

BUKU AJAR



SEDIAAN
TABLET
ORODISPERSIBEL

NANI PARFATI
KARINA CITRA RANI

FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SURABAYA

BUKU AJAR
SEDIAAN
TABLET ORODISPERSIBEL

Dra. Nani Parfati, M.S., Apt
Karina Citra Rani, M.Farm., Apt

FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SURABAYA

**BUKU AJAR
SEDIAAN TABLET ORODISPERSIBEL**

Penulis:

Dra. Nani Parfati, M.S., Apt
Karina Citra Rani, M.Farm., Apt

Pertamakali diterbitkan oleh:
Fakultas Farmasi Universitas Surabaya
Jl. Kalirungkut, Surabaya 60293
Telp. (031) – 2981110

Dicetak oleh:
Fakultas Farmasi Universitas Surabaya

Cetakan I: 2018

ISBN (978-602-52535-2-2)

Copyright © 2018

Hak Cipta Dilindungi Undang-Undang

Dilarang memperbanyak, mencetak dan menerbitkan sebagian atau seluruh isi buku ini dalam bentuk apapun tanpa seizin penulis dan penerbit

KATA PENGANTAR

Puji syukur dipanjatkan ke hadirat Tuhan yang telah melimpahkan rahmat dan hikmat-Nya sehingga penulisan buku ini dapat terselesaikan. Buku ajar ini berisi bahasan terkait tablet orodispersibel sebagai salah satu bentuk sediaan solida yang saat ini banyak dikembangkan. Tablet orodispersibel atenolol sebagai solusi untuk meningkatkan efektifitas terapi dan kepatuhan pasien dalam menggunakan obat.

Buku ini membahas pengertian dasar obat dan bentuk sediaan, definisi tablet orodispersibel, proses disolusi dan absorpsi bahan obat dari tablet orodispersibel, pertimbangan bahan aktif dan bahan tambahan dalam formulasi tablet orodispersibel termasuk evaluasi tablet orodispersibel. Buku ajar ini diharapkan dapat menjadi penuntun belajar dan bahan acuan terutama bagi mahasiswa yang sedang menempuh pendidikan tinggi di bidang Farmasi. Hal ini disebabkan bahasan yang dikupas dalam buku ajar ini merupakan bagian bahan perkuliahan terkait Formulasi Teknologi Farmasi.

Penyajian materi dalam buku ini telah diupayakan dalam format dan bahasa yang mudah dipahami oleh mahasiswa dalam mempelajari topik bahasan tablet orodispersibel. Penulis menyadari bahwa buku ajar ini tentu saja tidak luput dari kekurangan, oleh karena itu

penulis terbuka terhadap segala saran dan kritik yang membangun demi kesempurnaan buku ini pada masa yang akan datang. Semoga buku ajar ini dapat bermanfaat bagi seluruh pihak terkait.

Surabaya, September 2018

Nani Parfati

Karina Citra Rani

DAFTAR ISI

Halaman Sampul	i
Kata Pengantar	ii
Daftar Isi	iii
Bab 1. Pengertian Obat	1
1.1 Pengertian Obat	1
1.2 Pengertian Bentuk Sediaan	2
1.3 Tujuan Bentuk Sediaan	4
1.4 Bentuk Sediaan untuk Rute Pemberian Ekstravaskular	10
Bab 2. Tablet	11
2.1 Definisi Tablet	11
2.2 Tinjauan Tablet Secara Geometris	13
2.3 Klasifikasi Tablet Sesuai Rute Pemberian	15
Bab 3 Tablet Orodispersibel	20
3.1 Definisi Tablet Orodispersibel	20
3.2 Proses Disolusi dan Absorpsi Bahan Obat dari Tablet Orodispersibel	22

3.3 Metode Pembuatan Tablet Orodispersibel	27
3.4 Contoh Tablet Orodispersibel yang Telah Beredar	35
3.5 Pertimbangan Karakteristik Bahan Aktif untuk Tablet Orodispersibel	37
3.6 Karakteristik Bahan Tambahan untuk Formulasi Tablet Orodispersibel	42
3.7 Evaluasi Sediaan Tablet Orodispersibel	48

BAB 1

PENGERTIAN OBAT

Setelah mempelajari bab ini, mahasiswa dapat memperoleh gambaran umum dan mampu menjelaskan kembali:

1. Definisi dan kegunaan obat
2. Definisi bentuk sediaan dan tujuan bentuk sediaan
3. Contoh bentuk sediaan untuk rute pemberian ekstrasvaskular

1.1 Pengertian Obat

Undang-undang nomor 36 Tahun 2009 tentang Kesehatan memberikan batasan bahwa obat bahan atau paduan bahan, termasuk produk biologi yang digunakan untuk mempengaruhi atau menyelidiki sistem fisiologi atau keadaan patologi dalam rangka penetapan diagnosis, pencegahan, penyembuhan, pemulihan, peningkatan kesehatan dan kontrasepsi, untuk manusia. Suatu obat dapat digunakan secara spesifik dan selektif pada kondisi umum yang melibatkan organ tubuh, jaringan, dan sel. Secara umum obat bekerja dengan mempengaruhi metabolisme sel-sel penderita dan atau mempengaruhi metabolisme sel-sel mikroorganisme atau parasit penyebab penyakit.

Obat sebagian besar merupakan senyawa eksogen yang berasal dari luar tubuh, namun beberapa obat ada yang secara normal terdapat di dalam tubuh (senyawa endogen). Pemberian obat yang merupakan senyawa endogen ditujukan untuk mengatasi penyakit yang terjadi akibat kekurangan zat-zat normal di dalam tubuh. Beberapa penyakit tersebut antara lain diabetes mellitus (DM) akibat kekurangan insulin, hipotiroid akibat kekurangan tiroid, dan kretinisme akibat kekurangan hormon pertumbuhan.

1.2 Pengertian Bentuk Sediaan

Obat jarang diberikan sebagai bahan aktif murni, obat secara umum diberikan dalam suatu bentuk sediaan atau suatu formulasi. Bentuk sediaan didefinisikan sebagai suatu bentuk yang digunakan untuk mengaplikasikan suatu obat, contohnya sediaan sirup, salep, dan injeksi. Bentuk sediaan tersebut bisa bervariasi mulai dari larutan sederhana hingga sistem penghantaran obat yang kompleks. Konsep sistem penghantaran obat yang dimaksud adalah suatu produk yang didesain untuk mengatur pelepasan obat secara optimal guna meningkatkan keamanan dan efektifitas penggunaan obat.



Gambar 1.1 Berbagai macam bentuk sediaan yang diproduksi dan dipasarkan industri farmasi

Obat merupakan bagian dari formulasi, melalui kombinasi antara obat dan eksipien. Eksipien dalam suatu bentuk sediaan memiliki fungsi yang bervariasi dan khusus. Eksipien merupakan suatu bahan pembantu yang memiliki satu atau lebih fungsi, yaitu untuk mensolubilisasi, mensuspensikan, mengentalkan, mengawetkan, memodifikasi pelepasan obat, meningkatkan karakteristik aliran, meningkatkan kompresibilitas, dan meningkatkan penerimaan pasien dalam suatu bentuk sediaan. Setiap bentuk sediaan memiliki karakteristik fisik dan farmasetik yang unik. Bentuk sediaan yang

bervariasi memberikan tantangan dari segi formulasi bagi farmasis. Selain itu, bentuk sediaan yang bervariasi juga bermanfaat bagi dokter dalam memilih obat dan bentuk sediaan yang sesuai untuk diberikan kepada pasien.

Pemilihan bentuk sediaan dan rute pemberian merupakan hal krusial yang harus diperhatikan dalam terapi. Bentuk sediaan dan rute pemberian sangat menentukan efek biologis suatu obat. Sebelum suatu obat diformulasi menjadi satu atau beberapa jenis bentuk sediaan, terdapat dua faktor utama yang harus diperhatikan. Kedua faktor tersebut yaitu sifat fisika dan kimia obat dan pertimbangan terapetik. Karakteristik fisika dan kimia obat dipelajari pada tahapan studi praformulasi untuk merencanakan bentuk sediaan yang rasional dan memprediksi perjalanan obat secara *in vivo* setelah penggunaan.

Kondisi klinis, jenis penyakit, dan tujuan penggunaan obat juga harus diperhatikan dalam memilih bentuk sediaan. Faktor-faktor seperti tujuan terapi (lokal atau sistemik), lama kerja obat yang dibutuhkan, dan penggunaan pada kondisi darurat harus dipertimbangkan. Salah satu contoh aplikasi pertimbangan tersebut adalah penggunaan sediaan aerosol melalui rute inhalasi pada pasien asma untuk penanganan kondisi darurat, sementara itu produk sediaan oral digunakan untuk terapi kronik.

Usia pasien yang dituju juga mempengaruhi jenis bentuk sediaan yang diberikan. Bayi dan anak-anak dengan usia di bawah 5 tahun lebih menyukai sediaan sirup untuk rute penggunaan per oral. Hal ini disebabkan anak-anak mengalami kesulitan menelan sediaan padat dan lebih menyukai sirup dengan warna dan rasa yang menarik. Sementara itu, pasien dewasa lebih menyukai sediaan padat karena lebih praktis dan nyaman digunakan atau dibawa bepergian

1.3 Tujuan Bentuk Sediaan

Bentuk sediaan obat pada dasarnya berfungsi untuk menghantar molekul obat menuju ke tempat kerja obat (*site of action; site of receptor*) melalui rute pemberian yang tepat untuk menghasilkan efek terapi yang dikehendaki. Tujuan utama pembuatan bentuk sediaan (*dosage forms*) adalah membuat desain untuk mencapai respon terapi yang dapat diprediksi dari suatu obat dalam suatu proses formulasi, bahkan untuk manufaktur dalam skala besar.

Obat dengan dosis yang sangat kecil atau bersifat sangat poten membutuhkan suatu perantara bentuk sediaan yang memfasilitasi pengguna memperoleh dosis secara tepat. Sebagian besar obat digunakan dalam jumlah milligram untuk mencapai efek terapi yang diinginkan. Jumlah tersebut terlalu kecil untuk dapat ditimbang. Etilnil estradiol merupakan salah satu contoh obat dengan dosis yang sangat kecil yaitu 0,05 mg/tablet. Etilnil estradiol saat diformulasi menjadi bentuk sediaan padat seperti tablet dan kapsul membutuhkan bahan tambahan untuk mendukung sediaan tersebut digunakan oleh pasien. Beberapa contoh obat dengan dosis kecil yang diformulasi menjadi bentuk sediaan kapsul atau tablet melalui rute per oral dapat dilihat pada tabel 1.1.

Tabel 1.1 Contoh sediaan tablet dan kapsul dengan dosis bahan aktif yang kecil

Kandungan bahan aktif per kapsul atau tablet	Indikasi atau kategori
Lisinopril 5 mg	Antihipertensi
Kolkisin 0,6 mg	Gout
Digoksin 0,125 mg (125 µg)	Fibrasi atrial
Lubiprostone 0,008 mg (8 µg)	<i>Iritable Bowel Syndrome</i>

Pengembangan bentuk sediaan secara umum ditujukan untuk memberikan mekanisme penghantaran obat dengan dosis yang akurat dan aman. Selain alasan tersebut, terdapat beberapa pertimbangan pengembangan bentuk sediaan:

1. Melindungi obat dari pengaruh oksigen atau kelembaban (misalnya tablet salut dan ampul).
2. Melindungi obat dari pengaruh asam lambung setelah penggunaan melalui rute per oral (tablet salut enterik)
3. Menutupi rasa obat yang pahit, asin, kurang enak atau bau yang kurang sedap (kapsul, tablet salut, dan sirup dengan flavor)
4. Mengontrol pelepasan obat (berbagai macam sediaan tablet dengan pelepasan terkontrol, tablet, kapsul dan suspensi)
5. Mendapatkan aksi optimal obat setelah diberikan melalui penggunaan topikal (salep, krim, sediaan optalmik, sediaan untuk telinga, dan sediaan untuk penggunaan nasal)
6. Memfasilitasi pemasukan obat ke dalam lubang tubuh (supositoria rektal atau vaginal)
7. Memfasilitasi masuknya obat secara langsung ke dalam aliran darah atau jaringan tubuh (injeksi)
8. Memfasilitasi aksi obat yang optimal melalui terapi inhalasi (inhaler dan aerosol)

Proses pengembangan bentuk sediaan membutuhkan pertimbangan dari segi bioavailabilitas obat (laju dan jumlah obat yang diabsorpsi) dan variasi perjalanan obat dalam tubuh pasien saat menggunakan formula sediaan yang sama. Dewasa ini, berbagai upaya untuk mengeliminasi variasi karakteristik bioavailabilitas suatu sediaan obat yang mengandung dosis bahan aktif yang sama telah

dilakukan. Berdasarkan hasil penelitian diketahui bahwa faktor formulasi memiliki peranan dalam efek terapeutik. Pemilihan bentuk obat (bahan aktif) yang tepat merupakan salah satu pertimbangan untuk mengoptimalkan bioavailabilitas suatu obat dari bentuk sediaan. Pemilihan bentuk obat (bahan aktif) harus memperhatikan persyaratan kelarutan, ukuran partikel, dan bentuk fisik. Parameter lain yang juga berperan dalam efek terapeutik adalah pemilihan rute pemberian dan bentuk sediaan.

