besar terhadap kekerasan sediaan. Campuran kedua bahan secara langsung memberikan respon negatif atau menurunkan respon kekerasan yaitu dengan nilai koefisien sebesar $- 0,56$ dengan nilai koefisien yang tidak terlalu besar, berarti kombinasi kedua bahan *superdisintegran* tidak terlalu berpengaruh pada perubahan kekerasan sediaan.

Penyimpangan hasil penelitian dapat disebabkan diantaranya antara lain kecepatan pengempaan dan kelembapan.

Kenaikan kekerasan yang disebabkan peningkatan jumlah *croscarmellose sodium* disebabkan karena *croscarmellose sodium* memiliki sifat kompresibilitas yang baik dan mampu menyerap uap air sehingga menyebabkan peningkatan kelembapan tablet yang akan memperkuat ikatan partikel - partikel pada tablet (Marais 2003)

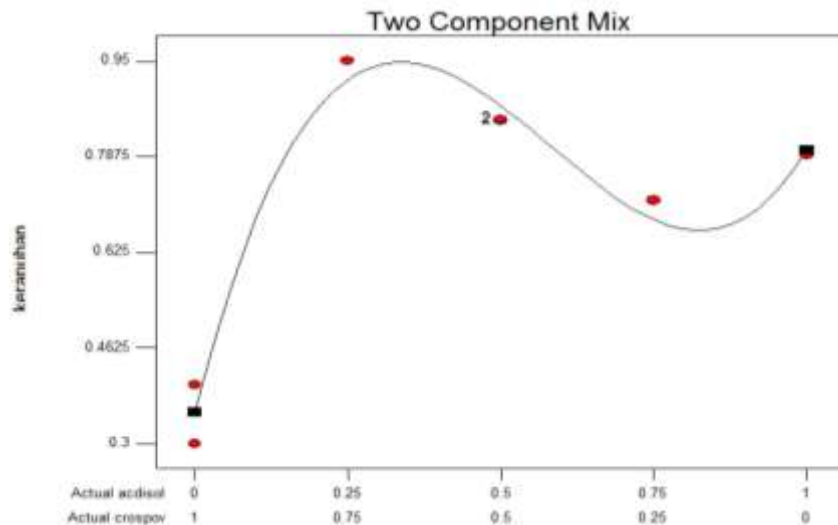
2. Kerapuhan.

Uji kerapuhan dilakukan untuk mengetahui ketahanan tablet terhadap guncangan mekanik selama proses penyimpanan dan pendistribusian. Persyaratan persen kerapuhan ialah kurang dari 1% (Siregar & Wikarsa 2010). Kerapuhan dipengaruhi kekerasan, kelembapan dan ikatan antar partikel pada masing – masing bahan (Choiri *et al.* 2014). Sediaan FDT harus memiliki kerapuhan yang rendah, namun tahan terhadap kerusakan mekanik. Oleh karena itu, ada parameter untuk kerapuhan FDT ini.

Pada persamaan 5, dapat dilihat bahwa fraksi *croscarmellose sodium*, *crospovidon* dan campuran keduanya memberi respon positif atau dapat meningkatkan kerapuhan sediaan. Nilai koefisien untuk *croscarmellose sodium* ialah 0,80. Nilai koefisien untuk *crospovidon* ialah sebesar 0,35. *Croscarmellose sodium* memiliki pengaruh lebih besar terhadap kerapuhan dari pada *crospovidon*. Sedangkan campuran kedua bahan memberi respon dengan nilai koefisien sebesar 1,19 hal ini menunjukkan campuran keduanya dapat meningkatkan kerapuhan sediaan.

Grafik SLD respon kerapuhan yang ditampilkan pada gambar 14 menunjukkan pola *cubic* dengan nilai *p-value* $0,0059 < 0,05$ sehingga model yang dihasilkan signifikan. Gambar 14 menunjukkan bahwa semakin besar penggunaan *crospovidon* semakin menurunkan kerapuhan sediaan. Hasil kerapuhan tidak sesuai dengan kekerasan dimana semakin keras tablet, kerapuhan semakin besar. Hal ini

disebabkan karena *crospovidon* memiliki banyak pori sehingga ketika dikempa, menjadi sediaan yang mampat.



Gambar 14. grafik *simplex lattice design* respon kerapuhan.

Kerapuhan : $0,80 (A) + 0,35 (B) + 1,19 (A)(B)$ (5)

Keterangan :

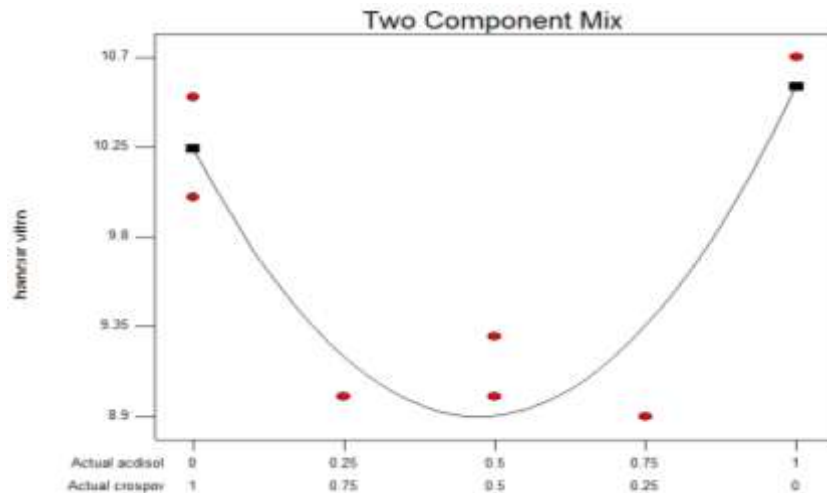
A : fraksi komponen *croscarmellose sodium*.

B : fraksi komponen *crospovidon*.

3. Waktu hancur *in vitro*.

Waktu hancur *in vitro* ialah waktu yang dibutuhkan tablet untuk hancur menjadi partikel – partikel penyusunnya pada media tertentu. Kecepatan waktu hancur sediaan akan mempengaruhi bioavailabilitas obat.

British pharmacopoea 2009 mempersyaratkan bahwa tablet *dispersible* seperti FDT ini waktu larutnya tidak boleh lebih dari 3 menit dan semakin cepat semakin baik waktu disintegrasi yang lebih cepat untuk *fast disintegrating tablet* ialah 60 detik (Allen *et al.* 2011). Semakin cepat waktu hancur, akan semakin mempercepat pelepasan obat.



Gambar 15. grafik *simplex lattice design* respon waktu hancur *in vitro*.

Waktu hancur *in vitro* : $10,55 (A) + 10,24 (B) - 5,97 (A)(B)$ (6)

Keterangan :

A : fraksi komponen *croscarmellose sodium*.

B : fraksi komponen *crospovidon*.

Pada persamaan 6, dapat dilihat bahwa pengaruh *croscarmellose sodium* lebih besar daripada pengaruh *crospovidon* dalam meningkatkan waktu hancur *in vitro* sediaan. Nilai koefisien untuk *croscarmellose sodium* adalah 10,55 sedangkan *crospovidon* sebesar 10,24. Kombinasi keduanya menghasilkan nilai koefisien sebesar $- 5,97$. Ini menunjukkan penggunaan kombinasi kedua bahan dapat mempercepat waktu hancur *in vitro* sediaan. Nilai koefisien *croscarmellose sodium* yang lebih tinggi daripada *crospovidon* menunjukkan bahwa *croscarmellose sodium* dapat memperlama waktu hancur daripada *crospovidon*.

Kombinasi kedua bahan dapat mempercepat waktu hancur karena *croscarmellose sodium* dan *crospovidon* memiliki mekanisme penghancuran yang berbeda. *Crospovidon* dapat memecah tablet dengan mekanisme kapilaritas karena memiliki pori yang banyak, kemudian *croscarmellose sodium* mengembang dan melemahkan ikatan partikel menyebabkan tablet pecah atau hancur.

Dari kelima formula, formula dengan perbandingan *croscarmellose sodium* : *crospovidon* 1:0 memiliki waktu hancur paling lama. Hal ini disebabkan *croscarmellose sodium* dapat membentuk gel saat bersentuhan dengan air.

Dari gambar 15, didapat nilai *lack of fit* sebesar 0,2763 nilai ini menunjukkan bahwa persamaan yang didapat cukup baik.

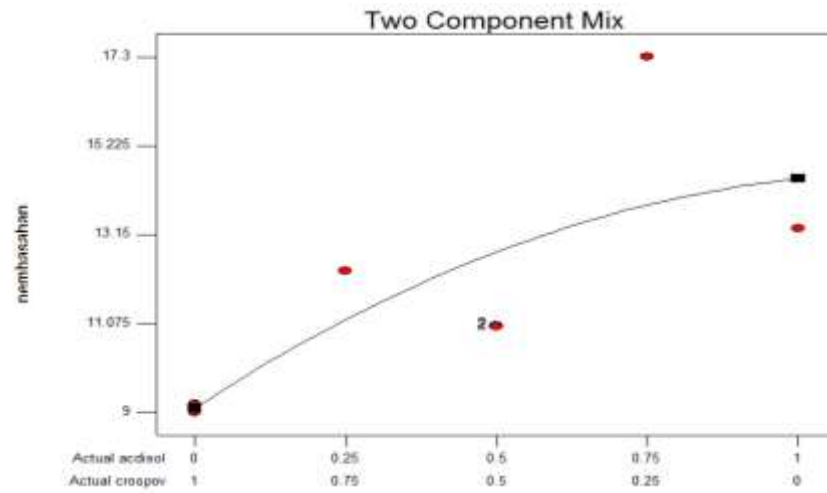
4. Waktu hancur *in vivo* dan tanggap rasa.

Waktu hancur *in vivo* ialah waktu yang dibutuhkan sediaan untuk pecah menjadi partikel – partikelnya yang diuji dengan probandus manusia sehat. Dengan dilakukan uji waktu hancur *in vivo*, dapat diketahui tingkat kenyamanan pasien saat menggunakan sediaan FDT. Pasien cenderung nyaman dengan sediaan yang memiliki waktu hancur yang cepat sehingga tidak meninggalkan sisa berpasir di mulut dan memiliki rasa yang manis.

5. Waktu pembasahan

Parameter waktu pembasahan sangat penting, sama halnya dengan waktu hancur. Waktu pembasahan sangat dipengaruhi oleh hidrofilisitas dari eksipien dalam sediaan. Jika tingkat hidrofilisitas dari eksipien tinggi, maka sediaan akan lebih cepat mengikat molekul air dan menyebabkan sediaan cepat hancur.

Dari persamaan 7, dapat dilihat bahwa *croscarmellose sodium* memberi respon lebih besar dari pada *crospovidon*. Nilai koefisien dari *croscarmellose sodium* ialah 14,10 dan nilai koefisien *crospovidon* ialah 9,50. Hal ini menunjukkan bahwa penggunaan *crospovidon* dapat mempercepat waktu pembasahan sediaan. Interaksi keduanya menghasilkan nilai koefisien yang rendah yaitu -1,17 hal ini menunjukkan kombinasi kedua bahan dapat mempercepat waktu pembasahan sediaan FDT.



Gambar 16. grafik *simplex lattice design* respon waktu pembasahan.

Waktu pembasahan : $14,46 (A) + 9,10 (B) + 3,86 (A)(B)$ (7)

Keterangan :

A : fraksi komponen *croscarmellose sodium*.

B : fraksi komponen *crospovidon*.

Software design expert[®] *version 7* merekomendasikan model *quadratic* untuk menggambarkan hubungan antara komposisi *superdisintegan* dan waktu pembasahan. Nilai *p-value* yang diperoleh ialah 0,1799 menunjukkan bahwa model yang dihasilkan tidak signifikan ($p > 0,05$). Sehingga dapat diartikan bahwa model yang digunakan tidak dapat memberi nilai prediksi data dengan baik. Hal ini disebabkan simpangan dari kelima formula terlalu besar.

Dari gambar 16, dapat dilihat bahwa semakin banyak konsentrasi *crospovidon*, semakin cepat waktu pembasahannya. Kecepatan tersebut, sama dengan penggunaan kombinasi kedua bahan dengan proporsi seimbang yaitu pada perbandingan 0,49 : 0,35.

Crospovidon memiliki banyak pori yang dapat mempercepat waktu pembasahan dengan aksi kapilaritas. Sedangkan kombinasi keduanya, dapat memberi 2 mekanisme yang berbeda yaitu kapilaritas dan mengembang sehingga tablet dapat cepat terbasahi kemudian hancur.

6. Keseragaman kandungan

Keseragaman kandungan berfungsi untuk menjamin bahwa kandungan zat aktif dalam tiap tablet relative seragam (memiliki variasi yang kecil). Farmakope indonesia edisi V mensyaratkan keseragaman kandungan pada sediaan tablet terpenuhi jika nilai penerimaan (NP) dari 10 tablet yang diuji lebih kecil atau sama dengan 15. Data dari tabel 5 menunjukkan bahwa nilai penerimaan kelima formula memenuhi persyaratan keseragaman kandungan.

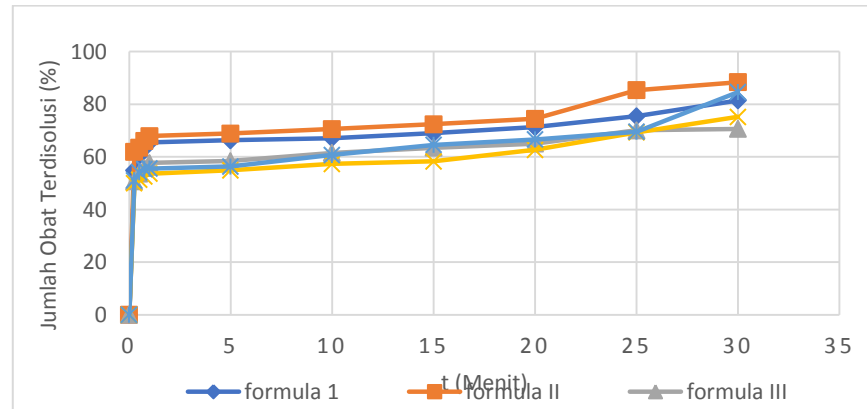
Hasil Analisa dengan *ANOVA* menunjukkan data kandungan piroksikam dari kelima formula tidak berbeda signifikan sehingga variasi kombinasi *superdisintegran* tidak mempengaruhi keseragaman kandungan FDT.

