

# Pengaruh Komposisi Campuran Fisik Crospovidone-Sodium Starch Glycolate (1:1, 1:2, dan 1:3) terhadap Karakteristik Fisikokimia Sediaan Tablet *Orodispersible* Atenolol

Karina Citra Rani, Nani Parfati dan Putu Egik Prasetya

Departemen Farmasetika, Fakultas Farmasi Universitas Surabaya, Surabaya

Korespondensi: Karina Citra Rani

Email: karinacitrarani@staff.ubaya.ac.id

**ABSTRAK:** Penggunaan tablet konvensional atenolol menimbulkan masalah dalam hal kepatuhan minum obat pada pasien geriatri. Hal ini disebabkan terjadinya perubahan fisiologis pada pasien geriatri seperti susah menelan dan tremor. Pengembangan atenolol dalam bentuk sediaan tablet *orodispersible* dapat mempercepat waktu hancur tablet di dalam mulut, sehingga awal proses disolusi menjadi lebih cepat. Pemilihan jenis dan komposisi disintegran yang optimal merupakan hal penting dalam formulasi sediaan tablet *orodispersible*. Kombinasi crospovidone dan sodium starch glycolate sebagai disintegran dalam formulasi sediaan tablet *orodispersible* dapat menggabungkan mekanisme aksi *wicking* dan *swelling*, sehingga mempercepat waktu disintegrasi tablet. Tujuan penelitian ini adalah mendapatkan pengaruh komposisi campuran fisik superdisintegran (crospovidone-sodium starch glycolate) dengan perbandingan 1:1, 1:2, dan 1:3 terhadap karakteristik fisikokimia tablet *orodispersible* atenolol yang dibuat dengan metode cetak langsung. Hasil evaluasi menunjukkan bahwa tablet *orodispersible* atenolol dengan perbandingan komposisi campuran fisik superdisintegran (crospovidone dan sodium starch glycolate) 1:1, 1:2, dan 1:3 yang dihasilkan memenuhi persyaratan mutu. Tablet *orodispersible* atenolol dengan perbandingan campuran fisik superdisintegran (crospovidone-sodium starch glycolate) 1:1 menghasilkan disolusi atenolol yang paling baik dibandingkan formula yang lain ditinjau dari parameter %Q ( $96,92 \pm 0,01$ )%,  $T_{85\%}$  ( $1,76 \pm 0,06$ ) menit, AUC ( $11683,78 \pm 29,65$ ) dan efisiensi disolusi ( $97,56 \pm 0,25$ )%.

**Kata kunci:** atenolol; tablet *orodispersible*; campuran fisik; crospovidone; sodium starch glycolate

**ABSTRACT:** Administration of conventional tablets of atenolol cause problems in terms of patient compliance in geriatric patients. This is due to physiological change in geriatric patients, especially difficulty in swallowing and tremors. The development of atenolol dispersible tablets can produce fast disintegration of tablets in the mouth, so that dissolution becomes faster. Selection of the type and composition of disintegrant is important in the formulation of *orodispersible* tablets. Combination of crospovidone and sodium starch glycolate as superdisintegrant in *orodispersible* tablets can combine the wicking and swelling mechanism, thus accelerating the disintegration time of tablets. The objective of this study was to gain the effect of physical mixture of superdisintegrants (crospovidone-sodium starch glycolate) in 1:1, 1:2, and 1:3 ratio to the physicochemical characteristics of atenolol *orodispersible* tablets, which produce by the direct compression method. The results indicated that atenolol *orodispersible* tablets which using a physical mixture of superdisintegrants (crospovidone-sodium starch glycolate) in 1:1, 1:2, and 1:3 ratio met the requirements. *Orodispersible* tablets of atenolol which using a physical mixture of crospovidone-sodium starch glycolate in 1:1 ratio, showed the best results compare to the other formula in terms of %Q ( $96.92 \pm 0.01$ )%,  $T_{85\%}$  ( $1.76 \pm 0.06$ ) minutes, AUC ( $11683.78 \pm 29.65$ ) and dissolution efficiency ( $97.56 \pm 0.25$ )%.

**Keywords:** atenolol; *orodispersible* tablet; physical mixture; crospovidone; sodium starch glycolate

## 1. Pendahuluan

Atenolol merupakan salah satu obat anti-hipertensi golongan *beta blocker* yang termasuk dalam daftar obat BPJS (Badan Penyelenggara Jaminan Sosial) kesehatan [1]. Karakteristik atenolol yang sukar larut dalam air mengakibatkan proses disolusi menjadi lambat sehingga mempengaruhi awal mula kerja obat dan bioavailabilitas atenolol dalam sirkulasi sistemik [2, 3]. Pada pasien dengan kondisi khusus terutama geriatri, penggunaan sediaan tablet konvensional atenolol menimbulkan permasalahan terkait fungsi fisik dan fisiologis pasien yaitu kesulitan dalam menelan tablet [3].

