

Optimasi formula sediaan tablet piroksikam menggunakan bahan flowlac, avicel dan compritol secara *Simplex Lattice Design*

Optimization of piroxicam tablet formula using flowlac, avicel and compritol by Simplex Lattice Design Method

Tuti Sri Suhesti ^{1*)} dan Achmad Fudholi ²⁾

¹⁾ FKIK, Jur. Farmasi Universitas Jendral Soedirman Purwokerto

²⁾ Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada Yogyakarta

Abstrak

Piroksikam merupakan obat anti inflamasi non steroid (AINS) dengan dosis kecil (10-20 mg/hari) dengan waktu paro ($t_{1/2}$ eliminasi yang panjang). Formulasi piroksikam diharapkan dapat menghasilkan tablet yang berkualitas memenuhi syarat sifat fisik tablet. Komponen penyusun tablet terdiri dari Flowlac 100 (bahan pengisi), Avicel PH-101 (pengikat) dan Compritol 888 ATO (pelicin).

Optimasi dilakukan dengan metode *simplex lattice design* (SLD) dengan 3 komponen yaitu flowlac (A), avicel (B) dan compritol (C), sehingga diperlukan 7 rancangan formula yaitu F1 (100 %A), F2 (100 % B), F3 (100 % C), F4 (50 % A dan 50 % B), F5 (50 % B dan 50 % C), F6 (50 % A dan 50 % C), dan F7 (33,33 % A, 33,33 % B, 33,33 % C). Kecepatan alir massa tablet, kekerasan, waktu hancur, kadar piroksikam dan disolusi (C_{45}) digunakan sebagai parameter optimasi. Berdasar persamaan *simplex lattice design*, dibuat *contour plot* dan *superimposed contour plot* untuk menentukan formula optimum.

Berdasarkan *superimposed contour plot* diperoleh formula optimum dengan proporsi Flowlac (89,6 %), Avicel (7,4 %) dan Compritol (3 %) yang menghasilkan kecepatan alir 21,46 g/detik; kekerasan 6,46 kg; waktu hancur 6,98 menit; kadar piroksikam 10,13 mg dan disolusi (C_{45}) 7,35 mg. Interaksi Flowlac-Avicel-Compritol berpengaruh terhadap sifat fisis dan pelepasan (disolusi) tablet piroksikam. Flowlac merupakan faktor yang paling dominan dalam meningkatkan kecepatan alir, kekerasan, disolusi dan kadar piroksikam yang terlarut. Compritol merupakan faktor yang paling dominan dalam memperlambat waktu hancur tablet.

Kata kunci: optimasi; piroksikam; *simplex lattice design*.

Abstract

Piroxicam is non steroid anti inflammation drug (NSAID) with small dose (10-20 mg daily) with a long time ($t_{1/2}$) elimination. Piroxicam formulation was expected able to yield a good (quality) tablet to physical characteristic standard. Tablet r component was consisted of Flowlac 100 (filler), Avicel PH-101 (binder) and Compritol 888 ATO (lubricant).

The research was done with simplex lattice design (SLD) by using 3 component, i.e. Flowlac (A), Avicel (B), and Compritol (C). Seven formula were needed, I,e, F1 (100 % A), F2 (100 % B), F3 (100 % C), F4 (50 % A and 50 % B), F5 (50 % B and 50 % C), F6 (50 % A and 50 % C), dan F7 (33.33% A, 33.33 % B, 33.33 % C). The optimization parameters of piroxicam tablets were flow rate of the tablet mass, tablet hardness, disintegration time, piroxicam content and the dissolution (C_{45}), on SLD model; equations, contour plots, and superimposed of contour plots were obtained, by which the optimum formula was determined.

Based on superimposed contour plot optimum formula was obtained with proportion of Flowlac (89.6 %), Avicel (7.4 %) and Compritol (3 %). The result of flowability was 21.46 g/second; hardness (6.46 kg); disintegration time (6.98 minutes); drug content (10.13 mg) and dissolution C_{45} (7.35 mg) Interaction of Flowlac-Avicel-Compritol could influence the physical properties and the release profile of tablet. Flowlac was the most dominant factor in increasing flowability, hardness and dissolution of tablet. Compritol was the most dominant factor in increasing time of disintegration tablet.

