

**OPTIMASI FORMULA *ORALLY DISINTEGRATING TABLET*
(ODT) LORATADINE MENGGUNAKAN KOMBINASI
SUPERDISINTEGRAN DENGAN METODE KEMPA
LANGSUNG**

LAPORAN TUGAS AKHIR

Ayu Julianti Fajrin

12151005



**PROGRAM STUDI SARJANA FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS BHAKTI KENCANA
BANDUNG
2019**

**OPTIMASI FORMULA *ORALLY DISINTEGRATING TABLET*
(ODT) LORATADINE MENGGUNAKAN KOMBINASI
SUPERDISINTEGRAN DENGAN METODE KEMPA
LANGSUNG**

LAPORAN PENELITIAN TUGAS AKHIR

Diajukan untuk memenuhi persyaratan Tugas Akhir II

Ayu Julianti Fajrin

12151005

Bandung, 22 Juli 2019

Menyetujui,

Pembimbing Utama

Pembimbing Serta



(Garnadi Jafar, M.Si., Apt.)



(Ira Adiyati Rum, M.Si.)

PEDOMAN PENGGUNAAN SKRIPSI

Skripsi yang tidak dipublikasikan terdaftar dan tersedia di Perpustakaan Sekolah Tinggi Farmasi Bandung dan terbuka untuk umum.

Referensi kepustakaan diperkenankan dicatat, tetapi pengutipan atau peringkasan hanya dapat dilakukan seizin pengarang dan harus disertai dengan kebiasaan ilmiah untuk menyebutkan sumbernya.

Memperbanyak atau menerbitkan sebagian atau seluruh skripsi haruslah seizin Ketua Program Studi di lingkungan Sekolah Tinggi Farmasi Bandung.

ABSTRAK

OPTIMASI FORMULA *ORALLY DISINTEGRATING TABLET* (ODT) LORATADINE MENGGUNAKAN KOMBINASI SUPERDISINTEGRAN DENGAN METODE KEMPA LANGSUNG

Oleh:
AYU JULIANTI FAJRIN
12151005

Orally Disintegrating Tablet (ODT) merupakan suatu bentuk modifikasi sediaan obat yang dapat dengan cepat terdisintegrasi dan terlarut dalam saliva, umumnya kurang dari 60 detik yang dirancang dalam bentuk sediaan tablet. Pada penelitian ini model bahan aktif yang digunakan adalah Loratadine. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh kombinasi superdisintegran Croscarmellose Sodium dan Crospovidone terhadap ODT Loratadine dengan parameter waktu disintegrasi, waktu pembasahan, dan disolusi, serta memperoleh komposisi formula dengan kombinasi superdisintegran Croscarmellose Sodium dan Crospovidone yang menghasilkan ODT loratadine paling baik. Pada penelitian ini dibuat 6 rancangan formula dengan F1 sebagai control negatif tanpa superdisintegran, selanjutnya kombinasi superdisintegran croscarmellose sodium dan crospovidone secara berurutan dalam persentase F2 (0:5), F3 (1:4), F4 (2,5:2,5), F5 (4:1), dan F6 (5:0). Berdasarkan hasil penelitian konsentrasi crospovidone tertinggi (5%) merupakan hasil ODT terbaik, meskipun pada penelitian ini konsentrasi crospovidone tertinggi merupakan komposisi tunggal tanpa croscarmellose sodium. Hasil penelitian formula pada crospovidone tertinggi (F2) adalah sebagai berikut: kekerasan 1,58 kp, kerapuhan 0,53%, waktu disintegrasi 1 3,83 detik, waktu disintegrasi 2 3,52 detik, waktu pembasahan 4,92 detik, dan disolusi pada menit ke-15 yaitu 115,60 %.

Kata kunci: ODT, superdisintegran, loratadine.

