

**FORMULASI ORALLY DISINTEGRATION TABLET (ODT)
MELOKSİKAM DENGAN VARIASI KOMPOSISI AC-DI-SOL[®] DAN
KOLLIDON CL[®]
SEBAGAI BAHAN PENGHANCUR**

**ORALLY DISINTEGRATING TABLET MELOXICAM FORMULATION WITH
VARIATION CONCENTRATION OF AC-DI-SOL[®] AND KOLLIDON CL[®]
AS SUPERDISINTEGRANT AGENT**

Angi Nadya Bestari¹, Teuku Nanda Saifullah Sulaiman¹, Abdul Rohman²

¹Departemen Farmasetika, Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada

E-mail address: angi.nadya.b@mail.ugm.ac.id

²Departemen Kimia Farmasi, Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada

ABSTRAK

Meloksikam merupakan salah satu anti inflamasi yang paling sering diresepkan dan banyak dikonsumsi pasien berusia lanjut. Sementara itu, pasien berusia lanjut seringkali mengalami kesulitan dalam menelan tablet konvensional. *Orally disintegrating tablet* (ODT) merupakan bentuk sediaan padat yang cepat terdisintegrasi ketika diletakkan di atas lidah dan diharapkan dapat menjadi solusi bagi pasien yang mengalami kesulitan menelan tablet konvensional. Penelitian ini bertujuan untuk melakukan formulasi ODT meloksikam dengan variasi kadar bahan penghancur yaitu Ac-Di-Sol dan Kollidon CL serta mendapatkan komposisi bahan penghancur pada formula optimum.

ODT dalam penelitian ini berisi zat aktif berupa meloksikam dengan dosis 7,5 mg serta eksipien berupa Ac-Di-Sol dan Kollidon CL sebagai bahan penghancur, Avicel PH 102 sebagai bahan pengisi dan pengikat, serta magnesium stearate dan talk sebagai pelicin. Penentuan formula dilakukan dengan bantuan piranti lunak *Design Expert 7.1.5* sehingga diperoleh 5 formula dengan variasi konsentrasi Ac-Di-Sol dan Kollidon CL. ODT dibuat dengan metode kempa langsung dan dilakukan pengujian terhadap sifat fisik granul dan tablet. Data yang diperoleh kemudian dibandingkan dengan ketentuan yang ada, kemudian dianalisis lebih lanjut untuk mendapatkan formula optimal.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa Kollidon CL dapat mempercepat waktu disintegrasi, sedangkan Ac-Di-Sol memperlama waktu disintegrasi ODT meloksikam. Komposisi formula yang terdiri dari 4,5 mg Ac-Di-Sol dan 10,5 mg Kollidon CL menghasilkan DE₆₀ sebesar 93,12%. Formula optimum yang diperoleh terdiri dari 5,4 mg Ac-Di-Sol dan 9,6 mg Kollidon CL yang menghasilkan respon kekerasan 4,1 kg, kerapuhan 0,47%, waktu hancur 23 detik, dan waktu pembasahan 19 detik.

Kata Kunci: meloksikam, *orally disintegrating tablet* (ODT), Ac-Di-Sol, Kollidon CL.

ABSTRACT

Meloxicam is one of the most commonly prescribed anti-inflammatory drugs which is widely consumed by elderly patients. Meanwhile, elderly patients often have difficulty in consuming conventional tablets. Orally disintegrating tablet (ODT) is a solid dosage form that quickly dissolves when placed on the tongue and is expected to be the solution for patients who have difficulty consuming conventional tablets. The research aimed to formulate ODT meloxicam with a variation of superdisintegrant agent, Ac-Di-Sol and Kollidon CL, and obtain the superdisintegrant agent composition of the optimum formula.

ODT contained 7,5 mg meloxicam as the active ingredient and excipients were included of Ac-Di-Sol and Kollidon CL as superdisintegrant agent, Avicel PH 102 as a filler binder, and magnesium stearate and talcum as a lubricant. Design Expert 7.1.5 software helped to determine the formula and optimum formula based on the composition of superdisintegrant agent, Ac-Di-Sol and Kollidon CL. ODT was made by direct compression method and was evaluated its physical properties of granule and tablet. The data then compared with the literature and analyzed later to get the optimum formula.

The results showed that Kollidon CL could accelerate the disintegration time, while Ac-Di-Sol prolonged the disintegration time of ODT. The formula which consists of 4,5 mg Ac-Di-Sol and 10,5 mg Kollidon CL had DE_{60} 93,12%. The optimum formula consisted of 5,4 mg Ac-Di-Sol and 9,6 mg Kollidon CL which resulted in 4,1 kg hardness response, 0,47% friability, 23 seconds disintegration time, and 19 seconds wetting time.

Keywords: meloxicam, orally disintegration tablet (ODT), Ac-Di-Sol, Kollidon CL.

