

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Metoklopramid HCl

Metoklopramid merupakan suatu derivat dari prokainamid. Metoklopramid merangsang traktus gastrointestinalis bagian atas dan meningkatkan *tonus sphingter esophagus* sebesar 10 – 20 cm, serta tidak merubah sekresi asam lambung. Obat ini mensensitasi otot polos gastrointestinal terhadap asetilkolin dan dapat menyebabkan pelepasan asetilkolin dari ujung saraf kolinergik. Efek antiemetik dari antagonisme reseptor dopamin sentral dan perifer serta inhibisi dari muntah yang diperantarai zona pemicu kemoreseptor. Metoklopramid menghasilkan sedasi minimal dan jarang menghasilkan reaksi ekstra piramida (Omoigui 1997).

1. Farmakokinetik

Metoklopramid dapat diberikan secara oral atau parenteral, diabsorpsi cepat dengan konsentrasi plasma maksimum tercapai 30-60 menit setelah pemberian oral dan 1-3 menit setelah pemberian 0,2 mg/kgBB intravena (Morgan & Mikhail 1996). Metabolisme metoklopramid di hati (Stoelting 1999).

Volume distribusi 2,2-3,5 l/kgBB pada orang dewasa. Konsentrasi tinggi pada air susu ibu sehingga dapat melewati plasenta, berikatan lemah dengan protein plasma (terutama albumin) yaitu sebanyak 13-30% (Widana 2000). Waktu paruh eliminasi ($t^{1/2}\alpha$) 5 menit dengan waktu paruh distribusi $t^{1/2}\beta$ 2,5-6 jam.

Efek toksisitas terjadi pada motilitas gastrointestinal di antagonis dengan obat-obatan antikolinergik (atropin) dan analgesik narkotik; memberikan efek sedatif dipotensiasi oleh alkohol, hipnotik-sedatif, dan penenang narkotik; mempercepat awitan aksi dari tetrasiklin, asetaminofen, levodopa, dan etanol (terutama diabsorpsi dalam usus kecil); melepaskan katekolamin pada pasien dengan hipertensi esensial dan feokromositoma; dapat menimbulkan perasaan ansietas dan kegelisahan yang sangat setelah suntikan intravena cepat;

dapat menimbulkan reaksi ekstra piramida (Omoigui 1997).

2. Farmakodinamik

Metoklopramid bekerja secara selektif pada sistem kolinergik traktus gastrointestinal (efek gastropokinetik). Merangsang motilitas saluran cerna bagian atas tanpa merangsang sekresi asam lambung, empedu atau pankreas. Metoklopramid meningkatkan tonus dan amplitudo kontraksi lambung terutama bagian antral, merelaksasi sfingter pilorus dan bulbus duodenum, serta meningkatkan peristaltik duodenum dan jejunum sehingga terjadi percepatan pengosongan lambung dan transit intestinal. Motilitas kolon atau kandung empedu hanya terpengaruh sedikit oleh metoklopramid (Anonim 2007).

Efek antiemetik timbul berdasarkan mekanisme sentral maupun perifer. Secara sentral metoklopramid mempertinggi ambang rangsang muntah di *Chemoreceptor Trigger Zone* (CTZ), sedangkan secara perifer menurunkan kepekaan saraf *visceral* yang menghantarkan impuls *afferent* dari saluran cerna ke pusat muntah (Darmansjah 2001).

Metoklopramid memiliki efek anti mual dan sedasi pada sistem saraf pusat. Efek anti mual dikarenakan kemampuan metoklopramid memblokir reseptor dopamin terutama reseptor D-2 pada *Chemoreceptor Trigger Zone* (CTZ) (Widana 2000).

Efek samping metoklopramid yang umumnya ringan dan sangat jarang, yaitu mengantuk, disporia, agitasi/gelisah, distonia, dan udem periorbita. Efek samping utama pada kardiovaskular, yaitu hipertensi, hipotensi, dan aritmia (Widana 2000).

B. Fast Disintegrating Tablet (FDT)

1. Pengertian *fast disintegrating tablet*

Fast Disintegrating Tablet (FDT) merupakan sediaan padat mengandung zat aktif yang mengalami disintegrasi dengan cepat dalam waktu beberapa detik ketika terkena saliva di dalam mulut (Manivannan 2009). Zat aktif kemudian melarut atau terdispersi, kemudian ditelan oleh pasien, dan obat akan diabsorpsi. Saliva dalam mulut memungkinkan tablet terjadi disintegrasi, tidak diperlukan air

untuk menelan obat (Koseki *et al.* 2008). Sediaan FDT diaplikasikan untuk meningkatkan efektifitas dan kepatuhan pasien (Kumare *et al.* 2013). Berat tablet sediaan FDT tidak boleh melebihi 500 mg dengan memperhatikan faktor berat tablet, ukuran tablet, dan waktu hancur dalam skala beberapa detik sehingga menghasilkan tablet yang bermutu dan diterima pasien dengan baik (McGinity *et al.* 1985).

Kriteria FDT yang ideal yaitu tidak membutuhkan air dalam jumlah banyak untuk terdisintegrasi, memiliki rasa yang menyenangkan, tidak meninggalkan residu, kekerasan tablet cukup namun tidak rapuh, tidak sensitif terhadap kondisi lingkungan, dan pembuatan sediaan dapat menggunakan metode tablet konvensional serta mudah dikemas (Gupta *et al.* 2010).

