

Koresponden Jurnal Farmasi Sains dan Praktis:

Jurnal Farmasi Sains dan Praktis Tasks 2 English View Site diyahstifar

28208-1 elmiawati, endang send review okt 22.doc Article Text

[Download All Files](#)

Pre-Review Discussions [Add discussion](#)

Name	From	Last Reply	Replies	Closed
Perbaiki Artikel Juli 2021	nimadeayunila_13 Jul/06	-	0	<input type="checkbox"/>
revisi artikel	diyahstifar Jul/18	-	0	<input type="checkbox"/>
Review Editor	elmiawati Sep/29	-	0	<input type="checkbox"/>
perbaikian/revisi	diyahstifar Sep/30	diyahstifar Oct/09	2	<input type="checkbox"/>

Jurnal Farmasi Sains dan Praktis Tasks 2 English View Site diyahstifar

No Files

Revisions [Search](#) [Upload File](#)

28337-1 Revised Manuscript (Revision Stage), rev 2_endang stifar.doc Revised Manuscript (Revision Stage)

Review Discussions [Add discussion](#)

Name	From	Last Reply	Replies	Closed
Reviewer 1 Revision	elmiawati Oct/22	-	0	<input type="checkbox"/>
Reviewer 2 Revision	elmiawati Oct/24	-	0	<input type="checkbox"/>
revisi artikel response letter	diyahstifar Oct/26	diyahstifar Nov/05	1	<input type="checkbox"/>

Jurnal Farmasi Sains dan Praktis Tasks 2 English View Site diyahstifar

Endang Diyah Ikasari, Intan Martha Cahyani, Deby Melinda Collusy

Submissions

[Submission](#) [Review](#) [Copyediting](#) [Production](#)

Copyediting Discussions [Add discussion](#)

Name	From	Last Reply	Replies	Closed
Konfirmasi File Copyediting	elmiawati Nov/28	diyahstifar Nov/29	1	<input type="checkbox"/>

Copiedited [Search](#)

28680-1	elmiawati, 8_Endang_264-272.docx	Article Text
28681-1	elmiawati, Gambar Endang.docx	Other
29254-1	latifur_muhammad, 8_Endang Diyah Ikasari.docx	Article Text

Journal Home Farmasi Sains dan Praktek

English View Site diyahstifar

Konfirmasi File Galley Proof

Submission Library View Metadata

DE HCL TABLETS

OPTIMIZATION OF
Endang Diyah Ikasari

Submissions

Production Disc
Name
Konfirmasi File Gal

Galleys
Pdf

Participants

Elmiawati Latifah (elmiawati)
Endang Diyah Ikasari (diyahstifar)

Messages

Note	From
Yth. Author, terlampir file galleyproof, mohon konfirmasi sebelum kami proses publikasi.	elmiawati Nov 30
Terimakasih, Salam elmiawati, 8_Endang_261-267.docx	
Yth. Editor Berikut terlampir hasil cek galley proof, mohon dapat diterima dengan baik (perbaikan kami tandai dengan blok warna hijau pada manuscript) Terima kasih	diyahstifar Dec 01
diyahstifar, 4830-Article Text-29323-1-18-20221130.docx	

Add discussion

Reply Replies Closed

diyahstifar
Dec 01

1

**OPTIMASI Ac-Di-Sol[®] DAN SODIUM STARCH GLYCOLATE (SSG)
PADA FORMULASI ORALLY DISINTEGRATING TABLET (ODT)
METOKLOPRAMID HCl**

Endang Diyah Ikasari, Intan Martha Cahyani

Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi “Yayasan Pharmasi Semarang”
Jl. Letjen Sarwo Edi Wibowo Km 1 Plamongansari Semarang

Email: eri_ung@yahoo.co.id

ABSTRAK

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh masing-masing dan interaksi penggunaan Ac-Di-Sol[®] dan *Sodium Starch Glycolate* (SSG) pada karakteristik fisik *Orally Disintegrating Tablet* (ODT) metoklopramid HCl, serta mendapatkan formula optimum ODT metoklopramid HCl. Tablet dibuat dengan metode kempa langsung. Metode optimasi yang digunakan adalah *simplex lattice design* (SLD) dengan delapan formula, yaitu formula I (5,25%A:1,75%B), formula II (0%A:7%B), formula III (7%A:0%B), formula IV (1,75%A:5,25%B), formula V (7%A:0%B), formula VI (3,5%A:3,5%B), formula VII (3,5%A:3,5%B) dan formula VIII (0%A:7%B). Komponen A merupakan konsentrasi Ac-Di-Sol[®] dan komponen B adalah konsentrasi *Sodium Starch Glycolate* (SSG). Berdasarkan persamaan SLD dengan menggunakan program *design expert* 10.0.1 dapat diketahui bahwa pada penggunaan tunggal komponen Ac-Di-Sol[®] dan *Sodium Starch Glycolate* (SSG) meningkatkan kecepatan alir, kekerasan, kandungan lembap, kerapuhan, rasio penyerapan air, keseragaman bobot, keseragaman kandungan, mempercepat waktu hancur dan *wetting time*, serta meningkatkan disolusi. Interaksi kedua komponen meningkatkan kecepatan alir, kandungan lembap, rasio penyerapan air dan disolusi, menurunkan kekerasan, kerapuhan, keseragaman kandungan, keseragaman bobot, waktu hancur dan *wetting time*. Formula optimum ODT metoklopramid HCl dengan kombinasi Ac-Di-Sol[®] dan *Sodium Starch Glycolate* (SSG) sebagai *superdisintegrant* adalah pada proporsi 5,145% dan 1,855%. Berdasarkan uji *one sample t-test* antara hasil teoretis dan percobaan menunjukkan hasil yang berbeda tidak signifikan.

Kata kunci : Ac-Di-Sol[®], metoklopramid HCl, optimasi, *orally disintegrating tablet*, *sodium starch glycolate*.

PENDAHULUAN

Metoklopramid HCl merupakan obat anti-emetik untuk mencegah mual dan muntah yang merupakan antagonis reseptor dopamin (Tripathi, 2008). Metabolisme metoklopramid HCl terjadi dengan cepat setelah pemberian, menunjukkan bahwa metoklopramid HCl mengalami *first-pass-effect metabolism* (Ross-Lee *et al.*, 1981). Absorpsi metoklopramid HCl jika diberikan per oral sekitar 75% (Martindale, 2004). Metoklopramid HCl memiliki sifat *high solubility* dan *low permeability*, sehingga dapat dikategorikan dalam BCS (*Biopharmaceutical class system*) kelas 3 (Wu and Benet, 2005). Metoklopramid HCl dibuat bentuk *Orally Disintegrating Tablet* (ODT) dapat menurunkan *first-pass-effect metabolism*, karena sebagian obat juga diabsorpsi di daerah pre-gastrik seperti mulut, faring, dan *esophagus* ketika saliva turun ke lambung, sehingga

bioavailabilitas obat akan meningkat dan pada akhirnya juga meningkatkan efektivitas terapi.

Disintegrant merupakan eksipien yang memiliki peranan utama dalam formulasi bentuk sediaan tablet untuk mempercepat disintegrasi di lingkungan gastrointestinal, akibatnya meningkatkan pelepasan bahan aktif (Sadeghi *et al*, 2019). Formulasi sediaan *Orally Disintegrating Tablet* (ODT) dengan metode kempa langsung diperlukan adanya suatu komponen yang memegang peranan penting, diantaranya yaitu bahan *superdisintegrant* agar tablet cepat terdisintegrasi saat digunakan di dalam mulut sehingga memiliki daya hancur lebih besar dibandingkan dengan sediaan tablet konvensional. *Superdisintegrant* dalam sediaan terbukti tidak hanya mempercepat hancurnya tablet, tetapi juga berpengaruh pada kelarutan zat aktif sehingga dapat meningkatkan bioavailabilitasnya (Zarmpi *et al*, 2020).

Ac-Di-Sol[®] mempunyai mekanisme ganda yaitu penyerapan air (*water wicking*) dan pembengkakan secara cepat (*rapid swelling*) (Department of Health, 2009). Namun daya pengembangannya lebih kecil dari SSG yaitu 4-8 kali volume semula (Rowe *et al.*, 2005). *Sodium Starch Glycolate* (SSG) merupakan *superdisintegrant* yang memiliki daya pengembangan yang sangat besar yaitu 200-300 kali volume semula (Siregar and Wikarsa, 2008), namun sering terbentuk lapisan gel ketika kontak dengan air sehingga menghalangi penetrasi air ke dalam tablet (Sa'adah and Fudholi, 2011). Kombinasi daya penyerapan air (*wicking*) yang besar pada CCS dan proses pengembangan (*swelling*) yang besar pada SSG diharapkan akan menghasilkan waktu disintegrasi kurang dari tiga menit. Penelitian Remya *et al* (2010) menyebutkan bahwa pengembangan formulasi dengan menggunakan kombinasi SSG dan *croscarmellose sodium* akan dapat menghasilkan tablet ODT Cefixime dengan parameter kualitas yang lebih baik. Pada penelitian ini dipilih metode pembuatan tablet dengan cetak langsung karena menurut Berkenkemper *et al* (2020) efek disintegrasi *croscarmellose sodium* akan dirusak karena adanya proses granulasi.

Optimasi dilakukan dengan menggunakan metode *simplex lattice design*. Kombinasi kedua bahan yang diharapkan dapat menghasilkan tablet dengan karakteristik fisik yang lebih baik dibandingkan dengan tablet yang menggunakan satu jenis bahan penghancur.

METODE PENELITIAN

Obyek penelitian ini adalah karakteristik fisik tablet ODT (*Orally Disintegrating Tablet*) metoklopramid HCl dengan konsentrasi Ac-Di-Sol[®] dan *Sodium Starch Glycolate* sebagai *superdisintegrant*.

Variabel bebas pada penelitian ini adalah variasi perbandingan konsentrasi Ac-Di-Sol[®] dan *Sodium Starch Glycolate* sebagai *superdisintegrant* yaitu 0%- 7% yang ditambahkan pada formulasi ODT (*Orally Disintegrating Tablet*) metoklopramid HCl.

Variabel terikat pada penelitian ini adalah kandungan lembap (MC), waktu alir dan karakteristik fisik tablet meliputi keseragaman bobot, kekerasan, kerapuhan, waktu hancur, waktu kebasahan (*wetting time*), ratio penyerapan air, keseragaman kandungan, dan disolusi.

Variabel terkontrol dalam penelitian ini adalah formula tablet (jenis dan jumlah bahan yaitu metoklopramid HCl, manitol, aspartam, *Spray Dried Lactose* (SDL), talkum, magnesium stearat), metode pembuatan tablet secara cetak langsung, dan metode pengujian tablet ODT metoklopramid HCl.

Bahan yang digunakan *pharmaceutical grade* yaitu metokloperamid HCl (Ipca Laboratories Ltd.), Ac-Di-Sol® (FMC Biopolymer), *sodium starch glycolate* (Gujarat), magnesium stearat (Faci Asia Pasific Pte. Ltd.), talkum, manitol (Danisco), aspartame (Sinosweet), dan *spray dried lactose* (Meggle), sedangkan bahan dengan *technical grade* yaitu aqua destilata.

Alat yang digunakan yaitu *neraca* analitik (P.A.C.I.S.A), *neraca* digital (Shimadzu), mesin pencetak tablet, alat uji waktu alir, *hardness tester* (Prima), *friability tester* (Prima), *disintegration tester*, *stopwatch*, alat-alat gelas (Plires), termometer, *moisture content tester* (Mettler Toledo), alat uji rasio penyerapan air, *dissolution tester* tipe 2 (Veego), spektrofotometer UV-Vis mini 1240 (Shimadzu).

