

OPTIMASI CROSPROVIDONE DAN POLYVINYL PYRROLIDONE K-30 DALAM FORMULASI ORALLY DISINTEGRATING TABLET (ODT) SALBUTAMOL SULFAT

Lusia Oktora Ruma Kumala Sari, Kuni Zu'aimah Barikah, Via Rahmatia

Corresponding author:

Lusia Oktora Ruma
Kumala Sari Faculty of
Pharmacy, University of
Jember

Kuni Zu'aimah Barikah
Faculty of Pharmacy,
University of Jember

Via Rahmatia Faculty of
Pharmacy, University of
Jember

Abstract. The objective of the present study was to optimize crospovidone as a superdisintegrant and polyvinyl pyrrolidone (PVP) K-30 as a binder in ODT salbutamol sulphate. ODT salbutamol sulphate was made by direct compression technique. Optimization was carried out by the factorial design method using Design Expert 11.0 software with optimized responses, including hardness, friability, and disintegration time. The result showed that crospovidone affected the decrease in the disintegration time of ODT. PVP K-30 affected decreasing friability and increasing hardness and disintegration time of ODT. The interaction of crospovidone and PVP K-30 affected the decrease in ODT's disintegration time. The optimum formula contained 5% crospovidone and 1,5% PVP K-30, resulting in 5,087 kg of hardness, 0,743% friability, and 45,350 seconds of disintegration time. ODT salbutamol sulphate's optimum formula dissolved 93,082% after 30 minutes.

DOI

Histori Artikel

Received :19-04-2023
Reviewed :15-05-2023
Accepted :17-05-2023
Published :30-05-2023

Kata Kunci Orally

*disintegrating
tablet;
salbutamol
sulphate;
crospovidone;
pvp k-30*

PENDAHULUAN. Sediaan tablet konvensional dalam penggunaannya dinilai masih kurang cocok untuk pasien yang mengalami kesulitan dalam menelan obat. Diketahui bahwa hampir 35% populasi umum mengalami kesulitan dalam menelan obat dan meningkat menjadi 60% pada pasien pediatri dan geriatri (Gupta dan Dubey, 2012). Penggunaan tablet konvensional juga sering kali menjadi masalah pada saat kondisi pasien membutuhkan pertolongan yang cepat, salah satunya yaitu pada kondisi asma (Sharma, 2013).

Terapi lini pertama pengobatan asma yaitu salbutamol sulfat dalam bentuk inhaler, tetapi hampir 90% pasien menggunakan inhaler dengan cara yang salah dan harga bentuk sediaan ini tergolong lebih mahal sehingga masih banyak pasien yang lebih memilih tablet konvensional (Australia, 2015). Tablet konvensional salbutamol sulfat memiliki keterbatasan pada *onset of action* yang lama yaitu sekitar 30 menit (PDPI, 2011). Untuk mengatasi hal tersebut, maka dikembangkan suatu bentuk sediaan yaitu *Orally Disintegrating Tablet* (ODT) yang mampu

meningkatkan kenyamanan dan kepatuhan pasien serta memberikan *onset of action* yang lebih cepat.

ODT adalah sediaan padat berbentuk tablet yang dapat hancur dengan cepat ketika kontak dengan saliva di dalam mulut (Bhowmik dkk., 2009). *European Pharmacopoeia* mempersyaratkan bahwa sediaan ODT dapat hancur dalam waktu kurang dari 180 detik (Council of Europe, 2019). Pada sediaan ODT, sebagian besar obat mengalami absorpsi terlebih dahulu pada daerah pra-gastrik seperti faring, mulut, esofagus, dan sisanya akan turun ke lambung sehingga dapat mempercepat *onset of action* obat (Sharma dkk., 2005).

Sediaan ODT memiliki kriteria utama yaitu dapat terdisintegrasi dengan cepat di dalam rongga mulut. Hal yang mempengaruhi proses disintegrasi ODT yang lebih cepat yaitu penggunaan superdisintegran. Salah satu disintegran yang umum digunakan yaitu *crospovidone*. *Crospovidone* banyak digunakan untuk meningkatkan waktu hancur karena memiliki *crosslinking* yang lebih banyak dibandingkan superdisintegran yang lain. Hal ini mengakibatkan *crospovidone* dapat dengan cepat mengalami *swelling* tanpa terjadi *gelling* (Mohanachandran et al., 2011). Penggunaan bahan pengikat juga dibutuhkan dalam pembuatan sediaan ODT yang nantinya akan mempengaruhi kekerasan dan kerapuhan tablet. PVP K-30 mampu mengikat tablet dengan kuat, tetapi tidak menyebabkan waktu hancur tablet menjadi lebih lama sehingga cocok digunakan sebagai bahan pengikat pada formulasi ODT (Foltmann dan Quadir, 2008).

Proporsi penggunaan superdisintegran dan bahan pengikat dalam sediaan ODT perlu diperhatikan, karena akan berpengaruh terhadap kekerasan, kerapuhan, dan waktu hancur ODT. Oleh karena itu, perlu dilakukan optimasi penggunaan superdisintegran dan bahan pengikat untuk mendapatkan formula optimum dari sediaan ODT salbutamol sulfat.

METODE.

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorik dengan variabel penelitian berupa konsentrasi *crospovidone* dan PVP-K30. Penelitian dilakukan di Laboratorium Teknologi Sediaan Solida Bagian Farmasetika Fakultas Farmasi Universitas Jember pada bulan September - Desember 2022.