Pendekatan yang dapat dilakukan untuk meningkatkan disolusi atenolol adalah mempercepat waktu disintegrasi sediaan [4]. Sediaan tablet yang terdisintegrasi dengan cepat akan menghasilkan suspensi partikel obat yang halus sehingga dapat mempercepat mula disolusi obat [4, 5]. Formulasi sediaan tablet *orodispersible* atenolol merupakan salah satu solusi untuk mempercepat mula disolusi atenolol dan meningkatkan kepatuhan pasien dalam terapi hipertensi [4].

Tablet *orodispersible* merupakan tablet yang dapat terdisintegrasi dalam waktu kurang dari atau sama dengan 30 detik saat diletakkan di atas lidah [6]. Tablet *orodispersible* dapat terdisintegrasi secara cepat di dalam rongga mulut, sehingga obat dapat diabsorpsi melalui rongga mulut, faring, dan esophagus saat saliva bergerak menuju saluran cerna [4, 7]. Waktu disintegrasi tablet yang cepat dapat menunjang terjadinya mula proses disolusi menjadi lebih cepat. Kondisi ini dapat menghasilkan onset aksi obat yang lebih cepat dan bioavailabilitas obat yang lebih tinggi dibandingkan tablet konvensional [8].

Pemilihan superdisintegran yang optimal merupakan hal yang penting dalam formulasi sediaan tablet *orodispersible*. Hal ini disebabkan superdisintegran bersifat higroskopis sehingga apabila digunakan dalam kadar tinggi akan mempengaruhi kekerasan tablet, friabilitas tablet, dan adanya efek *mouthfeel* [9]. Salah satu jenis super-

disintegran yang dapat digunakan dalam formulasi sediaan tablet orodispersibel adalah sodium starch glycolate. Sodium starch glycolate banyak digunakan karena memiliki kapasitas pengembangan (*swelling*) yang tinggi sehingga dapat mempercepat waktu hancur tablet [10]. Penggunaan sodium starch glycolate sebagai superdisintegran memiliki beberapa kekurangan antara lain menyerap kelembaban dalam jumlah yang cukup tinggi selama penyimpanan dan menggumpal bila disimpan dalam kondisi yang kelembabannya tidak terkendali. Selain itu, sodium starch glycolate memfasilitasi terbentuknya lapisan gel pada permukaan tablet saat proses disolusi sehingga menghalangi penetrasi air ke dalam tablet [11].

Berdasarkan kondisi tersebut, perlu dilakukan kombinasi sodium starch glycolate dengan superdisintegran lain. Salah satu superdisintegran yang dapat dikombinasikan dengan sodium starch glycolate adalah crospovidone. Crospovidone merupakan superdisintegran yang bekerja melalui kombinasi mekanisme kapilaritas (*wicking*) dan deformasi. Karakteristik crospovidone adalah memfasilitasi air masuk ke dalam struktur tablet, mampu menyebabkan tablet mengembang secara cepat dalam air tanpa membentuk gel pada permukaan tablet, dan memiliki kompresibilitas yang tinggi [12,13]. Penggunaan kombinasi superdisintegran sodium starch glycolate dan crospovidone diharapkan memiliki kemampuan disintegrasi cepat dan karakteristik fisik tablet yang baik saat penyimpanan [14,15].

Pada penelitian ini dilakukan pembuatan sediaan tablet *orodispersible* atenolol dengan perbandingan campuran fisik sodium starch glycolate-crospovidone 1:1; 1:2; dan 1:3 dengan metode cetak langsung. Perbedaan komposisi campuran fisik sodium starch glycolate dilakukan pengamatan pengaruhnya terhadap parameter pre kompresi (laju alir, sudut istirahat, indeks kompresibilitas, rasio *Hausner*, dan kandungan lembab) dan parameter *post* kompresi (organo-leptis, penetapan kadar, keseragaman ukuran, kekerasan tablet, waktu hancur, waktu pembasahan,

rasio penyerapan air, waktu dispersi tablet, dan disolusi atenolol). Analisis statistik dengan uji Anova satu arah (*one way Anova*) dilakukan terhadap parameter *post* kompresi meliputi waktu pembasahan, waktu dispersi tablet, rasio penyerapan air, dan parameter disolusi (AUC, efisiensi disolusi (ED), dan tetapan laju pelepasan (k).