Tabel 1. Perhitungan dan Penimbangan Bahan

Bahan (gram)	FI	FII	FIII	FIV	FV	FVI	FVII	FVIII
Metoklopramid HCl	3	3	3	3	3	3	3	3
Ac-Di-Sol®	3,15	0	4,2	1,05	4,2	2,1	2,1	0
SSG	1,05	4,2	0	3,15	0	2,1	2,1	4,2
Spray Dried Lactose (SDL)	39	39	39	39	39	39	39	39
Aspartam	2,4	2,4	2,4	2,4	2,4	2,4	2,4	2,4
Magnesium Stearat	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6
Talkum	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2
Manitol	9,6	9,6	9,6	9,6	9,6	9,6	9,6	9,6

Keterangan : perhitungan dan penimbangan bahan untuk 300 tablet

Pembuatan *orally disintegrating tablet* metoklopramid HCl dengan menggunakan metode kempa langsung. Perhitungan dan penimbangan bahan formula ODT dapat dilihat pada tabel 1. Metoklopramid HCl, Ac-Di-Sol®, SSG, *Spray Dried Lactose* (SDL), aspartam, talkum dan manitol ditimbang, kemudian dicampur sampai homogen. Campuran serbuk di uji waktu alir, kandungan lembap. Magnesium stearat ditambahkan dalam campuran serbuk, dicampur hingga homogen. Campuran serbuk kemudian dikempa menjadi tablet dengan bobot per tablet kurang lebih 200 mg. Tablet yang telah dicetak diuji keseragaman bobot, kerapuhan, kekerasan, waktu hancur, keseragaman kandungan, *wetting time*, ratio penyerapan air, dan disolusi tablet metoklopramid HCl.

Penentuan formula optimum didasarkan pada parameter meliputi kecepatan alir, kandungan lembap, kekerasan, kerapuhan, waktu hancur, *wetting time*, rasio penyerapan air, keseragaman kandungan, keseragaman bobot dan disolusi. Formula optimum diperoleh dengan cara melihat respons total yang diperoleh dari program *design expert* 10.0.1 melalui persamaan *simplex lattice design* yaitu : $Y = Ba(XA) + Bb(XB) + Bab(XA)(XB)$. Y adalah respons, Ba, Bb dan Bab adalah koefisien yang menggambarkan pengaruh interaksi (dapat dihitung dari percobaan). XA dan XB adalah faktor yang nilainya 0 sampai dengan 1. Formula optimum diperoleh dari program *design expert*

10.0.1, kemudian dilakukan uji t dengan taraf kepercayaan 95% menggunakan IBM SPSS *Statistics* 23.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Tabel 2. Persamaan *Simplex Lattice Design* Campuran Serbuk dan ODT metoklopramid HCl

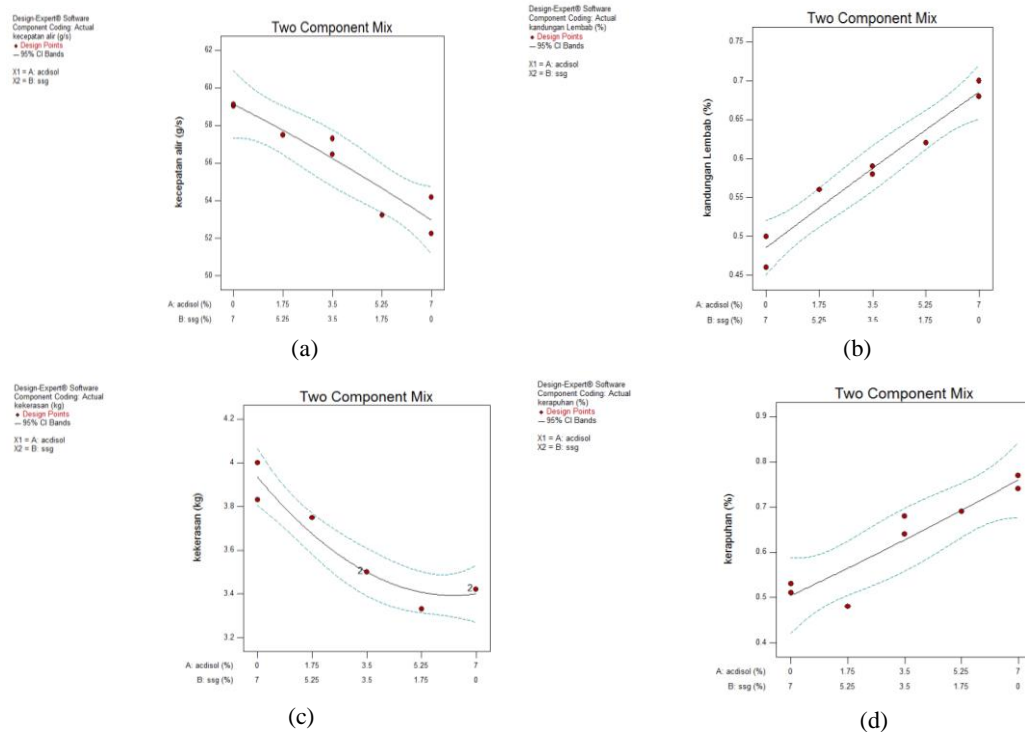
Pengujian	Persamaan <i>Simplex Lattice Design</i>
Kecepatan alir (gram/detik)	$Y = 7,56 X_a + 8,45 X_b + 1,74 \times 10^{-3} X_a X_b$
Kandungan lembab (%)	$Y = 9,80 \times 10^{-3} X_a + 6,93 \times 10^{-3} X_b + 1,60 X_a X_b$
Kekerasan (kg)	$Y = 0,49 X_a + 0,56 X_b - 1,37 \times 10^{-3} X_a X_b$
Kerapuhan (%)	$Y = 0,11 X_a + 7,20 \times 10^{-3} X_b - 3,85 X_a X_b$
Waktu hancur (detik)	$Y = 8,89 X_a + 11,50 X_b - 0,50 X_a X_b$
<i>Wetting time</i> (detik)	$Y = 9,32 X_a + 15,04 X_b - 1,13 X_a X_b$
Rasio penyerapan air (%)	$Y = 7,21 X_a + 5,15 X_b + 0,48 X_a X_b$
Keseragaman bobot (mg)	$Y = 28,99 X_a + 29,13 X_b - 2,64 \times 10^{-3} X_a X_b$
Keseragaman kandungan (%)	$Y = 14,42 X_a + 14,22 X_b - 5,36 \times 10^{-3} X_a X_b$
Disolusi (%)	$Y = 13,77 X_a + 13,28 X_b - 0,25 X_a X_b$

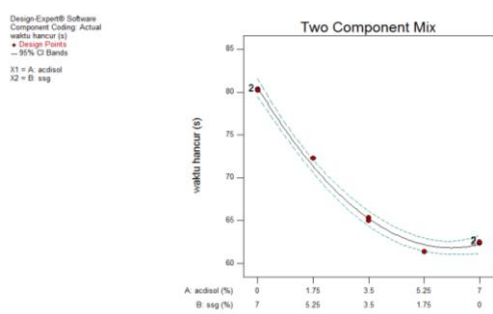
Keterangan :

Y : respons pengujian yang dihasilkan

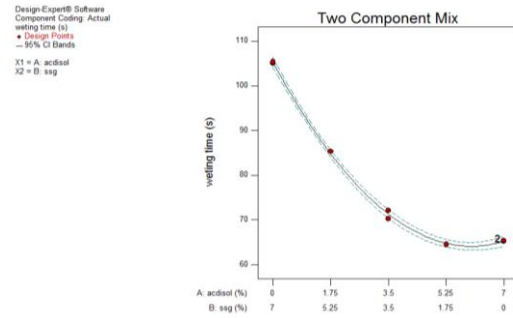
X_a : konsentrasi Ac-Di-Sol®

X_b : konsentrasi SSG

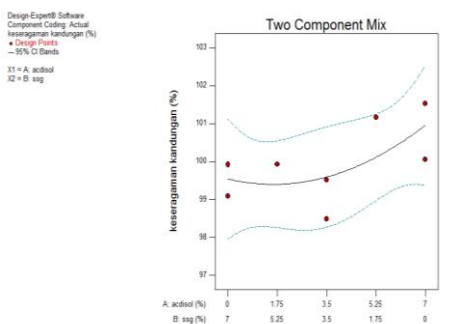
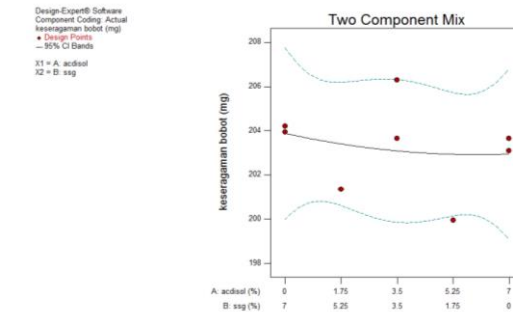
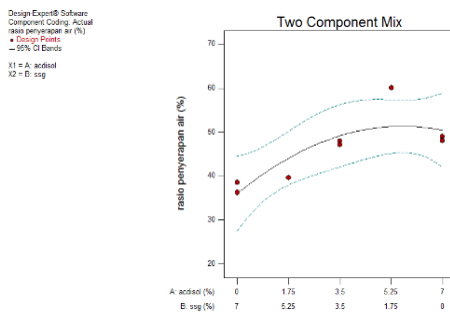




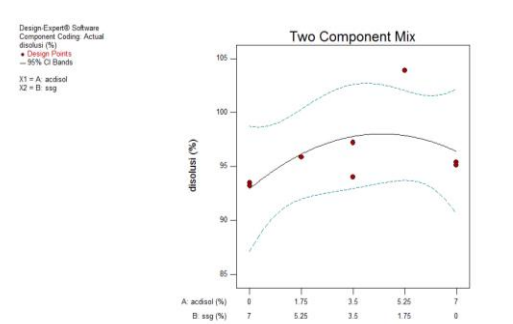
(e)



(f)



(i)



(j)

Keterangan Grafik Pengaruh Penambahan *Superdisintegran* pada (a) Kecepatan Alir Serbuk, (b) Kandungan Lembap, (c) Kekerasan, (d) Kerapuhan, (e) Waktu Hancur, (f) *Wetting Time*, (g) Rasio Penyerapan Air, (h) keseragaman bobot, (i) Keseragaman Kandungan, (j) Disolusi.

Berdasarkan persamaan pada tabel 2 menunjukkan bahwa nilai koefisien yang positif menunjukkan bahwa penggunaan tunggal komponen Ac-Di-Sol[®] dan komponen SSG meningkatkan kecepatan alir. Penggunaan komponen SSG berpengaruh dominan dalam meningkatkan kecepatan alir. Interaksi kedua komponen juga meningkatkan kecepatan alir, namun pengaruhnya kecil. Pada gambar (a) menunjukkan bahwa semakin tinggi konsentrasi Ac-Di-Sol[®] maka

kecepatan alir semakin rendah karena Ac-Di-Sol[®] memiliki sifat yang higroskopis.

Berdasarkan persamaan pada tabel 2 nilai koefisien komponen Ac-Di-Sol[®] yaitu $+ 9,80 \times 10^{-3}$ menunjukkan adanya pengaruh peningkatan kandungan lembap campuran serbuk. Peningkatan kandungan lembap disebabkan karena Ac-Di-Sol[®] merupakan bahan yang higroskopis (*certificate of analysis croscarmellose sodium*), sehingga air dari udara dapat terserap. Interaksi antara kedua komponen menunjukkan adanya peningkatan kandungan lembap pada campuran serbuk. Pada gambar (b) dapat dilihat bahwa semakin tinggi konsentrasi Ac-Di-Sol[®] maka semakin besar juga kandungan lembap dalam campuran serbuk.

Berdasarkan persamaan pada tabel 2 menunjukkan nilai koefisien komponen SSG yang diperoleh yaitu +0,56 sedangkan nilai koefisien Ac-Di-Sol[®] yaitu sebesar +0,49. Jika digunakan secara tunggal penggunaan Ac-Di-Sol[®] dan SSG dapat meningkatkan kekerasan ODT. Interaksi komponen Ac-Di-Sol[®] dan SSG memiliki koefisien negatif yang menunjukkan bahwa interaksi Ac-Di-Sol[®] dan SSG menurunkan kekerasan tablet. Dapat dilihat pada gambar (c) menunjukkan bahwa interaksi komponen Ac-Di-Sol[®] dan SSG menurunkan respons kekerasan tablet.

Berdasarkan persamaan pada tabel 2 menunjukkan bahwa respons kerapuhan dipengaruhi oleh komponen Ac-Di-Sol[®], SSG dan interaksi kedua komponen. Nilai koefisien yang positif menunjukkan bahwa penggunaan komponen Ac-Di-Sol[®] dan komponen SSG pada penggunaan tunggal meningkatkan kerapuhan ODT. Komponen yang paling mempengaruhi kerapuhan adalah Ac-Di-Sol[®] dengan nilai koefisien 0,11 sehingga semakin besar konsentrasi Ac-Di-Sol[®] maka kerapuhan tablet akan semakin meningkat. Interaksi antara Ac-Di-Sol[®] dan SSG pada respons kerapuhan dapat dilihat pada gambar (d), menunjukkan bahwa interaksi antara Ac-Di-Sol[®] dan SSG mempunyai efek yang paling baik pada kerapuhan tablet dibandingkan penggunaan tunggal karena interaksi antara Ac-Di-Sol[®] dan SSG dapat memperbaiki kekompakan tablet.

