



**DISERTASI**


**OPTIMASI FORMULA NANOPARTIKEL PIROKSIKAM DENGAN  
METODE *EVAPORATIVE ANTISOLVENT PRECIPITATION***

dipersiapkan dan disusun oleh

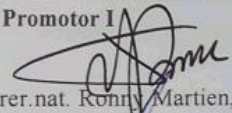
**Tuti Sri Suhesti**  
**2012/338530/SFA/00070**

telah dipertahankan di depan Tim Penguji pada tanggal 11 Januari 2018


**Promotor**

  
Prof. Dr. A. Fudholi, DEA., Apt.

**Ko Promotor I**

  
Dr. rer. nat. Ronny Martien, M.Si.

**Ko Promotor II**


  
Prof. Dr. Sudibyo Martono, M.S., Apt

**Mengetahui:**

Fakultas Farmasi

Universitas Gadjah Mada

Dekan,

  
Prof. Agung Endro Nugroho, M.Si., Ph.D., Apt.

**Tim Penguji:**

**Ketua:** Prof. Dr. Abdul Rohman, S.F., M.Si., Apt

**Anggota:**

1. Prof. Dr. Achmad Fudholi, DEA., Apt.

2. Dr. rer. nat. Ronny Martien, M.Si.

3. Prof. Dr. Sudibyo Martono, M.S., Apt

4. Prof. Dr. Widji Soeratri, DEA., Apt

5. Prof. Dr. Lukman Hakim, M.Sc., Apt

6. Prof. Dr. Marchaban, DESS., Apt

7. Prof. Dr. A. Kharis Nugroho M.Si. Apt

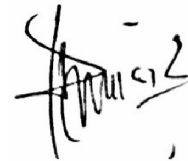
8. Dr. RR. Endang Lukitaningsih, M.Si., Apt

  
1. ....  
  
2. ....  
3. ....  
4. ....  
5. ....  
6. ....  
7. ....  
8. ....

## PERNYATAAN

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

Yogyakarta, Oktober 2017



Tuti Sri Suhesti

**Kudedikasikan disertasi ini untuk orangtuaku, suamiku, kakak dan adik-adikku, keluarga besarku, almamater, agama serta bangsaku**

*“Adakah sama orang-orang yang mengetahui dengan orang-orang yang tidak mengetahui?  
Sesungguhnya orang yang berakallah yang dapat menerima pelajaran.” (QS. Az-Zumar: 9)*

*“Orang besar tidak sekedar menatap dan mengagumi bintang di langit, tetapi akan  
senantiasa berusaha untuk meraihnya dan mencapainya.”*

*“Apa yang akan ada dalam dirimu di masa depan adalah apa yang engkau pikirkan, engkau  
lakukan, engkau cita-citakan dan engkau usahakan.”*

*“Mereka yang tekun bekerja tidak pernah kecewa,  
sebab semua tercapai dengan kegigihan dan kerja keras.”*

**Semoga Allah SWT mengkaruniakan ilmu yang bermanfaat dan  
memberikan keberkahan bagi semua**

## KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrahim, puji syukur kami panjatkan kehadirat Allah SWT yang atas izin dan berkah-Nya penelitian disertasi yang berjudul “**Optimasi Formula Nanopartikel Piroksikam dengan Metode *Evaporative Antisolvent Precipitation***” dapat diselesaikan. Disertasi ini disusun untuk memenuhi sebagian persyaratan memperoleh gelar Doktor (Dr.) pada Program Pascasarjana Studi Ilmu Farmasi S3 Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada.

Disertasi ini dapat penulis selesaikan atas bimbingan dan arahan dari tim Pembimbing sebagai berikut: Prof. Dr. Achmad Fudholi, DEA., Apt., selaku promotor, Dr. rer. nat. Ronny Martien, M.Si. selaku ko-promotor ke-1 dan Prof. Dr. Sudibyo Martono, M.S., Apt selaku ko-promotor ke-2. Ungkapan terimakasih penulis sampaikan atas curahan pikiran dan sarannya hingga penelitian ini dapat diselesaikan. Semoga Allah SWT memberi balasan yang lebih baik.

Pada kesempatan ini, penulis juga ingin menyampaikan ucapan terimakasih yang sebesar-besarnya kepada semua pihak yang telah memberikan bantuan dalam penyelesaian penelitian dan pendidikan program Doktor, yaitu:

1. Dirjen DIKTI atas pemberian beasiswa BPPS sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan pendidikan program Doktor.
2. Rektor, Direktur Sekolah Pascasarjana, Dekan dan Pengelola Program Studi Ilmu Farmasi S3, Fakultas Farmasi Universitas Gadjah

Mada Yogyakarta, yang telah memberikan kesempatan mengikuti pendidikan di Universitas Gadjah Mada.

