

BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

A. Hasil Penelitian Terdahulu

Pada penelitian Putri *et al.* (2018) menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun kersen (*Muntingia calabura* L.) yang diinduksikan pada tikus putih jantan (*R. norvegicus* L.) dengan dosis 50 mg/kgBB membuktikan bahwa dapat menurunkan kadar kolesterol total dalam darah 18,9% (hari ke-7) dan 25,3% (hari ke-14) dengan kadar kolesterol tikus >200 mg/dL. Maka dari penelitian di atas membuktikan bahwa ekstrak daun kersen memiliki kemampuan untuk menurunkan kadar kolesterol total dalam darah.

Selanjutnya penelitian mengenai kombinasi *superdisintegrant* atau bahan penghancur antara *sodium starch glycolate* (SSG) dengan avicel terhadap sifat fisik *fast disintegrating tablet* (FDT) yang sebelumnya telah dilakukan oleh Khasanah (2019) dan Wijaya (2020). Penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Khasanah (2019) dan Wijaya (2020) menggunakan metode *simplex lattice design* (SLD) untuk mengkombinasikan *sodium starch glycolate* (SSG) dan avicel PH 101 pada kisaran konsentrasi 0-20% (Khasanah, 2019) dan 0-15% dengan avicel PH 102 (Wijaya, 2020) untuk masing-masing bahan dengan bobot tablet 700 mg (Khasanah, 2019) dan 850 mg (Wijaya, 2020) yang kemudian didapatkan hasil formula optimum FDT antasida berdasarkan metode *simplex lattice design* yaitu dengan kombinasi 38 mg bagian SSG dan 101 mg bagian Avicel PH 101 dengan nilai *desirability* 0,523 (Khasanah, 2019). Sedangkan pada penelitian Wijaya (2020) didapatkan formula optimum FDT ekstrak lidah buaya berdasarkan metode *simplex lattice design* (SLD) yaitu dengan kombinasi 0,0469 mg SSG dan 127,45 mg bagian avicel PH 102 dengan nilai *desirability* 0,578. Pada kedua penelitian ini menunjukkan bahwa peningkatan avicel baik itu PH 101 dan 102 dalam kombinasinya dengan SSG sebagai bahan penghancur terbukti dapat menurunkan waktu hancur FDT.

Penelitian kali ini memiliki persamaan dengan penelitian Putri *et al.* (2018) diantaranya tumbuhan yang digunakan sebagai zat aktif masih sama yaitu daun

kersen (*Muntingia calabura* L.) dan menggunakan metode granulasi basah. Sedangkan perbedaan dari penelitian ini adalah daun kersen akan diformulasikan serta akan dioptimasi, kemudian pada penelitian Putri *et al.* (2018) masih dalam bentuk ekstrak dan zat aktif yang pada penelitian kali ini dikonversi untuk manusia 560 mg/kgBB, kemudian pada penelitian Khasanah (2019) menggunakan Avicel PH 101 dan zat aktif antasida. Sedangkan persamaan dengan penelitian Khasanah (2019) dan Wijaya (2020) yaitu optimasi menggunakan metode yang sama yaitu *simplex lattice design* (SLD). Kemudian menggunakan bahan penghancur atau *superdisintegrant* SSG dan Avicel PH 102 (Wijaya, 2020) yang hanya dibedakan dengan zat aktif yaitu dari hasil ekstrak kental daun kersen, sedangkan pada penelitian Wijaya (2020) menggunakan ekstrak kental lidah buaya.

B. Landasan Teori

1. Daun Kersen



Gambar 2.1 *Muntingia calabura* L. (Sumber: koleksi pribadi)

Klasifikasi daun kersen (*Muntingia calabura* L.) menurut Sari (2012) adalah sebagai berikut:

Kingdom : Plantae
Divisi : Spermatophyta
Anak divisi : Angiospermae
Kelas : Dicotyledoneae
Anak Kelas : Dialypetalae
Family : Malvales/Columniferae
Ordo : Elaeocarpaceae
Genus : *Muntingia*
Spesies : *Muntingia calabura* L.