Berdasarkan persamaan pada tabel 2 Nilai koefisien Ac-Di-Sol[®] yang didapat yaitu + 8,89, hal ini menunjukkan bahwa penambahan Ac-Di-Sol[®] secara terpisah akan semakin menambah waktu hancur tablet. Nilai koefisien SSG yang didapat lebih besar dibandingkan Ac-Di-Sol[®], yaitu sebesar + 11,51 sehingga dapat dikatakan bahwa waktu hancur penggunaan SSG dapat lebih lama. SSG dalam kondisi tertentu akan dapat berubah mekanismenya dari *sweeling* menjadi pembentukan gel matriks menyebabkan penurunan kecepatan hidrasi dan pelarutan karena terbentuknya lapisan antarmuka yang kental dan menyebabkan tablet tidak mudah hancur dengan segera (Wren *et al*, 2017). Sedangkan Ac-Di-Sol[®] mempunyai kemampuan waktu hancur yang lebih baik berdasarkan konsistensi dan stabilitasnya. Ac-Di-Sol[®] mempunyai aksi *wicking* (perembesan)

dan *swelling* (pembengangan) (Rowe *et al.*, 2009). Kemampuan *swelling* (mengembang dengan cepat) pada Ac-Di-Sol[®] lebih dominan sehingga mampu merubah formasi dari tablet. Gambar (e) menunjukkan bahwa ada interaksi antara Ac-Di-Sol[®] dan SSG yang menyebabkan perubahan waktu hancur. Interaksi Ac-Di-Sol[®] dan SSG akan meningkatkan kecepatan daya serap air dan daya pembengangan dalam air dengan meminimalisir pembentukan gel sehingga tablet terdisintegrasi dengan cepat.

Berdasarkan persamaan pada tabel 2 nilai koefisien Ac-Di-Sol[®] yang didapat yaitu + 9,32, hal ini menunjukkan bahwa penambahan Ac-Di-Sol[®] secara terpisah akan semakin menambah *wetting time*. Nilai koefisien SSG yang didapat lebih besar dibandingkan AC-Di-Sol[®], yaitu sebesar + 15,04. Interaksi antara kedua komponen terhadap respons *wetting time* dapat dilihat pada gambar (f). Nilai koefisien interaksi antara kedua komponen bernilai negatif yaitu - 1,14 menunjukkan bahwa interaksi kedua komponen tersebut dapat menurunkan atau mempercepat *wetting time*. Pada gambar (f) pola yang terlihat adalah grafik semakin tinggi pada formula yang mengandung SSG paling banyak. Hal ini menunjukkan bahwa semakin banyak SSG maka waktu pembasahan akan semakin lama dibandingkan dengan penambahan Ac-Di-Sol[®] secara terpisah yang menandakan berkurangnya sifat matrik tablet yang dapat menyerap air dan berkurangnya hidrofilitas tablet.

Berdasarkan persamaan pada tabel 2 nilai koefisien yang positif menunjukkan bahwa pada penggunaan tunggal komponen Ac-Di-Sol[®] dan komponen SSG meningkatkan disolusi ODT. Nilai koefisien Ac-Di-Sol[®] yang didapat yaitu + 13,77, hal ini menunjukkan bahwa penambahan Ac-Di-Sol[®] secara terpisah akan semakin menambah waktu disolusi. Interaksi antara kedua komponen terhadap respons disolusi dapat dilihat pada gambar (j). Nilai koefisien interaksi antara kedua komponen bernilai positif yaitu + 0,25 menunjukkan bahwa interaksi kedua komponen tersebut juga dapat meningkatkan atau memperlama waktu disolusi namun pengaruhnya sangat kecil. Hal ini disebabkan karena Ac-Di-Sol[®] mempunyai aksi *wicking* (perembesan) dan *swelling* (pembengangan).

Hasil percobaan masing-masing pengujian dibandingkan dengan hasil teoretis dari optimasi *simplex lattice design*. Pada tiap parameter uji tersebut menunjukkan hasil > 0,05 dapat disimpulkan bahwa hasil dari masing-masing parameter berbeda tidak signifikan antara hasil teoretis dengan hasil percobaan.

SIMPULAN DAN SARAN

Simpulan

1. Pengaruh masing-masing dan interaksi penggunaan Ac-Di-Sol[®] dan SSG pada karakteristik fisik campuran serbuk, tablet, dan disolusi pada ODT metoklopramid HCl yaitu :

- a. Penggunaan tunggal Ac-Di-Sol[®] dan SSG meningkatkan kecepatan alir, kekerasan, kandungan lembap, kerapuhan, rasio penyerapan air, keseragaman bobot, keseragaman kandungan, mempercepat waktu hancur dan *wetting time*, serta meningkatkan disolusi.
 - b. Interaksi antara Ac-Di-Sol[®] dan SSG meningkatkan kecepatan alir, kandungan lembap, rasio penyerapan air dan disolusi, menurunkan kekerasan, kerapuhan, waktu hancur dan *wetting time*.
2. Perbandingan Ac-Di-Sol[®] dengan kadar 5,114% dan SSG 1,886% dapat menghasilkan sediaan ODT metoklopramid HCl dengan karakteristik fisik yang optimal.

DAFTAR PUSTAKA

- Berkenkemper, S., Keizer, H.L., Linderberg, M., Szepes, A., Kleinebudde, P., 2020. Functionality of disintegrants with different mechanisms after roll compaction. *International Journal of Pharmaceutics*. 584., 119434
- Department of Health, 2009. *British Pharmacopoeia*. The Departement of Health, London
- Martindale. 2004. *The Complete Drug Reference*. Electronic version. Greenwood Village, Colorado, London UK: Sweetman S. Pharmaceutical Press, Thomson. MICROMEDEX
- Remya, K.S., Beena, P., Bijesh, P.V., Sheeba, A., 2010. Formulation Development, Evaluation and Comparative Study of Effects of Super Disintegrants in Cefixime Oral Disintegrating Tablets. *Journal of Young Pharmacists*. 2 (3) 234-239.
- Ross-Lee LM, Eadie MJ, Hooper WD, and Bochner F. 1981. Single Dose Pharmacokinetics Of Metoclopramide. *Europh Journal Clin Pharmacol* 20:465-471
- Rowe, R.C., Paul, J.S. and Owen, S.C., 2005. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 5th Edition, 188-190, 211-212, 430-431, 442- 444, 449-452, 701-703, Pharmaceutical Press, London.
- Sa'adah, A. and Fudholi, A., 2011. Optimasi Formula Tablet Teofilin Menggunakan Coprocessed Excipients Campuran Laktosa dan Avicel, Prosiding Seminar Nasional "Eight Star Performance Pharmacist". 2010, 140, Program Pasca Sarjana Ilmu Farmasi Fakultas Farmasi UGM, Yogyakarta.
- Sadeghi, M., Hemmati, S., Salehi, R., Solhi, M., Ghorbani, M., Hamishehkar, H., 2019. Leucine-grafted starch as a new superdisintegrant for the formulation

- ofdomperidone tablets. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*., 50, 136-144.
- Siregar, C.J.P. and Wikarsa. 2008. *Teknologi Farmasi : Sediaan Tablet Dasar Dasar Praktis*. Jakarta: EGC: 145-146, 160, 169-170
- Tripathi, K. D., 2008, *Essentials of Medical Pharmacology*. 6th Edition. New Delhi: Jaypee Brothers
- Wren, S.A.C., Alhusban, F., Barry, A.R., Hughes, L.P., 2017. Mechanistic understanding of the link between Sodium Starch Glycolate properties and the performance of tablets made by wetgranulation. *International Journal of Pharmaceutics*.529, 319-328.
- Wu, C.-Y., and Benet, L. Z., 2005. Predicting drug disposition via application of BCS: transport/absorption/elimination interplay and development of a biopharmaceutics drug disposition classification system. *Pharmacological Research*., 22(1).
- Zarmpi, P., Flanagan, T., Meehan, E., Mann, J., Fotaki, N., 2020. Biopharmaceutical Understanding of Excipient Variability on Drug Apparent Solubility Based on Drug Physicochemical Properties. Case Study: Superdisintegrants. *Journal of the American Association of Pharmaceutical Scientists* 22 (1).

OPTIMASI **CROSCARMELOSE** DAN **SODIUM STARCH GLYCOLATE** PADA **ORALLY DISINTEGRATING TABLET** METOKLOPRAMID HCl
OPTIMIZATION OF **CROSCARMELOSE** AND **SODIUM STARCH GLYCOLATE** ON **ORALLY DISINTEGRATING METOCLOPRAMIDE HCL TABLETS**

ABSTRAK

Bentuk sediaan yang tepat untuk metoklopramid HCl yang memiliki kelarutan tinggi namun permeabilitasnya rendah adalah *Orally Disintegrating Tablet* (ODT), karena dapat menurunkan *first-pass-effect metabolism* sehingga bioavailabilitas dan efektifitasnya meningkat. *Superdisintegrant* merupakan eksipien yang memiliki peranan utama dalam formulasi ODT. Kombinasi *croscarmellose* dan *Sodium Starch Glycolate* (SSG) dapat mempercepat waktu hancur tablet sehingga ODT yang dihasilkan sesuai tujuan penggunaannya. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh masing-masing dan interaksi penggunaan *croscarmellose* dan SSG pada karakteristik fisik ODT metoklopramid HCl, serta mendapatkan formula optimum sediaan ODT metoklopramid HCl. Tablet dibuat dengan metode kempa langsung. Metode optimasi yang digunakan adalah *simplex lattice design* (SLD) dengan delapan formula, yaitu formula I (5,25%A:1,75%B), formula II (0%A:7%B), formula III (7%A:0%B), formula IV (1,75%A:5,25%B), formula V (7%A:0%B), formula VI (3,5%A:3,5%B), formula VII (3,5%A:3,5%B) dan formula VIII (0%A:7%B). Komponen A merupakan konsentrasi *croscarmellose* dan komponen B adalah konsentrasi SSG. Berdasarkan persamaan SLD dengan menggunakan program *design expert* 10.0.1.R dapat diketahui bahwa pada penggunaan tunggal komponen *croscarmellose* dan SSG meningkatkan kecepatan alir, kekerasan, kandungan lembap, kerapuhan, rasio penyerapan air, keseragaman bobot, keseragaman kandungan, mempercepat waktu hancur dan *wetting time*, serta meningkatkan disolusi. Interaksi kedua komponen meningkatkan kecepatan alir, kandungan lembap, rasio penyerapan air dan disolusi, menurunkan kekerasan, kerapuhan, keseragaman kandungan, keseragaman bobot, waktu hancur dan *wetting time*.