Alat dan Bahan

Alat-alat yang digunakan untuk penelitian ini adalah spektrofotometer UV-Vis (*Genesys 10s, Thermo scientific, USA*), alat uji disolusi tipe dayung (*Logan UDT-804*), alat pencetak tablet *Single Punch (Shanghai Tianhe Pharmaceutical Amechanery)*, alat uji waktu hancur (*Pharmerq*), alat uji kompresibilitas (*Logan*

Instrument tap-25), *friability tester (Pharmerq)*, *flowability tester (Pharmerq)*, *hardness tester (Erweka)*, neraca analitik (*Adventure™ Ohaus, USA*), pH meter, mortar, stamper, alat gelas, membran filter, perangkat lunak *design expert*, dan perangkat lunak SPSS 22.0.

Bahan yang digunakan anatara lain salbutamol sulfat (*Supriya Lifescience Ltd. India*), *crospovidone (BASF South East)*, PVP K-30 (PT. Brataco Chemika), avicel PH 102 (PT. Brataco Chemika), talk (PT. Brataco Chemika), magnesium stearat (PT. Brataco Chemika), manitol (SPI *Phrama Inc. USA*), sukralosa (*Garuda International, Inc-China*), kalium dihidrogen fosfat (PT. Brataco Chemika), natrium hidroksida (PT. Brataco Chemika), asam fosfat (PT. Brataco Chemika), dan akuades (UD. Aneka Kimia).

Preparasi ODT Salbutamol Sulfat

Preparasi diawali dengan membuat rancangan formula menggunakan metode desain faktorial. Lalu dilakukan penimbangan bahan dan dicampur. Pencampuran dilakukan dengan mencampur salbutamol sulfat, *crospovidone*, PVP K-30, manitol, sukralosa, dan avicel PH 102 selama 5 menit. Sedangkan pencampuran magnesium stearat dan talk dilakukan di akhir selama 2 menit. Campuran serbuk masing-masing formula kemudian dievaluasi sifat alirnya meliputi uji laju alir, sudut diam, indeks kompresibilitas, dan rasio hausner.

Campuran serbuk yang lolos pengujian lalu dikempa secara langsung menggunakan alat pencetak tablet *single punch*, sehingga dihasilkan ODT salbutamol sulfat dengan bobot ± 200 mg tiap tablet. ODT salbutamol sulfat yang telah dicetak kemudian dievaluasi karakteristik fisiknya meliputi uji kekerasan, kerapuhan, dan waktu hancur. Rancangan formula ODT salbutamol

sulfat dapat dilihat pada Tabel 1

Bahan	Jumlah (mg)			
	F1	FA	FB	FAB
Salbutamol sulfat	4	4	4	4
<i>Crospovidone</i>	4	10	4	10
PVP K-30	1	1	3	3
Manitol	60	60	60	60
Sukralosa	4	4	4	4
Mg stearat	4	4	4	4
Talk	6	6	6	6
Avicel PH 102	117	111	115	109
Berat tablet	200	200	200	200

Evaluasi Sifat Alir Campuran Serbuk

Laju alir

Evaluasi laju alir dilakukan dengan menggunakan *flowability tester*. Campuran serbuk sebanyak 100 gram dimasukkan ke dalam alat yang bagian bawahnya sudah ditutup terlebih dahulu. Lalu penutup corong bagian bawah dibuka dan waktu alir ditentukan menggunakan *stopwatch* yang dihitung pada saat serbuk mulai mengalir hingga berhenti mengalir. Campuran serbuk memiliki sifat alir yang sangat baik jika laju alirnya >10 gram/detik. Laju alir

campuran serbuk dapat dihitung menggunakan rumus:

$$\text{Laju alir} = \frac{\text{berat granul (gram)}}{\text{waktu alir (detik)}}$$

Sudut diam

Sudut diam (θ) campuran serbuk diukur dengan cara mengukur jari-jari (r) dan tinggi kerucut (h) yang dihasilkan oleh campuran serbuk yang telah berhasil melewati corong *flowability tester*. Campuran serbuk memiliki sifat alir yang sangat baik jika sudut diamnya antara 25-30°. Sudut diam dapat dihitung menggunakan rumus:

$$\theta = \tan^{-1} \frac{h}{r}$$

Indeks kompresibilitas dan rasio hausner

Penentuan indeks kompresibilitas dan rasio hausner dilakukan dengan cara melakukan pengetapan gelas ukur yang berisi campuran serbuk. Campuran serbuk sebanyak 100 gram dimasukkan ke dalam gelas ukur 250 mL lalu dicatat volumenya (V_0). Selanjutnya gelas ukur diletakkan pada alat dan dilakukan pengetapan sebanyak 500 dan 1250 kali. Apabila perbedaan antara V_{500} dan $V_{1250} \leq 2$ mL, maka V_{1250} dianggap sebagai volume pemampatan (V_f). Sedangkan, jika perbedaan kedua volume pengetapan > 2 mL, maka diulangi pengetapan seperti pengetapan 1250 hingga perbedaan keduanya ≤ 2 mL (USP, 2021). Campuran serbuk memiliki sifat alir yang sangat baik jika indeks kompresibilitas ≤ 10 dan rasio hausner antara 1,00-1,11. Indeks kompresibilitas dan rasio hausner dapat ditentukan dengan rumus:

$$\text{Indeks kompresibilitas} = 100 \left(\frac{V_0 - V_f}{V_0} \right)$$

$$\text{Rasio Hausner} = \frac{V_0}{V_f}$$

Hasil masing-masing pengujian laju alir, sudut diam, indeks kompresibilitas, dan rasio hausner tiap formula kemudian dianalisis secara statistik menggunakan uji *one way ANOVA* menggunakan perangkat lunak SPSS untuk mengetahui perbedaan signifikan antar formula campuran serbuk ODT salbutamol sulfat.

Evaluasi Karakteristik Fisik ODT Salbutamol Sulfat

Kekerasan

Uji kekerasan tablet dilakukan dengan menggunakan alat uji *hardness tester*. Setiap tablet diuji secara bergantian dengan meletakkan tablet pada tempat tablet yang ada di alat, kemudian alat dijalankan dan sebelumnya telah diatur jumlah sampel yang akan diuji. Jika semua tablet sudah diuji, maka data kekerasan masing-masing tablet akan muncul pada layar kemudian dicatat hasilnya. Uji kekerasan dilakukan sebanyak 3 kali replikasi. Sediaan ODT memenuhi persyaratan apabila memiliki nilai kekerasan

antara 2-6 kg (Gulsun dkk., 2017).

