

Pengaruh Co-Process Superdisintegran Crospovidone-Croscarmellose Sodium (1:3) pada Sediaan Orally Disintegrating Tablet Atenolol- β -Siklodekstrin

Nani Parfati, Karina Citra Rani dan I Wayan Gede Arie Saputra

Departemen Farmasetika, Fakultas Farmasi Universitas Surabaya, Surabaya

Korespondensi: Nani Parfati

Email: nani_parfati@staff.ubaya.ac.id

ABSTRAK: *Orally Disintegrating Tablet (ODT)* merupakan bentuk sediaan yang dikembangkan untuk mempercepat waktu hancur, meningkatkan kepatuhan pasien dan efek terapi obat. ODT dirancang memiliki sifat mudah hancur pada rongga mulut kurang dari 1 menit, sehingga geriatri tidak memerlukan tambahan air untuk membantu menelan dan cocok untuk penderita geriatri. Pada penelitian ini dilakukan formulasi sediaan ODT dengan pembentukan kompleks inklusi atenolol- β -siklodekstrin dengan penambahan superdisintegran *co-process crospovidone-croscarmellose sodium* (1:3) menggunakan metode cetak langsung. Evaluasi pembuatan ODT terdiri dari uji pre-kompresi dan post-kompresi. Hasil pembuatan ODT atenolol- β -siklodekstrin juga diuji statistik dari segi waktu pembasahan, rasio penyerapan air, waktu hancur, waktu dispersi *in vitro*, dan parameter disolusi (AUC, %ED, dan Cr). Penambahan *co-process* superdisintegran menunjukkan waktu pembasahan $44,45 \pm 2,76$ detik; rasio penyerapan air $26,27 \pm 1,1\%$; waktu hancur $38,07 \pm 4,56$ detik; dan waktu dispersi *in vitro* $73,83 \pm 2,71$ detik. Hasil Uji disolusi didapatkan nilai AUC $3983,40 \pm 189,60$; ED $66,39 \pm 3,16\%$; dan Cr $0,0778 \pm 0,04$. Campuran fisik menunjukkan waktu pembasahan $44,87 \pm 3,33$ detik; rasio penyerapan air $27,76 \pm 1,35\%$; waktu hancur $38,28 \pm 5,32$ detik; dan waktu dispersi *in vitro* $83,20 \pm 2,67$ detik. Hasil uji disolusi didapatkan nilai AUC $3916,20 \pm 235,80$; ED $65,27 \pm 3,93\%$; dan Cr $0,0655 \pm 0,03$. Berdasarkan hasil penelitian yang diperoleh, dapat dilihat bahwa penambahan superdisintegran *co-process* menunjukkan hasil yang tidak berbeda bermakna dengan campuran fisik.

Kata kunci: atenolol; β -siklodekstrin; *orally disintegrating tablet*; *co-process*; *crospovidone-croscarmellose sodium*

ABSTRACT: *Orally Disintegrating Tablet (ODT)* is a dosage form that was developed to improve the quality of therapy and patient's compliance. Orally disintegrating tablet can disintegrate easily in the oral cavity in less than 1 minute, so it does not require water to help swallow. In this research, ODT was formulated using inclusion complexes of atenolol- β -cyclodextrin and the addition of *co-process superdisintegrant crospovidone-croscarmellose sodium* (1:3). The tablet was prepared by direct compression method. The evaluation of ODT consists of pre-compression and post-compression tests. The results also were tested statistically in terms of wetting time, water absorption ratio, disintegration time, *in vitro* dispersion time and dissolution parameters (AUC, %ED, and Cr). The addition of *co-process superdisintegrant in ODT* showed wetting time 44.45 ± 2.76 seconds; water absorption ratio $26.27 \pm 1.1\%$; disintegration time 38.07 ± 4.56 seconds; and *in vitro* dispersion time 73.83 ± 2.71 seconds. The results of dissolution study revealed AUC 3983.40 ± 189.60 ; ED $66.39 \pm 3.16\%$; and Cr 0.0778 ± 0.04 . Moreover, ODT which used physical mixture of superdisintegrant showed wetting time 44.87 ± 3.33 seconds; water absorption ratio $27.76 \pm 1.35\%$; disintegration time 38.28 ± 5.32 seconds; and *in vitro* dispersion time 83.20 ± 2.67 seconds. The results of the dissolution study showed that the AUC was 3916.20 ± 235.80 ; dissolution efficiency was $65.27 \pm 3.93\%$; and Cr was 0.0655 ± 0.03 . Based on the results of this study, it can be concluded that the addition of *co-process crospovidone-croscarmellose sodium* (1:3) in ODT atenolol formulation caused no significant difference compared to the physical mixture of *crospovidone-croscarmellose sodium* (1:3).

Keywords: atenolol; β -cyclodextrin; *orally disintegrating tablet*; *co-process*; *crospovidone-croscarmellose sodium*

1. Pendahuluan

Pemakaian tablet konvensional atenolol pada pasien geriatri memiliki beberapa kelemahan, salah satunya adalah kesulitan dalam menelan yang dapat menyebabkan ketidakpatuhan. Peningkatan kenyamanan dan kemudahan dalam penggunaan obat terutama bagi pasien disfagia, saat ini sudah banyak dilakukan. Peningkatan kenyamanan dalam penggunaan obat telah mendorong pelaksanaan sejumlah penelitian tentang sediaan *Orally Disintegrating Tablet* (ODT) pada beberapa obat. *The Center for Drug Evaluation and Research* (CDER) mendefinisikan ODT sebagai bentuk sediaan padat yang mengandung bahan obat yang akan hancur dengan cepat, biasanya dalam hitungan detik, ketika diletakkan di bawah lidah [1]. ODT memiliki sifat mudah hancur pada rongga mulut lebih kurang 1 menit sehingga tidak memerlukan air untuk membantu menelan [2].

