

Studi Perbandingan Disolusi In-Vitro pada Formula Tablet Levofloksasin Immediate-Release Menggunakan Variasi Kadar Disintegran *Sodium Starch Glycolate*

Comparative In-Vitro Dissolution Study of Levofloxacin Formula Immediate-Release Tablets Using Various Concentration of Sodium Starch Glycolate as Disintegrant

Shesanthi Citrariana, Endang Lukitaningsih, Akhmad Kharis Nugroho*

Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada

Corresponding author: Akhmad Kharis Nugroho: Email: a.k.nugroho@ugm.ac.id

Submitted: 22-08-2019

Revised: 09-09-2019

Accepted: 11-09-2019

ABSTRAK

Levofloksasin merupakan antibiotik yang digunakan dalam terapi *Community Acquired Pneumonia* (CAP) dengan prevalensi cukup tinggi di Indonesia. *Sodium starch glycolate* (SSG) merupakan eksipien yang berfungsi sebagai disintegran. SSG direkomendasikan dalam formula tablet dengan konsentrasi 1-4% karena konsentrasi yang lebih tinggi dapat mengurangi kemampuan disintegrasinya. Kinetika pelepasan obat memiliki nilai yang sangat penting dalam pengembangan dan kontrol kualitas obat. Perubahan kualitatif dan kuantitatif eksipien dalam formula dapat mengubah kinetika pelepasan dan kinerja in-vivo. Penelitian ini bertujuan untuk melakukan studi perbandingan kinetika pelepasan obat pada tablet levofloksasin yang diformulasikan menggunakan berbagai konsentrasi SSG. Hasil penelitian ini memperlihatkan bahwa konsentrasi SSG 1,33-5,33% dalam formula tidak memberikan perbedaan model kinetika pelepasan obat. Hal ini terlihat dari nilai f_1 (3,12-8,50) dan f_2 (56,16-77,43) yang berada pada rentang kriteria. Tablet levofloksasin *Immediate-release* (IR) yang diformulasikan, mengikuti pemodelan *First-Order* kinetik dengan kriteria nilai R_2 _adj tertinggi, MSE dan AIC terkecil, serta MSC terbesar dibandingkan dengan model kinetika lainnya. Pemodelan menggunakan *Korsmeyer-Peppas* memperlihatkan bahwa mekanisme transport dari tablet levofloksasin mengikuti persamaan *Fickian* semu ($n < 0,5$) sehingga menggambarkan pelepasan obat dari matriks *non-swellable*.

Kata kunci: levofloksasin; tablet; *sodium starch glycolate*; pemodelan kinetika

ABSTRACT

Levofloxacin is an antibiotic used to treat *Community Acquired Pneumonia* (CAP) which has a high prevalence in Indonesia. *Sodium starch glycolate* (SSG) is an excipient used as disintegrant. SSG is recommended in tablet formulas with a concentration range of 1-4% because higher concentrations can reduce the ability of disintegration. The drug kinetic has a very important role in the development and quality control of drugs. Qualitative and quantitative changes of excipients in formulas can influence drug release kinetics and in-vivo performance. This study aims to compare the kinetics of drug release on levofloxacin tablets formulated using various SSG concentrations. The results of this study showed that SSG concentrations ranging from 1.33 to 5.33% in formulas did not give a difference in the kinetics of levofloxacin tablet release. This can be seen from the values of f_1 (3,12-8,50) and f_2 (56,16-77,43). Levofloxacin *Immediate-release* (IR) tablets, followed kinetic *First-Order* modeling with the highest R_2 _adj, the smallest MSE and AIC, and the largest MSC compared to other kinetics models. Modeling using *Korsmeyer-Peppas* shows that the transport mechanism of levofloxacin follows a quasi *Fickian* equation ($n < 0.5$) thus describing the release of drugs from a non-swellable matrix.

