

**PENINGKATAN LAJU DISOLUSI PIROKSIKAM DENGAN
METODE CAMPURAN INTERAKTIF MENGGUNAKAN
LAKTOSA SEBAGAI PEMBAWA LARUT AIR DAN VIVASOL
SEBAGAI SUPERDISINTEGRAN**



YASINTA NINGSIH WAJU

2443010061

**PROGRAM STUDI S1
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS KATOLIK WIDYA MANDALA SURABAYA**

2014

**PENINGKATAN LAJU DISOLUSI PIROKSIKAM DENGAN
METODE CAMPURAN INTERAKTIF MENGGUNAKAN
LAKTOSA SEBAGAI PEMBAWA LARUT AIR DAN VIVASOL
SEBAGAI SUPERDISINTEGRAN**

SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi sebagian persyaratan
memperoleh gelar Sarjana Farmasi Program Studi S1
di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya

OLEH:

YASINTA NINGSIH WAJU

2443010061

Telah disetujui pada tanggal 15 Januari 2014 dan dinyatakan **LULUS**

Pembimbing I,



Dr. Lannie Hadisoewignya, M.Si., Apt
NIK. 241.01.0501

Pembimbing II,



Senny Y. Esar, S.Si., M.Si., Apt
NIK. 241.01.0520

Mengetahui,
Ketua Penguji



Drs. Teguh Widodo, M.Si., Apt.
NIK. 241.00.0431

**LEMBAR PERSETUJUAN
PUBLIKASI KARYA ILMIAH**

Demi perkembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui skripsi/karya ilmiah saya, dengan judul : **Peningkatan Laju Disolusi Piroksikam dengan Metode Campuran Interaktif Menggunakan Laktosa sebagai Pembawa Larut Air dan Vivasol sebagai Superdisintegran** untuk dipublikasikan atau ditampilkan di internet atau media lain yaitu *Digital Library* Perpustakaan Unika Widya Mandala Surabaya untuk kepentingan akademik sebatas sesuai dengan Undang-Undang Hak Cipta.

Demikian pernyataan persetujuan publikasi karya ilmiah ini saya buat dengan sebenarnya.

Surabaya, 15 Januari 2014



Yasinta Ningsih Waju

2443010061

Saya menyatakan dengan sesungguhnya bahwa hasil tugas akhir ini adalah benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri. Apabila di kemudian hari diketahui bahwa skripsi ini merupakan hasil plagiarisme, maka saya bersedia menerima sanksi berupa pembatalan kelulusan dan atau pencabutan gelar yang saya peroleh.

Surabaya, 15 Januari 2014



Yasinta Ningsih Waju

24443010061

ABSTRAK

PENINGKATAN LAJU DISOLUSI PIROKSIKAM DENGAN METODE CAMPURAN INTERAKTIF MENGGUNAKAN LAKTOSA SEBAGAI PEMBAWA LARUT AIR DAN VIVASOL SEBAGAI SUPERDISINTEGRAN

Yasinta Ningsih Waju
2443010061

Hampir 40% obat yang ditemukan adalah obat dengan kelarutan buruk dalam air, sehingga dapat mempengaruhi bioavailabilitas obat, contohnya adalah Piroksikam. Campuran interaktif adalah suatu metode untuk meningkatkan laju disolusi obat dan dapat digunakan untuk obat dengan dosis rendah, serta homogenitas selama proses dapat ditingkatkan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh jumlah laktosa sebagai pembawa larut air dan jumlah Vivasol sebagai superdisintegran serta interaksi keduanya terhadap mutu fisik granul pembawa, serta rancangan komposisi formula optimum campuran interaktif yang menggunakan laktosa dan vivasol terhadap peningkatan laju disolusi piroksikam. Penelitian ini menggunakan metode *Faktorial Design* dengan dilakukan optimasi terhadap dua faktor yaitu jumlah laktosa sebagai pembawa larut air dan jumlah vivasol sebagai superdisintegran dengan menggunakan program *Design Expert* terhadap respon sudut diam, *Hausner ratio*, *Carr's Index*, dan ukuran partikel. Formula optimum dapat diperoleh dengan menggunakan laktosa 7,5 g dan vivasol 136,5 g, yang akan memberikan hasil secara teoritis sudut diam 29,64°; *Hausner ratio* 1,2033; *Carr's Index* 16,96 %; dan ukuran partikel 208,513 μm . Campuran interaktif dengan granul pembawa dapat meningkatkan laju disolusi piroksikam dan meningkatkan homogenitas campuran interaktif.

