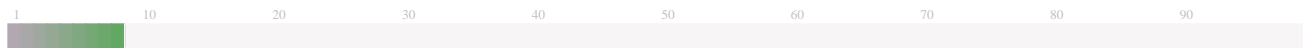


Submission Information

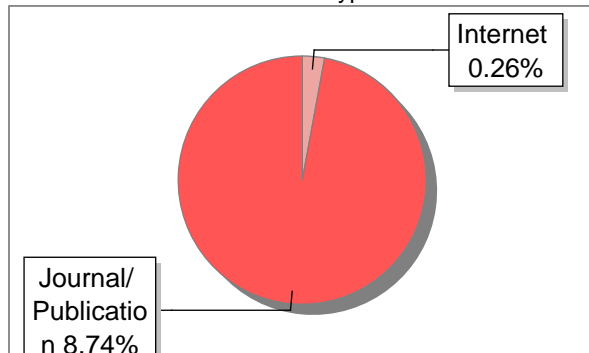
Author Name	Aning Setiya Rini
Title	HASIL CEK_ Aning Setiya Rini
Paper/Submission ID	1991705
Submitted by	perpustakaan.similarity@uad.ac.id
Submission Date	2024-06-13 12:46:04
Total Pages, Total Words	11, 5707
Document type	Article

Result Information

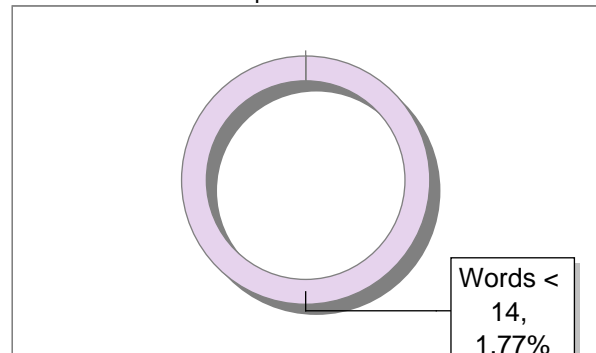
Similarity **9 %**



Sources Type



Report Content



Exclude Information

Quotes	Excluded
References/Bibliography	Excluded
Source: Excluded < 14 Words	Excluded
Excluded Source	68 %
Excluded Phrases	Not Excluded

Database Selection

Language	Non-English
Student Papers	Yes
Journals & publishers	Yes
Internet or Web	Yes
Institution Repository	Yes

A Unique QR Code use to View/Download/Share Pdf File



DrillBit Similarity Report

9

SIMILARITY %

4

MATCHED SOURCES

A

GRADE

A-Satisfactory (0-10%)

B-Upgrade (11-40%)

C-Poor (41-60%)

D-Unacceptable (61-100%)

LOCATION	MATCHED DOMAIN	%	SOURCE TYPE
17	jsfk.ffarmasi.unand.ac.id	8	Publication
19	jsfk.ffarmasi.unand.ac.id	1	Publication
27	llibrary.co	<1	Internet Data
31	jddtonline.info	<1	Publication

EXCLUDED SOURCES

1	jsfk.ffarmasi.unand.ac.id	55	Publication
2	jsfk.ffarmasi.unand.ac.id	10	Publication
3	jurnal.ugm.ac.id	2	Publication
4	e-journal.unper.ac.id	1	Internet Data
5	dovepress.com	<1	Internet Data
6	eprints.ums.ac.id	<1	Publication



Formulasi *Fast Disintegrating Tablet* Ekstrak Etanol Daun Salam dengan Kombinasi *Crospovidone* dan *Croscarmellose Sodium* sebagai *Superdisintegrants*

(Formulation of fast disintegrating tablet of salam leaves ethanol extract with combination of crospovidone and croscarmellose sodium as superdisintegrants)

Widyasari Putranti, Citra Ariani Edityaningrum*, Endah Prastyaningrum, & Lina Widiyastuti

Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan, Warungboto, Kec. Umbulharjo, Kota Yogyakarta, Daerah Istimewa Yogyakarta

ABSTRACT: The formulation development of a Salam leaf extract (*Syzygium polyanthum* W.) as an antihyperlipidemic that can disintegrate quickly on the tongue is needed to accelerate drug onset and provide comfort, especially in elderly hyperlipidemic patients who has difficulty in swallowing drugs. The purpose of this study was to determine the ratio of crospovidone and croscarmellose sodium that was able to produce optimum physical properties of Fast Disintegrating Tablet (FDT). FDT was made by using the wet granulation method with varied crospovidone and croscarmellose sodium concentrations ranging from 2% to 5%. The FDT physical properties test results were analyzed using the Simplex Lattice Design (SLD) method of the Design Expert 10.1 program. The combination of the two superdisintegrants influenced the physical properties response, namely decreasing tablet hardness, disintegration time, and wetting time as well as increasing the friability of bay leaf extract FDT. The optimum formula was obtained in a combination of crospovidone and croscarmellose sodium with a ratio of 25 mg : 10 mg in 500 mg tablet. The optimum formula had a hardness of 4.21 kg, 27 friability of 0.52%, a wetting time of 106.65 seconds, and a disintegration time of 55.73 seconds. The analysis results with the one sample t-test showed that the SLD equation was valid to be used to compose a formula that provides the optimum FDT parameters.

Keywords: salam leaf extract; fast disintegrating tablet; crospovidone; croscarmellose sodium; SLD.

ABSTRAK: Pengembangan formulasi ekstrak daun Salam (*Syzygium polyanthum* W.) sebagai antihiperlipidemia yang mampu hancur cepat setelah diletakkan di atas lidah sangat diperlukan untuk mempercepat onset obat dan memberikan kenyamanan terutama pada pasien hiperlipidemia usia lanjut yang sulit menelan obat. Tujuan dari penelitian ini untuk mengetahui komposisi perbandingan *superdisintegrants crospovidone* dan *croscarmellose sodium* yang mampu menghasilkan sifat fisik *Fast Disintegrating Tablet* (FDT) yang optimum. Pembuatan FDT menggunakan metode granulasi basah dengan variasi konsentrasi *crospovidone* dan *croscarmellose sodium* dalam rentang 2%-5%. Hasil uji sifat fisik FDT dianalisis menggunakan metode *Simplex Lattice Design* (SLD) program *Design Expert* (10.1.). Kombinasi kedua *superdisintegrants* dapat mempengaruhi respon sifat fisik yaitu mampu menurunkan kekerasan, waktu disintegrasi, waktu pembasahan dan meningkatkan kerapuhan FDT ekstrak daun salam. Formula optimum didapat pada kombinasi *crospovidone* dan *croscarmellose sodium* dengan perbandingan 25 mg : 10 mg dalam setiap 500 mg tablet. Formula optimum tersebut memiliki kekerasan 4,21 kg, kerapuhan 0,52%, waktu pembasahan 106,65 detik, dan waktu hancur 55,73 detik. Hasil analisis dengan *one sample t-test* menunjukkan persamaan SLD valid digunakan untuk menyusun formula yang memberikan parameter-parameter optimum FDT.

Kata kunci: ekstrak daun salam; fast disintegrating tablet; crospovidone; croscarmellose sodium; SLD.

