



**UNIVERSITAS INDONESIA**

**OPTIMASI KECEPATAN DISINTEGRASI DAN RASA PADA  
FORMULASI TABLET TERDISINTEGRASI CEPAT (*FAST  
DISINTEGRATING TABLET*) DOMPERIDON DENGAN  
SUPERDISINTEGRAN *SODIUM STARCH GLYCOLATE* DAN BAHAN  
PENGISI MANITOL**

**SKRIPSI**

**IMAM PRABOWO  
0706264715**

**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM  
PROGRAM SARJANA FARMASI  
DEPOK  
JULI 2011**



**UNIVERSITAS INDONESIA**

**OPTIMASI KECEPATAN DISINTEGRASI DAN RASA PADA  
FORMULASI TABLET TERDISINTEGRASI CEPAT (*FAST  
DISINTEGRATING TABLET*) DOMPERIDON DENGAN  
SUPERDISINTEGRAN *SODIUM STARCH GLYCOLATE* DAN BAHAN  
PENGISI MANITOL**

**SKRIPSI**

**Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana  
Farmasi**

**IMAM PRABOWO  
0706264715**

**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM  
PROGRAM SARJANA FARMASI  
DEPOK  
JULI 2011**

## HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

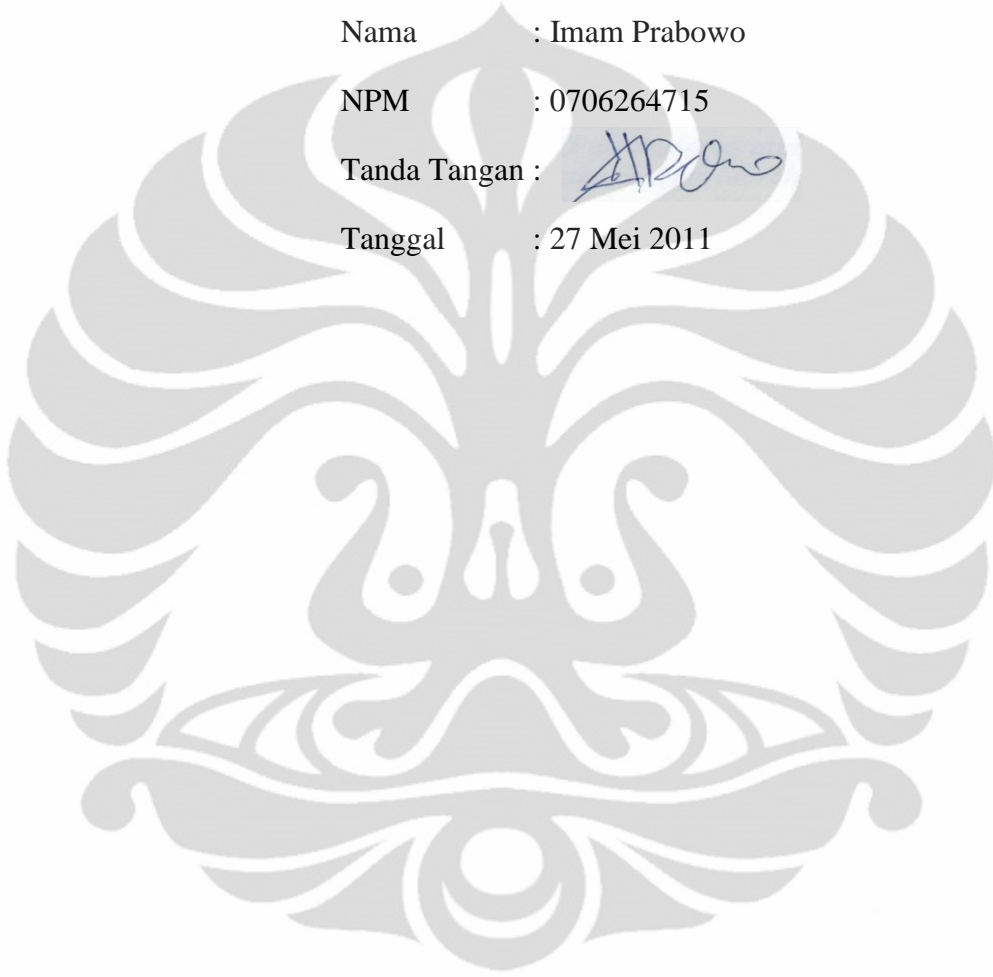
Skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri dan semua sumber baik yang dikutip maupun dirujuk telah saya nyatakan benar

Nama : Imam Prabowo

NPM : 0706264715

Tanda Tangan : 

Tanggal : 27 Mei 2011



## HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh:

Nama : Imam Prabowo  
NPM : 0706264715  
Program studi : Farmasi Reguler  
Judul Skripsi : Optimasi Kecepatan Disintegrasi dan Rasa Pada Formulasi Tablet Terdisintegrasi Cepat (*Fast Disintegrating Tablet*) Domperidon dengan Superdisintegran *Sodium Starch Glycolate* dan Bahan Pengisi Manitol

Telah berhasil dipertahankan di hadapan Dewan Penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi pada Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Indonesia

Dewan Penguji :

Pembimbing : Dr.Iskandarsyah,M.S.,Apt. (  )

Penguji : Pharm.Dr. Joshita D.,M.S.,Ph.D. (  )

Penguji : Prof.Dr. Atiek S.,M.S. (  )

Penguji : Dr. Anton Bahtiar,M.Biomed (  )

Ditetapkan di : Depok

Tanggal : 7 Juli 2011

## Kata Pengantar

Segala puji dan syukur dipanjatkan kehadiran Allah SWT atas limpahan nikmat, rahmat dan karunia-Nya yang tidak mungkin akan terhitung sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan skripsi ini tepat waktu. Shalawat dan salam semoga senantiasa tercurah kepada suri tauladan saya Nabi Muhammad SAW. Pada kesempatan kali ini, penulis ingin mengucapkan terima kasih kepada:

1. Dr.Yahdiana Harahap, M.S. selaku Ketua Departemen Farmasi FMIPA UI yang telah memberikan kesempatan untuk melakukan penelitian dan penyusunan skripsi ini.
2. Dr.Iskandarsyah, M.S. selaku pembimbing skripsi atas kesabarannya dalam membimbing, memberikan petunjuk dan memberikan banyak sekali masukan selama penelitian hingga tersusunnya skripsi ini.
3. Dr.Dra.Berna Elya, M.Si selaku pembimbing akademis atas berbagai masukan dan saran selama penulis menempuh pendidikan di Departemen Farmasi UI
4. Seluruh Dosen Farmasi FMIPA UI atas segala ilmu pengetahuan dan didikannya selama ini.
5. Keluarga, khususnya Ayahanda dan Ibunda atas segenap kasih sayang dan curahan perhatiannya selama ini. Tidak lupa pula kepada adik yang telah membantu penulis dalam menyelesaikan skripsi ini.
6. Rekan-rekan mahasiswa dan mahasiswi UI 2007 atas ukhuwah yang telah terbina indah selama ini, terutama kepada teman-teman penghuni lab fortab lantai basement antara lain kak zaki, fika, tyas, mega, isna, depe, dll. Tidak lupa untuk sahirul lail Arif, Gama, Adit, Koko dan Eko yang senantiasa menjadi pencerah di gelapnya situasi permasalahan yang penulis hadapi.
7. Kepada kakak angkat, Bang Hifdzi, Yanita dan Hery Setiawan atas arahan-arahan dan saran-saran sehingga penulis dapat bertahan di farmasi

sampai hari ini. Juga kepada Bang Raditya yang telah membantu dalam mencari sumber bahan skripsi dan telah bersedia menjawab pertanyaan-pertanyaan tentang penelitian yang sedang dijalani.

8. Seluruh laboran dan Karyawan Departemen Farmasi FMIPA UI atas seluruh bantuannya selama penelitian.
9. Perusahaan Farmasi, khususnya P.T. Hexpharm Jaya dan P.T. Molex Ayus yang telah rela menghibahkan bahan-bahan kimia yang sangat dibutuhkan dalam penelitian ini.
10. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu per satu yang telah memberikan dukungannya selama penelitian dan penulisan skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa dalam penelitian dan penyusunan skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan. Oleh karena itu, penulis akan sangat senang sekali menerima segala kritik dan saran demi tercapainya hasil yang lebih baik lagi. Tak ada yang penulis harapkan selain sebuah keinginan agar skripsi ini bermanfaat bagi pengembangan teknologi farmasi di Indonesia pada khususnya sehingga masyarakat di Indonesia dapat merasakan manfaatnya.

Penulis  
2011

**HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA  
ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS**

Sebagai sivitas akademik Universitas Indonesia, saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Imam Prabowo  
NPM : 0706264715  
Program Studi: S1 Farmasi  
Departemen : Farmasi  
Fakultas : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam  
Jenis karya : Skripsi

Demi pengembangan ilmu pengetahuan menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Indonesia Hak Bebas Royalti noneksklusif atas karya ilmiah saya yang berjudul:

**Optimasi Kecepatan Disintegrasi dan Rasa Pada Formulasi Tablet Terdisintegrasi Cepat (*Fast Disintegrating Tablet*) Domperidon dengan Superdisintegran *Sodium Starch Glycolate* dan Bahan Pengisi Manitol**

Beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini Universitas Indonesia berhak menyimpan, mengalihmedia/format-kan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*data base*), merawat, dan mempublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik hak cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Depok

Pada tanggal : Juni 2011

Yang menyatakan



Imam Prabowo

## ABSTRAK

Nama : Imam Prabowo  
Program Studi: Farmasi  
Judul : Optimasi Kecepatan Disintegrasi dan Rasa Pada Formulasi Tablet Terdisintegrasi Cepat (*Fast Disintegrating Tablet*) Domperidon dengan Superdisintegran *Sodium Starch Glycolate* dan Bahan Pengisi Manitol

Tablet terdisintegrasi cepat merupakan salah satu teknologi farmasi yang sedang berkembang saat ini. Tablet terdisintegrasi atau FDT (*fast disintegrating tablet*) merupakan tablet yang ketika diletakkan pada lidah akan terdisintegrasi secara instan serta melepaskan obat dengan bantuan saliva. Teknologi ini dapat memecahkan permasalahan pemberian obat secara oral pada pasien-pasien seperti pediatri, geriatri ataupun pada keadaan dimana pasiennya tidak dapat menelan tablet secara konvensional dengan bantuan air. Tujuan dari penelitian ini adalah mengoptimasi kecepatan disintegrasi dan rasa pada tablet terdisintegrasi dengan memvariasikan konsentrasi *sodium starch glycolate* dan manitol. Optimasi kecepatan disintegrasi menggunakan *sodium starch glycolate* dengan konsentrasi 8%, 12% dan 16% dan kemudian diuji waktu disintegrasinya. Setelah diketahui kecepatan disintegrasi yang paling optimum maka dilakukan optimasi rasa dengan menggunakan manitol pada konsentrasi 32%, 36% dan 40%. Evaluasi tentang rasa dilakukan dengan menggunakan uji kesukaan (hedonitas) dan dianalisis dengan program SPSS. Disintegrasi yang baik pada tablet terdisintegrasi cepat adalah  $27 \pm 1$  detik. Waktu disintegrasi paling baik tercapai pada tablet yang mengandung konsentrasi *sodium starch glycolate* sebesar 16%. Tidak ada perbedaan bermakna antara formulasi tablet yang mengandung konsentrasi manitol 32%, 36% dan 40% sehingga tidak dapat diketahui formulasi tablet yang disukai konsumen.

Kata kunci: manitol, *sodium starch glycolate*, tablet terdisintegrasi cepat (FDT)  
xiii +59 halaman; 22 gambar; 8 tabel; 5 lampiran  
Daftar acuan : 22 (1963– 2009)



## ABSTRACT

Name : Imam Prabowo  
Program Study: Pharmacy  
Title : Optimizing Disintegrating Rate and Taste on Fast Disintegrating Domperidone Tablet Formulation with Using Sodium Starch Glycolate and Manitol Diluent

Fast disintegrating tablet is one of advanced pharmaceutical technologies. Fast disintegrating tablets is a tablet when placed on the tongue will be instantly disintegrated and releases the drug with the help of saliva. This technology can solve the problem of using oral drug in patients such as pediatrics, geriatrics or in circumstances where the patient can not swallow tablets conventionally with the help of water. The purpose of this study was to optimize the speed of disintegration and to optimize taste in fast disintegrating tablet formulations both with varying concentrations of *sodium starch glycolate* and mannitol. Optimization the speed of disintegration was done by using *sodium starch glycolate* with concentration of 8%, 12% and 16% and then disintegration time was tested. After the optimum speed decided, the next step was optimizing the taste using various manitol concentration of 32%, 36% and 40% and evaluation of the taste was conducted by using hedonity test and analyzed with SPSS program. Disintegration of good fast disintegrating tablet was  $27 \pm 1$  second. The best disintegration time was achieved in tablet using sodium starch glycolate of 16%. No significant taste differences among tablet formulations that contain manitol concentrations of 32%, 36% and 40%, thus it can't be decided which one of tablet formulation was preferred by customers.

Key word: fast disintegrating tablet, manitol, sodium starch glycolate  
xiii + 59 Pages; 22 pictures; 8 table; 5 appendices  
Bibliography : 22 (1963 – 2009)

## DAFTAR ISI

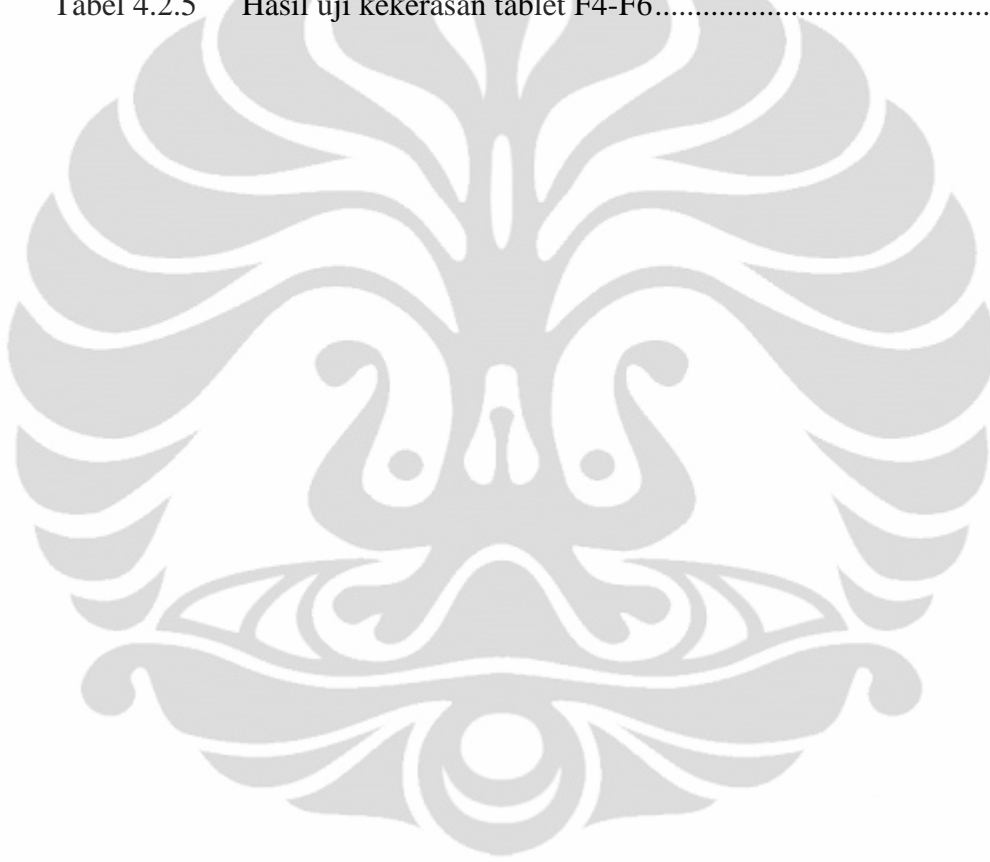
<b>HALAMAN SAMPUL</b> .....	<b>i</b>
<b>HALAMAN JUDUL</b> .....	<b>ii</b>
<b>HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS</b> .....	<b>iii</b>
<b>HALAMAN PENGESAHAN</b> .....	<b>iv</b>
<b>KATA PENGANTAR</b> .....	<b>v</b>
<b>HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH</b> .....	<b>vii</b>
<b>ABSTRAK</b> .....	<b>viii</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>ix</b>
<b>DAFTAR ISI</b> .....	<b>x</b>
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	<b>xi</b>
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	<b>xii</b>
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b> .....	<b>xiii</b>
<b>BAB 1 PENDAHULUAN</b> .....	<b>1</b>
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Tujuan Penelitian .....	2
<b>BAB 2 Tinjauan Pustaka</b> .....	<b>3</b>
2.1 Domperidon .....	3
2.2 Tablet Terdisintegrasi Cepat .....	4
2.3 Manitol .....	16
2.4 Natrium Karboksi Metil pati .....	17
<b>Bab 3 Metode Penelitian</b> .....	<b>20</b>
3.1 Lokasi dan Waktu Penelitian .....	20
3.2 Bahan .....	20
3.3 Alat.....	20
3.4 Cara Kerja .....	21
<b>Bab 4 Hasil dan Pembahasan</b> .....	<b>30</b>
4.1 Pembuatan Tablet Terdisintegrasi Cepat .....	30
4.2 Evaluasi Tablet dan Massa Tablet .....	31
<b>Bab 5 Kesimpulan dan Saran</b> .....	<b>45</b>
5.1 Kesimpulan .....	45
5.2 Saran.....	45
<b>DAFTAR ACUAN</b> .....	<b>46</b>

