

Optimasi *Sodium Croscarmellose* dan Pati Jagung Pregelatinasi dalam *Orally Disintegrating Tablet* Setirizin Dihidroklorida

Eka Deddy Irawan^{1*}, Lusya Oktora Ruma Kumala Sari¹, Nitta Cahyaningrum¹

Artikel Penelitian

Abstract: *Cetirizine dihydrochloride (Cetirizine diHCL) is an effective antihistamine to treat allergies. Cetirizine diHCL tablets are a dosage form that is commonly on the market. However, people who experience allergies will have symptoms of difficulty swallowing which make it difficult to take cetirizine diHCL tablets. Therefore, it is necessary to make cetirizine diHCL in the form of orally disintegrating tablets (ODT) which can dissolve in saliva in a few seconds without chewing tablets or drink water. The proportion of binder and super disintegrant was used in ODT preparations must be taken into calculation because it will greatly affect the physical characteristics of the tablets. This study aims to optimize the super disintegrant Croscarmellose Sodium and pregelatinasi corn starch binders using factorial design methods. The responses studied were flow rate, hardness, brittleness, wetting time, and disintegration time. The increased Croscarmellose Sodium factor reduces the flow rate and hardness, increases brittleness, and decreases wetting and disintegration times. The increased factor of pregelatinasi corn starch will increase the flow rate and hardness, reduce friability and increase wetting time and disintegration time. The optimum formula was obtained from the concentration of Croscarmellose Sodium 6.613 mg and pregelatinasi corn starch 20 mg which resulted in a flow rate response of 13.438 g/second, hardness 4.646 kg, friability 0.815%, wetting time 63.667 seconds, and disintegration time 18.641seconds.*

Keywords: *cetirizine, ODT, corn starch pregelatinasi, croscarmellose, design factorial*

¹ Fakultas Farmasi Universitas Jember, Jawa Timur, Indonesia

Korespondensi:

Eka Deddy Irawan
eka.deddyi@unej.ac.id



Creative Commons Attribution-NonCommercial-Share Alike 4.0 International License

Abstrak: Setirizine dihydrochloride (Setirizine diHCL) adalah antihistamin yang efektif untuk mengobati alergi. Setirizine diHCL tablet adalah bentuk sediaan yang umum di pasaran. Namun, orang yang mengalami alergi akan mengalami gejala kesulitan menelan yang membuatnya sulit untuk mengonsumsi tablet Setirizine diHCL. Oleh karena itu, perlu dibuat Setirizine diHCL dalam bentuk oral disintegrating tablet (ODT) yang dapat larut dalam saliva dalam beberapa detik tanpa mengunyah tablet atau meminum air. Proporsi bahan pengikat dan superdisintegrant yang digunakan dalam sediaan ODT harus diperhitungkan karena akan sangat mempengaruhi sifat fisik tablet. Penelitian ini bertujuan untuk mengoptimalkan super disintegrant *Croscarmellose Sodium* dan pengikat pati jagung pregelatinisasi menggunakan metode desain faktorial. Respon yang dipelajari adalah laju alir, kekerasan, kerapuhan, waktu pembasahan, dan waktu hancur. Peningkatan faktor *Croscarmellose Sodium* mengurangi laju aliran dan kekerasan, meningkatkan kerapuhan, dan mengurangi waktu pembasahan dan disintegrasi. Peningkatan faktor pati jagung pregelatinisasi akan meningkatkan laju alir dan kekerasan, mengurangi kerapuhan dan meningkatkan waktu pembasahan dan waktu hancur. Formula optimum diperoleh dari konsentrasi *Croscarmellose Sodium* 6,613 mg dan pati jagung pregelatinisasi 20 mg yang menghasilkan respon laju alir 13,438 g/detik, kekerasan 4,646 kg, kerapuhan 0,815%, waktu pembasahan 63,667 detik, dan waktu hancur 18,641 detik.

Kata kunci: setirizine, ODT, pati jagung pregelatinasi, *croscarmellose*, desain faktorial

Pendahuluan

Setirizine diHCl adalah antihistamin H1 generasi kedua yang efektif dalam mengobati alergi (1). Umumnya bentuk sediaan Setirizine diHCl yang beredar di pasaran adalah tablet. Seseorang yang memiliki alergi umumnya akan mengalami gejala kesulitan menelan (disfagia) (2). Hal ini menyebabkan orang tersebut mengalami kesulitan dalam mengonsumsi Setirizine diHCl dalam bentuk tablet, sehingga menimbulkan ketidaknyamanan dan ketidakpatuhan pasien. Oleh karena itu, perlu dibuat Setirizine diHCl dalam bentuk tablet disintegrasi oral yang dapat larut dalam saliva dalam beberapa detik tanpa perlu mengunyah tablet atau meminum air (3). Proporsi bahan pengikat dan *super disintegran* yang digunakan dalam sediaan ODT harus diperhitungkan karena sangat mempengaruhi sifat fisik tablet. Jumlah binder yang berlebihan dapat menyebabkan tablet terlalu keras dan memiliki waktu hancur yang lama. Sebaliknya, kekurangan bahan pengikat akan mengakibatkan tablet menjadi rapuh karena daya rekatnya lemah (4).

Crosscarmellose sodium merupakan *super disintegran* yang memiliki kemampuan mengembang yang tinggi dan kemampuan gel yang rendah, sehingga tablet lebih cepat hancur (3). Kemampuan disintegrasi *Crosscarmellose Sodium* melalui pengembangan, *wicking*, dan pemulihan regangan (5). *Crosscarmellose sodium* yang kontak dengan air akan mengembang hingga 4-8 kali volume aslinya dengan indeks pengembangan berkisar $65 \pm 1,7\%$ v/v (7).

