



Febuxostat Tablets Comparative Dissolution with Variation of Hydroxypropyl Cellulose and Croscarmellose Sodium

Luthfi F. Hambali¹, Sundani N. Suwandhi¹, Satrialdi¹

¹Magister Farmasi Industri, Sekolah Farmasi, Institut Teknologi Bandung, Bandung, Indonesia

Submitted 07 June 2023; Revised 03 July 2023; Accepted 14 July 2023; Published 07 June 2024

*Corresponding author: luthfifathinah@gmail.com

Abstract

Febuxostat is a 2-arylthiazole derivative anti-gout works by lowering serum uric acid levels by selectively inhibiting xanthine oxidase (XO). Febuxostat has better efficacy and safety than Allopurinol. Febuxostat remains promising drug to be developed, there are currently 1 competitor for generic drugs in Indonesian market based on Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM) data. Comparative dissolution is an in vitro test to prove similarity of copy drug compared to innovator. As one of the requirements for drug registration, a copying drug stated similar if the results of F2 calculation are > 50%. Test was carried out at 3 pH, (1.2; 4.5; and 6.8). The aim of this study was to find combination of HPC and CCS, to produce a product that complied comparative dissolution at three pHs. Development of Febuxostat tablet carried out with several concentration of Hydroxypropyl cellulose (HPC) and Croscarmellose sodium (CCS). Experimental design made by full factorial design using Minitab 21. Concentration of HPC optimized at 3 and 5% while CCS at 1 and 4%. Based on the research, concentration of HPC:CCS (3:1) produced a similarity at 3 pHs, similarity value at pH 1,2; 4,5; and 6,8 respectively is 65,62; 74,72; and 80,82.

Keywords: Comparative dissolution test, Croscarmellose sodium (CCS), Febuxostat, Hydroxypropyl cellulose (HPC).

Disolusi Terbanding Tablet Febuxostat dengan Variasi Konsentrasi Hidroksipropil Selulosa dan Natrium Kroskarmelos

Abstrak

Febuxostat merupakan anti asam urat turunan 2-arylthiazole, bekerja menurunkan kadar serum asam urat dengan penghambatan selektif *xanthine oxidase* (XO). Febuxostat memiliki efikasi dan keamanan yang lebih dibandingkan Allopurinol. Febuxostat merupakan obat yang menjanjikan untuk dikembangkan di Indonesia. Berdasarkan data Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM) hingga saat ini terdapat 1 kompetitor obat *copy generic* berlogo yang beredar. Uji disolusi terbanding merupakan pengujian in vitro untuk membuktikan similaritas obat *copy* terhadap produk innovator. Sebagai salah satu syarat registrasi obat, suatu obat *copy* dinyatakan similar terhadap produk innovator bila hasil perhitungan $F2 > 50\%$. Uji dilakukan pada 3 pH (1,2; 4,5; dan 6,8). Tujuan penelitian ini adalah menemukan kombinasi HPS dan NKK yang tepat, untuk menghasilkan produk yang memenuhi uji disolusi terbanding pada ketiga pH. Pada penelitian ini dilakukan pengembangan tablet Febuxostat dengan perbandingan konsentrasi hidroksipropil selulosa (HPS) dan natrium kroskarmelos (NKK). Desain percobaan dibuat dengan desain faktorial penuh menggunakan Minitab 21. Konsentrasi hidroksipropil selulosa dioptimasi pada konsentrasi 3 dan 5% sedangkan natrium kroskarmelos pada 1 dan 4%. Berdasarkan hasil penelitian, konsentrasi HPS:NKK (3:1) menghasilkan uji disolusi terbanding yang similar di ketiga pH, nilai similaritas pada pH 1,2; 4,5; dan 6,8 berturut-turut 65,62; 74,72; dan 80,82.

Kata Kunci: Uji Disolusi Terbanding, Natrium kroskarmelos (NKK), Febuxostat, Hidroksipropil selulosa (HPS)

1. Pendahuluan

Hiperurisemia adalah peningkatan kadar asam urat dalam darah. Dimana batas kadar asam urat dalam darah untuk laki-laki dewasa adalah 4,0 – 8,5 mg/dL dan untuk perempuan dewasa adalah 2,7 – 7,3 mg/dL. Dimana peningkatan ini disebabkan karena adanya peningkatan produksi asam urat, penurunan ekskresinya, dan juga kombinasi dari kedua proses tersebut.¹

Febuxostat merupakan turunan 2-arylthiazole yang bekerja dengan cara menurunkan kadar serum asam urat dengan penghambatan secara selektif pada XO, sebuah enzim yang mengkatalis pembentukan asam urat.¹

Dalam penelitian sebelumnya diketahui bahwa febuxostat memiliki efikasi yang superior dibandingkan allopurinol pada penggunaan dosis lazim, dimana febuxostat 40 mg superior dibandingkan allopurinol 300 mg.³ Berdasarkan literatur lain disebutkan bahwa febuxostat memiliki keamanan yang superior dibandingkan allopurinol pada pasien dengan gangguan kardiovaskular.⁴

Paten Febuxostat dengan nama dagang Uloric® yang dimiliki oleh perusahaan farmasi Teijin Pharma Limited (Teijin Pharma) Jepang habis pada tahun 2019, oleh karena itu produk *copy* febuxostat telah legal untuk dipasarkan.⁵

Berdasarkan data BPOM, sampai saat ini hanya terdapat 1 kompetitor obat generik berlogo yang dipasarkan di Indonesia.⁶ Berdasarkan data ini pengembangan produk *copy* febuxostat dirasa masih memiliki peluang untuk memasuki pasar obat generik di Indonesia.

