



Optimasi Tablet Levofloksasin yang Mengandung Bahan Pengikat PVP K-30 dan Disintegran Vivasol

(*Optimization of levofloxacin tablet containing PVP K-30 and Vivasol*)

Dina Ayu Fatmawati¹, Bambang Widjaja², & Dwi Setyawan^{1*}

¹Departemen Farmasetika Fakultas Farmasi Universitas Airlangga

²Departemen Farmasetika, Prodi Farmasi Universitas Hang Tuah Surabaya

Keywords:

levofloxacin; PVP K-30; vivasol; wet granulation; factorial design.

ABSTRACT: The aim of this research was to get optimal formula of levofloxacin tablet prepared with variation of PVP K-30 as binder and vivasol as disintegrant. The making of levofloxacin tablets was done by wet granulation. Tablet was prepared with various levels of PVP K-30 and disintegrant vivasol, compressed using a hydraulic press with 12 mm punch diameter, for 3 seconds. Physical quality (hardness, friability, and disintegration time) and dissolution rate of tablet was evaluated. The optimization of the formula was done by factorial design of 22 factorial experiments with 2 factors (PVP K-30 and vivasol) and 2 levels (2% and 4%). Optimization results showed that elevated levels of PVP K-30 increased tablet hardness, reduced friability of tablet, decreased disintegrating time, and increased dissolution rate of levofloxacin tablets. Meanwhile, elevated levels of vivasol increased the hardness of tablets, decreased the disintegrating time of tablets, decreased the dissolution rate of levofloxacin tablets, but did not affect the friability of tablets. In conclusion, the optimal tablet that meet the specifications of physical quality (hardness, friability, and disintegrating time) and dissolution rate was made by 2.4 to 3.7% of PVP K-30 and 2.0 to 3.2% vivasol as shown in the feasible area of design space.

Kata Kunci:

levofloksasin; PVP K-30; vivasol; granulasi basah; desain faktorial.

ABSTRAK: Penelitian ini bertujuan mendapatkan formula yang optimal tablet levofloksasin yang dibuat dengan variasi PVP K-30 sebagai pengikat dan vivasol sebagai disintegran. Metode pembuatan tablet levofloksasin dilakukan secara granulasi basah. Formula tablet dibuat dengan variasi PVP K-30 dan disintegran vivasol, dikempa menggunakan alat hidrolik press dengan puch diameter 12 mm, selama 3 detik. Evaluasi mutu fisik (kekerasan, kerapuhan, dan waktu hancur) dan laju disolusi tablet. Optimasi formula dilakukan dengan desain faktorial 22 yaitu eksperimen faktorial dengan 2 faktor (PVP K-30 dan vivasol) dan 2 level (2% dan 4%). Hasil optimasi menunjukkan bahwa peningkatan kadar PVP K-30 meningkatkan kekerasan tablet, menurunkan kerapuhan tablet, dan menurunkan waktu hancur tablet, serta meningkatkan laju disolusi dari tablet levofloksasin. Peningkatan kadar vivasol meningkatkan kekerasan tablet, tidak mempengaruhi kerapuhan tablet, dan menurunkan waktu hancur tablet, serta menurunkan laju disolusi tablet levofloksasin. Kesimpulan penelitian ini menunjukkan bahwa tablet yang optimal serta memenuhi spesifikasi dari mutu fisik (kekerasan, kerapuhan, dan waktu hancur) dan laju disolusi ditunjukkan pada daerah feasible dari design space yaitu kadar PVP K-30 antara 2,4 sampai 3,7 % dan kadar vivasol 2,0 sampai 3,2%.

Access this article

DOI: [10.29208/jsfk.2017.4.1.155](https://doi.org/10.29208/jsfk.2017.4.1.155)



PENDAHULUAN

Antibiotik adalah salah satu obat yang paling sering diresepkan pada pengobatan modern yang dapat menyembuhkan penyakit dengan membunuh atau menghambat bakteri [1]. Levofloksasin adalah enantiomer (−)-(S)- murni dari bentuk rasematis obat ofloksasin

yang diperkenalkan pada tahun 1997 [2]. Levofloksasin merupakan generasi ketiga dari golongan kuinolon baru dengan penambahan atom fluor pada cincin kuinolon. Perubahan struktur ini meningkatkan daya antibakterinya, memperlebar spektrum antibakteri, memperbaiki penyerapannya di saluran cerna, serta memperpanjang masa kerja obat [3].

