

Optimasi Superdisintegran Sodium Starch Glycolate, Filler-Binder Avicel Ph 102, dan Pemanis Manitol dalam Fast Disintegrating Tablet Antasida

Optimization of Superdisintegrant Sodium Starch Glycolate, Filler-Binder Avicel 102, and Manitol Sweetener in Antacid Fast Disintegrating Tablets

Afina, Agus Siswanto*, Suparman

Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Purwokerto, Purwokerto 53182, Jawa Tengah, Indonesia

ARTIKEL INFO

Kata Kunci:

Antasida, Avicel PH 102, fast disintegrating tablet, manitol, sodium starch glycolate

Keywords:

Antacids, Avicel PH 102, fast disintegrating tablet, mannitol, sodium starch glycolate

ABSTRAK

Antasida merupakan salah satu sediaan farmasetika oral yang biasa digunakan untuk mengatasi gangguan pada lambung karena adanya iritasi yang disebabkan oleh asam lambung dan pepsin. Tujuan penelitian ini adalah untuk menentukan komposisi optimum fast disintegrating tablet (FDT) antasida kombinasi superdisintegrant sodium starch glycolate (SSG), filler-binder Avicel PH 102 dan pemanis mannitol sehingga diperoleh sediaan dengan mutu yang baik. Optimasi formula menggunakan metode simplex lattice design (Design Expert versi 12.0) dengan tiga faktor SSG, Avicel PH 102, dan mannitol sehingga diperoleh 14 run formula. Tablet dibuat dengan metode granulasi basah. Komposisi formula optimum FDT antasida ditentukan dengan parameter sifat alir granul, kerapuhan, waktu hancur, dan kapasitas netralisasi asam. Hasil penelitian menunjukkan bahwa kombinasi superdisintegrant SSG, filler-binder Avicel PH 102, dan pemanis manitol tidak berpengaruh terhadap kerapuhan sediaan namun mampu menurunkan waktu hancur serta menaikkan kapasitas netralisasi asam FDT antasida. Kombinasi Avicel PH 102 dan manitol mampu meningkatkan sifat alir granul FDT antasida. Berdasarkan metode numerik diperoleh formula optimum FDT antasida dengan komposisi $Al(OH)_3$ 200 mg, $Mg(OH)_2$ 200 mg, SSG 195,629 mg, manitol 80,00 mg, Avicel PH 102 124,371 mg, talk 8 mg dan magnesium stearat 80 mg.

ABSTRACT

Antacids are an oral pharmaceutical preparation commonly used to treat stomach disorders due to irritation caused by stomach acid and pepsin. This research aims to determine the optimum composition of fast disintegrating tablets (FDT) antacids, a combination of superdisintegrant sodium starch glycolate (SSG), filler-binder Avicel PH 102, and mannitol sweetener to obtain a preparation with good quality. Formula optimization used the simplex lattice design method (Design Expert version 12.0) with three factors: SSG, Avicel PH 102, and mannitol to obtain 14 run formulas. Tablets are made using the wet granulation method. The optimum formula composition of antacid FDT is determined by the parameters of granule flow properties, friability, disintegration time, and acid neutralization capacity. The research results showed that the combination of superdisintegrant SSG, filler-binder Avicel PH 102, and mannitol sweetener had no effect on the brittleness of the preparation but was able to reduce the disintegration time and increase the acid neutralization capacity of the antacid FDT. The combination of Avicel PH 102 and mannitol can improve the flow properties of antacid FDT granules. Based on the numerical method, the optimum formula for antacid FDT was obtained with the composition $Al(OH)_3$ 200 mg, $Mg(OH)_2$ 200 mg, SSG 195.629 mg, mannitol 80.00 mg, Avicel 124.371 mg, talc 8 mg and magnesium stearate 80 mg.

I. Pendahuluan

Gangguan saluran pencernaan merupakan salah satu jenis penyakit yang sering di derita oleh masyarakat. Salah satu jenis gangguan saluran pencernaan yaitu gastritis yang dapat disebabkan karena infeksi bakteri *Helicobacter pylori*, penggunaan jangka panjang obat Non-Steroid Antiinflammatory Drug (NSAID), kondisi stress, sering mengkonsumsi teh, kopi, minuman bersoda, makanan pedas serta pola makan yang tidak teratur. Gejala yang dapat muncul pada penderita gastritis yaitu mual, muntah, lemas, nyeri lambung, nafas sesak, nyeri pada ulu hati, wajah pucat, keluar keringat dingin, suhu tubuh naik, pusing, tidak nafsu makan, perut kembung, dan jika sudah tahap lanjut dapat terjadi pendarahan pada saluran cerna (Putra et al., 2017). Salah satu pengobatan yang dapat digunakan untuk mengatasi gastritis yaitu dengan pemberian obat

antasida. Antasida merupakan senyawa yang dapat mengikat atau menetralkan asam klorida (asam lambung). Antasida mengandung senyawa aktif magnesium hidroksida ($Mg(OH)_2$) dan aluminium hidroksida ($Al(OH)_3$) (Ananthi, Sulaiman and Lewi, 2016). Ada beberapa jenis bentuk sediaan antasida yang beredar di pasaran seperti tablet kunyah dan suspensi, akan tetapi masyarakat masih banyak yang mengabaikan cara menggunakan obat tersebut seperti tidak mengunyah terlebih dahulu (56,53% responden) dan tidak mengocok terlebih dahulu (25% responden) sehingga mengakibatkan efek yang dihasilkan tidak maksimal (Hamid et al., 2014; Putra et al., 2017). Oleh karena itu perlu dikembangkan formula sediaan antasida dalam bentuk FDT yang cepat larut dalam mulut saat kontak langsung dengan air liur sehingga tidak perlu dikunyah namun memberikan efek yang maksimal.

