

PENGARUH AVICEL PH 102 TERHADAP KARAKTERISTIK FISIK DAN LAJU DISOLUSI ORALLY DISINTEGRATING TABLET PIROKSIKAM DENGAN METODE CETAK LANGSUNG

Dwi Setyawan, Bambang Widjaja, Zimy Fianti Ningtyas
*Departemen Farmasetika Fakultas Farmasi Universitas Airlangga,
Jl. Darmawangsa Dalam Surabaya 60286, Telp +62-31-5033710*

ABSTRACT

The influence of Avicel PH 102 as disintegrant on physical characteristic and dissolution rate of piroxicam Orally Disintegrating Tablet prepared by direct compression method was observed in this research. Concentration of Avicel PH 102 used were 5%, 10%, 15% and 0% as a control. Physical characteristics of the powder blend including flow rate and angle of repose showed good attributes. The powder blend was pressed into tablet by hydraulic press with a pressure of 1 ton and diameter of 8 mm. The physical characteristic of piroxicam orally disintegrating tablet including hardness, friability, disintegration time, and dissolution rate were examined. The hardness of all formulas were between 0,99 – 2,78 kP, friability were between 3,45% – 1,25%, disintegration time were between 223,67– 18,33 sec and drug released at 45 minutes were between 32,71% – 88,63%. The results showed that increasing the concentration of Avicel PH 102 would increase the hardness, and dissolution rate and decrease the friability and disintegration time of piroxicam orally disintegrating tablet . From statistical analysis ($\mu = 0,05$), it could be seen that there was significant difference in physical characteristics and dissolution rate of all formulas. Among all formulas, it could be concluded that formula with 10% concentration of Avicel PH 102 was the optimum formula

Keywords : *Orally disintegrating tablet piroxicam, Avicel PH 102, direct compression, physical characteristics, dissolution rate.*

ABSTRAK

Telah dilakukan penelitian tentang pengaruh Avicel PH 102 terhadap karakteristik fisik dan laju disolusi Orally Disintegrating Tablet piroksikam dengan metode cetak langsung. Konsentrasi Avicel PH 102 yang digunakan 5%, 10%, 15% dan 0% sebagai kontrol. Karakteristik fisik campuran serbuk yang meliputi kecepatan alir dan

Corresponding author : E-mail : dwisetyawan_90@yahoo.com

sudut diam memberikan hasil yang memenuhi persyaratan. Campuran serbuk kemudian di cetak menjadi tablet dengan alat penekan hidrolis dengan tekanan 1 ton selama 3 detik pada punch berdiameter 8 mm. Kemudian Orally Disintegrating Tablet piroksikam diperiksa karakteristik fisik yang meliputi kekerasan, kerapuhan, waktu disintegrasi dan laju disolusinya. Kekerasan tablet dari semua formula berkisar antara 0,99 – 2,78 kP, kerapuhan 3,45% – 1,25%, waktu disintegrasi 223,67– 18,33 detik dan laju disolusi pada 45 menit adalah 32,71% – 88,63%. Hasil pemeriksaan ini menunjukkan bahwa peningkatan konsentrasi Avicel PH 102 akan meningkatkan kekerasan dan laju disolusi serta menurunkan kerapuhan dan waktu disintegrasinya. Analisis statistik ($\mu = 0,05$) menunjukkan bahwa ada perbedaan bermakna mutu fisik dan laju disolusi antar semua formula Orally Disintegrating Tablet piroksikam. Dari penelitian ini dapat disimpulkan bahwa formula dengan konsentrasi Avicel PH 102 10% merupakan formula yang paling optimal.

Kata Kunci : Avicel PH 102, cetak langsung, disintegrasi oral tablet piroksikam, karakteristik fisik, kecepatan disolusi.

