

BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Pemeriksaan Massa Serbuk Sediaan FDT Metoklopramid HCl

Pengujian massa granul atau serbuk sediaan FDT merupakan kontrol kualitas yang dilakukan untuk mengetahui kualitas granul atau serbuk yang akan diproses menjadi tablet, diharapkan tablet yang diperoleh memiliki mutu yang baik.

1. Waktu alir (*flowability*)

Waktu alir merupakan parameter fisik yang sangat berpengaruh pada proses pencetakan tablet. Waktu yang dibutuhkan massa tablet untuk mengalir melewati corong merupakan pengertian dari waktu alir. Kemampuan mengalir suatu massa tablet yang baik memastikan pencampuran yang efisien dan pengisian granul ke dalam die konstan sehingga tercapai suatu keseragaman bobot dan kandungan.

Tabel 5. Hasil pengujian waktu alir

Parameter	Formula		
	1	2	3
Waktu alir (g/detik)	0,61 ± 0,01	0,69 ± 0,006	0,7 ± 0,006

Keterangan: formula 1 *crospovidone* 0% : *cellactose* 100%, formula 2 *crospovidone* 50% : *cellactose* 50%, formula 3 *crospovidone* 100% : *cellactose* 0%

Hasil yang didapat pada tabel 5 menunjukkan bahwa ketiga formula memiliki sifat alir yang baik, karena kurang dari 10 gram/detik. Waktu alir massa tablet dari yang tercepat ke terlama secara berurutan yaitu F1, F2, dan F3. Sifat alir yang baik dipengaruhi oleh adanya *cellactose*[®]. Konsentrasi *cellactose*[®] semakin banyak akan mempercepat laju alir, sesuai dengan sifat bahan ko-proses tersebut.

2. Sudut diam

Sudut diam merupakan gambaran ukuran kohesifitas serbuk dari gaya tarik interpartikelnya. Serbuk yang mengalir bebas akan membentuk sudut diam yang

kecil. Sudut diam lebih kecil atau sama dengan 30° menunjukkan granul mengalir bebas, jika sudut diam lebih besar atau sama dengan 40° kemampuan mengalir kurang baik (Gandjar & Rohman 2007). Sudut yang terbentuk semakin kecil maka sifat alir semakin baik.

Tabel 6. Hasil pengujian sudut diam

Parameter	Formula		
	1	2	3
Sudut diam ($^\circ$)	$25,29 \pm 0,15$	$27,66 \pm 0,18$	$27,97 \pm 0,18$

Keterangan: formula 1 *crospovidone* 0% : *cellactose* 100%, formula 2 *crospovidone* 50% : *cellactose* 50%, formula 3 *crospovidone* 100% : *cellactose* 0%

Hasil pengujian sudut diam massa tablet pada tabel 6 menunjukkan semua formula memiliki sifat alir yang baik, karena sudut diam tiap formula lebih kecil dari 30° . Sudut diam paling kecil yaitu pada F1, dimana hasil tersebut berbanding lurus dengan hasil waktu alir. Sudut diam ditentukan dengan mengukur sudut yang terbentuk dari serbuk mengalir bebas dari corong. Semakin datar sudut maka sifat alir semakin baik (Voigt 1994).

3. Hausner ratio dan carr's index

Pengujian kompresibilitas dapat dilakukan dengan *hausner ratio* dan *carr's index*. Tujuan dilakukannya uji tersebut yaitu untuk mengukur kemampuan serbuk mengalami pengurangan volume ketika diberikan tekanan (Qiu *et al.* 2017). Nilai *hausner ratio* sangat baik pada range 1,00-1,11 dan *carr's index* sangat baik pada range 1-10 (*British Pharmacopoeia Commission* 2011). Hasil *hausner ratio* dan *carr's index* tercantum pada tabel 7.

Tabel 7. Hausner ratio dan carr's index

Parameter	Formula		
	1	2	3
<i>Hausner ratio</i> (%)	$1,067 \pm 0,009$	$1,031 \pm 0,005$	$1,043 \pm 0,005$
<i>Carr's index</i> ($^\circ$)	$6,25 \pm 0,78$	$2,97 \pm 0,03$	$4,13 \pm 0,03$

Keterangan: formula 1 *crospovidone* 0% : *cellactose* 100%, formula 2 *crospovidone* 50% : *cellactose* 50%, formula 3 *crospovidone* 100% : *cellactose* 0%

Berdasarkan hasil penelitian, didapatkan *hausner ratio* dan *carr's index* yang baik sehingga memenuhi syarat untuk dilakukan metode kempa langsung.

B. Pemeriksaan Sifat Fisik FDT Metoklopramid HCl

1. Kekerasan tablet

Salah satu parameter yang harus diperhatikan yaitu kekerasan tablet, karena dapat mempengaruhi waktu hancur tablet. Tablet yang terlalu keras akan memperlama waktu hancur dan waktu pembasahan. Kekerasan tablet yang terlalu rendah menyebabkan sediaan mudah hancur sehingga memperbesar kerapuhan tablet selama penyimpanan dan proses distribusi. Parameter kekerasan sediaan FDT berbeda dengan sediaan tablet konvensional, agar mempermudah proses pembasahan dan waktu hancur sediaan FDT memiliki kekerasan yang lebih rendah. Faktor yang mempengaruhi kekerasan tablet yaitu tekanan kompresi dan kompresibilitas massa tablet (Siregar & Wikarsa 2010).

