

OPTIMASI FORMULA FDT NATRIUM DIKLOFENAK DENGAN
KOMBINASI *SUPERDISINTEGRANT* PRIMOJEL[®],
PRIMELLOSE[®] DAN KOMPONEN *EFFERVESCENT* DENGAN METODE
SIMPLEX LATTICE DESIGN

Rr Sri Wulandari¹, Achmad Fudoli², Rina Herowati¹

¹Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi, Surakarta

²Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

ABSTRAK

Natrium diklofenak merupakan golongan *non-steroidal anti-inflammatory drug* umumnya digunakan pada pengobatan *rheumatoid arthritis*. Formulasi Na diklofenak dalam sediaan *fast disintegrating tablet* merupakan alternatif yang tepat untuk meningkatkan kenyamanan dan cepat hancur di mulut. Penelitian ini bertujuan untuk mengoptimasi formula FDT natrium diklofenak menggunakan Primojel[®], Primellose[®] dan komponen *effervescent* menggunakan metode *simplex lattice design*. Daerah optimum ditentukan dengan metode *simplex lattice design* dengan respon kekerasan, kerapuhan, *wetting time*, waktu hancur *in vitro* dan *in vivo*, jumlah obat yang terlepas pada menit 1 dan *dissolution efficiency* selama 5 menit menggunakan *software Design Expert*. Hasil penelitian menunjukkan komponen *effervescent* memberikan pengaruh bermakna terhadap peningkatan *wetting time*, waktu hancur *in vitro* dan *in vivo*, dan pelepasan obat. Primojel[®] memberikan pengaruh dominan terhadap peningkatan kerapuhan dan Primellose[®] memberikan pengaruh dominan terhadap peningkatan kekerasan. Formula optimum diperoleh pada komposisi Primojel[®] 11,12 mg, Primellose[®] 2,88 mg dan komponen *effervescent* 8,00 mg.

Kata kunci : Primojel, Primellose, Komponen effervescent, Tablet Natrium Diklofenak, simplex lattice design

**OPTIMIZATION OF DICLOFENAC SODIUM FAST DISINTEGRATING
TABLET USING COMBINATION OF SUPERDISINTEGRANT PRIMOJEL,
PRIMELLOSE, AND EFFEVESCENT COMPONENTS BY SIMPLEX
LATTICE DESIGN METHOD.**

ABSTRACT

Diclofenac sodium is a non steroidal anti-inflammation drug that generally has been used as rheumatoid arthritis treatment. Formulation of diclofenac sodium in fast disintegrating tablet dosage form is an appropriate alternative to enhance patient compliance and rapidly disintegrated in the mouth. This research was aimed to optimize the formulation of diclofenac sodium fast disintegrating tablet using Primojel, Primellose, and effervescent component by simplex lattice design method. Optimum region was determined by simplex lattice design with several responses i.e. hardness, friability, wetting time, in vitro and in vivo disintegration time, amount of drug released at 1 min and dissolution efficiency during 5 min using Design Expert software. The results showed that effervescent components significantly affected on an increase wetting time, in vitro and in vivo disintegration time, and the drug release. Primojel was the most dominant component affected on an increase friability, meanwhile Primellose affected on an increase hardness. The most optimum formula was obtained on Primojel 11,12 mg, Primellose 2,88 mg and effervescent components 8,00 mg.

Keywords: Primojel, Primellose, effervescent component, sodium diclofenac fast disintegrating tablet, simplex lattice design

PENDAHULUAN

Natrium diklofenak merupakan salah satu derivat dari asam fenilasetat yang tergolong sebagai *non-steroidal anti-inflammatory drug* (NSAID). Bagi penderita lanjut usia, penggunaan natrium diklofenak dalam bentuk sediaan tablet konvensional terkadang sulit untuk menelan dan obat memberikan aksi yang tidak cepat. Kelemahan ini dapat diatasi dengan membuat sediaan menjadi *fast disintegrating tablet* (FDT) (Kundu dan Sahoo 2008).

