

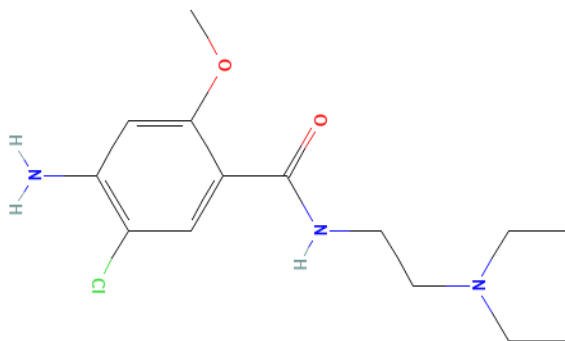
BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Metoklopramid

1. Definisi

Metoklopramid merupakan obat oral yang berfungsi sebagai prokinetik dan antiemetik, yang dipakai untuk pengobatan penyakit refluks gastroesofageal, gastroparesis, serta mual yang berat atau disebabkan oleh kemoterapi. Metoklopramid juga telah ditemukan berkaitan dengan kejadian langka cedera hati yang terlihat secara klinis, yang biasanya bersifat kolestatik dan dapat berhubungan dengan kehilangan saluran empedu. Struktur metoklopramid memiliki rumus molekul $C_{14}H_{22}ClN_3O_2$ dengan struktur kimia *4-Amino-5kloro-N-[2-(dietilamino)etil-o-anisamida monohidroklorida*.



Gambar 1. Struktur kimia metoclopramide

(Source: PubChem: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4168>)

2. Sifat umum metoklopramid

Metoklopramid termasuk derivat dari procainamid. Obat ini merangsang traktus gastrointestinal (GI) bagian atas dan meningkatkan tonus sfingter esofagus, sekresi asam lambung tidak berubah. Obat ini mensesitisasi otot polos GI terhadap asetilkolin dan dapat pelepasan asetilkolin dari ujung saraf kolinergik (Omogui, 1997). Metoklopramid mempunyai bentuk serbuk kristalin putih hingga hampir putih, tidak berbau khas dan memiliki rasa pahit. Metoklopramid larut daam air, etanol dan sedikit larut dalam kloroform atau eter. Kandungan minimal biasanya $\geq 98,5\%$ dan analisis menggunakan spektro IR dan HPLC.

3. Patofisiologi mual muntah

Mual muntah merupakan manifestasi dini yang sering dijumpai dari rangsangan dari luar atau toksisitas suatu zat yang tidak diterima oleh tubuh secara spontan. Etiologi dari muntah dari banyak masalah

yang berbeda, oleh karena itu pengatasannya juga berbeda, bisa sederhana atau juga kompleks (Dipiro dan Thomas, 2011). Muntah adalah rangkaian proses kompleks yang dikordinir oleh pusat muntah di medula oblongata. Pusat ini menerima masukan impuls dari *Chemoreceptor Trigger Zone* (CTZ) pada area postrema CTZ mengandung banyak reseptor dopamin dan 5-hidroksi-triptamin (terutama D2 dan 5-HT3). CTZ tidak dilindungi oleh blood brain barrier sehingga mudah menerima stimulus dari sirkulasi seperti obat dan toxin. CTZ dipengaruhi oleh agen anestesi, opiodi, dan faktor humoral (5-HT) yang dilepaskan selama pembedahan.

Selain itu, sistem vestibuler dapat terjadi karena gangguan pada telinga bagian tengah. Sistem ini dapat menimbulkan terjadinya mual muntah sebagai akibat dari pembedahan yang melibatkan telinga bagian tengah atau setelah pembedahan. Induksi mual akibat trauma fisik, *higher cortical centers* pada sistem saraf pusat, dan saraf afren dari nervus vagus yang menyampaikan informasi dari mekanoreseptor pada otot dinding usus di mana akan dihasilkan 5-HT pada traktus GI yang dipicu zat berbahaya (Silbernagl, 2006).

