

Optimasi Rasio Avicel PH 102 dengan Cab-O-Sil M-5P dan Konsentrasi *Crospovidone* pada Formula Tablet Piroksikam Sistem Likuisolid

Optimization of Avicel PH 102 with Cab-O-Sil M-5P Ratio and Crospovidone Concentration on Liquefied System Piroxicam Tablet

Rani Puspita¹, T. N. Saifullah Sulaiman², Mutmainah¹

1. Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi “Yayasan Pharmasi” Semarang

2. Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada Yogyakarta

Corresponding author: tn_saifullah@ugm.ac.id

ABSTRAK

Piroksikam merupakan obat yang sukar larut, sehingga perlu dikembangkan dalam bentuk tablet dengan sistem likuisolid untuk meningkatkan kelarutannya pada saluran pencernaan. *Factorial design* digunakan untuk optimasi formula sediaan tablet piroksikam sistem likuisolid, optimasi dilakukan dengan membuat empat formula yaitu run I (18%A-2%B), run II (45%A-2%B), run III (18%A-5%B), run IV (45%A-5%B). Komponen A merupakan rasio Avicel PH 102 dengan Cab-O-Sil M-5P dan komponen B adalah konsentrasi *crospovidone*. Penentuan area formula optimum ditentukan berdasarkan *superimposed contourplot* beberapa parameter: kekerasan, kerapuhan, waktu hancur, dan disolusi (C_{45}) dengan menggunakan *software Design Expert*. Berdasarkan *superimposed contourplot*, diperoleh area formula optimum pada rentang rasio Avicel PH 102 dengan Cab-O-Sil M-5P 18-45 dan konsentrasi *crospovidone* dengan rentang 2-5%.

Kata kunci: Piroksikam, Avicel PH 102, Cab-O-Sil M-5P, *crospovidone*, likuisolid

ABSTRACT

Piroxicam is slightly soluble, so it should be developed in a liquefied system of tablet dosage form to increase its solubility in gastrointestinal tract. Factorial design was applied to optimize the formula of liquefied system piroxicam tablet by using four formulas: run I (18%A-2%B), run II (45%A-2%B), run III (18%A-5%B), and run IV (45%A-5%B). Component A is the ratio of Avicel PH 102 with Cab-O-Sil M-5P whether B is the concentration of *crospovidone*. Optimum formula was determined by superimposed contour plot from various parameters: hardness, friability, disintegrating time, and dissolution concentration (C_{45}) using Design Expert software. Based on superimposed contour plot, optimum formula area was obtained in the range of 18-45 of Avicel PH 102 with Cab-O-Sil M-5P ratio and 2-5% of *crospovidone* concentration.

Keyword: Piroxicam, Avicel PH 102, Cab-O-Sil M-5P, *crospovidone*, liquefied

PENDAHULUAN

Piroksikam merupakan obat yang kelarutannya rendah dan permeabilitasnya tinggi dalam saluran pencernaan (Karataş, dkk., 2005). Hal ini dapat menghambat pelepasan obat dan mempengaruhi ketersediaan hayatinya. Salah satu cara untuk meningkatkan kelarutan obat lipofil dalam saluran pencernaan adalah dengan sistem likuisolid.

Sistem likuisolid merupakan suatu cara untuk mengubah suatu bentuk cair ke keadaan serbuk kering yang memiliki sifat alir dan kompresibilitas baik, melalui pencampuran fisik sederhana dengan *carrier* dan *covering materials* tertentu (Spireas, 2000). Sistem likuisolid mampu meningkatkan pelepasan dan bioavailabilitas obat dengan meningkatkan pembasahan dan luas permukaan obat

untuk disolusi secara signifikan (Spireas dan Sadu, 1998).

Obat yang tidak larut air dapat dilarutkan atau disuspensikan dalam suatu pelarut *nonvolatile*, dalam hal ini piroksikam disuspensikan dalam PEG 400. Avicel PH 102 digunakan sebagai *carrier materials* yang akan membentuk massa serbuk *free flowing* dan *crospovidone* sebagai *covering materials* yang akan mengadsorpsi kelebihan cairan pada permukaan partikel *carrier materials*. Perbandingan Avicel PH 102 dengan Cab-O-Sil M-5P akan mempengaruhi kemampuan penyerapan air dan hancurnya tablet (Javadzadeh dkk., 2007). Cab-O-Sil M-5P merupakan eksipien yang memiliki beberapa fungsi; meningkatkan sifat alir, kompaktilitas, dan mencegah perlekatan (Cabot Corp, 2015).

