

OPTIMASI FORMULA TABLET KEMPA LANGSUNG DISINTEGRASI-CEPAT NATRIUM DIKLOFENAK DENGAN VARIASI PROPORSI AVICEL 102, SODIUM STARCH GLYCOLATE, DAN MANITOL

OPTIMIZATION OF DIRECT-COMPRESSED SODIUM DICLOFENAC FAST DISINTEGRATING TABLET FORMULA WITH VARIED PROPORTION OF AVICEL 102, SODIUM STARCH GLYCOLATE, AND MANNITOL

Safitri Indah Kartika Sari¹, Gunawan Setiyadi^{1*}

Laboratorium Famasetika dan Teknologi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah
Surakarta, Sukoharjo, Indonesia

*E-mail correspondence : gs222@ums.ac.id

Dikirim : 16 April 2024, Disetujui : 28 Mei 2024, Diterbitkan : 31 Mei 2024

Abstrak

Telah dilakukan optimasi untuk mendapatkan formula tablet disintegrasi-cepat (*fast-disintegrating tablet*, FDT) natrium diklofenak (Na-diklofenak) dengan kombinasi Avicel 102, *sodium starch glycolate* (SSG), dan manitol dengan sifat fisik tablet yang optimum. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui konsentrasi Avicel 102, SSG, dan manitol yang menghasilkan FDT dengan sifat fisik optimum yaitu memiliki kekerasan yang baik, kerapuhan yang rendah, waktu hancur yang cepat, dan rasa yang manis. Penelitian dilakukan dengan metode *mixture optimal design* dan dianalisis menggunakan *software Design Expert 13*. Tablet dibuat dengan metode kempa langsung. Keseragaman bobot, kekerasan, kerapuhan, waktu hancur, dan tanggap rasa digunakan sebagai respons pada penentuan formula optimum. Formula optimum FDT Na-diklofenak yang didapatkan adalah formula dengan proporsi Avicel 102, SSG, dan manitol berturut-turut adalah 19,24%, 1,56%, dan 57,2% dari total bobot tablet dengan *desirability* 0,383. Respons prediksi formula optimum yang didapatkan untuk sifat kekerasan, kerapuhan, waktu hancur dan rasa tablet, berturut-turut adalah 3,4 kg, 0,023%, 94 detik dan rasa tablet yang manis namun kurang dapat menutupi sempurna rasa pahit Na-diklofenak.

Kata Kunci: Natrium diklofenak, tablet *fast disintegrating*, Avicel 102, *sodium starch glycolate*, manitol, *design expert*

Abstract

Optimization has been carried out to obtain a Na-diclofenac fast-disintegrating tablet (FDT) formula with a combination of Avicel 102, sodium starch glycolate (SSG), and mannitol with optimum tablet physical properties. The aim of this research is to determine the concentration of Avicel 102, SSG, and mannitol which produces FDT with optimum physical properties, namely good hardness, low brittleness, fast disintegration time, and a sweet taste. This research was carried out using the optimal mixture design method and analyzed using Design Expert 13 software. Tablets were made using the direct compression method. Uniformity of weight, hardness, friability, disintegration time, and taste response are used as responses in determining the optimum formula. The optimum formula for Na-diclofenac FDT obtained was a formula with the proportions of Avicel 102, SSG, and mannitol respectively being 19.24%, 1.56%, and 57.2% of the total tablet weight with a desirability of 0.383. The optimal formula prediction response obtained for the characteristics of hardness, friability,

disintegration time and tablet taste, respectively, were 3.4 kg, 0.023%, 94 seconds and the tablet taste was sweet but could not completely cover the bitter taste of diclofenac sodium.

Keywords: *Diclofenac sodium, fast disintegrating tablet, Avicel 102, sodium starch glycolate, manitol, design expert*

PENDAHULUAN

Natrium diklofenak (Na diklofenak) adalah obat yang masuk dalam kategori II *Biopharmaceutics Classification System* (BCS) yang artinya bahwa Na diklofenak memiliki kelarutan rendah dan permeabilitas yang tinggi (Galge & Thange, 2023). Kelarutan rendah akan memperlambat laju disolusi dan membatasi absorpsi obat pada tubuh, akibatnya bioavailabilitas obat menurun. Na diklofenak digunakan untuk meringankan nyeri dan inflamasi yaitu bekerja dengan menghambat enzim COX-1 dan COX-2, penghambatan ini dapat mengiritasi lambung (Altman *et al.*, 2015). Perlu dilakukannya modifikasi sediaan Na diklofenak oral dengan dibuat tablet disintegrasi-cepat (*fast disintegrating tablet*, FDT) untuk memudahkan penggunaan oleh pasien dan memperbaiki kecepatan disolusinya.

Tablet *fast disintegrating* (FDT) adalah tablet cepat hancur saat diletakkan di lidah tanpa diberi air dan dikunyah, biasanya dalam waktu kurang dari 60 detik. British Pharmacopoeia (2013) mensyaratkan FDT terdisintegrasi dalam 3 menit atau kurang. FDT membutuhkan bahan *superdisintegrant* untuk memberikan waktu hancur yang cepat. *Sodium starch glycolate* (SSG) digunakan sebagai *superdisintegrant* karena mampu menyerap air dengan cepat dan mengembang hingga 200%-300% (Shobana *et al.*, 2020). Konsentrasi SSG yang semakin tinggi akan memberikan waktu hancur yang semakin cepat (Ariestiwati *et al.*, 2017). Metode kempa langsung dalam pembuatan tablet membutuhkan bahan yang memiliki sifat alir yang baik. Avicel 102 sebagai *filler-binder* untuk memperbaiki kompresibilitas masa kempa. Avicel 102 juga dapat meningkatkan kekerasan dan menurunkan tingkat kerapuhan (Budaya & Hazael, 2018). Pemanis dibutuhkan pada pembuatan FDT Na-diklofenak agar dihasilkan FDT yang manis untuk menutupi rasa pahit Na diklofenak. Manitol digunakan sebagai pemanis karena rasa manis manitol berasal dari 72% gula dan memiliki rasa yang enak (Hadisoewignyo & Fudholi, 2013). Manitol selain sebagai pemanis juga biasa digunakan sebagai pengisi yang sangat stabil, dengan rasa yang enak, dan tidak higroskopis sehingga baik digunakan untuk pembuatan tablet (Nofriyaldi *et al.*, 2019).