4. Farmakodinamik

Metoklopramid meningkatkan pengosongan lambung dengan mengurangi tekanan sfingter esofagus bagian bawah (LES). Obat ini juga memberikan efek pada area postrema otak, mencegah dan meredakan gejala mual dan muntah. Selain itu, obat ini meningkatkan motilitas gastrointestinal tanpa meningkatkan sekresi empedu, lambung, atau pankreas. Sifat dari aktivitas antidopaminergiknya, metoklopramid dapat menyebabkan gejala *tardive dyskinesia* (TD), *dystonia*, dan akatisia, dan oleh karena itu tidak boleh diberikan selama lebih dari 12 minggu (Adams *et al.*, 2019).

Metoklopramid menimbulkan efek antiemetik dengan menghambat reseptor dopamin D2 dan serotonin 5-HT3 di zona pemicu kemoreseptor (CTZ) yang terletak di area postrema otak. Pemberian obat ini menimbulkan efek prokinetik melalui tindakan penghambatan pada reseptor D2 presinaptik dan postsinaptik, agonisme reseptor serotonin 5-HT4, dan antagonisme penghambatan reseptor muskarinik. Tindakan ini meningkatkan pelepasan asetilkolin, yang menyebabkan peningkatan sfingter esofagus bagian bawah (LES) dan tonus lambung, yang mempercepat pengosongan lambung dan transit melalui usus. Metoklopramid menghambat reseptor dopamin D2. Dopamin

memberikan efek relaksan pada saluran GI melalui pengikatan ke reseptor D2 otot (Lee *et al.*, 2010).

B. *Fast Disintegrating tablet*

1. Pengertian *fast disintegrating tablet*

Fast Disintegrating Tablet (FDT) adalah salah satu inovasi dalam sistem penghantaran obat yang dirancang untuk menghancurkan tablet dengan cepat saat bersentuhan dengan air liur di rongga mulut. *Fast Disintegrating Tablet* (FDT) adalah tablet cepat hancur dalam waktu kurang dari 1 menit ketika diletakkan diatas lidah dengan sedikit air. FDT dapat dengan cepat larut didalam mulut, sehingga obat dapat diserap melalui mulut, tenggorokkan, dan kerongkongan saat air liur mengalir menuju sistem pencernaan, yang dapat meningkatkan bioavailabilitas dan mengurangi resiko terjadinya first pass metabolisme (Mahrous *et al.*, 2016).

Proses ini terjadi berkat adanya disintegrant yang mempercepat proses penghancuran tablet. Berbeda dengan tablet konvensional, sediaan FDT memiliki efek yang lebih cepat dan singkat. Penggunaan obat dalam bentuk ini sangat menguntungkan, terutama karena dapat menutupi rasa tidak enak yang seringkali ada pada obat, serta memberikan kemudahan bagi pasien yang kesulitan menelan obat (Ferdian Sigit Pratama *et al.*, 2023).

1.1 Kelebihan dan Kekurangan atau kelemahan FDT.

1.1.1 Kelebihan. Kelebihan FDT dibandingkan dengan obat konvensional tidak hanya terletak pada kenyamanan saat dipakai, tetapi juga tidak memerlukan air untuk menelannya, serta mampu larut dimulut dalam waktu singkat dan memiliki penyerapan yang cepat. *First pass metabolisme* yang rendah menghasilkan ketersediaan hayati yang tinggi, yang dapat menurunkan dosis serta mengurangi efek samping (Mahrous *et al.*, 2016). Penggunaan FDT sangat menguntungkan bagi pasien yang mengalami kesulitan menelan, seperti anak-anak, orang tua, pasien dengan gangguan mental, mual yang terus menerus, serta mereka yang sulit mendapatkan air. Selain itu, bentuk sediaan FDT dapat meningkatkan kepatuhan pasien selama pengobatan karena rasanya yang membuat pasien nyaman dan tidak pahit, berkat bahan pengisi yang berbasis gula (FB & T, 2015).