Menurut Haki (2009) dan Tjitrosoepomo (2016), kersen termasuk ke dalam tumbuhan tahunan dengan tinggi mencapai 12 m. Batang tumbuhan ini berkayu, tegak, bulat dan memiliki percabangan simpodial. Percabangannya mendatar, menggantung ke arah ujung, berbulu halus, daun tunggal berbentuk bulat telur sampai lanset. Lembaran daunnya memiliki pangkal yang nyata dan tidak simetris dengan ukuran mencapai 14 cm x 4 cm, tepi daun bergerigi, bagian bawah berbulu, daun-daunnya terletak mendatar dan berseling.

Menurut penjelasan Kosasih *et al.* (2013), daun kersen berbentuk bulat telur dengan panjang mencapai 6,5 cm, tepinya bergerigi, ujungnya runcing, susunan berseling mendatar. Hal ini sesuai juga dengan penjelasan Tjitrosoepomo (2016) di dalam buku Morfologi Tumbuhan. Daun berwarna hijau muda dengan bulu rapat di permukaan bawah daun. Haki (2009) menjelaskan bahwa masyarakat Peru telah lama menggunakan tumbuhan kersen ini sebagai obat tradisional. Daun kersen digunakan sebagai obat sakit kepala dan anti radang dikarenakan kandungan senyawa kimianya yang beragam yaitu; flavonoid, tannin, triterpenoid, saponin dan polifenol yang menunjukkan aktivitas antioksidatif dan antimikroba. Senyawa utama yang terkandung dalam daun kersen adalah flavonoid kuersetin dan saponin. Senyawa kuersetin dapat mengurangi konsentrasi LDL yang teroksidasi sehingga dapat mengurangi resiko aterosklerosis (Prasetya dan Panunggal, 2015). Sedangkan saponin membantu menurunkan kadar kolesterol serta mengurangi penimbunan lemak dalam pembuluh darah dengan menurunkan tingkat absorpsi kolesterol dan meningkatkan ekskresi (Lajuck, 2012).

2. Metode Ekstraksi

Prinsip dasar ekstraksi adalah melarutkan senyawa polar dalam pelarut polar dan senyawa non-polar dalam pelarut non-polar. Serbuk simplisia diekstraksi berturut-turut dengan pelarut yang berbeda polaritasnya (Harborne, 1996). Proses ekstraksi merupakan penarikan zat pokok yang diinginkan dari bahan mentah obat dengan menggunakan

pelarut yang dipilih dengan zat yang diinginkan larut (Voight, 1994).

Menurut Darwis (2000) ada beberapa metode ekstraksi senyawa yang umum digunakan, salah satunya adalah maserasi. Maserasi merupakan proses perendaman sampel dengan pelarut organik yang digunakan pada suhu ruangan. Proses ini sangat menguntungkan dalam isolasi senyawa bahan alam karena dengan perendaman sampel tumbuhan akan terjadi pemecahan dinding dan membran sel akibat perbedaan tekanan di dalam dan di luar sel, sehingga metabolit sekunder yang ada dalam sitoplasma akan terlarut dalam pelarut organik dan ekstraksi senyawa akan sempurna karena dapat diatur lama perendaman yang digunakan. Pemilihan pelarut untuk proses maserasi akan memberikan efektivitas yang tinggi dengan memperhatikan kelarutan senyawa bahan alam pelarut tersebut.

3. Karakteristik Ekstrak

a. Uji Organoleptik

Uji organoleptik merupakan uji pendahuluan yang sederhana dimana uji ini dilakukan dengan mengamati ekstrak menggunakan panca indera. Dari uji organoleptik maka dapat diketahui bentuk, warna, rasa dan bau dari ekstrak yang diperoleh (Depkes RI, 2000).

b. Uji kadar air

Penetapan kadar air ekstrak dapat dilakukan dengan metode gravimetri. Sebanyak 1 gram ekstrak yang telah ditimbang saksama kemudian diletakan didalam wadah yang telah ditara. Setelah itu ekstrak dikeringkan didalam oven dengan suhu 105°C selama 5 jam dan ditimbang. Pengeringan dilanjutkan selama 1 jam dan ditimbang hingga bobot ekstrak konstan atau perbedaan antara 2 penimbangan berturut-turut tidak lebih dari 0,25% (Depkes RI, 2000). Kadar air dalam ekstrak disyaratkan kurang dari 10% hal ini berkaitan untuk meminimalkan potensi tumbuhnya jamur dan kapang pada ekstrak ataupun sediaan obat herbal serta menghasilkan stabilitas sediaan obat herbal yang baik (Zainab *et al.* 2016).