Bentuk sediaan saat ini telah banyak dikembangkan untuk menginkorporasikan bahan aktif guna memperoleh terapi yang efektif dan aman terhadap suatu penyakit. Bentuk sediaan dapat didesain untuk digunakan melalui berbagai rute pemberian untuk mengoptimalkan respon terapeutik. Bentuk sediaan dapat diberikan melalui saluran cerna (rute per oral), diinjeksikan, diaplikasikan pada kulit, atau dihirup (rute inhalasi). Jenis bentuk sediaan yang dapat digunakan untuk menghantarkan obat melalui berbagai rute pemberian dapat dilihat pada tabel 1.2. Keterkaitan antara obat dan indikasi klinis harus dianalisis terlebih dahulu sebelum memutuskan kombinasi obat dan bentuk sediaan yang akan dibuat. Hal ini disebabkan masing-masing penyakit atau gangguan kesehatan membutuhkan terapi yang spesifik. Selain itu, faktor pemilihan rute penggunaan dan persyaratan spesifik berkaitan dengan rute yang mempengaruhi absorpsi obat harus diperhatikan saat menentukan bentuk sediaan yang dikembangkan. Setelah bentuk sediaan ditentukan, tahapan berikutnya adalah menentukan karakteristik sediaan dan spesifikasi sediaan yang diinginkan. Pada tahap awal pengembangan formula dilakukan pengujian terhadap karakteristik fisika dan kimia, pelepasan obat, dan efektifitas klinis. Parameter tersebut juga diuji saat formula tersebut diuji coba pada skala pilot dan

skala produksi. Formula yang menghasilkan karakteristik sediaan sesuai dengan spesifikasi dipilih sebagai *master formula* suatu produk. Setiap batch sediaan atau produk yang diproduksi harus sesuai dengan tahapan dan spesifikasi yang tercantum pada master formula. Proses manufaktur dalam skala besar harus diatur sedemikian rupa sehingga kualitas produk yang dihasilkan konsisten.

Tabel 1.2. Bentuk sediaan yang tersedia untuk berbagai rute pemberian

Rute Pemberian	Bentuk sediaan
Oral	Larutan, sirup, suspensi, emulsi, gel, serbuk, granul, kapsul dan tablet
Rektal	Suppositoria, salep (<i>ointments</i>), krim, serbuk, dan larutan
Topikal	Salep (<i>ointments</i>), krim, pasta, lotion, gel, larutan, aerosol topikal, busa (<i>foams</i>), dan patch transdermal
Parenteral	Injeksi (larutan, suspensi, emulsi), implant, cairan irigasi dan dialysis
Inhalasi/respiratory	Aerosol (larutan, suspensi, emulsi, serbuk), spray, gas
Nasal	Larutan, inhalasi
Mata	Larutan, salep (<i>ointments</i>), krim
Telinga	Larutan, suspensi, salep (<i>ointments</i>), krim

Sebagian besar obat dikembangkan menjadi berbagai macam bentuk sediaan dan kekuatan. Masing-masing bentuk sediaan dan kekuatan didesain untuk menghasilkan karakteristik yang sesuai untuk aplikasi spesifik. Salah satu obat yang dikembangkan menjadi berbagai macam bentuk sediaan adalah glukokortikoid prednisolon.

Prednisolon merupakan obat yang digunakan untuk mensupresi inflamasi dan gangguan alergi. Prednisolon memiliki berbagai macam bentuk kimia, sehingga saat akan memformulasi menjadi bentuk sediaan dilakukan pemilihan bentuk kimia yang tepat. Hal ini dilakukan untuk mendapatkan efek terapi yang diinginkan. Selain itu, prednisolone juga telah dikembangkan menjadi berbagai macam bentuk sediaan meliputi tablet, tablet salut enterik, injeksi, tetes mata, dan enema. Prednisolon base yang memiliki karakteristik sukar larut dalam air dan garam asetat sesuai untuk diformulasi menjadi bentuk sediaan tablet, suspensi injeksi intramuskular, dan suspensi tetes mata. Sementara itu, bentuk garam sodium fosfat sesuai untuk diformulasi dalam bentuk sediaan tablet yang diinginkan melepaskan obat secara cepat, larutan untuk mata, dan injeksi intravena.



Gambar 1.2 Berbagai macam bentuk sediaan dengan bahan obat prednisolon

Keberhasilan formulasi suatu obat menjadi bentuk sediaan dipengaruhi oleh banyak faktor. Secara umum, faktor yang

mempengaruhi keberhasilan formulasi dapat dibedakan menjadi tiga kategori:

1. Aspek biofarmasetika dan farmakokinetika obat meliputi faktor yang mempengaruhi absorpsi obat dari rute pemberian. Rute pemberian dipilih berdasarkan profil farmakokinetika obat dan jenis atau kondisi penyakit.
2. Aspek obat, seperti karakteristik fisika dan kimia obat. Studi praformulasi dilakukan sebelum formulasi. Studi praformulasi merupakan kegiatan penelusuran karakteristik fisika dan kimia suatu obat dalam kondisi tunggal atau setelah ditambahkan excipien. Studi praformulasi bertujuan untuk memperoleh informasi yang bermanfaat bagi formulator dalam mengembangkan bentuk sediaan yang stabil.
3. Aspek terapeutik, meliputi pertimbangan kondisi klinis yang akan diobati dan faktor pasien. Indikasi klinis dan penyakit menentukan bentuk sediaan dan rute pemberian. Pada kondisi gawat darurat tablet sublingual dan injeksi sering diberikan kepada pasien. Usia dan target pasien juga mempengaruhi pemilihan bentuk sediaan. Bayi lebih sesuai mendapatkan sediaan drop, usia balita dan anak-anak mendapatkan sediaan sirup, pasien geriatri dan pasien yang mengalami kesulitan menelan tablet lebih sesuai bila diberikan sediaan tablet kunyah atau tablet hisap.

Sediaan farmasi dengan kualitas yang baik dapat dihasilkan apabila seluruh faktor tersebut diperhatikan dalam formulasi obat menjadi bentuk sediaan.

1.4 Bentuk Sediaan untuk Rute Pemberian Ekstravaskular

Obat dalam suatu bentuk sediaan banyak diberikan secara ekstravaskular untuk tujuan sistemik. Pemberian obat secara ekstravaskular didefinisikan sebagai pemberian obat yang tidak diberikan secara langsung ke dalam sirkulasi sistemik, meliputi pemberian melalui rute per oral, intramuskular, subkutan, transmukosal, inhalasi, transdermal, dan rute pemberian lain selain rute pemberian intravena atau intraarterial. Pada pemberian secara ekstravaskular, proses absorpsi memegang peranan penting untuk efek farmakologi yang dihasilkan.

Beberapa rute pemberian dan bentuk sediaan yang merupakan pemberian secara ekstravaskular dapat dilihat pada tabel 1.3

Tabel 1.3 Rute pemberian dan bentuk sediaan untuk pemberian ekstravaskular

Rute Pemberian	Contoh bentuk sediaan
Rute per oral	Tablet, kapsul, suspensi, dll.
Intramuskular	Larutan dan suspensi
Subkutan	Larutan, suspensi, dan implan
Sublingual	Tablet, larutan, dan aerosol
Bukal	Tablet, tablet hisap, dan tablet kunyah
Rektal	Supositoria dan enema
Transdermal	Patch, salep, krim, gel
Vaginal	Supositoria, krim, gel, tablet dan rings
Inhalasi	Aerosol, nebulizer, dan metered dose inhaler

BAB 2

TABLET

Setelah mempelajari bab ini, mahasiswa dapat memperoleh gambaran umum dan mampu menjelaskan kembali:

1. Definisi sediaan tablet dan karakteristiknya
2. Jenis-jenis tablet ditinjau dari segi geometris
3. Klasifikasi tablet sesuai rute pemberian

2.1 Definisi Tablet

Tablet merupakan bentuk sediaan yang diperoleh dari campuran serbuk bahan obat dan bahan tambahan yang dikompresi dalam die untuk menghasilkan bentukan padat. Selain dengan cara kompresi, tablet juga dapat dihasilkan menggunakan teknik *moulding*. Tablet kompresi dibuat diproduksi mesin kompresi yang dapat memberikan tekanan dengan kekuatan besar terhadap serbuk atau granul. Bentuk dan ukuran tablet ditentukan oleh bentuk punch dan dies yang digunakan. *Molded* tablet dihasilkan dengan teknik *moulding*, yaitu dengan cara memasukkan serbuk dalam alat *moulding* sehingga dihasilkan tablet. Tablet yang terbentuk kemudian diejeksikan dan dikeringkan. Tablet memiliki berbagai macam ukuran, bentuk, bobot, kekerasan, karakteristik disintegrasi, karakteristik disolusi dan aspek yang lain, bergantung pada tujuan penggunaan dan metode manufaktur.

Jenis tablet yang paling umum diproduksi adalah tablet yang digunakan dengan cara ditelan seluruhnya, kemudian terdisintegrasi dan melepaskan obat pada saluran pencernaan. Jenis tablet lain yang saat ini berkembang pesat adalah tablet yang mampu terdisolusi atau terdispersi secara cepat pada air sebelum digunakan. Jenis tablet ini

dipersyaratkan bahwa seluruh komponen bahan harus dapat terlarut atau terdispersi dalam bentuk suspensi halus. Sebagian besar tablet dengan jenis ini diformulasi dalam bentuk tablet effervescent. Tablet juga dapat didesain untuk dikunyah dalam rongga mulut. Tablet jenis ini didesain dengan tujuan terjadi proses absorpsi obat dalam rongga mulut atau untuk menghasilkan dispersi partikel halus sebelum ditelan. Selain itu, tablet tipe ini juga dapat diformulasi menjadi tablet yang terdisintegrasi dan terdisolusi secara lambat dalam rongga mulut, misalnya tablet lozenges. Tablet lozenges didesain terdisintegrasi secara lambat untuk memberikan aktivitas lokal.



Gambar 2.1 Tablet hisap (lozenges)

Jenis tablet yang lain adalah tablet yang diletakkan di bawah lidah (sublingual) atau diantara gigi dan gusi (bukal), kemudian melepaskan obat secara cepat ke dalam aliran darah. Absorpsi melalui rute bukal dan sublingual banyak disukai untuk memformulasi obat-obat yang mengalami metabolisme lintas pertama dalam jumlah besar (*hepatic first-pass effect*), misalnya nitroglicerine dan testosteron. Saat ini, juga banyak dikembangkan formula sediaan tablet dengan pelepasan tertunda (*delayed release*) dan pelepasan terkontrol (*controlled release*).

2.2 Tinjauan Tablet Secara Geometris

Ukuran dan bentuk sediaan tablet saat ini menjadi salah satu aspek yang diperhatikan dalam formulasi sediaan tablet. Tablet umumnya didesain dengan bobot 50 mg hingga 750 mg. Dosis obat yang sangat besar dapat diformulasi menjadi dua unit tablet. Sementara itu, dosis obat yang sangat kecil harus dicampur dengan bahan pengisi agar sediaan tersebut dapat dengan mudah digunakan. Kesulitan dalam menelan tablet (disfagia) merupakan permasalahan individual yang dapat menyebabkan efek yang tidak diharapkan dan ketidakpatuhan terhadap terapi. Bentuk dan ukuran tablet mempengaruhi waktu transit produk pada faring dan esofagus. Tablet dengan ukuran yang besar menunjukkan waktu transit pada esofagus lebih lama, sehingga menyebabkan tablet tersebut terdisintegrasi pada esofagus dan atau menyebabkan luka pada esofagus. Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan diketahui bahwa terdapat korelasi antara ukuran tablet dan transfer melalui faring. Semakin besar ukuran tablet maka permasalahan kesulitan menelan menjadi semakin tinggi. *United States Food and Drug Agencies (US FDA)* merekomendasikan bahwa ukuran tablet tidak boleh melebihi 22 mm.

Bentuk tablet juga memegang peranan penting dalam menentukan kemudahan pasien menelan tablet. Studi terkait dengan preferensi pasien menggunakan tablet menginformasikan bahwa pasien lebih mudah menelan tablet dengan bentuk oval dibandingkan kaplet. Tablet dengan bentuk bulat merupakan tablet dengan bentuk yang paling sulit ditelan, meskipun penyalutan telah dilakukan pada tablet dengan bentuk tersebut untuk meningkatkan kemudahan tablet tersebut ditelan. Bentuk tablet yang diformulasi harus sesuai dengan kebutuhan pasien. Tablet yang beredar di pasaran memiliki bentuk beraneka ragam yaitu bulat, oval, kaplet, berbentuk hati, berbentuk

menyerupai air mata dan lain-lain. Tablet dengan bentuk hati (*heart shaped*) dinilai sesuai untuk terapi penyakit jantung, namun pemilihan bentuk tersebut juga disesuaikan dengan ukuran tablet. Tablet untuk terapi penyakit jantung dengan bobot 700 mg misalnya, dinilai tidak sesuai bila didesain dengan bentuk hati karena ukuran tablet menjadi terlalu besar untuk ditelan. Menyikapi kondisi tersebut tablet dengan bentuk memanjang (*elongated*) lebih disukai.