1.1.2 Kekurangan. Kekurangan FDT bisa menyebabkan hambatan dalam permeabilitas, bersifat higroskopis yang

mengharuskan penyimpanan ditempat kering, serta memerlukan kemasan khusus agar tablet tetap stabil selama masa simpan (Masih *et al.*, 2017).

1.2 Syarat FDT. Bahan utama yang diperlukan untuk meningkatkan mutu dalam formulasi FDT memiliki beberapa kriteria tertentu yang dapat berpengaruh terhadap kecepatan pelepasan obat, misalnya pemilihan zat aktif obat, zat tersebut harus larut dengan baik dalam air liur dimulut, dapat berdifusi dalam sistem pencernaan bagian atas, mulut tidak terionisasi pada pH (Legowo *et al.*, 2021).

2. Metode pembuatan

2.1 Direct compression. *Direct compression* adalah salah satu metode kempa langsung pembuatan FDT yang efektif. Metode ini memiliki keuntungan sebagai teknik pembuatan tablet yang paling ekonomis dan paling mudah. Namun, metode kempa langsung juga memiliki kelemahan, yaitu adanya batasan pada jumlah dosis yang terdapat dalam tablet, serta bahan yang digunakan dalam formulasi harus memiliki sifat alir yang baik (Balcha *et al.*, 2023)

2.2 Freeze drying. *Freeze drying* merupakan proses dimana air dihilangkan dari produk setelah mengalami pembekuan. Metode ini menghasilkan struktur berpori yang amorf dan dapat larut dengan cepat. Pengeringan beku telah terbukti meningkatkan penyerapan dan bioavailabilitas. Pengeringan beku memiliki kekurangan yaitu tingkat kerapuhannya yang tinggi, sehingga kemasan biasa tidak cocok untuk produk ini dan kestabilannya buruk dalam kondisi yang stress. Oleh karena itu, metode pengeringan beku tergolong mahal dan memakan waktu yang lama (Momin & Dev, 2015)

2.3 Spray drying. Metode ini menggunakan gelatin sebagai pendukung matriks, manitol sebagai penggembur, SSG-*croscarmellose-crospovidone* sebagai superdisintegrant. Tablet dibuat dengan pengeringan semprot pada serbuk (Momin & Dev, 2015)

2.4 Moulding. Pencetakan (metode cetak) terdiri dari dua jenis, yaitu metode panas dan metode pelarut. Metode kompresi cetak terdapat pelarut alkohol dapat diterapkan, yang kemudian diikuti dengan proses kompresi pada tekanan rendah selama pencetakan. Setelah itu, pelarut perlu diuapkan untuk mengeringkannya. Penggunaan matriks berbahan dasar gula yang mudah larut dalam air dan bisa meleleh ini berguna dalam metode cetak untuk melarutkan obat. Senyawa ini berubah menjadi gel yang lezat dan cepat hancur

pada suhu 30°C yang dihasilkan dari bentuk sediaan padat. Tablet metode ini memiliki kelemahan berupa rendahnya kompatibilitas, yang mengakibatkan biaya yang lebih tinggi serta mempercepat proses disolusi.

2.5 Sublimation. Sublimation merupakan teknik pembuatan tablet dengan memformulasikan FDT dengan bahan padat yang mudah menyublim seperti ammonium karbonat urea, ammonium bikarbonat, kamfer, dan heksameilena tetramina. Bahan yang mudah menyublim dikompres menjadi tablet, penyubliman pada bahan dapat dihilangkan dengan sublimasi, sehingga didapatkan tablet dengan struktur yang berpori. Kelebihan sublimation adalah waktu disintegrasi dalam rongga mulut menurut penelitian sebelumnya sekitar 25 detik dan teknik ini dapat dijadikan pilihan pembuatan tablet FDT dengan komponen bahan yang sangat larut air (Manivannan, 2016).