Bahan utama dalam pembuatan sediaan FDT yaitu superdisintegran

atau bahan penghancur. Salah satu bahan penghancur yang dapat digunakan yaitu SSG yang mempunyai mekanisme dengan cara menyerap air (*wicking*) dalam jumlah banyak kemudian mengembang dengan segera (*swelling*) (Bhowmik et al., 2010). Penelitian yang telah dilakukan menunjukkan hasil kombinasi Avicel PH 102 dan SSG menghasilkan waktu hancur yang cepat yaitu 0,280 menit serta dapat meningkatkan kapasitas netralisasi asam senilai 11,233 mEq (Wijaya, 2020). Penelitian lain menjelaskan jika SSG berpengaruh terhadap sifat fisik tablet dengan meningkatkan kekerasan tablet, mempercepat waktu hancur selain itu juga kombinasi SSG dan Avicel dapat meningkatkan kapasitas netralisasi asam dan menurunkan waktu hancur sediaan FDT antasida (Himawanti, 2018; Khasanah, 2019).

Bahan penting lain selain *superdisintegrant* dalam sediaan FDT yaitu bahan pengikat dan pengisi (*filler-binder*) karena berpengaruh terhadap kerapuhan granul dan sifat alir granul. Salah satu bahan yang mempunyai fungsi tersebut yaitu Avicel PH 102 karena mempunyai kompresibilitas dan sifat alir yang baik (Hadisoewignyo et al., 2011; Irawan and Sulaiman, 2016). FDT termasuk sediaan oral yang kontak langsung dengan indera perasa sehingga untuk memperbaiki rasa yang tidak enak dari sediaan maka perlunya ekspisien lain seperti manitol sebagai pemanis. Selain memberikan rasa manis, juga tidak menyebabkan caries gigi serta memberikan rasa dingin saat di dalam mulut (Bhowmik et al., 2010; Hadisoewignyo et al., 2011). Berdasarkan uraian tersebut, tujuan penelitian ini adalah menentukan komposisi optimum SSG sebagai *superdisintegrant*, Avicel PH 102 sebagai *filler-binder* dan manitol sebagai pemanis menggunakan metode *Simplex Lattice Design* (SLD).

2. Metode Penelitian

Alat dan bahan

Alat-alat yang digunakan antara lain Mesin tablet *single punch* (Korsch, Jerman), *abrasive tester* (Erweka), *Hardness tester* (Stokes Monsanto), neraca analitik (Sartorius BP 221S), pH meter (Hanna 8514), dan alat-alat gelas.

Bahan penelitian yang akan digunakan dalam penelitian ini meliputi Aluminium hidroksida (Al(OH)₃) (Par Drugs & Chemicals Pvt. Ltd.), Magnesium Hidroksida (Mg(OH)₂) (Par Drugs & Chemicals Pvt. Ltd.), *Sodium Starch Glycolate* (Gujarat Overseas Inc.), Avicel PH 102, Manitol (Qingdao Bright Moon Seaweed Group Co., Ltd.), Laktosa, Amilum Manihot, Magnesium Stearat (derajat farmasetis, Brataco), Asam Klorida (derajat analisa, PT Merck), Natrium Hidroksida, dan Akuades (Brataco).

Jalannya penelitian

1. Penentuan run formula FDT antasida
Rancangan formula FDT antasida menggunakan optimasi SLD dengan program Design Expert 12.0. Dalam hal ini digunakan 3 variabel yaitu SSG, Avicel PH 102 dan manitol dengan level 10-30% sehingga diperoleh 14 run formula (tabel 1).
2. Pembuatan sediaan FDT
FDT dibuat dengan metode granulasi basah. Bahan-bahan aluminium hidroksida, magnesium hidroksida, Avicel PH 102, SSG, manitol dicampur hingga homogen. Akuades ditambahkan untuk membentuk massa granul, kemudian diayak dengan No.16 mesh, dikeringkan granul pada lemari pengering pada suhu 60°C. Massa granul kering diayak dengan no.18 mesh. Kemudian ditambahkan talk dan magnesium stearat dan dicampur hingga homogen. Massa tablet dicetak dengan bobot 800 mg.
3. Penentuan kadar zat aktif
Penetapan kadar aluminium hidroksida dan magnesium hidroksida dilakukan dengan metode titrasi kompleksometri sesuai prosedur dalam farmakope Indonesia edisi VI (Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 2020).

4. Evaluasi sifat granul

Uji sifat alir, sebanyak 120 g granul dimasukkan dalam corong alir. Waktu yang dibutuhkan granul mengalir dicatat. Uji kompresibilitas, granul dimasukkan kedalam gelas ukur 100 mL. Granul dalam gelas ukur diketuk secara berkala hingga didapatkan volume yang konstan dan dihitung indeks kompresibilitasnya.

5. Evaluasi sifat fisik tablet

Uji keseragaman bobot dilakukan dengan menimbang satu persatu sebanyak 10 tablet dan dihitung nilai penerimaan (NP) sebagai parameter evaluasi. Uji kekerasan menggunakan *Hardness Tester*. Uji kerapuhan dilakukan menggunakan 20 tablet dengan *abrasive tester* dan dihitung % kehilangan bobot. (Depkes RI, 2020; Rowe, Sheskey and Owen, 2006; Sharma, 2013).

6. Uji waktu hancur

Tablet diletakkan di bagian tengah cawan petri yang sudah diisi dengan akuades 10 ml, diamati dan dicatat waktu hancurnya. (Rani, Parfati and Putri, 2017).

