

Optimasi Sodium Starch Glycolate dan Crospovidone sebagai Superdisintegran dalam Sediaan Orally Disintegrating Tablet Meloxicam

(Optimization of Sodium Starch Glycolate and Crospovidone as Superdisintegrant in Orally Disintegrating Meloxicam Tablet Dosage Form)

Eunike Aprilianio, Lusya Oktora Ruma Kumala Sari, Eka Deddy Irawan
Fakultas Farmasi Universitas Jember
Jalan Kalimantan 1/2 Jember, 68121
email korespondensi: oktora@unej.ac.id

Abstract

Meloxicam is the second class of biopharmaceutical classification system that its solubility needs to be improved. Therefore, in this study solid dispersion of meloxicam were prepared using PEG 6000. Meloxicam is used to treat osteoarthritis that particularly experienced by geriatric patients. Geriatric patients have a difficulty to swallow conventional capsule or tablet, but orally disintegrating tablet (ODT) overcome this difficulty. The basic of ODT formulation is the use of superdisintegrant, like sodium starch glycolate (SSG) and crospovidone. The aim of this study was to find out the combination of superdisintegrant that shows optimum fomulation. The effect of superdisintegrant and their combination on hardness, friability, disintegration time and percentage of drugs released in 30 minutes (T_{30}) also investigated. The design of formula used the simplex lattice design with two component mixture: SSG and crospovidone. Results showed that the combination affected not significantly on disintegration time and friability of ODT, but they could improve hardness and T_{30} . The optimum formula found at combination of 0 mg SSG and 8 mg crospovidone in 200 mg tablet.

Keywords: meloxicam, sodium starch glycolate, crospovidone, ODT, simplex lattice design

Abstrak

Meloxicam merupakan *biopharmaceutical classification system* kelas 2 yang kelarutannya perlu ditingkatkan. Oleh karena itu, dalam penelitian ini dispersi padat meloxicam dibuat dengan menggunakan PEG 6000. Meloxicam digunakan untuk terapi osteoarthritis yang dialami oleh pasien lansia. Pasien lansia mengalami kesulitan dalam menelan kapsul atau tablet konvensional, namun dapat diatasi dengan sediaan *orally disintegrating tablet* (ODT). Dasar formulasi ODT adalah penggunaan superdisintegran, seperti *sodium starch glycolate* (SSG) dan *crospovidone*. Formula disusun menggunakan *simplex lattice design* dengan dua komponen campuran: SSG dan *crospovidone*. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui kombinasi SSG dan *crospovidone* yang menunjukkan formula optimum serta mengetahui pengaruh masing-masing superdisintegran dan kombinasinya terhadap kekerasan, kerapuhan, waktu disintegrasi, dan persentase obat terlepas pada menit ke-30 (T_{30}). Hasil penelitian menunjukkan bahwa kombinasi superdisintegran tersebut memberikan pengaruh yang tidak signifikan terhadap waktu disintegrasi dan kerapuhan tablet, namun kombinasinya dapat meningkatkan kekerasan dan T_{30} . Formula optimum yang didapat adalah 0 mg SSG dan 8 mg *crospovidone* dalam 200 mg tablet.

Kata kunci: meloxicam, sodium starch glycolate, crospovidone, ODT, simplex lattice design

Pendahuluan

Osteoarthritis merupakan kondisi yang menggambarkan kerusakan pada kartilago artikular dan menyebabkan timbulnya rasa nyeri sehingga menurunkan aktivitas pasien, terutama pada pasien lansia [1]. Salah satu pengobatan osteoarthritis adalah pemberian *non steroid anti inflammatory drug* (NSAID). Meloksikam merupakan derivat oksikam yang termasuk dalam kelompok NSAID yang dikembangkan untuk pengobatan penyakit inflamasi seperti osteoarthritis [2]. Berdasarkan *biopharmaceutical classification system* (BCS), obat yang tergolong dalam BCS kelas 2 adalah obat yang memiliki permeabilitas yang tinggi terhadap membran namun memiliki kelarutan yang rendah [3], salah satunya adalah meloksikam sehingga kelarutan meloksikam perlu ditingkatkan. Teknik yang telah berhasil meningkatkan kelarutan meloksikam adalah pembuatan meloksikam dalam bentuk dispersi padat dengan PEG 6000 sebagai matriks [4]. Selain itu, pasien lansia sebagian besar mengalami kesulitan dalam menelan sediaan kapsul atau tablet konvensional. *Orally disintegrating tablet* (ODT) adalah solusi untuk mengatasi hal tersebut karena ODT adalah sediaan padat yang terdisintegrasikan dengan cepat ketika diletakkan di atas lidah. *European Pharmacopoeia* mempersyaratkan bahwa ODT terdisintegrasikan dalam waktu 3 menit [5], sehingga dasar dari formulasi ODT adalah penggunaan superdisintegran dalam formula.

