

OPTIMASI SODIUM STARCH GLYCOLATE DAN POLYVINYLPIRROLIDONE K-30 DALAM SEDIAAN ORALLY DISINTEGRATING TABLET SALBUTAMOL SULFAT

Budipratiwi Wisudyaningsih, Lusia Oktora Kumala Sari, Tiara Puspita Arisanti

Budipratiwi Wisudyaningsih
Universitas Jember

Lusia Oktora Kumala Sari
Universitas Jember

Tiara Puspita Arisanti
Universitas Jember

Histori Artikel

Received : 07-06-2023
Reviewed : 09-07-2023
Accepted : 05-08-2023
Published : 10-11-2023

Kata Kunci

Orally disintegrating tablet; salbutamol sulfat; SSG; PVP K-30.

Difficulty in swallowing drug and slow onset of action of drug are common problems of conventional tablet. Orally disintegrating tablet (ODT) is an innovative dosage form to overcome the problem of swallowing drug and provide quick onset of action of drug because it can disintegrate quickly when contact with saliva in less than 3 minutes. This study formulate and evaluate ODT containing salbutamol sulphate to relieve the respiratory disorders immediately. Materials that affect the disintegration time of ODT are superdisintegrants and binders. Sodium Starch Glycolate (SSG) is a superdisintegrant that has high swelling capacity and its efficiency is not affected by compression and hydrophobic materials. PVP K-30 is a water soluble binder that effective to increase hardness and decrease friability of ODT without prolonging the disintegration time. The aim of this study is to optimize SSG and PVP K-30 to get the optimum formula of ODT salbutamol sulphate. ODT salbutamol sulphate was made by direct compression method. The optimization was carried out using two-level and two-factor of factorial design. Disintegration time, hardness, and friability of ODT were responses that evaluated to get the optimum formula of ODT salbutamol sulphate. The result showed that SSG affected in increasing of disintegration time of ODT. PVP K-30 affected in increasing of disintegration time, decreasing friability, and increasing hardness of ODT. The optimum formula contained 4% of SSG and 1,5% of PVP K-30 resulted in 37,58 seconds of disintegration time, 4,713 kg/cm² of hardness, and 0,6298% of friability. The optimum formula dissolved 92.296 % after 30 minute.

PENDAHULUAN. Tablet konvensional merupakan bentuk sediaan yang paling disukai pasien karena mudah digunakan, dosisnya akurat, mudah dibawa, memiliki kestabilan yang baik terhadap udara, suhu lingkungan, dan penyimpanan, serta harganya yang murah, namun penggunaan tablet konvensional masih memiliki beberapa keterbatasan. Penggunaan tablet konvensional masih menjadi masalah untuk beberapa pasien seperti geriatri dan pediatri yang mengalami kesulitan menelan obat. Sebuah studi mengatakan bahwa 35% dari

populasi umum, mengalami kesulitan menelan obat dan meningkat menjadi 60% pada pasien geriatri dan pediatri. Penggunaan tablet konvensional juga sering kali menjadi masalah saat kondisi pasien membutuhkan pertolongan yang cepat, misalnya pada kondisi asma (Mahrous et al., 2016).

Salah satu obat yang digunakan pada lini terapi asma adalah salbutamol sulfat. Salbutamol sulfat merupakan golongan agonis β_2 adrenergik kerja pendek kerja pendek yang berfungsi sebagai bronkodilator. Obat ini tergolong dalam obat BCS (*Biopharmaceutics Classification System*) kelas 1 dan

Jurnal Kesehatan Islam

dapat diabsorpsi dengan baik pada saluran cerna atas, lambung, dan usus halus bagian atas (Sharma, 2013).

Orally Disintegrating Tablet (ODT) salbutamol sulfat dibuat sebagai sebuah inovasi sediaan tablet pada penelitian ini dengan tujuan untuk memudahkan penggunaan bagi pasien serta menyediakan *onset of action* obat yang lebih cepat dibandingkan tablet konvensional. ODT adalah bentuk sediaan tablet yang dapat hancur di dalam rongga mulut tanpa air saat berinteraksi dengan saliva dalam waktu kurang dari 3 menit (Council of Europe, 2019). ODT cocok digunakan untuk pasien yang mengalami kesulitan menelan tablet konvensional seperti pada pediatri, geriatri serta pasien yang membutuhkan *onset of action* obat yang cepat. Sebagian bahan aktif pada ODT mengalami absorpsi terlebih dahulu di daerah pregastric seperti faring, mulut, esofagus sehingga mempercepat *onset of action* obat (Kuncoro & Zaky, 2016). Studi yang dilakukan oleh Eryani (2014) mengungkapkan bahwa ODT *loratadine* memiliki *onset of action* yang lebih cepat dibandingkan dengan tablet konvensional (Claritin®).

Superdisintegran dan pengikat merupakan dua bahan dengan mekanisme kerja yang bertentangan dalam pembuatan ODT sehingga jumlahnya harus diperhatikan. Bahan pengikat yang terlalu banyak dapat menghasilkan tablet yang keras sehingga memperlama waktu hancurnya, sedangkan jika terlalu sedikit akan menyebabkan tablet menjadi rapuh. Superdisintegran yang terlalu sedikit menghasilkan tablet dengan waktu hancur yang lama (Dilebo et al., 2019). SSG merupakan supersidintegran yang memiliki keuntungan yaitu dapat mengembang sangat besar hingga 200-300 kali dan kemampuan disintegrasinya tidak dipengaruhi oleh bahan hidrofob. PVP K-30 merupakan bahan pengikat larut air yang dapat meningkatkan kekerasan dan menurunkan kerapuhan ODT tanpa memperlama waktu hancurnya (Sheskey et al., 2017).

