

# Optimasi Formula Tablet *Effervescent* Dispersi Padat Meloksikam Menggunakan Desain Faktorial (*Formula Optimization of Effervescent Tablet of Meloxicam Solid Dispersion Using Factorial Design*)

Lusia Oktora Ruma Kumala Sari, Tiara Berlianti, Eka Deddy Irawan  
Fakultas Farmasi Universitas Jember  
Jl. Kalimantan 37 Jember 68121  
e-mail korespondensi: oktora@unej.ac.id

## **Abstract**

An effervescent tablet of meloxicam solid dispersion has been developed for geriatric patients who have difficulty swallowing. The objective of this research was to know the optimum concentration of citric acid and sodium bicarbonate which produce the best effervescent tablet. A  $2^2$  factorial design was applied to investigate the effect of two factors: concentration of citric acid and sodium bicarbonate (effervescent materials) on hardness, dissolve time, and %drug released  $t_{30}$ . Citric acid (6-18 mg) was used as acid source and sodium bicarbonate (18-105 mg) was used as base source. Software Design Expert trial version 10.0.5. was used to determine the optimum formula. The result showed that all formula satisfied the limit of hardness 2-4 kg/cm<sup>2</sup> and friability <1%, but only formula (1), b, and ab that satisfied the limit of dissolve time <300 sec and %drug release  $t_{30}$  >70%. Formula A showed dissolve time 436 sec and %drug release  $t_{30}$  less than 70%. Desirability value of 0.917, which indicated the optimum formula, was obtained from the use of citric acid 6 mg and sodium bicarbonate 105 mg.

**Keywords:** meloxicam, effervescent tablet, solid dispersion, factorial design

## **Abstrak**

Tablet *effervescent* dispersi padat meloksikam dikembangkan untuk menangani permasalahan kesulitan menelan yang dialami pasien lansia. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui konsentrasi optimum asam sitrat dan natrium bikarbonat yang menghasilkan tablet *effervescent* paling baik. Metode desain faktorial  $2^2$  digunakan untuk mengetahui pengaruh konsentrasi dua faktor, yaitu asam sitrat dan natrium bikarbonat terhadap respon kekerasan, waktu larut, dan %obat terlepas  $t_{30}$ . Asam sitrat (6-35 mg) digunakan sebagai sumber asam dan natrium bikarbonat (18-105 mg) digunakan sebagai sumber basa. Penentuan formula optimum dilakukan menggunakan *software Design Expert trial version 10.0.5*. Hasil menunjukkan bahwa semua formula memenuhi nilai kekerasan 2-4 kg/cm<sup>2</sup> dan kerapuhan <1%, namun hanya formula (1), b, and ab yang memenuhi waktu larut <300 detik dan %obat terlepas  $t_{30}$  >70%. Formula A menunjukkan waktu larut 436 detik dan %obat terlepas  $t_{30}$  kurang dari 70%. Penggunaan asam sitrat dengan konsentrasi 6 mg dan natrium bikarbonat 105 menghasilkan formula optimum dengan nilai *desirability* sebesar 0,917.

**Kata kunci:** meloksikam, tablet *effervescent*, dispersi padat, desain faktorial

## **Pendahuluan**

Meloksikam merupakan salah satu obat AINS yang dapat digunakan dalam pengobatan *arthritis, rheumatic, osteoarthritis*, dan penyakit sendi lainnya. Meloksikam bekerja secara lebih poten menghambat sintesis enzim

siklooksigenase 2 (COX-2). Enzim ini berperan dalam mengubah asam arakidonat menjadi prostaglandin H<sub>2</sub> yang merupakan mediator inflamasi. Keuntungan utama dari golongan oksikam adalah waktu paruhnya yang panjang sehingga memungkinkan untuk pemberian dosis sekali dalam sehari [1, p567]. Studi kelarutan

meloksikam menyebutkan meloksikam praktis tidak larut air dengan kelarutan dalam air hanya sebesar 12 µg/mL [2].

Bentuk sediaan padat seperti tablet dan kapsul adalah sediaan yang paling banyak digunakan. Salah satu manfaatnya adalah dosis yang lebih akurat jika dibandingkan dengan sediaan cair [3]. Tablet *effervescent* merupakan salah satu bentuk sediaan tablet yang sesuai digunakan untuk pasien lanjut usia. Banyak pasien lanjut usia yang mengalami kesulitan menelan sehingga mereka akan menolak apabila diberikan obat dalam bentuk sediaan padat karena khawatir tersedak.