Dalam pengembangan produk obat *copy*, salah satu persyaratan yang harus dipenuhi adalah similaritas dengan produk inovator, yang dibuktikan baik secara *in vitro* maupun *in vitro*.⁷ Febuxostat merupakan jenis obat yang perlu untuk dilakukan uji secara *in vivo* (uji bioekivalensi), untuk itu pengujian secara *in vitro* yaitu dengan uji disolusi terbanding dilakukan sebagai uji pendahuluan sebelum dilakukan pengujian *in vivo*. Secara *in vitro* suatu obat *copy* dinyatakan similar terhadap produk inovator bila hasil perhitungan F2 pada uji disolusi terbanding > 50%.⁷

Uji disolusi terbanding dilakukan pada 3 media yaitu media yaitu larutan HCl pH 1,2, larutan buffer aserar pH 4,5, dan buffer fosfat pH 6,8. Waktu pengambilan sampel yang dianjurkan adalah 10,15,20,30,45, dan 60 menit. Menggunakan minimal 12 unit dosis.⁷

Febuxostat tergolong kedalam Biopharmaceutical classification system (BCS) kelas 2, yang memiliki kelarutan rendah dan permeabilitas tinggi.⁸ Kelarutan febuxostat pada pH 1,2 adalah 0,103 mg/ml, pada pH 4,5 adalah 0,065 mg/ml, dan pada pH 6,8 adalah 0,109 mg/ml.⁹

Dalam formulasi sediaan tablet komposisi yang kritikal dalam mempengaruhi pelepasan obat dari sediaan adalah zat pengikat dan zat penghancur.¹⁰ Perbandingan komposisi yang tepat antara kedua zat tersebut merupakan salah satu faktor tercapainya disolusi obat yang diinginkan.

HPS merupakan eter selulosa dimana gugus hidroksil pada selulosa telah mengalami hidroksipropilasi, HPS dengan bobot molekul rendah luas digunakan sebagai pengikat. HPS merupakan pengikat yang superior dan juga dapat menghasilkan kompaktibilitas yang baik pada serbuk atau granul.¹¹

NKK merupakan polimer rantai silang dari natrium karboksimetil selulosa. Zat ini digunakan sebagai super disintegrant. Penggunaan NKK memberikan karakteristik disolusi dan disintegrasi pada sediaan tablet.¹²

Berdasarkan studi literatur belum terdapat publikasi ilmiah yang membahas pengembangan tablet febuxostat lepas cepat dengan kombinasi pengikat HPS dan penghancur NKK. Oleh karena itu tujuan dari penelitian ini adalah memformulasikan tablet febuxostat dengan berbagai perbandingan HPS dan NKK sehingga dapat menghasilkan sediaan yang similar di 3 pH pada uji disolusi terbanding, yang merupakan salah satu syarat registrasi obat *copy*.

2. Metode

2.1. Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah Timbangan bahan (*Mettler Toledo BBA236-4B60N, Switzerland*), *Integrated granulation line* (GEA, Inggris), Mesin cetak

JCMCO (*Rotary Press JC-RT-16H, China*), *Powder Flow tester (Pharma Test PTG-S4, Jerman)*, Timbangan analitik (*Mettler Toledo ML 304 T, Switzerland*), *Moisture Balance (Sartorius MA 160-1)*, *Disintegration tester (Pharmatest PTZ Auto 2EZ, Jerman)*, *Density tester (Pharmatest, Jerman)*, *Hardness tester (Erweka TBH 325TD, Jerman)*, *Friability tester (Pharmatest PTF 3DR, Jerman)*, *Dissolution Tester (Hanson Autoplus Vision Elite 8, USA)*, Spektrofotometer (*Shimadzu UV-1700, Jepang*).

2.2. Materials

Bahan yang digunakan pada penelitian ini adalah Febuxostat (*Jiangxi synergy, China*), *Lactose (Meggle, Jerman)*, *Hydroxypropyl cellulose (Ashlan, USA)*, *Croscarmellose sodium (DFE Pharma, Jerman)*, *Microcrystalline cellulose (Mingthai, China)*, *Acidum silicicum colloidal (Wecker, Jerman)*, *Magnesium stearate (Peter greven, Jerman)*, *Opadry (Colorcon, USA)*

2.3. Metode

2.3.1. Pembuatan desain percobaan

Desain percobaan dibuat menggunakan metode desain faktorial penuh dengan aplikasi Minitab 21.

Konsentrasi HPS dioptimasi pada 3 dan 5% sedangkan konsentrasi NKK dioptimasi pada konsentrasi 1 dan 4%. Desain percobaan menjadi 2 level dan 2 faktor (2^2) dan menghasilkan 4 percobaan/formula uji.

2.3.2. Pembuatan tablet febuxostat dengan metode granulasi basah

Pembuatan tablet dilakukan dengan

metode granulasi basah. Fasa dalam yaitu zat aktif, laktosa, dan NKK di campur kering selama 5 menit, kemudian dilakukan penambahan larutan pengikat berubah campuran HPS dan air sebanyak 300 ml, dan dilanjutkan proses granulasi selama 3 menit. Granul kemudian dikeringkan menggunakan *fluid bed dryer (FBD)* dengan suhu inlet 60°C selama kurang lebih 20 menit hingga mencapai *loss on drying (LOD)* 1-2%. Granul kering lalu dicampurkan dengan bahan fasa luar yaitu *microcrystalline cellulose*, *acidum silicicum colloidal* selama 15 menit, kemudian dicampur dengan magnesium stearate selama 5 menit. Pencetakan dilakukan menggunakan mesin cetak JCMCO *rotary press*, dengan bobot 500 mg dan kekerasan 130N pada semua formula. Formula yang dibuat berdasarkan pada tabel 1 berikut, sesuai dengan desain percobaan yang dibuat menggunakan desain faktorial penuh.

