

Jurnal Farmasi dan Herbal	Vol.6No.1	Edition: Oktober 2023
	<a href="http://ejournal.delihusada.ac.id/index.php/JPFH">http://ejournal.delihusada.ac.id/index.php/JPFH</a>	
Received: 16 Oktober 2023	Revised: 23 Oktober 2023	Accepted: 30 Oktober 2023

## **REVIEW PENGARUH PENGGUNAAN SURFAKTAN PADA KARAKTERISTIK SEDIAAN ORODISPERSIBLE FILM (ODF) OBAT BERKELARUTAN RENDAH DALAM AIR: SIFAT DISINTEGRASI DAN DISOLUSI**

**Nining Nining**

Universitas Muhammadiyah Prof. DR. Hamka

e-mail : [nining@uhamka.ac.id](mailto:nining@uhamka.ac.id)

### **Abstract**

*Orodispersible film (ODF) is a drug delivery gaining widespread acceptance because it disintegrates quickly and can be self-administered. ODF has the advantage of increasing the active pharmaceutical ingredient (API) effectiveness by rapid dissolution in the oral cavity after direct contact with saliva. One of the components of ODF that influences the physical characteristics and dissolution of low-soluble drugs in water is surfactant. This material acts as a wetting or dispersing agent so the film can quickly disintegrate and release API. The method used is searching for international journal data using the Google Scholar. The surfactants reported to have been used in the ODF formulation are L-arginine, poloxamer 407, tween 80, and sodium dodecyl sulfate. In general, surfactant usage significantly affects the disintegration behavior of the film and API release. This behavior is caused by reducing the interfacial tension between phases by surfactants, which causes increased solid surface wetting and helps speed up the film disintegration and API dissolution from the ODF matrix. The conclusion is that surfactant usage with the appropriate type and concentration will help improve the ODF quality, especially in the disintegration properties of the dosage form and API dissolution.*

**Keywords:** oral dissolving film, L-arginine, poloxamer 407, tween 80, sodium dodecyl sulfate

### **1. PENDAHULUAN**

*Orodispersible film (ODF)* atau yang juga dikenal sebagai *oral dissolving film* dan *oral thin film* merupakan salah satu jenis penghantaran obat yang mulai diterima luas karena terdisintegrasi cepat dan dapat diberikan secara mandiri (Nining et al., 2021). Sediaan ini cocok digunakan untuk pasien yang sulit dalam menelan

obat, seperti pediatri dan geriatri, dan membutuhkan efek terapi yang cepat. ODF memiliki keuntungan dalam meningkatkan efektivitas obat dengan pelarutan cepat di rongga mulut setelah kontak langsung dengan air liur berjumlah sedikit dibandingkan dengan tablet yang harus dikonsumsi dengan lebih banyak air. Berbeda dengan sediaan konvensional yang dapat menyebabkan tersedak pada anak

karena bentuk padatan yang lebih besar. Hal tersebut menunjukkan peningkatan keamanan dalam pemberian obat pada anak (Ouda et al., 2020). Keunggulan lainnya adalah tidak melewati eliminasi pra-sistemik di saluran cerna gastrointestinal dan hati, mudah dijangkau, onset kerja lebih cepat, bentuknya tipis dan ringan, lebih fleksibel sehingga dapat mengatasi masalah kenyamanan pasien terutama pada pasien yang mengalami kesulitan dalam menelan bentuk sediaan tablet (Fajria & Nuwarda, 2018).

Komponen utama penyusun ODF adalah polimer pembentuk film dan *plasticizer* (Amalia et al., 2023). Komponen lainnya dalam ODF yang berpengaruh terhadap sifat disintegrasi dan disolusi obat berkelarutan rendah dalam air adalah surfaktan (El-Bary et al., 2019). Bahan ini bertindak sebagai pembasah atau pendispersi sehingga film dapat hancur dan melepaskan zat aktif dengan cepat (Chandramouli et al., 2023). Artikel ini bertujuan untuk meringkas penggunaan berbagai surfaktan dalam formulasi ODF dan mempelajari pengaruhnya terhadap sifat disintegrasi film dan pelepasan obat.