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Rumus bangun domperidon .....	3
Gambar 2.2.3.5.a.a	Penjelasan mekanisme <i>wicking</i> dan <i>swelling</i> .....	13
Gambar 2.2.3.5.a.c	Penjelasan mekanisme deformasi dan repulsi.....	14
Gambar 2.3	Rumus bangun manitol .....	17
Gambar 2.4	Rumus bangun natrium karboksi metil pati .....	19
Gambar 4.1.1	Massa tablet formulasi 1-6.....	49
Gambar 4.1.2	Tablet formulasi 1-6.....	50
Gambar 4.2.1.1	Hasil uji rasio hausner F1-F6.....	31
Gambar 4.2.1.2	Grafik hasil uji indeks kompresibilitas .....	32
Gambar 4.2.2.1	Hasil uji sudut reposit F1-F6 .....	33
Gambar 4.2.2.2	Hasil uji laju alir F1-F6.....	34
Gambar 4.2.6	Hasil uji keregangan tablet F1-F6 .....	37
Gambar 4.2.7.1	Tablet yang mengalami disintegrasi .....	51
Gambar 4.2.7.2	Hasil uji waktu disintegrasi tablet F1-F3 .....	39
Gambar 4.2.7.3	Hasil uji waktu disintegrasi tablet F4-F6 .....	40
Gambar 4.2.8.1	Tablet mengalami pembasahan .....	51
Gambar 4.2.8.1	Hasil uji waktu pembasahan tablet F1-F3.....	41
Gambar 4.2.8.2	Hasil uji waktu pembasahan tablet F4-F6.....	42
Gambar 4.2.9.1	Regresi linear kurva kalibrasi .....	53
Gambar 4.2.9.3	Hasil uji keseragaman kandungan F4 .....	42
Gambar 4.2.9.4	Hasil uji keseragaman kandungan F5 .....	43
Gambar 4.2.9.5	Hasil uji keseragaman kandungan F6 .....	43

## DAFTAR TABEL

Tabel 3.4.1.1	Formulasi optimasi kecepatan disintegrasi.....	21
Tabel 3.4.1.2	Formulasi akhir tablet domperidon .....	22
Tabel 3.4.2.1	Indeks kompresibilitas,rasio hausner dan kategorinya.....	23
Tabel 3.4.2.2	Sudut reposa dan keterangannya .....	24
Tabel 3.4.2.4	Syarat keseragaman bobot.....	25
Tabel 4.2.3	Hasil uji keseragaman ukuran tablet.....	34
Tabel 4.2.4	Hasil uji keseragaman bobot tablet F4-F6.....	35
Tabel 4.2.5	Hasil uji kekerasan tablet F4-F6.....	37



## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1	Sertifikat analisis domperidon.....	54
Lampiran 2	Sertifikat analisis manitol.....	55
Lampiran 3	Sertifikat analisis avicel PH102.....	56
Lampiran 4	Kuesioner uji kesukaan.....	57
Lampiran 5	Hasil data kuesioner uji kesukaan .....	58



# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar belakang

Beberapa pasien, terutama dari golongan pediatri dan geriatri mengalami kesulitan untuk menelan tablet dan kapsul gelatin keras. Akibatnya, pasien tersebut tidak mendapatkan obat dalam bentuk tablet konvensional. Oleh karena itu, pemberian suatu sediaan oral kepada pasien dari golongan ini memiliki suatu permasalahan dan saat ini masih menjadi perhatian dari masyarakat termasuk farmasis di dalamnya.

Masalah ini dapat diatasi dengan mengkreasikan bahan-bahan yang secara cepat dapat terdisintegrasi, terdispersi dan terlarut, yang mana pada proses tersebut tidak memerlukan air untuk melannya. Sediaan diletakkan pada mulut, biarkan terlarut atau terdispersi dalam saliva, dan kemudian tertelan secara normal (Debjit, Chiranjib, Krishnakanth, Pankaj, dan Margret, 2009). Tablet terdisintegrasi cepat menawarkan keuntungan dibandingkan dengan tablet *effervescent* karena tablet terdisintegrasi cepat tidak seperti tablet *effervescent* memerlukan media air untuk proses disintegrasi dan disolusinya. Itu semua ditujukan untuk meningkatkan penerimaan pasien. Pada formulasi tablet terdisintegrasi cepat yang dibuat juga memperhatikan rasa yang dihasilkan dari produk tablet yang dibuat. Karena bagaimanapun rasa yang manis pada tablet akan membuat penerimaan pasien meningkat terutama pediatri dan geriatri dalam tujuannya mencegah muntah (emesis) sehingga menggunakan bahan pengisi manitol untuk meningkatkan rasa manis pada tablet ini dalam formulasi tablet terdisintegrasi cepat (Kuccherkar, Badhan, dan Mahajan, 2003).

Domperidon telah digunakan secara luas sebagai obat anti-emetik dengan mekanisme kerjanya menginhibisi reseptor dopaminergik (Debjit, Chiranjib, Krishnakanth, Pankaj, dan Margret, 2009). Domperidon digunakan karena sampai sekarang dinilai cukup aman dikarenakan sedikitnya keluhan dan kasus dari konsumen (Parmar, Baria, Tank, dan Faldus, 2009). Oleh karena hal tersebut,

penelitian ini menggunakan domperidon sebagai zat aktif dalam pembuatan tablet terdisintegrasi cepat dan diharapkan hasil dari penelitian ini berguna untuk masyarakat banyak. Berdasarkan penelitian yang diusung oleh Parmar, Baria, Tank, dan Faldus tahun 2009 tentang formulasi dan evaluasi tablet terdisintegrasi cepat, terdapat beberapa hal yang menarik untuk dioptimalisasi yaitu kecepatan disintegrasi dari tablet terdisintegrasi cepat karena ternyata kecepatan disintegrasinya masih bisa ditingkatkan dengan meningkatkan konsentrasi *sodium starch glycolate* dan aspek rasa bisa diperbaiki dengan meningkatkan konsentrasi manitol agar penerimaan pasien dapat meningkat dengan signifikan. Oleh karena itu, harapan penelitian ini adalah mendapatkan formulasi yang dapat lebih mempercepat waktu terdisintegrasi dari tablet terdisintegrasi cepat domperidon dan memperbaiki rasa dari tablet yang dihasilkan agar penerimaan pasien pun lebih meningkat.

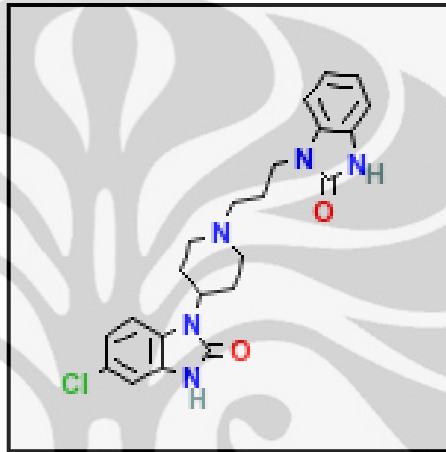
## 1.2 Tujuan Penelitian

Penelitian bertujuan untuk:

1. Optimasi formulasi tablet domperidon yang optimal kecepatan disintegrasinya menggunakan superdisintegran *sodium starch glycolate*
2. Optimasi formulasi yang memiliki rasa yang dapat diterima oleh konsumen dengan menggunakan berbagai konsentrasi manitol.

## BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA

### 2.1 Domperidon



[Sumber: Department of Health and Social Service for Northern Island, 1999]

Gambar 2.1 Rumus bangun domperidon

Sebelum kita membicarakan tentang domperidon yang akan menjadi zat aktif dari tablet yang akan kita buat maka terlebih dahulu kita bicarakan mengenai antiemetik. Antiemetik adalah obat yang dapat mengatasi muntah dan mual. Antiemetik biasanya diberikan untuk mengobati penyakit mabuk kendaraan dan efek samping dari analgesik opioid, anestetik umum dan kemoterapi terhadap kanker.

Domperidon merupakan antiemetik pilihan pertama di banyak negara. Domperidon menjadi obat antiemetik dengan mekanisme kerja menghambat aksi dopamin dengan menginhibisi dopamin pada reseptornya. Obat ini memiliki afinitas yang cukup kuat pada reseptor dopamin D2 dan D3 yang ditemukan dalam CTZ (*Chemoreceptor Trigger Zone*) yang berada pada bagian luar sawar darah otak yang meregulasi nausea dan vomit. Domperidon tidak dapat menembus sawar darah otak sehingga tidak menimbulkan gangguan



ekstrapiramidal sehingga lebih aman digunakan bila dibandingkan dengan metoklopramid. Domperidon juga efektif dalam mengatasi gastroparesis, gastroesophageal pediatrik (muntah bayi). Saat digunakan secara peroral, domperidon mengalami metabolisme lintas pertama di lambung dan hepatic yang cukup ekstensif menghasilkan bioavailabilitas yang rendah (sekitar 15%) yang artinya pada konsentrasi tersebut tidak akan meminimalisir laju muntah pada pasien (Champion, Hartnett, dan Yen, 1986).

Walaupun domperidon dinyatakan lebih aman namun pemberiannya tetap perlu mendapat perhatian khusus terutama karena ternyata domperidon memiliki efek samping dapat merangsang kadar prolaktin plasma yang dalam jangka panjang dapat menyebabkan galaktore dan ginekomastia. Di samping itu, domperidon dilaporkan dapat menyebabkan reaksi alergi kulit seperti *rush* dan urtikaria. Domperidon dikontraindikasikan dengan penderita yang hipersensitif dengan domperidon, penderita prolaktinoma, dan pada pasien yang mendapat pendarahan, obstruksi mekanik perforasi gastrointestinal saat terdapat serangan motilitas lambung (Champion, Hartnett, dan Yen, 1986).

## 2.2 Tablet Terdisintegrasi Cepat (*Fast Disintegrating Tablet*)

### 2.2.1 Pendahuluan

Rute oral dari pemberian obat memiliki penerimaan yang luas hingga 50-60% dari keseluruhan bentuk sediaan. Bentuk sediaan padat populer karena mudahnya pemberian, dosis yang akurat, dapat digunakan sendiri, tanpa rasa sakit dan penerimaan pasien yang baik. Bentuk sediaan padat yang umum adalah tablet dan kapsul ; bentuk sediaan ini, bagi beberapa pasien sulit untuk ditelan. Pasien harus minum air untuk menelan bentuk sediaan tersebut. Sering kali pasien merasa tidak nyaman dalam menelan sediaan padat konvensional seperti tablet ketika tidak ada air, dalam kondisi mabuk (kinetosis) dan keadaan batuk selama demam, kondisi alergi dan bronkitis. Untuk alasan itulah, tablet yang dapat secara cepat melarut atau terdisintegrasi pada rongga mulut, sangat dibutuhkan. Tablet

ini tidak hanya diindikasikan untuk orang-orang yang memiliki kesulitan untuk menelan, tetapi juga untuk orang aktif (Parmar, Baria, Tank, dan Faldus, 2009).

Tablet terdisintegrasi cepat juga dikenal sebagai tablet larut mulut, tablet yang meleleh di mulut, tablet orodispersibel, *rapid melt*, tablet berpori, melarut cepat, dan lain-lain. Tablet terdisintegrasi cepat merupakan tablet yang ketika diletakkan pada lidah akan terdisintegrasi secara instan melepaskan obat dan terlarut pada saliva. Semakin cepat obat terlarut, semakin cepat obat absorpsi dan onset dari efek terapi. Beberapa obat diabsorpsi dari mulut, faring, dan esofagus ketika saliva turun menuju perut. Pada beberapa kasus, bioavailabilitas obat lebih besar dibanding dengan sediaan tablet konvensional. Keuntungan yang dimiliki tablet terdisintegrasi cepat dikenal dalam industri maupun akademik (Debjit, Chiranjib, Krishnakanth, Pankaj, dan Margret, 2009).

Menurut Farmakope Eropa, tablet orodispersibel harus terdispersi atau terdisintegrasi dalam waktu kurang dari tiga menit. Pendekatan dasar dalam pengembangan tablet terdisintegrasi cepat adalah dengan menggunakan superdisintegran seperti karbosi metil selulosa tertaut silang (*croscarmellose*), *sodium starch glycolate* (primogel<sup>®</sup>, explotab<sup>®</sup>), *polyvinylpyrrolidone* (*polyplasdone*), dan lain-lain, yang dapat memberikan disintegrasi instan dari tablet setelah diletakkan pada lidah, obat akan dilepaskan pada saliva. Bioavailabilitas dari beberapa obat dapat meningkat terkait absorpsi pregastrik dari saliva yang mengandung obat yang terlarut. Lebih jauh lagi, jumlah obat yang dimetabolisme lintas pertama akan berkurang jika dibandingkan dengan tablet standar. Teknologi yang digunakan dalam memproduksi tablet melarut cepat adalah dengan kering beku, semprot kering, *tablet molding* (pencetakan), sublimasi, dan tablet kompresi (Debjit, Chiranjib, Krishnakanth, Pankaj, dan Margret, 2009).

### 2.2.2 Sifat dan Karakteristik Umum

Tablet terdisintegrasi cepat adalah tablet yang pecah dan cepat larut dalam air liur dalam mulut beberapa detik setelah penempatan di lidah. Tablet

terdisintegrasi cepat berisi bahan untuk meningkatkan tingkat kehancuran tablet dalam rongga mulut dan dapat berlangsung hingga satu menit untuk menghancurkan sepenuhnya (Debjit, Chiranjib, Krishnakanth, Pankaj, dan Margret, 2009).

Jenis tablet ini dirancang agar segera hancur di dalam rongga mulut dalam waktu 75 detik atau kurang. Karakteristik tablet terdisintegrasi cepat adalah hancur dalam air liur tanpa perlu air, stabilitas bagus dalam air liur, sangat ringan dan rapuh, ukuran molekul kecil sampai sedang, perlu penanganan khusus dalam masalah kemasan blister, di mulut terasa nyaman dan rasa halus, berat tablet lebih dari atau sama dengan 500 mg, rentan terhadap suhu dan kelembaban, ukuran diameter tablet 10-15 mm, kerapatan rendah, porositas tinggi dan kekerasan rendah (Debjit, Chiranjib, Krishnakanth, Pankaj, dan Margret, 2009).

Obat-obatan yang solid dapat ditingkatkan waktu hancurnya di dalam mulut dengan penambahan bahan yang disebut disintegran (Lieberman, Lachman, dan Schwartz, 1989). Disintegran adalah bahan atau campuran bahan tambah untuk formulasi obat yang memfasilitasi kehancuran tablet atau isi kapsul menjadi partikel yang lebih kecil dan larut lebih cepat dibandingkan ada tidaknya disintegran. Sekelompok disintegran disebut sebagai superdisintegran, umumnya digunakan di tingkat rendah dalam bentuk dosis padat, biasanya satu sampai 10% berat relatif terhadap total berat dosis unit. Contoh superdisintegran adalah *croscarmellose*, *crospovidone*, dan *sodium starch glycolate*. Superdisintegran ini sangat dianjurkan untuk mengembangkan formulasi dimana tablet atau kapsul terdisintegrasi cepat dan mudah melarutkan bahan tambahan lain dalam tablet (Edge, Steele, Staniforth, Chen, dan Woodcock, 2002).

Syarat-syarat untuk memenuhi superdisintegran yang baik adalah harus menghasilkan kehancuran yang cepat (hidrofilik) ketika tablet berada di mulut, memenuhi kompatibilitas yang cukup baik, meningkatkan kemampuan rasa yang menyenangkan di mulut, ukuran partikel kecil lebih diutamakan untuk mencapai kepatuhan pasien dan dapat mengalir dengan baik (*flowability*) (Debjit, Chiranjib, Krishnakanth, Pankaj, dan Margret, 2009).

Kriteria untuk sistem penghantaran obat yang cepat larut adalah tablet yang ada harus:

- a. Tidak memerlukan air untuk menelan, tetapi harus melarut atau terdisintegrasi dalam mulut pada hitungan detik.
- b. Kompatibel tanpa menggunakan penutupan rasa.
- c. Mudah dibawa tanpa adanya resiko kerapuhan.
- d. Memberikan kenyamanan di mulut (meninggalkan sedikit atau tanpa residu pada mulut setelah pemberian oral).
- e. Menunjukkan sensitifitas yang rendah terhadap kondisi lingkungan terutama suhu dan kelembaban.
- f. Memungkinkan pembuatan tablet menggunakan proses konvensional dan peralatan pengemasan pada harga terendah (Debjit, Chiranjib, Krishnakanth, Pankaj, dan Margret, 2009).

Karakter dari sistem penghantaran obat terdisintegrasi cepat:

- a. Mudah diberikan kepada pasien yang tidak dapat menelan, seperti orang tua, penderita stroke, pasien yang menderita gagal ginjal dan pasien yang menolak untuk menelan seperti pasien pediatrik, geriatrik dan psikiatrik.
- b. Tidak membutuhkan air untuk menelan sediaan, yang mana hal tersebut sangat nyaman untuk pasien yang sedang dalam perjalanan dan tidak memiliki air.
- c. Obat terdisolusi dan diabsorpsi secara cepat, yang mana akan menghasilkan onset yang cepat dari aksi.
- d. Beberapa obat diabsorpsi dari mulut, faring, dan esofagus ketika saliva turun menuju ke lambung. Hal ini akan menyebabkan bioavailabilitas obat meningkat.
- e. Absorpsi pregastrik dapat menghasilkan peningkatan bioavailabilitas dan dosis dikurangi; peningkatan terapi sebagai hasil pengurangan dari efek yang tidak diinginkan.
- f. Rasa yang enak pada mulut sehingga membantu untuk merubah persepsi bahwa obat itu pahit pada anak-anak.
- g. Menghindari resiko tersedak pada pemberian oral sediaan konvensional yang mana akan meningkatkan keamanannya.
- h. Kesempatan bisnis baru seperti diferensiasi produk, promosi produk, ekstensi paten, manajemen usia produksi.