	<p>Formula optimum ODT metoklopramid HCl dengan kombinasi <i>croscarmellose</i> dan SSG sebagai <i>superdisintegrant</i> adalah pada proporsi 5,145% dan 1,855%. Berdasarkan uji <i>one sample t-test</i> antara hasil teoretis atau prediksi dan percobaan tiap parameter optimasi menunjukkan hasil yang berbeda tidak signifikan.</p> <p>Key words: <i>Croscarmellose</i>, metoklopramid HCl, optimasi, <i>orally disintegrating tablet</i>, <i>sodium starch glycolate</i>.</p> <p>ABSTRACT</p> <p><i>Dosage form of metoclopramide HCl which has high solubility but low permeability is Orally Disintegrating Tablet (ODT), because can decrease first-pass-effect metabolism so that its bioavailability and effectiveness increase. Superdisintegrant is an excipient that has a major role in the formulation of ODT. The combination of croscarmellose and Sodium Starch Glycolate (SSG) can accelerate tablet disintegration time so that the resulting ODT is suitable for its intended use. The purpose of this study was to determine the effect of each and the interaction of the use of croscarmellose and SSG on the physical characteristics of ODT metoclopramide HCl, and to get the optimum formula of ODT metoclopramide HCl. Tablets were prepared by direct compression method. Optimization process by using simplex lattice design (design expert 10.0.1.R program) with eight formulas, including FI (5.25%A:1.75%B), FII (0%A:7%B), FIII (7%A:0%B), FIV (1,75%A:5,25%B), FV (7%A:0%B), FVI (3.5%A:3.5%B), FVII (3.5%A:3.5%B) and FVIII (0%A:7%B). Component A is the concentration of croscarmellose and component B is the concentration of SSG. Based on SLD equation could be seen the single-use croscarmellose and SSG components be increased flowability, hardness, moisture content, friability, water ratio absorption, weight uniformity, uniformity of content, accelerate disintegration time, wetting time, and dissolution. Interaction of the two components was increased flowability, moisture content, water ratio absorption and dissolution, decreased hardness, friability, uniformity of content, weight uniformity, accelerate disintegration time, and wetting time. The optimum formula of ODT metoclopramide HCl with proportion 5.145% croscarmellose and 1.855% SSG. Based on the one sample t-test between theoretical results and the experimental results could be seen that there were no significant differences between them.</i></p> <p>Key words: <i>Croscarmellose</i>, metoclopramide HCl, optimization, <i>orally disintegrating tablets</i>, <i>sodium starch glycolate</i>.</p>
--	--

1
2
3
4
5
6
7

1. PENDAHULUAN

Metoklopramid HCl merupakan obat anti-emetik untuk mencegah mual dan muntah yang merupakan antagonis reseptor dopamine (Aronson, 2016). Metabolisme metoklopramid HCl terjadi dengan cepat setelah pemberian, menunjukkan bahwa metoklopramid HCl mengalami *first-pass-effect metabolism* (Litou et al., 2019). Absorpsi metoklopramid HCl jika diberikan per oral sekitar 75% (Vinarov et al., 2021). Metoklopramid HCl memiliki sifat *high solubility* dan *low permeability*,

8 sehingga dapat dikategorikan dalam BCS (*Biopharmaceutical class system*) kelas 3 (Shakeel et al.,
9 2014). Metoklopramid HCl dibuat bentuk *Orally Disintegrating Tablet* (ODT) dapat menurunkan
10 *first-pass-effect metabolism*, karena sebagian obat juga diabsorpsi di daerah pre-gastrik seperti mulut,
11 faring, dan *esophagus* ketika saliva turun ke lambung, sehingga bioavailabilitas obat akan meningkat
12 dan pada akhirnya juga meningkatkan efektivitas terapi (Dawadi et al., 2020).

13 Disintegrant merupakan eksipien yang memiliki peranan utama dalam formulasi bentuk sediaan
14 tablet untuk mempercepat disintegrasi di lingkungan gastrointestinal, akibatnya meningkatkan
15 pelepasan bahan aktif (Sadeghi et al., 2019). Formulasi sediaan *Orally Disintegrating Tablet* (ODT)
16 dengan metode kempa langsung diperlukan adanya suatu komponen yang memegang peranan
17 penting, diantaranya yaitu bahan *superdisintegrant* agar tablet cepat terdisintegrasi saat digunakan di
18 dalam mulut sehingga memiliki daya hancur lebih besar dibandingkan dengan sediaan tablet
19 konvensional. *Superdisintegrant* dalam sediaan terbukti tidak hanya mempercepat hancurnya tablet,
20 tetapi juga berpengaruh pada kelarutan zat aktif sehingga dapat meningkatkan bioavailabilitasnya
21 (Zarmpi et al., 2020).

22 **Croscarmellose** mempunyai mekanisme ganda yaitu penyerapan air (*water wicking*) dan
23 pembengkakan secara cepat (*rapid swelling*) (Setyawan et al., 2014). Namun daya pengembangannya
24 lebih kecil dari SSG yaitu 4-8 kali volume semula (Sheskey et al., 2017). *Sodium Starch Glycolate*
25 (SSG) merupakan *superdisintegrant* yang memiliki daya pengembangan yang sangat besar yaitu 200-
26 300 kali volume semula (Berlian & Subarnas, 2018), namun sering terbentuk lapisan gel ketika
27 kontak dengan air sehingga menghalangi penetrasi air ke dalam tablet (Sa'adah & Fudholi, 2011).
28 Kombinasi daya penyerapan air (*wicking*) yang besar pada **croscarmellose** dan proses pengembangan
29 (*swelling*) yang besar pada SSG diharapkan akan menghasilkan waktu disintegrasi kurang dari tiga
30 menit. Penelitian (Rachmawati et al., 2015) menyebutkan bahwa pengembangan formulasi dengan
31 menggunakan kombinasi SSG dan **croscarmellose sodium** akan dapat menghasilkan tablet dengan
32 parameter kualitas fisik yang lebih baik dan mampu mempercepat waktu disintegrasi, waktu dispersi
33 dan waktu pembasahan tablet. Pada penelitian ini dipilih metode pembuatan tablet dengan cetak
34 langsung karena menurut (Berkenkemper et al., 2020) efek disintegrasi **croscarmellose sodium** akan
35 dirusak karena adanya proses granulasi.

36 **Optimasi dilakukan dengan menggunakan metode Simplex Lattice Design (SLD). Kombinasi**
37 **kedua bahan yang diharapkan dapat menghasilkan tablet dengan karakteristik fisik yang lebih baik**
38 **dibandingkan dengan tablet yang menggunakan satu jenis bahan penghancur, sehingga perlu**
39 **dilakukan optimasi croscarmellose dan SSG pada karakteristik fisik ODT metoklopramid HCl**
40 **dengan metode SLD yang selama ini belum pernah dilakukan. Penelitian ini bertujuan untuk**
41 **mengetahui pengaruh masing-masing dan interaksi penggunaan croscarmellose dan SSG pada**
42 **karakteristik fisik ODT metoklopramid HCl, serta mendapatkan formula optimum sediaan ODT**
43 **metoklopramid HCl.**

44 45 2. METODE

46 Alat yang digunakan yaitu neraca analitik (P.A.C.I.S.A), neraca digital (Shimadzu), mesin
47 pencetak tablet, alat uji waktu alir, *hardness tester* (Prima), *friability tester* (Prima), *disintegration*
48 *tester*, *stopwatch*, termometer, *moisture content tester* (Mettler Toledo), alat uji rasio penyerapan air,
49 *dissolution tester* tipe 2 (Veego), spektrofotometer UV-Vis mini 1240 (Shimadzu).

50 Bahan yang digunakan *pharmaceutical grade* yaitu metoklopramid HCl (Ipca Laboratories
51 Ltd.), **croscarmellose yang digunakan adalah Ac-Di-Sol®** (FMC Biopolymer), *sodium starch*
52 *glycolate* (Gujarat), magnesium stearat (Faci Asia Pasific Pte. Ltd.), talkum, manitol (Danisco),
53 aspartame (Sinosweet), dan *spray dried lactose* (Meggler), sedangkan bahan dengan *technical grade*
54 yaitu aqua destilata.

Pembuatan *orally disintegrating tablet* metoklopramid HCl dengan menggunakan metode kempa langsung. Rancangan optimasi formula ODT dapat dilihat pada Tabel 1. Metoklopramid HCl, *croscarmellose*, SSG, *Spray Dried Lactose* (SDL), aspartam, talkum dan manitol ditimbang, kemudian dicampur sampai homogen. Campuran serbuk diuji waktu alir, kandungan lembap. Magnesium stearat ditambahkan dalam campuran serbuk, dicampur hingga homogen. Campuran serbuk kemudian dikempa menjadi tablet dengan bobot per tablet kurang lebih 200 mg. Tablet yang telah dicetak diuji keseragaman bobot, kerapuhan, kekerasan, waktu hancur, keseragaman kandungan, *wetting time*, ratio penyerapan air, dan disolusi tablet metoklopramid HCl.

Tabel 1. Rancangan Optimasi Berdasarkan Design Expert *design expert* 10.0.1.R

Bahan (gram)	FI	FII	FIII	FIV	FV	FVI	FVII	FVIII
Metoklopramid HCl	3	3	3	3	3	3	3	3
<i>Croscarmellose</i>	3,15	0	4,2	1,05	4,2	2,1	2,1	0
SSG	1,05	4,2	0	3,15	0	2,1	2,1	4,2
Spray Dried Lactose (SDL)	39	39	39	39	39	39	39	39
Aspartam	2,4	2,4	2,4	2,4	2,4	2,4	2,4	2,4
Magnesium Stearat	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6
Talkum	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2
Manitol	9,6	9,6	9,6	9,6	9,6	9,6	9,6	9,6

Keterangan : perhitungan dan penimbangan bahan untuk 300 tablet

Penentuan formula optimum didasarkan pada parameter meliputi kecepatan alir, kandungan lembap, kekerasan, kerapuhan, waktu hancur, *wetting time*, rasio penyerapan air, keseragaman kandungan, keseragaman bobot dan disolusi. Formula optimum diperoleh dengan cara melihat respons total yang diperoleh dari program *design expert* 10.0.1.R melalui persamaan *simplex lattice design* (SLD) yaitu : $Y = Ba(XA) + Bb(XB) + Bab(XA)(XB)$. Y adalah respons, Ba, Bb dan Bab adalah koefisien yang menggambarkan pengaruh interaksi (dapat dihitung dari percobaan). XA dan XB adalah faktor yang nilainya 0 sampai dengan 1. Formula optimum diperoleh dari program *design expert* 10.0.1.R, kemudian dilakukan uji t dengan taraf kepercayaan 95% menggunakan IBM SPSS *Statistics* 23.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Parameter optimasi ditentukan untuk mengetahui kualitas dari campuran serbuk dan hasil ODT metoklopramid HCl. Hasil uji tersebut antara lain kecepatan alir, kandungan lembap, keseragaman bobot, kekerasan, kerapuhan, waktu hancur, *wetting time*, rasio penyerapan air, keseragaman kandungan, dan disolusi seperti terlihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Hasil Uji Parameter Optimasi Campuran Serbuk dan ODT metoklopramid HCl

Pengujian	FI	FII	FIII	FIV	FV	FVI	FVII	FVIII
Kecepatan alir (gram/detik)	53,21	59,03	54,16	57,49	52,25	57,3	56,46	59,12
Kandungan lembap (%)	0,62	0,46	0,68	0,56	0,7	0,59	0,58	0,5
Kekerasan (kg)	3,33	3,83	3,42	3,75	3,42	3,5	3,5	4
Kerapuhan (%)	0,69	0,53	0,77	0,48	0,74	0,64	0,68	0,51
Waktu hancur (detik)	61,37	80,32	62,5	72,26	62,37	65,02	65,34	80,23
<i>Wetting time</i> (detik)	64,5	105	65,38	85,35	65,25	72,12	70,3	105,36
Rasio penyerapan air (%)	60,1	36,27	48,08	39,6	49,01	47,14	48,02	38,61

Keseragaman bobot (mg)	199,95	203,95	203,65	201,35	203,1	203,65	206,3	204,2
Keseragaman kandungan (%)	101,16	99,92	101,53	99,93	100,06	99,52	98,48	99,09
Disolusi (%)	103,93	93,51	95,11	95,89	95,39	94,02	97,22	93,23

82
83
84
85
86
87
88
89
90
91

Hasil uji tiap parameter optimasi dianalisis menggunakan program *design expert* 10.0.1.R dengan metode SLD hingga didapatkan persamaan masing-masing seperti terlihat pada Tabel 3. Persamaan tersebut dapat digunakan untuk mengetahui bagaimana pengaruh tunggal dari *croscarmellose*, SSG maupun interaksi antar keduanya pada masing-masing parameter optimasi dengan melihat nilai koefisien yang didapatkan. Persamaan optimasi juga dapat memprediksi nilai tiap respon sebagai harga Y, sehingga dapat diperhitungkan formula optimal dan prediksi nilai dari masing-masing parameter.