## 2. METODE

Penelusuran publikasi jurnal ilmiah tingkat internasional dilakukan melalui mesin pencari Google Scholar dengan kata kunci berupa "orodispersible film" dan "surfactant". Penelusuran lebih

lanjut dilakukan secara manual dari daftar pustaka yang relevan dengan kriteria inklusi berupa waktu terbit antara 2013-2023.

## 3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Bahan aktif farmasi (BAF) harus terlarut agar dapat diserap. Jika BAF bersifat lipofilik maka ia tidak larut dalam media air dan jumlah yang terserap mungkin tidak seperti yang diharapkan. Oleh karena itu, terdapat keseimbangan antara lipofilisitas dan kelarutan obat. Mekanisme utama penyerapan obat adalah difusi pasif. Akibatnya koefisien partisi, derajat ionisasi dan berat molekul mempunyai pengaruh besar terhadap pengangkutan obat melintasi membran mukosa mulut. PKa obat dan derajat ionisasi pada pH lokasi pemberian harus diperhitungkan dalam pertimbangan bioavailabilitas. Tingkat penyerapan umumnya sebanding dengan lipofilisitas atau koefisien partisi BAF. Namun kelarutan juga memainkan peran penting. Bentuk BAF yang tidak terionisasi menunjukkan lebih banyak sifat larut dalam lemak dan cenderung berpenetrasi melalui difusi melewati membran biologis (Sevinç Özakar & Özakar, 2021).

Hasil penelusuran awal diperoleh sejumlah artikel publikasi internasional. Setelah dilakukan penelaahan berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi, diperoleh 8 artikel yang memenuhi persyaratan yaitu bukan artikel review dengan tahun publikasi yang sesuai. Berikut dibawah ini terdapat Tabel 1 yang

memuat ringkasan penelitian berbagai jenis dan konsentrasi formulasi ODF yang mengandung surfaktan yang berbeda.

Tabel 1. Ringkasan Publikasi Penggunaan Surfaktan pada Sediaan ODF

No	BAF	Sifat fisikokimia	Surfaktan	Pembentuk film	Referensi
1	Piroksikam 10 mg	BCS kelas II; pKa 1,86 dan 5,46; polimorfisme bentuk 1 & 2; BM 331,35; kelarutan (pH 1,2) 0,1 mg/L	L-arginin 10% dari bobot kering film; Poloxamer 1:0,85 (obat:surfaktan); L- arginin/poloxamer	HPMC K4M dan Na- alginat	(El-Bary et al., 2019)
2	Sefiksिम trihidrat 50 mg	BCS kelas 4	Tween 80 25 mg	HPMC	(Khan et al., 2020)
3	Zaleplon 5 mg	BCS kelas 2; BA <30%	Campuran Tween 80; pluronic P188; VitE-TPGS 10% w/w	Lycoat® RS 720 (a non-GMO pregelatinized hydroxypropyl pea Starch)	(Manda et al., 2018)
4	Nimodipin 10 mg	BCS kelas 2	Poloxamer 407 2,5 mg	HPMC E3, E5, E15	(Naji & Abdul- jabar, 2021)
5	Felodipin 2,5 mg	BCS kelas 2	Poloxamer 407 Tween 80 2,5 mg; 3,75; 1,25	HPMC E5, E15, PVA, MC	(Noor & Khalil, 2015)
6	Antrakuinon ( $C_m = 0,05$ ) Naproxen ( $C_m = 0,05$ )	Log P 3,39; kelarutan 1,35 mg/L Log P 3,18; kelarutan 15,9 mg/L	Natrium dedosil sulfat cSDS = 0.00625 (fraksi massa)	HPMC Pharmacoat®606	(Steiner et al., 2019)
7	Fenofibrat  Naproxen	Log P 5,2; kelarutan 0,42 mg/L Log P 3,2; kelarutan 15,90 mg/L	Natrium dedosil sulfat (0,25%; 2,5%; 3,4%)	HPMC Pharmacoat®606	(Steiner et al., 2023)
8	Captopril	BM 217,28 Da; Log P 0,34; BA 60-65%	Tween 80	HPMC Methocel E15	(Talekar et al., 2019)