Crospovidone sebagai *superdisintegrant* dipilih karena bersifat hidrofil dan permukaannya yang luas akan menghasilkan aktivitas interfasial yang besar sehingga meningkatkan disolusi dan pelepasan obat (Balasubramaniam dan Bee, 2009). Laju pelepasan obat dari suatu sediaan bergantung pada waktu hancur dan laju disolusi obat. Waktu hancur tidak boleh menjadi faktor penghambat disolusi obat.

METODOLOGI

Alat

Alat yang digunakan yaitu *mortir* dan *stamper*, *neraca* analitik dan *neraca* digital, alat-alat gelas, loyang, mesin pencetak tablet *Single Punch*, *Stakes Monsanto hardness tester*, *friability tester*, *disintegration tester*, *motorized tapping device*, alat disolusi tablet tipe 2 dayung (*Veego VDA-6 DR*), spektrofotometer UV-Vis mini 1240 (Shimadzu), dan kuvet.

Bahan

Bahan yang digunakan yaitu bahan dengan *pharmaceutical grade* (piroksikam, Avicel PH 102, Cab-O-Sil M-5P, PEG 400, *crospovidone*, PVP, talk, Mg stearat) dan *analysis grade* (HCl pH 1,2).

Jalannya Penelitian

Piroksikam dan PEG 400 dicampurkan dengan perbandingan 1:1 dan diaduk selama kurang lebih satu menit untuk mendispersikan serbuk piroksikam ke dalam PEG 400. Setelah itu ditambahkan Avicel PH 102 sedikit demi sedikit sampai menjadi massa serbuk kering dan ditambahkan Cab-O-Sil M-5P hingga homogen dan membentuk massa serbuk yang kering, ditambahkan *crospovidone*, PVP, dan laktosa lalu dicampur hingga homogen. Campuran serbuk likuisolid diuji sifat alirnya dengan metode *Carr's index*. Tiap formula dilakukan uji *Carr's index* sebanyak tiga kali repetisi dengan dua kali replikasi pembuatan.

Campuran serbuk likuisolid dicampur dengan magnesium stearat dan talk hingga homogen lalu dikempa menjadi tablet dengan bobot 650 mg dan dilakukan pengujian karakteristik fisik tablet yang meliputi uji keseragaman bobot, keseragaman kandungan, kekerasan tablet, kerapuhan tablet, waktu hancur, dan uji disolusi tablet. Tiap formula dilakukan uji karakteristik fisik dan disolusi sebanyak tiga kali repetisi dengan dua kali replikasi pembuatan.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil pengukuran sifat alir granul, sifat fisik tablet, dan disolusi terlihat pada tabel 2. Sifat alir yang baik akan mempengaruhi kemampuan serbuk mengalir dan memenuhi *die* secara konstan sehingga berpengaruh terhadap keseragaman bobot (Sulaiman, 2007). Sifat alir sangat penting karena tablet likuisolid dibuat dengan cara mengabsorpsikan larutan obat ke dalam bahan pengering (*carrier materials*). Hasil penelitian terlihat Run 2 memiliki nilai *Carr's index* paling rendah (tabel 2), artinya sifat alirnya paling baik karena pada rasio Avicel PH 102 dengan Cab-O-Sil M-5P yang tinggi (45:1) jumlah Avicel PH 102 semakin banyak dan konsentrasi *crospovidone* paling rendah

Tabel I. Formula Tablet Piroksikam dengan Avicel PH 102, Cab-O-Sil M-5P, dan *Crospovidone*

Bahan	Run I	Run II	Run III	Run IV
Piroksikam (mg)	20	20	20	20
PEG 400 (mg)	20	20	20	20
Avicel PH 102 (mg)	215	517	215	517
Cab-O-Sil M-5P (mg)	12	11,5	12	11,5
<i>Crospovidone</i> (mg)	13	13	32,5	32,5
PVP (mg)	6,5	6,5	6,5	6,5
Talk (mg)	13	13	13	13
Mg stearat (mg)	6,5	6,5	6,5	6,5
Laktosa (mg)	344	42,5	324,5	23
Bobot Tablet (mg)	650	650	650	650

Keterangan:

- F I : menggunakan Avicel PH 102:Cab-O-Sil M-5P (18:1) dan 2% *crospovidone*.
 F II : menggunakan Avicel PH 102:Cab-O-Sil M-5P (45:1) dan 2% *crospovidone*.
 F III : menggunakan Avicel PH 102:Cab-O-Sil M-5P (18:1) dan 5% *crospovidone*.
 F IV : menggunakan Avicel PH 102:Cab-O-Sil M-5P (45:1) dan 5% *crospovidone*.