3. Rektor dan Dekan Fakultas Ilmu-Ilmu Kesehatan Universitas Jenderal Soedirman (UNSOED), atas izin yang diberikan kepada penulis untuk melaksanakan pendidikan.
4. Prof. Dr. Abdul Rohman, S.F., M.Si., Apt, Prof. Dr. Widji Soeratri, DEA., Apt., Prof. Dr. Lukman Hakim, M.Sc., Apt., Prof. Dr. Marchaban, DESS, Apt, Prof. Dr. A. Kharis Nugroho M.Si., Apt, Dr. RR. Endang Lukitaningsih, M.Si., Apt sebagai tim penguji disertasi yang telah memberikan saran, bimbingan dan masukan-masukan positif yang sangat bermanfaat dalam penyempurnaan naskah disertasi ini.
5. Staf Pengajar Fakultas Farmasi UGM yang telah memberikan bekal dan wawasan keilmuan farmasi bagi penulis.
6. PT. Indo Farma atas bantuan bahan-bahan untuk penelitian.
7. Rekan-rekan sejawat Dosen Jurusan Farmasi UNSOED atas bantuan dan kerjasamanya.
8. Ibu, suami dan anak-anakku tercinta atas doa, kebersamaan, dukungan, semangat dan motivasinya sehingga penulis dapat menyelesaikan pendisipan S3.
9. Keluarga besar yang senantiasa memberikan dukungan dan motivasinya selama penulis menyelesaikan pendidikan S3.
10. Segenap laboran Teknologi Farmasi UGM, Laboratorium Terpadu

UNSOED, Laboratorium Analisis UII Yogyakarta, Laboratorium Farmakologi dan Toksikologi UGM atas bantuan untuk menyelesaikan penelitian ini.

11. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu-persatu yang telah membantu penyelesaian penelitian ini.

Semoga Allah SWT memberikan balasan yang lebih baik.

Penulis menyadari bahwa disertasi ini masih jauh dari sempurna sehingga kritik dan saran dari semua pihak sangat diharapkan guna kesempurnaan disertasi ini. Semoga penelitian ini dapat memberi sumbangan informasi ilmiah yang bermanfaat bagi kepentingan masyarakat dan bagi perkembangan ilmu farmasi dimasa yang akan datang.

Yogyakarta, Oktober 2017

Penulis

## DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL .....	i
HALAMAN PENGESAHAN .....	ii
HALAMAN PERNYATAAN .....	iii
HALAMAN PERSEMBAHAN .....	iv
KATA PENGANTAR .....	v
DAFTAR ISI .....	viii
DAFTAR TABEL .....	xv
DAFTAR GAMBAR .....	xviii
DAFTAR LAMPIRAN .....	xx
DAFTAR ARTI SINGKATAN .....	xxii
INTISARI .....	xxiv
<i>ABSTRACT</i> .....	xxv
BAB I PENDAHULUAN .....	1
A. Latar Belakang .....	1
B. Perumusan Masalah .....	6
C. Keaslian Penelitian .....	6
D. Manfaat Penelitian .....	9
E. Tujuan Penelitian .....	10
1. Tujuan Umum .....	10

2. Tujuan Khusus .....	10
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA .....</b>	<b>11</b>
A. Nano Partikel .....	11
B. <i>Biopharmaceutical Classification System (BCS)</i> .....	14
1. <i>In vitro in vivo correlation (IVIVC)</i> .....	14
2. Formulasi untuk Obat-obat Kelas II BCS .....	16
C. Teknik Penyiapan Nanopartikel .....	17
D. Optimasi Formula Sediaan Farmasi .....	21
1. Teknik Optimasi .....	21
2. <i>Simplex Lattice Design (SLD)</i> .....	23
E. Disolusi Obat .....	26
1. Disolusi .....	26
2. Kinetika Disolusi Obat .....	34
F. Pemodelan Disolusi menggunakan program <i>DDSolver</i> .....	37
G. Tinjauan Bahan .....	38
1. Piroksikam .....	38
2. PVP ( <i>Polyvinil pyrolidon</i> ) .....	41
3. Kitosan .....	42
4. <i>Sodium Tripolyphosphate (STPP)</i> .....	44
H. Validasi Metode Analisis .....	45
1. Ketepatan ( <i>Accuracy</i> ) .....	45
2. Ketelitian ( <i>precission</i> ) .....	46
3. Selektivitas ( <i>selectivity</i> ) .....	46