Atenolol merupakan senyawa dengan kelarutan 1:38 dalam air pada suhu 37°C dan diklasifikasikan sebagai agak sukar larut dalam air [3]. Kecepatan absorpsi obat yang mempunyai kelarutan kecil dalam air ditentukan oleh laju disolusinya. Pembentukan kompleks inklusi dengan siklodekstrin merupakan salah satu pilihan yang dapat digunakan untuk meningkatkan kelarutan dan laju disolusi. Siklodekstrin memiliki keunggulan yaitu dapat membentuk kompleks inklusi dengan berbagai senyawa lainnya dengan cara bagian dalam rongganya berinteraksi dengan molekul senyawa obat (*guest*), lalu sifat fisika dan kimia dari *guest* akan berubah. Interaksi tersebut akan meningkatkan kelarutan, laju disolusi, bioavailabilitas, dan stabilitas obat [4]. Metode *solvent evaporation* merupakan metode yang cukup sederhana dan relatif ekonomis baik untuk skala laboratorium maupun untuk produksi skala besar, serta dapat menjadi alternatif penggunaan teknik *spray drying* [5]. Penelitian sebelumnya menunjukkan pembentukan kompleks inklusi atenolol- β -siklodekstrin (1:1) dengan metode *solvent evaporation* memperli-

hatkan laju disolusi yang lebih baik dibandingkan metode *kneading* [6].

Formulasi sediaan ODT memerlukan adanya penambahan superdisintegran untuk mempercepat terjadinya disintegrasi, sehingga disolusi obat juga meningkat dan absorpsi obat meningkat. Kondisi ini menyebabkan kadar obat dalam plasma bisa lebih dipertahankan [7]. Superdisintegran yang digunakan dalam penelitian ini adalah kombinasi antara *crospovidone* dan *croscarmellose sodium* (1:3) dengan metode *co-process*. Komponen bahan tambahan lain yang digunakan dalam formula sediaan ODT antara lain manitol DC, Avicel PH 102, aerosil, magnesium stearat, aspartam, talk, dan *mint flavour*.

2. Metode

2.1. Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah atenolol p.g (Refarmed Chemicals, Lugono Switzerland), β -cyclodextrin (Roquette, France), *crospovidone* p.g (Kollidon® CL, 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) dan kertas saring whatmann no 41.

2.2. Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini meliputi timbangan analitik (Sartorius), *tapping machine* (Pharma Test Touch), *tumbling mixer*, *tableting machine* (ERWEKA), *moisture content analyzer* (Ohaus, USA), *Scanning Electron Microscope* (Hitachi), *Differential scanning calorimetri*

X-ray Diffractometry Powder (SmartLab), alat uji kekerasan tablet (*Monsanto Hardness Tester*), alat uji friabilitas (ERWEKA), alat uji disintegrasi (Hanson Research), alat uji disolusi (Hanson Research), dan *Ultra Pressure Liquid Chromatography* (Waters Acquity).

2.3. Pembuatan kompleks inklusi atenolol- β -siklodekstrin

Dilakukan penimbangan atenolol 12,5 g dan β -siklodekstrin 54,2 g secara akurat, kemudian dilarutkan dalam 50 ml etanol, yang selanjutnya dituang ke dalam *beaker glass* yang bersisi atenolol; selanjutnya dengan perlahan β -siklodekstrin dimasukkan ke dalam *beaker glass*, diaduk terus menerus menggunakan *stirrer*. Pelarut kemudian dievaporasi dengan menggunakan *waterbath* 90°C. Serbuk kering yang terbentuk dari evaporasi kemudian diambil dan diayak menggunakan mesh 60 [8]. Setelah terbentuk, dikarakterisasi dengan analisis termal dengan DSC, analisis aspek kristalografi dengan XRD, analisis morfologi permukaan dengan SEM, penetapan kadar atenolol pada kompleks inklusi atenolol- β -siklodekstrin, dan uji disolusi.

2.4. Penetapan kadar atenolol dalam kompleks inklusi atenolol- β -siklodekstrin

Fase gerak dibuat dengan mencampur 1,1 g natrium 1-heptasulfonat dan 0,71 g natrium fosfat dibasa anhidrat dalam 700 ml air. Kedalam campuran ditambahkan 2 ml dibutilamin dan pH diatur menjadi 3,0 dengan asam fosfat 0,8 M, ditambahkan 300 ml metanol, dicampur, disaring pada membran dengan porositas 0,5 μ m [3].

Pada tahap berikutnya ditimbang 50,0 mg atenolol dan dipindahkan pada labu ukur 100,0 ml, kemudian dilarutkan dengan dapar fosfat pH 3,0 hingga volume mencapai batas tanda. Larutan tersebut memiliki konsentrasi 500 bpj. Dilakukan pengenceran untuk membuat baku kerja atenolol 5,0; 10,0; 15,0; 20,0; 25,0; dan 30,0 bpj.

Sampel sebanyak 133,4 mg yang setara dengan 25 mg atenolol, kemudian dimasukkan ke dalam labu ukur 100,0 ml, ditambahkan 50 ml

fase gerak, dilakukan sonikasi selama 5 menit, kemudian fase gerak ditambahkan hingga tanda. Campuran di atas dipipet 1,0 ml, dimasukkan ke dalam labu ukur 25,0 ml, dan ditambahkan fase gerak hingga tanda. Selanjutnya dilakukan pembacaan area menggunakan *Ultra Pressure Chromatography Liquid* (UPLC) [3].