- i. Keuntungan pada beberapa kasus seperti saat mabuk, serangan alergi yang tiba-tiba atau batuk dimana onset obat yang sangat cepat dibutuhkan.
- j. Peningkatan bioavailabilitas, pada obat-obat yang tidak larut dan hidrofobik, terkait dengan disintegrasi dan disolusi yang cepat dari tablet ini.
- k. Stabilitas untuk waktu yang sama, sejak diproduksi hingga dikonsumsi, sehingga mengkombinasikan keuntungan stabilitas dari sediaan padat dan bioavailabilitas dari sediaan cair (Biradar, Bhagavati, dan Kurpassad, 2006).

Keuntungan dari tablet terdisintegrasi cepat antara lain adalah:

- a. Diberikan tanpa air, dimanapun, kapanpun.
- b. Sesuai untuk pasien geriatrik dan pediatrik, yang memiliki masalah kesulitan menelan dan pada kelompok lainnya yang memiliki masalah dalam penggunaan sediaan oral konvensional, terkait dengan penyakit mental dan pasien yang tidak kooperatif.
- c. Keuntungan pada beberapa kasus seperti pada saat mabuk, serangan alergi yang tiba-tiba atau batuk, dimana onset obat yang sangat cepat dibutuhkan.
- d. Peningkatan bioavailabilitas, pada obat-obat yang tidak larut dan hidrofobik, terkait dengan disintegrasi dan disolusi yang cepat dari tablet ini.
- e. Stabilitas untuk waktu yang lama, sejak obat diproduksi hingga obat dikonsumsi sehingga mengkombinasikan keuntungan stabilitas dari sediaan padat dan bioavailabilitas dari sediaan cair (Debjit, Chiranjib, Krishnakanth, Pankaj, dan Margret, 2009).

Tablet terdisintegrasi cepat memiliki beberapa keterbatasan sama halnya dengan beberapa teknologi farmasi yang berkembang saat ini. Salah satu keterbatasannya adalah tablet yang dihasilkan tidak memiliki kekuatan mekanik yang cukup oleh karena itu penanganan yang hati-hati dan cermat sangat dibutuhkan. Lalu terkadang tablet meninggalkan rasa yang tidak enak pada mulut jika tidak diformulasikan dengan baik (Debjit, Chiranjib, Krishnakanth, Pankaj, dan Margret, 2009).

### 2.2.3 Teknologi formulasi tablet terdisintegrasi cepat

Beberapa teknik telah dilaporkan untuk formulasi dari tablet cepat larut atau tablet orodispersibel antara lain (Allen, dan Wang, 1997):

- a. *Freeze drying*
- b. *Tablet moulding*
- c. *Spray drying*
- d. *Sublimation*
- e. *Direct compression*
- f. *Mass extrusion*

#### 2.2.3.1 *Freeze Drying*

*Freeze-Drying* merupakan proses dimana air disublimasi dari produk setelah dibekukan. Teknik ini menciptakan suatu struktur amorf berpori yang dapat melarut dengan cepat (Lailla, dan Sharma, 1997). Suatu prosedur yang digunakan pada pembuatan obat melarut dengan cepat. Suatu prosedur yang digunakan pada pembuatan obat yang melarut cepat dengan menggunakan teknik ini akan dijelaskan di sini (Debjit, Chiranjib, Krishnakanth, Pankaj, dan Margret, 2009).

Bahan aktif dilarutkan atau didispersikan dalam suatu larutan sebagai *carrier*/polimer. Campuran ini ditimbang lalu dituang pada dinding kemasan blister. Kemasan blister dilewatkan pada saluran pembeku nitrogen cair untuk membekukan larutan obat atau dispersi. Kemudian kemasan blister beku diletakkan pada lemari pembeku untuk melanjutkan pengeringan beku. Setelah pengeringan beku selesai, *aluminium foil* digunakan pada mesin penutupan/penyegelan blister. Terakhir blister dikemas dan didistribusikan (Renon, dan Corveleyn, 2000). Teknik kering beku menunjukkan peningkatan absorpsi dan meningkatkan bioavailabilitas. Kekurangan utama dari teknik liofilisasi adalah mahal dan membutuhkan waktu lama; kerapuhan membuat kemasan konvensional tidak sesuai untuk produk ini dan stabilitas buruk pada kondisi di bawah tekanan (Debjit, Chiranjib, Krishnakanth, Pankaj, dan Margret, 2009).

### 2.2.3.2 *Tablet moulding*

Proses pencetakan terdiri dari dua tipe, yaitu metode pelarutan dan metode pemanasan. Metode pelarutan termasuk serbuk yang dibasahi dengan pelarut hidro alkohol yang diikuti dengan kompresi dengan tekanan yang rendah pada piringan pencetak untuk mendapatkan masa yang terbasahi. Pelarut kemudian dihilangkan dengan pengeringan udara. Tablet yang dibuat dengan cara ini kurang padat dibandingkan dengan tablet kompresi dan memiliki struktur pori di dalamnya. Proses pencetakan panas dibuat dari suspensi yang mengandung obat, agar dan gula (seperti manitol atau laktosa) dan suspensi dituang pada sumuran kemasan blister, pemadatan agar pada temperatur kamar hingga membentuk gel dan pengeringan pada suhu 30°C di bawah kondisi vakum. Kekuatan mekanik dari tablet cetak menjadi perhatian utama. Bahan pengikat yang dapat meningkatkan kekuatan mekanis dari tablet, perlu untuk ditambahkan. Penutupan rasa adalah merupakan masalah utama dalam teknologi ini. Partikel penutup rasa dari obat yang dibuat dengan cara penyemprotan suatu campuran dari minyak biji kapas terhidrogenasi, natrium karbonat, lesitin, dan polietilen glikol. Dibandingkan dengan teknik liofilisasi, tablet yang diproduksi dengan teknik pencetakan lebih mudah untuk di *scale-up* pada pembuatan skala industri (Debjit, Chiranjib, Krishnakanth, Pankaj, dan Margret, 2009).

### 2.2.3.3 *Spray drying*

Pada teknik ini, gelatin dapat digunakan sebagai bahan pendukung dan sebagai matriks, manitol sebagai bahan pengisi dan *sodium starch glycolate* atau *crosscarmellose* atau *crosspovidone* digunakan sebagai superdisintegran. Tablet yang dibuat dari serbuk semprot kering telah dilaporkan dapat terintegrasi dalam waktu kurang dari 20 detik pada medium berair. Formulasi yang mengandung bahan pengisi seperti manitol dan laktosa, suatu superdisintegran seperti *sodium starch glycolate* dan *crosscarmellose sodium* dan bahan pengasam seperti asam sitrat dan/atau bahan alkalin (seperti natrium bikarbonat). Serbuk semprot kering

ini yang dikompresi menjadi tablet menunjukkan disintegrasi secara cepat dan meningkatkan disolusi (Debjit, Chiranjib, Krishnakanth, Pankaj, dan Margret, 2009).

#### 2.2.3.4 *Sublimation* (sublimasi)

Untuk mendapatkan matriks berpori, bahan-bahan volatil ditambahkan pada formulasi yang kemudian akan diproses dengan sublimasi. Bahan yang sangat mudah menguap seperti ammonium bikarbonat, ammonium karbonat, asam benzoat, kampa, naftalen, urea dan ftalat anhidrat dapat dikompresi bersama eksipien lainnya hingga terbentuk tablet. Bahan volatil ini kemudian dihilangkan dengan sublimasi dan akan menghasilkan matriks yang berpori. Tablet yang dihasilkan dengan teknik ini dilaporkan biasanya terdisintegrasi dalam waktu 10-20 detik. Bahan pelarut seperti sikloheksan, heksan dapat digunakan sebagai bahan pembentuk pori (Debjit, Chiranjib, Krishnakanth, Pankaj, dan Margret, 2009).

#### 2.2.3.5 *Direct compression* (kempa langsung)

Kempa langsung menunjukkan teknik pembuatan tablet yang paling sederhana dan hemat biaya. Teknik ini dapat diterapkan pada pembuatan tablet cepat hancur karena avabilitas dari eksipien terutama superdisintegran dan eksipien berdasar gula (Debjit, Chiranjib, Krishnakanth, Pankaj, dan Margret, 2009).

##### 2.2.3.5.a Superdisintegran

Pada beberapa teknologi tablet terdisintegrasi oral berdasarkan kempa langsung, penambahan superdisintegran dasarnya mempengaruhi laju disintegrasi



dan mempercepat disolusi. Adanya bahan-bahan lain seperti eksipien yang larut air dapat mempercepat proses disintegrasi (Debjit, Chiranjib, Krishnakanth, Pankaj, dan Margret, 2009).

Ada 4 mekanisme kerja utama dari superdisintegran, yaitu:

#### 2.2.3.5.a.a Mengembang (*swelling*)

Mungkin mekanisme yang secara luas diterima untuk tablet terdisintegrasi adalah pengembangan. Tablet dengan porositas yang tinggi menunjukkan disintegrasi yang buruk terkait dengan kurangnya kemampuan untuk mengembang. Di samping itu, kemampuan mengembang yang cukup berada pada tablet dengan porositas yang rendah. Perlu diingat bahwa jika pengempaan terlalu kuat, cairan tidak dapat berpenetrasi ke dalam tablet dan disintegrasi akan menurun (Debjit, Chiranjib, Krishnakanth, Pankaj, dan Margret, 2009).

#### 2.2.3.5.a.b Porositas dan kapilaritas (*wicking*)

Disintegrasi dengan aksi kapilaritas merupakan tahapan pertama. Ketika kita meletakkan tablet kepada medium cair yang sesuai, medium akan berpenetrasi ke dalam tablet dan menggantikan udara yang ada pada partikel, yang mana akan melemahkan ikatan intermolekuler dan merusak tablet menjadi ukuran yang halus. Pengambilan air oleh tablet bergantung pada hidrofilitas dari obat/eksipien dan kondisi saat pembuatan. Untuk tipe ini disintegran menjaga struktur pori dan menurunkan tegangan antar muka kepada cairan yang penting untuk membantu proses disintegrasi dengan menciptakan suatu jaringan hidrofilik di sekitar partikel obat (Debjit, Chiranjib, Krishnakanth, Pankaj, dan Margret, 2009).



[sumber: Debjit, Chiranjib, Krishnakanth, Pankaj, dan Margret, 2009]

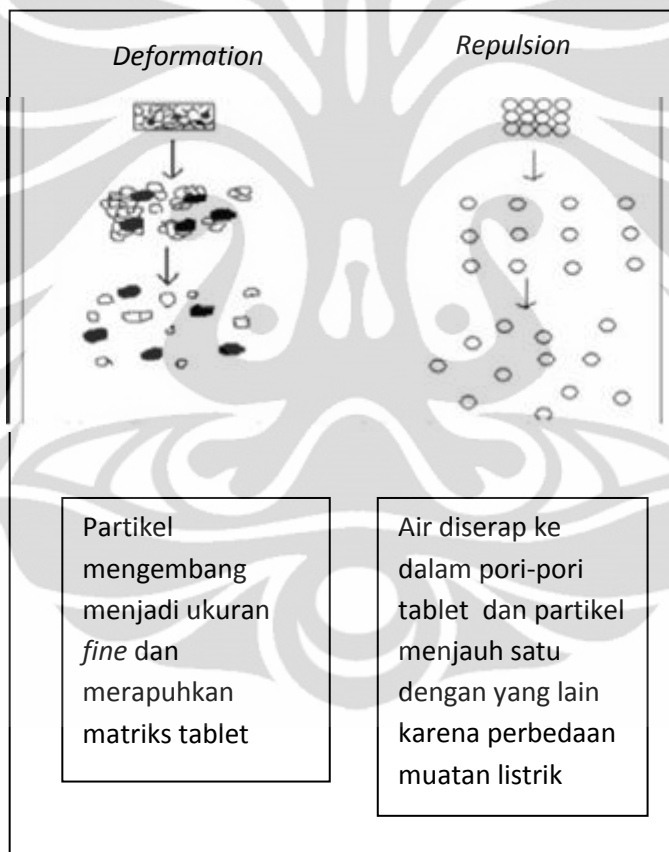
Gambar 2.2.3.5.a.a Penjelasan mekanisme *swelling* dan *wicking*

#### 2.2.3.5.a.c Disintegrasi partikel/gaya repulsif partikel

Mekanisme lain dari disintegran dapat dijelaskan pada tablet yang dibuat dengan disintegran yang “tidak mengembang”. Guyot-Hermann mengajukan suatu teori repulsi partikel berdasarkan penelitian dari partikel yang tidak bisa mengembang juga menyebabkan tablet terdisintegrasi. Gaya elektrik repulsif antara partikel merupakan mekanisme dari disintegrasi dan air dibutuhkan untuk hal itu. Peneliti menemukan bahwa repulsi merupakan kejadian yang menyebabkan *wicking* (Debjit, Chiranjib, Krishnakanth, Pankaj, dan Margret, 2009).

### 2.2.3.5.a.d Deformasi

Selama pengempaan tablet, partikel yang terdisintegrasi mengalami deformasi dan partikel deformasi ini menjadi struktur normalnya ketika terjadi kontak dengan media cair atau air. Biasanya, kapasitas pengembangan dari amilum meningkat ketika granul mengalami deformasi selama pengempaan. Peningkatan ukuran dari partikel yang mengalami deformasi dan merusak tablet. Hal inilah yang mungkin menjadi mekanisme dari amilum dan masih memerlukan penelitian lebih lanjut (Debjit, Chiranjib, Krishnakanth, Pankaj, dan Margret, 2009).



[Sumber: Debjit, Chiranjib, Krishnakanth, Pankaj, dan Margret, 2009]

Gambar 2.2.3.5.a.c Penjelasan mekanisme deformasi dan repulsi

#### 2.2.3.5.b Eksiipien berdasar gula

Hal ini merupakan pendekatan lain dalam pembuatan tablet cepat terdisintegrasi dengan metode kempa langsung. Penggunaan eksiipien berdasar gula terutama sebagai bahan pengisi seperti dekstrosa, fruktosa, isomalt, laktitol, maltitol, maltosa, manitol, sorbitol, amilum hidroksilat, polidekstrosa, dan xylitol, yang mana mempunyai kelarutan yang tinggi dan manis, dan meningkatkan sifat penutupan rasa dan rasa yang enak pada mulut. Mizumito (tahun 1999), mengklasifikasikan eksiipien berdasar gula menjadi dua tipe berdasarkan kemampuan pencetakan dan laju disolusi. Tipe 1 sakarida (laktosa dan manitol) menunjukkan kemampuan pencetakan yang rendah tetapi memiliki laju disolusi yang tinggi. Tipe 2 sakarida (maltosa dan manitol) menunjukkan kemampuan pencetakan yang tinggi dan laju disolusi yang rendah (Debjit, Chiranjib, Krishnakanth, Pankaj, dan Margret, 2009).

#### 2.2.3.6 Mass extrusion (ekstrusi massa)

Teknologi ini termasuk pencampuran aktif dengan menggunakan campuran pelarut yang bercampur dengan air dari poli etilen glikol dan metanol dari ekspulsi subsekuen dari massa ke dalam *ekstruder* atau *syringe* untuk mendapatkan bentuk silinder dari produk menjadi segmen-segmen dengan menggunakan pemotong yang dipanaskan. Silinder kering dapat juga digunakan untuk melapisi granul dari rasa pahit obat dan oleh karena itu dapat menutupi rasa (Debjit, Chiranjib, Krishnakanth, Pankaj, dan Margret, 2009).

#### 2.2.4 Evaluasi Umum Sediaan Tablet Terdisintegrasi Cepat

Studi preformulasi terkait dengan penelitian farmasetik dan analitik dilakukan untuk pengembangan formulasi dari sediaan. Pengetahuan dasar mengenai preformulasi penting untuk pengembangan formulasi yang sesuai. Hal ini akan memberikan informasi yang dibutuhkan untuk mendefinisikan sifat dasar

dari obat dan menyediakan kerangka kerja dari pemilihan kombinasi eksipien dalam bentuk sediaan. Oleh karena itu, penelitian preformulasi dilakukan dengan mengambil sampel untuk dievaluasi. Evaluasi yang dilakukan terhadap sediaan tablet terdisintegrasi cepat antara lain adalah (Shailendra, Dina, Rishab, dan Pankaj, 2009):

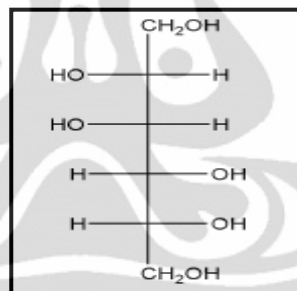
- a. *Bulk density* (Db)
- b. *Tapped Density* (Dt)
- c. Sudut istirahat
- d. *Carr's index* atau % kompresibilitas
- e. *Haustner ratio*
- f. Identifikasi dari sampel obat
- g. Kompatibilitas eksipien obat
- h. Evaluasi tablet
  1. Keseragaman bobot
  2. Kekerasan
  3. Keregasan
  4. Waktu pembasahan
  5. Kekuatan mekanik
  6. Uji disintegrasi termodifikasi
  7. Disintegrasi pada rongga mulut

### 2.3 Manitol

Manitol dalam hal ini adalah D-manitol. Eksipien ini adalah alkohol heksahidris yang memiliki kedekatan dengan mannososa dan memiliki isomerik dengan sorbitol. Manitol secara organoleptis adalah serbuk kristal putih, tidak berbau atau berupa granul yang bebas mengalir. Eksipien ini memiliki rasa yang manis, kira-kira sama manisnya seperti glukosa dan setengah manisnya dari sukrosa, dan menimbulkan sensasi dingin di mulut. Secara mikroskopis, eksipien ini terlihat seperti jarum ortotrombik ketika dikristalisasi dari alkohol. Manitol menunjukkan polimorfisme (Rowe, Sheskey, dan Owen, 2005).