Metode pembuatan ODT yang dipilih adalah kempa langsung untuk menghindari pemanasan dan pelarutan karena dekomposisi salbutamol sulfat dipercepat saat berbentuk larutan pada

suhu yang tinggi. Metode optimasi yang dipilih yaitu desain faktorial karena efektif dalam memperkirakan pengaruh berbagai faktor terhadap efek dengan jumlah percobaan sedikit dan waktu yang singkat. Pengaruh masing-masing faktor dan interaksinya serta faktor yang paling dominan dalam mempengaruhi respon dapat diketahui (Cheng, 2016).

Berdasarkan uraian di atas, maka pada penelitian ini dilakukan optimasi SSG sebagai superdisintegran dan PVP K-30 sebagai pengikat untuk mendapatkan formula optimum ODT salbutamol sulfat.

1. METODE Alat, Bahan, Waktu, dan Tempat

Penelitian ini merupakan eksperimental laboratorium yang dilaksanakan di Laboratorium Teknologi Sediaan Solida Bagian Farmasetika Fakultas Farmasi Universitas Jember pada bulan September hingga Desember 2022.

Peralatan yang digunakan dalam penelitian ini antara lain *single punch (shanghai tianhe pharmaceutical machinery)*, spektrofotometer UV-Vis (Shimadzu UV-1280), alat uji disolusi tipe dayung (Logan UDT-804), friability tester (Pharmeq), flowability tester (Pharmeq), digital hardness tester (Pharmeq), disintegration tester (Pharmeq), alat uji kompresibilitas (*Logan Instrument tap-25*), neraca analitik (*Adventure™ Ohaus*), alat gelas, mortir, stamper, kertas saring, dan perangkat lunak *design expert 11.0*. Bahan yang digunakan antara lain salbutamol sulfat (*Supriya Lifescience LTD India*), PVP K-30 (PT. Brataco Chemika), SSG (Sigachi Industries), talk (PT. Brataco Chemika), magnesium stearat (PT. Brataco Chemika), manitol (*SPI Pharma INC USA*), sukralosa (Garuda Internasional INC China), avicel PH102 (PT. Brataco Chemika), KH₂PO₄ (PT. Brataco Chemika), NaOH (PT. Brataco Chemika), dan akuades (UD.Aneka Kimia).

2. Pembuatan ODT Salbutamol Sulfat

ODT salbutamol sulfat dibuat dalam empat rancangan formula yaitu F(1), F(A), F(B), dan F(AB). Rancangan formula dibuat berdasarkan desain faktorial dua faktor dan dua aras. SSG dan PVP K-30 adalah faktor yang dioptimasi, sedangkan aras yang digunakan adalah aras tinggi dan aras rendah. Susunan masing-masing formula dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1
Susunan formula ODT salbutamol sulfat

Komposisi	Formula (mg)		
	(1)	(A)	(B)
Salbutamol sulfat	4	4	4
SSG	8	16	8
PVP K-30	1	1	3
Talk	6	6	6
Mg stearat	4	4	4
Sukralosa	2	2	2
Manitol	65	65	65
Avicel PH102	110	102	108

3. Evaluasi Sifat Alir Campuran Serbuk

Sifat alir campuran serbuk pada setiap formula dievaluasi meliputi laju alir, sudut diam, indeks kompresibilitas, dan rasio hausner. Hasil pengujian kemudian dianalisis secara statistika menggunakan metode *one way ANOVA* menggunakan perangkat lunak SPSS untuk mengetahui perbedaan sifat alir antar formula.

Laju alir dievaluasi dengan cara 100 gram campuran serbuk dimasukkan ke dalam corong *flowability tester*. Waktu (detik) yang dibutuhkan serbuk untuk mengalir sempurna melewati corong tersebut dicatat. Uji ini dilakukan sebanyak 3 kali replikasi. Interpretasi laju alir terhadap sifat alir dapat dilihat pada Tabel 2. Laju alir serbuk dapat dihitung dengan rumus berikut:

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

Sudut diam campuran serbuk diukur dengan cara menghitung jari-jari dan tinggi kerucut dari campuran serbuk yang melewati corong *flowability tester*. Interpretasi sudut diam terhadap sifat alir dapat dilihat pada Tabel 3. Sudut diam dihitung menggunakan rumus berikut:

$$\text{Sudut diam} = \tan^{-1} \frac{\text{tinggi kerucut}}{\text{jari-jari kerucut}}$$