PENDAHULUAN

Penggunaan tablet konvensional menyulitkan bagi pediatrik, geriatrik dan tidak membantu pasien yang mempunyai kesulitan menelan. Umumnya menelan tablet merupakan suatu masalah ketika ketersediaan air kurang atau pasien batuk terus-menerus atau pasien yang muntah. Untuk mengatasi masalah tersebut maka pada akhir-akhir ini dikembangkan sediaan *Orally Disintegrating Tablet* (ODT). ODT adalah sediaan solida yang terdisintegrasi dan terlarut secara cepat (10- 45 detik) dalam rongga mulut tanpa membutuhkan air minum untuk membantu penelanan (Chang, 2000, Dobetti, 2001).

Keuntungan ODT antara lain dapat diberikan pada pasien yang tidak dapat menelan sediaan tablet, terutama pediatrik dan geriatrik;

tidak memerlukan air minum untuk membantu penelanan obat sehingga sesuai dengan pasien-pasien yang melakukan perjalanan; rasa yang enak dimulut akan memberikan kenyamanan penggunaan obat terutama pasien pediatrik; dan sesuai untuk bahan obat yang mengalami metabolisme lintas pertama (Kucheka, Badhan, Mahajan. 2003).

Orally Disintegrating Tablet dapat dibuat dengan berbagai cara antara lain *spray drying*, *freeze drying*, *moulding*, sublimasi, granulasi basah dan cetak langsung. Cetak langsung adalah suatu proses pembuatan tablet dengan mencetak secara langsung campuran serbuk bahan aktif dan bahan tambahan yang sesuai. Pembuatan *Orally Disintegrating Tablet* dengan metode cetak langsung mempunyai beberapa keuntungan antara lain; biaya produksi yang rendah, produksi dapat dilakukan

dengan menggunakan peralatan tablet konvensional, bahan-bahan tambahannya mudah didapatkan, dan tahapan produksi yang sedikit (Dobetti, 2001).

Disintegran merupakan bahan tambahan yang penting pada formula tablet menyebabkan tablet pecah ketika kontak dengan cairan. Avicel PH 102 merupakan salah satu bahan disintegran yang digunakan pada cetak langsung dan merupakan salah satu derivat selulosa. Bahan tersebut digunakan pada cetak langsung karena mempunyai sifat alir yang baik yang disebabkan partikelnya berbentuk spheris. Avicel PH 102 memperlihatkan sifat sebagai disintegran yang sangat baik karena tidak larut dalam air dan juga bertindak dengan mekanisme *wicking action* (Pharmpedia, 2005).

Piroksikam merupakan salah satu antiinflamasi non steroid turunan oksikam yang berkhasiat sebagai analgesik, antipiretik, dan antiinflamasi dan digunakan pada pengobatan rheumatoid arthritis, oosteoarthritis, spondilitis ankilosoma dan penyakit musculoskeletal. Penyakit-penyakit tersebut sering dialami oleh kalangan lansia yang

mempunyai kesulitan untuk menelan sehingga pemberian *Orally Disintegrating Tablet* merupakan solusi yang tepat untuk mengatasi masalah tersebut (Ganiswara (Ed.), 1995).

METODE

Bahan

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah piroksikam (Calao Resfar Italy), Avicel PH 102 (Asahi Corp, Japan), *spray-dried lactose* (DMV International Holland), manitol (Roquette, French)

Rancangan Formula

Formula *Orally Disintegrating Tablet* piroksikam mengandung bahan berkhasiat piroksikam 20 mg tiap tablet. Dibuat 4 formula dengan kadar Avicel PH 102 yang berbeda-beda (Tabel 1).

Pembuatan Tablet

Pembuatan tablet dilakukan dengan cara mencampur piroksikam dengan bahan tambahan secara berturut-turut SDL, manitol, Avicel PH 102 campur sampai homogen selama 15 menit. Untuk masing-masing formula sebanyak 100 tablet.