Fast disintegrating tablet (FDT) merupakan tablet yang dimaksudkan agar cepat terdisintegrasi di mulut ketika kontak dengan air ludah atau saliva dalam waktu kurang dari 60 detik atau lebih disukai kurang dari 40 detik (Kundu dan Sahoo, 2008). Untuk proses ini, jumlah air ludah yang sedikit telah mencukupi untuk memungkinkan terjadinya disintegrasi tablet sehingga tidak diperlukan air untuk menelan obat, hal inilah yang akan

mempermudah dan meningkatkan kepatuhan pasien pediatri ataupun geriatri dalam penggunaan obat (Kosekiet *al.*, 2008).

Primellose® dengan konsentrasi rendah (0,5 – 5%) memberikan waktu disintegrasi yang lebih cepat dan pelepasan obat yang lebih cepat dibandingkan Primojel® dan *crospovidone*. (Zhang *et al.* 2010; Rahman *et al.* 2010). Primojel® merupakan derivat dari amilum kentang, merupakan serbuk putih yang bersifat *free flowing* atau sifat alir yang baik. Primojel® salah satu *superdisintegrant* yang efektif pada konsentrasi 4 – 6% (Sulaiman 2007). Peningkatan jumlah *superdisintegrant* lebih dari 10% akan menurunkan kemampuan dikempa. Primojel® memiliki kerapuhan yang lebih tinggi dibandingkan Primellose® dengan tekanan kempa yang sama (Zhang *et al.* 2010). Penambahan asam sitrat dan natrium bikarbonat sebagai *bahan effervescent* pada

formula FDT akan memberikan proses penghancuran dan disolusi yang semakin cepat (Rabinarayan dan Nishant, 2014).

Simplex Lattice design (SLD) merupakan suatu teknik untuk memprediksi profil sifat campuran bahan. Hasil kombinasi formula *simplex lattice design* dapat digunakan untuk menetapkan respon yang optimal dan variasi kombinasi bahan tambahan, sehingga dapat digunakan untuk memproduksi suatu sediaan yang memenuhi syarat (Bolton & Bon, 2004).

BAHAN DAN METODE

Bahan

Natrium diklofenak (Dexa medica), Primojel® (DFE Pharma, The Netherlands), Primellose® (DFE Pharma, The Netherlands), Pearlitol® 400DC

(Roquette, France), Avicel® PH 102 (Ashasi, Japan), aspartam, *sodium steril fumarat* (Pruv®) (JRS Pharma, Germany), asam sitrat dan natrium bikarbonat (Weifang, China), KH₂PO₄, dan NaOH (pro analisa) (Merck)

Metode

1. Formula FDT natrium diklofenak

Penentuan formula dengan SLD dengan 3 faktor yaitu Primojel® (X₁), (Primellose® (X₂), dan perbandingan komponen *effervescent* (X₃) menggunakan batas atas dan batas bawah. Primojel® menggunakan batas atas 12 mg dan batas bawah 4 mg, Primellose® batas atas 10 mg dan batas bawah 2 mg, dan komponen *effervescent* batas atas 16 mg dan batas bawah 8 mg.

Tabel 2. Rancangan formula FDT natrium diklofenak dengan metode *simplex lattice design*

Runs	Desain (Bagian)			Aktual (mg)		
	X ₁	X ₂	X ₃	X ₁	X ₂	X ₃
1	1	0	0	12,00	2,00	8,00
2	0	1	0	4,00	10,00	8,00
3	0	0	1	4,00	2,00	16,00
4	0,5	0,5	0	8,00	6,00	8,00
5	0,5	0	0,5	8,00	2,00	12,00
6	0	0,5	0,5	4,00	6,00	12,00
7	0,333	0,333	0,333	6,67	4,67	10,67
8	0,667	0,167	0,167	9,33	3,33	9,33
9	0,167	0,667	0,167	5,33	7,33	9,33
10	0,167	0,167	0,667	5,33	3,33	13,33
11	1	0	0	12,00	2,00	8,00
12	0	1	0	4,00	10,00	8,00
13	0	0	1	4,00	2,00	16,00

Keterangan :

X₁ = Primojel®

X₂ = Primellose®

X₃ = Komponen *effervescent* (Asam sitrat:Natrium bikarbonat 1:1)

Formula FDT natrium diklofenak 25 mg, Pearlitol 400DC® 120 mg dan Avicel PH102® 30 mg, aspartam 1 mg, dan *sodium stearyl fumarate* (SSF) 2 mg dan jumlah Primojel®, Primellose® dan komponen *effervescent* sesuai dengan desain SLD.