2.3.3. Pengujian karakteristik granul

Pengujian terhadap granul dilakukan sebagai bagian dari pengembangan sediaan tablet. Pengujian granul yang dilakukan adalah:

a. Bobot jenis nyata dan mampat

Dilakukan berdasarkan prosedur penentuan bobot jenis nyata dan bobot jenis mampat pada lampiran 616 *united states pharmacopeia (USP)* dengan menguji 100 gram sampel granul yang dimasukkan ke dalam silinder 250 ml, kemudian dihitung persamaan bobot jenis nyata.

$$\text{Bobot jenis nyata} = \frac{\text{Bobot granul}}{\text{Volume 0}}$$

Tabel 1. Formula Tablet Febuxostat

Bahan	F1	F2	F3	F4
Febuxostat	80 mg	80 mg	80 mg	80 mg
Laktosa	a%	a%	a%	a%
HPS	5%	5%	3%	3%
NKK	4%	1%	1%	4%
<i>Microcrystalline cellulose</i>	x%	x%	x%	x%
<i>Acidum silicicum colloidal</i>	y%	y%	y%	y%
<i>Magnesium stearate</i>	z%	z%	z%	z%
Opadry	w%	w%	w%	w%

volume 0 merupakan volume granul dalam silinder tanpa dilakukan pengetukan. Kemudian bobot jenis mampat dilakukan dengan mengetuk sampel dalam silinder sebanyak $250 + 15$ ketukan per menit, kemudian dihitung menggunakan persamaan di bawah.

$$\text{Bobot jenis mampat} = \frac{\text{Bobot granul}}{\text{Volume } t}$$

volume t merupakan volume granul dalam silinder setelah dilakukan pengetukan.¹³

b. *Hausner ratio*

Hausner ratio dihitung dengan persamaan sebagai berikut:

$$\text{Hausner ratio} = \frac{BJ \text{ mampat}}{BJ \text{ nyata}}$$

c. *Carr's index*

Carr's index dihitung dengan persamaan sebagai berikut :

$$\text{Carr's index} = \frac{BJ \text{ mampat} - BJ \text{ nyata}}{BJ \text{ mampat}} \times 100\%$$

d. Sudut istirahat

Dilakukan berdasarkan prosedur pengujian aliran serbuk pada lampiran 1174 USP menggunakan alat powder flow tester menggunakan sampel sebanyak 50 gram. Granul dijatuhkan menggunakan corong dari ketinggian tertentu kemudian diukur sudut tan θ berdasarkan diameter dan tinggi tumpukan granul yang dijatuhkan.¹³ Tan θ dihitung dengan persamaan:

$$\tan \theta = \frac{\text{Tinggi}}{\text{Jari-jari}}$$

2.3.1. Pengujian terhadap tablet

a. Kekerasan tablet

Uji kekerasan dilakukan sesuai dengan lampiran 1217 USP, dilakukan menggunakan *Hardness tester* (Erweka TBH 325TD), pengujian dilakukan terhadap 10 tablet untuk setiap formula, kemudian dihitung rata-rata dari 10 tablet tersebut.¹³

b. Friabilitas

Uji friabilitas tablet dilakukan sesuai lampiran 1216 USP, dilakukan pada 10 tablet menggunakan alat *Friability tester* (*Pharmatest* PTF 3DR). 10 tablet ditimbang sebelum dilakukan pengujian. Tablet kemudian dimasukkan ke dalam alat dan dilakukan pemutaran alat dengan kecepatan 25 putaran per menit selama 4 menit. 10 tablet kemudian ditimbang kembali setelah pengujian. Dan dihitung % friabilitas menggunakan persamaan:

$$\% \text{Friabilitas} = \frac{\text{bobot awal} - \text{bobot akhir}}{\text{bobot awal}} \times 100$$

c. Pengujian waktu hancur

Uji waktu hancur dilakukan sesuai dengan lampiran 701 USP menggunakan alat *Disintegration tester Pharmatest* PTZ Auto 2EZ.

d. Pembuatan kurva kalibrasi

Larutan stok dibuat dengan melarutkan 10 mg febuxostat dalam 10 ml methanol. Larutan untuk kurva kalibrasi dibuat dengan mengencerkan larutan stok menjadi konsentrasi 0,2; 0,5; 0,8; 1; 5; 10; dan 15 $\mu\text{g/ml}$ dengan metanol.¹⁴

e. Pengujian kadar

Pengujian kadar dilakukan menggunakan 20 tablet yang dihancurkan menjadi serbuk, kemudian serbuk ditimbang hingga setara dengan febuxostat 80 mg. serbuk dilarutkan di dalam metanol, dan dilakukan sonikasi selama 15 menit dan dilakukan sentrifugasi selama 15 menit 5000 ppm (putaran per menit).