Tabel 3. Persamaan Simplex Lattice Design Campuran Serbuk dan ODT metoklopramid HCl

Pengujian	Persamaan Simplex Lattice Design
Kecepatan alir (gram/detik)	$Y = 7,56 X_a + 8,45 X_b + 1,74 \times 10^{-2} X_a X_b$
Kandungan lembab (%)	$Y = 9,80 \times 10^{-2} X_a + 6,93 \times 10^{-2} X_b + 1,60 \times 10^{-4} X_a X_b$
Kekerasan (kg)	$Y = 0,49 X_a + 0,56 X_b - 1,37 \times 10^{-2} X_a X_b$
Kerapuhan (%)	$Y = 0,11 X_a + 7,20 \times 10^{-2} X_b - 3,85 \times 10^{-4} X_a X_b$
Waktu hancur (detik)	$Y = 8,89 X_a + 11,50 X_b - 0,50 X_a X_b$
Wetting time (detik)	$Y = 9,32 X_a + 15,04 X_b - 1,13 X_a X_b$
Rasio penyerapan air (%)	$Y = 7,21 X_a + 5,15 X_b + 0,48 X_a X_b$
Keseragaman bobot (mg)	$Y = 28,99 X_a + 29,13 X_b - 2,64 \times 10^{-2} X_a X_b$
Keseragaman kandungan (%)	$Y = 14,42 X_a + 14,22 X_b - 5,36 \times 10^{-2} X_a X_b$
Disolusi (%)	$Y = 13,77 X_a + 13,28 X_b - 0,25 X_a X_b$

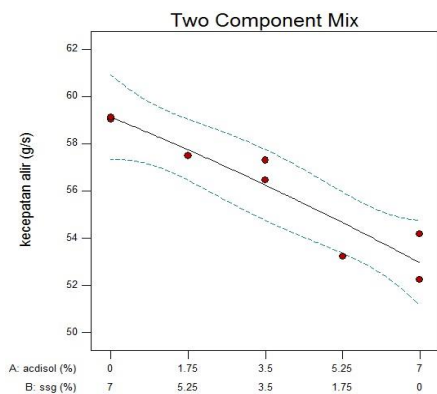
92
93
94
95

Keterangan :

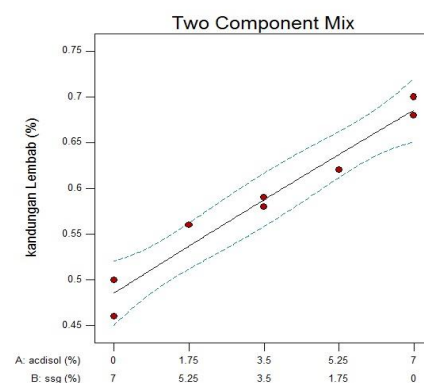
Y : respons pengujian yang dihasilkan

X_a : konsentrasi *croscarmellose*

X_b : konsentrasi SSG



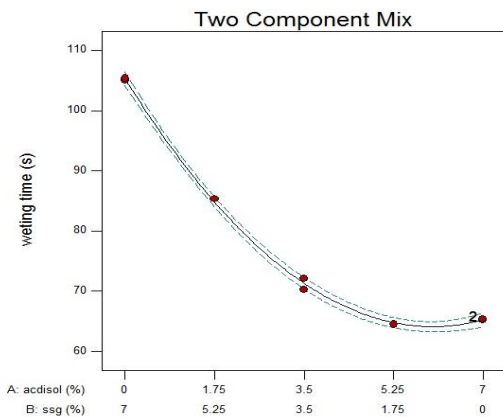
(a)



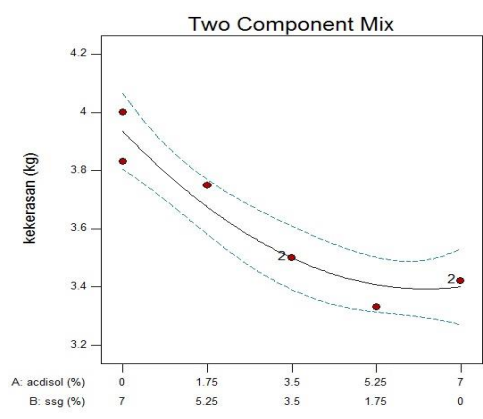
(b)

96

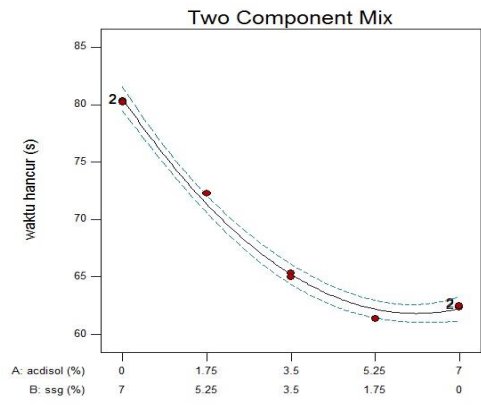
97
98
99
100
101
102
103
104
105
106
107
108
109
110
111
112
113
114
115
116
117
118
119
120
121
122
123
124
125
126
127
128
129
130
131
132
133
134
135
136
137
138
139
140
141
142
143
144
145
146



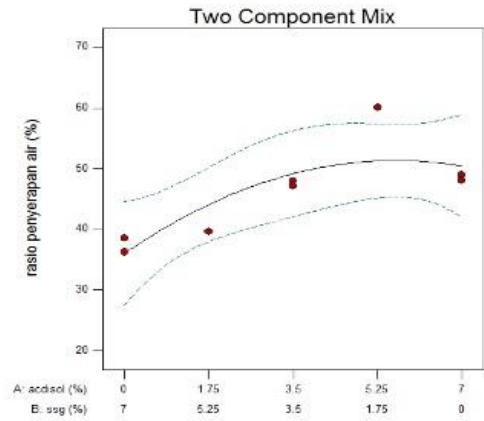
(c)



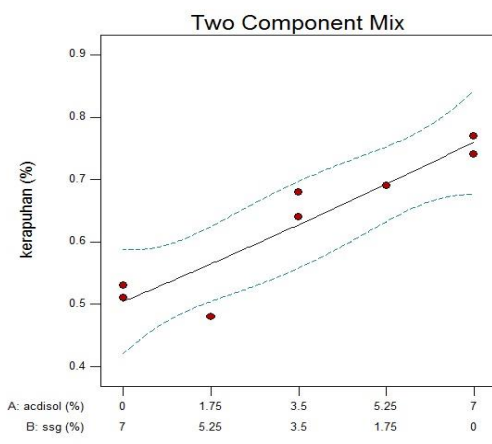
(d)



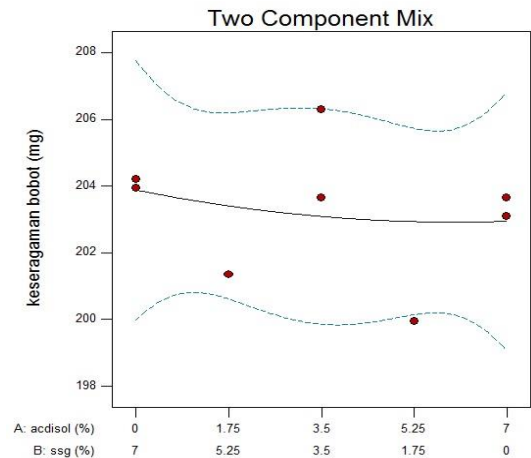
(e)



(f)

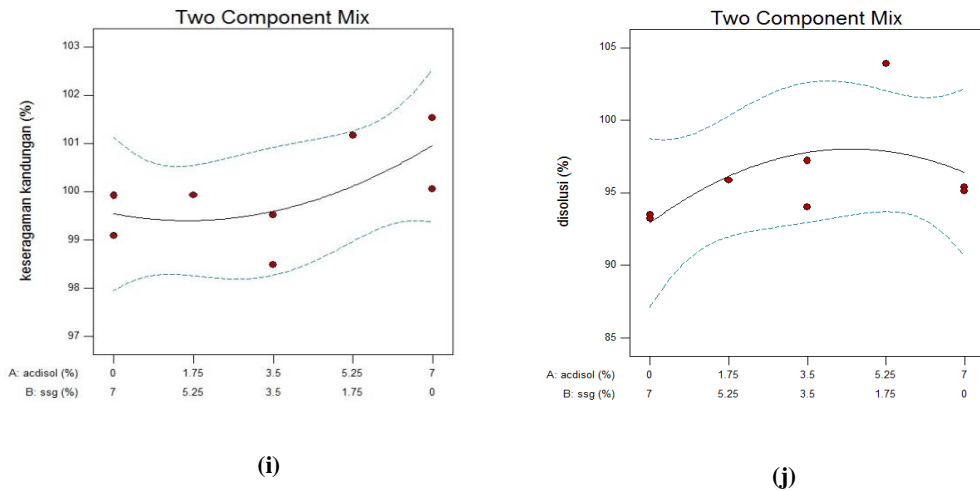


(g)



(h)

147
 148
 149
 150
 151
 152
 153
 154
 155
 156
 157
 158
 159
 160
 161
 162
 163
 164
 165
 166
 167
 168
 169
 170
 171
 172
 173
 174
 175
 176
 177
 178
 179
 180
 181
 182
 183
 184
 185
 186
 187
 188
 189
 190
 191
 192
 193
 194
 195
 196



Gambar 1. Grafik Pengaruh Penambahan Superdisintegratan pada (a) Kecepatan Alir Serbuk, (b) Kandungan Lembap, (c) Kekerasan, (d) Kerapuhan, (e) Waktu Hancur, (f) Wetting Time, (g) Rasio Penyerapan Air, (h) keseragaman bobot, (i) Keseragaman Kandungan, (j) Disolusi berdasarkan Software Design Expert

Persamaan Tabel 3 menunjukkan bahwa nilai koefisien yang positif pada penggunaan tunggal komponen *croscarmellose* dan komponen SSG meningkatkan kecepatan alir. Penggunaan komponen SSG berpengaruh dominan dalam meningkatkan kecepatan alir. Interaksi kedua komponen juga meningkatkan kecepatan alir, namun pengaruhnya kecil. Pada gambar 1(a) menunjukkan bahwa semakin tinggi konsentrasi *croscarmellose* maka kecepatan alir semakin rendah karena *croscarmellose* memiliki sifat yang higroskopis.

Berdasarkan persamaan pada Tabel 3 nilai koefisien komponen *croscarmellose* yaitu $+9,80 \times 10^{-2}$ menunjukkan adanya pengaruh peningkatan kandungan lembap campuran serbuk. Peningkatan kandungan lembap disebabkan karena *croscarmellose* merupakan bahan yang higroskopis, sehingga air dari udara dapat terserap. Interaksi antara kedua komponen menunjukkan adanya peningkatan kandungan lembap pada campuran serbuk. Pada gambar 1(b) dapat dilihat bahwa semakin tinggi konsentrasi *croscarmellose* maka semakin besar juga kandungan lembap dalam campuran serbuk.

Pada uji kekerasan berdasarkan persamaan pada Tabel 3 menunjukkan nilai koefisien komponen SSG yang diperoleh yaitu $+0,56$ sedangkan nilai koefisien *croscarmellose* yaitu sebesar $+0,49$. Jika digunakan secara tunggal penggunaan *croscarmellose* dan SSG dapat meningkatkan kekerasan ODT. Interaksi komponen *croscarmellose* dan SSG memiliki koefisien negatif yang menunjukkan bahwa interaksi *croscarmellose* dan SSG menurunkan kekerasan tablet. Dapat dilihat pada gambar 1(c) menunjukkan bahwa interaksi komponen *croscarmellose* dan SSG menurunkan respons kekerasan tablet.

Pada kerapuhan tablet berdasarkan persamaan pada Tabel 3 menunjukkan bahwa respons kerapuhan dipengaruhi oleh komponen *croscarmellose*, SSG dan interaksi kedua komponen. Nilai koefisien yang positif menunjukkan bahwa penggunaan komponen *croscarmellose* dan komponen SSG pada penggunaan tunggal meningkatkan kerapuhan ODT. Komponen yang paling mempengaruhi kerapuhan adalah *croscarmellose* dengan nilai koefisien $0,11$ sehingga semakin besar konsentrasi *croscarmellose* maka kerapuhan tablet akan semakin meningkat. Interaksi antara *croscarmellose* dan SSG pada respons kerapuhan dapat dilihat pada gambar 1(d), menunjukkan bahwa interaksi antara *croscarmellose* dan SSG mempunyai efek yang paling baik pada kerapuhan tablet dibandingkan

197 penggunaan tunggal karena interaksi antara *croscarmellose* dan SSG dapat memperbaiki
198 kekompakan tablet.