2.5. Uji disolusi kompleks inklusi atenolol- β -siklodekstrin

Media disolusi yang digunakan adalah 900 ml dapar asetat 0,1 N pH 4,6 yang dibuat dengan mencampur 44,9 bagian (v/v) natrium asetat 0,1 N dengan 55,1 bagian (v/v) asam asetat 0,1 N. Alat uji disolusi menggunakan alat tipe 2 dengan kecepatan 50 rpm dalam waktu 30 menit pada suhu 37°C. Tahap awal yang dilakukan adalah memasukkan 6 tablet tiap formula ke dalam alat uji disolusi, kemudian diambil cuplikan sebanyak 10 ml tiap satuan waktu, yaitu 1, 2, 5, 15, 30, 45, 60 menit, dan mengembalikan 10 ml dapar asetat ke dalam labu, selanjutnya kadar atenolol ditentukan menggunakan UPLC [3].

2.6. Pembuatan co-process superdisintegran *crospovidone-croscarmellose sodium* (1:3)

Co-process superdisintegran *crospovidone-croscarmellose sodium* (1:3) dilakukan dengan mencampurkan *crospovidone* dan *croscarmellose* (1:3) dengan penambahan 10 ml etanol dan diaduk hingga etanol menguap. Pengayakan granul yang masih basah dilakukan dengan menggunakan pengayak nomor 40 dan hasilnya dikeringkan dengan oven pada suhu 60°C selama 20 menit. Granul yang telah kering diayak lagi dengan pengayak nomor 40 dan disimpan di tempat yang terhindar dari cahaya dan kelembaban [7].

2.7. Pembuatan massa cetak

Bahan aktif (atenolol- β -siklodekstrin) 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

Tabel 1. Formula tablet ODT atenolol dengan *co-process* dan campuran fisik superdisintegran (*crospovidone-croscarmellose sodium*)

Nama bahan	Jumlah per tablet (mg)	
	Formula 1	Formula 2
Atenolol- β -siklodekstrin (∞ atenolol 25 mg/tablet)	133,41	133,41
<i>Crospovidone</i>	7,5	7,5
<i>Croscarmellose sodium</i>	22,5	22,5
Magnesium stearat	1,5	1,5
Aspartam	9	9
<i>Mint flavor</i>	3	3
Aerosil®	1,5	1,5
Manitol DC	23,72	23,72
Avicel PH 102®	94,87	94,87
Talk	3	3
Total bobot per tablet	300	300

Keterangan:

Formula 1 : tablet ODT atenolol dengan *co-process crospovidone-croscarmellose sodium* (1:3)

Formula 2 : tablet ODT atenolol dengan campuran fisik *crospovidone-croscarmellose sodium* (1:3)

pencampuran dengan sebagian Avicel PH 102® selama 5 menit. Aspartam, *mint flavor*, sisa Avicel PH 102®, manitol DC dan *co-process* superdisintegran (*crospovidone* dan *croscarmellose sodium*) 1:3 ditambahkan pada campuran formula 1. Sementara itu, sebagai kontrol pada formula 2 digunakan campuran fisik superdisintegran (*crospovidone* dan *croscarmellose sodium*) 1:3. Bahan-bahan tersebut dicampur dalam *tumbling mixer* hingga homogen selama 10 menit.

2.8. Evaluasi pre kompresi

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

2.8.1. Kecepatan alir dan sudut istirahat

Pemasang corong pada statif dengan jarak ujung pipa bagian bawah ke bidang datar adalah $10,0 \pm 0,2$ cm. Massa ditimbang teliti 100,0 gram dan dituang ke dalam corong dengan dasar lubang corong ditutup; dasar corong dibuka sambil menyalakan stopwatch. Waktu yang diperlukan dari bahan mengalir sampai bahan dalam

corong habis dicatat kemudian dihitung kecepatan alir. Tinggi timbunan bahan dan jari-jari alas kerucut diukur kemudian dilakukan perhitungan sudut istirahat yang terbentuk [1, 9].

2.8.2. Pemeriksaan bobot jenis nyata, bobot jenis mampat, indeks kompresibilitas, dan rasio hausner

Massa cetak sejumlah 40-130 gram ditimbang, kemudian dituang ke dalam gelas ukur 250,0 ml yang dimiringkan dengan sudut 45° dengan cepat. Gelas ukur ditegakkan sambil digoyang dengan cepat untuk meratakan permukaan bahan dan dibaca volumenya. Tahap tersebut untuk menentukan bobot jenis nyata. Setelah pembacaan volume nyata, gelas ukur yang berisi bahan tersebut diletakkan pada *tapping machine*. Alat dijalankan dan diamati volume bahan pada 500 ketukan, volume bahan dalam gelas ukur yang menunjukkan volume tetap dicatat untuk menentukan bobot jenis mampat. Indeks kompresibilitas dihitung dengan persamaan:

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

Rasio hausner digunakan untuk memprediksi karakteristik aliran suatu massa cetak. Rasio hausner dihitung melalui perbandingan antara bobot jenis mampat dan bobot jenis nyata suatu massa cetak [9, 10].

2.8.3. Kandungan lembab

Massa cetak ditimbang secara seksama sebanyak 5 gram dan permukaan massa cetak diratakan pada wadah. 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:

$$\% \text{ MC} = \frac{W - W_0}{W_0} \times 100\%$$

dimana W adalah bobot massa cetak basah dan W_0 adalah bobot massa cetak kering [11].

