

FORMULAS! TABLET LIKUISOLID PIROKSIKAM MENGGUNAKAN GLISERIN SEBA GAi PELARUT NON VOLATILE

by Lannie Hadisoewignyo

Submission date: 15-May-2021 10:56AM (UTC+0700)

Submission ID: 1586480987

File name: 04-Formulasi_tablet_likuisolid.pdf (5.87M)

Word count: 2865

Character count: 15655

**FORMULASI TABLET LIKUISOLID PIROKSIKAM MENGGUNAKAN GLISERIN SEBAGAI PELARUT NON VOLATILE
(THE FORMULATION OF PIROXICAM LIQUISOLID TABLET USING GLYCERIN AS THE NON VOLATILE SOLVENT)**

Lili Kusuma DEWI^{1*}, Lannie HADISOEWIGNYO^{1*}

¹Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya

lanhadi@yahoo.com

ABSTRACT

"Formulation of piroxicam liquisolid tablet using glycerin as the non volatile solvent" has been studied. In this research, used piroxicam as the active material which is a potent antiinflammation medicine which specialty was as the antipyretic analgesic. It is a poorly soluble, highly permeable drug and the rate of its oral absorption is often controlled by the dissolution rate in the gastrointestinal. There are several technique to enhance the dissolution of piroxicam and one of them by using liquisolid technique. Glycerin was one of the example of non volatile solvent used in this research. Piroxicam was dispersed into glycerin became a liquid suspension then being changed into dry, non adherent, free flowing powder and ready to comprised by adding aerosil as the coating material, and Avicel PH 102 as the carrier material. Based on the purpose, the research was conducted to observe the influence of glycerin adding toward the piroxicam accelerate dissolution tablet. Made of four different formulas with different concentration of piroxicam in the liquid medication. Formula A was made as the controlling medicine so there was not glycerin adding, Formula B contained 30% piroxicam in the liquid medication, Formula C contained 40% piroxicam in the liquid medication and Formula D contained 50% piroxicam in the liquid medication. These tablets were made by direct compression method and the in vitro releasing was done. Based on the ED₆₀ percentage result, Formula D had the biggest ED₆₀ percentage with 90.52% releasing medicine after 45 minutes and the ED₆₀ percentage was 69.7% while formula A had the smaller ED₆₀ percentage than formula D since it didn't contain glycerin. The result showed that glycerin could raise the piroxicam dissolution which is a poorly water soluble drug.

Keywords: liquisolid, piroxicam, glycerin, Avicel PH 102.

PENDAHULUAN

Sistem likuisolida berasal dari konversi obat cair, suspensi atau larutan obat dalam pelarut *non volatile* sehingga menjadi serbuk kering, *nonadherent*, mengalir dengan baik dan mudah

dikompresi, yang kemudian dicampur dengan bahan pembawa dan penyalut yang sesuai (Yadav *et al.*, 2009). Pelarut *non volatile* yang digunakan dalam sistem likuisolida antara lain polietilenglikol (PEG) 200, PEG 400,

glicerin, polisorbat 80, dan propilen glikol (Karmakar *et al.*, 2009). Pelarut *non volatile* ini dapat memperbaiki kelarutan secara signifikan dari obat yang tidak larut air dalam teknik likuisolida karena terbentuk lingkungan yang hidrofilik ketika formula kontak dengan air (Yadav *et al.*, 2009). Pada umumnya, proses kelarutan berkaitan dengan kerja total yang harus dilakukan dalam memindahkan suatu molekul dari fase terlarut dan menyimpannya dalam fase pelarut. Secara sederhana kerja total didapat dari jumlah $W_{22}+W_{11}-2W_{12}$, dimana notasi 22 sebagai interaksi antara molekul zat terlarut, notasi 11 sebagai interaksi antara molekul pelarut, dan notasi 12 sebagai interaksi antara molekul terlarut dan pelarut. Nilai W total yang besar berarti zat terlarut sukar larut dalam suatu pelarut. Karena itu diinginkan nilai kerja total yang kecil supaya zat lebih mudah larut dalam pelarut, salah satunya dengan menggunakan pelarut *non volatile*. Nilai W_{11} pelarut *non volatile* lebih kecil bila dibandingkan dengan air yang lebih polar. Nilai W_{11} yang kecil berarti energi yang dibutuhkan untuk pembentukan lubang dalam pelarut kecil sehingga molekul zat terlarut dapat cepat masuk dalam lubang pelarut dan terjadi proses pelarutan (Martin & Swarbrick, 1983).