Tujuan utama dari penelitian ini adalah untuk mengetahui konsentrasi asam sitrat dan natrium bikarbonat yang merupakan bahan tambahan khas untuk tablet *effervescent*. Optimasi dilakukan dengan metode desain faktorial 2<sup>2</sup> untuk mendapatkan suatu formula optimum yang memenuhi persyaratan berdasarkan kekerasan tablet, waktu larut, dan persen obat terlepas pada menit ke-30 (t<sub>30</sub>). Cara yang digunakan untuk meningkatkan kelarutan meloksikam adalah dengan membuat dispersi padat meloksikam menggunakan pembawa yang larut air, yaitu PEG 6000.

## Metode Penelitian

### Alat dan Bahan

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah alat uji disolusi jenis dayung (*Pharmeq*), spektrofotometer (*Genesys 10S Uv-Vis*), FTIR (*Bruker*), timbangan analitik (*Adventure Ohaus*), alat penguji sifat alir (*Pharmeq*), alat pencetak tablet *single punch* (*rakitan lokal*), *Stokes-Monsanto Hardness Tester* (*Pharmeq*), alat uji kerapuhan tablet (*FT-USP*), alat uji bobot jenis mampat (*TAP-28, Logan instrumens*), pH meter (*CP 502 Elmeiron*), *hot plate* (*Ika C Mag*), ayakan mesh 80 (*Pharmeq*), mortir dan stamper, cawan penguap, desikator, alat-alat gelas dan perangkat lunak *Design Expert Trial 10.0.5*.

Bahan yang digunakan yaitu meloksikam (Zhejiang Excel, China), PEG 6000 (PT Brataco Chemica), avicel PH 102 (PT Brataco Chemica), asam sitrat (PT Brataco Chemica), natrium bikarbonat (PT Brataco Chemica), manitol (Asian Chemical), aspartam (PT Brataco Chemica), Mg stearat (PT Brataco Chemica), talkum (PT Brataco Chemica), HCl 0,1 N, natrium hidroksida (PT Brataco Chemica), kalium fosfat monobasa (PT Brataco Chemica), metanol (UD Aneka Kimia), akuades

### Prosedur Penelitian

#### Pembuatan Dispersi Padat

Pembuatan dispersi padat meloksikam dilakukan sesuai penelitian yang telah dilakukan oleh Shenoy dan Pandey (2008) [4]. Dispersi padat dibuat dengan perbandingan meloksikam:PEG 6000 (1:8). PEG 6000 dilebur di atas *hotplate* dengan suhu 70°C±5°C, kemudian dimasukkan meloksikam dan diaduk hingga diperoleh campuran yang homogen. Campuran segera dimasukkan dalam *ice bath* sampai mengeras dan disimpan dalam desikator selama minimal 24 jam. Hasil dispersi padat dihaluskan menggunakan mortir dan stamper, selanjutnya diayak dan diserbuk menggunakan mesh 80. Dispersi Padat yang dihasilkan ditetapkan kadarnya dan diuji homogenitas, serta dikarakterisasi menggunakan FTIR.

#### Susunan Formula Penelitian

Tablet *effervescent* diformulasi dengan rancangan desain faktorial 2<sup>2</sup> sehingga diperoleh 4 rancangan formula seperti yang ditunjukkan pada Tabel 1.

Tabel 1. Susunan formula

Bahan	Formula (mg)			
	(1)	a	b	ab
Meloksikam	7,5	7,5	7,5	7,5
PEG 6000	60	60	60	60
Asam sitrat	6	35	6	35
Natrium bikarbonat	18	18	105	105
Avicel PH 102	100	100	100	100
Manitol	35	35	35	35
Aspartam	3	3	3	3
Magnesium stearat	0,875	0,875	0,875	0,875
Talkum	ad 350	ad 350	ad 350	ad 350

#### Evaluasi Campuran Serbuk

##### a. Evaluasi laju alir dan sudut diam

Sejumlah 100 gram campuran serbuk ditimbang lalu dimasukkan ke dalam corong flowability tester dengan dasar corong masih tertutup, diratakan bagian atasnya, penutup dasar corong dibuka dan alat pencatat waktu segera dinyalakan. Laju alir dinyatakan dalam gram/detik. Kecepatan alir yang baik yaitu tidak lebih dari 10 detik/100 gram [5].

##### b. Bulk dan *tapped density*

Sejumlah 30 gram serbuk dari setiap formula dimasukkan ke dalam gelas ukur 100 mL, volume awal (V<sub>0</sub>) dicatat. Pengetapan dilakukan sampai 500 kali ketukan, kemudian volume konstan (V<sub>t</sub>) dicatat.