2. Keuntungan dan kekurangan FDT

FDT memiliki keuntungan, yaitu tidak memerlukan air untuk meminum obat, cocok untuk penyakit yang perlu penanganan cepat, meningkatkan bioavailabilitas, dan stabil dalam penyimpanan jangka panjang (Bhowmik *et al.* 2009). Keuntungan lain, FDT dapat diberikan kepada pasien yang tidak mampu menelan obat (Deepak *et al.* 2012). Tablet FDT terdisintegrasi secara cepat yang menghasilkan suspensi partikel obat sangat halus. Kondisi tersebut dapat meningkatkan disolusi obat (Kumare *et al.* 2013).

Kekurangan sediaan FDT yaitu tidak mampu menahan guncangan mekanik sehingga perlu penanganan secara hati-hati, tablet dapat meninggalkan rasa yang tidak enak atau tekstur berpasir dalam mulut jika tidak diformulasi dengan baik. Formulasi FDT tidak tepat untuk obat yang memiliki dosis besar seperti Piracetam (800 mg), Rifampisin (600 mg) dan lain-lain (Kumar 2014).

3. Metode Pembuatan FDT

3.1 Direct compression (kempa langsung). Kempa langsung merupakan metode yang paling mudah, *cost effective*, dan bisa digunakan untuk obat dosis besar sehingga metode ini sering digunakan untuk pembuatan tablet. Metode ini dalam pembuatan sediaan FDT dengan menambahkan bahan tambahan yang meningkatkan availabilitas, penambahan *superdisintegrant* dan zat pemanis (Nagar *et al.* 2015). Metode kempa langsung memiliki keuntungan yaitu tahap

produksi sangat singkat, ruangan yang dibutuhkan kecil dan tidak banyak, tenaga yang dibutuhkan lebih sedikit karena proses singkat maka stabilitasnya tetap terjaga (Sulaiman 2007).

3.2 Freeze drying / lyophilization. *Freeze drying* merupakan metode yang melibatkan proses sublimasi untuk mengeringkan bahan, awalnya bahan dibekukan di bawah titik eutektikumnya. Kedua, sublimasi atau pengeringan primer untuk mengurangi kelembaban sehingga diperoleh sekitar 4% b/b dari produk kering. Ketiga, desorpsi atau pengeringan sekunder untuk mendapatkan hasil akhir (Nayak & Manna 2011). Metode ini menghasilkan struktur berpori amorf yang bisa larut dengan cepat. *Freeze drying* terbukti dalam penyerapan dan peningkatan bioavailabilitas (Momin *et al.* 2015). Keuntungan dari metode ini adalah zat dapat diproses pada suhu yang tidak tinggi, sehingga menghilangkan efek termal yang merugikan, serta dapat mempercepat reaksi absorpsi dan bioavailabilitas dari obat (Mathur *et al.* 2010). Kelemahan *freeze drying* yaitu biaya pembuatan yang mahal dan membutuhkan waktu yang lama serta stabilitas tablet yang buruk (Momin *et al.* 2015).

3.3 Moulding. Tablet yang dibuat dengan metode ini bertujuan untuk memudahkan absorpsi bahan aktif melalui lapisan mukosa mulut, dibuat dengan dispersi padat. Tablet akan hancur dengan cepat dan disarankan memiliki rasa yang menyenangkan dengan adanya dispersi matriks. Tablet hancur dengan cepat karena memiliki struktur berpori, dibuat dengan menggunakan bahan-bahan yang larut air, sehingga mudah terabsorpsi melalui lapisan mukosa mulut dan meningkatkan bioavailabilitas serta menurunkan metabolisme lintas pertama dari obat tertentu. Metode pada proses *moulding* yaitu *solvent moulding method* dan *heat moulding method*. Proses *moulding* biasanya menggunakan bahan yang mudah larut (terutama sakarida), tetapi dengan tekanan pengempaan yang rendah mengakibatkan erosi dan kerusakan selama penanganan (Nayak & Manna 2011).

3.4 Spray drying. Proses sistem tertutup yang berlaku untuk berbagai macam bahan obat merupakan pengertian dari metode *spray drying*. Metode ini dapat menggunakan gelatin sebagai matriks, manitol sebagai agen pengembang, dan *superdisintegrant*. Proses yang dilakukan, semua bahan dilarutkan atau

disuspensikan dalam pelarut yang sesuai. Larutan atau suspensi dialirkan ke dalam pengeringan dengan membentuk tetesan yang diatomisasi lalu dikeringkan dengan gas pembawa yang panas (Swarbick 2007). Tablet yang dihasilkan dalam metode ini terdisintegrasi kurang dari 20 detik dalam media air. Tablet dengan cepat dapat terdisintegrasi ataupun melarut (Fu *et al.* 2004).

3.5 Sublimation. Pembuatan tablet FDT dengan metode sublimasi merupakan suatu teknik yang memformulasi FDT dengan bahan padat yang mudah menyublim, seperti urea, ammonium karbonat, ammonium bikarbonat, kamfer atau mentol. Campuran bahan yang mengandung bahan mudah menyublim kemudian dikempa. Bahan yang mudah menyublim dihilangkan dengan proses sublimasi, sehingga diperoleh tablet dengan porositas yang tinggi. Porositas yang tinggi akan memperantarai waktu disintegrasi yang cepat (Mathur *et al.* 2010). Tablet yang dihasilkan dengan menggunakan metode ini dilaporkan biasanya hancur dalam 10-20 detik (Momin *et al.* 2015).