Keuntungan dari sistem likuisolida adalah sederhana, murah, dapat diterapkan pada industri, pelepasan obat dapat dimodifikasi dengan menggunakan bahan tambahan yang sesuai, dapat didispersikan dalam bentuk molekul, serta peningkatan bioavailabilitas dapat tercapai (Yadav *et al.*, 2009; Karmakar *et al.*, 2009).

Sistem likuisolida merupakan alternatif yang menjanjikan untuk formulasi obat yang tidak larut air, seperti piroksikam. Piroksikam adalah turunan oksikam dengan aktivitas anti-inflamasi *non steroid* (AINS) yang poten, digunakan untuk pengobatan *musculoskeletal* akut dan kronik, *osteoarthritis*, *rheumatoid arthritis*, *gout* akut, *dysmenorrhoe* dan penyakit yang berhubungan dengan inflamasi. Piroksikam memiliki kelarutan yang buruk tetapi memiliki permeabilitas yang tinggi dan aborpsinya dikontrol oleh laju disolusi pada saluran pencernaan. Permeabilitas, kelarutan dan disolusi merupakan kunci penting dari bioavailabilitas sediaan oral (Javadzadeh *et al.*, 2005). Sifat yang sukar larut dari piroksikam menyebabkan proses disolusi yang lambat sehingga akan mempengaruhi absorpsi obat.

Pada penelitian ini akan

dilakukan formulasi tablet likuisolid piroksikam dengan menggunakan pelarut *non volatile* (gliserin) dengan konsentrasi obat dalam gliserin adalah 30, 40, 50% b/b untuk meningkatkan kelarutan piroksikam, kemudian ditambahkan bahan tambahan lainnya yaitu Mg stearat, *sodium starch glycolate* dengan konsentrasi yang konstan pada tiap formula serta *microcrystalline cellulose* dan *silicon dioxide* dengan perbandingan 20:1.

METODOLOGI

Alat

Alat-alat yang digunakan pada penelitian ini adalah timbangan analitis (Sartorius tipe Al-500, Jerman); mesin cetak tablet *single punch* (model TDT, Shanghai, China); alat uji kekerasan tablet (Schleuniger tipe 6 D-30, Jerman); alat uji kerapuhan tablet (Erweka tipe TA-3, Jerman); alat uji waktu hancur (Erweka tipe ZT3-1, Jerman); alat uji disolusi tablet USP tipe II (Erweka tipe DT-70, Jerman); spektrofotometer UV-Vis *single beam* (Hitachi tipe U-1900, Jepang); stopwatch (Herwina tipe NR 47727, Swiss); pipet; jangka sorong; pengayak dan peralatan gelas.

12 Bahan

Bahan yang digunakan pada penelitian ini yang memiliki *pharmaceutical grade* yaitu piroksikam (Nantong General Pharmaceutical Co. Ltd, Ciina); magnesium stearat (Peter Greven, Venlo); Avicel PH 102 (Asahi Kasei Chemicals Corporation, Jepang); Aerosil; *sodium starch glycolate* (Yung Zip Chemical Ind. Co., Ltd, Tulwan); gliserin; HCl (E-Merck, Jerman).