Key words: optimization; piroxicam; simplex lattice design.

Pendahuluan

Untuk menghasilkan tablet yang berkualitas, bahan aktif harus melalui tahapan preformulasi dan formulasi. Pada tahapan formulasi diperlukan desain dan strategi untuk menghasilkan produk yang berkualitas. Strategi dilakukan melalui optimasi yang terkonsep, baik menggunakan metode *factorial design* (FD) maupun *simplex lattice design* (SLD).

Piroksikam merupakan obat anti inflamasi non steroid (AINS) dosis rendah (10-20 mg/hari) dengan waktu paro ($t_{1/2}$) eliminasi yang panjang. Formulasi piroksikam diharapkan dapat menghasilkan tablet yang berkualitas memenuhi syarat sifat fisik tablet. Komponen penyusun tablet terdiri dari Flowlac 100 (bahan pengisi), Avicel PH-101 (pengikat) dan Compritol 888 ATO (pelicin).

Flowlac berperan sebagai bahan pengisi dengan sifat alir dan kompaktilitas yang baik sehingga dapat memperbaiki sifat alir massa serbuk yang dihasilkan. Avicel berfungsi sebagai bahan pengikat dengan potensi daya ikat yang kuat, namun mempunyai sifat alir yang jelek (Bolhuis and Chowhan, 1996). Compritol (*glyceryl behenate*) sangat potensial digunakan sebagai *lubricant* karena bersifat *free flowing*, inert dan *biocompatible*. Compritol merupakan *spray dried lubricant* yang memberikan waktu hancur lebih cepat dan disolusi yang lebih baik

dibanding penggunaan *lubricant* magnesium stearat.

Penggunaan kombinasi Flowlac, Avicel dan Compritol pada formulasi tablet piroksikam secara cetak langsung dalam proporsi campuran yang optimal, diharapkan dapat menghasilkan tablet piroksikam yang berkualitas yaitu memenuhi persyaratan sifat-sifat fisik tablet dan mampu memberikan pelepasan obat yang baik.

Metodologi

Bahan

Piroksikam (Calao), Flowlac 100 (Meggle Wasserburg GmbH and Co.KG), Avicel PH-101 (Brataco Chemical), Compritol 888 ATO (Gattefosse), Amprotab (Brataco Chemical), asam sulfat p.a. dan metanol p.a. (E.Merck).

Alat

Mesin cetak tablet *single punch* (Rieckermann Korsch Berlin), flowability tester (Erweka), *cube mixer* (Erweka AR 400), *abrasive tester* (Erweka G.m.b.h Type TAP), *hardness tester* (Stokes Monsanto), *disintegration tester* (Erweka G.m.b.h Type Z.T-2), neraca elektrik (Asep, EX 200 A), neraca analitik (Inaba Seissakusho LTD), *ultrasonic cleaner* (Transonic ELMA T 570), *centrifuge* (MLW T51.1), *dissolution tester* (tipe basket Erweka DT 600), spektrofotometer UV-Vis (Genesys 10, Thermo), dan *stopwatch* (Heuer) serta *glass ware*.

Tabel I. Formula tablet piroksikam

| Formula | Proporsi | | | Proporsi berat (mg/tablet) | | | | |
|---------|----------|-----|-----|----------------------------|----------|---------|--------|-----------|
| | A | B | C | Piroksikam | Amprotab | Flowlac | Avicel | Compritol |
| F1 | 1 | | 0 | 10 | 20 | 120 | 0 | 0 |
| F2 | 0 | 1 | 0 | 10 | 20 | 0 | 120 | 0 |
| F3 | 0 | 0 | 1 | 10 | 20 | 0 | 0 | 120 |
| F4 | 1/2 | 1/2 | 0 | 10 | 20 | 60 | 60 | 0 |
| F5 | 0 | 1/2 | 1/2 | 10 | 20 | 0 | 60 | 60 |
| F6 | 1/2 | 0 | 1/2 | 10 | 20 | 60 | 0 | 60 |
| F7 | 1/3 | 1/3 | 1/3 | 10 | 20 | 40 | 40 | 40 |

Keterangan : tiap formula dibuat tablet dalam 2 *batch* (1 *batch* = 600 tablet)

Jalannya penelitian

Penentuan formula dengan model *simplex lattice design* dilakukan menggunakan perbandingan Flowlac (komponen A), Avicel (B), dan Compritol (C) dalam proporsi tertentu (0-1 bagian).