Keywords: levofloxacin; tablet; *sodium starch glycolate*; kinetic drug release

PENDAHULUAN

Levofloksasin merupakan antibiotik golongan fluoroquinolon generasi ketiga yang digunakan dalam terapi utama pada infeksi

saluran pernapasan kronis terutama pada penyakit *Community Acquired Pneumonia* (CAP) (Destache dkk., 2001). Di Indonesia serta beberapa negara berkembang lain seperti India,

Tabel I. Formula Tablet Levofloksasin

Nama Bahan	A	B	C	D	E
Levofloksasin (mg)	60	60	60	60	60
Laktosa (mg)	79,5	78	82,5	76,5	81
PVP K-30 (mg)	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
SSG (mg)	5	6,5	2	8	3,5
Talkum (mg)	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5
Mg. stearat (mg)	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5

Nepal, dan Bangladesh memiliki prevalensi CAP yang cukup tinggi (Shrestha dkk., 2012).

Eksipien adalah bahan tambahan yang berfungsi mengatur *biopharmaceutical performance*. *Sodium Starch Glycolate* (SSG) merupakan eksipien yang berfungsi mengatur tablet hancur dalam saluran cerna (Niazi, 2004). Perbedaan disintegran berpengaruh terhadap absorpsi obat terutama berkorelasi pada *efflux* obat di sel epitel saluran cerna dalam percobaan in-vitro (Gerber dkk., 2018). SSG merupakan *cross linked starch* memiliki kemampuan *swelling* 7-12 kali dalam waktu <30 detik. (Jaimini dkk., 2013). Konsentrasi SSG yang disarankan dalam formula tablet adalah 1-4%. Penggunaan SSG dengan konsentrasi yang lebih tinggi karena dapat menyebabkan proses *gelling* dan akan kehilangan fungsinya sebagai disintegran (Pahwa dan Gupta, 2011).

Disolusi dan pelepasan obat adalah fenomena penting untuk bentuk sediaan padat seperti tablet, kapsul dan bentuk sediaan semipadat seperti krim, salep, dan implan yang mengantarkan obat selama periode waktu tertentu berkisar dari jam, minggu, dan tahun (Ramteke dkk., 2014). Ada beberapa model kinetik yang menggambarkan pelepasan obat dari bentuk sediaan. Perubahan kualitatif dan kuantitatif eksipien dalam formula dapat mengubah kinetika pelepasan dan kinerja in-vivo. Dengan demikian, pemodelan kinetika dari pelepasan obat memiliki peran yang sangat penting dalam proses pengembangan formula sediaan obat (Paarakh *et al.*, 2018).

Penelitian ini bertujuan untuk melakukan perbandingan kinetika pelepasan obat terhadap tablet levofloksasin *Immediate-release* (IR) yang diformulasikan menggunakan berbagai konsentrasi SSG. Pemodelan kinetika dari profil disolusi in-vitro tablet levofloksasin menggunakan DD Solver add in pada MS.Excel.

METODOLOGI

Bahan

Aquabidest (PT. Ikapharmindo Putramas), aquadest, asam asetat (E. Merck, Germany), HCl 37% (E. Merck, Germany), talkum, levofloksasin (diperoleh dari PT. Kimia Farma, Tbk.), laktosa, SSG (Gujarat Overseas Inc., India), magnesium stearat (Faci Asia Pacific Pte., Ltd., China), PVP K-30 (Nanhang Industrial Co., Ltd., China).

Alat

Mesin tablet (*single punch* merk Korsch®), *hardness tester* (Erweka), *friability tester* (Erweka), neraca analitik (Mettler Toledo®), *disintegration tester* (Erweka Z.T.21), alat uji disolusi USP tipe II (Erweka DT-700®), spektrofotometer (Hitachi® U-2810).

Jalannya Penelitian

Formula Tablet Levofloksasin

Penentuan formula dilakukan dengan variasi kadar bahan penghancur SSG. Batas atas jumlah disintegran yang digunakan dalam formula adalah 2 mg (1,33%) dan batas bawah adalah 8 mg (5,33%) (Qureshi dkk., 2016). Bahan pengisi akan menjadi eksipien yang mengalami penyesuaian jumlah untuk mempertahankan agar bobot tablet levofloksasin tetap yaitu sebesar 150 mg. Formula tablet levofloksasin dapat dilihat pada (Tabel I).