4. Linearitas .....	47
5. Batas Deteksi dan Batas Kuantitasi .....	48
I. Analisis Nanopartikel .....	48
1. Morfologi Partikel .....	48
2. Spektrum Infra Merah .....	49
3. Difraksi Sinar X .....	50
4. Analisis <i>Thermal</i> .....	50
J. Landasan Teori .....	51
K. Hipotesis .....	54
BAB III CARA PENELITIAN .....	55
A. Variabel Penelitian .....	55
B. Desain Penelitian .....	56
C. Jalannya Penelitian .....	56
1. Bahan dan Alat yang digunakan .....	58
2. Jalannya Penelitian .....	59
a. Tahap I. Optimasi Formula Nanopartikel .....	59
Piroksikam .....	
1). Studi kelarutan piroksikam .....	59
2). Penetapan kadar piroksikam .....	60
3). Studi optimasi formula nanopartikel .....	61
b. Tahap II. Uji <i>in vitro</i> Nanopiroksikam Formula .....	65
Optimum .....	

1). Preparasi Nanopiroksikam .....	65
2). Evaluasi Sifat Fisika Kimia Nanopiroksikam .....	66
3). Uji Disolusi .....	67
4). Evaluasi dan analisis data disolusi .....	68
a). Profil Disolusi .....	68
b). Pemodelan <i>curve fitting</i> .....	68
c). Penentuan model disolusi .....	68
c. Tahap III. Uji <i>in vivo</i> Nanopiroksikam Formula	69
Optimum .....	
1). Persiapan subyek uji bioavailabilitas piroksikam	69
a). Pengajuan ijin kelaikan etik .....	69
b). Persiapan hewan uji .....	69
c). Perlakuan hewan uji .....	70
d). Pengambilan sampel darah .....	70
e). Pemusnahan hewan uji .....	71
2). Persiapan Metode Analisis KCKT .....	71
a). Penentuan panjang gelombang Prx .....	72
b). Pembuatan fase gerak KCKT.....	72
c). Kondisi sistem KCKT .....	73
d). Penyiapan plasma .....	73

e). Pembuatan larutan baku piroksikam .....	73
f). Pembuatan larutan baku dalam meloksikam .....	73
g). Ekstraksi larutan sampel plasma .....	74
g). Injeksi sampel ke sistem KCKT .....	74
h). Uji kesesuaian sistem .....	74
3). Validasi metode analisis KCKT .....	7
a). Selektivitas .....	74
b). Linearitas .....	75
c). Ketepatan .....	76
d). Ketelitian ( <i>precision</i> ) .....	76
e). LLOQ .....	76
f). Uji stabilitas <i>intra</i> dan <i>interday</i> .....	77

4). Uji bioavailabilitas .....	77
5). Evaluasi dan Analisis data farmakokinetik .....	77
a). Penentuan Validitas Metode Analisis .....	78
b). Uji Bioavailabilitas .....	78
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN.....	79
A. Percobaan Pendahuluan .....	79
1. Penentuan Panjang Gelombang Maksimum .....	79
2. Kurva Baku Piroksikam .....	80
3. Penentuan Kelarutan Piroksikam .....	82
B. Optimasi Formula Nanopiroksikam .....	83
1. Preparasi Formula Nanopiroksikam dan Desain Penelitian .....	83
2. Penentuan Formula Optimum Nanopiroksikam.....	85
a. <i>Counterplot</i> Rata-rata Ukuran Partikel .....	86
b. <i>Counterplot Polidispersity Index (IPD)</i> .....	88
c. <i>Counterplot Zeta Potensial (ZP)</i> .....	91
d. <i>Counterplot Entrapment Efficiency (%EE)</i> .....	93
3. Penentuan <i>superimposed</i> Nanopiroksikam.....	95
4. Verifikasi Formula Optimum .....	99
C. Karakterisasi Nanopiroksikam .....	101