Pendahuluan

Tanaman *Syzygium polyanthum* (wight) Walp atau daun salam memiliki kandungan flavonoid kuersetin yang bermanfaat sebagai antihiperlipidemia. Kuersetin merupakan antioksidan kuat dan dapat menghambat oksidasi LDL [1]. Penelitian yang dilakukan oleh Defianti [2] menyatakan bahwa ekstrak etanol daun salam memiliki

efek sebagai antihiperlipidemia pada tikus dengan dosis 25 mg/kgBB tikus, dan setelah dikonversi ke dosis manusia diperlukan ekstrak etanol daun salam dengan dosis 280 mg per hari per 70 kg berat badan manusia.

Pemberian obat secara per oral masih banyak digunakan karena memiliki keuntungan mudah dalam pemakaiannya, tidak

Article history

Received: 21 Juni 2021
Accepted: 31 Juli 2021
Published: 07 Des 2021

Access this article



*Corresponding Author: Citra Ariani Edityaningrum
Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan, Warungboto, Kec. Umbulharjo,
Kota Yogyakarta, Daerah Istimewa Yogyakarta, 55164 | Email: citra.edityaningrum@pharm.uad.ac.id

menimbulkan rasa sakit saat pemakaiannya, dan kepatuhan pasien akan meningkat [3]. Namun pemberian per oral juga memiliki beberapa kelemahan terutama jika sediaan dalam bentuk tablet konvensional, yaitu bagi pasien usia lanjut yang mengalami kesulitan saat menelan obat (*dysphagia*), pasien yang hanya bisa berbaring, dan pasien yang kesulitan mencari air minum untuk membantu menelan tablet konvensional [4]. Untuk mengatasi kelemahan-kelemahan tablet konvensional maka sebagai salah satu alternatif dibuat suatu sediaan FDT.

FDT adalah sediaan tablet yang terdisintegrasi dengan cepat ketika diletakkan di atas lidah, umumnya dalam waktu kurang dari 60 detik [3]. British Pharmacopoeia mensyaratkan FDT harus terdisintegrasi tidak lebih dari 3 menit [5]. Bentuk sediaan FDT ekstrak etanol daun salam sebagai antihiperlipidemia akan memudahkan penggunaan obat bagi pasien dislipidemia usia lanjut yang kesulitan dalam menelan obat [6].

Pada pembuatan FDT, bahan *superdisintegrant* merupakan salah satu komponen kunci untuk mencapai target waktu hancur tablet yang cepat. Pembuatan FDT dengan kombinasi *superdisintegrants* *crospovidone* (CP) dan *croscarmellose sodium* (CS) memiliki keuntungan karena keduanya memiliki mekanisme kerja *swelling* dan *wicking*, kedua mekanisme tersebut tidak dimiliki oleh *superdisintegrant* yang lain yang hanya mengandalkan *swelling* untuk disintegrasi. CP membengkak dengan cepat di dalam air tanpa membentuk gel dengan luas permukaan (sebagai Kollidon-CL) sebesar $1,0 \text{ m}^2/\text{g}$ dan indeks pembengkakan $58 \pm 1,5\% \text{ v/v}$. CS memiliki luas permukaan yang spesifik sekitar $0,81\text{-}0,83 \text{ m}^2/\text{g}$, dengan indeks pembengkakan yang dimiliki mencapai $65 \pm 1,7\% \text{ v/v}$. CP dan CS juga dapat digunakan dengan baik pada

proses kempa langsung dan granulasi basah, sertadapat digunakan sebagai *superdisintegrants* pada konsentrasi 2-5% b/b [7,8]. Beberapa hasil penelitian menunjukkan kombinasi penggunaan CP dan CS lebih mempercepat waktu disintegrasi dibandingkan dengan penggunaan tunggalnya [9-11].

Konsentrasi *superdisintegrants* CP dan CS akan mempengaruhi waktu disintegrasi, waktu pembasahan, kekerasan, dan kerapuhan FDT [9]. Oleh karena itu, untuk menghasilkan sifat fisik tersebut yang optimum, konsentrasi keduanya dioptimasi menggunakan program *Design Expert 10.0.1* dengan metode *Simplex Lattice Design* (SLD).

Metode Penelitian

Bahan

Penelitian ini menggunakan bahan-bahann seperti ekstrak daun salam (*Syzygium Polianthum* W.) yang diperoleh dari Laboratorium Fakultas Farmasi UGM, croscarmellose sodium (DMF-Fonterra Exipients, Netherlands), dan crospovidone (BASF SE, Germany). Bahan lain yaitu Mg stearat, aspartam, laktosa, dan corn strach dibeli di PT. Brataco, Indonesia. Semua bahan ini memiliki grade farmasetik.

Formulasi FDT Ekstrak Daun Salam

FDT ekstrak daun salam menggunakan kekuatan sediaan 70 mg/tablet sesuai dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Defianti [2]. Formula FDT ekstrak daun salam dibuat delapan formula sesuai Tabel 1. Dua jenis *superdisintegrants* yaitu CP dan CS dikombinasikan dalam konsentrasi yang berbeda berdasarkan Design Expert

Tabel 1. Formula FDT ekstrak daun salam (Puri dkk., 2018; dengan modifikasi)

Bahan	Bobot Bahan (mg)							
	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8
Ekstrak daun salam	70	70	70	70	70	70	70	70
<i>Crospovidone</i>	25	10	18	18	21	10	25	14
<i>Croscarmellose sodium</i>	10	25	18	18	14	25	10	21
Mg Stearat	5	5	5	5	5	5	5	5
Aspartam	20	20	20	20	20	20	20	20
Mentol	1	1	1	1	1	1	1	1
Laktosa	366	366	366	366	366	366	366	366
<i>Corn starch paste</i> (5% b/v)	q.s	q.s	q.s	q.s	q.s	q.s	q.s	q.s
Bobot total per tablet	500	500	500	500	500	500	500	500

Tabel 2. Hasil evaluasi sifat fisik granul ekstrak daun salam

Parameter	Formula							
	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8
LOD (%)	3,20±0,04	3,14±0,05	3,19±0,03	3,17±0,04	3,20±0,05	3,17±0,03	3,13±0,03	3,22±0,06
Waktu alir (detik)	7,43±0,02	7,44±0,02	7,43±0,04	7,45±0,02	7,42±0,02	7,43±0,02	7,39±0,02	7,42±0,02
Sudut diam (derajat)	34,2±1,56	32,6±1,63	30,9±1,68	33,1±2,43	30,9±1,69	29,2±1,75	32,6±1,63	29,8±2,62
Pengetapan (%)	9,17±1,04	9,5±0,5	11,2±1,04	10,3±0,76	10,8±1,04	11,2±0,76	10,8±1,26	10,0±0,5
Kerapuhan (%)	0,35±0,01	0,35±0,02	0,35±0,02	0,33±0,02	0,32±0,02	0,32±0,02	0,36±0,03	0,33±0,02
Diameter rata-rata (µm)	739,4±2,23	738,9±1,73	738,8±1,62	718,6±3,50	735,2±1,93	740,1±1,05	736,3±1,84	721,4±2,47
Daya serap (mg/menit)	34,2±1,19	33,2±0,35	32,8±1,72	34,6±1,55	34,47±1,1	34,7±1,08	34,1±1,44	34,1±0,6

10.0.1 dengan cara memasukkan rentang konsentrasi CP dan CS masing-masing sebesar 2-5 % b/b.