Eryani *et al.* (2014) melakukan formulasi FDT loratadin dengan pemanis manitol (85,5%) dan didapatkan FDT loratadin dengan rasa manis yang menutupi rasa pahit loratadin. Konsentrasi manitol yang semakin tinggi menyebabkan waktu alir granul semakin lama, tablet keras, dan waktu hancur tablet lama. Handayani (2013) melakukan optimasi formula tablet Ibuprofen dengan metode kempa langsung menggunakan Avicel 102 sebagai *filler-binder* dengan konsentrasi 46,5% dan SSG sebagai *superdisintegrant* konsentrasi 3% menghasilkan tablet dengan kekerasan 14,47 kg dan waktu hancur 10,33 detik. Pemanis yang dibutuhkan untuk menutupi rasa pahit zat aktif cukup tinggi konsentrasinya, hal ini akan berpengaruh pada sifat fisik tablet yang buruk. Untuk itu, perlu dilakukan optimasi untuk mendapatkan formula optimum FDT Na-diklofenak dengan kombinasi Avicel 102, SSG, dan manitol yang menghasilkan sifat fisik tablet FDT yang optimum. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui konsentrasi Avicel 102, SSG, dan manitol yang menghasilkan FDT dengan

sifat fisik yang optimum yaitu memiliki kekerasan baik, kerapuhan rendah, waktu hancur cepat, dan rasa manis yang menutupi rasa pahit Na diklofenak.

METODE PENELITIAN

Rancangan percobaan

Formula FDT Na-diklofenak dirancang dengan bantuan software *Design Expert* (DX) 13 dengan metode *mixture D-optimal design*.

Penentuan batas minimal dan maksimal komponen formula

Komponen yang dioptimasi proporsinya dalam formula adalah Avicel 102, SSG, dan manitol. Total campuran ketiga bahan tersebut adalah 190 mg dari bobot total tablet 250 mg. Masing-masing komponen ditentukan batas atas dan bawah penggunaannya seperti ditunjukkan pada Tabel 1.

Tabel 1. Batas atas dan bawah Avicel 102, sodium starch glycolate, dan manitol sebagai komponen tablet disintegrasi-cepat Na diklofenak yang dioptimasi

Komponen	Batas atas		Batas bawah	
	%	mg	%	mg
Avicel 102	20	39	40	78
SSG	2	3,9	12	23,4
Manitol	10	19,5	90	175,5

Ditentukan satuan percobaan (*runs*) dengan berbagai perbandingan komponen dengan metode *optimal design* menggunakan software DX-13. Pada desain dilakukan replikasi pada 2 titik desain (formula), yaitu Formula 1 dan 6 sehingga didapatkan desain dengan 15 satuan percobaan (*run*) seperti ditunjukkan pada Tabel 2.

Tabel 2. Rancangan percobaan *mixture optimal design* tablet disintegrasi cepat Na diklofenak dengan Avicel 102, sodium starch glycolate dan manitol sebagai komponen yang dioptimasi

Formula	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12			
Run	5	7	8	3	6	11	10	13	14	2	1	15	9	4	12
A Actual (mg)	39	39	39	46,6	49,8	57,3	58,4	58,4	58,4	60,2	67,1	67,6	69,7	78	78
A Coded	0	0	0	0,13	0,18	0,31	0,33	0,33	0,33	0,36	0,48	0,49	0,52	0,67	0,67
B Actual (mg)	20	20	7,1	23,4	5,2	23,4	13,7	13,7	13,7	3,9	14,5	23,4	3,9	20,5	7,5
B Coded	0,28	0,28	0,06	0,33	0,02	0,33	0,17	0,17	0,17	0	0,18	0,33	0	0,28	0,06
C Actual (mg)	136	136	149	125	140	114	123	123	123	131	113	104	121	96,5	109
C Coded	0,73	0,73	0,95	0,54	0,79	0,36	0,50	0,50	0,50	0,64	0,34	0,18	0,48	0,05	0,27

*Keterangan: A = Avicel 102; B = SSG; C = Manitol;

Pembuatan sediaan FDT

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah timbangan analitik (Ohaus), ayakan 40 mesh, volumenometer (*Dual Tapped Density*), corong *stainless* pengukur sifat alir, *stopwatch*,

mesin tablet *single punch* (Korsch EK-0), LIH-1 *hardness tester* (Vanguard Pharmaceutical Machinery, Inc. USA), vacuum cleaner, LIC-2 *friability tester* (Vanguard Pharmaceutical Machinery, Inc. USA), dan LIJ-3 *disintegration tester* (Vanguard Pharmaceutical Machinery, Inc. USA).