## 2. Metode

### 2.1. Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah atenolol p.g (Refarmed Chemicals, Lugano Switzerland), *crospovidone* (Kollidon® CL) p.g (BASF South East Asia Pre-Ltd), *sodium starch glycolate* p.g (Yung Zip Chemical IND.Co.LTD), magnesium stearat p.g (Faci Asia Pacific PTE LTD), aspartam f.g (Ajinomoto Co. Inc.), aqua demineralisata (Laboratorium Kimia Kualitatif Universitas Surabaya), manitol DC p.g (Roduette Freses, Perancis), aerosil p.g (PT. Brataco), *mint flavor* f.g (KH Roberts), sodium dihidrogen fosfat p.a ( $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ) p.a (Merck), disodium hidrogen fosfat p.a ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ ) p.a (Merck), natrium asetat trihidrat p.a. (Riedel), asam asetat glasial p.a (Merck), metanol pro HPLC (Mallinckrodt Chemicals), avicel PH 102 p.g (Mingtai Chemical Co. LTD), talk (PT. Brataco), kertas saring, whatmann no 41, dan perkamen.

### 2.2. Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini meliputi timbangan analitik (Sartorius), *tapping machine* (Pharma Test Touch), *tumbling mixer*, mesin pencetak tablet (ERWEKA AR 402), *moisture content analyzer*, alat uji kekerasan tablet (*monsanto hardness tester*), alat uji friabilitas (ERWEKA), Spektrofotometer UV-Vis (SHIMADZU UV--1800), alat uji disintegrasi (*Hanson Research*), dan alat uji disolusi (*Hanson Research*).

### 2.3. Metode pembuatan campuran fisik dan masa cetak

#### 2.3.1. Pembuatan campuran fisik superdisintegran

Pembuatan campuran fisik superdisintegran dilakukan dengan cara menimbang *crospovidone*

dan *sodium starch glycolate* sesuai dengan perbandingan pada masing-masing formula (1:1, 1:2, dan 1:3), kemudian kedua bahan tersebut dicampur hingga homogen.

#### 2.3.2. Pembuatan masa cetak

Bahan aktif (atenolol) dan eksipien ditimbang sesuai formula yang disusun (Tabel 1). Pembuatan massa cetak untuk masing-masing formula dilakukan sebagai berikut, yaitu pencampuran awal atenolol dan sebagian Aerosil® selama 3 menit, kemudian dilanjutkan pencampuran dengan sebagian Avicel PH 102® selama 5 menit. Aspartam, *mint flavor*, sisa Avicel PH 102®, manitol DC dan campuran fisik superdisintegran (*crospovidone* dan *sodium starch glycolate*) 1:1 pada formula 1, 1:2 pada formula 2, 1:3 pada formula 3 ditambahkan kedalam campuran. Bahan-bahan tersebut dicampur dalam *tumbling mixer* hingga homogen selama 10 menit.

### 2.4. Evaluasi pre kompresi

Masa cetak yang telah dihasilkan kemudian dilakukan evaluasi pre kompresi meliputi kecepatan alir, sudut istirahat, indeks kompresibilitas, rasio Hausner, dan kandungan lembab.

#### 2.4.1. Kecepatan alir dan sudut istirahat

Pemeriksaan kecepatan alir dan sudut istirahat dilakukan dengan menimbang 100 gram masa cetak. Masa cetak kemudian dituang ke dalam corong yang sudah terpasang pada statif dengan dengan jarak ujung pipa bagian bawah ke bidang datar adalah  $10,0 \pm 0,2$  cm dan dasar lubang corong ditutup. Tutup dasar lubang corong dibuka dan dilakukan pencatatan waktu yang diperlukan dari bahan mengalir sampai bahan dalam corong habis dengan menggunakan *stopwatch* sehingga kecepatan alir dapat dihitung. Tahap selanjutnya yaitu mengukur tinggi timbunan bahan dan jari-jari alas kerucut, kemudian menghitung sudut istirahat yang terbentuk [8].

#### 2.4.2. Indeks kompresibilitas

Penentuan indeks kompresibilitas dilakukan dengan menentukan bobot jenis nyata dan bobot jenis mampat terlebih dahulu [14]. Hasil yang diperoleh kemudian digunakan untuk menghitung

**Tabel 1.** Formula tablet *orodispersibel* atenolol dengan campuran fisik superdisintegran (crospovidone-sodium starch glycolate)

Nama bahan	Jumlah per tablet (mg)		
	Formula 1	Formula 2	Formula 3
Atenolol	25	25	25
Campuran fisik superdisintegran	30 CPV: 15 SSG: 15	30 CPV: 10 SSG: 20	30 CPV: 7,5 SSG: 22,5
Magnesium stearate	4,5	4,5	4,5
Aspartam	9	9	9
Mint flavor	3	3	3
Aerosil®	1,5	1,5	1,5
Manitol DC	44,82	44,82	44,82
Avicel PH 102®	179,28	179,28	179,28
Talk	3	3	3
Total bobot per tablet (mg)	300	300	300

Keterangan:

Formula 1: tablet orodispersibel atenolol dengan campuran fisik crospovidone-sodium starch glycolate (1:1)

Formula 2: tablet orodispersibel atenolol dengan campuran fisik crospovidone-sodium starch glycolate (1:2)

Formula 3: tablet orodispersibel atenolol dengan campuran fisik crospovidone-sodium starch glycolate (1:3)

indeks kompresibilitas masa cetak menggunakan persamaan indeks kompresibilitas (indeks Carr):

$$\text{Indeks Kompresibilitas} = \frac{\rho_{\text{mampat}} - \rho_{\text{nyata}}}{\rho_{\text{mampat}}} \times 100\%$$

#### 2.4.3. Rasio Hausner

Rasio *Hausner* digunakan untuk memprediksi karakteristik aliran suatu masa cetak. Rasio *Hausner* dihitung melalui perbandingan antara bobot jenis mampat dan bobot jenis nyata suatu masa cetak [4].