Surfaktan berfungsi sebagai bahan pembasah atau pendispersi, memungkinkan film hancur dan larut dengan cepat dan melepaskan obat (Chandramouli et al., 2023). Berikut dibawah ini dijelaskan berbagai surfaktan yang digunakan dan berpengaruh terhadap karakteristik ODF.

#### 1. L-arginin

Asam amino L-arginin (Gambar 1) adalah metabolit biologis alami, yang dilaporkan meningkatkan kelarutan dalam air dari senyawa asam yang sukar larut (Taniguchi et al., 2014). Surfaktan jenis kationik ini memiliki sifat *self-assembling* yang sangat baik, profil toksisitas yang rendah, kemampuan terurai secara hayati yang tinggi, dan aktivitas antimikroba yang luas (U.

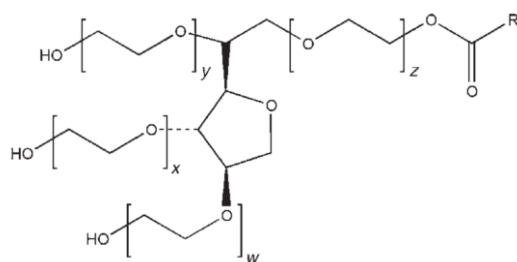


signifikan ( $p < 0,05$ ) mengurangi waktu disintegrasi karena surfaktan mempercepat difusi cairan ke dalam film sehingga menyebabkan disintegrasi lebih cepat. Penelitian lainnya melaporkan pelepasan felodipin dari sediaan yang mengandung poloxamer 407 dan tween 80 (5% b/b) mempercepat pelepasan obat ( $p < 0,05$ ). Hal ini disebabkan oleh sifat hidrofilik surfaktan; poloxamer 407 bertindak dengan menurunkan tegangan permukaan obat dan peningkatan keterbasahan obat; dengan demikian, laju disolusi felodipin meningkat secara nyata (Noor & Khalil, 2015).

### 3. Tween 80

Tween atau polysorbat 80 (Gambar 3) memiliki rumus molekul  $C_{64}H_{124}O_{26}$  dengan berat molekul 1310. Nama kimianya yaitu polioksietilen 20 sorbitan monooleat yang berperan pada obat terhadap basis lipofilik sebagai peningkat solubilisasi dengan konsentrasi 1-15% dan pembasah pada konsentrasi 0,1-3%. Tween 80 merupakan cairan *oily* berwarna kuning dengan nilai HLB 15,0 (Rowe et al., 2009).

Gambar 3. Struktur molekul tween



ODF sefiksim trihidrat berbasis HPMC dengan dan tanpa tween 80 telah diamati proses disintegrasi

dan disolusinya. Uji disolusi in-vitro menunjukkan adanya sedikit peningkatan pelepasan obat dari 95,54% (C1) menjadi 97,82% (C2) dalam 20 menit karena keberadaan surfaktan. Bahan ini memfasilitasi pembasahan atau pelarutan ODF sehingga menyebabkan disintegrasi film dan pelepasan obat dengan cepat (Khan et al., 2020).

Penelitian lainnya menggunakan campuran tween 80 untuk membentuk dispersi zaleplon terliofilisasi dengan bantuan energi ultrasonik. Pencampuran halus terjadi dan membentuk partikel kristal *ultrafine*. Larutan surfaktan berperan sebagai bahan penstabil dan memiliki afinitas yang besar terhadap permukaan hidrofobik yang baru terbentuk. Hal ini menghentikan pembentukan pertumbuhan kristal mikrokristal dengan membentuk lapisan pelindung di sekitar partikel sehingga dispersi obat yang dimikronisasi lebih stabil (Manda et al., 2018). Kondisi tersebut menunjukkan perilaku terjadinya peningkatan kecepatan disolusi dan penurunan waktu terdisolusi dari obat dalam serbuk terliofilisasi dan dimikronisasi yang disebabkan oleh peningkatan perilaku pembasahan mikrokristal karena adanya lapisan pelindung permukaan surfaktan di sekitarnya (Manda et al., 2018).

