

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Orally Disintegrating Tablet (ODT)

II.1.1 Mekanisme ODT

Secara umum ODT diformulasikan untuk cepat terdisintegrasi di dalam mulut hanya dengan saliva tanpa bantuan air. Hal ini membuat kenyamanan dan kepatuhan pasien meningkat baik untuk anak, dewasa, maupun lanjut usia. Selain hal tersebut, ODT juga dapat digunakan untuk memberikan obat ke rongga mulut dengan efek lokal sehingga menghindari *first-pass metabolism* di hati (Razak dkk., 2015).

II.1.2 Karakteristik Ideal ODT

ODT mempunyai karakteristik ideal yang menjadi pembeda dengan tablet konvensional. Karakteristik yang hendaknya dimiliki, diantaranya yaitu (Razak dkk., 2015):

1. Mempermudah administrasi obat

ODT yang didesain memiliki waktu disintegrasi kurang dari 60 detik di mulut hanya dengan saliva, dapat mempermudah administrasi obat. Kepatuhan pasien juga lebih baik karena administrasi yang mudah. Seperti dalam kasus pasien geriatrik dan pediatrik yang sulit menelan tablet konvensional.

2. Penutupan rasa dari BAF.

Penutupan ODT akan mengalami disintegrasi dalam mulut, oleh karena itu rasa memiliki peran penting. Penutupan rasa ideal hendaknya memberikan *mouth feel* yang baik tanpa sensasi berpasir (*grittiness*).

3. Friability

ODT dibuat dengan kekuatan kempa yang sangat rendah, sehingga kerapuhan menjadi lebih tinggi dari tablet konvensional. Hal tersebut dilakukan agar ODT cepat terdisintegrasi dan melarut dalam mulut.

II.1.3 Kelebihan dan Kekurangan Formulasi ODT

ODT memiliki kelebihan dan kekurangan. Kelebihan yang dimiliki ODT antara lain, yaitu (Bhowmik dkk., 2009):

1. ODT dapat diberikan kapan dan dimana saja tanpa bantuan air.
2. Sesuai untuk pasien pediatri dan geriatri yang sulit menelan.
3. Memberikan manfaat bagi pasien yang membutuhkan tindakan sangat cepat seperti ketika mabuk perjalanan atau serangan alergi.
4. Bioavailabilitas meningkat dikarenakan disintegrasi dan pelarutan obat dalam waktu cepat pada obat yang sukar larut dan hidrofobik.
5. ODT menggabungkan dua kelebihan yakni sediaan padat yang stabil dan sediaan cair yang memiliki bioavailabilitas yang baik.

Kekurangan ODT yang dimiliki antara lain, yaitu:

1. Penanganan yang hati – hati sangat diperlukan karena tablet biasanya memiliki kekuatan mekanik yang tidak baik.
2. Jika diformulasikan tidak baik, maka tablet yang dikonsumsi akan meninggalkan rasa yang tidak enak di mulut.

II.1.4 Metode Formulasi ODT

Metode formulasi ODT secara umum dibagi menjadi 2, yaitu metode yang melibatkan proses pemanasan dan tanpa melibatkan proses pemanasan. Metode yang melibatkan proses pemanasan antara lain: pencetakan tablet (*tablet molding*), proses gula kapas (*cotton candy process*), tekanan peleburan (*melt extrusion*), dan sublimasi (*sublimation*). Sedangkan metode tanpa melibatkan pemanasan diantaranya kempa langsung (*direct compression*), liofilisasi (*freeze drying*), dan sistem efervesen (*effervescent system*) (Goel dkk., 2008).

Metode yang paling efisien untuk membuat ODT adalah kempa langsung (*direct compression*). Pada metode ini tidak banyak tahapan yang dilakukan serta dapat menggunakan alat konvensional, maka dari itu industri farmasi lebih menyukai metode ini (Razak dkk., 2015). Selain itu, metode ini juga dapat digunakan untuk BAF yang memiliki sifat termolabil dan tidak tahan lembab (Goel dkk., 2008).