Tabel 8. Hasil kekerasan tablet

Parameter	Formula		
	1	2	3
Kekerasan tablet (kg/cm ²)	4,14 ± 0,12	3,27 ± 0,11	4,57 ± 0,18

Keterangan: formula 1 *crospovidone* 0% : *cellactose* 100%, formula 2 *crospovidone* 50% : *cellactose* 50%, formula 3 *crospovidone* 100% : *cellactose* 0%

Hasil kekerasan tablet pada tabel 8 menunjukkan ketiga formula memiliki kekerasan tablet yang memenuhi kriteria yaitu diantara 3-5 kg/cm². Semakin banyak konsentrasi *crospovidone* maka tablet semakin keras karena ukuran dan bentuk *crospovidone*. Hasil yang didapat dilanjutkan dengan melakukan optimasi menggunakan metode *simplex lattice design*. Hasil kekerasan tablet dimasukkan dalam persamaan:

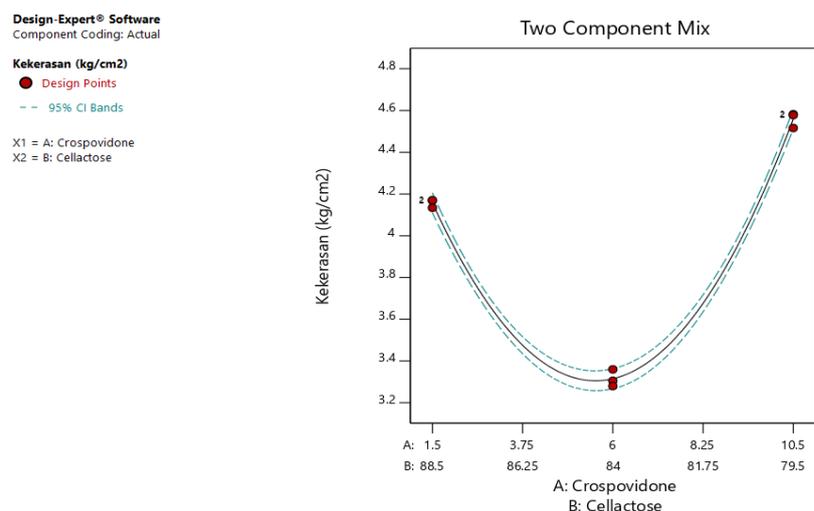
$$Y = 4,57 (A) + 4,14 (B) + 0,86 (A)(B) \dots \dots \dots (10)$$

Keterangan:

Y = kekerasan tablet (kg/cm²); A = *crospovidone* ; B = *cellactose*[®]

Persamaan tersebut digunakan untuk memprediksi respon komposisi optimum menggunakan 2 komponen. Pada persamaan tersebut nilai A, B, dan AB bernilai positif yang menunjukkan masing-masing bahan dan campuran bahan

dapat meningkatkan kekerasan tablet dengan *crospovidone* memberikan pengaruh paling tinggi dikarenakan *crospovidone* memiliki ukuran partikel yang lebih kecil sehingga luas area permukaan spesifiknya lebih besar untuk ikatan antar partikel. Hal tersebut dapat dilihat pada gambar 8.



Gambar 8. Hasil Uji Kekerasan Tablet

Kurva yang dihasilkan setelah analisis dengan *Design Expert* 11 trial berbentuk cekung menunjukkan bahwa proporsi *crospovidone* dan *cellactose* 50% menurunkan kekerasan tablet. Kekerasan tablet dapat dipengaruhi oleh ukuran dan bentuk partikel penyusun tablet (Mattsson 2000). *Crospovidone* memiliki ukuran partikel yang lebih kecil sehingga luas area permukaan lebih besar, sehingga area permukaan yang lebih besar untuk ikatan antar partikel yang menyebabkan kekerasan tablet meningkat. Hasil uji berbeda dengan teori dimana kekerasan F2 lebih kecil dari F1.

2. Kerapuhan tablet

Parameter yang menggambarkan kekuatan tablet pada permukaan. Hasil kerapuhan tablet yang baik jika bobot tablet yang hilang karena terlepas atau terkikis semakin sedikit. Kerapuhan tablet berbanding terbalik dengan kekerasan tablet, apabila kekerasan tablet meningkat maka kerapuhan tablet menurun. Dua parameter tersebut dipengaruhi oleh tekanan kompresi, kompresibilitas massa tablet, dan efisiensi bahan pengikat yang digunakan. Kerapuhan sediaan FDT dapat diterima apabila tidak lebih dari 1%.

