

## BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN

### A. Evaluasi Sifat Fisik Serbuk Sediaan FDT Metoklopramid HCl

Pemeriksaan sifat fisik serbuk tablet merupakan kontrol kualitas awal yang dilakukan dalam pembuatan tablet, untuk mengetahui kualitas serbuk dan massa tablet yang akan diproses sehingga menjadi tablet yang memenuhi persyaratan yang baik.

#### 1. Waktu alir

Waktu alir merupakan parameter pada pengujian serbuk untuk mengetahui fluiditasnya sehingga dapat menentukan homogenitas tablet. Semakin kecil atau semakin cepat waktu alirnya maka semakin baik serbuk campuran. Menurut Siregar dan Wikarsa (2010) suatu serbuk massa tablet memiliki sifat alir yang baik jika kecepatan alirnya kurang dari 10 detik per 100 gram. Hasil pengujian sudut diam serbuk dapat dilihat pada tabel 4.

**Tabel 4. Hasil pengujian waktu alir serbuk**

Formula	Waktu (detik)	Kesimpulan
I	0,71±0,005	Baik
II	0,75±0,005	Baik
II	0,79±0,01	Baik

\*Keterangan :

FI : SSG 0% ; *Ludipress*<sup>®</sup> 100%

FII : SSG 50% ; *Ludipress*<sup>®</sup> 50%

FIII : SSG 100% ; *Ludipress*<sup>®</sup> 0%

Hasil data pada tabel 4 menunjukkan bahwa ke-3 formula memiliki waktu alir yang baik. Proporsi *ludipress*<sup>®</sup> dengan konsentrasi yang paling tinggi yaitu pada formula I menunjukkan waktu alir paling cepat, dikarenakan sifat *ludipress*<sup>®</sup> memiliki waktu alir yang baik. Semakin banyak komposisi *ludipress*<sup>®</sup> dalam formula maka aliran serbuk semakin cepat, sedangkan dengan penggunaan *sodium starch glycolate* dengan proporsi yang lebih banyak menunjukkan waktu alir yang lebih lama karena sifat SSG yang higroskopis sehingga berpengaruh terhadap waktu alir.

## 2. Sudut diam

Sudut diam menggambarkan ukuran kohesifitas serbuk dari gaya tarik interpartikelnya. Serbuk yang mengalir bebas akan membentuk sudut diam yang kecil. Semakin kecil sudut yang terbentuk menunjukkan sifat alir yang semakin baik. Sudut diam yang baik adalah antara 25-40° (*United States Pharmacopoeia* 2012). Sudut diam serbuk didapatkan dengan perhitungan *antitangen* dari tinggi dibagi dengan setengah diameter. Hasil pengujian sudut diam serbuk dapat dilihat pada tabel 5.

Tabel 5. Hasil pengujian sudut diam

Formula	Uji sudut diam			Kesimpulan
	Tinggi (cm)	Diameter (cm)	Sudut diam <sup>o</sup>	
I	2,13	8,43	26,76±0,13	Baik
II	2,20	8,18	28,25±0,21	Baik
III	2,28	7,8	30,27±0,12	Baik

\*Keterangan :

FI : SSG 0% ; *Ludipress*<sup>®</sup> 100%

FII : SSG 50% ; *Ludipress*<sup>®</sup> 50%

FIII : SSG 100% ; *Ludipress*<sup>®</sup> 0%

Hasil data pada tabel 5 menunjukkan bahwa ke-3 formula memiliki sudut diam yang baik. Proporsi *ludipress*<sup>®</sup> dengan konsentrasi yang paling tinggi yaitu pada formula I menunjukkan sudut diam yang paling kecil, dikarenakan *ludipress*<sup>®</sup> memiliki sifat alir yang baik, sehingga sudut diam yang terbentuk ketika pengujian waktu alir menjadi lebih cepat dan membentuk sudut yang semakin kecil. Semakin kecil sudut yang terbentuk, maka dianggap dengan mudah partikel tersebut dapat mengalir (Siregar dan Wikarsa 2010).

## 3. Uji *bulk density*, *tapped density*, *carr's index*, dan *hausner ratio*

*Bulk density* adalah massa partikel yang menempati suatu unit volume tertentu yang digunakan untuk menentukan kompresibilitas dari serbuk, sedangkan *tapped density* adalah massa partikel yang menempati suatu unit volume tertentu setelah adanya pengetapan dalam periode waktu tertentu. Semakin kecil harga indeks pengetapan maka semakin baik sifat alir serbuk (Aulton 2002).

Data yang diperoleh dari *tapped density* dan *bulk density* dapat digunakan untuk menghitung nilai kompresibilitas serbuk (*carr's index* dan *hausner ratio*). *Hausner ratio* didapat dari perbandingan antara nilai *bulk density* dan *tapped density*. Nilai yang semakin kecil menunjukkan bahwa kompresibilitas semakin baik, sedangkan *carr's index* merupakan persentase dari kompresibilitas yang menunjukkan bahwa semakin kecil nilai *carr's index* kompresibilitas semakin bagus sehingga serbuk memiliki kompaktibilitas yang baik.

Kompresibilitas didefinisikan sebagai kemampuan serbuk untuk menurunkan nilai volume dibawah tekanan sehingga pada saat dikempa menghasilkan tablet yang kompak dengan kekuatan mekanis yang memadai, sedangkan kompaktibilitas adalah kemampuan bahan untuk membentuk massa yang kompak setelah diberi tekanan (Sulaiman 2007). Nilai *hausner ratio* yang baik adalah  $< 1,25$  (Arulkumaran and Padmapreetha 2014), sedangkan nilai *carr's index* yang baik adalah  $< 18$  (Satpute and Tour 2013). Hasil pengujian *bulk density*, *tapped density*, *carr's index*, dan *hausner ratio* serbuk dapat dilihat pada tabel 6.

**Tabel 6. Hasil pengujian *bulk density*, *tapped density*, *carr's index*, dan *hausner ratio***

Formula	Uji				Kesimpulan
	<i>Bulk density</i> (g/mL)	<i>Tapped density</i> (g/mL)	<i>Hausner ratio</i> (g/mL)	<i>Carr's index</i> (%)	
I	0,70±0,006	0,76±0,017	1,086±0,024	7,89±2,05	Baik
II	0,79±0,017	0,86±0,017	1,089±0,002	8,14±0,16	Baik
III	0,69±0,012	0,77±0,021	1,111±0,007	9,95±0,53	Baik

\*Keterangan :

FI : SSG 0% ; Ludipress® 100%

FII : SSG 50% ; Ludipress® 50%

FIII : SSG 100% ; Ludipress® 0%

Hasil data pada tabel 6 menunjukkan bahwa ke-3 formula memiliki nilai *hausner ratio* dan *carr's index* yang baik karena didapatkan hasil yaitu  $< 1,25$  untuk nilai *hausner ratio* dan  $< 18$  untuk nilai *carr's index*. Pengaruh penggunaan *filler-binder ludipress*® yang memiliki sifat alir yang baik berpengaruh kepada

kompaktibilitas dan kompresibilitas serbuk pada saat akan dikempa, sehingga akan memudahkan proses dalam pencetakan tablet.