Superdisintegran merupakan sebuah substansi yang lebih efektif pada konsentrasi rendah dengan kemampuan disintegrasi yang lebih baik. Superdisintegran yang banyak digunakan dalam formulasi ODT adalah *sodium starch glycolate* (SSG) dan *crospovidone*. SSG memiliki mekanisme *swelling* sedangkan *crospovidone* memiliki mekanisme aksi porositas-kapilaritas dalam proses disintegrasi tablet [6]. Kombinasi superdisintegran dengan mekanisme berbeda diduga dapat meningkatkan waktu disintegrasi ODT meloksikam sehingga dalam penelitian ini dilakukan optimasi penggunaan SSG dan *crospovidone* yang dapat menghasilkan formula optimum dengan waktu disintegrasi, karakteristik tablet (kekerasan dan kerapuhan), dan persentase obat terlepas pada menit ke-30 (T_{30}) yang memenuhi persyaratan. Penelitian ini juga dilakukan untuk mengetahui pengaruh masing-masing superdisintegran dan kombinasinya

terhadap waktu disintegrasi, karakteristik fisik tablet (kekerasan dan kerapuhan), dan T_{30} .

Metode Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorium dengan variabel penelitian berupa jumlah SSG dan *crospovidone*. Penelitian dilakukan di Laboratorium Teknologi Farmasi Bagian Farmasetika dan Laboratorium Analisis Instrumen Bagian Kimia Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Jember pada bulan November 2016 hingga Maret 2017.

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah meloksikam (Zhejiang Excel, China); *sodium starch glycolate*, *crospovidone*, avicel PH 102, aspartam, magnesium stearat, dan talkum (PT. Brataco Chemical); manitol (Asian Chemical).

Preparasi dan evaluasi dispersi padat meloksikam

Pembuatan dispersi padat mengacu pada penelitian Shenoy dan Pandey (2008) yaitu metode peleburan dengan perbandingan meloksikam dan PEG 6000 sebesar 1:8. Dispersi padat yang dihasilkan dievaluasi berupa uji homogenitas, uji karakteristik dengan FTIR, pengaruh basis dan penetapan kadar meloksikam dalam dispersi padat.

Uji homogenitas dan penetapan kadar meloksikam dalam dispersi padat dilakukan dengan menimbang 225 mg dispersi padat dan dimasukkan ke dalam labu ukur 50 mL kemudian ditambahkan 5 mL metanol dan 1 mL NaOH 0,1N. Dapar fosfat ditambahkan sampai tepat tanda kemudian diencerkan 10x dengan memipet 1 mL lalu ditambahkan dapar fosfat pH 6,8 sampai tepat tanda dalam labu ukur 50 mL. Sampel diamati absorbansinya di bawah panjang gelombang 363 nm dengan spektrofotometer UV-Vis.

Preparasi dan evaluasi campuran serbuk ODT meloksikam

Preparasi ODT meloksikam dibuat dalam 3 macam formula dengan 2 komponen campuran berbeda (SSG dan *crospovidone*) berdasarkan metode *simplex lattice design* (F1(1:0); F2(0,5:0,5); F3(0:1) Komposisi masing-masing formula disajikan pada Tabel 1.

Campuran serbuk masing-masing formula dievaluasi. Evaluasi yang dilakukan berupa uji homogenitas, kecepatan alir (metode corong), dan pengukuran *Carr index* dan *Hausner ratio*.

