

PENGARUH KONSENTRASI *SODIUM STARCH GLYCOLATE* SEBAGAI SUPERDISINTEGRAN (0% DAN 20%) TERHADAP KARAKTERISTIK FISIK *ORALLY DISINTEGRATING TABLET* ATENOLOL

Jessica Wangsa Putri, Nani Parfati, Karina Citra Rani

Farmasi

jessicawangsaputri@gmail.com

Abstrak - Beberapa pasien geriatri mengalami kesulitan dalam hal menelan tablet sehingga mengakibatkan masalah ketidakpatuhan pasien. Dikembangkan suatu bentuk sediaan tablet oral yang mudah melunak dan cepat hancur di mulut yang disebut *orally disintegrating tablet* (ODT). Pasien geriatri sebagian besar menderita penyakit hipertensi. Salah satu obat untuk penyakit hipertensi adalah atenolol. Atenolol adalah golongan antagonis reseptor β_1 selektif yang memberikan efek anti hipertensi dengan bioavailabilitas rendah, maka perlu adanya perubahan bentuk sediaan atenolol menjadi ODT. Untuk mempercepat waktu hancur (kurang dari 3 menit) digunakan disintegran *sodium starch glycolate* dengan 0% dan 20%. Metode yang digunakan dalam pembuatan tablet adalah cetak langsung. Hasil pemeriksaan karakteristik ODT yang dianalisis secara statistik dengan menggunakan metode *one way ANOVA* adalah waktu dispersi tablet secara *in vitro*, waktu pembasahan, rasio penyerapan air, serta uji disolusi dengan parameternya meliputi (AUC, ED dan kr). Terdapat perbedaan bermakna ($\alpha = 0,05$) antara formula yang menggunakan *sodium starch glycolate* 0% dan 20% dalam hal waktu dispersi tablet secara *in vitro*, waktu pembasahan, rasio penyerapan air, serta uji disolusi dengan parameternya meliputi (AUC, ED, kr). Formula yang memberikan hasil terbaik adalah yang menggunakan disintegran *sodium starch glycolate* 20%, karena waktu hancur $19,85 \pm 0,95$ detik, waktu dispersi tablet secara *in vitro* $29 \pm 1,00$ detik, waktu pembasahan $23,33 \pm 1,53$ detik, rasio penyerapan air $555 \pm 32,57\%$, $T_Q\%$ 22,87 menit, $Q\%$ $90,64 \pm 0,44\%$, AUC $10134,52 \pm 29,49\%$ menit, ED $84,45 \pm 0,27\%$, dan kr 0,0056/menit.

Kata kunci : atenolol, *sodium starch glycolate*, *orally disintegrating tablet*, ODT.

Abstract - Some geriatric patients have difficulty in swallowing tablets, resulting non-compliance issues on patient. Respond from the issues, people developed an oral dosage tablet which easily become soft and rapidly disintegrate in mouth which called orally disintegrating tablet (ODT). Atenolol is one of the anti-hypertension drugs. Atenolol is classified as antagonist selective β_1 receptor class that gives the effect of anti-hypertension with low bioavailability, it is necessary to change atenolol dosage forms become ODT to increased absorption of the drug in the body. To accelerate the disintegration time (less than 3 minutes) is used disintegrant sodium starch glycolate with concentration of 0% and 20%. The method that used in the tablet's manufacture is a direct compression. The result of the ODT evaluation, tablet dispersion time in vitro, wetting time, water absorption ratio, and dissolution test with its parameters include (AUC, ED and kr) were analysed statistically using one way ANOVA. There a significant difference ($\alpha = 0,05$) between the formulas that using sodium starch glycolate 0% and 20% in terms of tablet's dispersion time in vitro, wetting time, water absorption ratio, dissolution test with its parameters include (AUC, ED and kr). The formula that gives the best result is the one that using 20% disintegrant sodium starch glycolate because disintegration time in $19,85 \pm 0,95$ seconds, tablet's dispersion time in vitro $29,00 \pm 1,00$ seconds, wetting time $23,33 \pm 1,53$ seconds, water absorption ratio $555 \pm 28,45\%$, $T_0\%$ 1,41 minutes, the $Q\%$ $90,64 \pm 0,44\%$, AUC $10134,52 \pm 29,49\%$ minutes, ED $84,45 \pm 0,27\%$, and kr $0,0056/\text{minutes}$.

Key word : atenolol, sodium starch glycolate, orally disintegrating tablet, ODT.

PENDAHULUAN

Atenolol merupakan golongan β -bloker yang digunakan dalam formularium BPJS (Badan Penyelenggara Jaminan Sosial) (Gunawan, 2008; Kemenkes RI, 2013). Atenolol diserap sekitar 50%, sebagian besar dosis yang diserap mencapai sirkulasi sistemik. Waktu paruh atenolol adalah 6–7 jam dan t_{max} nya antara 2–4 jam (Lancet, 2005). Atenolol termasuk senyawa yang sukar larut dalam air dan disolusinya rendah. Kelarutan atenolol dalam air adalah 1: 38 (Kaur *et al*, 2009). Atenolol juga diketahui memiliki kelarutan yang rendah dan memiliki permeabilitas yang tinggi (Lancet, 2002). Sehingga dalam penelitian ini, dilakukan modifikasi bentuk sediaan yang diharapkan disolusinya cepat dan bioavailabilitas meningkat.