Gambar 2.2 Berbagai macam bentuk tablet

2.3 Klasifikasi Tablet Sesuai Rute Pemberian

Tablet dapat diklasifikasikan berdasarkan rute pemberian menjadi tablet yang digunakan untuk rute per oral, tablet untuk rute bukal, tablet untuk rute sublingual, tablet orodispersibel, dan tablet untuk rute vaginal. Tablet untuk **rute per oral** dapat diklasifikasikan menjadi beberapa jenis sebagai berikut:

a. Tablet kompresi konvensional

Tablet ini ditujukan untuk disintegrasi sediaan yang cepat, melepaskan obat dengan cepat, dan merupakan representasi sediaan tablet yang banyak digunakan secara klinis. Tablet ini diperoleh dengan cara mengempa bahan obat dan bahan tambahan (pengikat, disintegran, pelincir dan bahan tambahan lainnya), dalam bentuk serbuk atau granul menggunakan mesin kempa untuk menghasilkan geometri tablet yang dikehendaki. Saat tablet tersebut ditelan, tablet akan hancur dalam saluran cerna (lambung) kemudian obat akan terlarut dalam cairan lambung dan diabsorpsi secara sistemik.

b. Tablet kompresi berlapis

Tablet kompresi berlapis minimal terdiri dari dua lapisan. Secara umum terdapat dua desain utama tablet kompresi berlapis yaitu (1) tablet lapis dan (2) Salut kompresi. Beberapa alasan pembentukan tablet lapis antara lain: memisahkan obat yang inkompatibel dalam lapisan yang berbeda, menghantarkan obat dengan laju pelepasan yang berbeda pada saluran cerna, menghasilkan tablet salut. Pembentukan tablet salut dengan teknik kompresi sangat bermanfaat untuk obat yang memiliki rasa pahit, obat yang mengiritasi saluran cerna, dan obat yang tidak stabil pada kondisi asam.



Gambar 2.3 Tablet kompresi berlapis

c. Tablet salut film

Tablet konvensional dapat disalut dengan lapisan film yang terbentuk dari polimer atau campuran polimer agar mudah ditelan, terlindung dari pengaruh cahaya atau kelembaban, terlindung dari pengaruh asam lambung, dan mengontrol laju pelepasan obat. Contoh polimer yang digunakan untuk salut film antara lain hidroksipropilmetilselulosa, hidroksipropilselulosa, dan Eudagrit E100.

d. Tablet salut enterik

Tablet salut enterik adalah tablet yang disalut dengan polimer yang tidak larut dalam kondisi asam (di dalam lambung), namun lapisan penyalut tersebut akan terlarut dalam kondisi cairan yang bersifat alkali pada usus halus ($\text{pH} > 4$). Polimer salut enterik dapat menahan pelepasan obat pada lambung sehingga dapat melindungi obat-obat yang dapat mengalami degradasi pada kondisi asam (misalnya eritromisin) atau mengiritasi mukosa lambung (NSAID). Polimer yang dapat digunakan untuk tujuan tersebut antara lain selulosa asetat ftalat, hidroksipropil metil selulosa suksinat, dan ko-polimer asam metakrilat (Eudragit®).

e. Tablet Salut Gula

Tablet konvensional disalut dengan lapisan gula konsentrasi untuk meningkatkan penampilan tablet dan menutupi rasa yang

pahit dari obat. Penggunaan salut gula pada tablet konvensional ditujukan untuk alasan yang sama seperti penggunaan salut film. Tablet salut gula secara umum terdiri dari tablet inti yang mengandung obat, dan lapisan yang dideposisikan pada permukaan tablet. Lapisan tersebut terdiri dari sirup, shellac, dan talk. Tablet salut gula umumnya mengalami peningkatan bobot sekitar 100%-300%. Penggunaan salut gula saat ini sudah mulai menurun disebabkan semakin berkembangnya teknik salut film.



Gambar 2.4 Tablet salut gula

f. Tablet kunyah

Tablet kunyah adalah tablet yang ditujukan untuk dikunyah dalam rongga mulut (bukal) sebelum ditelan. Aplikasi bentuk sediaan ini bertujuan untuk pasien anak-anak dan dewasa yang mengalami kesulitan menelan tablet konvensional. Selain itu, tablet kunyah juga digunakan pada formulasi tablet antasida. Hal ini disebabkan efikasi netralisasi tablet pada lambung sangat berkaitan dengan ukuran partikel, sehingga tablet perlu dikunyah terlebih dahulu menjadi granul kemudian ditelan. Tablet kunyah umumnya diformulasi dengan menggunakan pengisi mannitol dan flavor untuk meningkatkan aseptabilitas tablet saat dikunyah. Desain pengembangan sediaan ini tidak dianjurkan apabila bahan obat memiliki permasalahan dengan aseptabilitas rasa.

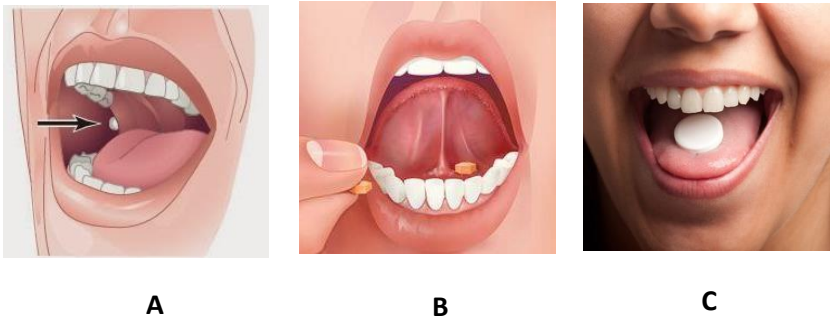
g. Tablet effervescent

Tablet effervescent didesain untuk melarut atau terdispersi secara cepat di dalam air sebagai akibat dari lepasnya gas karbondioksida. Gas karbondioksida dihasilkan dari reaksi antara senyawa karbonat atau sodium bikarbonat dan asam organik (asam sitrat, asam tartrat, asam malat). Sediaan ini meskipun disebut sebagai tablet, namun cara penggunaannya dilakukan secara tidak langsung, pasien meminum larutan obat atau suspensi setelah tablet didispersikan. Keuntungan pengembangan tablet effervescent adalah obat lebih cepat diabsorpsi dibandingkan dalam tablet konvensional.

Selain dikembangkan untuk rute penggunaan per oral, tablet juga dikembangkan untuk **rute bukal dan sublingual**. Tablet bukal dan sublingual digunakan dengan cara diletakkan pada rongga mulut kemudian tablet perlahan-lahan terdisintegrasikan dan melarut. Obat selanjutnya diabsorpsi melewati mukosa untuk menghasilkan efek sistemik. Tablet bukal diletakkan diantara pipi dan gusi dalam rongga mulut, sementara tablet sublingual diletakkan di bawah lidah. Pengembangan sediaan ini bertujuan untuk menghasilkan absorpsi obat yang cepat ke dalam sirkulasi sistemik (misalnya tablet nitroglicerine sublingual) atau memfasilitasi absorpsi obat secara sistemik pada kondisi pasien yang tidak memungkinkan menggunakan tablet melalui rute per oral (misalnya mual dan muntah). Pada rute penggunaan ini, absorpsi obat melintasi mukosa dalam rongga mulut dapat menghindari terjadinya metabolisme lintas pertama (*first pass metabolism*).

Pengembangan bentuk sediaan tablet dewasa ini mengarah pada sistem penghantaran obat transmukosa dalam rongga mulut. Bentuk

sediaan yang dikembangkan untuk memenuhi kebutuhan tersebut adalah tablet orodispersibel atau *orally disintegrating tablets*. Pengembangan obat dalam bentuk sediaan tablet orodispersibel memiliki keuntungan yaitu dapat melindungi obat dari metabolisme lintas pertama dan mempercepat disolusi obat. Selain itu, pengembangan tablet orodispersibel juga bermanfaat untuk pasien anak-anak dan geriatri yang mengalami kesulitan menelan tablet.



Gambar 2.5 Lokasi penggunaan sediaan A. Tablet bukal; B. Tablet sublingual; C. Tablet orodispersibel

Tablet juga dapat digunakan untuk **rute pemberian melalui vagina**. Tablet vaginal umumnya berbentuk oval, ditujukan untuk diberikan melalui vagina. Tablet dimasukkan ke dalam vagina sehingga proses retensi dan disolusi obat secara lambat (20-30 menit) akan berlangsung. Kondisi ini akan memfasilitasi pelepasan obat untuk menghasilkan efek lokal seperti pada terapi infeksi bakteri atau jamur pada vagina.

BAB 3

TABLET ORODISPERSIBEL

Setelah mempelajari bab ini, mahasiswa dapat memperoleh gambaran umum dan mampu menjelaskan kembali:

1. Definisi tablet orodispersibel
2. Proses disolusi dan absorpsi obat dari tablet orodispersibel
3. Berbagai macam metode pembuatan tablet orodispersibel
4. Pertimbangan karakteristik bahan aktif dan bahan tambahan untuk formulasi tablet orodispersibel
5. Jenis dan tujuan evaluasi untuk sediaan tablet orodispersibel

3.1 Definisi Tablet Orodispersibel

Tablet orodispersibel dikenal dengan beberapa istilah seperti *orally disintegrating tablets*, *mouth dissolving tablets*, *rapid dissolving tablets*, *fast disintegrating tablets*, dan *fast dissolving tablets*. *The Center for Drug Evaluation and Research (CDER)* mendefinisikan tablet orodispersibel sebagai bentuk sediaan padat yang mengandung bahan obat yang akan hancur dengan cepat, biasanya dalam hitungan detik, ketika diletakkan di atas lidah. Tablet orodispersibel memiliki sifat mudah hancur pada rongga mulut lebih kurang satu menit sehingga tidak memerlukan air untuk membantu menelan. *European Pharmacopeia* mendefinisikan tablet orodispersibel sebagai tablet tak bersalut yang ditujukan untuk diletakkan di dalam rongga mulut hingga tablet tersebut terdispersi dalam waktu kurang dari tiga menit sebelum tablet tersebut ditelan. *The United States Pharmacopeia* mendefinisikan tablet orodispersibel sebagai sediaan padat seperti tablet konvensional, namun tersusun dari superdisintegran sebagai komponen penting formula. Superdisintegran membantu tablet dapat terlarut atau terdispersi dalam rongga mulut dalam hitungan menit (kurang dari satu menit) dengan bantuan saliva, tanpa adanya kesulitan untuk menelan tablet. *United States of Food and Drug Administration (US FDA)* mendefinisikan *orally disintegrating tablets*

(ODT) sebagai sediaan padat yang mengandung obat atau bahan aktif, terdisintegrasi secara cepat umumnya dalam beberapa detik saat diletakkan di atas lidah. Waktu disintegrasi ODT bervariasi mulai beberapa detik hingga kurang lebih satu menit.

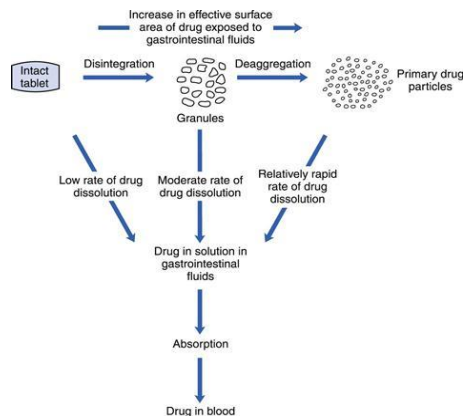
Saat tablet orodispersibel diletakkan dalam rongga mulut, sediaan tersebut akan terdisintegrasi dengan cepat untuk melepaskan obat. Obat akan terlarut atau terdispersi dalam saliva. Volume saliva dalam rongga mulut dapat memfasilitasi tablet terdisintegrasi. Obat dapat diabsorpsi sebagian atau seluruhnya ke dalam sirkulasi sistemik melalui pembuluh darah yang terdapat pada mukosa sublingual, atau larutan obat diabsorpsi dari saluran cerna. Pada sebagian besar kondisi, bioavailabilitas obat yang diberikan dalam bentuk sediaan tablet orodispersibel lebih besar dibandingkan tablet konvensional.

Tablet orodispersibel dapat menjadi alternatif pemberian bentuk sediaan padat bagi pasien pediatrik, geriatrik, pasien yang berada dalam kondisi tidak sadar, dan pasien yang mengalami kesulitan menelan sediaan tablet atau kapsul. Selain itu, pasien dengan kondisi muntah, sedang bepergian, atau pasien yang memiliki keterbatasan terhadap akses air minum juga merupakan kelompok target pemberian sediaan tersebut. Manfaat terbesar pemberian tablet orodispersibel adalah meningkatkan kenyamanan dan kepatuhan pasien dalam menggunakan obat. Tablet orodispersibel juga bermanfaat untuk mempercepat onset aksi obat, meningkatkan bioavailabilitas obat, meningkatkan kemudahan penggunaan tablet, dan menghasilkan rasa nyaman di rongga mulut.

Penggunaan tablet orodispersibel juga memiliki beberapa keterbatasan antara lain keterbatasan produksi saliva pada pasien dengan produksi saliva yang rendah. Keterbatasan tablet orodispersibel yang lain adalah bersifat higroskopis, jumlah obat yang dapat diinkorporasikan kecil, tidak memiliki kekuatan mekanik memadai (mudah rapuh), meninggalkan rasa atau tekstur yang tidak nyaman di rongga mulut, dan membutuhkan kemasan yang khusus untuk melindungi stabilitas sediaan.