Manitol digunakan secara umum dalam formulasi farmasetik dan produk makanan. Dalam preparasi farmasetik, eksipien ini digunakan terutama sebagai pengisi dalam formulasi tablet, dimana manitol tidak bersifat higroskopis dan dapat digunakan bersamaan dengan bahan aktif yang sensitif terhadap kelembaban (Rowe, Sheskey, dan Owen, 2005).

Manitol dapat digunakan dalam aplikasi kempa langsung, bentuk granular atau semprot kering atau granulasi basah pada pembuatan tablet. Pembuatan granulasi yang mengandung manitol memiliki keuntungan untuk mengalami pengeringan dengan mudah. Aplikasi tablet yang khusus termasuk preparasi antasida, tablet gliseril trinitrat, dan preparasi vitamin. Manitol secara umum digunakan sebagai eksipien dalam pembuatan tablet kunyah karena efek negatifnya dalam panas larutan, kemanisan dan rasa di mulut (Rowe, Sheskey, dan Owen, 2005).



[Sumber: Rowe, Sheskey, dan Owen, 2005]

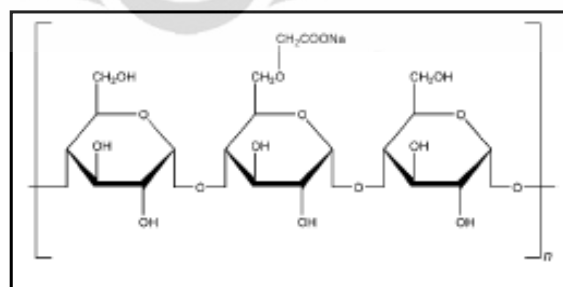
Gambar 2.3 Rumus struktur manitol

Granul manitol mengalir dengan baik dan secara parsial dapat meningkatkan sifat aliran dari bahan lain. Bagaimanapun, eksipien ini biasanya tidak dapat digunakan dengan konsentrasi bahan lain melebihi 25% dari total berat. Kadar lubrikan/pelincir yang disarankan adalah 1-2% b/b kalsium stearat atau 1-2% b/b magnesium stearat. Binder yang sesuai untuk preparasi granulasi serbuk manitol adalah gelatin, metil selulosa 400, pasta amilum, povidon, dan sorbitol. Biasanya, 3-6 kali berat magnesium stearat atau 1,5-3 kali kalsium stearat

dibutuhkan untuk melubrikasi granulasi manitol bila dibandingkan terhadap eksipien lain (Rowe, Sheskey, dan Owen, 2005).

#### 2.4 *Sodium starch glycolate*

*Sodium starch glycolate* adalah serbuk putih atau hampir seluruhnya putih, tidak berbau, tidak berasa, dan serbuk bebas mengalir. Farmakope Eropa 2005 menyatakan bahwa eksipien ini terdiri dari granul oval atau sferis, diameternya berkisar 30-100  $\mu\text{m}$ , dengan beberapa granul yang kurang sferis yang ukuran diameternya berkisar antara 10-35  $\mu\text{m}$  (Rowe, Sheskey, dan Owen, 2005). *Sodium starch glycolate* adalah pati kentang yang tertaut silang. Bahannya tersedia dari berbagai pabrik di bawah sejumlah besar nama dagang, seperti Explotab<sup>®</sup>, Primojel<sup>®</sup>, dan Vivastar<sup>®</sup>. Pabrik komersial yang memproduksi Explotab<sup>®</sup> dan Primojel<sup>®</sup> telah mengkonfirmasi bahwa mereka telah melakukan penelitian dengan melakukan perubahan dalam komposisi kimia dari eksipien ini. Beberapa penelitian lebih lanjut pada beberapa batch dari tiga produk *sodium starch glycolate* (Explotab<sup>®</sup>, Primojel<sup>®</sup>, dan Explosol<sup>®</sup>) menginformasikan bahwa terdapat perbedaan hasil *inter-brand* dan *inter-batch*, bagaimanapun dalam konteks waktu disintegrasi dan kompatibilitas dalam formulasi model, produk secara esensial sama (Edge, Steele, Staniforth, Chen, dan Woodcock, 2002).



[Sumber: Rowe, Sheskey, dan Owen, 2005]

Gambar 2.4 Rumus struktur *Sodium starch glycolate*

*Sodium starch glycolate* secara luas digunakan sebagai disintegran pada kapsul dan formulasi tablet dalam oral farmasetika (Rowe, Sheskey, dan Owen, 2005). Pati atau amilum itu sendiri memiliki afinitas yang sangat baik untuk air dan mengembang saat terbasahi, kemudian membantu untuk merapuhkan atau menghancurkan matriks tablet, aksi disintegrasinya dalam tablet dikarenakan aksi kapiler karena bentuk sferis amilum meningkatkan porositas tablet kemudian menyebabkan aksi kapiler (Banker, 1994). Pati biasa bisa menyerap air 10-20% sedangkan jika pati yang termodifikasi (dalam hal ini *sodium starch glycolate*) 200-300% dalam air. Kemampuan disintegrasi dari senyawa pati termodifikasi ini sangat bergantung pada kekuatan pengempaan (Lieberman, Lachman, dan Schwartz, 1989). Eksiipien ini secara umum digunakan dalam preparasi tablet baik itu dengan kempa langsung ataupun proses granulasi basah. Konsentrasi yang biasa dipergunakan dalam sebuah formulasi antara 2-8% dengan konsentrasi optimum sekitar 4%, walaupun dalam beberapa kasus 2% adalah konsentrasi yang cukup untuk digunakan sebagai disintegran. Untuk kaitannya dengan memperbaiki waktu disintegrasi pada formulasi yang diinginkan diperlukan konsentrasi *sodium starch glycolate* yang lebih besar dari 8% (Rowe, Sheskey, dan Owen, 2005).

Biarapun keefektifan banyak disintegran dipengaruhi oleh keberadaan eksiipien hidrofobik seperti lubrikan, efisiensi disintegran *sodium starch glycolate* tidak terganggu (Rowe, Sheskey, dan Owen, 2005). Tablet yang dibuat dari eksiipien ini memiliki karakteristik penyimpanan yang baik. *Sodium starch glycolate* stabil dan harus disimpan dalam wadah tertutup dalam wadah yang kedap udara untuk melindungi eksiipien ini dari variasi kelembaban dan suhu, yang dapat menyebabkan *caking*. Sifat fisik *sodium starch glycolate* adalah tidak berubah dalam kurun waktu 3-5 tahun jika eksiipien ini disimpan pada temperatur dan kelembaban yang berubah-ubah (Edge, Steele, Staniforth, Chen, dan Woodcock, 2002). *Sodium starch glycolate* hanya memiliki inkompatibilitas bila digunakan bersamaan dengan asam askorbat (Rowe, Sheskey, dan Owen, 2005).



## **BAB 3**

### **METODE PENELITIAN**

#### 3.1 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Formulasi Tablet Departemen Farmasi, FMIPA UI. Waktu pelaksanaannya adalah dari bulan Februari hingga Mei 2011

#### 3.2 Bahan

Domperidon (Mega Fine/Abs); *Sodium starch glycolate* (DWM International,Belanda), Avicel<sup>®</sup> PH 102 (Gujarat Microwax Private, India); Laktosa Anhidrat (DWM International,Belanda); Manitol (Qingdao Bright Moon, RRC); Talk (Haichin, RRC); Magnesium stearat (Haichin,RRC); pewarna biru; Etanol (Merck); aquadest

#### 3.3 Alat

Mesin pencetak tablet (Korsch, Jerman); Spektrofotometer UV-1800 (Shimadzu, Jepang); *friability Tester* tipe TAR (Erweka, Jerman); *Hardness Tester* tipe TBH 28 (Erweka, Jerman); *Flowmeter* tipe GDT (Erweka, Jerman); *Bulk Density Tester* (Erweka, Jerman); pH meter (Eutech pH 510,Singapura); timbangan analitik; alat-alat gelas

### 3.4 Cara kerja

#### 3.4.1 Pembuatan Tablet terdisintegrasi Cepat

Pembuatan tablet terdisintegrasi cepat domperidon menggunakan metode cetak langsung dengan formula seperti pada Tabel 3.4.1.1. Pada awal ditentukan terlebih dahulu formulasi yang memberikan waktu disintegrasi paling maksimal. Domperidon dicampur dengan manitol, laktosa, *sodium starch glycolate*, Avicel<sup>®</sup> PH 102, magnesium stearat, dan talk lalu dihomogenisasi selama 15 menit dalam wadah plastik. Setelah diyakini homogen, massa yang didapat tadi dievaluasi dengan menggunakan uji massa tablet meliputi waktu alir, sudut diam dan kompresibilitas. Kemudian massa tadi dikempa langsung menggunakan mesin pencetak tablet sehingga didapat tablet seberat 250 mg. Setelah tablet tersebut selesai dicetak, lakukan evaluasi terhadap tablet yaitu dengan menggunakan waktu disintegrasi dan waktu pembasahan untuk mengetahui formulasi yang menghasilkan waktu disintegrasi paling optimal.

Tabel 3.4.1.1 Formulasi optimasi kecepatan disintegrasi tablet domperidon

Bahan	F1	F2	F3
Domperidon	10 mg	10 mg	10 mg
Avicel <sup>®</sup> PH 102	40 mg	40 mg	40 mg
<i>Sodium starch glycolate</i>	20 mg	30 mg	40 mg
Manitol	80 mg	80 mg	80 mg
Laktosa anhidrat	90 mg	80 mg	70 mg
Talk	5 mg	5 mg	5 mg
Mg-stearat	5 mg	5 mg	5 mg
Total	250 mg	250 mg	250 mg

Setelah didapat konsentrasi pada *sodium starch glycolate* yang optimal maka dibuat beberapa formulasi untuk dievaluasi dan digunakan untuk uji

kesukaan. Lalu cara pembuatan tabletnya sama dengan sebelumnya yaitu domperidon dicampur dengan manitol, laktosa, *sodium starch glycolate*, Avicel<sup>®</sup> PH 102, magnesium stearat, dan talk lalu dihomogenkan selama 15 menit dalam wadah plastik. Setelah diyakini homogen, massa yang didapat tadi dievaluasi dengan menggunakan uji massa tablet meliputi waktu alir, sudut diam dan kompresibilitas. Kemudian massa tadi dikempa langsung menggunakan mesin pencetak tablet sehingga didapat tablet seberat 250 mg. Setelah tablet tersebut selesai dicetak, lakukan evaluasi terhadap tablet yaitu dengan menggunakan uji kekerasan, keregakan, waktu disintegrasi, waktu pembasahan, disolusi, keseragaman ukuran, keseragaman sediaan dan uji kesukaan.

Tabel 3.4.1.2 Formulasi akhir tablet domperidon

Bahan	F4	F5	F6
Domperidon	10 mg	10 mg	10 mg
Avicel <sup>®</sup> PH 102	40 mg	40 mg	40 mg
<i>Sodium starch glycolate</i>	40 mg	40 mg	40 mg
Manitol	70 mg	80 mg	90 mg
Laktosa anhidrat	70 mg	60 mg	50 mg
Talk	5 mg	5 mg	5 mg
Mg-stearat	5 mg	5 mg	5 mg
Total	250 mg	250 mg	250 mg

### 3.4.2 Evaluasi Tablet dan Massa Tablet

#### 3.4.2.1 Perbandingan Hausner dan Uji kompresibilitas

Massa tablet (m) ditimbang, dimasukkan ke dalam gelas ukur dan dibaca volume yang terlihat ( $V_1$ ). Gelas ukur diketuk-ketukkan sebanyak 300 kali selama 1 menit sampai volumenya tetap ( $V_2$ ), kemudian dimasukkan nilainya kedalam

rumus (Departemen Kesehatan Republik Indonesia,1995).

(Berat jenis bulk =  $m/V_1$ , Berat jenis mampat =  $m/ V_2$ )

$$\text{Hausner Ratio} = \frac{V_2}{V_1} \times 100 \%$$

Indeks kompresibilitas =  $\frac{\text{BJ Mampat} - \text{BJ Bulk}}{\text{BJ mampat}} \times 100\%$

Tabel 3.4.2.1 Indeks kompresibilitas, rasio hausner dan kategorinya (Departemen Kesehatan Republik Indonesia,1995)

Indeks Kompresibilitas (%)	Rasio Hausner	Kategori
<10	1,00 – 1,11	Istimewa
11-15	1,12 – 1,18	Baik
16-20	1,19 – 1,25	Cukup baik
21-25	1,26 – 1,34	Agak baik
26-31	1,35 - 1,45	Buruk
32-37	1,46 – 1,59	Sangat buruk
>38	>1,6	Sangat buruk sekali

#### 3.4.2.2 Laju Alir dan Sudut Reposa

Sejumlah bahan ditimbang lalu masukkan ke dalam corong flowmeter, ratakan bagian atasnya. Alat dijalankan, ukur waktu yang dibutuhkan oleh seluruh bahan untuk mengalir melalui corong. Laju alir dinyatakan dalam gram/detik, dinyatakan baik jika mengalir tidak lebih dari 10 detik. Sedangkan untuk

pengukuran sudut reposit dilakukan setelah serbuk mengalir bebas, diukur tinggi dan  $\frac{1}{2}$  lebar serbuk (Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 1995).

Sudut reposit diperoleh dengan persamaan berikut:

$$\alpha = \text{Arc Tan } (h/r)$$

dimana:  $\alpha$  = sudut istirahat

h = tinggi serbuk

r = jari-jari serbuk

Tabel 3.4.2.2 Sudut reposit dan keterangannya (Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 1995)

Sudut baring $\alpha$	Keterangan
25° - 30°	Istimewa
31° - 35°	Baik
36° - 40°	Cukup Baik
41° - 45°	Agak baik
46° - 55°	Buruk
56° - 65°	Sangat buruk
> 66°	Sangat buruk sekali

#### 3.4.2.3 Uji Keseragaman Ukuran

Diameter dan ketebalan tablet diukur dengan cara menjepitkan tablet pada alat jangka sorong (mikrometer) (Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 1979).

#### 3.4.2.4 Uji Keseragaman Bobot

Sebanyak 20 tablet ditimbang dan dihitung bobot rata-ratanya, kemudian ditimbang satu per satu. Persyaratannya adalah tidak lebih dari dua tablet menyimpang lebih besar dari kolom A dan tidak satu tablet pun yang menyimpang lebih besar dari kolom B (Departemen Kesehatan Republik Indonesia,1979).

Tabel 3.4.2.4 Syarat keseragaman bobot

Berat rata-rata	Selisih (%)	
	A	B
25 mg atau kurang	15	30
26-150 mg	10	20
151-300 mg	7,5	15
Lebih dari 300 mg	5	10

#### 3.4.2.5 Uji Kekerasan

Alat penguji kekerasan tablet yang digunakan adalah *Hardness Tester* Erweka TBH 28. Tablet diletakkan secara horizontal kemudian dengan gaya motorik, sebuah beban peluncur bergerak pada sebuah rel mendekati tablet dan akhirnya menekan tablet hingga pecah. Pada saat tablet pecah, peluncur segera berhenti dan tekanan akan ditunjukkan oleh angka digital pada alat. Pada penelitian ini, jumlah tablet yang digunakan dalam uji kekerasan adalah enam tablet (Departemen Kesehatan Republik Indonesia,1979).

#### 3.4.2.6 Uji keregasan

Awalnya 20 tablet dibersihkan dari debu (*fine*) dan ditimbang (a) lalu masukkan 20 tablet tersebut ke dalam alat dan jalankan dengan kecepatan 25 rpm selama 4 menit (100 kali putaran). Kemudian keluarkan tablet, bersihkan dari debu dan timbang kembali (b). Hitung selisih berat sebelum dan sesudah perlakuan (Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 1995).

Hitung persentase keregasan dengan rumus :

$$\% \text{ keregasan} = \frac{a - b}{a} \times 100 \%$$

#### 3.4.2.7 Uji waktu disintegrasi

Uji ini memakai perangkat yang sederhana yaitu cawan petri. Cara ujinya yaitu, 10 ml aquades dengan pH 6,8 dimasukkan ke dalam cawan petri kemudian masukkan tablet yang akan diuji. Hitung waktu dari awal dimasukkan ke dalam cawan petri sampai tablet menjadi masa lunak kemudian catat waktunya sebagai waktu disintegrasi (Battue, Repay, Maunder, dan Rio, 2007).

#### 3.4.2.8 Uji waktu pembasahan

Waktu pembasahan tablet diukur menggunakan prosedur sederhana. Kertas saring berbentuk bulatan diletakkan dalam cawan petri. Larutan eosin, pewarna larut air, ditambahkan pada cawan petri. Sebuah tablet diletakkan dengan hati-hati pada permukaan kertas saring. Waktu yang diperlukan untuk air mencapai permukaan atas tablet dicatat sebagai waktu pembasahan (Parmar, Baria, Tank, dan Faldus, 2009).