Larutan jernih diambil dan diukur menggunakan spektrofotometer (Shimadzu UV-1700) pada Panjang gelombang 315 nm. Perhitungan kadar dilakukan menggunakan kurva kalibrasi.

f. Pengujian keseragaman kandungan

Pengujian keseragaman kandungan dilakukan sesuai lampiran 905 USP, pada 10 tablet, dimana setiap unit tablet dihitung kadarnya satu persatu menggunakan preparasi sampel yang sama dengan pengujian kadar.

g. Pengujian disolusi

Uji disolusi dilakukan terhadap 6 tablet menggunakan *Dissolution Tester* tipe II (*Hanson Autoplus Vision Elite 8*), kecepatan 75 rpm menggunakan 900 ml dapat fosfat pH 6,8 selama 30 menit.¹⁵

h. Uji Disolusi terbanding

Dilakukan sesuai dengan Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 11 Tahun 2022 tentang Tata Laksana Uji Bioekivalensi. Pengujian dilakukan menggunakan Media disolusi (3 larutan dengan pH berbeda yaitu 1,2; 4,5; 6,8), Alat (Tipe 2 50 ppm), Waktu (10,15,20,30,45, dan 60), Jumlah sampel 12. Pengujian dilakukan terhadap produk komparator.

i. Perhitungan Similaritas (F2)

Nilai similaritas atau F2 dihitung menggunakan persamaan:

$$F2 = 50 \log \frac{100}{\sqrt{1 + \frac{\sum_{t=1}^{t=n} [R(t) - T(t)]^2}{n}}}$$

F2 : faktor similaritas

n : jumlah titik sampling

(R) : % rata-rata terlarut pada waktu t untuk produk komparator

(T) : % rata – rata terlarut pada waktu t untuk produk uji

3. Hasil

3.1. Pengujian karakteristik granul

Pengujian karakteristik granul yaitu BJ nyata, BJ mampat, *Hausner ratio*, *Carr's index* seperti tertera pada tabel 2.

3.2. Pengujian fisik dan kimia tablet

Pengujian fisik tablet meliputi kekerasan dan friabilitas (tablet inti) sedangkan

pengujian kimia meliputi kadar, keseragaman kandungan, dan disolusi. Hasil pengujian dari 4 formula seperti pada tabel 3.

3.3. Uji Disolusi terbanding

Hasil pengujian uji disolusi terbanding dari ke-4 formula pada pH 1,2; 4,5; dan 6,8 dapat dilihat pada gambar 1 dan tabel 4.

4. Pembahasan

4.1. Pengujian karakteristik granul

a. Bobot jenis nyata dan Bobot jenis mampat

Pengujian bobot jenis nyata dan bobot jenis mampat, merupakan salah satu pengujian yang dapat menggambarkan kompresibilitas dan sifat alir dari granul.¹⁶ Semakin dekat nilai bobot jenis nyata dan bobot jenis mampat, makan aliran granul menjadi semakin baik.¹⁶ Nilai bobot jenis nyata dan bobot jenis mampat selanjutnya akan digunakan untuk menghitung *Hausner ratio* dan *Carr's index*.

Evaluasi bobot jenis granul dilakukan sebagai rangkaian dalam tahap pengembangan produk tablet. Berdasarkan penelitian Manek, dkk 2012 konsentrasi pengikat dalam formulasi tablet memiliki pengaruh terhadap porositas dan kompresibilitas granul, dimana formula dengan konsentrasi pengikat yang lebih tinggi memiliki kompresibilitas yang lebih baik dan porositas granul yang lebih kecil,¹⁷ dimana porositas granul yang lebih rendah akan memperlambat laju disolusi.

Pada penelitian yang dilakukan oleh Koster, dkk 2023, konsentrasi penghancur juga memiliki pengaruh terhadap ukuran partikel granul, dimana konsentrasi yang semakin tinggi menghasilkan granul dengan ukuran partikel yang lebih kecil,¹⁸ dimana ukuran partikel granul yang semakin kecil akan meningkatkan laju disolusi tablet.¹⁹

Tabel 2. Hasil pengujian karakteristik granul

	F1	F2	F3	F4
BJ nyata	0,673	0,64	0,63	0,65
BJ mampat	0,732	0,70	0,77	0,78
<i>Carr's index</i>	8,06%	8,96%	18,18%	15,74%
<i>Hausner ratio</i>	1,089	1,10	1,22	1,19