## B. Evaluasi sifat fisik tablet sediaan FDT metoklopramid HCl

### 1. Kekerasan Tablet

Kekerasan tablet menggambarkan ketahanan tablet terhadap tekanan mekanik seperti guncangan, benturan, dan keretakan selama pengawasan, penyimpanan, dan distribusi. Kekerasan yang dipersyaratkan untuk sediaan FDT yang baik adalah berkisar 3-5 kg/cm<sup>2</sup> (Parigrahi dan Behera 2010). Menurut Siregar & Wikarsa (2013) faktor yang mempengaruhi kekerasan tablet yaitu tekanan kompresi dan kompresibilitas massa tablet. Hasil pengujian kekerasan tablet dapat dilihat pada tabel 7.

Tabel 7. Hasil uji kekerasan tablet

Formula	Kekerasan (kg/cm <sup>2</sup> )	Kesimpulan
I	3,85±0,128	Baik
II	3,82±0,096	Baik
III	3,77±0,078	Baik

\*Keterangan :

FI : SSG 0% ; Ludipress® 100%

FII : SSG 50% ; Ludipress® 50%

FIII : SSG 100% ; Ludipress® 0%

Hasil data kekerasan pada tabel 7 menunjukkan bahwa ke-3 formula disimpulkan memiliki kekerasan tablet yang baik karena berkisar diantara rentang yang telah dipersyaratkan. Hasil tersebut kemudian dilanjutkan dengan melakukan optimasi menggunakan metode *simplex lattice design*. Hasil pengujian kekerasan tablet melalui SLD didapat persamaan (13) sebagai berikut :

$$Y = 3,77 (A) + 3,85 (B) + 0,04 (A)(B) \dots\dots\dots(13)$$

Keterangan :

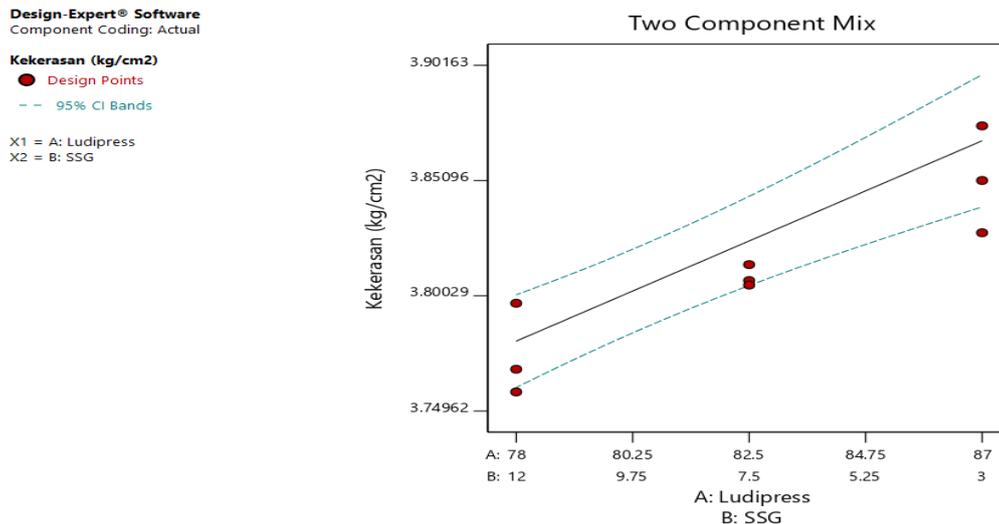
Y = Kekerasan (kg/cm<sup>2</sup>)

A = *Sodium starch glycolate*

B = Ludipress®

Persamaan yang didapat, dapat dilihat bahwa nilai A dan B positif, sehingga dapat diartikan bahwa penambahan *ludipress*® dan *sodium starch glycolate* dapat

meningkatkan kekerasan. Profil kekerasan tablet secara *simplex lattice design* dapat dilihat pada gambar 9.



**Gambar 9. Hasil Uji Kekerasan Tablet metode *simplex lattice design***

Berdasarkan profil kekerasan tablet hasil analisis *simplex lattice design* bahwa peningkatan *sodium starch glycolate* sebagai *superdisintegrant* akan menurunkan respon kekerasan karena meningkatnya porositas tablet sehingga gaya tarik menarik antar partikel kurang (Shalini 2012), sebaliknya proporsi *filler-binder ludipress®* yang meningkat akan membuat massa tablet menjadi kompak saat dikempa karena *ludipress®* bersifat memperbaiki sifat alir dari campuran bahan dan merupakan bahan *co-processed* yang kekerasannya tidak terpengaruh oleh kecepatan dan tekanan mesin sehingga dapat menghasilkan tablet dengan kekerasan yang relatif konstan.

Hasil ANOVA menunjukkan bahwa nilai *p-value* adalah *significant* yang artinya variasi konsentrasi antara *ludipress®* dan *sodium starch glycolate* berpengaruh terhadap kekerasan tablet. *Adeq precision* menunjukkan *ratio noise*. Angka lebih dari 4 menunjukkan *desirable*. Rasio yang dihasilkan 10,7747 menunjukkan hasil yang baik, sehingga model dapat digunakan untuk memprediksi formula optimum. Hasil ANOVA dan *fit statistics* secara lengkap dapat dilihat pada lampiran 6.

## 2. Kerapuhan tablet

Kerapuhan tablet merupakan parameter yang menggambarkan kekuatan tablet dalam melawan abrasi pada permukaan tablet. Uji kerapuhan bertujuan untuk mengetahui ketahanan permukaan tablet terhadap gesekan yang dialami ketika tablet mengalami pengemasan, penyimpanan, dan pengiriman. Uji kerapuhan dinyatakan dalam persen massa yang hilang mengacu pada massa tablet awal sebelum pengujian. Menurut Satpute *and* Tour (2013) Kerapuhan FDT yang baik adalah kurang dari 1%. Hasil pengujian kerapuhan tablet dapat dilihat pada tabel 8.

**Tabel 8. Hasil uji kerapuhan tablet**

<b>Formula</b>	<b>Kerapuhan (%)</b>	<b>Kesimpulan</b>
I	0,943±0,012	Baik
II	0,969±0,004	Baik
III	0,975±0,026	Baik

**\*Keterangan :**

**FI : SSG 0% ; Ludipress<sup>®</sup> 100%**

**FII : SSG 50% ; Ludipress<sup>®</sup> 50%**

**FIII : SSG 100% ; Ludipress<sup>®</sup> 0%**

Hasil data kerapuhan pada tabel 8 menunjukkan bahwa ke-3 formula masuk dalam syarat kerapuhan tablet FDT yang baik, karena didapatkan hasil <1%. Kekerasan dan kerapuhan saling berhubungan atau berkorelasi, apabila nilai kekerasan semakin tinggi maka kerapuhan semakin rendah, hal tersebut diakibatkan karena ikatan antara partikel semakin kuat maka ikatan sulit untuk diuraikan sehingga ketahanan tablet meningkat, sebaliknya apabila nilai kekerasan tablet semakin rendah maka kerapuhan semakin tinggi karena ikatan antara partikel semakin lemah menyebabkan ketahanan tablet menurun.