4. Formulasi fast disintegrating tablet

4.1 Bahan pengisi. Zat pengisi merupakan suatu zat inert secara farmakologis yang ditambahkan kedalam formulasi sediaan tablet dengan tujuan untuk penyesuaian bobot, ukuran tablet yang memenuhi persyaratan untuk membantu kemudahan dalam pembuatan dan meningkatkan mutu tablet.

Filler-binder merupakan bahan pengisi tablet yang berperan sebagai pengikat karena deformasi plastik. Sifat deformasi plastik disebabkan karena bentuk partikel pada saat tekanan kompresi diberikan. Metode kempa langsung banyak digunakan dalam pembuatan sediaan FDT, sehingga pada metode tersebut membutuhkan bahan yang memiliki kompresibilitas yang baik untuk menghasilkan tablet yang keras serta tidak rapuh. Kekerasan tablet dapat ditingkatkan tanpa mempengaruhi kemampuan disintegrasi FDT dengan menggunakan *filler-binder* yang larut atau dapat menarik air (digunakan sebagai penghancur) (Fudholi 2013). Bahan pengisi yang berfungsi sebagai *filler-binder* biasanya hasil modifikasi, termasuk *co-processed diluents*. Contoh *filler-binder* yaitu *Cellactose*[®] (α -laktosa monohidrat 75% dan selulosa 25%), *Cal-Tab*[®]

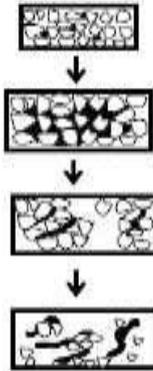
(Kalsium sulfat 93% dan gom alam 7%), *Starlac*[®] (85% laktosa monohidrat dan 15% amilum jagung) (Sulaiman 2007).

4.2 Bahan pelicin. Bahan pelicin merupakan bahan tambahan yang ditambahkan dalam proses pembuatan tablet secara ekstragranular dapat melapisi granul yang bertujuan untuk mengurangi gesekan antara tablet dengan dinding cetakan, mencegah agar serbuk yang dikempa tidak melekat pada dinding ruang cetakan serta mengurangi gesekan antar partikel. Penambahan bahan pelicin berfungsi untuk mengurangi gesekan yang terjadi selama proses kompresi tablet (*lubricant*), mampu meningkatkan sifat alir granul (*glidant*) atau mencegah bahan yang dikempa agar tidak melekat pada dinding ruang cetak dan permukaan tablet (*antiadherent*) (Voight 1994).

4.3 Bahan penghancur (*superdisintegrant*). *Superdisintegrant* merupakan substansi dengan efisiensi hancur lebih cepat dan efektif pada konsentrasi rendah. Bahan penghancur yang telah dikembangkan untuk membantu mempercepat hancurnya tablet menjadi fragmen-fragmen yang lebih kecil pada saat kontak dengan lingkungan berair. Daya mengembang *superdisintegrant* sangat tinggi dan cepat yang menyebabkan tablet cepat hancur (Sulaiman 2007). *Superdisintegrant* umumnya digunakan pada konsentrasi 1-10% dari total berat tablet. Keuntungan dari *superdisintegrant* yaitu lebih efektif pada konsentrasi rendah, sifat alir, dan kompresibilitas lebih tinggi dan efektif secara intragranular (Mangal *et al.* 2012).

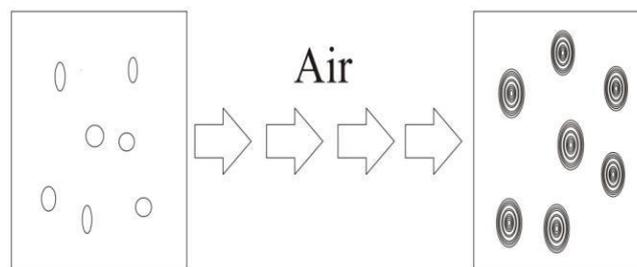
5. Mekanisme disintegrasi dari *superdisintegrant*

5.1 Perembesan (*wicking*). Mekanisme ini menjelaskan bahwa, penetrasi air masuk ke dalam tablet diperantarai oleh pori-pori yang ada pada tablet melalui aksi kapilarisasi dan memutus ikatan antarpartikel di dalam tablet sehingga tablet pecah. Disintegrasi efektif yang tidak membengkak diyakini memberi implikasi pada terpecahnya tablet melalui porositas dan aksi kapiler. Porositas tablet menyediakan jalur untuk penetrasi cairan ke dalam tablet. Contohnya *crospovidone* dan *crosscarmillose* (Mangal *et al.* 2012).



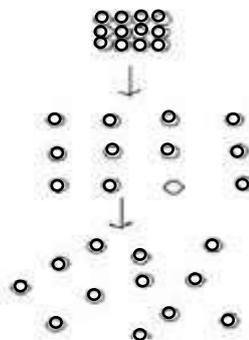
Gambar 1. Mekanisme perembesan (Mangal *et al.* 2012)

5.2 Pengembangan (*swelling*). *Swelling* merupakan mekanisme bahan penghancur yang apabila kontak dengan air akan mengembang dan mendesak bahan lain dalam tablet sehingga terdisintegrasi (Mangal *et al.* 2012). Mekanisme pengembangan tersebut berasal dari pati.