Tabel 9. Hasil kerapuhan tablet

Parameter	Formula		
	1	2	3
Kerapuhan tablet (%)	0,71 ± 0,02	0,81 ± 0,07	0,46 ± 0,06

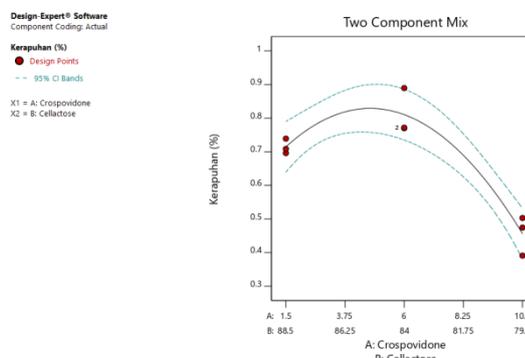
Keterangan: formula 1 *crospovidone* 0% : *cellactose* 100%, formula 2 *crospovidone* 50% : *cellactose* 50%, formula 3 *crospovidone* 100% : *cellactose* 0%

Hasil data kerapuhan tablet yang diperoleh pada tabel 9 menunjukkan ketiga formula memenuhi persyaratan kerapuhan sediaan FDT yang baik yaitu kurang dari 1%. Kerapuhan saling berhubungan dengan kekerasan tablet, apabila nilai kekerasan semakin tinggi maka nilai kerapuhan semakin rendah. Hasil yang diperoleh dimasukkan dalam persamaan *simplex lattice design*, sehingga didapatkan persamaan respon kerapuhan pada persamaan 11.

$$Y = 0,46 (A) + 0,71 (B) + 0,88 (A)(B) \dots \dots \dots (11)$$

Keterangan:

Y = kerapuhan tablet (%); A = *crospovidone*; B = *cellactose*[®]



Gambar 9. Kurva hasil uji kerapuhan

Pada persamaan 11 bernilai positif yang berarti ketiga formula memberikan respon meningkatkan nilai kerapuhan tablet. Kurva yang dihasilkan setelah analisis dengan *Design Expert* 11 trial pada gambar 9 berbentuk cembung, menunjukkan proporsi *crospovidone* dan *cellactose*[®] masing-masing 50% akan meningkatkan kerapuhan tablet. Kerapuhan terkecil ditunjukkan oleh F3 dimana konsentrasi *crospovidone* paling banyak. Hal tersebut dikarenakan ukuran *crospovidone* lebih kecil, ukuran partikel yang kecil akan meningkatkan kekerasan dan mengurangi kerapuhan.

3. Waktu pembasahan

Uji waktu pembasahan berkaitan dengan struktur yang ada pada suatu tablet dan dipengaruhi oleh hidrofilisitas dari bahan tambahan tablet, sehingga parameter ini dapat mengukur kecepatan sediaan FDT dalam menyerap air. Semakin cepat air yang masuk ke permukaan tablet maka semakin cepat disintegrasi tablet (Sri *et al.*, 2012).

Tabel 10. Hasil pengujian waktu pembasahan

Parameter	Formula		
	1	2	3
Waktu pembasahan (detik)	80,51 ± 0,44	76,71 ± 0,57	69,35 ± 0,29

Keterangan: formula 1 *crospovidone* 0% : *cellactose* 100%, formula 2 *crospovidone* 50% : *cellactose* 50%, formula 3 *crospovidone* 100% : *cellactose* 0%

Berdasarkan tabel 10 menunjukkan bahwa F3 memiliki waktu pembasahan yang paling cepat dengan konsentrasi *crospovidone* paling banyak dibanding formula lainnya. Hal ini dikarenakan *crospovidone* memiliki mekanisme aksi porositas-kapilaritas yang dapat menyebabkan tablet cepat terbasahi. Semakin meningkatnya proporsi *crospovidone* maka mempercepat waktu pembasahan tablet.

4. Waktu hancur

Salah satu parameter utama sediaan FDT yang harus terpenuhi. Pengujian waktu hancur tablet bertujuan untuk mengetahui disintegrasi tablet yang melepaskan komponen obat ke cairan tubuh untuk melarut, sehingga obat dapat diabsorpsi dalam saluran cerna serta memberikan efek terapi yang diharapkan. Waktu hancur sediaan FDT di mulut kurang dari 3 menit (*British Pharmacopoeia commission* 2011).

Tabel 11. Hasil pengujian waktu hancur tablet

Waktu hancur	Formula		
	1	2	3
<i>In vitro</i> (detik)	55,39 ± 0,12	40,67 ± 0,17	37,37 ± 0,08
<i>In vivo</i> (detik)	58,27 ± 0,56	42,87 ± 0,48	40,85 ± 0,42

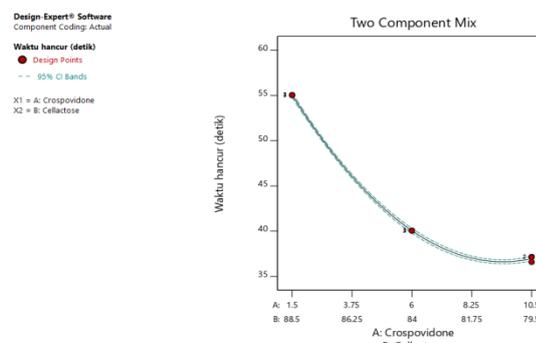
Keterangan: formula 1 *crospovidone* 0% : *cellactose* 100%, formula 2 *crospovidone* 50% : *cellactose* 50%, formula 3 *crospovidone* 100% : *cellactose* 0%