Proses Granulasi Basah

Levofloksasin dan laktosa dicampur hingga homogen, ditambahkan larutan PVP K-30 (2% dalam aquadest) hingga diperoleh konsistensi campuran yang diinginkan.

Hasil campuran kemudian dilakukan ayak basah menggunakan *mesh-16* untuk selanjutnya dikeringkan pada oven dengan

suhu 40 °C selama 18 jam. Hasil pengeringan kemudian diayak kering menggunakan *mesh-20*.

Proses Pembuatan Tablet Levofloksasin

Pengempaan Tablet

Granul yang telah dibuat kemudian dilakukan pencampuran dengan SSG, talkum, dan magnesium stearat hingga homogen. Tablet dikempa dengan mesin cetak *single punch*, diameter *punch* 7 mm. Setelah tablet selesai dikempa maka selanjutnya akan diuji sifat fisik, kadar, dan disolusinya.

Pengujian Sifat Fisik

Keragaman Bobot

Sebanyak 20 tablet ditimbang, kemudian dihitung bobot rata-ratanya. Tablet tersebut lalu ditimbang kembali satu persatu dan dibandingkan dengan bobot rata-rata tabletnya sehingga diperoleh nilai penyimpangan bobot tablet (USP 30-NF 25, 2007).

Kekerasan Tablet

Sebanyak 10 tablet diambil secara acak kemudian diuji kekerasannya dengan hardness tester. Nilai rata-rata kekerasan 10 tablet dihitung berserta nilai standar deviasinya (USP 30-NF 25, 2007).

Kerapuhan Tablet

Sebanyak 20 tablet levofloksasin dibersihkan terlebih dahulu lalu ditimbang bobotnya. Seluruh tablet dimasukan dalam fiblator dan alat dijalankan selama 4 menit dengan kecepatan 25 rpm. Setelah selesai tablet dibersihkan kembali dan ditimbang (USP 30-NF 25, 2007).

Waktu Hancur

Sebanyak 6 tablet diambil secara acak kemudian dimasukan kedalam tabung dari keranjang alat *disintegration tester* dan dimasukkan satu cakram pada tiap tabung. Media yang digunakan berupa air bersuhu 37±2°C. Waktu hancur tablet dihitung mulai saat keranjang tercelup sampai semua tablet hancur secara sempurna (Anonim, 2014).

Pengujian Kadar Tablet

Tablet levofloksasin ditimbang dan dilarutkan HCl 0,1 N dalam labu 25 ml

(larutan stok) kemudian dihomogenkan dengan vortex selama 1 menit. Larutan levofloksasin disaring dengan kertas watman dan dilakukan pengenceran 1000 kali dengan memipet sebanyak 25 µL larutan stok dan ditambahkan larutan HCl 0,1 N dalam labu 25 ml hingga tanda batas. Kemudian dilakukan pembacaan pada spektrofotometer UV pada λ = 295 nm.

Pengujian Disolusi In-Vitro

Uji disolusi menggunakan metode USP 30-NF 25 tipe II (Tipe Dayung) (*supplement Pending Monographs Guideline*, monograph belum tertera pada farmakope Indonesia edisi V) dengan medium 900 mL 0,1 N HCl pada suhu 37±0,5°C dan kecepatan 100 rpm. Setelah 10, 20, 30, 40, 50 dan 60 menit, 5 mL larutan ditarik dan diganti dengan jumlah 0,1 N HCl larutan yang sama. Sampel larutan disolusi kemudian dianalisis dengan menggunakan spektrofotometer UV pada λ = 295 nm (Bhavanam dkk., 2010).

Analisis Data Disolusi In-Vitro

Perangkat lunak add-in untuk Microsoft Excel (DD solver) digunakan untuk perhitungan statistik serta pemodelan kinetika profil disolusi yang diperoleh. Profil disolusi masing-masing formula akan dibandingkan dengan menggunakan *model independent method* dan *model dependent method*.