II.2 Superdisintegran

Bahan penghancur atau superdisintegran merupakan komponen penting pada ODT. Superdisintegran dapat memfasilitasi ODT agar mudah hancur, sehingga disolusi dapat berlangsung lebih cepat. Superdisintegran mempunyai kemampuan mengembang yang sangat tinggi dan cepat sehingga tablet lebih cepat hancur dibandingkan disintegran biasa. Penggunaan superdisintegran yang sesuai dalam jumlah yang optimal diperlukan untuk memberikan laju disintegrasi

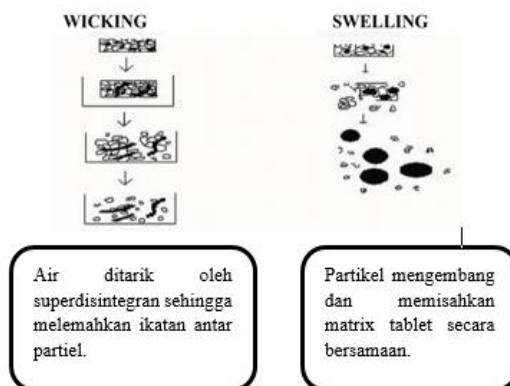
tablet yang cepat (Pahwa and Gupta, 2011). Beberapa mekanisme superdisintegran untuk disintegrasi, antara lain :

a. Pengembangan (*Swelling*)

Superdisintegran dengan aksi pengembangan (*swelling*) paling sering dijumpai. Hancurnya tablet dipengaruhi porositas. Semakin rendah porositas tablet, maka semakin besar tenaga untuk menghancurkan tablet (Bhowmik dkk., 2009).

b. Porositas dan Aksi kapiler (*Wicking*)

Aksi kapiler selalu menjadi langkah pertama pada disintegrasi. Mekanisme dari superdisintegran ini antara lain, ketika tablet dimasukan ke media yang cocok maka media tersebut akan menembus ke dalam tablet menggantikan udara yang terabsorpsi pada partikel. Hal tersebut membuat ikatan antar molekul melemah sehingga dapat memecah tablet menjadi partikel halus. Penyerapan air oleh tablet tergantung pada hidrofilisitas obat / eksipien dan pada kondisi tablet.(Bhowmik dkk., 2009).



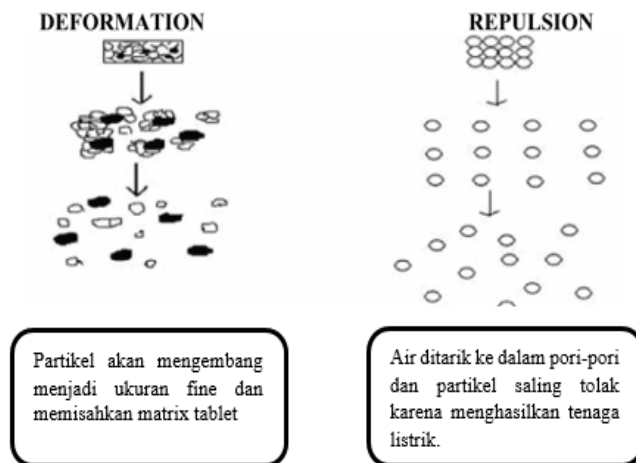
Gambar II.1 Mekanisme *swelling* dan *wicking*
(Bhowmik dkk., 2009)

c. Perubahan bentuk (*Deformation*)

Selama proses pengempaan, partikel pada tablet akan mengalami deformasi. Partikel yang membentuk tablet akan kembali ke bentuk semula ketika terkena air, sehingga partikel tablet saling berdesakan kemudian hancur (Bhowmik dkk., 2009).

d. Perenggangan (*Repulsion*)

Pada teori ini menjelaskan mengenai mekanisme disintegrasi tablet selain pengembangan (*swelling*), yaitu perenggangan (*repulsion*). Mekanisme aksi dari perenggangan (*repulsion*) antara lain ketika air masuk ke dalam tablet maka partikel akan tolak menolak sehingga partikel tablet akan lepas dan hancur (Bhowmik dkk., 2009).



Gambar II.2 Mekanisme *deformation* dan *repulsion*
(Bhowmik dkk., 2009)

II.2.1 Croscarmellose Sodium

Bahan yang mempunyai nama lain Ac-Di-Sol, carmellosum natricum conexum, crosslinked carboxymethylcellulose sodium, explocel, modified cellulose gum, nymcel ZSX, pharmacl XL, primellose, solutab, dan vivasol ini merupakan hasil modifikasi antara carboxy methyl cellulose yang diproduksi oleh FMC Biopolymer. Croscarmellose sodium memiliki pemerian berupa serbuk berwarna putih atau putih keabuan yang tidak berbau. Bahan ini memiliki 2 aksi kerja antara lain porositas dan aksi kapiler (*wicking*) dan pembengkakan secara cepat (*rapidly swelling*). Croscarmellose sodium berfungsi sebagai disintegran tablet pada konsentrasi 0,5 – 5,0 % dan disintegran kapsul dengan konsentrasi 10 – 25 % (Rowe dkk., 2009).