3.2 Proses Disolusi dan Absorpsi Bahan Obat dari Tablet Orodispersibel

Pemodelan obat dalam tubuh tergantung antara lain dari rute pemberian, pada umumnya dikelompokkan rute pemberian secara intra vena bolus dan rute pemberian secara ekstrasvaskuler. Rute pemberian secara oral sampai saat ini masih menjadi pilihan masyarakat, masih banyak digunakan pada rute pemberian ekstrasvaskuler yang seolah olah menjadi standar. Bentuk sediaan yang ada dipasaran berkenaan dengan hal tersebut dan banak digunakan antara lain bentuk sediaan tablet, kaplet, kapsul, pil, sirup. Bentuk sediaan tersebut pada waktu digunakan diletakkan dirongga mulut dan ditelan bersama air minum, langsung masuk kedalam lambung. Sediaan farmasi padat akan pecah di lambung, partikel mengalami liberasi menjadi partikel lepas, dan selanjutnya disolusi atau pelarutan bahan aktif terjadi. Tahapan proses selanjutnya molekul obat terlarut mengalami proses difusi di dalam lambung yang diakhiri proses penembusan membran pembuluh darah sehingga molekul obat masuk ke sirkulasi sistemik. Proses melarut dari obat dapat dilihat pada gambar 3.1.



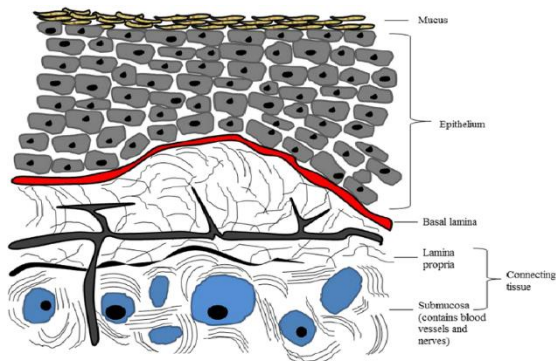
Gambar 3.1 Proses melarut obat dari sediaan tablet

Absorpsi sistemik dari suatu obat bergantung pada beberapa faktor antara lain: 1. sifat fisiko kimia obat, 2. sifat produk sediaan, 3. anatomi fisiologi tempat absorpsi, dan 4. kondisi kekususan dari pemakai. Semua faktor tersebut penting dalam pertimbangan untuk proses pabrikasi dan evaluasi biofarmasetik produk obat. Pemilihan produk obat yang tepat memerlukan pemahaman yang menyeluruh dari faktor-faktor tersebut antara lain kondisi pasien/pemakai serta kelarutan obat yang mempengaruhi absorpsi obat untuk menjamin kemanjuran terapeutik. Mengingat kemajuan teknologi dan untuk kemudahan pemakai, diinginkan obat misalnya tablet saat diletakkan pada rongga mulut langsung hancur cepat setelah berinteraksi dengan saliva yang bersifat *aqueous*, karakter produk yang demikian lebih disukai pada pemakai geriatik khususnya dan dewasa pada umumnya. Apabila ditinjau dari efektivitas, terapi obat yang demikian lebih efektif karena obat hancur lebih cepat. Obat lepas dari pruduk lebih cepat dan melarut lebih cepat serta absorpsi sistemik dan memberikan efek terapi lebih cepat. Produk obat dalam bentuk tablet yang dirancang untuk cepat hancur dan obat lepas dari sediaan pada rongga mulut, serta bahan obat dilakukan rekayasa dapat lebih cepat melarut maka obat dapat kemungkinan diabsorpsi pada rongga mulut di bawah lidah dan bukal, selain pada saluran cerna. Obat dalam saluran cerna kemungkinan ada dalam langsung dua bentuk yaitu dalam bentuk terlarut dan partikel, hal ini sangat menguntungkan dalam proses absorpsi di lambung karena:

1. Obat sudah dalam bentuk larut dan siap diabsorpsi
2. Obat sudah dalam bentuk partikel lepas siap melarut
3. Bentuk sediaan sudah hancur dan obat siap lepas dari sediaan
4. Koefisien difusi obat lebih kecil pada proses melarut
5. Tebal stagnan layer lebih kecil
6. Pelarutan obat lebih cepat diakibatkan dari waktu hancur dan pelarutan intrinsik dipercepat
7. Tidak terjadi iritasi lokal yang dikarenakan produk obat tersangkut antara esofagus dan spinkter

3.2.1 Absorpsi pada rongga mulut

Bentuk sediaan dirancang diabsorpsi pada daerah rongga mulut, absorpsi bisa terjadi pada daerah bukal dan daerah sublingual. Mukosa pada rongga mulut terdiri dari epitel yang berlapis 40-50 lapis tebalnya. Contoh dari mukosa bukal digambarkan seperti pada gambar 3.2.



Gambar 3.2 Gambaran struktur mukosa bukal

Epitel mempunyai ketebalan dan kekerasan bervariasi, pada daerah ginggival mempunyai kekerasan yang lebih dibandingkan pada daerah bukal dan sublingual. Daerah gingival menunjukkan adanya keratinisasi seperti epidermis sehingga lebih keras. Selain itu, juga mengandung lemak netral mirip seramid dan acilseramid.

3.2.2 Faktor-faktor yang mempengaruhi absorpsi pada rongga mulut

Proses absorpsi obat pada rongga mulut dipengaruhi oleh beberapa faktor sebagai berikut:

1. Membran tempat absorpsi

Membran tempat absorpsi berkaitan dengan derajat keratinisasi, luas permukaan tempat absorpsi, lapisan mukus saliva, lemak interseluler dari epitel, tebal dari

membran tempat absorpsi, aliran darah tempat absorpsi, serta enzim yang mungkin bereaksi dengan obat.

2. Saliva

Mukosa rongga mulut dilapisi oleh lapisan film tipis dengan tebal lapisan 0,07 mm – 0,1 mm. Komposisi saliva dan ketebalan film serta pergerakannya dapat mempengaruhi laju absorpsi obat.

3. Volume saliva

Volume saliva yang diproduksi dalam 24 jam sebesar 1.500 ml rata-rata dalam 1 menit kurang lebih 1 ml. Waktu tinggal saliva dalam 10 menit adalah 10 ml, hal ini penting untuk sediaan tablet orodispersibel dalam hal kebutuhan untuk hancur, larut, dan diabsorpsi.

4. Kelenjar saliva:

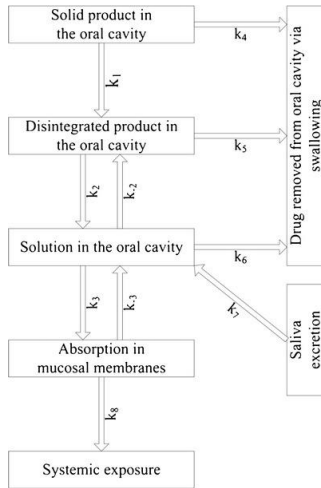
Kelenjar saliva bertempat pada epitel bagian dalam dari mukosa. Kelenjar secara konstan mensekresi saliva pada permukaan mukosa rongga mulut. Kondisi seperti ini digunakan untuk menahan secara mukoadesif bentuk sediaan, serta digunakan media penetrasi obat.

5. Pergerakan jaringan bukal

Daerah bukal memperlihatkan hanya sedikit pergerakan. Hal ini menguntungkan pada sediaan mukoadesif, sediaan bisa tinggal lama pada daerah tersebut dan dapat mengakibatkan proses penetrasi dan absorpsi lebih meningkat.

3.2.3 Farmakokinetika tablet orodispersibel

Farmakokinetika adalah ilmu yang mempelajari kinetika obat pada absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi. Saat tablet orodispersibel pecah di rongga mulut, kemungkinan juga obat dapat larut dalam rongga mulut selanjutnya mengalami absorpsi pada rongga mulut. Skema perjalanan tablet orodispersibel sampai pada absorpsi dapat dilihat pada gambar 3.3.



Gambar 3.3 Perjalanan tablet orodispersibel sampai obat diabsorpsi

Obat pada pemberian secara oral, obat hancur dan larut serta diabsorpsi pada saluran cerna yang pertama adalah lambung. Hal demikian dapat memerlukan waktu yang lama pada absorpsinya. Pada tablet orodispersibel, tablet pada waktu diletakkan pada lidah langsung hancur, larut dan diabsorpsi. Berdasarkan gambar 3.3 di atas, dapat dilihat k_1 dan k_2 (tetapan untuk hancur dan tetapan melarut obat) terjadi di rongga mulut sangat cepat. Proses melarut bisa juga terjadi dalam lambung, begitu juga untuk absorpsi. Apabila dilihat dari proses tersebut laju pelarutan dan laju absorpsi bisa lebih cepat. Kondisi ini menyebabkan parameter farmakokinetika k_a lebih besar, $t_{maksimum}$ lebih cepat, C_p maksimum dan AUC obat dalam plasma lebih besar, selanjutnya mula kerja obat dan lama kerja obat lebih cepat dan lama, bahkan bila diperlukan dosis obat dapat diperkecil.

3.3 Metode Pembuatan Tablet Orodispersibel

Tablet orodispersibel dapat diformulasi dengan menggunakan berbagai macam proses yang berbeda dari segi metode. Perbedaan proses atau metode yang digunakan dalam pembuatan tablet orodispersibel dapat menghasilkan tablet orodispersibel yang berbeda karakteristiknya ditinjau dari parameter kekerasan mekanik tablet, rasa dan tekstur, kemudahan ditelan, disolusi obat dalam saliva, bioavailabilitas, dan stabilitas. Metode pembuatan tablet orodispersibel diharapkan dapat memperhatikan karakteristik tablet orodispersibel yang ideal sebagai berikut:

1. Menghasilkan disintegrasi tablet yang cepat

Tablet orodispersibel diharapkan dapat terdisintegrasi dalam rongga mulut tanpa bantuan air atau hanya menggunakan volume air yang terbatas (sekitar 1-2 ml). Volume air yang terbatas tersebut dihasilkan oleh saliva pasien. Tablet yang terdisintegrasi harus membentuk pasta halus atau cairan suspensi yang memberikan rasa nyaman dan lembut saat digunakan.

2. Dapat menutupi rasa obat dan memberikan tekstur yang baik

Tablet orodispersibel akan terdisintegrasi atau melarut dalam rongga mulut, sehingga obat yang terlarut akan kontak dengan papilla pada lidah. Setelah tablet ditelan, tablet juga diharapkan tidak meninggalkan atau meninggalkan sedikit residu saja pada rongga mulut. Teknik penutupan rasa (*taste masking*) yang ideal harus digunakan untuk menanggulangi permasalahan rasa dan tekstur. Beberapa teknik penutupan rasa (*taste masking*) yang telah digunakan antara lain penyalutan menggunakan polimer, *spray drying*, pembentukan kompleks dengan menggunakan siklodekstrin, pembentukan kompleks resin-obat, dan mikroenkapsulasi dengan polimer.

3. Mampu mengakomodasi karakteristik obat

Metode pembuatan tablet orodispersibel yang ideal harus mampu mengakomodasi karakteristik fisika dan kimia obat. Hal ini disebabkan karakteristik fisika dan kimia obat akan mempengaruhi karakteristik tablet orodispersibel. Kelarutan, morfologi kristal, ukuran partikel, higroskopisitas, kompresibilitas, dan bobot jenis nyata obat akan mempengaruhi kekerasan dan waktu disintegrasi tablet.

4. Tidak rapuh dan memiliki kekerasan mekanik yang memadai

Tablet orodispersibel didesain untuk dapat segera terdisintegrasi atau terdisolusi, sehingga porositas tablet umumnya dimaksimalkan untuk memfasilitasi air masuk ke dalam struktur tablet. Eksipien yang digunakan harus memiliki karakteristik mudah terbasahi dan struktur tablet yang dihasilkan memiliki jaringan yang porus. Kekerasan tablet merupakan faktor yang dipengaruhi oleh tekanan kompresi dan berkaitan dengan porositas tablet. Semakin keras tablet orodispersibel yang dihasilkan, maka porositas tablet tersebut semakin rendah. Kondisi ini menyebabkan waktu disintegrasi tablet menjadi lebih lama. Strategi pembuatan tablet orodispersibel perlu dilakukan pengkajian untuk menghasilkan tablet orodispersibel dengan kekerasan mekanik dan porositas yang memadai.

5. Memiliki sensitivitas yang rendah terhadap kelembaban

Tablet orodispersibel yang ideal harus memiliki sensitivitas yang rendah terhadap kelembaban. Hal ini merupakan tantangan bagi formulator, disebabkan sebagian besar bahan tambahan yang digunakan merupakan bahan yang mudah larut dan menyerap kelembaban, atau merupakan bahan yang dapat melepaskan air pada kondisi kelembaban yang tinggi. Desain kemasan yang baik atau strategi untuk melindungi tablet orodispersibel terhadap pengaruh lingkungan sangat diperlukan.

