

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. *Fast Disintegrating Tablet (FDT)*

1. Pengertian *fast disintegrating tablet*

Fast disintegrating tablet (FDT) ialah salah satu sediaan padat dengan rute oral yang memiliki waktu hancur singkat ketika diletakkan diatas lidah, serta tidak memerlukan air dalam penggunaannya. Tablet ini akan hancur pada rentang waktu kurang dari 3 menit setelah bersinggungan dengan saliva sehingga absorpsi obat lebih cepat terjadi (KemenKes RI, 2022). Sesaat setelah tablet terdisintegrasi di dalam mulut, zat aktif akan langsung lepas dan larut dalam cairan saliva. Zat aktif yang lepas ini akan diabsorpsi sebagian pada daerah pregastric seperti mulut, fairing, dan esofagus ketika saliva turun melewatinya dan menuju lambung sehingga bioavailabilitas obat meningkat (Joshi & Akram, 2020).

Kunci utama hancurnya *fast disintegrating tablet* kurang dari 3 menit adalah superdisintegrant yang ada didalam sediaan. Superdisintegrant adalah bahan penghancur yang bekerja secara cepat apabila bersinggungan dengan air, sehingga dalam pembuatan sediaan yang mengandung superdisintegrant disarankan untuk tidak menggunakan metode granulasi basah atau metode lain yang menggunakan air didalam prosesnya (Irawan dan Sulaiman, 2016).

2. Kelebihan dan kekurangan FDT

Sediaan FDT memiliki kelebihan dalam beberapa aspek, seperti disaat keadaan yang tidak memungkinkan untuk menemukan air guna menelan obat, absorpsinya yang cepat karena kelarutannya yang singkat, lebih praktis dan ekonomis jika dibandingkan dengan sediaan sirup yang sukar dibawa kemana-mana. FDT dirancang untuk memudahkan pasien tertentu seperti pediatri dan geriatri, pasien *stroke*, pasien kejiwaan, dan pasien lain yang kesulitan ketika menelan obat (Murtini dan Elisa, 2018).

Selain kelebihan yang dimiliki oleh FDT terdapat juga kelemahan didalam proses pembuatan dan penggunaannya. Kelemahan tersebut antara lain stabilitasnya yang terbatas karena sangat rentan menyerap kelembaban disekitarnya, sifat fisiknya yang rapuh dan rawan pecah ketika terkena tekanan dari luar sehingga dibutuhkan formulasi dan penanganan yang optimal terhadap sediaan ini, hanya

obat dengan dosis kecil yang dapat dijadikan sediaan FDT karena semakin besar dosis obat maka akan semakin besar pula ukuran tabletnya, juga hanya dapat diterapkan pada jenis obat dengan kriteria tertentu, beberapa obat yang tidak stabil pada suhu serta kelembaban dan obat dengan kelarutan rendah memerlukan eksipien atau teknik khusus untuk membuatnya menjadi suatu FDT (Gosavi *et al.*, 2025).

3. Metode pembuatan FDT

Beberapa metode yang dapat digunakan untuk membuat sediaan FDT adalah sebagai berikut.

3.1 Cotton candy technique. Teknik permen kapas adalah metode pembuatan FDT yang melibatkan pembentukan matriks polisakarida bersamaan dengan pelelehan dan pemintalan benang polisakarida secara cepat. Hasil dari matriks gula-gula kapas ini akan direkristalisasi dan dikombinasikan dengan bahan aktif obat dan eksipien yang selanjutnya akan dikempa untuk menjadi sediaan FDT. Pembuatan FDT yang melibatkan metode ini akan menghasilkan sediaan sangat berpori sehingga mudah terlarut ketika mengenai saliva (Maheshwari *et al.*, 2024).

3.2 Dry granulation. Granulasi kering adalah metode pembuatan FDT dengan mengempa campuran bahan obat tanpa adanya pemanasan dan pembasahan. Metode ini melibatkan pengempaan material hingga membentuk *slug* yang kemudian digiling agar menjadi granul dan dikempa kembali agar menjadi tablet (Parikh, 2021). Metode ini dapat menjadi solusi bagi bahan obat yang tidak stabil pada pemanasan dan pembasahan karena prosesnya yang tidak melibatkan panas dan larutan (Suparman *et al.*, 2021). Kekurangan dari metode ini adalah prosesnya yang menghasilkan banyak debu sehingga sangat memungkinkan terjadinya kontaminasi silang, selain itu pendistribusian warna yang tidak homogen juga menjadi masalah dalam metode ini (Sairi *et al.*, 2024).

3.3 Direct compression. Kempa langsung merupakan metode pembuata FDT yang paling mudah dan sederhana, dimana bahan aktif obat akan dicampur dengan eksipien yang sesuai lalu dilakukan pengempaan langsung tanpa adanya proses lain sebelumnya sehingga sangat menguntungkan dari segi biaya, waktu, dan tenaga (Franc, 2018). Penggunaan metode ini mengharuskam bahan eksipien memiliki sifat alir yang baik dan kompresibilitas yang tinggi, saat ini hanya ada sekitar 20% bahan aktif obat yang dapat dibuat menggunakan metode

kempa langsung, selebihnya bahan aktif obat dengan sifat alir dan kompresibilitas buruk harus ditambahkan eksipien yang sesuai untuk memperbaikinya misalnya ditambah dengan *filler-binder*. Metode ini akan meningkatkan waktu hancur tetapi mengurangi kekerasan tablet, sehingga diperlukan penanganan yang benar pada pengemasannya (Gosavi *et al.*, 2024).

3.4 Melt granulation. Granulasi leleh adalah salah satu metode pembuatan FDT dimana semua komponen tablet diikat oleh pengikat yang mudah meleleh pada suhu kamar. Metode ini tidak menggunakan pelarut pada prosesnya sehingga tidak memerlukan pengeringan yang membuatnya lebih efisien jika dibandingkan dengan metode granulasi basah. Metode granulasi leleh juga sesuai untuk obat yang tidak stabil dengan air. Kelemahan dari metode ini adalah tidak sesuai untuk obat yang sensitif pada suhu tinggi (Parikh, 2021).