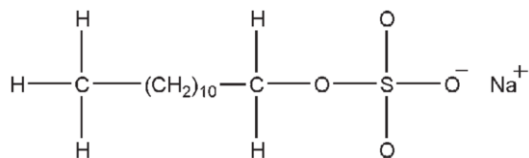
Studi lain menyebutkan penggunaan tween 80 dalam pembuatan nanoemulsi A/M/A yang kemudian dimasukkan ke dalam ODF. Konsentrasi surfaktan berbanding terbalik dengan ukuran

globul. Hal ini dikaitkan dengan penyerapan pada antarmuka minyak/air dengan penambahan tween 80 yang mengurangi ketebalan bebas antarmuka dan menyebabkan penurunan ukuran globul emulsi A/M/A (Talekar et al., 2019).

#### 4. Natrium dodesil sulfat (NDS)

NDS termasuk kedalam surfaktan anionik dan senyawa organosulfat yang terdiri dari rantai 12 karbon sebagai ekor yang menempel pada gugus sulfat (Gambar 6). *Critical misselle concentration* (CMC) dalam air pada 25°C adalah 0,0082M. Bentuk yang tersedia berupa serbuk atau pelet dan diketahui bentuk pelet lebih larut dalam air dan kurang beracun dibandingkan bentuk serbuk (Niraula et al., 2014).

Gambar 6. Struktur molekul NDS



Penggunaan NDS sebagai surfaktan pada formula ODF antrakuinin dan naproksen telah dipelajari. Perilaku disintegrasi diamati antara formula ODF dengan dan tanpa penambahan surfaktan. Hasil uji menunjukkan waktu hancur yang lebih rendah terdeteksi untuk film yang mengandung surfaktan pada ketebalan film kering yang sama. Alasan terjadinya fenomena ini adalah peningkatan sifat pembasahan film sehingga menghasilkan pelarutan polimer yang lebih cepat dan

penetrasi air yang lebih baik ke dalam struktur film yang lebih dalam. Penambahan surfaktan tersebut menurunkan waktu hancur sebesar 25% dan dapat menjadi pertimbangan dalam pengembangan formulasi (Steiner et al., 2019).

Penelitian lain melaporkan penggunaan NDS sebagai penstabil dalam nanosuspensi dan lipid nanodispersi yang dimasukkan kedalam formulasi ODF. Hasil uji menunjukkan waktu hancur terpendek tercatat pada film yang mengandung emulsi lipid yang mengandung BAF. Waktu hancur yang singkat ini diasumsikan disebabkan oleh penambahan NDS untuk menstabilkan nanoemulsi selama homogenisasi tekanan tinggi sehingga meningkatkan keterbasahan film (Steiner et al., 2023).

#### *Efek Disintegrasi dan Disolusi ODF*

Ketika sediaan padat dikonsumsi oleh pasien, sediaan harus terdisintegrasi menjadi pecahan granulat besar yang disebut agregat dan disusul dengan deagregasi membentuk partikel yang lebih kecil. Kemudian partikel melarut dan melepaskan BAP kedalam medium pelarut. Proses disolusi terjadi bergantung waktu yang memperlihatkan tahap akhir pelepasan obat sebelum akhirnya diabsorpsi dan memberikan efek farmakologi. Untuk bentuk sediaan pelepasan segera, faktor yang berpengaruh terhadap laju dan besaran absorpsi obat yaitu berupa