### 3.4.2.9 Uji keseragaman kandungan

Keseragaman sediaan dapat ditetapkan dengan salah satu dari dua metode yaitu keragaman bobot atau keragaman kandungan untuk sediaan mengandung zat aktif dan sediaan mengandung dua atau lebih zat aktif (Departemen Kesehatan Republik Indonesia,1995).

Persyaratan keragaman bobot dapat diterapkan pada produk yang mengandung zat aktif 50 mg atau lebih, dari bobot, satuan sediaan, keseragaman dari zat lain, jika ada dalam jumlah lebih kecil, ditetapkan dengan persyaratan keseragaman kandungan (Departemen Kesehatan Republik Indonesia,1995).

Persyaratan keseragaman kandungan dapat diterapkan pada semua sediaan. Tetapkan kadar 10 satuan satu per satu seperti tertera pada penetapan kadar tablet domperidon kecuali dinyatakan lain dalam uji keseragaman kandungan (Departemen Kesehatan Republik Indonesia,1995). Berikut cara penetapan kadar domperidon secara spektrofotometri UV-Vis (Department of Health and Social Service for Northern Island,1999):

#### 3.4.2.9.a Pembuatan kurva kalibrasi

- a. Ditimbang  $\pm 50$  mg standar domperidon kemudian dimasukkan ke dalam labu ukur 100,0 ml
- b. Diencerkan dengan etanol kemudian sambil dikocok hingga homogen sambil di-adkan hingga batas ( $c = 50 \text{ mg}/100\text{ml} = 50000 \text{ }\mu\text{g}/100 \text{ ml} = 500 \text{ ppm}$ )
- c. Kemudian dipipet 10,0 ml larutan b dan dituangkan ke dalam labu ukur 100,0 ml
- d. Diencerkan dengan etanol kemudian dikocok hingga homogen sambil diadkan dengan etanol hingga batas ( $c = 10 \text{ ml}/100 \text{ ml} \times 500 \text{ ppm} = 50 \text{ ppm}$ )
- e. Dipipet 10,0 ml larutan e dan dituangkan ke dalam labu ukur 50,0 ml
- f. Diencerkan dengan etanol sedikit demi sedikit sambil dikocok hingga homogen sambil diadkan dengan etanol hingga batas ( $c = 10 \text{ ml}/50\text{ml} \times 50 \text{ ppm} = 10 \text{ ppm}$ )
- g. Dinol kan dengan blanko etanol
- h. Dibilas kuvet dengan etanol kemudian dibilas dengan larutan e



- i. Dituangkan sejumlah larutan d ke dalam kuvet hingga  $\frac{2}{3}$  volumenya
- j. Diukur serapan maksimal pada panjang gelombang 280 nm
- k. Dipipet 1,0 ml ; 2,0 ml ; 5,0 ml ; 8,0 ml; 12,0 ml dan 14,0 ml dari larutan b ke dalam labu ukur 50,0 ml kemudian diadkan sedikit demi sedikit dengan etanol kemudian lakukan langkah e-j kemudian catat serapan yang didapat.

#### 3.4.2.9.b Penetapan kadar domperidon

- a. Digerus tablet kemudian ditimbang massa tablet ( anggapan terdapat  $\pm 10$  mg domperidon di dalam tablet) kemudian dituangkan dalam labu ukur 100,0 ml
- b. Dilarutkan dengan etanol kemudian kocok hingga larut sempurna sambil di adkan hingga batas labu ukur ( $c = 10 \text{ mg}/100 \text{ ml} = 10.000 \text{ } \mu\text{g}/100 \text{ ml} = 100 \text{ ppm}$ )
- c. Disaring larutan b dengan kertas saring lalu filtrat ditampung pada erlenmeyer
- d. Dibuang 3,0 ml filtrat pertama kemudian dipipet 5,0 ml filtrat kemudian ditampung pada labu ukur 10,0 ml
- e. Diadkan dengan etanol hingga batas sambil dikocok hingga homogen ( $c = 5/10 \times 100 \text{ ppm} = 50 \text{ ppm}$ )
- f. Dipipet 5,0 ml ke dalam labu ukur 50,0 ml. Kemudian ditambahkan etanol sedikit-sedikit sambil dilarutkan hingga homogen ( $c = 5/50 \times 50 \text{ ppm} = 5 \text{ ppm}$ )
- g. Dibilas kuvet dengan etanol 2-3 kali kemudian diisi dengan larutan f hingga  $\frac{2}{3}$  kali volumenya
- h. Diukur serapan yang didapat kemudian dicatat
- i. Dihitung kadar yang didapat.

Kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi, persyaratan keseragaman dosis dipenuhi, jika jumlah domperidon dalam masing-masing dari 10 satuan sediaan seperti yang ditetapkan dari cara keseragaman bobot atau dalam keseragaman kandungan terletak antara 85,0-115,0% dari yang tertera pada etiket dan simpangan kurang dari atau sama dengan 6,0% (Departemen Kesehatan Republik Indonesia,1995).

Jika 1 satuan terletak di luar di luar rentang 85,0-115,0% seperti yang tertera pada etiket atau jika simpangan baku relatif lebih besar dari 6,0% atau jika kedua kondisi itu tidak terpenuhi, lakukan uji 20 satuan tambahan. Persyaratan dipenuhi jika tidak lebih dari 1 satuan dari 30 satuan terletak di antara rentang 85,0-115,0% dari yang tertera di etiket dan tidak ada satupun yang terletak di luar rentang 75,0-125,0% dari yang tertera di etiket dan simpangan baku relatif dari 30 satuan tidak lebih dari 7,8% (Departemen Kesehatan Republik Indonesia,1995).

#### 3.4.2.10 Uji kesukaan

Tablet yang dihasilkan dari masing-masing formulasi dicoba oleh 30 panelis, lalu panelis memberi pendapat terhadap penampilan dan rasa dari formula yang dibuat berdasarkan selera mereka pada kuesioner yang telah tersedia. Uji ini menggunakan 30 panelis dengan tujuan untuk mewakili sampel dan mengurangi variabel-variabel yang mungkin akan mengganggu hasil dari uji ini (Morten, Gail, dan Thomas, 2000). Hasilnya kemudian diuji secara statistik dengan memakai program SPSS 16.0 (Rahmah,2006).

## **BAB 4**

### **HASIL DAN PEMBAHASAN**

#### 4.1 Pembuatan tablet terdisintegrasi cepat

Tahap pertama dalam penelitian ini adalah mengoptimasi kecepatan disintegrasi pada formulasi tablet yang telah dibuat. Pada optimasi ini masing-masing formulasi yaitu F1, F2 dan F3 memiliki kadar konsentrasi *sodium starch glycolate* yang berbeda. Hal ini dimaksudkan untuk menguji hipotesis yang menyatakan bahwa semakin tinggi kadar *sodium starch glycolate* yang digunakan maka kecepatan disintegrasi dan waktu pembasahan dari tablet terdisintegrasi akan meningkat.

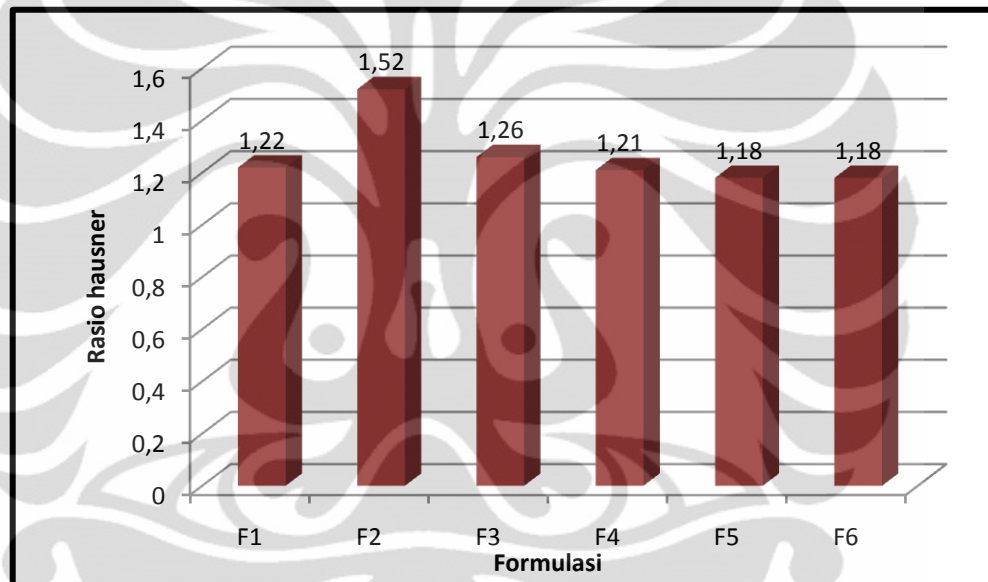
Pada tahap awal pembuatan tablet di masing-masing formulasi dilakukan pencampuran semua excipien maupun zat aktif. Pada tahap ini pencampuran tidak dapat menggunakan alat pencampuran (*mixing*) otomatis karena massa tablet yang akan dicampur kurang dari 500 gram sehingga digunakan toples dan gundu yang mekanisme kerjanya kurang lebih mirip dengan alat pencampuran otomatis. Setelah tahap pencampuran excipien dan bahan aktif selesai dilakukan maka dilakukan evaluasi massa tablet seperti uji laju alir, uji sudut reposita, uji indeks kompresibilitas dan uji rasio hausner.

Kemudian tahap akhir pada pembuatan tablet dilakukan proses pencetakan tablet. Seperti pada awal metode yang dibuat, digunakan metode cetak langsung karena excipien-excipien yang digunakan sangat mendukung jika digunakan metode kempa langsung pada proses pencetakan tabletnya. Namun terdapat kendala dalam proses pencetakan dengan metode ini yaitu tekanan yang digunakan tidak dapat diseragamkan karena alat kempa yang digunakan harus dijalankan secara manual. Alat kempa tidak dapat digunakan secara otomatis karena massa tablet yang akan dikempa kurang dari 500 gram. Karena tekanan yang diberikan sangat beragam sehingga kekerasan tablet pun akan sangat bervariasi dan otomatis akan terjadi masalah pada kekerasan tablet yang dihasilkan.

## 4.2 Evaluasi tablet dan massa tablet

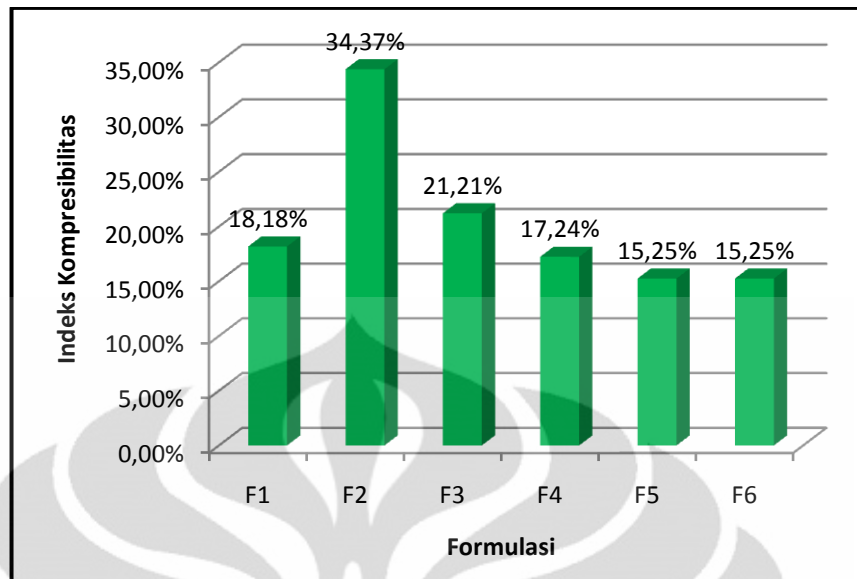
### 4.2.1 Perbandingan hausner dan uji kompresibilitas

Pada Gambar 4.2.1.1 terlihat bahwa kisaran rasio hausner yang dihasilkan dari formulasi 1 sampai 6 berkisar antara 1,18-1,52 artinya rasio hausner yang dihasilkan masuk dalam kategori baik hingga buruk. Hanya formulasi 1 yang masuk kategori baik sedangkan formulasi 2 masuk ke dalam kategori buruk.



Gambar 4.2.1.1 Hasil uji rasio hausner F1-F6

Pada Gambar 4.2.1.2, formulasi 1 sampai 6 menghasilkan kisaran indeks kompresibilitas 15,25-34,37%. Artinya bahwa kategori indeks kompresibilitas yang dihasilkan adalah baik sampai buruk. Indeks kompresibilitas formulasi 5 dan 6 adalah yang paling baik karena indeks kompresibilitas yang dihasilkan sebesar 15,25%. Indeks kompresibilitas formulasi 2 adalah yang paling buruk yaitu sebesar 34,37%.



Gambar 4.2.1.2 Hasil uji indeks kompresibilitas F1-F6

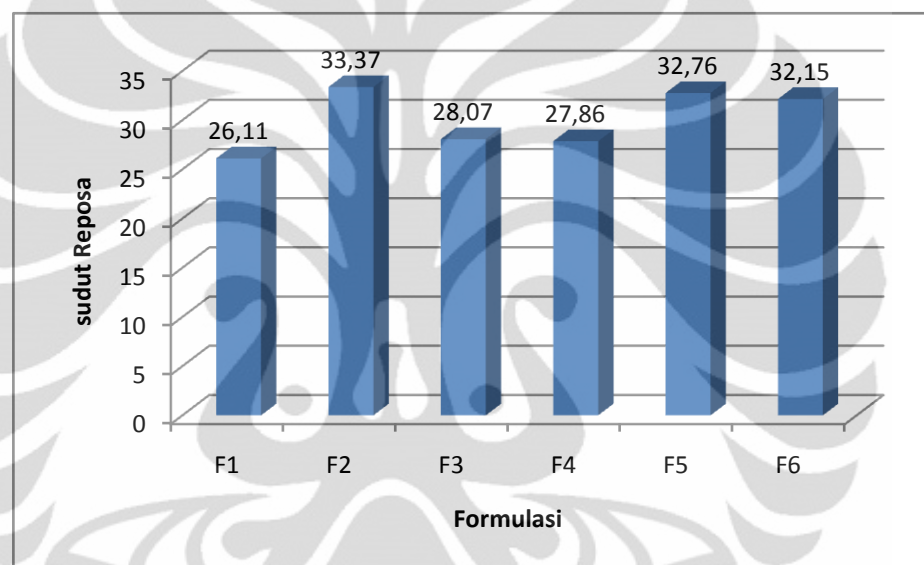
Hal ini terjadi karena hasil dari konsekuensi memilih eksipien berdasar gula manitol dan laktosa. Sesuai dengan hasil penelitian Mizumito (tahun 1999), bahwa kombinasi manitol dan laktosa sebagai pengisi akan menyebabkan turunnya indeks kompresibilitas sehingga kemampuan pencetakannya akan menurun walaupun di sisi lain kombinasi dari eksipien ini menyebabkan kemampuan disintegrasi menjadi maksimal (Debjit, Chiranjib, Krishnakanth, Pankaj, dan Margret, 2009). Pada formulasi 4 sampai 6 yang menggunakan variasi konsentrasi manitol terjadi penurunan indeks kompresibilitas. Hal itu terjadi karena manitol yang memiliki ukuran yang halus dapat menempati rongga-rongga tablet yang kosong menyebabkan sedikitnya volume akhir saat melakukan uji indeks kompresibilitas. Turunnya indeks kompresibilitas secara langsung mengurangi porositas tablet.

#### 4.2.2 Uji sudut reposita dan laju alir

Sifat alir merupakan faktor penting dalam pembuatan tablet. Aliran massa tablet yang baik dapat menjamin bobot tablet yang dihasilkan (Lieberman,

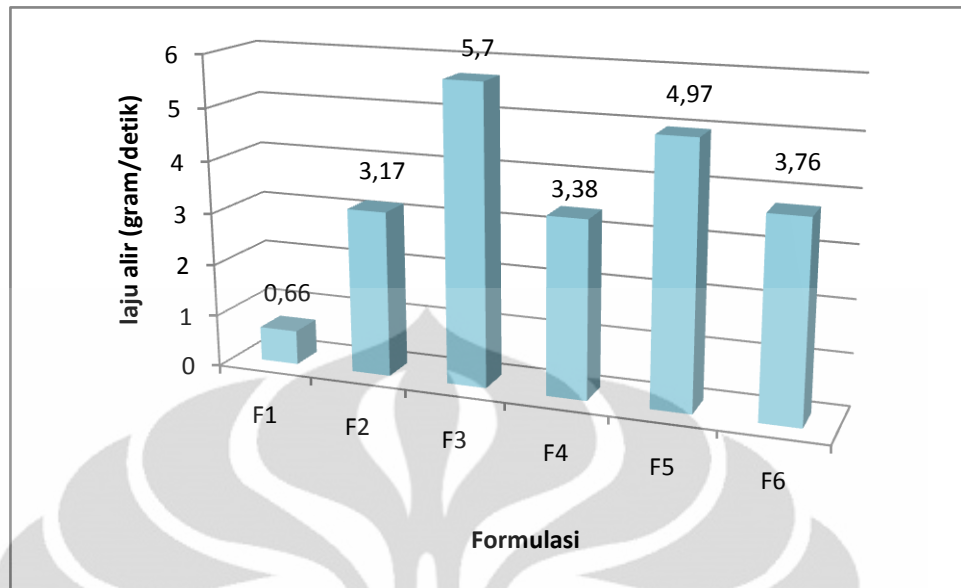
**Universitas Indonesia**

Lachman, dan Schwartz, 1989). Selain laju alir, sifat alir juga dipengaruhi oleh sudut istirahat (Lieberman, Lachman, dan Schwartz, 1989). Semakin kecil sudut istirahat yang dihasilkan maka semakin baik sudut istirahatnya (Lieberman, Lachman, dan Schwartz, 1989). Pada Gambar 4.2.2.1 terlihat bahwa formulasi 1 sampai 6 dapat terlihat bahwa sudut reposita yang dihasilkan bisa dikategorikan baik sampai istimewa. F1 memiliki sudut reposita yang bisa dikategorikan paling baik yaitu sebesar  $26,11^\circ$ .