Data pada tabel 8 kemudian dilanjutkan dengan melakukan optimasi menggunakan metode *simplex lattice design*. Hasil pengujian kerapuhan tablet melalui SLD didapat persamaan (14) sebagai berikut :

$$Y = 0,975 (A) + 0,943 (B) + 0,05 (A)(B) \dots\dots\dots(14)$$

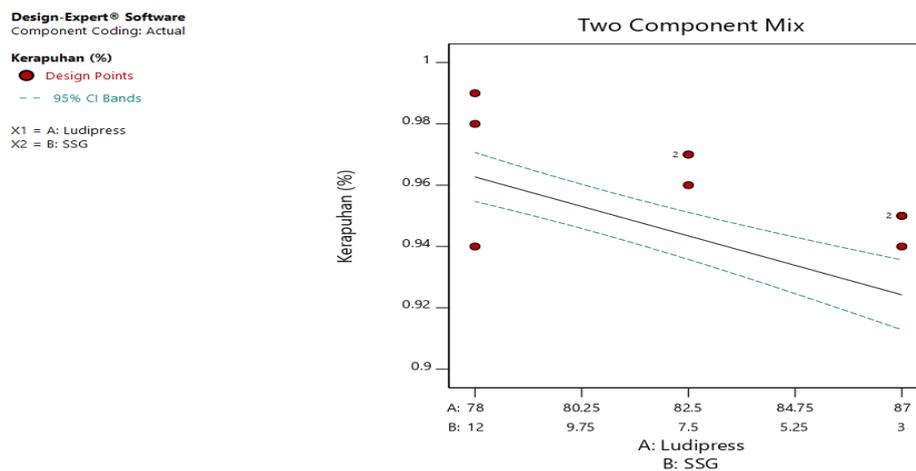
**Keterangan :**

**Y = Kerapuhan (%)**

**A = Sodium starch glycolate**

**B = Ludipress<sup>®</sup>**

Persamaan yang didapat, dapat dilihat bahwa nilai A dan B positif, sehingga dapat diartikan bahwa penambahan *ludipress*<sup>®</sup> dan *sodium starch glycolate* dapat meningkatkan kerapuhan. Profil kekerasan tablet secara *simplex lattice design* dapat dilihat pada gambar 10.



**Gambar 10.** Hasil Uji kerapuhan tablet metode *simplex lattice design*

Berdasarkan profil kekerasan tablet hasil analisis *simplex lattice design* bahwa semakin banyak *sodium starch glycolate* maka nilai kerapuhan tablet akan meningkat. Sifat deformasi plastik yang dimiliki SSG mengakibatkan porositas tablet meningkat sehingga kemampuan tablet dalam menahan abrasi akan menurun (Shalini 2012). Penggunaan *ludipress*<sup>®</sup> dengan proporsi yang meningkat, respon kerapuhan tablet akan menurun dikarenakan ikatan antar partikel semakin kuat sehingga apabila ada abrasi pada ikatan tersebut akan sulit untuk diuraikan. Profil kekerasan dan kerapuhan jika dihubungkan linier maka semakin tinggi tingkat kekerasan tablet maka kerapuhan tablet akan semakin rendah, begitu juga sebaliknya.

Hasil ANOVA menunjukkan bahwa nilai *p-value* adalah *significant* yang artinya variasi konsentrasi antara *ludipress*<sup>®</sup> dan *sodium starch glycolate* berpengaruh terhadap kerapuhan tablet. *Adeq precision* menunjukkan *ratio noise*. Angka lebih dari 4 menunjukkan *desirable*. Rasio yang dihasilkan 14,1713 menunjukkan hasil yang baik, sehingga model dapat digunakan untuk memprediksi formula optimum. Hasil ANOVA dan *fit statistics* secara lengkap dapat dilihat pada lampiran 7.

### 3. Waktu hancur

**3.1 Waktu hancur *in vitro*.** Waktu hancur adalah salah satu parameter utama FDT yang bertujuan untuk mengetahui berapa lama obat akan pecah. Semakin cepat obat hancur maka semakin cepat pula zat aktif akan terlepas dari sediaannya, dan efek yang diinginkan akan cepat tercapai. Waktu hancur sediaan FDT umumnya kurang dari 1 menit (Velmurugan & Vinushitha 2010). Hasil pengujian waktu hancur tablet secara *in vitro* dapat dilihat pada tabel 9.

**Tabel 9. Hasil uji waktu hancur tablet *in vitro***

Formula	Waktu hancur (detik)	Kesimpulan
I	32,28±1,888	Baik
II	38,32±1,915	Baik
III	45,95±2,286	Baik

**\*Keterangan :**

**FI : SSG 0% ; Ludipress® 100%**

**FII : SSG 50% ; Ludipress® 50%**

**FIII : SSG 100% ; Ludipress® 0%**

Hasil data waktu hancur pada tabel 9 menunjukkan bahwa ke-3 formula memenuhi syarat waktu hancur FDT karena tablet hancur kurang dari 1 menit. Hasil pengujian waktu hancur tablet melalui SLD didapat persamaan (15) :

$$Y = 45,95 (A) + 32,28 (B) + 3,18 (A)(B) \dots\dots\dots (15)$$

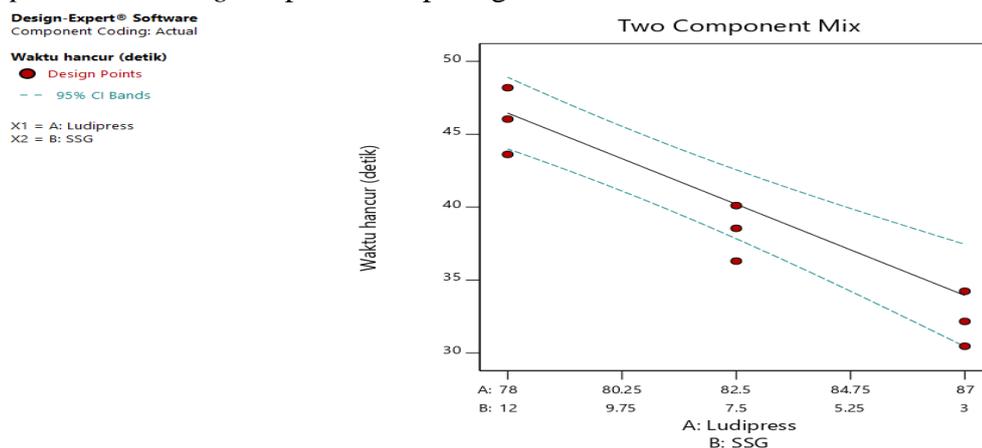
**Keterangan :**

**Y = Waktu hancur (detik)**

**A = Sodium starch glycolate**

**B = Ludipress®**

Persamaan yang didapat, dapat dilihat bahwa nilai A dan B positif, sehingga dapat diartikan bahwa penambahan *ludipress®* dan *sodium starch glycolate* dapat meningkatkan waktu hancur. Profil waktu hancur tablet secara *simplex lattice design* dapat dilihat pada gambar 11 dibawah ini.