7. Disolusi

Uji disolusi tablet digunakan untuk mengetahui persentase pelepasan obat terhadap medium tertentu. Pada penelitian ini, uji disolusi berfungsi untuk melihat seberapa banyak dan seberapa cepat obat dapat terlarut pada medium dapar fosfat pH 6,8.

Persentase piroksikam terdisolusi ini berhubungan dengan waktu hancur *in vitro*. Ini terbukti dari formula 2 yang memiliki waktu hancur *in vitro* paling cepat menunjukkan persen disolusi paling tinggi dibandingkan formula yang lain. Maka dapat disimpulkan bahwa semakin lama waktu hancur, semakin lambat pula obat akan terdisolusi. Hasil profil disolusi dapat dilihat bahwa formula 2 memiliki persentase disolusi paling tinggi.

Interpretasi data dilakukan dengan mengamati profil disolusi masing – masing formula, yaitu dengan menghubungkan waktu dengan jumlah obat terdisolusi. Hubungan antara jumlah obat terdisolusi (%) terhadap waktu (menit) menghasilkan kurva yang berbanding lurus yaitu terjadi peningkatan jumlah obat terdisolusi seiring bertambahnya waktu. Pelepasan obat secara perlahan dan terkontrol ditunjukkan oleh peningkatan piroksikam terdisolusi yang terjadi secara bertahap.



Gambar 17. profil disolusi FDT piroksikam

Berdasarkan gambar 17, terlihat bahwa semua formula pada 15 detik pertama telah terjadi pelepasan piroksikam yang besar yaitu antara 50% – 60%, hal ini terjadi karena tablet dapat segera hancur dan melepaskan obat. Selain itu, besarnya pelepasan obat juga dipengaruhi adanya pembentukan kompleks inklusi sehingga piroksikam dapat segera melarut dalam media disolusi. Maka dapat disimpulkan bahwa penggunaan kombinasi *superdisintegran* dapat mempercepat kecepatan pelepasan obat.

E. Penentuan formula optimum

Penentuan formula optimum merupakan langkah untuk memastikan kombinasi yang sesuai untuk membuat formula optimum. Penentuan formula optimum ini menggunakan *software design expert*[®] *version 7* dengan metode *simplex lattice design*. Formula optimum ditentukan dengan menimbangkan hasil dari empat parameter yaitu kekerasan, kerapuhan, waktu hancur *in vitro* dan disolusi. Keempat parameter ini yang berperan penting dalam sediaan FDT piroksikam.

FDT piroksikam yang diinginkan ialah sediaan yang memiliki kekerasan paling tinggi sehingga dapat tahan terhadap benturan selama penyimpanan. Memiliki kerapuhan yang kecil sehingga tahan terhadap benturan selama penyimpanan dan

distribusi. Memiliki waktu hancur yang cepat agar mempercepat pelepasan obat sehingga tujuan pengobatan tercapai. Serta dapat melepaskan obat dengan maksimal.

Goal yang ditentukan ialah *maximize* dan *minimize* yang diinginkan dari setiap respon untuk masing – masing uji sehingga akan didapat *counter plot*. Setiap respon uji diberikan pembobotan sesuai dengan yang kita harapkan. Pemilihan *goal* dan bobot dapat dilihat pada tabel 6.

Pada respon kekerasan, dipilih *goal maximize* agar sediaan tidak rusak selama penyimpanan dan distribusi akibat benturan. Nilai kekerasan ditentukan antara 3 – 5 kg agar memenuhi persyaratan. Parameter kerapuhan dipilih *goal minimize* hal ini bertujuan agar tablet tidak rusak akibat benturan selama proses distribusi. Nilai kerapuhan dipilih 0,1% sampai 1% agar memenuhi persyaratan kerapuhan tablet. Respon waktu hancur *in vitro* dipilih *goal minimize* karena semakin cepat sediaan hancur, semakin besar dan cepat pula proses disolusi obat. Nilai untuk waktu hancur *in vitro* diambil dari hasil uji dengan hasil study pustaka yaitu antara 10 detik sampai 60 detik. Parameter disolusi dipilih *maximize* nilai parameter ini diambil dari studi pustaka yaitu antara 70 sampai 100. Hal ini bertujuan agar obat dapat terdisolusi seluruhnya dan memberi efek terapi.

Keempat parameter yang telah diberi prioritas ialah sama pentingnya, namun untuk mendapatkan nilai yang diharapkan, maka masing – masing prioritas diberi bobot penilaian yaitu berupa tanda positif (+). daftar pemberian nilai dan bobot respon dapat dilihat pada tabel 6.

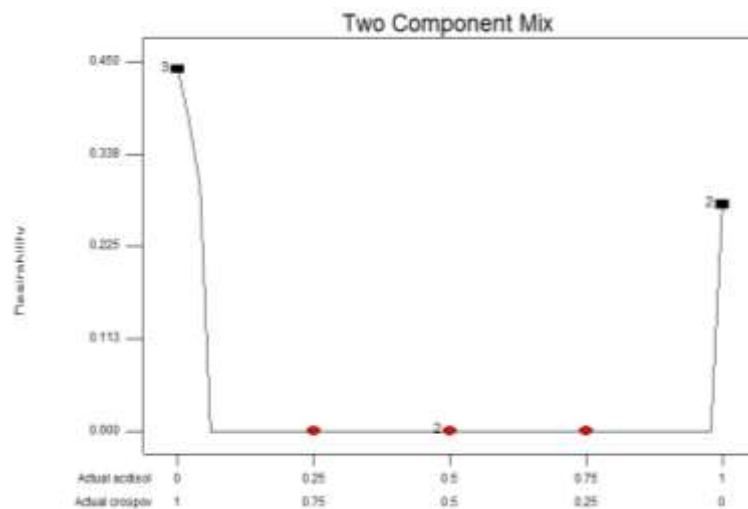
Tabel 6. Pemberian nilai dan bobot pada respon.

No	Parameter	Goal	Minimum point	Maximum point	Bobot
1	Kekerasan	Maximize	3,00	5,00	++
2	Kerapuhan	Minimize	0,10	1,00	++
3	Waktu hancur <i>in vitro</i>	Minimize	8,00	60,00	+++++
4	Disolusi	Maximize	70,00	100,00	+++

Pada parameter kekerasan dan kerapuhan, diberi tanda positif sebanyak 2 buah. Hal ini dikarenakan parameter tersebut memiliki batas yaitu antara 3 – 5kg sedangkan parameter kerapuhan juga telah diatur dalam pustaka yaitu kurang dari 1% sehingga diberi 2 buah. Untuk parameter waktu hancur, diatur dengan lima positif karena parameter ini dapat mempengaruhi parameter lain yaitu disolusi dan merupakan target dari penelitian ini adalah mempercepat waktu hancur dengan kombinasi *superdisintegran*. Sementara parameter disolusi diberi 3 tanda karena persentase disolusi sangat dipengaruhi oleh faktor lain yaitu waktu hancur.

Selanjutnya, program *design expert*® *version 7* akan memilih suatu formula yang diperkirakan optimum dan memiliki *desirability* yang paling tinggi yang akan membuat formula optimum menurut beberapa prioritas yang telah ditetapkan.

Pada gambar 18 dapat dilihat bahwa didapatkan formula optimum dengan perbandingan *croscarmellose sodium* : *crospovidon* sebesar 0 (1 mg) : 1 (10 mg) dengan nilai *desirability* 0,441 yang akan menghasilkan sifat fisik yang optimum pada sediaan FDT piroksikam. Formula optimum hasil prediksi *software design expert*® *version 7* dapat dilihat pada tabel 7.



Gambar 18. Counter plot formula optimum

Tabel 7. Formula optimum FDT piroksikam

Bahan	Jumlah (mg)
Piroksikam- β -siklodextrin	78,5
Avicel pH 102	98,5
Mannitol	10
<i>Croscarmellose sodium</i>	1
<i>Crospovidon</i>	10
PEG 6000	2
Bobot total	200

F. Verifikasi sifat fisik formula optimum hasil prediksi.

Verifikasi adalah langkah yang dilakukan untuk mengetahui kesesuaian nilai prediksi yang didapat dengan dengan nilai sebenarnya. Verifikasi dilakukan dengan membandingkan nilai respon optimum hasil prediksi program *design expert*[®] terhadap nilai hasil uji formula optimum menggunakan *one sample t-test*. Analisis *one sample t-test* digunakan untuk mengetahui apakah ada perbedaan bermakna antara nilai – nilai parameter yang terprediksi dengan hasil percobaan, perbandingan antara dua kelompok dikatakan berbeda signifikan apabila nilai Sig.(2tailed) kurang dari 0,05 sehingga dapat diketahui valid atau tidaknya data tersebut. Data dikatakan valid jika nilai signifikansi yang diperoleh lebih besar dari 0,05. Data prediksi hasil percobaan dengan prediksi program ditunjukkan pada tabel 8.

Hasil Analisa menggunakan *one sample t-test* menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan pada parameter kerapuhan, waktu hancur *in vitro*, waktu pembasahan dan DE₃₀ antara nilai prediksi dengan hasil percobaan sehingga dapat disimpulkan bahwa persamaan SLD yang diperoleh tidak dapat digunakan untuk menyusun formula yang memberi parameter sifat fisik optimum FDT piroksikam. Hal tersebut disebabkan karena adanya perbedaan yang signifikan antara hasil percobaan dengan penentuan nilai maksimum dan minimum pada saat optimasi

sehingga menghasilkan nilai *desirability* yang kecil pula. Faktor lain yang dapat mempengaruhi ialah alat dan suhu ruangan.

Tabel 8. Hasil percobaan dengan prediksi program *design expert*

Sifat fisik	Prediksi program	Hasil percobaan	Sig (2-tailed)	Kesimpulan
Kekerasan	3,83	3,87	0,638	+
Kerapuhan	0,87	0,72	0,001	-
Waktu hancur <i>in vitro</i>	8,90	10,64	0,051	-
Waktu pembasahan	12,74	9,82	0,002	-
DE ₃₀	61,95	72,99	0,000	-

Ket : + (positif) = berbeda tidak signifikan, dapat dipercaya.

- (negatif) = berbeda signifikan, tidak dapat dipercaya.

BAB V

PENUTUP

A. Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian, dapat disimpulkan bahwa penggunaan kombinasi bahan *superdisintegan croscarmellose sodium* dan *crospovidon* mempengaruhi sifat fisik sediaan FDT piroksikam yaitu kerapuhan, waktu pembasahan, waktu hancur dan kecepatan pelepasan obat. Semakin banyak jumlah *crospovidon*, semakin cepat pelepasan obat.

Jumlah proporsi optimum kombinasi *superdisintegan croscarmellose sodium* dan *crospovidon* yang menghasilkan sifat fisik dan pelepasan obat terbaik pada FDT piroksikam ialah 0 : 1.

B. Saran

Berdasarkan kesimpulan yang kami tarik, penulis merekomendasikan :

1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai analisis kompleks inklusi piroksikam.
2. Perlu diadakan penelitian untuk pengembangan formula FDT piroksikam menggunakan metode optimasi lain atau menggunakan kombinasi *superdisintegan* lainnya.