Formula umum tiap tablet (berat total = 150 mg) :

- R/ Piroksikam masing-masing 10 mg
- a. Amprotab 20 mg
- b. Flowlac 100 (0-120 mg)
- c. Avicel PH101 (0-120 mg)
- d. Compritol 888 ATO (0-120 mg)

(a,b,c,d masing masing 0-1 bagian) Tabel I.

- a. Pencampuran
Piroksikam, Amprotab, Flowlac, dan Avicel dicampur hingga homogen dalam *cube mixer* selama 10 menit dengan kecepatan putar 30 rpm. Ditambahkan Compritol dicampur selama 5 menit (30 rpm) Tabel II.
- b. Uji sifat alir massa tablet
Massa tablet 100 g dimasukkan alat *flowability tester*. Laju alir dinyatakan sebagai jumlah gram massa serbuk yang mengalir perdetik.
- c. Pentabletan
Massa tablet dicetak dengan berat total tablet 150 mg dan kekerasan yang dikendalikan 6-8 kg.
- d. Uji disolusi
Medium disolusi (simulasi cairan lambung tanpa pepsin) 900,0 mL dimasukkan ke dalam labu disolusi, pengaduk basket diatur pada kecepatan 50 rpm dengan jarak pengaduk basket dari dasar adalah 2,5 cm. Suhu percobaan dipertahankan berada dalam kisaran $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$.
Sampel diambil pada menit ke 5, 10, 20, 45, 60, dan 90 sebanyak 5,0 mL. Sampel yang diambil diganti dengan medium disolusi baru dalam jumlah yang sama sehingga volume medium disolusi tetap.

Tabel II. Optimasi kecepatan alir massa tablet piroksikam dalam berbagai formula

| Formula | Kecepatan alir (g/detik) | SD (n = 3) |
|---------|--------------------------|------------|
| F1 | 22,23 | 0,106 |
| F2 | 6,74 | 0,042 |
| F3 | 10,68 | 0,021 |
| F4 | 14,57 | 0,127 |
| F5 | 9,81 | 0,014 |
| F6 | 16,16 | 0,566 |
| F7 | 11,02 | 0,106 |

Sampel diukur serapannya pada spektrofotometer λ_{max} piroksikam.

Hasil dan Pembahasan

Kecepatan alir massa tablet

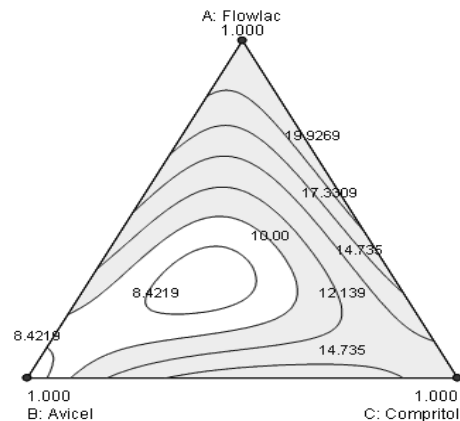
Berdasarkan data kecepatan alir massa tablet maka diperoleh persamaan :

$$Y = 22,23(A) + 6,74(B) + 10,68(C) + 0,34(A)(B) - 4,40(B)(C) - 1,18(A)(C) - 69,9(A)(B)(C)$$

Keterangan :

- Y = kecepatan alir massa tablet piroksikam (g/detik)
- A = proporsi komponen Flowlac (bagian)
- B = proporsi komponen Avicel (bagian)
- C = proporsi komponen Compritol (bagian)

Berdasarkan nilai koefisien regresi maka Flowlac merupakan faktor yang paling berpengaruh menaikkan kecepatan alir (22,23). Interaksi ketiga komponen berpengaruh menurunkan kecepatan alir massa tablet. Avicel type pH-101 mempunyai sifat alir yang jelek (Khan and Rhodes, 1976). Ukuran partikel Avicel yang kecil (50 μm) dan kerapatan jenis partikel yang rendah menyebabkan gaya berat Avicel menjadi kecil sehingga fluiditasnya jelek.



