

OPTIMASI FORMULA ORALLY DISINTEGRATING TABLET PIROKSIKAM DENGAN SUPERDISINTEGRANT AMILUM SINGKONG PREGELATINASI DAN KOLLIDON[®] CL

(Formula Optimization Of Orally Disintegrating Tablet Piroxicam with Superdisintegrant Pregelatinized Cassava Starch and Kollidon[®] CL)

(Submitted : 3 November 2020, Accepted : 31 Maret 2021)

Prayoga Fery Yuniarto, Tsamrotul Ilmi
Program Studi S1 Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Kadiri
Prayoga@unik-kediri.ac.id

ABSTRAK

Piroksikam merupakan obat antiinflamasi nonsteroid (OAINS) yang memiliki kelarutan yang buruk yang dapat disertai dengan tertundanya onset kerja obat. Hal ini dapat diatasi dengan cara membuat membuat sistem penghantaran obat yang mampu mempercepat disintegrasi dan disolusi tablet piroksikam seperti *orally disintegrating tablets* (ODT). Penggunaan kombinasi amilum singkong pregelatinasi dan Kollidon[®] CL sebagai *superdisintegrant* diharapkan dapat menghasilkan ODT piroksikam dengan sifat fisik yang baik. Optimasi dengan metode *simplex lattice design* digunakan untuk mengoptimasi ODT piroksikam. Daerah optimum ditentukan dengan *superimposed contour plot* dari kekerasan, kerapuhan, waktu pembasahan, waktu hancur, dan disolusi Q₃ menggunakan *software Design Expert*. Hasil menunjukkan bahwa Formula optimum ODT piroksikam dengan sifat fisik yang optimum didapat dengan kombinasi amilum singkong pregelatinasi 12,13 mg dan Kollidon[®] CL 5,87 mg.

Kata kunci : Piroksikam, orally disintegrating tablets (ODT), Amilum singkong pregelatinasi, Kollidon[®] CL, Optimasi

ABSTRACT

Piroxicam is a non steroidal anti inflammatory drug (NSAID) has poor solubility with delayed onset of action. This can be overcome by created drug delivery systems capable of accelerating the disintegration and dissolution of the tablet piroxicam as Orally Disintegrating Tablets (ODT). The combined of pregelatinized cassava starch and Kollidon[®] CL as superdisintegrant is expected to generate ODT piroxicam with good physical properties. Optimization by simplex lattice design method was applied to optimize ODT piroxicam. The optimum area was determined using superimposed contour plot of hardness, friability, wetting time, disintegration time, and dissolution at 3 minute used Design Expert software. The result showed that optimum of ODT piroxicam with optimum physical properties was pregelatinized cassava starch 12,13 mg Kollidon[®] CL 5,87 mg.

Keyword : Piroxicam, orally disintegrating tablets (ODT), pregelatinized cassava starch, Kollidon[®] CL, Optimization

PENDAHULUAN

Osteoarthritis dan *Rheumatoid Arthritis* merupakan jenis penyakit rematik yang sering dijumpai dalam masyarakat, terutama bagi lansia. Piroksikam adalah obat yang bersifat simptomatik seperti antiinflamasi nonsteroid (OAINS) yang banyak digunakan dalam pengobatan osteoarthritis dan rematoid artritis akut (Widjaja et. al., 2013).

Keterbatasan dari piroksikam adalah kelarutan yang buruk yang dapat disertai dengan tertundanya onset kerja obat. Piroksikam tergolong obat-obat BCS (*Biopharmaceutics Classification System*) kelas II, yaitu obat dengan kelarutan rendah tetapi memiliki permeabilitas yang tinggi (Mirza et. al., 2010).

Waktu onset piroksikam dapat dipercepat dengan cara mengembangkan sistem penghantaran obat yang mampu mempercepat disintegrasi dan disolusi tablet piroksikam seperti *orally disintegrating tablets* (ODT). Amilum adalah salah satu bahan penghancur berupa karbohidrat yang terdiri atas amilosa dan amilopektin, dan banyak banyak terdapat pada umbi, daun, batang dan biji-bijian (Poedjiadi & Supriyanti, 2009).