#### 2.4.4. Kandungan lembab

Massa cetak ditimbang secara seksama sebanyak 5 g dan permukaan massa cetak diratakan pada wadah. Letak lampu pemanas diatur sedemikian rupa sehingga berada di atas bahan. Pada saat proses pengeringan berlangsung, bobot massa cetak akan ditampilkan setiap 15 menit. Proses pengeringan dikatakan sempurna apabila setelah interval 3x15 menit tidak terjadi perubahan bobot massa cetak. *Moisture content* dapat dihitung dengan rumus, % MC =  $\frac{W - W_0}{W_0} \times 100\%$

Dimana *W* adalah bobot massa cetak basah dan *W<sub>0</sub>* adalah bobot massa cetak kering [16].

#### 2.5. Pencetakan tablet orodispersibel atenolol

Massa cetak dicampur dengan magnesium stearat, talk dan sisa aerosil selama 3 menit dengan *tumbling mixer* hingga homogen. Campuran serbuk kemudian dikompresi menjadi tablet dengan menggunakan mesin pencetak tablet ER-WEKA® AR 402 dengan bobot per tablet 300 mg. Diameter punch 11 mm, permukaan punch bulat *biconvex*, dan gaya kompresi 2 ton. Evaluasi *post-kompresi* dilakukan setelah proses kompresi tablet.

#### 2.6. Evaluasi post kompresi

Tablet *orodispersible* atenolol yang dihasilkan setelah proses kompresi tablet kemudian dilakukan evaluasi *post kompresi* meliputi organoleptis, penetapan kadar atenolol, kekerasan, waktu pembasahan, rasio penyerapan air, waktu disintegrasi, waktu disperse tablet, uji friabilitas, dan uji disolusi.

### 2.6.1. Organoleptis

Evaluasi organoleptis dilakukan dengan cara mengamati penampilan fisik setiap tablet masing-masing formula, meliputi bau, warna, rasa, dan bentuk sediaan tablet *orodispersible* atenolol yang sudah dicetak [11, 18].

### 2.6.2. Penetapan kadar atenolol

Dilakukan pengambilan masing-masing 20 tablet setiap formula secara acak. Masing-masing tablet digerus. Campuran atenolol yang setara dengan 25 mg ditimbang dan dilarutkan dengan 10 ml metanol, kemudian ditambahkan dapar asetat pH 4,6 hingga 100 ml di dalam labu ukur. Dari larutan tersebut dipipet sebanyak 10 ml, kemudian ditambahkan dapar asetat hingga 25 ml dalam labu ukur. Larutan tersebut selanjutnya difiltrasi dengan kertas whatmann no. 41. Larutan yang telah disaring, dilihat absorbansinya pada spektrofotometer UV-VIS pada panjang gelombang 274 nm dengan blanko dapar asetat pH 4,6 [8].

### 2.6.3. Kekerasan tablet

Pengujian kekerasan tablet dilakukan dengan mengambil sampel sebanyak 10 tablet dari masing-masing formula [4]. Pengujian kekerasan tablet dilakukan dengan Monsanto *hardness tester*.

### 2.6.4. Waktu pembasahan dan rasio penyerapan air

Waktu pembasahan dan rasio penyerapan air dilakukan dengan meletakkan tablet dari masing-masing formula ke dalam cawan petri yang sudah berisi 6 ml larutan pewarna dalam air [4, 8]. Waktu yang dibutuhkan cairan untuk mencapai permukaan atas tablet adalah waktu pembasahan dan massa air yang mampu diserap tablet merupakan rasio penyerapan air.

### 2.6.5. Waktu disintegrasi

Sebanyak 6 tablet setiap formula ditempatkan pada masing-masing tabung dengan air 900 ml pada suhu  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ . Bersamaan dengan dimulainya alat uji, *stopwatch* dinyalakan. Waktu yang diperlukan agar tablet hancur atau massa intinya tidak teraba merupakan waktu hancur tablet tersebut [4, 6].

### 2.6.6. Waktu dispersi secara *in vitro*

Masing-masing tablet dari ketiga formula di-

letakkan di dalam beaker yang berisi 6 ml dapar fosfat pH 6,8 dengan suhu  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ . Waktu yang diperlukan oleh tablet tersebut untuk hancur dicatat sebagai waktu dispersi secara *in vitro* [4, 8].

