
OPTIMASI FORMULA TABLET BUKOADHESIF PIROKSIKAM DENGAN POLIMER KITOSAN, KARBOPOL 940P, SERTA PENGHANCUR PEG 6000

Kiki Puspitasary
Universitas Setia Budi
kiki.puspi@gmail.com

ABSTRAK

Piroksikam adalah salah satu non steroid anti inflammatory drug (NSAID) yang bekerja sebagai inhibitor selektif siklooksigenase-1 (COX-1) dan siklooksigenase-2 (COX-2) yang memiliki aktivitas analgesik, dan antiinflamasi yang banyak digunakan dalam pengobatan arthritis, osteoarthritis, penyakit sendi lainnya dan kasus pembedahan mulut. Penelitian ini bertujuan membuat sediaan tablet bukal mukoadhesif piroksikam yang mempunyai mutu fisik bagus dengan campuran karbopol 940P, kitosan, dan penghancur PEG 6000; mengetahui pengaruh variasi jumlah polimer terhadap sifat fisik dan pelepasan obat.

Penentuan formula dengan simplex lattice design menggunakan software Design Expert® sebanyak 13 formula. Pembuatan formula tablet bukal dibuat menggunakan metode granulasi kering. Evaluasi uji meliputi, ketebalan, kekerasan, kerapuhan, swelling index, kekuatan perlekatan, lama perlekatan, keseragaman sediaan, stabilitas fisik dalam simulasi saliva, pH permukaan, dan pelepasan obat secara in vitro. Formula optimum diuji karakteristik fisik dan dibandingkan dengan prediksi hasil software Design Expert®.

Hasil uji menunjukkan bahwa kitosan dan karbopol 940P berpengaruh signifikan meningkatkan swelling index, PEG 6000 signifikan menurunkan swelling index. Karbopol 940P dan kitosan berpengaruh signifikan meningkatkan kekuatan perlekatan, PEG 6000 signifikan menurunkan kekuatan perlekatan. PEG 6000 berpengaruh signifikan meningkatkan pelepasan obat, karbopol 940P dan kitosan signifikan menurunkan pelepasan obat.

Kata kunci: piroksikam, tablet bukal, karbopol 940P, kitosan, PEG 6000.

OPTIMIZATION OF PYROXIC BUKOADHESIVE TABLETS WITH CHITOSAN POLYMER, CARBOPOL 940P, AS WELL AS DESTROYING PEG 6000**ABSTRACT**

Piroxicam is one of the non steroidal anti inflammatory drug (NSAID) that acts as a cyclooxygenase-1 (COX-1) and cyclooxygenase-2 (COX-2) selective inhibitor that has analgesic, anti inflammatory activity widely used in the treatment of arthritis, osteoarthritis, other joint diseases and oral surgery cases. The aim of this research is to prepare mucoadhesive piroxicam buccal tablet having good physical quality with mixture of 940P carbopol, chitosan and crushing PEG 6000; to know the effect of variation on the number of polymers on physical properties and drug release. Determination of the formula with simplex lattice design using Design Expert® software as much as 13 formulas. The preparation of buccal tablet formulas is made using dry granulation method. Test evaluation includes thickness, hardness, swelling index, bioadhesion strength, adhesion duration, uniformity of stock, physical stability in saliva simulation, surface pH, and drug release in vitro. The optimum formula tested the physical characteristics and compared with the predicted results of the Design Expert® software. The test results showed that kitosan and karbopol940P significantly increased the swelling index, PEG 6000 significantly lowered swelling index. Karbopol940P and kitosan significantly increased bioadhesion strength, PEG 6000 significantly decreases bioadhesion strength. PEG 6000 significantly increased drug release, karbopol 940P and kitosan significantly decreased drug release.

Keywords: piroxicam, buccal tablets, karbopol940P, kitosan, PEG 6000.

PENDAHULUAN

Piroksikam adalah jenis obat dengan ukuran molekul obat yang kecil, BM = 331,35 g/mol, nilai logP 3,06, sukar larut dalam air, absorpsi yang baik melalui rute oral. Piroksikam merupakan obat anti inflamasi non-steroid (AINS) mempunyai sifat tidak larut dalam air, asam-asam encer, dan sebagian besar pelarut organik, sehingga perlu diupayakan untuk menaikkan kelarutannya (Zulkarnain *et al.*, 2008).

Rute pemberian bukal diperuntukkan untuk obat-obat yang memiliki metabolisme lintas pertama di hati yang tinggi, dosis kecil, dan nilai logP pada rentang 1,60 – 3,30 dan ukuran molekul obat yang kecil. Sifat fisika kimia piroksikam memiliki profil yang cocok untuk pembuatan bentuk sediaan tablet bukal mukoadhesif.

