



Formulasi dan Evaluasi Tablet Hisap Mengandung Zat Aktif Bersifat Higroskopis

*Indah Pertiwi*¹, Sriwidodo¹, Bambang Nurhadi²*

¹Departemen Farmasetika dan Teknologi Formulasi Fakultas Farmasi, Universitas Padjajaran,
Jatinangor 45363

²Departemen Teknologi Industri Pangan Fakultas Teknologi Industri Pertanian, Universitas Padjajaran,
Jatinangor 45363

*E-mail: indah16008@mail.unpad.ac.id

(Submit 16/5/2020, Revisi 5/6/2020, Diterima 26/8/2020, Terbit 29/10/2020)

Abstrak

Tablet hisap banyak dikembangkan dalam industri farmasi karena kelebihanannya yang lebih mudah diterima oleh pasien terutama pada anak-anak, rasa yang enak, bentuknya yang menarik seperti permen serta praktis dalam penggunaannya. Namun tidak semua zat aktif dapat dijadikan ke dalam bentuk sediaan ini sehingga studi-studi mengenai formulasi tablet hisap yang mengandung senyawa obat masih terbatas terutama zat aktif yang bersifat higroskopis. Kelembapan dapat mempengaruhi sifat fisika, kimia, dan mikrobiologi dari sediaan solid. Oleh karena itu dalam review artikel ini akan dibahas mengenai zat aktif higroskopis apa saja yang diformulasikan, standar pengujian evaluasi dalam menentukan kualitas sediaan tablet hisap, eksipien, polimer, serta metode pembuatan yang digunakan. Metode yang digunakan dalam artikel review ini yaitu studi pustaka dengan melakukan akses digital terhadap situs pencarian jurnal. Hasil menunjukkan zat aktif yang bersifat higroskopis dapat diformulasikan menjadi berbagai tipe tablet hisap yang memenuhi parameter yang telah ditetapkan dengan pemilihan metode, eksipien serta polimer yang tepat. Eksipien yang dapat digunakan antara lain adalah HPC, xanthan gum, talk, HPMC E-15, akasia, metil selulosa, kyon T114 dan PEG 6000.

Kata kunci: Higroskopis, tablet hisap, formulasi, zat aktif, evaluasi.

Pendahuluan

Penghantaran sediaan oral merupakan rute administrasi obat yang paling disukai dan paling nyaman karena kepatuhan pasien yang tinggi, efektivitas biaya, kemudahan dalam proses produksi, fleksibilitas dalam desain serta bentuk sediaan. ^[1] Tablet hisap merupakan sediaan padat yang mengandung satu atau lebih zat berkhasiat yang terkandung dalam basis manis yang dimaksudkan untuk melarut atau terdisintegrasi secara lambat di mulut dan mempunyai rasa yang enak. ^[2]

Tablet hisap telah banyak digunakan karena kelebihan – kelebihannya, terutama rasanya yang enak sehingga lebih diterima oleh pasien pediatri serta geriatri, meningkatkan waktu retensi obat di dalam rongga mulut, menurunkan iritasi lambung, penyimpanan dan cara penggunaannya yang mudah. [3] Selain itu, tablet hisap juga memiliki kekurangan yaitu bentuk tablet hisap yang menarik menyebabkan tablet hisap dapat salah dikenali sebagai permen oleh anak – anak, bentuk tablet hisap yang keras dapat menjadi kasar, serta perlunya suhu tinggi dalam pembuatan tablet hisap tipe *hard candy*. [2]

Tablet hisap telah digunakan sejak abad ke-20 hingga sekarang masih diproduksi secara komersial. Zat aktif yang bersifat higroskopis juga telah dapat diformulasikan dan sudah terdapat di pasaran diantaranya adalah Nicorette, Nicotinell, dr.Herbies, Xon-Ce, Vitacimin, produk – produk ini tentunya memiliki daya tarik yang besar di pasaran. Higroskopisitas dari suatu padatan farmasi sering dievaluasi karena kelembaban yang meningkat dapat mempengaruhi stabilitas fisik dan kimia dari produk farmasi. [4] Sediaan padat yang mengalami peningkatan kelembapan sering menunjukkan perubahan fisik seperti perubahan disolusi dan kekerasan. [5] Sebaliknya pada kandungan lembab yang lebih rendah dalam granulasi, kekerasan tablet harus dibentuk oleh tekanan kompresi yang lebih besar yang mana akan menurunkan kecepatan disolusi obat. [6] Dimana penurunan kecepatan disolusi ini diperlukan untuk sediaan tablet hisap yang dibuat dengan tujuan untuk melarut dan terdisintegrasi secara lambat di mulut. [2]

Efek Kelembapan yang Tidak Terkontrol

Efek kelembapan yang tidak terkontrol pada sediaan farmasi dikelompokkan ke dalam 3 proses yaitu proses pengolahan, *manufacturing*, dan pengemasan. Pada proses pengolahan, uap air membuat bahan sulit dihancurkan menjadi partikel kecil atau serbuk. Kelembapan juga dapat mengurangi kapasitas serbuk yang mengalir secara merata, hal ini disebabkan oleh peningkatan ketebalan lapisan cair teradsorpsi. Dalam tablet kompresi, kompresi serbuk dapat dilakukan di bawah tekanan tinggi hanya ketika serbuk dalam keadaan kering. Kelembapan dapat menyebabkan terurainya obat, meminimalkan nilai obat, penggumpalan dan *caking* serta menyebabkan kerusakan pada proses pembuatan tablet. Sedangkan kelembapan yang berlebih pada area *manufacturing* tablet effervescent akan mempengaruhi permukaan tablet menjadi lunak. Pada proses pengemasan dan pengisian serbuk dengan kelembapan yang tidak terkendali akan menempel pada *conveyor*, dan mempengaruhi proses pengisian.

