

Optimasi Formula *Fast Disintegrating Tablet* Domperidone Kombinasi *Filler Binder* Starch I500, Manitol dan Avicel PH 102 dengan *Simple Lattice Design*

Optimization of Formulation *Fast Disintegrating Tablet* Domperidone Combination *Filler Binder* Starch I500, Manitol and Avicel PH 102 with *Simplex Lattice Design*

Novi, Agus Siswanto*, Wiranti Sri Rahayu

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

ABSTRAK

Kata Kunci:

Avicel PH 102,
domperidone, fast
disintegrating tablet,
manitol, starch I500.

Domperidone adalah agonis anti-dopamin yang digunakan untuk mengontrol muntah. Salah satu pengembangan formulasi domperidone kerja cepat adalah dengan formulasi dalam bentuk *fast disintegrating tablet*. Penelitian ini bertujuan mendapatkan komposisi optimum Starch I500, manitol dan Avicel PH 102 pada sediaan FDT (*fast disintegrating tablet*) domperidone. Metode *simplex lattice design* dengan software *Design expert* diterapkan dengan 3 variabel sehingga diperoleh 14 run formula. Tablet dibuat dengan metode cetak langsung. Tablet diuji mutu meliputi: sifat alir massa cetak, sifat fisik tablet, waktu pembasahan, dan uji disolusi. Hasil penelitian menunjukkan bahwa Avicel PH 102 merupakan faktor yang dominan meningkatkan sifat alir, mempercepat waktu pembasahan, meningkatkan waktu hancur, dan meningkatkan disolusi FDT Domperidone. Manitol merupakan faktor yang meningkatkan kekerasan dan kerapuhan tablet. Optimasi dengan metode numerik menghasilkan komposisi formula optimum FDT domperidone dengan Starch I500 11,0316 mg, manitol 42,541 mg, dan Avicel PH 102 117,427 mg dengan nilai *desirability* 0,773.

ABSTRACT

Keywords:

Avicel PH 102,
domperidone, fast
disintegrating tablet,
mannitol, starch I500

Domperidone is an anti-dopamine agonist used to control vomiting. One development of a fast-acting domperidone formulation is a formulation in the form of fast disintegrating tablets (FDT). This research aims to obtain the optimum composition of Starch I500, mannitol and Avicel PH 102 in fast disintegrating domperidone tablets. The simplex lattice design method with *Design expert* software was applied with 3 variables to obtain 14 run formulas. Tablets are made by direct compression method. Tablet quality tests include: flow properties, tablet physical properties, wetting time, and dissolution test. The research results showed that Avicel PH 102 was the dominant factor in increasing flow properties, accelerating wetting time, increasing disintegration time, and increasing the dissolution of FDT Domperidone. Mannitol is a factor that increases the hardness and brittleness of tablets. Optimization using numerical methods resulted in the optimum formula composition of FDT domperidone with Starch I500 11.0316 mg, mannitol 42.541 mg, and Avicel PH 102 117.427 mg with a *desirability* value of 0.773.

1. Pendahuluan

Domperidone adalah agonis anti-dopamin dan biasanya digunakan untuk mengontrol muntah atau sebagai agen prokinetik (Shaveta et al., 2016). Domperidone memiliki waktu paruh yang lama dan membutuhkan pelepasan obat yang cepat jika terjadi muntah. Salah satu pengembangan formulasi domperidone kerja cepat adalah dengan memproduksi tablet cepat hancur *fast disintegrating tablet*. Tablet cepat hancur, karena sediaan FDT dirancang untuk hancur di mulut dalam waktu kurang 60 detik saat berinteraksi dengan air liur (Allen et al., 2014).

Mutu sediaan FDT dipengaruhi oleh excipien yang digunakan diantaranya adalah filler-binder, disintegrant, dan bahan pemanis. *Filler-binders* harus mempunyai fluiditas dan kompatibilitas bagus. Pemilihan Starch I500 karena memiliki sifat alir dan kompresibilitas yang baik, tetapi jika tekanan terlalu tinggi, deformasi plastik Starch I500 berubah menjadi deformasi elastis sehingga menyebabkan kapping. Manitol sering digunakan sebagai bahan pengisi, sifatnya non higroskopis

sehingga mampu melindungi bahan aktif yang sensitif terhadap kelembapan. Manitol memiliki rasa manis dan dingin di mulut karena memiliki suhu larut yang negatif. Kekurangan manitol yaitu sifat alirnya yang buruk (Widayanti et al., 2013). *Filler binder* lain yang digunakan adalah Avicel PH 102. Avicel dapat digunakan sebagai bahan penghancur, pengisi, dan pengikat pada sediaan tablet (Sheskey et al., 2013). Selain itu Avicel juga cocok sebagai filler-binder dalam formulasi tablet yang dibuat dengan kempa langsung. Penggunaan Avicel PH 102 sebagai pengikat dapat mempengaruhi sifat fisik tablet. Peningkatan konsentrasi Avicel PH 102 dapat menurunkan kerapuhan, meningkatkan kekerasan dan lamanya waktu hancur (Nofriyaldi et al., 2020).