2.8.4. Distribusi ukuran partikel

Pan pengayak dan penampung yang akan digunakan dalam evaluasi distribusi ukuran partikel dilakukan penimbangan terlebih dahulu. Pengayak disusun secara vertikal mulai dari ukuran terbesar dan pan penampung diletakkan paling bawah di atas *retsch vibrator*. Granul yang telah ditimbang sebanyak 100 gram diletakkan pada pengayak paling atas dan digetarkan selama 20 menit. Setelah itu, ditimbang bobot masing-masing pengayak dan granul yang terdapat di dalamnya. Bobot granul yang terdapat pada masing-masing pengayak dihitung dan ditabulasi [12].

2.9. Pencetakan tablet ODT 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, dengan diameter tablet 11 mm dan tebal 3 mm. Bobot masing-masing tablet adalah 300 mg. Pada tahap berikutnya dilakukan evaluasi post-kompresi.

2.10. Evaluasi post kompresi

Tablet ODT 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 dispersi secara *in vitro*, uji friabilitas, dan uji disolusi.

2.10.1. Organoleptis

Evaluasi organoleptis dilakukan dengan cara mengamati penampilan fisik setiap tablet masing-masing formula, meliputi bau, warna, rasa, dan bentuk sediaan tablet ODT atenolol yang sudah dicetak.

2.10.2. Kekerasan tablet

ODT diletakkan pada ujung Monsanto *hardness tester* dan skala alat diatur sehingga menunjukkan angka nol. Pangkal alat diputar dengan hati-hati hingga tablet pecah dan skala yang terbaca menunjukkan nilai kekerasan tablet. Hasil uji kekerasan masing-masing tablet sebanyak 10 tablet setiap formula kemudian dicatat [11, 13].

2.10.3. Waktu pembasahan dan rasio penyerapan air

Disiapkan kertas saring berdiameter 8 cm dan diletakkan dalam cawan petri berdiameter 9 cm yang sudah berisi 10 ml pewarna larut air (eosin). Kemudian 1 tablet diletakkan di atas permukaan kertas saring. Diamati dan dicatat waktu yang dibutuhkan cairan untuk mencapai permukaan atas tablet, yang menunjukkan waktu pembasahan dan massa air yang mampu diserap tablet merupakan rasio penyerapan air [7].

2.10.4. Waktu disintegrasi

Pemeriksaan waktu hancur dilakukan dengan cara 6 tablet dari setiap formula ditempatkan pada masing-masing keranjang dengan air 900 ml yang suhunya diatur $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Bersamaan dengan diimulainya *disintegrating tester*, stopwatch juga dinyalakan, dilakukan pengamatan

hingga keenam tablet hancur dan waktunya dicatat. Tablet dinyatakan hancur jika tidak ada bagian tablet yang tersisa di atas kasa, kecuali fragmen yang berasal dari zat penyalut.

2.10.5. Waktu dispersi secara *in vitro*

Waktu dispersi *in vitro* dilakukan dengan meletakkan tablet di dalam wadah yang berisi 6 ml dapar fosfat pH 6,8 dengan suhu $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Setelah itu, *stopwatch* dinyalakan dan waktu hancur tablet dicatat.

2.10.6. Uji friabilitas/kerapuhan tablet

Sampel tablet sebanyak 6,5 gram dimasukkan ke dalam alat uji friabilitas (*rolling and impact durability tester*). Alat uji dioperasikan dengan kecepatan 25 rpm selama 4 menit. Bobot seluruh tablet kemudian ditimbang kembali dan dihitung selisih antara bobot tablet sebelum dan setelah uji. Persentase friabilitas tablet dihitung dengan rumus sebagai berikut:

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

2.10.7. Uji disolusi

Uji disolusi tablet ODT atenolol dilakukan dengan menggunakan alat uji disolusi tipe 2 dengan kecepatan 50 rpm. Berdasarkan hasil yang diperoleh kemudian ditentukan parameter disolusi (%Q, tQ%, luas area di bawah kurva disolusi (AUC), dan efisiensi disolusi) serta profil disolusi [13].

2.11. Analisis data

Hasil yang diperoleh dianalisis secara statistik dengan menggunakan metode uji-t sampel bebas untuk membandingkan pengaruh penambahan *co-process* superdisintegran dan campuran fisik superdisintegran *crospovidone-croscarmellose sodium* (1:3) terhadap waktu pembasahan, rasio penyerapan air, waktu hancur, waktu dispersi *in vitro*, dan parameter disolusi (AUC, efisiensi disolusi (ED), dan tetapan laju pelepasan (kr) sediaan ODT yang dibuat dengan metode cetak langsung.