Kitosan merupakan polimer alam yang bersifat kationik. Kitosan mempunyai kemampuan membentuk gel, sehingga berpotensi sebagai matriks dalam sistem penghantaran obat (Umar dkk., 2014). Polimer karbopol 940P berperan sebagai pengembang yang baik serta mengontrol pelepasan obat dari tablet (John *et al.*, 2010) pada kadar 5-30 % (Draganoiu *et al.*, 2009). Kemampuan karbopol 940P yang memiliki daya lekat tinggi serta dapat membentuk lapisan gel disekitar area zat aktif sehingga mampu melepaskan zat aktif lebih lambat dari matriks dan memperlama waktu hancur Kitosan dan karbopol mempunyai sifat hidrogel yang baik, hal ini akan membantu tablet melepaskan zat aktif. Penggunaan PEG 6000 dengan konsentrasi 40 mg pada tablet bukal bioadhesif ondansetron mampu memberikan pelepasan maksimum secara *in vitro* sebesar 79,24% dalam 8 jam (Hassan *et al.*, 2009).

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh kombinasi polimer kitosan, karbopol 940P, dan penghancur PEG 6000 terhadap sifat fisik (kekerasan, kerapuhan, pH permukaan, kemampuan mengembang, kekuatan perlekatan, stabilitas obat dalam saliva buatan). Selain itu untuk mengetahui pengaruh kombinasi polimer kitosan, karbopol 940P, dan penghancur PEG 6000 terhadap pelepasan obat secara *in vitro* dari formula tablet bukal mukoadhesif piroksikam.

METODE PENELITIAN

Bahan dan Alat

Bahan yang digunakan adalah: piroksikam (Nantong Jinghua Pharmaceutical Co., Ltd.-China / PT. Kimia Farma, Indonesia), kitosan (Chimultiguna, Indramayu), karbopol 940P

(Chimultiguna, Indramayu), PEG 6000 (PT. Dexa Medica, Palembang). Alat yang digunakan adalah: mikser, *stopwatch*, alat uji sifat alir, mesin tablet *single punch*, *friabilator* (Erweka), *hardness tester*, *dissolution tester* (TDT-08L), neraca analitik (Ohaus), *spectrophotometer UV-Vis*.

Formulasi Tablet Bukoadhesif

Dalam penelitian ini variabel yang akan dioptimasi adalah karbopol 940P (X₁), kitosan (X₂), dan PEG 6000 (X₃) dimana X₁ + X₂ + X₃ = 69 mg. Avicel PH102 sebagai pengisi, magnesium stearat sebagai pelincir, PVP K-30 sebagai pengikat, aspartam sebagai pemanis . Pembuatan tablet bukal menggunakan metode granulasi kering.

Tabel 1. Formulasi rancangan tablet bukal mukoadhesif piroksikam 20 mg

| Bahan | Jumlah (mg) |
|--------------------|-------------|
| Piroksikam | 20 |
| Karbopol 940P | 0 – 1 |
| Kitosan | 0 – 1 |
| PEG 6000 | 0 – 1 |
| PVP K-30 | 10 |
| Aspartam | 3 |
| Magnesium stearate | 1,5 |
| Avicel PH 102 | Ad 150 |

Tabel 2. Kode nilai dalam miligram dan persen

| Kode | nilai sebenarnya (persen dalam formula) | | |
|------|---|----------------|----------------|
| | X ₁ | X ₂ | X ₃ |
| 0 | 15 (10%) | 27 (18%) | 3 (2%) |
| 1 | 39 (26 %) | 51 (34%) | 27 (18%) |

Pembuatan tablet

Piroksikam dicampur dengan kombinasi matriks karbopol 940P, kitosan dan penghancur PEG 6000 yang sesuai dengan masing-masing proporsi yang telah ditentukan. Kemudian ditambahkan dengan PVP K-30, aspartam, avicel PH 102 hingga homogen dengan menggunakan *tumbler* dengan putaran 25 rpm selama 16 menit. Campuran serbuk dipadatkan menjadi massa yang jumlahnya besar (*slug*) setelah itu dihancurkan hingga membentuk granul berukuran kecil. Hasil penghancuran diayak dengan ayakan pada mesh nomor 18 kemudian hasil ayakan granul ditambahkan magnesium stearat selanjutnya granul dikempa dengan kekerasan 12 – 14 kg (Yanuar *et al.*, 2015).

Uji kerapuhan tablet. Sejumlah 20 tablet dibebaskan dan ditimbang kemudian dimasukkan ke dalam *friability tester*.

Tabel 3. Rancangan formula berdasarkan *simplex lattice design*

| Bahan | Run 1 | Run 2 | Run 3 | Run 4 | Run 5 | Run 6 | Run 7 | Run 8 | Run 9 | Run 10 | Run 11 | Run 12 | Run 13 |
|---------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|--------|--------|--------|
| Piroksikam | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 |
| Karbopol 940P | 27 | 31 | 27 | 15 | 15 | 15 | 19 | 39 | 23 | 19 | 15 | 15 | 39 |
| Kitosan | 27 | 31 | 39 | 51 | 51 | 27 | 43 | 27 | 35 | 31 | 39 | 27 | 27 |

| | | | | | | | | | | | | | |
|--------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| PEG 6000 | 15 | 7 | 3 | 3 | 3 | 27 | 7 | 3 | 11 | 19 | 15 | 27 | 3 |
| PVP K-30 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| Aspartam | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 |
| Magnesium stearate | 1,5 | 1,5 | 1,5 | 1,5 | 1,5 | 1,5 | 1,5 | 1,5 | 1,5 | 1,5 | 1,5 | 1,5 | 1,5 |
| Avicel PH 102 | 46,5 | 46,5 | 46,5 | 46,5 | 46,5 | 46,5 | 46,5 | 46,5 | 46,5 | 46,5 | 46,5 | 46,5 | 46,5 |
| Total (mg) | 150 | 150 | 150 | 150 | 150 | 150 | 150 | 150 | 150 | 150 | 150 | 150 | 150 |