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah Na diklofenak (PT. Brataco Chemika, Bandung), Avicel 102 (PT. Dwilab Mandiri, Bandung), *sodium starch glycolate* (SSG) (PT. Brataco Chemika, Bandung), manitol (PT. Dwilab Mandiri, Bandung), Mg stearat (PT. Brataco Chemika, Bandung), dan talk (PT. Brataco Chemika, Bandung). Seluruh bahan tersebut termasuk dalam *pharmaceutical grade*.

Formula FDT Na-diklofenak dibuat dengan cara menimbang bahan sesuai formula pada Tabel 3, dengan duplikasi pada formula 1 dan triplikasi pada formula 6. Pembuatan tablet dilakukan berdasarkan urutan nomor *run* pada Tabel 2. Na-diklofenak, Avicel 102, SSG, dan manitol dicampur hingga homogen, ditambahkan Mg stearat dan terakhir ditambahkan talk. Serbuk campuran yang telah homogen diayak dengan ayakan no. 40 mesh, kemudian dikempa dengan mesin tablet dengan bobot tiap tabletnya 250 mg.

Tabel 3. Formula tablet *fast disintegrating* Na-diklofenak

Formula	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Na-dik (mg)	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25
Avicel 102 (mg)	39	39	46,6	49,8	57,3	58,4	60,2	67,1	67,6	69,7	78	78
SSG (mg)	20	7,1	23,4	5,2	23,4	13,7	3,9	14,5	23,4	3,9	20,5	7,5
Manitol (mg)	136	149	125	140	114	123	131	113	104	121	96,5	109
Mg stearate (mg)	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Talk (mg)	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
Total (mg)	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250

Uji keseragaman bobot tablet

Ditimbang satu-persatu 20 tablet, kemudian dihitung *coefficient of variation* (CV) dengan persamaan (1) dari tiap formula untuk menentukan keseragaman bobot tablet, persyaratan keseragaman bobot adalah $CV < 5\%$.

$$CV = \frac{SD}{X} \quad (1)$$

Keterangan : CV = *coefficient of variation*; SD = simpangan baku, X = rata-rata bobot tablet.

Uji kekerasan tablet

Diambil 6 tablet secara acak lalu tiap tablet diletakkan horizontal pada *hardness tester*. Kenop pada alat diputar hingga tablet pecah. Setelah tablet pecah, pemutaran dihentikan dan skala yang terbaca pada alat dicatat. Tablet disintegrasi-cepat memiliki kekerasan 3-5 kg (Farahiyah & Sulaiman, 2021).

Uji kerapuhan tablet

Sebanyak 26 tablet dengan bobot totalnya tidak kurang dari 6,5 gram yang telah dibebaskan ditimbang seksama dengan neraca analitik, kemudian dimasukkan ke dalam

friability tester, diputar selama 4 menit dengan kecepatan 25 putaran per menit. Tablet kemudian dibebaskan lagi dan ditimbang. Selisih rata-rata bobot sebelum dan sesudah pengujian dihitung sebagai persentase sesuai persamaan (2). Nilai kerapuhan tidak boleh lebih dari 1% (USP, 2023).

$$\text{Kerapuhan} = \frac{(M_1 - M_2)}{M_1} \times 100\% \quad (2)$$

Keterangan : M1 = bobot tablet sebelum diuji; M2 = bobot tablet setelah diuji

Uji waktu hancur

Dimasukkan 6 tablet ke dalam alat *disintegration tester*, setiap tabung diisi satu tablet. Alat dicelupkan ke dalam medium akuadest 900 mL dengan suhu $37 \pm 2^\circ\text{C}$, alat dijalankan dan dicatat waktu hingga seluruh tablet hancur. British Pharmacopoeia (2013) mensyaratkan waktu hancur FDT yang dapat diterima adalah dalam waktu 3 menit.

Uji tanggap rasa

Uji tanggap rasa dilakukan pada 10 responden sukarelawan sehat berusia antara 12-50 tahun. Setiap responden yang berpartisipasi diminta untuk mencicipi rasa satu jenis tablet selama 5 detik. Rasa tablet dan *after taste* dinilai dengan skala Likert dari skor 1 hingga 5, dengan skor 1 menunjukkan rasa sangat pahit, 2 menunjukkan rasa pahit, 3 menunjukkan rasa manis dan pahit, 4 menunjukkan rasa manis, dan 5 menunjukkan rasa sangat manis. Data yang diperoleh kemudian ditransformasi menjadi data skala rasio dengan persamaan (3).

$$\text{Nilai jawaban responden} = \frac{\text{skor yang didapat} - \text{skor minimum}}{\text{skor maksimum} - \text{skor minimum}} \times 100\% \quad (3)$$

Nilai transformasi dari jawaban responden setara dengan kategorisasi kualitatif asal, yaitu 0 = sangat pahit; 25 = pahit; 50 = manis dan pahit; 75 = manis; 100 = sangat manis

Analisis data

Data hasil pengujian sifat fisik tablet dan tanggap rasa tiap formula dimasukkan sebagai respons pada *software* DX 13 metode *optimal design*. Selanjutnya dilakukan penentuan model respon, penentuan kriteria respons, penentuan formula optimum dan respons prediksi.

Penentuan model respons dan pengaruh variabel komponen terhadap respons

Penentuan persamaan model respons yang digunakan pada optimasi formula dilakukan dengan kriteria parameter *p-value* model $<0,05$ (*significant*), *p-value lack of fit* $>0,05$ (*not significant*), selisih *adjusted* dan *predicted R-square* $<0,2$, *adeq precision* >4 , VIF <10 . Model yang terpilih merepresentasikan pola sebaran (perilaku) data pada ruang desain (*design space*) yang dibuat dan nantinya digunakan pada penentuan formula optimum (optimasi).