3.5 Freeze-drying. Metode ini memiliki nama lain *lyophilization* yang diciptakan untuk mengatasi kelemahan dari metode kempa langsung atau *direct compression*. Cara kerja dari metode ini adalah dengan mendispersikan zat aktif obat dengan eksipien yang sesuai kedalam air, selanjutnya larutan akan ditempatkan pada cetakan dan disublimasi dengan tekanan vakum hingga menghasilkan sediaan yang kompak dan porus. *Freeze-drying* membentuk pengeringan yang lebih cepat dan hasilnya lebih stabil karena tidak menggunakan pemanasan (Lal *et al.*, 2017). Kelemahan dari metode ini adalah tablet yang rapuh, biaya dan waktu yang tidak efisien serta tantangan dalam pengemasan tablet tersebut (Maheshwari *et al.*, 2024).

3.6 Moulding. *Moulding* atau teknik dispersi padat memiliki dua cara yang dapat digunakan, yaitu teknik atau *solvent muolding techniques* atau teknik moulding larutan dan *heat moulding techniques* atau teknik moulding pemanasan. Teknik moulding larutan dilakukan dengan cara mencampurkan bahan serbuk dengan pelarut lalu dikempa dengan tekanan rendah dan menghasilkan tablet yang masih basah sehingga perlu dikeringkan dengan pengeringan udara. Tablet yang dihasilkan dari teknik ini sangat porus atau berpori sehingga strukturnya rapuh tetapi memiliki kelarutan tinggi ketika berkontak dengan air. Teknik moulding pemanasan dilakukan dengan cara memanaskan zat obat yang sudah terdispersi dalam gula larut air seperti mannitol lalu dicetak hingga menjadi tablet (Apeksha *et al.*, 2022). Kekurangan dari FDT yang dibuat dengan metode ini adalah

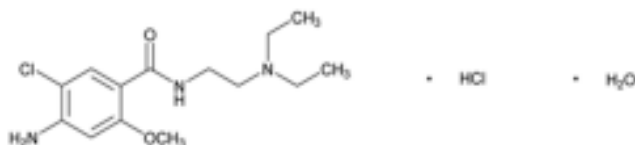
kekerasannya yang rendah dan pembuatannya yang tidak efisien dari segi biaya dan waktu, selain itu metode moulding dengan pemanasan juga tidak sesuai untuk obat yang tidak stabil pada suhu tinggi (Babu & Akhtar, 2020).

3.7 Nanoionization. Nanoionization salah satu metode baru untuk mempercepat penghantaran obat dengan cara mengecilkan ukuran partikel obat menggunakan *wet-milling* atau penggilingan basah. Teknik ini sangat berguna bagi obat yang memiliki kelarutan rendah di air dan dapat meningkatkan bioavailabilitas, menurunkan biaya produksi juga dapat diterapkan pada berbagai tingkat dosis (Babu & Akhtar, 2020).

3.8 Spray-drying. Metode ini dapat digunakan untuk beberapa tujuan antara lain menutupi rasa dan bau obat yang kurang menyenangkan, melindungi obat dari lingkungan yang tidak stabil, meningkatkan kelarutan. Penerapannya menggunakan bahan pembawa untuk obat yang akan digunakan, misalnya polimer, polisakarida, dan lain sebagainya. Kelemahan dari metode ini adalah tidak dapat digunakan pada bahan obat dan eksipien yang tidak tahan pemanasan (Babu & Akhtar, 2020).

3.9 Wet granulation. Granulasi basah adalah metode yang dapat digunakan untuk menaikkan sifat alir dari komponen tablet. Pembuatan FDT dengan metode granulasi basah dilakukan dengan cara intragranular yaitu penambahan superdisintegrant pada komponen obat sebelum dilakukan pembasahan oleh larutan yang sesuai. Metode granulasi basah juga menghasilkan tablet yang porus tetapi keras sehingga waktu pembasahannya bisa cepat dengan sifat fisik yang baik. Kekurangan dari metode ini adalah tidak semua obat dapat diproses karena adanya larutan pembasah yang menurunkan kestabilan beberapa obat (Draksienne *et al.*, 2021).

B. Metoklopramid



Gambar 1 Struktur kimia metoklopramid (KemenKes RI, 2020)

Menurut Farnakope Indonesia Edisi VI metoklopramid hidroklorida atau 4-Amino-5-kloro-N-[2-(dietilamino)etil]-o-anisamida

monohidroklorida monohidrat [54143-57-6] dengan rumus kimia $C_{14}H_{22}ClN_3O_2 \cdot HCl \cdot H_2O$ dan berat molekul 354,27 merupakan salah satu zat obat dengan bentuk serbuk hablur berwarna putih atau mendekati putih yang tidak berbau. Memiliki kelarutan yang sangat tinggi pada air dan etanol, agak tidak larut pada kloroform dan praktis tidak larut pada eter. Menurut British Pharmacopoeia Edisi V, metoklopramid adalah salah satu obat yang memiliki rasa sangat pahit dengan kelarutan yang sangat baik pada air.

Metoklopramid adalah devirat agonis reseptor dopamin, salah satu mekanisme aksinya terjadi pada zona pemicu kromoreseptor (CTZ) dengan menekan reseptor muntah yaitu 5HT₃ dan D₂. Secara perifer, obat ini menstimulasi reseptor 5HT₄ presinaptik serta menghambat reseptor D₂ presinaptik, muskarinik, dan postsinaptik sehingga meningkatkan pelepasan asetilkolin (Kalas *et al.*, 2023). Metoklopramid menyebabkan peningkatan pengosongan lambung dan tonus sfingter esofagus bagian bawah, keduanya adalah hal yang penting dalam pencegahan refluks gastroesofagus (Mikami *et al.*, 2016).