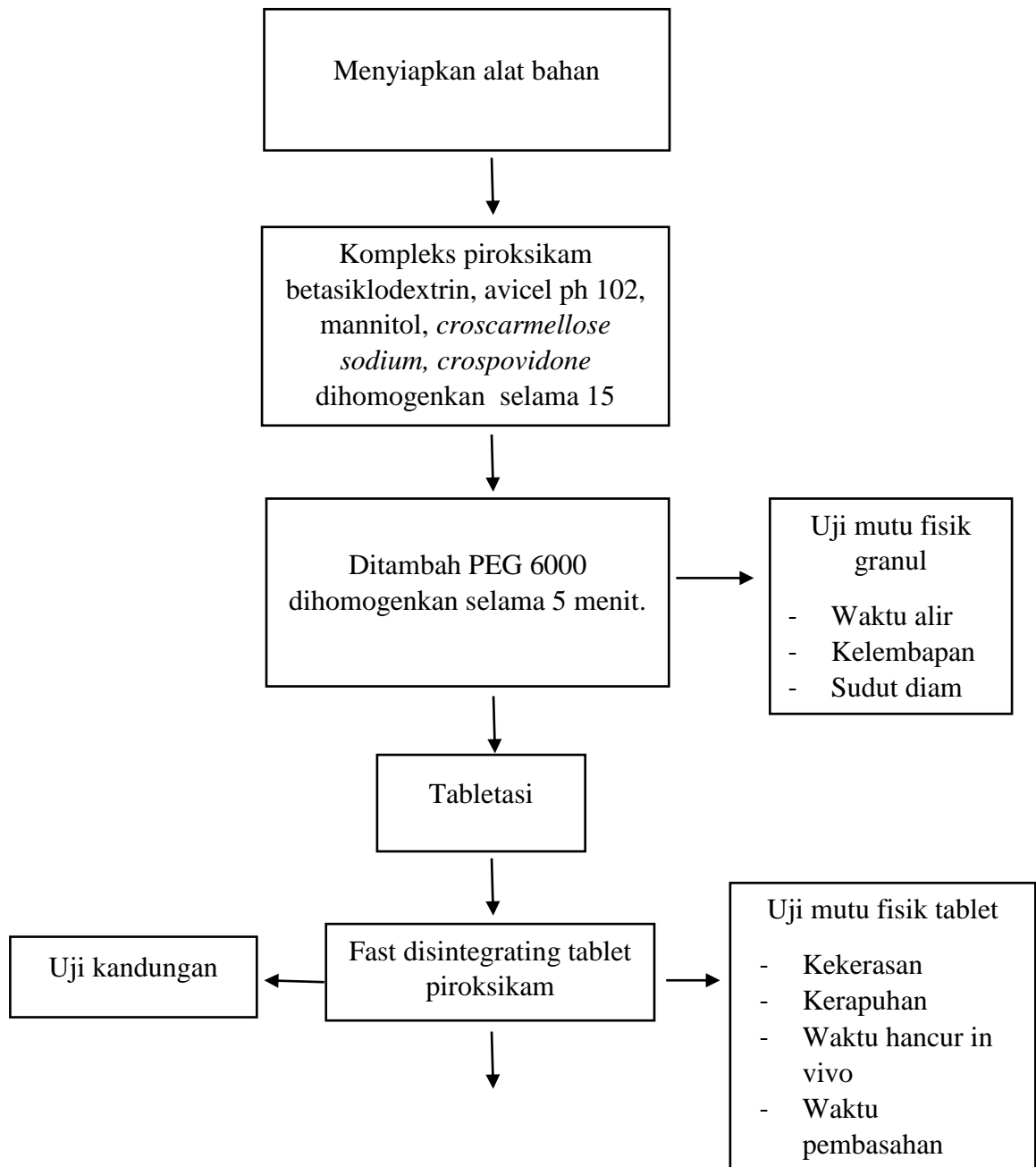
DAFTAR PUSTAKA

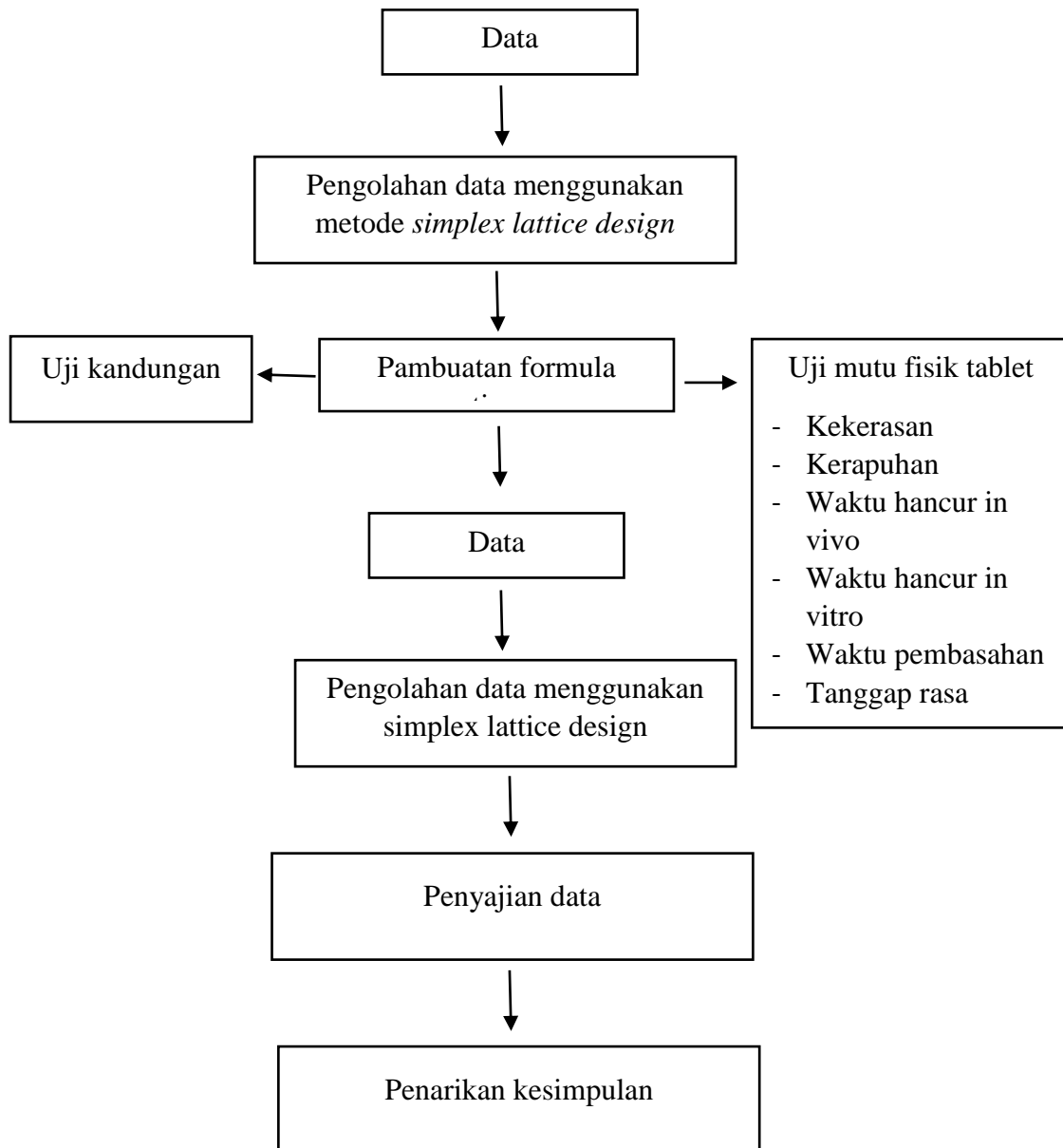
- [DepKesRI] Departemen kesehatan Republik Indonesia. 2014. Farmakope Indonesia edisi V. Jakarta
- Asih II. 2011. Pembuatan kompleks inklusi glikazid-beta siklodextrin dan perbandingan kecepatan disolusi glikazid dari sediaan tablet [skripsi]. Universitas Indonesia: fakultas matematika dan ilmu pengetahuan alam program studi farmasi.
- Banker, G.S. 1996. *Film coating, theory, and practices*. J. Pharm, Sci. 55:81
- Bekers O, Uijtendaal E. Beijnen JH. Bult A, dan Udenberg WJM. 1991. *Cyclodextrin in Pharmaceutical Field, Drug Dev. Ind. Pharm.* 17(11) :1503-1549.
- Bestari A N. 2014. Penggunaan siklodextrin dalam bidang farmasi. Majalah farmaseutik, vol. 10 no. 1.
- Bircan Y, Comoglu T. 2012. *Formulation technologies of orally fast disintegrating tablets*. Marmara pharmaceutical 16: 77-81.
- Bowmik D, Chiranjib B, Pankaj, Chandira R M. 2009. *Fast dissolving tablet*. chemical and pharmaceutical research 1 (1): 163-177.
- Challa R, Ahuja A, Ali J, Khar RK. 2005. *Cyclodextrin In Drug Delivery: An Update Review*. AAPS PharmSciTech. 6 (2) Article 43, E329-E350.
- Choiri. 2014. Optimasi primojel sebagai *superdisintegran* dan faktor kekerasan pada *fast disintegrating tablet* meloksikam. *Indonesian Journal of Dentistry* 2014; 15 (3): 212-220.
- Connors KA, Amidon GL, stella VJ. 1986. *Chemical stability of pharmaceutical: A handbook for pharmacist*. USA. John Wiley & Sons.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1979. Farmakope Indonesia (Edisi III). Direktorat Jendral Pengawasan Obat dan Makanan. Jakarta.

- Duchene D. 2011. *Cyclodextrins and Their Inclusion Complexes*. dalam Bilensoy E. 2011, *Cyclodextrins in Pharmaceutics, Cosmetics, and Biomedicine*. John Wiley & Sons, Inc. New Jersey, Canada.
- Fajriani. 2008. Pemberian obat-obatan anti inflamasi non steroid (AINS) pada anak. *Indonesian Journal of Dentistry* 2008; 15 (3): 200-204.
- Gupta MK. 2013. *Enhanced drug dissolution and bulk properties of solid dispersions granulated with a surface adsorbent*. *Pharm Dev Technol*. 6(4): 563–572.
- IUPAC *Compendium Of Chemical Terminology*. 1997. *Inclusion compound (inclusion complex)*. <http://old.iupac.org/goldbook/I02998.pdf>. (7 Des 2016. Pukul 13.59 WIB)
- Khan S, Kataria P, Yeole P. 2007. *Taste Masking Of Ondansetron Hydrochloride By Polimer Carrier System And Formulation Of Rapid Disintegrating Tablet*. *AAPS Pharm, Sci Tech*. 8 (2): 1-6.
- Manca M L, Zaru M, Ennas G, Valenti D, Sinico C, Loy G, Fadda A M. 2005. *Diclofenac- β -Cyclodextrin binary system: physicochemical characterization and in vitro dissolution and diffusion studies*. *AAPS PharmSciTech*, 6, (3) article 58, E464.
- Marais, Mingna. 2003. *Effect of Force, Humidity and Disintegration Concentration on The Disintegration and Dissolution of Directly Compressed Furosemide Tablets Using Croscarmellose Sodium as Disintegrant*. *Trop GPharm Res*, in <http://www.tjpr.freehosting.net>
- Pahwa S, Piplani M, Sharmai P C, Kaushik D, Nanda S. 2010. *Orally Disintegrating Tablets - Friendly to Pediatrics and Geriatrics*. *Archives of Applied Science Research*, 2010, 2 (2): 35-48.
- Panda S, Latha V, Pattanaik S, Maharana L, Swain R P. 2015. *An Update On Various Excipients Employed for Orodispersible Tablets with A Special Focus On Superdisintegrants*. *Ijpcr* Volume 7, Issue 6.

- Panwar A S, Nagori V, Chauhan J, Darwhekar G N, Jain D K. 2011. *Formulation and evaluation of fast dissolving tablet of piroksicam*. M.P.-452012.
- Parashar B, Yadav V, Maurya B, Sharma L. 2012. Fast dissolving tablet. *Int J App Pharm* Vol. 4 : hal 17 – 22.
- Parmar RB, Baria AH, Tank HM, Faldus D. 2009. *Formulation and evaluation of domperidone fast dissolving tablets*. International Journal of pharmatech research, 1:483-487
- Pawar P B, Mansuki A G, Ramteke K H, Sharma Y P, Patil S N. 2011. *Mouth dissolving tablet*. *International Journal of Herbal Drug Research*. Vol I Issue II :22-29.
- Rowe RC, Shesey PJ, Quinn ME. 2009. *Handbook of Pharmaceutical Exipient 9th* Ed. London: Pharmaceutical Press.
- Sany US. 2009. Efek penambahan berbagai peningkat penetrasi Terhadap penetrasi perkutan gel piroksikam secara *in Vitro* [skripsi]. Universitas muhammadiyah Surakarta: Fakultas farmasi.
- Saraswati F. 2009. Formulasi sediaan lepas lambat tablet teofilin dengan matriks hidroksi propil metil selulosa dan avicel pH 102 dengan metode granulasi basah [skripsi]. Universitas muhammadiyah Surakarta: Fakultas farmasi.
- Sari. 2004. Di dalam : Gunawi RH, Kurniawan DW, Utami. Peningkatan laju disolusi tablet piroksikam menggunakan polisorbat 80
- Saroha K, Mathur P, Verma S, Syan N, Kumar A. 2010. *Mouth dissolving tablets: An overview on future compaction in oral formulation technologies*. *Der Pharmacia Sinica*, 1 (1): 179-187.
- Setyawan D, Widjaja B, Ningtyas ZM. 2010. Pengaruh avicel pH 102 terhadap karakteristik fisik dan laju disolusi *orally disintegrating tablet* piroksikam dengan metode cetak langsung. *Majalah ilmu kefarmasian*, vol. VII. no. 1:9-16.

- Shiroha H, Panda S. 2011. *Superdisintegrants, utility in dosage forms*. JPSBR vol. 1. :148-153
- Siregar CJP, wikarsa, S. 2010. Teknologi farmasi sediaan tablet. Jakarta. Penerbit buku kedokteran EGC
- Uekama K. 2002. *Recent Aspects of Pharmaceutical Application of Cyclodextrins, Journal of Inclusion Phenomena and Macrocylic Chemistry*.
- Wade A, & Weller PJ. 1994. *Hanbook of Pharmaceutical Excipient*, 2nd ed, *The Pharmaceutical Press London*.
- Widjaja B, Setyawan D, Moechtar J. 2013. *Development of piroksikam orally disintegrating tablets by freeze drying method. Int J Pharm Pharm Sci*, Vol 5, Issue 3, 795-798.
- Wilmana. 2007. Di dalam : Sany US. Efek penambahan berbagai peningkat penetrasi Terhadap penetrasi percutan *gel* piroksikam secara *in vitro* [skripsi]. Universitas muhammadiyah Surakarta: Fakultas farmasi.

Lampiran 1. Skema jalannya penelitian



Lampiran 2. Certificate of analysis Piroksikam

Certificate of Analysis

Item Number : C-30086-00
 Description : PIROXICAM
 Batch No. : 400356726

Manufacturing Date : 22-JUL-16
 Expired Date : 21-JUL-19

NUMBER	CHARACTERISTIC	SPECIFICATION	ACTUAL RESULTS	MEASURE	PASS
10	Appearance	Almost white or light brown or light yellow powder. Monohydrate form has a yellow color.	Conform		Accept
20	Solubility	Very slightly soluble in water, dilute acids, most of organic solvents, slightly soluble in ethanol and in aqueous solution of alkalis.	Conform		Accept
30	Infrared absorption spectrophotometry	Positive	Positive		Accept
40	UV absorption spectrophotometry	Positive	Positive		Accept
50	Identification TLC	Positive	Positive		Accept
60	Bulk density	≥ 0.2 g/mL	0.2	g/mL	Accept
70	Particle size	100% (< 20 μ m)	100	%	Accept
80	Sulphated ash	≤ 0.3 %	0.0	%	Accept
90	Water content (KF)	≤ 0.5 %	0.1	%	Accept
100	Heavy metals	≤ 50 ppm	< 50	ppm	Accept
110	Assay	97.0 % - 103.0 % (Calculated on the anhydrous basis)	99.7	%	Accept

15 December 2016


 Effendi, S.Si, Apt
 Quality Manager

Lampiran 3. Certificate of analysis Croscarmellose sodium

Certificate of Analysis

Item Number : D-40043-00
 Description : CROSCARMELOSE SODIUM
 Batch No : 400354186

Manufacturing Date : 01-MAY-15
 Expired Date : 31-MAY-19

NUMBER	CHARACTERISTIC	SPECIFICATION	ACTUAL RESULTS	MEASURE	PASS
10	Appearance	White crystalline powder, odorless.	Conform		Accept
20	Solubility	Practically insoluble in water, ethanol, methanol, ether and methylene chloride.	Conform		Accept
30	Identification of Na	Positive	Positive		Accept
40	pH	5.0 - 7.0	5.8		Accept
50	Loss on drying	<= 10 %	6	%	Accept
60	Heavy metals	<= 10 ppm(Method II).	< 10	ppm	Accept
70	Water soluble substances	1.0 % - 10.0 %	5.0	%	Accept
80	Settling volume	10 mL - 30 mL	16	mL	Accept
90	Degree of substitution	0.60 - 0.85 (Calculated on the dried basis).	0.61		Accept
100	Sodium chloride and Sodium glycolate	<= 0.5 %	< 0.5	%	Accept