Indeks kompresibilitas dan rasio hausner diukur dengan cara melakukan pengetapan gelas ukur yang berisi campuran serbuk. Campuran serbuk sebanyak 70 gram dimasukkan ke dalam gelas ukur 250 mL dan dicatat volumenya (V_o), selanjutnya dilakukan pengetapan terhadap campuran serbuk sebanyak 500 dan 1250 kali. Apabila perbedaan V_{500} dan $V_{1250} \leq 2$ mL, maka V_{1250} dapat disebut sebagai volume pemampatan (V_f) (USP, 2021). Interpretasi Indeks kompresibilitas dan rasio hausner terhadap sifat alir dapat dilihat pada Tabel 4. serbuk Indeks kompresibilitas dan rasio hausner

dapat dihitung dengan rumus berikut:

$$\text{Indeks kompresibilitas} = \frac{100 (V_o - V_f)}{V_o}$$

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

Tabel 2

Interpretasi laju alir terhadap sifat alir serbuk (Aulton dan Taylor, 2013)

Laju alir (gram/detik)	Sifat alir
> 10	Sangat baik
4 – 10	Baik
1,6 – 4	Cukup
< 1,6	Sangat sukar

Tabel 3

Interpretasi sudut diam terhadap sifat alir serbuk (USP, 2021)

Sudut diam (°)	Sifat alir
25 – 30	Sangat baik
31 – 35	Baik
36 – 40	Cukup baik
41 – 45	Cukup
46 – 55	Buruk
56 – 65	Sangat buruk
> 65	Sangat buruk sekali

Tabel 4

Interpretasi indeks kompresibilitas dan rasio hausner terhadap sifat alir serbuk (USP, 2021)

Indeks Kompresibilitas	Sifat Alir	Rasio Hausner
≤ 10	Sangat Baik	1,00 – 1,11
11 – 15	Baik	1,12 – 1,18
16 – 20	Cukup Baik	1,19 – 1,25
21 – 25	Agak Baik	1,26 – 1,34
26 – 31	Buruk	1,35 – 1,45
32 – 37	Sangat Buruk	1,45 – 1,59
>38	Amat Sangat Buruk	>1,60

4. Evaluasi Sifat Fisik ODT Salbutamol Sulfat

Sifat fisik ODT yang dievaluasi adalah waktu hancur, kekerasan, dan kerapuhan.

Jurnal Kesehatan Islam

Waktu hancur ODT diuji menggunakan *disintegration tester* dengan cara 6 tablet diletakkan ke dalam keranjang. Keranjang kemudian dimasukkan ke dalam 1000 mL media aquades pada suhu $37^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$. Alat dijalankan dengan kecepatan 30 rpm. Pengujian dilakukan sebanyak 3 kali replikasi. Persyaratan waktu hancur ODT adalah kurang dari 3 menit (Council of Europe, 2019).

Kekerasan ODT diuji menggunakan *digital hardness tester*. Pengujian dilakukan sebanyak 3 kali replikasi. Kekerasan ODT dikatakan baik apabila mempunyai nilai kekerasan antara 2-6 kg/cm^2 (Gulsun et al., 2017).

Kerapuhan ODT diuji menggunakan alat *friability tester*. Untuk bobot tablet ≤ 650 mg, sampel tablet diambil setara dengan 6,5 g, sebelumnya telah dibebaskan (W1). ODT dimasukkan ke dalam alat dan diputar dengan kecepatan 25 rpm sebanyak 100 kali putaran, selanjutnya tablet dikeluarkan dan dibersihkan dari debu dan ditimbang kembali (W2). Tablet yang baik memiliki nilai %kerapuhan sebesar $<1\%$ (USP, 2021). Pengujian dilakukan sebanyak 3 kali replikasi. %kerapuhan dapat dihitung menggunakan rumus berikut:

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

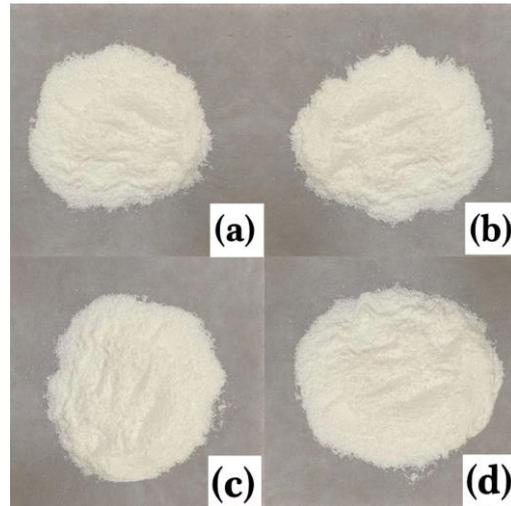
Tabel 5
Kriteria penentuan formula optimum

Respon	Kriteria	Importance	Nilai
Waktu hancur	Minimize	+++++	5-120 detik
Kekerasan	In range	+++++	2-6 kg
Kerapuhan	Minimize	+++++	0,1-1%

HASIL DAN PEMBAHASAN

1. Evaluasi Sifat Alir Campuran Serbuk

Campuran serbuk dari keempat formula memiliki hasil bentuk fisik yang serupa. Tidak ada perbedaan signifikan dari bentuk fisiknya. Semua campuran serbuk memiliki tekstur yang halus, tidak berbau, terasa manis, dan berwarna putih. Hasil campuran serbuk dapat dilihat pada Gambar 1. Hasil evaluasi sifat alir dapat dilihat pada Tabel 6.



