

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. *Fast Disintegrating Tablet (FDT)*

1. Pengertian

Tablet terdisintegrasi cepat (FDT) dikenal sebagai tablet larut mulut, tablet yang meleleh di mulut, tablet orodispersibel, *rapid melt*, tablet berpori, melarut cepat, dan lain-lain. FDT merupakan bentuk sediaan padat yang terdisintegrasi dengan sangat cepat saat kontak dengan air liur atau saliva (Pahwa *and* Gupta 2011). Semakin cepat obat terlarut maka semakin cepat absorpsi dan onset efek terapi. Beberapa obat di absorpsi dari mulut, faring, dan esofagus ketika saliva turun menuju perut. Pada beberapa kasus, bioavailabilitas obat lebih besar dibanding dengan sediaan tablet konvensional. Keuntungan yang dimiliki tablet terdisintegrasi cepat dikenal dalam industri maupun akademik (Bhowmik *et al.* 2009).

Menurut (FDA) *Food and Drug Administration* (2000) mendefinisikan FDT sebagai bentuk sediaan padat mengandung zat obat atau bahan aktif yang hancur dengan cepat biasanya dalam hitungan detik ketika ditempatkan pada lidah. FDT mengalami desintegrasi dengan sedikit atau tanpa meminum air dan dimaksudkan untuk melarut dengan air ludah pasien. Waktu disintegrasi FDT pada umumnya dianggap kurang dari satu menit (Siddiqui *et al.* 2010).

2. Karakteristik FDT

FDT memiliki beberapa kriteria ideal yang dapat membedakannya dengan tablet konvensional. Kriteria tersebut meliputi tidak memerlukan tambahan air untuk tujuan membantu menelan obat, memberikan rasa yang enak di dalam mulut, tidak meninggalkan atau memberi residu minimal di dalam mulut setelah pemberian, dan memperlihatkan sensitivitas yang rendah terhadap perubahan lingkungan (Kumar *et al.* 2011).

Tablet terdisintegrasi cepat berisi bahan untuk meningkatkan tingkat kehancuran tablet dalam rongga mulut dan dapat berlangsung hingga satu menit

untuk menghancurkan sepenuhnya (Bhowmik *et al.* 2009). Jenis tablet ini dirancang agar segera hancur di dalam rongga mulut dalam waktu 75 detik atau kurang. Karakteristik tablet terdisintegrasi cepat adalah hancur dalam air liur tanpa perlu air, stabilitas bagus dalam air liur, sangat ringan dan rapuh, ukuran molekul kecil sampai sedang, perlu penanganan khusus dalam masalah kemasan blister, di mulut terasa nyaman dan rasa halus, rentan terhadap suhu dan kelembapan, kerapatan rendah, porositas tinggi, dan kekerasan rendah (Bhowmik *et al.* 2009).

3. Kelebihan dan kekurangan FDT

FDT memiliki beberapa kelebihan diantaranya dapat digunakan untuk pasien yang sulit atau tidak dapat menelan, seperti orang tua, pasien terbaring di tempat tidur, pasien pediatrik, dan pasien gangguan jiwa. FDT membantu untuk mengubah persepsi tablet yang pahit dan sulit ditelan. Metabolisme lintas pertama pada tablet FDT berkurang sehingga bioavailabilitasnya meningkat akan mengurangi jumlah dosis dan efek samping. Keuntungan lainnya karena menghasilkan penyerapan obat yang cepat, waktu onset cepat, nyaman dan mudah digunakan dengan tidak memerlukan air untuk administrasi oral, tanpa residu di mulut setelah disintegrasi, risiko sesak napas selama pemberian oral pada formulasi konvensional karena obstruksi fisik dapat dihindari, sehingga memberikan keamanan dalam pemakaian (Sehgal *et al.* 2012).

Sediaan FDT memiliki kekurangan dalam hal menahan guncangan karena tidak memiliki kekuatan mekanik yang cukup, sehingga diperlukan penanganan secara hati-hati. FDT dapat memberikan rasa yang tidak menyenangkan dan meninggalkan residu di mulut jika tidak diformulasikan dengan baik. Obat dengan dosis besar sulit diformulasi ke dalam bentuk FDT (Kumar dan Yadav 2014). Bentuk sediaan FDT yang rapuh, diperlukan pengemasan khusus sehingga akan meningkatkan biaya produksi.

4. Metode pembuatan FDT

Sejumlah teknik atau metode telah diterapkan untuk pembuatan FDT, mulai dari teknik konvensional hingga yang modern. Beberapa teknik antara lain :

4.1 Freeze drying. *Freeze drying* merupakan proses di mana air disublimasi dari produk setelah dibekukan. Bahan aktif dilarutkan atau didispersikan dalam suatu larutan sebagai *carrier*/polimer. Campuran ditimbang lalu dituang pada dinding kemasan blister. Kemasan blister dilewatkan pada saluran pembeku nitrogen cair untuk membekukan larutan obat atau dispersi. Kemasan blister beku diletakkan pada lemari pembeku untuk melanjutkan pengeringan beku. Proses pengeringan beku selesai maka *aluminium foil* digunakan pada mesin penyegelan blister. Blister selanjutnya dikemas dan didistribusikan (Renon dan Corveleyn 2000). Teknik kering beku menunjukkan peningkatan absorpsi dan meningkatkan bioavailabilitas. Kekurangan utama dari teknik ini adalah mahal dan membutuhkan waktu lama, kerapuhan membuat kemasan konvensional tidak sesuai untuk produk ini dan stabilitas buruk pada kondisi di bawah tekanan (Bhowmik *et al.* 2009).