1. Ukuran Partikel, Polydispersity Index (IPD), Zeta Potensial dan %EE .....	101
2. Studi Kelarutan .....	106
3. Analisis Spektroskopi FTIR .....	108
4. <i>X-ray Diffraction Studies</i> .....	110
5. <i>Differential Scanning Calorimetry</i> .....	112
D. Studi Disolusi <i>in vitro</i> Piroksikam .....	113
1. <i>Scanning</i> panjang Gelombang Maksimum Piroksikam dalam Air .....	114
2. Kurva Baku Piroksikam $\lambda_{max}$ 352 nm .....	115
3. Validasi Metode Spektrofotometri .....	116
a. Linearitas Kurva Baku .....	116
b. Uji Ketelitian ( <i>Precision</i> ) .....	116
c. Akurasi .....	117
d. Hasil Uji LOD dan LOQ .....	118
4. Profil Disolusi Piroksikam .....	119
E. <i>DDSolver Analysis</i> .....	121
1. <i>Invitro Dissolution Profil Comparison</i> .....	122
2 Analisis faktor Perbedaan <i>Difference</i> (f1) dan Kesamaan <i>Similarity</i> (f2) .....	123
3 Analisis Mekanisme Disolusi Piroksikam .....	124
a. Analisis Mekanisme Disolusi Piroksikam secara Visual (GOF) .....	125
b. Analisis Parameter Statistik .....	130

c. Model Disolusi Menurut Persamaan Weibul .....	133
F. Studi <i>in vivo</i> Piroksikam .....	136
1. Hasil Optimasi Kondisi KCKT .....	137
a. Penentuan waktu retensi piroksikam dan baku dalam meloksikam .....	137
b. Kesesuaian Sistem KCKT .....	138
2. Validasi metode analisis piroksikam dalam plasma .....	138
1). Uji Spesifikasi.....	139
2). Uji LLOQ.....	140
3). Uji Linearitas.....	141
4). Uji Ketelitian dan Ketepatan.....	144
5). Pengujian stabilitas .....	146
3. Penentuan parameter farmakokinetik .....	148
1). Bioavailabilitas Relatif Sediaan Piroksikam .....	148
2). Analisis Hasil Uji Bioavailabilitas Piroksikam .....	154
3). Analisis farmakokinetik dengan <i>PKSolver</i> .....	155
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN .....	158
A. Kesimpulan .....	158
B. Saran .....	159
RINGKASAN .....	160
DAFTAR PUSTAKA .....	163
	174

LAMPIRAN .....	
NASKAH PUBLIKASI .....	201

## DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Persamaan model-model disolusi dalam program <i>DDSolver</i> ..	37
Tabel 2. Tahap penelitian formulasi nanopartikel piroksikam .....	56
Tabel 3. Formula kombinasi kitosan - PVP K-30 – STPP .....	62
Tabel 4. Desain formula optimum kombinasi kitosan : PVP K-30 : STPP sesuai SLD dengan program <i>Design Expert 7.1.5</i> .....	62
Tabel 5. Kelarutan dan titik didih piroksikam dalam beberapa pelarut	82
Tabel 6. Desain aktual simplex lattice design (SLD) .....	85
Tabel 7. Hasil ANOVA parameter ukuran partikel .....	86
Tabel 8. Karakteristik parameter optimasi .....	99

Tabel 9.	Hasil kalkulasi zeta potensial menggunakan PSA SZ-100 .....	105
Tabel 10.	Formula optimum nanopartikel piroksikam .....	105
Tabel 11.	<i>Drug Loading of Piroxicam</i> .....	106
Tabel 12.	Kelarutan nanopiroksikam .....	107
Tabel 13.	<i>Functional groups and corresponding IR peaks of Prx</i> .....	109
Tabel 14.	Hasil XRD dan % <i>reduction of intensity of peaks for piroxicam</i> .....	112
Tabel 15.	Analisis DSC <i>Unmodified</i> sediaan Piroksikam dan Nanopiroksikam .....	113
Tabel 16.	Linearitas kurva baku piroksikam analisis metode spektrofotometri.....	116
Tabel 17.	Uji presisi piroksikam metode spektrofotometri.....	117
Tabel 18.	Uji akurasi metode spektrofotometri .....	118
Tabel 19.	Uji batas deteksi (LOD) dan batas kuantitasi (LOQ) metode spektrofotometri .....	118
Tabel 20.	Jumlah piroksikam terdisolusi (%) .....	119
Tabel 21.	Jumlah piroksikam terlarut pada saat tertentu ( $C_t$ ) .....	121