2. Pembuatan tablet dengan metode kempa langsung

Na diklofenak dan bahan masing-masing formula kecuali *sodium steril fumarat* (Pruv®) (SSF) dicampur selama 12 menit dengan kecepatan 25 rpm. Massa yang telah dicampur ditambahkan SSF dan dicampur kembali dengan *mixer* selama 4 menit dengan kecepatan 25 rpm.

Campuran bahan dikempa dengan mesin tablet *single punch* dengan bobot 200 mg.

3. Uji sifat fisik tablet

4.1. Uji keseragaman bobot dan keseragaman kandungan. Uji keseragaman bobot dilakukan dengan 20 tablet di timbang satu persatu di catat beratnya. Hitung bobot rata – rata tablet. Penyimpangan tidak boleh lebih dari 20% dari bobot rata – rata tablet. Uji keseragaman kandungan dilakukan dengan cara sebanyak 10 tablet ditimbang satu persatu dan kandungan tiap tablet ditetapkan dengan cara satu tablet digerus dan diambil setara dengan 25 mg natrium diklofenak kemudian dilarutkan dengan dapar fosfat pH 6,8 hingga 50 ml. Kadar natrium diklofenak dihitung dari hasil serapan menggunakan persamaan kurva baku.

4.2. Uji kekerasan tablet. Satu tablet diletakkan ditengah dan tegak lurus pada *hardness tester*. Pengujian dilakukan 6 kali dan dihitung puratanya.

4.3. Uji kerapuhan tablet. Dua puluh tablet dibebaskan dan ditimbang kemudian dimasukkan ke dalam *friability tester*. Pengujian dilakukan 3 kali dan dihitung puratanya.

4.4. Uji waktu pembasahan.

Sebuah tablet diletakkan dengan hati-hati pada permukaan kertasaring. Waktu yang diperlukan untuk air mencapai permukaan atas tablet dicatat sebagai waktu pembasahan. Pengujian dilakukan 6 kali dan dihitung waktu reratanya.

4.5. Uji waktu hancur *in vitro*. Sebanyak 6 tablet dimasukkan pada alat *disintegration tester* suhu dijaga $37 \pm 2^\circ\text{C}$, alat dijalankan naik turun dan waktu yang dibutuhkan tablet untuk hancur dinyatakan sebagai waktu hancur.

4.6. Uji waktu hancur *in vivo*. Uji dilakukan dengan menggunakan 20 responden. Responden berkumur terlebih dahulu sebelum pengujian tablet, kemudian tablet diletakkan di atas lidah, tidak boleh ditelan maupun dikunyah.

5. Pengujian Disolusi Tablet

Uji disolusi menggunakan *apparatus II USP model paddle* dengan menggunakan medium larutan buffer fosfat pH 6,8 sebanyak 900 ml. Pengujian ini dilakukan selama 30 menit dengan suhu dikendalikan $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ dan putaran 50 rpm. Sampel dibaca absorbansinya pada spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum natrium diklofenak

HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Pemeriksaan Sifat Fisik Campuran Serbuk

Hasil pemeriksaan sifat fisik massa tablet dapat dilihat pada Tabel 3.