Bentuk sediaan yang tepat adalah *orally disintegrating tablet*. Sediaan *orally disintegrating tablet* diharapkan dapat meningkatkan bioavailabilitas, waktu hancur cepat, dan disolusi menjadi lebih cepat (Sweetman, 2009).

Orally Disintegrating Tablet merupakan suatu bentuk sediaan tablet yang diletakkan di mulut, sehingga bahan aktif dapat terdisintegrasi secara cepat sebelum ditelan (Komite Farmakope Eropa, 2005). Sediaan ODT dapat terabsorpsi di mulut, faring, dan esofagus, terlarut dan terdispersi di dalam saliva dalam waktu kurang dari 3 menit (Komite Farmakope Eropa, 2005). Tablet dirancang untuk larut dalam saliva dengan cepat dalam beberapa detik. *Orally Disintegrating Tablet* memiliki banyak keunggulan yaitu mampu meningkatkan absorpsi obat, mempercepat mula kerja obat, meminimalkan efek lintas pertama, dan meningkatkan bioavailabilitas. *Orally Disintegrating Tablet* juga memudahkan pasien dalam mengkonsumsi obat karena lebih mudah ditelan, tidak perlu mengunyah, tidak memerlukan air pada saat mengkonsumsinya, terdapat perbaikan rasa, peningkatan efektivitas, serta peningkatan kepatuhan (Ghosh, 2005).

Salah satu komponen penting dalam formulasi sediaan ODT adalah disintegran. Perlu dilakukan pemilihan disintegran yang baik untuk menghasilkan formula ODT yang baik. Penggunaan dan pemilihan disintegran harus sangat tepat agar diperoleh laju disolusi dan laju disintegrasi yang diinginkan (Sulaiman, 2007; Camarco *et al*, 2006). Disintegran adalah salah satu bahan tambahan pada pembuatan formulasi obat yang berfungsi untuk menghancurkan tablet menjadi partikel yang lebih kecil, sehingga proses disolusi bisa berlangsung lebih cepat. Superdisintegran merupakan kelompok disintegran yang digunakan dalam konsentrasi rendah dalam pembuatan sediaan tablet. Superdisintegran digunakan dalam mengembangkan formulasi pada tablet untuk mempercepat waktu hancur tablet (Sulaiman, 2007).

Pada penelitian ini akan dilakukan formulasi sediaan ODT dengan menggunakan superdisintegran *sodium starch glycolate*. Bahan tambahan lain yang digunakan dalam formula sediaan ODT antara lain manitol DC, avicel PH 102, aerosil, magnesium stearat, aspartam, talk, dan *mint flavour*.

METODE PENELITIAN

Pembuatan Orally Disintegrating Tablet Atenolol secara Cetak Langsung

Pembuatan *orally disintegrating tablet* (ODT) atenolol secara cetak langsung pada penelitian ini terdiri dari tahap pencampuran atau pembuatan masa cetak dan dilanjutkan ke tahap kompresi tablet dengan formula seperti pada Tabel 1.

Tabel 1. Formula yang digunakan

Bahan	Konsentrasi	Formula 1	Formula 2
Atenolol	8,33%	25 mg	25 mg
SSG	*	-	60 mg
Aspartam	3%	9 mg	9 mg
Mg Stearat	1,5%	4,5 mg	4,5 mg
Aerosil	0,5%	1,5 mg	1,5 mg
Talk	1%	3 mg	3 mg
<i>Mint Flavour</i>	1%	3 mg	3 mg
Manitol DC		50,8 mg	38,8 mg
<i>Microcrystalline Cellulose</i> PH 102		203,2 mg	155,2 mg
Total		300 mg	300mg

Keterangan:

- = Formula 1 dengan konsentrasi SSG 0% (sebagai kontrol)

* = Formula 2 (konsentrasi SSG 20%)

Pembuatan Masa Cetak

Atenolol dan sebagian aerosil (0,35 gram), dicampur merata dalam *tumbling mixer* selama \pm 3 menit. Kemudian, ditambahkan sebagian *microcrystalline cellulose* pH 102 (50 gram), dicampur merata ke dalam *tumbling mixer* selama \pm 5 menit. Ditambahkan disintegran (*sodium starch glycolate* dengan konsentrasi 0% atau 20%), aspartam, *mint flavour*, manitol DC, dan sisa *microcrystalline cellulose* PH 102. Bahan-bahan tersebut dicampur hingga homogen selama \pm 10 menit. Setelah tahap ini, dilakukan evaluasi masa cetak

Kompresi / Pencetakan Tablet dengan Metode Cetak Langsung

Masa cetak dicampur dengan sisa aerosil, magnesium stearat dan talk kemudian dicampur selama \pm 3 menit dengan menggunakan *tumbling mixer* hingga homogen. Campuran serbuk dicetak/dikompresi menjadi tablet dengan menggunakan mesin pencetak tablet *double punch*. Diameter tablet 11 mm dan bobot per tabletnya sebesar 300 mg. Selanjutnya, dilakukan evaluasi sediaan ODT atenolol.

Pemeriksaan Kecepatan Alir dan Sudut Istirahat

Menimbang dengan teliti 100 g bahan. Kemudian, menuang bahan tersebut ke dalam corong dengan dasar lubang corong ditutup. Membuka tutup das ar lubang corong sambil menyalakan stopwatch. Mencatat waktu yang diperlukan dari bahan mengalir sampai bahan dalam corong habis dan menghitung kecepatan alir.

$$v = \frac{m}{t}$$

Dimana v merupakan kecepatan alir (g/detik), m merupakan massa granul (g), dan t merupakan waktu alir granul (detik).