Tabel II. Hasil Pengujian Karakteristik Fisik Tablet dan Disolusi

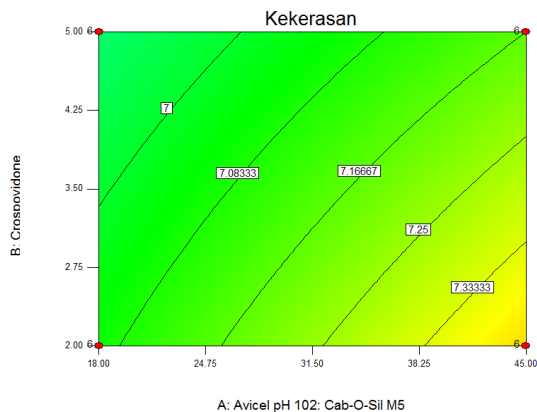
Pengujian	Hasil Pengujian Tablet			
	Run I	Run II	Run III	Run IV
<i>Carr's index</i>	17,47±0,96	16,45±3,11	18,94±1,59	17,91±1,95
Bobot tablet (mg)	665,97±6,93	6662,05±5,34	659,10±7,43	658,63±7,07
CV (%)	1,04	0,81	1,13	1,07
Kadar (%)	99,26±1,80	97,99±1,80	97,10±2,04	97,07±2,12
Kekerasan (kg/cm ²)	7,07±0,84	7,42±0,70	6,92±0,85	7,17±0,98
Kerapuhan (%)	0,41±0,02	0,24±0,02	0,77±0,03	0,13±0,02
Waktu Hancur (detik)	211 ±9	375±19	172±12	316±17
Disolusi C ₄₅ (%)	92,21±5,46	98,05±1,48	98,75±3,20	115,29±1,29

Keterangan:

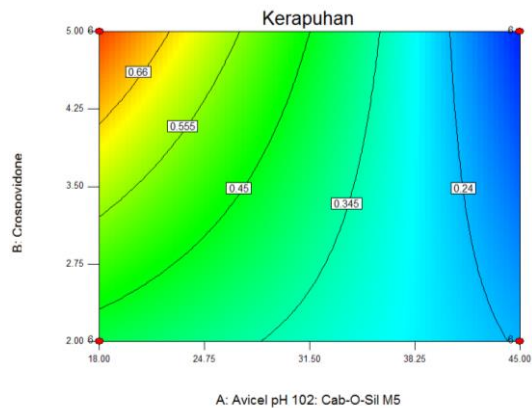
- Run I : menggunakan Avicel PH 102 : Cab-O-Sil M-5P (18:1) dan 2% *crospovidone*.
 Run II : menggunakan Avicel PH 102 : Cab-O-Sil M-5P (45:1) dan 2% *crospovidone*.
 Run III : menggunakan Avicel PH 102 : Cab-O-Sil M-5P (18:1) dan 5% *crospovidone*.
 Run IV : menggunakan Avicel PH 102 : Cab-O-Sil M-5P (45:1) dan 5% *crospovidone*.

(2%). Avicel PH 102 berbentuk granul sehingga dapat meningkatkan sifat alir. *Crospovidone* bersifat higroskopis, pada kadar 2% pengaruhnya terhadap penurunan sifat alir tidak sebesar kadar 5%.