Model Independent Method

Menurut *Food and Drug Administration* (FDA) untuk perbandingan tablet IR, direkomendasikan menggunakan faktor perbedaan (f1, persamaan 1) dan faktor kesamaan (f2, persamaan 2). Jika nilai f1 adalah antara 0-15, dan nilai f2 antara 50 dan 100, profil yang diamati dapat dianggap serupa (Costa dan Sousa Lobo, 2001).

$$f1 = \frac{\sum_{t=1}^n [Rt - Tt]}{\sum_{t=1}^n Rt} \times 100 \quad (1)$$

$$f2 = 50 \times \log \left\{ 1 + \left(\frac{1}{2} \right) \sum_{t=1}^n Rt - Tt \right\}^{-0.5} \times 100 \quad (2)$$

Keterangan: n : banyaknya sampel pada penelitian; Rt : % kumulatif disolusi formula

Tabel II. Sifat Fisik Tablet Levofloksasin

	Keragaman Bobot (mg)	Kekerasan (kg)	Kerapuhan (%)	Waktu hancur (menit)
A	153,85 ± 3,43	4,61 ± 0,41	0,28	5,03
B	155,90 ± 1,86	5,35 ± 0,53	0,37	4,18
C	152,05 ± 4,43	5,08 ± 0,68	0,43	6,40
D	150,75 ± 3,12	4,38 ± 0,36	0,55	4,16
E	149,05 ± 1,53	4,25 ± 0,48	0,33	4,37

Tabel III. Kadar Levofloksasin dalam Tablet

	Rentang Kadar (%)
A	102,928±4,126
B	96,738±4,206
C	103,261±4,748
D	97,261±2,141
E	99,500±4,843

yang menjadi pembanding tiap waktu; T_t : % kumulatif disolusi formula yang dibandingkan tiap waktu.

Model Dependent Method

Pada penelitian ini model kinetika pelepasan obat yang digunakan adalah *Zero Order*, *First Order*, *Higuchi*, *Hixson-Crowell*, dan *Korsmeyer-Peppas* model. Parameter yang digunakan untuk menentukan model terbaik meliputi: koefisien determinasi (R^2_{adj}), *mean square error* (MSE), *Akaike Information Criterion* (AIC) dan *Model Selection Criterion* (MSC) (Todorović dkk., 2018).

Koefisien determinasi (R^2_{adj}) dihitung berdasarkan jumlah dari parameter dan memiliki nilai 1 pada model.

Ketika terdapat penurunan nilai maka terjadi *over fit* pada model. Penentuan koefisien determinasi menggunakan persamaan 3:

$$R^2_{adj} = 1 - \frac{n-1}{n-p} \times 1 - R^2 \quad (3)$$

Keterangan: n : jumlah data disolusi; p : jumlah parameter dalam model.

Akaike Information Criterion (AIC) dihitung berdasarkan pada volume data dan besarnya *Weighted Sum of Squares* (WSS). Berdasarkan pada AIC, model yang memiliki nilai paling kecil menunjukkan fitting yang terbaik. Nilai AIC mengikuti persamaan 4 (Costa dan Sousa Lobo, 2001):

$$AIC = n \times \ln(WSSR) + 2 \times p \quad (4)$$

Keterangan: n : jumlah data disolusi ; p : jumlah parameter dalam model; WSS : *weighted sum of squares*.

Model Selection Criterion (MSC) dihitung berdasarkan persamaan 5. MSC pada model memiliki nilai yang lebih menunjukkan fitting terbaik. Nilai MSC lebih dari 2 mengindikasikan model kinetika terbaik (Zhang dkk., 2010).