Tabel 3. Hasil pemeriksaan sifat campuran serbuk FDT Na diklofenak

Run	Kecepatan alir (gram/detik)	Sudut diam ($^\circ$)
Run 1	51,57 \pm 3,24	20,40 \pm 2,27
Run 2	50,67 \pm 4,30	22,41 \pm 3,27
Run 3	50,74 \pm 4,80	22,10 \pm 1,64
Run 4	45,23 \pm 3,28	20,97 \pm 1,82
Run 5	41,30 \pm 13,00	21,50 \pm 0,99
Run 6	46,58 \pm 7,04	20,76 \pm 1,42
Run 7	48,43 \pm 3,85	21,05 \pm 1,41
Run 8	45,21 \pm 1,44	23,24 \pm 1,00
Run 9	45,18 \pm 3,12	22,66 \pm 0,93
Run 10	51,62 \pm 2,38	21,09 \pm 1,36

Perbedaan *superdisintegrant* yang digunakan, kombinasi antara 2 komponen dan kombinasi antara ketiga komponen secara statistik tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna ($p > 0,05$) terhadap kemampuan mengalir (waktu alir

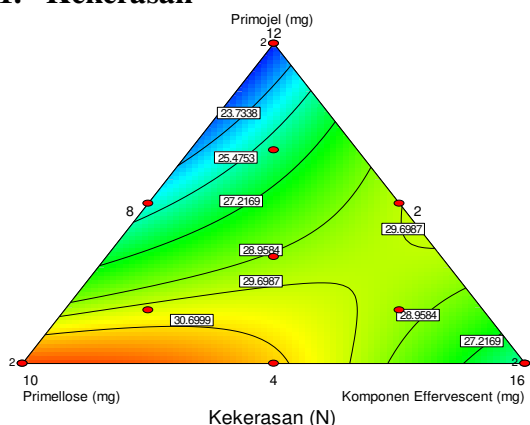
dan sudut diam), sehingga perbedaan komposisi *superdisintegrant* yang digunakan tidak mempengaruhi waktu alir dan sudut diam.

B. Pemeriksaan Sifat Fisik Tablet

Tabel 6. Sifat fisik *fast disintegrating tablet* natrium diklofenak

Formula	Hasil pemeriksaan				
	Wetting time (detik)	Kekerasan (N)	Kerapuhan (%)	Waktu hancur <i>in vitro</i> (detik)	Waktu hancur <i>in vivo</i> (detik)
F1	45,67±0,68	21,35±3,60	0,52±0,04	29,95±2,45	58,42±5,62
F2	47,33±8,65	30,98±4,61	0,40±0,09	43,17±5,20	72,00±11,09
F3	54,76±8,80	26,55±8,19	0,50±0,02	25,00±4,70	57,58±9,17
F4	54,08±3,24	24,01±4,18	0,44±0,11	36,03±2,20	61,58±14,09
F5	60,27±0,18	29,70±4,36	0,34±0,05	49,46±10,44	59,67±5,74
F6	55,99±4,17	32,14±3,13	0,33±0,07	47,13±4,45	63,58±10,02
F7	53,03±11,16	24,60±8,80	0,43±0,01	39,56±5,21	60,42±3,15
F8	52,17±13,40	28,04±2,91	0,40±0,09	39,47±6,04	59,67±4,68
F9	48,91±5,90	33,02±3,45	0,37±0,11	43,67±3,37	62,25±8,00
F10	53,47±5,54	27,77±3,79	0,41±0,16	39,86±4,28	58,17±7,27
F11	47,42±7,23	21,67±2,20	0,50±0,00	28,53±2,82	59,67±4,54
F12	52,29±9,45	33,30±4,22	0,40±0,09	40,74±3,12	71,50±12,51
F13	54,88±7,91	26,70±8,03	0,50±0,02	26,69±4,70	62,67±9,53

1. Kekerasan



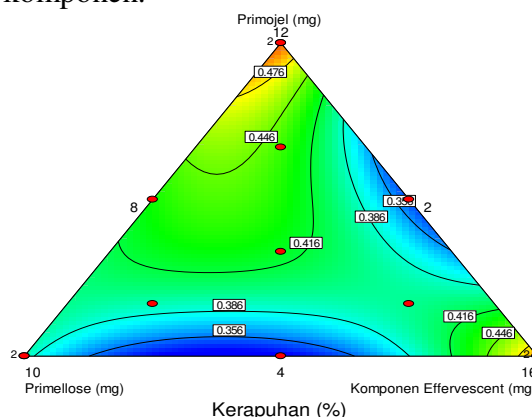
Gambar 9. Contour plot persamaan kekerasan dengan pendekatan *simplex lattice design*