Kerapuhan

Uji kerapuhan dilakukan menggunakan alat *friability tester*. Untuk tablet dengan bobot ≤ 650 mg, maka sampel tablet diambil setara dengan 6,5 g dari setiap formula yang sebelumnya sudah dibersihkan terlebih dahulu dari debu yang menempel. Tablet kemudian ditimbang (W_1) dan dimasukkan ke dalam alat. Alat uji dijalankan dengan kecepatan 25 rpm sebanyak 100 kali putaran. Selanjutnya tablet dikeluarkan dan dibersihkan dari debu yang menempel lalu ditimbang kembali (W_2). Uji kerapuhan dilakukan sebanyak 3 kali replikasi. Tablet yang baik memiliki nilai persentase kerapuhan sebesar $< 1\%$ (USP, 2021). Persen kerapuhan dapat dihitung menggunakan persamaan berikut:

$$\% \text{kerapuhan} = \frac{W_1 - W_2}{W_1} \times 100\%$$

Waktu hancur

Alat yang digunakan untuk uji waktu hancur adalah *disintegration tester*. Waktu hancur dievaluasi dengan cara memasukkan masing-masing 6 tablet dari setiap formula ke dalam tabung dari keranjang satu per satu. Keranjang dimasukkan ke dalam *beaker glass* 1000 mL yang berisi akuades dengan temperatur $37 \pm 2^\circ\text{C}$. Selanjutnya alat dijalankan dengan kecepatan 30 rpm. Tablet dikatakan hancur sepenuhnya jika sediaan menjadi massa lunak yang tidak memiliki inti yang jelas. Jika terdapat satu atau dua tablet yang tidak hancur dengan sempurna, maka pengujian diulangi menggunakan 12 tablet lainnya dengan ketentuan hasil tidak kurang 16 tablet hancur sempurna dari 18 tablet yang diuji (Depkes RI, 2020). Uji waktu hancur dilakukan sebanyak 3 kali replikasi. Persyaratan waktu hancur ODT yaitu kurang dari 180 detik (Council of Europe, 2019).

Penentuan Formula Optimum, Verifikasi, dan Karakterisasi ODT Salbutamol Sulfat

Penentuan formula optimum dilakukan dengan menganalisis data hasil penelitian berupa nilai kekerasan, kerapuhan, dan waktu hancur yang selanjutnya disebut sebagai respon. Nilai-nilai dari respon tersebut dianalisis dengan metode desain faktorial menggunakan *software design expert 11.0*.

Formula optimum yang didapatkan kemudian diverifikasi untuk memastikan bahwa hasil percobaan yang diperoleh sesuai dengan prediksi dari analisis data menggunakan *design expert 11.0*. Formula optimum dibuat kembali sebanyak 3 replikasi kemudian diuji sifat fisiknya. Selanjutnya, hasil percobaan dibandingkan dengan prediksi respon yang diperoleh menggunakan uji statistik *one sample t-test*. Formula optimum yang telah diverifikasi kemudian diuji karakteristik disolusinya untuk mengetahui persen kadar zat aktif terdisolusi.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Evaluasi Sifat Alir Campuran Serbuk

Laju alir

Hasil uji laju alir campuran serbuk dapat dilihat pada Tabel 2. Berdasarkan hasil analisis statistik *one way* ANOVA terhadap laju alir campuran serbuk tiap formula diperoleh nilai signifikansi sebesar 0,981 yang artinya $p > 0,05$. Nilai tersebut menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan laju alir campuran serbuk yang signifikan antar formula ODT salbutamol sulfat yang dihasilkan.

Tabel 2.
Hasil Pengujian Laju Alir

Formula	Rata-rata laju alir (g/detik) \pm SD	KV (%)	Sifat alir
F1	12,12 \pm 0,06	0,52	Sangat baik
FA	12,10 \pm 0,14	1,13	Sangat baik
FB	12,11 \pm 0,05	0,39	Sangat baik
FAB	12,06 \pm 0,17	1,42	Sangat baik

Sudut diam

Hasil pengujian sudut diam campuran serbuk ODT salbutamol sulfat dapat dilihat pada Tabel 3. Berdasarkan hasil analisis statistik *one way* ANOVA terhadap sudut diam campuran serbuk tiap formula diperoleh nilai signifikansi sebesar 0,926 yang artinya $p > 0,05$. Nilai tersebut menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan sudut diam campuran serbuk yang signifikan antar formula ODT salbutamol sulfat yang dihasilkan.

Tabel 3.
Hasil Pengujian Sudut Diam

Formula	Rata-rata sudut diam ($^{\circ}$) \pm SD	KV (%)	Sifat alir
F1	29,21 \pm 0,37	1,27	Sangat baik
FA	29,37 \pm 0,51	1,72	Sangat baik
FB	29,29 \pm 0,42	1,43	Sangat baik
FAB	29,45 \pm 0,14	0,46	Sangat baik

Indeks kompresibilitas

Hasil pengujian indeks kompresibilitas dapat dilihat pada Tabel 4. Berdasarkan hasil analisis statistik *one way* ANOVA terhadap indeks kompresibilitas campuran serbuk tiap formula diperoleh nilai signifikansi sebesar 0,779 yang artinya $p > 0,05$. Nilai tersebut menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan indeks kompresibilitas campuran serbuk yang signifikan antar formula ODT salbutamol sulfat yang

dihasilkan.