*Corresponding Author: Dwi Setyawan

Departemen Farmasetika Fakultas Farmasi Universitas Airlangga
Email: dwisetyawan-90@ff.unair.ac.id
Telp: 031-5033710, Fax: 031-5020514

Article History:

Received: 24 Jun 2017
Accepted: 18 Nov 2017
Published: 30 Nov 2017

Studi praformulasi yaitu kompatibilitas, levofloksasin bersifat brittle fracture sehingga dapat menimbulkan permasalahan pada proses manufakturnya. Levofloksasin dengan sifat bahan brittle fracture atau mudah rapuh ini maka pada formulasi sediaan tablet ditambahkan bahan pengikat dan disintegran sehingga dapat memperbaiki mutu fisik dan laju disolusinya. Sediaan tablet merupakan sediaan yang paling banyak diproduksi dan juga banyak mengalami perkembangan dalam formulasinya. Beberapa keuntungan sediaan tablet diantaranya adalah sediaan lebih kompak, biaya pembuatannya lebih sederhana, dosisnya tepat, mudah pengemasannya, sehingga penggunaannya lebih praktis jika dibandingkan sediaan yang lain [4].

Sediaan tablet pada umumnya terdiri dari bahan aktif, pengisi, pengikat, disintegran, lubrikan, dan glidan. Bahan pengikat adalah bahan yang ditambahkan pada formulasi untuk pembentukan massa yang kompak selama tabletasi. Pengikat diharapkan mampu memberikan kekuatan fisik yang cukup pada tablet dan mempertahankan bentuk sediaan tablet [5]. Polivinilpirolidon (PVP) merupakan bahan pengikat sintetik yang banyak digunakan untuk pembuatan tablet. PVP sebagai bahan pengikat granulasi basah digunakan pada konsentrasi 0,5-5% [6]. Disintegran adalah bahan yang ditambahkan selama formulasi untuk mempermudah pecahnya atau hancurnya tablet saat kontak dengan cairan didalam lambung [7]. Disintegran yang umum digunakan adalah croscarmellose sodium (vivasol). Konsentrasi croscarmellose sodium biasa digunakan sampai konsentrasi 5% [6].

Pada penelitian ini akan dilakukan optimasi formula tablet levofloksasin dengan pengikat PVP K-30 dan disintegran Vivasol terhadap mutu fisik dan laju disolusi tablet levofloksasin yang dibuat dengan metode granulasi basah, yang meliputi kekerasan, kerapuhan, waktu hancur, dan laju disolusi. Optimasi formula dilakukan dengan desain faktorial 2^2 yaitu eksperimen faktorial dengan 2 faktor (PVP K-30 dan Vivasol) dan 2 level (2% dan 4%).

Tabel 1. Rancangan formula tablet levofloksasin

No	Nama Bahan	F1	F2	F3	F4
1	Levofloksasin	500 mg	500 mg	500 mg	500 mg
2	Avicel PH 101	60 mg	60 mg	60 mg	60 mg
3	Amilum jagung	40 mg	40 mg	40 mg	40 mg
4	PVP K-30	2 %	2 %	4 %	4 %
5	Vivasol	2 %	4 %	2 %	4 %
6	Magnesium stearat	1 %	1 %	1 %	1 %
7	Talc	0,75 %	0,75 %	0,75 %	0,75 %

METODE PENELITIAN

Bahan

Levofloksasin (Shanghai Terppon Chemical Co., LTD Cina), Avicel PH 101 (FMC Co, USA), PVP K-30 (Sigma Aldrich. Co.USA), Vivasol (Hefei Prote Chemical Co., Ltd) Anhui, China, amilum jagung, talk serta magnesium stearat dengan derajat farmasi diperoleh dari industri Novapharin, Gresik, Indonesia.

Desain Formula

Penelitian eksperimen ini menggunakan Factorial Design 2². Formulasi tablet levofloksasin dibuat dengan kandungan 500 mg levofloksasin per tablet dengan perbedaan kadar pengikat dan disintegran dapat dilihat pada [Tabel 1](#).

Pembuatan Tablet

Levofloksasin, Avicel PH 101, amilum jagung, dan ½ bagian vivasol dicampur sampai homogen kemudian ditambahkan larutan PVP K-30 sampai terbentuk masa granul. Setelah terbentuk masa granul kemudian diayak dengan ayakan no. mesh 12 dan dikeringkan pada suhu 50-60 °C selama 12 jam, kemudian dilakukan pengecilan ukuran granul menggunakan ayakan no. mesh 20. Setelah dilakukan evaluasi granul, granul dicampurkan dengan magnesium stearat, talk, dan ½ bagian vivasol selama 3 menit.