c. Uji kandungan flavonoid

Uji ini dilakukan untuk mengidentifikasi kandungan flavonoid dalam ekstrak. Uji ini dilakukan dengan metode kromatografi lapis tipis (KLT). Dimana fase gerak yang digunakan adalah kloroform-etilasetat dengan perbandingan 6:4 dan fase diam plat KLT GF_{254P}. Kemudian kandungan flavonoid akan terlihat jika dideteksi dibawah sinar UV 366 nm yang berfluoresensi hijau/biru dengan pereaksi sitoborat (Najib *et al.* 2017).

d. Uji kandungan saponin

Uji ini dilakukan untuk mengidentifikasi kandungan saponin dalam ekstrak. Uji ini dilakukan dengan mengencerkan ekstrak dengan aqua demineralisata dengan perbandingan 1:1, kemudian dikocok selama 10 menit. Kandungan saponin ditunjukkan dengan busa yang stabil selama 30 menit (Wijaya, 2013).

4. Mutu Fisik Granul

Kecepatan alir granul adalah kemampuan granul untuk memasuki matrik tablet secara merata berdasarkan gaya gravitasi. Teknik pengukuran kecepatan alir antara lain menggunakan metode corong. Caranya dengan meletakkan granul dalam corong alat uji kecepatan alir yang bagian bawahnya ditutup. Granul yang keluar dari alat tersebut dihitung kecepatan alirannya dengan menggunakan *stopwatch* dari mulai dibukanya tutup bagian bawah hingga semua massa granul mengalir keluar dari alat uji. Sifat alir granul dikatakan mempunyai sifat alir yang mempunyai ≥ 10 g/detik (bebas mengalir) dan 4-10 g/detik (mudah mengalir) (Aulton, 1988). Kecepatan alir dihitung menggunakan rumus:

$$\text{Kecepatan alir} = \frac{\text{Bobot granul}}{\text{Waktu alir}}$$

5. Fast Disintegrating Tablet (FDT)

a. Pengertian

FDT merupakan tablet yang cepat hancur di rongga mulut sehingga residunya yang terdispersikan dalam air liur mudah ditelan. Penggunaan FDT ini diberikan tanpa menggunakan air, walaupun penggunaan tablet dengan air akan memudahkan pemberian secara oral.

Menurut Bhowmik *et al.* (2009) FDT merupakan suatu bentuk sediaan tablet yang ketika diletakkan di dalam mulut dapat terdisintegrasi dengan cepat untuk melepaskan obat, terlarut dan terdispersi di dalam saliva umumnya kurang dari 60 detik, sedangkan *British Pharmacopeia* (2009) mensyaratkan tidak lebih dari 3 menit. Dengan adanya absorpsi di daerah *pregastric*, bentuk sediaan FDT dapat mempercepat onset aksi obat dan mengurangi jumlah obat yang mengalami metabolisme lintas pertama di hati. Dengan berkurangnya jumlah obat yang mengalami metabolisme lintas pertama di hati, bioavailabilitas obat menjadi lebih tinggi dibandingkan bentuk sediaan tablet konvensional (Giri *et al.* 2008).

Menurut Farmakope Eropa FDT harus terdispersi atau terdisintegrasi dalam waktu kurang dari tiga menit. Pendekatan dasar dalam pengembangan FDT adalah dengan menggunakan *superdisintegrant* seperti karboksi metil selulosa terlarut silang (*crosscaemellose*), *sodium starch glycolate* (primogel, explotab), dan lain-lain, yang dapat memberikan desintegrasi instan dari tablet setelah diletakkan pada lidah, obat akan dilepaskan pada saliva. Biasanya *superdisintegrant* ini digunakan 1 sampai 10% berat relatif terhadap total berat dosis unit. *Superdisintegrant* ini sangat dianjurkan untuk mengembangkan formulasi dimana tablet atau kapsul terdisintegrasi cepat dan mudah melarutkan bahan tambahan lain dalam tablet (Edge *et al.* 2002). Bioavailabilitas dari beberapa obat meningkat terkait absorpsi *pregastric* dari saliva yang mengandung obat yang terlarut (Debjit *et al.* 2009).