15 December 2016


 Effendi, S.Si, Apt.
 Quality Manager

Lampiran 4. Certificate of analysis Crospovidone

Certificate of Analysis

Item Number : D-40306-00

Description : CROSPVIDONE CLM

Batch No. : 400303414

Manufacturing Date : 31-AUG-15

Expired Date : 30-AUG-18

NUMBER	CHARACTERISTIC	SPECIFICATION	ACTUAL RESULTS	MEASURE	PASS
10	Appearance	White or yellowish-white powder or flakes and hygroscopic	Conform		Accept
20	Solubility	Practically insoluble in water, alcohol and methylene chloride.	Conform		Accept
30	Infrared absorption spectrophotometry	Positive	Positive		Accept
40	Identification chemical reaction	Positive	Positive		Accept
50	Water content (KF)	<= 5.0 %	5.2	%	Accept with Variance
60	pH	5.0 - 7.5 (1% suspension in water).	5.7		Accept
70	Soluble matter	<= 1.0 %	1.0	%	Accept
80	Sulphated ash	<= 0.1 %	0.0	%	Accept
90	Heavy metals	<= 10 ppm	< 10	ppm	Accept
100	Vinyl pyrolidone	<= 10 ppm	10	ppm	Accept
110	Nitrogen content	<= 12.8 % (Calculated on the anhydrous basis)	12.1	%	Accept

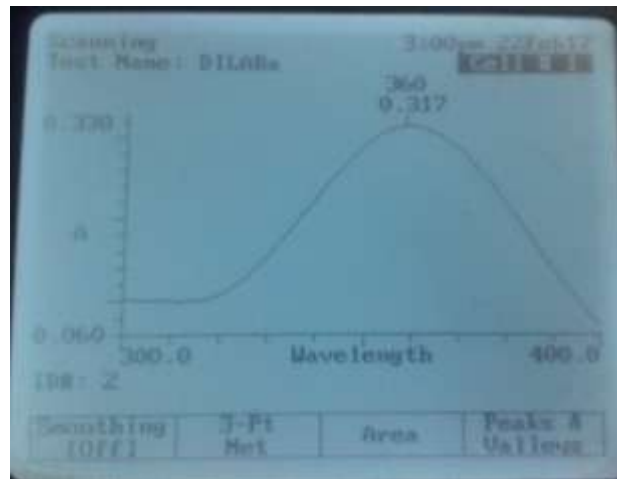
15 December 2016


 Effendi, S.Si. Apt.
 Quality Manager

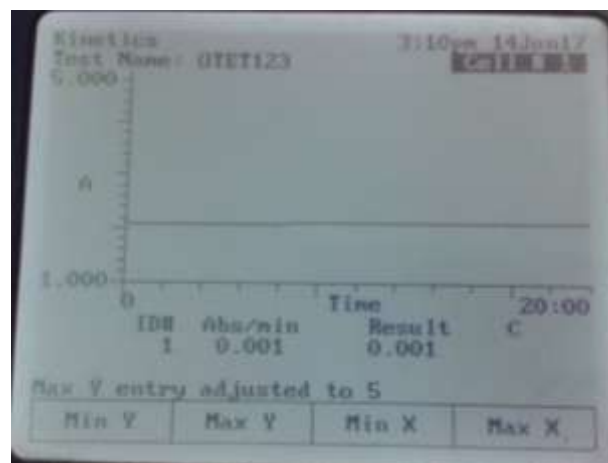
Lampiran 5. Hasil penentuan panjang gelombang maksimum dan Operating time

A. Piroksikam dalam aquadest

- Hasil penentuan panjang gelombang



- Hasil penentuan *operating time*

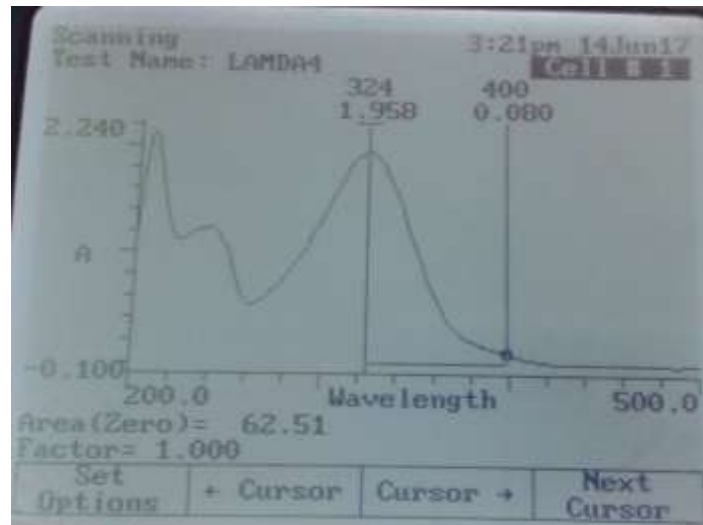


- Persamaan

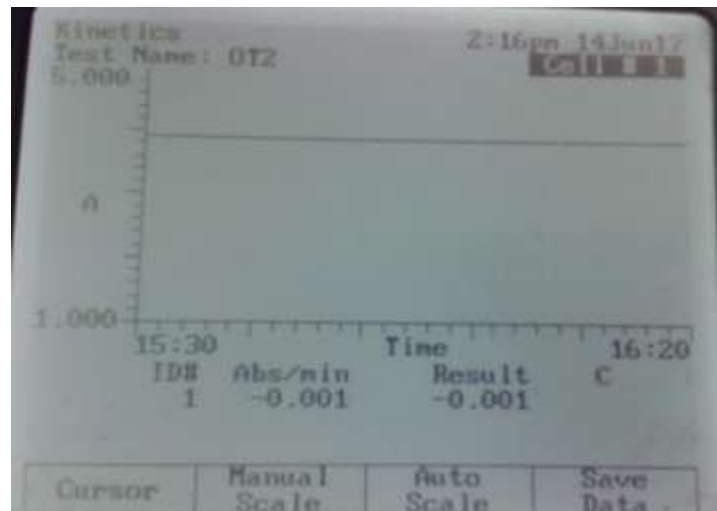
$$\begin{aligned}
 a &= 0,026 \\
 b &= 0,028 \\
 r &= 0,999 \\
 y &= a + bx \\
 y &= 0,026 + 0,028x
 \end{aligned}$$

B. Piroksikam dalam methanol

- Hasil penentuan panjang gelombang



- Hasil penentuan *operating time*

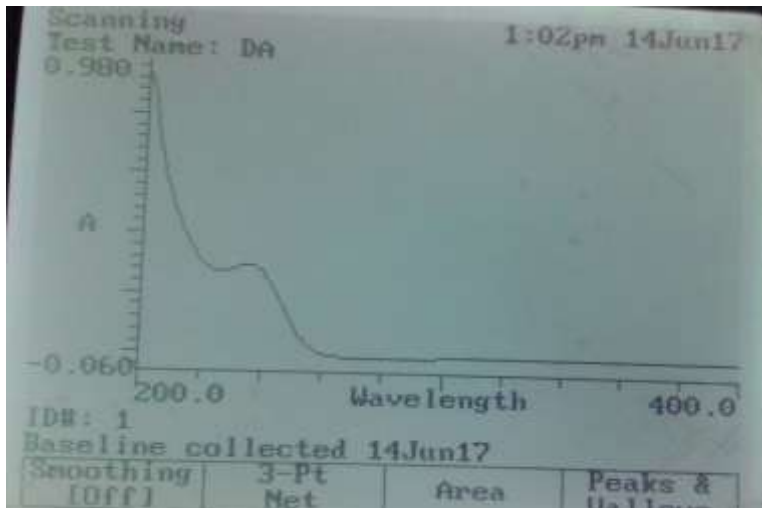


- Persamaan

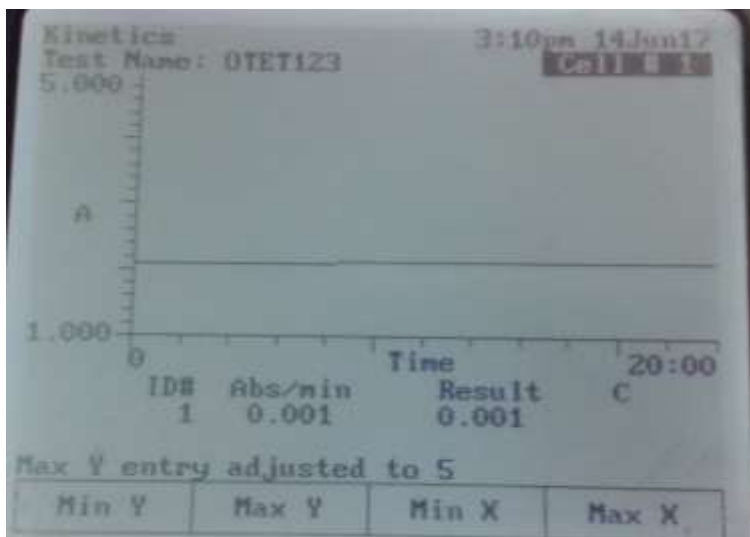
$$\begin{aligned}
 a &= 0,169 \\
 b &= 0,053 \\
 r &= 0,993 \\
 y &= a + bx \\
 y &= 0,1698 + 0,053
 \end{aligned}$$

C. Piroksikam dalam dapar fosfat Ph 6,8

- Hasil penentuan panjang gelombang



- Hasil penentuan *operating time*



- Persamaan

$$\begin{aligned}
 a &= 0,0289 \\
 b &= 0,0313 \\
 r &= 0,999 \\
 y &= a + bx \\
 y &= 0,0289 + 0,0313x
 \end{aligned}$$

Lampiran 6. Hasil uji kelarutan kompleks inklusi

1. Kelarutan dalam aquadest

- Piroksikam = 5 mg larut jenuh dalam 500 ml
- Kompleks = 39,5 mg larut jenuh dalam 170 ml

Kesimpulan :

- 1 bagian Piroksikam larut dalam 100 bagian aquadest
- 1 bagian kompleks larut dalam 34 bagian aquadest
- Kenaikan kelarutan sebanyak 2,941 kali

Hasil pembacaan absorbansi dalam pelarut aquadest

Bahan	Replikasi			Rata - rata	Kadar (mg/ml)
	1	2	3		
Piroksikam	0,234	0,241	0,242	0,239	7,607
Kompleks	0,244	0,231	0,245	0,240	7,643

2. Kelarutan dalam methanol

- Piroksikam = 5 mg larut jenuh dalam 15 ml
- Kompleks = 39,5 mg larut jenuh dalam 237 ml

Kesimpulan

- 1 bagian piroksikam larut dalam 3 bagian
- 1 bagian kompleks larut dalam 6 bagian
- Penurunan kelarutan sebanyak 15,8 kali

Hasil pembacaan absorbansi dalam pelarut methanol

Bahan	Replikasi			Rata – rata	Kadar
	1	2	3		
Piroksikam	0,484	0,497	0,510	0,497	6,150
Kompleks	0,441	0,476	0,492	0,470	5,643

Contoh perhitungan kelarutan

Misal diambil contoh pada kelarutan kompleks dalam pelarut aquadest :

Diketahui :

Absorbansi : 0,298

Persamaan regresi linier kurva baku : $y = 0,026 + 0,028x$

Jika $y =$ absorbansi, maka :

$$0,298 = 0,026 + 0,028x$$

$$x = \frac{0,298 - 0,026}{0,028}$$

$$= 7,607 \text{ mg/ml}$$

Lampiran 7. Hasil evaluasi mutu fisik granul

Hasil uji waktu alir granul

Formula	Replikasi			Rata – rata	SD
	1 (detik)	2 (detik)	3 (detik)		
I	11,09	12,13	11,47	11,56	0,53
II	14,45	17,14	17,35	16,31	1,62
III	11,00	11,24	12,02	11,42	0,53
IV	15,37	17,19	16,49	16,35	0,92
V	14,00	14,28	15,08	14,45	0,56

Hasil uji sudut diam granul

Formula	Diameter (cm)	Jari -jari (cm)	Tinggi (cm)	Tangen α	Sudut
I	13,70	6,85	3,58	0,52	27,50
II	12,50	6,25	3,34	0,53	27,92
III	13,50	6,75	3,43	0,51	27,02
IV	11,40	5,70	3,68	0,65	33,02
V	13,30	6,65	3,44	0,52	27,78

Hasil kelembapan granul

Formula	Replikasi			Rata – rata	SD
	1 (%)	2 (%)	3 (%)		
I	4,70	4,00	4,65	4,45	0,39
II	8,00	7,54	8,20	7,91	0,34
III	5,35	6,46	5,34	5,72	0,64
IV	7,24	7,76	6,64	7,21	0,56
V	5,20	5,77	6,00	5,66	0,41

Keterangan : perbandingan croscarmellose sodium : crospovidone, Formula I (1:0), formula II (0:1), formula III (0,5:0,5), formula IV (0,25:0,75), formula V (0,75:0,25),

Contoh perhitungan sudut diam granul

Diambil contoh perhitungan sudut diam pada granul formula 1 :

Diketahui :

Diameter = 13,7 cm

Jari – jari = 6,85 cm

Tinggi = 3,58 cm

Tangen $\alpha = \frac{\text{tinggi}}{\text{jari-jari}} = \frac{3,58 \text{ cm}}{6,85 \text{ cm}} = 0,52$

$\alpha = \text{tangen}^{-1} \alpha$

$\alpha = \text{tangen}^{-1} 0,52$

$\alpha = 27,5$

Lampiran 8. Hasil uji mutu fisik tablet

Hasil pengukuran kekerasan tablet					
Formula	Replikasi			Rata – rata (kg)	SD
	1 (kg)	2 (kg)	3 (kg)		
I	4,00	3,70	4,40	4,03	0,35
II	4,30	3,60	3,90	3,90	0,35
III	4,00	4,00	3,60	3,80	0,23
IV	4,20	3,70	3,80	3,90	0,26
V	4,00	3,90	4,00	3,90	0,06

Hasil uji kerapuhan tablet			
Formula	Berat awal (mg)	Berat akhir (mg)	Kerapuhan (%)
I	4,062	4,030	0,790
II	4,010	3,998	0,300
III	4,007	3,973	0,848
IV	4,020	3,980	0,950
V	4,070	4,041	0,713

Hasil uji waktu pembasahan					
Formula	Replikasi			Rata – rata (detik)	SD
	1 (detik)	2 (detik)	3 (detik)		
I	13	14	13	13,3	0,58
II	9	10	8	9	1,00
III	9	10	8	9	1,00
IV	13	12	12	12,3	0,58
V	18	17	17	17,3	0,58

Hasil uji waktu hancur in vitro

Formula	Replikasi			Rata – rata (detik)	SD
	1 (detik)	2 (detik)	3 (detik)		
I	10	12	10	10,7	1,15
II	10	11	9	10	1,00
III	9	8	10	9	1,00
IV	8,7	9	9	9	0,58
V	8,6	9	9	8,6	0,58