3. Formula FDT

Formula dalam tablet FDT terdiri dari excipient yang mencakup minimal satu disintegrant, diluent, pelicin, dan bias juga mengandung bahan pembengkakan, bahan pengikat, permeabilitas, serta agen perasa sebagai tambahan (Masih *et al.*, 2017).

3.1 Bahan pengisi. Zat pengisi merupakan material tidak aktif dalam farmakologi yang ditambahkan ke dalam formulasi tablet. Tujuan utamanya adalah untuk menyesuaikan berat dan ukuran tablet sesuai dengan persyaratan yang diperlukan, sehingga memudahkan proses pembuatan tablet serta meningkatkan kualitas produk. Karakteristik bahan aktif mempunyai pengaruh terhadap pemilihan bahan tambahan, jenis sediaan yang akan digunakan, serta metode pembuatannya (Panda S *et al.*, 2015).

3.2 Bahan penghancur. Bahan penghancur untuk digunakan pada sediaan tablet FDT terdapat berbagai macam, yaitu ;

3.2.1 Sodium starch glycolat. Merupakan salah satu bahan penghancur yang efektif digunakan dalam pembuatan tablet dengan metode granulasi basah maupun kempa langsung. Kemampuan bahan penghancur ini sangat baik yaitu memiliki daya pengembangannya yang cukup besar dengan masih menjaga keutuhan tabletnya, sehingga pengembangan tersebut memberikan dorongan ke daerah sekelilingnya sehingga membantu proses pecahnya tablet (Chauhan *et al.*, 2018)

3.2.2 Crospovidone. Crospovidone merupakan senyawa sintetik *polyvinylpyrrolidone* yang tidak dapat larut dalam air, yang dihasilkan

melalui proses polimerisasi vinylpyrrolidone. Sistem penyerapan yang dimilikinya digunakan dalam rentang 2%-5% pada tablet yang diproduksi dengan teknik kompresi langsung dan granulasi basah (Desai *et al.*, 2016)

3.2.3 Croscarmellose sodium. *Croscarmellose* diidentifikasi sebagai suatu polimer yang memiliki struktur silang karboksimetil selulosa. Meskipun ada variasi antara struktur dasar polimer pati dan selulosa, terdapat juga perbedaan dalam metode sintesis yang dipakai untuk memodifikasi polimer tersebut. *Croscarmellose* menunjukkan kemampuan disintegrasi yang lebih baik jika dibandingkan dengan sodium starch glikolat serta memiliki mekanisme silang yang tidak sama. Perbedaan signifikan antara *croscarmellose* dan sodium starch glycolat terletak pada jumlah gugus karboksimetil yang digunakan untuk menghubungkan rantai selulosa, di mana proses ini dilakukan melalui dehidrasi, sehingga ikatan silang yang terbentuk adalah ikatan karboksil ester dan bukan ikatan ester fosfat seperti pada primogel (Mohanachandran *et al.*, 2011)

3.3 Bahan pengikat. Pengikat berfungsi sebagai material yang memperkuat kohesi antara partikel padat. Proses formulasi, bahan pengikat umumnya memberikan kelembapan dalam keadaan yang tidak kering. Pengikat sering dimanfaatkan untuk memastikan tablet tetap terjaga bentuknya selama siklus tablet hingga waktu penggunaannya. Terdapat berbagai jenis pengikat seperti maltodekstrin, metil selulosa, povidone, pati, glukosa cair, dektrin, natrium alginat dan lain lain (AL-Achi A, 2019).