b. Karakteristik FDT

Karakteristik FDT adalah cepat hancur dalam air liur tanpa perlu air, stabilitas bagus dalam air liur, sangat ringan dan rapuh, ukuran molekul kecil sampai sedang, perlu penggunaan khusus dalam masalah kemasan blister, di mulut terasa nyaman dan halus, berat tablet lebih dari atau sama dengan 500 mg, rentan terhadap suhu dan kelembaban

(Debjit *et al.* 2009). Kriteria untuk sistem penghantaran obat yang cepat larut adalah tablet yang ada harus:

- 1) Tidak memerlukan air untuk menelan, tetapi harus melarut.
- 2) Kompatibel tanpa menggunakan penutupan rasa.
- 3) Mudah dibawa tanpa adanya resiko kerapuhan.
- 4) Memberikan kenyamanan di mulut (meninggalkan sedikit atau tanpa residu setelah pemberian oral).
- 5) Menunjukkan sensitivitas yang rendah terhadap kondisi lingkungan terutama dan kelembapan (Debjit *et al.* 2009)

Keuntungan FDT antara lain adalah:

- 1) Diberikan tanpa air, dimanapun, kapanpun.
- 2) Sesuai untuk pasien geriatrik dan pediatrik yang memiliki masalah kesulitan menelan.
- 3) Keuntungan pada beberapa kasus seperti pada saat mabuk, serangan alergi yang tiba-tiba batuk, dimana onset obat sangat cepat dibutuhkan.
- 4) Peningkatan bioavailabilitas, pada obat-obat yang tidak larut dan hidrofobik, terkait dengan disintegrasi cepat.
- 5) Stabilitas untuk waktu yang lama. (Debjit *et al.* 2009).

FDT memiliki beberapa keterbatasan sama halnya dengan beberapa teknologi farmasi yang berkembang saat ini. Salah satu keterbatasannya adalah tablet yang dihasilkan tidak memiliki kekuatan mekanik yang cukup oleh karena itu penanganan yang hati-hati dan cermat sangat dibutuhkan. Lalu terkadang tablet meninggalkan rasa yang tidak enak pada mulut jika tidak diformulasikan dengan baik (Debjit *et al.* 2009).

c. Metode pembuatan FDT

Proses produksi sediaan pada seperti tablet merupakan tahapan proses yang kompleks. Tahapan ini melibatkan semua sifat fisika-kimia baik bahan aktif maupun eksipien serta interaksi yang terjadi antar semua komponen yang terdapat dalam formula (Sulaiman, 2007).

Metode pembuatan FDT antara lain:

1) *Freeze drying*

Metode ini menggunakan proses pengeringan yang dilakukan dengan suhu yang sangat rendah untuk menghindari masalah stabilitas obat (Widjaja *et al.* 2013). Kekurangan metode ini ialah membutuhkan waktu yang lama dan alat khusus (Bowmik 2009). Metode ini obat (zat aktif) diselubungi matrik yang larut air bertujuan untuk meningkatkan waktu hancur tablet dalam beberapa detik ketika dimasukkan ke dalam mulut. Kekurangan dari metode ini membutuhkan biaya yang tinggi dan waktu pembuatan yang lama, tetapi metode *freeze drying* dapat mempercepat absorpsi dan bioavailabilitas obat (Nikam *et al.* 2011).

2) *Moulding*

Proses pencetakan terdiri dari dua tipe, yaitu metode pelarutan dan metode pengemasan. Metode pelarutan termasuk serbuk yang dibasahi dengan pelarut hidroalkohol yang diikuti dengan kompresi tekanan yang rendah pada piringan pencetak untuk mendapatkan masa yang terbasahi. Pelarut kemudian dihilangkan dengan pengeringan udara. Tablet yang dibuat dengan cara ini kurang padat dibandingkan dengan tablet kompresi dan memiliki struktur pori di dalamnya. Proses pencetakan panas dibuat dari suspensi yang mengandung obat, agar ada gula (seperti manitol atau laktosa) dan suspensi dituang pada sumuran kemasan blister, pemadatan agar pada temperatur kamar hingga membentuk gel dan pengeringan pada suhu 30°C dibawah kondisi vakum. Kekuatan mekanik dari tablet cetak menjadi perhatian utama.