Penentuan kriteria respons optimum

Kriteria respons yang diinginkan pada formula optimum yang berupa sifat-sifat fisis tablet ditentukan berdasarkan pengetahuan tentang sifat tablet yang baik (Tabel 4) dan diisikan ke dalam software DX-13.

Penentuan formula optimum dan respons prediksi

Formula optimum dan respons prediksi ditunjukkan dengan formula dengan nilai *desirability* mendekati 1 (Hidayat *et al.*, 2020).

Tabel 4. Kriteria respons berupa sifat fisis tablet yang ditentukan dalam penentuan formula optimum tablet FDT Na diklofenak

	<i>Limits</i>	<i>Goal</i>	<i>Importance</i>
Keseragaman bobot (%)	0-5	<i>Minimize</i>	+++
Kekerasan (kg)	3-5	<i>Maximize</i>	+++
Kerapuhan (%)	0-1	<i>Minimize</i>	+++
Waktu hancur (dt)	0-180	<i>Minimize</i>	+++
Tanggap rasa	50-100	<i>Maximize</i>	+++

Konfirmasi formula optimum

Konfirmasi formula optimum dilakukan dengan membandingkan respons prediksi dengan respons verifikasi secara statistik. Respons verifikasi didapat dari pengukuran sifat tablet yang dibuat berdasarkan formula optimum dengan triplikasi. Analisis dilakukan menggunakan fitur post analysis pada software DX-13 dengan parameter rentang 95% *prediction interval* (PI). Nilai respons yang berada dalam rentang 95% PI *low* dan 95% PI *high* menunjukkan keberhasilan prediksi yang dilakukan (Hyder *et al.*, 2009).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Sifat fisik granul dan sifat fisik tablet

Hasil uji sifat fisik serbuk FDT Na-diklofenak tercantum dalam Tabel 5 sedangkan hasil uji sifat fisik tablet FDT Na-diklofenak tercantum dalam Tabel 6. Hartesi *et al.*, (2022) mengatakan manitol memiliki sifat alir yang buruk, hal ini selaras dengan sifat alir formula dengan konsentrasi manitol tertinggi yaitu 59,56% pada formula 2 memiliki kecepatan alir paling rendah (5,5 g/dt) dibanding formula lain dan memiliki nilai CV paling tinggi yaitu 4,60%.

Tabel 5. Hasil uji sifat fisik granul FDT Na-diklofenak

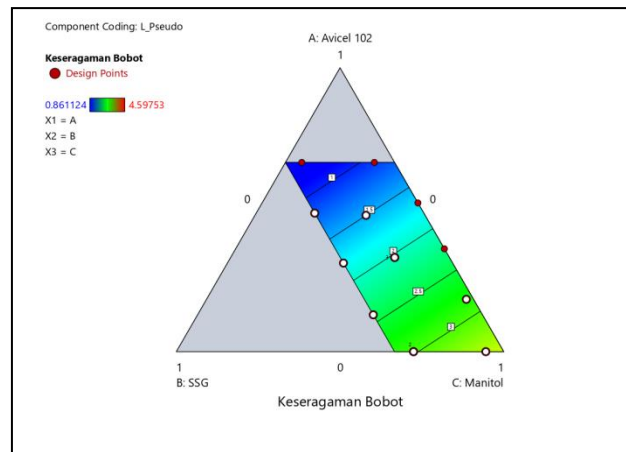
Formula	1		2	3	4	5	6			7	8	9	10	11	12
Run	5	7	8	3	6	11	10	13	14	2	1	15	9	4	12
Kecepatan alir (g/dt) ± SD	7,4 ± 0,5	7,8 ± 0,62	5,5 ± 0,3	9,1 ± 0,8	6,2 ± 0,39	13,0 ± 0,88	10,0 ± 1,01	10,0 ± 0,5	11,0 ± 1,23	9,0 ± 1,0	15,0 ± 4,1	22,0 ± 2,7	11,0 ± 1,2	22,0 ± 1,8	18,0 ± 3,4
Sudut diam (°) ± SD	36,4 ± 0,4	36,2 ± 3,66	36,0 ± 3,7	34,0 ± 0,0	36,8 ± 1,87	32,5 ± 0,87	34,4 ± 3,96	33,0 ± 1,8	33,1 ± 0,67	35,0 ± 3,9	32,0 ± 3,9	31,0 ± 3,3	32,0 ± 3,8	28,0 ± 4,8	32,0 ± 3,9
Indeks kompresibilitas (%) ± SD	28,5 ± 0,1	28,4 ± 0,15	32,0 ± 0,1	27,0 ± 0,1	29,5 ± 0,15	24,3 ± 0,42	27,5 ± 0,15	27,0 ± 0,1	26,5 ± 0,15	27,0 ± 2,2	23,0 ± 2,2	20,0 ± 1,7	25,0 ± 0,1	20,0 ± 1,2	23,0 ± 0,7
Rasio hausner (%) ± SD	1,4 ± 0,0	1,40 ± 0,00	1,4 ± 0,0	1,3 ± 0,0	1,42 ± 0,00	1,32 ± 0,01	1,38 ± 0,00	1,3 ± 0,0	1,36 ± 0,00	1,3 ± 0,0	1,3 ± 0,0	1,2 ± 0,0	1,3 ± 0,0	1,2 ± 0,0	1,2 ± 0,0
	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	1	3	0	2	1