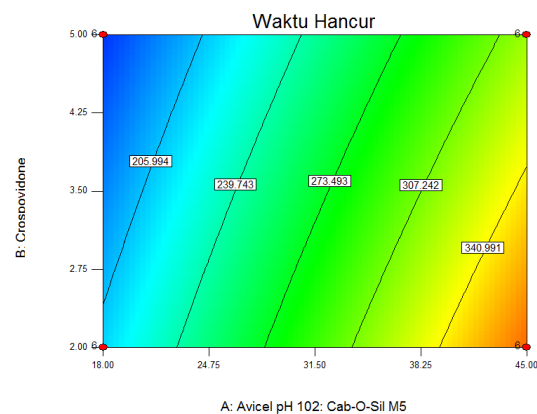
Keseragaman kandungan dapat dilihat dari nilai simpangan relatif (SD) kadar yang tertera pada tabel 2. Nilai SD kadar pada keempat formula kurang dari 6%, sehingga memenuhi persyaratan keseragaman kandungan tablet. Hasil



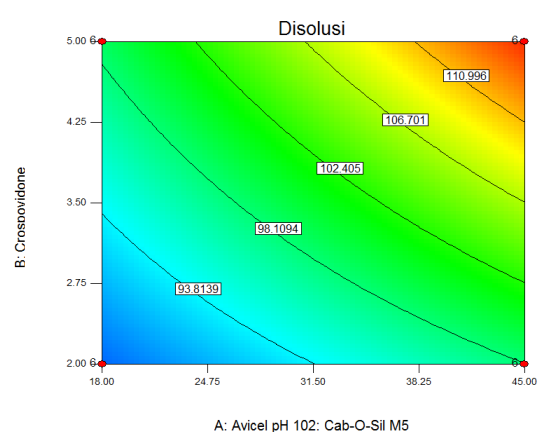
Gambar 1. Profil kekerasan tablet piroksikam berdasarkan *Factorial Design*



Gambar 2. Profil kerapuhan tablet piroksikam berdasarkan *Factorial Design*



Gambar 3. Profil waktu hancur tablet piroksikam berdasarkan *Factorial Design*



Gambar 4. Profil disolusi (C_{45}) tablet piroksikam berdasarkan *Factorial Design*

keseragaman kandungan tablet dapat dipengaruhi oleh bobot tablet yang seragam dan campuran serbuk yang homogen. Kadar obat yang seragam pada setiap tablet dapat memastikan perbedaan konsentrasi obat yang terdisolusi merupakan pengaruh dari variabel bebas yaitu Avicel PH 102, Cab-O-Sil M-5P, dan *crospovidone*.

Kekerasan tablet yang terlalu tinggi akan menurunkan porositas yang berakibat pada penurunan kemampuan penetrasi air ke dalam tablet, sedangkan kekerasan yang rendah dapat menyebabkan tablet menjadi rapuh. Persamaan *factorial design* untuk kekerasan adalah $Y = 7,14 + 0,15X_a - 0,10X_b - 0,025X_aX_b$, sedangkan persamaan *factorial design* untuk kerapuhan adalah $Y =$

$0,39 - 0,20X_a + 0,063X_b - 0,11X_aX_b$. Peningkatan rasio Avicel PH 102 dengan Cab-O-Sil M-5P akan meningkatkan kekerasan tablet dan mengurangi kerapuhan. Pada rasio Avicel PH 102 dengan Cab-O-Sil M-5P yang tinggi, jumlah Avicel dalam formula akan menjadi jauh lebih banyak. Adanya ikatan hidrogen pada Avicel menyebabkan meningkatnya kekerasan tablet. Partikel Avicel akan mengalami perubahan formasi secara plastis dan membentuk ikatan hidrogen yang kuat pada saat pengempaan (Schwartz dan Lachman, 1990; FMC Biopolymer, 2005). Peningkatan konsentrasi *crospovidone* akan menurunkan kekerasan tablet dan menambah kerapuhan.

Crospovidone bersifat higroskopis sehingga tablet menjadi lembab dan kekerasannya menurun serta rapuh.