Hasil pengujian waktu hancur *in vitro* dan *in vivo* sediaan FDT metoklopramid HCl diketahui meningkat dari $F3 < F2 < F1$ dan ketiga formula telah memenuhi kriteria waktu hancur sediaan FDT yang baik. Waktu hancur sediaan FDT dipengaruhi oleh *superdisintegrant* yang digunakan yaitu *crospovidone*. Berdasarkan data yang diperoleh, waktu hancur semakin cepat dengan meningkatnya konsentrasi *crospovidone*. Semakin keras tablet maka waktu disintegrasi akan semakin lama (Yenti *et al.*, 2011). F3 memiliki waktu hancur yang paling cepat meskipun memiliki kekerasan yang paling tinggi. Hal tersebut dikarenakan F3 memiliki waktu pembasahan yang cepat sehingga tablet lebih mudah terdisintegrasi meskipun kekerasannya tinggi. Hasil waktu hancur pada tabel 11 diolah dengan persamaan *simplex lattice design*, sehingga didapatkan persamaan respon waktu hancur sebagai berikut:

$$Y = 37,37 (A) + 55,39 (B) - 36,04 (A)(B) \dots \dots \dots (12)$$

Keterangan: Y = waktu hancur tablet (detik), A = *crospovidone*, B = *cellactose*[®]

Berdasarkan persamaan 12, AB bernilai negatif yang berarti campuran *crospovidone* dan *cellactose*[®] menurunkan nilai waktu hancur. *Cellactose*[®] pada persamaan 12 memberikan pengaruh yang lebih besar terhadap parameter waktu hancur, dikarenakan kandungan *cellactose*[®] yaitu α -laktosa 75% dan selulosa 25% yang sinergis untuk meningkatkan waktu hancur tablet. Persamaan 12 dapat dilihat pada kurva *contourplot* waktu hancur pada gambar 10. Kurva tersebut menunjukkan bahwa semakin banyak proporsi *crospovidone* akan meningkatkan waktu hancur tablet. Hal tersebut dikarenakan reaksi *wicking* dan *swelling* yang menyebabkan porositas tablet akan meningkat pada saat tablet kontak dengan air, sehingga cepat terdisintegrasi.



Gambar 10. Hasil Uji Waktu Hancur sediaan FDT Metoklopramid HCl.

5. Tanggap rasa

Tanggap rasa merupakan parameter yang berkaitan langsung dengan penerimaan konsumen terhadap sediaan FDT, dengan tujuan mengetahui cita rasa sediaan FDT yang dibuat. Pengujian tanggap rasa dilakukan dengan cara tablet yang diperoleh tiap formula dicoba oleh 20 responden, kemudian responden memberi tanggapan terhadap rasa dari tablet berdasarkan selera responden pada kuisioner yang telah disediakan (Widyaningrum 2015).

Tabel 12. Hasil pemeriksaan tanggap rasa sediaan FDT metoklopramid HCl

Tanggap rasa	Formula 1	Formula 2	Formula 3
Manis	0	0	0
Agak pahit	14	14	14
Pahit	6	6	6

Keterangan:

Formula 1 *crospovidone* 0% : *cellactose* 100%

Formula 2 *crospovidone* 50% : *cellactose* 50%

Formula 3 *crospovidone* 100% : *cellactose* 0%

Hasil pengujian tanggap rasa sediaan FDT metoklopramid HCl dari 20 responden yaitu 70% agak pahit dan 30% pahit. Manitol, stevia, dan *essence orange* sedikit menutupi rasa pahit metoklopramid HCl.

6. Keseragaman kandungan

Uji keseragaman kandungan dilakukan untuk mengetahui keseragaman zat aktif yang terkandung pada tablet satu dengan yang lain. Menurut Farmakope Indonesia edisi V keseragaman kandungan dikatakan memenuhi syarat jika nilai penerimaan kurang dari 15%. Distribusi bahan obat pada pencampuran massa tablet yang seragam dan keseragaman bobot tablet yang baik akan menjamin meratanya isi atau kandungan zat aktif di dalam tablet, diharapkan dapat memberikan efek atau khasiat yang diinginkan.

Penetapan keseragaman kandungan menurut FI V dilakukan dengan mengambil 10 tablet dan ditentukan kadar zat aktifnya. Keseragaman kandungan dilakukan karena sediaan FDT metoklopramid HCl memiliki dosis kurang dari 25 mg dan kurang dari 25%. Hasil pengujian keseragaman kandungan dapat dilihat pada tabel 13.

Tabel 13. Hasil nilai penerimaan keseragaman kandungan

Formula	Kandungan (mg)	Kadar (%)	SD (%)	NP (%)
I	9,827	98,268	1,522	3,653
II	9,797	97,966	1,536	3,686
III	9,801	98,011	1,764	4,234

Hasil uji nilai penerimaan pada tabel 13 menunjukkan bahwa ketiga formula memiliki nilai penerimaan kurang dari 15%. Nilai penerimaan sediaan FDT metoklopramid HCl dapat disimpulkan memenuhi persyaratan keseragaman kandungan.

C. Validasi Metode Analisis

Validasi metode analisis dilakukan untuk menjamin metode analisis yang dilakukan akurat, spesifik, reproduksibel, dan tahan pada kisaran analit yang dianalisis (USP 2009). Akurasi, presisi, linieritas, batas deteksi (LOD), dan batas kuantifikasi (LOQ) merupakan validasi metode analisis yang dilakukan.