**Gambar 11. Hasil uji waktu hancur *in vitro* tablet metode *simplex lattice design***

Berdasarkan profil waktu hancur tablet hasil analisis *simplex lattice design* bahwa semakin banyak *sodium starch glycolate* nilai waktu hancur tablet semakin lama. SSG memiliki mekanisme *swelling* dan *wicking* yang terjadi saat partikel disintegran bersentuhan langsung dengan media yang sesuai sehingga kekuatan disintegran untuk mengembang meningkat dan mempercepat disintegrasi tablet, namun hasil dari data terlihat dengan peningkatan konsentrasi SSG menyebabkan waktu hancur tablet semakin lama, hal ini dikarenakan penggunaan SSG pada konsentrasi tinggi akan menimbulkan *gelling* sehingga kemampuan disintegrasi akan berkurang (Mangal *et al.* 2012).

Menurut Fussnegger (2009) *ludipress*<sup>®</sup> terdiri dari bahan pengikat dan bahan pengancur yang mengandung 93,4%  $\alpha$ -laktosa monohidrat; 3,2% *polivonilpirolidon* (Kollidon 30); 3,4% *crospovidone* (Kolidon CL), artinya selain berpengaruh menghasilkan tablet dengan kompaktilitas dan kompresibilitas yang baik karena kemampuan mengalir yang baik, bahan penghancur *crospovidone* yang terkandung dalam *ludipress*<sup>®</sup> akan meningkatkan reaksi *wicking* dan *swelling* sehingga porositas tablet akan meningkat pada saat tablet kontak dengan air sehingga tablet akan cepat terdisintegrasi. Peningkatan konsentrasi *ludipress*<sup>®</sup> karena adanya *crospovidone* yang terkandung menghasilkan waktu hancur tablet yang semakin cepat.

Hasil ANOVA menunjukkan bahwa nilai *p-value* adalah *significant* yang artinya variasi konsentrasi antara *ludipress*<sup>®</sup> dan *sodium starch glycolate* berpengaruh terhadap waktu hancur tablet. *Adeq precision* menunjukkan *ratio noise*. Angka lebih dari 4 menunjukkan *desirable*. Rasio yang dihasilkan 16,2070 menunjukkan hasil yang baik, sehingga model dapat digunakan untuk memprediksi formula optimum. Hasil ANOVA dan *fit statistics* secara lengkap dapat dilihat pada lampiran 8.

**3.2 Waktu hancur *in vivo*.** Waktu hancur *in vivo* dilakukan bersamaan dengan uji tanggapan rasa terhadap 20 responden. Sifat fisika kimia, volume cairan (saliva), waktu pembasahan, dan kekerasan tablet mempengaruhi waktu hancur *in vivo* tablet. Waktu yang tercatat ketika tablet habis di mulut dinyatakan sebagai waktu hancur tablet *in vivo*. Hasil pengujian waktu hancur *in vivo* tablet dapat dilihat pada tabel 10 dan secara lengkap pada lampiran 10.

**Tabel 10. Hasil uji waktu hancur tablet *in vivo***

<b>Formula</b>	<b>Waktu hancur (detik)</b>
I	34,17±1,13
II	40,11±1,03
III	47,27±1,09

**\*Keterangan :**

**FI : SSG 0% ; Ludipress® 100%**

**FII : SSG 50% ; Ludipress® 50%**

**FIII : SSG 100% ; Ludipress® 0%**

Hasil data pada tabel 10 menunjukkan bahwa waktu hancur formula 1 : formula 2 : formula 3 berurutan adalah 34,17 : 40,11 : 47, 27 detik. Hasil pengujian tersebut menunjukkan bahwa waktu hancur tablet formula 1 paling cepat dan formula 3 paling lama, hal tersebut disebabkan karena penggunaan komposisi SSG yang tinggi akan memperlama waktu *disintegrating* tablet karena pembentukan *gelling* sehingga waktu hancur tablet menjadi lambat.

#### **4. Waktu pembasahan**

Waktu pembasahan tablet merupakan salah satu parameter penting pembuatan FDT dalam memperkirakan hancurnya suatu tablet. Waktu pembasahan menggambarkan waktu yang terjadi ketika saliva kontak dengan tablet. Waktu pembasahan bertujuan untuk melihat waktu yang diperlukan untuk membasahi seluruh permukaan tablet. Tablet yang semakin cepat terbasahi maka waktu hancurnya semakin cepat pula atau dengan kata lain kecilnya waktu pembasahan tablet akan membuat tablet semakin cepat hancur. Hubungan antara waktu pembasahan dapat di korelasikan dengan kekerasan tablet. Peningkatan kekerasan akan berpengaruh terhadap waktu pembasahan tablet dimana semakin

keras tablet yang dihasilkan waktu pembasahannya akan meningkat atau semakin lama, hal ini dikarenakan menyempitnya porositas tablet.

Menurut Chacko *et al* (2010) waktu pembasahan FDT yang baik adalah antara 21 – 159 detik. Hasil pengujian waktu pembasahan tablet dapat dilihat pada tabel 11.

**Tabel 11. Hasil uji waktu pembasahan tablet**

<b>Formula</b>	<b>Waktu pembasahan (detik)</b>	<b>Kesimpulan</b>
I	72,85±0,491	Baik
II	69,10±0,127	Baik
III	64,87±0,534	Baik

**\*Keterangan :**

**FI : SSG 0% ; Ludipress® 100%**

**FII : SSG 50% ; Ludipress® 50%**

**FIII : SSG 100% ; Ludipress® 0%**

Hasil data pada tabel 11 menunjukkan bahwa ke-3 formula memiliki waktu pembasahan yang baik karena berada pada rentang yang dipersyaratkan. Semakin besar konsentrasi *sodium starch glycolate* maka waktu pembasahan semakin cepat, hal ini dikarenakan peningkatan konsentrasi SSG menyebabkan afinitas tablet dalam menyerap air semakin besar (Mangal *et al.* 2012).

## 5. Tanggap rasa

Uji tanggap rasa bertujuan untuk melihat respon yang diberikan terhadap rasa dari sediaan *fast disintegrating tablet* metoklopramid HCl. Pengujian dilakukan pada 20 responden. Hasil uji tanggap rasa dapat dilihat pada tabel 12 dan secara lengkap pada lampiran 10.