Tabel 4.
Hasil Pengujian Indeks Kompresibilitas

Formula	Rata-rata indeks kompresibilitas (%) \pm SD	KV (%)	Sifat alir
F1	9,24 \pm 0,21	2,28	Sangat baik
FA	9,38 \pm 0,28	2,97	Sangat baik
FB	9,30 \pm 0,26	2,80	Sangat baik
FAB	9,42 \pm 0,10	1,02	Sangat baik

Rasio hausner

Hasil pengujian rasio hausner dapat dilihat pada Tabel 5

Berdasarkan hasil analisis statistik *one way* ANOVA terhadap rasio hausner campuran serbuk tiap formula diperoleh nilai signifikansi sebesar 0,806 yang artinya $p > 0,05$. Nilai tersebut menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan rasio hausner campuran serbuk yang signifikan antar formula ODT salbutamol sulfat yang dihasilkan.

Tabel 5.
Hasil Pengujian Rasio Hausner

Formula	Rata-rata rasio hausner \pm SD	KV (%)	Sifat alir
F1	1,102 \pm 0,003	0,233	Sangat baik
FA	1,104 \pm 0,003	0,308	Sangat baik
FB	1,103 \pm 0,003	0,287	Sangat baik
FAB	1,104 \pm 0,001	0,106	Sangat baik

Berdasarkan seluruh hasil pengujian terhadap sifat alir campuran serbuk yang meliputi laju alir, sudut diam, indeks kompresibilitas, dan rasio hausner menunjukkan campuran serbuk dari keempat formula memiliki sifat alir yang sangat baik. Data hasil pengujian juga menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan sifat alir campuran serbuk yang signifikan antar formula ODT salbutamol sulfat yang dihasilkan dengan konsentrasi *crospovidone* dan PVP K-30 yang berbeda setiap formula. Hal tersebut dikarenakan *crospovidone* dan PVP K-30 memiliki karakteristik sifat alir yang baik sehingga tidak berpengaruh secara signifikan terhadap sifat alir campuran serbuk yang dihasilkan (Rmirez dan Leopoldo, 2015; Putra dkk., 2019). Eksiipien yang digunakan pada keempat formula didominasi oleh penggunaan avicel PH 102 sebagai bahan pengisi yaitu sebanyak lebih dari 50% dari bobot tablet. Avicel PH 102 memiliki partikel berukuran besar yaitu 100 μ m dan berbentuk *spheris* sehingga memiliki sifat alir yang baik, dengan begitu dapat memberikan sifat alir yang baik juga pada campuran serbuk yang

dihasilkan (Zhang dkk., 2003).

Evaluasi Karakteristik Fisik ODT Salbutamol Sulfat

Kekerasan

Hasil pengujian kekerasan ODT salbutamol sulfat dapat dilihat pada Tabel 6. Berdasarkan data hasil pengujian kekerasan, keempat formula memiliki kekerasan pada rentang 2-6 kg, sehingga dapat dikatakan bahwa semua formula ODT salbutamol sulfat memenuhi persyaratan kekerasan ODT. FB memiliki nilai kekerasan ODT paling besar yang mengandung PVP K-30 sebagai pengikat dalam level tinggi dan *crospovidone* sebagai superdisintegran dalam level rendah.

Tabel 6.
Hasil Pengujian Kekerasan

Formula	Rata-rata kekerasan ODT (kg) ± SD	KV (%)	Keterangan
F1	4,20 ± 0,05	1,26	Memenuhi
FA	4,17 ± 0,08	1,94	Memenuhi
FB	5,13 ± 0,03	0,60	Memenuhi
FAB	5,09 ± 0,05	0,99	Memenuhi

Efek *crospovidone* dan PVP K-30 serta interaksi keduanya terhadap kekerasan ODT salbutamol sulfat dapat dilihat menggunakan

perhitungan efek faktor terhadap respon. Hasil perhitungan menunjukkan *crospovidone* (-0,035) memberikan pengaruh dalam menurunkan respon kekerasan, PVP K-30 (+0,925) memberikan pengaruh dalam meningkatkan respon kekerasan, sedangkan interaksi keduanya (-0,005) memberikan pengaruh dalam menurunkan respon kekerasan. Dari perhitungan tersebut dapat diketahui bahwa faktor dominan yang berpengaruh terhadap respon kekerasan ODT salbutamol sulfat yaitu PVP K-30.

Data hasil pengujian kekerasan yang dianalisis menggunakan perangkat lunak *design expert* 11.0 menghasilkan hubungan efek *crospovidone* dan PVP K-30 serta interaksinya terhadap kekerasan ODT salbutamol sulfat. Hubungan tersebut dinyatakan dalam persamaan umum desain faktorial. Persamaan yang diperoleh yaitu sebagai berikut.

Final Equation in Terms of Coded Factor:

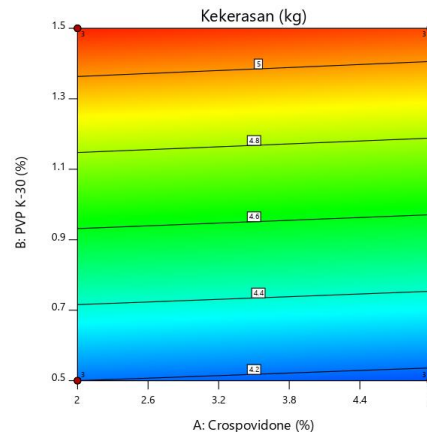
$$\text{Kekerasan} = +4,65 - 0,0183 * A + 0,4617 * B - 0,0017 * AB$$

Final Equation in Terms of Actual Factor:

$$\begin{aligned} \text{Kekerasan} = & +3,75667 \\ & -0,010000 * \text{Crospovidone} + 0,931111 * \text{PVP K-30} \\ & -0,002222 * \text{Crospovidone} * \text{PVP K-30} \end{aligned}$$