ABSTRACT

FORMULA OPTIMIZATION OF LORATADINE ORALLY DISINTEGRATING TABLET (ODT) USING SUPERDISINTEGRANT COMBINATION BY DIRECT COMPRESSION

By:
AYU JULIANTI FAJRIN
12151005

Orally Disintegrating Tablet (ODT) is a modified form of a drug preparation that can quickly disintegrate and dissolve in saliva, generally less than 60 seconds designed in tablet dosage forms. In this study the active ingredient used was Loratadine. The purpose to this study was to determine the effect of a combination of Croscarmellose Sodium and Crospovidone superdisintegrants on Loratadine ODT with parameters of disintegration time, wetting time, and dissolution, as well as obtaining the composition of the formula with a combination of superdisintegrant Croscarmellose Sodium and Crospovidone which produces the best loratadine ODT. In this study 6 formula formulas were made with F1 as negative controls without superdisintegrants, then a combination of superdisintegrant croscarmellose sodium and crospovidone sequentially in percentage F2 (0: 5), F3 (1: 4), F4 (2.5: 2.5) , F5 (4: 1), and F6 (5: 0). Based on the research results, the highest crospovidone concentration (5%) is the best ODT result, although in this study the highest crospovidone concentration was a single composition without croscarmellose sodium. The results of the research formula on the highest crospovidone (F2) were as follows: hardness of 1.58 kp, fragility of 0.53%, disintegration time of 1.83 seconds, disintegration time of 2 3.52 seconds, wetting time of 4.92 seconds, and dissolution in the 15th minute of 115.60%.

Keywords: *ODT, superdisintegrant, loratadine.*

KATA PENGANTAR

Alhamdulillahirobbil'alamin, puji dan syukur penulis panjatkan atas kehadiran Allah SWT atas limpahan rahmat dan karunia-Nya, atas petunjuk dan hidayat-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan proposal penelitian tugas akhir ini dengan judul “Optimasi Formulasi Orally Disintegrating Tablet (ODT) Loratadine dengan menggunakan metode Desain Faktorial” tepat pada waktu yang telah ditentukan meskipun tidak sedikit hambatan yang dihadapi penulis.

Adapun proposal ini dibuat dalam rangka memenuhi salah satu syarat kelulusan di Sekolah Tinggi Farmasi Bandung pada program studi strata satu.

Dengan segala kerendahan hati, rasa terima kasih penulis sampaikan tiada terhingga atas segala bimbingan dan bantuan yang telah diberikan dalam penyusunan proposal ini, kepada yang terhormat:

- 1) Bapak Garnadi Jafar, M.Si., Apt selaku dosen pembimbing utama yang telah meluangkan waktu, tenaga, dan pikiran dalam membimbing dan mengarahkan penyusunan proposal ini.
- 2) Ibu Ira Adiyati Rum, M.Si., Apt selaku dosen pembimbing serta yang telah membimbing dan mengarahkan selama penyusunan proposal ini.
- 3) Ibu Lia Marliani, M.Si., Apt selaku dosen wali yang selalu memberikan arahan selama proses perkuliahan.

- 4) Kedua orang tuaku, ibu N Karsilah, A.md dan bapak Enceng Suryadi, S.Pd.I yang selalu memberikan dukungan moral maupun materil serta doa yang tiada hentinya. Terimakasih atas segala nasehat dan dorongan serta kesabaran yang tiada putus – putusnya.
- 5) Suamiku Hendri Yudi Sulaeman Ros, S.Ak., terimakasih atas segala dukungan, doa, dan kesabaran yang diberikan.
- 6) Seluruh dosen Sekolah Tinggi Farmasi Bandung yang telah meberikan ilmu serta mendidik penulis.
- 7) Seluruh staf dan karyawan Sekolah Tinggi Farmasi Bandung yang telah memberi bantuan selama proses perkuliahan.
- 8) Rekan – rekan seperjuangan angkatan 2015 dan semua pihak yang tidak bisa penulis sebutkan satu per satu yang telah mendukung dan membantu penulis dalam proses penyusunan proposal ini.
- 9) Tasya, Erni, Fury, dan Dieka rekan di PT. Errita Pharma yang telah mendukung dan membantu penulis dalam proses penyusunan proposal ini.

Penulis menyadari atas jauhnya kesempurnaan dalam penyusunan proposal ini, baik dari segi materi dan mungkin juga dari segi bahasa serta penyajian. Oleh karena itu, dengan lapang dada dan segala kerendahan hati penulis menerima kritik dan saran yang bersifat membangun demi perbaikan dan penyempurnaan penulisan proposal ini.