Tabel 22.	Analisis statistik profil disolusi.....	123
Tabel 23.	<i>Overall statistics of difference factor (f1)</i> .....	123
Tabel 24.	<i>Overall statistics of similarity factor (f2)</i> .....	124
Tabel 25.	Data disolusi piroksikam .....	125
Tabel 26.	Parameter statistik <i>DDSolver</i> piroksikam .....	131
Tabel 27.	Parameter disolusi menurut Weibull .....	134
Tabel 28.	Parameter Weibull model .....	135
Tabel 29.	Parameter kesesuaian sistem KCKT .....	138
Tabel 30.	<i>Lower Limit of Quantification (LLOQ)</i> metode KCKT .....	141
Tabel 31.	Hasil Uji Linearitas ( <i>linearity</i> ) metode KCKT .....	141
Tabel 32.	Persamaan kurva baku piroksikam .....	141
Tabel 33.	Hasil uji ketelitian metode KCKT .....	144
Tabel 34.	Hasil uji presisi KCKT .....	144
Tabel 35.	Perolehan kembali (%) KCKT .....	145
Tabel 36.	Data stabilitas <i>intraday</i> piroksikam .....	147
Tabel 37.	Data stabilitas <i>interday</i> piroksikam .....	148



Tabel 38.	Kadar piroksikam <i>unmodified</i> dalam plasma.....	151
Tabel 39.	Kadar piroksikam pembanding dalam plasma.....	152
Tabel 40.	Kadar nanopiroksikam dalam plasma .....	152
Tabel 41.	Parameter farmakokinetik sediaan piroksikam dalam plasma ..	154
Tabel 42.	Parameter statistik model Farmakokinetik menggunakan <i>PKSolver</i> .....	156

## DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Sistem klasifikasi biofarmasetika dan pilihan formulasi yang menjanjikan berdasarkan BCS .....	16
Gambar 2. Desain percobaan <i>Simplex Lattice Design</i> model <i>special cubic</i> 3 faktor .....	24
Gambar 3. Model lapisan difusi (Banakar, 1992) .....	27
Gambar 4. Model barier antar muka (Banakar, 1992) .....	28
Gambar 5. Model Dankwert (Banakar, 1992) .....	28
Gambar 6. Hubungan prosen zat padat terlarut <i>versus</i> waktu.....	32
Gambar 7. Rumus bangun piroksikam (Anonim, 1995) .....	39
Gambar 8. Struktur PVP (Polivinil pirolidon) .....	42
Gambar 9. Struktur kimia kitosan .....	44
Gambar 10. Struktur kimia STPP .....	44
Gambar 11. Skema jalannya penelitian .....	57
Gambar 12. Hasil <i>scanning</i> piroksikam dalam larutan metanol-HCl ....	80
Gambar 13. Kurva baku piroksikam dalam larutan metanol-HCl.....	81

Gambar 14.	Kurva normal <i>plot of residuals</i> ukuran partikel .....	87
Gambar 15.	<i>Contour plot</i> ukuran partikel nanopiroksikam .....	87
Gambar 16.	TEM nanosuspensi piroksikam .....	88
Gambar 17.	Kurva normal <i>plot of residuals</i> IPD .....	90
Gambar 18.	<i>Contour plot</i> indeks polidispersitas (IPD) .....	90
Gambar 19.	Kurva normal <i>plot of residuals</i> zeta potensial .....	92
Gambar 20.	<i>Contour plot</i> zeta potensial (mV) .....	93
Gambar 21.	Kurva normal <i>plot of residuals</i> % EE .....	94
Gambar 22.	<i>Contour plot</i> % entrapment efficiency .....	95
Gambar 23.	<i>Superimposed contour plot</i> nanopiroksikam .....	97
Gambar 24.	TEM nanosuspensi piroksikam .....	101
Gambar 25.	<i>Scanning electron micrograph</i> a). Piroksikam b). Nanopiroksikam .....	102
Gambar 26.	Distribusi ukuran partikel nanopiroksikam (PSA Horiba SZ-100 ver 2.00) .....	103
Gambar 27.	Zeta Potensial Nanopiroksikam .....	104
Gambar 28.	Spektra FTIR (A).STPP, (B).Chitosan, (C).PVP, (D).Unmodified Piroxicam dan (E).Nanopiroksikam .....	108
Gambar 29.	<i>X-ray diffraction patterns of</i> (A) <i>Unmodified Prx</i> (B) NanoPrx .....	110
Gambar 30.	<i>DSC thermograms of</i> (A) <i>Unmodified Prx</i> (B) NanoPrx .....	112
Gambar 31.	Hasil <i>scanning</i> piroksikam dalam larutan akuades .....	114
Gambar 32.	Kurva baku piroksikam dalam akuades .....	115
Gambar 33.	Perbandingan profil disolusi nanopiroksikam terhadap Prx <i>branded</i> dan <i>unmodified</i> Prx (dalam air) .....	120