Gambar 1. *Contour plot* kecepatan alir massa tablet (g/detik).

Berdasar *contour plot*, daerah berwarna abu-abu merupakan daerah optimum dengan kecepatan alir yang baik (>10 gram/detik) (Siregar, 1999) Gambar 1.

Kekerasan tablet

Tabel III. Optimasi Kekerasan

| Formula | Kekerasan tablet (kg) | SD (n = 10) |
|---------|-----------------------|-------------|
| F1 | 7,06 | 0,02 |
| F2 | 5,15 | 0,00 |
| F3 | 2,25 | 0,01 |
| F4 | 4,70 | 0,05 |
| F5 | 3,60 | 0,06 |
| F6 | 5,16 | 0,04 |
| F7 | 3,09 | 0,05 |

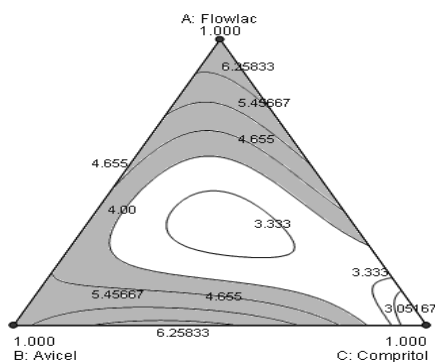
Berdasarkan data kekerasan (Tabel III) diperoleh persamaan terkait SLD sebagai berikut :

$$Y = 7,06(A) + 5,15(B) + 2,25(C) - 5,62(A)(B) + 2,02(A)(C) + 10,84(B)(C) - 68,43(A)(B)(C)$$

Keterangan :

- Y = kekerasan tablet piroksikam (kg)
 A = proporsi komponen Flowlac (bagian)
 B = proporsi komponen Avicel (bagian)
 C = proporsi komponen Compritol (bagian)

Berdasarkan nilai koefisien regresi maka Flowlac merupakan faktor yang paling berpengaruh menaikkan kekerasan tablet (7,06). Interaksi ketiga komponen Flowlac, Avicel dan Compritol berpengaruh negatif menurunkan kekerasan tablet. Compritol mempunyai daya kompaktilitas yang jelek (Gambar 2). Hal ini diduga disebabkan terjadinya deformasi elastik pada Compritol, sehingga tablet menjadi rapuh (Alderborn and Nystrom, 1996).



Gambar 2. *Contour plot* kekerasan tablet piroksikam (kg).

Berdasar *counter plot* di atas bagian yang berwarna abu-abu merupakan daerah optimum yang memberikan nilai kekerasan yang baik (≥ 4 kg) (Banker and Anderson, 1994).

Waktu hancur tablet piroksikam

Tabel IV. Optimasi waktu hancur tablet piroksikam

| Formula | Waktu hancur (menit) | SD (n = 3) |
|---------|----------------------|------------|
| F1 | 5,98 | 0,21 |
| F2 | 14,12 | 1,11 |
| F3 | 328,32 | 2,75 |
| F4 | 1,41 | 0,18 |
| F5 | 255,60 | 0,83 |
| F6 | 182,90 | 0,60 |
| F7 | 118,65 | 1,40 |