Metode pembuatan dan formula FDT ini mengacu pada penelitian Puri dkk. [12] dengan modifikasi. Ekstrak daun salam yang sudah ditimbang sesuai formula, dicampur dengan laktosa hingga homogen. Kemudian ditambahkan corn starch paste sebagai pengikat hingga terbentuk massa yang kempal. Untuk membentuk granul yang memiliki ukuran yang seragam, campuran ini diayak menggunakan ayakan mesh no 18 sehingga dihasilkan granul basah. Selanjutnya granul basah dikeringkan menggunakan oven pada suhu 50°C selama 90 menit sehingga terbentuk granul kering [12]. Pada tahap ini dilakukan pengukuran LOD (Loss on Drying). Agar didapatkan ukuran granul sama dan homogen, maka granul yang sudah kering kemudian dilewatkan pada ayakan mesh no. 20/30. Kemudian granul diuji sifat fisiknya meliputi sudut diam, waktu alir, pengetapan, kerapuhan, daya serap, diameter granul.

Granul kering ditambahkan superdisintegrants CP dan CS, mentol untuk memperbaiki rasa dan bau, dan aspartam sebagai pemanis membutuhkan waktu pencampuran yang baik sekitar 15 menit, kemudian ditambahkan magnesium

stearat sebagai pelicin selama kurang lebih 5 menit. Campuran kemudian dikompresi untuk menjadi tablet pada skala punch 12 menggunakan mesin tablet *single punch* (Korch® tipe PE 246 src, Jerman). Tablet kemudian diuji sifat fisiknya yang terdiri dari uji kekerasan, keseragaman bobot, kerapuhan, waktu disintegrasi, waktu pembasahan, diameter dan ketebalan.

Evaluasi Sifat Fisik Granul

Loss on Drying (LOD)

Penentuan LOD dilakukan menggunakan sampel granul sebanyak 1 hingga 2 g granul [13], alat yang digunakan yaitu *halogen moisture analyzer* (Mettler Toledo® HB43). LOD granul memenuhi syarat apabila $\leq 10\%$ [14].

Sudut Diam Granul

Granul dimasukkan ke alat silinder tetap dengan penyangga hingga penuh. Penutup bagian bawah dibuka dan kerucut akan terbentuk. Sudut diam (α) dihitung berdasarkan Persamaan 1. Nilai sudut diam granul berkisar 25°-45° memenuhi syarat sifat alir yang baik [13].

Tabel 3. Hasil evaluasi sifat fisik FDT ekstrak daun salam

Parameter	Formula							
	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8
Bobot rata-rata (mg)	519,6±4,32	519,5±4,29	512,9±4,48	515,55±3,40	506±4,94	527,15±4,20	505,4±3,18	526,2±4,60
Kekerasan (kg)	4,22±0,14	4,12±0,13	3,78±0,14	3,67±0,13	4,02±0,08	4,3±0,18	4,16±0,16	3,97±0,20
Kerapuhan (%)	0,48±0,21	0,55±0,05	0,76±0,05	0,79±0,04	0,68±0,05	0,62±0,21	0,57±0,13	0,72±0,01
Waktu Pembasahan (detik)	99,33±3,01	142,17±1,90	117,17±2,80	123,33±5,20	138,5±1,38	150,67±4,90	113,17±2,50	115,17±1,90
Waktu hancur (detik)	55,67±2,25	126±4,52	70,67±5,32	56,00±5,25	95,83±2,64	123,17±5,00	54,83±2,04	56,5±2,81
Ketebalan (mm)	3,62±0,04	3,80±0,00	3,71±0,02	3,68±0,03	3,72±0,04	3,78±0,04	3,90±0,00	3,72±0,04
Diameter (mm)	12,18±0,03	12,16±0,02	12,19±0,02	12,13±0,03	12,13±0,04	12,11±0,02	12,18±0,03	12,12±0,03

Tabel 4. Pemberian Nilai Bobot FDT

Parameter	Goal	Lower	Upper	Bobot
Kekerasan	<i>In range</i>	3 kg	5kg	+++
Kerapuhan	<i>Minimize</i>	0,48%	0,791%	+++
Waktu disintegrasi	<i>Minimize</i>	54,83 detik	126 detik	++++
Waktu pembasahan	<i>Minimize</i>	99,33detik	150,67 detik	++++

$$\tan \alpha = \frac{\text{Tinggi kerucut (cm)}}{\text{Jari-jari kerucut (cm)}} \dots\dots(1)$$

Waktu Alir

Pengukuran waktu alir dilakukan menggunakan alat corong. Pengukuran dimulai sejak membuka penutup corong bagian bawah dengan mencatat waktu granul mengalir dengan *stopwatch*. Waktu alir yang baik untuk granul 100 g tidak lebih dari 10 detik [13].

Indeks Kompresibilitas (T%)

Indeks kompresibilitas (T%) diukur menggunakan alat volumenometer, menggunakan metode pengetapan yang didasarkan pada pengurangan volume granul di dalam suatu wadah (gelas ukur), sesudah (Vt) dan sebelum (Vo) diberi perlakuan getaran mekanik. Fluiditas serbuk dapat diketahui dengan mengukur harga T(%) sesuai dengan Persamaan 2. Granul mempunyai sifat alir bagus bila indeks kompresibilitasnya (I) tidak lebih dari 20% [13].

$$T (\%) = \frac{V_o - V_t}{V_o} \times 100\% \dots\dots(2)$$

Uji Kerapuhan

Untuk menguji kerapuhan granul, digunakan 30 g granul yang diletakkan pada mesh no. 30 dan pan diletakkan paling bawah. Alat untuk menghasilkan getaran pada ayakan adalah *vibration shaker* yang diatur selama 30 menit dengan kecepatan 50 amplitudo [15]. Kerapuhan granul dapat dihitung menggunakan rumus pada Persamaan 3.

$$\text{Kerapuhan} = \frac{\text{Bobot awal} - \text{bobot tertinggal}}{\text{Bobot awal}} \times 100\% \dots\dots(3)$$

Uji Daya Serap Air

Pengujian dilakukan pada granul seberat 500 mg yang diletakkan di atas kertas saring pada alat uji daya serap. Alat tersebut terhubung dengan timbangan elektrik dan di atas timbangan tersebut terdapat gelas ukur 10 mL yang terisi air penuh. Timbangan diatur pada angka nol. Kemudian diamati angka pada timbangan yang menunjukkan bobot air yang diserap oleh granul. Pengujian ini dilakukan selama 15 menit [16]. Kecepatan atau daya serap granul terhadap air dihitung dengan rumus Persamaan 4 [17].

$$\text{Daya serap granul} = \frac{\text{Bobot air yang diserap granul}}{\text{Lama penyerapan}} \dots\dots(4)$$

Diameter rata-rata granul

Penentuan diameter rata-rata granul menggunakan metode pengayakan bertingkat [13]. Granul yang telah ditimbang sebanyak 25 g, kemudian dimasukkan dalam ayakan bertingkat mulai dari mesh no. 14, 16, 20, 30, 50 dan alas terbawah *pan*. Alat yang digunakan untuk memberikan gerakan mekanik adalah *vibration shaker* dengan kecepatan 50 amplitudo selama 15 menit. Setelah pengujian berakhir, ditimbang granul yang terdapat pada masing-masing ayakan [25].