Keterangan : perbandingan croscarmellose sodium : crospovidone, Formula I (1:0), formula II (0:1), formula III (0,49:0,35), formula IV (0,25:0,75), formula V (0,75:0,25),

Contoh perhitungan kerapuhan tablet

Misal diambil contoh formula III

Diketahui :

Bobot awal : 4,007 mg

Bobot akhir : 3,973 mg

$$\% \text{ kerapuhan} = \frac{\text{sebelum} - \text{sesudah}}{\text{sebelum}} \times 100\%$$

$$= \frac{4,007 - 3,973}{4,007} \times 100\%$$

$$= 0,848 \%$$

Lampiran 9. Kuisisioner FDT piroksikam untuk uji tanggap rasa responden

Lembar kuisisioner *fast disintegrating tablet* piroksikam

Uji tanggap rasa responden dan waktu hancur *in vivo*

Langkah yang harus dilakukan :

1. Mengisi identitas
2. Berkumur dengan air putih
3. Mengambil 1 butir *fast disintegrating tablet* piroksikam kemudian diletakkan diatas lidah tanpa mengunyah ataupun menelan, Lakukan cara yang sama untuk formula selanjtnya,
4. Setelah selesai, berikan penilaian yang sudah tertera pada kolom dengan memberi tanda (√) pada kriteria yang disediakan sebagai berikut :
 - a. Sangat pahit
 - b. Pahit
 - c. Sedang
 - d. Manis
 - e. Sangat manis
5. Tuliskan waktu hancur tablet dalam satuan detik pada kolom “waktu hancur”

Nama responden :

Usia :

Formula	Sangat pahit	Pahit	Sedang	Manis	Sangat manis	Waktu hancur
I						
II						
III						
IV						
V						

Lampiran 10. Uji tanggap rasa responden dan waktu hancur in vivo

Tablet ke-	Nama responden	Formula				
		I	II	III	IV	V
1	Responden 1	Sangat Manis	Manis	Manis	Manis	Manis
2	Responden 2	Manis	Manis	Manis	Manis	Manis
3	Responden 3	Manis	Manis	Manis	Manis	Manis
4	Responden 4	Sangat Manis	Manis	Sangat Manis	Manis	Manis
5	Responden 5	Manis	Manis	Manis	Sangat Manis	Manis
6	Responden 6	Manis	Manis	Manis	Manis	Manis
7	Responden 7	Manis	Manis	Manis	Manis	Manis
8	Responden 8	Sangat Manis	Manis	Manis	Sangat Manis	Manis
9	Responden 9	Manis	Manis	Sangat Manis	Manis	Manis
10	Responden 10	Manis	Manis	Manis	Manis	Manis
11	Responden 11	Manis	Manis	Manis	Manis	Manis
12	Responden 12	Manis	Manis	Manis	Manis	Manis
13	Responden 13	Sangat Manis	Manis	Sangat Manis	Manis	Manis
14	Responden 14	Manis	Manis	Manis	Manis	Manis
15	Responden 15	Manis	Manis	Manis	Manis	Manis
16	Responden 16	Manis	Manis	Sangat Manis	Sangat Manis	Manis
17	Responden 17	Manis	Manis	Manis	Manis	Manis
18	Responden 18	Manis	Manis	Manis	Manis	Manis
19	Responden 19	Manis	Manis	Manis	Manis	Manis
20	Responden 20	Manis	Manis	Sangat Manis	Manis	Manis

Hasil uji waktu hancur in vivo

Formula	Responden (detik)						Rata – rata	SD
	1	2	3	4	5	6		
I	22	24	25	22	22	25	23	1,14
II	17	13	15	19	13	13	15,4	2,61
III	16	19	14	20	19	16	17,6	2,51
IV	27	20	25	22	21	21	23	2,92
V	19	20	20	23	19	21	20.2	1,64

Keterangan : perbandingan *croscarmellose sodium* : *crospovidone*, Formula 1 (1:0), formula II (0:1), formula III (0,49:0,35), formula IV (0,25:0,75), formula V (0,75:0,25),

Lampiran 11. Hasil penetapan kadar

Formula	Abs sampel	Kadar (mg)
I	0,331	9,652
II	0,289	8,310
III	0,306	8,853
IV	0,305	8,821
V	0,310	8,981

Contoh perhitungan kadar pada formula 1:

Diketahui :

Absorbansi sampel : 0,331

Persamaan regresi : $y = 0,0289 + 0,0313x$

Jika y adalah absorbansi, maka

$$0,331 = 0,0289 + 0,0313x$$

$$x = \frac{0,331 - 0,0289}{0,0313} = 9,652$$

Lampiran 12. Hasil keseragaman kandungan

Formula I

tab	abs	kadar (ppm)	kadar (mg)	bobot (mg)	kandungan (mg)	kandungan (%)	Nilai penerimaan
1	0,333	9,709	9,709	198,070	9,616	96,156	7,626
2	0,324	9,422	9,422	199,650	9,405	94,052	
3	0,331	9,645	9,645	201,560	9,721	97,206	
4	0,314	9,102	9,102	200,160	9,110	91,095	
5	0,316	9,166	9,166	204,050	9,352	93,517	
6	0,32	9,294	9,294	199,150	9,254	92,544	
7	0,321	9,326	9,326	199,150	9,286	92,862	
8	0,312	9,038	9,038	198,680	8,979	89,787	
9	0,300	8,655	8,655	200,050	8,657	86,571	
10	0,325	9,454	9,454	202,090	9,552	95,525	
Rata - rata						92,932	
SD						3,177	

Formula II

tab	abs	kadar (ppm)	kadar (mg)	bobot (mg)	kandungan (mg)	kandungan (%)	Nilai penerimaan
1	0,32	9,294	9,294	200,060	9,297	92,967	14,457
2	0,288	8,272	8,272	201,110	8,317	83,175	
3	0,283	8,112	8,112	198,650	8,057	80,571	
4	0,323	9,390	9,390	199,980	9,389	93,888	
5	0,329	9,581	9,581	198,000	9,486	94,857	
6	0,311	9,006	9,006	199,970	9,005	90,050	
7	0,308	8,911	8,911	200,870	8,949	89,493	
8	0,301	8,687	8,687	201,350	8,746	87,455	
9	0,301	8,687	8,687	201,650	8,759	87,586	
10	0,279	7,984	7,984	201,765	8,054	80,545	
Rata - rata						88,059	
SD						5,242	

Formula III

tab	abs	kadar (ppm)	kadar (mg)	bobot (mg)	kandungan (mg)	kandungan (%)	Nilai penerimaan
1	0,358	10,508	10,508	200,120	10,514	105,143	14,218
2	0,302	8,719	8,719	201,050	8,765	87,646	
3	0,342	9,997	9,997	201,100	10,052	100,518	
4	0,322	9,358	9,358	199,080	9,315	93,148	
5	0,321	9,326	9,326	199,450	9,300	93,002	
6	0,311	9,006	9,006	199,890	9,001	90,014	
7	0,306	8,847	8,847	198,670	8,788	87,878	
8	0,304	8,783	8,783	200,140	8,789	87,889	
9	0,307	8,879	8,879	200,050	8,881	88,808	
10	0,313	9,070	9,070	198,980	9,024	90,240	
Rata - rata						92,429	
SD						5,924	

Formula IV

tab	abs	kadar (ppm)	kadar (mg)	bobot (mg)	kandungan (mg)	kandungan (%)	Nilai penerimaan
1	0,305	8,815	8,815	200,120	8,820	88,200	11,804
2	0,311	9,006	9,006	201,050	9,054	90,537	
3	0,308	8,911	8,911	201,100	8,960	89,596	
4	0,329	9,581	9,581	199,080	9,537	95,374	
5	0,298	8,591	8,591	199,450	8,567	85,674	
6	0,287	8,240	8,240	199,890	8,235	82,351	
7	0,325	9,454	9,454	198,670	9,391	93,908	
8	0,322	9,358	9,358	200,140	9,364	93,644	
9	0,32	9,294	9,294	200,050	9,296	92,963	
10	0,341	9,965	9,965	198,980	9,914	99,140	
Rata - rata						91,139	
SD						4,918	

Formula V

tab	abs	kadar (ppm)	kadar (mg)	bobot (mg)	kandungan (mg)	kandungan (%)	Nilai penerimaan
1	0,309	8,942	8,942	200,120	8,948	89,479	9,021
2	0,319	9,262	9,262	201,050	9,311	93,106	
3	0,317	9,198	9,198	201,100	9,249	92,487	
4	0,325	9,454	9,454	199,080	9,410	94,102	
5	0,329	9,581	9,581	199,450	9,555	95,551	
6	0,342	9,997	9,997	199,890	9,991	99,913	
7	0,310	8,974	8,974	198,670	8,915	89,148	
8	0,300	8,655	8,655	200,140	8,661	86,610	
9	0,313	9,070	9,070	200,050	9,073	90,726	
10	0,315	9,134	9,134	198,980	9,088	90,876	
Rata - rata						92,200	
SD						3,759	

Contoh perhitungan keseragaman kandungan

Misal diambil contoh perhitungan keseragaman kandungan pada formula I tablet ke-1 :

$$\text{Kadar (ppm)} = \frac{0,333 - 0,0289}{0,0313} = 9,709 \text{ ppm}$$

$$\text{Kadar terukur (mg)} = \frac{\text{kadar}}{1000} \times \text{volume pembuatan} \times \text{factor pengenceran}$$

$$= \frac{9,709}{1000} \times 100 \times \frac{10}{1}$$

$$= 9,09 \text{ mg}$$

$$\text{Kandungan piroksikam dalam tablet} = \frac{\text{bobot tablet}}{\text{bobot sampel}} \times \text{kadar (mg)}$$

$$= \frac{198,070}{200} \times 9,716 \text{ mg}$$

$$= 9,616 \text{ mg}$$

$$\% \text{ kandungan piroksikam dalam tablet} = \frac{\text{kandungan (mg)}}{\text{dosis dalam etiket}} \times 100\%$$

$$= \frac{9,622 \text{ mg}}{10} \times 100\%$$

$$= 96,156 \%$$

Nilai penerimaan (NP)

Rata – rata kandungan (%) $90\% < x < 110\%$

$$\text{NP} = \text{ks}$$

$$= 2,4 \times 3,177$$

$$= 7,626$$

Lampiran 13. Hasil uji disolusi *fast disintegrating tablet* piroksikam

Formula I

Replikasi 1

t (menit)	abs	c terukur (mg/L)	koreksi	total koreksi	fp	c sebenarnya (mg/L)	kadar obat terdisolusi (mg)	% terdisolusi
0,25	0,222	6,163	0	0	1	6,163	5,547	55,466
0,5	0,237	6,649	0,074	0,074	1	6,722	6,050	60,502
0,75	0,238	6,681	0,074	0,148	1	6,829	6,146	61,458
1	0,239	6,712	0,075	0,149	1	6,861	6,175	61,751
5	0,241	6,776	0,075	0,150	1	6,926	6,234	62,336
10	0,244	6,872	0,076	0,152	1	7,024	6,321	63,215
15	0,254	7,192	0,080	0,156	1	7,348	6,613	66,132
20	0,262	7,447	0,083	0,163	1	7,610	6,849	68,489
25	0,262	7,447	0,083	0,165	1	7,613	6,852	68,515
30	0,271	7,735	0,086	0,169	1	7,904	7,113	71,132

Replikasi 2

t (menit)	abs	c terukur (mg/L)	koreksi	total koreksi	fp	c sebenarnya (mg/L)	kadar obat terdisolusi	% terdisolusi
0,25	0,215	5,946	0	0	1	5,946	5,351	53,511
0,5	0,232	6,489	0,072	0,072	1	6,561	5,905	59,048
0,75	0,235	6,585	0,073	0,145	1	6,730	6,057	60,569
1	0,255	7,224	0,080	0,153	1	7,377	6,639	66,394
5	0,258	7,319	0,081	0,162	1	7,481	6,733	67,330
10	0,261	7,415	0,082	0,164	1	7,579	6,821	68,212
15	0,265	7,543	0,084	0,166	1	7,709	6,938	69,384
20	0,270	7,703	0,086	0,169	1	7,872	7,085	70,850
25	0,272	7,767	0,086	0,172	1	7,939	7,145	71,448
30	0,324	9,428	0,105	0,191	1	9,619	8,657	86,573

Replikasi 3

t (menit)	abs	c terukur (mg/L)	koreksi	total koreksi	fp	c sebenarnya (mg/L)	kadar obat terdisolusi	% terdisolusi
0,25	0,222	6,169	0	0	1	6,169	5,552	55,524
0,5	0,241	6,776	0,075	0,075	1	6,852	6,166	61,665
0,75	0,259	7,351	0,082	0,157	1	7,508	6,758	67,576
1	0,261	7,415	0,082	0,164	1	7,579	6,821	68,215
5	0,265	7,543	0,084	0,166	1	7,709	6,938	69,384
10	0,267	7,607	0,085	0,168	1	7,775	6,998	69,978
15	0,272	7,767	0,086	0,171	1	7,938	7,144	71,438
20	0,283	8,118	0,090	0,176	1	8,295	7,465	74,652
25	0,323	9,396	0,104	0,195	1	9,591	8,632	86,317
30	0,324	9,428	0,105	0,209	1	9,637	8,674	86,735

Formula II

Replikasi 1

t (menit)	abs	c terukur (mg/L)	koreksi	total koreksi	fp	c sebenarnya (mg/L)	kadar obat terdisolusi	% terdisolusi
0,25	0,239	6,712	0	0	1	6,712	6,041	60,412
0,5	0,247	6,968	0,077	0,077	1	7,045	6,341	63,409
0,75	0,258	7,319	0,081	0,159	1	7,478	6,730	67,304
1	0,259	7,351	0,082	0,163	1	7,514	6,763	67,630
5	0,260	7,383	0,082	0,164	1	7,547	6,792	67,924
10	0,265	7,543	0,084	0,166	1	7,709	6,938	69,381
15	0,265	7,543	0,084	0,168	1	7,711	6,940	69,397
20	0,277	7,927	0,088	0,172	1	8,098	7,289	72,886
25	0,280	8,022	0,089	0,177	1	8,200	7,380	73,796
30	0,287	8,246	0,092	0,181	1	8,427	7,584	75,841