Kata kunci : Piroksikam, Campuran Interaktif, Disolusi, Laktosa, Vivasol

ABSTRACT

DISSOLUTION RATE ENHANCEMENT OF PIROXICAM USING INTERACTIVE MIXTURE OF LACTOSE AS A WATER SOLUBLE CARRIER AND VIVASOL AS A SUPERDISINTEGRANT

Yasinta Ningsih Waju
2443010061

Nearly 40 % of the drugs were found was a poorly drug solubility in water so it can affect the bioavaibilitas of drug, for example is piroxicam. Interactive mixture is a method that can be used to improve the dissolution rate of the drug and can be used for drugs with a low dose, and homogeneity during the process can be improved. The purpose of this study was to determine the effect of amount of lactose as a water soluble carrier and the amount of vivasol as a superdisintegrant as well as their interaction to the physical properties of the carrier granule, and the design of the composition optimum formula that use lactose and vivasol to increase dissolution rate of piroxicam. This study used a factorial design to the optimization of two factors are the amount of lactose as a water soluble carrier and amount of vivasol as a superdisintegrant, using Design Expert program on the response of angle of repose, Hausner ratio, Carr's index, and particle size. The optimum formula can be obtained by using lactose 7.5 g and vivasol 136.5 g, which will provide theoretical result of angle of repose 29.64°; Hausner Ratio 1.2033; Carr's Index 16.96%; and particle size 208.513µm. An interactive mixture with carrier granule can improve the dissolution rate of piroxicam and increase the homogeneity of interactive mixture.

Key words : Piroxicam, Interactive mixture, Dissolution, Lactose, Vivasol

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur saya haturkan kepada Tuhan Yang Maha Esa, karena berkat bimbingan dan bantuan-Nya penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan judul : **Peningatan Laju Disolusi Piroksikam dengan Metode Campuran Interaktif Menggunakan Laktosa sebagai Pembawa Larut Air dan Vivasol sebagai Superdisintegran** tepat waktu. Penelitian ini merupakan salah satu persyaratan kelulusan untuk mendapatkan gelar Sarjana Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.

Menyadari bahwa tanpa bantuan berbagai pihak, saya tidak bisa menyelesaikan skripsi ini tepat waktu, maka saya ingin mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada Yang Terhormat :

1. Ibu Lannie Hadisoewignyo, S.Si., M.Si., Apt. selaku dosen pembimbing I yang telah banyak membantu membimbing dan memberikan motivasi dan semangat dalam menyelesaikan skripsi ini.
2. Ibu Senny Y. Esar, S.Si., M.Si., Apt. selaku dosen pembimbing II yang telah membimbing selama penyelesaian skripsi ini.
3. Bapak Drs. Teguh Widodo, M.Si., Apt. selaku dosen penguji yang telah memberikan masukan dalam menyelesaikan skripsi ini.
4. Bapak Henry Kurnia Setiawan, M.Si., Apt. selaku dosen penguji yang telah memberikan masukan dalam menyelesaikan skripsi ini.
5. Bapak Kuncoro Foe, Ph.D., G.Dip.Sc., Drs., Apt. selaku rektor Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.
6. Ibu Martha Ervina, S.Si., M.Si., Apt. selaku dekan Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.
7. Kedua orang tua tercinta yaitu bapak Bonefasius Jackson Waju dan ibu Maria Magdalena Ai Ceng yang telah memberikan semangat dan doa serta dukungan selama penyelesaian skripsi ini.

8. Keempat saudara tersayang Charly Waju, Yun Waju, Chandra Waju dan Hesty Waju yang telah memberikan semangat serta dukungan selama penyelesaian skripsi ini.
9. Kepada laboran Pak Samsul yang telah sangat banyak membantu dalam menyelesaikan skripsi ini.
10. Kepada Laboran Mas Anto yang selalu siap sedia untuk print naskah proposal dan skripsi.
11. Kepada teman-teman seperjuangan Leony Yuliati Hartawan, Cindy Duanti, dan Stevanus William yang selalu bersama-sama dalam suka dan duka saat menyelesaikan skripsi ini.
12. Kepada sahabat-sahabat terbaik Sari Safitri, Melody Noviana, Ie Jenifer Sutanto, yang selalu membantu memberikan semangat dan selalu mendengar suka duka saya selama menyelesaikan skripsi ini.
13. Kepada berbagai pihak yang telah memberikan semangat, dukungan, bantuan moril maupun material dalam menyelesaikan skripsi ini.