### Evaluasi Tablet

#### a. Keseragaman ukuran

Uji keseragaman ukuran dilakukan dengan mengukur diameter dan ketebalan 10 tablet dari masing-masing formula dan ketebalan tablet. Persyaratan yang harus dipenuhi kecuali dinyatakan lain, diameter tablet tidak lebih dari 3 kali dan tidak kurang dari  $1 \frac{1}{3}$

tebal tablet [6]

#### b. Kekerasan tablet

Uji kekerasan dilakukan dengan mengambil 10 tablet dari masing-masing formula. Persyaratan kekerasan tablet effervescent adalah berkisar 2-4 kg/cm<sup>2</sup> [7].

#### c. Kerapuhan tablet

Pengujian dilakukan dengan cara mengambil sebanyak 20 tablet dari masing-masing formula. Alat uji kerapuhan diputar dengan kecepatan 25 rpm selama 4 menit. Kerapuhan di atas 1% menunjukkan tablet yang rapuh dan dianggap kurang baik [8].

#### d. Waktu larut

Diambil 6 tablet kemudian diuji satu persatu dalam gelas yang berisi 200 mL akuades, kemudian ditentukan waktu larut tablet mulai dari tablet dimasukkan hingga tablet habis larut.

#### e. Pelepasan obat secara *in vitro*

Pengujian dilakukan menggunakan alat uji disolusi tipe dayung. Alat uji disolusi diisi dengan dapar fosfat pH 6,8±0,05 sebanyak 900 mL. Alat diatur kecepatan putarnya, yakni 50 rpm dengan suhu 37°C±0,5. Pengujian dilakukan selama 30 menit. Waktu pengambilan dilakukan pada menit 1, 5, 15, dan 30. Sampel yang sudah diambil kemudian disaring dan selanjutnya dianalisis menggunakan spektrofotometer pada panjang gelombang pengamatan 362 nm.

### Analisis Desain Faktorial dan Penentuan Daerah Optimum

Harga yang didapatkan dari data hasil pengujian untuk masing-masing respon digunakan untuk melengkapi persamaan umum sebagai berikut:

$$Y = b_0 + b_a X_A + b_b X_B + b_{ab} X_A X_B$$

Y = respon hasil atau sifat yang diamati

X<sub>A</sub> = aras bagian A

X<sub>B</sub> = aras bagian B

b<sub>0</sub>, b<sub>a</sub>, b<sub>b</sub>, b<sub>ab</sub> = koefisien, dapat dihitung dari hasil percobaan

Persamaan umum yang diperoleh merupakan hubungan antara faktor dan respon. Hasil dari

perhitungan ini dibuat *contour plot* dengan menggunakan program *Design Expert trial version 10.0.5*.

*Contour plot* yang didapat kemudian digabungkan menjadi *overlay plot* untuk mengetahui daerah komposisi optimum dari natrium bikarbonat dan asam sitrat yang digunakan untuk pembuatan tablet *effervescent* meloksikam.

### Hasil Penelitian

#### Evaluasi Dispersi Padat

Dispersi padat diperoleh dengan % rendemen sebesar 96%. Persen recovery yang diperoleh sebesar 99,45%±1,622 dengan CV 1,631 %. Jumlah dispersi padat yang setara dengan 7,5 mg meloksikam dalam formula tablet *effervescent* adalah sebanyak 68,2 mg.

Hasil analisis FTIR meloksikam murni (MX) dibandingkan dengan dispersi padat disajikan pada Tabel 2.

Tabel 2. Hasil analisis FTIR

Gugus Fungsi	Jenis vibrasi	Bilangan gelombang		
		MX	PEG 6000	Dispersi padat
Fenol	O-H stretching	3529		3529
Amida	N-H stretching	3290		3289
Amida	C=O stretching	1619		1617
Cincin aromatis	C=C stretching	1550		1558
Sulfonil	S=O stretching	1344		1342
Alkana	C-H stretching		2886	2887
Alkohol sekunder	C-O stretching		1101	1101

#### Evaluasi Campuran Serbuk

Hasil pengujian sifat alir campuran serbuk menunjukkan bahwa serbuk dari semua formula dapat mengalir dengan baik. Urutan sifat alir campuran serbuk dari yang paling baik adalah formula ab > formula b > formula a > formula (1). Sifat alir meningkat seiring bertambahnya jumlah bahan *effervescent*. Asam sitrat dan natrium bikarbonat yang digunakan sebagai bahan *effervescent* sendiri memiliki sifat alir yang baik, penambahan kedua bahan ini dapat meningkatkan rata-rata ukuran partikel dan mengurangi jumlah *finer* dalam serbuk sehingga dapat mengurangi kohesifitas antar partikel serbuk.