Pati jagung merupakan eksipien multifungsi yang biasa digunakan sebagai bahan pengikat pada sediaan tablet. Pati jagung alami diketahui memiliki keterbatasan fungsional antara lain flowabilitas dan kompresibilitas yang buruk, sehingga perlu dilakukan pregelatinisasi untuk mengatasi permasalahan tersebut (8). Pati jagung pregelatinasi akan mengalami perubahan morfologi yang berdampak pada peningkatan sifat fungsional pati diantaranya flowabilitas dan kompresibilitas yang lebih baik, selain itu kemampuan perekat pati juga akan meningkat (9,10).

Penelitian ini bertujuan untuk mengoptimalkan *Crosscarmellose Sodium* sebagai

super disintegran dan pati jagung pregelatinisasi sebagai pengikat pada formula ODT Setirizine diHCl dengan metode desain faktorial. Formula optimum yang diperoleh diharapkan dapat menghasilkan campuran serbuk yang memiliki sifat alir yang baik dan setelah dikempa dapat menghasilkan tablet dengan kekerasan yang memadai, kerapuhan yang rendah, dan waktu pembasahan dan waktu hancur yang cepat.

Bahan dan Metode

Bahan

Setirizine diHCL diproduksi dari Laboratorium Dr. Reddy, *Crosscarmellose Sodium* diproduksi dari Mingtai, manitol diproduksi dari Qingdao Bright Moon Seaweed Group Co., Ltd, sucralose diproduksi dari (Unisweet Shandong), pati jagung diperoleh dari PT. Brataco. Avicel PH 102, magnesium stearat, dan talk diperoleh dari PT. Wilmar Nabati Indonesia, aquadest diperoleh dari PT. Makmur Sejati, Na₂HPO₄ dan NaH₂PO₄ diperoleh dari PT. Merck.

Alat

Alat-alat yang digunakan untuk penelitian ini adalah Neraca analitik (*Adventure TM Ohaus, USA*), Hot plate (*IKA C-MAG H57*), Oven (*Memmert*), Ayakan granul, *Flowability tester (Pharmeq)*, Alat Uji Kompresibilitas (*Logan Instrument tap-25*), Alat Uji Kelembapan (*Moisture Analyzer PMB 202*), Alat Pencetak Tablet (*Single punch tablet press minitab*), *Friability tester (Pharmeq)*, *Monsanto Hardness tester (Pharmeq)*, Alat Uji Waktu Hancur (*Pharmeq*), Alat Uji Disolusi Tipe Dayung (*Logan*), Alat Uji Disintegrasi (*Pharmeq*), Spektrofotometer UV VIS (*Genesys 10s, Thermo scientific, USA*), Mortir dan Stamper, Cawan Petri, Alat Gelas, Kertas Saring, dan Mikroskop Optik (*Olympus BX53*).

Metode

Persiapan dan Evaluasi Pati Jagung pregelatinasi

Pati pregelatinasi dibuat dengan menambahkan 125 g bubuk pati ke dalam 125 ml air suling (1: 1), kemudian campuran dipanaskan menggunakan hot plate pada suhu 55°C selama 10 menit (9). Massa kental yang terbentuk dikeringkan di atas loyang yang telah dialasi kertas roti, kemudian dimasukkan ke dalam oven

pada suhu 60°C (\pm 24 jam) sampai diperoleh berat konstan. Setelah kering, serbuk ditumbuk dalam mortar dan diayak dengan ayakan 100 mesh, kemudian disimpan dalam wadah tertutup rapat. Pati pregelatinasi yang telah disiapkan kemudian dievaluasi meliputi:

Moisture Content

Evaluasi kadar air dilakukan untuk memastikan kadar air dalam serbuk tidak melebihi kisaran yang ditentukan. Evaluasi dilakukan pada 5 g bubuk menggunakan alat analisis kadar air. Persyaratan kelembaban untuk butiran atau bubuk adalah 2-5% (11).

Laju aliran

Evaluasi laju alir dilakukan untuk mengetahui kemampuan serbuk mengalir melalui mesin kempa tablet. Pengujian ini dilakukan dengan menggunakan flowtability tester dengan menimbang 100 gram serbuk kemudian dilewatkan ke dalam corong flow meter dan menghitung waktu yang dibutuhkan serbuk untuk melewati corong. Serbuk memiliki laju alir yang baik jika memiliki laju alir >10g/detik (12).

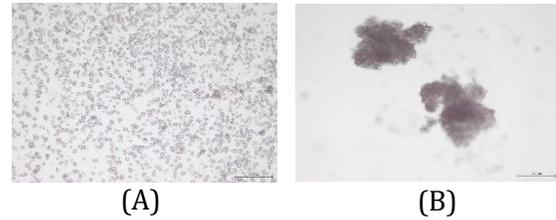
Sudut diam

Evaluasi sudut diam dilakukan ketika serbuk telah berhasil melewati corong flow meter kemudian diukur radius (r) dan tinggi (h) tumpukan serbuk yang terbentuk (12).

Bentuk partikel

Evaluasi bentuk partikel dilakukan untuk mengetahui perubahan bentuk partikel pati jagung sebelum dan sesudah pregelatinasi. Pati jagung alami dan pregelatinasi ditempatkan pada

slide mikroskop, masing-masing. Sampel ditambahkan dengan 1-2 tetes aquades dan ditutup dengan cover glass. Preparat diamati di bawah mikroskop dengan perbesaran 40 kali (13).