Evaluasi Tablet

Pemeriksaan kekerasan tablet dilakukan dengan alat Erweka TBH 220 Hardness Tester. Uji Kekerasan dilakukan terhadap 5 tablet. Pemeriksaan kerapuhan tablet dilakukan dengan alat Erweka TAP 31914 Friability Tester. Ditimbang 10 tablet dan diputar dengan kecepatan 25 rpm selama 4 menit. Kehilangan bobot tablet dihitung dalam persentase. Pemeriksaan waktu hancur tablet dilakukan

Tabel 2. Hasil pemeriksaan mutu fisik levofloksasin

No	Pemeriksaan	F1	F2	F3	F4
1	Kekerasan (kP)	$5,69 \pm 1,29$	$5,36 \pm 0,81$	$8,38 \pm 0,52$	$17,47 \pm 0,03$
2	Kerapuhan (%)	$1,04 \pm 0,19$	$1,11 \pm 0,28$	$0,84 \pm 0,29$	$0,78 \pm 0,12$
3	Waktu Hancur (menit)	$8,27 \pm 1,77$	$8,14 \pm 0,42$	$7,78 \pm 1,86$	$6,90 \pm 2,56$

dengan menggunakan alat Erweka Disintegrator tipe ZT 501 dengan media 900 ml air suling dengan suhu $37 \pm 2^\circ\text{C}$.

Laju Disolusi

Uji disolusi dilakukan dengan menggunakan pengaduk bentuk keranjang (basket) dengan kecepatan 100 rpm. Media disolusi yang digunakan adalah larutan HCl 0,1 N sebanyak 900 ml pada suhu $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ [8]. Sampel (5,0 ml) diambil setiap interval waktu 10, 20, 30, dan 45 menit kemudian disaring dengan kertas saring 0,45 μm . Setiap pengambilan cuplikan dilakukan penggantian media disolusi larutan HCl 0,1 N sejumlah volume sampel yang diambil. Setelah itu, masing-masing cuplikan diamati absorbannya pada spektrofotometer UV-Vis (Varian, Cary 80, USA) pada panjang gelombang maksimum levofloksasin 294,98 nm. Kadar levofloksasin yang terlarut tiap interval waktu dapat diperoleh dengan memasukkan data absorban sampel ke persamaan kurva baku yang telah dibuat.

HASIL DAN DISKUSI

Pemeriksaan mutu fisik yang dilakukan meliputi kekerasan, kerapuhan dan waktu hancur tablet tersaji dalam [Tabel 2](#) dan [Tabel 3](#). Sedangkan profil disolusi tersaji dalam [Gambar 1](#).

Pemeriksaan keseragaman kadar tablet levofloksasin mengacu pada persyaratan yang ditetapkan yaitu tablet

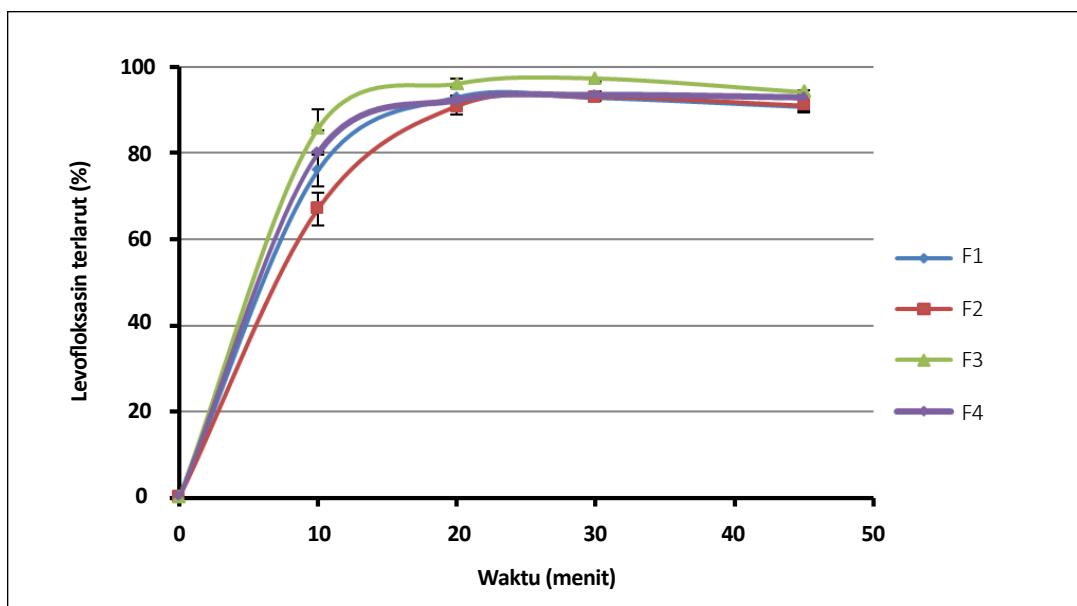
mengandung tidak kurang dari 90% dan tidak lebih dari 110% dari kadar $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{O}_4$ yang tertera pada etiket [9]. Hasil pemeriksaan keseragaman kadar levofloksasin dalam keempat formula tablet levofloksasin menunjukkan bahwa keempat formula memenuhi spesifikasi. Setelah didapatkan data dari uji kekerasan, kerapuhan, waktu hancur dan disolusi, dilakukan analisa data secara statistik menggunakan metode one way anova dan penentuan formula optimal dengan software Minitab 17. Penggunaan software Minitab 17 dilakukan analisa berupa grafik pareto chart, main effect chart dan contour plot yang menunjukkan pengaruh PVP K-30 sebagai pengikat dan vivasol sebagai disintegran pada tiap formula terhadap kekerasan, kerapuhan, waktu hancur dan laju disolusi tablet levofloksasin.