Kombinasi antara pengembangan dan pembasahan merupakan salah satu mekanisme disintegrasi. Amilum singkong pregelatinasi dapat mempercepat disintegrasi melalui pengembangan (Palupi et. al., 2011), sedangkan Kollidon® CL dapat mempercepat waktu hancur tablet dengan mekanisme kerja pembasahan yang dibantu oleh aksi kapiler dari porositas yang dihasilkan. Diharapkan dengan adanya kombinasi *superdisintegrant* dapat meningkatkan kecepatan disintegrasi tablet (Mohanachandran et. al., 2011). Salah satu upaya perbaikan fisik pada amilum singkong yaitu dengan *partially pregelatinized*. Melalui perbaikan *partially pregelatinized*, terbentuk massa granul dengan sifat alir yang lebih baik dibandingkan amilum singkong tanpa modifikasi (Ohwoavworhua & Osinowo, 2010).

METODE PENELITIAN

Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah *stopwatch*, alat uji sifat alir, mesin tablet *single punch*, *friabilator* (Distek DF-3), *hardness tester* (Aikho Engineering), *disintegration tester* (Tianjin Guoming), alat uji disolusi (Electrolab TDT-08L USP,

spektrofotometer UV-vis (Thermo Scientific Genesys).

Bahan

Bahan sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah piroksikam (Nantong Jinhua), Kollidon® CL (BASF), Avicel® PH 102 (Chemco Prima Mandiri), singkong, aspartam, talk, *orange flavour*, magnesium stearat, buffer fosfat pH 6,8, metanol (Merck), eosin, *aquadestilata*.

Pembuatan amilum singkong. Umbi singkong yang telah dikupas dan dicuci dihancurkan dengan perbandingan singkong : aquadest (2:1) b/v. Selanjutnya diperas dan disaring menggunakan kain flannel. Air hasil saringan diendapkan selama 24 jam. Cairan supernatan dibuang dan endapan dicuci dengan *aquadestilata* sampai diperoleh endapan amilum yang lebih jernih. Endapan dikeringkan di dalam oven pada suhu 50° C selama 24 jam, lalu dihaluskan dan diayak dengan ayakan no.80 (Soedirman et. al., 2009).

Pembuatan amilum singkong pregelatinasi. Amilum singkong pregelatinasi dibuat dengan rasio amilum : *aquadestilata* dengan perbandingan 2:1. Selanjutnya suspensi dipanaskan pada suhu 100°C selama 10 menit hingga terbentuk massa kental. Massa kental tersebut dikeringkan dengan alat oven pada suhu 50°C selama 48 jam. Setelah kering, amilum lalu diayak dengan ayakan mesh no. 20 (Arisanti et. al., 2014).

Tabel 1. Rancangan formula ODT piroksikam

Bahan	F1 (mg)	F2 (mg)	F3 (mg)	F4 (mg)	F5 (mg)
Piroksikam	20	20	20	20	20
Amilum singkong pregelatinasi	5,5	9	16	2	12,5
Kollidon® CL	12,5	9	2	16	5,5
Avicel® PH 102	134,8	134,8	134,8	134,8	134,8
Aspartam	3,6	3,6	3,6	3,6	3,6
<i>Orange flavour</i>	1,8	1,8	1,8	1,8	1,8
Mg. Stearat	1,3	1,3	1,3	1,3	1,3
Talk	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Total Bobot	180	180	180	180	180

Uji kekerasan tablet. Tablet diletakkan dengan posisi tegak lurus pada *hardness tester*. Kekerasan tablet ditunjukkan pada skala sampai tablet hancur atau pecah (Pawan et. al., 2011).

Uji kerapuhan tablet. Sebanyak 20 tablet dibebaskan dan ditimbang kemudian dimasukkan dalam alat *friability tester* diputar dengan kecepatan 25 rpm selama 4 menit (Pawan et. al., 2011).

Uji waktu pembasahan. Lima kertas saring berdiameter 10 cm diletakkan di cawan petri berdiameter 10 cm, kemudian ditambahkan 10 ml *aquadestilata* mengandung eosin. Tablet diletakkan di atas kertas saring yang basah sampai terbasahi semua (Pawan et. al., 2011).