3. Hasil dan Pembahasan

3.1. Karakterisasi kompleks inklusi atenolol- β -siklodekstrin

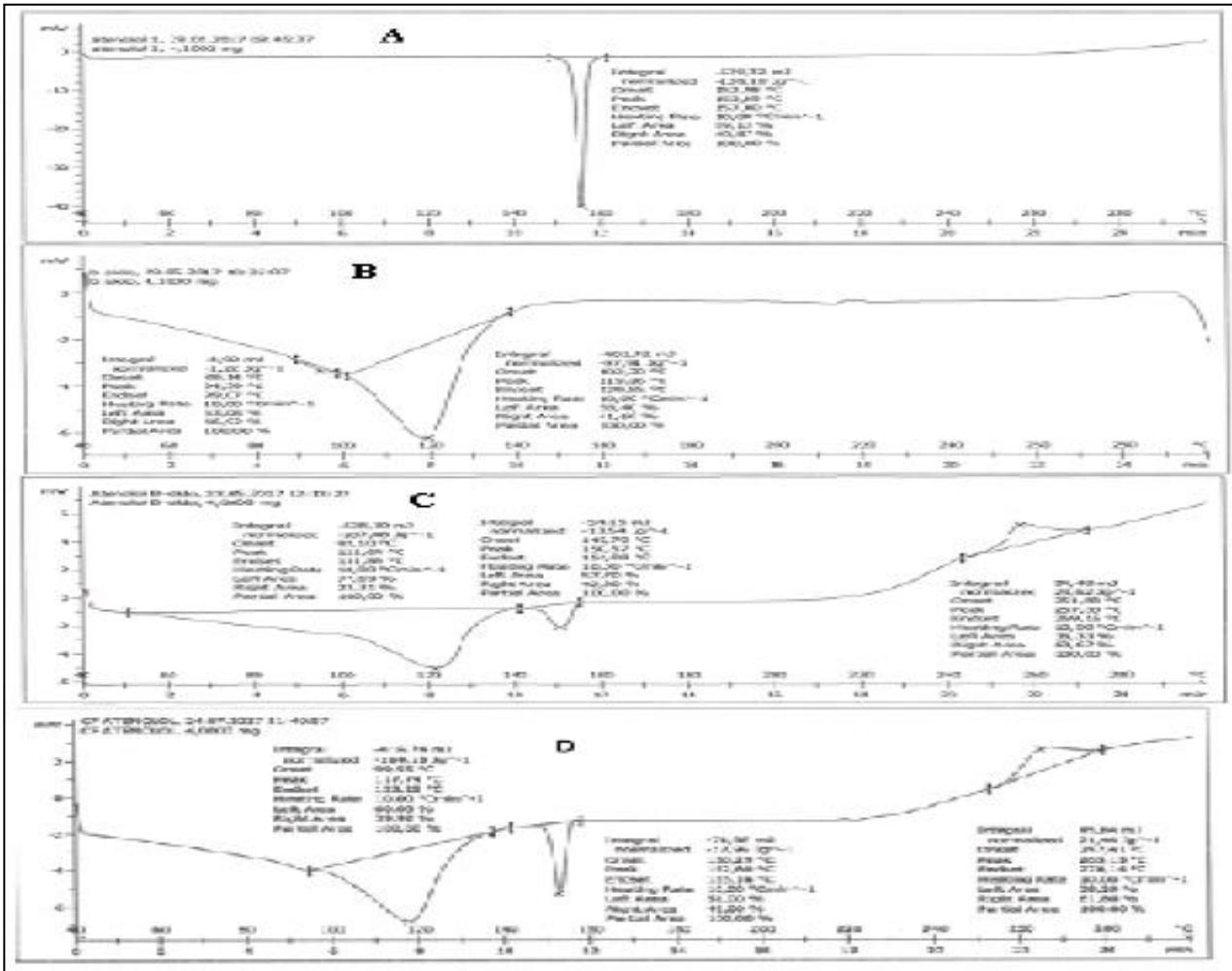
Hasil pengamatan analisis termal kompleks inklusi atenolol- β -siklodekstrin dengan menggunakan DSC dapat dilihat pada Gambar 1. Hasil DSC kompleks inklusi dengan metode *solvent evaporation* maupun campuran fisik memperlihatkan 2 fase titik lebur yang berbeda. Terjadinya perubahan/pergeseran titik lebur menandakan bahwa atenolol dan β -siklodekstrin mengalami interaksi. Namun, kedua puncak endotermik tersebut masih muncul sehingga mengindikasikan atenolol dan β -siklodekstrin belum menyatu sempurna. Hasil analisis aspek kristalografi kompleks inklusi atenolol- β -siklodekstrin dilakukan dengan menggunakan *X-ray diffraction* (XRD). Hasil *X-ray diffraction* dapat dilihat pada Gambar 2. Penurunan intensitas puncak atenolol dapat teramati pada kompleks inklusi atenolol- β -siklodekstrin. Kondisi ini mengindikasikan terjadinya perubahan kisi-kisi kristal atenolol setelah terbentuk kompleks inklusi [8].

3.2. Penetapan kadar atenolol pada kompleks inklusi atenolol- β -siklodekstrin

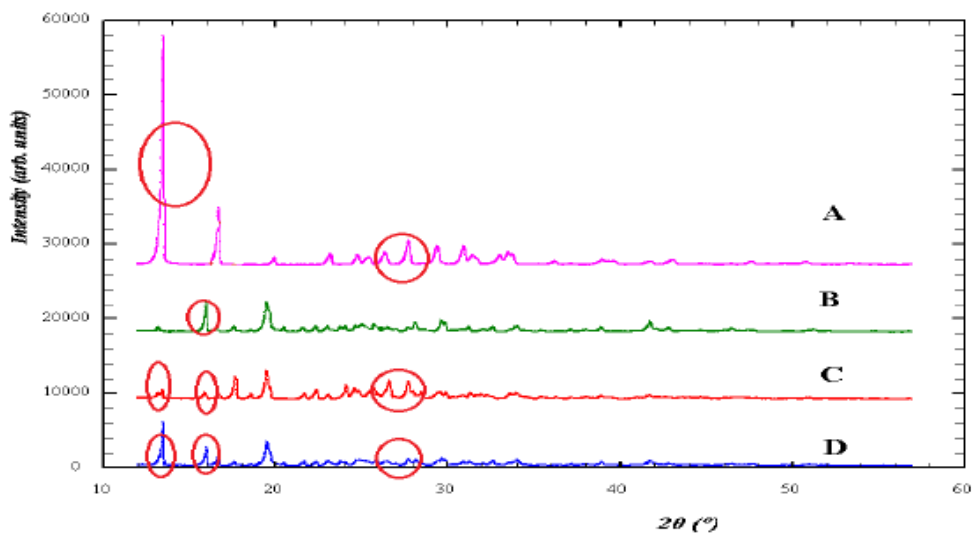
Hasil penetapan kadar atenolol dalam serbuk kompleks inklusi dengan metode *solvent evaporation* adalah $90,41 \pm 0,13\%$, tidak memenuhi syarat penetapan kadar serbuk atenolol menurut Farmakope Indonesia V (2014), yaitu 98-102%. Kemungkinan hal ini dikarenakan bahan yang bersifat sangat higroskopis dan ketidakstabilan dalam penyimpanan. Segregasi serbuk selama proses pembuatan juga dapat menjadi penyebabnya. Segregasi bisa menyebabkan peningkatan variasi sampel saat diambil dari campuran sehingga mempengaruhi keseragaman kadar serbuk. Segregasi terjadi karena pengaruh ukuran, bobot jenis, dan bentuk partikel [10].