Pareto chart dan contour plot terhadap mutu fisik (kekerasan, kerapuhan dan waktu hancur) dan laju disolusi tablet levofloksasin tersaji dalam [Gambar 2](#) dan [Gambar 3](#). Main effects plot pengaruh PVP K-30 dan Vivasol terhadap mutu fisik (kekerasan, kerapuhan dan waktu hancur) dan laju disolusi tablet levofloksasin tersaji dalam [Gambar 4](#).

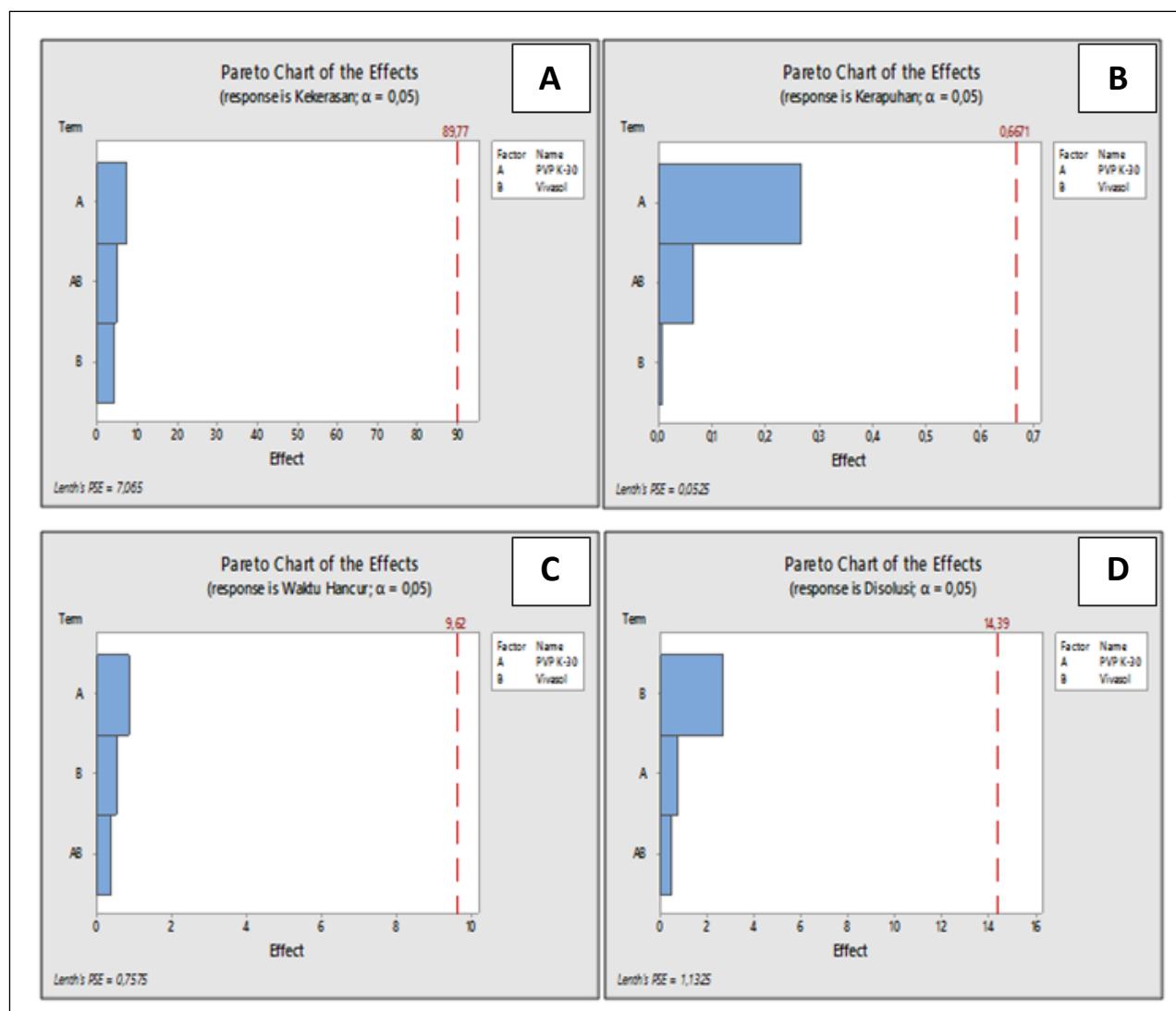
Pareto chart berguna untuk menentukan faktor-faktor yang berpengaruh pada mutu fisik dan laju disolusi akibat variasi pengikat PVP K-30 dan disintegran vivasol. Gambar 2 menunjukkan bahwa PVP K-30 berpengaruh terhadap kekerasan, kerapuhan dan waktu hancur. Laju disolusi tablet levofloksasin sangat dipengaruhi adanya