Tabel 1. Rancangan Formula ODT Piroksikam

Bahan	F I	F II	F III	F IV
Piroksikam	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg
Manitol	104 mg	104 mg	104 mg	104 mg
<i>Spray dried lactose</i>	26 mg	26 mg	26 mg	26 mg
Avicel PH102	0%	5%	10%	15%
Mg stearat	0,5%	0,5%	0,5%	0,5%

Kemudian ditambahkan Mg stearat campur selama 5 menit dalam tumbling mixer. Lalu campuran tersebut dicetak dengan penekan hidrolik dengan tekanan 1 ton selama 3 detik dengan punch berdiameter 8 mm.

Pemeriksaan kecepatan alir dan sudut diam massa cetak

Kecepatan alir campuran serbuk diukur menggunakan metode corong. Serbuk seberat 100 gram dimasukkan dalam corong standar dengan ketinggian 10 cm ± 0,2 cm. Satuan kecepatan alir dinyatakan dalam gram per detik. Kemudian dilakukan pengukuran sudut diam dengan mengukur tinggi dan jari-jari lingkaran dasar kerucut serbuk yang telah mengalir.

Pemeriksaan Mutu Tablet

Uji Kekerasan Tablet

Uji kekerasan tablet dilakukan dengan alat Erweka Hardness Tester TBH 220. Tingkat kekerasan tablet akan terbaca pada alat, dengan satuan kP. Kekerasan tablet pada

masing-masing formula untuk setiap batch ditentukan sebanyak 5 tablet.

Uji Kerapuhan Tablet

Uji kerapuhan tablet dilakukan dengan alat Erweka Friabilator Tester TAP. Sebanyak 10 tablet dibersihkan dengan hati-hati menggunakan kuas, ditimbang dan dimasukkan kedalam alat uji dan ditutup. Alat tersebut diputar dengan kecepatan 25 rpm selama 4 menit.

Uji Waktu Hancur

Uji waktu hancur dilakukan dengan alat Erweka Disintegration Tester ZT 501 dengan media air suling suhu 37° ± 0,5 °C. Alat ini dihentikan setelah seluruh tablet pada masing-masing tabung hancur sempurna dan diamati waktu disintegrasinya (Anse, Popovic, Allen, 1995).

Keseragaman Kadar Tablet

Ditimbang dengan seksama 3 tablet kemudian diserbuk satu-persatu. Serbuk dilarutkan dalam

Tabel 2. Hasil Pemeriksaan Mutu Fisik Massa Cetak

Pemeriksaan	Hasil data yang diperoleh			
	F 1	F 2	F 3	F 4
Kecepatan alir (setelah ditambah Mg stearat (g/detik))*	12,83 ± 1,07	15,25 ± 0.70	15,55 ± 0,54	16,15 ± 0.23
Sudut diam (setelah ditambah Mg stearat (o))*	29.54 ± 0.00	21.80 ± 0.00	20,14 ± 0.00	19,98 ± 0.00

*) Data merupakan hasil rata-rata 3 kali replikasi ± SD

Tabel 3. Hasil Pemeriksaan Mutu Fisik dan Keseragaman Kadar Tablet

Pemeriksaan	Hasil data yang diperoleh			
	F 1	F 2	F 3	F 4
Kekerasan (kP)*	0,99 ± 0.21	1.56 ± 0.22	2.52 ± 0.12	2.78 ± 0.04
Kerapuhan (%)*	3.27 ± 0.36	1.85 ± 0.04	1.42 ± 0.03	1.25 ± 0.05
Waktu hancur (detik)*	223.67 ± 26.65	28.33 ± 0.58	22.67± 0.58	18.33 ± 0.58
Kadar (%)**	98,27 ± 2,65	97,94 ± 2,79	101,75 ± 3,09	97,71 ± 1,24

* Data merupakan hasil rata-rata replikasi ± SD

** Data merupakan hasil rata-rata replikasi ± SBR

Tabel 4. Jumlah piroksikam terlarut dalam media cairan lambung buatan tanpa pepsin pH 1,2*