Gambar 1. (A) Pati jagung alami pada perbesaran 40x, (B) Pati jagung pregelatinisasi pada perbesaran 40 x

Persiapan dan Evaluasi Campuran Serbuk

Campuran serbuk dibuat dengan mencampur semua bahan dalam setiap formula. Terdapat empat formula Setirizine diHCl ODT, yaitu F1, FA, FB, dan FAB dimana perbedaan antara masing-masing formula terdapat pada konsentrasi pati jagung pregelatinasi dan *Croscarmellose Sodium*. Komposisi masing-masing formula dapat dilihat pada **Tabel 1**. Campuran serbuk kemudian dievaluasi meliputi kadar air, laju alir dan sudut diam menggunakan prosedur yang sama seperti mengevaluasi pati jagung pregelatinasi. Evaluasi indeks kompresibilitas dan rasio Hausner dilakukan dengan menggunakan tap density tester. Serbuk memiliki laju alir yang baik jika indeks kompresibilitasnya kurang dari 15 dan memiliki rasio Hausner kurang dari 1,18 (14).

Tabel 1. Formula ODT Setirizin dihidroklorida

Bahan	Jumlah (mg)				Fungsi
	F1	FA	FB	FAB	
Setirizine diHCl	10	10	10	10	Zat aktif
Pati jagung pregelatinasi	10	4	10	40	Pengikat
<i>Croscarmellose Sodium</i>	4	4	14	14	Super disintegran
Magnesium stearate	2	2	2	2	Lubricant
Talc	4	4	4	4	Glidant
Sucralose	2	2	2	2	Pemanis
Mannitol	32	32	32	32	Pengisi, pemanis
Avicel PH 102	136	106	126	96	Pengisi
Bobot total	200	200	200	200	

Persiapan dan evaluasi Setirizine diHCl ODT

Campuran serbuk yang telah dievaluasi kemudian dikompresi menggunakan mesin press tablet single punch dengan tekanan kompresi konstan untuk menghasilkan massa tablet dengan berat total 200 mg. Tablet yang sudah jadi kemudian dievaluasi termasuk:

Kekerasan tablet

Pengukuran kekerasan dilakukan dengan cara meletakkan tablet pada alat uji kekerasan Monsanto kemudian memutar sekrup hingga tablet tidak bergerak. Instrumen uji diskalakan hingga menunjukkan nol kemudian sekrup diputar hingga tablet pecah. ODT yang baik memiliki kekerasan 3-5 kg/cm (15).

Kerapuhan tablet

Evaluasi friabilitas dilakukan dengan menggunakan friability tester. Tablet dibersihkan dari butiran halus kemudian ditimbang satu persatu dan dicatat berat tabletnya (W1). Tablet ditempatkan ke dalam alat uji dan diatur pada 25 rpm selama 4 menit. Setelah itu tablet dibersihkan dari sisa serbuk kemudian ditimbang kembali (W2) dan dihitung persentase kerapuhannya. Tablet yang baik memiliki kerapuhan < 1% (16).

Waktu pembasahan

Evaluasi dilakukan dengan menambahkan 10 ml akuades dan pewarna metilen biru ke dalam cawan petri. Kemudian diletakkan selebar kertas saring berbentuk lingkaran dengan diameter 10 cm. Tablet diletakkan di atas kertas saring secara perlahan. Waktu yang diperlukan untuk menghasilkan warna biru pada seluruh permukaan tablet dihitung sebagai waktu pembasahan (17). Waktu pembasahan ODT yang baik adalah kurang dari 150 detik (18).

Waktu hancur

Evaluasi waktu hancur dilakukan dengan meletakkan tablet pada rak keranjang alat uji disintegrasi, kemudian disk penutup. Keranjang dimasukkan ke dalam gelas piala 1000 mL yang berisi aquades dengan suhu $37 \pm 2^\circ\text{C}$ kemudian alat dijalankan dengan kecepatan 30 rpm. Persyaratan USP untuk disintegrasi Setirizine diHCl ODT tidak lebih dari 30 detik (19).

Disolusi

Uji disolusi dilakukan dengan menggunakan alat disolusi alat dayung dengan kecepatan 50 rpm. Dapar fosfat pH 6,5 sebanyak 900 ml digunakan sebagai media disolusi dengan suhu $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Persyaratan uji disolusi Setirizine diHCl ODT tidak kurang dari 80% obat larut dalam waktu 15 menit (19).

Analisis data

Analisis *One Way ANOVA* dilakukan pada data penelitian. Analisis yang dilakukan dengan menggunakan *software* SPSS versi 22 ini bertujuan untuk melihat signifikansi respon penelitian antar rumus. Analisis desain faktorial juga dilakukan untuk mengolah data untuk mendapatkan formula yang optimum. Perangkat lunak yang digunakan adalah *Design Expert* versi 11.1.2.0.

Hasil dan Diskusi

Hasil evaluasi pati jagung pregelatinisasi menunjukkan bahwa pati jagung pregelatinisasi yang dihasilkan memenuhi persyaratan kadar air, laju alir, dan sudut istirahat. Hasil evaluasi pati jagung pregelatinisasi dapat dilihat pada **Tabel 2**.

Tabel 2. Hasil evaluasi pati jagung pregelatinisasi

Evaluasi	Hasil
Kadar lembab (%)	$3,10 \pm 0,173$
Laju alir (g/detik)	$19,07 \pm 0,947$
Sudut diam ($^\circ$)	$24.72 \pm 1,313$

Pati jagung pregelatinisasi yang dihasilkan memiliki ukuran granula yang lebih besar dibandingkan pati jagung alami. Ukuran partikel yang lebih besar disebabkan oleh pembengkakan pati akibat adanya air dan pemanasan selama proses pregelatinisasi. Hasil pengamatan menggunakan mikroskop menunjukkan bahwa pati jagung pregelatinisasi memiliki susunan yang mengelompok. Ukuran yang lebih besar ini menyebabkan pati jagung pregelatinisasi memiliki sifat alir yang lebih baik. Pati jagung pregelatinisasi juga memiliki kadar air yang dapat diterima sehingga pati jagung pregelatinisasi dapat digunakan sebagai eksipien untuk kompresi langsung.