Metode pembuatan tablet orodispersibel secara umum dapat diklasifikasikan berdasarkan prinsip dasar pembuatannya meliputi *freeze drying/lyophilization*, *spray drying*, *tablet moulding*, sublimasi, ekstrusi, *cotton candy technology*, dan kompresi. Gambaran umum metode pembuatan tablet orodispersibel dapat diuraikan sebagai berikut:

1. *Freeze drying/lyophilization*

Freeze drying atau liofilisasi merupakan proses untuk menghilangkan solven dari larutan obat atau suspensi obat (mengandung eksipien pembentuk struktur tablet) yang telah dibekukan. Tablet yang dihasilkan pada metode ini umumnya sangat ringan dan memiliki porositas yang tinggi sehingga dapat memfasilitasi disintegrasi dan disolusi obat yang sangat cepat (kurang dari lima detik). Metode *freeze drying* atau liofilisasi sesuai diterapkan untuk obat yang sensitif terhadap panas (bersifat termolabil). Proses *freeze drying* menghasilkan struktur campuran obat dan eksipien yang amorf. Kondisi ini memiliki dampak positif terhadap disolusi obat. Selain memiliki berbagai macam keuntungan, penggunaan metode ini juga memiliki keterbatasan yaitu membutuhkan peralatan yang kompleks dan proses manufaktur yang mahal. Teknologi Zydis® merupakan salah satu contoh teknologi yang menerapkan prinsip *freeze drying*. Dalam teknologi tersebut, obat akan terjebak dalam matriks yang tersusun dari dua komponen sakarida (mannitol) dan polimer.

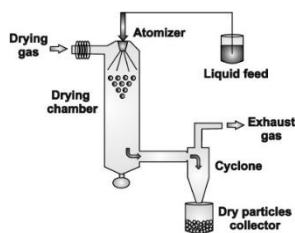


Gambar 3.4 *Lyophilization freeze dryer system*

2. *Spray Drying*

Metode *spray drying* merupakan metode yang luas digunakan untuk menghasilkan produk dengan porositas yang tinggi dan ukuran partikel yang kecil. Hal ini disebabkan solven yang terlibat pada proses pembentukan produk dapat dengan mudah dihilangkan. Pembuatan tablet dengan metode ini melibatkan beberapa komponen, yaitu komponen polipeptida yang memiliki muatan sejenis (umumnya digunakan gelatin tak terhidrolisis atau gelatin terhidrolisis), bahan pembawa atau *bulking agent* (mannitol), dan pembawa yang mudah menguap (*volatilizing agent*). Bahan yang bersifat asam atau basa dapat ditambahkan untuk menjaga muatan polipeptida. Penggunaan komponen polipeptida dengan muatan yang sama ditujukan agar partikel yang terbentuk setelah *spray drying* dapat terpisah satu dengan yang lain, tidak berkumpul menjadi satu.

Pembuatan tablet orodispersibel dengan metode *spray drying* yang telah dilakukan menggunakan komponen gelatin terhidrolisis dan tak terhidrolisis sebagai bahan pendukung, mannitol sebagai pembawa, sodium starch glycolate dan croscarmellose sodium sebagai disintegrating agent, dan bahan yang bersifat asam (asam sitrat) dan/atau bahan yang bersifat basa (sodium bikarbonat) untuk meningkatkan disintegrasi dan disolusi. Tablet orodispersibel yang diproduksi dari serbuk yang dihasilkan dengan teknik *spray dry* dilaporkan dapat terdisintegrasi dalam waktu 20 detik pada media aqueous.



Gambar 3.5 Skema *spray dryer*

3. Molding

Proses *molding* dapat diklasifikasikan menjadi dua tipe yaitu *solvent method* dan *heat method*. *Solvent method* melibatkan proses melembabkan campuran serbuk dengan solven hidro alkoholik diikuti dengan kompresi dengan tekanan kompresi rendah dalam papan atau cetakan *molding* untuk membentuk massa basah (*compression molding*). Solven kemudian dihilangkan dengan pengeringan. Tablet yang dihasilkan dari proses ini memiliki karakteristik yang kurang kompak dibandingkan tablet kompresi, porous, dan disolusi obat yang lebih cepat. Proses *heat molding* melibatkan penyiapan suspensi yang mengandung obat, agar, dan senyawa gula (mannitol dan laktosa). Suspensi tersebut kemudian dituangkan pada kemasan blister, agar dibekukan pada temperatur untuk membentuk jelly dan dikeringkan pada suhu 30°C pada kondisi vakum. Tablet *molding* menghasilkan struktur yang porous sehingga proses disintegrasi berlangsung lebih cepat, awal mula disolusi lebih cepat, dan absorpsi obat meningkat.

4. Sublimasi

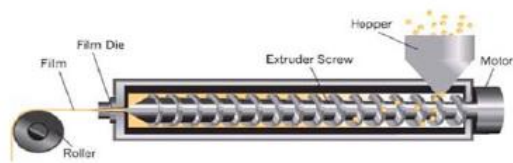
Pembuatan tablet orodispersibel dengan metode sublimasi melibatkan bahan yang mudah menyublim (ammonium bikarbonat, ammonium karbonat, urea, asam benzoat, naftalen, kamfer). Bahan tersebut kemudian dihilangkan melalui proses sublimasi dari campuran masa tablet. Proses sublimasi tersebut menyebabkan tablet yang dihasilkan memiliki porositas yang tinggi. Porositas yang tinggi disebabkan bahan-bahan yang mudah menyublim tersebut setelah dihilangkan dari struktur tablet akan membentuk pori-pori dalam struktur tablet. Tablet orodispersibel

yang dihasilkan dengan metode sublimasi memiliki karakteristik fisik yang baik dan struktur yang porous. Salah satu contoh pembuatan tablet orodispersibel dengan menggunakan teknik sublimasi adalah pembuatan tablet orodispersibel haloperidol menggunakan kamfer sebagai bahan pensublimasi dan sodium starch glycolate-crosscarmellose sodium sebagai superdisintegran. Pembuatan tablet dapat dilakukan dengan dua metode. Metode yang pertama yaitu dilakukan sublimasi kamfer dari granul saat terpapar vakum, granul yang terbentuk kemudian dikompresi menjadi tablet. Metode yang kedua dapat dilakukan dengan proses sublimasi kamfer dari struktur tablet yang telah terbentuk. Sublimasi kamfer dari struktur tablet menghasilkan tablet orodispersibel yang lebih baik dibandingkan sublimasi kamfer pada saat masih dalam bentuk granul. Hasil penelitian menunjukkan bahwa tablet yang mengandung agen pensublimasi menghasilkan profil disolusi yang baik.

5. Ekstrusi

Proses pembuatan tablet orodispersibel dengan teknik ekstrusi melibatkan pembentukan masa lembab yang terdiri dari bahan aktif dan campuran solven yang terdiri dari polietilen glikol dan metanol. Masa lembab yang terbentuk kemudian dilewatkan pada ekstruder untuk membentuk masa silinder. Masa silinder yang terbentuk kemudian dilewatkan pada pemanas untuk membentuk tablet. Proses pembentukan silinder tersebut juga dapat dilakukan untuk tujuan menyalut granul bahan obat yang memiliki rasa pahit. Penelitian yang dilakukan oleh Patil et al melakukan pembuatan tablet orodispersibel tramadol hidroklorida dengan onset aksi yang cepat menggunakan metode ekstrusi.

Pendekatan lain yang dapat dilakukan adalah melakukan formulasi tablet orodispersibel dengan bahan obat yang sangat pahit menggunakan Eudragit E 100 sebagai *taste masking agent* dengan teknik ekstrusi. Prinsip yang dilakukan adalah menginkorporasikan bahan obat pada pembawa polimer. Hasil tersebut kemudian diformulasi menjadi tablet orodispersibel.



Gambar 3.6 Gambaran skematik metode ekstrusi

6. *Cotton candy technology*

Metode lain yang dapat diaplikasikan untuk pembuatan tablet orodispersibel adalah *cotton candy process* atau sering dikenal sebagai *candy-floss process*. Metode ini melibatkan proses sentrifugasi untuk menghasilkan serat atau benang dengan struktur kristalin menyerupai gula kapas (*cotton candy*). *Cotton candy process* melibatkan pembentukan matriks yang tersusun dari polisakarida atau sakarida melalui aksi simultan peleburan secara cepat dan pemintalan. Matriks yang terbentuk kemudian dilakukan rekristalisasi sebagian untuk meningkatkan karakteristik aliran dan kompresibilitas. Matriks yang menyerupai benang tersebut kemudian dihancurkan dengan alat milling, kemudian dicampur dengan bahan aktif dan bahan tambahan lainnya untuk dikompresi menjadi tablet orodispersibel. Tablet orodispersibel yang dibentuk dengan metode ini memiliki struktur tiga dimensi yang porus dan bahan aktif terjebak dalam struktur pori sehingga luas permukaan

yang kontak dengan media dispersi menjadi lebih tinggi. Pembentukan tablet orodispersibel dengan metode ini juga memiliki beberapa kelebihan yaitu dapat mengakomodasi dosis bahan aktif yang tinggi dan menghasilkan tablet dengan kekuatan mekanik yang baik. Metode ini telah dipatenkan sebagai FlashDose oleh Fuisz Technology (Chantilly, Virginia, USA).

7. Kompresi

Metode kompresi untuk membentuk tablet orodispersibel pada dasarnya sama dengan metode yang diterapkan pada pembentukan tablet konvensional. Tablet orodispersibel dapat dibuat dengan teknik granulasi basah, granulasi kering, atau cetak langsung. Metode kompresi memiliki kelebihan yaitu biaya manufaktur yang rendah dan kemudahan transfer teknologi. Beberapa strategi dilakukan untuk menghasilkan tablet yang memiliki porositas yang tinggi dan kekuatan memadai menggunakan metode kompresi. Pendekatan pertama adalah optimasi teknik granulasi untuk memperoleh karakteristik granula yang sesuai untuk tablet orodispersibel. Pendekatan kedua adalah pemilihan jenis bahan tambahan (eksipien) sebagai komponen utama tablet orodispersibel. Pendekatan ketiga yang dilakukan adalah melakukan kompresi tablet pada tekanan mesin kompresi yang rendah.

Pembuatan tablet orodispersibel dengan teknik granulasi basah secara umum dilakukan melalui penambahan air pada campuran serbuk, kemudian campuran tersebut dilakukan pengadukan dan penggilasan hingga terbentuk masa granula basah. Massa granula basah selanjutnya diayak dengan pengayak. Masa granula basah kemudian dikeringkan dan dikompresi menjadi tablet.

Sunada dan Bi telah melakukan penelitian pembuatan tablet orodispersibel dengan pembawa laktosa. Hasil evaluasi menunjukkan bahwa waktu disintegrasi tablet tersebut kutang dari 15 detik. Penelitian yang lain menunjukkan bahwa penambahan *effervescent agent* dengan konsentrasi di bawah 5% dapat menghasilkan waktu disintegrasi yang cepat.

Teknik granulasi basah memiliki keterbatasan untuk memformulasi obat yang tidak stabil secara fisika dan kimia dengan adanya air. Metode granulasi kering dan metode cetak langsung merupakan teknik yang dapat digunakan untuk menghindari kontak bahan aktif dan eksipien. Eoga dan Valia melakukan penelitian pembuatan tablet orodispersibel dengan teknik granulasi kering. Penelitian yang dilakukan menggunakan logam alkali tanah atau karbohidrat yang larut air pada tahapan pre kompresi. Hasil pre kompresi kemudian *dimilling* dan diayak untuk menghasilkan granul. Granul yang terbentuk kemudian dicetak menjadi tablet.

Pendekatan yang lain untuk memproduksi tablet orodispersibel dengan metode kompresi adalah menggunakan teknik cetak langsung. Cetak langsung merupakan metode yang paling sederhana dan *cost-effective*. Keberhasilan formulasi dengan teknik cetak langsung sangat dipengaruhi oleh pemilihan kombinasi eksipien yang tepat. Eksipien yang termasuk kelompok gula secara luas digunakan sebagai bahan pengisi karena mudah larut dalam air, rasanya manis, memberikan sensasi nyaman di mulut, dan menghasilkan rasa yang enak. Saat ini hampir seluruh formula tablet orodispersibel selalu menginkorporasikan senyawa gula.

3.4 Contoh Tablet Orodispersibel yang Telah Beredar

Tablet orodispersibel telah banyak diformulasi sebagai suatu bentuk sediaan untuk beberapa obat. Produk tablet orodispersibel yang telah beredar di pasaran menggunakan beberapa teknologi yang telah dipatenkan antara lain Zydis[®] (Cardinal Health, Dublin, Ohio), Orasolv[®]/Durasolv[®] (Cima Labs, Eden Prairie, Minnesota), and WOWTAB[®] (Yamanouchi Pharma Technologies, Norman, Oklahoma). Contoh prinsip metode pembuatan tablet orodispersibel (basis teknologi), nama teknologi yang dipatenkan, dan industri yang mengaplikasikan teknologi tersebut dapat dilihat pada tabel 3.1.

Tabel 3.1 Rangkuman teknologi yang digunakan untuk pembuatan tablet orodispersibel

Basis Teknologi	Teknologi yang dipatenkan	Industri
Proses liofilisasi	Zydis [®]	Cardinal Health
	Quicksolv [®]	Janssen Pharmaceutica
	Lyoc [®]	Pharmalyoc
	NanoCrystal [®]	Elan
Cotton Candy Process	FlashDose	Bioavail (Fuisz)
Kompresi tablet	OraSolv [®] /DuraSolv [®]	Cima Labs
	WOWTAB [®]	Yamanouchi
	Fast Melt [®]	Elan Corp.
	Flashtab [®]	Ethypharm
	AdvaTab [™] /Ziplets [®]	Eurand
	OraQuick [®]	KV Pharmaceutical
	Pharmburst [®]	SPI Pharma
Frosta [®]	Akina	

Saat ini, produk tablet orodispersibel telah banyak diformulasi dan dipasarkan oleh beberapa industri farmasi. Produk tablet orodispersibel yang dipasarkan meliputi beberapa kelas terapi seperti antihistamin, NSAID, antiemetik, sedatif, antidiare, antidepresan, antimigrain, dan beberapa kelas terapi yang lain. Rangkuman terkait contoh tablet orodispersibel yang telah dipasarkan dapat dilihat pada tabel 3.2.