Evaluasi massa granul

Uji waktu alir. Granul seberat 100 gram dimasukkan ke dalam corong alat uji waktu alir (*flowability tester*) dan diratakan. Waktu yang diperlukan seluruh massa melalui corong dan berat massa dicatat. Laju alir dinyatakan sebagai jumlah massa yang melalui corong per detik.

Penentuan sudut diam. Sebanyak 100 gram campuran serbuk ditimbang secara seksama lalu dimasukkan di dalam corong. Campuran serbuk dibiarkan mengalir melewati corong di atas sehelai kertas grafik. Diameter dan tinggi kerucut yang terbentuk diukur kemudian sudut diam dihitung menggunakan persamaan (Siregar & Wikarsa, 2010).

Evaluasi tablet bukoadhesif

Uji kekerasan tablet. Satu tablet diletakkan ditengah dan tegak lurus pada hardness tester, mula-mula skala pada posisi nol, kemudian alat diputar pelan-pelan sampai tablet pecah. Dibaca skala yang dicapai pada saat tablet tepat pecah atau hancur (Depkes RI, 2015).

Uji kerapuhan tablet. Sejumlah 20 tablet dibebaskan dan ditimbang kemudian dimasukkan ke dalam *friability tester*. Pengujian dilakukan selama 4 menit atau sebanyak 100 putaran. Tablet dikeluarkan dibebaskan lagi dan ditimbang. Kerapuhan tablet dinyatakan dalam selisih berat tablet sebelum dan sesudah dibagi berat mula-mula dikalikan 100% (Depkes RI, 2015).

Pengujian dilakukan selama 4 menit atau sebanyak 100 putaran. Tablet dikeluarkan dibebaskan lagi dan ditimbang. Kerapuhan tablet dinyatakan dalam selisih berat tablet sebelum dan sesudah dibagi berat mula-mula dikalikan 100% (Depkes RI, 2015).

Uji keseragaman sediaan. Diambil 20 tablet secara acak serta timbang masing-masing tablet dan digerus hingga homogen. Timbang dengan seksama bahan yang telah diserbukkan seberat 150 mg dan tambahkan kurang lebih 10,0 mL metanol PA. Selanjutnya diencerkan dengan larutan dapat fosfat pH 6,8 sebanyak 100,0 mL. Saring suspensi yang dibuat dengan membuang hasil saringan pertama, untuk menghilangkan pengotor yang mungkin akan mempengaruhi hasil absorbansi. Hasil saringan dipipet sebanyak 5,0 mL diencerkan dengan dapat fosfat pH 6,8 sampai 50,0 mL. Kemudian dibaca absorbansinya pada panjang gelombang maksimum. Preparasi hingga pembacaan sampel dilakukan

replikasi 3 kali. Kemudian hitung nilai penerimaannya (Depkes RI, 2015).

Uji pH permukaan. Pengujian dilakukan dengan meletakkan tablet bukal ke dalam tabung reaksi yang telah berisi air suling sebanyak 12 mL. Tablet bukal dibiarkan sampai mengembang, kemudian diukur pH menggunakan pH meter. pH meter dibiarkan selama satu menit di dalam tabung reaksi yang berisi tablet bukal yang telah mengembang, dengan tujuan untuk menstabilkan nilai pH yang ditunjukkan oleh alat pH meter.

Kemampuan mengembang. Diambil masing-masing 3 tablet dari setiap formula, kemudian ditimbang. Tablet diletakkan di atas kertas saring diameter 10 cm yang telah dibasahi larutan dapat fosfat pH 6,8 sebanyak 5 mL dan ditempatkan di dalam cawan petri. Kemudian diinkubasi pada suhu kamar. Pada interval waktu 30, 60, 120, dan 180 menit tablet di ambil dan ditimbang satu persatu (Thombre & Gaikwad, 2013). Kemudian dihitung menggunakan rumus di bawah ini:

$$\% \text{ swelling index (SI)} = [(W_2 - W_1) / W_1] \times 100 \%$$

Keterangan: W_2 = berat tablet setelah interval waktu tertentu

W_1 = berat awal tablet

Uji kekuatan dan lama perlekatan. Kekuatan adhesif tablet bukal diukur menggunakan neraca fisika yang dimodifikasi. Mukosa bukal yang digunakan adalah membran bukal kambing segar 2 jam setelah pemotongan. Membran mukosa dipisahkan dengan menghilangkan jaringan lemak, kemudian ditipiskan dengan ukuran ketebalan $\pm 0,2$ cm dan dicuci ke dalam dapat fosfat pH 6,8 (200,0 mL). Membran diikat dengan benang di atas tonjolan blok *stainless steel*. Blok tersebut kemudian dimasukkan ke dalam beker gelas. Beker gelas diisi dengan larutan dapat fosfat pH 6,8 sampai di permukaan atas mukosa dan di tempatkan di bawah sisi kanan neraca. Satu sisi tablet di tempelkan di *slide* kaca sisi kanan neraca, kemudian *slide* kaca diturunkan sampai sediaan kontak dengan mukosa bukal. Sebuah beban 10 gram ditempatkan pada *slide* kaca selama 5 menit (waktu *preload*). Setelah selesai waktu *preload*, beban diangkat dari *slide* kaca, kemudian dalam pot plastik di *slide* kaca sisi kiri neraca ditambahkan air tetes demi tetes. Penambahan air berhenti ketika tablet terlepas dari mukosa bukal. Berat air yang dibutuhkan untuk melepaskan tablet dari mukosa dicatat sebagai kekuatan mukoadhesif (Thombre & Gaikwad, 2013).

Uji pelepasan piroksikam secara *in vitro*. Uji disolusi menggunakan alat uji disolusi tipe II (metode dayung). Sebanyak 6 tablet masing-masing dilekatkan pada kaca arloji dengan menggunakan lem khusus *cyanoacrylate*. Kemudian dimasukkan ke dalam tabung disolusi dengan medium dapar fosfat pH 6,8 selama 480 menit. Masing-masing tabung berisi satu kaca arloji dengan satu tablet yang menempel di atasnya. Temperatur dijaga pada suhu $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ dengan kecepatan putar 100 rpm. Diambil 10 mL pada menit ke 30, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240, 270, 300, 330, 360, 390, 420, 450, 480 sebagai sampel. Kemudian kehilangan medium digantikan dengan medium baru dengan volume yang sama. Sampel yang dikumpulkan disaring menggunakan kertas saring *whatman*. Selanjutnya dibaca absorbansinya dengan spektrofotometri UV-Vis pada panjang gelombang maksimum dengan larutan dapar fosfat pH 6,8 sebagai blanko (Thombre & Gaikwad, 2013).

Uji stabilitas tablet bukal pada simulasi saliva. Uji stabilitas tablet bukal dilakukan dengan menggunakan simulasi saliva pada pH 6,8 yang cairannya dibuat dengan cara melarutkan NaCl (0,216 g), KCl (0,964 g), KSCN (0,189 g), KH_2PO_4 (0,655 g), dan urea (0,200 g) dalam 1 L air suling.

Tablet ditempatkan ke dalam cawan petri yang berisi 5 mL saliva buatan dan diinkubasi pada suhu $37^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ selama 3 jam. Pada interval waktu 0, 1, 2, dan 3 jam tablet bukal diperiksa perubahan fisik, seperti warna, tekstur, dan bentuk (Furtado *et al.*, 2010).

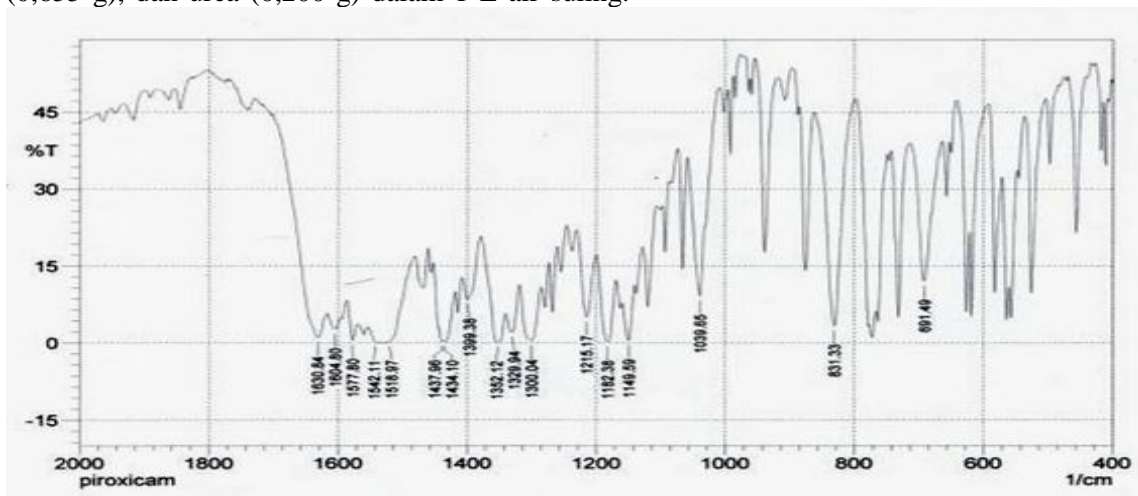
HASIL DAN PEMBAHASAN

Validasi metode analisis

Validasi metode analisis yang dilakukan meliputi penentuan akurasi yang dinyatakan dalam persen perolehan kembali (*recovery*), presisi, sensitifitas dinyatakan dalam penentuan batas deteksi (LOD) dan Limit of Qualification (LOQ), dan spesifisitas.