Pada kemasan strip, kelembapan ruangan pada saat pengemasan dapat mengurangi waktu kadaluarsa dari sediaan tersebut. Kelembapan juga dapat mengurangi efisiensi sediaan. [7]

Tipe Tablet Hisap

Tablet hisap mengandung sebanyak satu atau lebih kandungan obat yang digunakan dengan tujuan pengobatan lokal (infeksi mulut atau faring) maupun sistemik karena sediaan tablet hisap dapat mengirimkan obat ke dalam rongga mulut atau ke permukaan mukosa. [8]

Pembagian tipe tablet hisap berdasarkan tekstur dan komposisinya dibagi menjadi empat ^[9] yaitu *caramel based medicated lozenge*, *candy base*, *compressed tablet lozenge* dan *soft lozenge*.

Caramel based medicated lozenge dikenal sebagai tablet hisap kenyal. Basis karamel yang dibuat dengan tujuan dikunyah bukan dilarutkan di dalam mulut, dan mengandung obat di dalam basisnya. Sebagian besar formulasi didasarkan pada formula supositoria gelatin gliserin yang terdiri dari gliserin, gelatin, dan air ^[3].

Pada *candy based* gula, pembawa bebas gula dan pengisi biasanya dijadikan basis. Contoh gula yang biasa digunakan yaitu seperti dekstrosa, sukrosa, dan maltosa. Contoh pembawa/pengisi bebas gula yang biasa digunakan diantaranya adalah manitol, sorbitol, polietilen glikol (PEG) 600 dan PEG 800. ^[3] Namun *hard candy-based* memiliki sifat higroskopis sehingga apabila tidak dikemas secara baik akan meningkatkan kandungan air dalam tablet hisap serta menimbulkan pertumbuhan mikroorganisme. ^[8]

Tablet hisap kompresi (*compressed tablet lozenge*) dapat dibuat dari bahan aktif yang memiliki sifat peka terhadap panas. Metode yang biasa digunakan untuk membuat *compressed tablet lozenge* yaitu metode granulasi. ^[2] Tablet yang dihasilkan dengan metode kompresi memiliki kadar air yang rendah dan waktu simpan yang lama. ^[10] Sedangkan dalam pembuatan *soft lozenge* ini basis yang digunakan biasanya merupakan campuran berbagai polietilen glikol (PEG), akasia atau bahan semacam itu. *Pastille* merupakan salah satu bentuk tablet hisap lunak. ^[2]

Metode Pembuatan Tablet Hisap

Metode yang dapat digunakan untuk membuat sediaan tablet hisap yaitu metode kempa langsung, granulasi basah, *heat and congealing*, serta *melting and moulding*. Pada metode kempa langsung bahan dicampur kemudian langsung dikompresi. Metode ini sangat sesuai digunakan pada zat yang memiliki sifat higroskopis dan peka terhadap panas, karena tidak ada proses pembasahan dan pengeringan sehingga akan meningkatkan stabilitas dari zat aktif itu sendiri. ^[11,12]

Pada metode granulasi basah, kandungan gula dihaluskan terlebih dahulu hingga menjadi serbuk halus (ukuran *mesh* 40 - 80). Kemudian zat aktif ditambahkan pada saat pencampuran. Campuran digranulasi menggunakan gula atau sirup jagung kemudian diayak dengan *mesh* ukuran 4 - 8. Kemudian granul basah dikeringkan dan diayak dengan *mesh* ukuran 10 - 30, setelah itu ditambahkan zat pengaroma dan lubrikan sebelum dikompresi. ^[3]

Pada pembuatan tablet kompresi yang mengandung zat aktif yang bersifat sensitif terhadap kelembapan penggunaan metode granulasi kering lebih disarankan dibanding granulasi basah, karena pada metode granulasi basah penggunaan larutan pengikat tidak disarankan. ^[13]

Pada metode *heat* dan *congealing* gula dilarutkan dalam air untuk membuat basis sirup kemudian dipanaskan dengan suhu 105-110°C di atas piring panas sampai menjadi kental. Setelah 30 menit, obat dan excipien lainnya (kecuali *plasticizer*) dicampurkan ke dalam wadah yang sesuai. Selanjutnya dipanaskan selama 45 menit kemudian *plasticizer* ditambahkan. Tuangkan campuran ke dalam cetakan yang telah didinginkan dan dilubrikasi lalu disimpan selama 10 - 15 menit. Permen dikeluarkan dari cetakan dan disimpan untuk dikeringkan. Apabila *plasticizer* tidak digunakan maka prosedur terkait *plasticizer* dihilangkan. ^[14,15] Matriks permen dapat mengurangi laju perpindahan kelembapan sehingga akan melindungi senyawa zat yang bersifat higroskopis. ^[10]

Teknik *melting* and *mold* digunakan dalam pembuatan *soft lozenge*. Pada teknik ini polietilen glikol (PEG) dilelehkan terlebih dahulu pada *water bath* kemudian campuran dengan excipien lain hingga homogen. Kemudian campuran dimasukkan ke dalam cetakan berbahan *stainless steel*. ^[16] Tablet hisap berbahan dasar PEG memiliki kecenderungan bersifat higroskopis dan dapat melunak jika terkena suhu tinggi. ^[2]

Metodologi

Metode yang digunakan pada penulisan *review* ini menggunakan studi literatur yang diambil dari situs pencarian jurnal online seperti PubChem dan Google Scholar dengan kriteria inklusi jurnal yaitu Jurnal Internasional dengan rentang tahun 2010 - 2020 serta eksklusi berupa jurnal – jurnal yang tidak berkaitan dengan tema. Pencarian literatur dilakukan dengan beberapa kata kunci seperti "*lozenge formulation*", "*lozenge evaluation*", "*tablet and moisture*", "*aerosil for hygroscopic*", "*maltodextrin for hygroscopic*" dan "*mannitol for hygroscopic*". Sehingga diperoleh sebanyak 21 artikel utama dan 36 artikel pendukung.

Hasil

Zat aktif yang bersifat higroskopis dapat diformulasikan menjadi tablet hisap dengan berbagai tipe, menggunakan metode yang beragam seperti ditunjukkan pada Tabel 1.