Tabel 6. Hasil uji sifat fisik dan tanggap rasa tablet FDT Na-diklofenak

Formula	1		2	3	4	5	6			7	8	9	10	11	12
Run	5	7	8	3	6	11	10	13	14	2	1	15	9	4	12
Keseragaman bobot (%) CV ± SD	2,7 ± 5	3,2 ± 3	4,60 ± 4	2,4 ± 4	4,1 ± 9	1,8 ± 9	1,95 ± 4,71	2,13 ± 5,18	2,17 ± 5,65	2,4 ± 6,1	1,5 ± 4,3	1,05 ± 2,73	1,92 ± 4,70	0,86 ± 2,28	1,4 ± 3,7
Kekerasan (Kg ± SD)	3,0 ± 0,1	3,0 ± 0,5	3,06 ± 0,38	3,1 ± 0,3	3,2 ± 0,4	3,5 ± 0,8	3,65 ± 0,29	4,02 ± 0,99	4,07 ± 0,54	4,0 ± 0,5	4,3 ± 0,3	4,51 ± 0,62	4,58 ± 0,79	4,72 ± 0,67	4,7 ± 0,7
Kerapuhan (%) ± SD	0,0 ± 2	0,0 ± 2	0,02 ± 4	0,0 ± 4	0,0 ± 2	0,0 ± 4	0,02 ± 0,00	0,02 ± 0,00	0,02 ± 0,00	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,03 ± 0,02	0,01 ± 0,00	0,03 ± 0,01	0,0 ± 0,0
Waktu hancur (dt ± SD)	45 ± 1	46 ± 0,5	79 ± 2,08	31 ± 0,5	84 ± 1,5	33 ± 1,7	63 ± 2,65	64 ± 0,58	68 ± 2,65	10 ± 1,5	60 ± 0,5	35 ± 0,58	105 ± 1,53	40 ± 1,15	76 ± 1,5
Tanggap rasa (0-100)	50	50	75	50	50	25	25	25	25	50	25	0	25	0	25

*Keterangan: 0 = sangat pahit; 25 = pahit; 50 = manis & pahit; 75 = manis; 100 = sangat manis

Model respon keseragaman bobot



Gambar 1. Contour plot respons keseragaman bobot tablet disintegrasi-cepat Na diklofenak

Respons keseragaman bobot (CV) mengikuti pola linear dengan persamaan yang dapat dilihat pada Tabel 7. Analisis ANOVA menunjukkan persamaan tersebut signifikan ($p=0,0018 < 0,05$), pola sebaran data respons dengan indeks ketidaksiharian (*lack of fit*) tidak signifikan ($p=0,0608 > 0,05$). Persamaan tersebut menunjukkan komponen manitol memiliki koefisien yang tertinggi yang berarti nilai CV bobot tablet paling tinggi atau keseragaman bobot tablet paling kecil ketika proporsi manitol dominan di dalam campuran.

Tabel 7. Analisis ANOVA persamaan model repons tablet disintegrasi-cepat Na diklofenak

Respons	Persamaan Model	P-Value	Lack Of Fit	Selisih Adjusted dan Predicted R-Squared	Adeq Precision	VIF		
						A	B	C
Keseragaman Bobot	$Y = 0,0500 [A] + 1,61 [B] + 3,49 [C]$	0,0018	0,0608	0,2192	9,9460	1,8	2,2	1,9
Kekerasan	$Y = 5,78 [A] + 2,76 [B] + 3,01 [C]$	<0,0001	0,7050	0,0193	25,3943	1,8	2,2	1,9
Kerapuhan	$Y = 0,0876 [A] - 1,5 [B] + 0,04 [C] + 2,49 [AB] - 0,22 [AC] + 2,91 [BC] - 2,22 [ABC] - 1,39 [AB (A-B)] - 0,08 [AC (A-C)] + 1,93 [BC (B-C)]$	<0,0001	0,0590	0,1863	29,8436	1313,57	2,99	80
Waktu hancur (detik)	$Y = 95,53 [A] - 90,67 [B] + 94,36 [C]$	<0,0001	0,0829	0,0231	27,4924	1,79	2,19	1,85
Tanggap Rasa	$Y = -7,81 [A] - 2,82 [B] + 72,33 [C]$	<0,0001	-	0,0523	19,9654	1,8	2,2	1,9

Keterangan : A = Avicel 102; B = SSG; C = Manitol

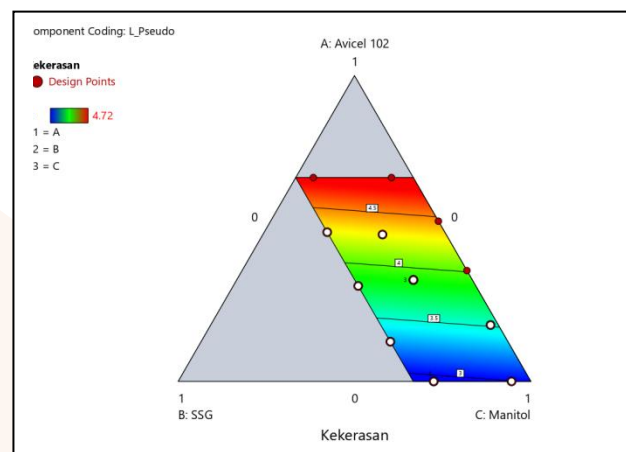
Hal ini juga terlihat pada *contour plot* model (Gambar 1) yang menunjukkan nilai CV tinggi berada di sekitar titik daerah kadar manitol yang tinggi. Nilai respons keseragaman bobot seluruh satuan percobaan (*run*) tidak ada yang lebih dari 5% dan tidak ada bobot tablet yang menyimpang dari persyaratan keseragaman bobot Depkes RI (1979) sehingga tablet dari seluruh satuan percobaan memenuhi persyaratan keseragaman bobot.