PENDAHULUAN

Meloksikam merupakan salah satu NSAID (*non steroidal anti-inflammatory drugs*) yang paling sering diresepkan untuk berbagai kondisi inflamasi seperti rheumatoid arthritis, osteoarthritis, dan mengurangi sakit pada punggung (Goodman, 1997). Meloksikam memiliki bioavailabilitas yang tinggi, sebesar 89% (Kornblum dan Stopak, 2001), merupakan obat lipofilik lemah ($\log P=1,9$), dan sangat sukar larut air (0,009 mg/mL pada 25⁰C) (Kim dan Lee, 2007; Obaidat dkk., 2009). Arthritis Foundation pada tahun 2006 menyebutkan bahwa jumlah penderita arthritis di Amerika Serikat terus menunjukkan peningkatan, sebagian besar terjadi pada usia lebih dari 65 tahun dan hampir setiap orang pada usia 75 tahun (Hansen dan Elliot, 2005). Sementara itu, permasalahan kesulitan menelan makanan atau disfagia terjadi pada 35% dari populasi umum, meningkat sampai dengan 60% pada pasien berusia lebih tua, dan 18-22% pada semua pasien dengan fasilitas pengobatan jangka panjang (Gupta dan Dubey, 2012). Hal tersebut menunjukkan bahwa meloksikam banyak diberikan pada pasien berusia lanjut yang seringkali mengalami kesulitan menelan makanan, termasuk menelan tablet konvensional.

Orally disintegrating tablet (ODT) merupakan bentuk sediaan padat yang mengandung substansi zat aktif yang mengalami disintegrasi dengan cepat dalam waktu beberapa detik ketika diletakkan di atas lidah (Manivannan, 2009). ODT diharapkan cepat terdisintegrasi di mulut ketika kontak dengan air ludah atau saliva dalam waktu kurang dari 60 detik (Kundu dan Sahoo,

2008). Zat aktif kemudian akan melarut atau terdispersi dengan adanya air ludah, kemudian ditelan oleh pasien, dan obat akan diabsorpsi seperti umumnya. Jumlah air ludah yang sedikit diharapkan cukup untuk memungkinkan terjadinya disintegrasi tablet. Oleh karena itu, tidak diperlukan air untuk menelan obat (Koseki dkk., 2008). Hal tersebut akan mempermudah dan meningkatkan kepatuhan pasien dalam menggunakan obatnya. Selain itu, sejumlah bagian obat ada juga yang diabsorpsi di daerah pra-gastrik seperti mulut, faring, dan esofagus ketika air ludah turun ke lambung sehingga ketersediaan hayati obat akan meningkat dan efektivitas terapi dapat tercapai. ODT juga menawarkan kemudahan bagi pasien yang sedang berlibur dan menempuh perjalanan jauh sehingga air minum mungkin sulit diperoleh (Verma dan Garg, 2001).

Formulasi ODT meloksikam dilakukan dengan penggunaan variasi konsentrasi bahan penghancur yaitu Kollidon CL dan Ac-Di-Sol. Jumlah Kollidon CL yang digunakan berada pada rentang 4-8% dari bobot tablet, sedangkan Ac-Di-Sol berada pada rentang 2-6%. Penggunaan Kollidon CL pada konsentrasi optimum menghasilkan waktu disintegrasi yang lebih cepat, penerimaan rasa, dan kekerasan yang cukup dibandingkan penggunaan croscarmellose sodium (Kulkarni dkk., 2011). ODT yang terbentuk selanjutnya dilakukan evaluasi sifat fisik tablet meliputi keseragaman bobot, keseragaman kandungan, kekerasan, kerapuhan, waktu disintegrasi, waktu pembasahan, rasio absorpsi air, dan disolusi.

fruit flavor. Selain itu juga digunakan bahan pembuat dapar fosfat pH 6,8, aseton (kualitas analitis), akuades (kualitas teknis), metanol (kualitas analitis), DMSO, dan etanol.

METODE PENELITIAN

Bahan

Bahan yang digunakan pada penelitian ini memiliki kualitas farmasetis yaitu: meloksikam, β -siklodekstrin, Ac-Di-Sol, Kollidon CL, Avicel PH 102, aspartam, magnesium stearat, talcum, dan

Alat

Alat-alat yang digunakan adalah alat uji disolusi tipe 2 (Erweka tipe D-63150 Jerman), spektrofotometer UV/Visible (Hitachi U 2810), mesin tablet *single punch* (Korch tipe PE 246 SRC, Jerman), neraca analitik (Mettler Toledo AB 204-S, OHAUS), dan seperangkat alat uji sifat fisik tablet.