Farmakope Eropa mendeskripsikan flukonazol sebagai serbuk higroskopis. ^[24] Flukonazol merupakan bubuk kristal higroskopis yang larut bebas dalam metanol dan sedikit larut dalam air. ^[25] Tablet hisap flukonazol bertujuan untuk pengobatan *oral thrush*. ^[17]

ILO mendeskripsikan nikotin sebagai cairan berminyak tanpa warna yang bersifat higroskopis. ^[26] Nikotin merupakan alkaloid alami. Nikotin bersifat basa, tidak berwarna serta mudah menguap ($pK_a = 8,5$). Saat terpapar udara nikotin akan berubah warna menjadi coklat dan berbau tembakau. ^[27] Tablet hisap yang mengandung nikotin dibuat dengan tujuan sebagai *nicotine replacement therapy* (NRT) agar nikotin dapat berada dalam pembuluh darah tanpa perlu merokok. NRT dapat membantu menghentikan kebiasaan merokok. ^[28]

Tabel 1. Formulasi Tablet Hisap Mengandung Zat Aktif Bersifat Higroskopis

No	Judul	Zat Aktif Higroskopis	Metode Pembuatan	Basis	Permasalahan	Solusi	Ref
1.	<i>Formulation and Evaluation of Lozenges Tablet of Fluconazole</i>	Flukonazol	Metode granulasi basah	Sukrosa	Bertujuan untuk pelepasan obat yang ingin diperlambat	Penambahan <i>Hydroxy Propyl Methyl Cellulose</i> (HPMC) E-15, akasia	[17]
2.	<i>Development And In-Vitro Evaluation of Nicotine Hard Candy Lozenges For Smoking Cessation.</i>	Nikotin	Metode <i>heat dan congealing</i>	Sukrosa	Pelarutan obat yang terlalu cepat	Penambahan <i>Hydroxypropyl Cellulose</i> (HPC)	[18]
3.	<i>Development and in -vitro evaluation of nicotine troches for smoking cessation</i>		Metode granulasi basah	Basis bebas gula dan kyron T 114	<i>Burning after taste</i> dan bau menyengat	Penggunaan basis bebas gula dan kyron T114 (1:4) dan (1:6), serta penambahan aspartam	[19]
4.	<i>Formulation of Clotrimazole as Lozenge Tablet For Improved Delivery to Oral Thrush</i>	Klotrimazol	Metode <i>heat dan congealing</i>	Sukrosa	Pelarutan obat yang terlalu cepat	Penggunaan hidrokoloid akasia dan tragakan serta penambahan polimer metil selulosa dan <i>guar gum</i>	[20]
5.	<i>Clotrimazole Soft Lozenges Fabricated with Melting and Mold Technique</i>		Metode <i>melting dan mold</i>	PEG 1500: gliserin (9:1)	Pembuatan tablet hisap menggunakan cetakan berbahan <i>stainless steel</i>	Penambahan talk pada formula	[16]
6.	<i>Formulation and Characterization of Paracetamol, Diclofenac Sodium and Domperidone Lozenges</i>	Natrium diklofenak	Metode <i>heat dan congealing</i>	Sukrosa	Profil pelepasan obat terbaik	Penambahan metil selulosa	[21]
7.	<i>Formulation and Evaluation of Ascorbic Acid Lozenges for the treatment of Oral Ulcer</i>	Asam askorbat	Metode fusi	<i>Sugar</i>	<i>Melting dan sticking</i>	Penambahan xanthan gum	[22]
8.	<i>Development and Evaluation of Novel Lozenges Containing Marshmallow Root Extract</i>	Ekstrak akar <i>marshmallow</i>	Metode kempa langsung	Sukrosa	Profil pelepasan obat terbaik	Mencampurkan terlebih dahulu PEG 6000 dengan zat aktif	[23]

Klotrimazol dapat dihidrolisis dalam media asam serta tidak memiliki sifat fotosensitif tetapi sedikit higroskopis. Klotrimazol merupakan zat berwarna putih hingga kuning pucat, berbentuk kristal, bersifat basa lemah. ^[29] Klotrimazol merupakan obat antijamur yang biasa digunakan untuk mengobati *oral candidiasis*. ^[30]

Natrium diklofenak merupakan bubuk kristal berwarna kuning-putih agak krem yang bersifat sedikit higroskopis. ^[31] Natrium diklofenak memiliki sifat mudah larut dalam metanol, sedikit larut dalam air. Natrium diklofenak biasanya digunakan untuk mengobati nyeri dan inflamasi. ^[32] Kombinasi parasetamol, natrium diklofenak serta domperidon berfungsi sebagai obat demam, nyeri dan mual. ^[21]

Asam askorbat merupakan salah satu zat yang higroskopis. ^[33] Kandungan lembab dan suhu mempunyai efek yang signifikan pada stabilitas kimia dan warna dari asam askorbat. ^[34] Tablet hisap asam askorbat dirancang untuk pengobatan *oral ulcer* yang efektif. Sedangkan, ekstrak kering *marshmallow* berwarna coklat dan merupakan serbuk higroskopis yang diperoleh dari cairan ekstrak akar *marshmallow* yang dikeringkan. ^[35] Tablet hisap ekstrak akar *marshmallow* dibuat untuk pengobatan iritasi mukosa orofaring dan batuk kering.

Pembahasan

Tablet hisap flukonazol dibuat untuk pasien *oral thrush* yang memiliki masalah dalam menelan tablet. Formulasi tablet hisap flukonazol dibuat dengan dengan metode granulasi basah menggunakan berbagai polimer seperti akasia, pati jagung, HPMC E-15 dengan konsentrasi yang bervariasi. Bertujuan agar formulasi tablet hisap dapat melarut secara lambat untuk pengobatan *oral thrush*. Hal ini sangat penting, karena kecepatan melarut dari tablet hisap berkaitan dengan kecepatan absorpsi obat masuk ke dalam tubuh. Obat dikhawatirkan hilang karena tertelan apabila tablet hisap larut terlalu cepat. Pada formula yang menggunakan akasia sebesar 6% dapat melepaskan obat sebesar 97% selama 30 menit. ^[17]