4.2 Tablet moulding. Proses pencetakan terdiri dari dua tipe, yaitu metode pelarutan dan metode pemanasan. Metode pelarutan termasuk serbuk yang dibasahi dengan pelarut *hidroalcohol* yang diikuti dengan kompresi dengan tekanan yang rendah pada piringan pencetak untuk mendapatkan masa yang terbasahi. Pelarut kemudian dihilangkan dengan pengeringan udara. Tablet yang dibuat dengan cara ini kurang padat dibandingkan dengan tablet kompresi dan memiliki struktur pori di dalamnya. Proses pencetakan panas dibuat dari suspensi yang mengandung obat, agar dan gula (seperti manitol dan laktosa) dan suspensi dituang pada sumuran kemasan blister, pemadatan agar pada temperatur kamar hingga membentuk gel dan pengeringan pada suhu 30°C di bawah kondisi vakum. Kekuatan mekanik dari tablet cetak menjadi perhatian utama. Bahan pengikat yang dapat meningkatkan kekuatan mekanis dari tablet perlu untuk ditambahkan. Penutupan rasa adalah masalah utama dari teknologi ini partikel penutup rasa dari obat yang dibuat dengan cara penyemprotan suatu campuran dari minyak biji kapas terhidrogenasi, natrium karbonat, lesitin, dan polietilen glikol. Perbandingan dengan teknik liofilisasi, tablet yang diproduksi dengan teknik pencetakan lebih mudah untuk di *scale-up* pada pembuatan skala industri (Bhowmik *et al.* 2009).

4.3 *Spray drying.* Pada teknik ini, gelatin dapat digunakan sebagai bahan pengisi. *Sodium starch glycolate* atau *crosscarmellose* atau *crosspovidone* digunakan sebagai superdisintegran. Tablet yang dibuat dari serbuk semprot kering telah dilaporkan dapat terintegrasi dalam waktu kurang dari 20 detik pada medium berair. Formulasi yang mengandung bahan pengisi seperti manitol dan laktosa, suatu superdisintegran seperti *sodium starch glycolate* dan *crosscarmellose* dan bahan pengasam seperti asam sitrat dan/atau bahan alkalin seperti natrium bikarbonat. Serbuk semprot kering ini yang dikompresi menjadi tablet menunjukkan disintegrasi secara cepat dan meningkatkan disolusi (Bhowmik *et al.* 2009).

4.4 *Sublimation (sublimasi).* Proses untuk mendapatkan matriks berpori, bahan-bahan volatil ditambahkan pada formulasi yang kemudian akan diproses menjadi sublimasi. Bahan yang sangat mudah menguap seperti ammonium bikarbonat, ammonium karbonat, asam benzoat, kamfora, naftalen, urea dan ftalat anhidrat dapat dikompresi bersama eksipien lainnya hingga terbentuk tablet. Bahan volatil ini kemudian dihilangkan dengan sublimasi dan akan menghasilkan matriks yang berpori. Tablet yang dihasilkan dengan teknik ini dilaporkan biasanya terdisintegrasi dalam waktu 10-20 detik. Bahan pelarut seperti sikloheksan dan heksan dapat digunakan sebagai bahan pembentuk pori disolusi (Bhowmik *et al.* 2009).

4.5 *Direct compression (kempa langsung).* Metode kempa langsung merupakan metode pembuatan tablet yang banyak digunakan dan disenangi karena kemudahan dan prosesnya yang sederhana serta tidak terlalu banyak membutuhkan peralatan. Metode kempa langsung ini didefinisikan sebagai proses pembuatan tablet dengan langsung mengempa campuran serbuk dan tidak ada proses sebelumnya kecuali penimbangan dan pencampuran (Sulaiman 2007). Persyaratan dasar fungsional bahan tambahan yang digunakan pada metode kempa langsung adalah dapat dikempa (kompaktibilitas tinggi), sifat aliran baik, lubrikasi, serta dapat meningkatkan disintegrasi dan disolusi obat (Agoes 2006). Metode ini mengharuskan bahan-bahan yang digunakan memiliki sifat alir dan kompresibilitas yang tinggi agar dapat dihasilkan tablet yang baik.

4.6 Mass extrusion. Metode ini melibatkan campuran aktif (campuran tablet) menggunakan campuran solven yang larut air polietilen glikol dengan metanol dan mengeluarkan massa campuran melalui *extruder* atau alat semprot untuk mendapatkan produk bentuk silinder, kemudian dipotong dengan bantuan pisau yang dipanaskan membentuk tablet. Silinder yang kering bisa juga digunakan untuk melapisi granul dengan cara menutupi rasa pahit dari bahan aktif (Nagar *et al.* 2015).

B. Superdisintegrant

1. Pengertian

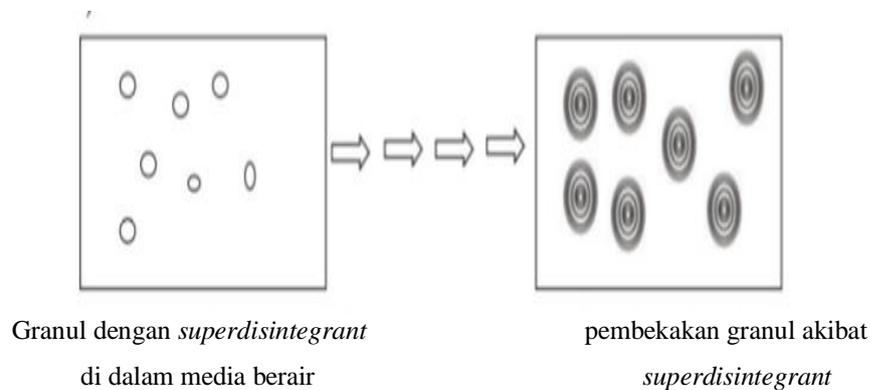
Superdisintegrant adalah eksipien yang ditambahkan pada sediaan tablet atau kapsul untuk menginisiasi pecahnya sediaan menjadi partikel yang lebih kecil dalam media air dengan meningkatkan luas permukaan sehingga mengarah kepada pelepasan zat aktif obat dengan sangat cepat (Dass *and* Shakir 2013). *Superdisintegrant* digunakan untuk meningkatkan efikasi dari sebuah sediaan. Terdapat 2 tipe *superdisintegrant*, yaitu *superdisintegrant* alami dan *superdisintegrant* sintetik atau buatan. *Superdisintegrant* alami diperoleh dari bahan-bahan alam yang telah dimodifikasi dan dianjurkan karena lebih murah, bersifat tidak iritatif, dan berasal dari bahan yang tidak berbahaya. Contoh dari *superdisintegrant* alami adalah *muccilago*, *guar gum*, dan *gum karaya*. Tipe kedua dari *superdisintegrant* adalah sintetik atau buatan. Beberapa contoh *superdisintegrant* sintetik adalah *sodium starch glycolate*, *croscarmellose sodium*, dan *crospovidone*. Beberapa keuntungan dari *superdisintegrant* sintetik adalah dapat digunakan pada konsentrasi yang lebih rendah dibandingkan dengan alami serta mempunyai sifat alir dan kompresibilitas yang baik (Mangal *et al.* 2012).