Untuk mendapatkan perbandingan Starch I500, mannitol, dan Avicel PH 102 yang tepat maka digunakan pendekatan optimasi *simplex lattice design* (SLD). Dengan pendekatan optimasi SLD ini dapat diperkirakan komposisi optimum Starch I500, mannitol, dan Avicel PH 102 secara efisien, menghindari *trial and error* percobaan. Selain itu dapat dianalisis juga pengaruh interaksi Starch I500, mannitol, dan

Avicel PH 102 terhadap kualitas FDT domperidone (Martyasari et al., 2019).

2. Metode Penelitian

Alat dan bahan

Bahan yang digunakan adalah domperidone (PT Indofarma), Starch 1500 (farmasetis), manitol (farmasetis), Avicel PH 102 (farmasetis), crospovidone (farmasetis), magnesium stearat (farmasetis), talk (farmasetis), aspartam (farmasetis), akuades, NaOH (pro analisis), KH_2PO_4 (pro analisis) dan metanol.

Alat yang digunakan dalam penelitian ini antara lain mesin pencetak tablet, alat uji kompresibilitas (*tapped density tester*), alat uji kekerasan (*Monsanto hardness tester*), alat uji kerapuhan (*friability tester*), alat-alat gelas (Pyrex), alat uji disolusi (*dissolution tester*)

Metode

1. Pembuatan FDT domperidone.

Sediaan FDT domperidone dibuat dengan metode cetak langsung. Bahan berikut: domperidone, Starch 1500, manitol, Avicel PH 102, crospovidone, talk, magnesium stearat, dan aspartam diaduk sampai homogen. Tablet dicetak dengan bobot 200 mg (Shaveta et al., 2016).

2. Uji kecepatan alir

Serbuk ditimbang, dimasukkan dalam corong, kemudian dengan ujung tangkainya tertutup. Waktu dicatat dengan stopwatch hingga serbuk mengalir semua. Syarat serbuk tablet harus menghasilkan waktu alir ≥ 10 gram/detik (Bestari et al., 2016).

3. Uji kompresibilitas

Massa tablet ditimbang, ditempatkan dalam gelas ukur 100 mL. Gelas ukur diketuk hingga volume konstan.

4. Uji sifat fisik tablet

Uji sifat fisik tablet yang dilakukan meliputi uji keseragaman bobot, uji kekerasan tablet, uji kerapuhan, uji pembasahan, uji waktu hancur dan uji disolusi.

5. Keseragaman bobot

Pengujian ini menggunakan 10 tablet, satu per satu tablet ditimbang, dihitung nilai penerimaan (NP) sebagai parameter evaluasi.

6. Kekerasan tablet

Pengujian kekerasan menggunakan lima tablet. Tablet ditempatkan di tengah dan tegak lurus pada hardness tester, pertama atur skala ke nol, lalu putar perlahan alat hingga tablet pecah. Persyaratan kekerasan tablet 3-5 kg/cm² (Mahrous et al., 2016).

7. Kerapuhan tablet

Sebanyak 20 dibebaskan, ditimbang, kemudian dimasukkan ke dalam alat uji kerapuhan (*friabilator*). Alat diputar selama 4 menit pada kecepatan 25 rpm. Seluruh tablet dikeluarkan, dibebaskan, dan ditimbang kembali. Persyaratan nilai kerapuhan tidak boleh melebihi 1% (Jayanti, 2018).

8. Waktu pembasahan

Kertas saring ditempatkan pada cawan petri yang telah diisi akuades dengan pewarna. Tablet diletakkan secara perlahan di permukaan kertas saring. Waktu yang dibutuhkan air untuk mencapai bagian atas tablet dicatat sebagai waktu pembasahan.

9. Waktu hancur

Tablet ditempatkan dengan hati-hati ditengah cawan petri yang telah terisi air 10 ml dan diamati waktu hancurnya. Menurut sumber lain waktu hancur tablet cepat hancur setidaknya kurang dari 1 menit (Allen et al., 2014).

10. Uji disolusi

Pengujian disolusi menggunakan alat disolusi tipe 2 (metode dayung) pada kecepatan pengadukan 50 rpm, media disolusi dapar fosfat pH 6,8 sebanyak 900 ml dan suhu $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Cairan sampel diambil pada menit ke-30. Setidaknya 75% (Q) dari jumlah yang tertera pada label harus terdisolusi pada waktu 30 menit.