Contour plot persamaan kekerasan menunjukkan bahwa semakin tinggi konsentrasi Primellose akan meningkatkan nilai kekerasan dan semakin tinggi konsentrasi Primojel akan menurunkan nilai kekerasan. Interaksi yang paling dominan didapatkan dengan kenaikan konsentrasi komponen *effervescent* yang memberikan nilai kekerasan yang semakin rendah. Nilai kekerasan semakin meningkat dengan peningkatan konsentrasi Primellose.

2. Kerapuhan

Contour plot persamaan kerapuhan menunjukkan bahwa semakin tinggi

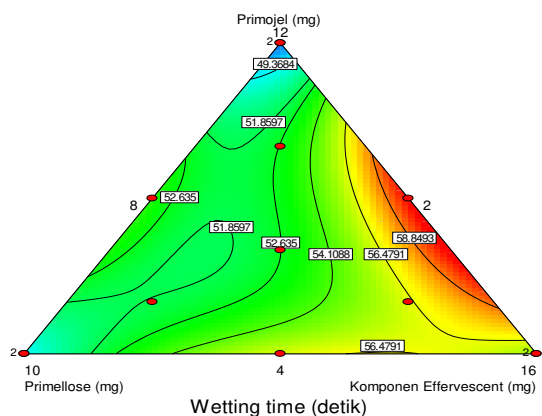
konsentrasi Primojel akan meningkatkan nilai kerapuhan. Nilai kerapuhan yang rendah didapatkan pada kombinasi Primellose dan komponen *effervescent*, dan kombinasi Primojel dan komponen *effervescent*. Nilai kerapuhan paling tinggi didominasi pada konsentrasi Primojel, semakin tinggi konsentrasi Primojel akan menaikkan kerapuhan. Interaksi yang dominan ditunjukkan pada campuran 3 komponen.



Gambar 10. Contour plot persamaan kerapuhan dengan pendekatan *simplex lattice design*

3. Wetting time

Contour plot persamaan wetting time dapat dilihat pada Gambar 11.

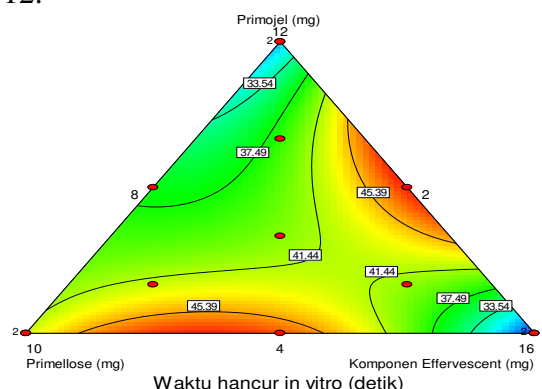


Gambar 11. Contour plot persamaan wetting time dengan pendekatan simplex lattice design.

Contour plot persamaan wetting time menunjukkan bahwa semakin tinggi konsentrasi Primojel akan menurunkan nilai wetting time. Nilai wetting time paling tinggi pada kombinasi antara Primojel dan komponen effervescent.

4. Waktu hancur

Contour plot persamaan waktu hancur *in vitro* dapat dilihat pada Gambar 12.