7. Uji kapasitas netralisasi asam

Timbang 20 tablet kemudian hitung bobot rata-ratanya. Semua tablet diserbukkan dan timbang seksama setara dengan dosis. Masukkan serbuk ke dalam beaker glass 250 ml. Tambahkan 70 ml akuades dan dicampur selama 1 menit dengan pengaduk magnetik. Sambil diaduk, tambahkan 30 ml HCl 1,0 N ke dalam sampel uji. Kemudian aduk selama 15 menit tepat, dan segera titrasi dengan NaOH 0,5 N sampai dicapai pH 3,5 yang stabil. Perhitungan jumlah mEq asam yang digunakan dengan persamaan (1).

$$\text{Total mEq} = (30 \times N \text{ HCl}) - (V \text{ NaOH} \times N \text{ NaOH}) \dots\dots\dots (1)$$

Keterangan: N HCl = normalitas dari HCl, N NaOH = normalitas NaOH. Hasil dinyatakan dalam mEq asam yang digunakan dalam titrasi untuk setiap g zat sampel uji. (Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 2020)

8. Verifikasi formula optimum

Hasil prediksi formula optimum FDT antasida dibuat. Sediaan diuji sifat granul, sifat fisik tablet, penetapan kadar, dan kapasitas netralisasi asam sebagaimana prosedur sebelumnya.

Analisis data

Analisis statistik optimasi SLD menggunakan program *Design Expert* 12. Pengaruh variabel SSG, Avicel PH 102, dan manitol terhadap sifat tablet FDT antasida ditentukan berdasarkan koefisien korelasi (X) dalam persamaan (2). Komposisi optimum FDT antasida ditentukan dengan metode numerik menggunakan parameter waktu hancur dan kapasitas netralisasi asam.

$$Y = X_A (A) + X_B (B) + X_C + X_{AB} (AB) + X_{AC} (AC) + X_{BC} (BC) + X_{ABC} (ABC) \dots\dots (2)$$

Keterangan: Y = sifat tablet, X = koefisien korelasi, A = SSG (mg), B = Avicel PH 102, C = manitol (mg)

3. Hasil dan Pembahasan

Sifat alir granul

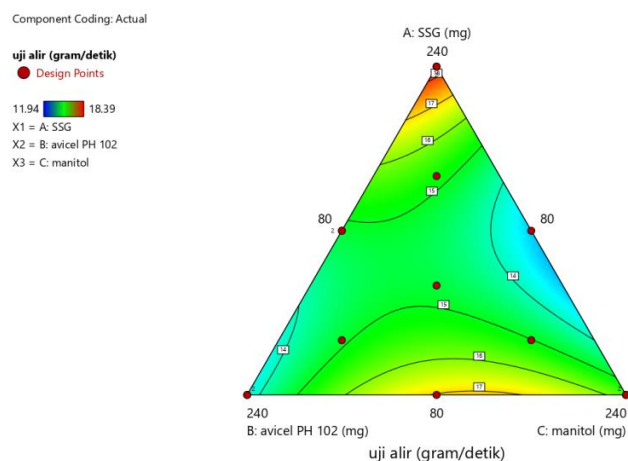
Uji kecepatan alir granul merupakan hal yang penting karena berpengaruh terhadap pengisian massa cetak ke dalam mesin cetak tablet. Data pada tabel 3 menunjukkan bahwa semua run formula memiliki sifat alir yang baik dengan kecepatan alir granul > 10 g/detik (Rani, Parfati and Putri, 2017). Hal ini menunjukkan bahwa metode granulasi basah yang digunakan dalam proses pembuatan tablet mampu menghasilkan granul dengan sifat yang baik. Analisis lebih lanjut sifat alir granul menggunakan Design Expert 12.0 didapatkan persamaan (2) dengan model *quadratic*.

Tabel 1. Formula FDT antasida sesuai desain optimasi SLD dengan program Design Expert 12.0

Bahan (mg)	Run													
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Al(OH) ₃	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200
Mg(OH) ₂	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200
SSG	106,667	186,667	80	160	80	160	80	160	240	133,333	240	80	106,667	80
Avicel PH 102	186,667	106,667	160	160	240	80	80	160	80	133,333	80	80	106,667	240
Manitol	106,667	106,667	160	80	80	160	240	80	80	133,333	80	240	186,667	80
Mg. stearat	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
Talk	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8

Tabel 3. Evaluasi mutu FDT antasida

Run	Mutu Sediaan					
	Kecepatan alir (g/detik)	Carr index (%)	Kerapuhan (%)	Waktu (menit)	Netralisasi asam (mEq)	Kekerasan (kg/cm ²)
1	15,49±0,11	12,54±0,04	0,34	2,13±0,10	9,06±0,15	5,16±0,61
2	17,52±0,14	13,55±0,18	0,18	1,50±0,06	9,57±0,17	3,86±0,94
3	16,44±0,12	12,40±0,01	0,17	9,97±0,40	7,66±0,10	4,87±0,59
4	12,83±0,78	12,24±0,05	0,24	1,75±0,65	8,47±0,33	5,36±0,35
5	14,16±0,17	14,93±0,08	0,35	10,21±0,08	8,53±0,19	5,06±0,20
6	11,89±0,06	12,74±0,41	0,18	1,31±0,05	8,63±0,25	4,96±0,51
7	16,65±0,12	10,30±0,05	0,12	1,378±0,11	9,18±0,16	4,36±0,65
8	15,59 ± 0,11	14,11±0,06	0,35	1,26±0,22	8,09±0,42	4,70±0,21
9	18,57±0,16	12,32±0,01	0,18	2,29±0,15	9,26±0,15	3,82±0,25
10	15,07±0,10	14,55±0,22	0,24	2,23±0,19	9,18±0,15	4,92±0,13
11	18,39±0,27	15,34±0,04	0,30	3,18±0,11	8,93±0,15	5,38±0,27
12	15,12±0,18	14,18±0,02	0,11	10,2±0,10	10,12±0,27	7,68±0,21
13	15,48±0,11	10,56±0,34	0,17	5,92±0,36	9,13±0,19	5,32±0,34
14	13,36±0,08	12,39±0,12	0,29	14,95±0,67	8,72±0,13	7,66±0,33