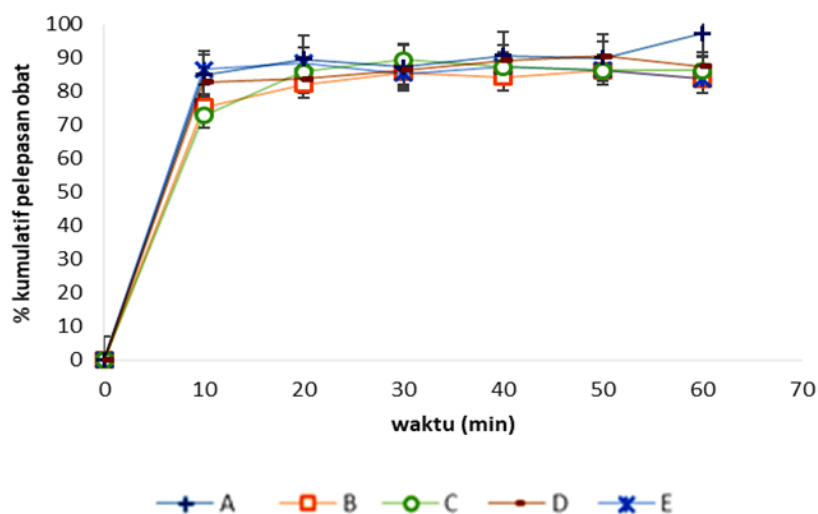
$$MSC = \ln \frac{\sum_{i=1}^n w_i \times (y_{i,obs} - \bar{y}_{i,obs})^2}{\sum_{i=1}^n w_i \times (y_{i,obs} - \bar{y}_{i,pre})^2} - \frac{2p}{n} \quad (5)$$

Keterangan: n : jumlah data disolusi; p : jumlah parameter dalam model; w_i : *weighting factor* (1); $y_{i,obs}$: data observasi i dengan nilai y; $y_{i,pre}$: data prediksi i dengan nilai y; $\bar{y}_{i,obs}$: nilai rata-rata data observasi y; $\bar{y}_{i,pre}$: nilai rata-rata data prediksi y.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Sifat Fisik Tablet Levofloksasin

Hasil pengujian sifat fisik tablet levofloksasin dapat dilihat pada Tabel II. Tablet levofloksasin semua formula memiliki keseragaman bobot yang baik dan tidak ada satupun tablet menyimpang >10% dari bobot rata-ratanya. Kekerasan tablet berada pada kisaran 4-6 dan kerapuhan <1%. Waktu hancur tablet levofloksasin dengan konsentrasi SSG



Gambar 1. Profil Disolusi Tablet Levofloksasin

tertinggi adalah 4,16 menit dan tablet dengan konsentrasi SSG terendah menghasilkan waktu hancur 6,40 menit.

Kadar Levofloksasin dalam Tablet

Hasil keseragaman kadar dapat dilihat pada Tabel III. Keseragaman kadar dari tablet levofloksasin menunjukkan kesesuaian dengan persyaratan kadar zat aktif, yaitu dari 10 tablet tidak ada satupun yang menyimpang dari nilai rentang kadar 90-110% (USP 30-NF 25, 2007).

Profil Disolusi Tablet Levofloksasin

Hasil pengujian disolusi in-vitro memperlihatkan semua formula memenuhi persyaratan, yaitu pada waktu 30 menit tidak boleh <80% levofloksasin yang terdisolusi dalam medium. Namun, perbedaan konsentrasi SSG tidak memberikan pengaruh yang kuat terhadap %pelepasan in-vitro levofloksasin. Hal ini dapat dilihat dari hasil uji yang menunjukkan bahwa Formula A dengan konsentrasi SSG 5 mg memberikan %pelepasan yang lebih tinggi dari formula lainnya pada waktu ke-30 menit sebesar 89,59% sedangkan Formula D dengan konsentrasi SSG tertinggi 8 mg memberikan %pelepasan pada waktu ke-30 menit sebesar 83,74%, dan Formula C dengan konsentrasi SSG terendah 2 mg memberikan %pelepasan pada waktu ke-30 menit sebesar 85,81%.

Disolusi tablet levofloksain hasil formulasi menggunakan SSG terlihat sangat baik. Hal ini disebabkan karena SSG merupakan *cross-linked* pati yang tersubstitusi glukosa.