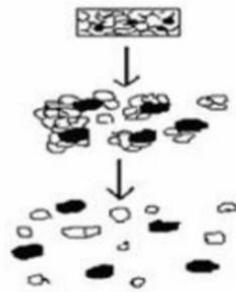
Gambar 2. Mekanisme pengembangan (Mangal *et al.* 2012)

5.3 Perenggangan (*repulsion*). Mekanisme perenggangan menggambarkan bahwa partikel tidak mengembang, tetapi dengan adanya air yang masuk melalui jaringan kapiler maka partikel akan menolak sehingga saling memisahkan diri kemudian lepas dari susunannya di dalam tablet. Proses tersebut akan menyebabkan tablet terdisintegrasi (Mangal *et al.* 2012).



Gambar 3. Air masuk dalam pori tablet (Mangal *et al.* 2012)

5.4 Perubahan bentuk (*deformation*). Perubahan bentuk bahan penghancur dikarenakan oleh proses pengempaan tablet. Bentuk tersebut dapat bertahan lama sampai dengan tablet kontak dengan air sehingga *superdisintegrant* berubah bentuk dan tablet terdisintegrasi. Pati kentang dan pati jagung diyakini bersifat elastis, namun karena proses pemadatan tablet yang tinggi, elastisitas berubah bentuk menjadi plastisitas dengan potensi energi yang kaya. Tablet kontak dengan air, potensi energi dari butiran pati cacat akan dipicu untuk menyebabkan disintegrasi (Shihora & Panda S 2011).



Gambar 4. Partikel membengkak menjadi bentuk seperti sebelum pencetakan (Mangal *et al.* 2012).

C. Pemeriksaan Sifat Fisik Massa Serbuk

1. Waktu alir

Waktu alir merupakan waktu yang dibutuhkan serbuk atau granul untuk mengalir melalui corong. Uji ini dilakukan untuk mengetahui berapa waktu yang dibutuhkan oleh granul mengalir melalui corong aluminium (Rachmawati *et al* 2011). Metode yang digunakan, yaitu metode meter aliran (*flowmeter*), dengan memasukkan sejumlah serbuk massa tablet ke dalam corong kemudian dialirkan sampai semua serbuk jatuh dan dicatat waktunya. Sifat alir dipengaruhi oleh ukuran dan bentuk partikel, kecepatan alir dihitung dengan membagi bobot massa tablet dengan waktu yang diperlukan serbuk untuk mengalir (Siregar & Wikarsa 2010).

2. Sudut diam

Sudut diam adalah sudut tetap yang terjadi antara timbunan partikel bentuk kerucut dengan bidang horizontal bila sejumlah granul dituang dalam corong

(Khalidah *et al* 2014). Metode sudut diam adalah cara untuk menentukan kemampuan mengalir suatu granul massa tablet secara tidak langsung, dikarenakan adanya hubungan dengan kohesi antarpartikel. Kerucut semakin datar, artinya sudut kemiringan semakin kecil, maka sifat aliran granul baik (Voight 1994). Sudut diam dipengaruhi oleh waktu alir granul. Granul yang dapat mengalir bebas jika sudut diam kurang dari sama dengan 35° , menunjukkan sifat alir yang baik (Agoes 2012). Berikut hubungan sudut diam dan sifat alir serbuk ditunjukkan pada tabel 1.

Tabel 1. Hubungan sudut diam dan sifat alir serbuk (Sulaiman 2007).

Sudut diam ($^\circ$)	Sifat aliran
< 25	Sangat baik
25-30	Baik
30-40	Cukup baik
>40	Sangat buruk

3. *Bulk density*

Bulk density merupakan rasio total massa serbuk dengan volume massa serbuk. Parameter terpenting untuk proses pengembangan dan pembuatan sediaan padat, untuk menentukan jumlah serbuk yang dapat masuk dalam ruang kompresi. *Bulk density* menggambarkan porositas kompresibilitas dan sifat alir dari serbuk atau granul (Zhang *et al.* 2009).

4. *Tapped density*

Tapped density merupakan rasio total massa serbuk dengan volume tertentu setelah adanya hentakan dalam periode waktu tertentu. Ukuran partikel mempengaruhi sifat alir serbuk. *Tapped density* menggambarkan porositas kompresibilitas dan sifat alir dari serbuk atau granul (Zhang *et al.* 2009).

5. *Hausner ratio*

Hausner ratio merupakan indeks tidak langsung yang berhubungan dengan kemampuan alir dari serbuk atau granul dan tidak bernilai mutlak untuk suatu bahan. *Hausner ratio* diperoleh dari perbandingan nilai *bulk density* dan *tapped*

density, nilai semakin kecil maka kompresibilitas semakin baik (Zhang *et al.* 2009).

6. Carr's index

Carr's index atau indeks kompresibilitas menunjukkan aliran serbuk. Hal ini dinyatakan dalam persentase. Indeks kompresibilitas didasarkan pada *bulk density* dan *tapped density* (Zhang *et al.* 2009).

D. Pemeriksaan Sifat Fisik Tablet

Uji mutu fisik tablet merupakan parameter penting untuk mengetahui karakteristik tablet yang dihasilkan. Uji tersebut meliputi uji keseragaman sediaan, kekerasan, kerapuhan, waktu disintegrasi (waktu hancur), uji waktu pembasahan, disolusi obat, dan uji tanggap rasa.

1. Keseragaman sediaan

Keseragaman sediaan didefinisikan sebagai derajat keseragaman jumlah zat aktif dalam suatu sediaan. Persyaratan keseragaman sediaan tidak berlaku untuk suspensi, emulsi atau gel dalam wadah satuan dosis yang ditunjukkan untuk penggunaan secara eksternal pada kulit. Keseragaman sediaan ditetapkan dengan salah satu dari dua metode, yaitu keseragaman bobot dan keseragaman kandungan. (KemenKes 2014).