Gambar 1. Contour Plot kecepatan Alir Granul FDT antasida

Didapatkan *p-value* =0,0432. Berdasarkan hasil ANOVA dengan *lack of fit* = 1,69 dan nilai *p-value* = 0,3124 (>0,05) maka model ini signifikan untuk menggambarkan pengaruh variabel SSG, Avicel PH 102, dan manitol terhadap sifat alir granul.

$$Y = 18,43 (A) + 13,63 (B) + 15,63 (C) - 4,77 (AB) - 15,10 (AC) + 19,63 (BC) \dots (3)$$

Keterangan: A = SSG (mg), B = Avicel PH 102 (mg), C = Manitol (mg)

Berdasarkan persamaan (3) dan *contour plot* pada gambar 1 menunjukkan bahwa interaksi antara SSG-Avicel PH 102 (-4,77) dan SSG-manitol (-15,10) cenderung menurunkan sifat alir. Hal ini karena SSG mempunyai sifat yang higroskopis sehingga saat digabungkan dengan manitol dan Avicel PH 102 menyebabkan sifat alir dari kedua bahan tersebut menurun. SSG juga mempunyai sifat porositas yang tinggi sehingga saat digabungkan dengan manitol dan Avicel PH 102

menyebabkan efek daya alir dari kedua bahan tersebut menurun (Rowe, Sheskey and Quin, 2009; Budaya and Hazael, 2018). Sementara itu interaksi Avicel PH 102-manitol (+19,63) mampu meningkatkan sifat alir. Hal ini dikarenakan kedua bahan tersebut mempunyai sifat alir yang baik, mudah dikeringkan, dan menghasilkan granul yang baik sehingga meningkatkan daya alir granul (Rowe, Sheskey and Quin, 2009; Ali Nofriyaldi and Agustien, 2020).

Kompresibilitas granul

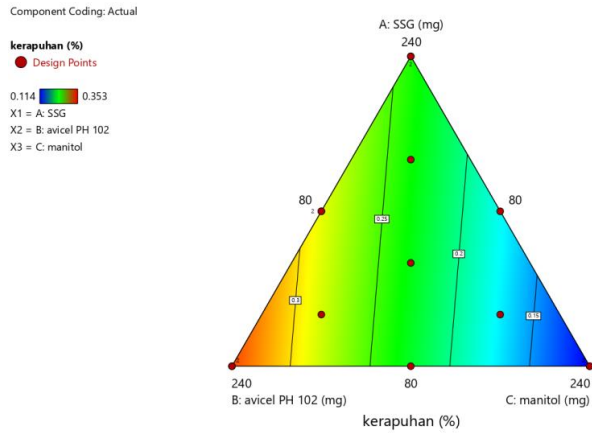
Semua run formula memiliki sifat kompresibilitas yang baik dengan carr index < 20% (tabel 1). Selain faktor metode granulasi basah, faktor eksipien Avicel PH 102 dan manitol diduga memberikan kontribusi dalam memperbaiki kompresibilitas. Analisis lebih lanjut kompresibilitas menggunakan Design Expert 12.0 diperoleh model persamaan *linear* (*p-value* = 0,3446). Namun berdasarkan hasil ANOVA menunjukkan bahwa model not significant dengan nilai *lack of fit* sebesar 0,9627. Hal ini menunjukkan bahwa model yang disarankan software tidak bisa digunakan untuk menggambarkan pengaruh SSG, Avicel PH 102, dan mannitol terhadap kompresibilitas. (Hauschild and Picker, 2004; Rowe, Sheskey and Quin, 2009; Khasanah, 2019; Yuliani, Balfas and Fajarini, 2020).

Kerapuhan tablet

Semua run formula menunjukkan kerapuhan tablet yang baik dengan kerapuhan < 1%. Sifat kompresibilitas yang baik dari massa cetak berkontribusi meningkatkan daya ikat bahan sehingga tablet memiliki kerapuhan yang rendah. Diperoleh model persamaan (4) *linear* (*p-value* = 0,0006). Berdasarkan hasil ANOVA dengan *lack of fit* sebesar 0,38 dan nilai *p-value* sebesar 0,8728 (>0,05) maka model ini signifikan untuk menggambarkan pengaruh variabel SSG, Avicel PH 102, dan Manitol terhadap kerapuhan tablet.

$$Y = 0,2405 (A) + 0,3365 (B) + 0,1124 (C) \dots \dots \dots (4)$$

Keterangan: A = SSG (mg), B = Avicel PH 102 (mg), C = Manitol (mg)



Gambar 2. Contour Plot kerapuhan

Persamaan (4) adalah model linear sebagaimana juga terlihat pada gambar 2. Hal ini menunjukkan bahwa tidak ada interaksi antar variabel yang mempengaruhi kerapuhan. Parameter kerapuhan hanya dipengaruhi oleh kontribusi masing-masing bahan. SSG selain dapat meningkatkan waktu hancur juga dapat meningkatkan kompresibilitas sediaan tanpa mempengaruhi waktu hancur sediaan karena mempunyai sejumlah agen augmentasi dan aglomerat partikulat yang berasal dari pati *co-processed* (Rowe, Sheskey and Quin, 2009; Shobana et al., 2020). Avicel PH 102 selain mempunyai sifat alir yang baik juga menunjukkan kompaktilitas yang baik sehingga menyebabkan ikatan partikel antar sediaan menjadi kuat sehingga menghasilkan tablet yang tidak rapuh. Oleh karena itu dengan semakin berkurangnya konsentrasi Avicel PH 102 maka sediaan akan semakin rapuh (Rowe, Sheskey and Quin, 2009; Irawan and Sulaiman, 2016). Manitol selain dapat memperbaiki rasa dari sediaan juga dapat memperbaiki kerapuhan dari tablet karena bersifat firming agent atau memberikan kekerasan pada tablet dimana semakin keras tablet maka kerapuhan tablet akan menurun (Rowe, Sheskey and Quin, 2009; Aprilia, Soedirman and Hapsari, 2011).