Tabel 14. Hasil Validasi Metode Analisis

Parameter	Medium aquadestillata
R ² (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. Akurasi

Ukuran yang menunjukkan derajat kedekatan hasil analisis dengan kadar analit yang sebenarnya merupakan pengertian dari akurasi. Akurasi dinyatakan sebagai persen perolehan kembali (*recovery*) analit. Hasil pengukuran nilai persen *recovery* metoklopramid HCl dalam *aquadestillata* sebesar. Syarat metode analisis memiliki akurasi yang baik yaitu pada rentang 98-102 % (Harmita 2004). Nilai *recovery* metoklopramid HCl dalam *aquadestillata* yang didapat memenuhi

standar *recovery* yaitu 99,00%. Hasil tersebut didapatkan dengan melakukan 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)

2. Presisi

Ukuran yang menunjukkan derajat kesesuaian antara hasil uji individual, kemudian hasil individual dirata-rata. Hasil presisi yang baik diperoleh nilai $\leq 2\%$ (Harvey 2000). Berdasarkan tabel 14, nilai RSD yang diperoleh yaitu 0,0096%.

3. Linieritas

Pada parameter linieritas, koefisien korelasi merupakan nilai yang berfungsi sebagai indikator kualitas yang menggambarkan respon analitik (luas area) terhadap konsentrasi yang diukur. Hasil validasi metode analisis pada tabel 14 menunjukkan bahwa nilai koefisien korelasi (R^2) yang didapat yaitu 0,9991. Nilai koefisien korelasi yang dipersyaratkan USP adalah $>0,999$, sehingga hasil koefisien korelasi metoklopramid HCl dalam *aquadestillata* memenuhi persyaratan sesuai standar USP 2009.

4. Batas deteksi (LOD) dan batas kuantifikasi (LOQ)

Pengukuran batas deteksi (LOD) dan batas kuantifikasi (LOQ) dilakukan dengan menggunakan metode perhitungan simpangan baku respon dan kemiringan (*slope*) kurva baku. Berdasarkan tabel 14, nilai LOD metoklopramid HCl dalam *aquadestillata* 1,147 ppm dan nilai LOQ 3,476 ppm. LOD merupakan jumlah terkecil analit dalam sampel yang dapat dideteksi serta memberikan respon signifikan yang dibandingkan dengan blangko, sedangkan LOQ adalah parameter yang diartikan sebagai kuantitas terkecil analit dalam sampel yang dapat memenuhi syarat akurasi dan presisi (Harmita 2004).

D. Disolusi

Proses absorpsi mempengaruhi kadar obat dalam darah pada sediaan oral, kadar obat dalam darah akan menentukan efek sistemiknya. Uji disolusi dilakukan untuk mengetahui seberapa besar kadar obat yang terlarut di dalam tubuh dengan menggunakan media yang sesuai. Formulasi suatu sediaan tablet dapat

mempengaruhi waktu hancur dan disolusi sediaan tersebut, maka harus dilakukan uji disolusi untuk mengetahui kemampuan pelepasan obat dari sediaan tablet tersebut (Allen *et al.* 2011)

1. Penentuan panjang gelombang maksimum

Penentuan panjang gelombang maksimum dilakukan untuk mendapatkan nilai serapan paling baik. Meningkatkan kepekaan saat pengukuran pada proses analisis dan digunakan untuk meminimalkan kesalahan merupakan tujuan dari analisis dengan panjang gelombang maksimum (Gandjar & Rohman 2007).

Panjang gelombang maksimum metoklopramid HCl dilakukan dengan pembacaan larutan induk metoklopramid HCl dalam *aquadestillata* dengan konsentrasi 113 ppm pada panjang gelombang 250-300 nm. Hasil panjang gelombang maksimum metoklopramid HCl diperoleh pada panjang gelombang 273 nm dengan nilai serapan 0,3698.

2. Penentuan *operating time*

Operating time bertujuan untuk melihat kestabilan reaksi larutan dari suatu senyawa yang dianalisis. Kestabilan tersebut ditunjukkan dengan serapan yang tidak berubah selama waktu tertentu. Pengukuran dengan waktu yang lama memungkinkan senyawa menjadi rusak atau terurai, menyebabkan absorbansi juga turun (Gandar & Rohman 2007).

Operating time ditentukan dengan menggunakan larutan induk metoklopramid HCl dalam *aquadestillata* dengan konsentrasi 113 ppm selama 30 menit, interval waktu pengukuran tiap 1 menit. Hasil penentuan *operating time* selama 30 menit menunjukkan bahwa larutan metoklopramid HCl stabil.

3. Pembuatan kurva kalibrasi

Larutan induk metoklopramid HCl dengan konsentrasi 113 ppm digunakan untuk pembuatan kurva kalibrasi. Larutan induk metoklopramid HCl dilakukan pengenceran menjadi 5 seri pengenceran yaitu 4,52; 9,04; 13,56; 18,08; dan 22,6 ppm, kemudian dibaca nilai absorbansi pada panjang gelombang 273 nm. Hasil kurva baku dapat dilihat pada tabel 16, dimana hasil tersebut menunjukkan absorbansi yang relatif stabil.