Mengukur tinggi timbunan bahan dan jari-jari alas kerucut, kemudian menghitung sudut istirahat

$$\tan \theta = \frac{h}{r}$$

Dimana h merupakan tinggi tumpukan (cm), dan r merupakan jari-jari (cm)

Bobot jenis nyata

Bobot jenis nyata adalah perbandingan massa terhadap volume dari sejumlah bahan yang dituang bebas ke dalam gelas ukur termasuk pori-pori.

$$\rho = \frac{w}{v}$$

dimana ρ merupakan bobot jenis (g/ml), w merupakan berat (g), dan v merupakan volume (ml)

Bobot jenis mampat

Bobot jenis mampat adalah perbandingan massa terhadap volume setelah massa tersebut dimampatkan sampai volume tetap.

$$\rho = \frac{w}{v}$$

dimana ρ merupakan bobot jenis (g/ml), w merupakan berat (g), dan v merupakan volume (ml)

Indeks kompresibilitas

$$I = \frac{\rho \text{ mampat} - \rho \text{ nyata}}{\rho \text{ mampat}} \times 100\%$$

Dimana I merupakan indeks kompresibilitas (%), ρ mampat merupakan bobot jenis mampat (g/ml), dan ρ nyata merupakan bobot jenis nyata (g/ml). Nilai antara 11-15% menunjukkan serbuk dengan karakteristik aliran yang baik dan kurang dari

10 menunjukkan serbuk dengan karakteristik aliran yang sangat baik. Nilai diatas 21% menunjukkan sifat alir yang buruk

Rasio hausner

Jika nilai rasio hausner kurang dari 1,25 menunjukkan sifat alir yang baik. Jika nilai rasio hausner lebih besar dari 1,25 menunjukkan sifat alir yang buruk

$$\text{rasio hausner} = \frac{\rho \text{ mampat}}{\rho \text{ nyata}}$$

Dimana ρ mampat merupakan bobot jenis mampat (g/ml), dan ρ nyata merupakan bobot jenis nyata (g/ml).

Moisture content

Kelembaban yang bagus adalah 3-5 %

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

Dimana MC merupakan Moisture content (%), W merupakan bobot sampel basah (g), dan W_0 merupakan bobot sampel kering (g)

Distribusi ukuran partikel

Distribusi ukuran partikel harus sesuai dengan kurva distribusi normal yang berbentuk lonceng dan jumlah serbuk halus yang kurang dari 10% (>mesh 100 atau ukuran partikel <150 μm).

$$\% \text{ Fines} = \frac{W \text{ fines dalam pengayak}}{W \text{ total}} \times 100\% \dots\dots\dots \text{Persamaan 2.7}$$

Dimana W fines dalam pengayak merupakan berat fines dalam pengayak (g) dan W total merupakan berat total atau berat awal granul.

Organoleptis

Mengamati penampilan fisik setiap tab let masing-masing formula, meliputi bau, warna, rasa, dan bentuk tablet.

Pemeriksaan keseragaman kandungan

Diambil masing-masing 20 tablet setiap formula secara acak tiap for mula. Masing-masing tablet digerus. Campuran atenolol yang setara dengan 25 mg atenolol ditimbang dan dilarutkan dengan metanol sebanyak 10 ml. Ke mudian, ditambahkan sebagian dapar asetat pH 4,6 di dalam labu ukur 100 ml dan disonifikasi selama 15 menit. Setelah itu, ditambahkan dapar asetat pH 4,6 hingga 100 ml di dalam labu u kur. Kemudian, larutan tersebut difiltrasi dengan kertas

whatmann no 41. Dari larutan tersebut, dipipet 10 ml kemudian dilarutkan dengan dapar asetat pH 4,6 hingga 25 ml di dalam labu ukur, dilihat absorbansinya pada spektrofotometer UV-VIS λ 274 nm dengan blanko dapar asetat pH 4,6.

Keseragaman ukuran

Sebanyak 10 tablet diukur tebal dan diameter tablet untuk setiap formula dengan menggunakan jangka sorong dan dicatat hasil pengukuran tebal dan diameter masing-masing tablet.

Kekerasan

Menempatkan tablet pada ujung alat dan skala alat untuk menunjukkan angka nol. Memutar pangkal alat sampai tablet pecah dan skala yang terbaca menunjukkan angka kekerasan tablet. Mencatat hasil uji kekerasan masing-masing tablet sebanyak 10 tablet setiap formula.

Friabilitas dan abrasi

Pengujian friabilitas dan abrasi dilakukan dengan mengambil tablet sampai seberat 6,5 g (untuk tablet yang beratnya sama atau kurang dari 650 mg). Menimbang seluruh tablet menggunakan neraca analitik. Memasukkan seluruh tablet ke dalam alat uji *rolling and impact durability tester*. Menyalakan alat uji dengan kecepatan 25 rpm selama 4 menit. Menimbang kembali bobot seluruh tablet dan hitung selisih bobot tablet. Rumus friabilitas adalah % Kerapuhan =
$$\frac{\text{bobot awal} - \text{bobot akhir}}{\text{bobot awal}} \times 100\%$$

Waktu hancur

Sebanyak 6 tablet setiap formula ditempatkan pada masing-masing tabung dengan air 900 ml dengan suhu $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Bersamaan dengan dimulainya alat uji, stopwatch juga dinyalakan. Tunggu hingga keenam tablet hancur atau tinggal massa intinya yang tidak jelas dan catat waktunya.