Tabel 3.2 Contoh produk tablet orodispersibel yang telah dipasarkan

Nama dagang	Obat	Aplikasi	Industri	Teknologi
Claritin® Reditabs®	Loratadin	Antihistamin	Schering Corporation	Zydis®
Feldene Melt®	Piroksikam	NSAID	Pfizer	Zydis®
Maxalt®-MLT®	Rizatriptan benzoat	Migrain	Merck	Zydis®
Zofran® ODT®	Ondansetron	Antiemetik	Glaxo Smith Kline	Zydis®
Klonopin® Wafers	Clonazepam	Sedatif	Roche	Zydis®
Imodium Instant Melts	Loperamide HCl	Antidiare	Janssen	Zydis®
Remeron® SolTab®	Mirtazapin	Antidepresi	Organon Inc.	OraSolv®
Benadryl® Fastmelt®	Difenhidramin sitrat	Alergi, sinus	Pfizer	WOWTAB®
Gaster D	Famotidin	Antiulkus	Yamanouchi	WOWTAB®
Ralivia FlashDose®	Tramadol HCl	Analgesik	Biovail	FlashDose®
Cibalginadue FAST	Ibuprofen	NSAID	Novartis	Ziplets®

3.5 Pertimbangan Karakteristik Bahan Aktif untuk Tablet Orodispersibel

Kandidat obat atau bahan aktif yang dapat diformulasi dalam bentuk sediaan tablet orodispersibel bervariasi seperti obat kardiovaskular untuk kondisi kronik yang digunakan oleh pasien geriatrik. Golongan obat lain yang juga dapat diformulasi menjadi tablet orodispersibel adalah analgesik, obat untuk mengatasi disfungsi ereksi, dan antihistamin. Secara umum tidak terdapat batasan spesifik terkait kandidat obat yang dapat dikembangkan menjadi tablet orodispersibel, namun terdapat beberapa kriteria yang harus diperhatikan sebelum memformulasi suatu obat menjadi tablet orodispersibel. Kriteria ideal terkait kandidat obat yang dapat diformulasi menjadi tablet orodispersibel adalah sebagai berikut:

1. Stabil dalam air dan saliva
2. Dosis obat kecil
3. Memiliki kelarutan yang baik dalam air dan saliva
4. Rasanya tidak pahit atau telah dilakukan taste masking sehingga rasa obat tidak pahit.
5. Memiliki berat molekul yang kecil sampai sedang
6. Sebagian obat tidak terionkan pada pH rongga mulut
7. Dapat berdifusi dan berpartisipasi ke dalam epitelium saluran cerna bagian atas ($\log p > 1$, atau umumnya lebih disukai $\log p > 2$)
8. Dapat berpermeasi pada jaringan oral mukosa
9. Mengalami metabolisme lintas pertama secara ekstensif

Peneliti telah memformulasi berbagai macam obat dalam bentuk sediaan tablet orodispersibel untuk terapi yang membutuhkan tercapainya onset aksi yang cepat guna memperoleh respon farmakologi yang diinginkan. Golongan obat yang telah diformulasi dalam bentuk sediaan tablet orodispersibel antara lain golongan obat neuroleptik, kardiovaskular, analgesik, antialergi, antiepilepsi, penenang, sedatif, hipnotik, diuretik, anti Parkinson, antibakteri, dan

obat untuk gangguan disfungsi ereksi. Sementara itu, terdapat beberapa karakteristik obat yang tidak sesuai untuk diformulasi dalam bentuk sediaan tablet orodispersibel. Karakteristik obat tersebut antara lain:

1. Obat dengan waktu paruh biologis yang pendek dan membutuhkan pendosisan berulang kali
2. Obat yang memiliki rasa sangat pahit atau rasa yang tidak dapat tertutupi karena *taste masking* yang dilakukan tidak berhasil dinilai kurang sesuai untuk dikembangkan menjadi tablet orodispersibel.
3. Dikehendaki pelepasan terkontrol atau pelepasan jangka panjang
4. Kombinasi dengan antikolinergik

Beberapa contoh kandidat obat yang dapat diformulasi menjadi tablet orodispersibel dapat dilihat pada tabel 3.2.

Tablet orodispersibel harus dapat mengakomodasi karakteristik obat yang beraneka ragam. Karakteristik obat yang akan mempengaruhi performa tablet orodispersibel adalah kelarutan, morfologi kristal, ukuran partikel, dan berat jenis. Berat jenis nyata dari suatu serbuk obat dapat mempengaruhi kekerasan dan disintegrasi tablet orodispersibel.

Salah satu hal yang harus diperhatikan dalam pengembangan suatu obat dalam sediaan tablet orodispersibel adalah adanya perbedaan bioavailabilitas antara tablet konvensional dan tablet orodispersibel dengan obat yang sama. Waktu kontak antara obat dengan jaringan oromukosal pada tablet konvensional sangat minim terjadi, sebagian besar absorpsi terjadi pada lambung dan atau usus. Berbeda dengan tablet orodispersibel, obat yang terlepas dari sediaan juga memiliki kesempatan untuk diabsorpsi oleh jaringan oromukosal bagian pregastrik, khususnya bila waktu kontak tablet di mulut cukup panjang. Absorpsi oromukosal dan pregastrik dapat menghasilkan

respon terapi yang cepat dan dapat mengurangi terjadinya *first pass effect* dan iritasi saluran cerna.

Tabel 3.2 Contoh obat yang potensial dikembangkan dalam sediaan tablet orodispersibel

Golongan Obat	Nama Obat
Analgesik dan antiinflamasi	Aloksipirin, auranofin, diflunisal, etodolak, flurbiprofen, naproksen, ibuprofen, ketoprofen, asam mefenamat, fenil butason, piroksikam
Antelmintik	Albendazol, praziquantel, pyrantel embonat, mebendazol
Antiaritmia	Amiodaron, disopiramid, flekainid asetat, quinidine sulfat
Antikoagulan	Dikumarol, dipiridamol, nikoumalon
Antiepilepsi	Beclamid, carbamazepin, clonazepam, fenobarbital, asam valproat
Antifungi	Amfoterisin, butokonazol nitrat, clotrimazol, ketokonazol, mikonazol, itrakonazol
Antigout	Allopurinol, probenesid, sulfinpirazon
Antihipertensi	Amlodipin, carvedilol, diltiazem, felodipin, nifedipin, nikardipin. propranolol, atenolol
Ansiolitik, sedatif, hypnosis, dan neuroleptik	Alprazolam, amiobarbiton, bromazepam, kloridasepoksid, klorpromazin, klobazam, diazepam, midazolam, oksazepam

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan, tablet orodispersibel sebagian besar tidak dapat dinyatakan bioekivalen dengan tablet konvensional dengan kandungan obat yang sama. Perbedaan tersebut dapat disebabkan oleh molekul obat, formulasi, atau kombinasi keduanya. Variasi absorpsi pregastrik juga dapat berpengaruh terhadap C_{max} (konsentrasi plasma maksimum), T_{max}

(waktu yang dibutuhkan untuk mencapai C_{max}), dan AUC (area di bawah kurva yang diplot antara konsentrasi plasma terhadap waktu). Tablet orodispersibel umumnya menunjukkan konsentrasi plasma yang lebih tinggi, disebabkan karena adanya absorpsi pregastrik yang dapat menurunkan resiko terjadinya *first pass metabolism*.

Perbedaan profil farmakokinetika antara tablet orodispersibel dan tablet konvensional dapat teramati pada penelitian yang membandingkan parameter farmakokinetika hidroklortiazid sejumlah subyek setelah diberikan tablet orodispersibel hidroklortiazid formula A, tablet orodispersibel hidroklortiazid formula B, dan tablet konvensional hidroklortiazid. Tablet orodispersibel formula A dan formula B dibuat dengan metode *freeze dryer*. Hasil evaluasi terhadap tablet hidroklortiazid menunjukkan bahwa tablet orodispersibel formula A memiliki laju disolusi yang paling cepat dibandingkan bentuk sediaan yang lain dalam media disolusi air dan HCl 0,1 N. Hasil pengamatan profil farmakokinetika enam orang subyek sehat setelah diberikan ketiga jenis tablet dapat dilihat pada tabel 3.3

Tabel 3.3 Profil farmakokinetika tablet konvensional hidroklortiazid dan tablet orodispersibel tablet

Formula	AUC _{0-24jam} (ng/jam/ml)	C _{max} (ng/ml)	T _{max} (menit)	T _{1/2} (jam)
Formula A	1843,4±476,2	244,2±44,3	142,5±47,4	5,4±1,8
Formula B	1072,8±368,6	201,8±38,5	135,0±35,8	5,2±2,2
Tablet konvensional	1009,5±399,8	200,1±34,9	183,7±40,7	5,8±2,3

Berdasarkan hasil tersebut dapat diketahui bahwa nilai AUC_{0-24jam} dari formula A meningkat signifikan dibandingkan tablet konvensional dan formula B. T_{max} formula A juga lebih tinggi, namun dari parameter T_{max} dan T_{1/2} ketiga formula tidak berbeda signifikan. Kondisi ini mengindikasikan bahwa formulasi dalam bentuk tablet orodispersibel dapat secara signifikan merubah bioavailabilitas beberapa obat.

3.6 Karakteristik Bahan Tambahan untuk Formulasi Tablet Orodispersibel

Pemilihan bahan tambahan atau eksipien dalam formulasi tablet orodispersibel merupakan hal yang penting dilakukan. Pemilihan bahan tambahan harus dilakukan dengan pemahaman sifat kimia eksipien. Hal ini ditujukan untuk menghindari terjadinya interaksi antara bahan aktif dan eksipien. Secara umum tablet orodispersibel selalu mengandung pengisi yang memiliki rasa manis dan flavor. Tablet orodispersibel yang dibuat dengan metode *freeze dried* secara umum mengandung gelatin yang memberikan sensasi meleleh saat diletakkan di rongga mulut. Tablet orodispersibel yang dibuat dengan teknik kompresi umumnya menggunakan pengisi yang larut air dan jumlah disintegran yang besar. Pengisi yang tidak larut air seperti mikrokristalin selulosa sering digunakan dalam formula, namun formulator harus menjamin bahwa ukuran partikel bahan tersebut harus sangat kecil dan jumlahnya tidak terlalu besar. Hal ini dilakukan untuk menjamin agar tidak timbul rasa berpasir atau tidak nyaman saat digunakan di rongga mulut. Tablet orodispersibel juga membutuhkan bahan tambahan yang lain yaitu glidan (koloidal silikon dioksida) untuk meningkatkan karakteristik aliran partikel dan lubrikan (magnesium stearat) untuk mencegah material menempel pada punch dan memfasilitasi eaksi dari dies. Contoh eksipien yang digunakan dalam formulasi tablet orodispersibel yang telah dipasarkan dapat dilihat pada tabel 3.4.

Tabel 3.4 Contoh bahan tambahan dalam tablet orodispersibel

Produk Obat	Teknologi	Bahan tambahan
Claritin RediTabs (loratadin)	Zydis	Asam sitrat, gelatin, mannitol, mint flavor
Ultram ODT (Tramadol)	Flash Dose	Aspartam, kopovidon, krospovidon, etil selulosa, magnesium stearat, mannitol, mint flavor dan koloidal silikon dioksida

3.6.1 Disintegran

Bahan tambahan yang digunakan untuk memformulasi tablet orodispersibel meliputi disintegran, pengisi, pemanis, surfaktan, pengikat, pewarna, dan pelubrican. Bahan tambahan yang paling penting memegang peranan dalam formula tablet orodispersibel adalah disintegran. Disintegran bekerja untuk menjamin tablet dengan segera terdisintegrasikan dalam rongga mulut saat kontak dengan saliva. Tablet orodispersibel dapat mengandung superdisintegran atau sistem effervescent sebagai bahan yang menyebabkan tablet terdisintegrasikan. Pada kondisi tertentu kombinasi disintegran yang berbeda sering digunakan untuk menghasilkan disintegrasi yang lebih baik.

Penggunaan superdisintegran (croscarmellose sodium, sodium starch glycolate, dan crospovidone) dalam tablet konvensional umumnya lebih rendah dibandingkan disintegran konvensional seperti starch. Persentase penggunaan superdisintegran pada tablet konvensional adalah sekitar 2-5%. Penggunaan superdisintegran pada tablet orodispersibel umumnya adalah 10-20% bergantung pada jumlah obat yang diinkorporasikan, karakteristik obat, dan profil pelepasan yang dikehendaki. Superdisintegran merupakan bahan yang bersifat higroskopis, bekerja dengan cara membantu saliva masuk ke dalam struktur internal tablet. Berkaitan dengan sifat superdisintegran yang higroskopis, maka formulator harus mengkaji fungsionalitas dan stabilitas tablet orodispersibel yang menggunakan superdisintegran. Croscarmellose sodium merupakan superdisintegran yang kemampuan menyerap kelembabannya paling minimal dibandingkan jenis superdisintegran yang lain. Superdisintegran yang banyak digunakan dalam formulasi tablet orodispersibel dapat dilihat pada tabel 3.5.