Profil farmakokinetik metoklopramid terdiri dari absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi, dimana obat ini akan terabsorpsi secara cepat pada saluran gastrointestinal dengan konsentrasi plasma puncak terjadi pada 1-2 jam setelah pemakaian oral serta waktu paruh 4,5-8 jam (McGovern *et al.*, 1986). Distribusi metoklopramid berkisar di 3,5 L/kg sehingga obat ini dapat terdistribusi secara luas ke jaringan (Bauer *et al.*, 2021). Obat ini dimetabolisme melalui oksidasi, utamanya pada konjugasi sitokrom P450 2D6 (CYP2D6), glukoronida, dan sulfat (Chua *et al.*, 2019). Serta uji metabolisme yang dilakukan oleh Ge *et al.* 2020 tentang Farmakokinetik Populasi Metoclopramide pada Bayi, Anak-anak, dan Remaja menunjukkan hasil bahwa 18-22% metoklopramid bebas ditemukan pada urin dengan waktu paruh 6 jam pada pasien dewasa normal, tetapi pada pasien yang menderita gangguan ginjal berat terjadi penurunan klirens metoklopramid sehingga waktu paruhnya meningkat menjadi 7,7-7,8 jam.

Menurut buku Informasi Spesialite Obat Indonesia Volume 53, metoklopramid diindikasikan untuk beberapa keluhan seperti meredakan simptomatik diabetik gastroparesis akut dan mencegah kekambuan penyakit ini, meredakan mual dan muntah karena obat-obatan pasca operasi, persalinan, kemoterapi dan pembedahan,

pengobatan jangka pendek gejala rasa terbakar pada esofagitis refluks, dan terapi bagi penderita *gastroesophageal reflux disease* (GERD). Sedangkan menurut *Food and Drug Administration* (FDA) Amerika, metoklopramid telah disetujui untuk pengobatan mual dan muntah pada pasien *gastroesophageal reflux disease* (GERD) yang ketika diberikan terapi lini pertama tidak terjadi perbaikan signifikan, selanjutnya obat ini juga telah disetujui untuk pasien gastroparesis diabetes dengan cara meningkatkan motilitas lambung (Rettura *et al.*, 2021). Metoklopramid juga digunakan secara *off-label* untuk mencegah mual dan muntah pada pasien pascaoperasi disaat tindakan hisap nasogastrik dikontraindikasikan atau tidak tersedia dengan mekanisme yang tidak meningkatkan sekresi lambung (De Oliveira *et al.*, 2012).

Pemberian metoklopramid melalui rute oral digunakan dosis 10 mg tiap pemakaian dan 30 mg tiap hari untuk pasien dewasa dan dapat ditingkatkan sesuai dengan anjuran dokter. Sedangkan untuk pasien dewasa dengan gangguan fungsi ginjal dosis harus dikurangi minimal 60% dari dosis pemakaian (IAI, 2021).

C. Komponen FDT

Pembuatan suatu sediaan FDT diperlukan beberapa komponen untuk mendukung terciptanya sediaan yang memenuhi persyaratan, berikut beberapa komponen dalam pembuatan FDT.

1. Superdisintegran

1.1 Definisi superdisintegran. Disintegran atau bahan penghancur merupakan salah satu eksipien peting dalam pembuatan sediaan FDT. Eksipien ini ditambahkan pada formula untuk membantu dispersi dan pemecahan tablet menjadi partikel molekul untuk mempercepat kelarutan dan absorpsi obat karena luas permukaan molekul yang lebih besar (Jasmine *et al.*, 2022). Seiring dengan perkembangan zaman dan kemajuan teknologi yang juga berpengaruh pada bidang farmasi, disintegran ikut mengalami perkembangan hingga tercipta eksipien superdisintegran.

Eksipien ini dinilai lebih efektif jika dibandingkan dengan disintegran terdahulu, karena dengan konsentrasinya yang kecil ia mampu menghasilkan efek disintegrasi yang lebih besar dengan kekuatan mekanik yang lebih kuat. Efek ini didapatkan oleh mekanisme penyerapan air dan pembengkakan yang terjadi sesaat setelah sediaan berkontak dengan air. Pembengkakan menyebabkan

pembasahan permukaan yang mendorong terjadinya disintegrasi suatu sediaan (Shinkar *et al.*, 2016).

1.2 Mekanisme aksi superdisintegran

1.2.1 Chemical reaction. Mekanisme superdisintegran ini dipengaruhi oleh pembebasan CO₂ dari dalam tablet yang berkontak dengan air dikarenakan interaksi antara asam tartrat dan asam sirat sebagai fase asam dengan alkali karbonat atau bikarbonat sebagai fase basa, kedua eksipien ini dapat disebut dengan campuran *effervescent*. Keluarnya CO₂ dari dalam tablet akan menginduksi adanya penghancuran tablet secara cepat karena komponen didalamnya yang sangat sensitive terhadap suhu dan kelembaban (Gandhi & Akhtar, 2019).

1.2.2 Deformation / strain recovery. Mekanisme deformasi plastis yang *reversible* dari superdisintegran, disaat bahan obat dikempa superdisintegran ini akan mengalami deformasi dan membentuk suatu ikatan partikel. Selanjutnya ketika sediaan mengalami kontak dengan air, terjadi mekanisme yang membantunya kembali ke bentuk semula (Abha & Kaur, 2015).

1.2.3 Enzymatic Reaction. Reaksi enzimatik merupakan mekanisme alami yang ada dalam tubuh manusia, beberapa enzim akan membantu pendisintegrasi tablet dengan mengurangi pengikatannya dan membengkakkan ke arah luar serta membantu menyerap air dalam jumlah tinggi untuk menghancurkan tablet. Beberapa contoh enzim yang dapat berperan sebagai superdisintegran adalah amilase, protease, selulosa, dll (Reshma & Senthila, 2020).