Gambar 4.2.2.1 Uji sudut reposita massa tablet F1-F6

Pada Gambar 4.2.2.2, terlihat bahwa F1 memiliki laju alir paling rendah yaitu  $0,66$  gram/detik. Laju alir F1 sangat rendah dikarenakan kurang homogenya talk saat proses pencampuran. Konsentrasi talk yang tepat dalam pembuatan tablet dapat meningkatkan laju alir dari tablet. Namun pada formulasi 2-6 laju alirnya terlihat sangat baik begitupun sudut repositanya itu dikarenakan proses pencampuran talk dan magnesium stearat dengan eksipien lainnya yang sangat homogen.



Gambar 4.2.2.2 Uji laju alir massa tablet F1 sampai F6

#### 4.2.3 Uji keseragaman ukuran

Pada Tabel 4.2.3 terlihat bahwa formulasi 4 sampai 6 dapat dinyatakan seragam ukurannya. Karena telah memenuhi persyaratan keseragaman ukuran menurut Farmakope Indonesia edisi III yang menyatakan bahwa suatu sediaan tablet dianggap seragam ukurannya jika diameter tablet tidak kurang dari  $\frac{4}{3}$  dan tidak lebih dari 3 kali tebal tablet. Laju alir, homogenitas campuran dan kestabilan punch adalah faktor-faktor yang menyebabkan ukuran tablet menjadi seragam.

Tabel 4.2.3 Hasil uji keseragaman ukuran tablet F4-F6

Tablet ke-	F4		F5		F6	
	Diameter (cm)	Tebal (cm)	Diameter (cm)	Tebal (cm)	diameter (cm)	tebal (cm)
1	0,62	0,29	0,62	0,27	0,62	0,22
2	0,63	0,29	0,62	0,29	0,62	0,29
3	0,62	0,26	0,63	0,28	0,62	0,29
4	0,62	0,26	0,63	0,29	0,62	0,28

Lanjutan hasil uji keseragaman ukuran						
5	0,62	0,25	0,63	0,29	0,63	0,29
6	0,62	0,21	0,63	0,22	0,62	0,26
7	0,62	0,26	0,63	0,29	0,62	0,27
8	0,63	0,25	0,63	0,27	0,62	0,29
9	0,62	0,21	0,63	0,25	0,62	0,28
10	0,62	0,25	0,63	0,2	0,62	0,27
11	0,63	0,27	0,63	0,27	0,62	0,28
12	0,62	0,26	0,63	0,27	0,62	0,27
13	0,62	0,27	0,63	0,29	0,62	0,29
14	0,62	0,28	0,63	0,29	0,62	0,29
15	0,63	0,27	0,63	0,29	0,62	0,21
16	0,63	0,26	0,63	0,29	0,62	0,27
17	0,63	0,2	0,63	0,21	0,62	0,27
18	0,62	0,27	0,63	0,2	0,62	0,21
19	0,63	0,25	0,63	0,2	0,62	0,27
20	0,63	0,25	0,63	0,29	0,62	0,27
rata-rata	0,624	0,2555	0,629	0,2625	0,6205	0,2675

#### 4.2.4 Uji keseragaman bobot

Pada Tabel 4.2.4 tentang hasil uji keseragaman bobot pada tablet dari formulasi 4 sampai 6 dapat dinyatakan memenuhi syarat keseragaman bobot dari Farmakope Indonesia edisi III yang menyatakan bahwa pada tablet 250 mg tidak satupun tablet yang menyimpang sebesar 15% dan tidak lebih dari 2 tablet yang menyimpang 7,5% dari berat tablet. Itu semua dikarenakan laju alir, sudut istirahat, indeks kompresibilitas dan rasio hausner yang cukup baik dari massa tablet formulasi 4 sampai 6.

Tabel 4.2.4 Hasil uji keseragaman bobot

Tablet ke-	F4	F5	F6
1	244,3 mg	248,5 mg	253,2 mg
2	246,0 mg	248,5 mg	268,2 mg
3	253,7 mg	257,2 mg	253,1 mg
4	235,2 mg	266,3 mg	258,9 mg



Lanjutan hasil uji keseragaman bobot			
5	254,0 mg	258,3 mg	260,3 mg
6	257,3 mg	275,7 mg	263,2 mg
7	253,5 mg	269,2 mg	258,2 mg
8	255,2 mg	265,5 mg	249,7 mg
9	264,9 mg	269,5 mg	250,1 mg
10	242,5 mg	267,1 mg	259,6 mg
11	249,0 mg	249,6 mg	265,3 mg
12	257,1 mg	260,8 mg	262,3 mg
13	252,9 mg	258,3 mg	262,1 mg
14	252,6 mg	253,1 mg	255,4 mg
15	247,2 mg	257,8 mg	259,0 mg
16	258,1 mg	266,1 mg	257,9 mg
17	247,1 mg	265,8 mg	257,9 mg
18	256,8 mg	259,0 mg	254,9 mg
19	261,3 mg	262,8 mg	258,4 mg
20	245,1 mg	260,6 mg	252,5 mg
Total	5030,8 mg	5221,0 mg	5155,0 mg
rata-rata	251,52 mg	261,05 mg	255,75 mg
% penyimpangan	0,61%	4,42%	2,3%

#### 4.2.5 Uji kekerasan

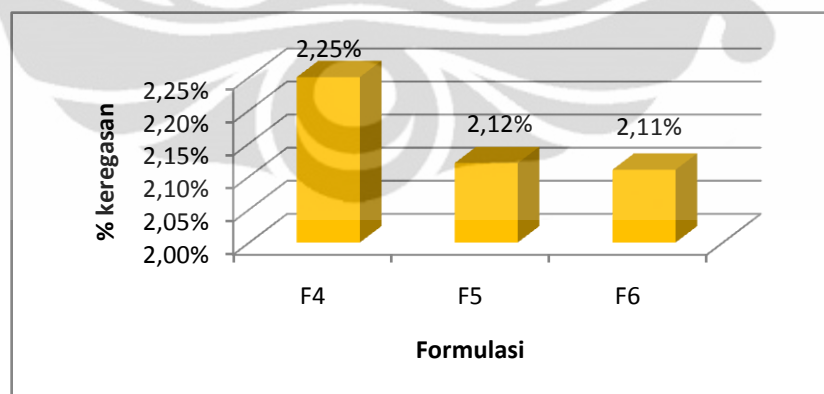
Kekuatan tablet ditentukan dengan cara mengukur kekerasan dan keregakan tablet. Syarat kekerasan tablet konvensional adalah 4-10 kP namun pada tablet terdisintegrasi cepat, syarat kekerasannya 1-3 kP (Abu Izza, K. A., *et al.*, 2009). Pada formulasi tablet 4 sampai 6 ada beberapa tablet yang kekerasannya lebih dari 3 kP. Hal ini dapat mengakibatkan turunnya disintegrasi tablet (Lieberman, Lachman, dan Schwartz, 1989). Ketidakteraturan kekerasan tablet pada formulasi 4 sampai 6 dikarenakan tekanan yang diberikan saat mencetak tidak sama. Hal ini terjadi akibat menggunakan alat cetak tablet yang manual karena massa tablet yang digunakan juga di bawah 500 mg sehingga tidak sesuai dengan syarat umum menggunakan alat cetak otomatis tersebut.

Tabel 4.2.5 Uji kekerasan tablet F4-F6

Tablet ke-	F4 (kP)	F5 (kP)	F6 (kP)
1	7,74	2,03	2,14
2	0,5	5,5	7,23
3	2,34	3,56	7,74
4	1,73	2,24	2,75
5	0,81	3,26	7,33
6	0,91	2,65	6,82
Rata-rata	2,33	3,21	5,66

#### 4.2.6 Uji keregasan

Cara penentuan kekuatan tablet adalah uji keregasan. Uji ini memiliki kegunaan untuk mengetahui ketahanan tablet terhadap guncangan yang terjadi selama proses pembuatan, pengemasan, dan pendistribusian (Liberman, Lachman, dan Schwartz, 1989). Pada Gambar 4.2.6 terlihat bahwa keregasan formulasi 4, 5 dan 6 masing-masing adalah 2,25%, 2,12% dan 2,11%.



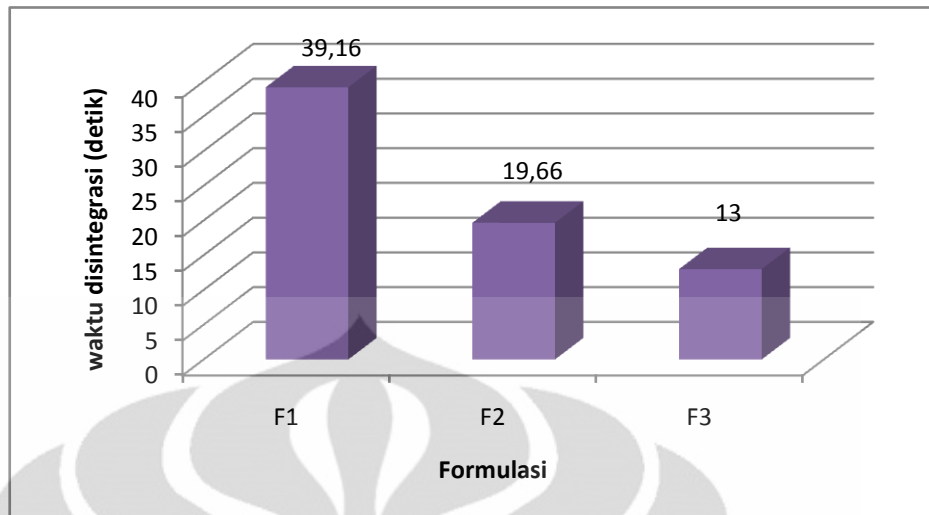
Gambar 4.2.6 Hasil uji keregasan tablet F4-F6

Pada data tersebut dapat disimpulkan bahwa tablet pada formulasi 4 sampai 6 sangat regas karena keregasan yang didapat melebihi 1% dari

persyaratan keregasan tablet (Lieberman, Lachman, dan Schwartz, 1989). Hal tersebut jelas terjadi karena dalam proses kempa langsung yang penulis gunakan tidak memakai binder (pengikat) sehingga daya ikat antar partikel dalam tablet sangat rendah. Di samping itu terdapat beberapa faktor yang ikut berpengaruh dalam keregasan tablet pada formulasi 4 sampai 6 seperti kurangnya konsentrasi talk yang digunakan sebagai glidant. Seperti yang kita ketahui talk dapat meningkatkan kompresibilitas maka dengan penggunaan talk yang tepat pada formulasi tablet dapat mengurangi kemungkinan tablet menjadi regas apalagi dalam formulasi tablet terdisintegrasi cepat yang sama sekali tidak menggunakan pengikat (*binder*).

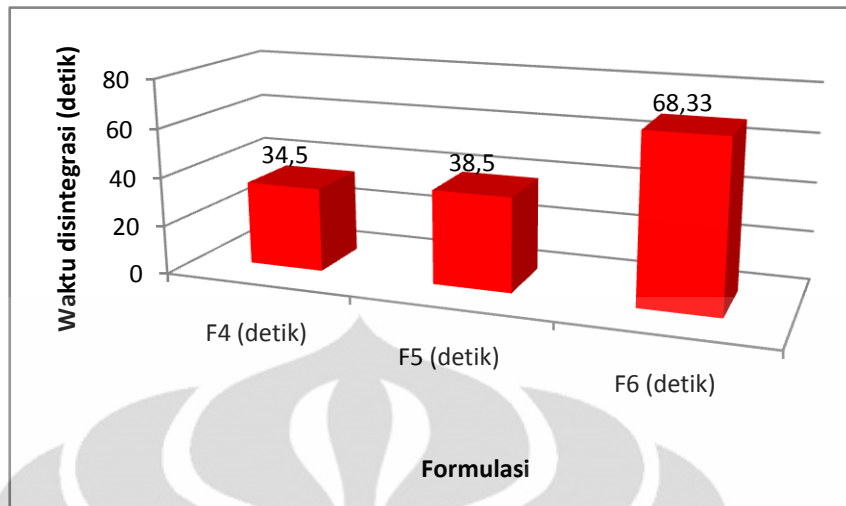
#### 4.2.7 Uji waktu disintegrasi

Waktu disintegrasi adalah parameter paling penting pada tablet terdisintegrasi cepat. Metode evaluasi waktu disintegrasi tablet terdisintegrasi cepat berbeda dengan tablet konvensional. Modifikasi tablet terdisintegrasi cepat dilakukan dengan cara membuat suatu kondisi yang hampir sama dengan rongga mulut manusia (Debjit, Chiranjib, Krishnakanth, Pankaj, dan Margret, 2009). Menurut Farmakope Eropa tablet terdisintegrasi cepat terdisintegrasi dalam waktu kurang dari 3 menit. Pada Gambar 4.2.7.2 terlihat bahwa F3 memiliki waktu disintegrasi yang paling singkat dibandingkan formulasi yang lain. Hal ini karena konsentrasi *sodium starch glycolate* yang digunakan paling besar sehingga kerja disintegrasi dari tablet F3 jadi lebih maksimal terlebih lagi dibantu dengan avicel PH102 yang berfungsi sebagai disintegran.



Gambar 4.2.7.2 Hasil uji waktu disintegrasi tablet F1-F3

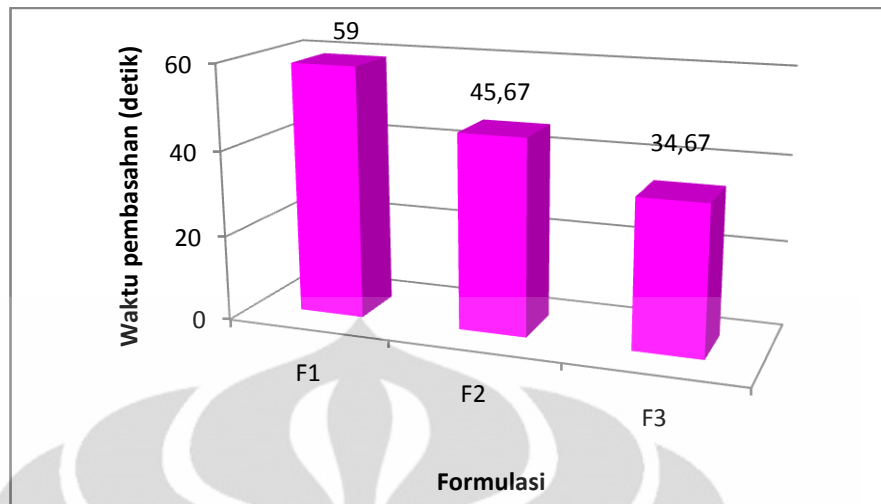
Pada Gambar 4.2.7.3 terlihat bahwa F6 memiliki waktu disintegrasi yang paling lama dibandingkan dengan formulasi 4 dan 5. Secara logis seharusnya waktu disintegrasi yang dihasilkan dari formulasi 4 sampai 6 dengan formulasi 3 tidak jauh berbeda karena konsentrasi *sodium starch glycolate* yang digunakan pun sama. Sampai saat ini belum ada penjelasan logis yang bisa menjawab hal ini. Penggunaan manitol yang semakin besar akan membuat tablet menjadi berkurang porositasnya sehingga ambilan air yang akan digunakan untuk mengembang (*swelling*) akan jauh berkurang akibatnya disintegrasi tablet menjadi sangat lambat (Lieberman, Lachman, dan Schwartz, 1989). Kemungkinan lain juga bisa dikarenakan tekanan yang diberikan pada formulasi 4 sampai 6 dengan formulasi 3 sangat berbeda dikarenakan pencetakan formulasi tersebut tidak berada pada hari yang sama sehingga pengaturan tekanan pada mesin cetak akan berbeda pasalnya mesin cetak tablet tersebut dipakai secara bergiliran (Shailendra, Dina, Rishab, dan Pankaj, 2009).