II.2.2 Crospovidone

Crospovidone dengan nama kimia *1-Ethenyl-2-pyrrolidinone homopolymer* memiliki rumus kimia $(C_6H_9NO)_n$ dan bobot molekul lebih dari 1.000.000. Nama lain dari crospovidone diantaranya, crospovidonum, crospopharm, crosslinked povidone, E1202, Kollidon CL, Kollidon CL-M, Polyplasdone XL, Polyplasdone XL-10, polyvinylpyrrolidone, PVPP, 1-vinyl-2-pyrrolidinone homopolymer. Pemerian dari bahan ini adalah serbuk berwarna putih hingga putih krem yang tidak berbau dan tidak berasa, mudah mengalir, dan bersifat higroskopik. Crospovidone sebagai bahan tambahan berfungsi sebagai disintegran tablet pada konsentrasi 2 – 5 % pada tablet dengan metode granulasi basah, granulasi kering, dan

kempa langsung. Dengan gaya kapilaritas yang tinggi dan cepat membuat tablet mudah hancur (Rowe dkk., 2009).

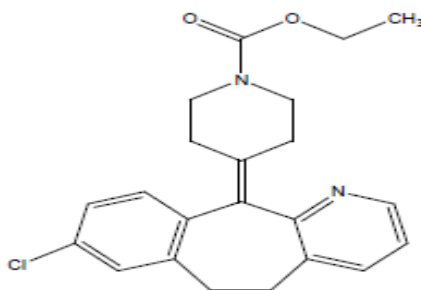
II.3 Monografi Bahan

II.3.1 Bahan Aktif Farmasi (BAF)

Loratadine

Loratadine merupakan antihistamin generasi ke 2 yang diperbolehkan beredar sejak tahun 1993 (Gunawijaya, 2001). Secara umum loratadine memiliki 2 sifat, yaitu sifat fisika maupun sifat kimia.

Loratadine dengan nama kimia Etil 4-(8-kloro-5,6-dihidro-11H-benzo[5,6] siklo hepta [1,2-b]piridin-11-ilidena)-1-piperidin karboksilat memiliki beberapa sifat kimia, diantaranya memiliki rumus kimia $C_{22}H_{23}ClN_2O_2$ dengan bobot molekul 382,88 dan struktur kimia seperti pada gambar II.3. Selain sifat kimia, loratadine juga memiliki sifat fisika diantaranya, berbentuk serbuk putih atau hampir putih yang tidak larut dalam air namun mudah larut dalam aseton, kloroform dan toluen (Ditjen POM, 2014).

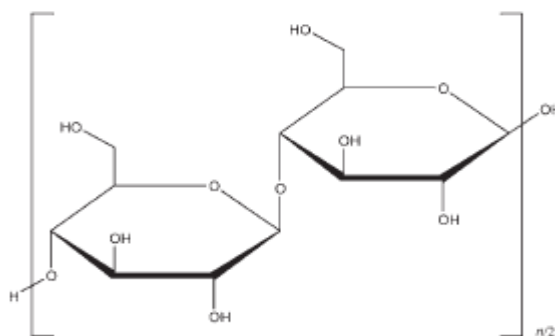


Gambar II.3 Struktur kimia loratadine
(Ditjen POM, 2014)

Mekanisme kerja dari obat ini yaitu dengan selektif mengikat histamin H-1 reseptor perifer pada sel efektor dan tidak menimbulkan efek sedasi karena memiliki sifat lipofilik yang lebih rendah dibandingkan antihistamin generasi pertama sehingga sulit menembus sawar darah otak (MIMS, 2015). Loratadine membutuhkan waktu 1,3 jam untuk mencapai puncak kadar (T_{max}), sehingga obat ini secara oral dapat diabsorpsi dengan baik. Waktu paruh ($T_{1/2}$) yang dimiliki loratadine adalah 8,4 jam. Proses metabolisme dilakukan di hati yang menghasilkan metabolit aktif berupa desloratadine. Sejumlah 80 % dari dosis yang dikonsumsi dalam bentuk metabolit aktif diekskresi dalam bentuk urin dan feses (Salem dkk., 2010).