1.2.4 Heat of wetting. Pemanasan basah dilakukan pada superdisintegran tertentu dengan sifat esotermik yang dapat dibasahi. Kelemahan dari mekanisme ini masih sangat terbatas penggunaannya karena hanya dapat dilakukan pada sebagian kecil superdisintegran modern (Reshma & Senthila, 2020).

1.2.5 Repulsive force of particles. Mekanisme superdisintegran yang tidak dapat membengkak (*swelling*). Disintegrasi terjadi disaat tablet berkontak dengan air dan air akan menembus hidrofilik membuat suatu jaringan. Selanjutnya gaya tolak elektrik antar partikel akan menyebabkan proses disintegrasi sediaan (Joseph & Premaletha, 2021).

1.2.6 Swelling / pembengkakan. Mekanisme superdisintegran yang paling umum, dimana sediaan akan menyerap banyak air hingga membengkak atau membesar ke segala arah. Pembengkakan ini akan

menimbulkan tekanan internal yang mendorong komponen dan matriks disekitarnya pecah karena daya ikat antar partikel akan ikut dipecah menjadi molekul yang lebih kecil. Porositas tablet yang menggunakan superdisintegran *swelling* merupakan faktor penentu terjadinya disintegrasi secara singkat. Tablet dengan porositas rendah akan menghalangi masuknya air sehingga memperlambat waktu disintegrasinya (Janssen & Fox, 2020).

1.2.7 Wicking / porosity and capillary action. Porositas atau pori-pori yang ada pada permukaan tablet berperan sebagai jalur penetrasi cairan untuk masuk kedalam tablet. Ketika tablet berkontak dengan air atau media pembasah lain, cairan akan secara cepat menembus tablet untuk menggantikan keberadaan udara dan melemahkan ikatan antar molekul yang kemudian mendisintegrasikan tablet menjadi molekul yang lebih kecil agar dapat diabsorpsi tubuh secara mudah. Penembusan tablet oleh cairan dilakukan melalui aksi kapileritas dan dipengaruhi oleh porositas serta gaya tegang antarmuka antar cairan (Shobana *et al.*, 2020).

2. Agen pembawa

Agen pembawa merupakan suatu eksipien yang digunakan untuk melapisi obat dengan berbagai tujuan, seperti penutupan rasa dan bau yang kurang menyenangkan, perlindungan dari lingkungan, peningkatan kelarutan, dan lain sebagainya. Beberapa contoh dari agen pembawa adalah polimer dan polisakarida.

3. Zat aktif obat

Komponen paling penting dari pembuatan sediaan FDT karena bahan ini yang memiliki efek terapeutik dan menghasilkan efek penyembuhan pada sistem tubuh. Selain itu, komponen ini juga memiliki efek samping hingga toksisitas yang merugikan, sehingga diperlukan pemilihan dan pemantauan secara klinis (Nur'assyfa *et al.*, 2024).

4. Filler-binder

Filler-binder merupakan eksipien hasil *co-processed* dari material pengikat biasa, hal ini menyebabkan *filler-binder* memiliki sifat fisik yang lebih baik jika dibandingkan dengan agen pengikat tradisional. Penggunaannya dalam pembuatan FDT dinilai sangat efisien karena merangkap sebagai agen pengisi sekaligus agen pengikat yang tidak memerlukan proses granulasi untuk memperbaiki sifat alirnya. Keuntungan lain dari penggunaan *filler-binder* adalah karena

ekspien ini memiliki sifat deformasi plastis yang membuatnya memiliki kompresibilitas serta disintegrasi yang baik (Sulaiman, 2020).

5. Pelicin

Pelisin merupakan ekspien yang digunakan untuk mengurangi gaya gesek yang terjadi antara granul dengan granul maupun antara granul dengan mesin. Berdasarkan mekanismenya, bahan pelicin dibedakan menjadi 3, yaitu:

5.1 Anti-adherent. Mekanisme dari pelicin ini adalah mengurangi gaya adhesi antara granul dengan *punch* pada mesin cetak tablet sehingga tablet yang dicetak tidak akan menempel dengan *punch*. Magnesium stearat dan amilum adalah contoh dari ekspien ini.

5.2 Glidan. Pelicin ini memiliki mekanisme untuk mengurangi gaya gesek antara granul sehingga granul memiliki sifat alir yang baik.

5.3 Lubrikan. Ekspien ini memiliki mekanisme pengurangan gaya gesek antar granul yang sedang dikempa sehingga tablet tidak akan menempel pada cetakan (Pratiwi *et al.*, 2023).

D. Pengujian mutu fisik serbuk

1. Uji sudut diam

Sudut diam adalah sudut yang terbentuk diantara serbuk yang mengalir sehingga membentuk kerucut dengan permukaan bidang horizontal yang berada dibawahnya. Rumus yang digunakan dalam menghitung sudut diam adalah

$$\tan \alpha = \frac{2h}{D} \dots \dots \dots (1)$$

Keterangan : h = tinggi kerucut

D = diameter kerucut

Hasil dari perhitungan tersebut diinterpretasikan kedalam tabel hubungan antara nilai sudut diam dan kemampuan mengalir.

Tabel 1. Hubungan antara nilai sudut diam dengan kemampuan mengalir serbuk.

Karakteristik Aliran	Sudut Diam (°)
Baik sekali	25-30
Baik	31-35
Cukup (tidak perlu bantuan)	36-40
Dapat mengalir (tetapi terhambat)	41-45
Buruk (perlu getaran agar mengalir)	46-55
Sangat buruk	56-65
Sangat sangat buruk	>66

Serbuk dengan sudut diam lebih dari 50° akan memiliki kemampuan alir yang buruk sehingga perlu diperbaiki waktu alirnya.