11. Optimasi formula

Rancangan formula FDT domperidone menggunakan optimasi SLD dengan program Design Expert 13 (Allen et al., 2014). Dalam hal ini digunakan 3 variabel yaitu Starch 1500, manitol, dan Avicel PH 102 dengan level rendah (0 bagian) 8,55 mg dan level tinggi (1 bagian) 153,9 mg sehingga diperoleh 14 formula (**Tabel 1**). Penentuan formula optimum menggunakan metode numerik dengan parameter mutu sediaan tablet: kecepatan alir (gram/detik), kompresibilitas (%), waktu hancur (detik), dan disolusi pada menit ke-30 (%). ANOVA (Analysis of variance) pada setiap respon dilakukan untuk menentukan signifikansi model persamaan (M. Babaki et al., 2018).

3. Hasil dan Pembahasan

Sifat fisik campuran serbuk

Hasil pemeriksaan sifat fisik campuran serbuk dapat dilihat pada **Tabel 2**. Berdasarkan **Tabel 2** kecepatan alir yang dihasilkan berkisar antara 11,09 - 15,78 gram/detik, memenuhi persyaratan kecepatan alir sesuai referensi yang diacu, yaitu semua tablet berada pada kisaran ≥ 10 gram/detik menunjukkan hasil kecepatan alir yang sangat baik.

Persamaan SLD untuk parameter kecepatan alir memiliki model *special cubic* dengan *p-value* $< 0,0001$. Hasil ANOVA untuk respon kecepatan alir menunjukkan nilai *lack of fit* = 18,19 dan *p-value* (*Prob>F*) = 0,1776 ($> 0,05$). Hal ini menunjukkan bahwa model persamaan dapat tersebut dapat menggambarkan pengaruh variabel bebas terhadap sifat alir bahan. Persamaan 1 untuk kecepatan alir menurut pendekatan SLD yaitu:

$$Y = 13,91(A) + 11,05(B) + 15,75(C) + 3,03(A)(B) - 3,66(A)(C) + 4,83(B)(C) + 2,40(A)(B)(C) \dots (1)$$

Keterangan: Y = kecepatan alir serbuk (g/detik), A = jumlah Starch 1500 (mg), B = jumlah manitol (mg), C = jumlah Avicel PH 102 (mg)

Berdasarkan nilai koefisien regresi pada persamaan (1) maka Avicel PH 102 berpengaruh meningkatkan kecepatan alir, dengan nilai sebesar (+15,76), karena Avicel PH 102 merupakan ekscipien dengan ukuran partikel yang besar sehingga menunjukkan sifat alir serta kompatibilitas yang baik (Saputro, 2016). Selain itu, Avicel PH 102 memiliki sifat alir yang bagus dibandingkan dengan Starch 1500 dan manitol.

Berdasarkan persamaan matematis untuk respon kecepatan alir maka diperoleh diagram *countor plot* seperti pada **Gambar 1**. Hasil kecepatan alir dapat dilihat pada *Contour plot* yang ditunjukkan dengan perubahan warna. Area yang berwarna biru merupakan kecepatan alir terendah sedangkan kecepatan alir yang tinggi berada pada area yang berwarna merah (faktor Avicel PH 102).

Tabel 1. Formula FDT domperidone

Bahan	Bobot (mg) pada run ke													
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Domperidone	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Starch 1500	8,55	153,9	105,45	105,45	32,775	8,55	8,55	8,55	153,9	57	57	105,45	32,775	57
Manitol	105,45	8,55	32,775	57	32,775	8,55	57	153,9	8,55	105,45	57	8,55	105,45	8,55
Avicel PH 102	57	8,55	32,775	8,55	105,45	153,9	105,45	8,55	8,55	8,55	57	57	32,775	105,45
Crospovidone	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
Magnesium stearate	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Talk	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Aspartam	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
Total	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200

Hasil Uji Kompresibilitas

Berdasarkan **Tabel 2** uji kompresibilitas menunjukkan hasil yang beragam dari empat belas formula yaitu berkisar antara 11,999–14,99%. Semua run formula memenuhi persyaratan kompresibilitas sesuai referensi yaitu $\leq 20\%$.

Persamaan (2) untuk parameter kompresibilitas memiliki model *special cubic* dengan p-value $< 0,0012$. Hasil ANOVA parameter kompresibilitas menunjukkan nilai *lack of fit* = 0,10 dan p-value (Prob>F) = 0,9806 ($> 0,05$). Hal ini menunjukkan bahwa persamaan dapat menggambarkan pengaruh variabel bebas terhadap kompresibilitas bahan.