Waktu (menit)	Jumlah piroksikam yang terlarut (%)			
	F 1	F 2	F 3	F 4
5	12.12±0.74	16.06±0.62	17.71±1.04	20.93±2.73
10	13.82±0.70	21.52±0.71	30.48±2.28	35.94±7.44
15	15.73±0.90	30.68±2.15	45.30±6.47	51.41±5.06
20	20.55±1.69	41.02±1.18	60.56±6.28	64.29±5.06
30	23.41±1.91	56.34±2.58	72.95±5.65	77.74±3.08
45	32.71±0.48	78.34±1.69	84.62±3.02	88.63±2.66

*Data merupakan hasil rata-rata 3 kali replikasi ± SD

10,0 ml metanol dalam erlenmeyer, dikocok dengan vortex selama 3 menit, kemudian dimasukkan ke dalam labu ukur dan ditambah cairan lambung buatan tanpa pepsin pH ± 1,2 sampai garis tanda 100,0 ml. Diamati serapannya dengan spektrofotometer UV pada panjang gelombang maksimum dan kadarnya dihitung dari persamaan kurva baku piroksikam.

Penentuan Laju Disolusi ODT Piroksikam

Penentuan laju disolusi dilakukan dengan alat Erweka Dissolution

Tester DT 706 dengan media disolusi 900 ml cairan lambung buatan tanpa pepsin pH 1,2 suhu (37± 0,5)°C dan pengaduk tipe dayung dengan kecepatan putaran 50 rpm. Pada tiap waktu 5, 10, 15, 20, 30, dan 45 menit, diambil cuplikan sebanyak 5 ml, lalu disaring dengan milipore filter 0,45_μ. Untuk memperoleh kadar yang sebenarnya, kadar yang terbaca dikoreksi dengan persamaan Wurster (Wurster, Taylor, 1965).

Analisa Data

Data mutu fisik yaitu kekerasan, kerapuhan dan waktu hancur serta

efisiensi disolusi (ED45), dianalisis secara statistik dengan analisis varian (anava) dengan jenis rancangan *Completely Randomized Design* (CRD) dengan (α) = 0,05. Bila ada perbedaan dilanjutkan dengan uji *Honestly Significant Difference* (HSD) (Daniel, 1983).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Kecepatan alir untuk F1-F4 berkisar antara $12,38 \pm 1,07$ g/detik - $16,15 \pm 0,23$ g/detik. Dari hasil tersebut semua formula telah memenuhi persyaratan kecepatan alir yang baik yaitu lebih dari 10 g/detik (Cartense, 1977). Kecepatan alir ini semakin meningkat seiring dengan peningkatan kadar disintegran Avicel PH 102. Avicel PH 102 mempunyai ukuran partikel yang besar dan mudah mengalir sehingga dapat memperbaiki sifat alir massa cetak (Kibbe, 2000). Hasil pemeriksaan sudut diam F1-F4 berkisar antara $29,54 \pm 0,00^\circ$ - $19,98 \pm 0,00^\circ$. Dari hasil tersebut diketahui bahwa sudut diam semua formula telah memenuhi persyaratan sudut diam yang baik < 30° (Pharmppedia, 2005).

Kekerasan tablet F1 - F4 hasilnya berkisar antara $0,99 \pm 0,21$ kP - $2,78 \pm 0,04$ kP . Hasil uji kekerasan semua formula telah memenuhi persyaratan *Orally Disintegrating tablet* yaitu 0,1-3 kP (Izza, Khawla, 2004). Hasil kekerasan ini meningkat seiring dengan peningkatan kadar Avicel PH 102 karena sifat kompartibilitas dari Avicel PH 102 yang bagus sehingga

peningkatan kadar Avicel PH 102 menyebabkan tablet yang dihasilkan semakin keras (Pharmppedia, 2005). Dari hasil analisis statistik untuk kekerasan tablet $\alpha = 0,05$ didapatkan harga F hitung ($127,170$) > F tabel ($3,240$) menunjukkan adanya perbedaan kekerasan selanjutnya melalui uji HSD diketahui bahwa terdapat perbedaan bermakna antara F1 dengan F2, F3, dan F4. Pada F2 juga terdapat perbedaan bermakna dengan F1, F3, dan F4 tetapi tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara F3 dan F4.