2. Mekanisme *superdisintegrant*

Terdapat beberapa mekanisme *superdisintegrant* dalam sebuah sediaan, yaitu *swelling*, *wicking*, *deformation*, dan *particle repulsive force*.

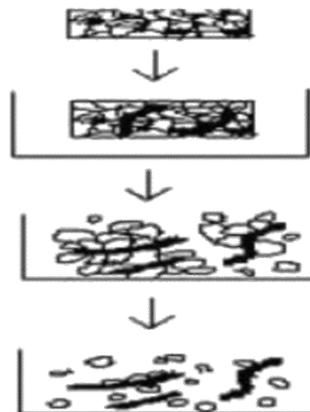
2.1 Pengembangan (*swelling*). Mekanisme pengembangan, bahan penghancur di dalam sediaan akan mengembang dan mendesak bahan lain dan akan menyebabkan tablet menjadi pecah. Hal ini terjadi saat sediaan kontak

dengan air. Contohnya adalah SSG dan *plantagoovata* (Mangal *et al.* 2012). Tablet dengan porositas yang lebih rendah memiliki waktu hancur yang lebih baik (Panwar *et al.* 2011).



Gambar 1. Mekanisme Swelling (Parashar *et al.* 2012)

2.2 Penyerapan air (*wicking*). Mekanisme penyerapan air, bahan penghancur akan menarik air masuk ke dalam pori-pori kapiler dan mengurangi kekuatan ikatan fisik antara partikel dan tablet akan cepat terdisintegrasi dan menyebabkan tablet pecah. Contohnya adalah *sodium starch glycolate*,



crospovidone, dan *crosscarmellose* (Mangal *et al.* 2012).

Disintegrant menarik air ke dalam pori-pori dan
mengurangi kekuatan ikatan fisik antar partikel

Gambar 2. Mekanisme Wicking (Parashar *et al.* 2012)

2.3 Perubahan bentuk (*deformation*). Mekanisme perubahan bentuk, partikel akan berubah bentuk setelah mengalami pengempaan. Bentuk ini akan bertahan sampai tablet terkena oleh air (Mangal *et al.* 2012). Tablet yang terkena

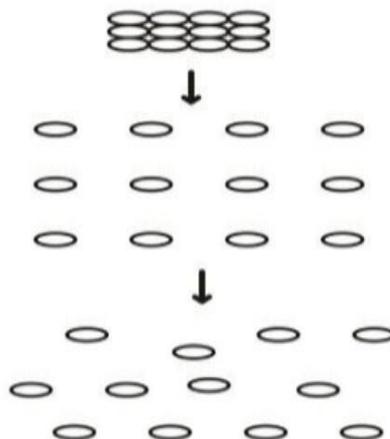
air, *superdisintegrant* akan merubah bentuk menjadi bentuk asalnya dan menyebabkan tablet terdisintegrasi karena partikel penyusun lainnya menjadi berdesakan (Gandhi 2012).



Partikel membengkak dan memecah matriks

Gambar 3. Mekanisme *Deformation* (Parashar *et al*, 2012)

2.4 Perenggangan (*particle repulsive force*). Mekanisme perenggangan, dijelaskan bahwa bahan penghancur tidak mengalami pengembangan atau *swelling*, namun ketika terdapat air, partikel dengan muatan yang sama akan tolak menolak dan memisahkan diri satu sama lain sehingga akan menyebabkan tablet dapat terdisintegrasi (Mangal *et al.* 2012). Air masuk ke dalam tablet melalui pori hidrofil yang terus menerus dilewati air menimbulkan tekanan hidrostatik yang signifikan akan memecah ikatan hidrogen sehingga tablet akan pecah (Pahwa *et*



al. 2010).

Air tertarik ke dalam pori-pori menyebabkan partikel saling
berjauhan akibat resultan gaya listrik

Gambar 4. Mekanisme *particle repulsive force* (Parashar et al. 2012)

C. Filler-Binder

Filler-binder atau pengisi-pengikat merupakan bahan tambahan yang telah dimodifikasi secara kimia selama proses produksi untuk memberikan sifat alir dan ketertampakan yang lebih besar pada bahan awal tersebut. *Filler-binder* dibuat berdasarkan metode *co-process*. *Co-processing* merupakan suatu proses pengembangan bahan baku kempa langsung yang didasarkan pada konsep baru dari dua atau lebih eksipien yang berinteraksi pada tingkat sub-partikel dengan tujuan untuk menunjukkan fungsi yang lebih baik (Ravel et al. 2014).

Hal yang perlu diperhatikan dalam pemilihan bahan pengisi-pengikat sebaiknya memperhatikan beberapa hal seperti sifat utama serbuk (ukuran partikel, bentuk bobot jenis ruah, kelarutan) hingga karakteristik yang diperlukan untuk membuat padatan yang dapat mengalir dan memiliki sifat kompresibilitas yang sesuai persyaratan. Bahan *filler-binder* yang baik sebaiknya memenuhi beberapa persyaratan antara lain kompaktilitas yang tinggi, memiliki sifat alir yang baik, sifat pencampuran yang baik, stabilitas yang baik, *inert*, dan meningkatkan kecepatan hancur tablet (Siregar dan Wikarsa 2010).