Tingkat *cross-linked* dan substitusi menjadi faktor penting untuk menentukan efektivitas fungsi disintegrasinya. Kemampuan *swelling* SSG lebih baik dibandingkan disintegan yang berasal dari *cross-linked* PVP (*swelling* sangat kecil) dan *cross-linked* selulosa (*swelling* 4-8 kali) (Mohanachandran dkk., 2011). Sedangkan SSG memiliki kemampuan *swelling* 7-12 kali dalam waktu <30 detik dalam air membuat volume tablet mengembang cepat karena adanya absorpsi maksimal air dari media dengan kecepatan tinggi dan menyebabkan tablet hancur (Jaimini dkk., 2013). Setelah proses pembubaran (hancurnya tablet) maka zat aktif akan terlepas dari tablet dengan waktu yang cepat pula. Hal ini, berpengaruh terhadap peningkatan laju disolusi levofloksasin. Proses disintegrasi secara mekanis dapat dibagi menjadi 2 tahap, yaitu: 1) pembentukan agregat kasar dan 2) deagregasi selanjutnya menjadi partikel primer halus (Desai dkk., 2016).

Pemodelan Kinetika Pelepasan Tablet Levofloksasin

Hasil pemodelan kinetika pelepasan obat menggunakan *model independent method* dapat dilihat pada Tabel IV. Nilai rata-rata f1 dari perbandingan tiap formula masih berada pada rentang 0-15. Nilai f2 juga memperlihatkan kesamaan profil disolusi tiap formula dengan nilai f2 pada rentang 50-100. Sehingga profil disolusi tablet levofloksasin IR yang meliputi formula A, B, C, D, dan E dapat dikatakan mirip satu sama lain.

Tabel IV. Nilai f1 dan f2 Profil Disolusi Tablet Levofloksasin

Faktor	Formula	A	B	C	D	E
Perbedaan (f1)	A	-	7,84	6,72	3,83	4,59
	B	8,50	-	3,12	4,53	4,32
	C	7,15	3,06	-	4,45	4,56
	D	3,98	4,33	4,34	-	3,67
	E	4,78	4,15	4,56	3,68	-
Perbedaan (f1)	A	-	56,16	58,40	66,97	62,54
	B	56,16	-	77,43	69,00	64,55
	C	58,40	77,43	-	67,05	62,20
	D	66,97	69,00	67,05	-	73,81
	E	62,54	64,55	62,20	73,81	-

Tabel V. Parameter T25%, T50%, T80%, dan T90% First Order Kinetik

Parameter	A	B	C	D	E
T25% (min)	3,29±0,5	4,43±0,5	3,65±1,3	3,89±0,3	4,20±0,2
T50% (min)	7,93±1,3	10,68±1,3	8,79±3,1	9,38±0,9	10,13±0,5
T80% (min)	18,43±3,1	24,80±3,0	20,41±7,3	21,77±2,1	23,52±1,3
T90%(min)	26,36±4,5	35,48±4,3	29,20±10,4	31,15±3,0	33,65±1,8

Tabel VI. Kriteria Model Kinetika Pelepasan Obat

Model	Kriteria	A	B	C	D	E
Zero order	R ² _adj	-0,14±0,07	-0,17±0,03	-0,13±0,11	-0,20±0,10	-0,39±0,05
	MSE	1345,7±100	1185,1±111	1192,7±50	1301,5±62	1500,8±121
	AIC	64,96±0,53	64,06±0,64	64,13±0,29	64,74±0,33	65,72±0,56
	MSC	-2,28±0,13	-2,23±0,08	-2,18±0,18	-2,36±0,13	-2,54±0,03
First order	R ² _adj	0,86±0,05	0,79±0,02	0,85±0,09	0,81±0,07	0,70±0,01
	MSE	158,08±51	218,01±35	152,91±91	204,77±73	322,2±16,5
	AIC	49,72±2,43	52,17±1,16	48,61±5,29	51,52±2,33	54,96±0,36
	MSC	-0,09±0,48	-0,53±0,17	0,04±0,89	-0,47±0,42	-1,00±0,05
Higuchi	R ² _adj	0,63±0,04	0,62±0,03	0,65±0,06	0,61±0,06	0,48±0,03
	MSE	432,91±50	383,56±60	366,17±43	425,05±49	553,86±61
	AIC	57,00±0,82	56,13±1,06	55,83±0,82	56,88±,79	58,73±0,77
	MSC	-1,13±0,18	-1,10±0,15	-0,99±0,26	-1,23±0,19	-1,54±0,06
Hixson-Crowell	R ² _adj	0,76±0,07	0,66±0,03	0,69±0,12	0,69±0,09	0,56±0,01
	MSE	282,69±73	340,52±50	326,4±131	330,81±84	472,01±24
	AIC	53,89±1,90	55,30±1,04	54,60±2,97	55,01±1,69	57,63±0,37
	MSC	-0,69±0,40	-0,97±0,15	-0,83±0,53	-0,97±0,33	-1,38±0,04