Jalan Penelitian

Pembuatan Tablet Piroksikam

Piroksikam dilarutkan dalam gliserin dengan konsentrasi obat dalam gliserin 30, 40, 50 % b/b, diaduk selama kurang lebih satu menit untuk mendispersikan serbuk ke dalam pelarut. *Silicon dioxide*, *microcrystalline cellulose* dicampur ke dalam mortir, aduk selama kurang lebih 5 menit hingga terbentuk serbuk kering yang dapat mengalir kemudian diayak dengan *mesh* 20. Setelah itu ditambahkan *sodium starch glycolate*, Mg stearat ke dalam campuran serbuk, aduk hingga rata. Kemudian dilakukan pengujian mutu terhadap massa tablet. Kompresi serbuk menjadi tablet, kemudian dilakukan pengujian mutu tablet. Rancangan formula tablet piroksikam 20 mg dengan bobot masing-masing tablet 650 mg tercantum pada Tabel 1.

Tabel 1. Rancangan Formula Tablet Likuisolid Piroksikam

Formula	FA (mg)	FB (mg)	FC (mg)	FD (mg)
Piroksikam	20	20	20	20
Avicel PH 102	569,05	524,29	540,48	550
Aerosil	28,45	26,21	27,02	27,5
Gliserin	-	47	30	20
Mg Stearat 1%	6,5	6,5	6,5	6,5
SSG 4%	26	26	26	26

Pengamatan sifat fisik granul dan tablet

Uji sifat fisik granul yang dilakukan adalah uji sudut diam, *Hausner ratio*, dan *Carr's index*. Uji sifat fisik tablet yang dilakukan adalah uji keseragaman sediaan, uji kekerasan tablet, uji kerapuhan tablet, dan uji waktu hancur tablet.

Penetapan Kadar Tablet Likuisolid Piroksikam

Diambil 30 tablet secara acak, kemudian ditimbang satu per satu 10 tablet dari 30 tablet, dan ditentukan bobot rata-ratanya. Kesepuluh tablet tersebut digerus sampai menjadi serbuk, ditimbang serbuk yang setara dengan 20 mg piroksikam, dilarutkan dalam larutan HCl 0,1 N dalam labu takar 500,0 mL, dikocok sampai homogen, kemudian disaring dengan kertas saring, hasil penyaringan pertama dibuang. Larutan dipipet sebanyak 1,5 mL dan dimasukkan ke labu takar 10,0 mL, kemudian ditambah larutan HCl 0,1 N sampai garis tanda, dikocok homogen. Absorbansinya

diamati pada panjang gelombang serapan maksimum dengan menggunakan alat spektrofotometer UV-VIS. Kadar zat berkhasiat dalam tablet harus sesuai dengan formula yang ada agar efek terapeutik dapat tercapai. Kadar piroksikam yang disyaratkan adalah tidak kurang dari 92,5% dan tidak lebih dari 107,5% dari jumlah yang tertera pada etiket (Anonim, 2005).

Uji Disolusi

Uji pelepasan obat dari matriks dilakukan pada alat disolusi model apparatus II USP yakni model "paddle". Tablet dimasukkan ke dalam labu yang berisi larutan HCl 0,1 N sebagai medium. Jarak pengaduk dayung dari dasar labu adalah 2,5 cm dan pengaduk dayung diputar dengan kecepatan 100 rpm. Volume medium yang digunakan adalah 900 mL. Suhu medium dijaga konstan pada $37 \pm 0,5$ °C. Sampel obat yang lepas ke dalam medium diambil pada menit ke 2, 5, 10, 20, 30, 45, dan 60 sebanyak 5 mL. Setiap pengambilan sampel diganti dengan medium yang

baru dengan jumlah yang sama dengan yang diambil sehingga volume medium selalu konstan. Lokasi pengambilan sampel pada media adalah pada daerah di tengah antara permukaan media dengan permukaan atas dayung dan jarak tidak kurang dari 1 cm dari dinding samping labu. Tiap sampel yang diambil dari media disolusi kemudian disaring dengan kertas saring dan filtrat hasil saringan pertama dibuang dan diamati dengan spektrofotometer UV-VIS pada panjang gelombang serapan maksimum.