Tabel 3. Hasil Pengujian Fisik dan Kimia Tablet

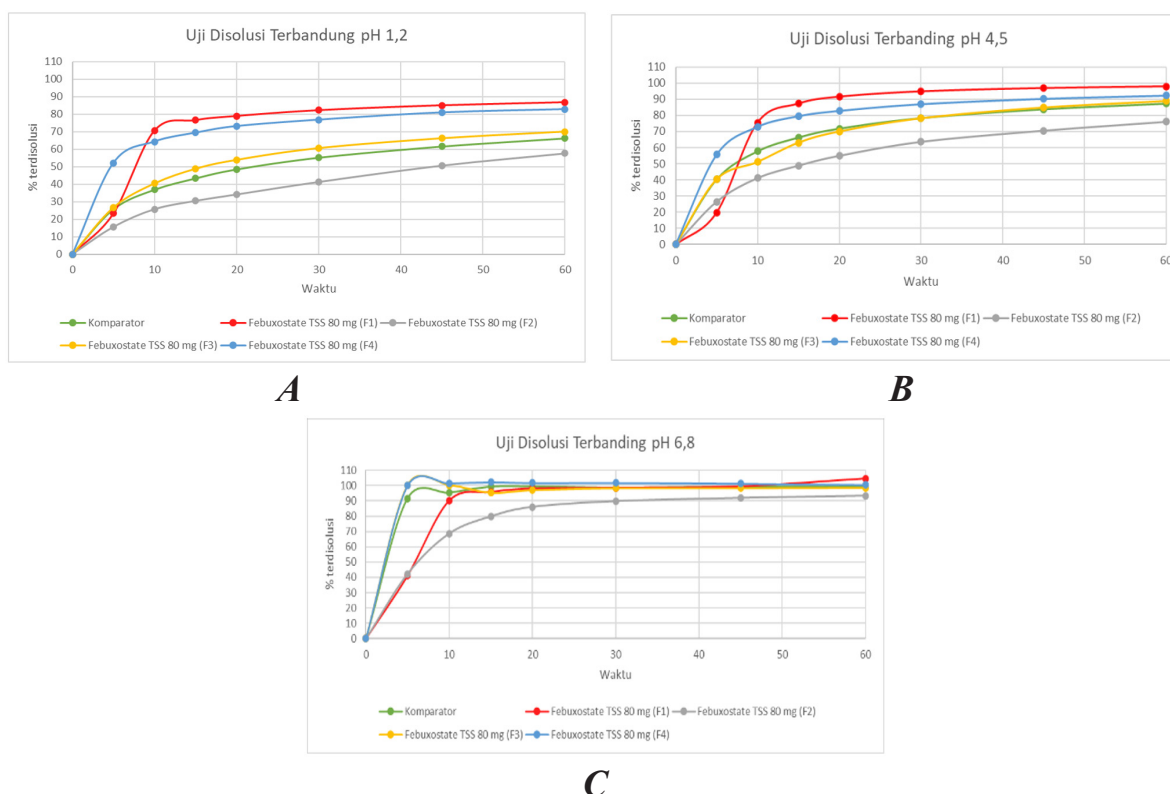
Parameter	Komparator	F1	F2	F3	F4
Bobot tablet	513,40	518,19	516,13	518,93	515,85
Rata-rata 10 tablet (mg)	Rsd : 2,33	Rsd : 2,36	Rsd:4,83	Rsd: 3,37	Rsd: 4,57
Kekerasan	131,56	130,13	131,25	130,05	128,63
Rata-rata 10 tablet (N)	Rsd: 1,83	Rsd : 1,79	Rsd: 2,53	Rsd : 1,51	Rsd : 2,64
Friabilitas	-	0,01	0,01	0,03	0,08
Waktu hancur	02:29	04:05	06:12	02:33	01:27
Rata-rata 6 tablet (menit)					
Kadar (%)	98,75	101,452	100,115	100,236	101,726
Keseragaman kandungan (%)	5,37	4,63	5,36	3,52	4,57
Disolusi					
Rata-rata 6 tablet (%)	98,849	99,240	89,533	98,365	96,38

b. Hausner ratio

Hasuner ratio merupakan perhitungan yang dapat digunakan untuk memprediksi kompresibilitas dan sifat alir dari granul.²⁰ Hasil *Hausner ratio* F1 dan F2 adalah (excellent) dimana formula ini menggunakan HPS 5%. Hasil F3 dan F4 adalah (fair) dimana kedua formula ini menggunakan HPS sebanyak 3%,

Berdasarkan hasil ini dapat terlihat bahwa semakin tinggi penggunaan HPS, akan menghasilkan granul dengan kompresibilitas yang lebih baik dan HPS sebagai pengikat

lebih berpengaruh terhadap hausner ratio dibandingkan dengan NKK. Berdasarkan penelitian Li, dkk, 2011 disebutkan bahwa perbedaan konsentrasi HPS 5%, 10%, dan 20% berpengaruh pada ukuran partikel granul, dimana ukuran granul yang lebih besar menghasilkan aliran dan kompresibilitas yang lebih baik.²¹ Penelitian Peter, dkk 2013 menyebutkan bahwa ketika konsentrasi pengikat dan penghancur yang digunakan terdapat dalam rentang yang lebar, maka zat yang akan memiliki pengaruh signifikan terhadap waktu hancur, friabilitas dan

**Gambar 1.** Hasil Uji Disolusi Terbanding (a) pH 1,2; (b) pH 4,5; (c) pH 6,8

Tabel 4. Hasil Perhitungan Similaritas pH 1,2; pH 4,5; pH 6,8

Formula	pH 1,2		pH 4,5		pH 6,8	
	Nilai F2	Keterangan	Nilai F2	Keterangan	Nilai F2	Keterangan
F1	28,95	Tidak similar	37,97	Tidak similar	35,61	Tidak similar
F2	46,86	Tidak similar	41,22	Tidak similar	32,51	Tidak similar
F3	65,62	Similar	74,22	Similar	80,82	Similar
F4	31,16	Tidak similar	46,74	Tidak similar	62,07	Similar

kekerasan dalam pengikat.²²

c. *Carr's index*

Seperti halnya *hausner ratio*, *carr's index* juga merupakan pengujian yang dilakukan untuk menggambarkan konpresibilitas dan sifat alir dari granul. Hasil *carr's index* yang didapatkan sangat berkorelasi dengan hasil *hausner ratio*, hasil F1 dan F2 adalah (*excellent*) dan hasil F3 dan F4 adalah (*fair*).