Uji homogenitas campuran serbuk dilakukan dengan menimbang 200 mg campuran serbuk (mengandung 7,5 mg meloksikam) dan dimasukkan ke dalam labu ukur 25 mL kemudian ditambahkan 5 mL metanol dan 1 mL NaOH 0,1N. Dapar fosfat ditambahkan sampai tepat tanda kemudian memipet 1 mL sampel lalu ditambahkan dapar fosfat pH 6,8 sampai tepat tanda dalam labu ukur 25 mL. Sampel diamati absorbansinya di bawah panjang gelombang 363 nm dengan spektrofotometer UV-Vis.

Tabel 1. Komposisi masing-masing formula

Bahan	Fungsi	F1 (mg)	F2 (mg)	F3 (mg)
Dispersi padat meloksikam	Bahan aktif	67,475 (setara 7,5 mg meloksikam)		
SSG	Superdisintegrans	8	4	0
Crospovidone	Superdisintegrans	0	4	8
Manitol	Pemanis	32	32	32
Aspartam	Pemanis	3	3	3
Mg stearat	Pelincir	2	2	2
Talkum	Pelincir	4	4	4
Avicel PH 102	Pengikat dan pengisi	Ad	Ad	Ad
		200	200	200

Pencetakan dan evaluasi karakteristik ODT

Campuran serbuk dicetak menjadi tablet dan tablet yang dihasilkan dievaluasi berupa uji keseragaman kandungan, keseragaman ukuran, kekerasan, kerapuhan, waktu pembasahan, waktu disintegrasi, dan uji disolusi. Keseragaman kandungan dilakukan sesuai dengan prosedur pada Farmakope Indonesia Edisi ke IV.

Uji waktu pembasahan, waktu disintegrasi, dan disolusi

Uji waktu pembasahan dilakukan dengan meletakkan sebuah tablet secara perlahan di atas kertas saring yang telah diletakkan di atas cawan petri berisi akuades dan *methylen blue*. Waktu yang dibutuhkan untuk warna biru *methylen blue* mewarnai seluruh permukaan tablet dicatat sebagai waktu pembasahan.

Uji waktu disintegrasi dilakukan dengan menggunakan alat uji disintegrasi yang terdiri dari 6 tabung. Masing-masing tabung diisi 1 tablet, kemudian keranjang diletakkan di dalam *beaker glass* berisi 1 liter air pada suhu $37 \pm 2^\circ\text{C}$. Alat dijalankan dan akan bergerak naik turun. Waktu yang diperlukan untuk tablet seluruhnya menjadi partikel-partikel kecil dicatat sebagai waktu disintegrasi.

Uji disolusi dilakukan dengan meletakkan ODT ke dalam 900 mL medium disolusi dapar fosfat pH 6,8 dengan menggunakan alat uji

disolusi USP tipe II pada kecepatan agitasi 75 rpm dan suhu $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Pengambilan sampel dilakukan pada menit ke-30 dengan mengambil 5 mL sampel. Sampel yang didapatkan disaring dengan kertas saring lalu diamati absorbansinya dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 363 nm. Data serapan yang didapatkan digunakan untuk menghitung kadar obat yang terlepas.

Analisis Data

Analisis data yang dilakukan berupa analisis *One Way ANOVA* dan *simplex lattice design* dengan bantuan perangkat lunak *Design Expert 10.0.05 trial version*. Analisis *One Way ANOVA* dilakukan untuk mengetahui apakah respon yang dihasilkan adalah signifikan antar formula. Analisis melalui perangkat lunak *Design Expert 10.0.05 trial version* dilakukan untuk mengolah data sehingga akhirnya didapatkan formula optimum dan persamaan umum yang dapat dijadikan prediksi masing-masing respon. Pendekatan *desirability* digunakan untuk menetapkan formula optimum. Respon yang dianalisis adalah kekerasan, kerapuhan, waktu disintegrasi dan T_{30} .

Hasil Penelitian

Hasil uji karakteristik dispersi padat dengan FTIR disajikan pada Tabel 2. Spektra FTIR dispersi padat menghasilkan spektra dengan bilangan gelombang yang sama dengan spektra meloksikam dan PEG 6000.

Tabel 2. Perbandingan spektra FTIR meloksikam, dispersi padat, dan PEG 6000

Gugus fungsi	Bilangan gelombang (cm^{-1})		
	Meloksikam	Dispersi padat	PEG 6000
C-N stretching	3289,79	3289,45	
N-H bending	1618,50	1617,48	
C=C aromatic	1456,63;	1466,95;	
	1524,42;	1541,68;	
	1549,77	1558,16	
S=O	1344,12	1341,67	
CH-		2887,21	2888,22
C-O		1102,29	1100,67

Hasil evaluasi campuran serbuk dapat dilihat pada Tabel 3. Campuran serbuk dari semua formula menunjukkan sifat alir yang buruk. Hal tersebut dikarenakan penggunaan avicel PH 102 sebagai bahan pengisi yang bersifat kohesif.