Analisis Data

Nilai konstanta laju disolusi diperoleh dari grafik hubungan persen obat sisa *versus* waktu dan nilai

dissolution efficiency (DE) pada menit ke 60 masing-masing formula tablet diperoleh melalui persamaan menurut metode Khan (1975). Nilai konstanta laju disolusi dan nilai *dissolution efficiency* (DE) pada menit ke 60 dianalisis secara statistik dengan menggunakan ANAVA satu jalan pada tingkat signifikansi $p < 0,05$.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Sebelum granul dicetak menjadi tablet, dilakukan pemeriksaan terhadap mutu fisik massa tablet yang meliputi sudut diam, *Hausner ratio*, dan *Carr's index*, hasil pengukuran tersaji pada Tabel 2.

Tabel 2. Hasil Uji Mutu Fisik Massa Tablet

Mutu fisik yang diuji	F A	F B	F C	F D	Persyaratan
Sudut diam (°)	32,53 ± 1,88	25,89 ± 0,68	26,76 ± 0,69	28,13 ± 0,70	25-40° cukup baik (Wells,1988)
<i>Hausner Ratio</i>	1,24 ± 0,01	1,17 ± 0,04	1,20 ± 0,03	1,21 ± 0,02	≤1,25 (Davies, 2001).
<i>Carr's index</i>	19,33 ± 0,57	14,5 ± 3,04	16,67 ± 2,02	17,67 ± 1,53	12-16 baik; 18-21 cukup baik (Fiese&Hagen,1986)

Semua uji mutu fisik massa tablet memenuhi persyaratan sehingga dapat dilanjutkan dengan pencetakan massa tablet menjadi tablet. Hal ini juga membuktikan bahwa massa tablet yang

dihasilkan dengan cara pembuatan tablet likuisolid menghasilkan massa yang mudah mengalir, sehingga memungkinkan untuk dilakukan pencetakan langsung.

Data Sifat Fisik Tablet

Hasil uji keragaman bobot dan keseragaman kandungan pada semua formula memenuhi persyaratan dimana jumlah zat aktif dari masing-masing 10 satuan sediaan terletak antara 85,0% hingga 115,0% dari yang tertera pada etiket dengan koefisien variasi kurang

dari 6,0% (Anonim, 1995). Hal ini membuktikan bahwa massa tablet dapat mengalir dengan baik mengisi ruang cetak tablet sehingga menghasilkan tablet yang mempunyai keragaman bobot dan keseragaman kandungan yang baik. Hasil uji keseragaman sediaan tercantum pada Tabel 3.

Tabel 3. Hasil Uji Keseragaman Sediaan Tablet Likuisolid Ibuprofen

Formula	Rata-rata Keragaman Bobot Tablet (%) \pm KV	Rata-rata Keseragaman Kandungan Tablet (%) \pm KV
A	95,69 \pm 1,39	93,76 \pm 0,39
B	95,89 \pm 0,68	93,36 \pm 0,66
C	96,95 \pm 1,74	93,71 \pm 0,38
D	98,76 \pm 2,81	94,89 \pm 1,82