D. Pemeriksaan Sifat Fisik Mutu Serbuk

Sifat aliran serbuk yang baik merupakan hal penting untuk pengisian yang seragam ke dalam lubang cetak mesin tablet dan untuk memudahkan gerakan bahan di sekitar fasilitas produksi. Sifat aliran dipengaruhi oleh ukuran partikel, bentuk partikel, bobot jenis, muatan elektrostatis, dan kelembaban. Beberapa metode untuk mengevaluasi aliran serbuk antara lain metode sudut istirahat atau sudut diam, metode *pipel*, metode *carr*, metode *hausner*, metode corong, dan metode meter aliran (Siregar dan Wikarsa 2010).

Tablet yang baik dan berkualitas perlu dilakukan pemeriksaan kualitas massa serbuk atau granul sebelum dibuat tablet. Pemeriksaan tersebut meliputi metode :

1. Sudut diam

Metode sudut diam atau sudut istirahat adalah satu cara menentukan kemampuan mengalir satu serbuk massa tablet secara tidak langsung, dikarenakan hubungannya dengan kohesi antipartikel. Metode ini menggunakan corong sebagai alat ujinya, yaitu dengan memasukkan sejumlah serbuk massa tablet ke dalam corong yang kemudian dialirkan ke permukaan yang rata sehingga membentuk onggokan kerucut serbuk. Sudut diam dapat diukur dari onggokan kerucut yang terbentuk. Suatu serbuk massa tablet dianggap memiliki sifat alir yang baik bila sudut yang terbentuk semakin kecil, karena dianggap dengan mudahnya partikel mengalir akan memperkecil sudut diam (Siregar dan Wikarsa 2010).

2. *Bulk density dan tapped density*

Bulk density (berat jenis ruah) adalah massa partikel yang menempati suatu unit volume tertentu. *Bulk density* merupakan parameter terpenting untuk proses pengembangan dan pembuatan sediaan padat, karena digunakan dalam menentukan jumlah serbuk yang dapat masuk dalam ruang kompresi. *Tapped density* (berat jenis mampat) adalah massa partikel yang menempati suatu unit volume tertentu setelah adanya hentakan dalam periode waktu tertentu. Nilai *tapped density* umumnya lebih tinggi untuk partikel yang bentuknya teratur, dibandingkan dengan partikel berbentuk tidak teratur. Distribusi ukuran partikel mempengaruhi sifat alir serbuk halus. *Bulk density* dan *tapped density* granul menggambarkan porositas kompresibilitas dan sifat alir dari granul (Zhang *et al.* 2009).

3. *Hausner ratio*

Hausner ratio merupakan angka yang berhubungan dengan kemampuan alir dari serbuk dan tidak bernilai mutlak untuk suatu bahan tertentu, tergantung dari metode yang digunakan untuk menentukannya. *Hausner ratio* didapat dari perbandingan antara nilai *bulk density* dan *tapped density*, di mana nilai semakin

kecil menunjukkan bahwa kompresibilitas semakin baik (Arulkumaran dan Padmapreetha 2014).

4. Carr's index

Carr's index atau indeks kompresibilitas adalah ukuran tidak langsung dari berbagai karakteristik serbuk yaitu: *bulk density*, ukuran dan bentuk, luas permukaan kadar air dan kepadatan material (Singh dan Kumar 2012). Parameter nilai dari *angle of repose*, *carr's index* dan *hausner ratio* terdapat pada Tabel.1

Tabel 1. Parameter Nilai Angle of Repose, Carr's Index dan Hausner Ratio
(Arulkumaran dan Padmapreetha 2014)

Karakteristik	Angle of Repose	Carr's index	Hausner ratio
Aliran	(°□)	(%)	(%)
<i>Excellent</i>	25-30	≤10	1,00-1,11
<i>Good</i>	31-35	11-15	1,12-1,18
<i>Fair</i>	36-40	16-20	1,19-1,25
<i>Passable</i>	41-45	21-25	1,26-1,34
<i>Poor</i>	46-55	26-31	1,35-1,45
<i>Very poor</i>	56-65	31-37	1,46-1,59
<i>Very very poor</i>	>66	>38	>1,60

E. Pemeriksaan Sifat Fisik Tablet

1. Kekerasan tablet

Parameter kekerasan tablet penting diketahui untuk menjamin kualitas dan stabilitas sediaan tablet terhadap pengaruh mekanik seperti guncangan ataupun tekanan saat proses produksi, pengemasan, dan distribusi. Pengujian kekerasan tablet menggunakan alat *hardness tester*. Faktor yang mempengaruhi kekerasan tablet menggunakan tablet salah satunya adalah tekanan kompresi (Siregar & Wikarsa 2010). Kekerasan tablet FDT yang dipersyaratkan untuk FDT adalah 3-5 kg/cm² (Parigrahi dan Behera 2010).

2. Kerapuhan tablet

Kerapuhan dinyatakan sebagai massa partikel yang dilepaskan atau terkikis dari tablet akibat adanya getaran mekanik atau gesekan. Kerapuhan tablet diukur dengan menggunakan alat *friabilator*. Nilai kerapuhan dihitung dengan

membandingkan selisih bobot yang hilang setelah dan sebelum diuji dengan bobot awal (sebelum diuji) dengan satuan %. Perhitungan % kerapuhan sediaan FDT yang baik adalah kurang dari 1 % (Satpute *and* Tour 2013).

3. Waktu hancur

3.1 Waktu hancur *in vitro*. Uji waktu hancur dimaksudkan untuk menetapkan kesesuaian batas waktu hancur yang tertera dalam masing-masing monografi, kecuali pada etiket dinyatakan bahwa tablet atau kapsul digunakan sebagai tablet isap atau dikunyah atau dirancang untuk pelepasan kandungan obat secara bertahap dalam jangka waktu tertentu atau melepaskan obat dalam dua periode berbeda atau lebih dengan jarak waktu yang jelas di antara periode pelepasan tersebut (Kemenkes 2014). Faktor yang mempengaruhi waktu hancur yaitu sifat fisika kimia granul dan kekerasan tablet. Pengujian waktu hancur tablet secara *in vitro* menggunakan alat *disintegration tester*. Waktu hancur sediaan FDT umumnya kurang dari 1 menit (Velmurugan & Vinushitha 2010).