Kekerasan tablet

Respons kekerasan tablet mengikuti pola linear dengan persamaan yang dapat dilihat pada Tabel 7. Kekerasan tablet tergantung pada jumlah dan jenis bahan pengikat yang digunakan. Avicel 102 adalah salah satu pengikat yang memberikan kekerasan yang baik pada tablet (Hadisoewignyo & Fudholi, 2013). Selain faktor bahan pengikat, kekerasan juga tergantung pada tekanan kompresi saat tablet dicetak. Berdasarkan Gambar 2 menunjukkan bahwa respons kekerasan tablet paling tinggi ketika konsentrasi (*coded*) Avicel 102, 100% (warna merah), yaitu sebesar koefisien komponen Avicel (Tabel 7) pada persamaan model (5,78 kg). Pola pada *contour plot* menunjukkan semakin meningkatnya konsentrasi Avicel 102 maka semakin meningkat pula kekerasan tablet. Seluruh data respons kekerasan tablet memiliki kekerasan yang memenuhi syarat kekerasan FDT yaitu 3-5 kg.

Kerapuhan tablet

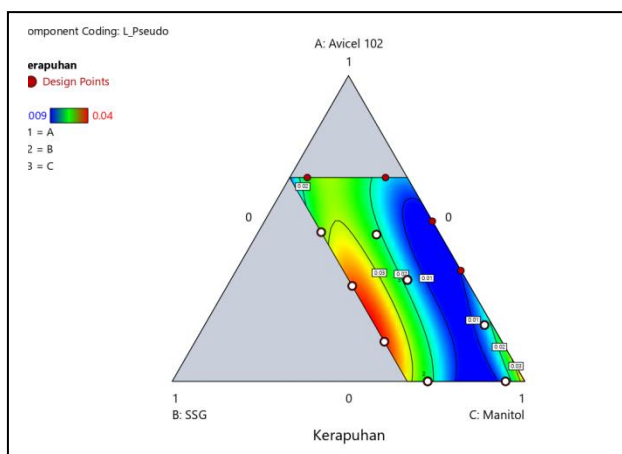
Respons kerapuhan tablet mengikuti pola kubik (orde 3) dengan persamaan yang signifikan mewakili sebaran data dan nilai *lack of fit* yang tidak signifikan (Tabel 7). Model kubik respons kerapuhan pada kriteria VIF didapatkan nilai tiap-tiap variabel A, B, dan C berturut-turut yaitu 1313,57; 2,990E+05; 80,17 artinya terjadi multikolinearitas yang buruk antar variabel karena >10. Multikolinearitas merupakan suatu keadaan dimana terdapat korelasi antar variabel yang tidak saling bebas (Sriningsih *et al.*, 2018).



Gambar 2. Contour plot respon kekerasan tablet disintegrasi-cepat Na diklofenak

Berdasarkan Gambar 3 kerapuhan terbesar berada di daerah dengan porsi SSG yang besar. Hal ini juga terlihat dari nilai koefisien SSG (komponen B) yang jauh lebih besar daripada koefisien dua komponen lainnya. Hal ini menunjukkan proporsi SSG yang lebih besar akan menyebabkan kerapuhan yang lebih besar juga. Hasil uji kerapuhan menunjukkan semua

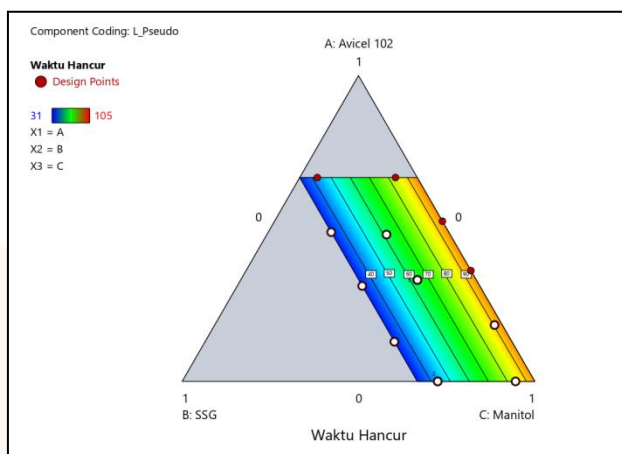
satuan percobaan (*run*) memiliki nilai kerapuhan di bawah 1%, artinya seluruh *runs* memiliki kerapuhan yang baik.



Gambar 3. *Contour plot* respons kerapuhan tablet disintegrasi-cepat Na diklofenak

Waktu hancur

Respons waktu hancur tablet mengikuti pola linear dengan persamaan yang dapat dilihat pada Tabel 7. Konsentrasi SSG yang semakin tinggi akan mempercepat waktu hancur begitupun sebaliknya (Kuncoro *et al.*, 2015). Hal tersebut terlihat pada hasil percobaan ini, yaitu ketika konsentrasi (*coded*) SSG 1 (100%) dan bahan lainnya 0 maka waktu hancur tablet kecil, dilihat dari warna daerah berwarna biru pada *contour plot*-nya (Gambar 4). Semua data waktu hancur yang didapatkan memenuhi persyaratan karena memiliki rentang waktu hancur 31-105 detik. Menurut British Pharmacopoeia (2013) waktu hancur FDT adalah < 180 detik.