Waktu hancur tablet

Pengujian ini bertujuan untuk mengetahui seberapa lama sediaan *fast disintegrating tablet* (FDT) antasida akan hancur dalam mulut. Persamaan (5) untuk waktu hancur menunjukkan model *quadratic* dengan nilai *p-value* sebesar 0,0340 sehingga dapat diartikan model *quadratic* ini signifikan untuk menggambarkan hasil pengamatan parameter uji alir granul. Hasil ANOVA respon waktu hancur menunjukkan analisa *lack of fit* sebesar 0,4396 dan nilai *p-value* sebesar 0,7772 (>0,05).

$$Y = 2,98 (A) + 12,04 (B) + 6,15 (C) - 26,89 (AB) - 11,51 (AC) - 1,29 (BC) \dots (5)$$

Keterangan: A = SSG (mg), B = Avicel PH 102 (mg), C = Manitol (mg)

Berdasarkan persamaan (5), variabel yang paling berpengaruh terhadap waktu hancur yaitu SSG karena nilai koefisien persamaan lebih kecil dibandingkan Avicel PH 102 dan manitol. Hal ini juga terlihat pada gambar 3, area warna biru disekitar SSG menunjukkan nilai waktu hancur yang lebih rendah. Hal ini menunjukkan bahwa SSG bekerja maksimal sebagai superdisintegrasi. Mekanisme dari SSG yaitu dapat mengembang (*swelling*) dan cepat menyerap air (*wicking*) yang menyebabkan sediaan menjadi cepat hancur. Kemampuan *swelling* SSG yang baik menyebabkan sediaan cepat hancur dan pendispersian partikel dengan cepat setelah terdisintegrasi (Rowe, Sheskey and Quin, 2009; Berlian and Subarnas, 2018). Persamaan (5) juga menunjukkan bahwa kombinasi Avicel PH 102 dan SSG dapat menurunkan waktu hancur sediaan. Meskipun SSG sering membentuk lapisan gel yang menahan penetrasi air ke dalam sediaan, namun karakter Avicel PH 102 yang berpori memudahkan air berpenetrasi dalam pori-pori sediaan (Sa'adah, 2015; Putri, Parfati and

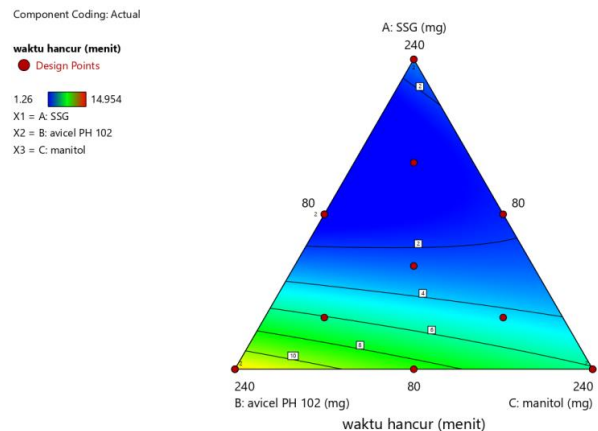
Farmasi, 2019). Kombinasi SSG-manitol serta Avicel PH 102-manitol menghasilkan koefisien negatif. Hal ini menunjukkan jika kombinasi tersebut dapat menurunkan sifat waktu hancur sediaan tablet. Hal ini dikarenakan peningkatan konsentrasi manitol dapat menyebabkan waktu hancur tablet menurun. Hal ini diduga karena kontribusi sifat hidrofilisitas dari manitol sehingga meningkatkan efek kapilaritas dan menarik air lebih cepat ke dalam sediaan, akibatnya tablet lebih cepat hancur (Rowe, Sheskey and Quin, 2009; Sa'adah, 2015; Suhery, Fernando and Giovanni, 2016).

Kekerasan tablet

Beberapa run formula menunjukkan kekerasan yang tidak memenuhi persyaratan (3-5 kg/cm²). Diduga salah satu faktor yang mempengaruhi adalah berkurangnya kadar Avicel PH 102 dalam sediaan. Avicel mempunyai sifat kempresibilitas yang baik sehingga mampu meningkatkan kekerasan suatu tablet (Rowe, Sheskey and Quin, 2009; Aprilia, Soedirman and Hapsari, 2011; Bestari, Sulaiman and Rohman, 2016; Omar, AbdAlla and Abdelgawad, 2017). Analisis lebih lanjut kekerasan menggunakan Design Expert 12.0 diperoleh model persamaan *linear* (*p-value* = 0,2342). ANOVA menunjukkan bahwa model not significant dengan nilai *lack of fit* sebesar 0,9819. Hal ini menunjukkan bahwa model yang disarankan software tidak bisa digunakan untuk menggambarkan pengaruh SSG, Avicel PH 102, dan mannitol terhadap kekerasan.

Kadar zat aktif

Berdasarkan data pada tabel 4 menunjukkan semua formula memenuhi persyaratan kadar aluminium hidroksida (Al(OH)₃) dan magnesium hidroksida (Mg(OH)₂) yaitu tidak kurang dari 90,0 % ataupun lebih dari 110,0% (Rodiani and Suprijadi, 2013; Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 2020; Putri, 2020).