Semoga segala bantuan dan dukungan yang telah diberikan mendapat balasan dari Tuhan Yang Maha Esa. Menyadari akan kekurangan dalam skripsi ini, penulis sangat mengharapkan kritik dan saran yang membangun. Akhir kata semoga skripsi ini berguna bagi semua pihak.

Penulis,

Surabaya, Desember 2013

DAFTAR ISI

| | Halaman |
|--|---------|
| ABSTRAK | i |
| <i>ABSTRACT</i> | ii |
| KATA PENGANTAR | iii |
| DAFTAR ISI | v |
| DAFTAR LAMPIRAN | x |
| DAFTAR TABEL | xi |
| DAFTAR GAMBAR | xiii |
| BAB | |
| 1 PENDAHULUAN | 1 |
| 2 TINJAUAN PUSTAKA | 5 |
| 2.1 Tinjauan tentang Campuran Interaktif | 5 |
| 2.2 Metode Pembuatan Campuran Interaktif | 5 |
| 2.2.1. Pencampuran kering | 5 |
| 2.2.2. Triboelektrifikasi..... | 6 |
| 2.2.3. Penggilingan | 6 |
| 2.2.4. Adhesi | 6 |
| 2.2.5. Coating | 6 |
| 2.2.6. Fluidisasi | 6 |
| 2.3 Proses dalam Pembuatan Campuran Interaktif | 7 |
| 2.4 Faktor yang Mempengaruhi Sifat Fisik dan Homogenitas Campuran Interaktif | 8 |
| 2.4.1. Ukuran partikel | 8 |
| 2.4.2. Bentuk partikel..... | 8 |
| 2.4.3. Tarik menarik partikel | 9 |

| | Halaman |
|--|---------|
| 2.4.4. Kristalinitas..... | 9 |
| 2.4.5. Sifat permukaan | 9 |
| 2.4.6. Kelembaban | 9 |
| 2.4.7. Jumlah bahan | 10 |
| 2.4.8. Penambahan komponen lain | 10 |
| 2.4.9. Waktu pencampuran..... | 10 |
| 2.4.10. Penanganan campuran interaktif | 10 |
| 2.5 Superdisintegan | 11 |
| 2.5.1. Pembengkakan (swelling)..... | 11 |
| 2.5.2. Aksi porositas dan kapiler (wicking)..... | 11 |
| 2.5.3. Gaya tolak-menolak partikel..... | 12 |
| 2.5.4. Deformasi | 12 |
| 2.5.5. Reaksi enzimatik..... | 13 |
| 2.6 Surfaktan | 14 |
| 2.7 Tinjauan tentang Bahan yang digunakan | 15 |
| 2.7.1. Piroksikam..... | 15 |
| 2.7.2. Vivasol | 17 |
| 2.7.3. Laktosa monohidrat..... | 17 |
| 2.7.4. Sodium lauryl sulfate..... | 18 |
| 2.7.5. Polyvinylpyrrolidone K-30 (PVP K-30)..... | 19 |
| 2.8 Karakterisasi | 20 |
| 2.8.1. Disolusi..... | 20 |
| 2.8.2. Efisiensi Disolusi | 22 |
| 2.8.3. Pengujian granul pembawa | 22 |
| 2.8.4. Sieving..... | 25 |
| 2.8.5. Desain faktorial..... | 26 |