Keseragaman kandungan memenuhi syarat apabila nilai penerimaan 10 tablet sediaan pertama tidak kurang atau sama dengan L1%. Jika nilai penerimaan lebih besar dari L1%, maka lakukan pengujian pada 20 tablet tambahan dan hitung nilai penerimaan. Nilai penerimaan akhir dari 30 tablet sediaan lebih kecil atau sama dengan L1% dan tidak ada satu tablet pun kurang dari $[1-(0,01)(L2)]M$ atau tidak satu pun lebih dari $[1+(0,01)(L2)]M$ seperti yang tertera pada perhitungan nilai penerimaan, maka keseragaman kandungan memenuhi syarat. Nilai penerimaan maksimum yang diperbolehkan yaitu $L1=15,0$ kecuali dinyatakan lain pada masing-masing monografi atau $L2=25,0$ kecuali dinyatakan lain pada masing-masing monografi (KemenKes 2014).

2. Kekerasan

Kekerasan tablet diketahui untuk menjamin kualitas dan stabilitas tablet terhadap pengaruh mekanik, seperti goncangan atau tekanan saat proses produksi, pengemasan, dan distribusi. Kekerasan tablet mencerminkan kekuatan tablet secara keseluruhan (Hadisoewignyo & Fudholi 2013). Salah satu faktor yang mempengaruhi kekerasan tablet yaitu tekanan kompresi (Siregar & Wikarsa 2010). Tekanan yang diberikan semakin besar, maka tablet yang dihasilkan semakin keras. Uji kekerasan tablet menggunakan alat *hardness tester*.

3. Kerapuhan

Hilangnya bobot tablet akibat lepasnya massa partikel dari permukaan tablet merupakan arti dari kerapuhan. Uji kerapuhan bertujuan untuk mengetahui kemampuan tablet menahan abrasi pada saat produksi, pengemasan, dan distribusi. Uji kerapuhan menggunakan alat *friabilator*. Tablet yang baik memiliki nilai kerapuhan tidak boleh lebih dari 1% (Allen *et al.* 2011). Kerapuhan yang tinggi mempengaruhi kadar zat aktif yang terdapat pada tablet. Salah satu faktor yang mempengaruhi kerapuhan tablet, yaitu penggunaan *punch* yang kurang baik, tepi permukaan aus atau pencampuran pelumasan yang kurang merata (Syamsia *et al.* 2017).

4. Waktu hancur

Waktu hancur tablet adalah waktu yang diperlukan tablet untuk pecah dan menjadi partikel-partikel penyusunnya sehingga meningkatkan luas permukaan yang kontak dengan cairan tubuh. Tekanan kompresi mempengaruhi waktu hancur tablet. Semakin besar tekanan kompresi maka waktu hancur tablet semakin lambat (Siregar *et al.* 2010). Waktu hancur tablet tidak bersalut yaitu tidak lebih dari 15 menit (Allen *et al.* 2014). Selain tekanan kompresi, waktu hancur tablet dipengaruhi oleh pemilihan bahan baku tablet (Aulton 2007).

5. Waktu pembasahan tablet

Waktu pembasahan berhubungan dengan struktur bagian dalam dari tablet dan bahan tambahan yang bersifat hidrofilik, sehingga dapat dilihat kecepatan penetrasi air ke dalam tablet. Semakin cepat waktu pembasahan maka waktu hancur suatu tablet semakin meningkat (Sri *et al.* 2012).

6. Tanggap rasa

Uji tanggap rasa dilakukan dengan populasi heterogen sejumlah 20 responden secara acak. Responden merasakan satu tablet dan mendapat angka verifikasi sediaan berupa angket. Responden berkumur dengan air yang bertujuan untuk menetralkan keadaan dalam mulut (Pramono 2010).

7. Disolusi

Disolusi merupakan suatu proses di mana zat solid memasuki pelarut dengan tujuan menghasilkan suatu larutan. Disolusi dapat didefinisikan sebagai suatu proses solid melarut (Siregar & Wikarsa 2010). Disolusi disebutkan sebagai salah satu kontrol kualitas yang digunakan untuk memprediksi bioavailabilitas dan dapat digunakan sebagai pengganti uji klinik untuk menilai bioekivalen (Sulaiman 2007).

Sediaan obat dimasukkan dalam *beaker glass* yang telah berisi air atau dimasukkan dalam saluran cerna (saluran gastrointestinal). Tablet yang tidak dilapisi oleh polimer menyebabkan disintegrasi matriks padatnya dari granul-granul menjadi partikel halus. Disintegrasi, disolusi, dan degradasi berlangsung bersamaan dengan proses melepasnya suatu obat dari bentuk obat tersebut diberikan (Martin *et al.* 1993).

E. *Simplex Lattice Design* (SLD)

Perubahan satu atau lebih variabel proses dalam pengamatan efek dapat merubah variabel respon. Desain penelitian bertujuan untuk meningkatkan efisiensi prosedur dalam rencana penelitian berisi data yang dapat dianalisis, sehingga diperoleh hasil yang valid dan kesimpulan yang objektif. Desain penelitian yang dipilih dengan baik akan memberikan informasi yang cukup sehingga dapat menjelaskan hasil penelitian dengan baik (Patel *et al.* 2010).

Keuntungan menggunakan desain penelitian antara lain, penafsiran faktor dan interaksi lebih efektif, dapat memprediksi efek yang diinginkan ketika tidak terjadi interaksi sehingga memberikan efisiensi yang maksimal, namun jika ada interaksi maka perlu untuk mengungkapkan dan mengidentifikasi interaksi tersebut (Patel *et al.* 2010).