3.4 Bahan perasa. Perasa dalam sediaan membantu meningkatkan rasa ketika dicampurkan dengan bahan lain untuk mengurangi kepahitan dan rasa yang tidak menyenangkan dari beberapa zat aktif baik perasa alami maupun buatan bias diterapkan untuk memperbaiki sifat organoleptik dari tablet FDT. Beragam pilihan pemanis termasuk gula, dekstrosa, fruktosa, serta pemanis yang tidak memberikan kalori seperti aspartame, natrium sakarin, gula alkohol, dan sukrosa (Masih *et al.*, 2017)

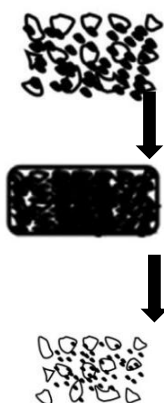
4. Mekanisme disintegrasi dari superdisintegrant

4.1 Deformasi. Deformasi merupakan proses perubahan bentuk yang bisa kembali ke bentuk semula. Proses ini terjadi akibat deformasi permanen pada bahan penghancur yang dianggap memiliki sifat elastis. Saat proses pemadatan berlangsung, partikel dari bahan penghancur

tersebut mengalami perubahan bentuk dan terbentuk ikatan di antara partikel-partikelnya. Akan tetapi, ketika bahan penghancur yang telah dipadatkan bersentuhan dengan air, aktivasi mekanik membantu mengembalikan sebagian dari bentuk aslinya. (Desai *et al.*, 2016)

4.2 Porositas dan aksi kapilaritas (*wicking*). Mekanisme ini menunjukkan bahwa seluruh bagian permukaan tablet terutama terbasahi dalam larutan air yang diberikan. Air kemudian memasuki bagian dalam tablet, yang mengurangi ikatan antara partikel, sehingga membantu proses penghancuran tablet. Porositas juga dikenal sebagai aksi kapiler atau penyerapan, karena secara bertahap, pembasahan meningkat dalam tablet yang berakhir dengan tablet yang hancur. Porositas tablet sangat penting karena merupakan syarat utama untuk pembasahan atau penyerapan air yang cepat dan mudah. Semakin tinggi porositas bahan, semakin cepat laju pembasahan, dan waktu yang diperlukan untuk hancurnya menjadi lebih singkat (Khanna *et al.*, 2016)

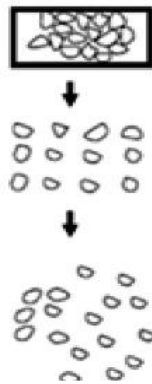
4.3 Pengembangan (*swelling*). Proses yang paling umum dipahami untuk pemecahan tablet adalah melalui pembengkakan. Pembengkakan terjadi karena adanya penyerapan larutan. Proses ini berhubungan dengan ekspansi dalam berbagai dimensi di mana partikel mengembang ke semua arah, menciptakan tekanan di dalamnya. Tekanan ini memaksa bahan-bahan di sekitarnya dan matriks untuk hancur ketika kekuatan ikatan antar bahan terlampaui. (Desai *et al.*, 2016).



Gambar 2. Gambaran superdisintegrasi swelling (Desai *et al.*, 2016)

4.4 Repusif. Gaya tolak partikel adalah mekanisme lain disintegrasi yang mencoba menjelaskan pembengkakan tablet yang dibuat dengan disintegrant yang tidak dapat mengembang. Menurut

teori tolakan partikel Guyot-Herman. teori tolakan air menembus kedalam tablet melalui pori-pori hidrofilik dan jaringan Pati yang terus menerus dibuat yang dapat membawa air dari satu partikel menuju partikel lainnya dan memberikan tekanan hidrostatik yang signifikan Air menembus butiran pati, karena afinitasnya terhadap Pati sehingga ikatan hidrogen serta kekuatan lain dari tablet akan terpecahkan (Pahwa & Gupta, 2011)



Gambar 3. gambaran disintegrasi repulsif (Pahwa & Gupta, 2011)

C. Evaluasi mutu fisik serbuk

Evaluasi sifat fisik massa serbuk ((granul) perlu dilakukan untuk mengetahui kualitas massa serbuk atau granul sebelum dibuat tablet sehingga tablet yang dihasilkan yaitu tablet yang berkualitas baik.