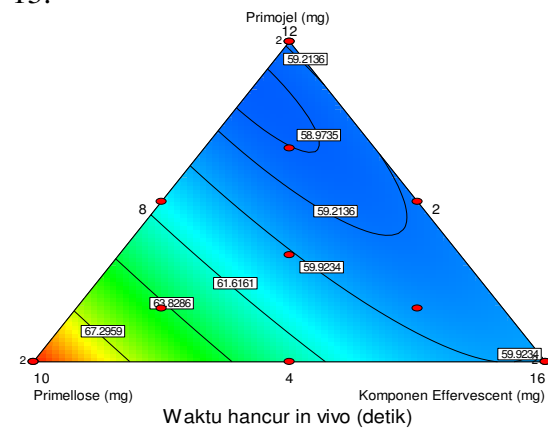


Gambar 12. Contour plot persamaan waktu hancur *in vitro* dengan pendekatan simplex lattice design

Contour plot persamaan waktu hancur *in vitro* menunjukkan bahwa semakin tinggi konsentrasi komponen

effervescent atau semakin tinggi konsentrasi Primojel akan menurunkan waktu hancur *in vitro*.

Contour plot persamaan waktu hancur *in vivo* dapat dilihat pada Gambar 13.

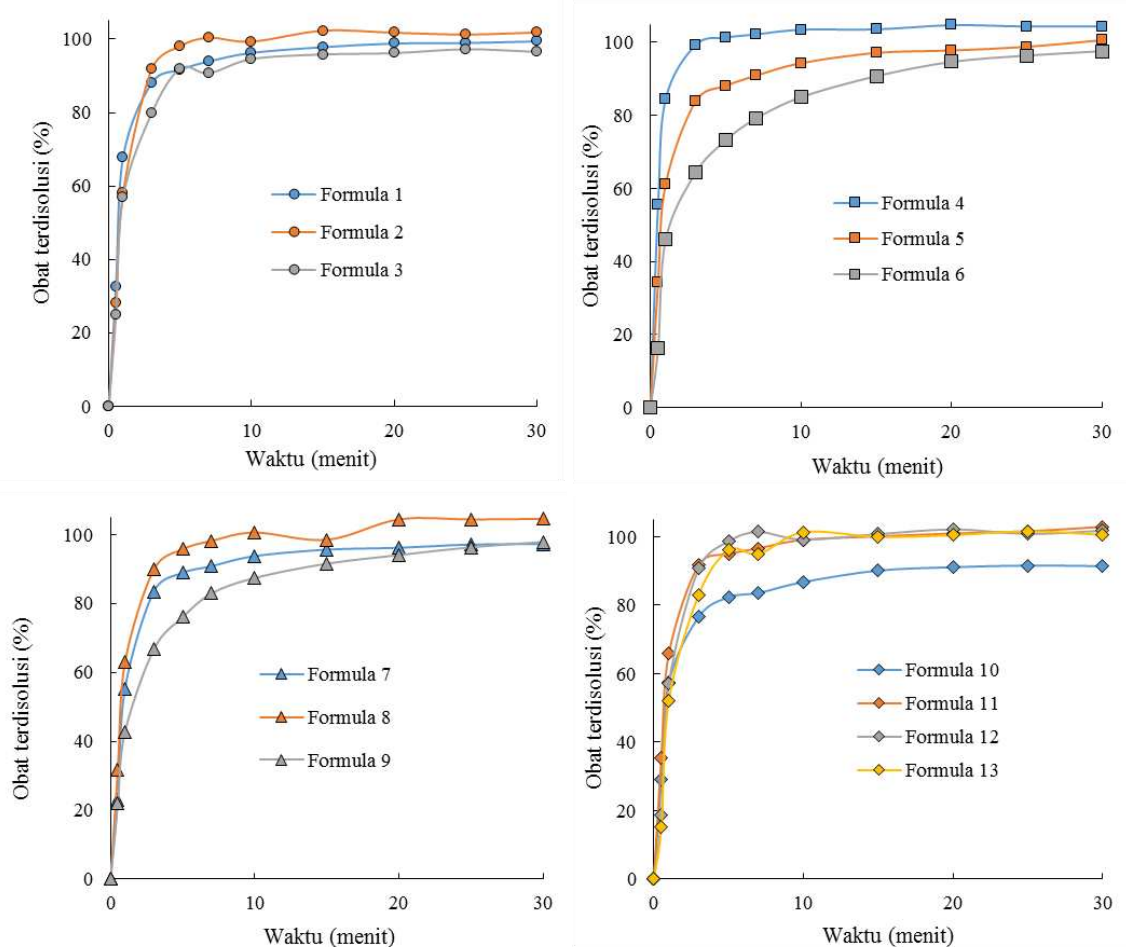


Gambar 13. Contour plot persamaan waktu hancur *in vivo* dengan pendekatan simplex lattice design