Suatu formula merupakan campuran yang terdiri dari beberapa komponen atau bahan yang apabila terdapat perubahan fraksi salah satu komponennya, maka akan mengubah satu atau lebih komponen lain (Rachmawati 2012). Permasalahan umum dalam studi formulasi terjadi, bila komponen-komponen formula diubah-ubah dalam upaya untuk mengoptimalkan hasil. Setiap perubahan fraksi salah satu komponen dari campuran akan merubah sedikitnya satu variabel atau bahkan lebih fraksi komponen lain. Salah satu contoh desain penelitian yang dipakai dalam formulasi obat adalah SLD.

Simplex lattice design merupakan suatu metode untuk menentukan optimasi pada berbagai komposisi bahan yang berbeda. Metode *simplex lattice design* dapat digunakan untuk menentukan proporsi relatif bahan-bahan yang digunakan dalam suatu formula, sehingga diharapkan akan dapat dihasilkan suatu formula yang paling baik sesuai kriteria yang ditentukan. Pelaksanaan metode *simplex lattice design* yaitu dengan mempersiapkan formulasi yang bervariasi terdiri dari kombinasi bahan tambahan (Bolton 1997). Metode ini mempunyai keuntungan praktis dan cepat karena bukan penentuan formula dengan coba-coba (*trial and error*) (Rowe 2009).

F. Validasi Metode

Validasi metode merupakan suatu tindakan penelitian terhadap parameter tertentu, berdasarkan percobaan laboratorium untuk membuktikan bahwa parameter tersebut memenuhi syarat untuk digunakan. Validasi metode dilakukan untuk menjamin bahwa metode analisis akurat, spesifik, reproduksibel, dan tahan pada kisaran analit yang akan dianalisis (Harmita 2004). Langkah-langkah validasi metode analisis berdasarkan *United State Pharmacopeia* (USP 2009), yaitu :

1. *Accuracy* (ketepatan)

Ketepatan merupakan ukuran yang menyatakan tingkat kedekatan antara kadar analit yang sebenarnya dengan hasil analisis yang diperoleh. Akurasi ditentukan sebagai % perolehan kembali (% *recovery*) analit yang ditambahkan. Penetapan akurasi minimal menggunakan 9 kali penetapan dengan 3 tingkatan

konsentrasi berbeda, mencakup rentang yang telah ditentukan misalnya 3 konsentrasi dan 3 kali replikasi untuk masing-masing konsentrasi (ICH 2005).

Tabel 2. Kriteria penerimaan akurasi pada konsentrasi analit yang berbeda (Yuwono & Indrayanto 2005)

Kadar analit (%)	Rata-rata perolehan kembali (%)
100	98-102
≥ 10	98-102
≥ 1	97-103
$\geq 0,1$	95-105
0,01	90-107

2. *Precision* (keseksamaan)

Keseksamaan merupakan ukuran yang menunjukkan tingkat kesesuaian antara 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 2004). Penentuan presisi dilakukan dengan menggunakan minimum sembilan cara penentuan yang mencakup rentang sesuai dengan prosedur yang ditentukan (tiga konsentrasi dan tiga ulangan dari masing-masing konsentrasi), dapat juga menggunakan minimum enam penentuan pada konsentrasi 100%. Standar deviasi atau standar deviasi *relative* dari serangkaian pengukuran digunakan sebagai ketepatan prosedur analisis.

Tabel 3. Kriteria penerimaan presisi pada konsentrasi analit yang berbeda (Yuwono & Indrayanto 2005).

Kadar analit (%)	Koefisien variasi/ KV (%)
100	1,3
≥ 10	2,7
≥ 1	2,8
$\geq 0,1$	3,7
0,01	5,3

3. *Linieritas* dan rentang

Linieritas merupakan 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 rendah dan batas tertinggi analit yang ditunjukkan dapat ditetapkan dengan keseksamaan, kecermatan, dan linieritas yang bisa diterima (Harmita 2004).

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

Parameter uji batas deteksi didefinisikan sebagai jumlah terkecil analit sampel yang dapat dideteksi, masih memberikan respon berarti (signifikan) dibandingkan dengan blanko. Batas kuantitasi menunjukkan banyaknya analit sampel yang masih dapat memenuhi kriteria cermat dan seksama. Batas kuantitasi merupakan parameter yang digunakan pada analisis renik (Harmita 2004).

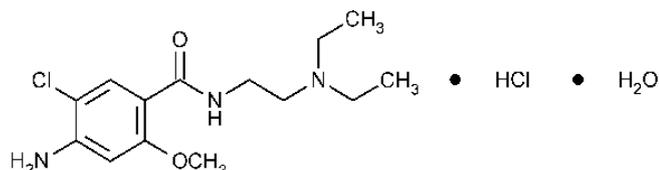
5. Batas kuantifikasi (*limit of quantification, LOQ*)

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 & Rohman 2007).