Tabel 4. Parameter validasi metode analisis piroksikam

| Parameter | Hasil |
|--|----------------|
| R ² (koefisien determinasi) | 0,993 |
| LOD | 1,631 µg/mL |
| LOQ | 4,942 µg/mL |
| Perolehan kembali (<i>Recovery</i>) | 99,01 % ± 0,32 |
| RSD (%) | 0,33 % |



Gambar 1. Hasil pengujian FTIR piroksikam pada penelitian ini

Evaluasi FTIR Piroksikam

Pada spektra piroksikam yang digunakan untuk penelitian ini muncul puncak tajam pada panjang gelombang 2000 – 400nm. Hasil FTIR Piroksikam yang digunakan dalam penelitian ini dapat dilihat pada gambar 1.

Evaluasi sifat fisik granul

Hasil dari pengukuran waktu alir granul dapat dilihat pada tabel 5. Hasil sifat alir yang paling rendah ditunjukkan oleh run 11 yaitu 3,67

detik. Sedangkan sifat alir yang paling tinggi ditunjukkan oleh run 5 yaitu 5,04 detik. Sifat alir dipengaruhi oleh penggunaan Avicel PH 102 yang berfungsi sebagai pengisi dan pelicin (Guy, 2009), mampu memperbaiki sifat alir (Peter *et al.*, 2016). Selain itu magnesium stearat juga berperan penting dalam memperbaiki sifat alir karena fungsinya sebagai pelicin (Allen & Luner, 2009).

Tabel 5. Hasil uji sifat alir dan sudut diam granul

| | Run | | | | | | | | | | | | |
|-------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 |
| Waktu | 3,97 | 4,42 | 4,85 | 4,63 | 5,04 | 4,26 | 4,83 | 4,58 | 3,77 | 5,03 | 3,67 | 4,22 | 4,56 |

| | | | | | | | | | | | | | |
|-----------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| alir (detik) | | | | | | | | | | | | | |
| Sudut diam (^o) | 28,5 0 | 26,3 5 | 26,2 5 | 27,4 6 | 26,5 5 | 28,5 0 | 27,9 1 | 27,3 0 | 27,1 6 | 26,3 8 | 27,4 6 | 28,6 5 | 26,8 6 |

Evaluasi sifat fisik tablet bukoadhesif Hasil Pengamatan Bentuk, Warna, Uji Kekerasan, dan Uji Kerapuhan

Hasil penelitian menunjukkan hasil uji kekerasan tiap-tiap tablet pada masing-masing formula itu berbeda, hal ini kemungkinan disebabkan oleh daya kompaktilitas massa granul dari masing-masing formula berbeda. Hasil pengamatan dapat dilihat pada tabel 6.

Hasil Uji pH permukaan

Berdasarkan hasil pengujian pH permukaan tablet menunjukkan bahwa penggunaan polimer

karbopol 940P, dan PEG 6000 dalam berbagai konsentrasi tidak mengubah pH permukaan secara signifikan. Semua hasil formulasi memiliki rentang pH antara 6,5-7,1, artinya sediaan aman dan tidak mengiritasi mukosa bukal yang dapat mengganggu kenyamanan pasien. Hasil pengujian dapat dilihat pada tabel 7.

Hasil uji stabilitas tablet pada simulasi saliva

Hasil uji stabilitas menunjukkan bahwa tablet dalam simulasi saliva tidak mengalami perubahan warna, tekstur, dan bentuk. Sehingga, dapat disimpulkan bahwa obat dapat stabil secara fisik pada lingkungan rongga mulut selama ± 3 jam. Hasil pengujian dapat dilihat pada tabel 8.

Tabel 6. Hasil pengamatan bentuk, warna, kekerasan, kerapuhan tablet bukal piroksikam

| run | Bentuk | warna | Kekerasan (kg/cm ²) | Kerapuhan (%) |
|-----|-------------------|--------------|---------------------------------|---------------|
| 1 | | | 10,2 | 0,41 |
| 2 | | | 9,9 | 0,45 |
| 3 | | | 9,6 | 0,34 |
| 4 | | | 8,7 | 0,31 |
| 5 | Bulat, satu lapis | Kuning putih | 8,7 | 0,33 |
| 6 | | | 9,5 | 0,42 |
| 7 | | | 8,7 | 0,36 |
| 8 | | | 9,9 | 0,40 |
| 9 | | | 8,5 | 0,44 |
| 10 | | | 9,5 | 0,47 |
| 11 | | | 9,3 | 0,18 |
| 12 | | | 9,3 | 0,34 |
| 13 | | | 9,9 | 0,37 |

Tabel 7. Hasil uji pH permukaan tablet bukal mukoadhesif piroksikam

| Waktu (menit) | Run | | | | | | | | | | | | |
|------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 |
| 15 | 6,8 | 6,8 | 6,9 | 6,9 | 6,9 | 6,6 | 6,7 | 6,5 | 6,7 | 7,0 | 6,9 | 6,8 | 6,8 |
| 30 | 6,7 | 6,6 | 7,0 | 7,0 | 7,1 | 6,6 | 6,9 | 6,7 | 6,9 | 6,8 | 7,0 | 6,9 | 6,7 |
| 60 | 7,0 | 6,7 | 7,1 | 6,8 | 7,0 | 6,5 | 7,1 | 6,8 | 6,8 | 7,0 | 6,9 | 6,7 | 6,9 |
| 120 | 6,9 | 6,9 | 6,9 | 7,1 | 6,9 | 6,9 | 6,9 | 7,0 | 7,0 | 6,7 | 6,9 | 6,5 | 7,0 |
| 180 | 7,0 | 7,0 | 6,9 | 7,0 | 7,0 | 7,0 | 6,8 | 7,0 | 7,0 | 6,8 | 7,0 | 7,0 | 6,7 |