Tabel 3. Levofloksasin terlarut (%) dalam Media HCl 0,1 N

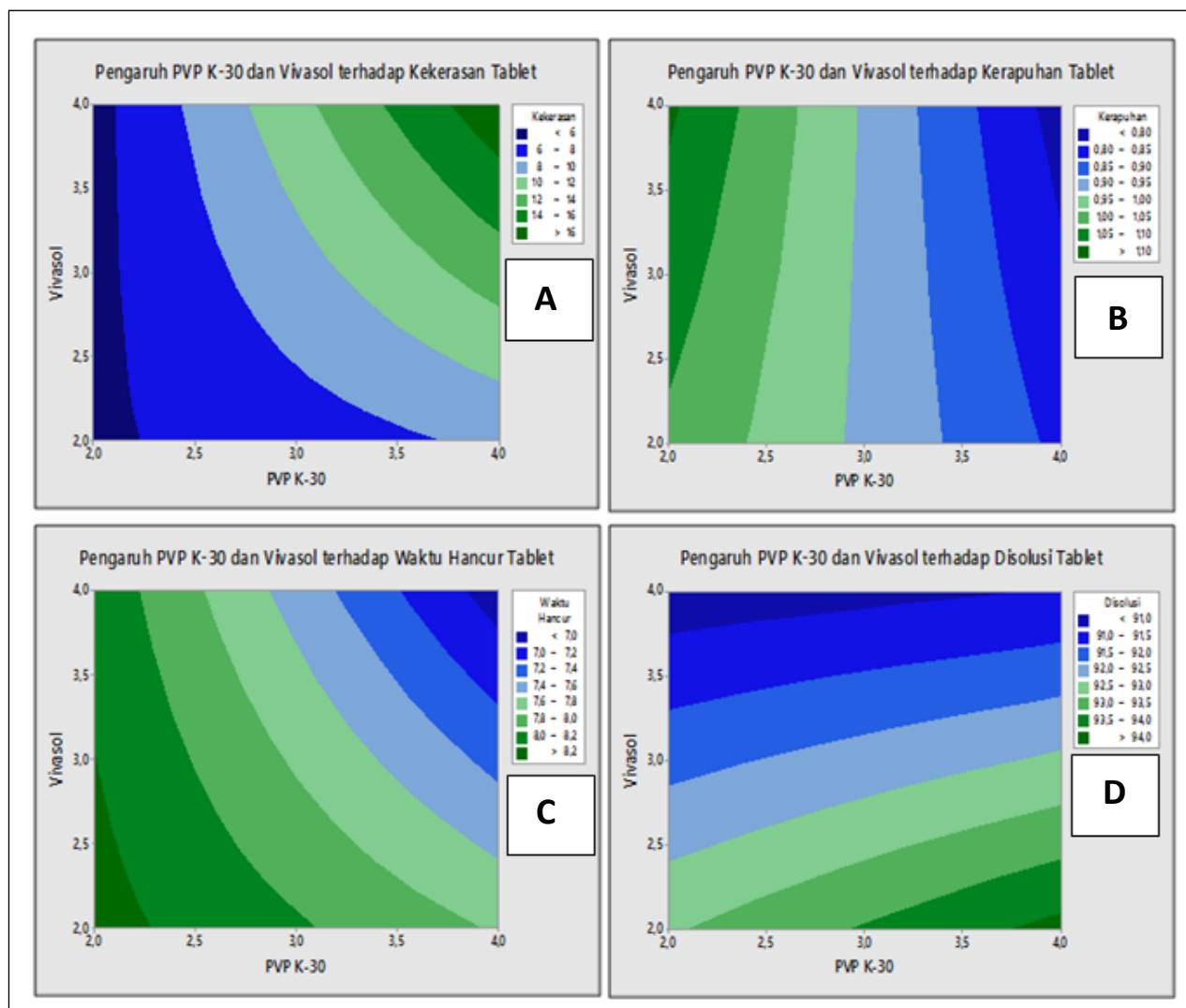
Waktu (menit)	Levofloksasin Terlarut (%)			
	F1	F2	F3	F4
0	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0
10	$75,96 \pm 3,69$	$67,05 \pm 3,81$	$85,66 \pm 4,44$	$79,92 \pm 0,40$
20	$92,89 \pm 0,40$	$90,90 \pm 2,01$	$96,08 \pm 1,13$	$92,32 \pm 0,79$
30	$92,80 \pm 0,22$	$93,03 \pm 0,91$	$97,31 \pm 0,29$	$93,47 \pm 0,79$
45	$90,72 \pm 1,31$	$91,02 \pm 1,16$	$94,15 \pm 0,31$	$92,94 \pm 0,58$