4.2. Pengujian fisik dan kimia tablet

a. Bobot tablet

Pengujian fisik dan kimia tablet merupakan rangkaian dalam tahap pengembangan tablet. Sifat fisik dan kimia tablet yang dikembangkan sedapat mungkin mendekati produk komparator. Bobot tablet dirancang mendekati bobot komparator, dimana tablet inti dimempunyai bobot 500 mg, dan penambahan bobot setelah salut ditargetkan pada 3%. Berdasarkan hasil pengujian tablet febuxostat yang dikembangkan memiliki rsd yang lebih tinggi dibandingkan produk komparator.

b. Friabilitas

Dalam penelitian ini uji friabilitas dilakukan pada tablet inti. Hasil friabilitas pada 4 formula menunjukkan hasil yang baik, dimana ke empat formula mempunyai nilai friabilitas yang tidak lebih dari 1%. Hal ini mengindikasikan bahwa dengan perbedaan komposisi pengikat dan penghancur yang digunakan, dapat menghasilkan karakteristik mekanis yang baik.

Dalam penelitian ini F1 dan F2 memiliki nilai friabilitas yang paling rendah, dimana F1 dan F2 adalah formula dengan konsentrasi HPS yang tinggi. Pada F3 dan F4 hasil friabilitas lebih tinggi yaitu 0,03 dan 0,08, dimana kedua formula ini menggunakan HPS

dengan konsentrasi 3%.

Dari hasil yang didapatkan HPS memiliki pengaruh yang lebih signifikan dibandingkan dengan NKK. Hal ini sesuai teori bahwa penggunaan HPS yang semakin tinggi akan menurunkan friabilitas. Berdasarkan penelitian Tafere dkk, 2021 yang membandingkan formula dengan kombinasi HPS dan crosspovidone, didapatkan hasil bahwa formula dengan konsentrasi HPS paling rendah dan crosspovidone tertinggi menghasilkan friabilitas tablet yang tidak memenuhi syarat $< 1\%$.²⁴

c. Kekerasan Tablet

Kekerasan tablet di rancang pada 130 N dan hasil pada semua formula memenuhi persyaratan dalam rentang rsd $< 3\%$.

d. Keseragaman kandungan

Keseragaman kandungan dalam sediaan menjamin keseragaman dosis antar tablet yang dihasilkan. Pada penelitian ini F1 – F4 menghasilkan % keseragaman kandungan yang memenuhi persyaratan $< 15\%$. Hal ini membuktikan bahwa formula dan proses pada pembuatan produk ini, telah cukup baik untuk menghasilkan produk yang homogen.

e. Waktu hancur

Tablet lepas segera merupakan sediaan yang dimaksudkan untuk dapat terdisintegrasi sempurna dan terlarut dengan adanya paparan cairan fisiologis tubuh dalam periode waktu yang singkat.²⁵ Pengikat mempengaruhi kohesivitas dari serbuk dan granul pada saat pembuatan sediaan tablet, sedangkan penghancur memfasilitasi hancurnya tablet dengan cara melawan gaya kohesif tablet, konsentrasi dari keduanya mempengaruhi waktu hancur dan disolusi tablet.²⁶

Hasil waktu hancur yang didapatkan

pada semua formula masuk ke dalam persyaratan (<15 menit). F3 adalah formula yang memiliki waktu hancur paling mendekati komparator yaitu pada kisaran 2 menit. Pada F4 waktu hancur lebih cepat dari komparator, hal ini disebabkan penggunaan HPS dengan konsentrasi rendah dan penggunaan NKK dengan konsentrasi yang tinggi. F2 memiliki waktu hancur yang paling lama, dikarenakan formula ini menggunakan HPS dengan konsentrasi tinggi dan NKK dengan konsentrasi yang rendah.

Hasil penelitian ini memperlihatkan HPS dan NKK memiliki pengaruh terhadap waktu hancur, dimana penggunaan HPS yang semakin tinggi menurunkan waktu hancur, sebaliknya penggunaan NKK yang semakin tinggi mempercepat hancurnya tablet. Sesuai dengan penelitian Peter, dkk 2014 bahwa peningkatan jumlah pengikat akan menurunkan waktu hancur, dan peningkatan jumlah penghancur akan meningkatkan waktu hancur.²⁷

f. Kadar dan Disolusi

Hasil kadar pada seluruh formula menunjukkan hasil yang memenuhi syarat. Dalam penelitian ini pengujian kadar tidak menjadi faktor yang diuji, dikarenakan tidak berhubungan dengan pelepasan obat yang dipengaruhi oleh perbedaan konsentrasi HPS dan NKK.

Disolusi merupakan parameter yang dipengaruhi oleh konsentrasi pengikat dan penghancur dalam formulasi tablet.²⁸ Semakin tinggi penghancur maka disolusi akan semakin cepat, sebaliknya semakin tinggi pengikat maka disolusi akan semakin lambat, oleh karena itu dalam formulasi sediaan tablet perlu didapatkan perbandingan antar penghancur dan pengikat yang tepat. Hasil pengujian disolusi pada penelitian ini menunjukkan F1 – F4 memenuhi persyaratan disolusi, yang berarti perbandingan komposisi pengikat dan penghancur pada ke-4 formula dapat menghasilkan produk dengan disolusi yang memenuhi syarat, dimana disolusi dilakukan pada media pH 6,8 selama 30 menit.

g. Uji Disolusi Terbanding

Uji disolusi terbanding merupakan uji similaritas yang dilakukan secara *in vitro*.⁷ Dalam penelitian ini uji disolusi terbanding merupakan uji pendahuluan sebelum produk diuji bioavailabilitas *in vivo*. Target dari pengembangan adalah menghasilkan produk yang similar pada ke 3 pH yaitu 1,2; 4,5; dan 6,8. Pengujian dilakukan menggunakan pembandingan produk komparator.