Akhir kata, semoga proposal ini dapat memberi manfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan khususnya di bidang farmasi.

Bandung, Juli 2019

Penulis

(Ayu Julianti Fajrin)

DAFTAR ISI

PEDOMAN PENGGUNAAN SKRIPSI.....	i
ABSTRAK	ii
<i>ABSTRACT</i>	iii
KATA PENGANTAR.....	iv
DAFTAR ISI	vii
DAFTAR LAMPIRAN	ix
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR TABEL	xi
BAB I PENDAHULUAN	1
I.1. Latar Belakang	1
I.2. Rumusan Masalah	5
I.3. Tujuan Penelitian.....	5
I.4. Hipotesa Penelitian.....	5
I.5. Waktu dan Tempat Penelitian	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	7
II.1 Orally Disintegrating Tablet (ODT).....	7
II.2 Superdisintegran	9
II.3 Monografi Bahan	13
II.4 Uji Karakterisasi Bahan	17
II.5 Uji Evaluasi Sediaan ODT	17
BAB III METODOLOGI PENELITIAN	21
BAB IV ALAT DAN BAHAN	23
VI.1 Alat	23
VI.2 Bahan.....	23
BAB V PROSEDUR KERJA.....	24
V.1 Formulasi ODT Loratadine.....	24

V.2 Uji Karakterisasi Bahan	25
V.3 Uji Evaluasi ODT Loratadine	26
BAB VI HASIL DAN PEMBAHASAN	33
VI.1 Hasil Uji Karakterisasi Bahan	33
VI.3 Hasil Uji Evaluasi Tablet Loratadine	35
BAB VII	45
Kesimpulan dan Saran	45
VII.1 Kesimpulan	45
VII.2 Saran	45
DAFTAR PUSTAKA.....	46
LAMPIRAN A	51
LAMPIRAN B	52
LAMPIRAN C	57
LAMPIRAN D	61

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran A. Pemeriksaan Organoleptis Bahan.....	51
Lampiran B. Hasil Evaluasi Tablet.....	52
Lampiran C. Data Uji Statistik Evaluasi Tablet	57

DAFTAR GAMBAR

Gambar II.1 Mekanisme <i>swelling</i> dan <i>wicking</i>	10
Gambar II.2 Mekanisme <i>deformation</i> dan <i>repulsion</i>	11
Gambar II.3 Struktur kimia loratadine	13
Gambar II.4 Struktur kimia Microcrystalline cellulose	14
Gambar II.5 Struktur kimia Sucralose	16
Gambar VI.1 Hasil Evaluasi Karakterisasi Bahan dengan FTIR.....	33
Gambar VI.2 Hasil Evaluasi Karakterisasi Bahan dengan X-RD....	34
Gambar VI.3 Hasil Evaluasi Keragaman Bobot.....	35
Gambar VI.4 Hasil Evaluasi Keseragaman Ukuran	36
Gambar VI.5 Hasil Evaluasi Kekerasan	37
Gambar VI.6 Hasil Evaluasi Kerapuhan (Friability)	38
Gambar VI.7 Hasil Evaluasi Disintegrasi.....	40
Gambar VI.8 Hasil Evaluasi Waktu Pembasahan	41
Gambar VI.9 Hasil Evaluasi Uji Disolusi.....	42
Gambar VI.10 Hasil Evaluasi Uji Kadar Loratadine	43
Gambar VI.11 Hasil Evaluasi Uji Keseragaman Kandungan.....	44

DAFTAR TABEL

Tabel II.1 Penyimpangan Bobot Tablet.....	18
Tabel II.2 Ketentuan Keseragaman Sediaan.....	20
Tabel V.1. Formula ODT Loratadine	24
Tabel VI.1 Hasil Uji Disolusi	42

BAB I PENDAHULUAN

I.1. Latar Belakang

Pengembangan obat di Industri Farmasi yang dilakukan oleh bagian *Research and Development* (RD) bertujuan untuk meningkatkan efek farmakologis yang baik dengan cara meningkatkan kecepatan kerja obat dan meningkatkan mutu obat. Pengembangan obat tersebut seiring perkembangan teknologi dilakukan dengan berbagai cara, salah satunya modifikasi bentuk sediaan (Lestari, 2015).