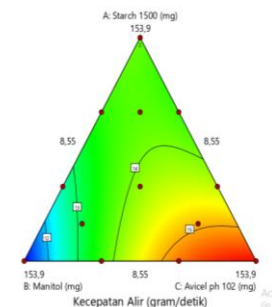
Berdasarkan nilai koefisien regresi pada persamaan (2) maka Avicel PH 102 berpengaruh meningkatkan kompresibilitas, dengan nilai (+14,98), karena Avicel PH 102 mempunyai ukuran partikel yang besar sehingga dapat meningkatkan kompresibilitas massa cetak (Saputro, 2016). Starch 1500 kompresibilitasnya kurang baik karena ukuran partikel yang relatif kecil. Makin kecil ukuran partikel, makin tinggi kohesifnya dan ini akan menyebabkan kompresibilitas akan menurun. Penggunaan manitol dapat menurunkan indeks kompresibilitas, karena manitol yang memiliki ukuran lebih kecil sehingga meningkatkan rongga kosong serbuk. Berdasarkan persamaan SLD kompresibilitas, diperoleh diagram *countor plot* seperti pada **Gambar 2**. Area warna merah (faktor Avicel PH 102) menghasilkan peningkatan kompresibilitas sedangkan area warna biru menghasilkan penurunan kompresibilitas.

Keseragaman bobot

Berdasarkan **Tabel 3** hasil uji keseragaman bobot, diketahui nilai penerimaan dari 14 formula berkisar antara 0,94-1,17 % yang berarti memiliki keseragaman bobot yang baik sesuai dengan persyaratan Farmakope Indonesia Edisi VI yaitu NP $< 15\%$ (Depkes RI, 2020). Keseragaman bobot dimaksudkan untuk mengevaluasi keseragaman dosis zat aktif dalam setiap sediaan. Faktor-faktor yang berkontribusi dalam pemenuhan keseragaman bobot diantaranya sifat alir campuran serbuk, distribusi ukuran partikel dan variasi punch. Sifat alir campuran serbuk dapat mempengaruhi pengisian serbuk. Semakin mudah mengalir suatu bahan maka tidak akan mengalami kesulitan pada saat pengisian ruang cetak tablet sehingga semakin baik keseragaman bobot tabletnya. Semakin tinggi jumlah Avicel PH 102 semakin baik sifat alir maka semakin seragam bobot tablet yang dihasilkan (Puspita et al., 2017).

Tabel 2. Uji sifat fisik campuran serbuk

Run	Kecepatan alir (g/detik)	Kompresibilitas (%)
1	13,90 ± 1,21	12,98 ± 0,24
2	13,88 ± 1,17	12,00 ± 0,19
3	13,94 ± 1,21	13,00 ± 0,12
4	13,84 ± 1,16	11,99 ± 0,07
5	15,26 ± 1,34	14,00 ± 0,06
6	15,78 ± 1,40	14,99 ± 0,50
7	15,00 ± 1,30	14,00 ± 0,45
8	11,09 ± 0,10	11,99 ± 0,07
9	13,79 ± 1,09	12,99 ± 0,24
10	12,51 ± 0,15	11,99 ± 0,05
11	13,96 ± 1,01	12,99 ± 0,22
12	13,79 ± 1,08	13,00 ± 0,18
13	12,98 ± 0,19	13,00 ± 0,16
14	14,10 ± 1,20	13,99 ± 0,29



Gambar 1. Contour plot kecepatan alir

Persamaan 2 kompresibilitas menurut pendekatan SLD yaitu:

$$Y = 12,50(A) + 12,09(B) + 14,98(C) - 0,9730(A)(B) - 1,08(A)(C) - 0,0763(B)(C) + 8,16(A)(B)(C) \dots\dots (2)$$

Keterangan: Y = kompresibilitas (%), A = jumlah Starch 1500 (mg), B = jumlah manitol (mg), C = jumlah Avicel PH 102 (mg).

Uji kekerasan

Berdasarkan **Tabel 3** hasil uji kekerasan dari empat belas formula menunjukkan nilai 3,18–4,9 kg/cm² yang memenuhi syarat uji kekerasan sediaan FDT yaitu 3-5kg/cm² (Panigrahi & Behera, 2010). Persamaan SLD untuk parameter kekerasan memiliki model *special cubic* dengan *p-value* <0,0012. Hasil ANOVA untuk parameter kekerasan menunjukkan nilai *lack of fit* = 6,01 dan *p-value* (Prob>F) = 0,3025 (> 0,05). Hal ini menunjukkan bahwa model persamaan tersebut dapat menggambarkan pengaruh variabel bebas terhadap kekerasan FDT Domperidone. Persamaan 3 untuk kekerasan sesuai pendekatan SLD yaitu:

$$Y = 3,89(A) + 4,89(B) + 3,13(C) - 0,4830(A)(B) + 2,01(A)(C) - 1,46(B)(C) + 19,55(A)(B)(C) \dots\dots (3)$$

Keterangan: Y = kekerasan tablet (kg/cm²), A = jumlah Starch 1500 (mg), B = jumlah manitol (mg), C = jumlah Avicel PH 102 (mg).