Jalannya Penelitian

Metode pembuatan ODT meloksikam diawali dengan melakukan kompleksasi meloksikam- β -siklodekstrin untuk meningkatkan kelarutan meloksikam. Pembuatan tablet dilakukan

dengan metode kempa langsung yaitu dengan mencampurkan kompleks meloksikam- β -siklodekstrin (zat aktif), Ac-Di-Sol dan Kollidon CL (*superdisintegrant*), Avicel PH 102 (*filler binder*), Magnesium stearat-Talk (lubrikan), dan *orange flavor*. Campuran bahan yang sudah dihomogenkan kemudian dikempa dengan mesin tablet *single punch* dan diatur ukuran *punch* atas dan bawahnya untuk mendapatkan tablet dengan bobot 150 mg dan kekerasannya 3-5 kg/cm². Formula tablet ditunjukkan melalui Tabel I.

Tabel I. Formula Orally Disintegrating Tablet Meloksikam

Komposisi Bahan	Bobot (mg)				
	F1	F2	F3	F4	F5
Kompleks meloksikam- β -siklodekstrin	55,94	55,94	55,94	55,94	55,94
Ac-Di-Sol	3	4,5	6	7,5	9
Kollidon CL	12	10,5	9	7,5	6
Magnesium stearat	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15
Talcum	1,35	1,35	1,35	1,35	1,35
Aspartam	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
<i>Orange flavor</i>	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
Avicel PH 102	74,56	74,56	74,56	74,56	74,56
Total	150	150	150	150	150

Keterangan: F1 : 3 mg Ac-Di-Sol; 12 mg Kollidon CL
F2 : 4,5 mg Ac-Di-Sol; 10,5 mg kollidon CL
F3 : 6 mg Ac-Di-Sol; 9 mg Kollidon CL
F4 : 7,5 mg Ac-Di-Sol; 7,5 mg Kollidon CL
F5 : 9 mg Ac-Di-Sol; 6 mg Kollidon CL

Pemeriksaan Sifat Granul

a. Uji sifat alir granul

Pengukuran sifat alir dengan metode pengetapan dilakukan dengan mengamati perubahan volume sebelum pengetapan dan volume sesudah pengetapan yang dinyatakan dalam indeks pemampatan (%). Serbuk dikatakan memiliki sifat alir baik jika indeks pemampatannya kurang dari 20%.

b. Uji daya serap massa granul

Uji daya serap dilakukan dengan serangkaian alat uji daya serap. Granul sebanyak 100 mg ditempatkan di atas kertas saring yang sudah terjenuhi air. Berkurangnya bobot air yang ditimbang di atas neraca analitik sebanding dengan banyaknya air yang diserap granul. Uji ini dilakukan sampai terjadi pengurangan

bobot air yang konstan atau sekitar 15 menit.

Pemeriksaan Sifat Fisik ODT

a. Uji keseragaman bobot tablet

Uji dilakukan dengan menimbang sejumlah 20 tablet dari masing-masing formula satu per satu dengan neraca analitik. Rerata dari 20 tablet ditentukan. Untuk tablet 150 mg, penyimpangan bobot rata-rata tidak boleh ada 2 tablet yang menyimpang lebih dari 10 % dan tidak boleh ada 1 tablet pun yang menyimpang lebih dari 20 % dari bobot rata-rata (Departemen Kesehatan, 1979).

b. Uji keseragaman kandungan tablet

Sepuluh tablet dari setiap formula diambil, dihancurkan satu persatu, dan dimasukkan ke dalam Beaker 100,0 mL. Ditambahkan 5,0 mL metanol dan 1,0 mL NaOH 0,1 N ke dalam Beaker kemudian diencerkan dengan dapar fosfat pH 6,8 hingga mencapai volume 100,0 mL. Selanjutnya dilakukan pengukuran kadar dengan metode spektrofotometri uv.

c. Uji kekerasan tablet

Sebuah tablet diletakkan pada ujung alat dengan posisi vertikal. Uji kekerasan dilakukan dengan mengambil 6 tablet dari masing-masing formula. Nilai kekerasan yang diperoleh kemudian diukur reratanya. Kekerasan ODT yang baik adalah 3-5 kg/cm² (Panigrahi dan Behera, 2010).

d. Uji kerapuhan tablet

Uji kerapuhan dilakukan dengan mengambil 20 tablet yang dibebasdebuskan dan ditimbang terlebih dahulu untuk mengetahui bobot awal, kemudian *friabilator abrassive tester* diputar dengan kecepatan 25 rpm selama 4 menit. Tablet dibebasdebuskan dan ditimbang kembali sebagai bobot akhir (Departemen Kesehatan, 1995).

e. Uji waktu disintegrasi tablet

Uji waktu disintegrasi dilakukan dengan cara menempatkan ODT pada cawan petri berdiameter 5 cm yang sudah berisi air 20 mL. Waktu disintegrasi yang diperlukan oleh 6 tablet dicatat kemudian dihitung reratanya. Persyaratan waktu disintegrasi ODT tidak lebih dari 3 menit (Departement of Health, 2009). Sumber lain menyebutkan bahwa *rapid disintegrating tablet* setidaknya memiliki waktu hancur kurang dari 1 menit (Allen dkk., 2011).