Berdasarkan profil disolusi komparator, obat terdisolusi secara rendah pada pH 1,2 yaitu hanya terdisolusi 25,71% pada 5 menit dan 66,31% pada waktu 60 menit, pada pH 4,5 obat disolusi obat lebih tinggi yaitu 40,29% pada 5 menit dan 87,29% pada waktu 60 menit. Hasil yang kontras terlihat pada profil disolusi di pH 6,8, dimana pada 5 menit obat terdisolusi dengan konsentrasi 91,68% dan pada waktu 60 menit 99,01%. Hal ini sejalan dengan kelarutan febuxostat, yang memiliki kelarutan lebih tinggi pada pH 6,8 (0,109 mg/ml).⁹

Berdasarkan hasil yang didapatkan pada penelitian ini, formula yang menghasilkan hasil uji yang similar pada ke tiga pH adalah F3 dengan penggunaan HPS 3% dan NKK 1%. Perbandingan ini merupakan perbandingan yang tepat untuk menghasilkan profil disolusi sesuai dengan komparator.

Pada F1 dengan penggunaan HPS 5% dan NKK 4%, profil disolusi tertahan pada 5 menit awal pada semua pH, namun setelah itu profil disolusi menjadi sangat superior pada pH 1,2 dan 4,5, sedangkan pada pH 6,8 profil disolusi mirip dengan komparator dari menit 10 sampai 60. Pada formula ini kemungkinan yang terjadi adalah konsentrasi NKK yang terlalu tinggi menyebabkan pelepasan zat obat dari tablet menjadi superior dibandingkan komparator, dikarenakan penggunaan NKK normalnya digunakan pada konsentrasi 2%.²⁹

Pada F2 profil disolusi inferior dari komparator pada ke tiga pH dan hasil perhitungan F2 tidak similar pada ke tiga pH. Hal ini dikarenakan penggunaan HPS dengan konsentrasi yang tinggi (5%), namun konsentrasi NKK yang digunakan adalah 1%. Tingginya pengikat dan rendahnya penghancur mengakibatkan lambatnya

pelepasan obat dari sediaan tablet. Hasil ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan Zenon dkk yang membandingkan laju disolusi dari berbagai konsentrasi berbeda, menyatakan hasil bahwa bertambahnya konsentrasi HPS akan menurunkan laju disolusi, namun semua percobaan dilakukan dengan menggunakan konsentrasi penghancur yang sama.³⁰

Sedangkan pada F4 hasil perhitungan F2 similar pada pH 6,8, namun sedikit lebih tinggi dibandingkan komparator dan dibandingkan F3. Hal ini disebabkan pada F4 penggunaan NKK lebih tinggi dibandingkan F3. Pada pH 1,2 dan 4,5 F4 memiliki profil yang sangat superior, dikarenakan pelepasan komaprator pada pH tersebut menang cenderung rendah.

5. Kesimpulan

VPerbandingan konsentrasi yang tepat antara HPS dan NKK dalam pengembangan tablet febuxostat adalah 3:1. Dengan perbandingan ini mampu menghasilkan uji disolusi terbanding yang similar pada 3 pH.

Penggunaan NKK sebanyak 4% membuat profil disolusi superior dibandingkan komparator, namun bila digunakan bersamaan dengan HPS sebanyak 5%, mengakibatkan disolusi tertahan di 5 menit awal saja.

Referensi

- George C, Minter DA. Hyperuricemia. Urology at a Glance [Internet]. 2023 Feb 11 [cited 2023 Jun 4];107–9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459218/>
- Irdiansyah I, Saranani M, Ayu Rizka Putri L, Studi PS, Karya Kesehatan Stik, Keperawatan J, et al. Pengaruh Senam Ergonomik terhadap Penurunan Kadar Asam Urat pada Penderita Gouth Arthritis di Wilayah Kerja Puskesmas Bone Rombo Kabupaten Buton Utara. Jurnal ilmiah karya kesehatan [Internet]. 2022;2(E-ISSN : 2747-2108). Available from: <https://stikesks-kendari.e-journal.id/jikk>
- Herman H, Sukmawati, Pranada A. Perbandingan Efikasi Dan Keamanan Penggunaan Febuxostat Dan Allopurinol Pada Pasien Gout. Jurnal Farmasi Universitas Muslim Indonesia [Internet]. 2021 [cited 2023 Jun 4]; Available from: <http://jurnal.farmasi.umi.ac.id/index.php/as-syifaa>
- Gao L, Wang B, Pan Y, Lu Y, Cheng R. Cardiovascular safety of febuxostat compared to allopurinol for the treatment of gout: A systematic and meta-analysis. Clin Cardiol [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2023 Jun 4];44(7):907. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8259158/>
- DrugPatentWatch.com [Internet]. [cited 2023 Jun 26]. Available from: <https://www.drugpatentwatch.com/am/signup/trybeforeyoubuy>
- Cek Produk - Badan Pengawas Obat dan Makanan RI [Internet]. [cited 2023 Jun 4]. Available from: <https://cekbpom.pom.go.id/>
- Badan P, Obat P, Makanan D. Tatalaksana Uji Bioekivalensi. 2022.
- Krka F. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment report. [cited 2023 Jun 4]; Available from: www.ema.europa.eu/contact
- Srinivas L. Formulation and Evaluation of Poorly Soluble Febuxostat Orodispersible Tablet. Am J Adv Drug Deliv [Internet]. 2014; Available from: <https://www.researchgate.net/publication/298388848>
- Apeji YE, Olayemi OJ, Anyebe SN, Oparaechi C, Orugun OA, Olowosulu AK, et al. Impact of binder as a formulation variable on the material and tableting properties of developed co-processed excipients. SN Appl Sci [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2023 Jun 4];1(6):1–12. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s42452-019-0585-2>
- Narang AS, Badawy SIF. Handbook of pharmaceutical wet granulation: Theory and practice in a quality by design paradigm. Handbook of Pharmaceutical Wet Granulation: Theory and Practice in a Quality by Design Paradigm. 2018 Jan 1;1–859.
- Awad A, Trenfield SJ, Basit AW. Solid oral dosage forms. Remington: The