**Tabel 12. Hasil uji tanggap rasa**

<b>Rasa</b>	<b>Jumlah responden</b>		
	<b>Formula 1</b>	<b>Formula 2</b>	<b>Formula 3</b>
1	0	0	0
2	14	14	14
3	6	6	6
<b>Kesimpulan</b>	<b>0% manis</b> <b>70% agak pahit</b> <b>30% pahit</b>		

**\*Keterangan rasa :**

**1 : Manis**

**2 : Agak pahit**

**3 : Pahit**

Hasil data yang diperoleh dari ke-3 formula 20 responden mengatakan 70% formula tablet yang dihasilkan memiliki rasa yang agak pahit, dan 30% mengatakan memiliki rasa yang pahit. Hasil uji tanggap rasa ini menunjukkan bahwa sediaan *fast disintegrating tablet* metoklopramid HCl dapat diterima oleh responden.

## **6. Disolusi**

Disolusi merupakan proses melarutnya suatu obat dari sediaan padat dalam medium tertentu (Sinko 2011). Pelepasan obat menjadi parameter kualitas dari suatu sediaan padat untuk mengetahui tercapainya suatu efek terapi pada waktu tertentu. Penentuan % disolusi obat didapatkan dengan cara memasukkan hasil absorbansi yang diperoleh ke dalam persamaan kurva baku yang didapat dengan membuat seri pengenceran.

**6.1 Penentuan panjang gelombang maksimum.** Analisis dengan menggunakan panjang gelombang maksimum bertujuan untuk meningkatkan kepekaan dalam pengukuran serta meminimalkan kesalahan (Gandjar & Rohman 2012). Penentuan panjang gelombang maksimum dilakukan dengan *scanning* larutan metoklopramid HCl dengan konsentrasi 113 ppm. Panjang gelombang maksimum metoklopramid HCl dilakukan pada medium *aquadestillata*. Penggunaan *aquadestillata* sesuai kelarutan metoklopramid HCl yang terlampir di dalam Farmakope Indonesia edisi V. Hasil panjang gelombang maksimum yang diperoleh dalam penelitian adalah 273 nm. Hasil *scanning* dapat dilihat lengkap pada lampiran 12.

**6.2 Penentuan *operating time*.** *Operating time* digunakan untuk mengetahui waktu pengukuran yang stabil. Larutan metoklopramid HCl dengan konsentrasi 113 ppm diukur interval waktunya pada menit ke-0 hingga menit ke-30 dengan interval waktu pengukuran tiap 1 menit. Larutan yang stabil ditunjukkan dengan absorbansi yang tidak berubah pada waktu tertentu. Hasil pemeriksaan *operating time* selama 30 menit dapat dilihat pada lampiran 10. Hasil pemeriksaan menunjukkan bahwa larutan metoklopramid HCl tidak mengalami

perubahan absorbansi, sehingga dapat disimpulkan bahwa larutan metoklopramid HCl stabil dan pengukuran dapat dilakukan pada menit ke-0 hingga menit ke-30.

**6.3 Pembuatan kurva kalibrasi.** Pembuatan kurva kalibrasi metoklopramid HCl menggunakan larutan induk metoklopramid HCl dengan konsentrasi 113 ppm. Pengenceran larutan induk dibuat menjadi 5 seri konsentrasi yaitu 4,52; 9,04; 13,56; 18,08; dan 22,6 ppm. Hasil persamaan yang diperoleh didapatkan dari hubungan antara konsentrasi (ppm) dan absorbansi yang dihasilkan pada panjang gelombang maksimum. Pembacaan hasil absorbansi pada panjang gelombang maksimumnya yaitu 273 nm. Hasil kurva kalibrasi dapat dilihat pada tabel 13.

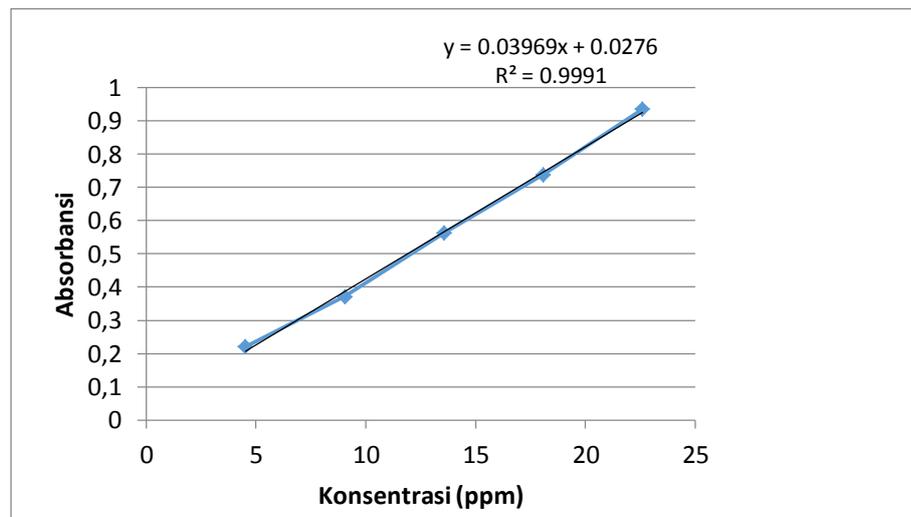
**Tabel 13. Hasil penentuan kurva kalibrasi**

<b>Konsentrasi (ppm)</b>	<b>Absorbansi</b>
4,52	0,221
9,04	0,372
13,56	0,563
18,08	0,738
22,6	0,935

Hasil penentuan kurva kalibrasi metoklopramid HCl yang diperoleh sesuai tabel 13, dilakukan perhitungan regresi linier dan diperoleh persamaan (16) sebagai berikut :

$$y = 0,0276 + 0,03969x \dots \dots \dots (16)$$

Persamaan di atas memiliki nilai *slope* (b) 0,03969, *intercept* (a) 0,0276 dengan nilai *correlation* r yaitu 0,9991. Hasil regresi linear dari plot antara konsentrasi metoklopramid HCl dengan absorbansi seperti pada gambar 12.



Gambar 12. Kurva kalibrasi metoklopramid HCl

**6.4 Hasil uji disolusi.** Uji disolusi dilakukan untuk mengetahui gambaran pelepasan metoklopramid HCl dalam suatu sediaan FDT hingga tercapainya suatu efek terapi pada waktu tertentu. Cepatnya melarut obat atau tablet menentukan berapa kadar bahan berkhasiat yang terlepas ke dalam darah. Hasil pengujian disolusi tablet dapat dilihat pada tabel 14.