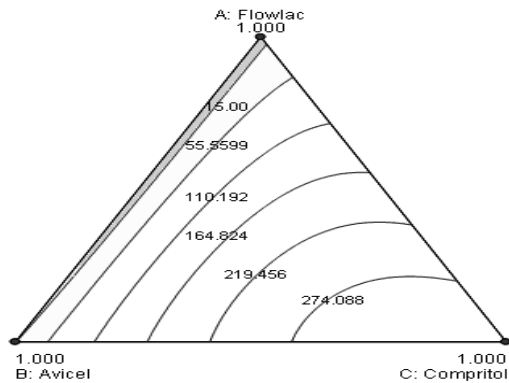
Berdasarkan data waktu hancur (TabelIV) diperoleh persamaan sebagai berikut :

$$Y = 5,98(A) + 14,12(B) + 32,83(C) - 34,58(A)(B) + 63,0(A)(C) + 33,753(B)(C) + 99,51(A)(B)(C)$$

Keterangan :

- Y = waktu hancur tablet piroksikam (menit)
 A = proporsi komponen Flowlac (bagian)
 B = proporsi komponen Avicel (bagian)
 C = proporsi komponen Compritol (bagian)

Berdasarkan nilai koefisien regresi maka Compritol merupakan faktor yang paling berpengaruh menaikkan waktu hancur tablet (32,83). Flowlac merupakan senyawa laktosa yang mudah larut dalam air, sehingga tablet mudah hancur. Avicel termasuk senyawa turunan selulose yang bersifat sukar larut dalam air, namun ketika kontak dengan air akan mengembang membentuk gel (*hidrogel*) membentuk jembatan air, sehingga tablet menjadi hancur. Compritol bersifat hidrofob sehingga tablet sukar kontak dengan air, sukar terbasahi oleh air, sehingga tablet susah larut dan hancur (Maswadeh *et al.*, 2006).



Gambar 3. *Contour plot* waktu hancur tablet piroksikam (menit).

Berdasar *contour plot* Gambar 3, daerah berwarna abu-abu merupakan daerah optimum yang memberikan waktu hancur ≤ 15 menit.

Kadar piroksikam dalam tabel

Tabel V. Optimasi kadar piroksikam (mg/tablet)

| Formula | Kadar piroksikam | SD (n = 3) |
|---------|------------------|------------|
| F1 | 10,05 | 0,06 |
| F2 | 9,36 | 0,18 |
| F3 | 9,80 | 0,14 |
| F4 | 9,99 | 0,06 |
| F5 | 9,83 | 0,02 |
| F6 | 9,80 | 0,04 |
| F7 | 9,90 | 0,06 |

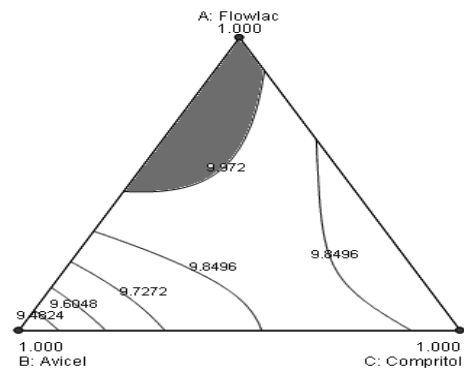
Berdasarkan data pada Tabel V diperoleh persamaan sebagai berikut :

$$Y = 10,05(A) + 9,36(B) + 9,8(C) + 1,14(A)(B) - 0,5(A)(C) + 1(B)(C) - 0,51(A)(B)(C)$$

Keterangan :

- Y = kadar piroksikam (mg)
- A = proporsi komponen Flowlac (bagian)
- B = proporsi komponen Avicel (bagian)
- C = proporsi komponen Compritol (bagian)

Berdasarkan nilai koefisien regresi maka Flowlac merupakan komponen yang paling dominan menaikkan kadar piroksikam terlarut (10,05). Avicel dengan sifat alir jelek mempengaruhi pengisian ruang kompresi pada saat penabletan sehingga memberikan kadar piroksikam dengan prosentase yang lebih kecil.



Gambar 4. *Contour plot* kadar piroksikam (mg/tablet).

Berdasar *contour plot* pada Gambar 4, diperoleh daerah berwarna abu-abu yang dipilih dan digunakan dalam optimasi formula tablet piroksikam, dengan kadar piroksikam $\geq 9,9$ mg.