Berdasarkan nilai koefisien regresi pada persamaan (3) maka manitol berpengaruh meningkatkan kekerasan dengan nilai koefisien sebesar (+4,89), karena manitol memiliki sifat kompresibilitas yang baik sehingga semakin tinggi komposisi dari manitol semakin tinggi nilai dari kekerasan suatu tablet. Starch 1500 berpotensi menurunkan kekerasan (Malika, 2014), sehingga semakin tinggi kadar Starch 1500 maka semakin rendah daya ikat sehingga nilai kekerasan menurun. Interaksi Starch 1500 dengan Avicel PH 102 memberikan pengaruh positif (+2,01) terhadap kekerasan tablet. Demikian juga interaksi ketiga bahan meningkatkan kekerasan sediaan (+19,55). Hal ini diduga karena kontribusi sifat filler-binder dari kedua bahan tersebut mampu meningkatkan daya ikat dan kekerasan tablet. Hal ini sebagaimana terlihat dalam **Gambar 3**, area kombinasi ketiga berwarna orange ditengah menunjukkan peningkatan kekerasan tablet.

Uji kerapuhan

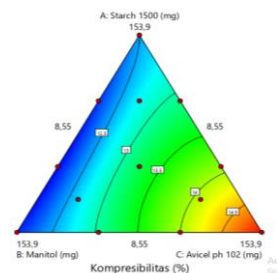
Berdasarkan **Tabel 3** hasil uji kerapuhan dari empat belas formula FDT domperidone berkisar antara 0,0523-0,6894%. Uji kerapuhan empat belas formula mendapatkan sesuai persyaratan karena bobot yang hilang setelah dilakukan uji tidak lebih dari 1% (Sulaiman, 2007). Persamaan SLD untuk kerapuhan memiliki model *special cubic*, dengan *p-value* <0,0001. Hasil ANOVA untuk parameter kerapuhan

menunjukkan nilai *lack of fit* = 51,23 dan *p-value* (Prob>F) = 0,1065 (> 0,05). Hal ini menunjukkan bahwa persamaan tersebut dapat menggambarkan pengaruh Starch 1500, manitol, dan Avicel PH 102 terhadap parameter kerapuhan tablet. Persamaan 4 untuk kerapuhan menurut pendekatan *simplex lattice design* yaitu:

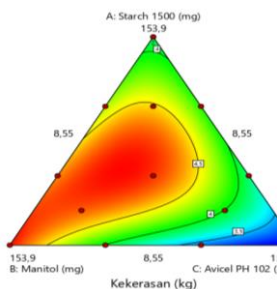
$$Y = 0,41(A) + 0,66(B) + 0,05(C) + 0,16(A)(B) + 0,24(A)(C) + 1,04(B)(C) + 0,25(A)(B)(C) \dots\dots (4)$$

Keterangan: Y = kerapuhan tablet (%), A = jumlah Starch 1500 (mg), B = jumlah manitol (mg), C = jumlah Avicel PH 102 (mg)

Berdasarkan nilai koefisien regresi pada persamaan (4) maka manitol berpengaruh meningkatkan kerapuhan dengan nilai (+0,66). Faktor Starch 1500 dan Avicel PH 102 cenderung menurunkan kerapuhan karena kedua bahan ini berfungsi sebagai filler -binder sehingga mampu meningkatkan daya ikat sediaan akibatnya kerapuhan lebih rendah (Violalita et al., 2015) (Malika, 2014). Hal ini sebagaimana terlihat pada **Gambar 4**, area kombinasi Starch 1500 dan Avicel PH 102 berwarna hijau-biru, menunjukkan nilai kerapuhan yang lebih rendah.



Gambar 2. Contour plot kompresibilitas



Gambar 3. Contour plot kekerasan

Tabel 3. Hasil uji sifat fisik tablet

Run	Bobot tablet (mg) (NP, %)	Kekerasan (kg)	Kerapuhan (%)	Waktu pembasahan (detik)	Waktu hancur (detik)	Q ₃₀ (%)
1	199,8 (1,07)	4,02 ± 0,67	0,68 ± 0,04	82,833 ± 9,72	86,66 ± 9,47	93,79 ± 0,99
2	200,8 (1,10)	3,88 ± 0,32	0,42 ± 0,02	152,83 ± 6,17	156,33 ± 5,88	89,49 ± 1,44
3	200,5 (1,03)	4,66 ± 0,32	0,43 ± 0,01	109,83 ± 5,98	114,83 ± 8,28	90,95 ± 0,86
4	200,4 (1,01)	4,4 ± 0,48	0,52 ± 0,01	128,83 ± 7,46	130,33 ± 3,50	86,86 ± 1,02
5	200,8 (1,08)	3,96 ± 0,49	0,40 ± 0,01	62,33 ± 7,55	68,17 ± 11,17	96,02 ± 0,84
6	200,6 (1,12)	3,18 ± 0,21	0,05 ± 0,01	45,67 ± 4,03	41,17 ± 6,79	96,97 ± 0,86
7	201,2 (1,13)	3,36 ± 0,63	0,49 ± 0,09	60,33 ± 8,71	65,67 ± 8,09	95,82 ± 0,61
8	200,7 (1,11)	4,54 ± 0,47	0,67 ± 0,02	99,67 ± 7,28	105,33 ± 3,01	87,86 ± 0,66
9	201,0 (1,09)	3,82 ± 0,27	0,41 ± 0,01	150,83 ± 11,12	154,17 ± 7,98	89,94 ± 0,74
10	200,6 (1,06)	4,54 ± 0,38	0,66 ± 0,02	140,67 ± 3,50	142,5 ± 4,96	85,78 ± 0,56
11	201,6 (1,15)	4,72 ± 0,22	0,57 ± 0,02	97,67 ± 5,03	97,67 ± 5,42	94,63 ± 0,95
12	201,1 (1,07)	4,12 ± 0,93	0,40 ± 0,03	103,67 ± 6,34	110,67 ± 6,56	92,91 ± 0,77
13	201,5 (1,05)	4,84 ± 0,11	0,61 ± 0,02	118,67 ± 11,62	121,17 ± 8,68	91,84 ± 0,73