### 2.6.7. Uji friabilitas/kerapuhan tablet

Sampel tablet sebanyak 6,5 gram dimasukkan ke dalam alat uji friabilitas tablet. Alat uji diope-rasikan dengan kecepatan 25 rpm selama 4 menit. Bobot seluruh tablet kemudian ditimbang kembali dan dihitung selisih antara bobot tablet sebelum dan setelah uji [4, 16]. Persentase friabilitas tablet dihitung dengan rumus:

$$\% \text{ friabilitas} = \frac{\text{Bobot awal} - \text{Bobot akhir}}{\text{Bobot awal}} \times 100\%$$

### 2.6.8. Uji disolusi

Uji disolusi tablet orodispersibel atenolol dilakukan dengan menggunakan alat uji disolusi tipe 2 dengan kecepatan 50 rpm. Tahap awal yang dilakukan adalah memasukkan 6 tablet tiap formula ke dalam alat uji disolusi. Kemudian mengambil cuplikan sebanyak 10 ml tiap satuan waktu, yaitu 0, 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 45, 60, 75, 90, 105, dan 120 menit. Kemudian, mengembalikan 10 ml dapar asetat ke dalam alat. Tahap selanjutnya adalah penetapan kadar atenolol tiap cuplikan menggunakan spektrofotometer pada panjang gelombang 274 nm. Berdasarkan hasil yang diperoleh kemudian ditentukan parameter disolusi (%Q, tQ%, luas area di bawah kurva disolusi (AUC), dan efisiensi disolusi) dan profil disolusi [8].

### 2.7. Analisis data

Hasil pemeriksaan karakteristik tablet orodispersibel atenolol dengan konsentrasi sodium starch glycolate 0% (kontrol), 10% (formula 2), dan 20% (formula 3) dilakukan analisis statistik dengan menggunakan uji Anova satu arah (*one way Anova*) dengan taraf kepercayaan 95% ( $\alpha=0,05$ ). Analisis statistik dengan uji Anova satu arah dilakukan terhadap parameter *post* kompresi meliputi waktu pembasahan, waktu disperse tablet, rasio penyerapan air, dan parameter disolusi (AUC, efisiensi disolusi (ED), dan tetapan laju pelepasan (k).

### 3. Hasil dan pembahasan

#### 3.1. Evaluasi pre kompresi

Evaluasi pre-kompresi dilakukan pada massa cetak yang sudah terbentuk. Evaluasi pre-kompresi meliputi pemeriksaan laju alir, sudut istirahat, bobot jenis nyata, bobot jenis mampat, indeks kompresibilitas, rasio *Hausner*, kandungan lembab [13, 14]. Hasil evaluasi pre kompresi masa cetak tablet *orodispersible* atenolol dapat dilihat pada Tabel 2.

Hasil evaluasi pre-kompresi menunjukkan massa cetak tablet *orodispersible* atenolol memenuhi spesifikasi laju alir dan sudut istirahat, tetapi tidak memenuhi spesifikasi rasio *Hausner*, indeks kompresibilitas, dan kandungan lembab. Rasio *Hausner* dan indeks kompresibilitas yang kurang baik disebabkan karena massa cetak mengandung partikel *fines* dalam jumlah yang besar [15]. Karakteristik kompresibilitas suatu masa cetak dapat ditingkatkan dengan cara memperbaiki ukuran dan distribusi ukuran partikel [15]. Distribusi ukuran partikel dapat diperbaiki dengan cara mengurangi proporsi partikel *fines* dan meningkatkan partikel coarse dengan metode granulasi [15].

Kandungan lembab yang tinggi pada masa cetak disebabkan karena adanya eksipien yang bersifat higroskopis dalam formula. Komponen superdisintegran (crospovidone dan sodium starch glycolate) dan Avicel PH 102® (mikrokristalin selulosa) memiliki afinitas yang

tinggi terhadap air sehingga massa cetak menyerap lembab dari udara [15]. Berdasarkan fakta tersebut, diperlukan pengendalian terhadap kelembaban ruangan selama proses pembuatan tablet *orodispersible* atenolol.

#### 3.2. Evaluasi post- kompresi

Evaluasi *post*-kompresi dilakukan untuk menjamin mutu sediaan tablet *orodispersible* atenolol agar sesuai dengan persyaratan dan spesifikasi. Evaluasi *post* kompresi tablet *orodispersible* atenolol meliputi pemeriksaan organoleptis, penetapan kadar atenolol, kekerasan tablet, waktu pembasahan, rasio penyerapan air, waktu disintegrasi, waktu disperse tablet, friabilitas, dan uji disolusi. Hasil evaluasi *post*-kompresi dapat dilihat pada Tabel 3. Hasil evaluasi *post*-kompresi sediaan tablet *orodispersible* atenolol yang dihasilkan (formula 1, formula 2, dan formula 3) memenuhi persyaratan mutu [6, 17].