Contour plot persamaan waktu hancur *in vivo* menunjukkan semakin besar konsentrasi Primellose akan menaikkan waktu hancur *in vivo*. Nilai waktu hancur *in vivo* semakin kecil didapatkan pada interaksi antara Primojel dan Primellose, interaksi antara Primojel dan komponen effervescent, serta interaksi antara Primellose dan komponen effervescent. Interaksi terhadap nilai waktu hancur *in vivo*.

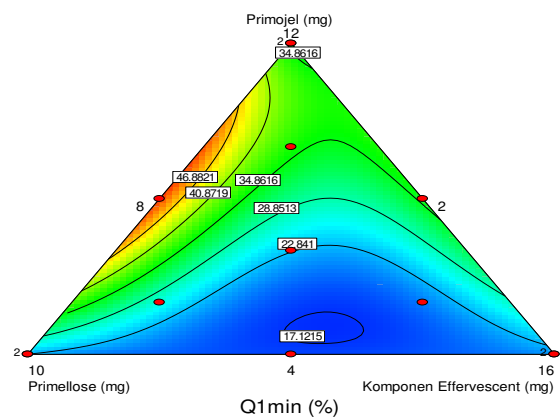
5. Disolusi

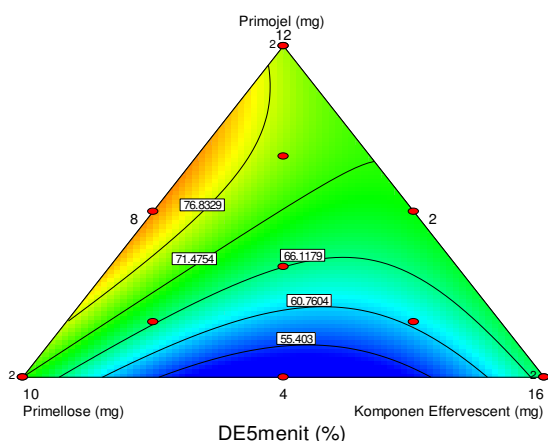
Profil disolusi *fast disintegrating tablet* natrium diklofenak digambarkan dengan suatu grafik antara waktu dan jumlah obat yang terdisolusi (%) yang menggambarkan profil pelepasan obat secara *in vitro*.



Gambar 15. Profil disolusi FDT natrium diklofenak dalam medium dapar phospat pH 6,8

Perbandingan profil disolusi pada formula *fastdisintegrating tablet* natrium diklofenak dapat dilihat dari nilai *dissolution efficiency* (DE). Perbedaan profil pelepasan obat secara bermakna dapat dilihat pada pelepasan obat selama 5 menit. DE₅ merupakan antara daerah dibawah kurva disolusi/AUC (*area under curve*) dengan luas total persentase dari jumlah obat total yang terdissolusi selama 5 menit.

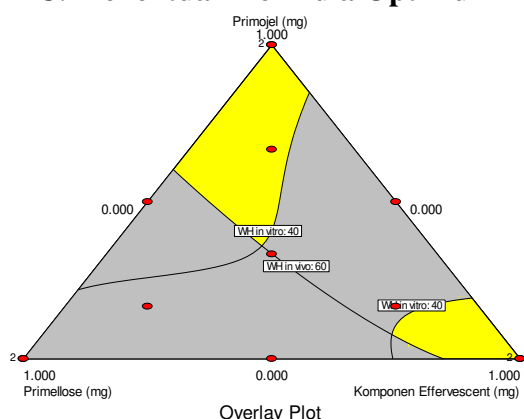




Gambar 16. Contour plot persamaan pelepasan obat pada Q_1 dan DE_5 dengan pendekatan *simplex lattice design*