Gambar 34.	Perbandingan profil disolusi nanopiroksikam terhadap <i>unmodified</i> Prx dan Prx pembanding .....	122
Gambar 35.	Model visual GOF <i>unmodified</i> piroksikam .....	126
Gambar 36.	Model visual GOF <i>branded</i> piroksikam .....	128
Gambar 37.	Model visual GOF nanopiroksikam .....	130
Gambar 38.	Kromatogram blanko plasma, sampel <i>zero</i> dan sampel piroksikam (4 µg/mL) .....	140
Gambar 39.	Kurva baku piroksikam dalam plasma .....	143
Gambar 40.	Profil kromatogram nanopiroksikam .....	150
Gambar 41.	Profil kadar piroksikam dalam darah <i>versus</i> waktu .....	153

## DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. <i>Certificate of analysis</i> Piroksikam .....	174
Lampiran 2. <i>Certificate of analysis</i> Meloksikam.....	175
Lampiran 3. <i>Certificate of analysis</i> Kitosan .....	177
Lampiran 4. Surat Keterangan Kelaikan Etik .....	178
Lampiran 5. Sertifikat pengujian Ukuran Partikel .....	179

Lampiran 6.	Pengujian Ukuran Partikel menggunakan PSA SZ-100 .....	181
	a. Hasil Pengukuran ukuran partikel 7C .....	181
	b. Hasil Pengukuran ukuran partikel 8C .....	182
	c. Hasil Pengukuran ukuran partikel 10C .....	183
	Pengukuran ZP Nanopiroksikam .....	183
Lampiran 7.	a. Hasil Pengukuran Zeta Potensial 8C .....	184
	b. Hasil Pengukuran Zeta Potensial 9C .....	184
	c. Hasil Pengukuran Zeta Potensial 10C .....	185
	Hasil Uji T Formula Nanopiroksikam .....	186
	Hasil analisis DDSolver .....	187
Lampiran 8.	a. Best Value .....	188
Lampiran 9.	b. Goodness of fit .....	188
	Kromatogram piroksikam .....	189
	a. Sampel plasma nanoPrx pada menit ke 5 .....	190
Lampiran 10.	b. Sampel plasma nanoPrx pada menit 45 .....	190
	c. Sampel plasma nanoPrx pada 2 jam .....	191
	d. Sampel plasma nanoPrx pada 7 jam .....	192
	Linearitas metode KCKT .....	193
	Uji ketelitian metode KCKT .....	193



Lampiran 11.	Kadar PRX dalam plasma sediaan <i>Unmodified</i> .....	194
Lampiran 12.	Kadar PRX dalam plasma sediaan <i>Branded</i> .....	195
Lampiran 13.	Kadar PRX dalam plasma sediaan NanoPRX .....	196
Lampiran 14.	<i>PKSolver compartment analysis</i> parameter .....	197
Lampiran 15.	farmakokinetik .....	198
Lampiran 16.	Analisis Winsaam .....	
Lampiran 17.		199
		200

## ARTI SINGKATAN

ADME	:	Absorpsi Distribusi Metabolisme Ekskresi
AFM	:	<i>Atomic force microscopy</i>
AINS	:	Anti Inflamasi Non Steroid
AIC	:	<i>Akaike Information Criterion</i>
ANOVA	:	<i>Analysis of Varian</i>
As	:	<i>Asymmetry factor</i>
AUC	:	<i>Area Under Curve</i>
$a_x$	:	Absorptivitas senyawa x
$A_x$	:	Serapan spektrofotometri senyawa x
BCS	:	<i>Biopharmaceutical Classification System</i>
BM	:	Bobot Molekul
$C_{60}$	:	Kadar obat terdisolusi (%) pada menit ke-60
$C_{p \text{ max}}$	:	Kadar obat maksimum dalam darah
COX	:	<i>Cyclo oxygenase</i>
CV	:	<i>Coefficient of Variation</i>
DE	:	<i>Dissolution Efficiency</i>
DDSolver	:	<i>Drug Dissolution Solver</i>