Orally Disintegrating Tablet (ODT) merupakan suatu bentuk modifikasi sediaan obat yang dapat dengan cepat terdisintegrasi dan terlarut dalam saliva, umumnya kurang dari 60 detik yang dirancang dalam bentuk sediaan tablet (Bhowmik dkk., 2009). Definisi ODT menurut *Food and Drug Administration* (FDA) tahun 2008 Amerika Serikat adalah suatu sediaan obat padat yang mengandung zat aktif, yang ketika ditempatkan di lidah dapat terintegrasi dengan cepat dan biasanya dalam hitungan detik. Tujuan utama suatu tablet dibuat ODT adalah untuk meningkatkan onset aksi obat (*Onset of Action/ OOA*) (Mettu & Veerareddy, 2013).

OOA pada suatu obat meningkat ditandai dengan parameter farmakokinetik diantaranya mempercepat waktu untuk obat mencapai konsentrasi maksimal (T_{max}) dengan hasil konsentrasi maksimal (C_{max}) dan *Area Under Cover* (AUC) yang semakin besar. Hal tersebut telah dibuktikan pada salah satu penelitian dari

keterolac tromethamine yang di optimasi dalam sediaan ODT dan di uji coba terhadap 6 orang dewasa. Hasil penelitian tersebut merupakan komparasi keterolac tromethamine dalam sediaan ODT dengan tablet konvensional antara lain T_{max} yang semakin cepat dari 2 jam menjadi 1 jam serta meningkatnya C_{max} dari 988,22 ng/mL menjadi 1248,39 ng/mL dan AUC dari 3173,07 ng/mL.jam menjadi 3890,68 ng/mL.jam (Mettu & Veerareddy, 2013).

Sebelum kepada parameter farmakokinetik yang diujikan kepada manusia, ODT juga dapat dilihat parameternya berdasarkan uji secara *in vitro*. Pengujian *in vitro* yang dilakukan yaitu pada uji disintegrasi, uji waktu pembasahan, dan uji disolusi dimana rancangan suatu ODT akan mempercepat waktu disintegrasi serta waktu pembasahan dan memperbesar hasil uji disolusi. Hal ini telah dibuktikan terhadap beberapa penelitian diantaranya yang dilakukan oleh (Rani dkk., 2017) yang melakukan optimasi terhadap atenolol tablet dengan croscarmellose sodium sebagai superdisintegran. Setelah atenolol dibuat ODT waktu disintegrasi semakin cepat yaitu dari 15,48 detik menjadi 4 detik jika dibandingkan dengan tablet konvensional. Sama halnya seperti waktu disintegrasi, waktu pembasahan semakin cepat pula yaitu dari 9,53 detik menjadi 7 detik. Setelah itu dilakukan uji disolusi dengan hasil yang lebih besar yaitu dari 53,85% menjadi 98,31%.

Penelitian kedua dan ketiga dilakukan ODT terhadap piroksikam tablet dengan superdisintegran yang berbeda. Pada penelitian kedua ODT piroksikam dioptimasi dengan primogel sebagai

superdisintegran. Hasil dari penelitian antara lain mempercepat waktu disintegrasi dari 174 detik sebagai tablet konvensional menjadi 52,33 detik setelah dibuat ODT dengan penambahan 5% primogel, sedangkan hasil disolusi meningkat dari 90,26% sebagai tablet konvensional menjadi 95,24% setelah dibuat ODT dengan penambahan 5% primogel (Praswati, 2005). Pada penelitian ketiga dengan model bahan aktif farmasi (BAF) yang sama, namun superdisintegran yang berbeda yaitu Ac-Di-Sol. Jika dikomparasikan tablet hasil optimasi ODT 3% Ac-Di-Sol dengan tablet konvensional yaitu waktu disintegrasi menjadi lebih cepat dari 223,67 detik menjadi 11,33 detik serta meningkatkan hasil disolusi dari 32,71% menjadi 94,37 % (Sayekti, 2006).