Gambar 1. Profil disolusi levofloksasin dalam media HCl 0,1 N.



Gambar 2. Pareto chart terhadap (A) kekerasan tablet, (B) kerapuhan tablet, (C) waktu hancur tablet dan (D) levofloksasin terlarut (%).



Gambar 3. Contour plot terhadap (A) kekerasan tablet, (B) kerapuhan tablet, (C) waktu hancur tablet dan (D) levofloksasin terlarut (%).

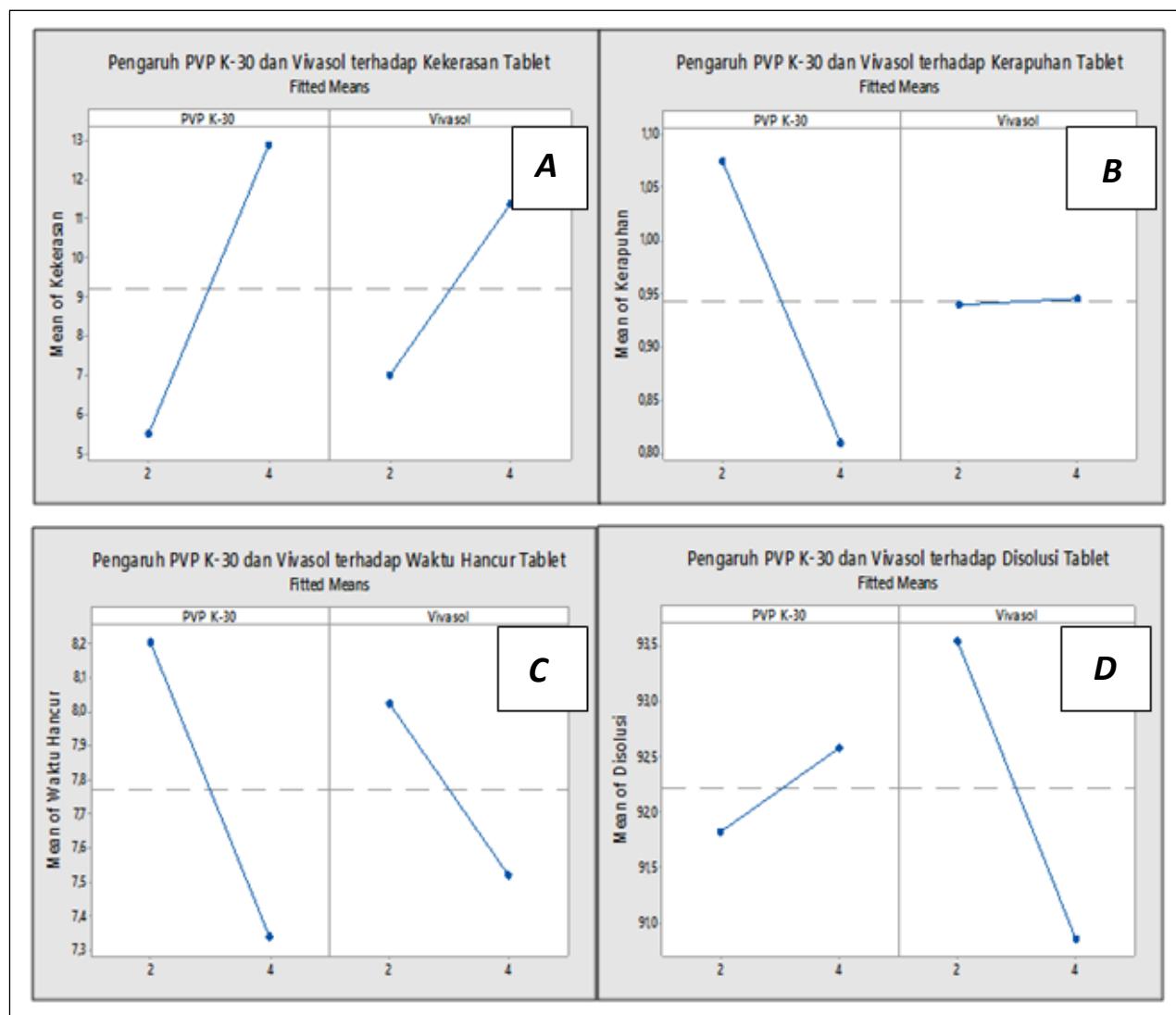
disintegrant vivasol.