Hasil evaluasi campuran serbuk menunjukkan bahwa keempat formula memenuhi syarat kadar air dan memiliki sifat alir yang sangat baik. Hasilnya dapat dilihat pada **Tabel 3**.

Semua campuran serbuk memenuhi persyaratan kadar air 2-5%. Formula AB memiliki kadar air tertinggi 4,47% karena mengandung pati jagung pregelatinasi dan natrium croscarmellose dalam jumlah tinggi yang higroskopis (20). Kadar air dalam campuran serbuk harus diperhatikan karena serbuk yang terlalu kering akan menghasilkan tablet yang rapuh, sedangkan jika terlalu lembab akan menyebabkan tablet memiliki sifat fisik yang tidak diinginkan.

Evaluasi laju alir menunjukkan bahwa semua formula memiliki sifat alir yang sangat baik. Formula A memiliki laju alir terbaik di antara keempat formula karena mengandung jumlah pengikat tertinggi. Peningkatan konsentrasi bahan pengikat memungkinkan bentuk granul berubah menjadi lebih sferis sehingga meningkatkan laju alir karena gesekan antar serbuk semakin kecil (21, 22).

Evaluasi sudut diam menunjukkan bahwa semua formula memiliki sifat alir yang sangat baik karena memiliki sudut diam antara 25-30. Nilai sudut diam yang kecil menunjukkan sifat aliran yang lebih baik.

Hasil urutan indeks kompresibilitas adalah $FA < FAB < FB < F1$. Formula A memiliki indeks kompresibilitas terkecil sebesar 14,978%. Ini karena formula A mengandung jumlah pati jagung pregelatinasi tertinggi. Semakin tinggi konsentrasi bahan pengikat maka gaya tarik menarik antar partikel serbuk semakin besar sehingga partikel akan tersusun semakin rapat. Susunan yang rapat ini akan menyebabkan serbuk mengalami sedikit penyusutan bila terkena guncangan terus menerus sehingga nilai indeks kompresibilitas semakin kecil dan menunjukkan laju alir yang lebih baik (21,23).

Hasil urutan rasio Hausner adalah $FA < FAB < FB < F1$. Hasil evaluasi menunjukkan bahwa semakin tinggi konsentrasi pati jagung pregelatinasi, semakin baik rasio Hausner dari campuran bubuk. Nilai rasio Hausner berbanding lurus dengan nilai indeks kompresibilitas. Bubuk yang memiliki rasio Hausner kecil memiliki laju alir yang lebih baik.

Tabel 3. Hasil evaluasi campuran serbuk

Evaluation	F1	FA	FB	FAB
Kadar lembab (%)	3,35 ± 0,05	3,97 ± 0,08	3,50 ± 0,05	4,47 ± 0,10
Laju alir (g/detik)	11,967 ± 0,124	13,622 ± 0,251	12,006 ± 0,130	13,370 ± 0,320
Sudut diam (°)	29,642 ± 0,941	26,491 ± 0,990	29,312 ± 0,305	26,231 ± 0,388
Indeks kompresibilitas (%)	19,922 ± 0,076	14,978 ± 0,034	18,277 ± 0,083	16,622 ± 0,078
Hausner's ratio	1,248 ± 0,002	1,176 ± 0,002	1,222 ± 0,002	1,199 ± 0,002

Hasil evaluasi Setirizine dihidroklorida ODT menunjukkan bahwa FA menghasilkan tablet yang keras, lama pembasahan, dan waktu hancur tetapi memiliki kerapuhan yang paling rendah. FB menghasilkan tablet getas, dengan waktu pembasahan dan waktu hancur yang cepat. Hasil evaluasi Setirizine dihidroklorida ODT dapat dilihat pada **Tabel 4**.

Formula A memiliki kekerasan tertinggi 5,38 kg. Kekerasan tablet akan meningkat dengan bertambahnya jumlah pengikat karena pengikat akan meningkatkan kekuatan mekanik tablet. Pengikat akan memberikan daya lekat pada massa serbuk yang menyebabkan partikel serbuk terikat erat dan tersusun rapat sehingga menghasilkan tablet yang kompak dan kuat.

Hasil evaluasi kerapuhan mengikuti evaluasi kekerasan, semakin tinggi kekerasan tablet maka kerapuhan semakin rendah. Formula A memiliki kerapuhan yang rendah yaitu 0,547% karena mengandung jumlah binder yang tinggi. Semakin banyak pengikat dalam tablet maka kerapuhan akan semakin berkurang. Formula B memiliki kerapuhan paling besar yaitu 1,363% karena mengandung *Crosscarmelose Sodium* dalam jumlah besar. Bahan ini memiliki kompektibilitas yang buruk sehingga pada saat dikompresi tablet yang dihasilkan kurang kompak dan menyebabkan tablet menjadi getas.

Hasil dari uji waktu pembasahan adalah $FB < F1 < FAB < FA$. Formula A memiliki waktu pembasahan terlama, yaitu 115,58 detik. Hal ini dikarenakan formula A mengandung pengikat konsentrasi tinggi yang mengakibatkan tablet menjadi keras sehingga menyulitkan air masuk ke dalam tablet dan memperlama waktu pembasahan. Formula B memiliki waktu

pembasahan tercepat yaitu 25,87 detik. Hal ini di sebabkan karena formula B mengandung *super disintegran* dalam jumlah tinggi. Konsentrasi *super disintegran* yang tinggi akan menyebabkan waktu pembasahan yang lebih cepat (25).