Pada formulasi *hard candy* nikotin juga digunakan HPMC yaitu HPMC 100Cps. Formula *hard candy* nikotin digunakan variasi konsentrasi *polyvinylpyrrolidone* (PVP) K90, HPMC 100Cps serta HPC. Hasil menunjukkan penggunaan PVP K90 serta HPMC 100Cps (1%; 1,5%) dalam konsentrasi kecil menunjukkan pelepasan obat sebesar 100% selama 5 menit. Sedangkan pada konsentrasi tinggi PVP K90 serta HPMC 100Cps (>2%) membuat campuran menjadi terlalu kental dan tidak dapat dikeringkan. ^[18] Formula mengandung HPC sebesar 4% dapat melepaskan obat selama 30 menit ^[36] dengan pelepasan obat sebesar 100%. ^[18] HPC telah dilaporkan sebelumnya bahwa penggunaannya dalam proses kristalisasi naproxen, menyebabkan partikel-partikel tersebut mempunyai laju disolusi yang lebih lambat dibanding dengan yang tidak menggunakan HPC. ^[37]

Penambahan gum bersifat hidrofilik seperti akasia ^[17] dan polimer mukoadhesif hidrofilik seperti HPMC ^[38] dapat mendukung pelepasan obat selama 30 menit. Formulasi yang menghasilkan disolusi tablet hisap yang terlalu cepat perlu diatur agar dapat larut lebih lambat. ^[17]

Selain tablet hisap flukonazol, tablet hisap klotrimazol juga bertujuan untuk pengobatan *oral thrush*. Klotrimazol biasanya dibentuk menjadi *hard candy* menggunakan basis yang manis. Hal ini bertujuan untuk penggunaan dosis berulang kali dalam pengobatan *oral thrush* pada anak karena *oral thrush* merupakan penyakit kronis. Formulasi *hard candy* klotrimazol tanpa penggunaan hidrokoloid dapat melepaskan 97,31% obat dalam 7 menit. Pada formulasi *hard candy* yang menggunakan hidrokoloid akasia dan tragakan yang dikombinasikan dengan polimer *guar gum* & metil selulosa dapat memperpanjang waktu retensi oral tablet hisap dalam kondisi pH saliva yang disimulasikan selama 30 menit. ^[20]

Penambahan metil selulosa sebesar 5% digunakan juga dalam pembuatan tablet hisap kombinasi parasetamol, natrium diklofenak, serta domperidon. Penambahan metil selulosa ini dapat mendukung pelepasan obat parasetamol, natrium diklofenak, serta domperidon berturut-turut sebesar 93,2%, 98,5%, 96,67% selama 15 menit. ^[21] Metil selulosa merupakan polimer hidrofilik yang dapat mendukung pelepasan obat yang cepat namun ketika konsentrasinya melewati batas optimal maka akan menghambat pelepasan obat. ^[39] Penggunaan metil selulosa dapat meningkatkan kekerasan tablet. Hal ini didukung dengan peran metil selulosa sebagai zat pengental, semakin tinggi konsentrasi metil selulosa maka pelepasan obat dari formulasi akan menurun secara linier. ^[21] Peningkatan konsentrasi metil selulosa akan menjadikan sebuah formulasi menjadi *extended release formulation*. ^[40]

Selain berbentuk *hard candy*, klotrimazol juga dapat dibuat dalam bentuk *soft lozenge*. Teknik *mould* dalam pembuatan *soft lozenge* ini dapat meningkatkan kelarutan klotrimazol. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Vidyadhara *et al* dimana tablet hisap yang dibuat dengan teknik *melt* dan *mold* melepaskan obat lebih cepat dari formulasi tablet hisap lainnya. ^[41] Namun penggunaan metode ini menghasilkan campuran yang lengket pada cetakan sehingga penambahan kadar talk dalam formula diperlukan. ^[16] Pada sediaan tablet permukaan yang lengket juga bisa disebabkan oleh kadar air yang tinggi. Selain itu, kelembapan yang ada dalam granul dapat mempengaruhi kekuatan lontaran tablet karena sifat pelumasnya. ^[42]

Pada formulasi tablet hisap asam askorbat ini juga memiliki permasalahan yang sama dengan *soft lozenge* klotrimazol yaitu lengket, tidak stabil, serta melelehnya tablet hisap. Hal ini disebabkan oleh penggunaan *guar gum*, tragakan, akasia yang dicampur dengan madu sebagai pemanis dalam formulasi ini. Jika *hard candy* klotrimazol menggunakan talk untuk menghindari lengketnya campuran, pada formulasi tablet hisap asam askorbat dengan penambahan xanthan gum sebesar 5% yang memiliki sifat *thickening* dapat menstabilkan formulasi. ^[22] Pada tablet biasa permukaan yang lengket juga bisa disebabkan oleh kadar air yang tinggi. ^[42]

Pada pembuatan tablet hisap ini juga digunakan glukosa dan asam sitrat. [22] Sedangkan, pada studi sebelumnya dijelaskan bahwa penambahan gula dengan berat molekul rendah (glukosa, fruktosa) dan asam organik (asam sitrat, malat, dan tartrat) merupakan tantangan tersendiri pada pembuatan serbuk menggunakan teknologi *spray drying*.

Higroskopisitas tinggi, termoelastisitas dari zat-zat dengan berat molekul rendah ini menyebabkan permukaan yang lengket. [43] Pada studi sebelumnya, serbuk *Piper betle.L* dengan kandungan xanthan gum yang lebih besar memiliki penyerapan kelembapan yang lebih lambat. [44] Oleh karena itu xanthan gum merupakan pilihan yang tepat untuk dijadikan sebagai agen penstabil dalam formulasi tablet hisap yang mengandung asam askorbat. [22]

Pada formulasi *soft lozenge* klotrimazol, kekerasan tablet hisap meningkat karena jumlah PEG 1500, xanthan gum atau xylitol meningkat. Peningkatan waktu disintegrasi dapat juga disebabkan oleh peningkatan jumlah talk dalam formula menjadi sebesar 15% namun kekerasan tablet tidak terpengaruh oleh penambahan talk. [16]

Pada formulasi ekstrak *marshmallow* juga menggunakan PEG namun yang memiliki berat molekul yang lebih tinggi. Berbeda dengan penambahan PEG 1500, pencampuran PEG 6000 terlebih dahulu dengan ekstrak bertujuan agar memberikan hasil peningkatan laju disolusi karena pencampuran ini memastikan hidrofilitas yang lebih baik pada ekstrak. [23]

