

BAB II

LANDASAN TEORI

A. Tinjauan Pustaka

1. *Fast Disintegrating Tablet (FDT)*

a. Definisi

Fast Disintegrating Tablet (FDT) adalah bentuk sediaan padat yang terdisintegrasi dengan sangat cepat saat kontak dengan air liur atau saliva (Pahwa & Gupta, 2011). FDT merupakan sediaan yang mengandung *superdisintegrant* dan dapat hancur dimulut tanpa dikunyah dan tanpa memerlukan air minum kurang dari 1 menit. FDT merupakan tablet yang memiliki laju disolusi dan disintegrasi yang baik sehingga laju absorpsi dan *onset* obat lebih cepat. Tujuan dari sediaan FDT yaitu untuk meningkatkan kenyamanan penggunaan obat dan bagi pasien yang kesulitan dalam menelan obat karena bisa digunakan tanpa air, larut dalam mulut sehingga mudah untuk ditelan serta memiliki *onset* yang cepat (Kuncoro, B., & Zaky, 2015). Alasan memilih sediaan FDT karena memiliki bioavailabilitas yang baik, absorpsi terjadi di mulut lalu kemudian menuju faring dan kerongkongan saat menelan, tablet akan masuk ke saluran cerna dengan bantuan saliva dalam bentuk partikel-partikel kecil kemudian zat aktif akan dengan cepat melepaskan dari sediaan sehingga efek terapi cepat (Nurdianti *et al.*, 2018). Kriteria obat yang dapat dibuat FDT yaitu mampu menembus mukosa mulut,

mempunyai berat molekul yang kecil, memiliki dosis kecil yaitu kurang dari 50 mg, memiliki waktu paruh yang pendek, dan obat harus mempunyai kestabilan yang baik dalam air liur. Zat aktif vitamin C terdapat dosis kecil serta mampu diserap pada mukosa mulut sehingga dapat dibuat sediaan FDT.

Obat yang bersifat solid dapat ditingkatkan waktu hancur di dalam mulut dengan menambahkan bahan yang disebut sebagai *disintegrant*. *Disintegrant* merupakan campuran bahan tambahan untuk formulasi obat yang dapat menghancurkan tablet atau isi kapsul menjadi partikel yang lebih kecil dan larut lebih cepat dibandingkan tanpa *disintegrant* (Makooi-Moredead, 2010).

Keuntungan dari sediaan FDT :

- a. Memiliki stabilitas yang baik
- b. Dosis akurat
- c. Baik untuk pasien yang memiliki kesulitan dalam menelan obat
- d. Memiliki rasa yang nyaman dalam mulut

Sediaan FDT memiliki beberapa karakteristik yang membedakan sediaan ini dengan sediaan lainnya. Penutup rasa merupakan hal yang sangat penting dalam formulasi FDT yang bisa diterima. Umumnya formulasi tablet tidak dipengaruhi oleh rasa, karena diasumsikan bahwa sediaan tersebut tidak akan larut sampai sediaan tersebut melewati rongga mulut. Metode untuk menutup rasa dalam

tablet *fast disintegrating* meliputi pemanis dan *flavour*, tetapi bahan-bahan tersebut tidak cukup untuk menutup rasa obat yang pahit. Sehingga, untuk menutupi rasa yang tidak enak yaitu digunakan *flavouring technique*, selain itu juga dapat digunakan melalui metode *mikroenkapsulasi* dan *nanoenkapsulation*.

b. Komponen FDT (*Fast Disintegrating Tablet*)

Bahan FDT terdiri dari tiga komponen utama yaitu material plastik, peningkat penetrasi air, dan bahan pembasah. Bahan tambahan FDT merupakan campuran *disintegrant agent* (bahan penghancur), *soluble agent* (bahan penambah kelarutan), *lubricant* (pelicin), *permeabilizing agent* (bahan pengikat permeabilitas), pemanis, penambah rasa, dan bahan pewarna (Departemen Kesehatan RI, 2006).

c. Kontrol Kualitas FDT (*Fast Disintegrating Tablet*)