Gambar 1. Campuran serbuk (a) F1, (b)FA, (c)FB, (d)FAB

Tabel 6
Hasil evaluasi sifat alir campuran serbuk

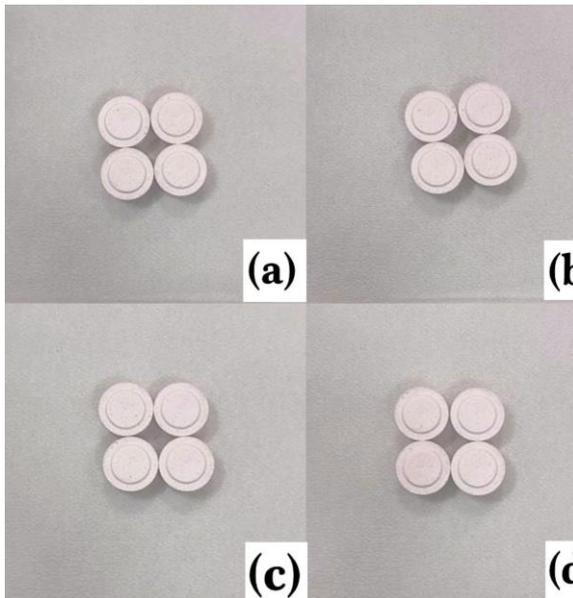
Evaluasi	Formula			
	F(1)	F(A)	F(B)	F(AB)
Laju alir (gram/detik)	$9,56 \pm 0,03$	$9,53 \pm 0,02$	$9,54 \pm 0,05$	$9,51 \pm 0,04$
Sudut diam ($^{\circ}$)	$31,04 \pm 0,14$	$31,27 \pm 0,35$	$31,11 \pm 0,48$	$31,43 \pm 0,43$
Indeks kompresibilitas	$11,80 \pm 0,38$	$12,13 \pm 0,27$	$12,00 \pm 0,35$	$12,25 \pm 0,25$
Rasio hausner	$1,134 \pm 0,005$	$1,138 \pm 0,004$	$1,136 \pm 0,004$	$1,139 \pm 0,003$

Campuran serbuk pada semua formula dinilai memiliki sifat alir yang baik. Semua data hasil pengujian sifat alir, baik pada laju alir, sudut diam, indeks kompresibilitas, dan rasio hausner memiliki nilai $p > 0.05$ yang artinya tidak ada perbedaan yang signifikan pada sifat alir antar formula. Hal ini menunjukkan bahwa perbedaan konsentrasi SSG dan PVP K-30 tidak berpengaruh terhadap sifat alir campuran serbuk yang dihasilkan.

Sifat alir campuran serbuk sebagian besar dipengaruhi oleh karakteristik bahan pengisi yang digunakan. Setiap formula pada penelitian ini mengandung bahan pengisi avicel PH102 yang cukup besar yaitu sekitar 50%. Avicel PH102 merupakan bahan pengisi yang memiliki partikel yang berukuran besar yaitu $100 \mu\text{m}$ dan berbentuk spheris sehingga yang memiliki sifat alir yang baik sehingga campuran serbuk yang dihasilkan juga memiliki sifat alir yang baik. SSG dan PVP K-30 juga merupakan serbuk yang telah memiliki sifat alir yang baik sehingga tidak berpengaruh terhadap sifat alir campuran serbuk (Sheskey et al., 2017).

2. Evaluasi Sifat Fisik ODT

ODT dari semua formula secara organoleptis menghasilkan tablet yang berwarna putih, permukaan berbentuk lingkaran, memiliki permukaan yang halus, tidak berbau, dan memiliki rasa manis. Hasil ODT salbutamol sulfat dapat dilihat pada Gambar 2. Hasil evaluasi sifat fisik ODT dapat dilihat pada Tabel 7.



Gambar 2. ODT salbutamol sulfat (a) F1, (b)FA, (c)FB, (d)FAB

Tabel 7

Hasil evaluasi sifat fisik ODT salbutamol sulfat

Tabel 7
Hasil evaluasi sifat fisik ODT salbutamol sulfat

Evaluasi	Formula			
	F(1)	F(A)	F(B)	F(AB)
Waktu hancur (detik)	32,54 ±1,37	70,02±0,55	37,58±0,36	78,89±0,26
Kekerasan (kg/cm ²)	2,85±0,06	2,77± 0,04	4,71±0,09	4,66±0,09
Kerapuhan (%)	0,984±0,010	1,009±0,012	0,629±0,029	0,675±0,022

a. Waktu Hancur

Pengaruh SSG dan PVP K-30 serta interaksi keduanya dapat dilihat pada analisis ANOVA. Hasil ANOVA untuk waktu hancur menunjukkan nilai <0.05 untuk SSG, PVP K-30, dan interaksi keduanya. Hal ini menunjukkan bahwa SSG, PVP K-30 serta interaksi keduanya berpengaruh signifikan terhadap waktu hancur ODT salbutamol sulfat.