Bahan pengikat yang dapat meningkatkan kekuatan kekuatan mekanis dari tablet, perlu untuk ditambahkan. Penutupan rasa adalah masalah utama dalam teknologi ini. Partikel penutup rasa dari obat yang dibuat dengan cara penyemprotan suatu campuran dari minyak biji kapas

terdehidrogenasi, natrium karbonat, lesitin, dan polietilen glikol. Dibandingkan dengan teknik liofilisasi, tablet yang diproduksi dengan teknik pencetakan lebih mudah untuk di *scale-up* pada pembuatan skala industri (Debijt *et al.* 2009)

3) *Direct Compression* / Metode Kempa Langsung

Kempa langsung menunjukkan teknik pembuatan tablet yang paling sederhana dan hemat biaya. Teknik ini dapat diterapkan pada pemuatan tablet cepat hancur karena vaibilitas dari eksipien terutama *superdisintegrant* dan eksipien bahan pemanis (Debijt *et al.* 2009).

4) *Wet granulation* / Metode Granulasi Basah

Metode granulasi basah didefinisikan sebagai proses pembuatan tablet dengan adanya penambahan air atau cairan dalam proses granulasinya (baik cairan bahan pengikat maupun cairan yang hanya berfungsi sebagai pelarut/pembawa bahan pengikat). Metode granulasi basah adalah metode granulasi yang paling banyak digunakan di industri farmasi (Sulaiman, 2007).

5) Metode Granulasi Kering

Metode granulasi kering dilakukan bila zat aktif yang akan di granul tidak tahan terhadap proses panas dan kelembaban dari *solvent* atau pelarut. Pada metode granulasi kering, bahan pengikat ditambahkan dalam bentuk serbuk dan tanpa penambahan pelarut. Ada dua prinsip dasar untuk proses granulasi kering yaitu: campuran serbuk ditekan menjadi lembaran tablet atau lembaran yang terbentuk selanjutnya dihancurkan menjadi butiran granul dan diayak (Sulaiman, 2007).

d. Formulasi FDT

1) *Superdisintegrant*

Superdisintegrant merupakan bahan utama dalam formulasi FDT. *Superdisintegrant* ditambahkan untuk memudahkan pecahnya

atau hancurnya tablet saat kontak dengan air dimana akan menaikkan luas permukaan dari fragmen – fragmen tablet yang akan mempermudah lepasnya obat dari tablet. Daya mengembang *superdisintegrant* sangat tinggi dan cepat sehingga mampu mendesak kearah luar secara cepat yang akan menyebabkan tablet cepat hancur. Penggunaan *superdisintegrant* hanya dibutuhkan dalam konsentrasi yang kecil. Adapun kekurangan dari *superdisintegrant* yaitu sangat higroskopis, sehingga tidak dapat digunakan untuk obat-obat yang sensitif terhadap kelembaban. *Crosscarmellose, Ac-Di-Sol, Crosspovidone M, Sodium starch glycolate, Alginate acid NF* merupakan contoh beberapa jenis *superdisintegrant* (Sulaiman, 2007). Beberapa aksi *superdisintegrant* dalam menghancurkan tablet, antara lain:

a) Mengembang (*swelling*)

Mekanisme pengembangan sangat berpengaruh besar dalam tablet *desintegrant*. Tablet dengan porositas yang tinggi menunjukkan disintegrasi yang buruk terkait dengan kurangnya kemampuan untuk mengembang. Disamping itu kemampuan mengembang yang cukup berada pada tablet dengan porositas yang rendah. Jika pengempaan terlalu kuat, cairan tidak dapat berpenetrasi ke dalam tablet dan disintegrasi akan menurun (Debijt *et al.* 2009).

b) Porositas dan kapilaritas (*wicking*)

Disintegrasi dengan aksi kapilaritas merupakan tahapan pertama. Ketika kita meletakkan tablet kepada medium cair yang sesuai, medium akan berpenetrasi ke dalam tablet dan menggantikan udara yang ada pada partikel, yang mana akan melemahkan ikatan intermolekuler dan merusak tablet menjadi ukuran yang halus. Pengambilan air oleh tablet bergantung pada hidrofilitas dari obat atau eksipien dan kondisi saat pembuatan. Untuk tipe ini *disintegrant* menjaga struktur pori dan menurunkan tegangan antar muka kepada

cairan yang penting untuk membantu proses disintegrasi dengan menciptakan suatu jaringan hidrofilik disekitar partikel obat (Debjit *et al.* 2009).