Disolusi piroksikam (C₄₅)

Tabel VI. Optimasi disolusi piroksikam (C₄₅)

| Formula | Σ piroksikam terlarut (mg) | SD (n = 3) |
|---------|-----------------------------------|------------|
| F1 | 7,47 | 0,07 |
| F2 | 4,10 | 0,47 |
| F3 | 6,53 | 0,23 |
| F4 | 6,45 | 0,17 |
| F5 | 3,24 | 0,46 |
| F6 | 3,55 | 0,32 |
| F7 | 5,15 | 0,08 |

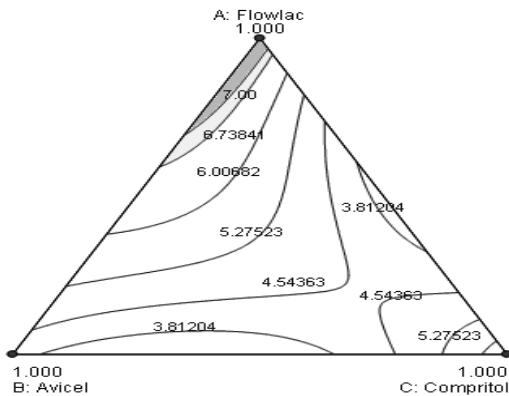
Berdasar data pada Tabel VI diperoleh persamaan sebagai berikut :

$$Y = 7,47(A) + 4,1(B) + 6,53(C) + 2,66(A)(B) - 13,8(A)(C) - 8,22(B)(C) + 34,23(A)(B)(C)$$

Keterangan :

- Y = disolusi tablet piroksikam pada C₄₅
- A = proporsi komponen Flowlac (bagian)
- B = proporsi komponen Avicel (bagian)
- C = proporsi komponen Compritol (bagian)

Berdasarkan nilai koefisien regresi maka Flowlac paling dominan memberikan pengaruh positif menaikkan disolusi tablet. Interaksi tiga komponen Flowlac, Avicel dan Compritol merupakan komponen yang mempengaruhi disolusi tablet dengan nilai koefisien 34,23.



Gambar 5. *Contour plot* disolusi tablet piroksikam C₄₅ (mg).

Interaksi ketiga komponen tersebut memberikan pengaruh positif menaikkan disolusi tablet.

Berdasar *contour plot* (Gambar 5) daerah optimum ditunjukkan bagian daerah berwarna abu tua ($C_{45} \geq 7$ mg), meskipun batasan nilai yang dicantumkan USP XXIII mensyaratkan nilai disolusi pada menit ke 45 ($C_{45} \geq 7,5$ mg). Hal ini disebabkan sifat piroksikam yang sukar larut, sehingga pada formulasi tablet piroksikam selanjutnya diperlukan adanya bahan tambahan berupa *solubilizing agent* untuk membantu

memberikan pelepasan zat aktif piroksikam yang lebih baik (Aryani, 2004).