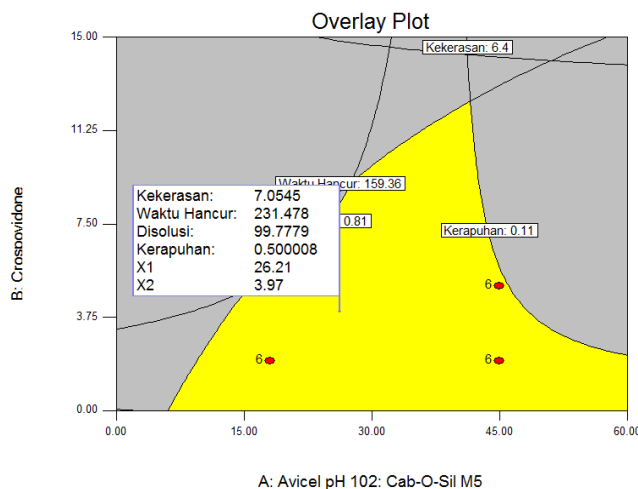
Waktu hancur tablet yang cepat diharapkan laju pelepasan juga cepat. Persamaan *factorial design* untuk waktu hancur adalah $Y = 268,69 + 76,88X_a - 24,37X_b - 4,81X_aX_b$. Semakin besar rasio Avicel PH 102 dengan Cab-O-Sil M-5P, waktu hancur tablet akan semakin lama. Hal ini disebabkan karena kekompakan tablet yang meningkat sehingga waktu hancur tablet menjadi lebih lama. Peningkatan konsentrasi *crospovidone* akan mempersingkat waktu hancur. *Crospovidone* memiliki kemampuan *wicking* (penyerapan air) yang lebih dominan. *Crospovidone* memiliki mekanisme penyerapan air yang cepat sehingga dapat mendesak partikel dalam tablet. Saat air dalam jumlah sangat banyak masuk ke dalam tablet, maka tablet akan pecah.

Mengacu pada syarat yang ditetapkan dalam FI V (2014) yang menyatakan bahwa kadar piroksikam yang terdisolusi dari tablet piroksikam pada $t=45$ menit tidak kurang dari 75%, maka keempat formula memenuhi persyaratan tersebut. Peningkatan rasio Avicel PH 102 dengan Cab-O-Sil M-5P dan konsentrasi *crospovidone* akan meningkatkan kadar piroksikam yang terdisolusi. Persamaan *factorial design* untuk disolusi (C_{45}) adalah $Y = 100,40 + 6,27X_a + 6,62X_b + 2X_aX_b$. Semakin besar rasio Avicel PH 102 dan Cab-O-Sil M-5P, terdapat banyak Avicel PH 102, sedikit Cab-O-Sil, dan perbandingan cairan dengan serbuk yang rendah. Hal ini berhubungan dengan peningkatan *wicking*, disintegrasi, hingga pelepasan obat. Kadar b/b piroksikam terhadap campuran serbuk likuisolid menjadi semakin sedikit karena piroksikam terdispersi secara luas. Hal ini menyebabkan meningkatnya luas permukaan partikel piroksikam dan meningkatkan kontak dengan air sehingga meningkatkan laju disolusi piroksikam. Pada rasio Avicel PH 102 dengan Cab-O-Sil M-5P yang rendah, terdapat Cab-O-Sil

dalam jumlah yang besar terhadap jumlah serbuk sistem likuisolid. Cab-O-Sil M-5P yang merupakan silika koloidal bersifat hidrofobik, sehingga jumlahnya yang terlalu banyak dapat menghambat pelepasan obat. Bertambahnya konsentrasi *crospovidone* akan meningkatkan pelepasan piroksikam dalam medium disolusi disebabkan oleh meningkatnya waktu hancur tablet. Semakin cepat waktu hancur tablet, maka partikel obat yang terdispersi dalam sistem likuisolid akan lebih cepat kontak dan terbasahi oleh air.

Tablet yang optimum harus memenuhi persyaratan uji yang dilakukan, baik uji karakteristik fisik tablet maupun parameter disolusi (C_{45}). Uji tablet yang dijadikan parameter optimum adalah kekerasan, kerapuhan, waktu hancur, dan disolusi (C_{45}). Masing-masing parameter optimasi dicari area optimum yang memenuhi persyaratan. Penentuan area optimum dengan menggunakan *Design Expert versi 7.1.5*. Formula optimum ditentukan dengan cara membuat *superimposed contour plot* dengan menggabungkan masing-masing *contour plot* seperti pada gambar 5. Berdasarkan program *Design Expert* dipilih satu titik yang menunjukkan formula optimum dengan prediksi hasil secara teoritis. Titik yang dipilih adalah titik dengan nilai rasio Avicel PH 102 dengan Cab-O-Sil M-5P sebesar 26,21 dan konsentrasi *crospovidone* sebesar 3,97%, yang memiliki nilai *desirability* sebesar 0,861. Pada titik tersebut diperoleh nilai teoritis atas kekerasan sebesar 7,055 kg/cm², kerapuhan sebesar 0,49%, waktu hancur sebesar 231 detik, dan disolusi (C_{45}) sebesar 99,77%.