II.3.2 Bahan Eksiipien

Microcrystalline cellulose



Gambar II.4 Struktur kimia Microcrystalline cellulose (Rowe dkk., 2009)

Microcrystalline cellulose merupakan selulosa yang dipolimerisasi menjadi serbuk kristal berwarna putih, tidak berasa, tidak berbau,

dan terdiri dari partikel berpori. Bahan ini digunakan sebagai eksipien terutama sebagai pengikat (*binder*) - pengisi (*diluent*) tablet maupun kapsul. Microcrystalline cellulose tidak kompatibel dengan zat pengoksidasi kuat (Rowe dkk., 2009).

Lactose Spray Dried

Lactose Spray Dried merupakan kristal berwarna putih, tidak berasa, dan memiliki sedikit rasa manis. Bahan eksipien ini berfungsi sebagai pengikat (*binder*), pengikat (*binder*) - pengisi (*diluent*), dan meningkatkan laju alir pada metode kempa langsung (Rowe dkk., 2009).

Croscarmellose Sodium

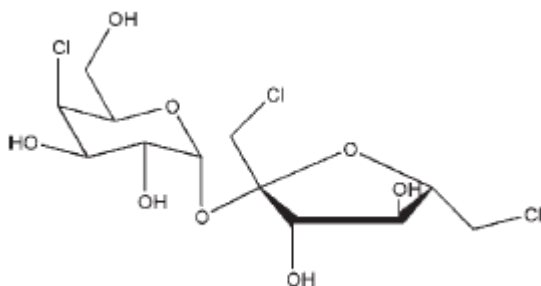
Croscarmellose Sodium merupakan serbuk putih hingga putih keabuan, tidak berbau, dan tidak berasa. Kelarutan dari Croscarmellose Sodium tidak larut air namun mampu membengkak 4 hingga 8 kalinya. Praktis tidak larut dalam aseton, etanol, dan toluena. Dalam sediaan oral bahan ini digunakan sebagai superdisintegran hingga 5% pada sediaan tablet, kapsul, dan granul. Croscarmellose Sodium tidak kompatibel dengan asam kuat atau dengan garam besi yang larut dan beberapa logam lain seperti aluminium, merkuri, dan seng (Rowe dkk., 2009).

Crospovidone

Crospovidone merupakan serbuk halus berwarna putih atau putih krem, mudah mengalir, tidak berasa, tidak berbau, dan higroskopis. Bahan ini praktis tidak larut dalam air namun mudah larut dalam

pelarut organik. Crospovidone merupakan bahan excipien obat yang berfungsi sebagai superdisintegrant dan peningkat disolusi pada konsentrasi 2 – 5 %, baik pada tablet kempa langsung, granulasi basah, dan granulasi kering. Bahan ini tidak kompatibel dengan bahan pengawet karena akan terjadi pembentukan kompleks (Rowe dkk., 2009).

Sucralose



Gambar II.5 Struktur kimia Sucralose
(Rowe dkk., 2009)

Sucralose merupakan serbuk kristal berwarna putih atau hampir putih. Kelarutan dari sucralose yaitu mudah larut dalam etanol, metanol, dan air. Bahan excipien ini berfungsi sebagai pemanis dengan tingkat kemanisan 300 – 1000 kali dari sucrose (Rowe dkk., 2009).

Magnesium stearate

Magnesium stearate merupakan serbuk halus berwarna putih terang. Memiliki sedikit bau asam stearate dan bau khas. Bahan ini praktis tidak larut dalam air, etanol, dan eter. Pada formulasi tablet dan

kapsul digunakan sebagai *lubricant* pada konsentrasi 2,5 – 5,0 %. Tidak kompatibel dengan asam kuat, alkali, dan garam besi. Hindari pencampuran dengan bahan pengoksidasi kuat. Magnesium stearate tidak dapat digunakan dalam produk yang mengandung aspirin, beberapa vitamin, dan sebagian besar garam alkaloid.

II.4 Uji Karakterisasi Bahan

II.4.1 Uji *Fourier Transform-Infra Red* (FTIR)

Uji FTIR dilakukan untuk mengetahui ada atau tidaknya interaksi pada masing-masing bahan yang digunakan dalam formula ODT loratadine. Adanya interaksi dapat dilihat pola spectra bahan yang diuji, dengan terbentuknya puncak baru. Bahan uji dikatakan inkompatibel jika membentuk puncak baru (Bandari dkk., 2012).