Hasil uji mutu fisik tablet pada semua formula, dapat dilihat pada Tabel 4. Hasil uji kekerasan tablet menunjukkan tidak ada perbedaan yang bermakna antar formula dengan F_{hitung} ($4,05 < F_{(0,05; 3,8)}$ ($4,07$)). Hal ini disebabkan karena jumlah Avicel PH 102 yang digunakan tidak terlalu berbeda antar formula, sehingga kompaktibilitas antar formula juga tidak berbeda. Hasil uji kerapuhan tablet menunjukkan bahwa semua formula memenuhi persyaratan uji kerapuhan yaitu kurang dari 0,8% dari berat tablet (Voigt, 1995). Uji kerapuhan tablet digunakan untuk mengetahui apakah

tablet tersebut kuat atau tidak terhadap goresan ringan atau kerusakan dalam penanganan, pengemasan dan transportasi. Hasil uji kerapuhan tablet menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna antar formula dengan F_{hitung} ($0,4158 < F_{(0,05; 3,8)}$ ($4,07$)). Hasil uji waktu hancur tablet menunjukkan bahwa semua formula memenuhi persyaratan uji waktu hancur yaitu kurang dari 15 menit (Anonim, 1995). Hasil uji waktu hancur menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna antar formula dengan F_{hitung} ($0,3333 < F_{(0,05; 3,8)}$ ($4,07$)).

Tabel 4. Karakterisasi Mutu Fisik Tablet

Formula	Rata-rata Kekerasan Tablet (Kp) ± SD	Rata-rata Kerapuhan Tablet (%) ± SD	Rata-rata Waktu Hancur Tablet (menit) ± SD
A	16,15 ± 0,25	0,055 ± 0,08	1,33 ± 0,58
B	10,38 ± 4,68	0,123 ± 0,14	1,33 ± 0,58
C	16,30 ± 0,01	0,033 ± 0,01	1,33 ± 0,58
D	13,54 ± 0,98	0,112 ± 0,16	1,00 ± 0,00

Hasil Uji Penetapan Kadar Piroksikam dalam Tablet

Kadar piroksikam pada uji penetapan kadar tablet (Tabel 5) untuk semua formula memenuhi persyaratan

United States of Pharmacopeia edisi ke-22 (Anonim, 1990), yaitu tablet piroksikam mengandung tidak kurang dari 92,5% dan tidak lebih dari 107,5% dari kadar yang tertera pada label.

Tabel 5. Hasil Uji Penetapan Kadar kaptopril dalam Tablet

Formula	Hasil Penetapan Kadar (persen) ± SD
A	95,69 ± 1,27
B	95,89 ± 0,62
C	96,28 ± 0,98
D	98,96 ± 2,96

Data Uji Disolusi

Hasil uji disolusi, persen obat terlarut dapat dilihat pada Tabel 6, menunjukkan bahwa pada semua memberikan profil obat terlarut yang berbeda-beda. Pada Gambar 1. terlihat bahwa tablet tanpa *liquid medication* (Formula A) memberikan persen obat terlarut yang lebih kecil dibandingkan dengan tablet likuisolid, kecuali dengan Formula B, yang memberikan persen pelepasan yang tidak jauh berbeda dengan formula A. Hal ini disebabkan karena

jumlah Avicel PH 102 dalam formula A lebih banyak daripada formula B. Avicel PH 102 bersifat hidrofilik yang dapat meningkatkan pembasahan dari piroksikam dan menyebabkan tablet dapat terdisintegrasi lebih cepat serta terjadi peningkatan laju disolusi, hal ini juga sesuai dengan nilai %ED₆₀ yang diperoleh.