Formula optimum yang terpilih dibuat dengan cara dan spesifikasi yang sama dengan formula sebelumnya dan dilakukan pengujian karakteristik fisik campuran serbuk likuisolid, karakteristik fisik tablet, dan disolusi. Pengujian formula optimum menunjukkan hasil yang memenuhi persyaratan, baik pada sifat alir



Gambar 5. *Superimposed contour plot*

Tabel III. Uji Beda Hasil Percobaan dan Teoritis Formula Optimum

Parameter Uji	Hasil Percobaan	Hasil Teoritis	Signifikansi hasil teoritis dengan hasil percobaan	Kesimpulan
Kekerasan (kg/cm ²)	7,1	7,05	0,733	berbeda tidak signifikan
Kerapuhan (%)	0,5	0,49	0,894	berbeda tidak signifikan
Waktu Hancur (detik)	233,46	231,52	0,459	berbeda tidak signifikan
Disolusi C ₄₅ (%)	100,04	99,77	0,417	berbeda tidak signifikan

campuran serbuk, karakteristik fisik tablet, dan disolusi (C₄₅). Hasil pengujian percobaan pada formula optimum dibandingkan dengan hasil perhitungan secara teoritis. Hasil dari pengujian formula optimum diharapkan tidak berbeda signifikan ($p > 0,05$) dengan perhitungan teoritis. Uji beda antara hasil percobaan dan teoritis dari formula optimum ditampilkan pada tabel 3 dan menunjukkan hasil berbeda tidak signifikan. Hal ini menunjukkan antara percobaan dengan perhitungan teoritis sesuai.

KESIMPULAN

Peningkatan rasio Avicel PH 102 dengan Cab-O-Sil M-5P dapat

meningkatkan kekerasan, mengurangi kerapuhan, memperlama waktu hancur dan meningkatkan disolusi (C₄₅) tablet piroksikam sistem likuisolid. Peningkatan konsentrasi *crospovidone* akan menurunkan kekerasan, meningkatkan kerapuhan, mempercepat waktu hancur dan meningkatkan disolusi (C₄₅) tablet piroksikam sistem likuisolid. Interaksi antara rasio Avicel PH 102 dengan Cab-O-Sil M-5P dan konsentrasi *crospovidone* menurunkan kekerasan, mengurangi kerapuhan, mempercepat waktu hancur dan meningkatkan disolusi (C₄₅) tablet piroksikam sistem likuisolid.

Formula optimum tablet piroksikam sistem likuisolid adalah formula

dengan rasio Avicel PH 102 dengan Cab-O-Sil M-5P 26,21:1 dan konsentrasi crospovidone sebesar 3,97%.

DAFTAR PUSTAKA

- Balasubramaniam, J. dan Bee, T 2009., Influence of Superdisintegrant on The Rate of Dissolution from Oral Solid Dosage Forms, *Pharmaceutical Technology*, Supplement, April 2009, Advanstar Publication, USA
- Cabot Corp, 2015, CAB-O-SIL M-5P *Technical Brochure*, Cabot Corporation, Alpharetta Georgia, USA
- Departemen Kesehatan RI, 2014, Farmakope Indonesia Edisi V, Departemen Kesehatan RI., Jakarta
- FMC Biopolymer, 2005, *Avicel® PH Technical Brochure*, FMC Biopolymer, Philadelphia.
- Javadzadeh, Y., Navimipour, B., dan Nokhodchi, A. 2007. Liquefied Technique for Dissolution rate Enhancement of a High Dose Water Insoluble Drug (Carbamazepine). *Int. J. Pharm.* 341: 26–34
- Karataş, A., Yüksel N., Baykara T., 2005, Improved solubility and dissolution rate of piroxicam using gelucire 44/14 and labrasol, *II Farmaco*, 60 (9): 777–782
- Schwartz, J.B. dan Lachman L. 1990. Compressed Tablets by Direct Compression, in Bandeln J.F (Ed.). *Pharmaceutical Dosage Form: Tablets Vol.1*. New York, Basel, Hongkong: Marcel Dekker Inc
- Spireas, S. dan Sadu, S., 1998. Enhancement of Prednisolone Dissolution Properties Using Liquefied Compacts. *Int J Pharm.* 166: 177- 188
- Spireas, S. 2000. Liquefied Systems and Methods of Preparing Same. *U.S. Patent 6096337A*
- Sulaiman, T. N. S. 2007. *Teknologi dan Formulasi Sediaan Tablet*. Yogyakarta : Fakultas Farmasi UGM.