Kontrol kualitas FDT meliputi kekerasan tablet yang diukur dengan *hardness tester*; *friability* menggunakan alat *roche friability tester*; *wetting time* yang merupakan perbandingan dengan antara absorpsi air dan berat tablet ($W_a - W_b / W_b$), dimana W_a adalah berat tablet sebelum absorpsi air, uji disolusi (tipe dayung); waktu hancur tablet menggunakan *taste sensitivity test* dalam mulut; dan keseragaman bobot tablet (Makooi-Moredead, 2010).

d. Metode Pembuatan FDT (*Fast Disintegrating Tablet*)

Metode kempa langsung diartikan sebagai pembuatan tablet dari bahan-bahan yang berbentuk serbuk atau kristal tanpa mengubah karakteristiknya. Bahan dicampur langsung di tablet menggunakan ukuran tertentu (Fudholli *et al.*, n.d.). Metode kempa langsung dapat memberikan beberapa keuntungan diantaranya tahap produksi sangat singkat (hanya pencampuran dan pengempaan), peralatan yang dibutuhkan tidak banyak, ruangan yang dibutuhkan kecil dan tidak banyak, tenaga yang diperlukan lebih sedikit karena proses singkat maka stabilitasnya tetap terjaga (dapat meningkatkan stabilitas produk) (Sulaiman & Sulaiman, 2020). Pembuatan tablet dengan menggunakan metode kempa langsung, khususnya untuk bahan kimia yang memiliki sifat mudah mengalir sebagaimana juga sifat-sifat kohesif yang memungkinkan untuk langsung dikompresi dengan mesin tablet tanpa memerlukan granulasi basah ataupun granulasi kering (Parrott, 2019).

Yang menjadi masalah adalah tidak semua bahan atau material dapat dibuat menjadi tablet dengan menggunakan metode kempa langsung. Bahan yang dapat di kempa langsung hanya bahan yang mempunyai sifat alir dan kompresibilitas baik. Pada umumnya bahan yang digunakan dalam proses kempa langsung sudah di modifikasi secara fisika atau kimia untuk memperoleh sifat kompresibilitas dan

fulidasi yang lebih baik. Keberhasilan kempa langsung tergantung pada sifat dan eksipien (Sulaiman & Sulaiman, 2020).

Biasanya eksipien untuk kempa langsung mempunyai sifat sebagai berikut :

- a. Mempunyai kompresibilitas baik,
- b. Mempunyai kekerasan yang baik setelah di kempa,
- c. Mempunyai fluiditas yang baik,
- d. Secara fisiologis inert,
- e. Kompatibel dengan banyak obat dan eksipien,
- f. Stabil pada berbagai kondisi (udara, kelembaban, panas dan lainnya),
- g. Tidak menunjukkan perubahan fisik-kimia selama penyimpanan,
- h. Memiliki potensiasi pengenceran lebih tinggi,
- i. Mudah diperoleh dan harganya murah.

2. Formula FDT (*Fast Disintegrating Tablet*)

a. Bahan Pengisi

Bahan pengisi dapat menjamin tablet memiliki bobot dan kurang tablet yang diinginkan apabila dosis zat aktif tidak cukup untuk membuat *massa* tablet, memperbaiki daya kohesi sehingga tablet dapat di kempa dengan baik, dan juga mampu mengatasi masalah kelembaban yang mempengaruhi kestabilan zat aktif.

Berdasarkan kelarutan, bahan pengisi dapat dibedakan menjadi dua macam :

- a. Bahan pengisi yang larut air : laktosa, sukrosa, glukosa, manitol, deksrosa.
- b. Bahan pengisi yang tidak larut dalam air : kalium fosfat, amilum termodifikasi, mikroristal selulosa (Sheth & Pande, 2014).

b. Bahan Penghancur

Bahan penghancur adalah bahan utama dalam formulasi FDT. Bahan penghancur ditambahkan bertujuan untuk memudahkan hancurnya tablet pada saat kontak dengan air dimana akan menaikkan luas permukaan dari fragmen-fragmen tablet yang dapat mempermudah lepas obat dari tablet (Alifah, 2002).