Tabel 3. Hasil evaluasi campuran serbuk

Pengujian*	Formula			
	(1)	a	b	ab
Laju alir	4,055	10,50	11,61	12,21
Sudut diam	33,69	29,75	29,75	29,75
Indeks Carr	19,57	13,63	10,65	8,750
Hausner's ratio	1,243	1,158	1,120	1,096

\*Data disajikan sebagai rata-rata (n=3)

### Evaluasi Tablet

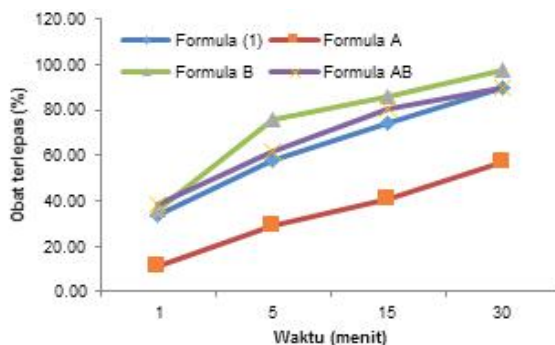
Hasil evaluasi tablet *effervescent* meloksikam disajikan pada Tabel 4.

Tabel 4. Hasil evaluasi tablet

Pengujian	Formula			
	(1)	a	b	ab
Diameter(cm)	1	1	1	1
Tebal (cm)	0,315	0,315	0,315	0,315
Kekerasan (kg/cm <sup>2</sup> )	2,200	3,033	3,200	3,833
Kerapuhan (%)	0,427	0,427	0,429	0,427
Waktu larut (s)	84,7	436	154	264

Formula a menghasilkan pengujian waktu larut paling lama dikarenakan jumlah asam yang digunakan dalam formula a lebih banyak dibandingkan jumlah basa, oleh karena itu sumber asam tidak dapat bereaksi secara optimal dengan sumber basa dan produksi gas CO<sub>2</sub> menjadi sedikit sehingga dibutuhkan waktu yang lebih lama untuk tablet dapat hancur secara keseluruhan.

Perbandingan profil pengujian pelepasan obat secara *in vitro* dari masing-masing formula dapat dilihat pada Gambar 1. Berdasarkan grafik perbandingan pelepasan obat dari keempat formula di atas dapat diketahui bahwa formula a menghasilkan nilai persen obat terlepas pada menit ke-30 paling rendah. Hal ini dikarenakan penggunaan sumber asam yang berlebih, sehingga asam yang tidak habis bereaksi akan menurunkan pH media disolusi, sedangkan kelarutan meloksikam akan menurun dalam suasana asam [9].



Gambar 1. Profil pelepasan meloksikam tiap satuan waktu

### Nilai Efek Faktor

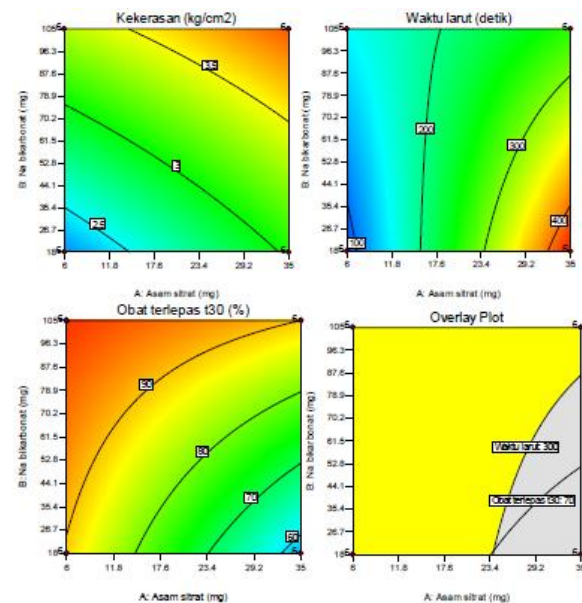
Nilai efek faktor asam sitrat, natrium bikarbonat, dan interaksi keduanya dapat dilihat pada Tabel 5. Nilai positif menunjukkan bahwa efek faktor dapat menaikkan respon dan sebaliknya nilai negatif menunjukkan efek faktor dapat menurunkan respon.