199 Pada Tabel 3 nilai koefisien *croscarmellose* yang didapat yaitu + 8,89, hal ini menunjukkan
200 bahwa penambahan *croscarmellose* secara terpisah akan semakin menambah waktu hancur tablet.
201 Nilai koefisien SSG yang didapat lebih besar dibandingkan *croscarmellose*, yaitu sebesar + 11,50
202 sehingga dapat dikatakan bahwa waktu hancur penggunaan SSG dapat lebih lama. SSG dalam
203 kondisi tertentu akan dapat berubah mekanismenya dari *swelling* menjadi pembentukan gel matriks
204 menyebabkan penurunan kecepatan hidrasi dan pelarutan karena terbentuknya lapisan antarmuka
205 yang kental dan menyebabkan tablet tidak mudah hancur dengan segera (Wren et al., 2017).
206 *Croscarmellose* mempunyai kemampuan waktu hancur yang lebih baik berdasarkan konsistensi dan
207 stabilitasnya. *croscarmellose* mempunyai aksi *wicking* (perembesan) dan *swelling* (pengembangan)
208 (Sheskey et al., 2017). Kemampuan *swelling* (mengembang dengan cepat) pada *croscarmellose* lebih
209 dominan sehingga mampu merubah formasi dari tablet. Gambar 1(e) menunjukkan bahwa ada
210 interaksi antara *croscarmellose* dan SSG yang menyebabkan perubahan waktu hancur. Interaksi
211 *croscarmellose* dan SSG akan meningkatkan kecepatan daya serap air dan daya pengembangan
212 dalam air dengan meminimalisir pembentukan gel sehingga tablet terdisintegrasi dengan cepat.

213 Nilai koefisien *croscarmellose* berdasarkan persamaan pada Tabel 3 yang didapat yaitu + 9,32,
214 hal ini menunjukkan bahwa penambahan *croscarmellose* secara terpisah akan semakin menambah
215 *wetting time*. Nilai koefisien SSG yang didapat lebih besar dibandingkan *croscarmellose*, yaitu
216 sebesar + 15,04. Interaksi antara kedua komponen terhadap respons *wetting time* dapat dilihat pada
217 gambar 1(f). Nilai koefisien interaksi antara kedua komponen bernilai negatif yaitu - 1,13
218 menunjukkan bahwa interaksi kedua komponen tersebut dapat menurunkan atau mempercepat
219 *wetting time*. Pada gambar 1(f) pola yang terlihat adalah grafik semakin tinggi pada formula yang
220 mengandung SSG paling banyak. Hal ini menunjukkan bahwa semakin banyak SSG maka waktu
221 pembasahan akan semakin lama dibandingkan dengan penambahan *croscarmellose* secara terpisah
222 yang menandakan berkurangnya sifat matrik tablet yang dapat menyerap air dan berkurangnya
223 hidrofilitas tablet (Kumar & Saharan, 2017).

224 Pengaruh masing-masing dari komponen *croscarmellose* dan SSG maupun kombinasi keduanya
225 dapat meningkatkan rasio penyerapan air terlihat pada Tabel 3 semua koefisien persamaan positif
226 (+). Peningkatan rasio penyerapan air karena pengaruh *croscarmellose* lebih besar dibandingkan SSG
227 seperti yang ditunjukkan gambar 1(g) dimana kurva rasio penyerapan air semakin meningkat seiring
228 dengan peningkatan konsentrasi *croscarmellose*. Hasil yang sama juga terlihat dari uji keseragaman
229 kandungan pada gambar 1(i) yang didominasi oleh pengaruh tunggal *croscarmellose*. Pada gambar
230 1(h) uji keseragaman bobot SSG berpengaruh lebih dominan dibanding *croscarmellose* dengan
231 perbedaan nilai koefisien yang kecil (Tabel 3).

232 Parameter uji disolusi berdasarkan persamaan pada Tabel 3 nilai koefisien yang positif
233 menunjukkan bahwa pada penggunaan tunggal komponen *croscarmellose* dan komponen SSG
234 meningkatkan disolusi ODT. Nilai koefisien *croscarmellose* yang didapat yaitu + 13,77, hal ini
235 menunjukkan bahwa penambahan *croscarmellose* secara terpisah akan semakin menambah waktu
236 disolusi. Interaksi antara kedua komponen terhadap respons disolusi dapat dilihat pada gambar 1(j).
237 Nilai koefisien interaksi antara kedua komponen bernilai positif yaitu + 0,25 menunjukkan bahwa
238 interaksi kedua komponen tersebut juga dapat meningkatkan atau memperlama waktu disolusi namun
239 pengaruhnya sangat kecil. Hal ini disebabkan karena *croscarmellose* mempunyai aksi *wicking*
240 (perembesan) dan *swelling* (pengembangan)(Hussain et al., 2020).

241 Hasil percobaan masing-masing pengujian dibandingkan dengan hasil teoretis dari optimasi
242 *simplex lattice design*. Pada tiap parameter uji tersebut menunjukkan hasil > 0,05 dapat disimpulkan
243 bahwa hasil dari masing-masing parameter berbeda tidak signifikan antara hasil teoretis dengan hasil
244 percobaan.

245

246 4. KESIMPULAN

247 Penggunaan tunggal *croscarmellose* dan SSG meningkatkan kecepatan alir, kekerasan, kandungan
248 lembap, kerapuhan, rasio penyerapan air, keseragaman bobot, keseragaman kandungan, mempercepat
249 waktu hancur dan *wetting time*, serta meningkatkan disolusi ODT metoklopramid HCl. Interaksi
250 antara *croscarmellose* dan SSG meningkatkan kecepatan alir, kandungan lembap, rasio penyerapan
251 air dan disolusi, menurunkan kekerasan, kerapuhan, waktu hancur dan *wetting time*. Perbandingan
252 *croscarmellose* dengan kadar 5,114% dan SSG 1,886% dapat menghasilkan sediaan ODT
253 metoklopramid HCl dengan karakteristik fisik yang optimal. Berdasarkan hasil kombinasi
254 disintegran tersebut dapat menjadi pertimbangan untuk penelitian mengenai potensi superdisintegran
255 dari bahan alam dalam sediaan ODT.
256

257 5. DAFTAR PUSTAKA

- 258 Aronson, J. (2016). *Meyler's Side Effects of Drugs, 15th Edition: The International Encyclopedia of*
259 *Adverse Drug Reactions and Interactions*. 714–719.
- 260 Berkenkemper, S., Keizer, H. Lou, Lindenberg, M., Szepes, A., & Kleinebudde, P. (2020).
261 Functionality of disintegrants with different mechanisms after roll compaction. *International*
262 *Journal of Pharmaceutics*, 584, 119434. <https://doi.org/10.1016/J.IJPHARM.2020.119434>
- 263 Berlian, A. V., & Subarnas, A. (2018). Review Mekanisme, Karakterisasi dan Aplikasi Sodium Starch
264 Glycolate (SSG) dalam Bidang Farmasetik. *Farmaka*, 16(2).
265 <https://doi.org/10.24198/JF.V16I2.17612>
- 266 Dawadi, S., Pandey, B., Nepal, S., Gurau, Y., Shahi, R., Gautam, B., Akauliya, D., Pandit, M.,
267 Chaudhary, S., & Mahat, C. A. (2020). Formulation and Evaluation of Orally Disintegrating
268 Tablet of Metoclopramide Hydrochloride. *World Journal of Current Medical and*
269 *Pharmaceutical Research*, 2(6), 322–329. <https://doi.org/10.37022/WJCMPR.VI.162>
- 270 Hussain, A., Misbah, M., Abbas, N., Irfan, M., Arshad, M., Shamim, R., Bukhari, N., & Mahmood, F.
271 (2020). Design and In Vitro Characterization of Orally Disintegrating Modified Release Tablets
272 of Naproxen Sodium. *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences*, 17(5), 486–491.
273 <https://doi.org/10.4274/TJPS.GALENOS.2019.24445>
- 274 Kumar, A., & Saharan, V. (2017). A Comparative Study of Different Proportions of
275 Superdisintegrants: Formulation and Evaluation of Orally Disintegrating Tablets of Salbutamol
276 Sulphate. *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences*, 14(1), 40–48.
277 <https://doi.org/10.4274/TJPS.74946>
- 278 Litou, C., Effinger, A., Kostewicz, E. S., Box, K. J., Fotaki, N., & Dressman, J. B. (2019). Effects of
279 medicines used to treat gastrointestinal diseases on the pharmacokinetics of coadministered
280 drugs: a PEARRL Review. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 71(4), 643–673.
281 <https://doi.org/10.1111/JPHP.12983>
- 282 Rachmawati, A. N., Wahyono, & Sulaiman, T. N. S. (2015). Optimasi Formula Tablet Dispersible
283 Ekstrak Daun Jambu Biji Dengan Kombinasi Bahan Penghancur Croscarmellose Sodium and
284 Sodium Starch Glycolate. *Traditional Medicine Journal*, 20(1), 2015.
- 285 Sa'adah, H., & Fudholi, A. (2011). Optimasi Formula Tablet Teofilin Menggunakan Co-Processed
286 Excipients Campuran Laktosa dan Avicel. *Majalah Farmasi Indonesia*, 22(4), 306–314.
287 indonesianjpharm.farmasi.ugm.ac.id/index.php/3/article/view/648
- 288 Sadeghi, M., Hemmati, S., Salehi, R., Solhi, M., Ghorbani, M., & Hamishehkar, H. (2019). Leucine-
289 grafted starch as a new superdisintegrant for the formulation of domperidone tablets. *Journal of*
290 *Drug Delivery Science and Technology*, 50, 136–144.
291 <https://doi.org/10.1016/J.JDDST.2019.01.021>
- 292 Setyawan, D., Widjaja, B., Sayekti, I., Setyawan, D., Widjaja, B., & Sayekti, I. (2014). Pengaruh Ac-
293 Di –Sol Terhadap Karakteristik Fisik dan Laju Disolusi Orally Disintegrating Tablet Piroksikam
294 dengan Metode Cetak Langsung. *Pharmaceutical Sciences and Research (PSR)*, 7(2), 1–9.
295 <https://doi.org/10.7454/PSR.V7I2.3451>
- 296 Shakeel, F., Shazly, G. A., & Haq, N. (2014). Solubility of Metoclopramide Hydrochloride in Six
297 Green Solvents at (298.15 to 338.15) K. *Journal of Chemical and Engineering Data*, 59(5),

298 1700–1703. <https://doi.org/10.1021/JE500154K>
299 Sheskey, P. J., Cook, W. G., & Cable, C. G. (Eds.). (2017). *Handbook of Pharmaceutical Excipients*
300 (Eighth). Pharmaceutical Press.
301 Vinarov, Z., Abdallah, M., Agundez, J. A. G., Allegaert, K., Basit, A. W., Braeckmans, M.,
302 Ceulemans, J., Corsetti, M., Griffin, B. T., Grimm, M., Keszthelyi, D., Koziolok, M., Madla, C.
303 M., Matthys, C., McCoubrey, L. E., Mitra, A., Reppas, C., Stappaerts, J., Steenackers, N., ...
304 Augustijns, P. (2021). Impact of gastrointestinal tract variability on oral drug absorption and
305 pharmacokinetics: An UNGAP review. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 162,
306 105812. <https://doi.org/10.1016/J.EJPS.2021.105812>
307 Wren, S., Alhusban, F., Barry, A., & Hughes, L. (2017). Mechanistic understanding of the link
308 between Sodium Starch Glycolate properties and the performance of tablets made by wet
309 granulation. *International Journal of Pharmaceutics*, 529(1–2), 319–328.
310 <https://doi.org/10.1016/J.IJPHARM.2017.07.004>
311 Zarnpi, P., Flanagan, T., Meehan, E., Mann, J., & Fotaki, N. (2020). Biopharmaceutical
312 Understanding of Excipient Variability on Drug Apparent Solubility Based on Drug
313 Physicochemical Properties. Case Study: Superdisintegrants. *The AAPS Journal* 22:2,
314 22(2), 1–17. <https://doi.org/10.1208/S12248-019-0406-Y>
315
316
317

OPTIMIZATION OF CROSCARMELLOSE AND SODIUM STARCH GLYCOLATE ON ORALLY DISINTEGRATING METOCLOPRAMIDE HCL TABLETS

Endang Diyah Ikasari , Intan Martha Cahyani, Deby Melinda Collusy

Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi (STIFAR) Yayasan Pharmasi, Semarang 50193, Indonesia

 eri_ung@yahoo.co.id

 <https://doi.org/10.31603/pharmacy.v8i3.4830>

Article info:

Submitted : 27-05-2021

Revised : 26-10-2022

Accepted : 05-11-2022



This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License

Publisher:

Universitas Muhammadiyah Magelang

ABSTRACT

The dosage form of metoclopramide HCl with high solubility but low permeability is an Orally Disintegrating Tablet (ODT) because it can decrease first-pass-effect metabolism so that its bioavailability and effectiveness increase. Superdisintegrant is an excipient that plays a significant role in formulating ODT. The combination of croscarmellose and Sodium Starch Glycolate (SSG) can accelerate tablet disintegration time, making the resulting ODT suitable for its intended use. This study aimed to determine the effect of each and the interaction of the use of croscarmellose and SSG on the physical characteristics of ODT metoclopramide HCl, and to get the optimum formula of ODT metoclopramide HCl. Tablets were prepared by direct compression method. Optimization process by using simplex lattice design (design expert 10.0.1.R program) with eight formulas, including FI (5.25%A:1.75%B), FII (0%A:7%B), FIII (7%A:0%B), FIV (1.75%A:5.25%B), FV (7%A:0%B), FVI (3.5%A:3.5%B), FVII (3.5%A:3.5%B) and FVIII (0%A:7%B). Component A is the concentration of croscarmellose, and component B is the concentration of SSG. Based on the SLD equation, the single-use croscarmellose and SSG components could be increased flowability, hardness, moisture content, friability, water ratio absorption, weight uniformity, uniformity of content, accelerated disintegration time, wetting time, and dissolution. The interaction of the two components was increased flowability, moisture content, water ratio absorption and dissolution, decreased hardness, friability, uniformity of content, weight uniformity, accelerated disintegration time, and wetting time. The optimum formula of ODT metoclopramide HCl with proportion 5.145% croscarmellose and 1.855% SSG. Based on the one sample t-test between theoretical and experimental results, there were no significant differences between them.