Gambar 3. Contour Plot waktu hancur

Tabel 4. Evaluasi kadar tablet FDT antasida

Run	Magnesium hidroksida		Aluminium hidroksida	
	Vol Na ₂ EDTA (ml)	Kadar (%)	Vol ZnSO ₄ (ml)	Kadar (%)
1	6,55±0,22	104,16±0,80	5,26±2,13	104,45±0,20
2	7,26±0,07	101,55±0,27	5,31±1,66	104,11±0,34
3	7,33±0,21	101,30±0,77	5,28±1,14	104,27±0,03
4	7,34±0,87	101,27±0,31	5,24±0,62	104,45±0,20
5	6,96±0,17	102,65±0,63	5,35±0,23	103,93±0,86
6	6,43±0,16	104,58±0,58	6,31±0,16	99,23±0,15
7	7,26 ± 0,09	101,58±0,31	5,44±0,80	103,49±1,15
8	7,47 ± 0,27	100,79±0,99	6,22±0,89	99,69±0,47
9	7,39 ± 0,20	101,08±0,75	5,60±1,70	102,71±0,46
10	7,33 ± 0,41	101,30±1,51	5,39±2,31	103,73±0,77
11	7,22 ± 0,09	101,70±0,31	5,45±2,77	103,41±0,34
12	7,28 ± 0,07	101,48±0,27	6,16±2,92	99,95±0,22
13	7,18 ± 0,07	101,87±0,24	5,53±3,74	103,05±0,34
14	7,30 ± 0,20	101,41±0,73	5,25±4,37	104,40±0,13

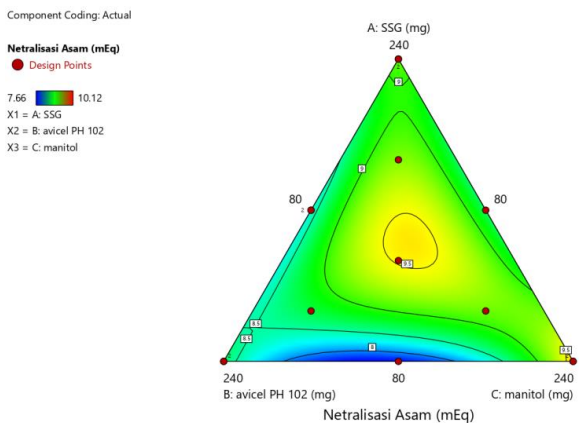
Penetapan kadar aluminium hidroksida menggunakan titrasi balik karena aluminium lambat bereaksi dengan EDTA sehingga tidak cocok digunakan jika menggunakan secara langsung karena membutuhkan waktu yang lama. Prinsip penentuan kadar aluminium hidroksida dengan titrasi balik yaitu dengan mereaksikan aluminium hidroksida dengan EDTA berlebih dengan bantuan pemanasan yang akan membentuk suatu senyawa kompleks Al-Na₂EDTA. Penggunaan larutan dapar asam asetat-ammonium asetat dimaksudkan untuk mempertahankan kestabilan pH 4,8 yang dibantu oleh ditzone sebagai indikator agar pembentukan senyawa kompleks tetap stabil. Saat sudah terjadinya titik ahr titrasi (TAT) maka akan terbentuk perubahan warna larutan yang asalnya berwarna hijau akan berubah menjadi ungu merah muda stabil. Sementara itu, penetapan kadar magnesium hidroksida dilakukan menggunakan titrasi kompleksometri langsung yaitu sampel dititrasi langsung menggunakan larutan EDTA dan ditambah *buffer* ammonia-ammonium klorida yang dimaksudkan untuk mempertahankan pH basa sehingga terbentuk kompleks Mg-Na₂EDTA.

Pada suasana asam maka senyawa kompleks yang terbentuk tidak stabil. Penambahan hitam eriokrom (EBT) dimaksudkan sebagai indicator, selain itu juga dapat berfungsi sebagai pengomplek serta membantu terjadinya titik akhir titrasi yang selanjutnya akan dititrasi menggunakan larutan EDTA. Proses titrasi diberhentikan saat sudah terjadinya titik akhir titrasi yang mana ditunjukkan dengan perubahan warna dari ungu menjadi biru stabil.

Kapasitas netralisasi asam

Pengujian ini dilakukan untuk mengetahui jumlah *milliequivalent* (mEq) asam hidroklorida (HCl) dalam menitrasi natrium hidroksida dalam aluminium hiroksida atau magnesium hiroksida dibanding dengan jumlah *milliequivalent* (mEq) asam hidroklorida (HCl) yang digunakan untuk menitrasi natrium hidroksida sampai pada ph 3,5. Prinsip netralisasi asam menggunakan metode titrasi asam basa titrasi balik dengan cara mereaksikan larutan volumetrik berlebih yang sudah diketahui konsentrasinya untuk menentukan konsentrasi analit. Kelebihan larutan selanjutnya akan dititrasi kembali oleh larutan volumetrik yang kedua. Hasil ahir dari titik akhir titrasi (TAT) yaitu ditandai dengan perubahan warna larutan yaitu menjadi bening (Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 2014; Mohammed Ali, Hama Salih and Ismael Hayder, 2019; Putra and Ariyanthini, 2021).

Analisis lebih lanjut kapasitas netralisasi asam menggunakan Design Expert 12.0 diperoleh model persamaan *special cubic* (*p-value* = 0,0296 sehingga dapat diartikan model *special cubic* ini signifikan untuk menggambarkan pengaruh variabel SSG, Avicel PH 102, dan manitol terhadap parameter kapasitas netralisasi asam. Pada hasil ANOVA respon uji netralisasi asam menunjukkan analisa *lack of fit* sebesar 0,8587 dan nilai *p-value* sebesar 0,5311 (>0,05).