Formula tablet hisap ekstrak *marshmallow* yang mencampurkan PEG 6000 terlebih dahulu menunjukkan pelepasan obat paling baik dibanding formula lainnya yaitu sebesar 80% dalam 30 menit. Jika dibandingkan dengan formula yang ditambahkan xanthan gum dan PEG 6000 namun tidak dilakukan pencampuran terlebih dahulu dengan ekstrak, hanya melepaskan obat sebesar 40% dalam 30 menit. [23] Xanthan gum dapat mendukung pelepasan obat selama 30 menit, hal ini mungkin disebabkan oleh peningkatan viskositas permen oleh xanthan gum. [22]

Pada formulasi tablet hisap nikotin biasanya dibuat dalam bentuk *troches* (*compressed tablet lozenges*), menggunakan basis bebas gula karena ditujukan untuk pasien diabetes yang merokok. Namun rasa *burning after tastes* dan bau menyengat dari nikotin tidak dapat tertutupi hanya dengan penggunaan basis bebas gula saja, sehingga ditambahkan kyon T114 sebagai *taste masking agent*. Pada *troches* nikotin berbasis bebas gula, aspartam juga ditambahkan untuk menekan rasa yang pahit dari nikotin. [19]

Sebelumnya telah banyak dilakukan penelitian mengenai eksipien yang dapat membantu menangani masalah higroskopis diantaranya yaitu koloid silikon dioksida, maltodekstrin, neusilin dan manitol dimana eksipien ini telah digunakan dalam formulasi tablet hisap.

Aerosil digunakan sebagai *free flowing agent* pada sediaan tablet hisap mengandung kurkumin. [45] Koloid silikon dioksida sebagai pembawa memberikan sifat alir dan sifat kompaksi yang baik pada ekstrak kering *Valeriana officinalis*. Pada ekstrak *Valeriana officinalis*, koloid silikon dioksida dengan perbandingan pembawa: residu solid (1:1) didispersikan pada cairan ekstrak hingga homogen. Kemudian dikeringkan dengan oven pada suhu 50°C sampai bobot ekstrak campuran konstan. Penggunaan silika dioksida dapat mengubah higroskopisitas ekstrak *V. officinalis* dari sangat higroskopis jika tanpa zat pembawa, menjadi higroskopis sedang. [46] Pencampuran Aerosil®200 dengan ranitidin hidroklorida (1:1) juga dapat menyerap kelembapan dalam jumlah maksimum, pada suhu 25°C dan kelembapan relatif 75%. [47] Silikat dapat bekerja sebagai media adsorpsi untuk cairan. Ukuran partikel Aerosil®200 sangat rendah dan adsorpsi lipid dan surfaktan ke dalam pori-pori tampaknya rendah. Adanya cairan di permukaan silika daripada di dalam pori-pori dapat menimbulkan kemungkinan cairan tersebut terperas dan dapat mengurangi *tabletability*. [48]

Sedangkan maltodekstrin merupakan *drying agent* yang dapat meningkatkan jumlah serbuk serta menurunkan air bebas selama pengeringan, sehingga akan menghasilkan serbuk yang memiliki kadar air bebas lebih rendah daripada serbuk yang tidak memakai maltodekstrin. [49,50,51] Penambahan maltodekstrin sebesar 35,82% w/v dan silika dioksida sebesar 0,72% b/b pada pembuatan *Instant Date Palm Powder* dengan menggunakan metode *spray drying* dapat menurunkan kandungan lembab serta higroskopisitas. [52] Wang *et al* menggunakan maltodekstrin dengan perbandingan 0,8: 1 (maltodekstrin:ekstrak) untuk menurunkan higroskopisitas *soy protein hydrolysates* menjadi 18,2 g/100 g menggunakan metode *spray drying* dengan suhu *inlet* 180°C. [53]

Pada pembuatan tablet hisap mengandung ekstrak marshmallow digunakan manitol sebagai salah satu basis bebas gula dalam formulasinya. [23] Manitol menunjukkan nilai higroskopisitas yang paling rendah serta sering digunakan sebagai pengikat maupun pengisi. Manitol juga dapat digunakan untuk obat yang memiliki sifat sensitif terhadap kelembapan. [54] Pencampuran manitol dengan *divalproex sodium* yang bersifat sangat higroskopis dengan perbandingan 1: 1 menggunakan metode *spray drying* dengan suhu inlet sebesar 100°C menghasilkan serbuk yang mempunyai sifat alir yang baik. [55] Sedangkan pencampuran ranitidin dan manitol sebagai pengisi dengan perbandingan 1: 1 menunjukkan penyerapan kelembapan dengan jumlah sedang pada suhu 25°C serta kelembapan relatif 75%. [47]

Evaluasi Tablet Hisap

Pengujian evaluasi tablet hisap dilakukan secara fisika dan kimia, diantaranya yaitu:

- Organoleptik
Tablet hisap yang telah diformulasi diamati bau, warna serta bentuknya.