f. Uji waktu pembasahan tablet

Uji ini dilakukan dengan cara meletakkan selebar kertas saring yang telah dilipat dua kali ke dalam cawan petri berdiameter 5 cm. Cawan petri sebelumnya telah diisi 5,0 mL akuades yang mengandung zat warna *strawberry red*. Sebuah tablet kemudian diletakkan di atas kertas saring tersebut secara perlahan. Waktu yang diperlukan untuk menimbulkan warna merah di seluruh permukaan tablet dihitung sebagai waktu pembasahan (Jain dan Naruka, 2009).

g. Rasio absorpsi air

Penentuan rasio absorpsi air dilakukan dengan menggunakan serangkaian alat uji daya serap. Berkurangnya bobot air di atas neraca analitik dihitung sebagai bobot air yang diserap tablet. Rasio absorpsi air dapat dinyatakan sebagai kecepatan penyerapan air, yaitu banyaknya air yang diserap persatuan waktu, dan kapasitas penyerapan air, yaitu banyaknya air yang diserap persatuan berat tablet (Bhowmik dkk., 2009).

h. Uji disolusi

Uji disolusi dilakukan dengan menggunakan alat USP tipe II yang diatur kecepatan putarnya sebesar 50 rpm dengan suhu 37°C (Singh dan Singh, 2009). Tablet dimasukkan dalam *chamber* berisi 900 mL medium disolusi dapar fosfat pH 6,8. *Sampling* dilakukan pada menit 1, 3, 5, 7, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, dan 60 dengan mengambil 5,0 mL medium dari dalam *chamber*, menyaringnya dengankertas

Whatman, dan memasukkan kembali medium baru 5,0 mL ke dalam *chamber*. Absorbansi diukur dengan

spektrofotometer ultraviolet pada panjang gelombang 364 nm dengan blangko larutan dapar fosat pH 6,8.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Evaluasi Sifat Granul

Pemeriksaan sifat fisik granul yang dilakukan meliputi: uji sifat alir massa granul dengan metode pengetapan dan uji

daya serap massa granul yang hasilnya ditunjukkan tabel II.

Tabel II. Respon Sifat Granul Hasil Kompleksasi dengan Metode *Kneading*

Formula	A	B	Indeks pemampatan	Penyerapan air
	(mg)	(mg)	(%)	(gram/menit)
1	3	12	13	0,076
2	4,5	10,5	13	0,002
3	6	9	13	0,084
4	7,5	7,5	13	0,019
5	9	6	14	0,040

Keterangan: A = Ac-Di-Sol
B = Kollidon CL

Berdasarkan analisis program *D-optimal Design-Expert 7.1.5*, hubungan antara komponen Ac-Di-Sol dan Kollidon CL terhadap respon densitas massa ditunjukkan melalui persamaan (1), yaitu komponen Ac-Di-Sol berperan lebih besar

terhadap peningkatan nilai indeks pemampatan granul daripada komponen Kollidon CL.

$$\text{Indeks pemampatan} = 0,94 A + 0,84 B \dots\dots\dots (1)$$

Keterangan : A = Ac-Di-Sol; B = Kollidon CL

Berdasarkan analisis program *D-optimal Design-Expert 7.1.5*, hubungan antara komponen Ac-Di-Sol dan Kollidon CL terhadap respon kecepatan penyerapan pada granul ditunjukkan melalui persamaan

(2) yang menunjukkan bahwa komponen Kollidon CL berkontribusi lebih besar daripada Ac-Di-Sol terhadap respon kecepatan penyerapan air pada granul.

$$\text{Kecepatan penyerapan} = 0,0005 A + 0,006 B \dots\dots\dots (2)$$

Keterangan : A = Ac-Di-Sol; B = Kollidon CL

Kollidon CL merupakan suatu crosopvidon yang mempunyai polimer berikatan silang yang higroskopis. Higroskopisitas crosopvidon dapat digunakan untuk mengadsorpsi air dalam preparasi obat sensitif lembab sehingga dapat meningkatkan stabilitas obat (Kibbe, 2009). Kollidon CL juga mempunyai ukuran partikel kecil, bentuknya berpori, dan memiliki kemampuan penyerapan air yang tinggi (Kumar dan Nirmala, 2012).

Farmakope Indonesia Edisi III (1979). Parameter lain dari keseragaman bobot adalah nilai CV. Tablet memenuhi uji keseragaman bobot jika memiliki nilai CV kurang dari 5%. Hasil pengujian memberikan nilai CV yang kurang dari 5% sehingga tablet memiliki bobot yang seragam. Hasil uji keseragaman kandungan menunjukkan bahwa jumlah zat aktif dalam masing-masing dari 10 tablet terletak antara 85,0% hingga 115,0% dari yang tertera pada etiket dan simpangan baku relatif $\leq 6,0 \%$, sehingga memenuhi syarat keseragaman kandungan menurut *Farmakope Indonesia* Edisi IV (1995).