Data hasil pengujian waktu hancur yang dianalisis menggunakan *design expert* 11.0

dapat menunjukkan pengaruh SSG dan PVP K-30 serta interaksinya terhadap waktu hancur ODT yang dinyatakan dalam persamaan berikut:

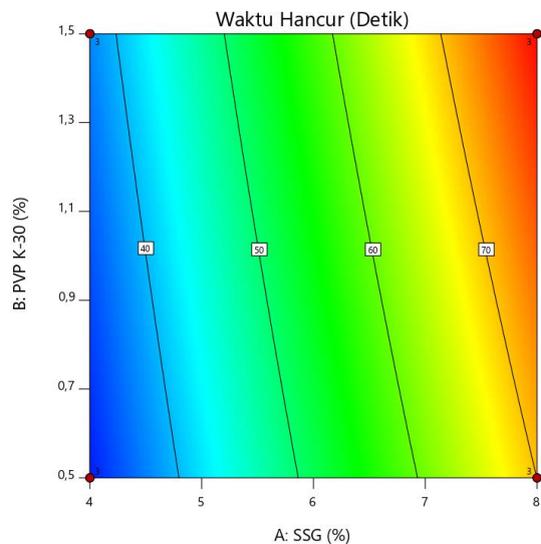
Final equation in terms of coded factors:

$$\text{Waktu hancur} = +54,76 + 19,70*A+3,48*B +0,9567*AB$$

Final equation in terms of actual factors:

$$\text{Waktu Hancur} = -5,55333 +8,89167*SSG +1,22*PVP K-30 +0,9567*SSG*PVP K-30.$$

Data contour plot juga disajikan oleh *design expert* 11.0 yang dapat dilihat pada Gambar 3.



Gambar 3. *Contour plot* 2D waktu hancur ODT salbutamol sulfat

Berdasarkan hasil penelitian, dapat diketahui bahwa peningkatan konsentrasi SSG maupun PVP K-30 dapat memperlama waktu hancur ODT, namun efek yang paling dominan adalah SSG. Umumnya peningkatan konsentrasi superdisintegran dapat meningkatkan waktu hancur, namun hal ini berbeda dengan SSG. SSG memiliki mekanisme disintegrasi yaitu cepat menyerap air sehingga tablet mengembang hingga ukurannya membesar dengan sangat cepat lalu akan pecah (Sheskey et al., 2017). SSG dapat digunakan sebagai superdisintegran yang efektif asalkan digunakan pada konsentrasi yang tidak terlalu tinggi. SSG dapat digunakan sebagai superdisintegran dengan konsentrasi 2-8%, namun konsentrasi yang paling efektif adalah 4%. Penggunaan SSG dengan konsentrasi yang terlalu tinggi yaitu lebih dari 4% dapat menyebabkan terjadinya *gelling* pada permukaan tablet sehingga menghalangi air untuk berpenetrasi masuk ke dalam

pori-pori tablet yang akhirnya akan memperlama waktu hancur tablet (Berardi et al., 2022).

SSG merupakan superdisintegran yang memiliki kemampuan *swelling* yang sangat besar yaitu mampu mengembang hingga 200-300 kali dari ukuran semula. Superdisintegran yang mengalami *swelling* yang berlebihan dapat menutup pori-pori tablet, menghambat difusi serta penyerapan cairan ke dalam tablet. Hal ini menyebabkan tablet semakin lama untuk hancur (Berardi et al., 2022).

SSG merupakan polimer yang diperoleh dengan modifikasi kimia berupa substitusi karboksimetil dan *crosslinking* pati. Substitusi karboksimetil pada beberapa gugus hidroksil dalam pati dapat meningkatkan hidrofilitas sehingga mempercepat penetrasi air ke dalam tablet. *Crosslinking* adalah modifikasi kimia yang dapat mengurangi kelarutan, sementara pada saat yang sama polimer mempertahankan hidrofilitasnya, yang berarti mempertahankan kapasitas yang kuat untuk terhidrasi. *Crosslinking* diharapkan dapat menyebabkan pembengkakan dan mengurangi viskositas polimer (Berardi et al., 2022).

SSG yang terlalu banyak mengakibatkan rantai polimer semakin hidrofil sehingga membentuk suatu lapisan seperti gel pada permukaan tablet. *Gelling* terjadi apabila senyawa polimer yang bersifat hidrofil didispersikan ke dalam air maka akan mengembang. Kemudian terjadi proses hidrasi molekul air melalui pembentukan ikatan hidrogen, dimana molekul-molekul air akan terjebak dalam polimer sehingga meningkatkan viskositas pada lingkungan permukaan tablet dan membentuk suatu lapisan seperti gel. Lapisan gel ini akan menghambat penetrasi air untuk masuk ke dalam tablet. Jumlah *crosslinking* pada SSG tidak sebanyak pada superdisintegran lain misalnya *croscarmellose sodium*, sehingga *crosslinking* tersebut tidak mampu mengurangi viskositas lingkungan di permukaan tablet yang akhirnya akan menghambat penetrasi air ke dalam pori-pori tablet dan berpengaruh memperlambat waktu hancurnya (Berardi et al., 2022).

Hasil penelitian ini juga sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Sharma (2018)

Hasil penelitian tersebut menyebutkan bahwa penggunaan SSG pada konsentrasi 2-4% dapat mempercepat waktu hancur ODT, namun SSG yang digunakan dengan konsentrasi yang lebih tinggi yaitu 4-8% dapat mengurangi kemampuan disintegrasinya sehingga memperlama waktu hancur ODT.

Peningkatan konsentrasi PVP K-30 sebagai bahan pengikat juga berpengaruh dalam memperlama waktu hancur ODT meskipun efeknya tidak lebih dominan daripada SSG. Bahan pengikat mampu memperkuat ikatan antar partikel ODT sehingga peningkatan konsentrasi bahan pengikat akan membuat ODT semakin lama untuk terbasahi karena waktu yang dibutuhkan air dapat masuk ke pori-pori ODT juga semakin lama. PVP K-30 termasuk jenis pengikat yang larut air dengan kelarutan dalam air sebesar 100 mg/mL, sehingga efek PVP-30 terhadap peningkatan waktu hancur ODT tidak lebih dominan daripada SSG (Murtini & Elisa, 2018).