1. Uji waktu alir dan sudut diam

Pengujian waktu alir bermanfaat untuk mengukur waktu yang diperlukan serbuk agar dapat mengalir melalui sebuah alat dengan maksimal 10 gram/detik, uji sudut diam bertujuan mengetahui sifat dari aliran serbuk dengan sudut toleransi kurang dari 35° (Suciati & Setiyadi, 2020) Hasil dapat diketahui melalui perhitungan sebagai berikut:

$$\Theta = \tan^{-1} \frac{h}{r}$$

Keterangan:

Θ : sudut diam

h = ketinggian serbuk

r = jari-jari

2. Uji kompresibilitas

Kompresibilitas granul yang baik berkaitan dengan kemampuan granul untuk dipadatkan, sehingga menghasilkan tablet dengan tingkat

kekerasan yang sesuai dengan standar. Kompresibilitas ini dapat dinilai melalui perhitungan indeks Carr. Semakin rendah nilai indeks Carr yang diperoleh, semakin baik kompresibilitas dan karakteristik aliran granul tersebut. Nilai indeks Carr yang ideal berkisar antara 5 hingga 15 (Depkes, 2020).

D. Evaluasi mutu fisik tablet

Evaluasi tablet dilakukan untuk menilai kesesuaian dari sifat-sifat tablet yang dihasilkan. Proses evaluasi ini mencakup pengujian organoleptis, keseragaman bobot, keseragaman ukuran, waktu hancur, kekerasan, dan kerapuhan tablet.

1. Keseragaman ukuran

Pada tablet dievaluasi melalui pengukuran dimensinya, dengan dimensi yang berpengaruh termasuk ketebalan, bentuk, dan ukuran. Ketebalan dapat diukur menggunakan mikrometer, sedangkan ukuran atau diameter dapat diukur menggunakan jangka sorong. Pemantauan ketebalan tablet diperlukan selama proses produksi karena tekanan kompresi, pengisian cetakan, dan distribusi ukuran partikel dapat memengaruhi ketebalan tablet. Ketebalan tablet tidak boleh melebihi 5% dari nilai standar. Perbedaan signifikan dalam ketebalan dapat mengakibatkan variasi bobot dan ketidakseragaman kandungan zat aktif (Syukri Y, 2018).

2. Organoleptik

Organoleptik adalah pengujian yang terkait dengan persepsi dari organ sensorik manusia. Pengamatan organoleptik melibatkan penilaian aspek-aspek seperti kilau atau kekaburan penampilan, warna tablet yang diproduksi, rasa tablet yang mungkin terasa pahit, manis, asam, atau tanpa rasa, serta aroma yang dihasilkan oleh tablet. Evaluasi ini dapat dilakukan melalui pengamatan langsung atau visual pada tablet (Syukri Y, 2018).

3. Kekerasan

Uji kerapuhan dilaksanakan untuk mengetahui kemampuan tablet terhadap tekanan atau guncangan fisik setelah proses pembuatan. Tingginya tekanan saat pembuatan tablet berpengaruh pada sifat-sifat tablet yang akan meningkatkan tingkat kekerasannya (Khaidir *et al.*, 2015). Umumnya tablet yang baik mempunyai kekerasan yaitu diantara 3-5 kg (Irawan *et al.*, 2016).

4. Kerapuhan

Kerapuhan tablet, yang berkaitan dengan perawatan jenis tertentu, dapat menyebabkan keretakan yang mencerminkan kekuatan permukaan tablet, semakin besar pula kehilangan massanya. Kerapuhan yang tinggi dapat berpengaruh pada persentase zat aktif yang terikat dalam tablet. Pengujian kerapuhan tablet dianggap baik bila dibawah 1 % (Khaidir *et al.*, 2015).

5. Waktu pembasahan

Pengujian ini ditujukan untuk mengevaluasi waktu yang diperlukan agar sediaan sediaan bias mencapai keadaan terbasahi pada permukaan tablet. Uji ini dilakukan dengan menggunakan air dalam jumlah sedikit, yang menunjukkan seberapa cepat proses pembasahan terjadi saat bersentuhan dengan saliva (Putri *et al.*, 2019).