c) Desintegrasi partikel/gaya repulsif partikel

Mekanisme lain dari *disintegrant* dapat dijelaskan pada tablet yang dibuat dengan disintegan yang “tidak mengembang”. Guyotherman menganjurkan suatu teori repulsi partikel berdasarkan penelitian dari partikel yang tidak bisa mengembang juga menyebabkan tablet terdisintegrasi. Gaya elektrik repulsif antara partikel merupakan mekanisme dari disintegrasi dan air yang dibutuhkan untuk hal itu. Peneliti menemukan bahwa repulsi merupakan kejadian yang menyebabkan wicking (Debjit *et al.* 2009).

d) Perubahan bentuk (*deformation*)

Selama pengempaan tablet, partikel yang terdisintegrasi mengalami deformasi dan partikel deformasi ini menjadi struktur normalnya ketika terjadi kontak dengan media cair atau air. Biasanya, kapasitas pengembangan dari amilum meningkat ketika granul mengalami deformasi dan merusak tablet. Hal inilah yang mungkin terjadi mekanisme dari amilum dan masih memerlukan penelitian lebih lanjut (Debjit *et al.* 2009).

2) Bahan pemberi rasa

Penambahan pemanis dan pemberi rasa biasanya hanya untuk tablet-tablet kunyah, hisap, *buccal*, *sublingual*, *effervescent* dan tablet lain yang dimaksudkan untuk hancur atau larut dalam mulut. Bahan pemanis yang biasa digunakan dalam pembuatan tablet dibagi dua yakni, pemanis alami seperti manitol, laktosa, sukrosa, dekstrosa dan pemanis buatan seperti sakarin, siklamat, dan aspartam (Sulaiman, 2007).

3) Bahan pengisi

Bahan pengisi adalah bahan yang ditambahkan pada formula dengan jumlah zat aktif yang kecil untuk menambah besarnya tablet agar sesuai biasanya bersifat *inert*. Bahan pengisi menjamin suatu sediaan tablet mempunyai ukuran/masa yang dibutuhkan (Voight, 1984). Contoh bahan pengisi yaitu, sukrosa, laktosa, amilum, dekstrosa, manitol, selulosa, sorbitol dan bahan lain yang cocok.

4) Bahan pelicin

Bahan pelicin digunakan untuk memudahkan pendorongan tablet ke atas ke luar ruang cetak melalui pengurangan gesekan antara dinding dalam lubang cetak dengan permukaan sisi tablet. Bahan pelicin sebaiknya dapat mengurangi dan mencegah pergesekan stampel bawah pada ruang cetak, jika tidak stampel bawah akan melekat pada ruang die (Voight, 1984). Bahan pelicin terbagi atas 3 fungsi, yaitu:

- a) Lubrikan, berfungsi mengurangi gesekan selama proses pengempaan antara granul dengan dinding die serta mencegah gesekan antar punch dan die.
- b) Anti adherent, berfungsi mencegah supaya bahan yang dikempa tidak melekat pada dinding ruang cetak.
- c) Glidan, berfungsi memperbaiki sifat alir granul yang akan dikempa. Bahan pelicin akan menjadi lapisan antara konstituen tablet dengan dinding die. Disamping itu bahan pelicin juga mencegah melekatnya tablet pada punch atas dan bawah. Penambahan bahan pelicin sebaiknya pada pencampuran terakhir (*final mixing*) karena bahan pelicin sangat dibutuhkan dipermukaan tablet.