Tabel 16. Hasil penentuan kurva kalibrasi

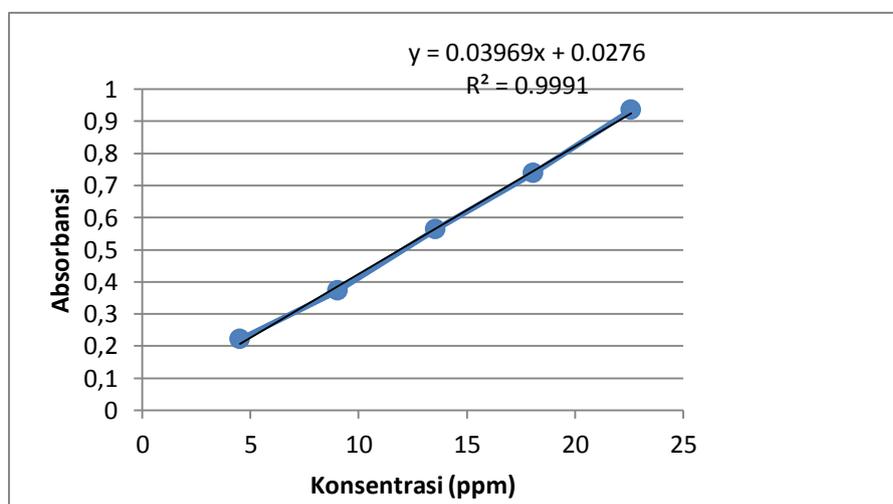
Konsentrasi (ppm)	Absorbansi
4,52	0,221
9,04	0,372
13,56	0,563
18,08	0,738
22,6	0,935

Hasil penentuan kurva kalibrasi metoklopramid HCl pada tabel 16, dilakukan perhitungan regresi linear dan diperoleh persamaan 13. Hasil regresi linier dari plot antara konsentrasi metoklopramid HCl dengan absorbansi seperti pada gambar 11.

$$y = 0,0276 + 0,03969x \dots \dots \dots (13)$$

Keterangan:

a (*intercept*): 0,0276; b (*slope*): 0,03969; r (*correlation*): 0,9991

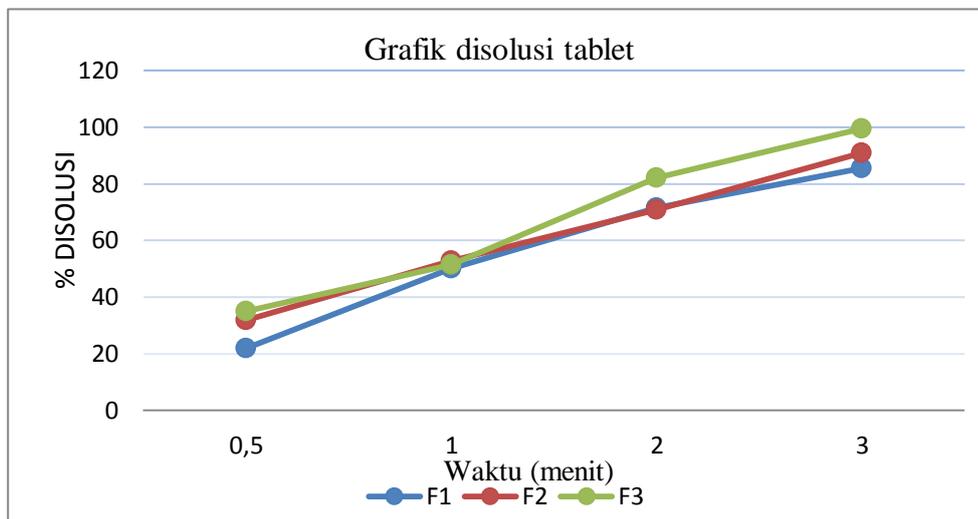


Gambar 11. Kurva kalibrasi metoklopramid HCl

4. Hasil uji disolusi

Hasil uji disolusi dapat dinyatakan dengan kadar obat yang terdisolusi (%) dan juga digambarkan dengan nilai DE (*Disolusi Efficiency*). Parameter tersebut digunakan untuk mengetahui jumlah (%) obat terdisolusi secara *in vitro*. Uji disolusi sebagai gambaran pelepasan metoklopramid HCl dalam sediaan FDT

hingga tercapainya suatu efek terapi pada waktu tertentu. Parameter uji disolusi yang digunakan sebagai titik kritis dalam optimasi sediaan FDT metoklopramid HCl yaitu Q_3 dan DE_3 .



Gambar 12. Profil disolusi sediaan FDT metoklopramid HCl

Hasil persen disolusi pada menit ketiga atau Q_3 dapat dilihat pada tabel 16. Tabel 16 menunjukkan persen disolusi menit ke-3 pada masing-masing formula, di mana persen disolusi ke-3 formula telah mencapai $>80\%$ (Q) zat aktif yang terdisolusi.