Tabel 5 Nilai efek faktor asam sitrat, natrium bikarbonat, dan interaksinya

Respon	Efek faktor A	Efek faktor B	Efek interaksi faktor
Kekerasan	0,608	0,942	-0,142
Waktu larut	230,83	-51,33	-120,5
% obat terlepast <sub>30</sub>	-19,75	20,42	12,25

### Pembahasan

Respon daerah optimum merupakan daerah yang dapat memenuhi kriteria respon (kekerasan, waktu larut, persen obat terlepast<sub>30</sub>) dan rentang *level* faktor dari analisis dengan metode desain faktorial. Kriteria respon yang diinginkan adalah kekerasan 2-4 kg/cm<sup>2</sup> [7], waktu larut 300 detik [10, p4], dan persen obat terlepast pada menit ke-30 70 % [11, p817]. Perangkat lunak *Design Expert* juga digunakan untuk menampilkan gambar grafik dalam bentuk *contour plot*. *Contour plot* yang didapat kemudian digabungkan menjadi *overlay plot*. *Contour plot* dari masing-masing respon dan *overlay plot* dapat dilihat pada Gambar 2.



Gambar 2. Contour plot dan overlay plot

*Contour plot* di atas menggambarkan daerah biru untuk nilai respon terendah sedangkan daerah merah untuk nilai respon tertinggi. Area optimum *overlay plot* ditunjukkan oleh daerah yang berwarna kuning. Area berwarna kuning merupakan area perpotongan dari ketiga respon (kekerasan, waktu larut, dan persen obat terlepas  $t_{30}$ ) yang memenuhi semua kriteria yang diharapkan.

Konsentrasi optimum asam sitrat adalah 6 mg hingga 9,596 mg, sedangkan konsentrasi optimum natrium bikarbonat adalah 101,551 mg hingga 105 mg dengan rentang nilai *desirability* 0,886 hingga 0,917. Komposisi 6 mg asam sitrat dengan 105 mg natrium bikarbonat merupakan konsentrasi kedua bahan yang digunakan dalam formula b, komposisi ini menghasilkan nilai *desirability* paling tinggi yaitu sebesar 0,917.

### Simpulan dan Saran

Penggunaan asam sitrat dengan konsentrasi 6 mg dan natrium bikarbonat 105 mg menghasilkan formula optimum dengan nilai *desirability* paling tinggi yaitu sebesar 0,917.

Saran untuk penelitian selanjutnya yaitu diperlukan pengujian tanggap rasa untuk mengetahui akseptabilitas tablet *effervescent* dispersi padat meloxicam serta efek samping yang mungkin terjadi.

### Daftar Pustaka

- [1] The UK Health Departments. British National Formulary. Edisi 57. London: BMJ Group and RPS Publishing; 2009.
- [2] Elbary AA, Adel AA, Heba MA. Enhanced Dissolution of Meloxicam from

Orodispersible Tablets Prepared by Different Methods. Bull Fac Pharm, Cairo University. 2012;50(2):89–97.

- [3] Patel HK, Chauhan P, Patel KN, Patel BA, Patel PA. Formulation and Evaluation of Effervescent Tablet of Paracetamol and Ibuprofen. J Pharm Res Sch. 2012;1(2):509–520.
- [4] Shenoy, VS, Sureshwae P. Meloxicam-PEG 6000 Solid Dispersions in Rapidly Disintegrating Tablets: Preparation, In Vitro and In Vivo Characterization. AJPS. 2012; 3(4):142–150.
- [5] Fudholi, A. Metodologi Formulasi dalam Kompresi Direk. Medika. 1983:9.
- [6] Depkes RI. Farmakope Indonesia. Edisi Ketiga. Jakarta: Pengawas Obat dan Makanan Departemen Kesehatan Indonesia; 1979.
- [7] Palanisamy P, Rabi A, Kumar DY. Formulation and Evaluation of Effervescent Tablets of Aceclofenac. Int J App Pharm. 2011;2(12):185–190.
- [8] Lachman L, Lieberman HA, Kanig JL. Teori dan Praktek Farmasi Industri II. Edisi Ketiga. Jakarta: Universitas Indonesia Press;1994.
- [9] Seedher N, Bhatia S. Solubility Enhancement of Cox-2 Inhibitors Using Various Solvent Systems. AAPS Pharm Sci Tech. 2003;4(3):1-9
- [10] British Pharmacopoeia Commission. British Pharmacopoeia: Tablet. Volume III. London: British Pharmacopoeia Commission; 2009.
- [11] Depkes RI. Farmakope Indonesia. Edisi Kelima. Jakarta: Pengawas Obat dan Makanan Departemen Kesehatan Indonesia; 2014.