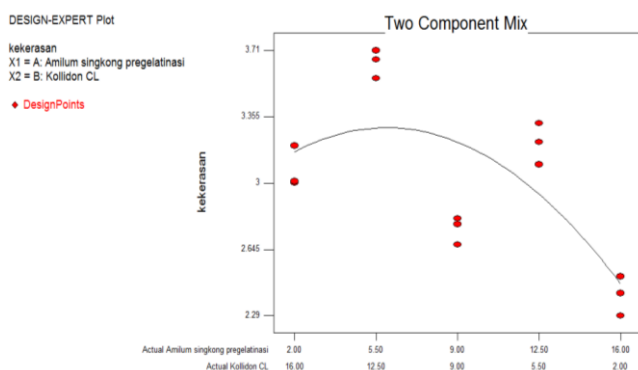
Uji waktu hancur. Sebanyak 6 tablet dimasukkan dalam alat *disintegration tester* dengan suhu $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ (Venkata et. al., 2012).

Uji disolusi. Uji disolusi dengan menggunakan *apparatus II* USP dengan menggunakan medium larutan dapar fosfat pH 6,8 sebanyak 900 mL. Suhu pengujian dikendalikan $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ dan putaran 50 rpm (Venkata et. al., 2012). Sampel diambil sebanyak 10 mL pada menit ke-1,0; 3,0; 5,0; 7,0; 10, dan 15 menit.

Penentuan Formula Optimum. Formula optimum dipilih berdasarkan nilai total respon yang paling besar. Penelitian ini digunakan 5 respon dari mutu fisik ODT yang dianggap penting yaitu kekerasan (kg), kerapuhan (%), waktu pembasahan (detik), waktu hancur (detik), dan disolusi (%).

Tabel 2. Hasil pengujian mutu fisik ODT piroksikam

Formula	Kekerasan (kg) \pm (SD)	Kerapuhan (%) \pm (SD)	Waktu hancur (detik) \pm (SD)	Waktu pembasahan (detik) \pm (SD)	Disolusi (Q ₃) (%) \pm (SD)
1	3,64 \pm 0,02	0,56 \pm 0,02	24,33 \pm 0,58	40,33 \pm 2,08	92,32 \pm 3,63
2	2,75 \pm 0,03	1,48 \pm 0,03	12,37 \pm 0,55	17,78 \pm 0,39	95,69 \pm 1,47
3	2,4 \pm 0,08	2,13 \pm 0,08	11,8 \pm 0,35	4,77 \pm 0,48	96,13 \pm 1,71
4	3,07 \pm 0,06	0,92 \pm 0,06	21,78 \pm 0,38	21,57 \pm 1,71	94,98 \pm 0,86
5	3,21 \pm 0,03	0,80 \pm 0,03	14,74 \pm 1,1	10,9 \pm 0,5	96,13 \pm 1,16



Gambar 1. *Contour plot* kekerasan ODT piroksikam

HASIL DAN PEMBAHASAN

Uji kekerasan tablet

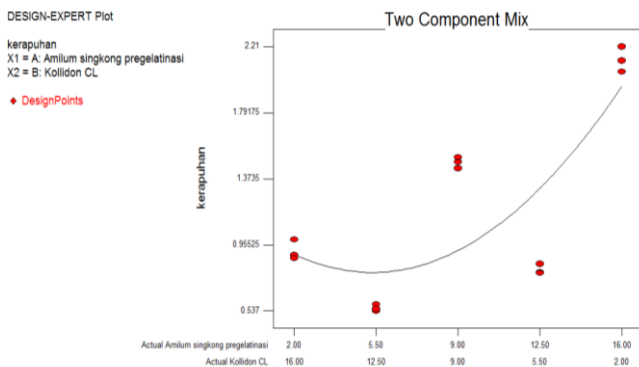
Tablet ODT mempunyai ketentuan mengenai kekerasan tablet yang lebih rendah dibandingkan dengan tablet konvensional sehingga memungkinkan untuk mengalami kehilangan friabilitas yang cukup tinggi. Berdasarkan data penelitian yang diperoleh dari pemeriksaan kekerasan formula 1 (3,64 kg), formula 2 (2,75 kg), formula 3 (2,4 kg), formula 4 (3,07 kg), dan formula 5 (3,21 kg). Keseluruhan formula memenuhi syarat kekerasan ODT yang sesuai yaitu antara 1-3 kg (Abu Izza et. al., 2009). Berdasarkan data kekerasan dan *contour plot* (Gambar 1) persamaan SLD $Y = 2,64 (A) + 3,17 (B) + 1,63 (A)(B)$. Kedua variabel menunjukkan hasil yang positif, artinya peningkatan masing-masing variabel menyebabkan peningkatan kekerasan. Koefisien variabel Kollidon[®] CL memberikan pengaruh terbesar dikarenakan merupakan *superdisintegrant* memiliki kompresibilitas baik yang didasarkan dari morfologi partikelnya (Bala et. al., 2012).