laju pelepasan dan disolusi obat dibandingkan laju transit di saluran cerna dan profil permeabilitas mukosa cerna terhadap obat. Jika pelarutan obat lebih lambat dibandingkan absorpsi obat maka jumlah obat yang diabsorpsi lebih sedikit, terutama jika obat diabsorpsi secara khusus di bagian tertentu pada saluran cerna. Absorpsi yang lebih lambat karena pelarutan yang lebih lambat juga dapat menghasilkan kadar obat puncak dalam darah yang lebih rendah. Sifat fisika bentuk sediaan bergantung pada berbagai faktor seperti ukuran partikel terdispersi, tegangan antarmuka antarfasa, koefisien partisi BAF di antara fase, dan reologi produk. Faktor-faktor ini bergabung membentuk karakteristik pelepasan dan karakteristik lain dari obat. Umumnya hanya obat yang larut dan dilepaskan dari sediaan yang akan tersedia untuk diabsorpsi melalui mukosa saluran cerna dan masuk ke dalam aliran darah. Oleh karena itu, kecepatan obat melarut (disolusi) dan kelarutan obat merupakan faktor penting (Sinko & Singh, 2011).

Berdasarkan klasifikasi *Biopharmaceutical Classification System* (BCS), obat-obat kelas II merupakan obat yang sulit diabsorpsi secara sempurna karena memiliki kelarutan yang terlalu rendah walaupun sangat permeabel terhadap membran. Sedangkan, obat-obat kelas IV tidak mempunyai kelarutan maupun permeabilitas yang cukup untuk dapat diabsorpsi sempurna.

Walaupun banyak digunakan secara klinis, obat-obat kelas IV cenderung paling banyak menimbulkan masalah (Sinko & Singh, 2011).

#### 4. KESIMPULAN

Surfaktan yang dilaporkan telah digunakan dalam sediaan ODF adalah L-arginin, poloxamer 407, tween 80, dan natrium dodesil sulfat. Penggunaan surfaktan dengan jenis dan konsentrasi yang sesuai akan dapat membantu meningkatkan kualitas ODF terutama pada sifat disintegrasi sediaan dan disolusi obat.

#### DAFTAR PUSTAKA

- Amalia, A., Nining, N., & Dandi, M. (2023). Characterization of modified sorghum starch and its use as a film-forming polymer in orally dissolving film formulations with glycerol as a plasticizer. *Journal of Research in Pharmacy*, 27(05), 1855–1865. <https://doi.org/10.29228/jrp.469>
- Chandramouli, M., Shivalingappa, R. P., Basavanna, V., Doddamani, S., Shanthakumar, D. C., Nagarajaiah, S. R., & Ningaiah, S. (2023). Oral Thin-films from Design to Delivery: A Pharmaceutical Viewpoint. *Biointerface Research in Applied Chemistry*, 13(2), 1–23. <https://doi.org/10.33263/BRIA.C132.177>
- El-Bary, A. A., Al Sharabi, I., & Haza'a, B. S. (2019). Effect of casting solvent, film-forming agent and solubilizer on