14	201,2 (1,06)	3,78 ± 0,49	0,17 ± 0,01	57,33 ± 11,20	61,5 ± 9,72	96,45 ± 1,18
----	--------------	-------------	-------------	---------------	-------------	--------------

Waktu pembasahan

Berdasarkan **Tabel 3** hasil uji pembasahan formula FDT domperidone diperoleh waktu pembasahan berkisar 45,667– 152,833 detik. Persamaan SLD parameter waktu pembasahan memiliki model *special cubic* dengan *p-value* <0,0003. Hasil ANOVA untuk respon waktu pembasahan menunjukkan nilai *lack of fit* = 64,88 dan *p-value* (Prob>F) = 0,0948(> 0,05). Hal ini menunjukkan bahwa model persamaan valid dalam menggambarkan pengaruh variabel bebas terhadap parameter waktu pembasahan sediaan. Persamaan 5 untuk waktu pembasahan sesuai SLD yaitu:

$$Y = 149,00(A) + 108,08(B) + 43,13(C) + 30,10(A)(B) - 80,26(A)(C) - 8,63 (B)(C) + 66,23 (A)(B)(C) \dots (5)$$

Keterangan: Y = waktu pembasahan tablet (detik), A = jumlah Starch 1500 (mg), B = jumlah manitol (mg), C = jumlah Avicel PH 102 (mg)

Berdasarkan nilai koefisien regresi persamaan (5) maka Avicel PH 102 merupakan faktor yang menurunkan waktu pembasahan (+43,13). Demikian juga interaksi Avicel PH 102 dengan faktor lainnya cenderung menurunkan waktu pembasahan. Hal ini diduga karena efek kapilaritas yang terjadi karena pori-pori yang terbentuk dari Avicel PH 102 sehingga meningkatkan penetrasi cairan ke dalam sediaan (Nofriyaldi et al., 2020) (Kharisma et al., 2018). Warna biru pada area Avicel PH 102 menunjukkan parameter waktu pembasahan yang lebih pendek pada **Gambar 5**.

Uji waktu hancur

Berdasarkan **Tabel 3** hasil uji waktu hancur dari empat belas formula FDT domperidone diperoleh nilai berkisar 41,1667 - 156,333 detik. Uji waktu hancur dari empat belas formula menghasilkan tablet yang memenuhi persyaratan karena *fast disintegrating tablet* yang baik terdisintegrasi kurang dari 3 menit (British Pharmacopoeia, 2022). Persamaan SLD untuk waktu hancur memiliki model *special cubic* dengan *p-value* <0,0002. Hasil ANOVA parameter waktu hancur menunjukkan nilai *lack of fit* = 50,74 dan *p-value* (Prob>F) = 0,1071 (> 0,05). Persamaan 6 untuk waktu hancur sesuai pendekatan SLD yaitu:

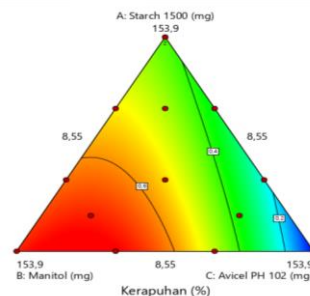
$$Y = 152,54(A) + 112,3(B) + 39,91(C) + 18,71(A)(B) - 53,40(A)(C) + 9,79 (B)(C) + 22,86 (A)(B)(C) \dots (6)$$

Keterangan: Y = waktu hancur tablet (detik), A = jumlah Starch 1500 (mg), B = jumlah manitol (mg), C = jumlah Avicel PH 102 (mg)