Uji kerapuhan

Uji kerapuhan memiliki kegunaan untuk mengetahui ketahanan tablet terhadap guncangan yang terjadi selama pembuatan, pengemasan dan pendistribusian. Kekerasan tablet merupakan salah satu faktor yang mempengaruhi kerapuhan tablet. Angka kekerasan tablet berbanding terbalik dengan kerapuhan tablet yaitu semakin kecil angka kekerasan tablet maka semakin besar angka kerapuhan tablet yang dihasilkan begitupun sebaliknya (Susilowati & Cristanto, 2010).

Berdasarkan data kerapuhan dan *contour plot* (Gambar 2) diperoleh persamaan SLD $Y = 1,96 (A) + 0,9 (B) - 2,03 (A)(B)$. Kedua variabel bernilai

positif, artinya peningkatan masing-masing variabel akan meningkatkan kerapuhan. Kollidon® CL memberi pengaruh paling kecil dalam kerapuhan tablet karena sifat dari Kollidon® CL yang memiliki kompaktilitas yang baik. Interaksi antar kedua variabel bernilai negatif yang berarti interaksi tersebut menurunkan kerapuhan tablet.



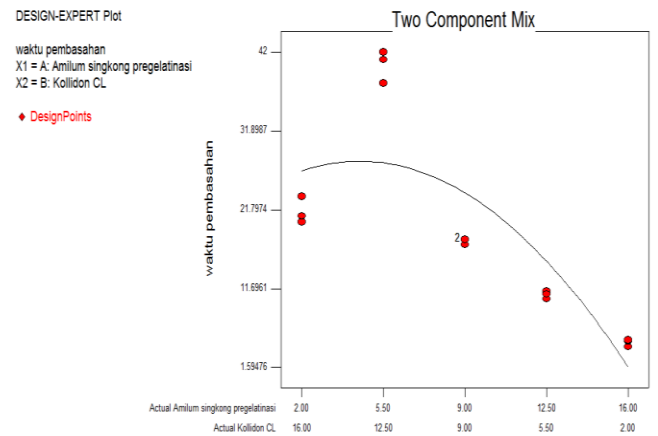
Gambar 2. *Contour plot* kerapuhan ODT piroksikam

Uji waktu pembasahan

Uji waktu pembasahan merupakan salah satu indikator penting dalam evaluasi sediaan ODT. Waktu pembasahan dilakukan untuk mengetahui waktu yang dibutuhkan tablet dalam menyerap air. Data yang diperoleh dari hasil uji waktu pembasahan pada formula 1 (40,33 detik), formula 2 (17,78 detik), formula 3 (4,77 detik), formula 4 (21,57 detik), dan formula 5 (10,9 detik). Waktu pembasahan pada kelima formula memenuhi standar yaitu kurang dari 1 menit (Prabowo & Iskandarsyah, 2011).

Berdasarkan data waktu pembasahan dan *contour plot* (Gambar 3) diperoleh persamaan SLD $Y = 1,59 (A) + 26,80 (B) + 38,98 (A)(B)$. Kedua variabel bernilai positif, artinya peningkatan masing-masing variabel akan meningkatkan waktu pembasahan. Hal ini dapat dikarenakan amilum singkong pregelatinasi mengembang dan membentuk gel (Hapsari, 2008) sehingga menghalangi penetrasi cairan medium yang melewati poros tablet.