Waktu dispersi tablet secara in vitro

Masing-masing tablet diletakkan di dalam wadah yang berisi 6 ml dapar fosfat dengan suhu $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Setelah itu, menyalakan stopwatch dan mencatat waktu hancur tablet. Pengujian waktu hancur dengan cairan saliva buatan dilakukan replikasi sebanyak 3x.

Waktu pembasahan dan rasio penyerapan air

Disiapkan kertas saring berdiameter 8 cm dan diletakkan dalam cawan petri berdiameter 9 cm. Seb anyak 10 ml pew arna larut air (e osin) dituang ke dalam cawan petri. Kemudian, 1 tablet diletakkan secara hati-hati di atas permukaan kertas saring. Waktu yang dibutuhkan cairan untuk mencapai permukaan atas tablet adalah waktu pembasahan dan massa air yang mampu diserap tablet merup akan rasio penyerapan air. Dilakukan 3 kali replikasi untuk masing-masing formula.

Uji disolusi

Alat uji disolusi menggunakan alat tipe 2 dengan kecepatan 50 rpm dalam waktu 120 menit. Tahap awal adalah memasukkan 6 tablet tiap formula ke dalam alat uji disolusi. Kemudian mengambil cuplikan sampel 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 dan aparasetat pH 4,6 ke dalam alat. Tahap selanjutnya adalah membuat larutan adisi dengan konsentrasi 300 bpj. Larutan adisi dibuat dengan cara menimbang 300 mg atenolol murni ke dalam botol timbang. Kemudian, dilarutkan dengan metanol 10 ml sedikit demi sedikit dan dituang ke dalam labu ukur 1000 ml. Setelah itu, dilarutkan dengan daparasetat hingga 1000 ml. Langkah selanjutnya adalah memipet larutan adisi yang telah dibuat sebanyak 4 ml dan ditambahkan dengan 4 ml sampel. Pipet adisi yang dicampur dengan sampel dilakukan replikasi sebanyak 2 kali. Kemudian, memeriksa kadar atenolol tiap cuplikan menggunakan spektrofotometer UV-VIS dan dilihat absorbansinya pada λ 274 nm dengan blanko daparasetat pH 4,6.

Analisa Data

Berdasarkan hasil pemeriksaan karakteristik *orally disintegrating tablet* menggunakan konsentrasi disintegran *sodium starch glycolate* 0% dan konsentrasi disintegran *sodium starch glycolate* 20% yang meliputi waktu dispersi tablet secara *in vitro*, waktu pembasahan, rasio penyerapan air, dan disolusi (AUC, ED, kr) dapat dilakukan analisis menggunakan metode *one way* ANOVA dengan taraf kepercayaan 95% ($\alpha=0,05$) dengan program SPSS 23.0.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Evaluasi pre-kompresi yang dilakukan adalah pemeriksaan kecepatan alir, sudut istirahat, bobot jenis nyata dan mampat, kompresibilitas, rasio hausner, *moisture content*, dan distribusi ukuran partikel. Setelah dilakukan evaluasi pre-kompresi masa cetak *orally disintegrating tablet* atenolol, dilanjutkan ke tahap selanjutnya pencetakan tablet. Setelah tablet dicetak, dilakukan evaluasi post-kompresi yang meliputi pemeriksaan karakteristik tablet meliputi organoleptis, pemeriksaan keseragaman kandungan tablet, keseragaman ukuran tablet, kekerasan, friabilitas, abrasi, waktu hancur, waktu pembasahan dan rasio penyerapan air, serta uji disolusi.

Tabel 2. Hasil Evaluasi Pre-Kompresi Sediaan ODT Atenolol

Parameter	Hasil Rata-Rata		Persyaratan	Keterangan	
	F1	F2		F1	F2
Kecepatan alir (g/detik)	9,31	8,39	4-10 g/detik	+	+
Sudut istirahat (°)	32,15	29,53	25°-35°	+	+
Kompresibilitas (%)	24,30	19,32	< 20%	-	+
Rasio hausner	1,32	1,24	< 1,25	-	+
<i>Moisture content</i> (%)	4,804	5,382	3-5%	+	-
% Fines (%)	55,00	50,50	< 10%	-	-

Tabel 3. Hasil Evaluasi Post-Kompresi Sediaan ODT Atenolol

Parameter	Hasil Rata-Rata		Persyaratan	Keterangan	
	F1	F2		F1	F2
Organoleptis	Memenuhi		Warna putih, rasa manis dan bau mint	+	+
Keseragaman kandungan (%)	93,99	98,81	90,0-110,0%	+	+
Keseragaman ukuran (mm)	Memenuhi		D: 11 mm T: 3,20-3,30 mm	+	+
Kekerasan (kP)	2,85	2,70	2-4 kP	+	+
Friabilitas (%)	0,20	0,27	< 1%	+	+
Abrasi (%)	0,20	0,15	< 1%	+	+
Waktu hancur dalam aquadem 900 ml (detik)	4,00	19,85	< 3 menit	+	+
Waktu dispersi tablet secara in vitro (detik)	15	29		+	+
Waktu pembasahan (detik)	7,00	23,33		+	+
Rasio penyerapan air (%)	127	555		+	+
Disolusi (%)	53,85	90,64	%Q terlarut > 85%	-	+

Hasil pemeriksaan kecepatan alir formula 1 dan 2 adalah 9,31 g/detik, dan 8,39 g/detik. Berdasarkan pustaka, kecepatan alir yang baik adalah 4-10 g/detik atau sangat baik ≥ 10 g/detik (Wardhana, 2007). Hasil pemeriksaan kecepatan alir dari kedua formula tersebut menunjukkan bahwa kecepatan alir memenuhi persyaratan yaitu mempunyai kecepatan alir yang baik.