Contour plot menunjukkan nilai kekerasan, kerapuhan, waktu hancur dan laju disolusi dengan degradasi warna hijau ke biru. Warna-warna tersebut menunjukkan nilai parameter yang dihasilkan dengan adanya perubahan komposisi pengikat PVP K-30 maupun disintegrant vivasol. Kadar PVP K-30 4% dan disintegrant vivasol 4 % memberikan kekerasan tablet levofloksasin > 16 kgf, sedangkan kadar PVP K-30 2% dan vivasol 2 % nilai kekerasan < 6 kgf.

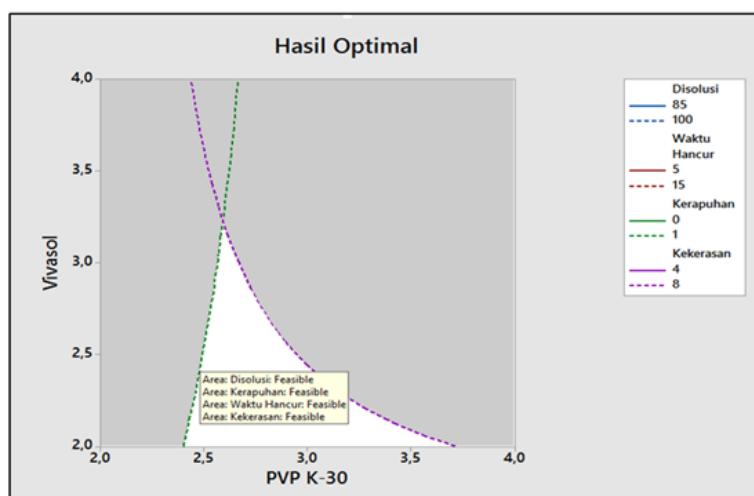
Hasil dari main effects plot menunjukkan peningkatan kadar PVP K-30 sebagai pengikat dari 2% menjadi 4% meningkatkan kekerasan tablet, menurunkan kerapuhan tablet, dan menurunkan waktu hancur tablet, serta meningkatkan % terlarut dari tablet levofloksasin. Sedangkan peningkatan kadar Vivasol sebagai disintegrant dari 2% menjadi 4% meningkatkan kekerasan tablet, tidak

mempengaruhi kerapuhan tablet, dan menurunkan waktu hancur tablet, serta menurunkan % terlarut dari tablet levofloksasin. PVP K-30 bertujuan membentuk tablet yang kompak dengan terbentuknya ikatan antar granul ketika proses kompaksi tablet sehingga meningkatkan kekerasan tablet [4]. Tablet yang kompak akan meminimalkan kerapuhan sehingga kerapuhan tablet menurun. Vivasol menurunkan waktu hancur tablet dimana tablet lebih cepat hancur karena vivasol akan menarik air dalam tablet, mengembang dan menyebabkan tabletnya pecah menjadi bagian-bagian kecil. Terbentuknya gel yang kental pada penggunaan vivasol konsentrasi tinggi dapat menunda disolusi akibat obat harus berdifusi melalui lapisan gel sehingga % terlarut tablet levofloksasin menurun [10].

Setelah didapatkan grafik contourplot, kemudian dilakukan overlay contour plot dan dapat diketahui formula optimalnya. Berdasarkan design space yang



Gambar 4. Main Effects Plot terhadap (A) kekerasan tablet, (B) kerapuhan tablet, (C) waktu hancur tablet dan (D) levofloksasin terlarut (%).