Analisis statistik dengan uji Anova satu arah dilakukan untuk menganalisis ada atau tidaknya perbedaan signifikan ketiga formula tablet *orodispersible* atenolol dari parameter waktu pembasahan, rasio penyerapan air, waktu dispersi *in vitro*, dan parameter disolusi (AUC, ED, dan k). Pemeriksaan waktu pembasahan dilakukan untuk menganalisis kecepatan penyerapan air tablet *orodispersible* atenolol. Hasil analisis statistik dengan uji Anova satu arah pada parameter waktu pembasahan tablet menunjukkan terdapat

**Tabel 2.** Hasil evaluasi pre kompresi masa cetak tablet *orodispersibel* atenolol dengan campuran fisik superdisintegran (crospovidone-sodium starch glycolate)

Parameter	Formula 1	Formula 2	Formula 3	Spesifikasi
Kecepatan alir (g/detik)	6,83 ± 0,27	8,33 ± 0,00	5,56 ± 0,00	> 4,00
Sudut istirahat (°)	30,78 ± 1,81	30,36 ± 1,08	28,07 ± 1,88	25-30
Indeks kompresibilitas (%)	25,98 ± 0,32	26,38 ± 0,52	26,01 ± 0,42	5-21
Rasio hausner	1,35 ± 0,006	1,36 ± 0,010	1,35 ± 0,008	
Kandungan lembab (%)	5,61 ± 0,06	5,42 ± 0,05	5,53 ± 0,12	3-5

Keterangan:

Formula 1: tablet *orodispersibel* atenolol dengan campuran fisik crospovidone-sodium starch glycolate (1:1)

Formula 2: tablet *orodispersibel* atenolol dengan campuran fisik crospovidone-sodium starch glycolate (1:2)

Formula 3: tablet *orodispersibel* atenolol dengan campuran fisik crospovidone-sodium starch glycolate (1:3)

**Tabel 3.** Hasil evaluasi *post* kompresi tablet *orodispersible* atenolol dengan campuran fisik superdisintegrans (crospovidone-sodium starch glycolate)

Parameter	Formula 1	Formula 2	Formula 3	Spesifikasi
Organoleptis	bentuk bulat, warna putih, rasa manis, bau mint	bentuk bulat, warna putih, rasa manis, bau mint	bentuk bulat, warna putih, rasa manis, bau mint	bentuk bulat, warna putih, rasa manis, bau mint
Kadar atenolol (%)	94,25±0,46	97,29±4,64	97,51±1,35	90%-110
Kekerasan (Kp)	3,45±0,44	3,45±0,44	3,10±0,21	2-4
Waktu pembasahan (detik)	6,33±0,58	9,00±0,00	9,00±1,00	-
Rasio penyerapan air (%)	228,05±11,54	255,57±21,53	263,23±14,77	-
Waktu disintegrasi (detik)	8,00±0,00	7,00±0,00	8,00±0,00	-
Waktu dispersi <i>in vitro</i> (detik)	79,00±16,52	66,67±11,37	63,67±35,44	-
Friabilitas (%)	0,20±0,09	0,35±0,08	0,30±0,15	<1,0
%Q 30 menit	96,92±0,01	93,42±0,02	91,49±0,02	85
T <sub>85%</sub> (menit)	1,76±0,06	2,47±0,00	3,23±0,27	30

Keterangan:

Formula 1: tablet orodispersibel atenolol dengan campuran fisik crospovidone-sodium starch glycolate (1:1)

Formula 2: tablet orodispersibel atenolol dengan campuran fisik crospovidone-sodium starch glycolate (1:2)

Formula 3: tablet orodispersibel atenolol dengan campuran fisik crospovidone-sodium starch glycolate (1:3)

perbedaan bermakna antara formula 1 dengan 2, dan antara formula 1 dengan formula 3 ( $p < 0,05$ ). Peningkatan proporsi sodium starch glycolate dalam formula menyebabkan waktu pembasahan tablet menjadi lebih lama. Kondisi ini disebabkan sodium starch glycolate pada formula 2 dan formula 3 membentuk gel pada permukaan tablet, sehingga pori matriks tablet tertutup. Kondisi ini menyebabkan waktu pembasahan tablet menjadi lebih lama [15]. Rasio penyerapan air menunjukkan kapasitas air yang dapat diserap dalam sediaan tablet *orodispersible* atenolol. Hasil analisis statistik menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna antar formula 1, 2, dan 3 dari segi rasio penyerapan air ( $p > 0,05$ ).