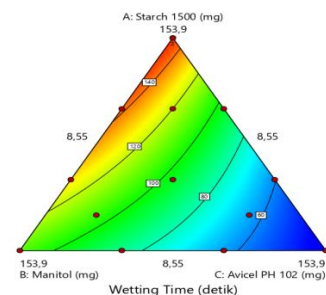
Berdasarkan nilai koefisien regresi pada persamaan (6) maka Starch 1500 berpengaruh meningkatkan waktu hancur dengan nilai koefisien (+152,54). Meskipun Starch 1500 mempunyai kemampuan mengembang yang baik saat kontak dengan air, namun pembentukan lapisan lengket dipermukaan tablet inilah yang menyebabkan lamanya waktu hancur (Nofriyaldi et al., 2020). Sementara itu, Avicel PH 102 mempunyai kemampuan sebagai bahan penghancur tablet dengan mekanisme *wicking* dan *swelling agent* sehingga membantu mempercepat hancurnya tablet (Kharisma et al., 2018). Hal ini sebagaimana terlihat pada **Gambar 6**, area Avicel PH 102 berwarna biru menunjukkan nilai waktu hancur yang lebih cepat.

Uji disolusi

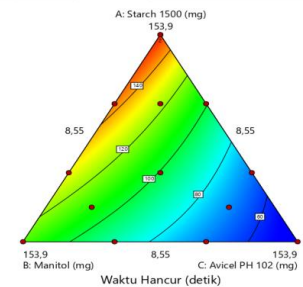
Berdasarkan **Tabel 3** hasil uji disolusi dari empat belas formula menghasilkan tablet yang memenuhi persyaratan yaitu dalam waktu 30 menit jumlah obat terdisolusi harus mencapai >75%. Persamaan matematika untuk disolusi memiliki model *special cubic* dengan *p-value* <0,0001. Hasil ANOVA untuk respon disolusi menunjukkan nilai *lack of fit* = 4,68 dan *p-value* (Prob>F) = 0,3400 (> 0,05).



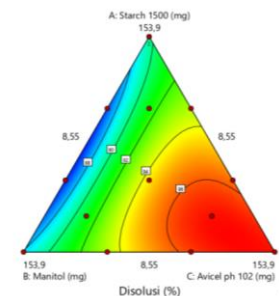
Gambar 4. Contour plot kerapuhan



Gambar 5. Contour plot pembasahan



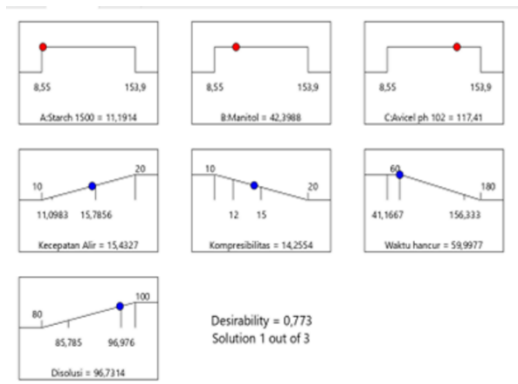
Gambar 6. Contour plot waktu hancur



Gambar 7. Contour plot disolusi

Tabel 4. Formula optimum prediksi software Design Expert

Bahan	Jumlah/tablet (mg)
Domperidone	10
Starch 1500	11,1914
Manitol	42,3988
Avicel PH 102	117,41
Crospovidone	8
Talk	2
Magnesium stearat	2
Aspartam	7



Gambar 8. Solution formula optimum FDT Domperidone

Persamaan 7 untuk disolusi sesuai pendekatan SLD yaitu:

$$Y = 89,62(A) + 88,17(B) + 96,81(C) - 11,18(A)(B) + 5,68(A)(C) + 10,53(B)(C) + 62,04(A)(B)(C) \dots (7)$$

Keterangan: Y = Q₃₀ (%), A = jumlah Starch 1500 (mg), B = jumlah manitol (mg), C = jumlah Avicel PH 102 (mg)

Berdasarkan nilai koefisien regresi maka Avicel PH 102 berpengaruh meningkatkan disolusi obat dengan nilai koefisien (+96,81). Salah satu faktor yang mempengaruhi disolusi adalah waktu hancur yang memecah tablet menjadi partikel-partikel lebih kecil. Avicel PH 102 berfungsi sebagai *disintegrant* melalui aksi kapilaritas pori Avicel PH 102 yang tinggi, sehingga saat kontak dengan medium akan memfasilitasi masuknya air ke dalam sediaan akibatnya bahan penghancur mengembang dan menyebabkan sediaan tablet hancur (Kharisma *et al.*, 2018). Ukuran partikel Avicel PH 102 yang digunakan dalam percobaan secara umum lebih besar dari pada starch 1500, sehingga ukuran pori-pori tablet yang dihasilkan oleh Avicel PH 102 bila dibandingkan dengan Starch 1500 akan lebih besar. Hal ini sebagaimana terlihat pada Gambar 7, area Avicel PH 102 berwarna orange, menunjukkan jumlah obat terdisolusi lebih tinggi.