Hasil dari ketiga penelitian tersebut membuktikan bahwa, ODT dapat mempercepat waktu disintegrasi dan waktu pembasahan serta meningkatkan hasil disolusi. Optimasi ODT pada penelitian ini menggunakan model BAF loratadine. Loratadine merupakan antihistamin generasi ke 2 yang diperbolehkan beredar sejak tahun 1993 (Gunawijaya, 2001). Mekanisme obat ini yaitu bekerja dengan selektif mengikat kehistamin H-1 reseptor perifer pada sel efektor dan tidak menimbulkan efek sedasi (MIMS, 2015). Farmakokinetik dari loratadine memiliki dosis independen dari 10 mg sampai 40 mg dengan kadar puncak dalam darah (C_{max}) antara lain 30.5 ng/mL. Waktu yang dibutuhkan untuk mencapai puncak kadar (T_{max}) selama 1,3 jam dan waktu paruh ($T_{1/2}$) 8,4 jam (Salem dkk., 2010). Pemberian loratadine 10 mg selama 10 hari sebagai sediaan ODT pada orang dewasa yang sehat menghasilkan konsentrasi plasma

puncak dan area di bawah kurva konsentrasi-waktu plasma (AUCs) sekitar 6 dan 11% lebih besar dibandingkan dengan tablet loratadine konvensional (Mcevoy, 2008).

Kelebihan loratadine ini antara lain tidak mempunyai efek terhadap susunan saraf pusat dan tidak pula menimbulkan efek sedasi dibandingkan dengan antihistamin generasi sebelumnya (Gunawijaya, 2001).

Dalam membuat ODT penambahan *superdisintegrant* merupakan hal paling penting, karena berperan terhadap disintegrasi (Solaiman dkk., 2016). Adanya kombinasi dari superdisintegran croscarmellose sodium dan crospovidone diharapkan bisa mempercepat disintegrasi pada suatu ODT. Crospovidone memiliki mekanisme kerja jika terkena air akan mengalami sedikit pembengkakan (*swelling*) dan akan kembali ke ukuran seperti pada saat awal dikempa, namun bekerja secara kapiler (*wicking*) sehingga akan semakin membesar lalu menghancurkan tablet 7 – 12 kalinya dalam waktu kurang dari 30 detik. Sedangkan croscarmellose sodium memiliki 2 mekanisme kerja, yaitu pembengkakan (*swelling*) 4 – 8 kalinya dalam waktu 10 detik dan aksi kapiler (*Wicking*) yang akan membuat ikatan antar partikel menjadi lemah hingga pada akhirnya tablet akan hancur (Bhowmik dkk., 2009).

Optimasi ODT dengan kombinasi *superdisintegrant* dilakukan dengan metode kempa langsung. Metode kempa langsung dipilih

karena lebih efisien dibandingkan metode pembuatan tablet lainnya dan lebih mudah diimplementasi dalam sebuah industri farmasi.

I.2. Rumusan Masalah

1. Bagaimana pengaruh kombinasi superdisintegran croscarmellose sodium dan crospovidone terhadap waktu disintegrasi, waktu pembasahan, dan disolusi ODT loratadine?
2. Pada formula dengan kombinasi bagaimanakah superdisintegran croscarmellose sodium dan crospovidone yang menghasilkan ODT loratadine lebih baik?

I.3. Tujuan Penelitian

1. Mengetahui pengaruh kombinasi superdisintegran Croscarmellose Sodium dan Crospovidone terhadap ODT loratadine dengan parameter waktu disintegrasi, waktu pembasahan, dan disolusi.
2. Memperoleh komposisi formula dengan kombinasi superdisintegran Croscarmellose Sodium dan Crospovidone yang menghasilkan ODT loratadine paling baik.

I.4. Hipotesa Penelitian

Formula *Orally Disintegrating Tablet* (ODT) paling baik terdapat dari kombinasi superdisintegran Croscarmellose Sodium dan Crospovidone dengan konsentrasi crospovidone tertinggi, karena dapat mempercepat waktu disintegrasi dan waktu pembasahan.

I.5. Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini akan dilaksanakan di salah satu Industri Farmasi Kabupaten Bandung pada bulan Februari sampai bulan April 2019.