Hasil penelitian ini juga sesuai dengan penelitian oleh Sharma (2018). Penelitian tersebut menunjukkan bahwa peningkatan konsentrasi PVP K-30 dapat memperlama waktu hancur ODT ambrosol hidroklorida.

b. Kekerasan

Pengaruh perbedaan konsentrasi SSG dan PVP K-30 serta interaksi keduanya dapat dilihat pada analisis ANOVA. Hasil ANOVA untuk SSG memiliki nilai $p > 0.05$, sedangkan PVP K-30 memiliki nilai $p < 0.05$ dan interaksi keduanya memiliki $p > 0.05$. Hal tersebut menunjukkan bahwa PVP K-30 berpengaruh secara signifikan terhadap kekerasan ODT, sedangkan SSG dan interaksi keduanya berpengaruh secara tidak signifikan terhadap kekerasan ODT.

Data hasil pengujian yang dianalisis menggunakan *design expert* 11.0 menunjukkan pengaruh SSG dan PVP K-30 serta interaksinya terhadap kekerasan ODT yang dinyatakan dalam persamaan berikut:

Final equation in terms of coded factors:

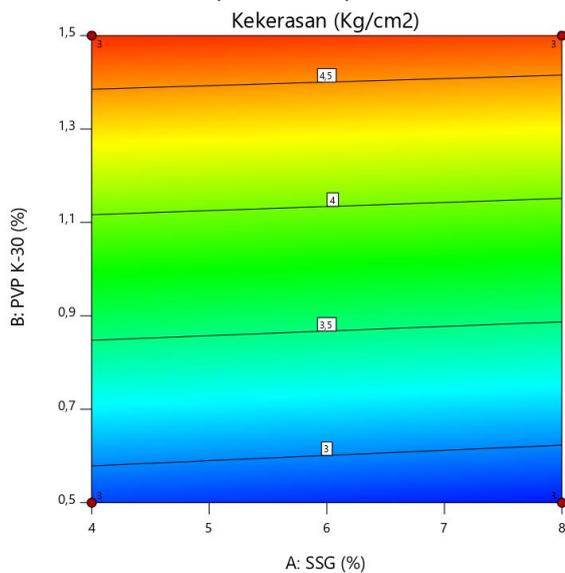
$$\text{Kekerasan} = +3,75 - 0,0350 * A + 0,9383 * B + 0,0083 * AB$$

Final equation in terms of actual factors:

$$\text{Kekerasan} = +2,02667 - 0,025833 * \text{SSG} + 1,82667 * \text{PVP K-30} + 0,008333 * \text{SSG} * \text{PVP K-30}$$

Data *contour plot* juga disajikan oleh *design expert*

11.0. Hasil data *contour plot* 2D untuk kekerasan ODT dapat dilihat pada Gambar 4.



Gambar 4. *Contour plot* 2D kekerasan ODT salbutamol sulfat

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa F(B) dan F(AB) memiliki kekerasan yang lebih tinggi dibandingkan F(1) dan F(A) karena mengandung PVP K-30 dalam aras yang tinggi. Efek PVP K-30 pada penelitian ini lebih dominan dalam mempengaruhi kekerasan tablet. Peningkatan konsentrasi PVP K-30 sebagai bahan pengikat berpengaruh dalam meningkatkan kekerasan tablet. PVP K-30 merupakan salah satu jenis pengikat yang dapat digunakan sebagai pengikat kering. Bahan pengikat yang ditambahkan dalam formulasi sediaan tablet mampu memberikan gaya kohesivitas pada serbuk sehingga menghasilkan struktur tablet yang kuat dan kompak setelah dikempa. PVP K-30 juga termasuk bahan yang cenderung bersifat deformasi plastis sehingga mampu menghasilkan tablet yang keras dan kompak saat dikempa (Hadisoewignyo et al., 2013).

Hasil penelitian ini juga sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Sharma (2018) yang menunjukkan bahwa peningkatan konsentrasi PVP K-30 berpengaruh dalam meningkatkan kekerasan ODT.

c. Kerapuhan

Hasil analisis ANOVA pada respon kerapuhan untuk SSG memiliki nilai signifikansi >0.05 , sedangkan PVP K-30 memiliki nilai signifikansi $<0,05$ dan interaksi keduanya memiliki

signifikansi >0.05 . Hal tersebut menunjukkan bahwa PVP K-30 berpengaruh secara signifikan terhadap kekerasan ODT, sedangkan SSG dan interaksi keduanya berpengaruh secara tidak signifikan terhadap kerapuhan ODT.