Hasil pemodelan menggunakan *model dependent method* memperlihatkan bahwa kinetika *First Order* dapat lebih baik dalam menggambarkan pelepasan obat tablet levofloksasin. Semua formula yang dimodelkan dengan kinetika pelepasan *First Order* memberikan nilai MSE dan AIC terkecil, serta memberikan nilai R²_adj dan MSC terbesar dibandingkan dengan model kinetika lainnya. Nilai R²_adj, MSE, AIC, dan MSC dari masing-masing formula dapat dilihat pada Tabel VI. Hasil menunjukkan bahwa formula A memiliki

nilai parameter model kinetika *First Order* terbaik dengan nilai rata-rata R²_adj 0,86±0,05, AIC 49,72±2,43, MSE 158,08±51, dan MSC -0,09±0,48. Hal tersebut mengindikasikan bahwa formula A memiliki nilai persen pelepasan obat antara prediksi model dengan observasi yang paling mendekati satu sama lain.

Parameter disolusi model kinetika *First Order* yang meliputi T25%, T50%, T80%, dan T90% memperlihatkan bahwa Formula A dengan konsentrasi disintegran SSG 5 mg pada prediksi model DD Solver memberikan

parameter T90% yang lebih cepat, meskipun tidak memberikan perbedaan yang signifikan dari formula lain, yaitu hampir 90% levofloksasin terdisolusi dalam waktu <30 menit ($26,36 \pm 4,5$ menit). Hal tersebut menunjukkan bahwa kemampuan SSG memiliki batasan konsentrasi untuk memberikan fungsinya sebagai disintegrasi dengan optimal pada formula. Konsentrasi SSG yang semakin tinggi dalam formula akan memicu proses *gelling* dan dapat menghambat proses disolusi tablet (Pahwa dan Gupta, 2011).

Selanjutnya profil disolusi tiap formula dimodelkan menggunakan *Korsmeyer–Peppas* untuk menganalisis mekanisme pelepasannya. Formula A sampai D dapat dilakukan pemodelan sedangkan Formula E tidak dapat dimodelkan menggunakan *Korsmeyer–Peppas*. Model *Korsmeyer–Peppas* pada dasarnya dikembangkan untuk menggambarkan kinetika pelepasan obat dari matriks polimer. Model ini menerangkan mekanisme pelepasan berdasarkan persamaan *Fickian* dan *non-Fickian* dengan melihat pada nilai n (*release exponent*) (Costa dan Sousa Lobo, 2001).

Hasil pemodelan *Korsmeyer–Peppas* menunjukkan bahwa semua formula tablet levofloksasin memiliki nilai $n < 0,5$. Formula A memiliki nilai $n = 0,043 \pm 0,021$, Formula B nilai $n = 0,066 \pm 0,034$, Formula C nilai $n = 0,087 \pm 0,039$, dan Formula D nilai $n = 0,045 \pm 0,031$. Ini mengindikasikan bahwa mekanisme transport pemodelan dari tablet levofloksasin hasil formulasi mengikuti persamaan *Fickian* semu sehingga menggambarkan pelepasan obat dari matriks *non-swellable* (Singhvi dan Singh, 2011). Hal tersebut sejalan dengan penelitian ini dimana tablet levofloksasin diformulasikan *Immediate-release* (IR) yang ditujukan agar cepat hancur dan terabsorpsi ke dalam tubuh. Sehingga eksipien tablet dibuat tanpa menggunakan matriks polimer.