II.4.2 X-Ray Diffraction (X-RD)

X-RD dilakukan untuk mengetahui sifat kristalinitas dari BAF dan eksipien. Semakin kristal suatu bahan semakin rendah kelarutannya.

II.5 Uji Evaluasi Sediaan ODT

II.5.1 Uji Keragaman Bobot

Tablet yang tidak bersalut harus memenuhi keragaman bobot dengan ketentuan yang ada pada tabel II.4. Tidak boleh lebih dari 2 tablet yang bobotnya melebihi 10% serta tidak satupun tablet dan bobot rata – rata yang melebihi dari 20% terhadap 20 tablet dengan bobot teoritis untuk 1 tablet 26 mg sampai dengan 150 mg (Ditjen POM, 1979).

Tabel II.1 Penyimpangan Bobot Tablet
(Ditjen POM, 1979)

Bobot rata – rata tablet (mg)	Penyimpangan Bobot rata – rata(%)	
	A	B
< 25	15	30
26 – 150	10	20
151 – 300	7,5	15
> 300	5	10

II.5.2 Uji Keseragaman Ukuran dan Kekerasan Tablet

Tablet dinyatakan memenuhi syarat jika diameter tablet tidak lebih dari 3 kali dan kurang dari $\frac{4}{3}$ tebal tablet. Selain berkaitan dengan estetika jika suatu tablet melebihi syarat maka akan sulit ditelan, sedangkan jika kurang dari syarat maka saat proses stripping maka tablet akan mudah patah. Sementara itu pengujian kekerasan tablet dilakukan untuk menggambarkan kekuatan tablet. Kekerasan tablet dipengaruhi oleh tekanan kompresi, sifat dari bahan yang dikempa, banyaknya bahan pengikat, dan metode pembuatan tablet (Ditjen POM, 1979).

II.5.3 Uji Kerapuhan Tablet

Uji kerapuhan dilakukan untuk memprediksi ketahanan tablet terhadap guncangan dan pengikisan pada saat proses produksi dan distribusi. Pengujian dilakukan terhadap 20 tablet pada *friability tester*. Nilai kerapuhan tidak boleh lebih dari 1% (Lestari, 2015).

II.5.4 Uji Waktu Pembasahan

Waktu pembasahan mempunyai hubungan yang erat dengan struktur tablet dan hidrofilisitas bahan tambahan. Waktu pembasahan semakin meningkat dengan adanya penurunan porositas. Waktu pembasahan memiliki hubungan yang linier dengan waktu disintegrasi, sehingga semakin cepat waktu pembasahan maka akan semakin cepat pula waktu disintegrasi (Bhowmik dkk., 2009)

II.5.5 Uji Disintegrasi Tablet

Uji disintegrasi dilakukan untuk mengetahui waktu yang dibutuhkan untuk tablet hancur menjadi *fine partice*. Uji disintegrasi pada penelitian ini dilakukan dengan dua metode. Metode pertama menggunakan Alat yang digunakan yaitu *disintegration tester* yang di isi air suling dengan mempertahankan suhu $37^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ (USP 40, 2017) dan mengisi gelas kimia 10 mL dengan 10 mLair suling suhu $37^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ (Battue dkk., 2007).

.

II.5.6 Uji Disolusi

Disolusi merupakan proses melarutnya BAF dalam suatu sediaan obat pada mediumnya. Tablet mengalami proses disintegrasi setelah kontak dengan cairan tubuh. Uji disolusi dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui profil dan kinetika pelepasan obat dari bentuk sediaan yang selanjutnya dapat mengevaluasi formula yang terbaik, oleh karena itu pengujian ini merupakan salah satu pengujian yang penting pada ODT (Lestari, 2015).

II.5.7 Uji Keseragaman Kandungan

Pengujian keseragaman terdiri dari 2 jenis yaitu, keragaman bobot dan keseragaman kandungan. Adapun ODT loratadine diuji keseragaman kandungan sesuai dengan ketentuan yang ada pada tabel II.5.

Tabel II.2 Ketentuan Keseragaman Sediaan
(Ditjen POM, 2014)

Bentuk Sediaan	Tipe	Subtipe	Bobot BAF	
			$\geq 25 \text{ mg}$ & $\geq 25 \%$	$< 25 \text{ mg}$ atau $< 25 \%$
Tablet	Tidak bersalut		Keragaman Bobot	Keseragaman Kandungan
	Bersalut	Film	Keragaman Bobot	Keseragaman Kandungan
		Lainnya	Keseragaman Kandungan	Keseragaman Kandungan