- and Practice of Pharmacy. 2020 Jan 1;333–58.
13. U.S. Pharmacopeia. The United States Pharmacopeia, USP 43/The National Formulary, NF 36. Rockville, MD: U.S. Pharmacopeial Convention, Inc.2018: p.868.
 14. Bagga P, Salman Hussain ansari M, Siddiqui HH, Singh K. A simple UV spectrophotometric method for the determination of febuxostat in bulk and pharmaceutical formulations Bioconjugation of Secnidazole View project nanoformulation development View project [Internet].2011. Available from: <https://www.researchgate.net/publication/264888498>
 15. Kaur M, Mittal A, Gulati M, Sharma D, Kumar R. Formulation and in vitro Evaluation of Fast Dissolving Tablets of Febuxostat Using Co-Processed Excipients. Recent Pat Drug Deliv Formul. 2019 Dec 30;14(1):48–62.
 16. Amidon GE, Meyer PJ, Mudie DM. Particle, Powder, and Compact Characterization. Developing Solid Oral Dosage Forms: Pharmaceutical Theory and Practice: Second Edition. 2017 Jan 1;271–93.
 17. Manek R V., Builders PF, Kolling WM, Emeje M, Kunle OO. Physicochemical and binder properties of starch obtained from Cyperus esculentus. AAPS PharmSciTech. 2012 Jun;13(2):379–88.
 18. Köster C, Kleinebudde P. Evaluation of binders in twin-screw wet granulation – Optimal combination of binder and disintegrant. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics [Internet].2023 May;186:55–64.Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0939641123000632>
 19. Rashidur Rahman M, Biswas S, Sohel Rana M. Study and Impact Evaluation of Particle Size Distribution on Physicochemical Properties of Three Different Tablet Formulations through Sieve Technology Phytochemical screening of medicinal plant extracts in mice model View project [Internet]. 2014. Available from: <https://www.researchgate.net/publication/267104349>
 20. Hao T. Understanding empirical powder flowability criteria scaled by Hausner ratio or Carr index with the analogous viscosity concept. RSC Adv. 2015;5(70):57212–5.
 21. Li J, Tao L, Dali M, Buckley D, Gao J, Hubert M. The effect of the physical states of binders on high-shear wet granulation and granule properties: A mechanistic approach toward understanding high-shear wet granulation process. part II. granulation and granule properties. J Pharm Sci. 2011;100(1):294–310.
 22. Peter AMAI. Optimization Of Binder, Disintegrant and Compression Pressure for paracetamol Tablet Formulations. Journal of Pharmaceutical and Allied sciences. 2013;1:1669–76.
 23. Schlick-Hasper E, Bethke J, Vogler N, Goedecke T. Flow properties of powdery or granular filling substances of dangerous goods packagings—Comparison of the measurement of the angle of repose and the determination of the Hausner ratio. Packaging Technology and Science. 2022 Oct 1;35(10):765–82.
 24. Tafere C, Yilma Z, Abrha S, Yehualaw A. Formulation, in vitro characterization and optimization of taste-masked orally disintegrating co-trimoxazole tablet by direct compression. PLoS One. 2021 Mar 1;16(3 March).
 25. Markl D, Zeitler JA. A Review of Disintegration Mechanisms and Measurement Techniques. Vol. 34, Pharmaceutical Research. Springer New York LLC; 2017. p. 890–917.
 26. Yadav N, Agrawal R, Naven Y. Pharmaceutical Processing-A Review on Wet Granulation Technology Pharmaceutical Processing. International Journal of Pharmaceutical Frontier Research [Internet]. 2014;1(1):65–83. Available from: <http://www.ijpfr.com>
 27. Audu-Peter J, Andrew Ibrahim M. Interactions Of Binder, Disintegrant And Compression Pressure In Tablets Ii: Effect Of The Differences In Their Levels On Friability, Hardness And Disintegration

- Time. Journal of Pharmaceutical and Allied Sciences [Internet]. 2014; Available from: <http://ajol.info/index.php/jophas>
28. Goh HP, Heng PWS, Liew CV. Comparative evaluation of powder flow parameters with reference to particle size and shape. *Int J Pharm.* 2018 Aug 25;547(1–2):133–41.
29. Eyjolfsson R, Eyjolfsson R. Chapter Three – Slow-Release (SR) Tablets [Internet]. *Design and Manufacture of Pharmaceutical Tablets*. 2015 [cited 2023 Jun 7]. 43–50 p. Available from: <http://www.sciencedirect.com:5070/book/9780128021828/design-and-manufacture-of-pharmaceutical-tablets>
30. Zenon A, Teixeira A. Hydroxypropylcellulose Controlled Release Tablet Matrix Prepared by Wet Granulation: Effect of Powder Properties and Polymer Composition. *Brazilian Archives of Biology and Technology*. 2009;52(1):157–62.