G. Monografi bahan

1. Metoklopramid HCl

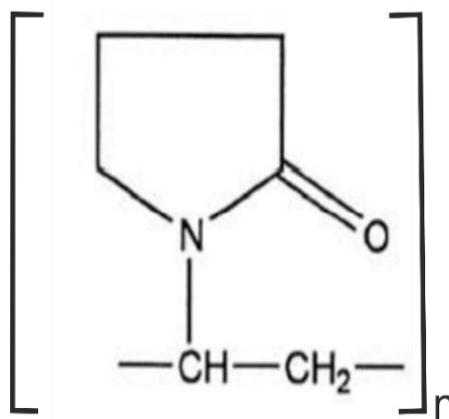
Metoklopramid HCl atau 4-Amino-5-kloro-N-[2-(dietilamino)etil]-o-anisamida monohidroklorida, monohidrat memiliki rumus molekul $C_{14}H_{22}ClN_3O_2 \cdot HCl$ dengan bobot molekul 354,28 g/mol. Ciri fisiknya yaitu serbuk hablur, putih atau praktis putih; tidak berbau atau praktis tidak berbau. Metoklopramid HCl sangat mudah larut dalam air; mudah larut dalam etanol; agak sukar larut dalam kloroform; praktis tidak larut dalam eter. Metoklopramid HCl merupakan antagonis reseptor dopamin yang merupakan agen antiemetik dan gastroprokinetik yang biasa digunakan untuk mengobati mual dan muntah. Metoklopramid HCl meskipun secara kimia berhubungan dengan *procainamide*, namun tidak memiliki efek anestesi lokal.



Gambar 5. Struktur Metoklopramid HCl

2. *Crospovidone* Cl

Menurut Rowe (2009) *Crospovidone* Cl mempunyai nama kimia *1-Ethenyl-2-pyrrolidinone*, serta memiliki rumus empirik $(C_6H_9NO)_n$. Ciri-ciri *crospovidone* Cl, yaitu serbuk halus putih, *free flowing*, rasa hambar, tidak berbau, higroskopis, dan harus disimpan dalam wadah tertutup rapat dengan suhu sejuk di tempat kering. Higroskopisitas *crospovidone* dapat digunakan untuk mengabsorpsi air dalam preparasi obat sensitif lembab sehingga dapat meningkatkan stabilitas obat (Kibbe 2009). Bahan ini digunakan sebagai penghancur dengan konsentrasi 25% b/b untuk metode granulasi kering, basah, dan kempa langsung (Rawat *et al.* 2014). Struktur yang sangat berpori dan tidak membentuk gel saat kontak dengan air akan mempercepat waktu disintegrasi tablet. *Crospovidone* Cl memiliki mekanisme yang disebut dengan *wicking* diikuti mekanisme *swelling* (mekanisme sekunder) berhubungan dengan kapilaritas dan melemahkan ikatan-ikatan antar partikel tersebut (Desai *et al.* 2016).



Gambar 6. Struktur *Crospovidone* (Rowe *et al.* 2009)

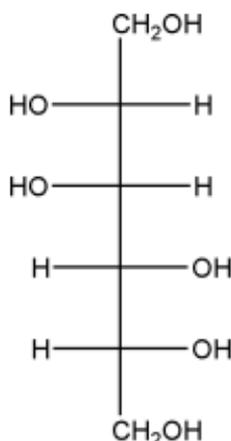
3. *Cellactose*

Cellactose merupakan eksipien *co-process* yang terdiri dari 75% α laktosa monohidrat dan 25% selulosa. Kelebihan *cellactose* diantaranya memiliki sifat alir yang baik, kompaktilitas yang baik karena sinergis dari konsolidasi secara fragmentasi dari laktosa dan deformasi plastik oleh selulosa, waktu hancur tablet menjadi lebih cepat dengan menurunnya tekanan kompresi, memberikan rasa nyaman di mulut, dan proses pentabletan dengan biaya rendah (Yidan 2008).

4. Manitol

Manitol merupakan alkohol gula yang terbentuk secara alamiah, isomer dari sorbitol, tetapi memiliki kumpulan sifat-sifat fisik dan konfigurasi kimia (susunan) yang berbeda. Manitol memiliki tingkat kemanisan 50% lebih besar dibandingkan sukrosa dan memberikan sensasi dingin yang menyenangkan dalam mulut ketika tablet hancur (Siregar & Wikarsa 2010).

Manitol memiliki rumus molekul $C_6H_{14}O_6$ dan bobot molekul 182,17 g/mol. Zat ini dikenal sebagai *coryceptic acid*, *manna sugar*, *D-manitol*, *D-mannite*, *manitolium*, *mannogem*, dan *pearlitol*. Manitol berupa kristal putih, tidak berbau, dan bersifat *free flowing*. Bahan ini sebagian besar digunakan sebagai bahan pengisi tablet pada konsentrasi 10-90% b/b (Rowe *et al.* 2009).



Gambar 7. Struktur Kimia Manitol (Rowe *et al.* 2006)

5. Magnesium stearat

Magnesium stearat dengan rumus molekul $C_{16}H_{70}MgO_4$ merupakan senyawa magnesium dengan campuran asam-asam organik padat yang diperoleh dari lemak dan berfungsi sebagai bahan pelicin tablet. Magnesium stearat dalam berbagai perbandingan tidak kurang dari 6,8% dan tidak lebih dari 8,3% MgO. Magnesium stearat berupa serbuk halus, putih, licin, dan mudah melekat pada kulit, serta berbau khas lemah. Zat ini praktis tidak larut dalam air, etanol, dan eter (KemenKes 2014). Magnesium stearat digunakan sebagai *lubricant* dalam pembuatan tablet pada konsentrasi antara 0,25-5,0% b/b (Allen 2011).