Hasil uji disolusi dapat dilihat pada **Tabel 4**. Persyaratan disolusi dalam USP 43 yaitu $Q + 5\%$, dikatakan diterima jika kandungan Setirizine diHCl dalam tablet lebih dari 8,4 mg. Hasil pengujian menunjukkan bahwa semua formula memenuhi persyaratan uji disolusi karena lebih dari 8,4 mg Setirizine diHCl dilepaskan dalam waktu 15 menit.

Hasil uji disolusi dapat dilihat pada **Tabel 4**. Persyaratan disolusi dalam USP 43 yaitu $Q + 5\%$, dikatakan diterima jika kandungan Setirizine diHCl dalam tablet lebih dari 8,4 mg. Hasil pengujian menunjukkan bahwa semua formula memenuhi persyaratan uji disolusi karena lebih dari 8,4 mg Setirizine diHCl dilepaskan dalam waktu 15 menit.

Tabel 4. Hasil evaluasi ODT Setirizin dihidroklorida

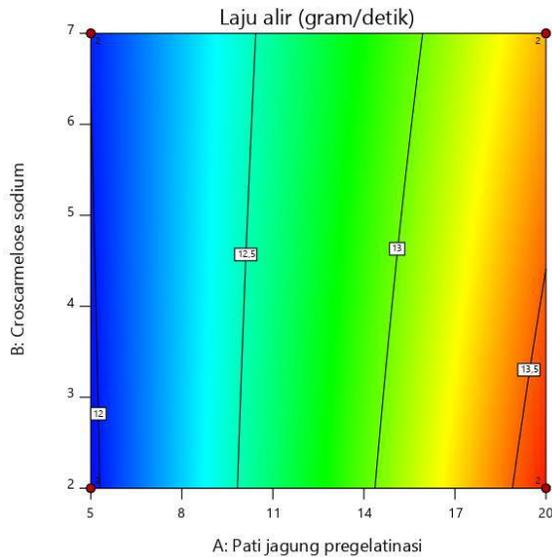
Evaluation	F1	FA	FB	FAB
Kekerasan (kg)	3,98 ± 0,302	5,38 ± 0,393	3,18 ± 0,245	4,43 ± 0,245
Kerapuhan (%)	1,046 ± 0,053	0,547 ± 0,011	1,363 ± 0,030	0,868 ± 0,012
Waktu pembasahan (detik)	32,95 ± 1,694	116,58 ± 3,178	25,87 ± 2,731	53,04 ± 2,038
Waktu hancur (detik)	8,450 ± 0,444	25,480 ± 0,433	4,815 ± 0,179	17,285 ± 0,237
Disolusi (mg)	9,077	9,020	9,629	9,234

Formula optimum ditentukan berdasarkan respon laju alir, kekerasan, kerapuhan, waktu pembasahan, dan waktu hancur menggunakan *software design expert*. Analisis respon laju alir menggunakan design expert menunjukkan bahwa konsentrasi pati jagung pregelatinasi berpengaruh sebesar 1,5095 yang berarti meningkatkan laju alir. Analisis menggunakan software design expert menghasilkan plot kontur 2D yang dapat dilihat pada **Gambar 2**. Sumbu x yang mewakili faktor pati jagung pregelatinasi menunjukkan bahwa konsentrasi pati jagung pregelatinasi yang lebih tinggi menghasilkan laju alir yang lebih tinggi. Hal ini dikarenakan pati

jagung pregelatinasi memiliki bentuk granul yang mendekati sferis dan ukuran granul yang besar.

Konsentrasi *Crosscarmelose Sodium* memberikan efek -0,1065 yang berarti mengurangi laju aliran. Plot penghitung menunjukkan bahwa sumbu y yang mewakili faktor konsentrasi *Crosscarmelose Sodium* menunjukkan bahwa semakin tinggi jumlah *Crosscarmelose Sodium* yang digunakan, laju aliran yang dihasilkan semakin rendah. *Crosscarmelose sodium* memiliki ukuran partikel yang kecil sehingga memungkinkan campuran serbuk memiliki jumlah butiran halus yang lebih banyak,

sehingga menghasilkan daya kohesif antar partikel yang lebih besar (24). Interaksi antara kedua faktor tersebut memberikan pengaruh sebesar -0,1455 yang berarti menurunkan laju aliran, namun nilai yang kecil ini menunjukkan bahwa interaksi kedua faktor tersebut tidak signifikan dalam menurunkan laju aliran.

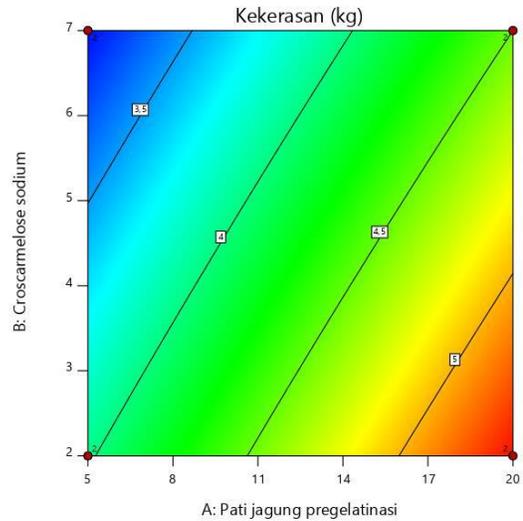


Gambar 2. Contour plot laju alir

Analisis respon kekerasan menggunakan design expert menunjukkan bahwa jumlah pati jagung pregelatinasi memiliki pengaruh sebesar 1.325 yang berarti meningkatkan kekerasan. Analisis menggunakan *software design expert* menghasilkan plot kontur 2D yang dapat dilihat pada **Gambar 3**. Sumbu x yang mewakili faktor pati jagung pregelatinasi menunjukkan bahwa konsentrasi pati jagung pregelatinasi yang lebih tinggi menghasilkan kekerasan yang lebih tinggi. Hal ini dikarenakan pati jagung pregelatinasi yang berfungsi sebagai pengikat akan meningkatkan kekuatan mekanik tablet. Bahan pengikat akan memberikan daya lekat pada massa serbuk sehingga menghasilkan tablet yang kompak dan kuat (24).