3.2 Waktu hancur *in vivo*. Pengujian waktu hancur *in vivo* dilakukan untuk mengetahui waktu hancur sediaan *fast disintegrating tablet* metoklopramid HCl dalam mulut. Sifat fisika kimia, volume cairan (saliva) dalam mulut, waktu pembasahan dan kekerasan tablet mempengaruhi waktu hancur tablet. Pengujian dilakukan bersamaan dengan uji tanggapan rasa yang dilakukan pada 20 responden. Waktu yang diperlukan sampai tablet hancur di mulut ditetapkan sebagai waktu hancur *in vivo*.

4. Waktu pembasahan

Uji waktu pembasahan sangat berkaitan dengan struktur dalam suatu tablet dan hidofilisitas dari eksipien. Waktu pembasahan tablet dilihat seberapa cepat tablet FDT dapat menyerap air, di mana kecepatan penyerapan air akan mempengaruhi kemampuan dan kecepatan disintegrasi dari tablet. Semakin cepat waktu pembasahan, maka suatu tablet akan memiliki kemampuan disintegrasi yang semakin cepat pula (Niraj *et al.* 2013).

5. Tanggap rasa

Uji tanggap rasa dilakukan dengan teknik sampling acak (*random sampling*) dengan menggunakan 20 responden. Responden memberikan pendapat

terhadap rasa manis, agak pahit, dan pahit terhadap setiap formula dengan mengisi angket untuk verifikasi. Responden berkumur dengan air untuk menetralkan keadaan dalam mulut (Pramono 2010).

6. Disolusi

Disolusi adalah proses melarutnya zat aktif dalam sediaan obat ke dalam suatu medium tertentu. Tablet akan mengalami proses hancur saat kontak dengan cairan tubuh, yaitu tablet hancur menjadi granul, kemudian granul hancur menjadi partikel-partikel penyusun tablet (Fudholi 2013). Kecepatan disolusi di dalam tubuh berpengaruh terhadap kecepatan efek farmakologis yang diinginkan, semakin cepat laju disolusi maka diharapkan efek lebih cepat dicapai. Obat dengan kelarutan yang baik maka laju disolusinya akan lebih cepat dibandingkan obat yang memiliki kelarutan lebih buruk (Siregar dan Wikarsa 2010). Kecepatan disolusi obat dari partikel-partikel tablet merupakan faktor penting untuk absorpsi. Uji disolusi FDT sama seperti pada tablet konvensional (Sahu *et al* 2015).

7. Keseragaman sediaan

Keseragaman sediaan didefinisikan sebagai derajat keseragaman jumlah zat aktif dalam suatu sediaan. Persyaratan yang ditetapkan berlaku untuk masing-masing zat aktif yang terkandung dalam satuan sediaan yang mengandung satu atau lebih zat aktif, kecuali dinyatakan lain dalam FI (Kemenkes 2014).

Keseragaman kandungan memenuhi syarat jika nilai penerimaan 10 unit sediaan pertama tidak kurang atau sama dengan L1%. Nilai penerimaan jika lebih dari L1%, lakukan pengujian pada 20 unit sediaan tambahan dan hitung nilai penerimaan. Memenuhi syarat jika nilai penerimaan akhir dari 30 unit sediaan lebih kecil atau sama dengan L1% dan tidak ada satu unit pun kurang dari $[1 - (0,01)(L2)]M$ atau tidak satu unitpun lebih dari $[1 + (0,01)(L2)]M$ seperti yang tertera pada perhitungan nilai penerimaan. Nilai penerimaan maksimum yang diperbolehkan yaitu $L1 = 15,0$ kecuali dinyatakan lain pada masing-masing monografi (Kemenkes 2014).

Perhitungan nilai penerimaan dengan rumus :

$$NP = [M - X_{rata-rata}] + ks \dots\dots\dots(1)$$

Keterangan :

NP = Nilai penerimaan

$X_{rata-rata}$ = Rata-rata kandungan dari masing-masing kandungan

k = Konstanta penerimaan, jika $n=10$ maka $k=2,4$ dan $n=30$ maka $k=2,0$

s = Simpangan baku sampel

M = Jika $98,5\% \leq X_{rata-rata} \leq 101,5\%$ maka $M = X_{rata-rata}$

Jika $X_{rata-rata} < 98,5\%$ maka $M = 98,5\%$

Jika $X_{rata-rata} < 101,5\%$ maka $M = 101,5\%$

F. Validasi metode

Validasi metode dilakukan untuk menjamin bahwa metode analisis akurat, spesifik, reproduksibel, dan tahan pada kisaran analit yang akan di analisis (Harmita 2014). Suatu metode analisis harus divalidasi untuk melakukan verifikasi bahwa parameter-parameter kinerjanya cukup mampu untuk mengatasi masalah analisis, karenanya suatu metode harus divalidasi ketika sebelum diterapkan atau diberlakukan untuk penggunaan rutin, jika kondisi berubah dilihat dari tujuan metode tersebut divalidasi, jika metode tersebut berubah dan perubahan tersebut di luar lingkup awal metode tersebut, jika kontrol kualitas mengindikasikan bahwa metode baku tersebut berubah dengan berubahnya waktu, dan ada maksud untuk membuktikan kesetaraan antara dua metode (metode baru dan metode lama).

Langkah-langkah validasi metode analisis berdasarkan *United State Pharmacopeia* yaitu :

1. Accuracy (ketepatan)

Accuracy merupakan ketelitian metode analisis atau kedekatan antara nilai terukur dengan nilai yang diterima, baik nilai konvensi, nilai sebenarnya, atau nilai rujukan. Akurasi ditentukan sebagai % perolehan kembali (% *recovery*). Untuk pengujian senyawa obat, akurasi diperoleh dengan membandingkan hasil pengukuran dengan bahan rujukan standar (Gandjar dan Rohman 2007). Penetapan akurasi minimal menggunakan 9 kali penetapan dengan 3 tingkatan yang berbeda, yang mencakup rentang yang telah ditentukan. Sebagai contoh, 3 konsentrasi dan 3 kali replikasi untuk masing-masing konsentrasi (ICH 2005).