Gambar 4. Contour Plot kapasitas netralisasi asam

Tabel 5. Formula optimum FDT antasida

Bahan	Jumlah/tablet (mg)
Aluminium hidroksida	200
Magnesium hidroksida	200
SSG	195,629
Avicel PH 102	124,371
Manitol	80
Talk	8
Magnesium stearat	8

Tabel 6. Verifikasi mutu formula optimum: prediksi vs percobaan

Respon	Prediksi	Percobaan	Signifikansi	Kesimpulan
Waktu alir	16,164	24,92±0,905	0,16	Tidak signifikan
Kerapuhan	0,267	0,148±0,043	0,131	Tidak signifikan
Waktu hancur	0,105	1,68±0,104	0,28	Tidak signifikan
Netralisasi asam	8,571	8,985±0,049	0,002	Signifikan

Hasil persamaan SLD kapasitas netralisasi asam yaitu:

$$Y = 9,14 (A) + 8,66 (B) + 9,63 (C) - 2,16 (AB) - 2,86 (AC) - 5,82 (BC) + 42,65 (ABC) \dots\dots\dots (6)$$

Keterangan: A = SSG (mg), B = Avicel PH 102 (mg), C = Manitol (mg)

Berdasarkan persamaan (6) menunjukkan bahwa kombinasi antar dua bahan cenderung menurunkan kapasitas netralisasi asam. Hal ini diduga karena ketiga bahan tersebut (SSG, Avicel PH 102, dan mannitol) cenderung bersifat asam dengan rentang pH 5,5-7,5 yang cenderung asam, sehingga saat konsentrasinya bertambah maka akan menyebabkan kemampuan obat menurun dalam menetralkan asam (Rowe, Sheskey and Quin, 2009; Khasanah, 2019; Putra and Ariyanthini, 2021). Namun kombinasi ketiga bahan terlihat mampu meningkatkan kapasitas netralisasi asam sediaan FDT. Hal ini sebagaimana terlihat pada gambar 4, area tengah berwarna kuning, menunjukkan kapasitas netralisasi yang lebih tinggi dibandingkan area tepi.

Penentuan formula optimum

Penentuan formula optimum sediaan FDT antasida mrnggunakan parameter sifat alir, waktu hancur, kerapuhan, dan kapasitas netralisasi asam. Berdasarkan metode numerik, didapatkan nilai desirability formula optimum sebesar 0,587 dengan komposisi sebagaimana tabel 5. Semua parameter mutu formula optimum FDT antasida (tabel 6) memenuhi syarat mutu sediaan yang baik. Verifikasi mutu formula optimum FDT antasida prediksi vs percobaan dilakukan dengan analisis statistik menggunakan Uji *One Sample T-test* dengan taraf kepercayaan 95%. Uji ini dilakukan untuk melihat signifikansi antara setiap hasil percobaan yang sudah dilakukan dengan hasil prediksi. Data pada tabel 7 menunjukkan jika respon kerapuhan, waktu alir dan waktu hancur tidak berbeda signifikan antara hasil prediksi dengan hasil percobaan. Hal ini bisa dilihat dengan nilai signifikansi yang lebih dari 0,05. Sementara itu, untuk kapasitas netralisasi asam menunjukkan hasil yang signifikan antara hasil prediksi dengan hasil percobaan. Hal ini bisa dilihat dengan melihat nilai signifikansi yang kurang dari 0,05. Secara umum hasil prediksi mutu formula optimum sesuai dengan hasil percobaan, kecuali parameter kapasitas netralisasi asam. Nilai percobaan menunjukkan kapasitas netralisasi asam yang lebih tinggi dibandingkan prediksi

4. Kesimpulan

Hasil penelitian menunjukkan bahwa kombinasi *superdisintegrant* SSG, *filler-binder* Avicel PH 102 dan pemanis manitol tidak berpengaruh terhadap kerapuhan sediaan namun mampu menurunkan waktu hancur serta menaikkan kapasitas netralisasi asam FDT antasida. Kombinasi Avicel PH 102 dan manitol mampu meningkatkan sifat alir granul FDT antasida. Berdasarkan metode numerik diperoleh formula optimum FDT antasida dengan komposisi Al(OH)₃ 200 mg, Mg(OH)₂ 200 mg, SSG 195,629 mg, manitol 80,00 mg, Avicel PH 102 124,371 mg, talk 8 mg dan magnesium stearat 80 mg.