3.3. Hasil uji disolusi kompleks inklusi atenolol- β -siklodekstrin

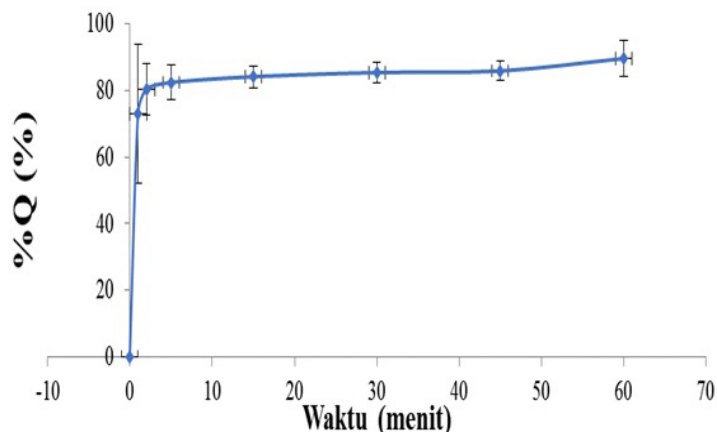
Profil disolusi kompleks inklusi atenolol- β -siklodekstrin dapat dilihat pada Gambar 3. Semen-



Gambar 1. Hasil pengamatan DSC (A: Atenolol, B : Beta Siklodekstrin, C: Kompleks Inklusi Atenolol-β-Siklodekstrin dengan *Solvent Evaporation*, D: Campuran Fisik Atenolol-β-Siklodekstrin)



Gambar 2. Hasil pengamatan aspek kristalografi dengan *powder X-ray Diffraction (XRD)* pada 5-50° (A: Atenolol, B: Beta Siklodekstrin, C: Kompleks Inklusi Atenolol-β-Siklodekstrin dengan metode *Solvent Evaporation*, D: Campuran Fisik Atenolol-β-Siklodekstrin)



Gambar 3. Profil disolusi kompleks inklusi atenolol-β-siklodekstrin yang dibuat dengan metode *solvent evaporation*

Tabel 2. Parameter disolusi kompleks inklusi atenolol-β-siklodekstrin

Parameter disolusi	%Q (30 menit)	AUC	%ED	Kr (menit)	TQ% (menit)
Hasil evaluasi	85,37±3,0	5060,98 ± 215,71	84,35 ± 3,60	0,0118± 0,007	30,09

tara itu, parameter disolusi kompleks inklusi atenolol-β-siklodekstrin dapat dilihat pada Tabel 2. Hasil pengamatan profil disolusi dan parameter disolusi kompleks inklusi atenolol-β-siklodekstrin menunjukkan %Q terlarut pada menit 30 yaitu 85,37 ± 3,0%. Dalam waktu 30 menit tidak kurang dari (Q ± 5%) C₁₄H₂₂N₂O₃ dari jumlah yang tertera pada etiket. *Area Under Curve* (AUC) 5060,98 ± 215,71; %ED 84,35%; dan Kr 0,0188 ± 0,007.

3.4. 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, dan kandungan lembab. Hasil evaluasi pre kompresi massa cetak tablet ODT atenolol dapat dilihat pada Tabel 3.

Hasil pemeriksaan kecepatan alir dan sudut istirahat menunjukkan bahwa massa cetak mengalami hambatan saat mengalir. Hal ini dapat terjadi karena kelengasan (*moisture*) yang tinggi sehingga banyak serbuk mengadsorpsi kelembaban

secara berlebihan [12]. Banyaknya persentase ukuran partikel yang kurang dari 250 μm dan persentase *finer* yang tinggi juga mempengaruhi sifat alir massa cetak. Suatu massa cetak yang memiliki rasio partikel *finer* sangat tinggi akan lebih adhesif/kohesif dan tidak terpengaruh gaya gravitasi [10].

Massa cetak memiliki indeks kompresibilitas yang tidak memenuhi spesifikasi yang seharusnya [12]. Hal ini disebabkan atenolol-β-siklodekstrin, *crospovidone* dan Avicel® merupakan material yang bersifat higroskopis. Selain itu, proporsi *finer* yang banyak dapat mengakibatkan rasio hausner dan indeks kompresibilitas menjadi buruk. Memperbaiki karakteristik sifat alir dapat dilakukan dengan cara memperbaiki ukuran dan distribusi ukuran partikel [10].

Pemeriksaan rasio hausner dapat digunakan untuk melihat sifat alir serbuk. Hasil pengamatan menunjukkan rasio hausner formulasi ini tidak memenuhi spesifikasi seharusnya [1]. Massa cetak yang memiliki daya kohesi tinggi, dan rendahnya serbuk *free flowing* dapat menyebabkan hal tersebut [10].