Tabel 14. Hasil uji disolusi tablet

Q (% disolusi)	Formula		
	I	II	III
Q <sub>0,5</sub>	39,48±1,136	18,99±0,503	12,69±0,666
Q <sub>1</sub>	71,88±1,006	45,05±0,519	25,08±1,272
Q <sub>2</sub>	82,67±1,047	61,78±0,779	52,12±0,875
Q <sub>3</sub>	98,38±0,747	94,45±0,677	83,42±0,755

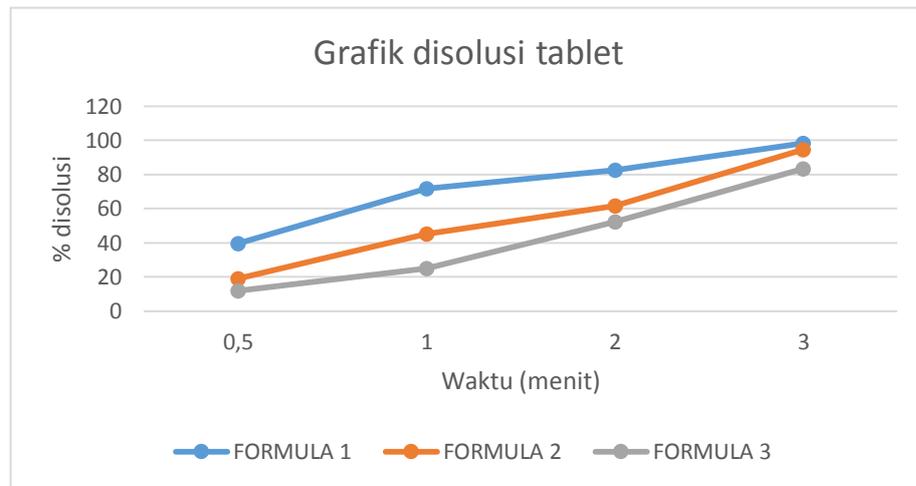
\*Keterangan :

**FI** : SSG 0% ; *Ludipress*<sup>®</sup> 100%

**FII** : SSG 50% ; *Ludipress*<sup>®</sup> 50%

**FIII** : SSG 100% ; *Ludipress*<sup>®</sup> 0%

Hasil data disolusi pada tabel 14 menunjukkan bahwa ke-3 formula memenuhi syarat disolusi tablet dimana dalam waktu 30 menit % pelepasan obat (Q) tidak kurang dari 75% dari sesuai yang ada di etiket (Kemenkes 2014). Profil disolusi pelepasan obat metoklopramid HCl digambarkan dengan suatu grafik antara waktu dan jumlah obat yang terdisolusi (%). Profil pelepasan obat dapat dilihat pada gambar 13.



Gambar 13. Profil disolusi tablet

Hasil pemeriksaan profil disolusi menunjukkan yang paling tinggi % terlarut adalah formula I dan yang paling rendah adalah formula III. Pemeriksaan disolusi tablet FDT metoklopramid HCl dilanjutkan dengan melakukan optimasi analisis persentase kumulatif obat terlarut pada menit ke-3 ( $Q_3$ ) menggunakan *simplex lattice design*. Hasil pengujian disolusi tablet melalui SLD didapat persamaan (17) sebagai berikut :

$$Y = 83,42 (A) + 98,38 (B) + 14,2 (A)(B) \dots\dots\dots(17)$$

**Keterangan :**

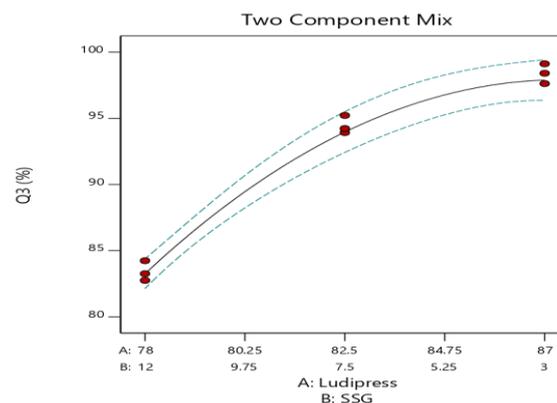
**Y** =  $Q_3$  (% disolusi menit ke-3)

**A** = *Sodium starch glycolate*

**B** = *Ludipress*<sup>®</sup>

Persamaan yang didapat, dapat dilihat bahwa nilai A dan B positif, sehingga dapat diartikan bahwa penambahan *ludipress*<sup>®</sup> dan *sodium starch glycolate* dapat meningkatkan disolusi tablet. Profil disolusi tablet  $Q_3$  secara *simplex lattice design* dapat dilihat pada gambar 14.

Design-Expert® Software  
Component Coding: Actual  
**Q3 (%)**  
● Design Points  
--- 95% CI Bands  
X1 = A: Ludipress  
X2 = B: SSG



**Gambar 14. Hasil uji Q<sub>3</sub> tablet metode *simplex lattice design***

Berdasarkan profil disolusi tablet Q<sub>3</sub> hasil analisis *simplex lattice design* penggunaan *sodium starch glycolate* dengan konsentrasi tertinggi menurunkan pelepasan obat (% disolusi). *Sodium starch glycolate* memiliki aksi ganda yaitu *wicking* dan *swelling*, di mana dengan penggunaan konsentrasi semakin tinggi menyebabkan pembekakan menjadi gel, sehingga ketika menyerap banyak air tablet akan membengkak terlebih dahulu. Pembengkakan akan memperlama waktu pelepasan obat. SSG dalam persentase tinggi akan mengikat kuat partikel-partikel sehingga waktu hancur tablet lama dan pelepasan obat menjadi sulit. *Ludipress*<sup>®</sup> merupakan bahan yang terdiri dari bahan pengikat dan bahan pengancur yang mengandung 93,4%  $\alpha$ -laktosa monohidrat; 3,2% *polivonilpirolidon* (Kollidon 30); 3,4% *crospovidone* (Kolidon CL). Kandungan *superdisintegrant crospovidone* di dalam *ludipress*<sup>®</sup> berpengaruh terhadap pelepasan obat yang cepat. *Crospovidone* memiliki aksi penyerapan air yang besar tanpa terbentuk gel sehingga tablet akan segera hancur dan obat dilepaskan secara cepat, oleh karena itu dengan penambahan konsentrasi *ludipress*<sup>®</sup> akan mempercepat pelepasan obat (% disolusi).

Hasil ANOVA menunjukkan bahwa nilai *p-value* adalah *significant* yang artinya variasi konsentrasi antara *ludipress*<sup>®</sup> dan *sodium starch glycolate* berpengaruh terhadap pelepasan obat. *Adeq precision* menunjukkan *ratio noise*. Angka lebih dari 4 menunjukkan *desirable*. Rasio yang dihasilkan 33,0167 menunjukkan hasil yang baik, sehingga model dapat digunakan untuk memprediksi formula optimum. Hasil *fit statistics* secara lengkap dapat dilihat pada lampiran 11.

**6.5 Dissolution efficiency (DE<sub>3</sub>).** Parameter *dissolution efficiency* (DE<sub>3</sub>) merupakan perbandingan antara daerah di bawah kurva disolusi (*Area Under Curve*) dengan luas total persentase dari jumlah obat total yang terdisolusi sampai menit ke-3. Semakin tinggi nilai DE maka kemampuan obat untuk terdisolusi semakin besar. Hasil uji DE<sub>3</sub> dapat dilihat pada tabel 15.