Kerapuhan tablet untuk F1 - F4 hasilnya antara $3,45\% \pm 0,18$ - $1,25\% \pm 0,05$. Kerapuhan keempat formula belum memenuhi persyaratan *Orally Disintegrating tablet* yaitu < 1% (Izza, Khawla, 2004). Hal ini disebabkan karena pada metode cetak langsung bahan dicampur dalam keadaan kering tanpa bahan pengikat sehingga tablet yang dihasilkan cenderung rapuh. Pada pencetakan tablet, tekanan merupakan salah satu faktor yang dapat mempengaruhi kekerasan dan kerapuhan tablet. Sehingga kelemahan ini dapat diatasi dengan meningkatkan tekanan pada saat pencetakan tablet atau mengemas tablet satu persatu dalam blister. Hasil kerapuhan keempat formula ini menurun seiring dengan meningkatnya kadar Avicel PH 102, karena dengan meningkatnya kadar Avicel PH 102 akan meningkatkan kekerasan sehingga dapat menurunkan kerapuhan. Dari hasil analisis statistik uji kerapuhan didapatkan harga

F hitung (338,503) > F tabel (4,070) menunjukkan adanya perbedaan kerapuhan pada $\alpha = 0,05$. Selanjutnya melalui uji HSD diketahui bahwa terdapat perbedaan bermakna antara F1 dengan F2, F3, dan F4, pada F2 juga terdapat perbedaan yang bermakna dengan F1, F3, dan F4 tetapi tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara F3 dan F4.

Waktu hancur tablet untuk F1-F4 antara $223,67 \pm 26,65$ detik - $18,33 \pm 0,58$ detik. Dari uji waktu hancur diketahui bahwa F2, F3 dan F4 telah memenuhi persyaratan *Orally Disintegrating Tablet* yaitu 10-45 detik (Joshi, Duriez, 2004). Hal ini disebabkan karena Avicel PH 102 sebagai disintegran yang bekerja dengan mekanisme *wicking action*. Ketika tablet kontak dengan cairan maka air akan ditarik kedalam pori-pori kemudian mencegah ikatan fisik antar partikel didalamnya (Pharm-*pedia*, 2005). Pada penelitian ini waktu hancur semakin cepat dengan peningkatan kadar Avicel PH102 sebagai disintegran. Hasil analisis statistik uji waktu hancur didapatkan harga F hitung (169,919) > F tabel (4,070) menunjukkan adanya perbedaan waktu hancur pada $\alpha = 0,05$. Selanjutnya melalui uji HSD diketahui bahwa didapatkan perbedaan bermakna antara F1 dengan F2, F3, dan F4, sedangkan F2, F3 dan F4 tidak terdapat perbedaan yang bermakna.

Hasil pemeriksaan kadar piroksikam dalam tablet untuk F1 - F4 berkisar antara $97,71\% \pm 1,21$ - $98,27\% \pm 2,61$. Dari hasil pemeriksaan kadar

piroksikam dalam tablet diketahui semuanya memenuhi persyaratan keseragaman kadar yaitu antara 95-105% dan SBR < 6% (Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 1995). Hal ini menunjukkan bahwa piroksikam telah terdistribusi secara merata dalam tablet.