| | Halaman |
|---|---------|
| 2.9 Penelitian Terdahulu | 28 |
| 3 METODE PENELITIAN | 31 |
| 3.1 Alat dan Bahan Penelitian | 31 |
| 3.1.1. Alat..... | 31 |
| 3.1.2. Bahan | 31 |
| 3.2 Tahapan Penelitian | 31 |
| 3.2.1. Rancangan penelitian | 31 |
| 3.2.2. Pembuatan media disolusi | 32 |
| 3.3 Pembuatan Granul Pembawa | 32 |
| 3.4 Evaluasi Granul Pembawa | 33 |
| 3.4.1. Sudut diam (derajat)..... | 33 |
| 3.4.2. Indeks kompresibilitas / Carr's Index (%)..... | 34 |
| 3.4.3. Hausner ratio | 35 |
| 3.4.4. Ukuran partikel menggunakan pengayak bertingkat (sieving)..... | 35 |
| 3.5 Pembuatan Campuran Interaktif Piroksikam | 35 |
| 3.6 Studi Scanning Electron Microscopy (SEM) | 36 |
| 3.7 Pembuatan Kurva Baku Piroksikam | 36 |
| 3.7.1. Pembuatan larutan baku induk..... | 36 |
| 3.7.2. Pembuatan larutan baku piroksikam | 36 |
| 3.7.3. Penentuan panjang gelombang maksimum..... | 37 |
| 3.7.4. Pembuatan kurva baku..... | 37 |
| 3.8 Validasi Metode Penetapan Kadar Piroksikam | 37 |
| 3.8.1. Linearitas..... | 37 |
| 3.8.2. Akurasi..... | 38 |
| 3.8.3. Presisi..... | 39 |

| | Halaman |
|------|---|
| 3.9 | Penetapan Kadar Campuran Interaktif Piroksikam.... 39 |
| 3.10 | Validasi Metode Uji Disolusi 40 |
| | 3.10.1. Akurasi..... 40 |
| | 3.10.2. Presisi 40 |
| 3.11 | Uji Disolusi 41 |
| 3.12 | Pelepasan Obat 41 |
| 3.13 | Analisis Data 41 |
| 3.14 | Skema kerja 43 |
| 4 | HASIL PERCOBAAN DAN BAHASAN 44 |
| 4.1 | Hasil Penentuan Panjang Gelombang Serapan Maksimum 44 |
| 4.2 | Hasil Scan Blangko dalam Larutan HCl 0,1 M 44 |
| 4.3 | Hasil Uji Linieritas Larutan Piroksikam dalam HCl 0,1 M 45 |
| 4.4 | Hasil Uji Mutu Fisik Granul Pembawa 46 |
| 4.5 | Optimasi Granul Pembawa dengan Metode Factorial Design..... 48 |
| 4.6 | Hasil Optimasi Granul Pembawa dengan Menggunakan Program Design Expert 48 |
| | 4.6.1. Sudut Diam..... 48 |
| | 4.6.2. Carr's Index..... 49 |
| | 4.6.3. Hausner Ratio 51 |
| | 4.6.4. Ukuran Partikel..... 51 |
| 4.7 | Perbandingan Hasil Percobaan dan Teoritis dari Design Expert 55 |
| 4.8 | Hasil Oneway ANOVA Terhadap Mutu Fisik Granul Pembawa 56 |
| | 4.8.1. Sudut Diam..... 56 |

| | Halaman |
|---|---------|
| 4.8.2. Carr's Index..... | 56 |
| 4.8.3. Hausner Ratio..... | 56 |
| 4.8.4. Ukuran Partikel..... | 57 |
| 4.9 Hasil Uji Mutu Granul Pembawa Formula Optimum | 57 |
| 4.10 Hasil Foto SEM | 58 |
| 4.11 Validasi Penetapan Kadar | 59 |
| 4.11.1. Hasil Uji Akurasi dan Presisi Piroksikam dalam HCl 0,1 M..... | 59 |
| 4.11.2. Hasil Uji Penetapan Kadar dan Homogenitas Piroksikam dalam Campuran Interaktif dengan Granul Pembawa..... | 60 |
| 4.11.3. Hasil Uji Penetapan Kadar dan Homogenitas Piroksikam dalam Campuran Interaktif Tanpa Granul Pembawa..... | 61 |
| 4.11.4. Hasil Uji Penetapan Kadar Piroksikam dalam Kapsul Konvensional | 62 |
| 4.12 Hasil Uji Disolusi | 63 |
| 4.12.1. Hasil Uji Akurasi dan Presisi Piroksikam dalam HCl 0,1 M..... | 63 |
| 4.12.2. Hasil Disolusi | 64 |
| 4.12.3. Efisiensi Disolusi..... | 65 |
| 5 KESIMPULAN DAN SARAN | 67 |
| 5.1 Kesimpulan | 67 |
| 5.2 Saran | 67 |
| DAFTAR PUSTAKA | 68 |
| LAMPIRAN | 72 |

DAFTAR LAMPIRAN

| Lampiran | Halaman |
|---|---------|
| A Hasil Uji Mutu Fisik Granul Pembawa | 72 |
| B Hasil Penetapan Kadar dan Disolusi | 78 |
| C Cara Perhitungan | 83 |
| D Hasil Uji Statistik | 87 |
| E Gambar dan Tabel | 92 |