Evaluasi Sifat Fisik ODT Meloksikam

Massa granul yang sudah ditablet selanjutnya dilakukan uji sifat fisik terhadap tablet yang dihasilkan. Hasil percobaan menunjukkan bahwa penyimpangan bobot tidak melebihi 10% pada semua formula sehingga hasil uji keseragaman bobot memenuhi persyaratan yang ditetapkan

Hasil uji ODT yang meliputi kekerasan, kerapuhan, waktu disintegrasi, waktu pembasahan, dan rasio absorbs air ditunjukkan dalam Tabel III.

Tabel III. Respon Sifat Fisik Orally Disintegrating Tablet Meloksikam

Formula	A	B	Kekerasan (kg/cm ²)	Kerapuhan (%)	Waktu		Rasio absorpsi air (%)	DE ₆₀ (%)
	(mg)	(mg)			Disintegrasi (detik)	Pembasahan (detik)		
1	3	12	3,33	0,83	18,44	18,07	62,21	90,48
2	4,5	10,5	4,45	0,48	24,5	19,4	78,25	93,12
3	6	9	3,23	0,52	21,72	18	54,22	84,57
4	7,5	7,5	3,97	0,99	21,33	18,2	72,67	74,52
5	9	6	2,57	0,91	24,44	20,83	76,51	85,38

**Keterangan: A = Ac-Di-Sol
B = Kollidon CL**

ODT dipersyaratkan memiliki kekerasan 3-5 kg/cm² (Panigrahi dan Bahera, 2010), sedangkan tablet konvensional kekerasannya berkisar 4-8 kg/cm². Hasil uji kekerasan tablet yang terdapat dalam tabel III menunjukkan bahwa semua formula memenuhi persyaratan kekerasan ODT. Kekerasan tablet menunjukkan ikatan yang terjadi antarpartikel secara keseluruhan dalam tablet, serta menggambarkan tingkat ketahanan tablet terhadap kekuatan mekanik. Kekerasan tablet berhubungan dengan waktu disintegrasi, waktu pembasahan, dan disolusi tablet. Kekerasan yang tinggi dapat mengurangi kemampuan disintegrasi tablet sehingga ODT memiliki persyaratan kekerasan di bawah tablet konvensional. Hasil analisis program *D-optimal Design-Expert 7.1.5* terhadap respon kekerasan tablet ditunjukkan melalui persamaan (3),

$$\text{Kekerasan} = 0,24 A + 0,23 B \dots\dots\dots (3)$$

Keterangan : A = Ac-Di-Sol; B = Kollidon CL

Hasil uji kerapuhan seperti yang ditampilkan pada tabel VII menunjukkan bahwa semua formula memenuhi persyaratan kerapuhan tablet yaitu berada pada batas yang diperbolehkan sebesar yaitu kurang dari 1% (Parrot, 1971). Berdasarkan analisis dengan program *D-optimal Design-Expert 7.1.5*, pengaruh Ac-Di-Sol dan Kollidon CL terhadap respon kerapuhan ditunjukkan melalui persamaan (4), menunjukkan bahwa Kollidon CL mampu meningkatkan kerapuhan tablet, sedangkan Ac-Di-Sol berperan sebaliknya. Hal tersebut dapat terjadi karena Kollidon CL bersifat

menunjukkan bahwa komponen Ac-Di-Sol dan Kollidon CL berkontribusi relatif sama terhadap kekerasan tablet. Ac-Di-Sol merupakan suatu crosscarmellose sodium yang memiliki struktur *fibrous* (berserat atau berserabut) di bawah pengamatan *scanning electron microscopy (SEM)*, berbeda dengan Kollidon CL yang strukturnya berpori-pori dan berupa granular (Balasubramaniam, 2009). Hal tersebut menyebabkan Ac-Di-Sol memiliki kompartibilitas yang relatif baik sehingga ada kecenderungan terjadi peningkatan kekerasan seiring bertambahnya jumlah Ac-Di-Sol dalam tablet. Sementara itu, Kollidon CL dapat menurunkan kekerasan tablet karena sifatnya yang higroskopis. Hal tersebut menyebabkan kompartibilitas tablet menjadi kurang bagus sehingga menjadi kurang mampat ketika mendapatkan tekanan.

higroskopis. Kollidon CL juga mempunyai ukuran partikel kecil, bentuknya berpori, serta kemampuan dalam menyerap air tinggi (Kumar dan Nirmala, 2012), menyebabkan pori-pori granul akan semakin melebar ketika ditambahkan dengan eksipien lain sehingga tablet yang terbentuk menjadi relatif rapuh. Ac-Di-Sol memiliki struktur berserat, berserabut, dan tanpa rongga (Balasubramaniam, 2009) sehingga memiliki kompartibilitas relatif baik. Hal ini menyebabkan ada kecenderungan peningkatan kekerasan seiring bertambahnya Ac-Di-Sol sehingga akan menurunkan nilai kerapuhan tablet.