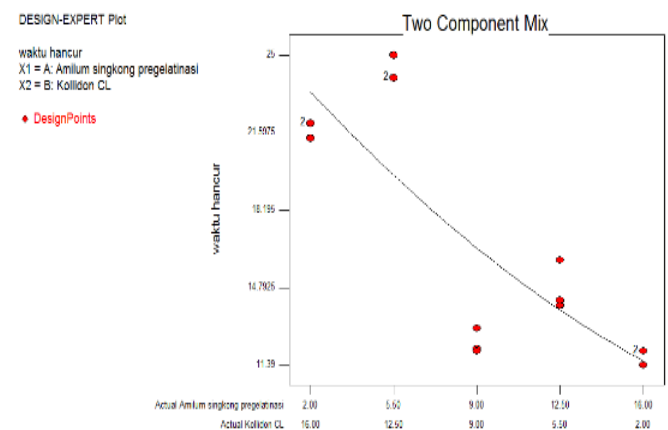
Waktu hancur tablet sangat berkaitan dengan waktupembasahan tablet. Semakin cepat waktu pembasahan tablet maka semakin cepat pula waktu hancurnya. Data yang diperoleh menunjukkan waktu hancur formula 1 (24,33 detik), formula 2 (12,37 detik), formula 3 (11,8 detik), formula 4 (21,78 detik), dan formula 5 (14,74 detik). Ketiga formula telah memenuhi syarat waktu hancur ODT yaitu tidak lebih dari 1 menit (Hanan & Durgin, 2015).



Gambar 3. *Contour plot* waktu pembasahan ODT piroksikam Uji waktu hancur

Berdasarkan data waktu hancur dan *contour plot* (Gambar 4) diperoleh persamaan SLD $Y = 11,57 (A) + 23,39 (B) - 3,82 (A)(B)$. Kedua variabel bernilai positif, artinya peningkatan masing-masing variabel akan meningkatkan waktu hancur.

Koefisien amilum singkong pregelatinasi lebih kecil dibanding Kollidon® CL karena komposisi amilum singkong pregelatinasi dalam formula menyebabkan pengembangan dan akan menekan tablet dari dalam sehingga tablet akan pecah (Purnamasari & Januarti, 2010). Kollidon® CL pada formula akan membuat tablet menjadi keras. Secara umum semakin tinggi kekerasan tablet maka semakin lama waktu hancurnya, begitupun sebaliknya (Setyawan et. al., 2010). Interaksi antar kedua variabel bernilai negatif yang berarti interaksi tersebut menurunkan waktu hancur tablet.



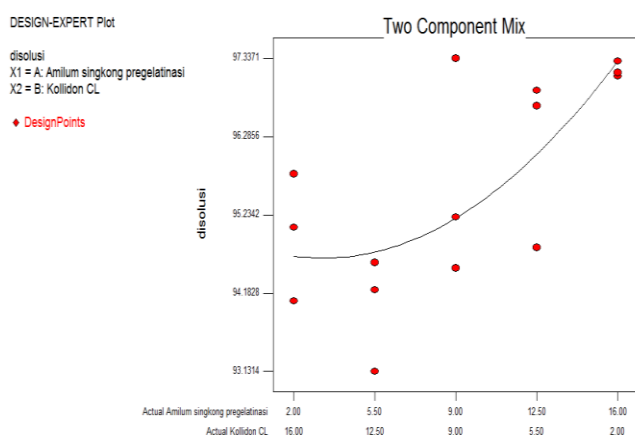
Gambar 4. *Contour plot* waktu hancur ODT piroksikam

Disolusi

Uji disolusi bertujuan untuk mengetahui gambaran pelepasan zat aktif dalam suatu sediaan. Disolusi diawali dengan proses disintegrasi menjadi granul agregat dan mengalami proses deagregasi menjadi partikel halus. Toleransi pada Farmakope Indonesia V (2014) menyebutkan bahwa dalam waktu 40 menit harus larut tidak kurang dari 70% (Q) dari jumlah yang tertera pada etiket. Hasil disolusi ODT piroksikam pada penelitian ini sudah memenuhi syarat yang ditetapkan pada menit ke-3, kelima formula sudah melebihi dari 70% (Q) + 5%.