2. Precision (keseksamaan)

Precision merupakan ukuran yang menunjukkan tingkat kesesuaian antar hasil uji individual dengan cara diukur melalui penyebaran hasil individual rata-rata jika prosedur diterapkan secara berulang pada sampel-sampel yang diambil dari campuran yang homogen (Harmita 2014). Pengujian dengan KCKT, nilai RSD (simpangan baku relatif) antara 1-2%, sedangkan untuk senyawa-senyawa dengan kadar sekelumit, RSD berkisar antara 5-15% (Gandjar dan Rohman 2007).

Tabel 2. Perbandingan Konsentrasi Analit dengan Akurasi dan Presisi (Hube 2003)

Analit pada matriks sampel (%)	Rasio analit	Unit	Rata-rata perolehan kembali (%)	RSD (%)
100	1	100%	98-102	<1,3
≤10	10 ⁻¹	10%	98-102	<1,8
≤1	10 ⁻²	1%	97-103	<2,7
≤0,1	10 ⁻³	0,1%	95-105	<3,7
0,01	10 ⁻⁴	100ppm	90-107	<5,3
0,001	10 ⁻⁵	10ppm	80-110	<7,3
0,0001	10 ⁻⁶	1ppm	80-110	<11
0,00001	10 ⁻⁷	100ppb	80-110	<15
0,000001	10 ⁻⁸	10ppb	60-115	<21

3. Batas deteksi (*limit of detection, LOD*)

Batas deteksi parameter uji didefinisikan sebagai jumlah terkecil analit sampel yang dapat dideteksi yang masih memberikan respon berarti (signifikan) dibandingkan dengan blangko. Batas kuantitasi didefinisikan sebagai banyaknya analit sampel yang masih dapat memenuhi kriteria cermat dan seksama. Batas kuantitasi merupakan parameter yang digunakan pada analisis renik (Harmita 2014).

4. Batas kuantifikasi (*limit of quantification, LOQ*).

Batas kuantifikasi adalah jumlah terkecil analit sampel yang dapat ditetapkan dengan akurasi dan presisi yang bisa diterima pada kondisi operasional

metode yang digunakan sebagai batas deteksi terkecil (Gandjar dan Rohman 2007). Batas kuantifikasi sering dinyatakan sebagai 10 kali standar deviasi relatif pada metode (Moffat *et al.* 2011).

5. Linieritas dan rentang

Linieritas menyatakan kemampuan metode analisis memberikan respon secara langsung atau dengan bantuan perubahan matematik yang baik, berbanding lurus terhadap konsentrasi analit dalam sampel. Rentang metode menyatakan bahwa batas terendah dan batas tertinggi analit yang ditunjukkan dapat ditetapkan dengan keseksamaan, kecermatan, dan linieritas yang dapat diterima (Harmita 2014).

6. Keregasan (*ruggedness*)

Keregasan merupakan tingkat reproduibilitas hasil yang diperoleh di bawah kondisi yang bermacam-macam yang diekspresikan sebagai persen standar deviasi *relative* (% RSD). Kondisi-kondisi ini antara lain laboratorium, alat, analisis, reagen, dan waktu percobaan (Harmita 2014). Kekasaran suatu metode mungkin tidak akan diketahui jika suatu metode dikembangkan pertama kali, akan tetapi kekasaran suatu metode akan terlihat jika digunakan berulang kali.

G. Simplex Lattice Design

Simplex lattice design (SLD) merupakan *design* untuk optimasi campuran pada berbagai perbedaan jumlah dan komposisi bahan yang dinyatakan dalam beberapa bagian jumlah totalnya dibuat tetap yaitu sama dengan satu bagian (Bolton 1997). Penerapan metode ini diharapkan dapat mengurangi faktor *trial and error* dalam mendesain formula dan metode ini juga dapat memprediksi sifat-sifat campuran pada semua perbandingan (Bolton 1997).

Prosedur dari *simplex lattice design* meliputi penyiapan kombinasi dari bahan tambahan yang akan dioptimasi. Hasil kombinasi dari *simplex lattice design* dapat digunakan untuk menetapkan respon yang optimal dari variasi kombinasi bahan tambahan, sehingga dapat digunakan untuk memproduksi suatu sediaan yang memenuhi persyaratan.

Persamaan yang digunakan adalah :

$$Y = a(A) + b(B) + ab(A)(B) \dots\dots\dots(2)$$

Keterangan :

Y = respon (hasil percobaan)

A = kadar proporsi komponen A

B = kadar proporsi komponen B

a, b, ab = koefisien yang dihitung dari pengamatan penelitian

H. Monografi Bahan

1. Metoklopramid HCl

Rumus molekul : $C_{14}H_{22}ClN_3O_2.H_2O$

Nama kimia : 4 - Amino - 5 - kloro - N -[2-(dietilamino)etil-o-ansamida monohidroklorida, monohidrat [54143 57-6].

Berat molekul : 354,28 g/mol.

Pemerian : serbuk hablur, putih atau praktis putih; tidak berbau atau praktis tidak berbau.

Kelarutan : sangat mudah larut dalam air; mudah larut dalam etanol; agak sukar larut dalam kloroform; praktis tidak larut dalam eter.

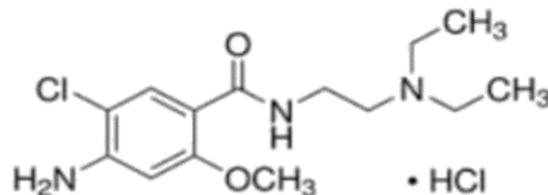
(Kemenkes 2014)

Metoklopramid HCl telah digunakan secara luas sebagai obat anti emetik yang merupakan antagonis reseptor *dopamine* (Tripathi 2008). Metoklopramid HCl berkhasiat anti emetik kuat berdasar blokade reseptor *dopamine* di CTZ (*chemoreceptor trigger zone*). Muntah dikoordinasi pada *vomiting center* (VC) di medulla yang menerima impuls dari tempat lainnya terutama CTZ di area postrema. CTZ tidak dilindungi *blood-brain barrier* sehingga dapat dirangsang oleh obat yang ada di dalam darah. CTZ memiliki banyak reseptor *dopamine* D_2 , sehingga antagonis reseptor *dopamine* D_2 poten sebagai anti *nausea* dan anti emetik.