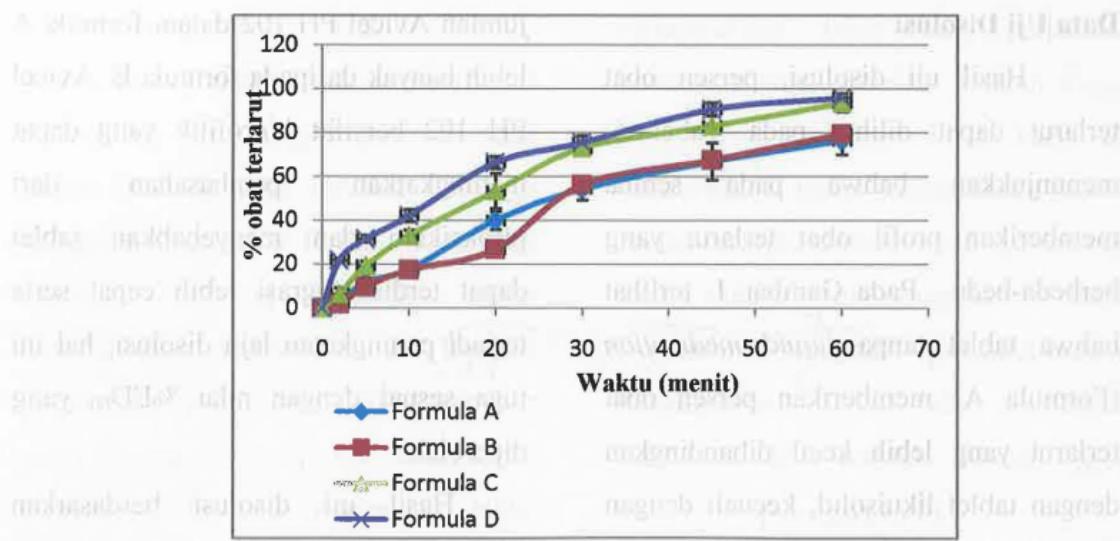
Hasil uji disolusi berdasarkan %ED₆₀ (Tabel 7), formula D memiliki nilai %ED₆₀ lebih besar dibandingkan dengan formula B dan C, dimana

ketiganya merupakan formula likuisolid tablet, hal ini disebabkan karena formula D mengandung Avicel PH 102 lebih banyak daripada formula B dan C, meskipun pada formula D mengandung gliserin yang paling kecil. Dalam hal ini, kemampuan persen pelepasan obat dari tablet likuisolid selain dipengaruhi oleh pelarutnya, yaitu gliserin, juga dipengaruhi oleh sifat hidrofilisitas dari

Avicel PH 102 yang bertindak sebagai filler-binder, tetapi kehadiran Avicel PH 102 tanpa gliserin tidak dapat meningkatkan persen pelepasan obat, hal ini dibuktikan dengan lebih rendahnya persen pelepasan obat formula A (formula non likuisolid) dibanding dengan formula lainnya yang merupakan formula tablet likuisolid

Tabel 6. Hasil Uji Disolusi Tablet Likuisolid Piroksikam

Waktu (menit)	% obat yang terlarut dalam t= 60 menit			
	Formula A	Formula B	Formula C	Formula D
5	11,95 ± 2,08	9,68 ± 0,15	19,39 ± 2,16	31,49 ± 1,65
10	17,56 ± 3,07	17,43 ± 0,27	32,84 ± 2,77	42,21 ± 2,80
20	39,97 ± 4,12	26,73 ± 1,83	53,37 ± 7,99	66,34 ± 2,83
30	54,45 ± 5,15	56,23 ± 1,58	72,89 ± 3,42	75,46 ± 3,02
45	66,88 ± 8,47	67,62 ± 0,71	82,93 ± 0,90	90,52 ± 3,03
60	76,43 ± 6,51	79,26 ± 1,31	93,48 ± 4,10	96,06 ± 1,80



Gambar 1. Profil Pelepasan Tablet Likuisolid Piroksikam

Tabel 7. Hasil Uji Disolusi berdasarkan % Efisiensi Disolusi

Formula	Rata-rata %ED ₆₀ ± SD
A	47,47 ± 4,32
B	45,97 ± 0,76
C	62,22 ± 0,97
D	69,31± 2,31

SIMPULAN

Tablet likuisolid piroksikam dengan menggunakan gliserin sebagai pelarut *non volatile* dapat meningkatkan pelepasan piroksikam dari sediaan tablet likuisolid dibandingkan dengan tablet tanpa pelarut *non volatile* yaitu gliserin. Formula tablet likuisolid piroksikam dengan konsentrasi obat dalam pelarut *non volatile* 50% b/b memiliki sifat fisik tablet dan disolusi yang memenuhi persyaratan, yaitu kekerasan tablet 13,54 kgf, kerapuhan tablet 0,112%, waktu hancur tablet 1 menit, dan persen efisiensi disolusi 69,7%.