Tabel 3. Hasil evaluasi campuran serbuk

	F1*	F2*	F3*
Kecepatan alir (gram/detik)	4,791 ± 0,097	8,121 ± 1,252	5,576 ± 0,370
Sudut diam (°)	23,199 ± 0	23,879 ± 1,178	25,001 ± 1,696
Carr index	17,13 ± 2,312	15,78 ± 2,073	16,66 ± 0,740
Hausner ratio	1,207 ± 0,032	1,188 ± 0,029	1,200 ± 0,011

*Data disajikan sebagai rata-rata ± SD (n=3)

Hasil evaluasi ODT meloksikam dapat dilihat pada Tabel 4. F3 memiliki kekerasan tertinggi, kerapuhan terendah, waktu pembasahan tercepat, dan waktu disintegrasi tercepat. F2 menunjukkan T₃₀ terbesar. Hasil tersebut dikarenakan adanya komponen *crospovidone* yang digunakan dalam formula.

Tabel 4. Hasil evaluasi ODT meloksikam

	F1	F2	F3
Kekerasan (kg/cm ²)*	3,267 ± 0,0764	3,458 ± 0,2506	3,5920 ± 0,1649
Kerapuhan (%)*	0,7923 ± 0,9011	0,6972 ± 0,1183	0,5967 ± 0,2413
Waktu pembasahan (detik)**	122,67 ± 32,402	222,50 ± 112,089	92,333 ± 38,574
Waktu disintegrasi (detik)*	293,33 ± 7,024	188,00 ± 8,185	147,67 ± 13,790
T ₃₀ (%)*	95,558 ± 0,959	100,061 ± 1,773	88,289 ± 0,939

*Data disajikan sebagai rata-rata ± SD (n=3)

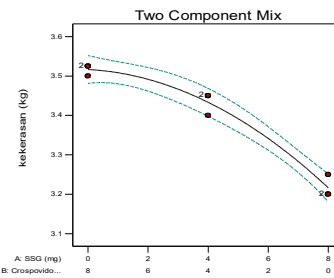
**Data disajikan sebagai rata-rata ± SD (n=6)

Kurva yang dihasilkan setelah analisis masing-masing respon dengan *Design Expert 10.0.05 trial version* dapat dilihat pada Gambar 1-4. Hasil analisis respon menghasilkan hubungan yang linier untuk respon kerapuhan dan waktu disintegrasi, sedangkan respon kekerasan dan T₃₀ menghasilkan hubungan yang bersifat nonlinier yaitu *quadratic*.

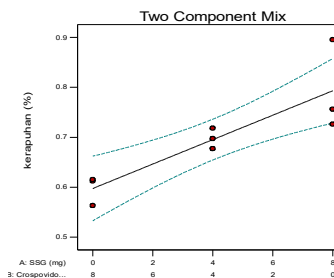
Pembahasan

Hasil FTIR dispersi padat meloksikam menunjukkan bahwa dispersi padat tidak membentuk interaksi yang dapat mengubah gugus fungsi meloksikam dan tidak mempengaruhi efek terapi meloksikam. Hal yang sama ditemukan oleh penelitian terdahulu [7].

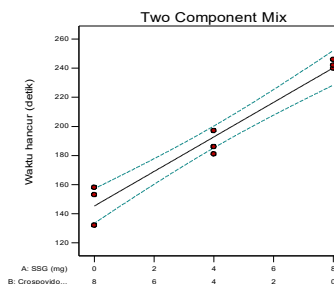
Hasil evaluasi sifat alir campuran serbuk menunjukkan perbedaan hasil dengan penelitian terdahulu. Penelitian terdahulu menunjukkan sifat alir yang baik [8] dengan bahan-bahan yang sama pada penelitian ini. Penelitian tersebut menggunakan manitol sebagai bahan