$$\text{Kerapuhan} = -0,77 A + 0,37 B + 0,07 A \cdot B + 0,012 A \cdot B \cdot (A - B) \dots\dots\dots (4)$$

Keterangan : A = Ac-Di-Sol; B = Kollidon CL

Data tabel III menunjukkan bahwa semua formula memenuhi persyaratan waktu disintegrasi ODT yaitu tidak lebih dari 3 menit (*British Pharmacopoeia*, 2009) dan kurang dari 1 menit (Allen dkk., 2011). Berdasarkan analisis program *D-optimal Design-Expert 7.1.5*, pengaruh Ac-Di-Sol dan Kollidon CL terhadap respon waktu disintegrasi seperti ditunjukkan pada persamaan (5) menunjukkan bahwa Ac-Di-Sol dapat memperlama waktu disintegrasi tablet. Ac-Di-Sol dengan jumlah paling banyak mempunyai waktu hancur yang paling lama (Kumar dan Nirmala, 2012; Akbari dkk., 2010), sebaliknya tablet dengan jumlah Kollidon CL paling banyak mempunyai waktu hancur relatif lebih cepat. Ac-Di-Sol memiliki struktur berserabut tanpa rongga dan cenderung memiliki

$$\text{Waktu disintegrasi} = 1,98 A + 1,10 B \dots\dots\dots (5)$$

Keterangan : A = Ac-Di-Sol; B = Kollidon CL

Tidak ada persyaratan khusus untuk waktu pembasahan ODT, tetapi semakin cepat waktu pembasahan akan semakin baik karena dapat mempercepat waktu hancur tablet. Berdasarkan analisis program *D-optimal Design-Expert 7.1.5*, pengaruh Ac-Di-Sol dan Kollidon CL terhadap respon waktu pembasahan ODT ditunjukkan melalui persamaan (6). Hasil percobaan menunjukkan bahwa semakin banyak jumlah Kollidon CL akan mempercepat waktu pembasahan. Kollidon CL merupakan suatu crosppovidon yang mempunyai polimer berikatan silang yang higroskopis.

$$\text{Waktu pembasahan} = 7,78 A - 0,001 B - 0,72 A. B - 0,06 A. B. (A - B) \dots\dots\dots (6)$$

Keterangan : A = Ac-Di-Sol; B = Kollidon CL

kekerasan yang baik sehingga waktu disintegrasinya menjadi lama. Ac-Di-Sol juga mempunyai *cross link* yang sulit diputus, kemampuan menyerap air dan mengembangnya tinggi, dan dapat membentuk gel (Kumar dan Nirmala, 2012) sehingga menyebabkan waktu disintegrasinya menjadi relatif bertambah. Hal ini berbeda dengan Kollidon CL yang strukturnya berpori-pori, berupa granular, dan bersifat higroskopis (Balasubramaniam, 2009) sehingga Kollidon CL mempunyai kemampuan menyerap air relatif tinggi. Kollidon CL juga dengan cepat menunjukkan aktivitas kapiler sehingga cairan lebih mudah masuk ke dalam tablet dengan kecenderungan kecil untuk membentuk gel (Kibbe, 2009). Hal ini menjadikan ikatan partikel putus sehingga tablet akan lebih cepat terdisintegrasi.

Higroskopisitas crosppovidon dapat digunakan untuk mengadsorpsi air dalam preparasi obat sensitif lembab dan bermanfaat dalam meningkatkan stabilitas obat (Kibbe, 2009). Kollidon CL menunjukkan kemampuan kapilaritas yang besar. Ukuran partikel Kollidon CL yang kecil menyebabkan jumlah pori-pori yang terbentuk pada seluruh permukaan tablet menjadi besar sehingga meningkatkan kemampuan tablet dalam menyerap air. Semakin besar porositas tablet akan meningkatkan kecepatan penyerapan air sehingga mempercepat waktu pembasahan.

Rasio absorpsi air pada tablet berhubungan dengan kemampuan matriks tablet dalam menyerap air. Berdasarkan analisis program *D-optimal Design-Expert 7.1.5*, pengaruh Ac-Di-Sol dan Kollidon CL terhadap respon rasio absorpsi air ditunjukkan melalui persamaan (7), menunjukkan adanya peningkatan rasio absorpsi air seiring dengan bertambahnya