Pengukuran sudut istirahat merupakan salah satu metode umum yang digunakan untuk melihat aliran serbuk. Hasil pemeriksaan sudut istirahat formula 1 dan formula 2 adalah $32,15^\circ$ dan $29,53^\circ$. Berdasarkan pustaka, sudut istirahat yang baik adalah 25° - 35° (Agoes, 2012). Dari kedua formula tersebut hasil sudut istirahat memenuhi persyaratan yaitu mempunyai sudut istirahat yang baik.

Pengukuran bobot jenis nyata dan mampat digunakan untuk menghitung indeks kompresibilitas dan rasio hausner (Chandrasekhar *et al*, 2013). Bobot jenis nyata formula 1 dan formula 2 adalah 0,3993 g/ml dan 0,4673 g/ml. Bobot jenis mampat formula 1 dan formula 2 adalah 0,5275 g/ml dan 0,5792 g/ml. Hasil pemeriksaan indeks kompresibilitas digunakan dalam memprediksi masa cetak dalam proses tabletasi. Hasil perhitungan kompresibilitas formula 1 dan formula 2 adalah 24,30% dan 19,32%. Hasil perhitungan rasio hausner formula 1 dan formula 2 adalah 1,32 dan 1,24. Berdasarkan pustaka, persyaratan kompresibilitas serbuk kurang dari 20% menunjukkan kompresibilitas yang baik (Agoes, 2012). Persyaratan rasio hausner, jika kurang dari 1,25 menunjukkan sifat alir yang baik. Jika nilai rasio hausner lebih besar dari 1,25 menunjukkan sifat alir yang buruk (Chandrasekhar *et al*, 2013). Hasil pemeriksaan indeks kompresibilitas dan rasio hausner formula 2 memenuhi persyaratan, sedangkan formula 1 termasuk dalam kategori buruk (indeks kompresibilitas $>20\%$ dan rasio hausner $>1,25$). Rasio hausner dan indeks kompresibilitas yang buruk disebabkan karena masa cetak yang mengandung partikel *finer* dalam jumlah yang besar (Aulton *et al*, 2013).

Moisture content dalam partikel masa cetak juga sangat berpengaruh terhadap sifat alir masa cetak. Hasil pemeriksaan *moisture content* formula 1 dan formula 2 adalah 4,804% dan 5,382%. Formula 1 memenuhi persyaratan, sedangkan formula 2 tidak memenuhi persyaratan. *Moisture content* yang tinggi disebabkan karena adanya komponen eksipien yang bersifat higroskopis. Kondisi kelembaban udara ruang produksi yang tidak terkontrol juga dapat menyebabkan kandungan lembab

yang tinggi pada masa cetak. Sediaan ODT tablet seharusnya diproduksi dalam ruangan dengan kelas produksi E khusus dengan suhu dan kelembaban udara yang terkontrol (Augsburger *et al*, 2008).

Hasil pemeriksaan distribusi ukuran partikel formula 1 dan formula 2 adalah 55,00% dan 50,55%. Presentase *fines* adalah kurang dari 10% (Kartiningasih *et al*, 2013). Dari ketiga formula tersebut, distribusi ukuran partikel tidak seragam dan jumlah partikel *fines* melebihi 50%. Hal ini menunjukkan, dari kedua formula tersebut semua tidak memenuhi persyaratan. Hal ini disebabkan, karena bahan-bahan yang digunakan memiliki ukuran partikel kecil. Sebaiknya, dilakukan metode granulasi sehingga *fines* yang dihasilkan seragam dan dapat memenuhi persyaratan (Aulton *et al*, 2013).

Hasil pemeriksaan ODT atenolol secara organoleptis memiliki warna putih, berbentuk bulat, rasa manis, dan berbau *mint*. Hasil pemeriksaan organoleptis formula 1 dan formula 2 semua memenuhi persyaratan yang diinginkan.

Pemeriksaan penetapan kadar bahan aktif atenolol dalam tablet dalam formula 1 dan 2 adalah 93,99% dan 98,81%. Perbedaan kadar antar formula disebabkan karena proses pencampuran yang kurang homogen sehingga diperlukan optimasi pencampuran untuk meningkatkan homogenitas bahan aktif. Hasil pemeriksaan penetapan kadar ODT atenolol formula 1 dan 2 memenuhi persyaratan.