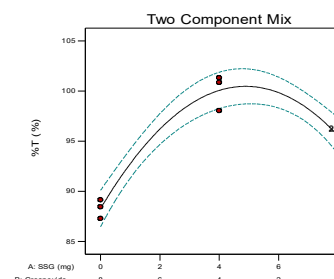
Gambar 1. Kurva SSG dan *crospovidone* terhadap respon kekerasan



Gambar 2. Kurva SSG dan *crospovidone* terhadap respon kerapuhan



Gambar 3. Kurva SSG dan *crospovidone* terhadap respon waktu disintegrasi



Gambar 4. Kurva SSG dan *crospovidone* terhadap respon T₃₀

pengisi, sedangkan pada penelitian ini digunakan Avicel PH 102 sebagai bahan pengisi. Manitol sering digunakan sebagai bahan pengisi untuk sediaan obat terdisintegrasikan cepat dan memiliki sifat alir yang baik dalam bentuk granular dibandingkan dengan Avicel PH 102. Avicel PH 102 yang merupakan *microcrystalline cellulose* memiliki kecepatan alir 1,41 gram/detik [9]. Manitol dalam penelitian ini adalah dalam bentuk serbuk yang memiliki sifat kohesif [9].

Hasil pembuatan ODT meloksikam menghasilkan tablet dengan kekerasan tertinggi pada F3. Kekerasan tablet dapat dipengaruhi oleh ukuran dan bentuk partikel penyusun tablet [10]. *Crospovidone* memiliki ukuran partikel yang lebih kecil dibanding SSG sehingga luas area permukaan spesifiknya lebih besar dibanding dengan SSG. Hal tersebut mengakibatkan tersedianya area permukaan yang lebih besar untuk ikatan antar partikel sehingga kekerasan tablet dapat meningkat. Bentuk tidak beraturan dari partikel memiliki kontribusi dalam meningkatkan kekerasan tablet. Bentuk partikel *crospovidone* lebih terlihat tidak beraturan dibandingkan dengan SSG, sehingga F3 yang mengandung *crospovidone* memiliki kekerasan tablet yang paling tinggi.

Kerapuhan terkecil ditunjukkan oleh F3 yang mengandung *crospovidone* dalam formula. Hal tersebut dikarenakan *crospovidone* memiliki ukuran partikel yang lebih kecil dibanding SSG. Ukuran partikel yang kecil akan meningkatkan kekerasan dan mengurangi kerapuhan [11].

Waktu pembasahan menurun atau semakin cepat dari $F2 > F1 > F3$. F3 memiliki waktu pembasahan yang paling cepat dibanding formula lainnya. Hal ini sesuai dengan penelitian Ghorab *et al.* [8]. Penelitian tersebut menunjukkan bahwa *crospovidone* menghasilkan waktu pembasahan lebih cepat dibanding dengan formula yang mengandung SSG.

Waktu disintegrasi ODT diketahui meningkat dari $F3 < F2 < F1$. Waktu disintegrasi tablet dipengaruhi oleh superdisintegran yang digunakan. Berdasarkan data yang diperoleh, waktu disintegrasi semakin cepat dengan meningkatnya konsentrasi *crospovidone*. Beberapa penelitian terdahulu [8,12] menunjukkan formula yang mengandung SSG memiliki waktu disintegrasi yang lebih cepat dibandingkan dengan formula yang mengandung *crospovidone*. Hal ini tidak sesuai jika dibandingkan dengan hasil penelitian yang telah dilakukan. Perbedaan *crospovidone* yang

ada di pasaran menunjukkan perbedaan kemampuan *crospovidone* dalam mempercepat waktu disintegrasi [13]. F3 memiliki waktu disintegrasi yang paling kecil meskipun memiliki kekerasan yang paling tinggi pada pengujian kekerasan tablet. Hal tersebut dapat dikarenakan F3 memiliki waktu pembasahan yang cepat sehingga membuat tablet lebih mudah terdisintegrasikan meskipun kekerasannya tinggi.