Gambar 4.2.7.3 Hasil uji waktu disintegrasi tablet F4-F6

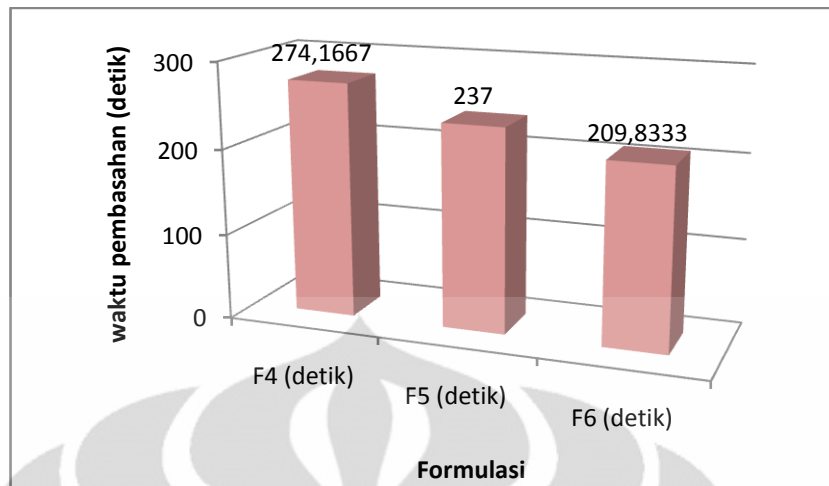
#### 4.2.8 Uji waktu pembasahan

Pada Gambar 4.2.8.2 terlihat bahwa F3 memiliki waktu pembasahan yang lebih singkat dibandingkan dengan formulasi 1 dan 2. Ini dikarenakan kadar *sodium starch glycolate* yang digunakan lebih banyak bila dibandingkan dengan formulasi 1 dan 2. *sodium starch glycolate* memiliki afinitas yang sangat baik dengan air dan mengembang saat terbasahi, kemudian membantu untuk merapuhkan atau menghancurkan matriks tablet (Banker, 1994). *Sodium starch glycolate* dalam kadar yang cukup tinggi dapat meningkatkan penyerapan air. Karena pada konsentrasi 1-8% *sodium starch glycolate* dapat menyerap air 200-300% lebih kuat dibanding pati biasa sehingga ketika konsentrasi ditingkatkan kemampuan menyerap air dari medium dipastikan lebih kuat akibatnya waktu pembasahan menjadi semakin cepat (Edge, Steele, Staniforth, Chen, Woodcock, 2002).



Gambar 4.2.8.2 Hasil uji waktu pembasahan tablet F1-F3

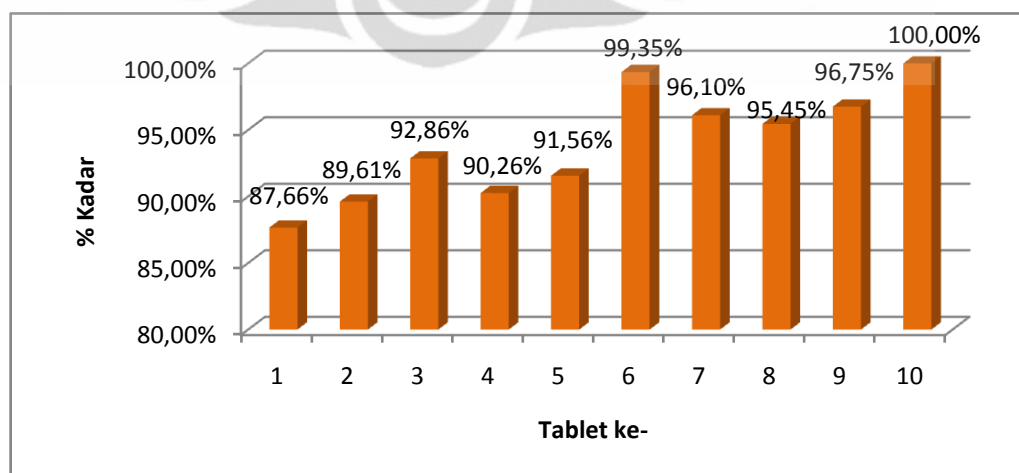
Namun pada Gambar 4.2.8.3 terlihat bahwa waktu pembasahan dari formulasi 4 sampai 6 menurun jauh. Secara logis seharusnya waktu pembasahan pada formulasi 4 sampai 6 tidak berbeda jauh dengan formulasi 3. Penambahan manitol mengurangi porositas tablet padahal bila kita lihat mekanisme kerja dari *sodium starch glycolate* yaitu mengembang (*swelling*) artinya ambilan air digunakan untuk melakukan pengembangan ke samping terlebih dahulu sebelum digunakan untuk pembasahan hingga bagian atas tablet maka dari itu dengan pengurangan porositas akan menghambat laju kapilaritas cairan hingga bagian atas tablet (Parmar, Baria, Tank, dan Faldus, 2009). Kemungkinan lainnya adalah terlalu besarnya tekanan yang diberikan pada saat mencetak tablet akan mengurangi porositas dari tablet itu sendiri (Lieberman, Lachman, dan Schwartz, 1989).



Gambar 4.2.8.3 Hasil uji waktu pembasahan tablet F4-F6

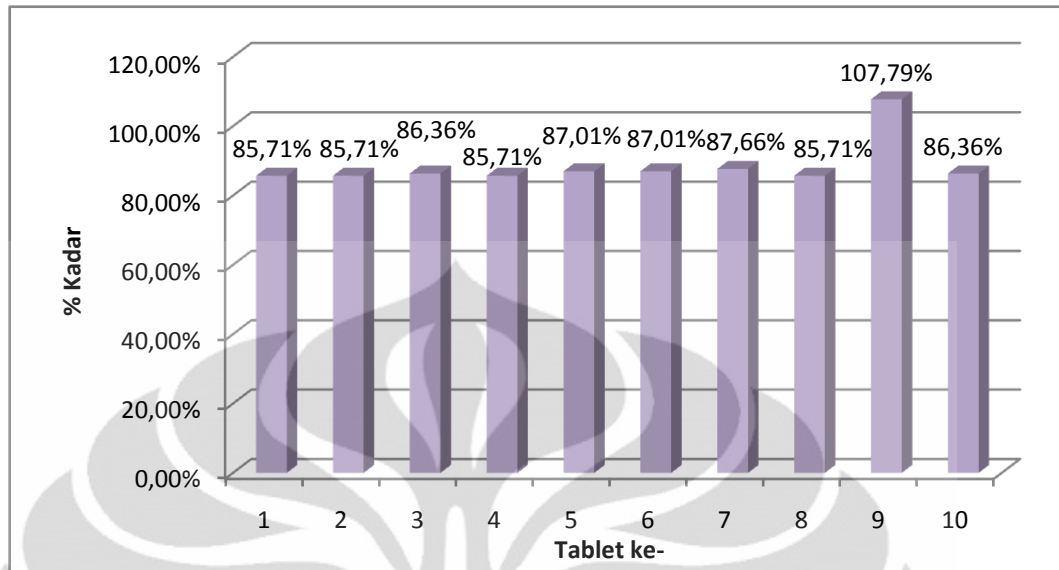
#### 4.2.9 Uji keseragaman kandungan

Pada Gambar 4.2.9.3 - 4.2.9.5 terlihat bahwa formulasi 4 sampai 6 dapat disimpulkan seragam kandungannya. Karena formulasi 4 sampai 6 memenuhi persyaratan uji keseragaman kandungan pada Farmakope Indonesia edisi IV yang menyatakan bahwa tablet dinyatakan seragam kandungannya jika tidak ada satupun tablet yang kurang dari 85% dan tidak satupun tablet yang lebih dari 115% dan simpangan baku yang dihasilkan tidak lebih dari 6,0%.

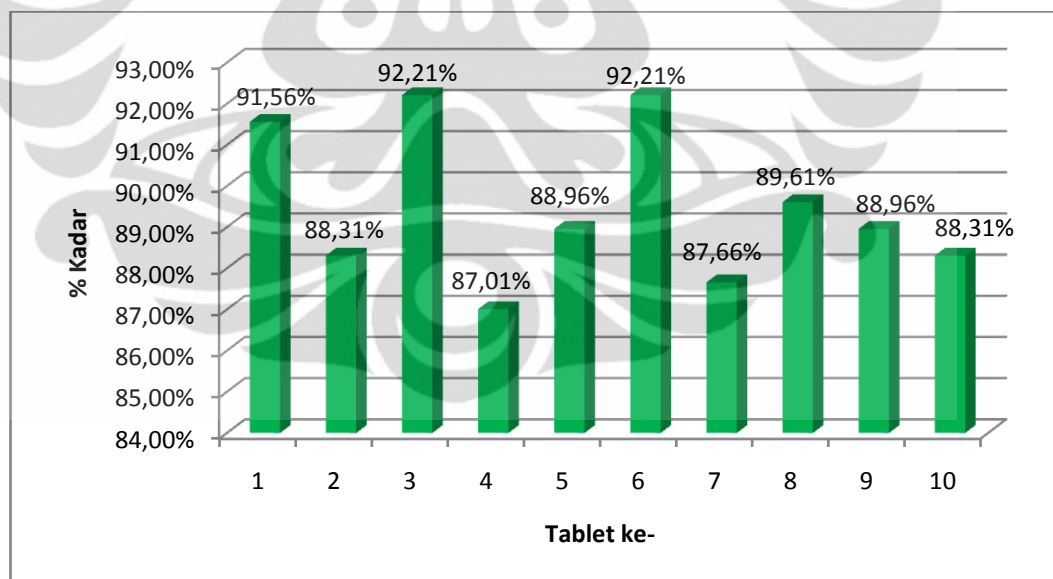


Gambar 4.2.9.3 Hasil uji keseragaman kandungan tablet F4





Gambar 4.2.9.4 Hasil uji keseragaman kandungan F5



Gambar 4.2.9.5 Hasil uji keseragaman kandungan F6



#### 4.2.10 Uji kesukaan

Uji kesukaan yang dilakukan kepada 30 panelis secara acak untuk menilai penampilan dan kesukaan terhadap tablet formulasi 4, 5 dan 6. Dari hasil tabulasi silang menyatakan bahwa tidak ada hubungan antara penampilan dengan formulasi tablet karena kai kuadrat atau nilai signifikasi yang dihasilkan 0,294 ( $\alpha > 0,05$ ). Sedangkan untuk rasa, diperoleh kai kuadrat (nilai signifikasi) 0,091 ( $\alpha > 0,05$ ) artinya tidak ada hubungan atau perbandingan bermakna antara formulasi tablet dengan rasa. Karena nilai signifikasi kurang dari 0,05 maka tidak dapat ditentukan formulasi mana yang lebih disukai oleh responden.

Bila dilihat lebih jauh data pada tabulasi silang saat menguji signifikasi antara formulasi tablet dengan rasa memperlihatkan hasil yang tidak diinginkan karena seharusnya antara formulasi tablet dengan rasa terdapat hubungan atau perbandingan bermakna. Hal ini terjadi karena terjadi kesalahan pada waktu sampling dan penggunaan panelis. Seharusnya menyampling atau melakukan uji kesukaan dilakukan pada satu waktu dan panelis yang dipilih pun seharusnya yang telah terlatih (Morten, Gail, dan Thomas, 2000). Oleh karena sampel panelis yang dipakai adalah orang-orang farmasi maka dari itu waktu sangat berpengaruh. Karena kemampuan merasakan seseorang dipengaruhi juga oleh tingkat stress dari orang yang akan menjadi panelis (Pangborn, 1981). Jika seseorang berada dalam situasi stress maka kemampuan pengecapan seseorang jauh berkurang sehingga data yang dihasilkan dari uji kesukaan yang dilakukan menjadi tidak akurat. Hal tersebut pun bisa diminimalisir dengan menggunakan panelis yang terlatih karena panelis yang terlatih telah dilatih dengan intensif untuk mampu peka pada kemampuan merasakan berbagai macam rasa (Morten, Gail, dan Thomas, 2000). Konsentrasi manitol pada F4, F5 dan F6 sangat berdekatan karena hanya berselisih konsentrasi manitol 4% tiap formulasinya akibatnya panelis tidak merasakan perbedaan rasa yang bermakna antara F4, F5 dan F6 sehingga tidak dapat diambil kesimpulan formulasi yang paling disukai oleh panelis.

## BAB 5 KESIMPULAN DAN SARAN

### 5.1 Kesimpulan

1. Formulasi 3 tablet terdisintegrasi cepat domperidon yang mengandung konsentrasi *sodium starch glycolate* 16% per tablet adalah paling optimal kecepatan disintegrasinya karena terdisintegrasi dalam waktu 13 detik.
2. Tidak terdapat perbedaan rasa secara signifikan dari ketiga formulasi yang memvariasikan konsentrasi manitol.
3. Tablet Formulasi 5 dan 6 tidak layak diujikan kepada panelis karena syarat keregasan, kekerasan, waktu disintegrasi dan waktu pembasahan berada di bawah standar.
4. Penambahan konsentrasi manitol pada tablet menurunkan kecepatan disintegrasi tablet karena kekerasan tablet meningkat secara drastis.

### 5.2 Saran

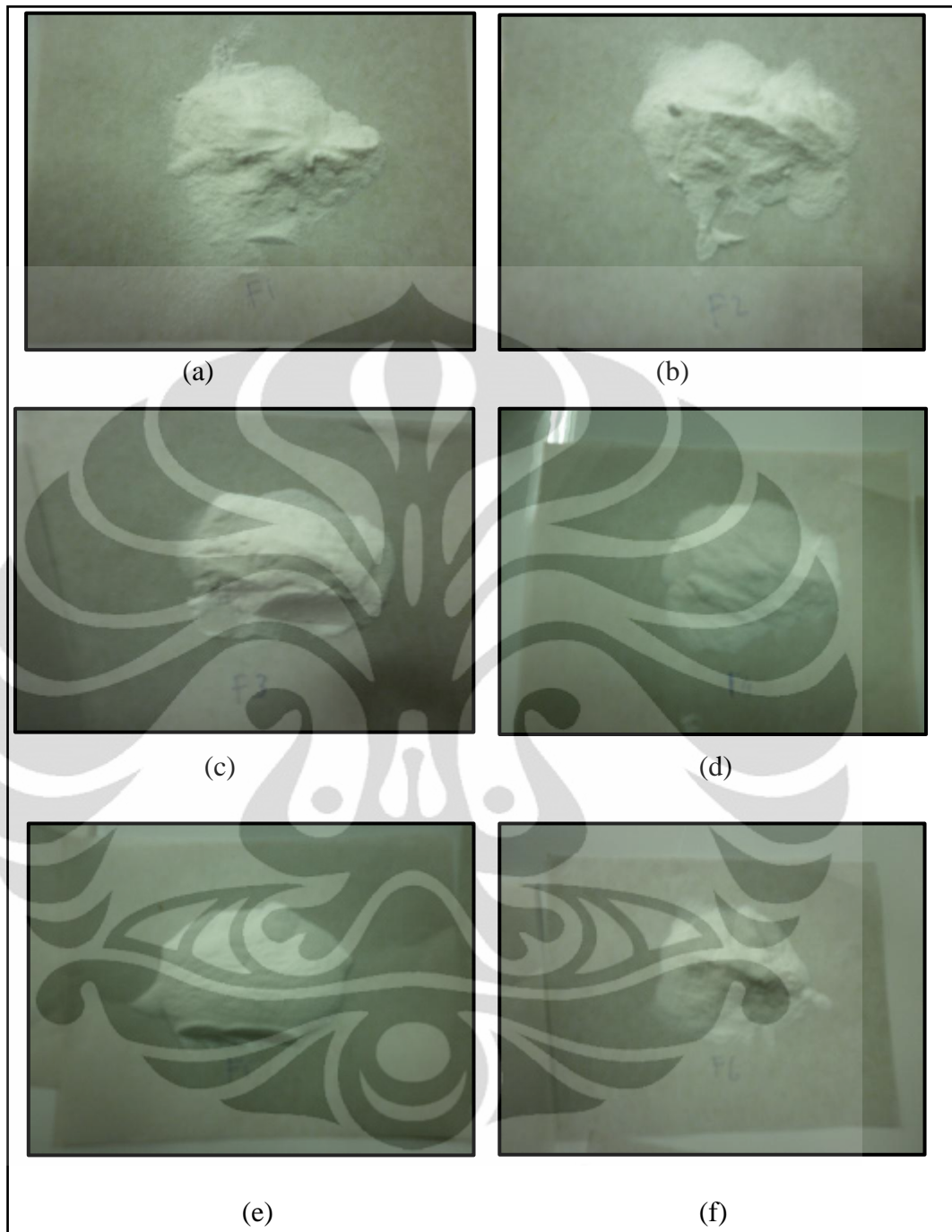
1. Pada uji kesukaan dengan menggunakan data dari banyak panelis lebih baik digunakan panelis yang terlatih dan dilakukan satu waktu untuk lebih meminimalisir pengaruh variabel yang bisa mempengaruhi indra perasa sehingga data yang diambil sangat optimal.
2. Penambahan sukralosa atau aspartam sebagai *sweetening agent* dapat digunakan pada formulasi tablet terdisintegrasi cepat domperidon mungkin bisa menjadi pilihan untuk meningkatkan rasa dari tablet terdisintegrasi cepat domperidon.