6. Waktu hancur

Pengujian ini diperlukan untuk mengetahui berapa lama suatu sediaan akan hancur, sediaan yang di uji, seperti tablet, akan mengalami pemecahan partikel menjadi ukuran yang lebih kecil agar dapat larut dan diserap dengan lebih mudah (Zulfa & Prihantini, 2019). Waktu larut adalah faktor penting dari sediaan FDT yang wajib memenuhi kriteria, waktu larut yang ideal untuk FDT adalah 30 detik setelah

tablet terpapar dengan saliva didalam mulut (Umurona, 2020).

7. Keseragaman kandungan

Uji keseragaman kandungan Aktivitas pengujian ini dilaksanakan untuk formulasi dengan dosis tunggal, di mana setiap dosis zat aktifnya kurang dari 25 mg atau kurang dari 25% dari total berat satu formulasi. Landasan dari pengujian ini adalah penilaian kadar dari setiap zat aktif dalam formulasi apakah masih berada dalam batas yang telah ditetapkan (Kemenkes RI., 2020).

8. Uji disolusi.

Disolusi adalah suatu proses kinetik yang mengamati jumlah zat aktif yang terlarut dalam media seiring berjalannya waktu. Pengujian disolusi dilakukan sebagai tahap awal pada bentuk sediaan sebelum melakukan uji pelepasan obat di dalam tubuh. Uji ini menunjukkan hubungan antara efisiensi waktu dan keuntungan, serta memberikan informasi penting tentang karakteristik pelepasan obat. uji disolusi juga berperan dalam memahami bagaimana formulasi dapat mempengaruhi bioavailabilitas zat aktif, sehingga mendukung pengembangan produk

yang lebih efektif dan aman. Dengan analisis yang teliti, kita dapat mengoptimalkan formulasi untuk mencapai hasil terapi yang diinginkan (Siswanto *et al.*, 2014).

9. Kromatografi cair kinerja tinggi / HPLC (*High performance liquid chromatography*)

Kromatografi Cair Kinerja Tinggi juga dikenal sebagai HPLC dikembangkan pada akhir 1960-an dan awal 1970-an. Saat ini, kromatografi cair kinerja tinggi (KCKT). Metode pemisahan yang banyak digunakan dalam analisis dan pemurnian senyawa dari sampel tertentu termasuk industri farmasi, lingkungan, bioteknologi, polimer, dan industri makanan (Gandjar & Rohman, 2018).

9.1 Pengertian KCKT. Kromatografi adalah teknik di mana zat terlarut atau zat terlarut dipisahkan oleh perbedaan laju elusi ketika zat terlarut tersebut melewati kolom kromatografi. Pemisahan zat terlarut ini ditentukan oleh pembagian zat terlarut menjadi fase gerak dan diam. Penerapan kromatografi cair yang berhasil untuk masalah tertentu memerlukan kombinasi yang tepat dari berbagai kondisi operasional seperti: Jenis kolom, fase gerak, panjang dan diameter kolom, kecepatan aliran fase gerak, suhu kolom, dan ukuran sampel. Untuk memilih kombinasi kondisi kromatografi yang terbaik itu membutuhkan pemahaman dasar tentang berbagai faktor yang mempengaruhi pemisahan dalam kromatografi cair (Gandjar dan Rohman, 2007).

E. Landasan Teori

Metoklopramid merupakan derivat antagonis reseptor dopamin yang memiliki sifat prokinetik dan antimetik. Obat ini banyak digunakan untuk mengatasi gangguan motilitas gastrointestinal dan tersedia dalam berbagai bentuk sediaan seperti tablet, sirup, dan injeksi (Latifiana *et al.*, 2021). Penggunaan secara oral lebih disukai karena kemudahan dan kenyamanan, meskipun terdapat tantangan dalam penyerapan obat.