DSC	:	<i>Differential Scanning Calorimetry</i>
DTA	:	<i>Differential Thermal Analysis</i>
EE	:	<i>Entrapment efficiency</i>
EP	:	<i>European Pharmacopeia</i>
F	:	<i>Bioavailability absolute</i>
FDA	:	<i>Food Drug Administration</i>
FTIR	:	<i>Fourier Transform Infrared Spectroscopy</i>
GOF	:	<i>Goodness of Fit</i>
HPLC	:	<i>High Performance Liquid Chromatography</i>
IPD	:	Index poli dispersitas
IR	:	<i>Infra Red</i>
IV	:	<i>Intra vena</i>
LADME	:	Liberasi, absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi
LOD	:	<i>Limit of Detection</i>
LOQ	:	<i>Limit of Quantification</i>
mg	:	miligram
mL	:	mili Liter
mV	:	mili Volt
MSC	:	<i>Model Selection Criterion</i>
MSE	:	<i>Mean Square Error</i>
nm	:	nanometer
NSAIDs	:	<i>Non Steroidal Anti-Inflammatory Drugs</i>
PK Solver	:	<i>Pharmacokinetics Solver</i>
PLGA	:	<i>Polylactic co-glycolic acid</i>

PMCA	: <i>Polymethyl cyano acrylate</i>
PRX	: Piroksikam
PSA	: <i>Particle Size Analyzer</i>
PVP	: Polivinil pirolidon
R	: koefisien korelasi
Rpm	: <i>rotation per minute</i>
RSD	: <i>Relative Standard Deviation</i>
Rs	: Resolusi (derajat pemisahan kromatogram)
R <sup>2</sup> adjusted	: <i>Adjusted Coefficient of determination</i>
R <sub>obs pre</sub>	: <i>Coefficient of determination prediction</i>
SD	: <i>Standard Deviation</i>
SEM	: <i>Scanning Electron Microscopy</i>
SE	: <i>Standard Error of Weighted residuals</i>
SLD	: <i>Simplex Lattice Design</i>
STPP	: <i>Sodium Tri Poly Phosphate</i>
SS	: <i>Sum of Squares of residuals</i>
TGA	: <i>Thermo Gravimetry Analysis</i>
TPGS	<i>Tocopheryl polyethylene glycol succinate</i>
Td	Waktu yang diperlukan obat terdisolusi 63,2%
T <sub>max</sub>	Waktu yang menunjukkan kadar obat maksimum dalam darah
TR	Waktu retensi kromatogram ( <i>retention time</i> )
USP	<i>United States Pharmacopeial</i>
UV Vis	<i>Ultraviolet Visible</i>
vs	<i>versus</i>

WHO	<i>World Health Organization</i>
WSS	<i>Weghted Sum of Squared residuals</i>
XRD	<i>X-Ray Diffraction</i>
$\mu\text{g}$	mikrogram
$\mu\text{L}$	mikro Liter
$\mu\text{m}$	mikrometer
ZP	zeta potensial

## INTISARI

Teknologi nanopartikel merupakan salah satu teknologi sediaan farmasi yang dikembangkan untuk meningkatkan bioavailabilitas obat. Formulasi nanopartikel diharapkan dapat meningkatkan laju disolusi dan bioavailabilitas terutama untuk obat-obat/zat aktif yang bersifat sukar larut dalam air. Piroksikam merupakan obat analgesik anti-inflamasi nonsteroid (AINS), golongan BCS II dengan lipofilisitas yang tinggi, kelarutan dalam air rendah dan bobot molekul (BM) yang tinggi. Kelarutan piroksikam yang rendah merupakan masalah utama dalam pengembangan formulasi. Laju pelarutan merupakan tahap penentu dalam bioavailabilitas obat sehingga berbagai teknik formulasi dikembangkan, untuk meningkatkan bioavailabilitas piroksikam.

Nanopartikel piroksikam dibuat menggunakan metode *evaporative anti solvent precipitation*. Optimasi formula nanopartikel dilakukan melalui