Tabel 3. Hasil evaluasi pre kompresi massa cetak tablet ODT atenolol dengan *co-process* dan campuran fisik superdisintegran (*crospovidone-croscarmellose sodium*)

Parameter	Formula 1	Formula 2	Spesifikasi
Kecepatan alir (g/detik)	Agak sukar mengalir	Agak sukar mengalir	> 4,00
Sudut istirahat (°)	30,78	30,36	25-30
Indeks kompresibilitas (%)	25,47	26,61	5-21
Rasio hausner	1,342	1,363	1,00-1,34
Kandungan lembab (%)	3,54	6,27	3-5

Keterangan:

Formula 1: tablet orodispersibel atenolol dengan *co-process crospovidone-croscarmellose sodium* (1:3)

Formula 2: tablet orodispersibel atenolol dengan campuran fisik *crospovidone-croscarmellose sodium* (1:3)

Hasil pemeriksaan *moisture content* menunjukkan bahwa formula 2 memiliki kelembaban yang lebih besar dari pada formula 1. Kelembaban yang tinggi ini bisa disebabkan oleh karena sifat β -siklodekstrin, *crospovidone*, dan avicel yang higroskopis [14]. Kelembaban yang lebih tinggi pada formula 2 dibandingkan formula 1 mengindikasikan bahwa pembentukan *co-process* superdisintegran dapat meningkatkan stabilitas superdisintegran ditinjau dari segi kelembaban serbuk. Kondisi kelembaban ruangan yang digunakan selama proses pembuatan juga sangat berpengaruh apabila tidak terkontrol dengan baik. Hal ini merugikan karena massa cetak dengan kelembaban yang tinggi adalah meningkatnya resiko terjadinya *picking* saat pencetakan tablet. Selain itu, serbuk yang memiliki kelembaban tinggi akan lebih bersifat kohesif dan kemampuan mengalirnya berkurang [10]. Oleh karena itu, sediaan ODT atenolol- β -siklodekstrin sebaiknya diproduksi dalam ruangan dengan suhu dan kelembaban udara yang terkontrol [15]. Hasil pemeriksaan distribusi ukuran partikel menunjukkan persentase *finer* pada formula 2 lebih besar dari pada formula 1. Distribusi ukuran yang baik seharusnya mempunyai persentase *finer* kurang dari 10% [10].

3.5. Evaluasi post kompresi

Evaluasi post kompresi tablet ODT atenolol meliputi pemeriksaan organoleptis, kekerasan

tablet, waktu pembasahan, rasio penyerapan air, waktu disintegrasi, waktu dispersi *in vitro*, friabilitas, dan uji disolusi. Hasil evaluasi post kompresi dapat dilihat pada Tabel 4.

Tablet yang dihasilkan dari mesin pencetakan berbentuk bulat, warna putih, berbau *mint*, serta memiliki rasa manis dan *mint* di mulut. Semua hal ini memenuhi spesifikasi organoleptis awal. Hasil uji kekerasan ODT atenolol- β -siklodekstrin menunjukkan kedua formula telah memenuhi spesifikasi kekerasan yaitu 2-4 kg [15]. Kekerasan tablet yang memadai membuat tablet dapat bertahan dalam berbagai guncangan mekanik selama proses pengepakan dan pengiriman [11, 12].

Persentase friabilitas dan abrasi tablet yang baik adalah bila hasilnya kurang dari 1,0% [16]. Hasil pengamatan uji friabilitas dan abrasi dari ODT atenolol- β -siklodekstrin menunjukkan kedua formula telah memenuhi spesifikasi tersebut. Hasil uji disolusi dari ODT atenolol- β -siklodekstrin (1:1) memiliki kurva baku dalam dapar asetat pH 4,6 dengan persamaan $y = 8675,7x + 1099,5$ dan koefisien korelasi $r = 0,9995$. Koefisien korelasi lebih besar dari r tabel ($N = 7; \alpha = 0,01$) yaitu 0,875. Hasil uji disolusi dari ODT atenolol- β -siklodekstrin untuk formula 1 adalah $72,79 \pm 3,22\%$ dengan koefisien varian 4,42%, sedangkan formula 2 adalah $70,66 \pm 2,75\%$ dengan koefisien varian 3,89%. Hasil perhitungan parameter disolusi ODT atenolol- β -

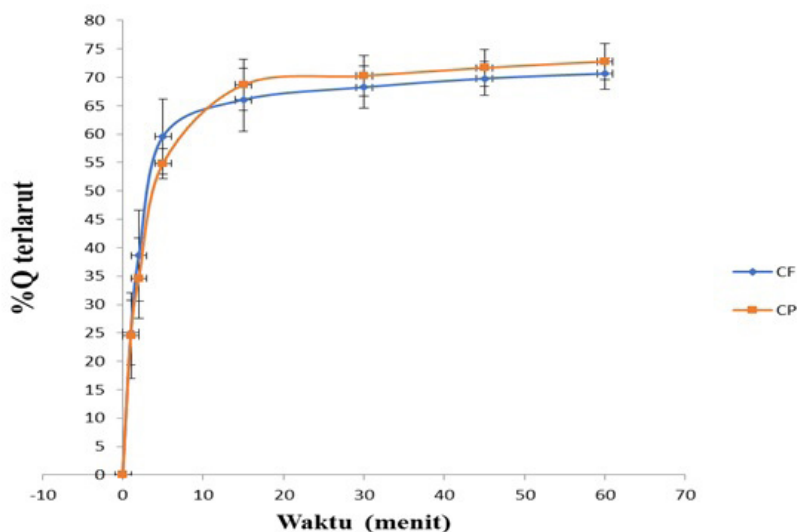
Tabel 4. Hasil evaluasi post kompresi tablet ODT atenolol dengan *co-process* dan campuran fisik superdisintegran (*crospovidone-croscarmellose sodium*)