Tablet FDT merupakan obat yang dapat cepat larut dalam mulut tanpa penambahn air dalam waktu kurang dari 60 detik. Sediaan ini dapat mengatasi masalah seperti onset yang lama serta dapat meningkatkan bioavailabilitas yang kurang baik, maka tablet FDT harus cepat terdisintegrasi dan mengalami absorpsi di mukos mulut dan segera memberikan efek terapi. Metode pembuatan ODT diantaranya *direct compression, spray drying, moulding*.

Metode kempa langsung dipilih karena lebih sederhana dan tidak melibatkan cairan, yang penting untuk menjaga integritas superdisintegran yang sangat sensitif terhadap kelembaban (Rangasamy & Manivannan, 2016). Kombinasi *crospovidone* dan *croscarmellose sodium* dalam konsentrasi optimal diharapkan memberikan karakteristik fisik tablet yang baik. Pembuatan FDT dengan *direct compression* memberikan hasil kekerasan tablet sekitar 3-5 kg (Irawan *et al.*, 2016).

Superdisintegran seperti *crospovidone* dan *croscarmellose sodium* memiliki mekanisme aksi yang berbeda. *Crospovidone* bekerja melalui mekanisme *wicking* dan pembentukan pori, sedangkan *croscarmellose* bekerja dengan mekanisme *swelling* (pengembangan). Kombinasi keduanya diyakini dapat memberikan efek sinergis terhadap kecepatan disintegrasi dan pelepasan zat aktif (Putranti *et al.*, 2021).

Bahan superdisintegrant, seperti *croscarmellose sodium* dan *crospovidone*, merupakan komponen penting dalam formulasi *Fast Disintegrating Tablet* (FDT). Bahan kedua ini berfungsi untuk mempercepat proses penggabungan tablet dengan cara menyerap udara dan mengembang dengan cepat. Saat berinteraksi dengan udara, mereka mempercepat pecahnya tablet. *Croscarmellose sodium* dan *crospovidone* biasanya digunakan dalam rentang 2,4-5,2% dari berat tablet. Sensitivitas superdisintegrant terhadap cairan, metode pembuatan tablet yang disarankan adalah kempa langsung (Edityaningrum *et al.*, 2018). Tablet FDT yang diformulasikan dengan *croscarmellose sodium* dan *crospovidone* menunjukkan bahwa superdisintegrant tersebut mampu memberikan sifat fisik tablet yang baik.

Berdasarkan landasan teori diatas maka dirancang sediaan FDT metoklopramid menggunakan kombinasi *croscarmellose sodium* dan *crospovidone*. Diharapkan mendapatkan formula FDT yang memperbaiki sifat mutu fisik serta meningkatkan kelarutan secara signifikan terhadap sediaan. Kombinasi ini diharapkan dapat menciptakan sediaan yang efektif.

F. Hipotesis

Dari landasan teori yang diuraikan diatas, didaapatkan hipotesis sebagai berikut :

1. Variasi kombinasi konsentrasi *croscarmellose sodium* dan *crospovidone* memberikan perbedaan yang signifikan terhadap parameter mutu fisik FDT metoklopramid

2. Terdapat formula terbaik dari kombinasi croscarmellose sodium dan crospovidone yang menghasilkan FDT metoklopramid dengan mutu fisik dan disolusi yang memenuhi persyaratan yang ditetapkan

G. Kerangka Pikir

Variabel yang dipilih pada penelitian ini adalah *croscarmellose sodium* dan *crospovidone* sebagai superdisintegrant tablet FDT metoklopramid. Terdapat berbagai penggunaan dengan persentase yang cukup tinggi sehingga pengaplikasian superdisintegrant dengan kombinasi diharapkan menjadi jalan tengah untuk penggunaan *superdisintegrant* yang mencukupi dalam jumlah yang kecil. Cara ini diharapkan formulasi tablet dapat mempertahankan kecepatan disintegrasi yang optimal.