Keywords: Croscarmellose; Metoclopramide HCl; Optimization; Orally disintegrating tablets; Sodium starch glycolate

1. INTRODUCTION

Metoclopramide HCl is an antiemetic drug to prevent nausea and vomiting as a dopamine receptor antagonist (Aronson, 2015). Metoclopramide HCl metabolism occurs rapidly after administration, indicating that metoclopramide HCl undergoes first-pass-effect metabolism (Litou et al., 2019). The absorption of metoclopramide HCl when given orally, is about 75% (Vinarov et al., 2021). Metoclopramide HCl has high solubility and low permeability, so it is categorized in BCS (Biopharmaceutical class system) class 3 (Shakeel et al., 2014). Metoclopramide HCl, an Orally Disintegrating Tablets (ODT), can reduce the first-pass-effect metabolism because some drugs are also absorbed in the pre-gastric area such as the mouth, pharynx, and esophagus when saliva descends into the stomach. Therefore, the bioavailability of the drug will increase and ultimately increase the therapy's effectiveness (Dawadi et al., 2020).

Disintegrants are excipients that have a significant role in the formulation of tablet dosage forms to accelerate disintegration in the gastrointestinal environment, consequently increasing the release of active ingredients (Sadeghi et al., 2019). The formulation of the ODT preparation with

the direct compression method requires the presence of a vital component, including a superdisintegrating material that quickly disintegrates in the mouth so that it has greater disintegration than conventional tablet preparations. Superdisintegrants in the preparation have been shown to not only accelerate the disintegration of tablets but also affect the solubility of the active substances to increase their bioavailability (Zarmpi et al., 2020).

Croscarmellose has a dual mechanism: water wicking and rapid swelling (Setyawan et al., 2010). However, its expansion power is more minor than SSG, which is 4-8 times its original volume (Sheskey et al., 2017). Sodium Starch Glycolate (SSG) is a superdisintegrant that has an immense expansion power, which is 200-300 times its original volume (Berlian & Subarnas, 2018), but often forms a gel layer when in contact with water. Hence, it blocks the penetration of water into the tablet (Sa'adah & Fudholi, 2011). The combination of the high-wicking power of croscarmellose and the enormous swelling of SSG is expected to result in a disintegration time of less than three minutes. Research Rachmawati et al (2015) states that the development of a formulation combining SSG and croscarmellose sodium will produce tablets with better physical quality parameters and can accelerate the disintegration time, dispersion time, and tablet wetting time. This study uses the direct printing method because according to Berkenkemper et al (2020), the disintegrating effect of croscarmellose sodium would be damaged due to the granulation process.

Optimization uses the Simplex Lattice Design (SLD) method. The combination of the two ingredients is expected to produce tablets with better physical characteristics than tablets using one type of disintegrant. Therefore, it is necessary to optimize croscarmellose and SSG on the physical characteristics of ODT metoclopramide HCl using the SLD method, which has never been done before. This study aims to determine the respective effects and interactions of the use of croscarmellose and SSG on the physical characteristics of metoclopramide HCl ODT and to obtain the optimum formula for metoclopramide HCl ODT preparations.

2. METHOD

The tools are analytical balance (P.A.C.I.S.A), digital balance (Shimadzu), tablet printing machine, flow time tester, hardness tester (Prima), friability tester (Prima), disintegration tester, stopwatch, thermometer, moisture content tester (Mettler Toledo), water absorption ratio tester, type 2 dissolution tester (Veego), and UV-Vis mini 1240 spectrophotometer (Shimadzu).

Pharmaceutical grade materials use metoclopramide HCl (Ipca Laboratories Ltd.), croscarmellose use Ac-Di-Sol® (FMC Biopolymer), sodium starch glycolate (Gujarat), magnesium stearate (Faci Asia Pacific Pte. Ltd.), talcum, mannitol (Danisco), aspartame (Sinosweet), and spray dried lactose (Meggler). In contrast, the material with technical grade is aqua destillata.

The preparation of orally disintegrating tablets of metoclopramide HCl uses the direct compression method. **Table 1** presents the optimization design of the ODT formula. Metoclopramide HCl, croscarmellose, SSG, Spray Dried Lactose (SDL), aspartame, talcum and mannitol were weighed and then mixed until homogeneous. The powder mixture was tested for flow time and moisture content. Then, magnesium stearate is added to the mixture and mixed until homogeneous. The mixture is then compressed into tablets weighing 200 mg per tablet approximately. The printed tablets were tested for weight uniformity, friability, hardness, disintegration time, content uniformity, wetting time, water absorption ratio, and dissolution of metoclopramide HCl tablets.

Determination of the optimum formula is based on parameters including flowability, moisture content, hardness, friability, disintegration time, wetting time, water absorption ratio, content uniformity, weight uniformity, and dissolution. The optimum formula is obtained by considering the total response from the design expert program 10.0.1.R through the simplex lattice design (SLD) equation, $Y = Ba(XA) + Bb(XB) + Bab(XA)(XB)$. Y is the response, and Ba, Bb

and Bab are coefficients that describe the effect of the interaction (can be calculated from the experiment). XA and XB are factors with 0 to 1 value. The optimum formula is obtained from the design expert program 10.0.1.R, then a t-test is performed with a 95% confidence level using IBM SPSS Statistics 23.

Table 1. Optimization Design Based on Design Expert 10.0.1.R

Ingredients (gram)	FI	FII	FIII	FIV	FV	FVI	FVII	FVIII
Metoclopramide HCl	3	3	3	3	3	3	3	3
Croscarmellose	3.15	0	4.2	1.05	4.2	2.1	2.1	0
SSG	1.05	4.2	0	3.15	0	2.1	2.1	4.2
Spray Dried Lactose (SDL)	39	39	39	39	39	39	39	39
Aspartame	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4
Magnesium Stearate	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6
Talcum	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2
Mannitol	9.6	9.6	9.6	9.6	9.6	9.6	9.6	9.6

Note: Ingredient’s calculation and weighing for 300 tablets.

3. RESULTS AND DISCUSSION

The optimization parameters determine the powder mixture's quality and the ODT metoclopramide HCl results. The test results include flowability, moisture content, weight uniformity, hardness, friability, disintegration time, wetting time, water absorption ratio, content uniformity, and dissolution as shown in **Table 2**.

The test results of each optimization parameter were analyzed using the design expert program 10.0.1.R with the SLD method until the respective equations were obtained, as shown in **Table 3**. These equations can identify the single effect of croscarmellose, SSG, and the interaction between the two on each optimization parameter by looking at the obtained coefficient values. The optimization equation can also predict the value of each response as the value of Y, so that the optimal formula and prediction of the value of each parameter can be calculated.

Table 2. Parameter Test Results for Optimization of Powder Mixture and ODT Metoclopramide HCl

Test	FI	FII	FIII	FIV	FV	FVI	FVII	FVIII
Flow rate (gram/second)	53.21	59.03	54.16	57.49	52.25	57.3	56.46	59.12
Moisture content (%)	0.62	0.46	0.68	0.56	0.7	0.59	0.58	0.5
Hardness (kg)	3.33	3.83	3.42	3.75	3.42	3.5	3.5	4
Friability (%)	0.69	0.53	0.77	0.48	0.74	0.64	0.68	0.51
Disintegration time (second)	61.37	80.32	62.5	72.26	62.37	65.02	65.34	80.23
Wetting time (second)	64.5	105	65.38	85.35	65.25	72.12	70.3	105.36
Water absorption ratio (%)	60.1	36.27	48.08	39.6	49.01	47.14	48.02	38.61
Weight uniformity (mg)	199.95	203.95	203.65	201.35	203.1	203.65	206.3	204.2
Content uniformity (%)	101.16	99.92	101.53	99.93	100.06	99.52	98.48	99.09
Dissolution (%)	103.93	93.51	95.11	95.89	95.39	94.02	97.22	93.23

Table 3. Equation of Simplex Lattice Design of Mixed Powder and Metoclopramide HCl ODT

Test	Equation of Simplex Lattice Design
Flow rate (gram/second)	$Y = 7.56 Xa + 8.45 Xb + 1.74 \times 10^{-2} XaXb$
Moisture content (%)	$Y = 9.80 \times 10^{-2} Xa + 6.93 \times 10^{-2} Xb + 1.60 \times 10^{-4} XaXb$
Hardness (kg)	$Y = 0.49 Xa + 0.56 Xb - 1.37 \times 10^{-2} XaXb$
Friability (%)	$Y = 0.11 Xa + 7.20 \times 10^{-2} Xb - 3.85 \times 10^{-4} XaXb$
Disintegration time (second)	$Y = 8.89 Xa + 11.50 Xb - 0.50 XaXb$
Wetting time (second)	$Y = 9.32 Xa + 15.04 Xb - 1.13 XaXb$
Water absorption ratio (%)	$Y = 7.21 Xa + 5.15 Xb + 0.48 XaXb$
Weight uniformity (mg)	$Y = 28.99 Xa + 29.13 Xb - 2.64 \times 10^{-2} XaXb$
Content uniformity (%)	$Y = 14.42 Xa + 14.22 Xb - 5.36 \times 10^{-2} XaXb$
Dissolution (%)	$Y = 13.77 Xa + 13.28 Xb - 0.25 XaXb$