Parameter	Formula 1	Formula 2	Formula 3
Organoleptis	bentuk bulat, warna putih, rasa manis, bau <i>mint</i>	bentuk bulat, warna putih, rasa manis, bau <i>mint</i>	bentuk bulat, warna putih, rasa manis, bau <i>mint</i>
Kekerasan (Kg)	3,95 ± 0,37	2,40 ± 0,52	2-4
Waktu pembasahan (detik)	44,45 ± 2,76	44,87 ± 3,33	-
Rasio penyerapan air (%)	26,27 ± 1,10	27,76 ± 1,35	-
Waktu disintegrasi (detik)	38,07 ± 4,56	38,28 ± 5,32	-
Waktu dispersi <i>in vitro</i> (detik)	73,83 ± 2,71	83,20 ± 2,67	-
Friabilitas (%)	0,06 ± 0,00	0,09 ± 0,00	<1,0
%Q 30 menit	70,26 ± 3,58	68,26 ± 3,70	85
AUC	3983,40 ± 189,60	3916,20 ± 235,80	-
% ED	66,39 ± 3,16	65,27 ± 3,93	-
Kr	0,0778 ± 0,04	0,0655 ± 0,03	-

Keterangan:

Formula 1: tablet orodispersibel atenolol dengan *co-process crospovidone-croscarmellose sodium* (1:3)

Formula 2: tablet orodispersibel atenolol dengan campuran fisik *crospovidone-croscarmellose sodium* (1:3)



Gambar 4. Profil disolusi kompleks inklusi atenolol-β-siklodeskrin yang dibuat dengan metode *solvent evaporation*

siklodekstrin dengan *co-process* superdisintegran (formula 1) dan campuran fisik superdisintegran (formula 2) dapat dilihat pada Tabel 4. Sementara itu profil disolusi ODT atenolol- β-siklodekstrin dengan *co-process* superdisintegran (formula 1) dan campuran fisik superdisintegran (formula 2) dapat dilihat pada Gambar 4.

3.6. Analisis Statistik

Analisis statistik dengan uji t-bebas (*pooled*

t-test) dilakukan untuk menganalisis ada atau tidaknya perbedaan signifikan ketiga formula tablet ODT atenolol dari parameter waktu pembasahan, rasio penyerapan air, waktu dispersi *in vitro*, dan parameter disolusi (AUC, ED, dan kr). Hasil analisis data dengan uji t-bebas menunjukkan tidak terdapat perbedaan bermakna antara ODT yang diformulasi menggunakan *co-process* dan campuran fisik *crospovidone-croscarmellose sodium*.

4. Kesimpulan

Tidak terdapat pengaruh *co-process* superdisintegran *crospovidone-croscarmellose* (1:3) dibandingkan campuran fisik dengan mengukur parameter waktu pembasahan, rasio penyerapan air, waktu hancur, waktu dispersi *in vitro*, AUC dan %ED pada uji disolusi sediaan ODT atenolol- β -siklodekstrin.

Ucapan Terima Kasih

Ucapan terimakasih disampaikan kepada Kementerian Ristek DIKTI, Lembaga Penelitian dan Pengabdian Masyarakat (LPPM) Universitas Surabaya atas pendanaan penelitian ini dalam skema penelitian internal Universitas Surabaya tahun 2016-2017.

Daftar Pustaka

- 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.
- Velmurugan S, Sundar V. Oral Disintegrating Tablet: An Overview. *International Journal of Chemical and Pharmaceutical Sciences*. 2010;1(2):1-10.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Formularium nasional. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2015.
- Borodi G, Bratu I, Dragan F, Peschar R, Helmholdt RB, Hernanz A. Spectroscopic investigations and crystal structure from synchrotron powder data of the inclusion complex of β -cyclodextrin with atenolol. *Spectrochim. Acta, Part A*. 2008;70:1041-8.
- Prabhu AM, Subramanian VK, Rajendiran N. Excimer formation in inclusion complex of β -cyclodextrin with salbutamol, sotalol, atenolol: Spectral and molecular modelling studies. *Spectrochim. Acta, Part A*. 2012;96:95-107.
- Stephanie, 2017, Formulasi dan Karakterisasi Orally Disintegrating Tablet (ODT) dengan Kompleks Inklusi Atenolol-Beta Siklodekstrin (1:1), Fakultas Farmasi, Universitas Surabaya.
- 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.
- Gite SS, Shinkar DM, Saudagar RB. Development and evaluation of mucoadhesive tablets of atenolol and its β -cyclodextrin complex. *Asian J. Biomed. Pharm. Sci*. 2014; 4:25-32.
- Hadisoewignyo L, Fudholi A. Sediaan Solida, 1st edition. Yogyakarta: Pustaka Pelajar; 2013; p.113-121.
- Aulton M, Summers M. Tablet and compaction in: *Pharmaceutics the science of dosage form design*. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2013.
- Lachman L, Lieberman H, Kanig JL. Drying. In *Pharmaceutical Dosage Forms Tablet Volume 2*. New York: Marcel Dekker; 1991.
- Agoes G. Sediaan Farmasi Padat, 1st edition. ITB: Bandung; 2002.
- Nagendrakumar D, Raju SA, Shirshand SB, and Para MS. Design of Fast Dissolving Granisetron HCL Tablets Using Novel Co-Processed Superdisintegrants. *International Journal of Pharmaceutical Science Review and Research*. 2010;1(1):58-62.
- Rowe RC, Paul JS, dan Sian CO. Handbook of Pharmaceutical Excipient, 6th edition, Washington DC: Pharmaceutical Press; 2009.
- Augsburger L, Brzezczko AW, Shah U, Hahm HA. Super Disintegrants: Characterization and Function. In: *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology 3rd Edition*. London: Informa healthcare; 2007.
- United States Pharmacopeial Convention. United States Pharmacopeia 40 National Formulary 35. Rockville: United States Pharmacopeial Committee; 2017.