Permasalahan lain yang dihadapi pada penggunaan superdisintegran dengan jumlah besar adalah aliran dan kompresibilitas masa cetak. Superdisintegran memiliki ukuran partikel yang sangat halus sehingga akan mempengaruhi karakteristik masa cetak atau granul yang dihasilkan. Salah satu metode yang banyak

digunakan untuk meningkatkan fungsionalitas superdisintegran adalah pembentukan *co-process* superdisintegran. Penggunaan *co-process* superdisintegran dapat meningkatkan karakteristik aliran, mempercepat waktu pembasahan tablet, dan mempercepat waktu hancur tablet saat kontak dengan saliva.

Tabel 3.5 Superdisintegran yang digunakan dalam formulasi tablet orodispersibel

Nama Superdisintegran	Komposisi	Mekanisme aksi	Keterangan
Croscarmellose sodium (Ac-Di-Sol, Primellose, Nymce ZSX)	Cross linked selulosa	Mengembang 4-8 kali dalam waktu < 10 detik. Mekanisme aksi <i>swelling</i> dan <i>wicking</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Mengembang dalam struktur dua dimensi • Digunakan untuk cetak langsung atau granulasi
Crospovidone (Crospovidone M, Kollidon, Polyplasdone)	Cross linked PVP	Sedikit mengembang dan kembali ke ukuran awal setelah kompresi, bekerja melalui mekanisme kapilaritas	Tidak larut dalam air dan bersifat seperti spons, sehingga diperoleh tablet porous.
Sodium starch glycolate (Explotab, Primogel)	Cross linked starch	Mengembang 7-12 kali dalam waktu kurang dari 30 detik	Mengembang dalam struktur tiga dimensi, pada konsentrasi tinggi bisa berfungsi sebagai matriks sustain release
Asam alginat	Cross linked alginic acid	Segera mengembang dalam media aqueous atau aksi kapilaritas	Memfasilitasi disintegrasi pada granulasi basah dan kering

Co-process diproduksi berdasarkan konsep bahwa dua atau lebih excipien akan berinteraksi pada level sub partikel. Tujuan pembentukan *co-process* adalah untuk memberikan sinergi dari peningkatan fungsionalitas excipien, sekaligus menutupi karakteristik yang tidak dikehendaki dari masing-masing komponen.

3.6.2 Pengisi (*bulking agents/filler*)

Pengisi berfungsi untuk meningkatkan karakteristik tablet orodispersibel, menggenapkan bobot tablet, dan mempercepat disintegrasi tablet dalam rongga mulut. Bahan pengisi yang direkomendasikan dalam tablet orodispersibel adalah pengisi yang berbasis gula seperti sukrosa, dekstrosa, maltitol, mannitol, laktitol, dan xylitol. Bahan-bahan tersebut bersifat mudah larut dalam air dan menimbulkan persepsi sensoris yang baik. Pengisi lain yang juga banyak digunakan dalam formulasi tablet orodispersibel adalah mikrokristalin selulosa, kalsium karbonat, magnesium karbonat, kalsium fosfat, kalsium sulfat, dan pregelatinized starch.

3.6.3 Pemanis dan *flavor*

Sensasi rasa merupakan faktor penting yang juga harus diperhatikan dalam formulasi tablet orodispersibel. Setiap bahan yang kontak dengan rongga mulut akan berinteraksi dengan reseptor rasa dan memberikan sensasi rasa. Obat umumnya memiliki sensasi rasa yang agak asin, menyerupai logam, pahit, dan asam. Pemanis dan *flavor* digunakan dalam formula tablet orodispersibel untuk menutupi rasa obat. Pemanis alami dan buatan sering digunakan dalam sediaan farmasi hingga saat ini. Pemanis secara umum dapat dibedakan menjadi dua dalam formula tablet orodispersibel, yaitu pemanis yang berfungsi sekaligus sebagai pengisi untuk menggenapkan bobot tablet dan pemanis yang berfungsi untuk mengintensifkan rasa manis. Pemanis buatan seringkali ditambahkan dalam formula tablet orodispersibel untuk mengintensifkan rasa manis. Pemanis buatan yang seringkali digunakan dalam formula tablet orodispersibel adalah

aspartam, asesulfam potasium, sucralose, dan sakarin sodium. Asesulfam potassium dan aspartam memiliki tingkat kemanisan 200 kali lebih manis dibandingkan sukrosa. Sakarin sodium memiliki tingkat kemanisan 300 kali lebih manis dibandingkan sukrosa, sedangkan intensitas rasa manis sukralose 300-1000 kali lebih tinggi dibandingkan sukrosa.

Flavor umumnya ditambahkan dalam formula tablet untuk meningkatkan aroma dan rasa, bersamaan dengan penggunaan pemanis. Kombinasi pemanis dan flavor digunakan untuk meningkatkan aseptabilitas pasien saat menggunakan tablet orodispersibel. Flavor dapat dikategorikan sebagai flavor alami dan buatan. Flavor alami lebih banyak digunakan dibandingkan flavor buatan karena flavor alami memiliki stabilitas kimia dan kemampuan menutupi rasa yang lebih baik.

3.6.4 Pengikat

Pemilihan pengikat yang tepat atau kombinasi pengikat sangat penting untuk menjaga integritas dan stabilitas tablet. Selain itu, pemilihan pengikat juga perlu diperhatikan karena akan berdampak pada sensori dan karakteristik tablet saat hancur di rongga mulut. Pengikat dapat berupa bahan cair, semisolid, dan solid. Bahan pengikat yang sering digunakan dalam formulasi tablet orodispersibel adalah campuran polietilenglikol dengan berat molekul yang bervariasi, polivinil priolidon, lemak coklat, dan minyak sayuran (*hydrogenated vegetable oils*).

3.6.5 Lubrikan

Lubrikan ditambahkan dalam formulasi tablet orodispersibel untuk mengurangi friksi atau gesekan antara masa cetak dengan permukaan punch dan dies. Lubrikan dapat membentuk lapisan film yang menyelimuti punch mesin cetak tablet. Contoh lubrikan yang banyak digunakan dalam formulasi sediaan tablet meliputi asam

stearat, magnesium stearat, zinc stearat, kalsium stearat, talk, polietilen glikol, parafin cair, dan magnesium lauril sulfat.

3.6.6. Surfaktan

Surfaktan ditambahkan dalam formula sediaan tablet orodispersibel untuk menurunkan tegangan antar muka antara bahan aktif dan media disolusi. Penggunaan surfaktan dalam formula tablet orodispersibel dapat meningkatkan solubilisasi obat dari tablet orodispersibel. Surfaktan yang digunakan dalam formulasi tablet orodispersibel antara lain sodium dodesil sulfat, sodium lauril sulfat, polioksietilen sorbitan fatty acid esters (Tween), sorbitan fatty acid esters (Spans), polioksietilen stearat.

3.6.7 Glidan

Glidan merupakan bahan tambahan yang dapat memfasilitasi aliran granul dari hopper menuju die. Glidan bekerja dengan cara melingkupi permukaan partikel sehingga friksi interpartikular tidak terjadi. Contoh glidan yang umum digunakan dalam formulasi sediaan tablet adalah corn starch dan koloidal silikon dioksida.

3.6.8 *Antiadherent*

Antiadherent adalah bahan tambahan yang digunakan untuk mencegah menempelnya masa cetak pada permukaan punch dan die. Antiadherent yang sering digunakan dalam formulasi sediaan tablet antara lain talk and corn starch.

3.6.8 Pewarna

Bahan pewarna juga sering digunakan dalam formula tablet orodispersibel untuk meningkatkan penampilan dan karakteristik organoleptik tablet. Contoh pewarna yang banyak digunakan antara lain sunset yellow, red iron oksida, Ponceau 4 R, FD&C blue #1 lake, FD&C green #3 lake, D&C orange #5 lake.

3.7 Evaluasi Sediaan Tablet Orodispersibel

Tablet orodispersibel yang telah diformulasi harus dilakukan evaluasi karakteristik fisika dan kimia tablet, seperti tablet konvensional. Evaluasi karakteristik fisika dan kimia tablet orodispersibel ditujukan untuk pemenuhan persyaratan mutu sesuai Farmakope dan parameter spesifik lain. Evaluasi karakteristik fisika dan kimia tablet orodispersibel meliputi ketebalan tablet, keragaman bobot, kekerasan, friabilitas, waktu pembasahan, rasio penyerapan air, waktu hancur, waktu dispersi in vitro, uji disolusi, dan uji aseptabilitas tablet orodispersibel (rasa atau sensasi).

3.7.1 Ketebalan Tablet

Ketebalan tablet merupakan karakteristik penting untuk menghasilkan tablet dengan penampilan yang seragam. Ketebalan tablet juga merupakan parameter yang berkaitan dengan proses produksi. Ketebalan tablet yang seragam mengindikasikan laju pengisian serbuk dari *hopper* ke dalam dies berlangsung secara konstan. Aliran serbuk yang konstan memberikan informasi bahwa serbuk dapat mengalir dengan baik ke dalam dies dan parameter produksi telah optimal. Ketebalan tablet dapat diukur dengan menggunakan jangka sorong atau mikrometer sekrup.

3.7.2 Keragaman Bobot

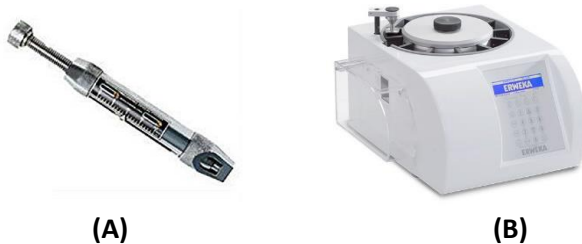
Evaluasi keragaman bobot dilakukan untuk menjamin keseragaman kandungan tablet orodispersibel yang dihasilkan setiap batch. Evaluasi keragaman bobot tablet orodispersibel dilakukan sesuai dengan prosedur evaluasi keragaman bobot tablet konvensional yang terdapat pada Farmakope Indonesia.

3.7.3 Kekerasan tablet

Kekerasan tablet merupakan indikator kekuatan tablet. Kekerasan tablet dapat diukur dengan alat uji kekerasan atau melalui pengukuran tensile strength (T) seperti persamaan di bawah ini:

$$T = \frac{2 F}{\pi x dx t}$$

d dan t mewakili diameter dan ketebalan tablet orodispersibel. Kekerasan tablet dinyatakan sebagai gaya yang dibutuhkan untuk memecah tablet pada posisi radial. Gaya yang dibutuhkan umumnya dinyatakan dalam satuan kg. Dalam formulasi sediaan tablet orodispersibel, diketahui bahwa kekerasan tablet yang tinggi sulit untuk dicapai. Hal ini disebabkan proses pembuatan yang berbeda dibandingkan tablet konvensional dan bahan tambahan yang digunakan selama proses manufaktur. Tablet orodispersibel umumnya didesain dengan kekerasan yang tidak terlalu tinggi (3-5 kg/cm²) untuk memfasilitasi disintegrasi tablet menjadi lebih cepat.



Gambar 3.7 Alat uji kekerasan tablet (A) Monsanto hardness tester; (B) ERWEKA tablet hardness tester TBH-125

3.7.4 Friabilitas

Friabilitas atau kerapuhan merupakan parameter yang harus dicermati dalam formulasi tablet orodispersibel. Hal ini disebabkan tablet orodispersibel dengan waktu hancur yang cepat menunjukkan % friabilitas yang cukup besar. Kondisi ini terjadi karena friabilitas tablet yang cukup besar mengakibatkan waktu hancur tablet menjadi lebih cepat dibandingkan tablet konvensional. Friabilitas didefinisikan sebagai hilangnya bobot tablet dalam suatu wadah akibat hilangnya

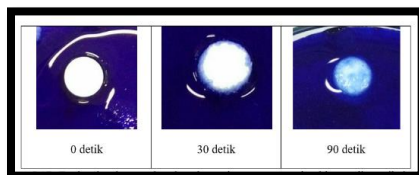
partikel fines dari permukaan tablet. Friabilitas merupakan gambaran ukuran kekuatan mekanik suatu tablet. Tablet yang mudah rapuh maka selama proses pengemasan, pendistribusian, dan penanganan ada resiko tablet tersebut sudah tidak berada dalam kondisi utuh. Porositas tablet merupakan salah satu parameter yang berpengaruh terhadap kekerasan, friabilitas, dan waktu pembasahan tablet.

Uji friabilitas dapat dilakukan dengan menimbang sejumlah tablet dengan bobot total minimal 6,5 gram atau menyiapkan sebanyak 20 tablet. Tablet tersebut diletakkan dalam friabiliator kemudian friabiliator diputar dengan kecepatan 25 rpm selama 4 menit. Tablet yang ada di dalam friabiliator dikeluarkan, dibersihkan dari debu kemudian ditimbang kembali. Persen friabilitas kemudian dibandingkan dengan persyaratan friabilitas (0,1% - 0,9%).