Hasil uji disolusi menunjukkan bahwa T_{30} dari F2 memiliki pelepasan yang paling tinggi diikuti F1 dan F3. Penelitian Ghorab *et al.* [8] menunjukkan formula yang mengandung SSG memiliki pelepasan yang paling tinggi dibandingkan formula yang mengandung *crospovidone*. F3 memiliki pelepasan yang paling rendah dibandingkan formula lainnya diikuti F1 dan F2. Tablet yang mengandung SSG terdisintegrasikan menjadi partikel-partikel yang lebih kecil sedangkan tablet yang mengandung *crospovidone* terdisintegrasikan menjadi massa agregat yang lebih besar [14]. Perbedaan ukuran partikel mengakibatkan perbedaan area permukaan yang akan terpapar medium disolusi sehingga mempengaruhi kecepatan disolusi obat. Pelepasan yang dihasilkan F1 lebih rendah dibandingkan F2. Hal tersebut diakibatkan karena SSG dapat membentuk lapisan *gel* sehingga dapat menghambat disolusi obat [15].

Hasil analisis respon dengan *Design Expert 10.0.05 trial version* menghasilkan dua model kurva, yaitu linier dan *quadratic*. Model linier menghasilkan kurva garis lurus sedangkan model *quadratic* menghasilkan kurva garis lengkung. Kurva garis lurus menunjukkan bahwa tidak ada interaksi, yaitu masing-masing komponen tidak saling mempengaruhi. Kurva garis lengkung yang melengkung ke bawah menunjukkan adanya interaksi positif, yaitu setiap komponen saling mendukung. Kurva garis lengkung yang melengkung ke atas menunjukkan adanya interaksi negatif, yaitu masing-masing komponen saling meniadakan [16].

Hasil analisis respon kekerasan menunjukkan bahwa penggunaan SSG, *crospovidone*, dan kombinasinya dapat meningkatkan kekerasan ODT meloksikam. Penggunaan kombinasi SSG dan *crospovidone* dapat meningkatkan kekerasan tablet dibandingkan dengan penggunaan tunggal SSG dan meningkat seiring dengan peningkatan jumlah *crospovidone* dalam kombinasinya.

Hasil analisis respon kerapuhan dan waktu disintegrasi menunjukkan bahwa penggunaan

SSG dan *crospovidone* dapat meningkatkan kerapuhan ODT meloxicam sedangkan penggunaan kombinasinya menunjukkan tidak ada interaksi atau masing-masing superdisintegran tidak saling mempengaruhi dalam memberikan respon kerapuhan.

Hasil analisis T_{30} menunjukkan bahwa penggunaan SSG, *crospovidone*, dan kombinasinya dapat meningkatkan T_{30} ODT meloxicam. Penggunaan kombinasi SSG dan *crospovidone* dapat meningkatkan T_{30} dibandingkan dengan penggunaan tunggal kedua superdisintegran.

Penentuan formula optimum ditetapkan setelah dilakukan analisis dari masing-masing kriteria respon yang meliputi kekerasan, kerapuhan, waktu disintegrasi, dan T_{30} . Pada penelitian ini kriteria formula optimum yang diinginkan yaitu memiliki nilai kekerasan antara 3-5 kg/cm² [17], kerapuhan antara 0-1% [18], waktu disintegrasi maksimal 180 detik (3 menit) [5], dan T_{30} minimal 85% [19].

Penelitian ini menggunakan 2 komponen, maka dimensi *space* yang diperoleh berupa garis. Hasil optimasi secara numerik menghasilkan satu *solution* dengan nilai *desirability* sebesar 0,905. Fungsi *desirability* diartikan sangat baik jika berkisar antara nilai 0,80-1,00 [20].

Jumlah SSG yang digunakan untuk memperoleh formula optimum dalam penelitian ini (untuk tablet berbobot 200 mg) adalah sebesar 0 mg dan jumlah *crospovidone* yang digunakan adalah sebesar 8 mg. Dengan kata lain, penggunaan *crospovidone* secara tunggal menghasilkan formula yang optimum. Formula optimum menghasilkan kekerasan tablet sebesar 3,517; kerapuhan 0,598%; waktu disintegrasi 145,278 detik; dan T_{30} sebesar 88,289%.

Simpulan dan Saran

Penggunaan kombinasi SSG dan *crospovidone* sebagai superdisintegran dapat meningkatkan kekerasan dan T_{30} ODT meloxicam. Penggunaan kombinasi SSG dan *crospovidone* tidak menunjukkan adanya aksi saling mempengaruhi dalam memberikan respon kerapuhan dan waktu disintegrasi. Penggunaan tunggal *crospovidon* menunjukkan formula yang optimum. Tablet berbobot 200 mg membutuhkan 0 mg SSG dan 8 mg *crospovidone* untuk mendapatkan formula optimum.