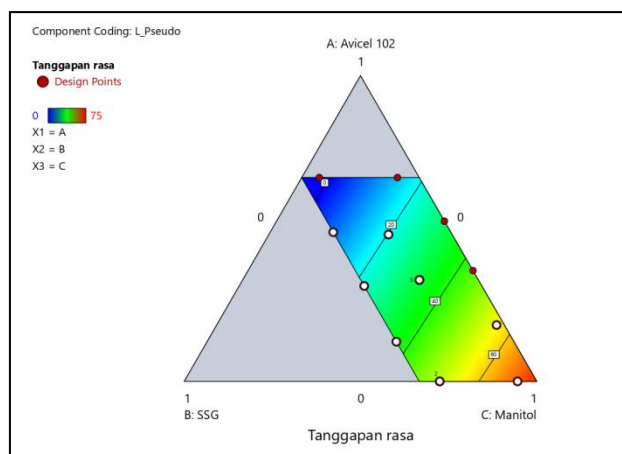


Gambar 4. *Contour plot* respons waktu hancur tablet disintegrasi-cepat Na diklofenak

Tanggap rasa

Respons tanggap rasa mengikuti pola linear dengan persamaan model yang signifikan (Tabel 7). Koefisien persamaan tersebut menunjukkan manitol memberikan kontribusi dominan

terhadap munculnya rasa manis pada tablet, sebagaimana terlihat pada derah berwarna kuning dan jingga pada Gambar 5.



Gambar 5. Contour plot respon tanggapan rasa tablet disintegrasi-cepat Na diklofenak

Respons tanggapan rasa yang tinggi artinya rasa tablet semakin manis. *Run* dengan konsentrasi manitol tertinggi yaitu 59,56% pada formula 2 dinilai oleh 10 responden, 6 responden menyatakan manis dan 4 menyatakan manis diawal namun *after taste* nya pahit. Berdasarkan hal tersebut manitol dianggap masih kurang dapat menutupi rasa pahit Na-diklofenak. Saran untuk penelitian selanjutnya untuk mengkombinasikan manitol dengan pemanis lainnya untuk meningkatkan rasa manis yang menutup sempurna rasa pahit Na-diklofenak.

Formula optimum dan respons prediksi

Desirability merupakan nilai fungsi yang menunjukkan kemampuan DX untuk memenuhi formula optimum berdasarkan kriteria respons yang ditetapkan. Nilai *desirability* yang semakin mendekati nilai 1 menunjukkan formula optimum terpilih memiliki sebagian besar respons yang memenuhi kriteria yang ditetapkan sebelumnya (Ramadhani *et al.*, 2017). Dilihat pada Tabel 8 formula optimum dan respons prediksi dihasilkan nilai *desirability* sebesar 0,383 dan 0,192. Nilai *desirability* tersebut sangat tidak mendekati 1 artinya formula optimum yang didapatkan kurang sempurna. Hal ini dapat disebabkan karena beberapa kriteria model yang kurang signifikan terhadap respons, seperti pada model kubik kerapuhan nilai VIF tidak memenuhi persyaratan, model linear tanggapan rasa kriteria *lack of fit* tidak keluar artinya data yang ada tidak sesuai dengan model. Formula nomor 1 adalah yang paling dapat memberikan respons sesuai kriteria respons yang diinginkan pada Tabel 4, sehingga formula nomor 1 dilakukan konfirmasi untuk menguji keakuratan model yang dihasilkan berdasar pada data statistik *design of experiment* (DoE) dalam menggambarkan keadaan sebenarnya.

Tabel 8. Desirability formula optimum dan respons prediksi

Nomor	Avicel 102 (mg)	SSG (mg)	Manitol (mg)	Keseragaman Bobot (%CV)	Kekerasan (kg)	Kerapuhan (%)	Waktu Hancur (dt)	Tanggap Rasa	Desirability
1	48	3,9	143	2,958	3,437	0,023	94,539	59,918	0,383
2	39	3,9	152	3,490	3,008	0,036	94,358	72,329	0,192

Konfirmasi formula optimum

Hasil respons prediksi formula optimum dibandingkan hasil respons pengujian formula optimum dilihat pada Tabel 9. Formula prediksi diterima ketika respons pengujian formula optimum masuk rentang *confidence interval*. Hasil dari respons pengujian formula optimum ialah seluruh respons memenuhi *confidence interval*. Formula optimum FDT Na-diklofenak adalah formula dengan konsentrasi Avicel 102, SSG, dan manitol berturut-turut 19,24%, 1,56%, dan 57,2% dengan respons sesuai kriteria yang diharapkan. Respons yang dihasilkan : keseragaman bobot 2,958%, kekerasan 3,437 kg, kerapuhan 0,023%, waktu hancur 94,539 detik dan tanggap rasa 59,918. Hasil tanggap rasa tiga replikasi percobaan formula prediksi, 2 replikasi dinilai manis dengan *after taste* nya pahit (50%) dan 1 replikasi dinilai manis (75%), menunjukkan pemanis manitol kurang sempurna menutupi rasa pahit Na-diklofenak.

Tabel 7. Perbandingan repon formula prediksi DX dengan respons pengujian formula prediksi tablet disintegrasi-cepat Na diklofenak

	Keseragaman bobot (% CV \pm SD)	Kekerasan (kg \pm SD)	Kerapuhan (% \pm SD)	Waktu hancur (dt \pm SD)	Tanggap rasa (Rasio)
95% PI Low	1.92	3.15	0.02	85.96	46.49
Eksperimen(n=3)	3 \pm 0,74	3.58 \pm 0,2	0.02 \pm 0,002	86.2 \pm 0,84	58.33
95% PI High	4.00	3.72	0.03	103.12	73.33
Kesimpulan	Memenuhi	Memenuhi	Memenuhi	Memenuhi	Memenuhi

KESIMPULAN

Tablet *fast disintegrating* dengan konsentrasi Avicel 102, SSG, dan manitol berturut-turut 19,24%, 1,56%, dan 57,2%, memiliki kekerasan 3,4 kg, kerapuhan 0,023%, waktu hancur 94 detik dan rasa tablet yang manis namun kurang dapat menutupi sempurna rasa pahit Na-diklofenak adalah tablet formula optimum yang disarankan DX dengan *desirability* 0,383. Saran selanjutnya mengkombinasikan manitol dengan pemanis lain agar dapat menutupi rasa pahit.