Konsentrasi Crosscarmellose Sodium memberikan pengaruh sebesar -5,555 yang berarti menurunkan kekerasan. Plot kontur menunjukkan bahwa sumbu y yang mewakili faktor konsentrasi Crosscarmellose Sodium menunjukkan bahwa semakin tinggi jumlah Crosscarmellose Sodium yang digunakan menghasilkan kekerasan yang lebih rendah.

Crosscarmellose sodium berfungsi sebagai disintegran yang bekerja melawan pengikat sehingga dapat menurunkan kekerasan tablet. Interaksi antara kedua faktor tersebut memberikan efek negatif (-) yang artinya mengurangi kekerasan. Koefisien yang dihasilkan sangat kecil yaitu 0,075, sehingga efek interaksi Crosscarmellose Sodium dan pati jagung pregelatinasi tidak berpengaruh kuat terhadap penurunan kekerasan.

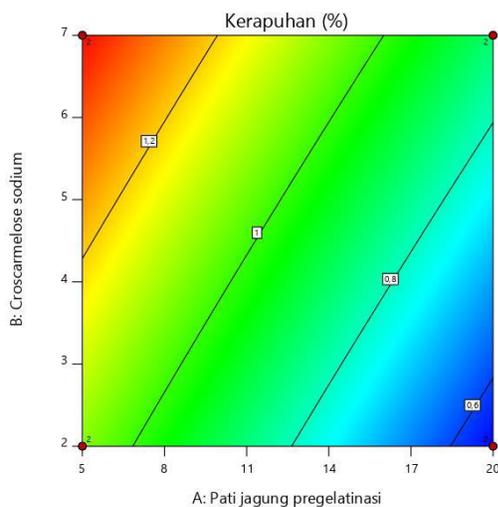


Gambar 3. Contour plot kekerasan tablet

Analisis respon kerapuhan menggunakan Design Expert menunjukkan bahwa konsentrasi pati jagung pregelatinasi berpengaruh sebesar -0,497 yang berarti menurunkan friabilitas. Analisis menggunakan *software design expert* menghasilkan plot kontur 2D yang dapat dilihat pada **Gambar 4**. Sumbu x yang mewakili faktor pati jagung pregelatinasi menunjukkan bahwa konsentrasi pati jagung pregelatinasi yang lebih tinggi menghasilkan kerapuhan yang lebih rendah. Hal ini disebabkan adanya pati jagung pregelatinasi yang berfungsi sebagai pengikat untuk memperkuat ikatan antar partikel serbuk sehingga menghasilkan tablet yang kompak dan kuat.

Konsentrasi Crosscarmellose Sodium memberikan pengaruh sebesar 0,319 yang berarti meningkatkan kerapuhan. Plot kontur menunjukkan bahwa sumbu y yang mewakili faktor konsentrasi Crosscarmellose Sodium menunjukkan bahwa konsentrasi Crosscarmellose Sodium yang lebih tinggi akan meningkatkan

kerapuhan. *Crosscarmelose Sodium* memiliki kekompakan yang buruk sehingga ketika dikompresi yang dihasilkan tablet kurang kompak dan menyebabkan ikatan antar partikel lemah sehingga tablet menjadi getas. Interaksi antara dua faktor memberikan pengaruh sebesar 0,002 yang berarti meningkatkan kerapuhan. Koefisien yang dihasilkan sangat kecil yaitu 0,002, sehingga interaksi *Crosscarmelose Sodium* dan pati jagung pregelatinisasi tidak berpengaruh kuat terhadap peningkatan kerapuhan.

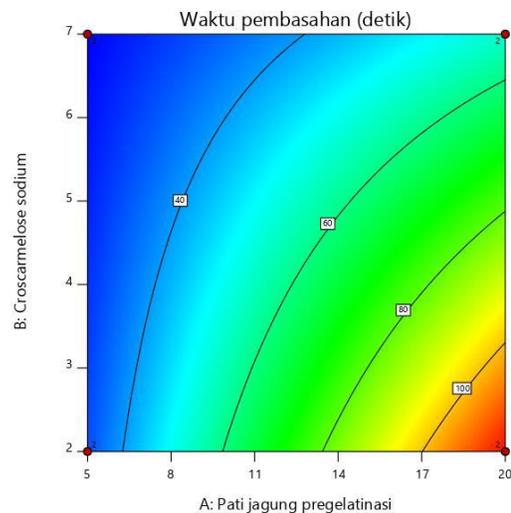


Gambar 4. Contour plot kerapuhan tablet

Analisis respon waktu pembasahan menunjukkan bahwa jumlah pati jagung pregelatinisasi berpengaruh sebesar 55,4 yang berarti meningkatkan waktu pembasahan. Analisis menggunakan *software design expert* menghasilkan plot kontur 2D yang dapat dilihat pada **Gambar 5**. Sumbu x yang mewakili faktor pati jagung pregelatinisasi menunjukkan bahwa konsentrasi pati jagung pregelatinisasi yang lebih tinggi menghasilkan waktu pembasahan yang lebih lama. Pati jagung pregelatinisasi akan membuat ikatan antar partikel lebih kuat dan partikel terkemas rapat sehingga tablet memiliki kekerasan yang tinggi dan kompak serta memiliki celah pori yang sempit. Hal ini membuat air sulit masuk ke dalam tablet dan memperlama waktu pembasahan. Jumlah *Croscarmellose Sodium* memberikan efek -35,31 yang berarti mengurangi waktu pembasahan.