Penelitian yang perlu dikembangkan adalah terkait *acceptability* dari ODT meloxicam. Selain dilakukan uji tanggap rasa, juga perlu dilakukan optimasi penggunaan perasa agar ODT meloxicam menjadi sediaan yang dapat diterima oleh masyarakat. Pencapaian waktu disintegrasi yang lebih cepat juga perlu dikembangkan.

Daftar Pustaka

- [1] Dipiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM. *Pharmacotherapy: a pathophysiological approach*. 7th ed. New York: McGraw Hill; 2008.
- [2] Noble S, Balfour JA. Meloxicam. *Drugs*. 1996; 51(3): 424-430.
- [3] Amidon GL, Lennernas H, Shah VP, Crison JR. A theoretical basis for a biopharmaceutical drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. *Pharm Res*. 1995; 12: 413-420.
- [4] Kumar SGV, Mishra DN. Preparation, characterization and in vitro dissolution studies of solid dispersion of meloxicam with PEG 6000. *PSJ*. 2006; 126(8):657-664.
- [5] Council of Europe. *European pharmacopoeia*. 5th ed. Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicine & Health Care; 2005.
- [6] Mangal M, Thakral S, Goswami M, Ghai P. Superdisintegrant: an updated review. *IJPPS*. 2012; 2(2): 26-35.
- [7] Shenoy VS, Pandey S. Meloxicam-PEG6000 solid dispersions in rapidly disintegrating tablets: preparation, *in vitro* and *in vivo* characterization. *AJPS*. 2012; 3(4): 142-150.
- [8] Ghorab MM, Elsayed MM, A. Nasr M, Gad S. Effect of additives on in-vitro release of orodispersible dosage form. *Int J Pharm Pharm Scib*. 2014; 7(2): 283-289.
- [9] Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME. *Handbook of pharmaceutical excipients*. 6th ed. London: Pharmaceutical Press; 2009.
- [10] Mattsson S. *Pharmaceutical binders and their function in directly compressed tablets: mechanistic studies on the effect of dry binders on mechanical strength, pore structure and disintegration of tablets*. Disertasi. Sweden: Uppsala University; 2000.

- [11] Maschke A, Bang F, Meyer-Bohm K, Kolter K. Effect of crospovidone particle size on tablet properties prepared via wet granulation. PBP World Meeting. 2008; 1:7-10.
- [12] Patil C, Das S. Effect of various superdisintegrants on the drug release profile and disintegration time of lamotrigine orally disintegrating tablets. AJPP. 2011; 5(1): 77-82.
- [13] Zhao N, Augsburger LL. Functionality comparison of 3 classes of superdisintegrants in promoting aspirin tablet disintegration and dissolution. AAPS. 2005; 6(4): E634-E640.
- [14] Shahi SR, Agrawal GR, Shinde NV, Shaikh SA, Shaikh SS, Somani VG, et al. Formulation and in vitro evaluation of orodispersible tablets of etoricoxib with emphasis on comparative functionality evaluation of three classes of superdisintegrants. 2008; RJC. 1(2): 292-300.
- [15] Setty CM, Prasad DVK, Gupta VRM, SA B. Development of fast dispersible aceclofenac tablets: effect of functionality of superdisintegrants. IJPSR. 2008; 70(2): 181-185.
- [16] Amstrong NA, James KC. Pharmaceutical experinemtal design and interpretation. London: Taylor and Francis Ltd; 1986.
- [17] Nagar P, Singh K, Chauhan I, Verma M, Yasir M, Khan A, Sharma R, Gupta N. Orally disintegrating tablets: formulation, preparation, techniques and evaluation. JAPS. 2011; 1(04): 35-45.
- [18] Lachman L, Lieberman HA, Kanig JL. Teori dan praktek farmasi industri. Edisi ketiga. Jakarta: Universitas Indonesia Press; 1994.
- [19] United States. Food and Drug Administration. Guidance for industry: dissolution testing of immediate release solid oral dosage forms. Rockville: United States Department of Health and Human Services; 1997.
- [20] Derringer G, Suich R. Simultaneous optimization of several response variables. JQT. 2002; 1(2): 214-219.