Optimasi formula optimum FDT domperidone

Penentuan formula optimum tablet FDT domperidone dengan menggunakan metode *Simple Lattice Design* (SLD) dari *software Design Expert* dengan 4 variabel yaitu kecepatan alir (gram/detik), kompresibilitas (%), waktu hancur (detik) dan disolusi pada menit ke 30 (Q₃₀). Berdasarkan hasil optimasi yang dilakukan diperoleh 3 (tiga) formula. Formula terbaik dipilih dengan desirability yang paling tinggi yaitu 0,773. Formula optimum FDT domperidone tersaji pada Tabel 4.

4. Kesimpulan

Hasil penelitian menunjukkan bahwa Avicel PH 102 merupakan faktor yang dominan meningkatkan sifat alir, mempercepat waktu pembasahan, meningkatkan waktu hancur, dan meningkatkan disolusi FDT Domperidone. Manitol merupakan faktor yang meningkatkan

kekerasan dan kerapuhan tablet. Optimasi dengan metode numerik menghasilkan komposisi formula optimum (prediksi) FDT domperidone dengan Starch 1500 11,0316 mg, manitol 42,541 mg, dan Avicel PH 102 117,427 mg dengan nilai desirability 0,773.

5. Daftar Pustaka

- Allen LV, Popovich NG, Ancel HC. 2014. *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 10th Ed., 340, 766, Lippincott Williams and Wilkins, Baltimore.
- 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(13), 453-465.
- British Pharmacopoeia. 2022. *British Pharmacopoeia*. London: Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA).
- Jayanti ND. 2018. Effect of pressure compression on vitamin C tablet with Avicel PH 102 and dicalcium phosphate anhydrous as filler-binder and disintegrant, *Prosiding APC (Annual Pharmacy Conference)*, 3, 10.
- Kharisma R, Sari IP, Bestari AN. 2018. Optimasi formula tablet ekstrak umbi bengkuang (*Pachyrrhizus erosus*) dengan variasi komposisi bahan pengisi Avicel PH 102 dan bahan penghancur crospovidone optimization formula tablet extract of bengkuang (*Pachyrrhizus erosus*). *Majalah Obat Tradisional*, 23, 9-15.
- Babaki M, Yousefi M, Habibi Z, Mohammad M. 2018. Process optimization for biodiesel production from waste cooking oil using multi-enzyme systems through response surface methodology, *Renewable Energy*, 105, 465-472.
- Mahrous GM, Kassem MG, Ibrahim MA, Auda SH. 2016. Formulation and evaluation of orally disintegrating clopidogrel tablets. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 52, 309-318.
- Malika EL. 2014. Optimasi formula tablet ekstrak daun pepaya (*Carica papaya L.*) dengan bahan pengikat polivinil piroolidon dan bahan penghancur tablet (ODT) meloksikam dengan variasi komposisi AC - DI - SOL dan Kollidon Cl sebagai bahan penghancur starch 1500 menggunakan metode factorial design, *Skripsi*, Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Surakarta, Surakarta.
- Martiyasari NWR, Andayani Y, Hajrin W. 2019. Optimization of hand sanitizer gel formula of tekelan leaves extract (*Chromolaena odorata*) using simplex lattice design method. *Bali Medical Journal*, 8(3), 769-773.
- Nofriyaldi A, Suhardiana E, Juniari A. 2020. Pengaruh penambahan Avicel PH 102 terhadap sifat fisik tablet ekstrak daun pepaya (*Carica papaya L.*) secara kempa langsung. *Jurnal of Pharmacopolium*, 3(2), 50-57.
- Panigrahi R, Behera S. 2010. A review on fast dissolving tablets, *Webmed Central Quality and Patient Safety*, 1(9).
- Puspita R, Sulaiman TNS. 2017. Optimasi rasio Avicel PH 102 dengan Cab-Sil M-5P dan konsentrasi crospovidone pada formula tablet piroksikam sistem likuisolid, *Majalah Farmasetika*, 13, 7.
- Saputro TA. 2016. Optimasi Formula Fast Disinteranting Tablet. *Skripsi*. Fakultas Farmasi UMP. Purwokerto.
- Shaveta S, Diksha C, Puneet S, Upendra JK. 2016. Short review on domperidone tablet. *Journal of Applied Pharmaceutical Research*, 5(1): 14-19.
- Sheskey PJ. 2013. *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (8th ed). London: The Pharmaceutical Press.
- Sulaiman TNS. 2007. *Teknologi dan Formulasi Sediaan Tablet*, Edisi I. Yogyakarta: Pustaka Laboratorium Teknologi Farmasi UGM
- Violalita F, Rini B. 2015. The effect of acid addition on characteristic effervescent tablet of tamarillo. *International Journal on Advanced Science Engineering Information Technology*, 5(3).
- Widayanti A, Elfiyanti R, Tania F. 2013. Optimasi kombinasi sukrosa-manitol sebagai pengisi dalam sediaan tablet hisap ekstrak kental biji pinang (*Areca catechu L.*) secara granulasi basah. *Jurnal Media Farmasi*, 10(2), 9-17.