Notes: Y= response; Xa= croscarmellose concentration; Xb= SSG concentration

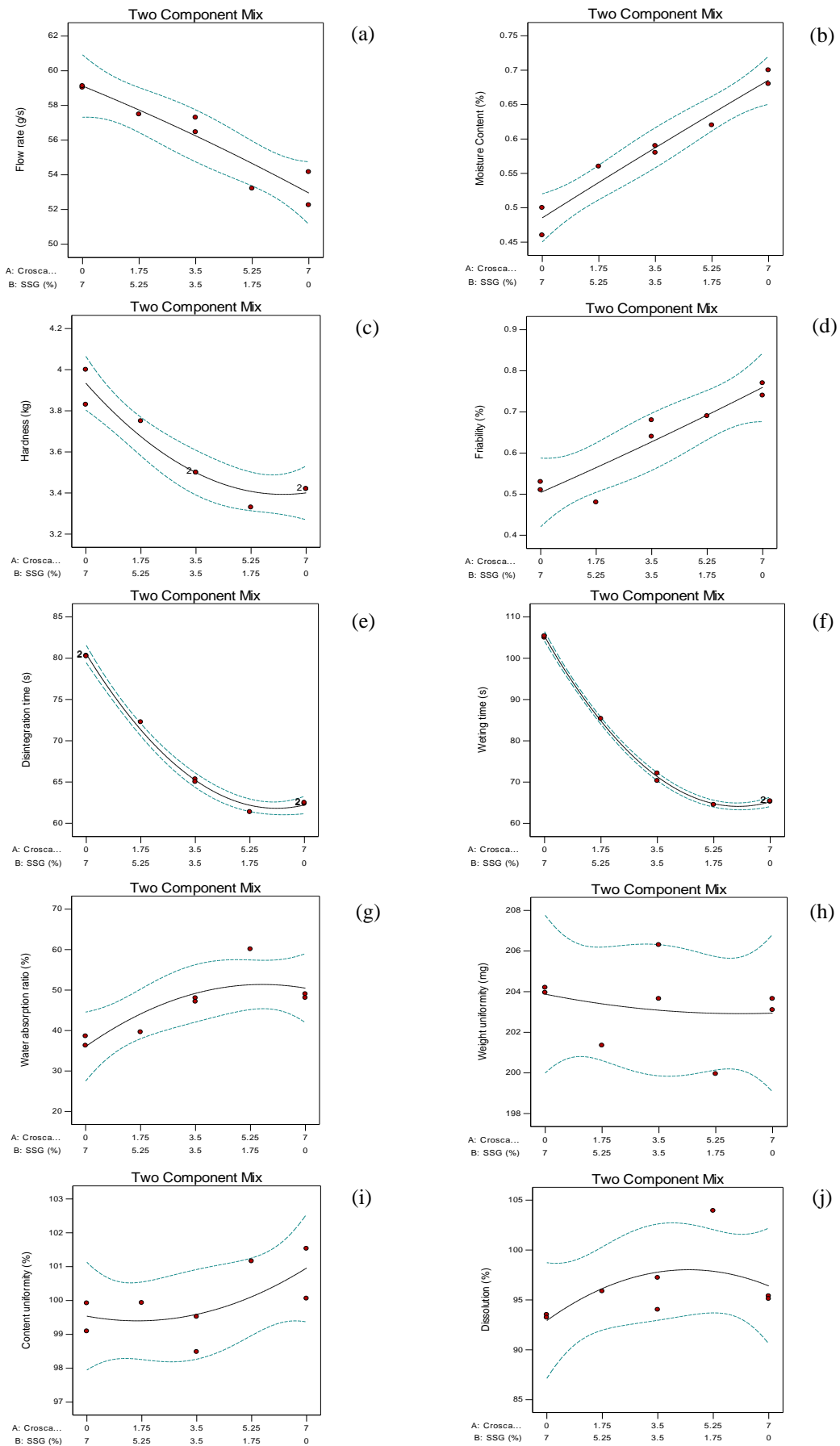


Figure 1. Graph of Effect of Superdisintegrant Addition on: (a) Flowability; (b) Moisture Content; (c) Hardness; (d) Friability; (e) Disintegration Time; (f) Wetting Time; (g) Water Absorption Ratio; (h) weight uniformity; (i) Content uniformity; (j) Dissolution based on Software Design Expert

The equation in **Table 3** shows that the positive coefficient values in the single use of the croscarmellose and the SSG component increase the flow rate. The use of SSG components has a dominant effect in increasing the flow rate. The interaction of the two components also increases the flowability, but the effect is negligible. **Figure 1a** shows that the higher the concentration of croscarmellose, the lower the flowability because croscarmellose is hygroscopic. **Table 3** shows that the coefficient value of the croscarmellose component is $+9.80 \times 10^{-2}$, indicating the effect of increasing the moisture content of the powder mixture because croscarmellose is a hygroscopic material. Therefore, water from the air can be absorbed. The interaction between the two components showed an increase in the moisture content of the powder mixture. **Figure 1b** presents that the higher the concentration of croscarmellose, the greater the moisture content in the powder mixture.

The hardness test based on the equation in **Table 3** shows that the coefficient value of the SSG component is $+0.56$, while the croscarmellose coefficient is $+0.49$. If used alone, croscarmellose and SSG can increase the hardness of ODT. The interaction of croscarmellose and SSG components has a negative coefficient, indicating that the interaction of croscarmellose and SSG reduces tablet hardness. **Figure 1c** presents that the interaction of the components of croscarmellose and SSG decreases the tablet hardness response.

The friability of tablets in **Table 3** shows that the friability response is influenced by the croscarmellose component, SSG, and the interaction of the two components. The positive coefficient value indicates that using the croscarmellose and the SSG component in single-use increases the friability of ODT. The component that most affected the friability was croscarmellose, with a coefficient of 0.11 ; therefore, the greater the concentration of croscarmellose, the higher friability of the tablet. **Figure 1d** presents the interaction between croscarmellose and SSG on the friability response, showing that the interaction between croscarmellose and SSG has the best effect on tablet friability than single-use because the interaction between croscarmellose and SSG can improve tablet compactness.

In **Table 3**, the value of the croscarmellose coefficient is $+8.89$, showing that adding croscarmellose separately will increase the disintegration time of the tablet. The SSG coefficient value obtained is greater than that of croscarmellose, which is $+11.50$. Therefore, the disintegration time of using SSG can be longer. SSG, under certain conditions, will be able to change its mechanism from swelling to the formation of a gel matrix causing a decrease in the rate of hydration and dissolution due to the formation of a thick interfacial layer and causing the tablet not to disintegrate immediately (Wren et al., 2017). Croscarmellose has a better disintegration time of its consistency and stability. Croscarmellose has wicking and swelling action (Sheskey et al., 2017). The swelling ability (expands quickly) in croscarmellose is more dominant so that it can change the formation of the tablet. **Figure 1e** shows an interaction between croscarmellose and SSG, which causes a change in disintegration time. The interaction of croscarmellose and SSG will increase the wicking speed and swelling power in water by minimizing gel formation so that the tablet disintegrates quickly.

The value of the croscarmellose coefficient based on the equation in **Table 3** is $+9.32$, indicating that adding croscarmellose separately will increase the wetting time. The SSG coefficient value is greater than croscarmellose, which is $+15.04$. **Figure 1f** shows the two components' interaction with the wetting time response. The value of the interaction coefficient between the two components is negative, -1.1 , indicating that the interaction can reduce or speed up wetting time. **Figure 1f** shows that the graph pattern is higher on the formula containing the most SSG. It shows that the more SSG, the longer the wetting time than adding croscarmellose separately, which indicates the reduced nature of the tablet matrix that can absorb water and the reduced hydrophilicity of the tablet (Kumar & Saharan, 2017).

The effect of each component of croscarmellose and SSG or the combination of the two can increase the water absorption ratio, as shown in **Table 3**, all the coefficients of the equation are

positive (+). The increase in the water absorption ratio due to the effect of croscarmellose was greater than that of SSG, as shown in **Figure 1g** where the water absorption ratio curve increased along with the increase in the concentration of croscarmellose. The same result is also seen from the content uniformity test in **Figure 1i**, which is dominated by the single effect of croscarmellose. In **Figure 1h**, the weight uniformity test of SSG has a more dominant effect than croscarmellose with a slight difference in coefficient values (**Table 3**).

The dissolution test parameters based on the equation in **Table 3**, positive coefficient values indicate that the single use of croscarmellose and SSG components increases the dissolution of ODT. The value of the croscarmellose coefficient is + 13.77; this indicates that adding croscarmellose separately will further increase the dissolution time. The interaction between the two components on the dissolution response can be seen in **Figure 1j**. The value of the interaction coefficient between the two components is positive, + 0.25, indicating that the interaction of the two components can also increase or prolong the dissolution time, but the effect is very small because croscarmellose has a wicking and swelling action (**Hussain et al., 2020**).

The experimental results of each test are compared with the theoretical results from the optimization of the simplex lattice design. Each test parameter showed $P > 0.05$. In conclusion, the results of each parameter were not significantly different between the theoretical and experimental results.

4. CONCLUSION

The single-use of croscarmellose and SSG increased the flowability, hardness, moisture content, friability, water absorption ratio, weight uniformity, content uniformity, accelerated disintegration and wetting time, and increased the dissolution of ODT metoclopramide HCl. The interaction between croscarmellose and SSG increased the flowability, moisture content, water absorption and dissolution ratio, decreased hardness, friability, disintegration time, and wetting time. Comparing 5.114% croscarmellose and 1.886% SSG can produce ODT metoclopramide HCl preparations with optimal physical characteristics. Based on the results of the disintegrant combination, it can be considered for research on the superdisintegrant potential of natural ingredients in ODT preparations.

5. CONFLICT OF INTEREST

The author declares that there are no competing conflicts of interest.

6. REFERENCES

- Aronson, J. K. (2015). *Meyley's side effects of drugs: the international encyclopedia of adverse drug reactions and interactions*. Elsevier.
- Berkenkemper, S., Keizer, H. Lou, Lindenberg, M., Szepes, A., & Kleinebudde, P. (2020). Functionality of disintegrants with different mechanisms after roll compaction. *International Journal of Pharmaceutics*, 584, 119434.
- Berlian, A. Vi., & Subarnas, A. (2018). Review Mekanisme, Karakterisasi dan Aplikasi Sodium Starch Glycolate (SSG) dalam Bidang Farmasetik. *Farmaka*, 16(2).
- Dawadi, S., Pandey, B., Nepal, S., Gurau, Y., Shahi, R., Gautam, B., Akauliya, D., Pandit, M., Chaudhary, S., & Mahat, C. A. (2020). Formulation and evaluation of orally disintegrating tablet of metoclopramide hydrochloride. *World Journal of Current Medical and Pharmaceutical Research*, 322–329.
- Hussain, A., Misbah, M., Abbas, N., Irfan, M., Arshad, M. S., Shamim, R., Bukhari, N. I., & Mahmood, F. (2020). Design and In Vitro Characterization of Orally Disintegrating Modified Release Tablets of Naproxen Sodium. *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences*, 17(5), 486.
- Kumar, A., & Saharan, V. A. (2017). A comparative study of different proportions of superdisintegrants: Formulation and evaluation of orally disintegrating tablets of salbutamol sulphate. *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences*, 14(1), 40.

- Litou, C., Effinger, A., Kostewicz, E. S., Box, K. J., Fotaki, N., & Dressman, J. B. (2019). Effects of medicines used to treat gastrointestinal diseases on the pharmacokinetics of coadministered drugs: a PEARRL Review. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 71(4), 643–673.
- Rachmawati, A. N., Wahyono, W., & Sulaiman, T. N. S. (2015). Optimasi Formula Tablet Dispersible Ekstrak Daun Jambu Biji dengan Kombinasi Bahan Penghancur Croscarmellose Sodium dan Sodium Starch Glycolate. *Traditional Medicine Journal*, 20(1), 43–50.
- Sa'adah, H., & Fudholi, A. (2011). Optimasi Formula Tablet Teofilin Menggunakan Co-Processed Excipients Campuran Laktosa dan Avicel. *Majalah Farmasi Indonesia*, 22(4), 306-314
- Sadeghi, M., Hemmati, S., Salehi, R., Solhi, M., Ghorbani, M., & Hamishehkar, H. (2019). Leucine-grafted starch as a new superdisintegrant for the formulation of domperidone tablets. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 50, 136–144.
- Setyawan, D., Widjaja, B., & Sayekti, I. (2010). Pengaruh Ac-Di-Sol Terhadap Karakteristik Fisik dan Laju Disolusi Orally Disintegrating Tablet Piroksikam dengan Metode Cetak Langsung. *Majalah Ilmu Kefarmasian*, 7(2), 1.
- Shakeel, F., Shazly, G. A., & Haq, N. (2014). Solubility of metoclopramide hydrochloride in six green solvents at (298.15 to 338.15) K. *Journal of Chemical & Engineering Data*, 59(5), 1700–1703.
- Sheskey, P. J., Cook, W. G., & Cable, C. G. (2017). *Handbook of pharmaceutical excipients*. Pharmaceutical Press.
- Vinarov, Z., Abdallah, M., Agundez, J. A. G., Allegaert, K., Basit, A. W., Braeckmans, M., Ceulemans, J., Corsetti, M., Griffin, B. T., & Grimm, M. (2021). Impact of gastrointestinal tract variability on oral drug absorption and pharmacokinetics: An UNGAP review. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 162, 105812.
- Wren, S. A. C., Alhusban, F., Barry, A. R., & Hughes, L. P. (2017). Mechanistic understanding of the link between Sodium Starch Glycolate properties and the performance of tablets made by wet granulation. *International Journal of Pharmaceutics*, 529(1–2), 319–328.
- Zarmpi, P., Flanagan, T., Meehan, E., Mann, J., & Fotaki, N. (2020). Biopharmaceutical understanding of excipient variability on drug apparent solubility based on drug physicochemical properties. Case study: Superdisintegrants. *The AAPS Journal*, 22(2), 1–17.