2. Uji waktu alir

Menurut *United State Pharmacopeia* waktu alir serbuk adalah sejumlah waktu yang dibutuhkan 100 gram serbuk untuk mengalir pada corong pengujian. Waktu alir dapat digunakan untuk menilai keefektifan pelicin yang ada pada serbuk dalam mengurangi gaya gesek antara serbuk dengan alat. Selain itu waktu alir granul juga sebagai penentu keseragaman kandungan dari tablet yang akan dikempa. Persyaratan waktu alir yang baik adalah granul dapat mengalir lebih dari 10 gram per detik.

E. Pengujian mutu fisik FDT

1. Uji kekerasan

Pengujian kekerasan dilakukan bertujuan untuk mengetahui daya tahan FDT pada proses produksi dan pengemasan karena sediaan FDT yang optimal harus menghasilkan tablet dengan kekerasan yang cukup tetapi memiliki waktu disintegrasi yang cepat. Pengujian ini dilakukan pada enam tablet sampel yang diuji menggunakan alat *hardness tester*, walaupun pada Farmakope Indonesia Edisi I sampai dengan VI tidak pernah menyebutkan syarat pengujian kekerasan tablet tetapi menurut Parrot (1970) tablet yang baik memiliki nilai kekerasan berkisar 4-8 kg. Namun, tablet yang nilai kekerasan kurang dari 4 kg masih dapat diterima dengan catatan nilai *friability* atau kerapuhan tidak lebih dari 1%.

2. Uji kerapuhan

Uji kerapuhan adalah pengujian untuk mengetahui ketahanan sediaan terhadap gesekan maupun getaran yang dapat mengurangi massa dari tablet tersebut. Menurut *United State Pharmacopeia* uji kerapuhan atau *friabilitas* yang dilakukan untuk tablet tidak bersalut dilakukan menggunakan alat *Friability Tester* dengan kecepatan 25 ± 1 rpm selama 4 menit. Pengambilan sampel tablet dilakukan dengan dua ketentuan, yaitu:

2.1 Tablet dengan bobot <650 mg. Sampel diambil dengan menimbang beberapa tablet hingga bobotnya ± 6.500 mg atau 6,5 gram.

2.2 Tablet dengan bobot ≥ 650 mg. Sampel diambil sebanyak 10 tablet.

Tablet yang sudah diuji kerapuhannya ditimbang kembali dan dihitung presentase kerapuhannya dengan rumus

$$\% \text{ Kerapuhan} = \frac{A-B}{A} \times 100\% \dots \dots \dots (2)$$

Dengan keterangan:

A = Bobot awal tablet sebelum pengujian

B = Bobot akhir tablet setelah pengujian

Hasil perhitungan presentase kerapuhan tablet dinilai baik dan memenuhi syarat jika kurang dari sama dengan 1%.

3. Uji keseragaman sediaan

Uji keseragaman kandungan bertujuan untuk menjamin konsistensi suatu sediaan agar dosis terapi yang diterima oleh pasien tepat dan mencapai tujuan terapi. Definisi dari keseragaman sediaan adalah kesamaan jumlah zat aktif yang ada dalam suatu sediaan yang ditetapkan dengan salah satu metode dari dua metode yang ada.

3.1 Uji keragaman bobot. Pengujian ini dilakukan untuk sediaan yang memiliki dosis zat aktif ≥ 25 mg dan $\geq 25\%$ dari bobot total satu sediaan. Pengujian ini dapat diterapkan pada larutan dalam wadah satuan dosis dan dalam kapsul lunak, serta sediaan padat yang ada pada kemasan dosis tunggal, kapsul keras, tablet bersalut, dan tablet tak bersalut.

3.2 Uji keseragaman kandungan. Pengujian ini dilakukan untuk sediaan berdosisi tunggal, dimana tiap dosis zat aktifnya < 25 mg atau $< 25\%$ dari total bobot satu sediaan. Dasar pengujian ini adalah penetapan kadar dari masing-masing zat aktif sediaan apakah masih ada dalam batasan yang ditentukan (KemenKes RI., 2020).

4. Uji organoleptis

Uji organoleptis dilakukan melalui pengamatan panca indra manusia seperti bau, tekstur, rasa, dan warna dari sediaan FDT yang dihasilkan. Tujuan dilakukannya pengujian ini adalah untuk mengetahui karakteristik fisik awal dari sediaan FDT (DepKes RI., 2020).

5. Uji disolusi

Uji disolusi merupakan pengujian yang dilakukan untuk mengetahui kecepatan serta kadar obat yang melarut dari sediaan tablet. Pengujian ini melibatkan alat disolusi dengan dua tipe, yaitu dayung dan keranjang dimana penggunaannya disesuaikan dengan jenis sediaan yang akan diuji. Tablet metoklopramid memiliki toleransi larut tidak

kurang dari 75% dari jumlah yang tertera pada etiket dalam waktu 30 menit (KemenKes RI., 2020).

6. Uji tanggap rasa

Uji tanggap rasa dari sediaan FDT dilakukan pada sekelompok responden yang bertujuan untuk mengetahui rasa sediaan ketika digunakan dan setelah digunakan (*aftertaste*). Data hasil pengujian tanggap rasa akan digunakan untuk mengevaluasi, memperbaiki, maupun meningkatkan rasa dari FDT agar dapat diterima baik oleh pasien yang menggunakannya. Pengujian ini memiliki peranan penting untuk meningkatkan penerimaan serta kepatuhan pasien dalam penggunaan obat sehingga tujuan terapi dapat tercapai (Sari & Setiyadi, 2024).

7. Uji waktu hancur

Uji waktu hancur tablet digunakan untuk mengukur waktu yang dibutuhkan suatu sediaan tablet untuk pecah dan terlarut menjadi partikel halus. Uji waktu hancur dibagi menjadi 2, seperti yang dijelaskan dibawah ini.