3.7.5 Waktu pembasahan dan rasio penyerapan air

Waktu pembasahan tablet merupakan parameter evaluasi yang berkaitan dengan sudut kontak. Waktu pembasahan merupakan parameter penting yang harus diuji guna memprediksi karakteristik disintegrasi dari suatu tablet. Semakin cepat tablet terbasahi mengindikasikan bahwa tablet tersebut lebih mudah hancur.

Waktu pembasahan tablet dapat dilakukan dengan prosedur sederhana. Pengujian waktu pembasahan tablet orodispersibel dilakukan dengan meletakkan tablet pada permukaan kertas saring yang diletakkan di atas cawan petri. 10 ml larutan eosin atau metilen blue ditambahkan kepada cawan petri.



Gambar 3.8. Pengamatan waktu pembasahan dan rasio penyerapan air

Waktu pembasahan dihitung sejak awal tablet diletakkan pada cawan petri hingga seluruh permukaan tablet terbasahi (dengan larutan eosin atau *metilen blue*).

Berkaitan dengan pelaksanaan evaluasi waktu pembasahan tablet, maka parameter rasio penyerapan air juga dapat ditentukan. Pengukuran rasio penyerapan air dilakukan dengan menimbang tablet orodispersibel sebelum diletakkan dalam cawan petri (W_A). Tablet yang telah terbasahi kemudian ditimbang kembali (W_b). Rasio penyerapan air dapat dihitung sesuai dengan persamaan di bawah ini:

$$R = \frac{(W_a - W_b)}{W_b} \times 100\%$$

3.7.6 Waktu hancur atau waktu disintegrasi

Waktu hancur atau waktu disintegrasi yang dipersyaratkan untuk sediaan tablet orodispersibel adalah < 30 detik menurut US FDA. Berdasarkan hasil penelitian, diketahui bahwa waktu disintegrasi yang dapat diterima oleh pasien berkisar 5-30 detik. Prosedur standar yang dipersyaratkan untuk parameter waktu hancur adalah prosedur USP terkait waktu hancur atau waktu terdisintegrasi untuk sediaan tablet. Waktu hancur tablet orodispersibel didesain menyerupai proses hancurnya tablet dalam rongga mulut.

Meskipun tablet orodispersibel telah sukses digunakan dalam terapi selama lebih dari dua tahun, sampai saat ini belum ada metode kompendia yang khusus mengatur evaluasi waktu hancur tablet orodispersibel. Berdasarkan persyaratan yang ada, hanya terdapat metode uji disintegrasi menggunakan media 800-900 ml dalam aquadestilata. Menyikapi kondisi tersebut, beberapa metode uji disintegrasi yang lebih relevan dibandingkan metode farmakope dikembangkan oleh sejumlah peneliti.

Prosedur uji disintegrasi ini dikembangkan mengacu pada kondisi bahwa disintegrasi tablet orodispersibel yang terjadi pada rongga mulut terjadi pada kondisi yang jumlah cairannya hanya sekitar

6 ml (volume saliva). Selain itu, beberapa metode juga dikembangkan dengan memperhatikan tekanan lidah manusia yang mungkin terjadi saat tablet orodispersibel diletakkan pada rongga mulut. Berdasarkan hasil penelitian sebelumnya, diketahui bahwa tekanan isometrik yang disebabkan lidah bisa bervariasi antara 18,5 kPa pada anak usia tiga tahun hingga 78 kPa pada laki-laki dewasa. Beberapa metode yang dilakukan untuk melakukan uji waktu hancur tablet orodispersibel adalah sebagai berikut:

1. Metode uji disintegrasi sesuai farmakope:

Uji disintegrasi dilakukan dengan meletakkan 6 buah tablet dalam instrumen uji disintegrasi dengan media aquadest pada suhu $37^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$. Waktu yang dibutuhkan sampai seluruh tablet terdisintegrasi tanpa meninggalkan masa berarti pada instrumen uji disintegrasi dicatat sebagai waktu disintegrasi.

2. Metode uji disintegrasi menggunakan cawan petri (*Petri Plate Method*)

Metode uji disintegrasi memerlukan modifikasi untuk tablet orodispersibel, hal ini disebabkan pada penggunaannya metode uji tersebut harus mengimitasi volume saliva. Metode uji yang dikembangkan salah satunya adalah menggunakan cawan petri dengan diameter 10 cm yang diisi dengan air. Gambaran metode ini dapat dilihat pada gambar 3.9. Tablet diletakkan secara perlahan pada bagian tengah cawan petri, kemudian waktu yang dibutuhkan untuk tablet seluruhnya terdisintegrasi menjadi partikel halus dicatat sebagai waktu disintegrasi.



Gambar 3.9 Metode uji disintegrasi dengan menggunakan cawan petri

3. Metode uji disintegrasi dengan keranjang (*Basket method*)

Metode uji disintegrasi dengan keranjang (*basket method*) dilakukan dengan meletakkan tablet orodispersibel pada apparatus 1 (keranjang) untuk uji disolusi. Air kemudian diteteskan pada tablet melalui buret dengan laju alir 4 ml/menit. Waktu yang dibutuhkan oleh tablet untuk hancur menjadi partikel dan melewati lubang keranjang (mesh) dicatat sebagai waktu disintegrasi. Metode ini dikembangkan untuk menyerupai jumlah volume medium yang minimal dalam rongga mulut. Gambaran proses uji disintegrasi dengan metode ini dapat dilihat pada gambar 3.10



Gambar 3.10 Metode uji disintegrasi dengan keranjang (*basket method*)

4. Metode uji disintegrasi dengan silinder (*Cylinder method*)

Metode ini menggunakan 6 ml dapar fosfat pH 6,8 sebanyak 6 ml yang diletakkan di dalam gelas ukur volume 25 ml. Temperatur media dikontrol selalu berada pada suhu $37 \pm 2^\circ$ C. Tablet orodispersibel diletakkan dalam gelas ukur tersebut dan waktu yang dibutuhkan agar seluruh tablet terdisintegrasi dicatat sebagai waktu disintegrasi.

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan, diketahui bahwa waktu disintegrasi suatu tablet orodispersibel yang diperoleh dengan menggunakan metode uji disintegrasi sesuai farmakope

menghasilkan waktu disintegrasi yang lebih pendek dibandingkan metode yang lain. Kondisi ini memiliki kelemahan dari segi volume media yang lebih besar dibandingkan volume saliva dan pengaruh gaya mekanik yang cukup besar saat instrumen uji disintegrasi bergerak naik turun. Hal ini mengindikasikan bahwa uji disintegrasi tablet orodispersibel selain dilakukan dengan prosedur yang mengacu pada farmakope, diperlukan juga pengujian dispersi dan disintegrasi obat menggunakan metode yang meniru kondisi disintegrasi dalam rongga mulut. Metode alternatif ini diharapkan dapat memberikan korelasi yang baik antara hasil pengujian waktu hancur tablet secara *in vitro* dengan kondisi *in vivo*.

3.7.7 Disolusi

Pengembangan metode disolusi tablet orodispersibel saat ini dilakukan melalui pendekatan terhadap metode disolusi tablet konvensional. Metode disolusi untuk obat yang tertera pada Farmakope merupakan langkah awal dalam menemukan metode disolusi. Media lain seperti 0,1 N HCl (pH 1,2) dan dapar asetat (pH 4,5) dan dapar fosfat (pH 6,8) juga harus dievaluasi untuk penjaminan mutu sediaan.

Alat uji disolusi apparatus 1 dan apparatus 2 dapat digunakan untuk uji disolusi tablet orodispersibel. USP 1 Basket apparatus memiliki berbagai macam fungsi penggunaan, namun terkadang fragmen atau massa tablet yang terdisintegrasi akan terjebak pada bagian atas basket yaitu bagian spindel. Penelitian yang dilakukan oleh Kancke merekomendasikan bahwa alat uji disolusi yang digunakan adalah USP apparatus tipe II dan kecepatan pengadukan 50 rpm.

DAFTAR PUSTAKA

- Allen, L. V, & Ansel, H. C. (2014). *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems. Journal of Chemical Information and Modeling* (Vol. 53).
- Aseri, A., Kumar, P., Bhatia, S., & Garg, S. (2016). Orodispersible Tablets: a Proficient Drug Deliverance Tool for All Age'S Patients. *Ejmanager.Colndo American Journal of Pharmaceutical Research*, 6(09), 6535–6549.
- Augsburger, L. L., & Hoag, S. W. (2008). Pharmaceutical Dosage Forms - Tablets. In *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets* (Vol. 2, p. 570).
- Bangale, G. S., Shinde, G. V., & Stephen Rathinaraj, B. (2011). New generation of orodispersible tablets: Recent advances and future propects. *International Journal of Advances in Pharmaceutical Sciences*, 2(1), 17–28.
- Banker, G. S., & Rhodes, C. T. (2002). *Modern pharmaceuticals. Drugs and the pharmaceutical sciences*.
- Brniak, W., Jachowicz, R., & Pelka, P. (2015). The practical approach to the evaluation of methods used to determine the disintegration time of orally disintegrating tablets (ODTs). *Saudi Pharmaceutical Journal*, 23(4), 437–443.
<https://doi.org/10.1016/j.jsps.2015.01.015>
- Chandrasekhar, P., Shahid Muhammad, S., & Niranjan Babu., M. (2013). Formulation and Evaluation of Oral Dispersible Tablets of Anti Hypertensive Drug Atenolol. *International Journal of Pharmacy*, 3(2), 79–84.

- Dashora, K. (2013). Formulation and Evaluation of Fast Dissolving Tablets Atenolol. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Sciences*, 6(2), 113–119.
- Deshmukh, V. N., Zade, N. H., & Sakarkar, D. M. (2012). Development and evaluation of orally disintegrating tablet by direct compression method. *International Journal of PharmTech Research*, 4(4), 1351–1357.
- Food and Drug Administration. (2008). Guidance for industry: orally disintegrating tablets. *Center for Drug Evaluation and Research (CDER)*, (December), 1–3.
- Fu, Y., Yang, S., Jeong, S. H., Kimura, S., & Park, K. (2004). Orally Fast Disintegrating Tablets: Developments, Technologies, Taste-Masking and Clinical Studies. *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 21(6), 433–476.
- Hirani, J. J., Rathod, D. a., & Vadalia, K. R. (2009). Orally Disintegrating Tablets: A Review. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 8(2), 161–172.
- Kavitha, K., Subramaniam, K., Hui, B. J., Santhi, K., Dhanaraj, S. A., & Rupesh Kumar, M. (2013). Potential drug candidates for fast dissolving drug delivery - a review. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, 4(4), 1510–1526.
- Kumar, S, shiv. k, G. . . (2014). Fast dissolving tablets (FDTs): Current status, new market opportunities, recent advances in manufacturing technologies and future prospects. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 6(7), 22–35.

- Kumare, M. M., Marathe, R. P., Kawade, R. M., Ghante, M. H., & Shendarkar, G. R. (2013). Design of fast dissolving tablet of Atenolol using novel co-processed superdisintegrant. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 6(3), 81–85.
- Mangal, M., Thakral, S., Goswami, M., Thakur, N., College, A., Education, T., & Sahib, M. (2012). Comparison Study Between Various Reported Disintegrating Methods for Fast Dissolving Tablets, 4(4), 106–109.
- Mittapalli, R. K., Sha Qhattal, H. S., Lockman, P. R., & Yamsani, M. R. (2010). Varying efficacy of superdisintegrants in orally disintegrating tablets among different manufacturers. *Pharmazie*, 65(11), 805–810.
- Panda, S., Latha, V., Pattnaik, S., Maharana, L., & Swain, R. P. (2015). An update on various excipients employed for orodispersible tablets with a special focus on superdisintegrants. *International Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 7(6), 440–449.
- Parfati, N., Rani, K. C., Charles, N., & Geovanny, V. (2018). PREPARATION AND EVALUATION OF ATENOLOL- β - CYCLODEXTRIN ORALLY DISINTEGRATING TABLETS USING CO-PROCESS CROSPROVIDONE-SODIUM STARCH GLYCOLATE, 10(5).
- Parfati, N., Rani, K. C., & Meilany. (2018). The effect of coprocessed superdisintegrants ratio (Crospovidone-sodium starch glycolate) to the physicochemical characteristics of atenolol orally disintegrating tablets. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 11(2).

- Raghavendra Rao, N. G., Shravani, B., & Srikanth Reddy, M. (2013). Overview on buccal drug delivery systems. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 5(4), 80–88.
- Rathbone, M. J., Pather, I., & Şenel, S. (2015). Oral Mucosal Drug Delivery and Therapy.
- Senthilkumar, P., Sudha, S., & Stella, C. (2010). Available online through, 3(12), 2974–2976.
- Shahi, S. R., Kanzarkar, M. V., Khadabadi, S. S., & Zadbuke, N. (2013). Formulation and evaluation of atenolol orodispersible tablets by phase transition technology. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 5(4), 604–609.
- Shargel, L., & Yu, A. B. C. (n.d.). Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics, Leon Shargel and Andrew B. C. Yu.
- Verma, N. K. (2016). Buccal Absorption, (November 2011), 7–7.
- York, P., Aulton, M., Marriott, C., Fell, J., Attwood, D., Pugh, J., ... Billany, M. (2001). *Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design*, 197–210, 137–138.

Penerbit
Fakultas Farmasi Universitas Surabaya
Jl. Kalirungkut Surabaya

ISBN 978-602-52555-2-2



9 786025 253522