Replikasi 2

t (menit)	abs	c terukur (mg/L)	koreksi	total koreksi	fp	c sebenarnya (mg/L)	kadar obat terdisolusi	% terdisolusi
0,25	0,241	6,776	0	0	1	6,776	6,099	60,987
0,5	0,242	6,808	0,076	0,076	1	6,884	6,196	61,956
0,75	0,250	7,064	0,078	0,154	1	7,218	6,496	64,962
1	0,257	7,288	0,081	0,159	1	7,447	6,702	67,023
5	0,265	7,543	0,084	0,165	1	7,708	6,937	69,371
10	0,270	7,703	0,086	0,169	1	7,872	7,085	70,850
15	0,281	8,054	0,089	0,175	1	8,229	7,406	74,065
20	0,283	8,118	0,090	0,180	1	8,298	7,468	74,681
25	0,332	9,684	0,108	0,198	1	9,882	8,893	88,934
30	0,341	9,971	0,111	0,218	1	10,190	9,171	91,707

Replikasi 3

t (menit)	abs	c terukur (mg/L)	koreksi	total koreksi	fp	c sebenarnya (mg/L)	kadar obat terdisolusi	% terdisolusi
0,25	0,253	7,160	0	0	1	7,160	6,444	64,438
0,5	0,253	7,160	0,080	0,080	1	7,239	6,515	65,154
0,75	0,253	7,160	0,080	0,159	1	7,319	6,587	65,870
1	0,264	7,511	0,083	0,163	1	7,674	6,907	69,068
5	0,265	7,543	0,084	0,167	1	7,710	6,939	69,394
10	0,272	7,767	0,086	0,170	1	7,937	7,143	71,432
15	0,280	8,022	0,089	0,175	1	8,198	7,378	73,780
20	0,287	8,246	0,092	0,181	1	8,427	7,584	75,841
25	0,347	10,163	0,113	0,205	1	10,367	9,331	93,307
30	0,361	10,610	0,118	0,231	1	10,841	9,757	97,569

Formula III

Replikasi 1

t (menit)	abs	c terukur (mg/L)	koreksi	total koreksi	fp	c sebenarnya (mg/L)	kadar obat terdisolusi	% terdisolusi
0,25	0,203	5,562	0	0	1	5,562	5,006	50,061
0,5	0,212	5,850	0,065	0,065	1	5,915	5,323	53,234
0,75	0,216	5,978	0,066	0,131	1	6,109	5,498	54,981
1	0,226	6,297	0,070	0,136	1	6,434	5,790	57,902
5	0,228	6,361	0,071	0,141	1	6,502	5,852	58,515
10	0,243	6,840	0,076	0,147	1	6,987	6,288	62,882
15	0,246	6,936	0,077	0,153	1	7,089	6,380	63,803
20	0,248	7,000	0,078	0,155	1	7,155	6,439	64,394
25	0,268	7,639	0,085	0,163	1	7,802	7,021	70,215
30	0,269	7,671	0,085	0,170	1	7,841	7,057	70,569

Replikasi 2

t (menit)	abs	c terukur (mg/L)	koreksi	total koreksi	fp	c sebenarnya (mg/L)	kadar obat terdisolusi	% terdisolusi
0,25	0,209	5,754	0	0	1	5,754	5,179	51,786
0,5	0,216	5,978	0,066	0,066	1	6,044	5,440	54,396
0,75	0,220	6,105	0,068	0,134	1	6,240	5,616	56,157
1	0,222	6,169	0,069	0,136	1	6,306	5,675	56,751
5	0,225	6,265	0,070	0,138	1	6,403	5,763	57,630
10	0,241	6,776	0,075	0,145	1	6,921	6,229	62,291
15	0,252	7,128	0,079	0,154	1	7,282	6,554	65,541
20	0,261	7,415	0,082	0,162	1	7,577	6,819	68,192
25	0,270	7,703	0,086	0,168	1	7,871	7,084	70,838
30	0,271	7,735	0,086	0,172	1	7,906	7,116	71,157

Replikasi 3

t (menit)	abs	c terukur (mg/L)	koreksi	total koreksi	fp	c sebenarnya (mg/L)	kadar obat terdisolusi	% terdisolusi
0,25	0,204	5,594	0	0	1	5,594	5,035	50,348
0,5	0,212	5,850	0,065	0,065	1	5,915	5,323	53,234
0,75	0,221	6,137	0,068	0,133	1	6,271	5,644	56,435
1	0,228	6,361	0,071	0,139	1	6,500	5,850	58,499
5	0,23	6,425	0,071	0,142	1	6,567	5,910	59,103
10	0,231	6,457	0,072	0,143	1	6,600	5,940	59,400
15	0,237	6,649	0,074	0,146	1	6,794	6,115	61,148
20	0,242	6,808	0,076	0,150	1	6,958	6,262	62,620
25	0,265	7,543	0,084	0,159	1	7,703	6,932	69,323
30	0,268	7,639	0,085	0,169	1	7,808	7,027	70,269

Formula IV

Replikasi 1

t (menit)	abs	c terukur (mg/L)	koreksi	total koreksi	fp	c sebenarnya (mg/L)	kadar obat terdisolusi	% terdisolusi
0,25	0,200	5,466	0	0	1	5,466	4,920	49,198
0,5	0,205	5,626	0,063	0,063	1	5,689	5,120	51,198
0,75	0,206	5,658	0,063	0,125	1	5,784	5,205	52,052
1	0,207	5,690	0,063	0,126	1	5,816	5,235	52,346
5	0,210	5,786	0,064	0,128	1	5,913	5,322	53,221
10	0,224	6,233	0,069	0,134	1	6,367	5,730	57,301
15	0,225	6,265	0,070	0,139	1	6,404	5,764	57,636
20	0,242	6,808	0,076	0,145	1	6,954	6,258	62,582
25	0,266	7,575	0,084	0,160	1	7,735	6,961	69,614
30	0,287	8,246	0,092	0,176	1	8,422	7,580	75,796

Replikasi 2

t (menit)	abs	c terukur (mg/L)	koreksi	total koreksi	fp	c sebenarnya (mg/L)	kadar obat terdisolusi	% terdisolusi
0,25	0,205	5,626	0	0	1	5,626	5,064	50,636
0,5	0,206	5,658	0,063	0,063	1	5,721	5,149	51,489
0,75	0,211	5,818	0,065	0,128	1	5,945	5,351	53,509
1	0,22	6,105	0,068	0,132	1	6,238	5,614	56,141
5	0,221	6,137	0,068	0,136	1	6,273	5,646	56,461
10	0,231	6,457	0,072	0,140	1	6,597	5,937	59,371
15	0,232	6,489	0,072	0,144	1	6,633	5,969	59,694
20	0,242	6,808	0,076	0,148	1	6,956	6,260	62,604
25	0,264	7,511	0,083	0,159	1	7,670	6,903	69,033
30	0,286	8,214	0,091	0,175	1	8,389	7,550	75,499

Replikasi 3

t (menit)	abs	c terukur (mg/L)	koreksi	total koreksi	fp	c sebenarnya (mg/L)	kadar obat terdisolusi	% terdisolusi
0,25	0,203	5,562	0	0	1	5,562	5,006	50,061
0,5	0,205	5,626	0,063	0,063	1	5,689	5,120	51,198
0,75	0,206	5,658	0,063	0,125	1	5,784	5,205	52,052
1	0,207	5,690	0,063	0,126	1	5,816	5,235	52,346
5	0,216	5,978	0,066	0,130	1	6,107	5,497	54,965
10	0,217	6,010	0,067	0,133	1	6,143	5,528	55,285
15	0,225	6,265	0,070	0,136	1	6,402	5,761	57,614
20	0,243	6,840	0,076	0,146	1	6,986	6,287	62,873
25	0,265	7,543	0,084	0,160	1	7,703	6,933	69,327
30	0,282	8,086	0,090	0,174	1	8,260	7,434	74,339

Formula V

Replikasi 1

t (menit)	abs	c terukur (mg/L)	koreksi	total koreksi	fp	c sebenarnya (mg/L)	kadar obat terdisolusi	% terdisolusi
0,25	0,206	5,658	0	0	1	5,658	5,092	50,923
0,5	0,214	5,914	0,066	0,066	1	5,979	5,382	53,815
0,75	0,215	5,946	0,066	0,132	1	6,077	5,470	54,697
1	0,216	5,978	0,066	0,132	1	6,110	5,499	54,991
5	0,222	6,169	0,069	0,135	1	6,304	5,674	56,739
10	0,231	6,457	0,072	0,140	1	6,597	5,937	59,374
15	0,246	6,936	0,077	0,149	1	7,085	6,376	63,764
20	0,249	7,032	0,078	0,155	1	7,187	6,468	64,684
25	0,263	7,479	0,083	0,161	1	7,640	6,876	68,764
30	0,326	9,492	0,105	0,189	1	9,681	8,713	87,125

Replikasi 2

t (menit)	abs	c terukur (mg/L)	koreksi	total koreksi	fp	c sebenarnya (mg/L)	kadar obat terdisolusi	% terdisolusi
0,25	0,206	5,658	0	0	1	5,658	5,092	50,923
0,5	0,217	6,010	0,067	0,067	1	6,076	5,469	54,687
0,75	0,218	6,042	0,067	0,134	1	6,175	5,558	55,579
1	0,218	6,042	0,067	0,134	1	6,176	5,558	55,582
5	0,22	6,105	0,068	0,135	1	6,240	5,616	56,164
10	0,238	6,681	0,074	0,142	1	6,823	6,140	61,403
15	0,250	7,064	0,078	0,153	1	7,217	6,495	64,950
20	0,253	7,160	0,080	0,158	1	7,318	6,586	65,860
25	0,267	7,607	0,085	0,164	1	7,771	6,994	69,940
30	0,312	9,045	0,100	0,185	1	9,230	8,307	83,068

Replikasi 3

t (menit)	abs	c terukur (mg/L)	koreksi	total koreksi	fp	c sebenarnya (mg/L)	kadar obat terdisolusi	% terdisolusi
0,25	0,208	5,722	0	0	1	5,722	5,150	51,498
0,5	0,214	5,914	0,066	0,066	1	5,979	5,382	53,815
0,75	0,219	6,073	0,067	0,133	1	6,207	5,586	55,860
1	0,220	6,105	0,068	0,135	1	6,241	5,617	56,167
5	0,220	6,105	0,068	0,136	1	6,241	5,617	56,170
10	0,238	6,681	0,074	0,142	1	6,823	6,140	61,403
15	0,250	7,064	0,078	0,153	1	7,217	6,495	64,950
20	0,265	7,543	0,084	0,162	1	7,705	6,935	69,349
25	0,267	7,607	0,085	0,168	1	7,775	6,998	69,978
30	0,314	9,109	0,101	0,186	1	9,294	8,365	83,649

Keterangan :

C terukur : kadar obat terdisolusi berdasarkan nilai regresi linier (mg/L)

Koreksi : $C \text{ terukur} \times \text{volume sampling} / \text{volume disolusi}$

Koreksi total : $koreksi_n + koreksi_{n-1}$

Fp : faktor pengenceran

C sebenarnya : $C \text{ terukur} + \text{total koreksi}$

Contoh perhitungan kadar obat terdisolusi (W)

Misal diambil contoh perhitungan kadar obat terdisolusi formula I replikasi 1 pada waktu (t) 30 detik,

Diketahui :

Absorbansi : 0,262

Persamaan regresi linier kurva baku : $y = 0,0289 + 0,0313x$

Jika $y =$ absorbansi, maka :

$$0,262 = 0,0289 + 0,0313x$$

$$x = \frac{0,262 - 0,0289}{0,0313} = 7,447 \text{ jadi :}$$

C terukur = 7,447 mg/L

$$\text{Koreksi} = \frac{\text{C terukur} \times \text{volume sampling}}{\text{volume disolusi}} = \frac{7,447 \text{ mg/L} \times 10 \text{ ml}}{900 \text{ ml}} = 0,083 \text{ mg/L}$$

Total koreksi = koreksi_n + koreksi_{n-1} = 0,083 mg/L + 0,083 mg/L = 0,165 mg/L

C sebenarnya = (C terukur + total koreksi) x fp = (7,447 mg/L + 0,165 mg/L) x 1 = 7,613 mg/L

$$\text{Kadar obat terdisolusi} = \frac{\text{C sebenarnya} \times 900}{1000} = \frac{7,613 \times 900}{1000} = 6,852 \text{ mg}$$

$$\begin{aligned} \% \text{ terdisolusi} &= \frac{\text{kadar obat terdisolusi}}{\text{dosis pada etiket}} \times 100\% \\ &= \frac{6,852}{10} \times 100 \% \\ &= 68,52 \% \end{aligned}$$

Lampiran 14. hasil perhitungan rata – rata pelepasan dan DE₃₀

Formula I

t (detik)	replikasi			rata - rata	AUC (mg,menit)
	1	2	3		
0	0	0	0	0	0
0,25	55,466	53,511	55,524	54,83	6,85
0,50	60,502	59,048	61,665	60,41	14,40
0,75	61,458	60,569	67,576	63,20	15,45
1	61,751	66,394	68,215	65,45	16,08
5	62,336	67,33	69,384	66,35	263,61
10	63,215	68,212	69,978	67,14	333,71
15	66,132	69,384	71,438	68,98	340,30
20	68,489	70,85	74,652	71,33	350,79
25	68,515	71,448	86,317	75,43	366,89
30	71,132	86,573	86,735	81,48	392,27
AUC total					2100,36
luas area					3000,00
DE ₃₀					70,01

Formula II

t (detik)	replikasi			rata - rata	AUC (mg,menit)
	1	2	3		
0	0	0	0	0	0
0,25	60,412	60,987	64,438	61,95	7,74
0,50	63,409	61,956	65,154	63,51	15,68
0,75	67,304	64,962	65,87	66,05	16,19
1	67,63	67,023	69,068	67,91	16,74
5	67,924	69,371	69,394	68,90	273,61
10	69,381	70,85	71,432	70,55	348,63
15	69,397	74,065	73,78	72,41	357,42
20	72,886	74,681	75,841	74,47	367,21
25	73,796	88,934	93,307	85,35	399,54
30	75,841	91,707	97,569	88,37	434,30
AUC total					2237,06
luas area					3000,00
DE ₃₀					74,57