7.1 Uji waktu hancur *in vitro*. Pengujian ini dilakukan pada laboratorium menggunakan alat *disintegration tester* untuk mengetahui waktu hancur sediaan FDT dan mekanisme penghancurannya.

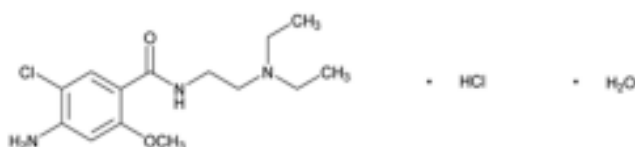
7.2 Uji waktu hancur *in vivo*. Pengujian ini dilakukan untuk mengetahui kecepatan penghancuran FDT pada suasana nyata yaitu menggunakan responden manusia (KemenKes RI, 2020).

8. Uji waktu pembasahan

Uji waktu pembasahan dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui kecepatan tablet dalam menyerap air sesaat setelah tablet tersebut berkenaan dengan air. FDT yang optimal akan memiliki waktu pembasahan kurang dari 3 menit setelah berkontak dengan air, hal ini berhubungan dengan kecepatan waktu disintegrasi dari sediaan FDT (Watora *et al.*, 2018).

F. Monografi Bahan

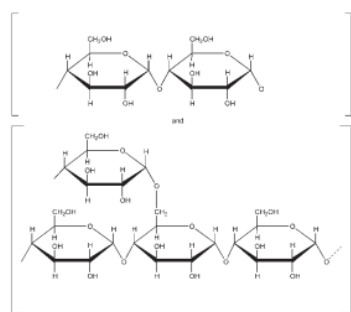
1. Metoklopramid



Gambar 2 Struktur kimia metoklopramid (KemenKes RI, 2020)

Menurut Farnakope Indonesia Edisi VI metoklopramid hidroklorida atau 4-Amino-5-kloro-N-[2-(dietilamino)etil]-o-anisamida monohidroklorida monohidrat [54143-57-6] dengan rumus kimia $C_{14}H_{22}ClN_3O_2 \cdot HCl \cdot H_2O$ dan berat molekul 354,27 merupakan salah satu zat obat dengan bentuk serbuk hablur berwarna putih atau mendekati putih yang tidak berbau. Memiliki kelarutan yang sangat tinggi pada air dan etanol, agak tidak larut pada kloroform dan praktis tidak larut pada eter. Menurut British Pharmacopoeia Edisi V, metoklopramid adalah salah satu obat yang memiliki rasa sangat pahit dengan kelarutan yang sangat baik pada air.

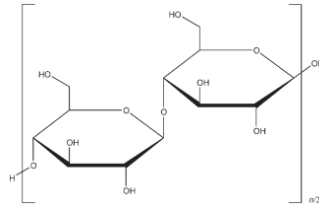
2. Maltodekstrin



Gambar 3 Struktur maltodekstrin (Rowe et al., 2009)

Maltodekstrin $((C_6H_{10}O_5)_n \cdot H_2O)$ didefinisikan sebagai polimer sakarida nutritif yang tidak manis, terdiri atas unit D-glukosa yang terhubung melalui ikatan α -(1 $\rightarrow$ 4) glikosidik. Bahan ini diperoleh melalui proses hidrolisis parsial pati. Berdasarkan *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, maltodekstrin diklasifikasikan memiliki nilai *Dextrose Equivalent* (DE) kurang dari 20. Secara fisik, bahan ini berupa serbuk atau granul putih yang higroskopis, tidak berbau, serta memiliki kelarutan yang sangat baik dalam air namun praktis tidak larut dalam etanol dan eter. Dalam bidang farmasi, maltodekstrin merupakan eksipien multifungsi yang banyak digunakan dalam sediaan oral. Maltodekstrin berfungsi efektif sebagai bahan pengikat dan pengisi pada pembuatan tablet, baik melalui metode granulasi basah maupun kempa langsung. Selain itu, karena sifat alirnya yang baik dan kemampuannya membentuk lapisan film, maltodekstrin juga sering dimanfaatkan sebagai agen penyalut tablet serta pembawa dalam proses enkapsulasi (Rowe et al., 2009).

3. Avicel PH 102



Gambar 4 Struktur kimia Avicel PH 102 (Rowe et al., 2009)

Avicel PH 102 merupakan mikrokristalin selulosa yang digunakan secara luas sebagai *filler-binder* tablet maupun kapsul oral dengan metode granulasi basah dan kempa langsung. Eksiipien ini memiliki organoleptis berupa serbuk kristal putih, tidak berbau, tidak berasa dan memiliki permukaan yang porus. Penggunaanya sebagai *filler-binder* tablet oral berada pada rentang 20-90% dari total berat dimana semakin tinggi presentasinya maka sifat fisik tablet akan semakin mirip dengan sifat fisiknya (Rowe *et al.*, 2009). Keuntungan utama pembuatan FDT menggunakan eksiipien ini adalah sifat alirnya yang sangat baik karena bentuknya yang sferis sehingga tidak memerlukan proses granulasi sebelum pengempaan tablet (Nofriyaldi *et al.*, 2020).

4. Crospovidon

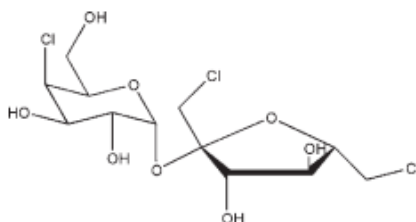
Crospovidon merupakan superdisintegran berbentuk serbuk higroskopis berwarna putih hingga krem, halus, tidak berbau, tidak berasa, dan memiliki sifat alir yang baik. Superdisintegran ini digunakan untuk tablet yang dibuat dengan metode kempa langsung, granulasi basah, dan granulasi kering. Presentase optimal penggunaan crospovidon sebagai superdisintegran berada pada rentang 2-5% dari total berat tablet. Mekanismenya sebagai disintegran adalah dengan aksi kapilaritas melalui pori-pori yang ada pada permukaan eksiipien ini membuat waktu hancur sediaan menjadi lebih cepat. Namun, keberadaan pori-pori ini juga menciptakan kelemahan crospovidon, yaitu penurunan sifat fisik tablet yang menggunakannya (Rowe *et al.*, 2009).