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

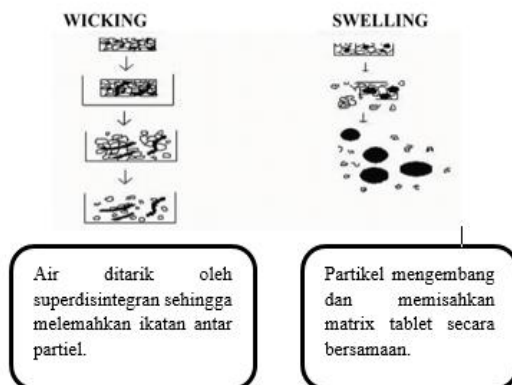
tablet yang cepat (Pahwa and Gupta, 2011). Beberapa mekanisme superdisintegran untuk disintegrasi, antara lain :

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 dimasukkan 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).



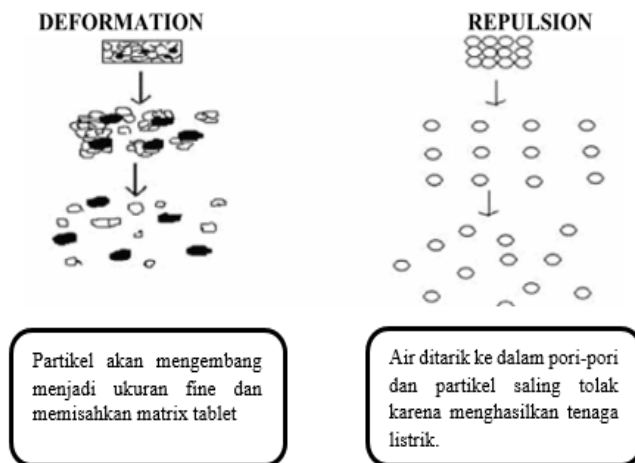
Gambar II.1 Mekanisme *swelling* dan *wicking*
(Bhowmik dkk., 2009)

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, pharmacel 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, crospharm, 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).

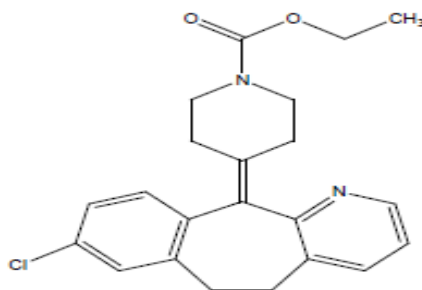
II.3 Monografi Bahan

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).

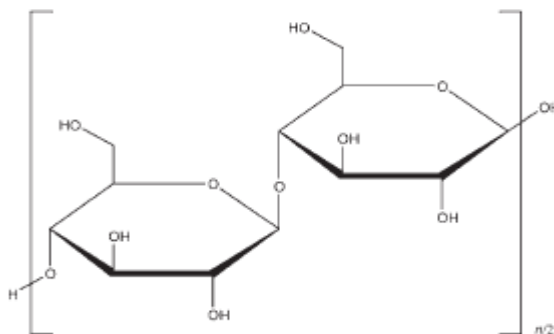


Gambar II.3 Struktur kimia loratadine
(Ditjen POM, 2014)

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

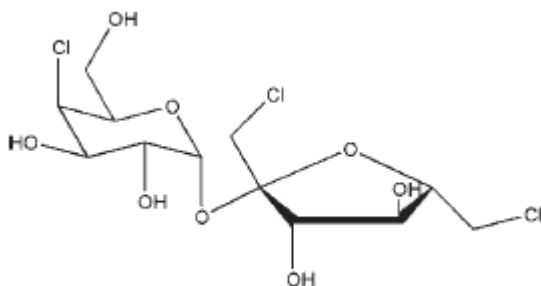
Croscarmellose Sodium merupakan serbuk putih hingga putih keabuan, tidak berbau, dan tidak berasa. Kelarutan dari Croscarmellose Sodium tidak larut air namun mampu membengkak 4 hingga 8 kalinya. Praktis tidak larut dalam aseton, etanol, dan toluena. Dalam sediaan oral bahan ini digunakan sebagai superdisintegran 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 hidrofilitas 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	
			≥ 25 mg & ≥ 25 %	< 25 mg atau < 25 %
Tablet	Tidak bersalut		Keragaman Bobot	Keseragaman Kandungan
		Film	Keragaman Bobot	Keseragaman Kandungan
	Bersalut	Lainnya	Keseragaman Kandungan	Keseragaman Kandungan