Formula III

t (detik)	replikasi			rata - rata	AUC (mg,menit)
	1	2	3		
0	0	0	0	0	0
0,25	50,061	51,786	50,348	50,73	6,34
0,50	53,234	54,396	53,234	53,62	13,04
0,75	54,981	56,157	56,435	55,86	13,68
1	57,902	56,751	58,499	57,72	14,20
5	58,515	57,63	59,103	58,42	232,27
10	62,882	62,291	59,4	61,52	299,85
15	63,803	65,541	61,148	63,50	312,55
20	64,394	68,192	62,62	65,07	321,42
25	70,215	70,838	69,323	70,13	337,99
30	70,569	71,157	70,269	70,67	351,98
AUC total					1903,31
luas area					3000,00
DE ₃₀					63,44

Formula IV

t (detik)	replikasi			rata - rata	AUC (mg,menit)
	1	2	3		
0	0	0	0	0	0
0,25	49,198	50,636	50,061	49,97	6,25
0,50	51,198	51,489	51,198	51,30	12,66
0,75	52,052	53,509	52,052	52,54	12,98
1	52,346	56,141	52,346	53,61	13,27
5	53,221	56,461	54,965	54,88	216,99
10	57,301	59,371	55,285	57,32	280,50
15	57,636	59,694	57,614	58,31	289,08
20	62,582	62,604	62,873	62,69	302,50
25	69,614	69,033	69,327	69,32	330,03
30	75,796	75,499	74,339	75,21	361,34
AUC total					1825,59
luas area					3000,00
DE30					60,85

Formula V

t (detik)	replikasi			rata - rata	AUC (mg,menit)
	1	2	3		
0	0	0	0	0	0
0,25	50,923	50,923	51,498	51,11	6,39
0,50	53,815	54,687	53,815	54,11	13,15
0,75	54,697	55,579	55,86	55,38	13,69
1	54,991	55,582	56,167	55,58	13,87
5	56,739	56,164	56,17	56,36	223,88
10	59,374	61,403	61,403	60,73	292,71
15	63,764	64,95	64,95	64,55	313,20
20	64,684	65,86	69,349	66,63	327,96
25	68,764	69,94	69,978	69,56	340,48
30	87,125	83,068	83,649	84,61	385,44
AUC total					1930,77
luas area					3000,00
DE30					64,36

Keterangan :

t : waktu disolusi (menit)

%W : persentase pelepasan obat pada waktu tertentu (%)

AUC : luas area di bawah kurva disolusi (mg,menit)

DE₃₀ : efisiensi disolusi (%)

Contoh perhitungan AUC

Misal diambil contoh perhitungan DE₃₀ formula V menggunakan rumus trapezoid,

$$AUC_n = (\%W_n + \%W_{n-1}) \times (t_n - t_{n-1}) / 2$$

$$AUC_{0,25} = (51,11 + 0) \times (0,25-0) / 2 = 6,39$$

$$AUC_{0,5} = (54,11+51,11) \times (0,5-0,25) / 2 = 13,15$$

$$AUC_{0,75} = (55,38 + 54,11) \times (0,75-0,5) / 2 = 13,69$$

$$AUC_1 = (55,58 + 55,38) \times (1-0,75) / 2 = 13,87$$

$$AUC_5 = (56,36 + 55,58) \times (5 - 1) / 2 = 223,88$$

$$AUC_{10} = (60,73 + 56,36) \times (10-5) / 2 = 292,71$$

$$AUC_{15} = (64,55 + 60,73) \times (15 - 10) / 2 = 313,20$$

$$AUC_{20} = (66,63 + 64,55) \times (20-15) / 2 = 327,96$$

$$AUC_{25} = (69,56 + 66,63) \times (25- 20) / 2 = 340,48$$

$$AUC_{30} = (84,61 + 69,56) \times (30-25) / 2 = 385,44$$

$$AUC_{total} = AUC_{0,25} + AUC_{0,5} + AUC_{0,75} + AUC_1 + AUC_5 + AUC_{10} + \\ AUC_{15} + AUC_{20} + AUC_{25} + AUC_{30}$$

$$AUC_{total} = 6,39 + 13,15 + 13,69 + 13,87 + 223,88 + 292,71 + 313,20 + 327,96 + \\ 340,48 + 385,44 = 1930,77$$

Contoh perhitungan DE₃₀

Misal diambil contoh perhitungan DE₃₆₀ formula V,

Diketahui :

$$\text{AUC total} = 1930,77$$

$$\text{Luas area} = 100 \times 30 = 3000$$

$$\text{DE}_{30} = \frac{\text{AUC total}}{\text{Luas area}} \times 100 \%$$

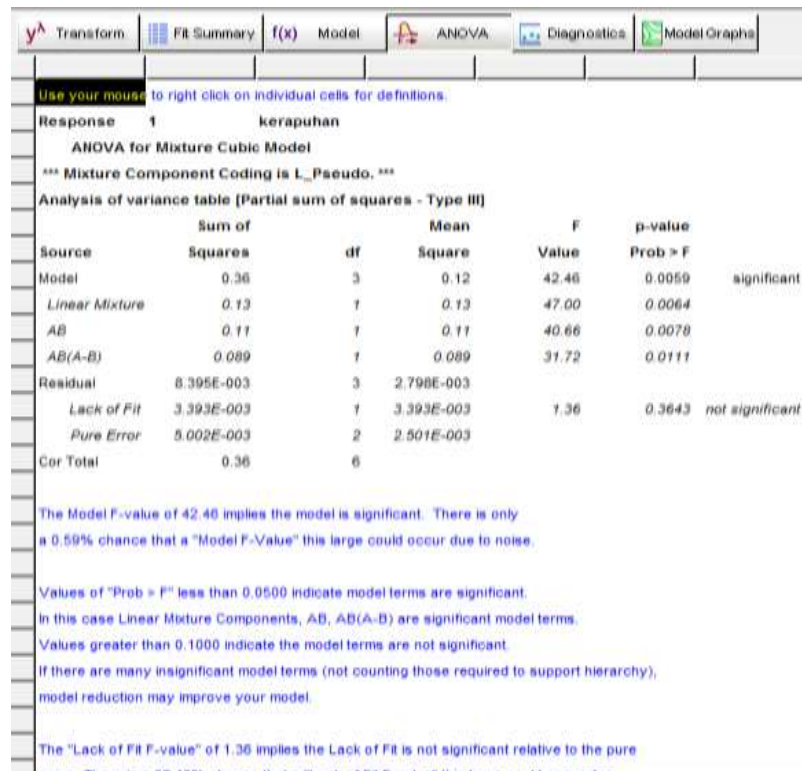
$$= \frac{1930,77}{3000} \times 100 \%$$

$$= 64,36 \%$$

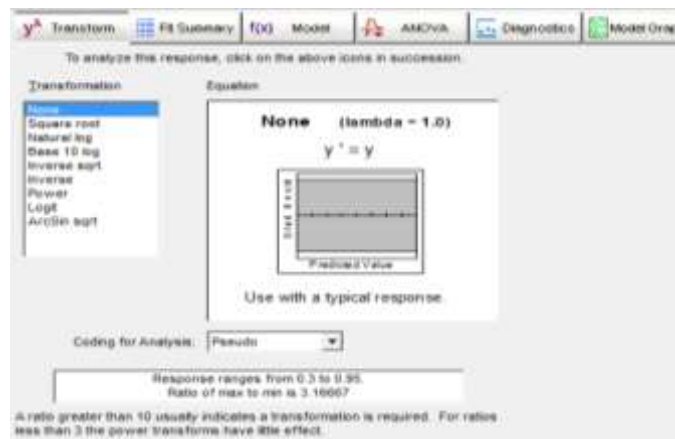
Lampiran 15. Optimasi model *simplex lattice design*

a. Parameter kerapuhan

- Anova

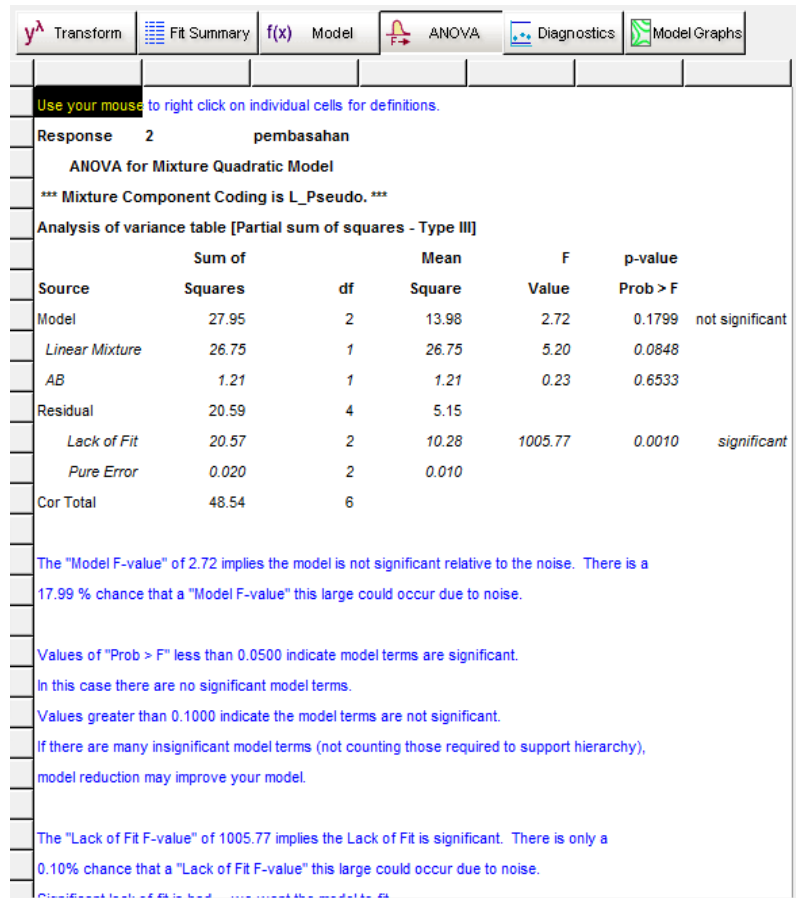


- Transform

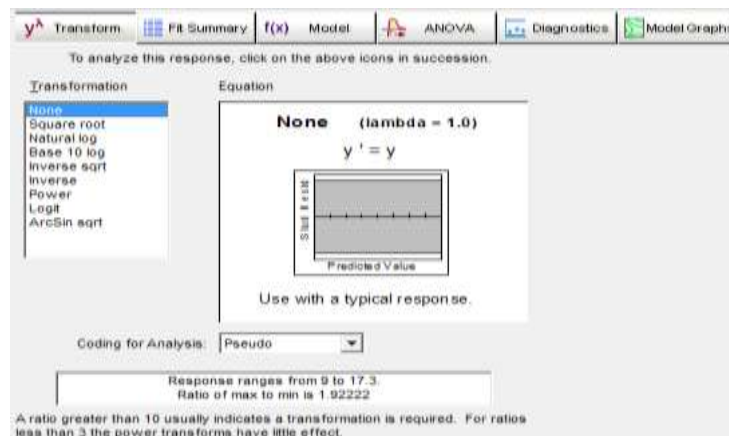


b. Waktu pembasahan

- Anova



- Transform



c. Waktu hancur *in vitro*

- Anova

Use your mouse to right click on individual cells for definitions.

Response 4 hancur vitro

ANOVA for Mixture Quadratic Model

*** Mixture Component Coding is L_Pseudo. ***

Analysis of variance table [Partial sum of squares - Type III]

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F Value	Prob > F	
Model	2.91	2	1.46	10.41	0.0260	significant
Linear Mixture	0.015	1	0.015	0.10	0.7628	
AB	2.90	1	2.90	20.72	0.0104	
Residual	0.56	4	0.14			
Lack of Fit	0.39	2	0.19	2.29	0.3037	not significant
Pure Error	0.17	2	0.085			
Cor Total	3.47	6				

The Model F-value of 10.41 implies the model is significant. There is only a 2.60% chance that a "Model F-Value" this large could occur due to noise.

Values of "Prob > F" less than 0.0500 indicate model terms are significant. In this case AB are significant model terms.

Values greater than 0.1000 indicate the model terms are not significant. If there are many insignificant model terms (not counting those required to support hierarchy), model reduction may improve your model.

The "Lack of Fit F-value" of 2.29 implies the Lack of Fit is not significant relative to the pure error. There is a 30.37% chance that a "Lack of Fit F-value" this large could occur due to noise. A non-significant lack of fit indicates that the model fits the data.

- Transform


To analyze this response, click on the above icons in succession.

Transformation

- None
- Square root
- Natural log
- Base 10 log
- Inverse sqrt
- Inverse
- Power
- Logit
- ArcSin sqrt

Equation

None (lambda = 1.0)

$$y' = y$$


Use with a typical response.