Pada pemberian oral, obat ini diabsorpsi secara cepat dengan kadar puncak plasma tercapai 1-2 jam setelah pemberian dosis oral. Bioavailabilitas absolut

metoklopramid HCl per oral mencapai 80%. Terikat plasma sebanyak 13-30%. Metoklopramid HCl di eliminasi dengan cepat dari tubuh dengan waktu paruh eliminasi terminal 4-6 jam. Obat ini 5% diekskresikan ke dalam feses dan 85% ke dalam urin. Metabolisme metoklopramid secara konjugasi dengan glukoronida atau sulfat dalam hati (Ganiswara *et al.* 2005; Sweetman 2009).

Metoklopramid HCl efektif pada semua jenis muntah, termasuk akibat kemoterapi dan mual pasca operasi, namun pada mabuk darat kurang ampuh. Metoklopramid dapat memberikan perbaikan simtom untuk beberapa pasien *gastrophageal reflux disease* GERD (Mc Avoy 2008).



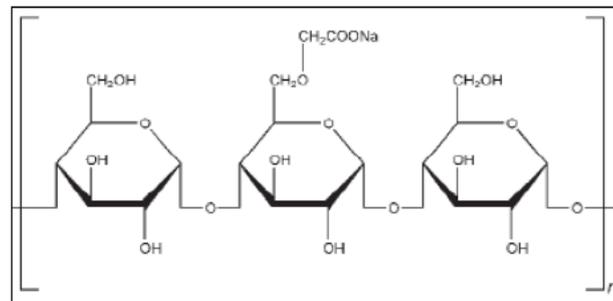
Gambar 5. Rumus bangun *metoclopramide hydrochloridum* (Kemenkes 2014).

2. *Sodium starch glycolate* (SSG)

Sodium starch glycolate merupakan disintegran yang biasa digunakan dalam rentang konsentrasi 2-8%. SSG merupakan garam natrium dari eter karboksil metil amilum. Karakteristik SSG adalah serbuk putih atau putih pucat, tidak berbau, tidak berasa, serbuk yang mudah mengalir, dan berbentuk granul sferis dengan diameter 30-10 μm . Larut dalam air dan sangat higroskopis. Sinonim dari SSG yaitu garam sodium, *explosol*, *explotab*, *glycolys*, *primogel*, pati karboksi metil, *tablo*, dan *vivastar*. *Sodium starch glycolate* harus disimpan pada wadah tertutup untuk menghindari penggumpalan karena kelembaban dari temperatur (Rowe *et al.* 2009).

Mekanisme *sodium starch glycolate* adalah penyerapan air (*wicking*), kemudian diikuti proses pengembangan (*swelling*) dengan cepat dan dalam jumlah yang besar. Kemampuan *swelling* SSG pada air adalah 300 kali volumenya (Rowe *et al.* 2009). Sumber lain juga mengatakan bahwa kemampuan *swelling* SSG adalah 200-300% di dalam air, sedangkan pati alami memiliki kemampuan *swelling* 10-20% di dalam air. Mekanisme penghancuran atau pemecahan tablet dengan cara *swelling* terjadi saat partikel disintegran bersentuhan langsung

dengan media yang sesuai sehingga kekuatan disintegran untuk mengembang meningkat, jika hal ini terus terjadi maka tablet akan pecah dan zat aktif obat akan terlepas dari tablet (Pahwa *and* Nisha 2011).



Gambar 6. Struktur *Sodium starch glycolate* (*Handbook of Pharmaceutical Excipients 6th Edition 2009*)

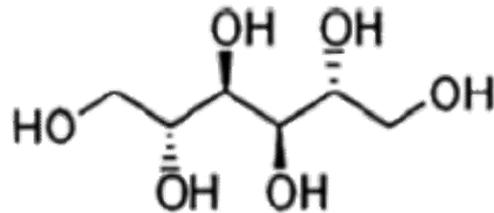
3. *Ludipress*[®]

Menurut Fussnegger (2009) *ludipress*[®] terdiri dari bahan pengikat dan bahan pengancur yang mengandung 93,4% α -laktosa monohidrat; 3,2% *polivonilpirolidon* (Kollidon 30); 3,4% *crospovidone* (Kolidon CL). *Ludipress*[®] merupakan serbuk dengan sifat alir yang baik, yang dihasilkan dengan cara menyalut serbuk laktosa dengan *polivonilpirolidon* dan *crospovidone*. Kelebihan *ludipress* diantaranya higroskopisitas yang rendah, kemampuan mengalir yang baik, dan kekerasan tablet yang tidak bergantung oleh kecepatan mesin (Gohel *et al.* 2007). *Ludipress*[®] juga memiliki kelemahan yaitu walaupun mengandung bahan penghancur, namun tablet dengan kandungan *ludipress*[®] memiliki waktu hancur lebih lama dibandingkan dengan tablet yang mengandung α -laktosa monohidrat, β -laktosa anhidrat atau laktosa *spray-dried*. Waktu hancur tablet yang lebih lama disebabkan oleh *polivonilpirolidon* yang terkandung dalam *ludipress*[®]. *Ludipress*[®] dapat digunakan dalam rentang 12 sampai 48% dari bobot total tablet (Gohel & Jogani 2005).

4. Manitol

Manitol secara luas digunakan dalam formulasi obat dan makanan. Manitol biasa digunakan sebagai bahan pengisi dalam formulasi obat (10-90%) serta bersifat tidak higroskopis sehingga dapat melindungi zat aktif yang *sensitive*

terhadap kelembaban. Manitol memiliki kelebihan memiliki rasa manis dan rasa dingin di mulut karena memiliki suhu yang larut negatif (Rowe *et al.* 2009).