5) Bahan pengikat

Binders atau bahan pengikat berfungsi memberi daya adhesi pada masa serbuk pada granulasi dan kempa langsung serta untuk menambah daya kohesi yang telah ada pada bahan pengisi (Sulaiman, 2007).

e. Sifat fisik FDT

1) Keragaman bobot

Keragaman bobot merupakan salah satu metode untuk menetapkan keseragaman sediaan. Keseragaman sediaan berguna untuk menjamin konsistensi satuan sediaan sehingga masing-masing bets mempunyai kandungan zat aktif dalam rentang sempit yang mendekati kadar tertera pada etiket. Keragaman bobot dilakukan dengan mengambil tidak kurang dari 30 satuan sediaan dan dipilih 10 tablet, ditimbang satu per satu. Dihitung jumlah zat aktif dalam tiap tablet yang dinyatakan dalam persen dari jumlah yang tertera pada etiket dari hasil penetapan kadar masing-masing tablet dan dihitung nilai penerimaannya. Keragaman bobot dilakukan untuk sediaan tablet tidak bersalut dan salut dengan zat aktif lebih atau sama dengan 25 mg dan lebih atau sama dengan 25% (Depkes RI, 2020).

Keragaman bobot memenuhi syarat jika nilai keberterimaan 10 unit sediaan pertama tidak kurang atau sama dengan L1%. Jika nilai keberterimaan lebih besar dari L1%, lakukan pengujian pada 20 unit sediaan tambahan, dan hitung nilai keberterimaan. Memenuhi syarat jika nilai keberterimaan akhir dari 30 unit sediaan lebih kecil atau sama dengan L1% dan tidak ada satu unitpun kurang dari $[1 - (0,01)(L2)]M$ atau tidak satu unitpun lebih dari $[1 + (0,01)(L2)]M$ seperti tertera pada *Perhitungan nilai keberterimaan dalam Keseragaman kandungan atau Keragaman bobot*. Kecuali dinyatakan lain L1 adalah 15,0 dan L2 adalah 25,0 (Depkes RI, 2020)

Ada tiga faktor yang menimbulkan masalah keseragaman bobot tablet, yaitu:

- a) Tidak seragamnya distribusi obat pada saat pencampuran bahan atau granulasi.
- b) Pemisahan dari campuran bahan atau granulasi selama proses pembuatan.

c) Penyimpangan berat tablet (Lachman *et al.* 1994)

2) Kekerasan tablet

Parameter kekerasan tablet perlu diketahui untuk menjamin kualitas dan stabilitas sediaan tablet. Kekerasan tablet dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti tekanan kompresi, porositas, sifat dari bahan yang dikempa, banyaknya bahan pengikat dan metode pembuatan tablet yang digunakan. Kekerasan tablet dapat diukur dengan menggunakan alat *hardness tester*. Kekerasan tablet FDT yang baik adalah yang berada pada rentang 3 – 5 kg/cm² (Panigrahi *et al.* 2010)

3) Kerapuhan tablet

Kerapuhan tablet dinyatakan sebagai massa seluruh partikel yang dilepaskan tablet akibat adanya bahan penguji mekanis. Kerapuhan menggambarkan ketahanan tablet melawan tekanan mekanik terutama guncangan dan pengikisan. Ketahanan pada kehilangan berat menunjukkan tablet tersebut bertahan terhadap goresan ringan atau kerusakan dalam pengemasan dan transportasi (Allen *et al.* 2011). Uji dilakukan dengan mengambil 20 tablet yang diukur dengan menggunakan alat uji kerapuhan. Dua puluh tablet dibebasdebukan dan ditimbang terlebih dahulu untuk mengetahui bobot awal, kemudian dilakukan uji kerapuhan menggunakan alat *friability tester* dengan rotasi 25 rpm selama 4 menit. Tablet kemudian dibebasdebukan dan ditimbang kembali sebagai bobot akhir. Uji kerapuhan dinyatakan dalam persen massa yang hilang mengacu pada masa tablet awal sebelum pengujian. USP (2007) mempersyaratkan bahwa kerapuhan tablet yang dapat diterima adalah apabila kerapuhan kurang dari 1%.

4) Waktu hancur tablet

Supaya komponen obat sepenuhnya tersedia untuk diabsorpsi dalam saluran pencernaan, maka tablet harus hancur dan melepaskan obatnya ke dalam cairan tubuh untuk dilarutkan (Ansel *et al.* 1995). Persyaratan waktu disintegrasi FDT menurut *British*

Pharmacopoeia (2009) tidak lebih dari 3 menit. Faktor-faktor yang berpengaruh terhadap waktu hancur antara lain bahan pengisi, jumlah dan jenis bahan pengikat, bahan penghancur, serta tekanan kompresi (Fonner *et al.* 1981).