Diameter tablet formula 1 dan 2 sesuai dengan diameter tablet yang direncanakan yaitu 11 mm dan tebal 3,2 mm. Variasi ketebalan dan ukuran tablet dikontrol tidak kurang dan melebihi 5% dari nilai persyaratan sehingga ODT atenolol formula 1 dan 2 yang telah dicetak memiliki diameter dan tebal yang memenuhi persyaratan. Untuk menilai ketahanan fisik tablet dilakukan pemeriksaan kekerasan, friabilitas dan abrasi. Semakin rendah nilai kekerasan tablet atau semakin tinggi % friabilitas tablet dan % abrasi tablet, menunjukkan semakin rapuh tablet tersebut (Ansel *et al*, 2011). Hasil kekerasan rata-rata ODT formula 1 adalah 2,85 kP, dan kekerasan rata-rata formula 2 adalah 2,70 kP. Tablet yang ideal memiliki kekerasan 2-4 kP (Troy, 2006). Hasil pemeriksaan kekerasan formula 1 dan formula 2 memenuhi persyaratan yang diinginkan. Presentase friabilitas tablet yang diterima kurang dari 1% (Agoes, 2008). Pada formula 1,

friabilitas yang didapatkan adalah 0,20% dan pada formula 2 didapatkan hasil % friabilitas sebesar 0,27%. Jadi, hasil pemeriksaan friabilitas ODT formula 1 dan 2 memenuhi persyaratan yang diinginkan. Pada formula 1, abrasi yang didapatkan adalah 0,20% dan pada formula 2 didapatkan hasil abrasi sebesar 0,15%. Jadi, hasil pemeriksaan abrasi ODT formula 1 dan 2 memenuhi persyaratan yang diinginkan.

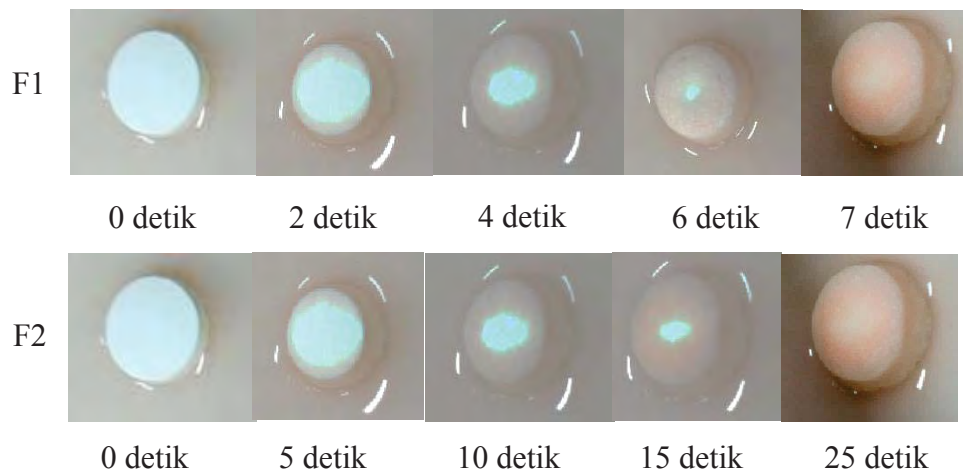
Waktu hancur/disintegrasi dan waktu pembasahan merupakan karakteristik ODT yang membedakannya dengan tablet yang lain. Disintegran berperan penting dalam proses disintegrasi ODT karena diinginkan waktu hancur yang kurang dari 3 menit (Komite Farmakope Eropa, 2005). Penentuan jenis dan jumlah disintegran sangat mempengaruhi laju disintegrasi tablet yang dihasilkan (Dobeti, 2001). Waktu hancur rata-rata ODT menggunakan aquadem (900 ml) formula 1 adalah 4,00 detik, sedangkan waktu hancur rata-rata ODT menggunakan aquadem formula 2 adalah 19,85 detik. Formula 1 dan 2 memenuhi persyaratan yang diinginkan.

Diperlukan modifikasi metode pemeriksaan waktu hancur untuk ODT karena disintegrasi ODT tidak membutuhkan banyak air, menyerupai disintegrasi dalam saliva (Hirani *et al.*, 2009). Hasil pemeriksaan waktu dispersi tablet secara *in vitro* (dalam 6 ml dapar fosfat pH 6,8) formula 1 dan formula 2 adalah 15 detik dan 29 detik. Peningkatan konsentrasi *sodium starch glycolate*, akan memperlambat waktu hancur. Hal itu disebabkan karena penambahan konsentrasi *sodium starch glycolate*, akan menyebabkan peningkatan kecepatan proses pembengkakan tablet yang sebanding dengan pembentukan lapisan gel. Lapisan gel yang terbentuk dapat menyebabkan pori-pori tertutup, sehingga air tidak dapat masuk ke dalam tablet (Mahendrakumar *et al.*, 2016).

Pemeriksaan waktu pembasahan dilakukan untuk menilai waktu yang diperlukan ODT untuk terbasahi sampai permukaan tablet. Pemeriksaan ini hanya menggunakan sedikit air karena dirancang untuk menyerupai waktu pembasahan pada saliva. Hasil pemeriksaan waktu pembasahan formula 1 adalah 7,00 detik, sedangkan waktu pembasahan ODT formula 2 adalah 23,33 detik.