5. Sodium Starch Glycolate (SSG)

SSG merupakan superdisintegran berbentuk serbuk putih atau hampir putih dengan sifat alir yang sangat baik dan sangat higroskopis. Ketika diperiksa dibawah mikroskop SSG memiliki bentuk molekul yang beraturan tetapi banyak menyerupai bulat telur dan buah pir. Diketahui bahwa superdisintegran ini memiliki rentang presentase

penggunaan yang optimum pada 2-8% tetapi menunjukkan hasil yang paling optimal pada presentase 4%. Mekanismenya sebagai superdisintegran melalui aksi *swelling* atau pembengkakan ketika berkontak dengan air. Tidak adanya pori-pori dipermukaannya menyebabkan penyerapan air tidak secepat superdisintegran dengan mekanisme kapilaritas tetapi membuat sifat fisiknya lebih baik (Rowe *et al.*, 2009).

6. Sukralosa



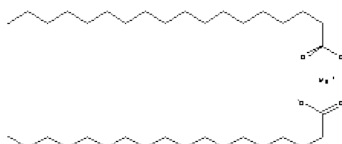
Gambar 5 Struktur kimia sukralosa (Rowe *et al.*, 2009)

Sukralosa ($C_{12}H_{19}Cl_3O_8$) merupakan senyawa pemanis intensitas tinggi yang disintesis melalui klorinasi selektif sukrosa. Secara organoleptis sukralosa berbentuk serbuk kristal berwarna putih hingga hampir putih, praktis tidak berbau, dan memiliki rasa manis tanpa *aftertaste* pahit. Kelarutannya yang sangat baik dalam air menjadikan bahan ini mudah diaplikasikan dalam berbagai bentuk sediaan farmasi. Pemilihan sukralosa sebagai pemanis didasarkan pada profil stabilitasnya yang unggul. Sukralosa memiliki ketahanan yang baik terhadap suhu tinggi atau termostabil serta stabil pada rentang pH yang luas. Karakteristik ini memungkinkan sukralosa untuk tetap efektif menutupi rasa pahit obat meskipun melalui proses manufaktur yang melibatkan pemanasan maupun penyimpanan jangka panjang (Rowe *et al.*, 2009).

7. Talk

Talk atau *talcum* adalah magnesium silikat hidrat alam yang terkadang mengandung sedikit aluminium silikat. Bentuk dari talk adalah serbuk putih atau putih mengkilat dengan tekstur sangat halus dan mudah menempel pada permukaan. Fungsi utama talk dalam sediaan FDT adalah sebagai pelicin agar waktu alir granul meningkat dan mencegah tablet menempel pada alat pencetaknya (KemenKes RI., 2020).