Tabel 16. Disolusi Q_3 sediaan FDT metoklopramid HCl

Parameter	Formula		
	1	2	3
Q_3 (%)	$85,6762 \pm 0,73$	$91,2527 \pm 0,93$	$99,8512 \pm 0,06$

Keterangan: formula 1 *crospovidone* 0% (1,5 mg) : *cellactose* 100% (88,5 mg), formula 2 *crospovidone* 50% (6 mg) : *cellactose* 50% (84 mg), formula 3 *crospovidone* 100% (10,5 mg): *cellactose* 0% (79,5 mg)

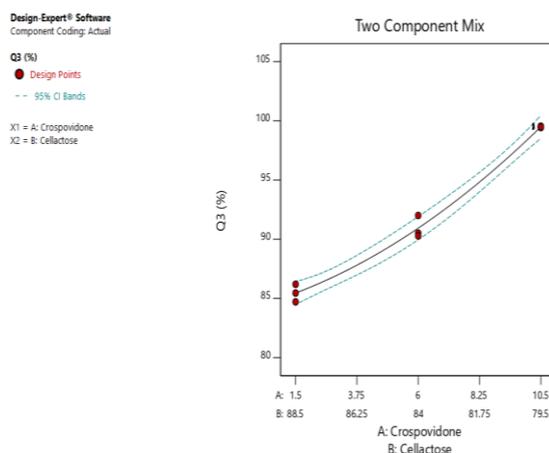
Peningkatan kecepatan disolusi sediaan FDT metoklopramid HCl dikarenakan cepatnya waktu hancur tablet dengan penambahan *superdisintegrant*. Hasil uji disolusi Q_3 dilakukan pendekatan menggunakan metode *simplex lattice design*, diperoleh persamaan sebagai berikut:

$$Y = 99,851 (A) + 85,676 (B) - 6,164 (A)(B) \dots \dots \dots (14)$$

Keterangan:

$Y = Q_3$ (%); $A = \textit{crospovidone}$; $B = \textit{cellactose}^{\circledR}$

Persamaan 14 menunjukkan bahwa peningkatan persen disolusi pada menit ketiga dipengaruhi oleh proporsi *crospovidone*. Hal ini dikarenakan sifat *crospovidone* yang mengembang ketika kontak dengan air tanpa terjadi gel. Tablet yang hancur lebih cepat maka zat aktif akan terlepas lebih cepat dan obat akan terdisolusi lebih cepat pula.



Gambar 13. Kurva Q₃ berdasarkan *simplex lattice design*

Kurva pada gambar 13 menunjukkan peningkatan persen disolusi saat proporsi *crospovidone* bertambah dan *cellactose* berkurang. Hal tersebut dipengaruhi oleh kecepatan hancurnya tablet.

Parameter disolusi selain Q₃ dilakukan juga DE₃, di mana menggambarkan efisiensi disolusi sediaan FDT metoklopramid HCl. Hasil replikasi ketiga formula diperoleh % DE₃ sebagai berikut:

Tabel 17. DE₃ sediaan FDT metoklopramid HCl

Parameter	Formula		
	1	2	3
DE ₃ (%)	72,3101 ± 0,53	76,3721 ± 0,59	83,6226 ± 0,67

Keterangan: formula 1 *crospovidone* 0% (1,5 mg) : *cellactose* 100% (88,5 mg), formula 2 *crospovidone* 50% (6 mg) : *cellactose* 50% (84 mg), formula 3 *crospovidone* 100% (10,5 mg): *cellactose* 0% (79,5 mg)

Hubungan antara total luas area distribusi obat dan waktu merupakan pengertian persen DE (*Disolusi Efficiency*). Metode DE bertujuan untuk menentukan jumlah pelepasan obat keseluruhan selama waktu tertentu. Profil DE₃ formula 3 lebih baik dibandingkan formula lain dikarenakan pelepasan obat lebih

cepat. Kecepatan pelepasan obat ditentukan waktu hancur tablet dalam medium disolusi, di mana *aquadestillata* digunakan sebagai medium disolusi sediaan FDT metoklopramid HCl sesuai FI V. Hasil yang didapat dilakukan pendekatan dengan metode simplex lattice design, maka diperoleh persamaan sebagai berikut:

$$Y = 83,623 (A) + 72,310 (B) - 6,408 (A)(B) \dots\dots\dots(15)$$

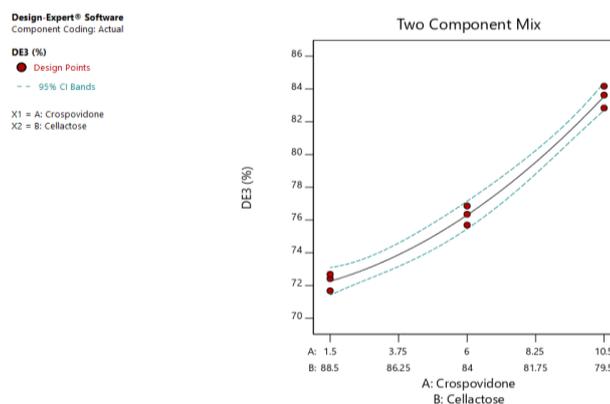
Keterangan:

Y = DE₃ (%)

A = *crospovidone*

B = *cellactose*[®]

Persamaan DE (*Dissolusi Efficiency*) di atas menunjukkan bahwa *crospovidone* mampu meningkatkan disolusi dengan koefisien 83,545. Pencampuran kedua bahan dengan proporsi masing-masing 50% mengakibatkan penurunan *dissolusi efficiency*. Persamaan 15 dapat dilihat pada kurva *contour plot* waktu hancur pada gambar 14.