Analisis menggunakan perangkat lunak

design expert 11.0 juga menghasilkan *contour plot* dalam berbagai warna dan garis *contour*. Hasil *contour plot* respon kekerasan ODT salbutamol sulfat dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. *Contour Plot* Respon Kekerasan

Berdasarkan hasil pengujian kekerasan yang didapatkan, FB memiliki nilai kekerasan yang paling tinggi dibandingkan dengan formula yang lainnya, dimana FB mengandung PVP K-30 pada konsentrasi tinggi dan *crospovidone* pada konsentrasi rendah. Efek PVP K-30 lebih dominan dalam mempengaruhi kekerasan ODT salbutamol sulfat yang dihasilkan. Semakin tinggi konsentrasi PVP K-30 yang digunakan maka kekerasan tablet akan semakin meningkat. Hasil penelitian ini juga sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Sharma dkk (2014) berupa pengaruh variasi konsentrasi PVP K-30 pada ODT *cetirizine hydrochloride* yang menunjukkan peningkatan konsentrasi PVP K-30 berpengaruh dalam meningkatkan kekerasan ODT.

PVP K-30 merupakan salah satu bahan pengikat yang dapat digunakan sebagai pengikat kering. PVP K-30 memiliki kemampuan untuk meningkatkan gaya kohesi atau ikatan tarik menarik antar partikel sejenis dan gaya adhesi atau ikatan tarik

menarik antar partikel tidak sejenis pada campuran serbuk sehingga dihasilkan struktur tablet yang kompak setelah dilakukan pengempaan (Fatmawati dkk., 2017). PVP K-30 juga memiliki sifat deformasi plastis yaitu perubahan bentuk karena adanya tekanan dan bersifat tetap atau tidak berubah apabila tekanannya dihilangkan sehingga mampu menghasilkan tablet yang keras dan kompak pada saat dikempa (Mattsson, 2000).

Kerapuhan

Hasil pengujian kerapuhan dapat dilihat pada Tabel 7. Berdasarkan data hasil pengujian kerapuhan, keempat formula memiliki kerapuhan <1%, sehingga dapat dikatakan bahwa semua formula ODT salbutamol sulfat memenuhi persyaratan kerapuhan ODT. Kerapuhan ODT salbutamol sulfat dari yang paling tinggi yaitu FA>F1>FAB>FB. FB memiliki kerapuhan paling rendah yang mengandung *crospovidone* dalam

level rendah dan PVP K-30 dalam level tinggi.

Tabel 7.
Hasil Pengujian Kerapuhan

Formula	Rata-rata kerapuhan (%) ± SD	ODT	KV (%)	Keterangan
F1	0,8458 ± 0,0131		1,5496	Memenuhi
FA	0,8567 ± 0,0185		2,1610	Memenuhi
FB	0,7281 ± 0,0123		1,6850	Memenuhi
FAB	0,7431 ± 0,0070		0,9399	Memenuhi

Efek *crospovidone* dan PVP K-30 serta interaksi keduanya terhadap kerapuhan ODT salbutamol sulfat dapat dilihat menggunakan perhitungan efek faktor terhadap respon. Hasil perhitungan menunjukkan *crospovidone* (+0,0130) memberikan pengaruh dalam meningkatkan respon kerapuhan, PVP K-30 (-0,1156) memberikan pengaruh dalam menurunkan respon kerapuhan, sedangkan interaksi keduanya (+0,0021) memberikan pengaruh dalam meningkatkan respon kekerasan. Dari perhitungan tersebut dapat diketahui bahwa faktor dominan yang berpengaruh terhadap respon kerapuhan ODT salbutamol sulfat yaitu PVP K-30.

Data hasil pengujian kerapuhan yang dianalisis menggunakan perangkat lunak *design expert* 11.0 menghasilkan hubungan efek *crospovidone* dan PVP K-30 serta interaksinya terhadap kerapuhan ODT salbutamol sulfat. Hubungan tersebut dinyatakan dalam persamaan umum desain faktorial. Persamaan yang diperoleh yaitu sebagai berikut.

Final Equation in Terms of Coded Factor:

$$\text{Kerapuhan} = +0,7934 + 0,0065 * A$$

$$- 0,0578 * B + 0,0011 * AB$$

Final Equation in Terms of Actual Factor:

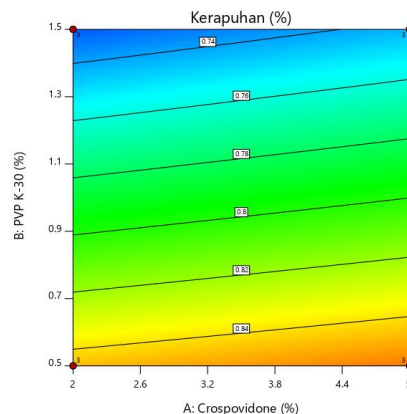
$$\text{Kerapuhan} = +0,898822 + 0,002922 * \text{Crospovidone}$$

$$- 0,120533 * \text{PVP K-30}$$

$$+ 0,001400 * \text{Crospovidone} * \text{PVP K-30}$$

Analisis menggunakan perangkat lunak *design expert* 11.0 juga menghasilkan *contour plot* dalam berbagai warna dan garis *contour*.

Hasil *contour plot* respon kerapuhan ODT salbutamol sulfat dapat dilihat pada Gambar 2.



Gambar 2. Contour Plot Respon Kerapuhan

Berdasarkan hasil pengujian kerapuhan yang didapatkan, FB memiliki nilai kerapuhan yang paling tinggi dibandingkan dengan formula yang lainnya, dimana FB mengandung *crospovidone* pada konsentrasi rendah dan PVP K-30 pada konsentrasi yang tinggi. Efek PVP K-30 lebih dominan dalam mempengaruhi kerapuhan ODT salbutamol sulfat. Semakin besar konsentrasi PVP K-30 yang digunakan maka kerapuhan tablet akan menurun. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Fatmawati dkk (2017) yang menunjukkan peningkatan konsentrasi PVP K-30 akan menurunkan kerapuhan tablet.