5. Daftar Pustaka

- Ali Nofriyaldi, Agustien GS. 2020. Pengaruh variasi konsentrasia croscarmellose sodium terhadap sifat fisik fast disintegrating tablet ekstrak etanol biji kapulaga (*Amomum compactum* Soland. Ex Maton) sebagai superdisintegran, *Healthy Tadulako Journal (Jurnal Kesehatan Tadulako)*, 6(3), 72–78.
- Ananthi DG, Sulaiman TNS, Lewi I. 2016. Optimasi Starch 1500® dan Crospovidone pada formulasi orally disintegrating tablet (ODT) antasida, *Jurnal Media Farmasi Indonesia*, 11(1), 10.
- Apriliya TD, Soedirman I, Hapsari I. 2011. Pengaruh manitol sebagai bahan pengisi yang divariasikan terhadap sifat fisik tablet antasida, *Pharmacy*, 8(1), 64–72.
- Basu, B. Bagadiya A, Makwana S, Vipul V, Batt D, Dharamsi A. 2011. Formulation and evaluation of fast dissolving tablets of cinnarizine using superdisintegrant blends and subliming material, *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology and Research*, 2(4), 266–273.
- Berlian AV, Subarnas A. 2018. Review mekanisme, karakterisasi dan aplikasi sodium starch glycolate (SSG) dalam bidang farmasetik, *Jurnal Farmaka*, 16(2), pp. 556–563.
- Bestari AN, Sulaiman TNS, Rohman A. 2016. Formulasi orally disintegration tablet (ODT) Meloksikam dengan variasi komposisi ac-di-sol dan kollidon cl® sebagai bahan penghancur, *Majalah Farmaseutik*, 12(2), 453–465.
- Bhowmik D, Chiranjib B, Yadav J, Chandira RM, Sampath Kumar KP. 2010. Emerging trends of disintegrants used in formulation of solid dosage form, *Der Pharmacia Lettre* 2(1), 495–504
- Budaya UD, Hazael A. 2018. Pengaruh variasi konsentrasi Avicel PH 102 dan manitol terhadap sifat fisik tablet hisap ekstrak akar ekinase (*Echinacea purpurea* (Herb.)) secara kempa langsung, *Indonesia Natural Research Pharmaceutical Journal*, 3(2), 124–137.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2014. *Farmakope Indonesia edisi V jilid II*, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2020. *Farmakope Indonesia edisi VI*, Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Hadisoewignyo L, Teny GF, Handayani ET, Yunita B. 2011. Pengaruh bahan pengisi pada tablet ibuprofen dengan metode cetak langsung, *Majalah Farmasi Indonesia*, 4(22), 279–285.
- Hamid R, Noorrizka VAG, Wijaya IN, Yuda A. 2014. Profil penggunaan obat antasida yang diperoleh secara swamedikasi (Studi pada pasien Apotek “X” Surabaya), *Jurnal Farmasi Komunitas*, 1(2), 49–52.
- Hauschild K, Picker KM. 2004. Evaluation of a new coprocessed compound based on lactose and maize starch for tablet formulation, *AAPS PharmSci Journal*, 6(2).
- Himawanti NP. 2018. Formulasi Fast Disintegrating Tablet Antasida dengan Sodium Starch Glycolate sebagai Superdisintegrant. Thesis. Purwokerto, Universitas Muhammadiyah Purwokerto.
- Irawan W, Sulaiman TNS. 2016. Optimasi formula fast disintegrating tablet natrium diklofenak terinklusi β -siklodekstrin dengan superdisintegrant crospovidone dan filler binder mikrokristalin selulosa PH 102, *Majalah Farmaseutik*, 12(2), 443–452.
- Khasanah FN. 2019. Optimasi Fast Disintegrating Tablet (FDT) Antasida Dengan Superdisintegran Sodium Starch Glycolate (SSG) Kombinasi Bahan Penghancur Avicel PH 101, Skripsi, Purwokerto, Muhammadiyah Purwokerto University.
- Ali ML, Hama Salih MA, Ismael Hayder O. 2019. Determination of acetyl salicylic acid in aspirin tablets, *Kurdistan Journal of Applied Research*, 4(2), 151–157.
- Omar S, AbdAlla F, Abdelgawad N. 2017. Effect of mannitol on physical characters of lyophilized fast-disintegrating tablets, *Journal of Advanced Pharmacy Research*, 1(4), 228–233.
- Putra AAP, Ariyanthini KS. 2021. Penetapan kapasitas penetralan asam tablet antasida (aluminium hidroksida dan magnesium hidroksida) dengan titrasi balik, *Jurnal Dunia Farmasi*, 6(1), 7–11.
- Putra GDE, Lestari A, Firlyani RD, Fauzan MF, Annafisa T, Bawazier NA, Amine RN, Wardani IW, Munasir P, Azura D, Permatasari A, Sari FP. 2017. Pengetahuan mahasiswa di Surabaya terhadap penggunaan antasida, *Jurnal Farmasi Komunitas*, 4(2), 50–55.
- Putri DAA. 2020. Penentuan Kesesuaian Kadar Zat Aktif pada Sampel Obat Metformin dan Dexanta Produksi PT Beta Pharmacon. Skripsi. Yogyakarta. Universitas Islam Indonesia.
- Putri JW, Parfati N, Farmasi KCR. 2019. Pengaruh konsentrasi sodium starch glycolate sebagai superdisintegran (0% dan 20%) terhadap karakteristik fisik orally disintegrating tablet atenolol, *Calytra: Jurnal Ilmiah Mahasiswa Universitas Surabaya*, 7(2).
- Rani KC, Parfati N, Putri JW. 2017. Formulasi sediaan orally disintegrating tablet atenolol dengan sodium starch glycolate sebagai superdisintegran, *Jurnal Farmasi Sains Dan Komunitas*, 14(1), 55–64.
- Rodiani T, Suprijadi. 2013. *Analisis Titrimetri dan Gravimetri*, Direktorat Pembinaan Sekolah Menengah Kejuruan Kementerian Pendidikan dan Kebudayaan Republik Indonesia. Cianjur.
- Rowe RC, Sheskey PJ, Owen SC. 2006. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, Fifth Edition, London, Pharmaceutical Press.
- Rowe RC, Sheskey PJ, Quin ME. 2009. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, Sixth Edition, London, Pharmaceutical Press.
- Sa'adah H. 2015. Optimasi formula orally disintegrating tablet (ODT) dengan Metode Kempa Langsung menggunakan Analisis Simplex Lattice Design, *Media Sains*, 8(2), 2355–9136.
- Sharma D. 2013. Formulation development and evaluation of fast disintegrating tablets of salbutamol sulphate for respiratory disorders, *ISRN Pharmaceutics*, 2013, 1–8.
- Shobana K, Subramanian L, Rajesh M, Sivaranjani K. 2020. A review on superdisintegrants, *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 65(2), 149–154.
- Suhery WN, Fernando A, Giovanni B. 2016. Comparison method wet granulation and direct compression of physical properties and disintegration time of orally disintegrating tablets piroxicam, *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, 2(2), 138–144.
- Vemula SK, Veerareddy PR. 2011. Fast disintegrating tablets of flurbiprofen: Formulation and characterization, *Latin American Journal of Pharmacy*, 30(6), 1135–1141.
- Wijaya A. 2020. Optimasi Formula Fast Disintegrating Tablet Ekstrak Lidah Buaya (*Aloe vera* L.) dengan Kombinasi Sodium Starch Glycolate dan Avicel PH 102, Thesis, Purwokerto, Universitas Muhammadiyah Purwokerto.
- Yulisani J, Balfas RF, Fajarini, H. 2020. Uji kompresibilitas granul pati bengkoang dengan metode granulasi basah, *Jurnal Ilmiah JOPHUS: Journal of Pharmacy UMUS*, 1(02), 13–17.