Tabel 8. Hasil uji stabilitas tablet bukal piroksikam dalam saliva buatan

| Kriteria | Run | | | | | | | | | | | | |
|----------|--|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|----|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 |
| Warna | Tidak ada perubahan warna (kuning putih) | | | | | | | | | | | | |
| Bentuk | Bulat utuh | | | | | | | | | | | | |
| Tekstur | Sedikit lunak | | | | | | | | | | | | |

Keterangan :

Y = *swelling index*
A = karbopol 940P

B = kitosan
C = PEG 6000

Hasil Uji Indeks Pengembangan (Swelling index)

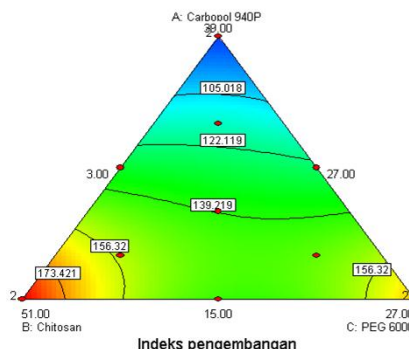
Berdasarkan hasil analisis menggunakan *software Design Expert* didapatkan persamaan:

$$Y = 87,9 (A) + 190,52 (B) + 170,42 (C) - 34,37 (A)(B) - 18,17 (A)(C) - 152,34 (B)(C) + 328,21 (A)(B)(C).$$

Berdasarkan *countour plot* (gambar 3) didapatkan kitosan lebih berpengaruh terhadap respon *swelling index* dibanding dengan

karbopol 940P dan PEG 6000 dengan ditunjukkan hasil koefisien yang paling besar.

Gambar 3. *Countour plot swelling index* tablet bukal piroksikam



Tabel 9. Hasil uji swelling index tablet bukal mukoadhesif piroksikam

| waktu (menit) | Run | | | | | | | | | | | | |
|---------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|------|-------|-------|-------|-------|------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 |
| 30 | 45,9 | 41,9 | 40,4 | 84,2 | 96,1 | 81,1 | 72,3 | 31,2 | 41,7 | 50,7 | 55,8 | 71,9 | 24,7 |
| 60 | 65,2 | 62,0 | 58,9 | 113,3 | 119,9 | 112,1 | 104,7 | 52,1 | 77,9 | 81,2 | 89,1 | 101,9 | 41,0 |
| 120 | 97,4 | 92,9 | 90,4 | 150,3 | 151,3 | 141,9 | 139,1 | 71,8 | 104,9 | 110,7 | 117,3 | 138,0 | 63,6 |
| 180 | 127,9 | 120,8 | 123,9 | 185,8 | 189,8 | 176,9 | 173,4 | 92,1 | 132,5 | 134,7 | 141,5 | 168,5 | 82,4 |

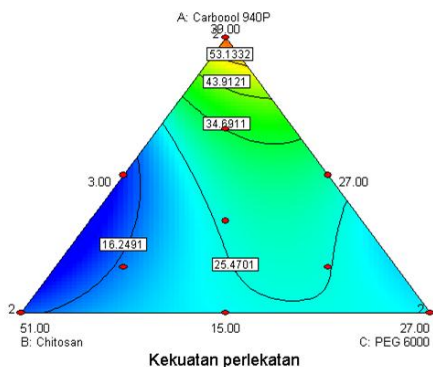
Hasil Uji Lama, Kekuatan, dan Gaya Perlekatan

Berdasarkan hasil analisis menggunakan *software Design Expert* didapatkan persamaan:

$$Y = 62,35 (A) + 14,67 (B) + 23,07(C) - 104,10 (A)(B) - 56,51 (A)(C) + 21,62 (B)(C) + 223,71 (A)(B)(C)$$

Keterangan :

- Y = kekuatan perlekatan
- A = karbopol 940P
- B = kitosan
- C = PEG 6000



Gambar 5. *Countour plot kekuatan perlekatan* tablet bukal piroksikam

Tabel 10. Hasil uji lama, kekuatan, dan gaya perlekatan tablet bukal mukoadhesif piroksikam

| Run | Lama perlekatan (menit) | Kekuatan perlekatan (gram) | Gaya perlekatan (N) |
|-----|-------------------------|----------------------------|---------------------|
| 1 | 4,02 | 29,31 | 0,287 |
| 2 | 4,03 | 31,32 | 0,307 |
| 3 | 1,28 | 10,48 | 0,083 |
| 4 | 1,42 | 12,83 | 0,126 |
| 5 | 1,39 | 12,14 | 0,119 |
| 6 | 2,24 | 16,25 | 0,159 |
| 7 | 4,56 | 34,18 | 0,335 |

Pada peningkatan kekuatan perlekatan, karbopol 940P lebih berpengaruh dibanding dengan kitosan dan PEG 6000 dengan ditunjukkan nilai koefisien paling besar yang ditunjukkan dengan area warna merah pada *contour plot* kekuatan perlekatan.