PVP K-30 merupakan salah satu bahan pengikat yang dapat digunakan sebagai pengikat kering. PVP K-30 memiliki kemampuan untuk meningkatkan gaya kohesi atau ikatan tarik menarik antar partikel sejenis dan gaya adhesi atau ikatan tarik menarik antar partikel tidak sejenis yang dapat memperkuat ikatan partikel pada campuran serbuk sehingga dihasilkan struktur tablet yang kompak setelah dilakukan pengempaan dan dapat menurunkan kerapuhan tablet (Fatmawati dkk., 2017). PVP K-30 merupakan bahan yang memiliki sifat deformasi plastis yaitu perubahan bentuk karena adanya tekanan dan bersifat tetap atau tidak berubah apabila tekanannya dihilangkan sehingga mampu meminimalisir kerapuhan tablet (Mattsson, 2000).

Waktu hancur

Hasil pengujian waktu hancur dapat dilihat pada Tabel 8. Berdasarkan data hasil pengujian waktu hancur, keempat formula memiliki waktu hancur <180 detik, sehingga dapat dikatakan bahwa semua formula ODT salbutamol sulfat memenuhi persyaratan waktu hancur ODT. Waktu hancur ODT salbutamol sulfat dari yang paling lama yaitu FB>F1>FAB>FA. FA yang mengandung *crospovidone* dalam level tinggi dan PVP K-30 dalam level rendah memiliki waktu hancur paling cepat.

Tabel 8.
Hasil Pengujian Waktu Hancur

Formula	Rata-rata waktu hancur (detik) ± SD	ODT KV (%)	Keterangan
F1	59,64 ± 0,26	0,43	Memenuhi
FA	41,88 ± 0,31	0,73	Memenuhi
FB	68,69 ± 0,25	0,37	Memenuhi
FAB	45,35 ± 0,24	0,54	Memenuhi

Efek *crospovidone* dan PVP K-30 serta interaksi keduanya terhadap waktu hancur ODT salbutamol sulfat dapat dilihat menggunakan perhitungan efek faktor terhadap respon. Hasil perhitungan menunjukkan *crospovidone* (-20,55) memberikan pengaruh dalam menurunkan respon waktu hancur, PVP K-30 (+6,26) memberikan pengaruh dalam meningkatkan respon waktu hancur, sedangkan interaksi keduanya (-2,79) memberikan pengaruh dalam menurunkan respon waktu hancur. Dari perhitungan tersebut dapat diketahui bahwa faktor dominan yang berpengaruh terhadap respon waktu hancur ODT salbutamol sulfat yaitu *Crospovidone*.

Data hasil pengujian waktu hancur yang dianalisis menggunakan perangkat lunak *design expert* 11.0 menghasilkan hubungan efek *crospovidone* dan PVP K-30 serta interaksinya terhadap waktu hancur ODT salbutamol sulfat. Hubungan tersebut dinyatakan dalam persamaan umum desain faktorial. Persamaan yang diperoleh yaitu sebagai berikut.

Final Equation in Terms of Coded Factor:

$$\text{Kerapuhan} = +0,7934 + 0,0065 * A$$

$$- 0,0578 * B + 0,0011 * AB$$

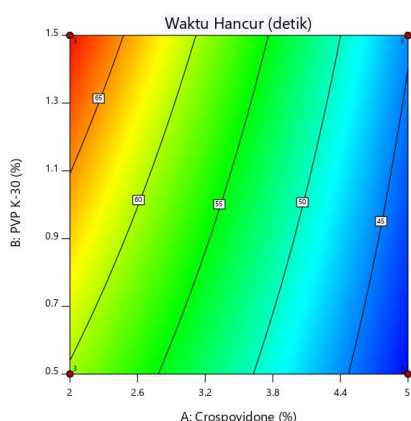
Final Equation in Terms of Actual Factor:

$$\text{Kerapuhan} = +0,898822 + 0,002922 * \text{Crospovidone}$$

$$- 0,120533 * \text{PVP K-30}$$

$$+ 0,001400 * \text{Crospovidone} * \text{PVP K-30}$$

Analisis menggunakan perangkat lunak *design expert* 11.0 juga menghasilkan *contour plot* dalam berbagai warna dan garis *contour*. Hasil *contour plot* respon waktu hancur ODT salbutamol sulfat dapat dilihat pada Gambar 3.



Gambar 3. *Contour Plot* Respon Waktu Hancur

Berdasarkan hasil pengujian waktu hancur yang didapatkan, FA memiliki waktu hancur paling cepat dibandingkan dengan formula yang lainnya, dimana FA mengandung *crospovidone* dalam konsentrasi tinggi dan PVP K-30 dalam konsentrasi rendah. Efek *crospovidone* lebih dominan dalam mempengaruhi waktu hancur ODT salbutamol sulfat yang dihasilkan. Hasil penelitian juga menunjukkan bahwa semakin tinggi konsentrasi *crospovidone* maka akan semakin mempercepat waktu hancur ODT. Hasil penelitian ini juga sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Sharma dkk (2017) yang menunjukkan bahwa peningkatan konsentrasi *crospovidone* sebagai superdisintegran akan mempercepat waktu hancur ODT.

Crospovidone merupakan superdisintegran yang berpori dan higroskopis sehingga mempercepat masuknya air ke dalam tablet dan menyebabkan waktu hancurnya menjadi lebih cepat (Shobana dkk, 2020). Mekanisme aksi *crospovidone* sebagai superdisintegran menggunakan kombinasi *wicking* dan *swelling*. Mekanisme *wicking* atau aksi kapiler akan menyebabkan superdisintegran menarik air masuk ke pori-pori tablet sehingga dapat melemahkan ikatan antar partikel dan menyebabkan tablet pecah menjadi partikel yang lebih kecil. *Crospovidone* yang telah berhasil menyerap air dan terhidrasi penuh selanjutnya akan mengembang dan mendesak partikel di sebelahnya untuk dapat hancur (Mangal, 2012).