Data hasil pengujian yang dianalisis menggunakan aplikasi *design expert* 11.0 dapat menunjukkan pengaruh SSG dan PVP K-30 serta interaksinya terhadap kerapuhan ODT yang dinyatakan dalam persamaan sebagai berikut:

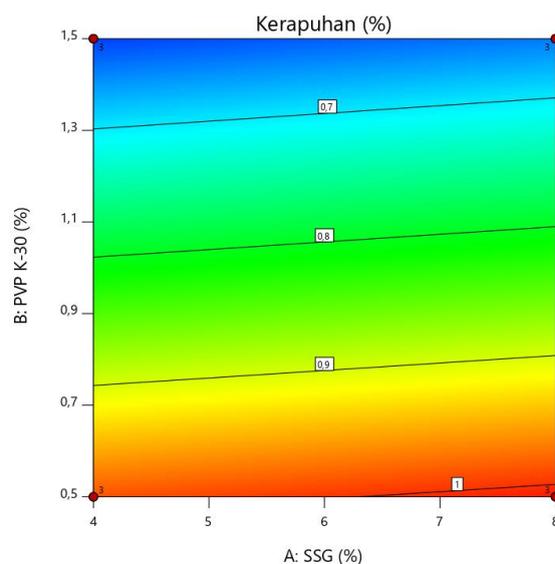
Final equation in terms of coded factors:

$$\text{Kerapuhan} = +0,8201 + 0,0118*A - 0,1782*B + 0,0004*AB$$

Final equation in terms of actual factors:

$$\text{Kerapuhan} = +1,14333 + 0,005517*SSG - 0,358733*PVP\ K-30 - 0,000400*SSG*PVP\ K-30$$

Data *contour plot* juga disajikan oleh *design expert* 11.0. Hasil data *contour plot* 2D untuk kerapuhan ODT dapat dilihat pada Gambar 5.



Gambar 5. *Contour plot* 2D kerapuhan ODT salbutamol sulfat

Hasil penelitian menunjukkan bahwa PVP K-30 lebih dominan dalam mempengaruhi kerapuhan tablet. Peningkatan konsentrasi PVP K-30 berpengaruh dalam meningkatkan kekerasan ODT. Hasil pengujian kerapuhan juga telah sesuai dengan pengujian waktu hancur dan kekerasan. Semakin keras ODT yang dihasilkan, maka semakin rendah kerapuhannya dan semakin lama waktu hancurnya. Tablet yang keras memiliki porositas yang lebih kecil sehingga air lebih sulit untuk terpenetrasi ke dalam

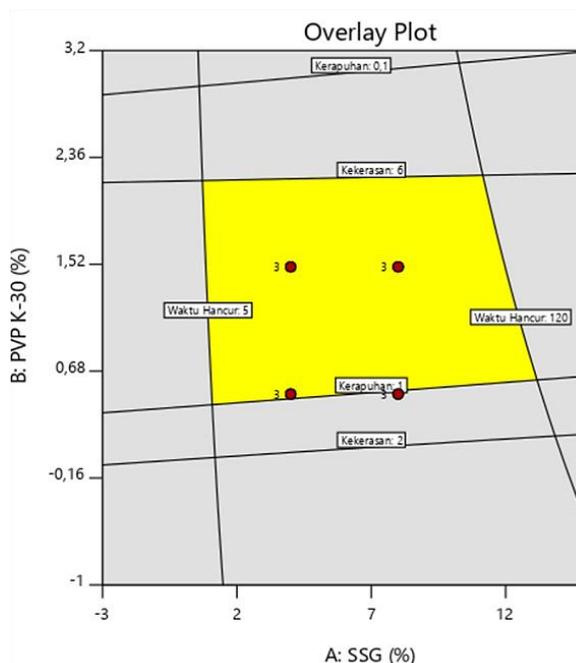
pori-pori tablet (Hadisoewignyo et al., 2013).

Hasil penelitian telah sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Fatmawati (2017) yang menyebutkan bahwa peningkatan konsentrasi PVP K-30 berpengaruh dalam meningkatkan kekerasan serta menurunkan kerapuhan tablet. PVP K-30 yang ditambahkan sebagai bahan pengikat mampu memberikan gaya kohesivitas yang memperkuat ikatan partikel serbuk sehingga menurunkan kerapuhan tablet. Penambahan PVP K-30 mampu menghasilkan tablet yang kompak sehingga akan menurunkan kerapuhan. PVP K-30 juga merupakan bahan yang bersifat deformasi plastis. Deformasi plastis adalah deformasi akibat adanya suatu tekanan yang bersifat ireversibel. Bahan yang bersifat deformasi plastis cenderung memiliki sifat yang tidak rapuh setelah diberi tekanan karena tidak mengalami perubahan ke bentuk aslinya meskipun tekanan telah ditiadakan (Hadisoewignyo et al., 2013).

3. Penentuan, Verifikasi, dan Karakterisasi Formula Optimum

a. Penentuan Formula Optimum

Hasil daerah optimum berupa overlay dapat dilihat pada Gambar 6. Formula optimum dengan nilai *desirability* tertinggi yaitu F(B) dengan konsentrasi SSG sebesar 4% dan PVP K-30 sebesar 1,5%.



Gambar 6. *Overlay plot* formula optimum ODT salbutamol sulfat.

b. Verifikasi Formula Optimum

Hasil verifikasi formula optimum dari ketiga respon didapatkan nilai $p > 0,05$ yang menunjukkan bahwa hasil prediktif dan hasil observatif tidak berbeda bermakna sehingga hasil analisis pada design expert dapat dikatakan *valid* dalam memberikan gambaran pengaruh SSG dan PVP K-30 serta interaksinya terhadap waktu hancur, kekerasan, dan kerapuhan ODT salbutamol sulfat.