Hasil Uji Pelepasan Obat Secara *in vitro*

Pada penelitian ini dilakukan penentuan titik jumlah obat yang dilepaskan pada menit ke 60, 180, 300, dan 480. Hasil pelepasan obat secara *in vitro* tersaji pada tabel 11.

a. Q₆₀

Berdasarkan hasil analisis menggunakan *software Design Expert* didapatkan persamaan:

$$Y = 11,99 (A) + 23,96 (B) + 44,91 (C) - 7,18 (A)(B) - 63,20 (A)(C) - 11,10 (B)(C) + 51,58 (A)(B)(C)$$

Keterangan :

- Y = Q₆₀
- A = karbopol 940P
- B = kitosan
- C = PEG 6000

Tabel 11. Hasil uji pelepasan obat secara in vitro tablet bukal mukoadesif piroksikam

| Run | Q ₆₀ (%) | Q ₁₈₀ (%) | Q ₃₀₀ (%) | Q ₄₈₀ (%) |
|-----|---------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| 1 | 13,44 | 27,68 | 32,01 | 38,81 |
| 2 | 15,22 | 26,53 | 34,18 | 40,06 |
| 3 | 15,31 | 19,89 | 26,57 | 37,16 |
| 4 | 25,81 | 42,91 | 52,87 | 62,21 |
| 5 | 22,67 | 56,61 | 69,14 | 74,27 |
| 6 | 45,92 | 78,13 | 83,55 | 91,67 |
| 7 | 19,62 | 43,43 | 62,11 | 73,81 |
| 8 | 11,28 | 15,61 | 18,76 | 23,02 |
| 9 | 23,85 | 41,56 | 61,87 | 89,99 |
| 10 | 20,43 | 55,81 | 70,64 | 85,34 |
| 11 | 34,43 | 77,27 | 83,64 | 86,68 |
| 12 | 46,11 | 85,12 | 92,86 | 95,43 |
| 13 | 11,27 | 21,90 | 28,50 | 39,65 |

Tabel 12. Nilai dan bobot parameter optimum tablet bukal mukoadesif piroksikam

| No. | Parameter | Lower | Upper | Goal | Importance |
|-----|---------------------|---------|---------|----------|------------|
| 1 | Indeks pengembangan | 50 % | 100 % | maximize | +++++ |
| 2 | Kekuatan perlekatan | 40 gram | 70 gram | maximize | +++++ |
| 3 | Q ₆₀ | 20 % | 40 % | minimize | +++++ |
| 4 | Q ₁₈₀ | 30 % | 70 % | In range | ++++ |
| 5 | Q ₃₀₀ | 50 % | 80 % | In range | ++++ |
| 6 | Q ₄₈₀ | 70 % | 100 % | maximize | ++++ |

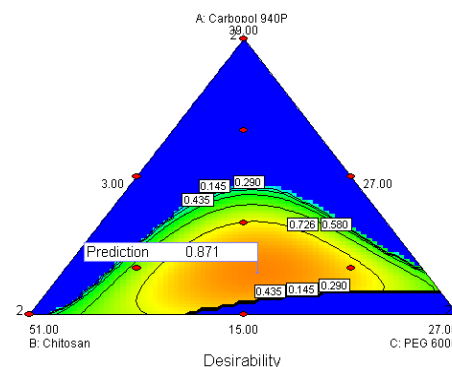
Penentuan Formula Optimum

Penentuan formula optimum tablet bukal piroksikam digunakan parameter antara lain indeks pengembangan, kekuatan perlekatan, jumlah kumulatif obat yang dilepaskan selama 60 menit (Q₆₀), 180 menit (Q₁₈₀), 300 menit (Q₃₀₀), 480 menit (Q₄₈₀). Optimasi dilakukan untuk mendapatkan respon yang sesuai dengan yang diinginkan (*desirability*). *Desirability* menyatakan besarnya nilai yang sesuai dengan yang dikehendaki, rendahnya *desirability* dikarenakan goal dari setiap parameter saling bertentangan, sebaliknya tingginya *desirability* karena goal dari setiap parameter saling mendukung. Formula optimum ditentukan berdasarkan *goal* dan bobot dari masing-masing parameter. Nilai dan bobot parameter optimum tablet bukal mukoadesif piroksikam dapat dilihat pada table 12.

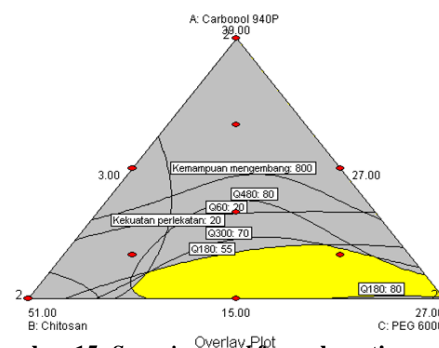
Superimposed yang diperoleh menunjukkan daerah yang berwarna kuning yang memberikan respon optimum. Daerah tersebut memberikan satu prediksi formula tablet

bukal piroksikam optimum dengan nilai *desirability* sebesar 0,871.