DAFTAR PUSTAKA

- ¹ Anonim. 1995. *Farmakope Indonesia*, Ed. IV. Departemen Kesehatan RI: Jakarta.
- Anonim. 2005. *US Pharmacopeia XXVIII*. US Pharmacopeial Convention, Inc: Rockville.
- ¹ Davies, P. 2001. Oral Solid Dosage Forms, in: *Pharmaceutical Preformulation and Formulation: A Practical Guide from Candidate Drug Selection to Commercial Dosage Form*. M. Gibson. Vol. 199. 2nd ed.,
- ¹ Khan, K.A. 1975. The Concept of Dissolution Efficiency. *J. Pharmac.* 27(1), 48-49.
- Martin, A. and J. Swarbrick. 1983. *Physical Pharmacy*. 3rd ed. Lea and Febiger: Philadelphia.
- ¹⁰ Voigt, R. 1995. Buku Pelajaran Teknologi Farmasi. Terjemahan S. Noerono dan M. S. Reksohardiprojo. Gadjah Mada University Press: Yogyakarta.
- Wells, J.T. 1988. *Pharmaceutical Preformulation: The*
- Fiese, E.F. and A.T. Hagen. 1986. Pre Formulation. in: *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*. L. Lachman, H.A. Lieberman, J.L. Kanig (Eds.), 3rd ed. Lea and Febiger: Philadelphia.
- Javadzadeh, Y. M.R. Siahi-Shadbad. M. Barzegar-Jalali and A. Nokhodchi. 2005. Enhancement of Dissolution Rate of Piroxicam using Liquisolid Compacts, *Il Farmaco*.
- Karmakar, A.B. I.D. Gonjari, A. H. Hosmani, P. N. Dhabale and S. B. Bhise. 2009. Liquisolid Tablets: A Novel Approach for Drug Delivery. *International Journal of Health Research*. 2(1), 45-50.

Physicochemical Properties of Drug Substance. Ellis Howard, Ltd: Chester.

- 8** Yadav, V.B. and A.V. Yadav. 2009. Liquisolid Granulation Technique for Tablet Manufacturing. *Journal of Pharmacy Research.*, 2(4), 1-5.

FORMULAS! TABLET LIKUISOLID PIROKSIKAM MENGGUNAKAN GLISERIN SEBA GAI PELARUT NON VOLATILE

ORIGINALITY REPORT



PRIMARY SOURCES

- | | | |
|----|--|-----|
| 1 | repository.wima.ac.id
Internet Source | 11% |
| 2 | jsfk.ffarmasi.unand.ac.id
Internet Source | 2% |
| 3 | ijpsr.com
Internet Source | 1% |
| 4 | blogkesehatan.net
Internet Source | 1% |
| 5 | es.scribd.com
Internet Source | 1% |
| 6 | maruaryriskaterz-pharmacy.blogspot.com
Internet Source | 1% |
| 7 | repository.usd.ac.id
Internet Source | 1% |
| 8 | Sudarshan Singh, S S Shyale, H G Sandip.
"Improved Dissolution Properties of Ketoconazole through Application of Liquisolid Techniques", International Journal of Pharmaceutical Sciences and Nanotechnology, 2015
Publication | 1% |
| 9 | Submitted to University of Muhammadiyah Malang
Student Paper | 1% |
| 10 | fr.scribd.com
Internet Source | 1% |

11

farmasi35.blogspot.com

Internet Source

1 %

12

repo.unand.ac.id

Internet Source

1 %

Exclude quotes On

Exclude matches < 1%

Exclude bibliography On