- orodispersible films of a polymorphic poorly soluble drug: an in vitro/in silico study. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 45(11), 1751–1769.  
<https://doi.org/10.1080/03639045.2019.1656733>
- Fajria, T. R., & Nuwarda, R. F. (2018). Teknologi Sediaan Oral Lapis Tipis Terlarut Cepat (Fast Dissolving Film). *Majalah Farmasetika*, 3(3), 58.  
<https://doi.org/10.24198/farmasetika.v3i3.23341>
- Khan, Q. ul ain, Siddique, M. I., Rasool, F., Naeem, M., Usman, M., & Zaman, M. (2020). Development and characterization of orodispersible film containing cefixime trihydrate. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 46(12), 2070–2080.  
<https://doi.org/10.1080/03639045.2020.1843477>
- Manda, P., Popescu, C., Juluri, A., Janga, K., Kakulamari, P. R., Narishetty, S., Narasimha Murthy, S., & Repka, M. A. (2018). Micronized Zaleplon Delivery via Orodispersible Film and Orodispersible Tablets. *AAPS PharmSciTech*, 19(3), 1358–1366.  
<https://doi.org/10.1208/s12249-017-0924-9>
- Naji, G. H., & Abdul-jabar, K. H. (2021). Formulation and In Vitro Evaluation of Nimodipine as an Orodispersible Film. *Indian Journal of Forensic Medicine & Toxicology*, 15(2), 2406–2412.  
<https://doi.org/10.37506/ijfmt.v15i2.14733>
- Nining, N., Elfiyani, R., & Wulandari, E. (2021). Comparison eugenol and oleic acid as a plasticizer on characteristic of dextromethorphan hydrobromide film by solvent casting method. *Pharmaceutical Sciences Asia*, 48(2), 139–146.  
<https://doi.org/10.29090/psa.2021.02.20.023>
- Niraula, T. P., Bhattarai, A., & Chatterjee, S. K. (2014). Sodium dodecylsulphate: A very useful Surfactant for Scientific Investigations Biochemistry . This review article is related to present and future uses of sodium dodecylsulphate in with change in temperature and addition of electrolyte . It causes skin a. *The Journal of Knowledge and Innovation*, 2(1), 111–113.
- Noor, A. H., & Khalil, Y. I. (2015). Formulation and evaluation of felodipine orodispersible films. *Pharmacie Globale*, 6(4), 1.
- Ouda, G. I., Dahmash, E. Z., Alyami, H., & Iyire, A. (2020). A Novel Technique to Improve Drug Loading Capacity of Fast/Extended Release Orally Dissolving Films with Potential for Paediatric and Geriatric Drug Delivery. *AAPS PharmSciTech*, 21(4), 1–14.  
<https://doi.org/10.1208/s12249-020-01665-5>
- Qi, X., Zhang, J., Wang, W., & Cao, D. (2013). Solubility and stability of indomethacin in arginine-assisted solubilization system. *Pharmaceutical Development and Technology*, 18(4), 852–855.  
<https://doi.org/10.3109/10837450.2011.595797>
- Rowe, R. C., Sheskey, P. J., & Quinn, M. E. (2009). Handbook of Pharmaceutical Excipients 6th Edition. In *Pharmaceutical*



- Press and the American Pharmacist Association, USA.*
- Seviç Özakar, R., & Özakar, E. (2021). Current overview of oral thin films. *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences*, 18(1), 111–121. <https://doi.org/10.4274/tjps.galenos.2020.76390>
- Sinko, P. J., & Singh, Y. (Eds.). (2011). *Martin's physical pharmacy and pharmaceutical sciences 6th edition* (Sixth edit). Wolter Kluwer Health.
- Steiner, D., Finke, J. H., & Kwade, A. (2019). Model-based description of disintegration time and dissolution rate of nanoparticle-loaded orodispersible films. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 132(October 2018), 18–26. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2019.02.029>
- Steiner, D., Tidau, M., & Finke, J. H. (2023). Embedding of Poorly Water-Soluble Drugs in Orodispersible Films—Comparison of Five Formulation Strategies. *Pharmaceutics*, 15(1). <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15010017>
- Talekar, S. D., Haware, R. V., & Dave, R. H. (2019). Evaluation of self-nanoemulsifying drug delivery systems using multivariate methods to optimize permeability of captopril oral films. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 130(December 2018), 215–224. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2019.01.039>
- Taniguchi, C., Kawabata, Y., Wada, K., Yamada, S., & Onoue, S. (2014). Microenvironmental pH-modification to improve dissolution behavior and oral absorption for drugs with pH-dependent solubility. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 11(4), 505–516. <https://doi.org/10.1517/17425247.2014.881798>
- U. Singare, P., & D. Mhatre, J. (2012). Cationic Surfactants from Arginine: Synthesis and Physicochemical Properties. *American Journal of Chemistry*, 2(4), 186–190. <https://doi.org/10.5923/j.chemistry.20120204.02>