Diameter rata-rata granul dapat dihitung menggunakan Persamaan 5 [18].

Tabel 5. Verifikasi formula optimum FDT ekstrak daun salam

Parameter	Formula		Sig (2-tailed)	Keterangan
	Prediksi SLD	Hasil Percobaan		
Kekerasan (kg)	4,208	4,063	0,388	+
Kerapuhan (%)	0,522	0,795	0,109	+
Waktu hancur (detik)	55,73	57,35	0,230	+
Waktu Pembasahan (detik)	106,65	112,07	0,120	+

Keterangan: (+) = berbeda tidak signifikan
(-) = berbeda signifikan

$$d_w = \frac{\sum(\% \text{ bobot granul yang tertinggal} \times \text{diameter rata-rata})}{100} \dots\dots(5)$$

Evaluasi sifat fisik tablet

Uji keseragaman bobot

Uji ini menggunakan sampel 20 tablet yang ditimbang satu per satu dan dihitung rata-ratanya. Tablet memenuhi syarat keseragaman bobot jika tidak lebih dari 2 tablet yang simpangan bobot dari bobot rata-ratanya lebih besar dari 5% dan tidak satu tablet pun yang simpangannya lebih besar dari 10% dari bobot rata-rata [14].

Uji kekerasan

Uji ini dilakukan menggunakan enam tablet. Setiap tablet diletakkan di tegak lurus di tengah lingkaran pada alat *hardness tester* (Mosanto®). Awalnya skala pada posisi nol, kemudian alat diputar hingga tablet pecah. Nilai 3-5 kg menunjukkan kekerasan FDT yang baik [19].

Uji kerapuhan

Uji kerapuhan dilakukan menggunakan alat *friability tester*. Untuk tablet dengan berat ≤ 650 mg, diambil sampel tablet setara dengan 6,5 g yang sebelumnya telah dibebaskan. Setelah tablet dimasukkan, alat diatur dengan kecepatan 25 rpm selama 4 menit. Setelah pengujian berakhir, tablet dibebaskan, kemudian ditimbang kembali. Jika ada tablet yang retak, terbelah, dan rusak maka dinyatakan gagal. Persentase kerapuhan tablet dianggap dapat diterima bila $<1\%$ [13]. Perhitungan persentase kerapuhan tablet dapat dihitung dengan rumus Persamaan 6.

$$\text{Kerapuhan} = \frac{\text{Bobot awal} - \text{bobot tertinggal}}{\text{Bobot awal}} \times 100\% \dots\dots(6)$$

Uji waktu disintegrasi

Uji ini dilakukan diawali dengan meletakkan FDT pada cawan petri yang memiliki diameter 5 cm dan berisi air 20,0 mL. Sampel yang digunakan sejumlah 6 dan dihitung rata-ratanya [20]. Waktu hancur FDT adalah kurang dari 60 detik atau 1 menit [21]. Pada literatur yang lain juga menyebutkan persyaratan waktu hancur yang dimiliki oleh FDT tidak kurang dari 3 menit [22].

Uji waktu pembasahan

Uji ini diawali dengan menyiapkan cawan petri yang diisi dengan 5,0 mL aquadest yang mengandung suatu zat warna yaitu *strawberry red*. Kemudian satu lembar kertas saring dilipat hingga dua kali, dan dimasukkan ke cawan petri. Setelah itu, FDT diletakkan di atas kertas saring

tersebut. Waktu pembasahan dihitung berdasarkan waktu yang dibutuhkan untuk air berdifusi keseluruhan bagian tablet hingga menimbulkan warna merah di seluruh permukaan tablet [23].

Ketebalan tablet

Pengukuran ketebalan tablet dapat dihitung menggunakan bantuan alat jangka sorong. Cara pengujian ketebalan tablet diujikan pada 5 tablet dari setiap formula yang dibuat, dijumlahkan dan nilai rata rata dari ketebalan tablet yang terukur. Untuk hasil uji nilai ketebalan tablet dapat dinyatakan dalam satuan mm [23].

Diameter tablet

Pengukuran diameter tablet dapat dihitung menggunakan bantuan alat berupa jangka sorong. Cara pengujian diameter tablet diujikan pada 5 tablet dari setiap formula yang dibuat kemudian jumlahkan dan nilai rata rata dari diameter tablet yang terukur. Untuk hasil uji nilai diameter tablet dapat dinyatakan dalam satuan mm [23]. Persyaratan yang tertera pada Farmakope Indonesia edisi ketiga di mana diameter tablet tidak boleh lebih dari tiga kali dan tidak kurang 1 1/3 tebal tablet [24].

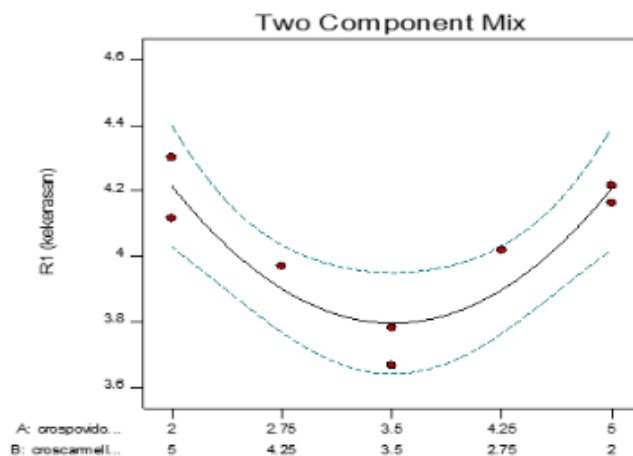
Analisis Data

Data kekerasan, kerapuhan, waktu pembasahan dan waktu hancur tablet dianalisis menggunakan *software Design Expert 10.0.1* metode SLD agar didapat persamaan SLD dan formula optimum yang memberikan respon sifat fisik terbaik. Formula optimum yang diperoleh berupa perbandingan tertentu konsentrasi kombinasi *superdisintegrant* yang dapat menghasilkan tablet FDT optimum pada formulasi FDT ekstrak daun salam hasil prediksi *software*.

Formula optimum hasil prediksi *software Design Expert 10.0.1* dilakukan verifikasi dengan cara membandingkan formula prediksi SLD dengan formula nyata yang dilakukan peneliti. Kemudian hasil prediksi dan percobaan dianalisis menggunakan program SPSS *one sample t-test* dengan taraf kepercayaan 95%. Dari analisis tersebut dapat diketahui nilai respon hasil prediksi dengan percobaan berbeda secara bermakna atau tidak, sehingga dapat disimpulkan persamaan yang diperoleh dari program tersebut valid atau tidak valid [9].

Hasil dan Diskusi

Berdasarkan hasil uji kadar air granul dalam bentuk LOD (Tabel 2) diketahui bahwa LOD granul pada semua formula telah memenuhi syarat yaitu tidak lebih dari 10% [14], sehingga dapat membantu mewujudkan



Gambar 1. Profil uji kekerasan FDT ekstrak daun salam

daya alir granul yang baik saat proses pencetakan tablet. Hasil evaluasi waktu alir dari delapan formula (Tabel 2) menunjukkan bahwa tiap 100 gram granul pada semua formula memenuhi persyaratan waktu alir <10 detik [13]. Granul yang memiliki sifat alir baik ini diharapkan memiliki keseragaman bobot yang baik karena dapat mengisi ruang cetak secara terus menerus, konstan dan maksimal.