Tabel 8

Hasil verifikasi formula optimum ODT salbutamol sulfat

Respon	Hasil prediksi	Hasil percobaan			Sig (p-value)
		R1	R2	R3	
Waktu hancur (detik)	37,5833	37,8900	38,8000	36,9100	0,637
Kekerasan (kg/cm ²)	4,71333	4,72000	4,74000	4,71000	0,373
Kerapuhan (%)	0,625933	0,62500	0,62110	0,63100	0,320

c. Karakterisasi Formula Optimum

Karakterisasi dilakukan melalui uji disolusi pada formula optimum ODT salbutamol sulfat dengan konsentrasi SSG sebesar 4% dan PVP K-30 sebesar 1,5%. Jumlah salbutamol sulfat yang terdisolusi dari sediaan ODT pada formula optimum pada menit ke-30 untuk setiap tablet adalah 89,151%, 89,151%, 93,868%, 93,082%, 93,868%, dan 93,868%. Formula optimum dapat disimpulkan memenuhi persyaratan uji disolusi. Presentase hasil uji disolusi ODT salbutamol sulfat dapat dilihat pada Tabel 8.

Tabel 9

Hasil uji disolusi formula optimum ODT salbutamol sulfat

Tablet	Jumlah obat terdisolusi (mg)	Jumlah obat terdisolusi (%)
1	3,566	89,151
2	3,566	89,151
3	3,754	93,868
4	3,943	93,082
5	3,755	93,868
6	3,755	93,868
Rata-rata disolusi ± SD (%) =		92,296 ± 3,551

KESIMPULAN

SSG yang digunakan dengan konsentrasi yang tinggi (>4%) dapat memperlama waktu hancur ODT salbutamol sulfat. PVP K-30 berpengaruh dalam

memperlama waktu hancur, mengurangi kerapuhan, dan meningkatkan kekerasan ODT. Interaksi antara SSG dan PVP K-30 dapat memperlama waktu hancur ODT. Formula optimum yang diperoleh adalah formula dengan 4% SSG dan 1,5% PVP K-30 yang rata-rata dapat terdisolusi sejumlah 92,296% pada menit ke-30.

Pengujian lebih lanjut terhadap sediaan ODT salbutamol sulfat yaitu uji stabilitas dan bioavailabilitas mungkin diperlukan untuk menjamin mutu sediaan.

Optimasi SSG sebagai superdisintegran pada konsentrasi di bawah konsentrasi optimum (<4%) juga perlu dilakukan.

DAFTAR RUJUKAN

- Berardi, A., Janssen, P. H., & Dickhoff, B. H. (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 (10), 32-61. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2022.103261>
- Cheng, C. S. (2016). *Theory of Factorial Design*. Boca Raton: CRC Press.
- Council of Europe. (2019). *European Pharmacopoeia Ed 10*. Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines & Health Care of the Council of Europe.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. (2020). *Farmakope Indonesia Edisi Keenam*. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Fatmawati, D. A., Widjaja, B., & Setyawan, D. (2017). Optimasi Tablet Levofloksasin yang Mengandung Bahan Pengikat PVP K-30 dan Disintegran Vivasol. *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, 4(1), 9-15. <https://doi.org/10.29208/jsfk.2017.4.1.155>
- Gulsun, T., Ozturk, N. A. İ. L. E., Kaynak, M. S., Vural, I., & Sahin, S. (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. <https://doi.org/10.1691/ph.2017.6149>
- Hadisoewignyo dan Fudholi. (2013). *Sediaan Solida*. Yogyakarta: Pustaka Pelajar.
- Kuncoro, B., & Zaky, M. (2016). Formulasi dan Evaluasi Fisik Sediaan Fast Dissolving Tablet Amlodipine Besylate menggunakan Sodium Starch Glycolate sebagai Bahan Penghancur. *Jurnal Farmagazine*, 2(2), 30-38. <https://doi.org/10.47653/farm.v2i2.19>
- Mahrous, G. M., Kassem, M. G., Ibrahim, M. A., & Auda, S. H. (2016). Formulation and Evaluation of Orally Disintegrating Clopidogrel Tablets. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 52 (2), 309-318. <https://doi.org/10.1590/S1984-82502016000200009>
- Murtini G. dan Elisa. (2018). *Teknologi Sediaan Solid*. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Sharma, D. (2013). Formulation Development and Evaluation of Fast Disintegrating Tablets of Salbutamol Sulphate for Respiratory Disorders. *International Scholarly Research Notices*, 2013 (1), 1-8. <https://doi.org/10.1155/2013/674507>
- Sharma, D. (2018). Design development and in vitro evaluation of novel orally disintegrating tablets in fixed-dose combination containing ambroxol hydrochloride and cetirizine hydrochloride prepared by direct compression technique. *Asian Journal of Pharmaceutics (AJP)*, 12(01), 1-10. <https://doi.org/10.22377/ajp.v12i01.1911>
- Sheskey, P. J., Cook, W. G., & Cable, C. G. (2017). *Handbook of Pharmaceutical Excipients : Eighth Edition*. London: Pharmaceutical Press.
- US Pharmacopeia. (2021). *The United States Pharmacopeia 44 Edition*. Rockville: U.S. Pharmacopeia Convention Inc