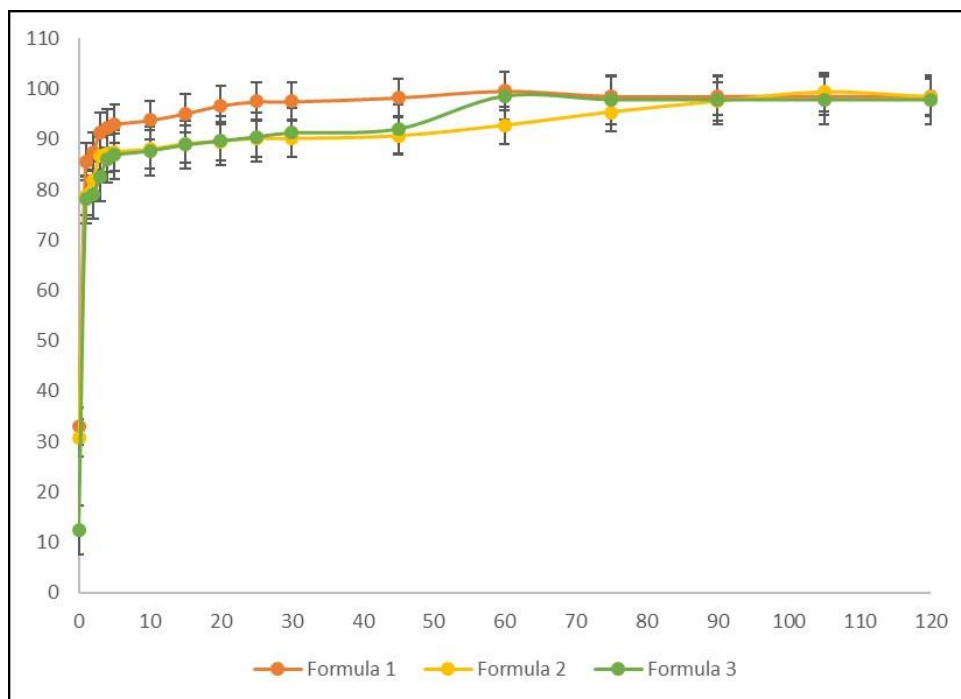
Sediaan tablet *orodispersible* diformulasi untuk diletakkan dalam mulut dan terdispersi atau terlarut dalam saliva, sehingga tidak memerlukan air yang banyak untuk dapat ditelan [12]. Dapar fosfat pH 6,8 dengan volume 6 ml merupakan media yang sesuai untuk menggambarkan cairan saliva dalam mulut secara *in vitro* [13,14]. Hasil analisis menunjukkan tidak terdapat perbedaan bermakna waktu dispersi *in vitro* antara formula

1, 2, dan 3 ( $p > 0,05$ ). *Sodium starch glycolate* akan meningkatkan kemampuan tablet untuk menarik air. Air yang masuk ke dalam tablet menyebabkan proses pengembangan, sehingga waktu dispersi tablet semakin cepat [15].

Uji disolusi bertujuan untuk menganalisis pelepasan bahan aktif dari bentuk sediaan tablet yang dapat digunakan sebagai data untuk menggambarkan bioavailabilitas bahan aktif secara *invitro* [16]. Profil disolusi tablet orodispersibel atenolol formula 1, 2, dan 3 dapat dilihat pada Gambar 1.

Persyaratan mutu disolusi untuk tablet atenolol adalah jumlah bahan aktif yang terlarut dari setiap unit pada waktu 30 menit tidak kurang dari 85% (%Q) [17]. Hasil parameter %Q 30 menit dan T<sub>85%</sub> tablet orodispersibel atenolol formula 1, 2, dan 3 pada seluruh replikasi (6 replikasi tiap formula) memenuhi persyaratan mutu [17].

Hasil analisis statistik parameter AUC, ED, dan k dengan menggunakan uji Anova satu arah menunjukkan adanya perbedaan bermakna antar formula 1, 2, dan 3 ( $p > 0,05$ ). Perbedaan parameter AUC, ED, dan k yang signifikan antar



**Gambar 1.** Profil disolusi tablet *orodispersibel* atenolol formula 1, formula 2, dan formula 3

formula disebabkan karena perbedaan konsentrasi sodium starch glycolate. Pada formula 1 (perbandingan *crospovidone* dan *sodium starch glycolate* 1:1), jumlah atenolol terlarut dari tablet *orodispersible* lebih besar dibandingkan formula 2 (perbandingan *crospovidone* dan *sodium starch glycolate* 1:2) dan formula 3 (perbandingan *crospovidone* dan *sodium starch glycolate* 1:3). Hal ini disebabkan karena pada formula 2 dan 3, konsentrasi *sodium starch glycolate* lebih tinggi dibandingkan formula 1, sehingga gel terbentuk lebih cepat dan jumlah gel lebih besar dibandingkan formula 1. Gel yang terbentuk dapat menghambat pelepasan atenolol dari bentuk sediaan. Pelepasan atenolol yang terhambat akan mengurangi jumlah atenolol yang dapat terlarut dalam media disolusi [15]. Berdasarkan hasil tersebut diketahui bahwa nilai AUC dan efisiensi disolusi formula 1 (97,56%) lebih besar 1,05 kali dibandingkan formula 2 (93,05%) dan 1,04 kali dibandingkan formula 3.