Beberapa aksi bahan penghancur dalam mendisintegrasikan tablet :

1) Pengembangan (*Swelling*)

Air masuk ke dalam tablet melalui celah antar partikel atau melalui jembatan hidrofil yang dibentuk bahan penghancur. Bahan penghancur akan mengembang setelah kontak dengan air, dimulai dari bagian lokal kemudian meluas ke seluruh bagian tablet yang akhirnya pengembangan bahan penghancur mengakibatkan pecah tablet.

Beberapa partikel dapat mengalami deformasi dengan adanya tekanan namun dapat kembali ke bentuk asalnya setelah

kontak dengan air, selain itu partikel yang mengalami perubahan bentuk namun tidak kembali ke bentuk asal walaupun tekanan telah dihilangkan.

2) **Perembesan (*Wicking*)**

Begitu tablet kontak dengan air, maka air akan segera masuk kedalam tablet melalui saluran pori yang terbentuk selama proses penabletan. Adanya sifat hidrofilitas dari bahan penghancur, maka perembesan air melewati pori akan dipercepat dan lebih efektif sehingga akan memisahkan partikel-partikel granul dan menghancurkan tablet.

3) **Perenggangan (*Repulsion*)**

Teori ini menjelaskan bahwa partikel tidak mengembang namun dengan adanya air yang masuk melalui jaringan kapiler yang tersusun di dalam tablet maka partikel akan tolak menolak sehingga akan saling memisahkan diri kemudian lepas dari susunan di dalam tablet. Proses ini akan membantu terjadinya disintegrasi.

c. **Bahan Pelicin**

Bahan pelicin digunakan untuk memudahkan pengeluaran tablet keluar dari ruang cetak melalui pengurangan gesekan antara dinding dalam lubang cetak dengan permukaan sisi tablet. Sebaiknya bahan pelicin harus dapat mengurangi serta mencegah gesekan stempel bawah pada lubang cetak, sehingga akan mengakibatkan stempel bawah tidak

macet (H. Voigt, 2021). Bahan pelican yang sering digunakan yaitu talk, mg stearat, kalsium stearat, natrium stearat (*lubricants*), natrium benzoat, natrium klorida, PEG 4000 dan 6000 (*glidants*), *colloidal silica*, DL-Leucine.

d. Bahan Penambah Kelarutan

Bahan Penambah Kelarutan memiliki afinitas yang sangat tinggi terhadap air. Bahan penambah kelarutan memiliki sifat hidrofilik yang dibantu oleh penetrasi saliva dan disamping itu meningkatkan disintegrasi tablet. Contoh penambah kelarutan yang digunakan pada FDT yaitu manitol, *xylitol*, sorbitol, dan maltitol (Departemen Kesehatan RI, 2006).

3. Bakteri *Escherichia coli*

a. Morfologi *Escherichia coli*

Kingdom : *Bacteria*

Phylum : *Proteobacteria*

Class : *Gammaproteobacteria*

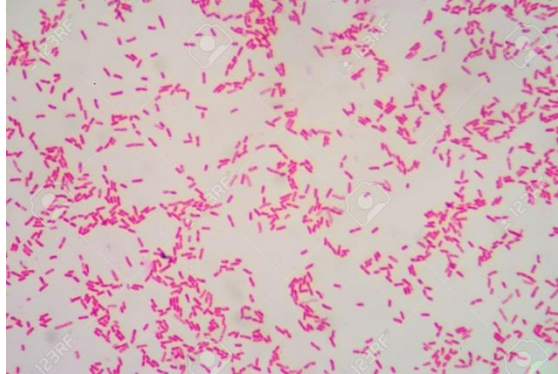
Order : *Enterobacteriales*

Family : *Enterobacteriaceae*

Genus : *Escherichia*

Spesies : *Escherichia coli* (Lubis, 2015).

b. Definisi



Gambar 2.1 Bakteri gram negatif *Escherichia coli* Sumber : (Lubis, 2015)

Escherichia coli merupakan bakteri gram negatif berbentuk batang yang tidak membentuk spora yang merupakan flora normal di usus. Meskipun begitu, beberapa jenis *Escherichia coli* dapat bersifat patogen, yaitu serotipe-serotipe yang masuk kedalam golongan *Escherichia coli* Enteropatogenik, *Escherichia coli* Enteroinvasif, *Escherichia coli* Enterotoksisgenik dan *Escherichia coli* Enterohemoragik. *Escherichia coli* biasanya ditemukan di saluran pencernaan manusia sebagai flora normal (Budiyanto, 2004)

4. Uraian Bahan

a. Vitamin C

Vitamin C atau asam askorbat adalah nutrisi penting bagi manusia. Vitamin C dari alam bisa ditemukan pada buah-buahan local yang diketahui kaya akan vitamin C (Techinamuti & Pratiwi, 2018).