Gambar 14. Kurva DE₃ berdasarkan *simplex lattice design*

E. Penentuan Formula Optimum

Penentuan formula optimum sediaan FDT metoklopramid HCl dengan dua komponen optimasi yaitu *crospovidone* sebagai *superdisintegrant* dan *cellacose*[®] sebagai *filler-binder*. Penentuan formula optimum diuji dengan 5 parameter kritis optimasi yaitu kekerasan, kerapuhan, waktu hancur *in vitro*, Q₃, dan DE₃. Parameter yang digunakan sebagai titik kritis dimasukkan ke dalam program *Design Expert 11 trial* dan akan menghasilkan sebuah persamaan *simplex lattice design*.

Sediaan FDT metoklopramid HCl yang diinginkan yaitu kekerasan sediaan paling tinggi sehingga tahan terhadap benturan selama penyimpanan atau pendistribusian. Kerapuhan yang dimiliki kecil sehingga tidak mudah rapuh atau hancur selama penyimpanan atau pendistribusian. Waktu hancur yang cepat agar pelepasan obat lebih cepat dari obat konvensional sehingga efek terapi obat cepat tercapai. Kekerasan, kerapuhan, dan waktu hancur tablet secara *in vitro* saling mempengaruhi. Parameter tersebut memiliki peran penting dalam sediaan FDT. Efek terapi akan tidak akan terjadi apabila kecepatan waktu hancur terhambat, maka disolusi menjadi titik kritis dalam optimasi sehingga Q_3 dan DE_3 sebagai titik kritis disolusi.

Lima parameter penting sebagai prioritas agar mendapatkan nilai yang diharapkan, maka masing-masing prioritas diberi bobot penilaian yang berupa tanda positif. Pemberian nilai dan bobot respon dilihat pada tabel 18.

Tabel 18. Pemberian nilai dan bobot pada respon

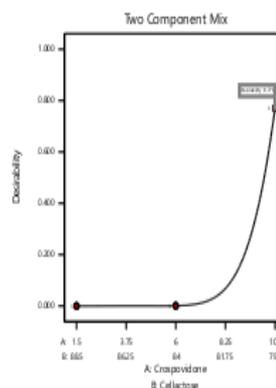
Parameter	Goal	Minimum point	Maximum point	Bobot
Kekerasan	Maximize	3,28	4,582	+++
Kerapuhan	Minimize	0,391	0,889	+++
Waktu hancur	Minimize	36,58	55,06	+++++
Q3	Maximize	84,714	99,546	+++++
DE3	Maximize	71,677	84,169	+++++

Program *design expert version 11 trial* akan memilih satu formula yang optimum dan memiliki *desirability* yang paling tinggi. *Desirability* merupakan kemungkinan ketepatan prediksi program dengan hasil praktek. Penggabungan *counterplot* setiap parameter kritis yang diprediksi program akan menghasilkan nilai *desirability*. Hasil prediksi formula optimum seperti gambar 15.

● Design Points

X1 = A: Crospovidone

X2 = B: Cellactose



Gambar 15. Prediksi formula optimum berdasarkan *Design Expert 11 trial*

Sebuah formula optimum hasil prediksi dari program *design expert*[®] 11 *trial* sesuai dengan kriteria optimasi yang diinginkan. Proporsi *superdisintegrant* dan *filler-binder* hasil prediksi yang menghasilkan formula optimum yaitu crospovidone 7% (10,5 mg) dan *cellactose*[®] 53% (79,5 mg) dengan nilai prediksi (*desirability*) 0,869 akan menghasilkan mutu fisik tablet dan pelepasan obat yang optimum.

F. Verifikasi Formula Optimum

Langkah yang dilakukan untuk mengetahui kesesuaian nilai prediksi yang didapat dengan nilai sebenarnya merupakan pengertian dari validasi. Verifikasi dilakukan dengan membandingkan nilai respon optimum hasil prediksi terhadap nilai hasil uji formula optimum menggunakan *one sample t-test*. Formula optimum sediaan FDT metoklopramid HCl yaitu kombinasi *crospovidone* 7% (10,5) dan *cellactose*[®] 53% (79,5) dengan nilai prediksi 0,869. Analisis *one sample t-test* digunakan untuk mengetahui perbedaan bermakna antara nilai parameter yang terprediksi dengan hasil percobaan. Perbandingan dua kelompok dikatakan berbeda signifikan apabila nilai Sig.(2-tailed) kurang dari 0,05, maka dapat diketahui valid atau tidak data tersebut.

Tabel 19. Hasil penelitian dengan prediksi program *design expert*

Sifat fisik	Prediksi program	Hasil penelitian	Sig (2-tailed)	Kesimpulan
Kekerasan (kg/cm ²)	4,5683	4,509	0,509	+
Kerapuhan (%)	0,456	0,475	0,616	+
Waktu hancur (detik)	37,37	37,577	0,424	+
Q ₃ (%)	99,8512	99,792	0,97	+
DE ₃ (%)	83,6226	84,000	0,659	+

Keterangan:

+ (positif) = berbeda tidak signifikan, valid

Hasil analisa menggunakan *one sample t-test* menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan signifikan pada parameter kritis sediaan FDT metoklopramid HCl antara prediksi program *design expert* dengan hasil penelitian. Parameter kritis diantaranya kekerasan, kerapuhan, waktu hancur, Q₃, dan DE₃. Hasil semua uji didapatkan nilai signifikansi lebih dari 0,05 maka Ho (hipotesis) diterima.