Gambar 7. Rumus truktur manitol (Rowe *et al.* 2009)

5. Magnesium stearat

Magnesium stearat merupakan serbuk halus berwarna putih berbau khas asam stearat dan memiliki rasa yang khas. Magnesium stearat secara luas digunakan dalam kosmetik, makanan maupun formulasi obat. Pemakaian magnesium stearat dalam formulasi obat adalah sebagai pelinciran atau pelicin sewaktu proses pengempaan obat. Penggunaan magnesium stearat berkisar antara 0,25-5%. Penggunaan magnesium stearat dalam konsentrasi tinggi sebaiknya dihindari dikarenakan sifatnya yang hidrofobik sehingga akan membuat air sulit berpenetrasi ke dalam tablet sehingga memperburuk waktu hancur tablet, serta waktu pencampuran juga disarankan sesingkat mungkin (Rowe *et al.* 2009).

6. Stevia

Menurut Geuns (2003), *Stevia rebaudiana Bertoni* adalah tanaman semak yang berasal dari daerah Amerika Selatan (daerah perbatasan antara Paraguay dan Brasil). Daun stevia mengandung steviosida yang merupakan komponen utama pemberi rasa manis. Kandungannya antara 4-20% dari berat kering daun stevia, tergantung dari kondisi penanaman dan pertumbuhannya. Komponen lain pemberi rasa manis pada daun stevia tetapi dalam kadar yang lebih rendah, yaitu steviolbiosida, rebaudiosida A, B, C, D, E, F, dan dulcosida A.

Stevioside dan rebaudiside-A adalah dua macam komponen utama glikosida dalam stevia yang mempunyai rasa manis 200-300 kali sukrosa (Agarwal *et al.* 2009). Daun stevia mengandung pemanis *glycoside* (steviosida, rebauside, dan dulcoside) juga mengandung protein, fiber, karbohidrat, fosfor, kalium, kalsium, magnesium, natrium, besi, vitamin A, vitamin C, dan juga

minyak (Buchori 2007). Pemanis daun stevia lebih stabil pada suhu tinggi dan dalam larutan (Figlewicz *et al.* 2009)

I. Landasan Teori

Metoklopramid merupakan obat anti emetik yang telah digunakan secara luas dan merupakan antagonis reseptor *dopamine* (Tripathi 2008). Metoklopramid HCl efektif pada semua jenis muntah, termasuk akibat kemoterapi dan mual pasca operasi, namun pada mabuk darat kurang ampuh. Metoklopramid dapat memberikan perbaikan simtom untuk beberapa pasien *gastrophageal reflux disease* GERD (Mc Avoy 2008). Penelitian yang dilakukan oleh Matok *et al* (2009), penggunaan metoklopramid HCl aman dikonsumsi oleh ibu hamil. Sediaan metoklopramid yang beredar dalam bentuk konvensional biasa mempengaruhi penggunaannya yaitu dapat menimbulkan masalah untuk anak-anak dan orang tua yang kesulitan menelan. Kondisi penderita mual dan muntah juga terkadang dalam keadaan kesulitan untuk mencari air dalam penggunaannya. Dampaknya pasien menjadi tidak patuh dalam mengonsumsi obat dan menyebabkan efek terapi obat tidak tercapai. Sediaan FDT dapat menjadi solusi untuk mengatasi masalah tersebut. FDT sebagai bentuk sediaan padat mengandung zat obat atau bahan aktif yang hancur dengan cepat biasanya dalam hitungan detik ketika ditempatkan pada lidah (FDA 2000).

Metode yang digunakan dalam pembuatan FDT adalah metode kempa langsung. Metode kempa langsung merupakan metode yang sederhana dengan tahap produksi yang singkat. *Superdisintegrant* merupakan bahan yang menyebabkan tablet hancur dengan cepat. *Superdisintegrant* yang digunakan adalah *sodium starch glycolate*. SSG dipilih karena bekerja dengan cara mengembang dan hancur dengan cepat dalam air. SSG dalam formulasi tablet banyak digunakan sebagai penghancur dengan konsentrasi antara 2-8%. Bentuk struktur *sodium starch glycolate* memiliki bentuk partikel berupa *spheris* sehingga dapat meningkatkan laju alir (Desai 2016).

Proses pembuatan tablet FDT selain menggunakan bahan penghancur dalam pembuatannya dibutuhkan zat lain yaitu sebagai bahan pengisi dan

pengikat. *Ludipress*[®] merupakan bahan *filler-binder* yang tergolong eksipien *co-process*, artinya bahan pengisi-pengikat yang di proses berdasar pengembangan bahan baku kempa langsung yang didasarkan pada konsep baru dari dua atau lebih eksipien yang berinteraksi pada tingkat sub-partikel dengan tujuan untuk menunjukkan fungsi yang lebih baik (Ravel *et al.* 2014). *Ludipress*[®] dipilih karena memiliki higroskopisitas yang rendah, kemampuan mengalir yang baik, dan kekerasan tablet yang tidak bergantung oleh kecepatan mesin.

Metode *simplex lattice design* (SLD) merupakan metode dengan mempersiapkan formula dengan jumlah total bahan adalah konstan. Metode SLD digunakan untuk menentukan proporsi perbandingan dari kombinasi *sodium starch glycolate* sebagai *superdisintegrant* dan *ludipress*[®] sebagai *filler-binder* sehingga didapatkan hasil formula FDT metoklopramid HCl yang optimum.

J. Hipotesis

1. Penggunaan kombinasi antara *sodium starch glycolate* dan *ludipress*[®] akan memberikan pengaruh terhadap sifat fisik FDT metoklopramid HCl seperti kekerasan, kerapuhan, waktu hancur, waktu pembasahan, dan disolusi tablet.
2. Perbandingan dengan proporsi tertentu *sodium starch glycolate* dan *ludipress*[®] dapat menghasilkan FDT metoklopramid HCl dengan parameter kritis kekerasan, kerapuhan, waktu hancur, dan disolusi yang optimal menggunakan *simplex lattice design*.