- Sinonim : Acidium Scrorbicum, Asam Askorbat
- Pemerian : Serbuk atau hablur, putih atau agak kuning, rasa asam, oleh pengaruh cahaya lambat laun meenjadi gelap. Dalam keadaan kering, mantap di udara, dalam larutan mudah teroksidasi.
- Kelarutan : Mudah larut dalam 3 bagian air: larut dalam 40 bagian alkohol, tidak larut dalam (*kloroform P*), dalam *eter P*, dan dalam *benzena P*.
- Penyimpanan : Dalam wadah tutup baik, terlindung dari cahaya.
- Khasiat dan kegunaan : Antiskorbat. Vitamin C banyak terdapat di semua sayuran, khususnya pada kol, paprika, peterseli, dan asperges serta pada buah-buahan terutama pada buah jenis sitrus (jeruk nipis dan jeruk lain). Vitamin C adalah antioksidan penting, penangkal radikal bebas, pro-oksidasi dan molekul antibakteri yang dapat memodifikasi aktivitas antimikroba. Efek antibakteri vitamin C telah ditemukan berbagai organisme patogen salah satunya *Escherichia coli*. Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan menyatakan bahwa pada konsentrasi 5, 10 dan 20 mg/ml mampu

menghambat pertumbuhan bakteri *Escherichia coli* (Mumtaz et al., 2021).

Fungsi : Vitamin C berfungsi menangkal radikal bebas dan mempunyai kelarutan yang tinggi didalam air sehingga penyerapannya langsung ke darah (Rusiani et al., 2019).

b. *Croscarmellose sodium*

Croscarmellose sodium termasuk dalam *superdisintegrating* sintetik yang sering digunakan dalam sediaan oral, yaitu tablet konvensional, FDT, kapsul dan granul. *Croscarmellose sodium* bagus digunakan dalam teknik pembuatan dengan metode kempa langsung, granulasi basah dan granulasi kering. *Croscarmellose sodium* adalah crosslinked polimer dari carboxymethylcellulose sodium. *croscarmellose sodium* bersifat hidrofilik serta dapat mengembang 4-8 kali dalam waktu kurang dari 10 detik serta memiliki kemampuan yang dapat menyerap air dengan sangat baik sehingga mampu meningkatkan waktu disintegrasi dan disolusi tablet. Sebelum mencapai efek terapi dari suatu obat, *croscarmellose sodium* dapat membasahi air terlebih dahulu dan menyerap air dengan sangat baik yang kemudian mengembang hingga menyebabkan tablet pecah menjadi fragmen yang lebih kecil (Marulita Isadora, 2018).

Croscarmellose sodium berbentuk serbuk berwarna putih atau keabu-abuan, tidak berbau dan memiliki struktur kimia. Biasanya dalam tablet *croscarmellose sodium* digunakan dalam rentang 0,5%-5,0%. Dalam formulasi tablet, *croscarmellose sodium* dapat digunakan baik dengan metode kempa langsung ataupun granulasi basah (Rowe, 2006).

c. Manitol

Manitol atau sering disebut DManitol atau *Mannitolium* memiliki rumus molekul $C_6H_{14}O_6$. Manitol berbentuk Kristal atau granul berwarna putih dan tidak berbau. Manitol memiliki rasa manis dengan tingkat kemanisan sukrosa serta meninggalkan sensasi dingin di mulut. Oleh karena itu manitol banyak digunakan di industri farmasi, terutama sebagai pengisi tablet (Armstrong, 2009). Konsentrasi 10%-90% w/w dalam formulasi tablet untuk kompresi langsung.