- **Uji Ketebalan dan Diameter**
Sejumlah tablet hisap, ketebalan dan diameternya diukur menggunakan Vernier calipers. ^[17]
- **Uji Keseragaman Bobot**
Sebanyak 20 tablet hisap ditimbang masing-masing, dihitung berat rata - ratanya kemudian dibandingkan berat masing-masing tablet dengan rata - rata tablet. ^[14]
Pengujian ini memenuhi syarat jika tidak lebih dari dua tablet menyimpang dari berat rata-rata. ^[17]
- **Uji Kekerasan**
Sebanyak 10 tablet diukur kekerasannya dengan alat *hardness tester* yang akan mengukur berat yang diperlukan untuk memecahkan tablet hisap. ^[17]
- **Uji Friabilitas**
Sejumlah 20 tablet ditimbang dan ditempatkan pada alat friabilitor. Kemudian alat diatur dengan kecepatan rotasi 25 rpm selama 4 menit. Setelah pengujian, tablet ditimbang kembali dan persentase friabilitas dihitung. Syarat friabilitas yaitu < 1%. ^[3]
- **Uji Waktu Larut dalam Mulut**
Pengujian dilakukan menggunakan disintegrator. Tablet hisap diletakkan pada setiap tabung yang tersedia pada alat kemudian waktu yang digunakan tablet hisap untuk melarut sempurna pada larutan dapar fosfat pH 6,8 pada suhu 37°C dicatat. ^[8] Interval waktu hancur tablet hisap adalah 5- 30 menit. ^[56]
- **Interaksi Obat dan Eksiipien**
Pengujian ini dilakukan dengan menggunakan instrumen FTIR, dimana sampel akan dipindai dalam kisaran 400- 4000 cm⁻¹. Detektor dibersihkan dengan hati-hati dengan gas helium kering yang bersih untuk meningkatkan level sinyal dan mengurangi kelembapan. ^[14]
- **Kandungan Lembab**
Sampel ditimbang dan dihancurkan dalam mortar. Sebanyak satu gram sampel ditimbang dan ditempatkan di desikator selama 24 jam. Setelah 24 jam sampel ditimbang, kadar lembab ditentukan dengan mengabstraksikan berat akhir dari berat awal tablet hisap. ^[57]
- **Uji Disolusi**
Pengujian ini dilakukan menggunakan alat uji disolusi tipe dayung dengan kecepatan 100 rpm menggunakan dapar fosfat pH 6,8. Sebanyak 6 tablet dimasukkan ke dalam setiap labu alat disolusi kemudian larutan diambil sebanyak 5 ml setiap interval waktu selama 60 menit dan diganti dengan dapar yang baru sejumlah volume yang diambil. Kemudian larutan dianalisis menggunakan spektrofotometer UV. ^[14]

- **Uji Kandungan Obat**
Sebanyak 10 tablet ditimbang masing-masing dan digerus menggunakan mortar. Kandungan obat dalam tablet diekstraksi menggunakan pelarut kemudian diukur secara spektrofotometri. ^[14]
- **Uji Stabilitas**
Pengujian stabilitas sediaan tablet hisap dilakukan dengan kondisi ^[9]:
 - Suhu sebesar 60°C selama 1-2 bulan.
 - Suhu sebesar 45°C selama 3-6 bulan.
 - Suhu sebesar 37°C selama 9-12 bulan.
 - Suhu sebesar 25°C dan 40°C selama 36-60 bulan.
 Pengujian stabilitas sediaan tablet hisap dalam kemasannya dilakukan dengan kondisi ^[9]:
 - Suhu sebesar 25°C pada RH 80% selama 6-12 bulan.
 - Suhu sebesar 37°C pada RH 80% selama 3 bulan.
 - Suhu sebesar 25°C pada RH 70% selama 6-12 bulan.

Aplikasi Tablet Hisap

Sediaan tablet hisap yang mengandung zat aktif bersifat higroskopis telah banyak diproduksi oleh industri farmasi untuk menghantarkan berbagai macam obat ke dalam tubuh seperti ditunjukkan pada **Tabel 2**.

Tabel 2. Sediaan Tablet Hisap Mengandung Zat Aktif Higroskopis di Pasaran

No.	Nama Produk	Komponen Aktif	Indikasi	Produsen
1.	Xon-Ce	Asam askorbat	Menambah asupan vitamin C	PT. Kalbe Farma
2.	Vitacimin	Asam askorbat	Menambah asupan vitamin C	PT. Takeda Indonesia
3.	Nicotinell	Nikotin	Membantu menghentikan kebiasaan merokok	Glaxosmithkline
4.	Cucuma Plus Go Talz!	A, B1, B2, B6, B12, C dan D; Omega 3; kalsium pantotenat; ekstrak temulawak	Memenuhi kebutuhan vitamin, memperbaiki nafsu makan serta memulihkan kondisi tubuh anak setelah sakit	Soho Industri Farmasi
5.	Dr. Herbies	<i>Coltsfoot</i> alami, ekstrak akar <i>marshmallow</i> , mentol, minyak atsiri mint dan <i>eucalyptus</i>	Mengobati tenggorokan yang kering serta meringankan suara serak	Hasco-lek
6.	Nicorette Mini Lozenges	<i>Nicotine</i> polacrilex	Membantu menghentikan kebiasaan merokok	Glaxosmithkline

Kesimpulan

Zat aktif bersifat higroskopis dapat diformulasikan menjadi berbagai tipe tablet hisap yang dibuat menggunakan berbagai metode pembuatan. Pemilihan eksipien serta polimer yang tepat dapat membantu menghasilkan tablet hisap yang memenuhi parameter-parameter yang telah ditetapkan serta membantu menangani masalah-masalah yang disebabkan oleh kelembapan. Eksipien tersebut diantaranya adalah HPC, xanthan gum, talk, HPMC E-15, akasia, metil selulosa, kyron T114 dan PEG 6000. Selain itu dapat dipertimbangkan penggunaan koloid silikon dioksida, maltodekstrin, serta manitol dalam formulasi tablet hisap dimana eksipien ini dapat digunakan untuk menangani masalah higroskopis suatu bahan.