Hasil Q_1 dan DE_5 diperoleh dengan *simplex lattice design* pada contour plot persamaan pelepasan obat pada Gambar 16 menunjukkan bahwa interaksi antara Primojel dan Primellose akan meningkatkan pelepasan obat pada Q_1 dan DE_5 dan interaksi antara Primellose dan komponen *effervescent* akan menurunkan pelepasan obat pada Q_1 dan DE_5 . Interaksi yang dominan pada pelepasan obat Q_1 yaitu interaksi antara Primellose dan komponen *effervescent*, sedangkan interaksi yang dominan pada DE_5 ditunjukkan pada interaksi ketiga variabel yaitu menurunkan pelepasan obat.

C. Penentuan Formula Optimum



Gambar 21. Superimposed contour plot parameter optimum FDT natrium diklofenak

Terdapat dua daerah optimum, daerah pertama Primojel 11-12 mg, Primellose 2 – 3 mg dan komponen *effervescent* 8 – 9 mg, sedangkan daerah kedua Primojel 5 - 6 mg, Primellose 2 – 3 mg, dan komponen *effervescent* 15 - 16 mg. Titik paling optimum didapatkan komposisi Primojel 11,120 mg, Primellose 2,880 mg, dan komponen *effervescent* 8,000 mg.

SIMPULAN

Hasil penelitian menunjukkan komponen *effervescent* memberikan pengaruh bermakna terhadap peningkatan *wetting time*, waktu hancur *in vitro* dan *in vivo*, dan pelepasan obat. Primojel® memberikan pengaruh dominan terhadap peningkatan kerapuhan dan Primellose® memberikan pengaruh dominan terhadap peningkatan kekerasan. Formula optimum diperoleh pada komposisi Primojel® 11,12 mg, Primellose® 2,88 mg dan komponen *effervescent* 8,00 mg.

DAFTAR PUSTAKA

- Armstrong, N.A. 2009. *Pharmaceutical Experimental Design and Interpretation* 2nd Ed. New York : Taylor & Francis Group, LLC. Hlm 83-91.
- (Anonim). 1995. *Farmakope Indonesia*, Edisi IV. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Hlm 175, 449, 488-489, 449-515.
- Bhowmik, D. Chiranjib, B., Krishnakanth, Pankaj, & Chandira, R.M. 2009. Fast Dissolving Tablet: An Overview. *J. Chem. and Pharm Res* 1(1).163177.
- Bolton, S., Bon, C. 2004. *Pharmaceutical Statistics Practical and Clinical Application* 4th Ed. Marcel Dekker. New York. Hlm 523-530.
- Chuasuwana, B., Binjesoh, V., Polli, J.E., Zhang, H., Amidon, G.L., Junginger, H.E., Midha, K.K., Shah, V.P., Stavchansky, S., Dressman, J.B., Barends, D.M. Biowaiver monographs for

- immediate release solid oral dosage form; diclofenak sodium and diclofenak potassium. *J. Pharm. Sci.* 98: 1206 – 1219.
- Koseki T, Onishi H, Takahashi Y, Uchida M and Y. Machida. 2008. *Development of Novel Fast-disintegrating Tablets by Direct Compression Using Sucrose Stearic Acid Esters as A Disintegration-Accelerating Agent.* *Chem. Pharm. Bull.* 56(10): 1384-1388.
- Kundu S and Sahoo PK.2008. *Recent Trend in the Development of Orally Disintegrating Tablet Technology.* *Pharma Tims.* 40(4):12-19.
- Rabinarayan and Nishan R, 2014. *Improvement Of Dissolution Rate Of Indomethacin From Fast Dissolving Tablets,* *Indonesian Journal Pharmacy* Vol 25. No3 : 189-198
- Zhang Y, Wrzesinski A , Moses M, Bertrand H. 2010. *Comparison of superdisintegrants in orally disintegrating tablets.* *Pharm Tech.* 54-61