## DAFTAR ACUAN

- Abu Izza, K. A., *et al.* (2009). A Review on Recent Patents on Fast Dissolving Drug Delivery System. *International Journal of PharmTech Research*, 1, 790-798.
- Allen, L. V., Wang, B. (1997). Method of Making Rapidly Disintegrating Tablets. *US Patent No.5,635,210*.
- Banker, G.S.(1994). *Sodium Starch Glycolate*. London: Ainely and Paul. 2,462-466.
- Battue, S.K., Repay, M. A., Maunder, S., dan Rio, M.Y. (2007). Formulation and Evaluation of Rapidly Disintegrating Tablet : Effect of Superdisintegrants. *Drug Dev Ind Pharm*, 33, 1225-1232.
- Champion, M.C., Hartnett Michael., dan Yen Margareth. (1986). Domperidone, A New Dopamine Antagonist. *Canadian Medical Association Journal*, 457-461.
- Debjit Bhowmik, Chiranjib, B., Krisnakanth, Pankaj, dan R.Margret Chandira. (2009). Fast Dissolving Tablet : An Overview. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 1, 163-177.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia.(1979). *Farmakope Indonesia Edisi III*. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia.(1995). *Farmakope Indonesia Edisi IV*. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Department of Health and Social Service for Northern Island. (1999). *British Pharmacopeia*. London: London The Stationary Office.
- Edge, S., Steele, D.F., Staniforth, J.N., Chen, A., dan Woodcock P.M. (2002). Powder compaction properties of sodium starch glycolate disintegrants. *Drug Development And Industrial Pharmacy [Drug Dev Ind Pharm]*, 28, 989-999.
- Kuccherkar, B. S., Badhan, A.C., dan Mahajan, H.S.(2003). Mouth Dissolving Tablet : A Novel drug Delivery System. *Pharma Times*, 35, 3-10.
- Lailla, J. K., dan Sharma, A.H. (1993). Freeze-drying and Its Applications. *Indian Drugs*, 31, 503-513.

- Liberman, L., dan Schwartz.(1989). *Pharmaceutical Dosage forms, Tablets*.New York:Marcel Dekker.2, 173-177.
- Morten C. M., Gail V.C., dan Thomas Carr.(2000). *Sensory Evaluation Technique*. CRC Press.
- Pangborn, R. M.(1981). *Individuality in Response to Sensory Stimuli*, Zurich, Forster-Verlag.
- Parmar R.B., Baria A.H., Tank H.M., dan Faldus.D.(2009). Formulation and Evaluation of Domperidone Fast Dissolving Tablets. *International Journal of PharmTech Research*, 1 483-487.
- Rahmah, S. (2006). *Formulasi Granul Effervescent Campuran Ekstrak Herba Seledri (Apium graveolens) dan Ekstrak Daun Tempuyung (Sonchus avensis L.)*. Strata 1, Universitas Indonesia.
- Renon, J. P., dan Corveleyn,S.(2000). Freeze-dried Rapidly Disintegrating Tablets. *US Patent No.6,010,719*.
- Rowe, R.C., Sheskey, P.J., dan Owen, S.C. (2005). *Handbook of Pharmaceutical Excipients Fifth Edition*. London: Phamacetical Press and American Pharmacists Association.
- S.S Biradar, S.T. Bhagavati., dan I.J.,Kurpassad.(2006). Fast Dissolving Drug Delivery Systems: A Brief Overview. *Internet J.Pharmacology*.
- Shailendra, K. S., Dina N.M., Rishab Jassal, dan Pankaj Soni.(2009). Fast Disintegrating Combination Tablets of Omeprazole And Domperidone. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*,2.

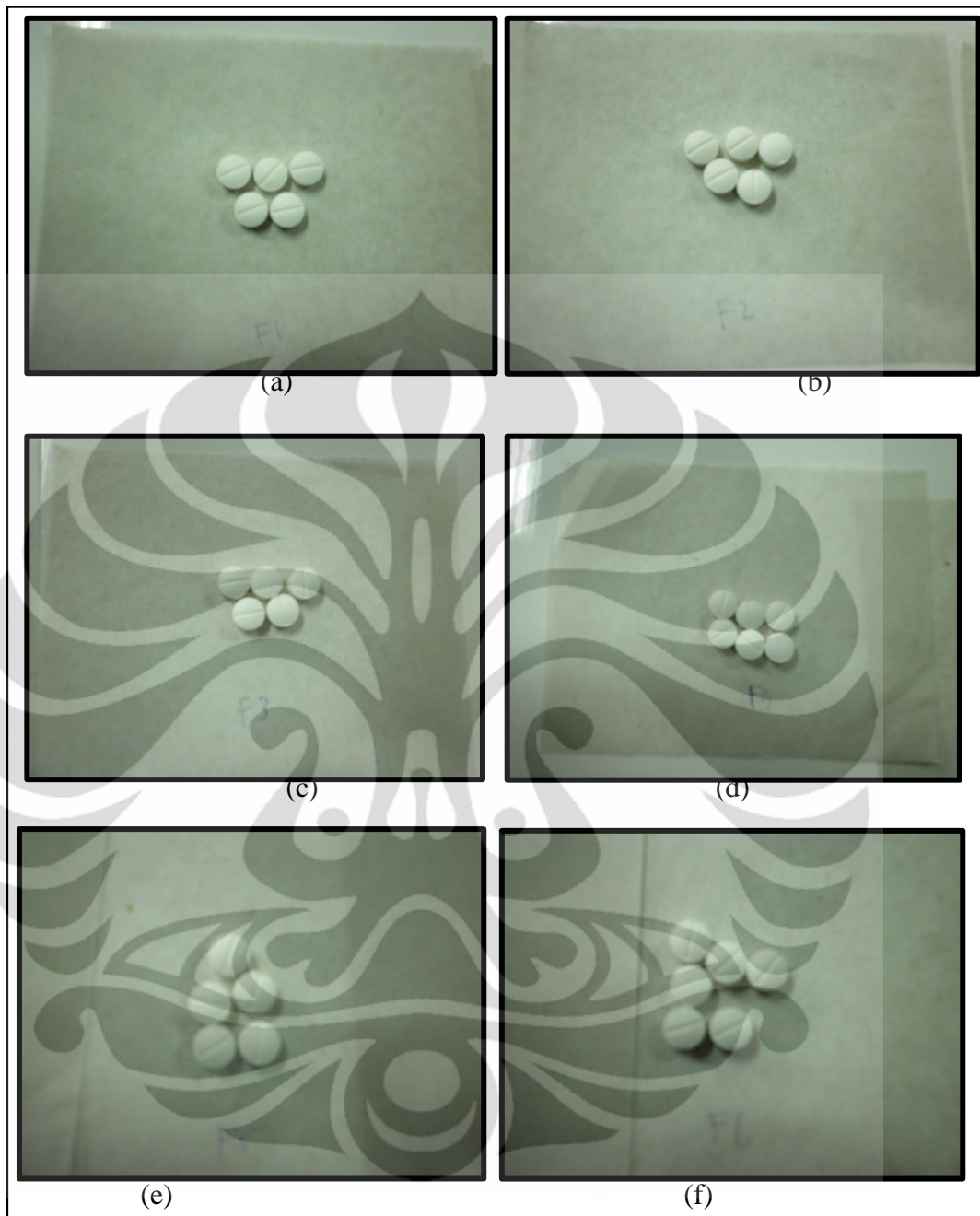




Keterangan :

- |                                |                                |
|--------------------------------|--------------------------------|
| (a) : massa tablet formulasi 1 | (d) : massa tablet formulasi 4 |
| (b) : massa tablet formulasi 2 | (e) : massa tablet fomulasi 5  |
| (c) : massa tablet formulasi 3 | (f) : massa tablet formulasi 6 |

Gambar 4.1.1 Massa tablet F1-F6



Keterangan:

- |                          |                          |
|--------------------------|--------------------------|
| (a) : tablet formulasi 1 | (d) : tablet formulasi 4 |
| (b) : tablet formulasi 2 | (e) : tablet formulasi 5 |
| (c) : tablet formulasi 3 | (f) : tablet formulasi 6 |

Gambar 4.1.2 Tablet formulasi 1-6



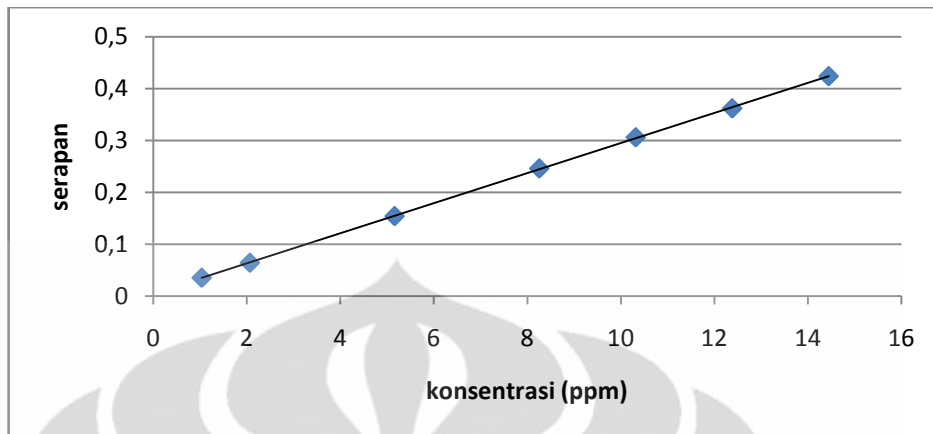


Gambar 4.2.7.1 Tablet mengalami disintegrasi



Gambar 4.2.8.1 Tablet mengalami pembasahan





Gambar 4.2.9.2 Gambar regresi linear kurva kalibrasi domperidon



## Lampiran 1 Sertifikat analisis domperidon

1x

**CERTIFICATE OF ANALYSIS**

**megafine**  
ISO 9001 & 14001 OHSAS 18001 Certified

Product : DOMPERIDONE BASE  
Mfg. Date : March, 2010

Batch No. : DOM/1003053  
Expiry Date : February, 2016

TEST	SPECIFICATIONS	RESULT
<b>CHARACTERS</b>		
Appearance	A white or almost white powder	White powder
Solubility	Practically insoluble in water, soluble in dimethylformamide, slightly soluble in alcohol and in methanol	Complies
<b>Identification</b>		
<b>First Identification</b>		
A Melting Point (°C)	244 to 248	246.2-247.3
B IR Identification (KBr disc)	The spectrum obtained with the substance to be examined correspond in position and relative size to those in the spectrum obtained with Domperidone reference standard (Working standard)	Complies
<b>Second Identification</b>		
Melting Point (°C)	244 to 248	246.2-247.3
Thin layer chromatography (TLC)	The principal spot in the chromatogram obtained with the test solution is similar in position and size to the principal spot in the chromatogram obtained with reference solution (a)	Complies
Test for non-nitrogen substituted barbiturates	A violet blue color and precipitate produces	Complies
<b>TESTS</b>		
Appearance of the Solution	The solution should be clear and not more intensely colored than reference solution Y <sub>8</sub>	Complies
heavy metals (ppm)	Not more than 20	< 20
Loss on drying (% w/w)	Not more than 0.5	0.23
Sulphated Ash (% w/w)	Not more than 0.1	0.05
Assay (By titrimetry, % w/w on dried substance)	Not less than 99.0 and Not more than 101.0	99.67
<b>Related Substances (By HPLC, % specified impurity)</b>		
Impurity - A	Not more than 0.25	0.09
Impurity - B	Not more than 0.25	Not detected
Impurity - C	Not more than 0.25	Not detected
Impurity - D	Not more than 0.25	0.17
Impurity - E	Not more than 0.25	Not detected
Impurity - F	Not more than 0.25	Not detected
Unspecified impurities	Not more than 0.10	Not detected
Total Impurity	Not more than 0.5	0.26
REMARKS : The material complies as per the BP Specification.		
101470		Sd/
(Original Analysis Report signed by Chemist-in-Charge of Quality Control department		
Disampling Oleh : <i>[Signature]</i>		

## Lampiran 2 Sertifikat analisis manitol

QINGDAO BRIGHT MOON SEAWEED GROUP CO., LTD.  
132, TIESHAN ROAD, JIAONAN, QINGDAO, CHINA

**CERTIFICATE OF ANALYSIS**

Commodity: Mannitol USP      Packing: 25kgs/unit packing  
MFG Date: Jan. 28, 2010      Expiry Date: Jan. 27, 2013

BATCH NO.	H361001039	
QUANTITY	15,000KGS (600BAGS)	
ITEMS	TESTING RESULTS	SPECIFICATIONS
CLARITY AND COLOUR OF SOLUTION	Conformity	Clear and Colourless
ASSAY (%)	99.60	96.0-101.5
MELTING POINT (°C)	167.1	164-169.0
ARSENIC (PPM)	Conformity	≤1
ACIDITY (ml)	<0.2	≤0.3
LOSS ON DRYING (%) AT 105°C 4HOURS	0.08	≤0.3
CHLORIDE (PPM)	≤50	≤70
SULPHATE (PPM)	Conformity	≤100
REDUCING SUGAR (ml)	Conformity	Near zero
SPECIFIC OPTICAL ROTATION	+140°	+137° -+145°
APPEARANCE/COLOR	Powder/White	Powder/White
IDENTITY (IR)	Positive	Positive
CONCLUSION	GOODS ACCORDS WITH USP31	
SPECIAL REQUIREMENTS: MOLD AND YEAST <100	CONFORM	

Issuing Date: Feb. 02, 2010

Manufacturer & Supplier: Qingdao Bright Moon Seaweed Group Co., Ltd.  
132 Tieshan Road Jiaonan Qingdao China

megAsetia  
PT. MEGASEHA AGUNG KIMIA  
JAKARTA

Stamp: QINGDAO BRIGHT MOON  
SEAWEED GROUP CO., LTD  
**张国防**  
ZHANG GUOFANG GENERAL MANAGER

COMMERCIAL INVOICE NUMBER AND  
DATE: QBM10023, DTD. JAN. 29, 2010  
CREDIT NUMBER: 014ITSY013491



## Lampiran 3 Sertifikat analisis avicel PH102

**GMW**  
GUJARAT MICROWAX PRIVATE LIMITED

**FLOCEL® 102**  
Microcrystalline cellulose NF, Ph. Eur.

**CERTIFICATE OF ANALYSIS**

Batch No: C0742      Manufacturing Date: October-2010  
Manufacturing Site: Nandasan, India.      Re-evaluation Date: October-2015 ✓

Analysis	Specifications	Reference	Batch Results
Colour	White	ph.Eur.	White
Identification A	Have to correspond	NF, ph.Eur.	Complies
Identification B	Have to correspond	NF, ph.Eur.	Complies
Degree of Polymerisation	Max. 350	NF, ph.Eur.	Complies
Solubility	Have to correspond	ph.Eur.	Complies
pH	5.0-7.0	USP, ph.Eur.	6.78
Residue on Ignition	Max. 0.05 %	USP, ph.Eur.	0.03%
Loss on Drying	Max. 6.0 %	USP, ph.Eur.	4.54%
Heavy Metals	Max. 10 ppm	USP	Complies
Conductivity	Max. 75 µs	USP, ph.Eur.	51 µs
Water Soluble Substances	Max. 0.24 %	USP, ph.Eur.	0.10%
Ether Soluble Substances	Max. 0.05 %	USP, ph.Eur.	0.02%
Bulk Density	0.27 to 0.34 g/ml	NF	0.32 g/ml
Sieve Analysis (% Retention)			
60 Mesh (250 µm)	< 8.0 %	Inhouse method	3.08%
200 Mesh (75 µm)	> 45.0 %		58.86%
<b>Microbial Analysis</b>			
Total Aerobic Microbial	Max. 100 CFU/g	USP, ph.Eur.	35
Plate Count			< 10
Total Yeast and Molds Count	Max. 20 CFU/g	USP, ph.Eur.	Absent
Escherichia Coli	Should be Absent	USP, ph.Eur.	Absent
Staphylococcus Aureus	Should be Absent	USP, ph.Eur.	Absent
Salmonella Species	Should be Absent	USP, ph.Eur.	Absent
Pseudomonas Aeruginosa	Should be Absent	USP, ph.Eur.	Absent

The raw materials, manufacturing process and product do not contain any of the solvents listed in Residual Solvents (Ph. Eur. < 5.4 >, USP < 467 >)

For GUJARAT MICROWAX PVT. LTD.

Chemist Quality Control: Jayesh Prajapati / DATE: 4/11/2010

bu no 080211

Manufacturer:  
INDIA  
Gujarat Corporate Office

Sales + Marketing:  
WORLDWIDE  
JRS PHARMA CHEM+CO.KG

USA + CANADA  
JRS PHARMA LP

PT. MEGASETIA AGUNG KIRIA  
JAKARTA

## Lampiran 4 Kuesioner uji kesukaan

## F4

Kriteria	0	1	2	3
Penampilan				
Komentar				
Rasa				
komentar				

## F5

Kriteria	0	1	2	3
Penampilan				
Komentar				
Rasa				
komentar				

## F6

Kriteria	0	1	2	3
Penampilan				
Komentar				
Rasa				
komentar				

keterangan:

0 = sangat tidak suka

1 = cukup suka

2= suka

3= sangat suka

## Lampiran 5 Hasil data kuesioner uji kesukaan

Formulasi \* penampilan\_tablet Crosstabulation

		penampilan_tablet				Total
		Tidak menarik	cukup menarik	menarik	sangat menarik	
Formulasi	Formulasi 4	1	15	13	1	30
	Formulasi 5	1	9	14	6	30
	Formulasi 6	0	10	13	7	30
Total		2	34	40	14	90

Chi-Square Tests

	Value	Df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	7.302 <sup>a</sup>	6	.294
Likelihood Ratio	9.039	6	.171
Linear-by-Linear Association	5.054	1	.025
N of Valid Cases	90		

a. 6 cells (50,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is ,67.

Formulasi \* rasa\_tablet Crosstabulation

		rasa_tablet				Total
		tidak suka	cukup suka	suka	sangat suka	
Formulasi	Formulasi 4	10	14	6	0	30
	Formulasi 5	11	9	10	0	30
	Formulasi 6	7	8	12	3	30
Total		28	31	28	3	90

**Chi-Square Tests**

	Value	Df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	10.929 <sup>a</sup>	6	.091
Likelihood Ratio	11.590	6	.072
Linear-by-Linear Association	4.937	1	.026
N of Valid Cases	90		

a. 3 cells (25,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1,00.