Daftar Pustaka

1. K Viswanathan P, Muralidaran Y, Ragavan G. Challenges In Oral Drug Delivery: A Nano-Based Strategy To Overcome. In: Nanostructures for Oral Medicine. Elsevier Inc.; 2017:173-201. doi:10.1016/B978-0-323-47720-8.00008-0.
2. Renuka P, Yamsani MR. Lozenges Formulation and Evaluation. *Int J Adv Pharm Res.* 2014;5(5):290-298.
3. Rathod M, Poharkar S, Pandhre Y. Medicated Lozenges As an Easy To Use Dosage Form. *World J Pharm Res.* 2014;7(16):305-322. doi:10.20959/wjpr201816-13148.
4. Ravikiran A, Maruthapillai A, P K, Chappa P. Hygroscopicity categorization of pharmaceutical solids by gravimetric sorption analysis: A systematic approach. *Asian J Pharm.* 2016;10(4):279-286.
5. Tewari D, Lewis R, Kinsey B, Dürig T. Evaluation of Moisture Sorption Methods for Aqueous Moisture Barrier Coatings. 2011;2:1-9.
6. Chowhan ZT, Palagyi L. Hardness Increase Induced by Partial Moisture Loss in Compressed Tablets and Its Effect On In Vitro Dissolution. *J Pharm Sci.* 1978;67(10):1385-1389.
7. Bry-Air. Moisture and Humidity Control Solution in Pharmaceutical Industry | Bry-Air [diunduh 01 Juni 2020]. Tersedia di: <https://www.bryair.com/industries-applications/applications-of-dehumidifiers-and-dryers/production-and-processing/pharmaceutical-industry/general-pharmaceutical/>.
8. Choursiya S, Andheriya D. Review on Lozenges. *J Drug Deliv Ther.* 2019;8(6-A SE-Review). <http://jddtonline.info/index.php/jddt/article/view/2300>.
9. Subash Chandran M., Prasobh G., Aparna P, Arun T., Ninan S, Saranya S. An Overview On Medicated Chewable Lozenge. *Int J Res Pharm Nano Sci.* 2019;8(2):83-89.
10. Taylor P, Ergun R, Lietha R, Hartel RW. Moisture and Shelf Life in Sugar Confections Moisture and Shelf Life in Sugar. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2010;50(2):162-192. doi:10.1080/10408390802248833.
11. Naveed S, Dilshad H, Qamar F. Manufacturing of new formulation of Pyridoxine HCL by direct compression method. *J Sci Innov Res.* 2014;3(4):450-453.
12. Iqbal MK, Hamdard J, Nagar H, Delhi N. Recent Advances In Direct Compression Technique For Pharmaceutical Tablet Formulation. *Int J Pharm Res Dev.* 2014;6(1):49-57.

13. Omar C, Dhenge R, Osborne J, et al. Roller compaction: Effect of morphology and amorphous content of lactose powder on product quality. *Int J Pharm.* 2015;496. doi:10.1016/j.ijpharm.2015.06.032.
14. Modyala D, Aparna C, Srinivas P. Formulation, Evaluation and Characterization of Itraconazole Lozenges. *IOSR J Pharm Biol Sci.* 2014;9(3):86-94. doi:10.9790/3008-09318694.
15. Malviya VR, Pande SD, Road CKN. Preparation and Evaluation of Zolmitriptan Hydrochloride Lozenge. *J Pharma Res.* 2019;8(8):624-629.
16. Phaechamud T, Tuntarawongsa S. Clotrimazole soft lozenges fabricated with melting and mold technique. *Res J Pharm Biol Chem Sci.* 2010;1(4):579-586.
17. Bharkad VB, Kada VS, Shinde SG, Jadhav SB, Zameeruddin M, Shendarkar GR. Formulation and Evaluation of Lozenges Tablet of Fluconazole. *Indo Am J Pharm Res.* 2015;5(01). www.iajpr.com.
18. Renuka P, Shayeda, Yamsani MR. Development And In-Vitro Evaluation of Nicotine Hard Candy Lozenges For Smoking Cessation. *Int J Pharm Pharm Sci.* 2014;6(2):626-629.
19. Pothu R, Shayeda, Yamsani MR. Development and in-vitro evaluation of nicotine troches for smoking cessation. *Asian J Pharm Clin Res.* 2014;7(2):68-75.
20. Shivappa N N, Rao K P, Zakauallah S. Formulation of Clotrimazole as Lozenge Tablet For Improved Delivery to Oral Thrush. *J Pharm Biomed Sciences.* 2011;12(17):10-13.
21. Fathima SR, Viswanath V, Rajaram C, Surekha M. Formulation and Characterization of Paracetamol, Diclofenac Sodium and Domperidone Lozenges. *Int J Allied Med Sci Clin Res (IJAMSCR).* 2018;6(3):698-712.
22. Bhandarkar A, Alexander A, Bhatt A, et al. Formulation and Evaluation of Ascorbic acid Lozenges for the treatment of Oral Ulcer. *Res J Pharm Technol.* 2018;11(4):1307. doi:10.5958/0974-360X.2018.00243.3.
23. Benbassat N, Kostova B, Nikolova I, Rachev D. Development and Evaluation of Novel Lozenges Containing Marshmallow Root Extract. *Pak J Pharm Sci.* 2013;26(6):1103-1107.
24. Council of Europe. Monographie Officielle du Fluconazole. In: *Pharmacopée Européenne*. 5th ed. ; 2007:4859–4861.
25. Dash AK, Elmquist WF. *Analytical Profile of Drug Substances and Excipients*. Academic Press; 2011.
26. ILO. ICSC 0519 - NICOTINE [diunduh 01 Juni 2020]. Tersedia dari: https://www.ilo.org/dyn/icsc/showcard.display?p_version=2&p_card_id=0519. Published 1997.
27. Malhotra R, Kapoor A, Grover V, Kaushal S. Nicotine and periodontal tissues. *J Indian Soc Periodontol.* 2010;14(1):72. doi:10.4103/0972-124x.65442.
28. Aslani A, Rafiei S. Design, formulation and evaluation of nicotine chewing gum. *Adv Biomed Res.* 2012;1(1):57. doi:10.4103/2277-9175.100175.
29. Bayer. Product Monograph: Canesoral® combi [diunduh 1 Juni 2020]. Tersedia dari: https://www.canesten.co.nz/static/files/datasheet/Data_Sheet_Canesten_Clotrimazole_ALL.pdf. Published 2019.
30. Jagat Reddy R, Jeelani S, Duraiselvi P, Kandasamy M, Kumar Gs, Pandian RaV. Assessment of effectiveness of fluconazole and clotrimazole in treating oral candidiasis patients: A comparative study. *J Int Soc Prev Community Dent.* 2017;7(2):94. doi:10.4103/jispcd.JISPCD_34_17.