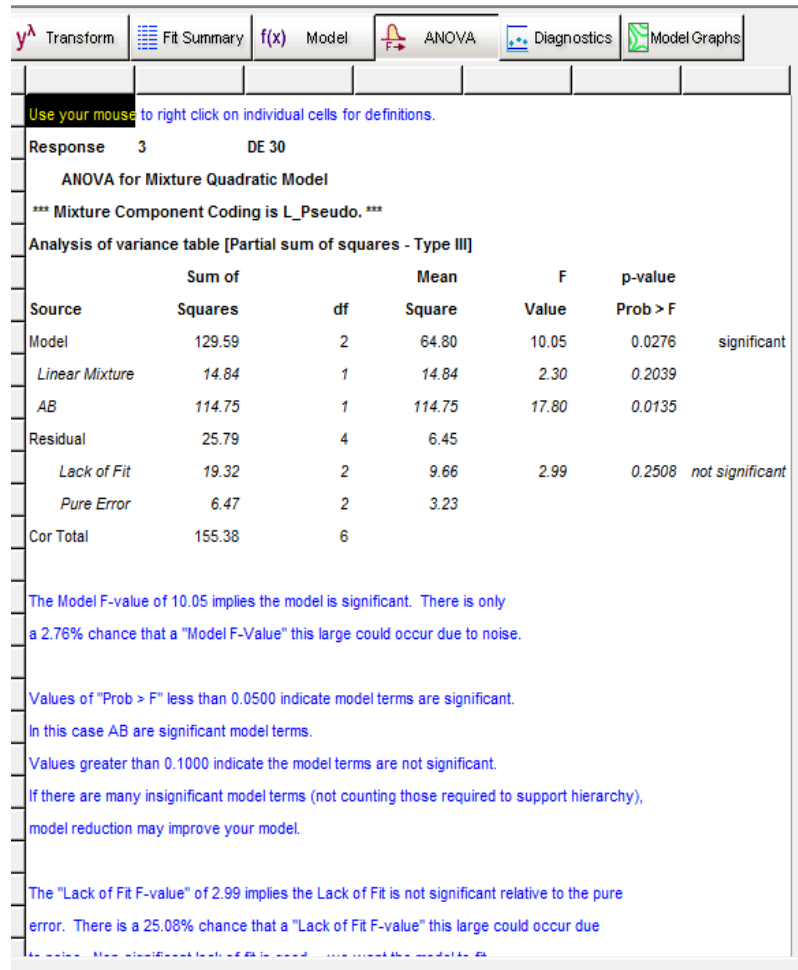
Coding for Analysis: Pseudo

Response ranges from 6.9 to 10.7.
Ratio of max to min is 1.20226

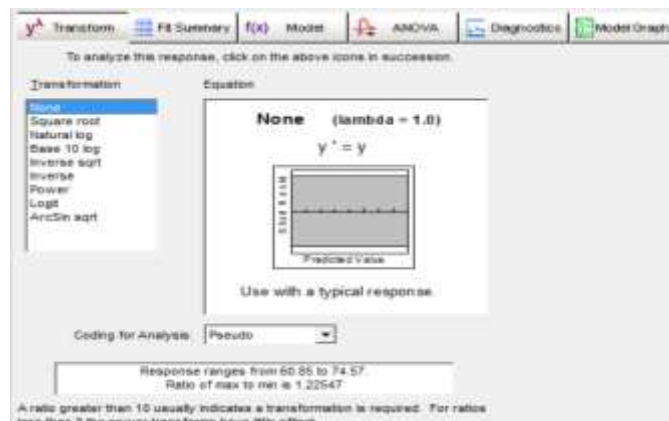
A ratio greater than 10 usually indicates a transformation is required. For ratios less than 3 the power transforms have little effect.

d. DE30

- Anova



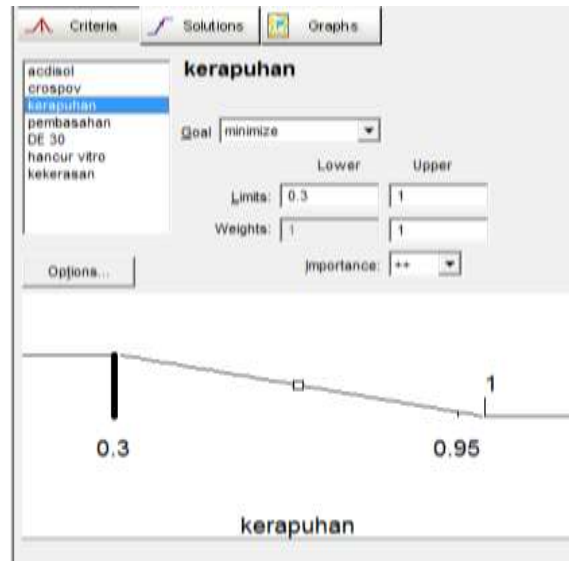
- Transform



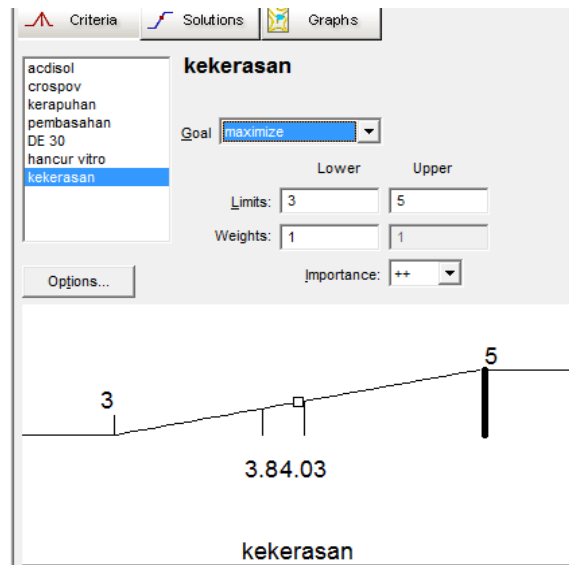
e. Penentuan formula optimum

1. Kriteria

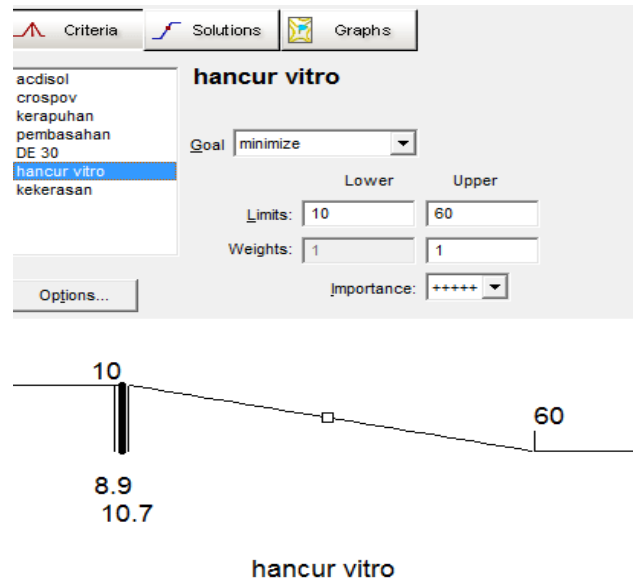
1.1. Kerapuhan



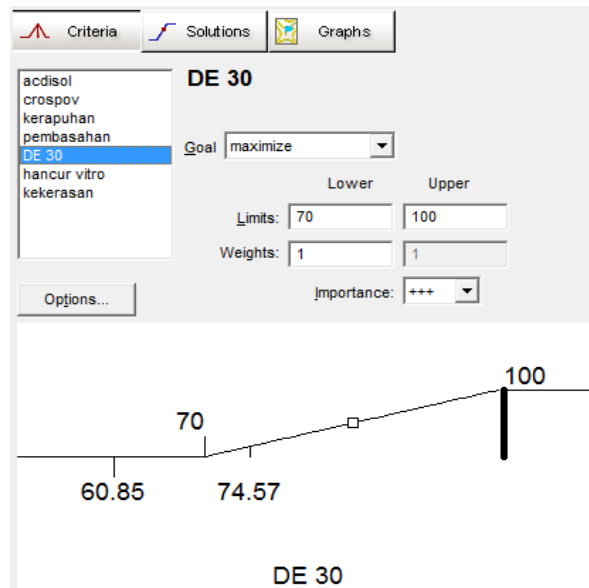
1.2. Kekerasan



1.3. Waktu hancur *in vitro*



1.4.DE30



2. Solution

Criteria		Solutions		Graphs				
Solutions		1		2				
Constraints								
Name	Goal	Lower Limit	Upper Limit	Lower Weight	Upper Weight	Importance		
acidsol	is in range	0	1	1	1	3		
crospov	is in range	0	1	1	1	3		
kerapuhan	minimize	0.3	1	1	1	2		
DE 30	maximize	70	100	1	1	3		
hancur vitro	minimize	10	60	1	1	5		
kekeraan	maximize	3	5	1	1	2		
Solutions								
Number	acidsol	crospov	kerapuhan	DE 30	hancur vitro	kekeraan	Desirability	Selected
1	0.000	1.000	0.354858	72.8462	10.2411	3.81172	0.441	Selected
2	1.000	0.000	0.798117	70.64	10.554	4.02509	0.277	

Lampiran 16. Hasil uji formula optimum

1. Uji mutu fisik granul

Hasil waktu alir granul

Replikasi			Rata – rata	SD
I	II	III		
11,27	11,65	12,67	11,86	0,72

Hasil uji sudut diam granul

Diameter	Jari – jari	Tinggi	Tangen α	Sudut
12,42	6,21	3,54	0,57	29,68

Hasil uji kelembapan granul

Replikasi			Rata – rata	SD
I	II	III		
7,43	7,28	7,28	7,33	0,09

2. Uji mutu fisik tablet

Hasil pengukuran kekerasan

Replikasi			Rata – rata	SD
I	II	III		
4,00	3,80	3,80	3,87	0,12

 Hasil kerapuhan

berat awal	berat akhir	kerapuhan (%)
4,009	3,98	0,72

 Hasil uji waktu pembasahan

Replikasi			Rata – rata	SD
I	II	III		
10,03	9,56	9,87	9,82	0,24

 Hasil waktu hancur *in vitro*

Replikasi			Rata - rata	SD
I	II	III		
10,77	9,87	11,27	10,64	0,71

 Penetapan kadar

abs sampel	kadar (mg)
0,324	9,428

Keseragaman kandungan

ta b	abs	kadar (ppm)	kadar (mg)	bobot (mg)	kandunga n (mg)	kandunga n (%)	Nilai penerimaan
1	0,310	8,974	8,974	199,879	8,969	89,690	12,187
2	0,329	9,581	9,581	198,986	9,533	95,329	
3	0,276	7,888	7,888	200,043	7,890	78,899	
4	0,319	9,262	9,262	201,031	9,310	93,097	
5	0,308	8,911	8,911	200,004	8,911	89,107	
6	0,311	9,006	9,006	199,923	9,003	90,029	
7	0,301	8,687	8,687	200,045	8,689	86,889	
8	0,299	8,623	8,623	199,760	8,613	86,127	
9	0,310	8,974	8,974	200,005	8,975	89,747	
10	0,327	9,518	9,518	199,980	9,517	95,166	
Rata - rata						89,408	
SD						4,831	

Disolusi

Replikasi 1

t (detik)	abs	c terukur (mg/L)	koreksi	total koreksi	fp	c sebenarnya (mg/L)	kadar obat terdisolusi	% terdisolusi
0,25	0,241	6,776	0	0	1	6,776	6,099	60,987
0,5	0,250	7,064	0,078	0,078	1	7,142	6,428	64,281
0,75	0,257	7,288	0,081	0,159	1	7,447	6,702	67,023
1	0,259	7,351	0,082	0,163	1	7,514	6,763	67,627
5	0,263	7,479	0,083	0,165	1	7,644	6,880	68,796
10	0,269	7,671	0,085	0,168	1	7,839	7,055	70,553
15	0,276	7,895	0,088	0,173	1	8,068	7,261	72,608
20	0,279	7,990	0,089	0,176	1	8,167	7,350	73,502
25	0,288	8,278	0,092	0,181	1	8,459	7,613	76,128
30	0,298	8,597	0,096	0,188	1	8,785	7,906	79,065

Replikasi 2

t (detik)	abs	c terukur (mg/L)	koreksi	total koreksi	fp	c sebenarnya (mg/L)	kadar obat terdisolusi	% terdisolusi
0,25	0,241	6,776	0	0	1	6,776	6,099	60,987
0,5	0,247	6,968	0,077	0,077	1	7,045	6,341	63,409
0,75	0,250	7,064	0,078	0,156	1	7,220	6,498	64,978
1	0,255	7,224	0,080	0,159	1	7,382	6,644	66,442
5	0,268	7,639	0,085	0,165	1	7,804	7,024	70,237
10	0,278	7,958	0,088	0,173	1	8,132	7,319	73,186
15	0,280	8,022	0,089	0,178	1	8,200	7,380	73,799
20	0,289	8,310	0,092	0,181	1	8,491	7,642	76,422
25	0,289	8,310	0,092	0,185	1	8,495	7,645	76,451
30	0,291	8,374	0,093	0,185	1	8,559	7,703	77,033

Replikasi 3

t (detik)	abs	c terukur (mg/L)	koreksi	total koreksi	fp	c sebenarnya (mg/L)	kadar obat terdisolusi	% terdisolusi
0,25	0,245	6,904	0	0	1	6,904	6,214	62,137
0,5	0,250	7,064	0,078	0,078	1	7,142	6,428	64,281
0,75	0,253	7,160	0,080	0,158	1	7,318	6,586	65,860
1	0,264	7,511	0,083	0,163	1	7,674	6,907	69,068
5	0,265	7,543	0,084	0,167	1	7,710	6,939	69,394
10	0,277	7,927	0,088	0,172	1	8,098	7,289	72,886
15	0,285	8,182	0,091	0,179	1	8,361	7,525	75,250
20	0,288	8,278	0,092	0,183	1	8,461	7,615	76,148
25	0,290	8,342	0,093	0,185	1	8,527	7,674	76,739
30	0,297	8,565	0,095	0,188	1	8,753	7,878	78,780

DE30

t (detik)	Replikasi			Rata – rata	AUC
	I	II	III		
0,25	60,987	60,987	62,137	61,370	7,671
0,5	64,281	63,409	64,281	63,990	15,670
0,75	67,023	64,978	65,860	65,954	16,243
1	67,627	66,442	69,068	67,712	16,708
5	68,796	70,237	69,394	69,476	274,376
10	70,553	73,186	72,886	72,208	354,210
15	72,608	73,799	75,250	73,886	365,235
20	73,502	76,422	76,148	75,357	373,108
25	76,128	76,451	76,739	76,439	379,492
30	79,065	77,033	78,780	78,293	386,830
AUC total					2189,543
luas area					3000
DE30					72,985

Lampiran 17. Analisa t-test formula optimum

A. Uji homogenitas

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		kekerasan	kerapuhan	disolusi	waktu hancur in vitro	waktu pambasahan
N		3	3	3	3	3
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	3.8667	.7267	72.9783	10.6367	9.8200
	Std. Deviation	.11547	.00577	.00764	.70946	.23896
Most Extreme Differences	Absolute	.385	.385	.253	.241	.250
	Positive	.385	.282	.196	.193	.195
	Negative	-.282	-.385	-.253	-.241	-.250
Kolmogorov-Smirnov Z		.667	.667	.438	.418	.432
Asymp. Sig. (2-tailed)		.766	.766	.991	.995	.992

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

B. One sample t-test

1. Kekerasan

One-Sample Test

	Test Value = 3.83					
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
kekerasan	.550	2	.638	.03667	-.2502	.3235

2. Kerapuhan

One-Sample Test

	Test Value = 0.87					
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
kerapuhan	-43.000	2	.001	-.14333	-.1577	-.1290

3. Waktu hancur in vitro

One-Sample Test

	Test Value = 8.90					
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
waktu hancur in vitro	4.240	2	.051	1.73667	-.0257	3.4991

4. Waktu pembasahan

One-Sample Test

	Test Value = 12.74					
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
waktu pembasahan	-21.165	2	.002	-2.92000	-3.5136	-2.3264

5. Disolusi

One-Sample Test

	Test Value = 61.95					
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
disolusi	2500.991	2	.000	11.02833	11.0094	11.0473

Lampiran 18. foto alat



Neraca analitik



Hardness tester



Dissolution tester



Spektrofotometer UV – Vis



Disintegration tester