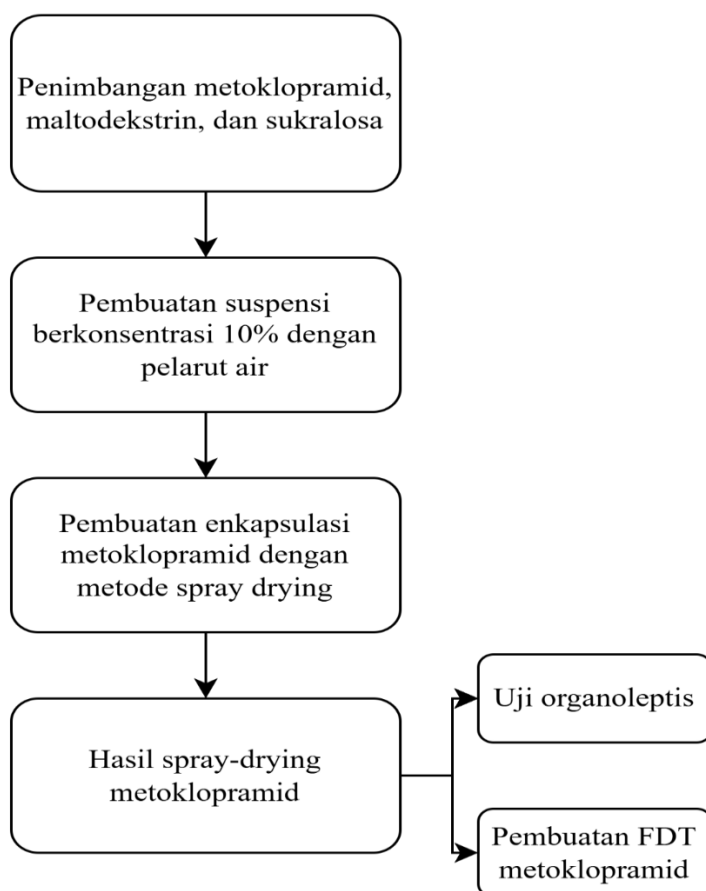
8. Magnesium stearate



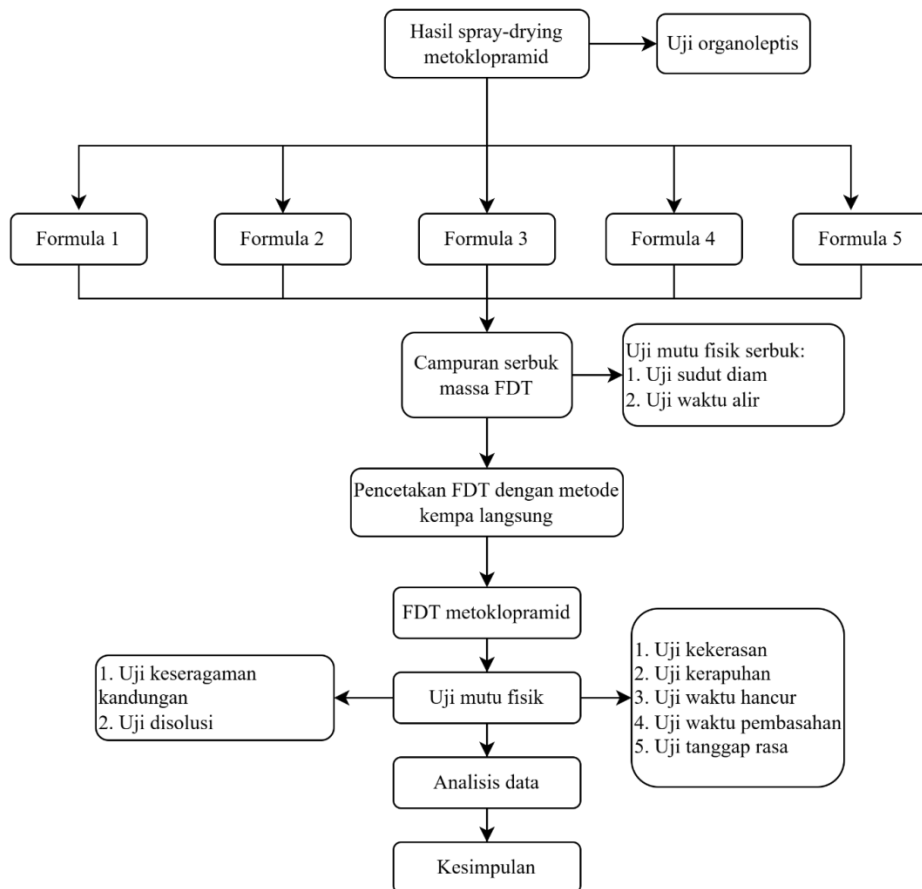
Gambar 6 Struktur kimia magnesium stearat (KemenKes RI, 2020)

Magnesium stearat adalah campuran antara magnesium dengan asam organik padat dari lemak dengan bentuk serbuk putih halus dengan bau lemah yang khas. Zat ini tidak larut pada air, etanol, dan eter sehingga membuatnya menjadi eksipien pelicin yang optimal bagi sediaan FDT karena akan mencegah pelekatan antar granul ketika dikempa sehingga tablet akan dengan mudah terdisintegrasi ketika berkontak dengan air (KemenKes RI., 2020).

G. Skema Penelitian



Gambar 7 Skema metode *spray-drying* metoklopramid-manitol



Gambar 8. Skema pembuatan dan pengujian FDT metoklopramid

H. Landasan Teori

Metoklopramid adalah salah satu antiemetik dan prokinetik yang merupakan derivat antagonis reseptor dopamin (Sweetman, 2016). Indikasi utama dari obat ini adalah meredakan simptomatik diabetik gastroparesis akut dan mencegah kekambuan penyakit ini, meredakan mual dan muntah karena obat-obatan pasca operasi, persalinan, kemoterapi dan pembedahan, pengobatan jangka pendek gejala rasa terbakar pada esofagitis refluks, dan terapi bagi penderita *gastroesophageal reflux disease* (GERD).

Fast disintegrating tablet (FDT) ialah salah satu sediaan padat dengan rute oral yang memiliki waktu hancur singkat ketika diletakkan diatas lidah, serta tidak memerlukan air dalam penggunaannya. Tablet ini akan hancur pada rentang waktu kurang dari 3 menit setelah bersinggungan dengan saliva sehingga absorpsi obat lebih cepat terjadi.

Kecepatan disintegrasi FDT disebabkan oleh mekanisme dari kombinasi superdisintegran yang digunakan. Crospovidon merupakan superdisintegran dengan mekanisme kapileritas karena strukturnya yang porus sehingga menyebabkan peningkatan waktu hancur, tetapi hal ini juga meningkatkan kerapuhan dari sediaan yang dihasilkan. *Sodium Starch Glycolate* (SSG) merupakan superdisintegran dengan mekanisme *swelling* atau pengembangan ketika berkontak dengan air. Meskipun eksipien ini memiliki waktu hancur lebih lambat jika dibandingkan dengan eksipien bermekanisme kapileritas, tetapi penggunaannya tidak meningkatkan kerapuhan tablet yang dihasilkan.

Jika ditinjau dari mekanisme kedua superdisintegran dapat diketahui bahwa masing-masing mekanisme dapat dikombinasikan untuk saling menutupi kelemahan. Sehingga tablet yang dihasilkan memiliki waktu hancur yang cepat dengan kerapuhan yang minimum. Crospovidon diketahui memiliki konsentrasi penggunaan optimum pada presentase 2-5% dari total bobot tablet, sedangkan SSG memiliki konsentrasi optimum pada presentase 2-8% dari total bobot tablet.

Pada indikator rasa, metoklopramid termasuk pada sediaan yang pahit sehingga dapat menurunkan kepatuhan pasien dalam mengkonsumsi obat. Usaha untuk menutupi rasa yang tidak menyenangkan ini dapat dilakukan dengan enkapsulasi metode *spray-drying* metoklopramid dengan maltodextrin dan sukralosa. Metode ini memiliki beberapa kelebihan pada hasil akhir massa yang terbentuk, dimana rasa pahit dari metoklopramid akan tertutupi dengan rasa manis tetapi sifat alir dan kelarutan bahan akan semakin meningkat.

I. Hipotesis

1. Kombinasi crospovidon dan SSG memberikan pengaruh dalam meningkatkan kekerasan, waktu hancur dan disolusi serta menurunkan kerapuhan dari FDT metoklopramid
2. Metode *spray-drying* metoklopramid dengan maltodekstrin dan sukralosa dapat menutupi rasa pahit dari metoklopramid dan menghasilkan sediaan FDT dengan rasa yang menyenangkan.