Berdasarkan *contour plot* (Gambar 5) diperoleh persamaan SLD $Y = 97,31 (A) + 94,68 (B) - 3,22 (A)(B)$. Kedua variabel bernilai positif, artinya peningkatan masing-masing variabel akan meningkatkan disolusi. Besarnya nilai koefisien amilum singkong pregelatinasi dan Kollidon® CL yang hampir sama yang dapat diartikan bahwa kedua variabel memberikan pengaruh yang hampir sama terhadap peningkatan disolusi. Hal ini dikarenakan kedua variabel mempunyai sifat sebagai *disintegrant*.

Amilum singkong pregelatinasi lebih bagus dalam peningkatan disolusi karena sifat dari amilum singkong pregelatinasi sendiri yang dapat mempercepat hancurnya tablet dibanding dengan Kollidon® CL. Interaksi antara amilum singkong pregelatinasi dan Kollidon® CL bernilai negatif yang berarti interaksi keduanya akan menurunkan disolusi.



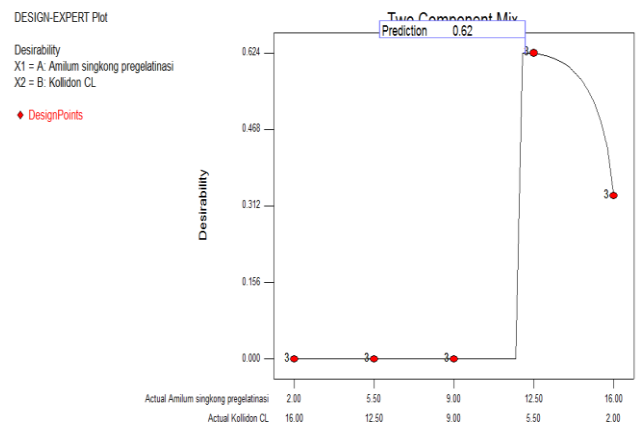
Gambar 5. *Contour plot* disolusi Q₃ ODT piroksikam

Penentuan formula optimum

Penentuan *goal* dari masing-masing parameter digunakan untuk mendapatkan sifat fisik ODT piroksikam yang diinginkan.

Tabel 4. Penentuan sifat fisik ODT piroksikam formula optimum

No	Parameter	Lower	Upper	Goal	Importance
1	Kekerasan	<i>in range</i>	1 kg	3 kg	+++
2	Kerapuhan	<i>Minimize</i>	0,1 %	1,0 %	+++
3	Waktu pembasahan	<i>minimize</i>	4,22 detik	42 detik	+++
4	Waktu hancur	<i>Minimize</i>	10 detik	60 detik	+++++
5	Disolusi Q3	<i>Maximize</i>	80 %	100 %	+++++



Gambar 6. *Superimposed contour plot* parameter optimum ODT piroksikam

Penentuan daerah optimum menggunakan *superimposed* dengan menggabungkan masing-masing *contour plot* dari parameter yang dioptimasi menunjukkan bahwa daerah optimum dengan nilai *desirability* tertinggi (0,62) dengan kombinasi Amilum singkong pregelatinasi 12,13 mg dan Kollidon® CL 5,87 mg serta *software* memprediksikan kekerasan 2,98 kg, kerapuhan 1,2%, waktu pembasahan 16,36 detik, waktu hancur 14,01 detik dan disolusi (Q₃) 95,94%.

Validasi mutu fisik formula optimum

Validasi dilakukan dengan membandingkan hasil prediksi dan percobaan yang dilakukan secara statistik dengan menggunakan program SPSS 18 dengan melihat uji-t sampel tunggal (t-Test) berdasarkan 5 respon dari mutu fisik ODT yang dianggap penting yaitu kekerasan (kg), kerapuhan (%), waktu pembasahan (detik), waktu hancur (detik), dan disolusi (%).

Dari data uji t kelima respon dari mutu fisik ODT diperoleh nilai signifikansi > 0,05, sehingga bisa dikatakan tidak ada beda yang signifikan antara data prediksi dan percobaan (Dahlan, 2014). Hal ini menunjukkan bahwa kelima respon dari mutu fisik ODT antara formula optimum prediksi dan percobaan tidak berbeda signifikan.