6. Stevia

Stevia merupakan tanaman semak-semak dari keluarga bunga matahari (*Astereceae*), memiliki genus sekitar 240 spesies, dan merupakan tanaman asli Amerika Serikat, hanya *stevia rebaudiana* yang digunakan sebagai pemanis. Pemanis stevia diperoleh dengan mengekstraksi daun stevia menggunakan pelarut non polar yaitu *methanol*, etanol atau spiritus. Penggunaan pelarut kimia dikhawatirkan masih menyisakan pelarut pada produk, maka dari itu digunakan pelarut polar yang aman untuk mengekstraksi daun stevia yaitu air (Mantovaneli 2004). Senyawa ekstrak daun *stevia rebaudiana* adalah *stevioside* dan *rebaudioside* merupakan komponen manis utama tanaman tersebut dengan tingkat kemanisan sekitar 300 kali lebih manis dari sukrosa (Geuns 2003).

Menurut Geuns (2003), *Stevioside* mempunyai nilai kalori yang rendah, sehingga cocok untuk dikonsumsi oleh orang yang mengidap penyakit diabetes dan orang yang sedang melakukan diet. *Stevioside* tidak bersifat racun, sehingga aman dikonsumsi manusia. *Stevioside* mempunyai rumus molekul $C_{38}H_{60}O_{18}$ dan berat molekul 804,90 g/mol. Apabila diurai sempurna *stevioside* mengandung 56,90% C, 7,51% H, dan 35,78% O. *Steviosida* adalah senyawa glikosida yang terdapat di dalam daun *Stevia rebaudiana*. Struktur *steviosida* tersusun atas tiga molekul glukosa dan satu molekul bukan gula yang disebut aglikon. Kristal *steviosida* mempunyai warna putih dan tersusun oleh kristal kecil yang berbentuk memanjang. Senyawa *stevioside* memiliki titik lebur 198°C, berbentuk kristal amorf (higroskopis), larut dalam air, dioxan, metanol, dan sedikit larut dalam alkohol. Satu gram *steviosida* larut dalam 800 ml air serta memiliki berat molekul 804.87 g/mol.

H. Landasan Teori

Metoklopramid HCl (4-Amino-5-kloro-N-[2-(diethylamino)etil]-o-anisamida monohidroklorida, monohidrat) merupakan antagonis reseptor dopamin yang merupakan agen antiemetik dan gastroprokinetik yang biasa digunakan untuk mengobati mual dan muntah. Metoklopramid HCl merupakan salah satu obat secara komersial ada dalam bentuk tablet konvensional di mana

penggunaannya menimbulkan masalah untuk anak-anak, dewasa, dan orang tua yang memiliki kesulitan menelan (Rachmawati *et al.* 2011). Metoklopramid HCl sebagai anti emetik yang mampu mengatasi penyakit mual dan muntah. Mual dan muntah tidak memandang usia baik anak-anak, orang dewasa maupun lanjut usia. Pasien yang mengalami mual dan muntah seperti geriatri dan pediatri sering kali kesulitan dalam menelan obat. Salah satu sediaan yang dapat mempercepat efek obat serta nyaman digunakan adalah sediaan *fast disintegrating tablet* (FDT). Solusi yang dapat disarankan dengan membuat sediaan FDT di mana tablet larut dengan cepat saat kontak dengan saliva di dalam mulut tanpa membutuhkan air, tablet mudah larut umumnya kurang dari 1 menit (Nagar *et al.* 2015).

Pembuatan sediaan FDT menggunakan metode kempa langsung, metode yang sederhana dengan proses produksi yang singkat. Pembuatan formulasi FDT menggunakan kombinasi satu atau lebih *superdisintegrant* (Sri *et al.* 2012). *Superdisintegrant* merupakan bahan yang menyebabkan tablet cepat hancur menjadi partikel-partikel yang akan terabsorpsi ke dalam sel sehingga efek terapi dapat tercapai. Upaya yang dilakukan agar waktu hancur lebih cepat yaitu dengan menambahkan *superdisintegrant* dalam formulasi.

Salah satu contoh *superdisintegrant* adalah *crospovidone* yang memiliki mekanisme *wicking* diikuti mekanisme sekunder *swelling* (Desai *et al.* 2016). Selain *superdisintegrant*, bahan yang memiliki peranan penting dalam formulasi ini yaitu *filler-binder*. *Filler-binder* yang digunakan adalah salah satu bahan *co-processed* yaitu *cellactose*[®] yang merupakan hasil *co-processed* antara α -laktosa monohidrat (75%) dan selulosa (25%) yang memiliki aliran dan kompaktibilitas yang baik.

Berdasarkan latar belakang di atas maka dirancang sediaan FDT metoklopramid HCl menggunakan kombinasi *crospovidone* dan *cellactose*[®] sehingga diharapkan mendapatkan formula FDT yang dapat memperbaiki kompresibilitas, mempercepat waktu hancur, dan memberikan rasa yang nyaman untuk digunakan. Metode yang digunakan untuk mendapatkan formula yang optimum adalah *simplex lattice design* (SLD) di mana proporsi 2 bahan yang digunakan adalah konstan.

I. Hipotesis

1. Kombinasi *superdisintegrant* dan *filler-binder* yaitu *crospovidone* dan *cellactose*[®] akan memberikan pengaruh terhadap mutu sifat fisik FDT metoklopramid HCl meliputi kekerasan, kerapuhan, waktu disintegrasi (waktu hancur) *in vivo-in vivo*, waktu pembasahan, dan disolusi tablet.
2. Perbandingan konsentrasi *superdisintegrant* dan *filler-binder* yaitu *crospovidone* dan *cellactose*[®] menghasilkan formula sediaan FDT metoklopramid HCl yang optimum dengan parameter kritis kekerasan, kerapuhan, waktu hancur, Q₃, dan DE₃.