Analisis menggunakan *software design expert* menghasilkan *countor plot* 2D yang dapat dilihat pada **Gambar 4**. Sumbu y yang mewakili faktor

Croscarmelose Sodium menunjukkan bahwa konsentrasi *Croscarmelose Sodium* yang lebih tinggi menghasilkan waktu pembasahan yang lebih cepat. *Croscarmelose Sodium* memiliki struktur berserat dimana setiap serat dapat berperan sebagai saluran hidrofilik yang memudahkan penyerapan air ke dalam tablet, hal ini memungkinkan proses pembasahan terjadi lebih cepat.

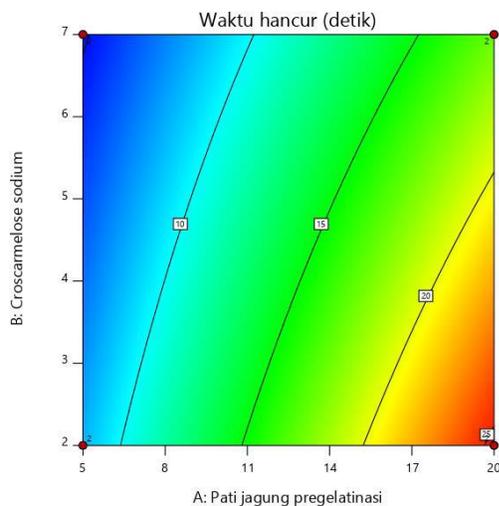


Gambar 5. Contour plot waktu pembasahan

Interaksi kedua faktor tersebut memberikan pengaruh sebesar -28,23 yang berarti mengurangi waktu pembasahan. Hal ini dikarenakan pati jagung pregelatinisasi dapat menyerap air dengan baik melalui mekanisme pembengkakan. Kapasitas penyerapan air dari pati jagung pregelatinisasi dan natrium croscarmellose memungkinkan ODT untuk dibasahi dengan cepat (29).

Analisis respon disintegrasi menunjukkan bahwa jumlah pati jagung pregelatinisasi memberikan pengaruh sebesar 14,75 yang berarti meningkatkan waktu hancur. Analisis menggunakan *software design expert* menghasilkan petak kontur 2D yang dapat dilihat pada **Gambar 4**. Sumbu x yang mewakili faktor pati jagung pregelatinisasi menunjukkan bahwa konsentrasi pati jagung pregelatinisasi yang lebih tinggi menghasilkan waktu hancur yang lebih lama. Jumlah *Croscarmelose Sodium* memberikan pengaruh sebesar -5.915 yang berarti mengurangi waktu hancur. Analisis menggunakan *software design expert* menghasilkan plot kontur 2D yang dapat dilihat

pada **Gambar 4**. Sumbu y yang mewakili faktor *Croscarmellose Sodium* menunjukkan bahwa konsentrasi *Croscarmellose Sodium* yang lebih tinggi menghasilkan waktu hancur yang lebih cepat. Masuknya air ke dalam tablet menyebabkan super disintegan mengembang dan tekanan di seluruh tablet menyebabkan ikatan partikel di dalam tablet putus. Mekanisme ini memudahkan tablet sehingga dapat pecah dalam waktu singkat (26). Interaksi kedua faktor tersebut memberikan pengaruh sebesar -2,28 yang berarti mengurangi waktu hancur. Hal ini disebabkan karena pati jagung pregelatinasi memiliki sifat sebagai disintegan melalui mekanisme pembengkakan (29).



Gambar 6. Contour plot waktu hancur

Formula optimum yang dipilih berdasarkan solusi yang ditawarkan oleh desain faktorial adalah formula yang memiliki nilai desirability yang paling mendekati satu, yaitu 0,426. Formula optimum diperoleh dari konsentrasi *Croscarmellose Sodium* 6.613 mg dan pati jagung pregelatinasi 20 mg. Komposisi ini menghasilkan respon laju alir 13.438 g/detik, kekerasan 4,646 kg, kerapuhan 0,815%, waktu pembasahan 63,667 detik, dan waktu hancur 18.641 detik.

Kesimpulan

Croscarmellose Sodium memiliki efek menurunkan laju alir serbuk sedangkan pati jagung pregelatinasi memiliki efek meningkatkan laju alir serbuk. *Croscarmellose Sodium* memiliki efek mengurangi kekerasan,

meningkatkan kerapuhan, dan mengurangi waktu pembasahan dan waktu hancur. Pati jagung pregelatinasi memiliki efek meningkatkan kekerasan, mengurangi kerapuhan, dan meningkatkan waktu pembasahan dan waktu hancur. Interaksi antara kedua faktor tersebut berpengaruh terhadap penurunan kekerasan, peningkatan kerapuhan, serta penurunan waktu pembasahan dan waktu hancur.

Berdasarkan analisis menggunakan software design expert, formula ODT yang optimum adalah Setirizine diHCl 10 mg dengan 6.613 mg *Croscarmellose Sodium* dan 20 mg pati jagung pregelatinasi. Formula ini menghasilkan respon laju alir 13,438 g/detik, kekerasan 4.646 kg, kerapuhan 0,815%, waktu pembasahan 63,677 detik, dan waktu hancur 18.641 detik.