Berdasarkan hasil *desirability* yang ditunjukkan pada gambar 24, komposisi formula optimum yang diperoleh adalah faktor karbopol 940P aras sedang (18,58 mg), kitosan aras sedang (36,44 mg), dan PEG 6000 aras sedang (13,98 mg), dengan *desirability* sebesar 0,871.



Gambar 1. Desirability formula optimum tablet tablet bukal mukoadesif piroksikam



Gambar 15. Superimposed formula optimum tablet optimum tablet bukal piroksikam

Nilai *desirability* yang mendekati satu maka semakin tinggi nilai ketepatan optimasi (Nurmiah *et al.*, 2013), sehingga dapat disimpulkan formulasi dengan komposisi formula optimum akan menghasilkan formula tablet bukal piroksikam

sesuai target dan diprediksi menghasilkan nilai indeks pengembangan sebesar 144,15%, kekuatan perlekatan sebesar 25,56 gram, jumlah akumulasi obat yang terdisolusi selama 60 menit (Q_{60}) sebesar 26,41%, 180 menit (Q_{180}) sebesar 58,89%, 300 menit (Q_{300}) sebesar 76,37%, 480 menit (Q_{480}) sebesar 93,46%.

SIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa, kombinasi polimer kitosan, karbopol 940P, dan penghancur PEG 6000 sangat berpengaruh terhadap sifat fisik tablet bukal piroksikam seperti kemampuan mengembang, kekuatan dan lama perlekatan, dimana kemampuan mengembang akan meningkat seiring meningkatnya

kitosan, dan kekuatan perlekatan akan meningkat seiring meningkatnya karbopol 940P. Kombinasi polimer kitosan, karbopol 940P, dan penghancur PEG 6000 berpengaruh terhadap pelepasan obat secara *in vitro*, dimana PEG 6000 yang paling berpengaruh terhadap pelepasan obat, dengan peningkatan jumlah PEG 6000 akan meningkat pula jumlah obat yang dilepaskan. Hasil pelepasan obat secara *in vitro* yang paling besar yaitu 95,43% pada run 12. Jumlah perbandingan polimer pada formula optimum yaitu karbopol 940P sebesar 18,58 mg (12,38%), kitosan 36,44 mg (24,29%), dan PEG 6000 13,98 mg (9,32%).

DAFTAR PUSTAKA

- Allen Jr, L., & Luner, P. (2009). Magnesium Stearate. In R. Rowe, P. Sheskey, & M. Quinn (Eds.), *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (pp. 404-407). Washington DC: The Pharmaceutical Press and The American Pharmacist Association.
- DepkesRI. (2015). *Farmakope Indonesia Edisi V*. Jakarta, Indonesia: Kementerian Kesehatan RI. Direktorat Jenderal Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan.
- Draganoiu, E., Rajabi-Siahboomi, A., & Tiwari, S. (2009). Carbomer. In R. Rowe, P. Sheskey, & M. Quinn (Eds.), *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (pp. 110-114). Washington DC: The Pharmaceutical Press and The American Association.
- Furtado, S., Bharat, S., Basavaraj, B., Abraham, S., Deveswaran, R., & Madhavan, V. (2010). Development of Kitosan Based Bioadhesive Bilayered Patches of Metoprolol Tartrate . *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research* , 4 (3), 198-202.
- Hassan, N., Khar, R., Ali, M., & Ali, J. (2009). Development and Evaluation of Buccal Bioadhesive Tablet of an Anti-emetic Agent Ondansetron. *AAPS Pharm Sci Tech* , 10, 1085-1092.
- John, A., Sathesh, B., Divakar, G., Jangid, M., & Purohit, K. (2010). Development and evaluation of buccoadhesive drug delivery system for atorvastatin calcium. *Journal of Current Pharm. Res.* , 01, 31-38.
- Nurmiah S, Syarief R, Sukarno, Peranginangin R, Nurtama B. 2013. Application of Response Surface Methodology in The Optimization of Process Conditions of Alkali Treated Cottonii (ATC) Processing. *JPB Kelautan dan Perikanan*. 8(1):9-22.
- Siregar, C., & Wikarsa, S. (2010). *Teknologi Farmasi Sediaan Tablet Dasar-Dasar Praktis, Cetakan 2*. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Thombre, S., & Gaikwad, S. (2013). Design and Development of Mucoadhesive Buccal Delivery for Pantoprazole with Stability Enhancement in Human Saliva. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. Academic Sciences.* , 5 (2), 122-127.
- Umar, S., Ningsih, W., & Meliana, M. (2014). Formulasi Granul Mukoadhesif Ketoprofen Menggunakan Polimer Kitosan. *Jurnal Sains Farmasi & Klinis* , 1 (1), 48-53.
- Yanuar, R., Saifullah, T., & Kuncahyo, I. (2015). Optimasi Formulasi Tablet Sustained-Release Nifedipin Kombinasi Natrium Alginat dan HPMC K15M Sebagai Matriks Mukoadhesif Secara Simplex Lattice Design. *Majalah Farmaseutik* , 11 (3), 353-361