Hasil evaluasi sudut diam dari delapan formula (Tabel 2) menunjukkan bahwa sudut diam granul baik karena berada pada rentang 25°-45° [13]. Nilai sudut diam yang diperoleh menggambarkan kohesifitas granul atau gaya tarik interpartikel granul tidak besar sehingga serbuk dapat mudah mengalir dan membentuk sudut diam yang kecil. Kemampuan mengalir suatu granul dapat ditunjukkan pula melalui indeks kompresibilitas (%) yang didapat dengan metode pengetapan. Hasil uji pengetapan granul dari delapan formula (Tabel 5) menunjukkan bahwa nilai indeks kompresibilitas berada pada rentang 9,17-11,2%, sehingga berdasarkan USP 41, kedelapan formula memiliki sifat alir granul yang baik [13]. Granul dengan indeks kompresibilitas yang baik ini dapat dengan mudah mengalir menuju ruang cetak, setelah itu mengalami deformasi menjadi mampat, dan membentuk massa yang kompak [25].

Berdasarkan hasil uji kerapuhan granul (Tabel 2), nilai kerapuhan granul dari masing-masing formula memenuhi syarat yaitu kurang dari <1% [13]. Granul tersebut tidak rapuh sehingga memiliki mutu dan kualitas bagus serta layak untuk diproses lebih lanjut menjadi tablet. Granul memiliki kerapuhan yang baik salah satunya karena penggunaan yang optimal dari *corn starch paste* 5% sebagai

bahan pengikat [26].

Data hasil uji diameter rata-rata granul dapat dilihat pada Tabel 2. Hasil diameter rata-rata dari delapan formula yaitu antara $718,6 \pm 3,50$ hingga $740,1 \pm 1,05$ μm , yang berarti bahwa ukuran diameter rata-rata granul sesuai dengan ayakan yang digunakan saat pembentukan granul kering (ayakan mesh 20/30 dengan ukuran antara 600-850 μm). Persentase granul yang tertinggal dominan berada pada ayakan mesh 20/30, hal ini menunjukkan bahwa distribusi ukuran granul dari delapan formula homogen atau seragam. Distribusi ukuran granul yang seragam akan membuat aliran granul ke dalam ruang cetak akan seragam, sehingga terwujud bobot tablet yang seragam [27].

Hasil evaluasi daya serap granul dari delapan formula (Tabel 2) menunjukkan bahwa kecepatan daya serap granul antara $32,84 \pm 1,72$ - $34,71 \pm 1,08$ mg/menit. Hal ini berarti bahwa granul kedelapan formula memiliki mutu dan kualitas yang baik. Daya serap granul yang cepat penting agar FDT segera mengalami *rapid wicking and swelling*, sehingga waktu hancur FDT dapat memenuhi persyaratan.

Setelah seluruh formula memenuhi persyaratan sifat fisik granul yang baik, kemudian granul dikempa dan dilakukan serangkaian uji terhadap tablet. Pengujian keseragaman bobot tablet dilakukan untuk menjamin bahwa bobot antar tablet tidak berbeda melebihi ketentuan, yang dapat berefek pada kandungan zat aktif yang berbeda, sehingga berdampak secara tidak langsung pada efek obat. Adapun hasil bobot rata-rata FDT tercantum pada Tabel 3. Dari data hasil penimbangan 20 tablet pada semua formula, tidak ada tablet yang memiliki penyimpangan bobot 5% dan 10% terhadap bobot rata-rata, sehingga

sesuai dengan ketentuan untuk obat tradisional [14]. Hal tersebut menunjukkan bahwa bobot tablet seragam. Keseragaman bobot yang baik dikarenakan sifat alir massa granul yang baik sehingga pengisian massa granul ke dalam *die* seragam.

Hasil pengujian kekerasan delapan formula FDT ekstrak daun salam (Tabel 3) memenuhi persyaratan kekerasan FDT yang baik yaitu 3-5 kg [19,28]. Dari hasil analisis diperoleh model untuk menjelaskan hasil kekerasan FDT berdasarkan analisis statistik ANOVA *Design Expert* adalah model *quadratic*. Model *quadratic* menunjukkan nilai probabilitas (*p-value*) > nilai F lebih kecil dari 0,05 sehingga model yang dihasilkan signifikan. Selain itu diperoleh juga nilai *lack of fit* yang tidak signifikan, yang berarti persebaran datanya rata dan model yang digunakan sesuai dengan data yang ada. Profil data hasil uji kekerasan disajikan pada Gambar 1.

Persamaan untuk kekerasan = 4,21A + 4,21B - 1,66 AB..... (7)

Keterangan:

A = CP

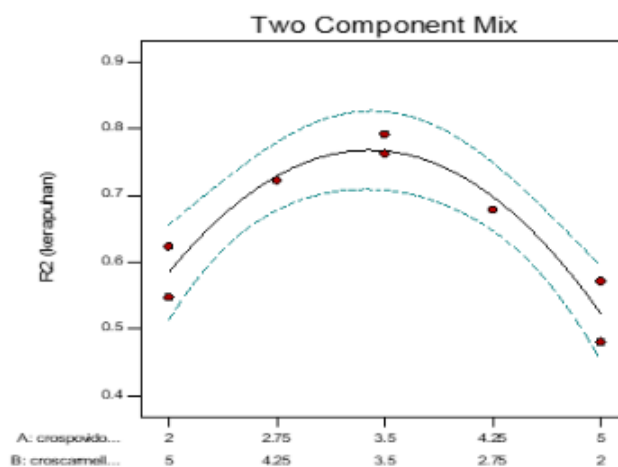
B = CS

AB = Kombinasi CP dan CS

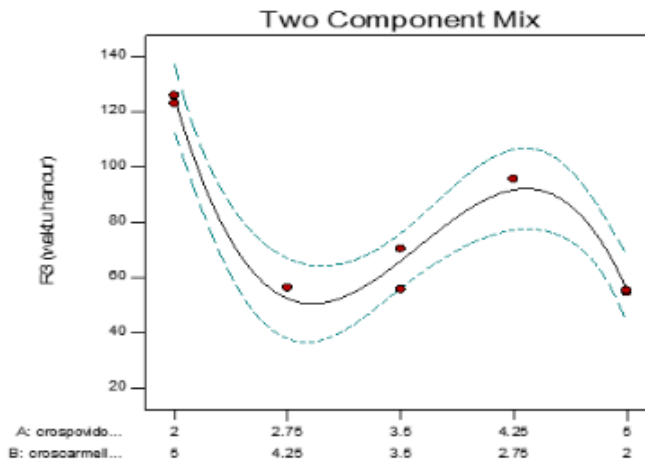
Berdasarkan profil respon uji kekerasan, diketahui bahwa terdapat interaksi antara kedua *superdisintegrants* yang menyebabkan penurunan kekerasan (Gambar 1). Pada Persamaan 7 dapat dilihat bahwa adanya respon positif pada penggunaan tunggal CP dan CS yang berarti masing-masing bahan tersebut dapat meningkatkan kekerasan dengan nilai koefisien yang sama yaitu sebesar 4,21.