pendekatan SLD (*Simplex Lattice Design*) dengan tiga variabel yaitu PVP K-30, kitosan dan STPP. Formula optimum dievaluasi berdasarkan parameter ukuran partikel, IPD (Indeks polidispersitas), zeta potensial dan %EE (*Entrapment Efficiency*), menggunakan aplikasi program *Design Expert 7.1.5*. Studi *in vitro* partikel nanopiroksikam dianalisis morfologinya dengan *scanning electron microscope* (SEM), ukuran, distribusi ukuran partikel dan zeta potensial menggunakan *particle size analyzer* (PSA). Nanopartikel piroksikam hasil optimasi dikarakterisasi menggunakan FTIR, DSC, dan X-ray. Studi bioavailabilitas nanopartikel piroksikam dilakukan terhadap tikus jantan galur Wistar dengan membandingkan parameter farmakokinetik ( $C_{max}$ ,  $T_{max}$ , AUC) nanopiroksikam dengan sediaan *unmodified* dan *branded* piroksikam.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa formula optimum nanopartikel piroksikam diperoleh pada rentang kombinasi jumlah bahan kitosan (28,3-46,4%) - PVP K30 (21,0-41,4%) – STPP (20,1-44,1%). Pada formula dengan perbandingan jumlah bahan kitosan - PVP K30 - STPP (33,3:33,3:33,3%) diperoleh partikel nanopiroksikam dengan diameter rata-rata 365,56 nm; IPD 0,379; zeta potensial 19,8 mV dan EE 53,79%. Data karakterisasi partikel nanopiroksikam diperoleh padatan amorf (XRD dan DSC) dan tidak menunjukkan terbentuknya senyawa baru (FTIR). Hasil uji disolusi menunjukkan bahwa sediaan nanopiroksikam memberikan pelepasan obat yang lebih besar dibandingkan sediaan *unmodified* dan *branded* piroksikam, dengan  $C_{60}$  = 89,95% dan  $T_d$  = 12,18 menit. Mekanisme disolusi mengikuti model Weibull dengan kurva berbentuk eksponensial. Hasil uji *in vivo* menunjukkan bahwa bioavailabilitas nanopiroksikam memberikan hasil yang lebih baik dibandingkan dengan sediaan *unmodified* dan piroksikam pembanding ( $C_{p_{max}}$  = 10,09  $\mu\text{g/mL}$ ;  $T_{max}$  = 121,28 menit dan AUC = 280,695  $\mu\text{g.menit/mL}$ ).

Kata kunci : nanopartikel, piroksikam, *evaporative antisolvent precipitation*, disolusi

## ABSTRACT

*Piroxicam (Prx) is a non steroidal anti inflammatory drug, used as analgesic and therapy in acute or long-term treatment of arthritis. Prx has the characteristics of high lipophilicity, included in the class of drugs (BCS II) with a critical point on the issue of drug dissolution. Low solubility is a major problem in the development of drug formulation. Pharmaceutical nanotechnology is employed to improve poor aqueous solubility of drug compounds which have limited in the oral bioavailability. Nanoparticle technology reduced particle size of piroxicam, proved to increase solubility, dissolution rate and drug bioavailability.*

*Piroxicam nanoparticles were prepared by experimental design (Simplex Lattice) to study the effects of formulation, using an evaporative anti-solvent precipitation method. Optimization of nanoparticle formulation using chitosan,*



*PVP K-30, and STPP in combination or singly. The optimum formula was evaluated based on particle size ( $Z_{av}$ ), polydispersity index (PI), potential zeta (ZP) and entrapment efficiency (% EE). The physical characteristic of nanoprox were analyzed by using scanning electron microscope (SEM) and particle size analyzer (PSA). Nanoprox were characterized using FTIR, DSC, and X-ray. The oral pharmacokinetics of piroxicam was evaluated by conducting oral bioavailability study in male Wistar rats.*

*The results showed that the optimum of nanoprox was obtained with the proportion of chitosan:PVP:STPP in range ratio chitosan (28,3-46,4%) - PVP K30 (21,0-41,4%) – STPP (20,1-44,1%). In the ratio for (33,3:33,3:33,3%). Nanoprox appear as spherical shapes, amorphous form crystals with  $Z_{av}$  365.56 nm; IPD 0.379; potential zeta 19.8 mV and EE 53.79%. FTIR characterization of nanoprox showed that no new chemical compounds in them. Nanoprox formulations improved solubility and dissolution rate of piroxicam. The dissolution rate of the nanoparticles was markedly enhanced by reducing the particle size. Dissolution parameter ( $C_5$  and  $C_{60}$ ) of nanoprox showed that the values were greater than commercial prx drugs and unmodified Prx, respectively. Weibull model is the best release models of nanoprox. The pharmacokinetic parameters of  $C_{max}$ ,  $T_{max}$  and AUC values of piroxicam formulation were  $C_{max}=10.09 \mu\text{g/mL}$ ;  $T_{max}=121,28 \text{ min}$  and  $AUC = 280,695 \mu\text{g.h/mL}$ , respectively. The values indicating that nanoprox bioavailability is better than unmodified and branded piroxicam.*

*Keywords: nanoparticles, piroxicam, evaporative antisolvent precipitation, dissolution*