Crospovidone merupakan polimer yang diperoleh dari modifikasi kimia berupa substitusi ikatan silang atau *crosslinking* pati. Kepadatan ikatan silang yang dimiliki oleh *crospovidone* akan menyebabkan *crospovidone* dapat mengembang dengan cepat dalam air tanpa membentuk gel sehingga dapat menghasilkan waktu hancur tablet yang lebih cepat (Mangal, 2012). *Crosslinking* merupakan modifikasi kimia yang dapat mengurangi kelarutan, sementara pada saat yang sama polimer akan mempertahankan hidrofilisitasnya, yang berarti mempertahankan kapasitas yang kuat untuk dapat terhidrasi. *Crosslinking* diharapkan dapat menyebabkan pembengkakan dan mengurangi viskositas polimer (Berardi dkk., 2022).

Kapasitas *swelling* yang tinggi dari suatu tablet akan berpengaruh pada proses disintegrasi dan pelarutan bahan obat yang lebih cepat. Salah satu faktor yang dapat mempengaruhi kemampuan *swelling* adalah porositas tablet. Semakin tinggi konsentrasi PVP K-30 yang digunakan maka akan terjadi peningkatan ikatan antar partikel yang menghasilkan tablet dengan bentuk yang lebih kompak dan porositas yang kecil. Tablet dengan porositas yang kecil akan menghambat penetrasi air ke dalam tablet sehingga pada akhirnya akan memperlama waktu hancur dari tablet (Mindawarnis dan Desti, 2017).

Penentuan Formula Optimum

Formula optimum ditentukan berdasarkan hasil nilai respon yang sesuai dengan kriteria yang telah ditetapkan dan juga dilihat dari nilai *desirability* dari masing-masing solusi yang ditawarkan oleh program *design expert* 11.0. Formula optimum dipilih dengan nilai *desirability* yang mendekati satu. Formula optimum yang dipilih yaitu formula dengan konsentrasi *crospovidone* 5% dan PVP K-30 1,5% dengan nilai *desirability* tertinggi sebesar 0,841. Kriteria penentuan formula optimum dapat dilihat pada Tabel 9. Hasil daerah optimum dalam bentuk *overlay plot* dapat dilihat pada Gambar 4.

Tabel 9.

Kriteria Penentuan Formula Optimum

Respon	Kriteria	Nilai
Kekerasan	<i>In range</i>	4-6 kg
Kerapuhan	<i>Minimize</i>	0,5-1%
Waktu hancur	<i>Minimize</i>	20-70 detik

Verifikasi Formula Optimum

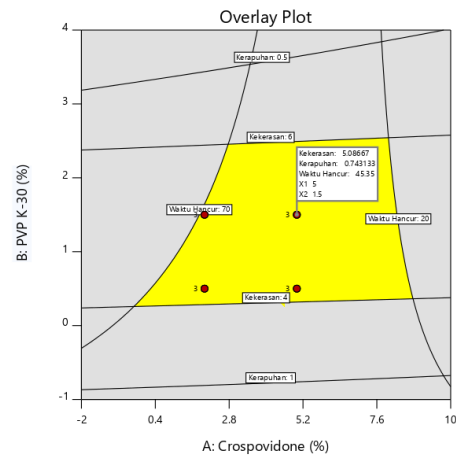
Hasil verifikasi formula optimum ODT salbutamol sulfat ditunjukkan pada Tabel 10.

Tabel 10.

Hasil Verifikasi Formula Optimum

Respon	Hasil prediksi	Hasil percobaan			Sig.
		R1	R2	R3	
Kekerasan	5,087	5,080	5,060	5,120	0,987
Kerapuhan	0,743	0,757	0,739	0,745	0,529
Waktu hancur	45,350	45,367	45,434	45,410	0,356

Berdasarkan hasil analisis verifikasi formula optimum menggunakan uji *one sample t-test* didapatkan nilai signifikansi dari semua respon yaitu $>0,05$. Hal tersebut menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara nilai respon hasil prediksi dan nilai respon hasil percobaan. Hasil uji *one sample t-test* juga dapat menunjukkan bahwa model persamaan yang dihasilkan oleh program *design expert* adalah valid dan dapat memberikan gambaran pengaruh konsentrasi *crospovidone* dan PVP K-30 serta interaksinya terhadap kekerasan, kerapuhan, dan waktu hancur.



Gambar 4. *Overlay Plot* Formula Optimum

Karakterisasi Formula Optimum

Disolusi

Hasil uji disolusi formula optimum ODT salbutamol sulfat dapat dilihat pada Tabel 11.

Tabel 11.

Hasil Uji Disolusi Formula Optimum

Tablet	Kadar obat terdisolusi (mg)	Kadar obat terdisolusi (%)
1	3,755	93,868
2	3,566	89,151
3	3,566	89,151
4	3,755	93,868
5	3,943	98,585
6	3,755	93,868

Berdasarkan hasil uji disolusi dapat disimpulkan bahwa tablet formula optimum (FAB) memenuhi persyaratan uji disolusi karena kadar yang terlepas lebih dari 85% dengan rata-rata persen disolusi yaitu sebesar $93,082\% \pm 3,551$ dengan KV 3,815%.