- 31.FDA. Label. Canada; 2012 [diunduh 01 Juni 2020]. Tersedia dari: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/020037s031lbl.pdf.
- 32.Akhtar MS, Devi P. Development and characterization of bilayer tablets of Paracetamol and Diclofenac sodium. *Int J Pharm Res Dev*. 2011;3(10):83-87.
- 33.Hiatt AN, Ferruzzi MG, Taylor LS, Mauer LJ. Deliquescence Behavior and Chemical Stability of Vitamin C Forms (Ascorbic Acid, Sodium Ascorbate, and Calcium Ascorbate) and Blends. *Int J Food Prop*. 2011;14(6):1330-1348. doi:10.1080/10942911003650338.
- 34.Thapa P, Lee AR, Choi DH, Jeong SH. Effects of moisture content and compression pressure of various deforming granules on the physical properties of tablets. *Powder Technol*. 2017;310(March):92-102. doi:10.1016/j.powtec.2017.01.021.
35. Marshmallow Dry Extract by EPO S.r.l. - Food, Beverage & Nutrition [diakses 01 Juni 2020]. Tersedia dari: <https://www.ulprospector.com/en/eu/Food/Detail/4348/123844/Marshmallow-Dry-Extract>.
- 36.Pothu R, Aparna A, Rao YM. Development and In-Vitro Evaluation of Chlorhexidine and Flurbiprofen Hard Candy Lozenges. *Int J Pharm Sci Res*. 2015;6(8):3380-3390. doi:10.13040/IJPSR.0975-8232.6(8).3380-90.
- 37.Maghsoodi M, Esmaeilzadeh S. Drug release studies of naproxen agglomerates produced by the antisolvent approach in the presence of hydroxypropyl cellulose. *Iran J Pharm Sci*. 2011;7(4):221-229.
- 38.Factor I. Formulation Development and Evaluation of Antiemetic Lozenges of Ondansetron Hydrochloride. *Int J Pharm Res Bio-Science*. 2014;3(3):365-372.
- 39.Kini R, Rathnanand M, Kamath D. Investigating the suitability of Isomalt and liquid glucose as sugar substitute in the formulation of Salbutamol sulfate hard candy lozenges. *J Chem Pharm Res*. 2011;3(4):69-75.
- 40.Pattanayak D, Das S. Formulation Development and Optimization of Medicated Lozenges For Pediatric Use. *Int J Pharm Sci Res*. 2012;3(01):138-140.
- 41.Vidyadhara S, Sasidhar RLC, Deepti B, Wilwin E. Formulation and Evaluation of Amoxicillin Trihydrate Lozenges. 2015.
- 42.Wade JB, Martin GP, Long DF. A methodological approach for determining the effect of moisture content on the compaction properties of powders: Granular hydroxyapatite. *Powder Technol*. 2013;246:511-519. doi:10.1016/j.powtec.2013.06.017.
- 43.Muzaffar K, Nayik GA, Kumar P. Nutrition & Food Sciences Stickiness Problem Associated with Spray Drying of Sugar and Acid Rich Foods: *Nutr Food Sci*. 2015;S12:003:11-13. doi:10.4172/2155-9600.1000S12003.
- 44.Lim XK, Tee LH, Yusof YA, Chong CH. Effects of Xanthan gum Concentration on Spray Drying of Piper betle L. Leaves Extract. *EURECA*. 2013:53-54. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs134/en/>.
- 45.Pandey S, Pundir S, Nagar P. Formulation development and evaluation of sucrose-free lozenges of curcumin. *Int J Pharm Phytopharm Res*. 2015;5(1):46-55.
- 46.Gallo L, Ramírez-Rigo MV, Piña J, Palma S, Allemandi D, Bucalá V. Valeriana officinalis dry plant extract for direct compression: Preparation and characterization. *Sci Pharm*. 2012;80(4):1013-1026. doi:10.3797/scipharm.1206-05.

47. Islam SMA, Hossain MA, Kabir ANMH, Kabir S, Hossain MK. Study of moisture absorption by ranitidine hydrochloride: Effect of % RH, excipients, dosage forms and packing materials. *Dhaka Univ J Pharm Sci.* 2008;7(1):59-65. doi:10.3329/dujps.v7i1.1219.
48. Gumaste SG, Pawlak SA, Dalrymple DM, Nider CJ, Trombetta LD, Serajuddin ATM. Development of solid SEDDS, IV: Effect of adsorbed lipid and surfactant on tableting properties and surface structures of different silicates. *Pharm Res.* 2013;30(12):3170-3185. doi:10.1007/s11095-013-1114-4.
49. Caliskan G, Dirim SN. The effect of different drying processes and the amounts of maltodextrin addition on the powder properties of sumac extract powders. *Powder Technol.* 2016;287:308-314. doi:10.1016/j.powtec.2015.10.019.
50. Anwar E, Erianto H, Putri KSS. Preparation of powder from brown seaweed (*Sargassum Plagyophyllum*) by freeze-drying with maltodextrin as a stabilizer. *Int J Appl Pharm.* 2018;10(Special Issue 1):348-353. doi:10.22159/ijap.2018.v10s1.77.
51. Narayanan M, Shanmugam S, Suresh PM. Physical properties of microencapsulated anthocyanin obtained by spray drying of Red Amaranthus extract with maltodextrin. *Malays J Nutr.* 2018;24(1):139-147.
52. Nortuy N, Suthapakti K, Utama-ang N. Effects of Maltodextrin and Silicon Dioxide Added as Anticaking Agents on the Properties of Instant Date Palm (*Phoenix dactylifera* L.) Powder Using Spray Drying. *J Adv Agric Technol.* 2018;5(2):86-92. doi:10.18178/joaat.5.2.86-92.
53. Wang H, Tong X, Yuan Y, et al. Effect of Spray-Drying and Freeze-Drying on the Properties of Soybean Hydrolysates. *J Chem.* 2020;2020:1-8. doi:10.1155/2020/9201457.
54. Yoshinari T, Forbes RT, York P, Kawashima Y. The improved compaction properties of mannitol after a moisture-induced polymorphic transition. *Int J Pharm.* 2003;258(1-2):121-131. doi:10.1016/S0378-5173(03)00157-1.
55. Ghanbarzadeh S, Valizadeh H, Yaqoubi S, Asdagh A, Hamishehkar H. Application of Spray Drying Technique for Flowability enhancement of Divalproex Sodium. *Drug Res (Stuttg).* 2018;68(3):168-173. doi:10.1055/s-0043-117896.
56. Banker SG, Anderson R. *The Theory and Practice of Industrial.* Philadelphia: Lea and Febiger; 1986.
57. Pashikanti S. Formulation and Evaluation of Domperidone Candy Lozenges. *World J Pharm Pharm Sci.* 2017;6(2):1167-1175.