DAFTAR TABEL

| Tabel | Halaman |
|---|---------|
| 2.1 Hubungan antara sifat alir dan sudut diam, <i>Carr's Index</i> , dan <i>Hausner ratio</i> | 24 |
| 2.2 Desain faktorial 2^2 | 27 |
| 2.3 Formula campuran interaktif piroksikam..... | 28 |
| 3.1 Komposisi vivasol dan laktosa berdasarkan desain faktorial 2^2 | 33 |
| 3.2 Komposisi granul pembawa | 33 |
| 3.3 Larutan baku kerja piroksikam | 37 |
| 3.4 Kriteria penerimaan pada akurasi | 38 |
| 3.5 Uji akurasi pada penetapan kadar piroksikam | 38 |
| 3.6 Uji akurasi pada disolusi | 40 |
| 4.1 Uji linieritas larutan piroksikam dalam HCl 0,1 M yang diamati pada panjang gelombang 242 nm..... | 45 |
| 4.2 Hasil uji mutu fisik granul pembawa | 46 |
| 4.3 Rangkuman data hasil percobaan dalam <i>design expert</i> | 48 |
| 4.4 Persyaratan yang ditentukan untuk mendapatkan area optimum | 53 |
| 4.5 Hasil solusi granul pembawa optimum dengan <i>design expert</i> | 54 |
| 4.6 Perbandingan antara hasil percobaan dan hasil teoritis | 55 |
| 4.7 Hasil uji mutu fisik granul pembawa formula optimum | 57 |
| 4.8 Hasil uji akurasi dan presisi piroksikam dalam HCl 0,1M... | 59 |
| 4.9 Hasil uji penetapan kadar piroksikam dalam campuran interaktif dengan granul pembawa | 60 |
| 4.10 Hasil uji penetapan kadar piroksikam dalam campuran interaktif tanpa granul pembawa | 61 |

| Tabel | Halaman |
|---|---------|
| 4.11 Hasil uji penetapan kadar piroksikam dalam kapsul konvensional | 62 |
| 4.12 Hasil uji akurasi dan presisi disolusi campuran interaktif piroksikam dalam HCl 0,1M | 63 |
| 4.13 Persen jumlah piroksikam yang terlepas | 64 |
| 4.14 Rata-rata persen efisiensi disolusi | 66 |

DAFTAR GAMBAR

| Gambar | Halaman |
|--|---------|
| 2.1 Beberapa tahap proses campuran interaktif | 8 |
| 2.2 Mekanisme kerja <i>wicking</i> dan <i>swelling</i> | 12 |
| 2.3 Mekanisme deformasi dan tolak-menolak | 13 |
| 2.4 Mekanisme disintegrasi | 13 |
| 2.5 Struktur kimia piroksikam | 15 |
| 2.6 Struktur dasar <i>Croscarmellose sodium</i> | 17 |
| 2.7 Struktur laktosa monohidrat | 18 |
| 2.8 Struktur natrium lauril sulfat | 18 |
| 2.9 Struktur Polyvinylpyrrolidone | 19 |
| 2.10 Model lapisan difusi | 20 |
| 2.11 Model barier antarmuka | 20 |
| 2.12 Model Danckwerts | 21 |
| 2.13 Profil disolusi menurut Khan dan Rhodes | 22 |
| 2.14 Sudut diam | 23 |
| 4.1 Spektrum serapan piroksikam dalam HCl 0,1 M..... | 44 |
| 4.2 Kurva hubungan korelasi antara kosentrasi dengan absorbansi piroksikam dalam HCl 0,1 M pada panjang gelombang 242 nm | 46 |
| 4.3 <i>Contour plot</i> sudut diam granul pembawa | 49 |
| 4.4 <i>Contour plot Carr's Index</i> granul pembawa | 50 |
| 4.5 <i>Contour plot Hausner Ratio</i> granul pembawa | 51 |
| 4.6 <i>Contour plot</i> ukuran partikel granul pembawa | 52 |
| 4.7 <i>Superimposed Contour plot</i> granul pembawa | 53 |
| 4.8 Foto SEM campuran interaktif piroksikam | 58 |

| Gambar | Halaman |
|---------------------------------------|---------|
| 4.9 Profil pelepasan piroksikam | 65 |