KESIMPULAN

Tablet levofloksasin IR yang diformulasikan menggunakan perbedaan jumlah disintegrasi SSG mengikuti model pelepasan obat *First Order kinetic*. Semua formula tablet levofloksasin yang dihasilkan memenuhi kriteria sifat fisik, kadar zat aktif, dan profil disolusi yang baik.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terimakasih kepada Fakultas Farmasi UGM yang telah memberikan bantuan dana melalui Hibah Penelitian Dasar Unggulan Tahun 2018.

DAFTAR PUSTAKA

- Anonim, 2014. *Farmakope Indonesia Jilid II*, V. ed. Kementrian Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta.
- Bhavanam, P.R., Lekkala, V.K., Maddirala, P., Narender, S., Krishna, A.S., dan Rajesh, C., 2010. Formulation and Evaluation of Levofloxacin Using Different Types and Concentrations of Superdisintegrants. *J. Pharm. Sci.*, 6.
- Costa, P. dan Sousa Lobo, J.M., 2001. Modeling and comparison of dissolution profiles. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 13: 123–133.
- Desai, P.M., Liew, C.V., dan Heng, P.W.S., 2016. Review of Disintegrants and the Disintegration Phenomena. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 105: 2545–2555.
- Gerber, W., Hamman, J., dan Steyn, J., 2018. Excipient-Drug Pharmacokinetic Interactions: Effect of Disintegrants on Efflux Across Excised Pig Intestinal Tissues. *Journal of food and drug analysis*, 26: 115–124.
- Jaimini, M., Ranga, S., Kumar, A., Sharma, S., dan Chauhand, B., 2013. A Review on Immediate Release Drug Delivery System by Using Design of Experiment. *Journal of Drug Discovery and Therapeutics*, 1: 21–27.
- Mohanachandran, P.S., Sindhumol, P.G., dan Kiran, T.S., 2011. Superdisintegrants: An Overview. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 6: 5.
- Niazi, S.K., 2004. Guidance on Formulating Compressed Solids, dalam: *Handbook of Pharmaceutical Manufacturing Formulations Compressed Solid Products*. CRC Press LLC, Washington, D.C.
- Paarakh, M.P., Jose, P.A., Setty, C., dan Peter, G.V., 2018. Release Kinetics – Concepts and Applications. *International Journal of Pharmacy Research & Technology*, 8: 9.
- Pahwa, R. dan Gupta, N., 2011.

- Superdisintegrants in the Development of Orally Disintegrating Tablets: A Review. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, **2**: 14.
- Qureshi, M.S., Zafar, F., Ali, H., Hameed, K., Mallick, N., Khan, S., dkk., 2016. Superdisintegrant on Disintegrant and Dissolution. *The Professional Medical Journal*, **23**: 1167–1170.
- Ramteke, K.H., Dighe, P.A., Kharat, A.R., dan Patil, S.V., 2014. Mathematical Models of Drug Dissolution: A Review. *Sch. Acad. J. Pharm.*, **3**: 388–396.
- Singhvi, G. dan Singh, M., 2011. In-Vitro Drug Release Characterization Models. *Int J Pharm Stud Res*, **2**: 77–84.
- Todorović, N., Goločorbin-Kon, S., Kermeci, K.N., Jovičić Bata, J., Pavlović, N., Milijašević, B.Ž., dkk., 2018. Influence of Immediate Release Tablet Formulation on Dissolution Profile of Paracetamol. *Hospital Pharmacology*, **5**: 705–714.
- USP 30-NF 25, 2007. *The United States Pharmacopoeial Convention*. The official compendia of standards Copyright 2006.
- Zhang, Y., Huo, M., Zhou, J., Li, W., Yao, C., dan Xie, S., 2010. DD solver: An Add-in Program for Modeling and Comparison of Drug Dissolution Profiles. *AAPS J.*, **12**: 263.