d. Aerosil

Aerosil yaitu bahan tambahan yang digunakan dalam pembuatan tablet yang memiliki fungsi sebagai pelicin, penghancur dan penyerap (Rahmawati & Sudjarwo, 2011).

e. Magnesium Stearat

Magnesium stearat mengandung setara dengan tidak kurang dari 6,8% dan tidak lebih dari 8,3% MgO. Magnesium stearat merupakan

senyawa magnesium dengan campuran asam-asam organik padat yang diperoleh dari lemak (Departemen Kesehatan RI, 1995).

f. *Microcrystallin cellulose*

Microcrystallin cellulose ((C₆H₁₀O₅)_n) banyak digunakan dalam formulasi farmasetika diantaranya digunakan sebagai bahan pengikat, pengisi atau lubrikan pada sediaan tablet dan kapsul. Sebagai pengisi, rentang konsentrasi *microcrystallin cellulose* yang digunakan yaitu 20% - 90%. Pada formulasi, *microcrystallin cellulose* dapat digunakan dengan metode kempa langsung ataupun granulasi basah. *Microcrystallin cellulose* berbentuk serbuk, berwarna putih, tidak berbau, serta tidak berasa (Rowe, 2006).

5. Sifat Fisik Serbuk

a. Sifat Alir

Sifat alir (fluiditas) merupakan salah satu faktor penting dalam pembuatan tablet untuk mengetahui kemampuan mengalir granul berdasarkan gaya gravitasi. Sifat alir berpengaruh terhadap keseragaman pengisian die sehingga mempengaruhi keseragaman berat tablet. Sifat alir mempengaruhi pencampuran dan homogenitas serbuk (Sheth & Pande, 2014). Laju alir granul memegang peranan penting dalam pengisian granul ke dalam die (ruang kompresi). Granul yang tidak dapat mengalir dengan baik tidak dapat mengisi

ruang cetak secara maksimal dan konstan sehingga tablet yang dihasilkan akan memiliki keseragaman bobot yang kurang baik. Granul yang mengalir baik akan dapat mengisi ruang cetak secara terus menerus, konstan dan maksimal sehingga tablet yang dihasilkan dapat memenuhi keseragaman bobot yang baik (Kuswahyuning & Soebagyo, 2005). Sifat alir dari granul dapat diketahui dengan cara yaitu :

1) Laju Alir

Waktu alir merupakan waktu yang diperlukan sejumlah tertentu serbuk yang mengalir melalui lubang corong atau sejumlah serbuk yang mengalir dalam suatu waktu tertentu. Waktu alir granul akan berpengaruh terhadap laju alir granul. Kecepatan alir granul yang baik adalah antara 4 gram/detik sampai 10 gram/detik. Menurut Fudholli *et al.*, n.d. (1983) 100 gram granul dengan kecepatan alir kurang dari 4 gram/detik akan mengalami kesulitan pada waktu penabletan.

Tabel 2. 1 Hubungan Laju Alir dengan Sifat Aliran Granul

Laju alir (gram/detik)	Sifat Alir
>10	Sangat baik
4-10	Baik
1,6-4	Sukar
<1,6	Sangat sukar

b. Sudut Diam

Sudut diam adalah sudut yang terbentuk dari timbunan serbuk berbentuk kerucut dengan bidang horizontal (Baker *et al.*, 2012) Metode yang sering digunakan untuk mengukur sudut diam adalah metode corong. Pengukuran sudut diam merupakan upaya untuk mengukur gaya geser serbuk atau granul dalam keadaan bebas.

Sudut diam dihitung dengan rumus:

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

Dimana; h = tinggi kerucut; r = jari-jari kerucut

Tabel 2. 2 Hubungan Sudut Diam dengan Sifat Alir Granul

Sudut diam	Sifat Alir
<25°	Sangat baik
25° - 30°	Baik
30° - 40°	Sukar
>40°	Sangat sukar

6. Sifat Fisik Tablet

a. Keseragaman Bobot

Menimbang 20 tablet satu persatu, selanjutnya di hitung bobot rata-rata tiap tablet dan hitung % penyimpangan bobot tablet, kemudian membandingkan dengan farmakope Indonesia yaitu tidak boleh lebih dari 2 tablet yang masing-masing bobot tablet menyimpang dari bobot

rata-rata lebih dari 5% dan satu tablet pun yang bobotnya dari bobot rata-rata lebih dari 10% (Departemen Kesehatan RI, 1995).