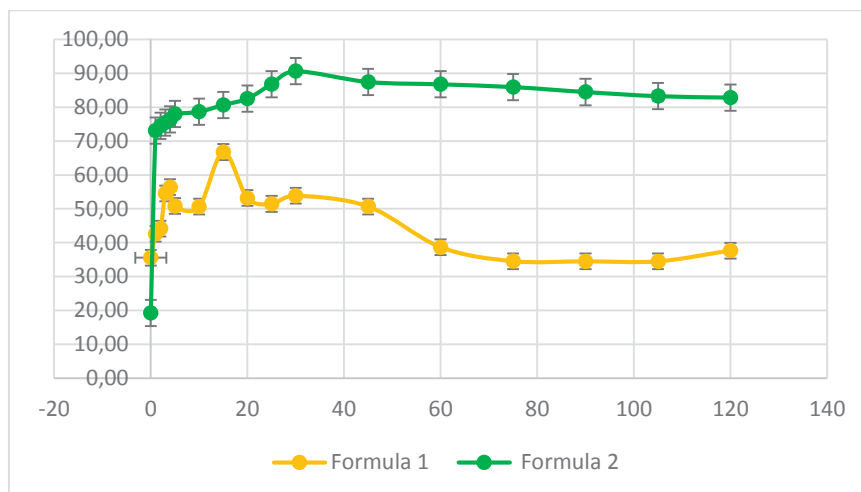
Rasio penyerapan air formula 1 adalah 126,78%, sedangkan rasio penyerapan air ODT formula 2 adalah 554,977%. Pada pengamatan proses pembasahan dapat dilihat pada Gambar 1, formula 1 terlihat air lebih cepat sampai ke permukaan tablet pada ODT yang menggunakan *sodium starch glycolate* 0%

karena porinya lebih banyak. Formula 2 dengan adanya *sodium starch glycolate* ketika air kontak dengan tablet kemudian terjadi sedikit pembengkakan dan menghasilkan pecahnya masa tablet (Mangal *et al*, 2012).



Gambar 1. Hasil Pemeriksaan Waktu Pembasahan Konsentrasi *Sodium Starch Glycolate* 0% (formula 1 sebagai kontrol) dan 20% (formula 2)

Pemeriksaan uji disolusi dilakukan untuk mengetahui proses melarutnya zat aktif dalam sediaan obat ke dalam suatu medium. Persyaratan uji disolusi sediaan ODT atenolol yaitu dalam 30 menit harus larut tidak kurang 80% (Q) dari jumlah zat yang tertera pada etiket (Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 2014). Hasil pemenuhan mutu karakteristik disolusi ODT atenolol pada formula 1 dan formula 2 dikatakan memenuhi persyaratan apabila %Q_{30 menit} dari tiap replikasi > 85%, sesuai dengan kriteria penerimaan disolusi menurut Farmakope. Hasil perhitungan % atenolol terlarut (%Q) formula 1 dan 2 adalah 53,85% dan 90,64%. Formula 1 pada waktu 30 menit, atenolol yang terlarut belum memenuhi persyaratan yang diinginkan. Formula 2 memenuhi persyaratan pemenuhan mutu karakteristik disolusi yang diinginkan, sedangkan formula 1 tidak memenuhi persyaratan.



Gambar 2. Kurva profil disolusi ODT atenolol pada formula 1 (konsentrasi *sodium starch glycolate* 0% sebagai kontrol) dan formula 2 (konsentrasi *sodium starch glycolate* 20%)

Hasil perhitungan AUC formula 1 dan formula 2 adalah 5190,32% menit dan 10134,52%menit. Hasil analisis *one way anova* terhadap AUC menunjukkan perbedaan yang bermakna ($\alpha = 0,05$) antara ODT dengan konsentrasi *sodium starch glycolate* 0% dan ODT dengan konsentrasi *sodium starch glycolate* 20%.

Hasil perhitungan ED formula 1 dan formula 2 adalah 43,25% dan 84,45%. Hasil analisis *one way anova* terhadap %ED menunjukkan perbedaan yang bermakna ($\alpha = 0,05$) antara ODT dengan konsentrasi *sodium starch glycolate* 0% dan ODT dengan konsentrasi *sodium starch glycolate* 20%.

Hasil pemeriksaan $T_Q\%$, %Q, AUC, ED dan kr formula 1 dan formula 2 dapat dilihat pada Tabel 4. Hasil analisis statistik ANOVA *one way* AUC, ED, dan kr menunjukkan terdapat perbedaan bermakna antar formula 1 dan 2 ($\alpha=0,05$).

Tabel 4. $T_Q\%$, %Q, AUC, ED dan kr Formula 1 dan Formula 2

Parameter	F1	F2
AUC_0^{120} (% menit)	5190,32 ± 2,78	10134,52 ± 29,49
ED (%)	43,25 ± 0,02	84,45 ± 0,27
%Q ₃₀ menit	53,85 ± 0,00	90,64 ± 0,44
kr (/menit)	-	0,0056 ± 0,0000
$T_Q\%$ (menit)	-	22,87

Hasil analisis statistik *one way anova* terhadap waktu dispersi tablet secara *in vitro*, waktu pembasahan dan rasio penyerapan air serta parameter disolusi (AUC, ED, kr) menunjukkan terdapat perbedaan yang bermakna antara formula 1

dan formula 2 (Sig 0,000, $\alpha=0,05$). Berdasarkan hasil pemeriksaan karakteristik ODT kedua formula, dapat disimpulkan bahwa formula 2 yang menggunakan superdisintegran *sodium starch glycolate* 20% merupakan konsentrasi superdisintegran yang terbaik dibandingkan yang lainnya. Formula 2 mempunyai waktu hancur $19,85\pm 0,95$ detik, waktu dispersi tablet secara *in vitro* $29\pm 1,00$ detik, waktu pembasahan $23,33\pm 1,53$ detik, rasio penyerapan air $555\pm 32,57\%$, $T_Q\%$ 22,87 menit, $Q\%$ 90,64 $\pm 0,44\%$, AUC 10134,52 $\pm 29,49\%$ menit, ED 84,45 $\pm 0,27\%$, dan kr 0,0056/menit.