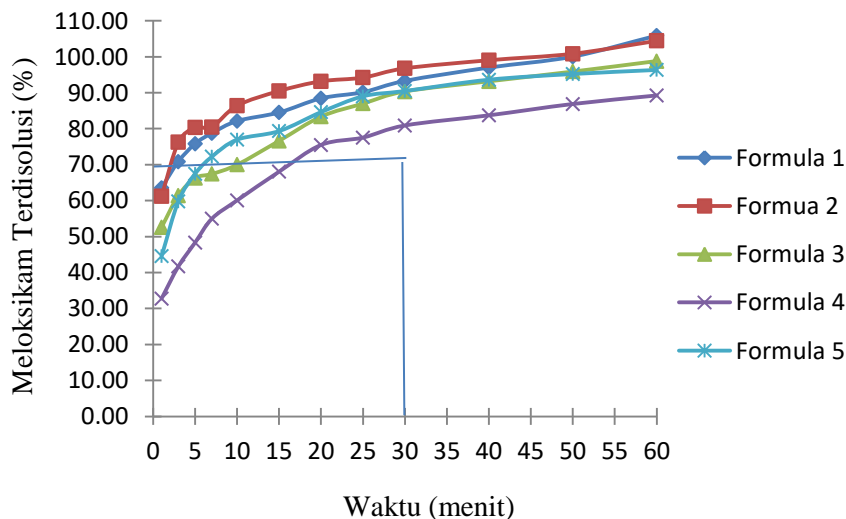
$$\text{Rasio absorpsi air} = 5,73 A + 3,60 B \dots\dots\dots (7)$$

Keterangan : A = Ac-Di-Sol; B = Kollidon CL

Profil disolusi ODT MEL ditunjukkan melalui gambar 1. *United States Pharmacopoeia* Edisi ke-32 menyebutkan bahwa persyaratan disolusi meloksikam dari sediaan tablet adalah tidak boleh kurang dari 70% meloksikam terdisolusi dalam waktu

jumlah Ac-Di-Sol dalam komponen ODT. Hal tersebut dapat terjadi karena Ac-Di-Sol memiliki mekanisme ganda yaitu penyerapan air (*water wicking*) dan pembengkakan secara cepat, sehingga memiliki kemampuan menyerap dan mengembang dengan baik (Departemen of Health, 2009; Kumar dan Nirmala, 2012).

30 menit. Dilihat dari kurva disolusi dalam gambar 1, pada menit ke-30 semua formula sudah melepaskan zat aktifnya lebih dari 70% sehingga sudah memenuhi persyaratan uji disolusi yang ada.



Gambar 1. Profil disolusi orally disintegrating tablet meloksikam hasil kompleksasi dengan metode kneading.

Keterangan: F1 : 3 mg Ac-Di-Sol; 12 mg Kollidon CL
 F2 : 4,5 mg Ac-Di-Sol; 10,5 mg kollidon CL
 F3 : 6 mg Ac-Di-Sol; 9 mg Kollidon CL
 F4 : 7,5 mg Ac-Di-Sol; 7,5 mg Kollidon CL
 F5 : 9 mg Ac-Di-Sol; 6 mg Kollidon CL

Tabel III memberikan informasi bahwa kecepatan disolusi formula 2 paling baik dibandingkan dengan formula lain, sebagaimana ditunjukkan melalui harga DE_{60} yang paling besar, yaitu 93,12%, diikuti formula 1 yang memiliki DE_{60} sebesar 90,48%. Formula 2 dan formula 1 memiliki komponen Kollidon CL yang lebih

besar dibandingkan ketiga formula yang lain. Kollidon CL merupakan *superdisintegrant* yang bersifat higroskopis, bentuknya berpori, ukuran partikel kecil, dan kemampuan menyerap airnya tinggi sehingga bisa mempercepat waktu pembasahan dan waktu disintegrasi.

Optimasi Formula ODT

Selanjutnya dilakukan optimasi formula ODT dengan program *Design-Expert 7.1.5* untuk mendapatkan formula optimum tablet. Sifat fisik granul yang meliputi sifat alir dan daya serap massa granul dan sifat fisik ODT yang meliputi kekerasan, kerapuhan, waktu disintegrasi, waktu pembasahan, dan rasio absorpsi air, digunakan untuk menentukan formula optimum. Grafik *contour plot* yang didapat

menunjukkan *desirability* tertinggi formula berada pada nilai 0,835 dengan komposisi formula optimum prediksi terdiri dari 5,4 mg Ac-Di-Sol dan 9,6 mg Kollidon CL yang menghasilkan prediksi respon kekerasan, kerapuhan, waktu disintegrasi, dan waktu pembasahan yang kemudian dibandingkan dengan respon hasil percobaan pada tahap verifikasi formula optimum, yang hasilnya ditunjukkan melalui tabel IV.

Tabel IV. Verifikasi Hasil Percobaan dengan Prediksi Program pada ODT Meloksikam

Respon	Prediksi Program	Hasil Percobaan	Sig.	Kesimpulan
Kekerasan (kg/cm ²)	3,47	4,1	0,049	-
Kerapuhan (%)	0,45	0,47	0,225	+
Waktu Disintegrasi (detik)	21.2	23	0,408	+
Waktu Pembasahan (detik)	18.6	19	0,560	+

Keterangan:

(positif) : berbeda tidak signifikan, dapat dipercaya

(negatif) : berbeda signifikan, tidak dapat dipercaya

Verifikasi hasil percobaan dengan prediksi program pada ODT meloksikam memberikan hasil yang berbeda tidak signifikan pada respon kerapuhan, waktu

disintegrasi, dan waktu pembasahan serta hasil yang berbeda signifikan pada respon kekerasan.