KESIMPULAN

Crospovidone sebagai superdisintegran berpengaruh dalam menurunkan waktu hancur. PVP K-30 sebagai bahan pengikat berpengaruh dalam menurunkan kerapuhan serta meningkatkan kekerasan dan waktu hancur. Interaksi *crospovidone* dan PVP K-30 berpengaruh dalam menurunkan waktu hancur. Formula optimum ODT salbutamol sulfat yang didapatkan dari hasil analisis program *design expert* 11.0 yaitu formula dengan konsentrasi *crospovidone* 5% dan PVP K-30 1,5%. Persentase hasil uji disolusi formula optimum ODT salbutamol sulfat yang dihasilkan yaitu dengan rata-rata sebesar 93,082% pada menit ke-30. Berdasarkan penelitian ini, maka perlu adanya penelitian lebih lanjut terkait optimasi *crospovidone* sebagai superdisintegran dan PVP K-30 sebagai bahan pengikat dalam bentuk sediaan ODT menggunakan metode yang lain. Perlu dilakukan uji stabilitas ODT salbutamol sulfat untuk menjamin mutu sediaan dan perlu dilakukan uji bioavailabilitas ODT salbutamol sulfat untuk mengetahui hubungannya dengan hasil uji disolusi.

DAFTAR RUJUKAN

- Australia, A. (2015). *National Asthma Council Australia*. Melbourne: Boehringer Ingelheim Australia.
- Berardi, A., P. H. M. Janssen, dan B. H. J. Dickhoff. (2022). Technical insight into potential functional-related characteristics (frcs) of sodium starch glycolate, croscarmellose sodium and crospovidone. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 70 (103261), 1–14.
- Bhowmik, D., Chiranjib B., Krishnakanth, Pankaj, dan Chandira R. M. (2009). Fast dissolving tablet: an overview. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 1 (1), 163–177.
- Council of Europe. (2019). *European Pharmacopoeia*. Edisi 10. Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines & Health Care of the Council of Europe.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. (2020). *Farmakope Indonesia Edisi VI*. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Fatmawati, D. A., Widjaja B., dan Setyawan D. (2017). Optimasi tablet levofloksasin yang mengandung bahan pengikat pvp k-30 dan disintegran vivasol. *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, 4 (1), 9–15.
- Foltmann, H. dan A. Quadir. (2008). Polyvinyl pyrrolidone (pvp)–one of the most widely used excipients in pharmaceuticals: an overview. *Drug Delivery Technology*, 8 (6), 22–27.
- Gulsun, T., Ozturk, Kaynak, I. Vural, dan S. Sahin. (2017). Preparation and evaluation of furosemide containing orally disintegrating tablets by direct compression. *Die Pharmazie-An International Journal of Pharmaceutical Sciences*, 72 (7), 389–394.
- Gupta, A. dan Dubey P. K. (2012). Solubility enhancement of meloxicam and formulation development of rapid disintegration tablet of meloxicam. *International Journal of Pharmaceutical and Medical Sciences*, 1 (1), 1–21.
- Mangal, M., Thakral S., Goswami M., dan Ghal P. (2012). Superdisintegrants: an updated review. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Science Research*, 2 (2), 26–35.
- Mattsson, S. (2000). *Pharmaceutical Binders and Their Function in Directly Compressed Tablets*. Sweden: Uppsala University.
- Mindawarnis dan Desti H. (2017). Formulasi sediaan tablet ekstrak daun nangka (*Artocarpus heterophyllus* L.) dengan variasi polivinil pirolidon (pvp) sebagai pengikat dan evaluasi sifat fisiknya. *Jurnal Kesehatan Palembang*, 12 (1), 12–26.
- Mohanachandran, P. S., P. G. Sindhumol, dan T. S. Kiran. (2011). Superdisintegrants: an overview. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 6 (1), 105–109.
- Nainar, S., Kingston R., Santhosam A., dan Ravisekhar K. (2012). Biopharmaceutical classification system in in-vitro/vivo correction: concept and development strategies in drug delivery. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 11 (2), 319–329.
- Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI). (2011). *PPOK Pedoman Praktis Diagnosis dan Penatalaksanaan di Indonesia*. Jakarta: Perhimpunan Dokter Paru Indonesia.
- Putra, D. J. S. (2019). Penggunaan polivinil pirolidon (PVP) sebagai bahan pengikat pada formulasi tablet ekstrak daun sirih (*Piper betle* L.). *Jurnal Farmasi Udayana*, 8 (1), 14–21.
- Ramirez, D. G. dan Leopoldo V. R. (2015). Contrasting the crospovidone functionality as excipients for direct compression. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 51 (1), 155–171.
- Sharma, D., Mankaran S., Dinesh K., dan Gurmeet S. (2014). Formulation development and evaluation of fast disintegrating tablet of cetirizine hydrochloride: a novel drug delivery for pediatrics and geriatrics. *Journal of Pharmaceutics*, 2014, 1–8.
- Sharma, Deepak. (2013). Formulation development and evaluation of fast disintegrating tablets of salbutamol sulphate for respiratory disorders. *International Scholarly Research Notices*, 2013, 1–8.
- Sharma, K., Pfister W. R., dan T. K. Ghosh. (2005). *Quick-Dispersing Oral Drug Delivery Systems*. In: T. K. Ghosh dan W.R. Pfister (eds). *Drug Delivery to The Oral Cavity: Molecules to Market*. Boca Raton: Taylor & Francis Group.
- Sharma, Vinay, Surya P. S., Nitin N., dan Khinchi M. P. (2017). Formulation and evaluation of orally disintegrating tablet of lamotrigine. *Asian Journal of Pharmaceutical Research and Development*, 5 (2), 1–10.
- Shobana, K., L. Subramanian, M. Rajesh, dan K. Sivarajani. (2020). A review on superdisintegrants. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 65 (2), 149–154.
- US Pharmacopeia. (2021). *The United States Pharmacopeia*. USP 44 The National Formulary, NF 36. Rockville: U.S. Pharmacopeial Convention Inc.
- Zhang, Y., A. Wrzesinski, M. Moses, dan Bertand H. (2010). Comparison of superdisintegrating in orally disintegrating tablets. *Pharm Tech*, 3 (7), 54–61.