KESIMPULAN

Formula optimum ODT piroksikam dengan sifat fisik yang optimum dengan kombinasi Amilum singkong pregelatinasi 12,13 mg dan Kollidon® CL 5,87 mg.

DAFTAR PUSTAKA

Arisanti CIS, Dewi D, Prasetya I. 2014. Pengaruh Rasio Amilum: air terhadap Spesifikasi Amilum Singkong (Manihot Esculenta Crantz) Fully Pregelatinized. *J Farm Udayana*.

Bala R, Khanna S, Pawar P. 2012. Polymers In Fast Disintegrating Tablets-A Riview. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research* 5:8-14.

Dahlan, M. Sopiudin. 2014. *Statistik untuk Kedokteran dan Kesehatan Seri 1 Edisi 6*. Jakarta: Epidemiologi Indonesia.

Depkes RI. 2014. *Farmakope Indonesia*. Edisi V. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.

Hanan dan Durgin. 2015. *Pharmacy Practice For Technicians*. Cengage Learning. USA. Ed: 5. Hal 267.

Hapsari, T. P. 2008. *Pengaruh Pregelatinasi Terhadap Karakteristik Tepung Singkong*. Primordia. Volume 4. No.2.

Mirza S, Miroshnyk I, Habib MJ, Brausch JF, Hussain MD. 2010. Enhanced dissolution and oral bioavailability of piroxicam formulations: Modulating effect of phospholipids. *Pharmaceutics*.

Mohanachandran PS, Sindhumol PG, Kiran TS. 2011. Superdisintegrants: an overview. *Int J Pharm Sci Rev Res*; 6(1):105–9.

Ohwoavworhua FO, Osinowo A. 2010. Preformulation studies and compaction properties of a new starch-based pharmaceutical aid. *Res J Pharm Biol Chem Sci*

Palupi HT, A Zainul A, Nugroho M. 2011. Pengaruh pre gelatinisasi terhadap

karakteristik tepung singkong. *Teknologi Pangan*.

Pawan P, Ashwin S, Neeraj S MP. 2011. Formulation, Evaluation And Optimization Of Piroxicam Fast Dissolving Tablets Using Treated Agar As Natural Disintegrant. *Int Res J Pharm*.

Poedjiadi A, Supriyanti FMT. *Dasar-Dasar Biokimia*. Edisi Revisi. UI-Press Jakarta. 2009;

Prabowo, I. dan Iskandaryanyah. 2011. *Optimasi Kecepatan Disintegrasi Tablet Terdisintegrasi Cepat (Fast Disintegrating Tablet) Domperidon dengan Superdisintegrant Sodium Starch Glycolate (Skripsi)*. Fakultas Farmasi Universitas Indonesia.

Purnamasari, I. dan H. Januarti. 2010. *Pengaruh Hidrolisa Asam- Alkohol dan Waktu Hidrolisa Asam terhadap Sifat Tepung Tapioka (Skripsi)*. Semarang: Universitas Diponegoro.

Setyawan, D., Widjaja B., dan Sayekti, I. 2010. Pengaruh Ac-Di-Sol Terhadap Mutu Fisik Dan Laju Disolusi Orally Disintegrating Tablet Piroksikam dengan Metode Cetak Langsung. *Majalah Ilmu Kefarmasian*, Vol VII (2) : 1-9

Soedirman I, Siswanto A, Handayani AR. 2009. Pengaruh Kombinasi Avicel Ph 101 Dan Amilum Manihot Sebagai Bahan Penghancur Terhadap Sifat Fisik Tablet Parasetamol. *Pharm J Farm Indonesia*; 6(01).

Susilowati dan Christanto., 2010. Uji Mutu Fisik Tablet Ekstrak Daun Jambu Monyet (Anacardium Occidentale L.) dengan Bahan Pengikat PVP (Polivinilpirolidon) Secara Granulasi Basah. *Jurnal Farmasi Indonesia*.

Venkata NK, Swathi SK, Thirumal M. 2012. Formulation and evaluation of fast dissolving piroxicam tablets using different superdisintegrants. *Int J Pharm Pharm Sci*; 4:334–7.

Widjaja B, Setyawan D, Moechtar J. 2013.
Development of piroxicam orally
disintegrating tablets by freeze drying
method. Int J Pharm Pharm Sci