Namun penggunaan kombinasi CP dan CS diperoleh nilai koefisien sebesar -1,66. Nilai negatif tersebut menandakan bahwa penggunaan kombinasi akan menyebabkan penurunan kekerasan tablet yang diakibatkan interaksi antar keduanya. CS memiliki struktur berserat serta CP memiliki struktur berpori dan granular [8]. Hal tersebut menyebabkan CP dan CS kompatibilitasnya baik. Oleh karena itu, pada penggunaan tunggal cenderung terjadi kenaikan nilai kekerasan [16]. Pada pemakaian kombinasi CP dan CS dapat menurunkan kekerasan karena sifatnya yang higroskopis. Ukuran partikel yang kecil dari CP yaitu sebesar 130-150 µm dan CS sebesar 25-50 µm menjadikan tablet dapat menyerap uap air dalam jumlah besar [29], sehingga dapat menurunkan kekerasan tablet. Meskipun kekerasan menurun karena efek dari kombinasi kedua *superdisintegrants*, kedelapan formula masih memiliki kekerasan dalam rentang yang memenuhi syarat kekerasan FDT yang baik.

Uji berikutnya adalah uji kerapuhan untuk memberi gambaran kekuatan bagian tepi tablet terhadap gesekan atau kikisan. Menurut Suhu dkk. [30], maksimal nilai kerapuhan sediaan FDT yaitu 1%. Hasil pengujian dari kedelapan formula (Tabel 3) memenuhi syarat kerapuhan tablet. Dari hasil analisis diperoleh model untuk menjelaskan hasil uji kerapuhan berdasarkan analisis statistik ANOVA *Design Expert* adalah model *quadratic*. Model *quadratic* menunjukkan nilai probabilitas (*p-value*) > nilai F lebih kecil dari 0,05 sehingga model yang dihasilkan signifikan. Selain itu diperoleh juga nilai *lack of fit* tidak signifikan, yang berarti persebaran datanya rata dan model yang digunakan sesuai dengan data yang ada. Profil uji kerapuhan dan



Gambar 2. Profil uji kerapuhan FDT ekstrak daun salam



Gambar 3. Profil uji waktu pembasahan FDT ekstrak daun salam

persamaan SLD yang disajikan pada Gambar 2.

Persamaan untuk kerapuhan = 0,52A + 0,58B + 0,85AB (8)

Keterangan:

A = CP

B = CS

AB = Kombinasi CP dan CS

Berdasarkan profil respon uji kerapuhan terlihat pola garis yang berbentuk cekungan (Gambar 2). Pola tersebut dihasilkan karena adanya interaksi antara kedua *superdisintegrants* akan meningkatkan nilai kerapuhan. Penggunaan tunggal *superdisintegrant* menghasilkan nilai koefisien %kerapuhan (Persamaan 8) yaitu 0,52 untuk CP, 0,58 untuk CS dan 0,85 untuk penggunaan kombinasi CP dan CS yang berarti bahwa penggunaan tunggal serta kombinasi keduanya dapat meningkatkan kerapuhan FDT ekstrak daun salam. Penggunaan kombinasi kedua *superdisintegrants* berkontribusi lebih tinggi untuk meningkatkan kerapuhan FDT dibanding penggunaan tunggalnya.

Peningkatan kerapuhan yang terjadi kemungkinan karena CP dan CS yang higroskopis sehingga mudah menyerap lembab. Hal tersebut mengakibatkan pelebaran pori-pori, sekaligus melemahkan ikatan antar partikel. Oleh karena itu, kerapuhan FDT menjadi meningkat. Penelitian ini membuktikan bahwa kerapuhan tablet berhubungan dengan kekerasan tablet, ditunjukkan dari hasil kombinasi kedua *superdisintegrants* CP dan CS didapat adanya penurunan kekerasan tablet dan peningkatan kerapuhan tablet FDT ekstrak daun salam.

Waktu pembasahan merupakan waktu yang diperlukan tablet untuk terbasahi oleh air. Dari hasil analisis diperoleh model untuk menjelaskan hasil uji waktu pembasahan berdasarkan analisis statistik ANOVA *Design Expert* adalah model *cubic*. Model *cubic* menunjukkan nilai probabilitas (*p-value*) > nilai F lebih kecil dari 0,05 sehingga model yang dihasilkan signifikan. Selain itu diperoleh juga nilai *lack of fit* tidak signifikan, yang berarti persebaran datanya rata dan model yang digunakan sesuai dengan data yang ada. Profil uji waktu pembasahan dan persamaan SLD yang disajikan pada Gambar 3.

Persamaan untuk waktu pembasahan= 106,65A + 146,81B - 16,39AB + 231,55 AB(A-B)..... (9)

Keterangan:

A = CP

B = CS

AB = Kombinasi CP dan CS

Hasil persamaan SLD uji waktu pembasahan yang dapat dilihat dari Persamaan 9 menunjukkan respon negatif (-16,39) pada koefisien kombinasi CP dan CS yang berarti bahwa kombinasi keduanya dapat mempercepat waktu pembasahan FDT tablet ekstrak daun salam. Dari hasil ini berarti penggunaan kombinasi lebih menguntungkan daripada penggunaan tunggal karena akan menurunkan atau mempercepat waktu pembasahan. CP dan CS memiliki sifat sangat hidrofilik [31,32], sehingga tablet dapat menyerap air dengan cepat dan akan menyebabkan cepatnya tablet terbasahi dan terdisintegrasi [21]. Ukuran partikel yang kecil dari CP sebesar 130-150 µm dan CS

sebesar 25-50 µm juga menyebabkan kemampuan tablet yang tinggi dalam menyerap air melalui mekanisme aksi kapiler [29]. Oleh karena itu, penggunaan kombinasi *superdisintegrants* CP dan CS dapat menurunkan waktu pembasahan FDT ekstrak daun salam.

Uji waktu disintegrasi merupakan langkah yang penting mengingat FDT harus dapat hancur dengan cepat di atas lidah [19]. Hasil uji waktu disintegrasi ini tidak menyatakan bahwa tablet atau zat aktifnya terlarut sempurna. Tablet dikatakan hancur sempurna jika sisa komponen sediaan yang tertinggal tidak memiliki inti yang jelas [14]. Dari hasil analisis diperoleh model untuk menjelaskan hasil waktu disintegrasi berdasarkan analisis statistik ANOVA *Design Expert* adalah model *cubic*. Model *cubic* menunjukkan nilai probabilitas (*p-value*) > nilai F lebih kecil dari 0,05 sehingga model yang dihasilkan signifikan. Selain itu diperoleh juga nilai *lack of fit* tidak signifikan, yang berarti persebaran datanya rata dan model yang digunakan sesuai dengan data yang ada. Profil uji waktu disintegrasi dan persamaan SLDnya, disajikan pada Gambar 4.

$$\text{Persamaan untuk waktu hancur} = 52,73A + 125,07B - 96,62AB + 394,67AB(A-B) \dots\dots\dots (10)$$

Keterangan:

A = CP

B = CS

AB = Kombinasi CP dan CS

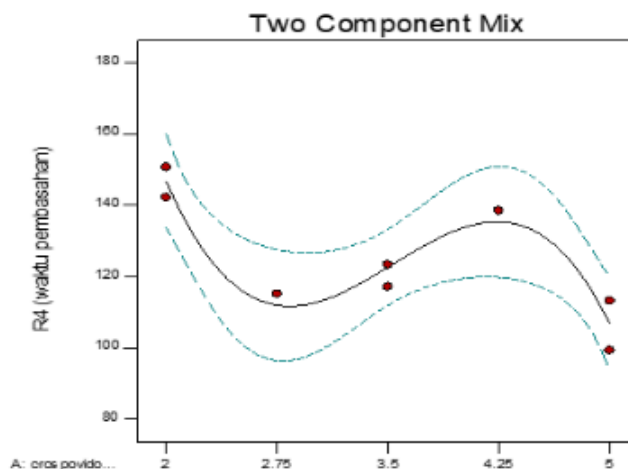
Berdasarkan persamaan SLD (Persamaan 10) diketahui penggunaan tunggal *superdisintegrant* memberikan respon positif, yang artinya dapat meningkatkan atau memperlama waktu hancur. Kontribusi *superdisintegrant*

CS dalam memperlama waktu disintegrasi lebih besar, yaitu dengan nilai koefisien sebesar 125,07, sedangkan CP hanya 52,73. Hasil kombinasi antara kedua *superdisintegrants* mempercepat waktu disintegrasi dengan nilai koefisien sebesar -96,62. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa penggunaan kombinasi *superdisintegrants* ini lebih menguntungkan dalam mempercepat waktu disintegrasi dibandingkan penggunaan secara tunggal. Hal tersebut kemungkinan disebabkan karena gabungan kedua *superdisintegrants* yang sama-sama memiliki mekanisme *wicking* dan *swelling* sehingga dapat mempercepat hancurnya tablet.

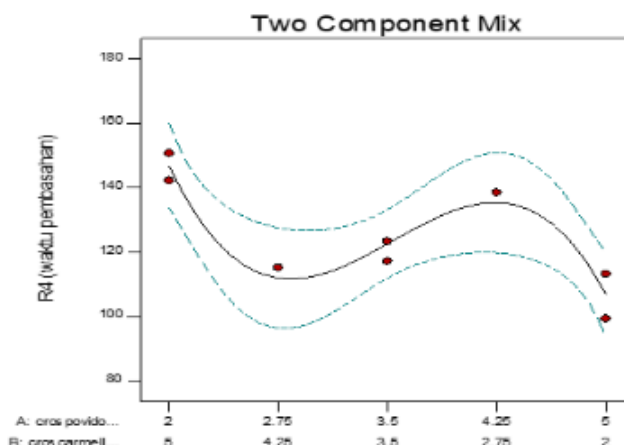
Partikel CP sangat berpori sehingga akan mempercepat penyerapan air ke dalam tablet, serta memiliki kepadatan ikatan silang yang tinggi sehingga CP mampu membengkak dengan cepat di dalam air. CS memiliki mekanisme *rapid swelling* sehingga ketika kontak dengan air, ikatan antar partikel penyusun tablet akan cepat putus dan mempercepat proses disintegrasi tablet. Hasil ini sesuai dengan beberapa penelitian lain [9-11] yang menyatakan bahwa interaksi antara kedua *superdisintegrants* tersebut akan mempercepat waktu disintegrasi.

Hasil pengukuran ketebalan FDT ekstrak daun salam dari delapan formula dapat dilihat pada Tabel 3. Hasil tersebut menunjukkan bahwa ketebalan tablet terbesar (*p* < 0,05) yaitu pada Formula 7 karena mengandung CP paling banyak dan CS paling rendah. CP memiliki bentuk berpori atau berongga sehingga akan lebih sulit untuk dikompres dan dimampatkan yang menyebabkan bentuk tablet yang dihasilkan lebih tebal.

Hasil pengukuran diameter FDT ekstrak daun salam



Gambar 4. Profil uji waktu hancur FDT ekstrak daun salam



Gambar 5. Grafik formula optimum prediksi pada FDT ekstrak daun salam

dari delapan formula dapat dilihat pada [Tabel 3](#). Hasil tersebut menunjukkan bahwa kedelapan diameter FDT ekstrak daun salam yang diuji tidak memenuhi syarat dalam Farmakope Indonesia Edisi V. Hal tersebut dikarenakan diameter tablet yang dihasilkan dari delapan formula lebih dari tiga kali dan tidak kurang $1 \frac{1}{3}$ tebal tablet [14]. Hal ini disebabkan oleh keterbatasan ketersediaan *die* yang terdapat di laboratorium.

Selanjutnya ditentukan formula optimum dengan menganalisis hasil kekerasan, kerapuhan, waktu pembasahan, dan waktu disintegrasi menggunakan program *Design Expert 10.0.1*. Untuk menghasilkan grafik dua komponen campuran, terlebih dahulu dilakukan penentuan *goal* yang diinginkan pada setiap parameter, pembobotan, dan penentuan nilai terendah dan tertinggi seperti pada [Tabel 4](#). Formula optimum dipilih berdasarkan hasil prediksi program yang memberikan satu formula yang memiliki *desirability* tertinggi. [Gambar 5](#) memperlihatkan grafik formula optimum FDT ekstrak daun salam.

Berdasarkan [Gambar 5](#), formula optimum yang dipilih yaitu kombinasi CP 5% (25 mg) dengan CS 2% (10 mg) karena memberikan respon optimum untuk setiap sifat fisik tablet. Hasil prediksi SLD valid dengan nilai respon sifat fisik yang optimum yaitu kekerasan 4,21 kg, kerapuhan 0,52%, waktu pembasahan 106,65 detik, dan waktu hancur 55,73 detik. Formula optimum yang dipilih memiliki nilai *desirability* sebesar 0,907, apabila nilai *desirability* yang ditunjukkan mendekati 1 menunjukkan bahwa formula yang dihasilkan semakin sesuai dengan formula optimum yang diinginkan berdasarkan variabel yang telah ditetapkan atau dengan kata lain formula tersebut semakin direkomendasikan sebagai formula

optimum yang dipilih.

Verifikasi kemudian dilakukan untuk mengetahui apakah nilai prediksi dari program *Design Expert 10.0.1* metode SLD tersebut sesuai atau tidak dengan nilai yang sebenarnya. Verifikasi ini dilakukan menggunakan *one sample t-test*, di mana nilai respon optimum hasil prediksi dibandingkan dengan nilai hasil uji formula optimum di laboratorium. Data hasil verifikasi dapat dilihat pada [Tabel 5](#). Data menunjukkan bahwa seluruh nilai signifikansi (p) > 0,05, sehingga tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara nilai parameter prediksi dengan hasil verifikasi sehingga dapat disimpulkan bahwa menunjukkan persamaan SLD valid digunakan untuk menyusun formula yang memberikan parameter-parameter optimum FDT.

Kesimpulan

Kombinasi kadar *superdisintegrants* CP dan CS dapat menurunkan nilai kekerasan, waktu disintegrasi, waktu pembasahan, dan meningkatkan kerapuhan sediaan FDT ekstrak daun salam. Formula optimum yang diperoleh yaitu dengan proporsi kadar CP dan CS sebesar 25 mg : 10 mg dalam setiap 500 mg tablet.