KESIMPULAN DAN SARAN

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, maka dapat disimpulkan bahwa:

1. ODT atenolol yang menggunakan superdisintegran
 - a. *Sodium starch glycolate* 0% memenuhi semua persyaratan organoleptis, keseragaman kandungan, keseragaman ukuran, kekerasan, friabilitas, abrasi, waktu hancur, waktu pembasahan, rasio penyerapan air, tetapi uji disolusi tidak memenuhi persyaratan.
 - b. *Sodium starch glycolate* 20% memenuhi semua persyaratan organoleptis, keseragaman kandungan, keseragaman ukuran, kekerasan, friabilitas, abrasi, waktu hancur, waktu pembasahan, rasio penyerapan air, serta disolusi.
2. Karakteristik ODT atenolol yang menggunakan superdisintegran *sodium starch glycolate* 0% (digunakan sebagai kontrol) dan *sodium starch glycolate* 20% terdapat perbedaan dalam hal waktu dispersi tablet secara *in vitro*, waktu pembasahan, rasio penyerapan air, serta uji disolusi dengan parameter AUC, ED, kr ($\alpha=0,05$). Formula dengan *sodium starch glycolate* 20% memiliki hasil waktu dispersi tablet secara *in vitro*, waktu pembasahan serta rasio penyerapan air dan disolusi yang paling baik.

Berdasarkan penelitian karakteristik *orally disintegrating tablet* atenolol dengan *sodium starch glycolate* sebagai superdisintegran konsentrasi 0% dan 20%, disarankan perlu dilakukan optimasi suhu dan kelembaban selama proses produksi sehingga dapat dilakukan penelitian lebih lanjut tentang *orally disintegrating tablet* atenolol dengan suhu dan kelembaban yang optimum.

DAFTAR PUSTAKA

- Agoes G, 2008, *Pengembangan Sediaan Farmasi*, ITB, Bandung, 192-236
- Agoes G, 2012, *Sediaan Farmasi Padat*, 1st edition, ITB, Bandung, 357-368
- Augsburger LL, Hoag SW, *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*, 3rd edition, New York, Informa Healthcare USA, 220-239
- Bhalerao AV *et al*, 2009, Development and Evaluation of Clonazepam Fast Disintegrating Tablets Using Superdisintegrants and Solid Dispersion Technique, *Research Journal Pharmaceutical and Technology*, Vol.2 (2): 375.377
- Bhowmik D, Krishnakanth CB, Pankaj, dan Chandira RM, 2009, Fast Dissolving Tablet: An Overview, *J. Chem and Pharm Res.* **1** (1): 163-177
- Camarco W, Ray D, Druffner A, 2006, *Selecting Superdisintegrants for Orally Disintegrating Tablet Formulations*, *Pharmaceutical Technology*, <http://pharmtech.findpharma.com/pharmtech/articleDetail.jsp?id=378398>, diakses tanggal 5 Maret 2016.
- Chandrasekhar P, Mohammad SS, dan Babu MN, 2013, Formulation and Evaluation of Oral Dispersible Tablets of Anti Hypertensive Drug Atenolol, *International Journal of Pharmacy.* **3** (2): 79-84
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 2014, *Farmakope Indonesia*, 5th edition, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, 52,179
- Gunawan SG, 2008, *Farmakologi dan terapi*, 5th edition, Departemen Farmakologi dan Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta, 341-360
- Hadisoewignyo L, Fudholi A, 2013, *Sediaan Solida*, Pustaka Pelajar, Yogyakarta, 7-10, 60-66, 89-150
- Hirani JJ, Rathod DA, dan Vadalia KR, 2009, Orally Disintegrating Tablets: A Review, *Tropical Journal of Pharmaceutical Research.* **8** (2). 161-172
- Karthikeyan M, Karthikraja M, Rooswelt C, Lokesh D, Venkateswariu Y, dan Naresh Y, 2013, Formulation and Evaluation of Oral Dispersible Tablets of Atenolol by Using Superdisintegrates, *International Journal of Biological.* **3** (1): 663-671
- Komisi Farmakope Eropa, 2005, *European Pharmacopoeia* 5th edition, Dewan Eropa, Uppsala
- Mangal M, Thakral S, Goswami M dan Ghai P, 2012, Superdisintegrant: An Updated Review, *Akhal College of Pharmacy and Technical Education Mastuana Sahib (Pb)*, 26-35
- Rowe, Sheskey, dan Owen (editor), 2006, *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 5th edition, American Pharmaceutical Association, Pharmaceutical Press, London.
- Sulaiman TNS, 2007, *Teknologi dan Formulasi Sediaan Tablet*, Pustaka Laboratorium Teknologi Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, 80-110,128,150-159,200
- United States Pharmacopoeial Convention, 2014, *United States Pharmacopoeia 37 National Formulary 32*, United States Pharmacopoeial Convention, Maryland, 40,1858.
- Wardhana, Yogawindhu., 2007, *Formulasi Tablet Kunyah Serbuk Jahe Kuning (Zingiber Gramineum Bi)*, Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran, Sumedang