Pada pemeriksaan laju disolusi tablet diperoleh jumlah persen terdisolusi F1-F4 berkisar antara $32,71\% \pm 0,48$ - $88,63\% \pm 2,66$. Persyaratan disolusi untuk piroksikam adalah tidak kurang dari 75% piroksikam terlarut dalam waktu 45 menit (The United States Pharmacopoeial Convention, 1995). Kecepatan disolusi ini dipengaruhi oleh waktu hancur karena sebelum mengalami disolusi obat akan melalui proses disintegrasi dulu menjadi partikel-partikel. Harga ED45 untuk F1-F4 berkisar antara $20,03\% \pm 0,53$ - $59,11\% \pm 3,30$. Hasil analisis statistik pada $\alpha = 0,05$ menunjukkan harga F hitung (173,641) > F tabel (4,07), hal ini menunjukkan adanya perbedaan ED45 antar formula. Dari hasil pemeriksaan mutu fisik dan laju disolusi beserta analisis statistik masing-masing formula, perbedaan kadar disintegran Avicel PH 102 5%, 10%, dan 15% menghasilkan mutu fisik dan laju disolusi ODT yang berbeda. Dari penelitian ini kadar Avicel PH 102 yang dapat menghasilkan mutu fisik dan laju disolusi yang baik 15% tetapi hasil analisis statistik antara F3 dengan F4 tidak terdapat perbedaan yang bermakna.

KESIMPULAN

Peningkatan kadar Avicel PH 102 5%,10% dan 15% pada *Orally Disintegrating Tablet* piroksikam meningkatkan kekerasan dan laju disolusi serta menurunkan kerapuhan dan mempercepat waktu hancur. Formula yang mengandung Avicel PH 102 10% (F3) merupakan formula terpilih karena selain meningkatkan mutu fisik dan laju disolusi *Orally Disintegrating Tablet* piroksikam formula ini lebih ekonomis.

DAFTAR ACUAN

- Ansel HC, Popovic NG, Allen NV. 1995. *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 6th. Lea and Febiger. Baltimore. 190-191.
- Cartensen JT. 1977. *Pharmaceutics of Solid and Solid Dosage Forms*. John Wiley and Son. New York. 133.
- Chang RK. 2000. Fast Dissolving Tablet, *J. Pharm.Tech.*
- Daniel WW. 1983. *Biostatistics A Foundation for Analysis in The Health Science 3rd Ed.* John Wiley and Son. New York. 208-209.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1995. *Farmakope Indonesia, Edisi IV*. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta. 519,683, 1087.
- Dobetti L. 2001. Fast Melting Tablets: Developments and Technologies, *J. Pharm. Tech*, 44-48.
- Ganiswara S.G. (Ed.).1995. *Farmakologi dan Terapi Edisi ke-4*. Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Jakarta. 219.
- Izza A, A Khawla. 2004. Fast Dissolving Tablet, *J. Pharm. Patent*, in : <http://www.pharmcast.com>.
- Joshi AA, Duriez X. 2004. *Added Functionality Exipients : An Answer to Challenging Formulations*. *Pharmaceutical Technology*, 12-17.
- Kibbe AH. 2000. *Handbook of Pharmaceutical Exipients 3th Ed.* The Pharmaceutical. London.
- Kuchekar BS, Badhan AC, Mahajan HS. 2003. Mouth Dissolving Tablets : A Novel Drug Delivery System. http://www.indianpharma.org/pt/index.php/2003/6_June/mouth.html, Agustus 2004.
- Pharmpedia. 2005. Tablet Formulation of tablets: Disintegrants, <http://www.pharmtech.com/pharmtech/article>. April 2007.
- The United States Pharmacopoeial Convention, Inc. 1995. *The United States Pharmacopoeia, 23rd Edition, and The National of Formulary, 18th Edition, Vol. I*. Rockville, 1234.
- Wurster DE, Taylor JRPW. 1965. Dissolution Kinetics of Certain Crystalline form of Prednisolone. *J.Pharm Sci*, 54(5) 671-676.