**Tabel 15. Hasil uji DE<sub>3</sub>**

DE <sub>3</sub> (%)	Formula		
	I	II	II
DE <sub>3</sub>	91,34±0,509	61,72±1,172	52,89±0,555

\*Keterangan :

FI : SSG 0% ; Ludipress® 100%

FII : SSG 50% ; Ludipress® 50%

FIII : SSG 100% ; Ludipress® 0%

Hasil pemeriksaan DE<sub>3</sub> tablet FDT metoklopramid HCl dilakukan optimasi menggunakan *simplex lattice design*. Hasil pengujian DE<sub>3</sub> melalui SLD didapat persamaan (18) sebagai berikut :

$$Y = 52,89 (A) + 91,34 (B) + 41,64 (A)(B) \dots\dots\dots (18)$$

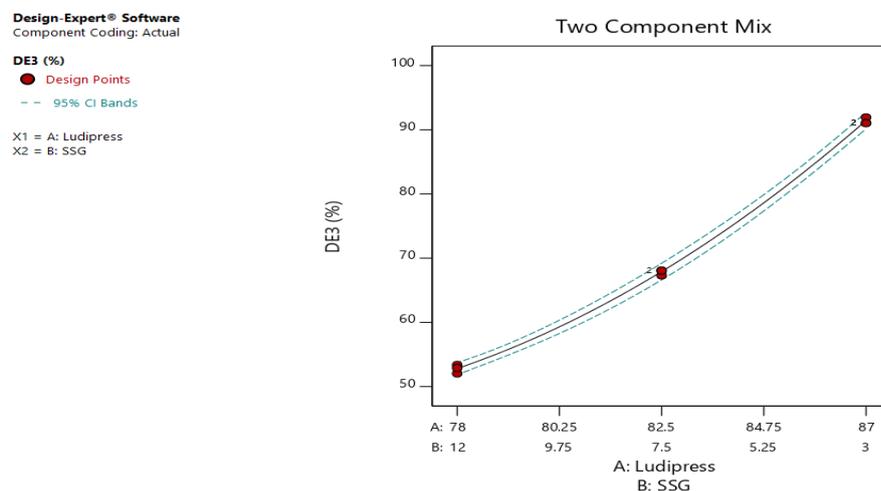
Keterangan :

Y = Q<sub>3</sub> (% disolusi menit ke-3)

A = *Sodium starch glycolate*

B = *Ludipress*®

Persamaan yang didapat, dapat dilihat bahwa nilai A dan B positif, sehingga dapat diartikan bahwa penambahan *ludipress*® dan *sodium starch glycolate* dapat meningkatkan disolusi efisiensi tablet. Profil DE<sub>3</sub> secara *simplex lattice design* dapat dilihat pada gambar 15.



Gambar 15. Hasil uji DE<sub>3</sub> tablet metode *simplex lattice design*

Berdasarkan profil disolusi efisiensi tablet (DE<sub>3</sub>) hasil analisis *simplex lattice design* menunjukkan bahwa formula I memiliki nilai disolusi efisiensi paling tinggi yaitu lebih dari 80%, sedangkan formula II dan formula III menunjukkan nilai kurang dari 80%, hal tersebut dapat disebabkan karena konsentrasi *sodium starch glycolate* lebih tinggi dibandingkan formula I dimana

hal tersebut menyebabkan gel terbentuk lebih cepat dan jumlah gel lebih besar. Gel yang terbentuk dapat menghambat pelepasan metoklopramid HCl dari bentuk sediaan. Pelepasan metoklopramid HCl yang terhambat akan mengurangi jumlah zat aktif yang dapat terlarut di dalam media disolusi.

Hasil ANOVA menunjukkan bahwa nilai *p-value* adalah *significant* yang artinya variasi konsentrasi antara *ludipress*<sup>®</sup> dan *sodium starch glycolate* berpengaruh terhadap disolusi efisiensi. *Adeq precision* menunjukkan *ratio noise*. Angka lebih dari 4 menunjukkan *desirable*. Rasio yang dihasilkan 63,5927 menunjukkan hasil yang baik, sehingga model dapat digunakan untuk memprediksi formula optimum. Hasil ANOVA dan *fit statistics* secara lengkap dapat dilihat pada lampiran 11.

## 7. Keseragaman sediaan

Menurut Farmakope Indonesia edisi ke V keseragaman sediaan dilakukan dengan melakukan keseragaman bobot atau keseragaman kandungan. Keseragaman kandungan dilakukan terhadap tablet yang mengandung zat aktif 25 mg atau kurang dan bobot zat aktif lebih kecil dari 25% bobot sediaan. Analisis keseragaman kandungan mempunyai tujuan untuk mengetahui apakah kandungan zat aktif dalam tablet homogen atau tidak. Distribusi bahan obat pada pencampuran massa tablet yang searagam akan menjamin meratanya isi atau kandungan zat aktif di dalam tablet. Hasil pengujian keseragaman kandungan dapat dilihat pada tabel 16.

Tabel 16. Nilai penerimaan keseragaman kandungan

Formula	Kandungan (mg)	Kadar (%)	Simpangan baku relatif (%)	Nilai penerimaan (%)
FI	9,990	99,908	1,949	4,67
FII	9,971	99,711	1,992	4,78
FIII	9,934	99,340	1,171	2,81

\*Keterangan :

FI : SSG 0% ; *Ludipress*<sup>®</sup> 100%

FII : SSG 50% ; *Ludipress*<sup>®</sup> 50%

FIII : SSG 100% ; *Ludipress*<sup>®</sup> 0%

Syarat keseragaman kandungan yang baik adalah jika dalam 10 tablet yang didapatkan nilai penerimaan tidak lebih dari 15% (Kemenkes 2014). Berdasarkan hasil nilai penerimaan yang diperoleh maka seluruh formula memiliki nilai penerimaan <15%, sehingga dapat disimpulkan bahwa sediaan FDT metoklopramid HCl yang dilakukan memenuhi syarat keseragaman kandungan.

### C. Validasi metode analisis

Menurut *United State Pharmacopeia (USP)* validasi metode dilakukan untuk menjamin bahwa metode analisis akurat, spesifik, reproduisible, dan tahan pada kisaran analit yang akan dianalisis (Gandjar & Rohman 2012). Validasi metode analisis yang dilakukan meliputi linieritas, batas deteksi (LOD), batas kuantifikasi (LOQ), akurasi (% *recovery*), dan presisi (RSD). Hasil validasi metode analisis dapat dilihat pada tabel 17 dan secara lengkap pada lampiran 14.

Tabel 17. Validasi metode analisis

Parameter	Medium <i>aquadestillata</i>
R <sup>2</sup> (Koefisien korelasi)	0,9991
Batas deteksi (LOD)	1,147 ppm
Batas kuantifikasi (LOQ)	3,476 ppm
Perolehan kembali (% <i>recovery</i> )	99,00 %
Simpangan baku relatif (RSD)	0,0096 %

#### 1. Linieritas

Linieritas adalah kemampuan suatu metode untuk memperoleh hasil-hasil uji yang secara langsung proporsional dengan konsentrasi analit pada kisaran yang diberikan. Koefisien korelasi adalah parameter yang paling umum digunakan untuk mengetahui linieritas suatu metode. Nilai koefisien korelasi yang dipersyaratkan *Association of Official Analytical Chemist (AOAC)* adalah > 0,99. Nilai koefisien korelasi yang diperoleh menunjukkan hasil yang baik karena diperoleh 0,9991, hal tersebut menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang proporsional antara analitik dengan konsentrasi yang diukur.