Referensi

1. Corsico AG, Leonardi S, Licari A. et al. Focus on the cetirizine use in clinical practice: a reappraisal 30 years later. *Multidiscip Respir Med* 2019; 14: 1-7.
2. Nowak-Wegrzyn A, H Szajewska, G Lack. Food allergy and the gut. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* 2016; 14: 241-257.
3. Almukainzi M, GLB Araujo, R Löbenberg. Orally disintegrating dosage forms. *Journal of Pharmaceutical Investigation* 2018; 49: 229-243.
4. Siregar CJP, S Wikarsa. *Teknologi Farmasi Sediaan Tablet*. Jakarta: EGC; 2010.
5. Raymond, C. R. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Fifth Edition. AphA Publishers; 2006.
6. Camarco W, D Ray, A Druffner. Selecting super disintegrants for orally disintegrating tablet formulations. *Pharmaceutical Technology Supplement* 2006; 1: 1.
7. Pahwa R, N Gupta. Super disintegrants in the development of orally disintegrating tablets: a review. *International Journal of Pharmaceutical Science and Research* 2011; 2: 2767-2780.
8. Lawal MV. Modified Starches as Direct Compression Excipients - Effect of Physical and Chemical Modifications on Tablet

- Properties: A Review. *Starch - Stärke* 2018; 71: 1-41.
9. Lawal MV, MA Odeniyi, OA Itiola. Material and rheological properties of native, acetylated and pregelatinasi forms of corn, cassava and sweet potato starches. *Starch/ Stärke* 2015; 67: 964-975.
 10. Dehong Li, Biaorong Zhuang, Xiaodong (Alice) Wang, Zhenzeng Wu, Wei Wei, John Tosin Aladejana, Xinjun Hou, Kouomo Guelifack Yves, Yongqun Xie, Jinghong Liu. Chitosan used as a specific coupling agent to modify starch in preparation of adhesive film. *Journal of Cleaner Production* 2020; 277: 1-8.
 11. Sulaiman TNS. *Teknologi Formulasi Sediaan Tablet*. Yogyakarta: Mitra Communication Indonesia; 2007.
 12. Lachman L, HA Liberman, JL Kanig. *Teori Dan Praktek Farmasi Industri*. Jakarta: UI Press; 1994.
 13. Alebiowu G, Itiola OA. Compressional Characteristics of Native and Pregelatinasi Forms of Sorghum, Plantain, and Corn Starches and the Mechanical Properties of Their Tablets. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 2002; 28: 663-672.
 14. United States Pharmacopeia Convention. USP 41 - National Formulary 36 (Second Supplement). Rockville : U. S. Pharmacopeial; 2018.
 15. Nagar PK, I Singh, Chauhan M. Verma, M. Yasir, A. Khan, R. Sharma dan N. Gupta. Orally disintegrating tablets : formulation, preparation techniques and evaluation. *Journal of Applied Pharmaceutical Science* 2011; 01: 35-45.
 16. Allen LV, NG Popovich, HC Ansel. *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi Edisi Keempat*. Jakarta: UI Press; 2005.
 17. Battu SK, MA Repka, S Majumdar, YM Rao. Formulation and Evaluation of Rapidly Disintegrating Fenoverine Tablets Effect of Super disintegrans. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 2007; 33: 1225-1232.
 18. Jonathan AC. Optimasi Komposisi Crospovidone dan Copovidone dalam Sediaan Fast Disintegrating Tablet (FDT) Diphenhydramine HCl Dengan Desain Faktorial. Yogyakarta: Sanatha Dharma University; 2018.
 19. United States Pharmacopeia Convention. USP 43 - National Formulary 38 (Second Supplement). Rockville : U. S. Pharmacopeial; 2020.
 20. Rowe RC. *Handbook Of Pharmaceutical Excipients*. 6th Ed. The Pharmaceutical Press: London. 2009.
 21. Shuvia NJE. *Pengembangan Eksipien Co-Process Pati Jagung (Zea mays) Pregelatinasi dan Hidroxypropyl Methylcellulose sebagai Filler-Binder Tablet Asam Askorbat*. Jember: Jember University; 2020.
 22. Higea JF, MD Octavia, A Halim, R Indriyani. Pengaruh besar ukuran partikel terhadap sifat – sifat tablet metronidazol 2012. 4(2).
 23. Wahyuni. *Pemanfaatan Pati Umbi Tire (Amorphophallus Onchopillus) sebagai Bahan Pengikat Tablet Parasetamol dengan Metode Granulasi Basah*. Makassar: Alauddin State Islamic University Makassar; 2016.
 24. Trisnanto, T. A. Optimasi Formula Sediaan Tablet Teofilin dengan Starch 1500 sebagai Bahan Penghancur dan Cmc Na sebagai Bahan Pengikat dengan Model Simplex Lattice Design. Surakarta : Muhammadiyah Surakarta University; 2008.
 25. Farahiyah D, TNS Sulaiman. The Effect of Super disintegran Combination of Crospovidone and Croscarmellose Sodium on Physical Properties and Dissolution of Fast Disintegrating Tablets Hydrochlorothiazide. *Pharmaceutical Magazine* 2020; 17: 140-148.
 26. Hiremath P, K Nuguru, V Agrahari. Material Attributes and Their Impact on Wet Granulation Process Performance. *Handbook of Pharmaceutical Wet Granulation* 2019; 263-315.
 27. Bindra DS. Incompatibility of Croscarmellose Sodium with alkaline excipients in a tablet formulation. *Pharm Dev Technol* 2013; 1-5.
 28. Ainurofiq A, N Azizah. Perbandingan penggunaan bahan penghancur secara intragranular, ekstragranular, dan kombinasinya. *Journal of Pharmaceutical*

Science and Clinical Research 2016; 01: 1-9.
29. Ananthi DG. Optimization of Starch 1500®
and Crospovidone in Antacids Orally

Disintegrating Tablet (ODT) Formulation.
Indonesian Pharmaceutical Media 2016; 1:
1035-1046.