Gambar 5. Design Space dari kekerasan, kerapuhan, waktu hancur dan levofloksasin terlarut (%).

diperoleh ([Gambar 5](#)), dapat dilihat jika penggunaan PVP K-30 dengan kadar 2,4% sampai 3,7% sebagai pengikat dan vivasol dengan kadar 2,0% sampai 3,2% sebagai disintegran akan menghasilkan tablet levofloksasin yang memenuhi spesifikasi kekerasan 4-8 kP, kerapuhan <1%, waktu hancur < 15 menit dan % levofloksasin terlarut >80% kadar yang tertera dietket terlarut dalam 45 menit.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan, pengikat PVP K-30 dan disintegran vivasol memberikan pengaruh pada mutu fisik (keras, kerapuhan, dan waktu hancur) dan laju disolusi tablet levofloksasin. Hasil dari analisis menunjukkan bahwa PVP K-30 meningkatkan kekerasan tablet, menurunkan kerapuhan tablet, dan menurunkan

waktu hancur tablet, serta meningkatkan % terlarut dari tablet levofloksasin. Vivasol meningkatkan kekerasan tablet, tidak mempengaruhi kerapuhan tablet, dan menurunkan waktu hancur tablet, serta menurunkan % terlarut dari tablet levofloksasin. Kadar PVP K-30 dan vivasol pada daerah feasible dari design space yaitu kadar PVP K-30 antara 2,4 sampai 3,7 % dan kadar vivasol 2,0 sampai 3,2% menghasilkan tablet dengan mutu fisik (keras, kerapuhan, dan waktu hancur) dan laju disolusi yang optimal

UCAPAN TERIMA KASIH

Terimakasih kepada PT. Novapharin yang telah memberikan bahan penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] Bano, R., Gauhar, S., Naqvi, S. B. S., & Mahmood, S. (2011). Pharmaceutical evaluation of different brands of levofloxacin tablets (250 mg) available in local market of Karachi (Pakistan). *Int. J. Curr. Pharm. Res.*, 3(1), 15–22.
- [2] Kassab, N. M., Amaral, M. S. D., Singh, A. K., & Santoro, M. I. R. M. (2010). Development and validation of UV spectrophotometric method for determination of levofloxacin in pharmaceutical dosage forms. *Química Nova*, 33(4), 968–971.
- [3] Lachman, L., Lieberman, H. A., & Kanig, J. L. (1994). Teori dan praktik farmasi industri. Edisi III., diterjemahkan oleh Siti Suyatmi, 150(161), 658.
- [4] Sofyan, M., Alvarino, A., & Erkadius, E. (2014). Perbandingan Levofloxacin dengan Ciprofloxacin Peroral dalam Menurunkan Leukosituria Sebagai Profilaksis Isk pada Kateterisasi di RSUP. Dr. M. Djamil Padang. *Jurnal Kesehatan Andalas*, 3(1), 68–72.
- [5] Nagar, P., Singh, K., Chauhan, I., Verma, M., Yasir, M., Khan, A., & Gupta, N. (2011). Orally disintegrating tablets: formulation, preparation techniques and evaluation. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 1(4), 35–45.

- [6] Rowe, R. C., Sheskey, P. J., & Quinn, M. E. (2009). *Handbook of Pharmaceutical Excipients* 6th edition. Pharmaceutical Press. London, England.
- [7] Adeyeye, M. C., & Brittain, H. G. (2008). *Preformulation solid dosage form development*. Informa Healthcare USA.
- [8] Thakkar, V. T., Shah, P. A., Soni, T. G., Parmar, M. Y., Gohel, M. C., & Gandhi, T. R. (2009). Goodness-of-fit model-dependent approach for release kinetics of levofloxacin hemihydrates floating tablet. *Dissolution Technologies*, 16(1), 35–39.
- [9] USP, U. P. (2011). 34, NF 29. In *The United States pharmacopeia and the National formulary*. The United States Pharmacopeial Convention, Rockville, MD (p. 20852).
- [10] Desai, P. M., Er, P.X. H., Liew, C.V., & Heng, P.W.S. (2014). Functionality of disintegrants and their mixtures in enabling fast disintegration of tablets by a quality by design approach. *AAPS PharmSciTech*, 15(5), 1093–1104.



Copyright © 2017 The author(s). You are free to share (copy and redistribute the material in any medium or format) and adapt (remix, transform, and build upon the material for any purpose, even commercially) under the following terms: Attribution — You must give appropriate credit, provide a link to the license, and indicate if changes were made. You may do so in any reasonable manner, but not in any way that suggests the licensor endorses you or your use; ShareAlike — If you remix, transform, or build upon the material, you must distribute your contributions under the same license as the original (<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>)