Tabel 2. 3 Persentase Penyimpanan Bobot Menurut Departemen Kesehatan RI (1979)

Bobot rata-rata	Penyimpanan bobot rata-rata dalam %	
	A	B
25 mg atau kurang	15%	30%
26 mg-150 mg	10%	20%
151 mg-300 mg	7.5%	15%
Lebih dari 300 mg	5%	10%

b. Kekerasan tablet

Dalam alat *stokes-Monsato hardness tester* diletakan sebuah tablet dan tekanannya diatur sedemikian rupa sehingga tablet stabil diameternya dan jarum berada pada skala 0. Dengan memutar ulirannya, tablet akan terjepit semakin kuat dengan menaikkan tekanan tablet secara lambat, yang di transfer melalui sebuah per sedemikian lama sampai akhirnya tablet tersebut pecah. Besarnya tekanan dibaca langsung pada skala (H. Voigt, 2021).

c. Kerapuhan tablet

Kerapuhan yaitu parameter lain dari ketahanan tablet dalam pengikisan dan guncangan. Pengujian kerapuhan yaitu dengan cara bebaskan debu 20 tablet dengan spirator. Tablet ditimbang pada neraca analitik, kemudian dimasukan pada kecepatan 25 putaran

permenit dan uji selama 4 menit (H. Voigt, 2021). Kehilangan berat kecil dari 0,5-1% masih dapat dibenarkan.

Rumus untuk menghitung kerapuhan obat :

$$\% \text{ kerapuhan} = \frac{W_o - W_t}{W_o} \times 100\%$$

Keterangan : W_o = berat tablet sebelum pengujian

W_t = berat tablet setelah pengujian

d. Waktu hancur tablet

Waktu hancur adalah waktu yang dibutuhkan tablet untuk cepat hancur menjadi partikel-partikel kecil begitu berada di dalam mulut dan melepaskan obatnya ke dalam cairan tubuh supaya semua komponen obat dapat diabsorpsi dalam saluran pencernaan. Faktor yang mempengaruhi waktu hancur tablet yaitu ukuran partikel serbuk, konsentrasi bahan pengikat, bahan penghancur, sifat fisik tablet serta kekerasan tablet (Lachman *et al.*, 1996). Menurut U.S Pharmacopeia (2007) tablet tidak bersalut memiliki standard hancur 5-15 menit.

e. Uji disolusi

Uji disolusi adalah uji pelarutan suatu obat ke dalam medium tertentu. Uji ini dilakukan bertujuan untuk memberikan jaminan bahwa tablet mampu larut dalam medium dalam jumlah dan kecepatan tertentu (Gibson & Kelly, 2008). Uji disolusi dilakukan dengan meletakkan tablet FDT kedalam 900 mL medium disolusi cairan lambung buatan tanpa pepsin pH 1,2, temperatur $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$, dan

kecepatan putar pedal 50 *rpm*. 5 mL sampel diambil pada interval waktu tertentu kemudian diganti dengan media disolusi baru (U.S Pharmacopeia, 2007)