Ucapan Terimakasih

Terima kasih kepada Kementerian Riset dan Teknologi Republik Indonesia yang telah mendanai penuh penelitian ini pada tahun 2019.

Referensi

- [1]. Ekananda NA. Bay Leaf In Dyslipidemia Therapy. *Dyslipidemia Ther J Major* . 2015;4(4):64–9.
- [2]. **17** Putranti. Uji Aktifitas Ekstrak Etanol Daun Seledri (*Apium graveolens L*) dan Ekstrak Etanol Daun Salam (*Syzygium polyanthum W*) terhadap Kadar Profil Lipid pada Tikus Hipertensi. Skripsi. Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan, Yogyakarta.
- [3]. Bhowmik D, Chiranjib B, Krishnakanth F, Chandira RM. Fast dissolving tablet: an overview. *J Chem Pharm Res*. 2009;1(1):163–77.
- [4]. Kannuri R, Challa T, Chamarthi H. Taste masking and evaluation methods for orodispersible tablets. *Int J Pharm Ind Res*. 2011;1(3):201–10.
- [5]. Pharmacopoeia B, Commission BF. The stationery office (TSO). London, United Kingdom. 2011;
- [6]. Sharma D, Kumar D, Singh M, Singh G, Rathore MS. Fast Disintegrating Tablets: A New Era In Novel Drug Delivery System And New Market Opportunities. *J Drug Deliv Ther*. 2012;2(3):74–86.
- [7]. Rowe RC, Sheskey F, Quinn M. *Handbook of pharmaceutical excipients*. Libros Digitales-Pharmaceutical Press; 2009.
- [8]. Pahwa R, Gupta N. Superdisintegrants in the development of orally disintegrating tablets: a review. *Int J Pharm Sci Res*. 2011;2(11):2767.
- [9]. Edityaningrum CA, Fauziah TS, Zainab HAW. Optimasi Formula Fast Disintegrating Tablet Ekstrak Daun Belimbing Wuluh (*Averrhoa Bilimbi L*) dengan Kombinasi Superdisintegrant Croscopovidone dan Croscarmellose Sodium. 2018;23(1):62–9.
- [10]. Rahim N, Shyum Naqvi SB, Bibi R, Iffat W, Shakeel S, Muhammad IN. Disintegrants combination: development and optimization of a cefadroxil fast disintegrating tablet. *Pak J Pharm Sci*. 2014;27(5):1467–75.
- [11]. reethi GB, Banerjee S, Shivakumar HN, Ravi Kumar M. Formulation of fast-dissolving tablets of doxazosin mesylate drug by direct compression method. *Int J Appl Pharm*. 2017;9:22–8.
- [12]. Puri D, Bhandari A, Gaur PK, Yasir M, Kumar SS, Choudhary D, et al. Formulation of Herbal Fast Disintegrating Tablets and its Ex-vivo Study for Anti-histaminic Activity in Guinea Pig Ileum. *Curr Clin Pharmacol*. 2018;13(2):128–35.
- [13]. Pharmacopeia US. The United States Pharmacopeia, USP 41/The National Formulary. In: Rockville, MD: US Pharmacopeial Convention. 2018.
- [14]. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. *Farmakope Indonesia Edisi V*. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia; 2015.
- [15]. Widiyastuti L. Formulasi Granul Kombinasi Ekstrak Terpurifikasi Herba Pegagan (*Centella asiatica (L.) Urban*) dan Herba Sambilo (*Andrographis paniculata (Burm. f.) Nees*). 2014;11(2):143–54.
- [16]. Bestari AN, Sulaiman TNS, Rohman A. Orally Disintegrating Tablet Meloxicam Formulation With Variation Concentration Of Ac-Di-Sol® and Kollidon Cl® As Superdisintegrant Agent. *Maj Farm*. 2016;12(2):453–65.
- [17]. Utomo MTS, Prabakusuma AS. Formulasi pembuatan tablet hisap berbahan dasar mikroalga *Spirulina platensis* sebagai sumber antioksidan alami. *J Sains MIPA*. 2009;15(3):167–76.
- [18]. Lachman CL, Lieberman HA, JL K. *Teori dan Praktek Farmasi Industri, edisi 2 (Terjemahan)*. Jakarta: UI press; 2008.
- [19]. Martin, A., Swarbrick, J., Cammarata A. *Farmasi Fisika, Edisi ketiga, diterjemahkan oleh Yoshita*. Jakarta: Universitas Indonesia Press; 2009.
- [20]. Panigrahi R, Behera SF, Panda CS. A review on fast dissolving tablets. 2010;1(9):WMC00809.
- [21]. Allen L V, Emeritus C, Popovich NG, Ansel HC, Emeritus D. **17** *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems NINTH EDITION*. Chief Int J Pharm Compd. 2011;
- [22]. Vijaya Sri K, Bharat Raj G, Ravishanker D, Ajay Kumar C, Sri D, Professor A. Preparation and Evaluation of Montelukast Oral Dispersible Tablets by Direct Compression Method. *IRJF*. 2012;3(7):315–8.
- [23]. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. *Farmakope Herbal Indonesia Edisi II Tahun 2017*. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia; 2017.
- [24]. ain D, Amul M. A review-formulation & development of orodispersible tablet. *IJPE*. 2014;4:21–38.
- [25]. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. *Farmakope Indonesia Edisi III*. Jakarta: Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia; 1979.
- [26]. Apriyanti S, Balfas RF. Uji Kerapuhan Granul Pati Bonggol Pisang Dengan Metode Granulasi Basah. *J Ilm JOPHUS J Pharm UMUS*. 2019;1(01):12–7.
- [27]. Fudholi A. Metodologi formulasi dalam kompresi direk. *Medika*. 1983;7(9):586–93.
- [28]. Balasubramaniam J, Bee T. Influence of Superdisintegrants on The Rate of Drug Dissolution From Oral Solid Dosage Forms. *Pharmaceutical Technolog*; 2009.
- [29]. Sahu M, Mohanty S, Dev A. A review on mouth dissolving tablets. *Int J Pharm Anal Res*. 2015;4(1):60–7.
- [30]. Mohamed MB, Talari MK, Tripathy M, Majeed ABA. Pharmaceutical applications of croscopovidone: a review. *Int J drug Formul Res*. 2012;3(1):19.
- [31]. Tanuwijaya J, Karsono. The effects of croscopovidone and croscarmellose sodium as superdisintegrants on the characteristics of piroxicam nanoparticles ODT (orally disintegrating tablet). *Int J PharmTech Res*. 2015;5(4):1590–7.
- [32]. **31** Khairnar DA, Anantwar SF, Chaudhari CS, Shelke PA. **19** Superdisintegrants: An emerging paradigm in orodispersible tablets. *Int J Biopharm*. 2014;5(2):119–28.



Copyright © 2021 The author(s). You are free to share (copy and redistribute the material in any medium or format) and adapt (remix, transform, and build upon the material for any purpose, even commercially) under the following terms: Attribution — You must give appropriate credit, provide a link to the license, and indicate if changes were made. You may do so in any reasonable manner, but not in any way that suggests the licensor endorses you or your use. ShareAlike — If you remix, transform, or build upon the material, you must distribute your contributions under the same license as the original (<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>)