KESIMPULAN

1. Kollidon CL dapat mempercepat waktu disintegrasi, sedangkan Ac-Di-Sol dapat memperlama waktu disintegrasi ODT meloxicam.
2. Komposisi formula optimum ODT meloxicam terdiri dari kombinasi

superdisintegrant dengan perbandingan 5,4 mg Ac-Di-Sol dan 9,6 Kollidon CL.

DAFTAR PUSTAKA

- Allen, L.V., Popovich, N.G. dan Ansel, H.C. 2011, *Ansel's Dossage Forms and Drug Delivery Systems*, 9th Ed., Lippinkott Williams and Wilkins, Philadelphia.
- Balasubramaniam, J. 2009, Influence of Superdisintegrants on The Rate of Drug Dissolution from Oral Solid Dosage Forms, *Pharmaceutical Technology*, April.
- Bhowmik, D., Chiranjib, B., Krishnakanth, Pankaj and Chandira, R.M. 2009, Fast Dissolving Tablet: An Overview, *Journal Chemical Pharmaceutics. Res*, **1**: 163-177.
- Departemen Kesehatan, 1979, *Farmakope Indonesia*, Edisi Ketiga, Jakarta, Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Departemen Kesehatan, 1995, *Farmakope Indonesia*, Edisi IV, Jakarta, Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Department of Health, 2009, *British Pharmacopoeia*, The Department of Health, London.
- Goodman, G.A. 1997, *The Pharmacological Basis of Therapeutic*, pp 447-448, McGraw-Hill, New York, United States America.
- Gupta, A. and Dubey, P. K. 2012, Solubility Enhancement of Meloxicam and Formulation Development of Rapid Disintegrating Tablet of Meloxicam, *International Journal of Pharmaceutical and Medicinal Sciences*, **1**: 1-20.
- Hansen, K.E. and Elliot, M. E. 2005, Osteoarthritis, *Pharmacotherapy A Pathophysiological Approach*.
- Jain, C. P. And Naruka, P. S. 2009, Formulation and Evaluation of Fast Dissolving Tablets of Valsartan, *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, **1**: 219-221.
- Kibbe, A.H., 2009, Crospovidone, dalam Rowe, R.C, Sheskey, P.J., Quinn, M.E., (Eds.), *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 6th Edition, 208-209, Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association, USA.
- Kim, H. and Lee, I. 2007, A Novel Drug Delivery System Design for Meloxicam, *JPharm Pharmaceut Sci*, **10** (3): 288-298.
- Kornblum, S. And Stopak, S.A. 2001, A New Tablet Disintegrating Agent: Crosslinked Polyvinyl Pyrrolidone, *J Am Pharm Assoc*, **41** (2): 229-272.
- Koseki, T., Onishi, H., Takahashi, Y., Uchida, M. and Machida, Y. 2008, Development of A Novel Fast Disintegrating Tablets by Direct Compression Using Sucrose Stearic Acid Ester as A Disintegration Accelerating Agent, *Journal Chemical Pharmaceutics*, **56** (10): 1.384-1.388.
- Kumar, G. P. and Nirmala, R. 2012, Fundamental Aspects of Superdisintegrants: a Concise

- Review, *Journal of Global Pharma Technology*, **4** (2), 1-12.
- Kundu, S. and Sahoo, P. K. 2008, Recent Trend in The Development of Orally Disintegration Tablet Technology, *Pharma Times*, **40** (4): 1-5.
- Manivannan, R. 2009, Oral Disintegrating Tablets: A Future Compaction, *International Journal of Pharmaceutical Research and Development-Online*, **10**: 1-10.
- Obaidat, A. A., Khanfar, R. A. and Khawam, M. N. 2009, The Effect of β -Cyclodextrin on The Solubility and Dissolution Rate of Meloxicam and Investigation of The Driving Force for Complexation Using Molecular Modeling, *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.*, **63**: 273-279.
- Panigrahi R. and Behera, S. 2010, A Review of Fast Dissolving Tablets, *Webmed Central*, **1** (9): 117.
- Singh, J. and Singh, R. 2009, Optimization and Formulation of Orodispersible Tablets of Meloxicam, *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, **8** (2): 153-159.
- United States Pharmacopeial Convention, 2008, *United States Pharmacopeia 32*, United States Pharmacopeial Convention, Maryland.
- Verma, R.K. and Garg, S. 2001, Current Status of Drug Delivery Technologies and Future Directions, *Pharmaceutical Technology*, **25**: 9-10.