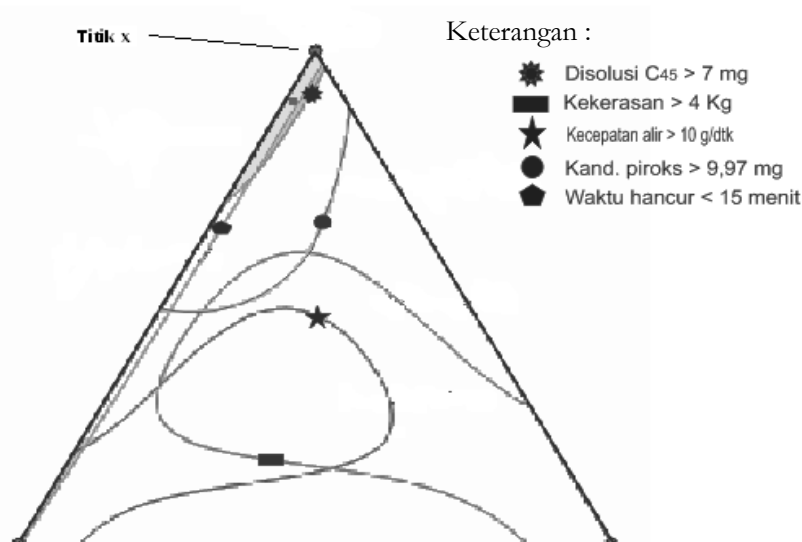
Penentuan formula optimum

Berdasar *superimposed contour plot* pada Gambar 6 diperoleh daerah optimum (berwarna abu-abu) dengan komposisi Flowlac (0,693-1 bagian), Avicel (0-0,307 bagian) dan Compritol (0-0,033 bagian). Sebagai verifikasi formula optimum dipilih titik X dengan proporsi Flowlac 0,896 bagian, Avicel 0,074 bagian dan Compritol 0,03 bagian, sehingga diperoleh formula optimum untuk 1 tablet yaitu :

| | | |
|----|-----------------|-----------|
| R/ | Piroksikam | 10 mg |
| | Flowlac 888 ATO | 107,52 mg |
| | Avicel pH-101 | 8,88 mg |
| | Compritol | 3,6 mg |
| | Amprotab | 20 mg |

Hasil evaluasi formula optimum terpilih:

Berdasarkan analisis statistik uji-t diperoleh hasil respon teoritis yang tidak berbeda secara signifikan dengan respon yang dihasilkan pada percobaan uji ($\alpha = 0,05$; $df = 2$, probabilitas $> 0,05$) (Santoso, 2005). Hal ini menunjukkan bahwa persamaan matematis yang dihasilkan dari kelima parameter optimasi untuk kelima respon dinyatakan *valid*.



Gambar 6. *Superimposed contour plot* tablet piroksikam.

Kesimpulan

Formula optimum tablet piroksikam ditetapkan dengan proporsi campuran Flowlac : Avicel : Compritol (0,896 : 0,074 : 0,03) dengan nilai kecepatan alir 21,46 g/detik; kekerasan 6,46 kg; waktu hancur 6,98 menit; kadar piroksikam 10,13 mg dan disolusi (C_{45}) 7,35 mg.

Flowlac merupakan faktor yang paling dominan meningkatkan kecepatan alir, kekerasan, kadar dan disolusi tablet piroksikam. Compritol merupakan faktor yang paling dominan menaikkan waktu hancur tablet.

Daftar Pustaka

- Alderborn, G. and Nystrom, C., 1996, *Pharmaceutical Powder Compaction Technology*, 419-440, Marcell Dekker Inc., New York and Basel.
- Aryani, N.L.D., 2004, Pengaruh pH dan PVP K-30 Terhadap Sifat Fisikokimia Piroksikam dan Uji Pelepasan serta Transpor Membran Piroksikam dari Sediaan Gel secara in vitro, *Tesis*, Program Pascasarjana, Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.
- Banker, G.S. and Anderson, N.R., 1994, Tablets in Lachman, L., Lieberman, H.A., Kanig, J.L., *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, 3rd edition, 293-317, Lea and Febiger, Philadelphia.
- Bolhuis, G.K. and Chowhan, Z.T., 1996, Material for Direct Compaction, in Alderborn, G., and Nystrom, C., *Pharmaceutical Powder Compaction Technology*, 438 – 439, Marcel Dekker Inc., New York.
- Khan, K.A. and Rhodes, C.T., 1976, Comparative Evaluation of Some Direct Compression Diluent, *Pharm. Acta Helv.*, 51, 23-26.
- Maswadeh, H.H.M., Semreen, M.H. and Halim, A.A., 2006, In Vitro Dissolution Kinetic Study of Theophylline from Hydrophilic and Hydrophobic Matrices, *Acta Poloniae Pharmaceutica and Drug Research*, 63 (1), 63-67.
- Santoso, S., 2005, *Menguasai Statistik di Era Informasi dengan SPSS 12*, 269-285; 547, Elex Media Komputindo (kelompok Gramedia), Jakarta.
- Siregar C., 1999, *Teknologi Farmasi, Sediaan Solida*, 27, Penerbit ITB, Bandung.

* Korespondensi: Tuti Sri Suhesti
FKIK, Jur. Farmasi Universitas Jendral Soedirman Purwokerto
Jln. Dr. Gumbreg No1 Purwokerto, email DURI