#### 2. Batas deteksi (LOD) dan batas kuantifikasi (LOQ)

Batas deteksi (LOD) didefinisikan sebagai konsentrasi terkecil yang dapat dideteksi namun tidak perlu secara kuantitatif, sedangkan LOQ dikatakan sebagai konsentrasi terkecil analit yang dapat diukur secara kuantitatif. LOD dan LOQ menunjukkan kesensitifan dari suatu metode, semakin kecil nilai LOD dan LOQ maka akan semakin sensitif pula metode tersebut, begitu pula sebaliknya (Harvey 2000). Hasil uji penentuan LOD yang menunjukkan batas deteksi analit terendah yang masih dapat dianalisis dengan metode yang digunakan diperoleh konsentrasi sebesar 1,147 ppm. Hasil uji penentuan batas kuantifikasi (LOQ) yang menunjukkan konsentrasi analit terendah dalam sampel yang masih dapat dianalisis dengan metode yang diperoleh sebesar 3,476 ppm.

### 3. Presisi

Presisi merupakan ukuran keterulangan metode analisis dan biasanya ditunjukkan sebagai simpangan baku relatif (RSD) dari jumlah sampel yang berbeda signifikan secara statistik (Gandjar & Rohman 2007). Hasil perhitungan nilai RSD yang diperoleh yaitu 0,0096 %. Nilai yang diperoleh menunjukkan hasil yang baik karena nilai yang didapat  $\leq 2$  % (Harvey 2000).

### 4. Akurasi

Akurasi merupakan ketepatan metode analisis atau kedekatan antara nilai terukur dengan nilai yang diterima baik nilai konversi, nilai sebenarnya, atau nilai rujukan. Persen akurasi ditetapkan dengan menentukan berapa persen analit yang ditambahkan yang dapat ditemukan (Harmita 2004). Penetapan akurasi menggunakan tiga macam konsentrasi metoklopramid HCl yang berbeda yaitu pada konsentrasi 80% (9,04 ppm), 100% (13,56 ppm), dan 120% (18,08 ppm). Berdasarkan tabel 17, nilai *recovery* yang diperoleh adalah 99,00 %. Menurut Gandjar & Rohman (2012) % *recovery* yaitu antara 98-102%, sehingga metode yang digunakan memiliki akurasi yang baik.

## D. Verifikasi formula optimum

Formula optimum didapatkan dengan cara optimasi menggunakan *simplex lattice design*. Penelitian ini menggunakan *sodium starch glycolate* sebagai *superdisintegrant* dan *ludipress*<sup>®</sup> sebagai *filler-binder* untuk dilakukan optimasi.

Parameter yang digunakan adalah parameter titik kritis meliputi kekerasan, kerapuhan, waktu hancur, dan profil disolusi ( $Q_3$  dan  $DE_3$ ). Kriteria dari respon optimum dapat dilihat pada tabel 18.

**Tabel 18. Kriteria respon optimum**

Parameter	Importance	Target	Batas	
			Min	Max
Kekerasan	+++	Maximize	3,758	3,875
Kerapuhan	+++	Minimize	0,931	0,993
Waktu hancur	+++++	Minimize	30,46	48,19
$Q_3$	+++++	Maximize	82,760	99,117
$DE_3$	+++++	Maximize	52,031	91,931

Kriteria respon optimum yang diperoleh didapatkan *solution* berdasarkan masing-masing parameter uji sehingga diperoleh nilai *desirability* yang menunjukkan formula optimum. Nilai *desirability* yang baik ditandai jika nilainya mendekati 1. *Solution* prediksi formula optimum dapat dilihat pada gambar 16.

Number	Ludipress	SSG	Kekerasan	Kerapuhan	Waktu hancur	$Q_3$	$DE_3$	Desirability	
1	87.000	3.000	3.868	0.920	33.945	97.884	91.439	0.675	Selected

**Gambar 16. Solution prediksi optimum**

Formula optimum sediaan *fast disintegrating tablet* metoklopramid HCl yakni dengan proporsi *sodium starch glycolate* 2% (3 mg) dan *ludipress*<sup>®</sup> 58% (87 mg). Verifikasi formula optimum dilakukan dengan uji *one sample t-test* yang bertujuan untuk menguji apakah suatu nilai tertentu (yang diberikan pembandingan) berbeda secara nyata atau tidak dengan rata-rata sebuah sampel. Taraf kepercayaan yang digunakan 95% untuk mengetahui signifikan antara hasil teoritik dan hasil penelitian. Hasil teoritik merupakan hasil prediksi nilai parameter titik kritis dari program *Design Expert*<sup>®</sup> 11. Hasil penelitian merupakan hasil percobaan parameter titik kritis dari program *Design Expert*<sup>®</sup> 11. Parameter titik kritis yang dilakukan optimasi yakni kekerasan, kerapuhan, waktu hancur,  $Q_3$ , dan  $DE_3$ . Hasil dikatakan terverifikasi jika tidak terdapat perbedaan bermakna antara hasil teoritik dan hasil penelitian. Verifikasi formula optimum sediaan *fast*

*disintegrating tablet* metoklopramid HCl yaitu apabila  $H_0$  (hipotesis) diterima dengan signifikansi lebih dari 0,05 yang berarti tidak terdapat perbedaan bermakna antara hasil percobaan dan prediksi sehingga data yang dihasilkan adalah valid. Hasil verifikasi formula optimum dapat dilihat pada tabel 19 dan secara lengkap pada lampiran 15.

**Tabel 19. Hasil *one sample t-test***

<b>Parameter titik kritis</b>	<b>Hasil prediksi</b>	<b>Hasil percobaan</b>	<b>Signifikansi</b>	<b>Kesimpulan</b>
Kekerasan ( $\text{kg/cm}^2$ )	3,868	3,852	$0,392 > 0,05$	Valid
Kerapuhan (%)	0,920	0,935	$0,555 > 0,05$	Valid
Waktu hancur (detik)	33,945	33,170	$0,457 > 0,05$	Valid
$Q_3$ (%)	97,883	97,952	$0,901 > 0,05$	Valid
$DE_3$ (%)	91,439	91,193	$0,444 > 0,05$	Valid

Hasil prediksi dan hasil percobaan tiap-tiap parameter kritis menunjukkan pada respon kekerasan  $H_0$  diterima (tidak terdapat perbedaan bermakna), respon kerapuhan  $H_0$  diterima (tidak terdapat perbedaan bermakna), respon waktu hancur  $H_0$  diterima (tidak terdapat perbedaan bermakna), respon  $Q_3$   $H_0$  diterima (tidak terdapat perbedaan bermakna), dan respon  $DE_3$   $H_0$  diterima (tidak terdapat perbedaan bermakna), artinya data yang dihasilkan adalah valid karena tidak ada perbedaan antara data prediksi (teoritis) dan data percobaan (pembanding).