DAFTAR PUSTAKA

- Altman, R., Bosch, B., Brune, K., Patrignani, P., & Young, C. 2015. Advances In NSAID Development: Evolution of Diclofenac Products Using Pharmaceutical Technology. *Drugs*, 75 (8), 859–877.
- Ariestiwati, W.D., Priani, S.E., & Darma, G.C.E. 2017. Formulasi Orally Disintegrating Tablets (ODTs) Pravastatin Sodium Dengan Superdisintegrants Crospovidone dan Croscarmellose Sodium. *Prosiding Farmasi*, 3 (2), 352–361.
- Budaya, U.D., & Hazael, A. 2018. Pengaruh Variasi Konsentrasi Avicel PH 102 dan Manitol terhadap Sifat Fisik Tablet Hisap Ekstrak Akar Ekinase (*Echinacea purpurea* (Herb.)) secara Kempa

- Langsung. *Indonesia Natural Research Pharmaceutical Journal*, 3 (2), 124–137.
- British Pharmacopoeia Commission. 2013. *British Pharmacopoeia*. London: The Pharmaceutical Press.
- Depkes RI. 1979. *Farmakope Indonesia*. Ed Ketiga (3rd Ed.). Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta.
- Eryani, M.C., Wikarsa, S., & Soemirtapura, Y.C. 2014. Formulasi dan Evaluasi *Fast Disintegrating Tablet* (FDT) Loratadin. *Acta Pharmaceutica Indonesia*, 39 (1 & 2), 26–32.
- Farahiyah, D., & Sulaiman, T.N.S. 2021. Pengaruh Kombinasi Superdisintegrant Crospovidone dan Croscarmellose Sodium pada Sifat Fisik dan Disolusi *Fast Disintegrating Tablet* Hidroklorotiazid. *Majalah Farmaseutik*, 17 (1), 140.
- Galge, A. & Thange, T. 2023. A Review on Diclofenac Sodium. *International Research Journal of Modernization in Engineering Technology and Science*, 5 (4), 5029-5041.
- Hadisoewignyo, L., & Fudholi, A. 2013. *Sediaan Solida*. Yogyakarta: Pustaka Pelajar.
- Handayani, E.T. 2013. Penggunaan Avicel PH 102/STARCH 1500 sebagai *Filler binder* dan SSG/Ac-Di-Sol Sebagai Superdisintegrant pada Optimasi Formula Tablet Ibuprofen dengan Metode Cetak Langsung. *Skripsi*. Widya Mandala Catholic University Surabaya.
- Hartesi, B., Meirista, I., Mariska, R.P., Soyata, A., Fitria, F., & Lestari, O. 2022. Modifikasi Pati Beras Ketan Putih sebagai Pengisi pada Pembuatan Tablet Kempa Langsung. *Majalah Farmasetika*, 8 (1), 70.
- Hidayat, I.R., Zuhrotun, A., & Sopyan, I. 2020. *Design-Expert Software* sebagai Alat Optimasi Formulasi Sediaan Farmasi. *Majalah Farmasetika*, 6 (1), 99–120.
- Hyder, M., Huang, R.Y., & Chen, P. 2009. Pervaporation Dehydration Of Alcohol–Water Mixtures: Optimization for Permeate Flux and Selectivity by Central Composite Rotatable Design. *Journal Of Membrane Science*, 326.
- Kuncoro, B., Zaky, M., & Lestari, I. 2015. Formulasi Dan Evaluasi Fisik Sediaan *Fast Dissolving Tablet* Amlodipine Besylate Menggunakan Sodium Starch Glycolate Sebagai Bahan Penghancur. *Journal Farmagazine*, 11 (2), 30–38.
- Nofriyaldi, A., Rezeki, S., & Endah, N. 2019. *Optimasi Dan Formula Fast Disintegrating Tablet Dari Ekstrak Etanol Biji Kapulaga (Amomum compactum Soland. Ex Maton) Dengan Beberapa Jenis Superdisintegran*. 22–29.
- Ramadhani, R.A., Riyadi, D.H.S., Triwibowo, B., & Kusumaningtyas, R.D. 2017. Review Pemanfaatan Design Expert Untuk Optimasi Komposisi Campuran Minyak Nabati Sebagai Bahan Baku Sintesis Biodiesel. *Jurnal Teknik Kimia Dan Lingkungan*, 1 (1), 11–16.
- Shobana, K., Subramanian, L., Rajesh, D.M., & Sivaranjani, K. 2020. A Review On Superdisintegrants. *International Journal Of Pharmaceutical Sciences Review And Research*, 65 (2), 149–154.
- Sriningsih, M., Hatidja, D., & Prang, J.D. 2018. Penanganan Multikolinearitas Dengan Menggunakan Analisis Regresi Komponen Utama Pada Kasus Impor Beras Di Provinsi Sulut. *Jurnal Ilmiah Sains*, 18 (1), 18.
- USP. 2023. *The United States Pharmacopeia, USP 46/ The National Formulary, NF 41*. U.S Pharmacopeial Conventional.