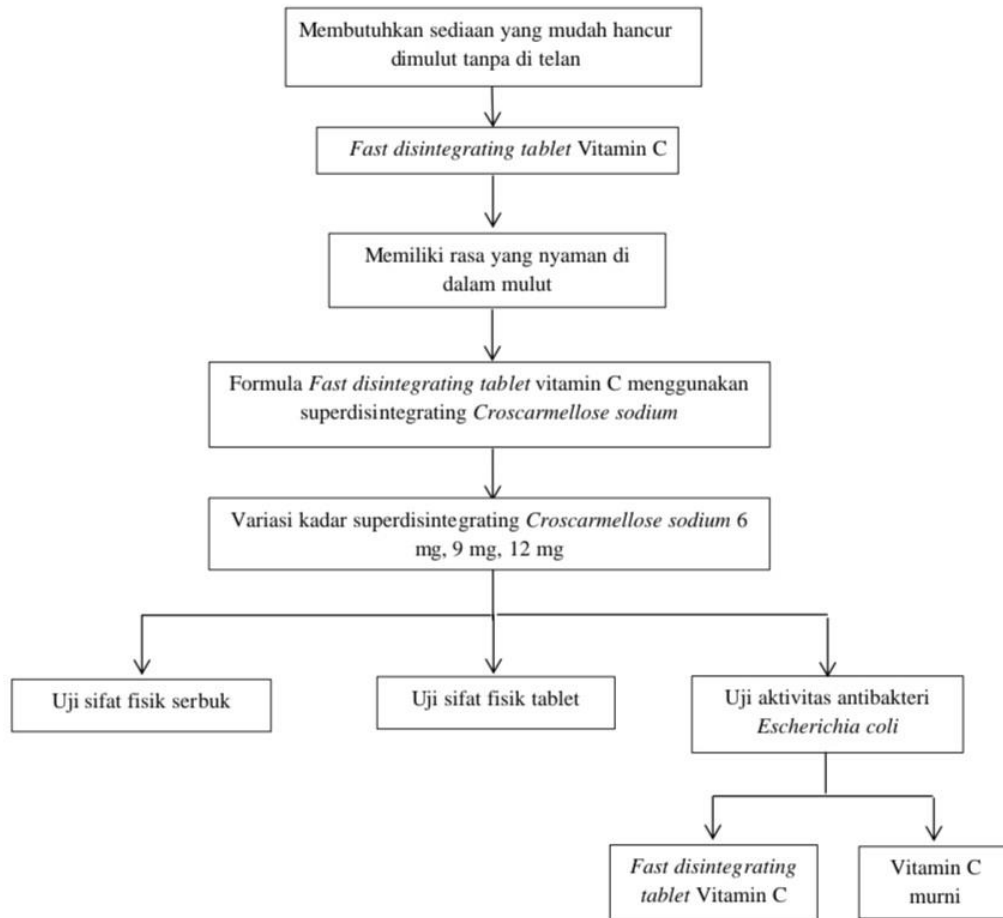
7. Uji aktivitas antibakteri

Uji aktifitas antibakteri dengan metode pengujian sumuran menggunakan bakteri *Escherichia coli*. Dibuat media *nutrient agar* steril diinkubasi pada suhu 37° C selama 24 jam kemudian *nutrient agar* pada cawan petri dibuat sumuran menggunakan pelubang, selanjutnya diamati adanya zona hambat, dilakukan pengukuran zona hambat bakteri yang ditandai dengan zona bening pada media *nutrient agar* (Narulita, 2017).

Pengamatan dan pengukuran zona hambat terhadap antibakteri dilihat dari zona beningnya, semakin luas zona hambat terbentuk maka kemampuan aktivitas bakteri tersebut semakin besar. Diameter zona hambat diukur dalam satuan milimeter (mm) menggunakan jangka sorong. Ada 3 kategori untuk zona hambat yaitu 0-9 mm masuk dalam kategori resisten, 10-14 mm masuk dalam kategori intermediet, 15-20 mm masuk dalam kategori sensitivitas (Balouiri et al., 2016).

Uji resistensi yaitu pengujian yang dilakukan untuk mengetahui kepekaan bakteri pada suatu antibiotik. Penggunaan antibiotik yang berlebihan atau tidak terkendali dapat menyebabkan efek samping yang berbahaya, yang menyebabkan bakteri-bakteri tertentu resisten (tahan) terhadap antibiotik (Mardiah, 2017).

B. Kerangka Pemikiran



Gambar 2. 3 Kerangka pemikiran

C. Hipotesis

H0: Sediaan *fast disintegrating tablet* Vitamin C dengan kandungan *croscarmellose sodium* tidak berpengaruh terhadap sifat fisik tablet dan aktivitas antibakteri *Escherichia coli*.

H1: Sediaan *fast disintegrating tablet* Vitamin C dengan kandungan *croscarmellose sodium* dapat berpengaruh terhadap sifat fisik tablet dan aktivitas antibakteri *Escherichia coli*.