#### 4. Kesimpulan

Perbedaan komposisi campuran fisik superdisintegran (*crospovidone*- *sodium starch glyco-*

*late*) 1:1, 1:2, dan 1:3 berpengaruh terhadap waktu pembasahan tablet *orodispersible* atenolol yang dibuat dengan metode cetak langsung. Sediaan tablet *orodispersible* atenolol dengan komposisi campuran fisik superdisintegran (*crospovidone*-*sodium starch glycolate*) 1:1, 1:2, dan 1:3 yang dibuat dengan metode cetak langsung memenuhi persyaratan mutu. Sediaan tablet *orodispersible* atenolol dengan komposisi campuran fisik superdisintegran (*crospovidone*-*sodium starch glycolate*) 1:1 merupakan formula yang optimal. Hal ini disebabkan formula tersebut menghasilkan parameter disolusi (AUC, ED, dan k) yang lebih tinggi dibandingkan formula dengan komposisi campuran fisik superdisintegran (*crospovidone*-*sodium starch glycolate*) 1:2 dan 1:3.

#### Ucapan Terima Kasih

Ucapan terimakasih disampaikan kepada Kemenristek DIKTI dan Lembaga Penelitian dan Pengabdian Masyarakat (LPPM) Universitas Surabaya atas pendanaan penelitian ini dalam skema penelitian produk terapan tahun 2017 dengan nomor kontrak penelitian 24/SP-Lit/LPPM-01/Dikti/FF/V/2017.



## Daftar Pustaka

1. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Formularium nasional. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2015.
2. Sweetman. Martindale the complete drug reference 36<sup>th</sup> edition. London: Pharmaceutical Press; 2009.
3. Nagar P, Singh K, Chauhan I, Yasir M, Khan A, Sharma R, Gupta N. Orally Disintegrating Tablets: Formulation, preparation, techniques, and evaluation. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. 2011;2:35-45.
4. Kumare MM, Marathe RP, Kawade RM, Ghante MH, Shendarkar RR. Design of Fast Dissolving Tablet of Atenolol Using Novel Co-Processed Superdisintegrant. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. 2013;6(3):81-5.
5. Sinko PJ. *Martin Farmasi Fisika dan Ilmu Farmasetika*. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC; 2006.
6. US Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research. Guidance for industry: orally disintegrating tablets. New Hampshire: Division of drug information food and drug administration; 2008.
7. Fu Y, Yang S, Jeong S, Kimuru S, Park K. Orally fast disintegrating tablets: developments, technologies, taste-masking and clinical studies. *Critical Review in Therapeutic Drug Carrier Systems*. 2004;21(6): 433-75.
8. Chandrasekhar P, Shahid M, Niranjana B. Formulation and evaluation of oral dispersible tablets of antihypertensive drug atenolol. *International Journal of Pharmacy*. 2013;3(2): 79-84.
9. Camarco W and Druffner A. Selecting superdisintegrant for orally disintegrating tablet formulation. *Pharmaceutical Technology*. 2006;5:1-5.
10. Ramani RG, Road S, Address C. Novel co-processed superdisintegrants in the design of fast dissolving tablets. *International Journal of Pharma and Bio Sciences*. 2010;1(1):1-12.
11. Racmawati AN, Wahyono, Sulaiman TN. Optimization formula dispersible tablets of guajava leaf extract (*Psidium guajava* L.) with combination disintegrants of croscarmellose sodium and sodium starch glycolate. *Traditional Medicine Journal*. 2015;20(1):43-50.
12. Hahm HA, Augsburger LL. Orally disintegrating tablets and related tablet formulations: In pharmaceutical dosage forms tablets. New York: Informa Healthcare; 2008.
13. Priyanka S, Vandana S. A review article on: superdisintegrants. *International journal of drug research and technology*. 2013;3(4):76-87.
14. Karthikeyan M, Karthikraja M, Rooswelt C, Lokesh D, Venkateswari Y, Naresh Y. Formulation and evaluation of oral dispersible tablets of atenolol using superdisintegrant. *International journal of biological*. 2013;3(1):663-71.
15. Mahendrakumar P, Liew CV, Heng PW. Review of disintegrants and disintegration phenomena. *Journal of pharmaceutical sciences*. 2016;105:2545-55.
16. Aulton M, Summers M. *Tablet and compaction in : Pharmaceuticals the science of dosage form design*. Philadelphia:Churchill Livingstone; 2013
17. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. *Farmakope Indonesia Edisi V*. Jakarta:Departemen Kesehatan Republik Indonesia; 2014.