6. Macam-macam Kerusakan Tablet

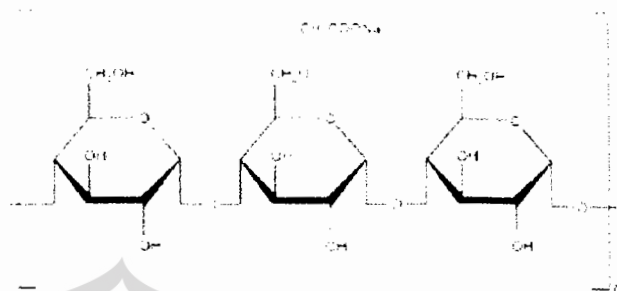
- a. *Binding* merupakan kerusakan tablet disebabkan masa yang akan dicetak melekat pada dinding *die*. Cara mengatasi *binding* dengan meningkatkan lubrikan, menggunakan lubrikan yang lebih efisien, merubah distribusi dari pelicin dengan penyaringan melalui pengayak mesh 30, mengurangi ukuran dari granul, merubah penguapan dari granulasi, menggunakan *die* yang telah dilicinkan, mengempa dengan kelembapan yang rendah (Agustin, 2011)
- b. *Sticking and Picking* merupakan kerusakan tablet berupa pelekatan yang terjadi antara *punch* atas dengan bawah yang disebabkan permukaan yang licin, pencetakan masih ada lemaknya, zat pelicin kurang, masanya basa. Cara mengatasinya yaitu dengan menambahkan bahan pelicin (Lieberman, 1990).
- c. *Whiskering* merupakan kerusakan tablet yang disebabkan oleh letak dari pencetak tidak sesuai dengan ruang cetakan, akibatnya tablet yang dihasilkan mempunyai bentuk yang tidak sesuai dengan ruang cetakan (Agustin, 2011)
- d. *Mottling* disebabkan karena distribusi tablet tidak merata. Cara mengatasi *mottling* dengan menghindari pembuatan tablet menggunakan bahan tambahan yang mempunyai perbedaan warna, tidak mengurangi jumlah produksi, formulator dapat mencegah sistem pelarutan, mengganti pengikat, menurunkan temperatur pengering (Agustin, 2011).
- e. *Crumbling* (tablet menjadi retak dan rapuh), penyebabnya adalah kurang tekanan pada pencetakan tablet dan zat pengikat kurang. Cara mengatasi *crumbling* yaitu dengan menambah tekanan pada saat

mencetak tablet, menambahkan pengikat atau mengganti dengan pengikat yang lebih efektif (Syamsuni, 2006).

- f. *Lamination* yaitu pemisahan tablet menjadi dua bagian atau lebih, lapisan terpisah secara horizontal karena adanya udara yang terjebak dalam massa cetak. Penyebabnya adalah terdapat bahan berminyak atau lilin (*wax*) dalam granul dan terlalu banyak lubrikan hidrofobik, kemudian solusi untuk mengatasi *lamination* yaitu, menambahkan adsorben atau zat penyerap dan mengurangi atau mengganti jenis lubrikan yang digunakan (Zaman dan Sopyan, 2020)
- g. *Chipping* yaitu rusaknya bagian tepi tablet karena butiran tepi yang sangat kering. Penyebabnya adalah *sticking* pada permukaan *punch*, granul terlalu kering, dan terlalu banyak pengikat. Kemudian solusi untuk mengatasi *chipping* yaitu, mengeringkan granul dan menambahkan lubrikan, mengurangi waktu proses atau zat pembasah apabila granul terlalu kering, dan mengoptimasi pengikat atau gunakan pengikat yang lain (Zaman dan Sopyan, 2020).
- h. *Capping* merupakan kerusakan tablet berupa membelahnya tablet di bagian tengahnya. Cara mengatasi *capping* dengan mengubah prosedur granulasi, mengganti atau menambah bahan pengikat, menambahkan pengikat kering (seperti gom arab, serbuk sorbitol, serbuk gula), menambah atau mengubah lubrikan, mengurangi atau mengubah lubrikan, menggunakan cetakan lain, mengurangi diameter atas lubang cetakan dari 0,0005-0,002 inchi sesuai ukuran (Agustin, 2011)

7. Uraian Bahan

a. Sodium Starch Glycolate (SSG)



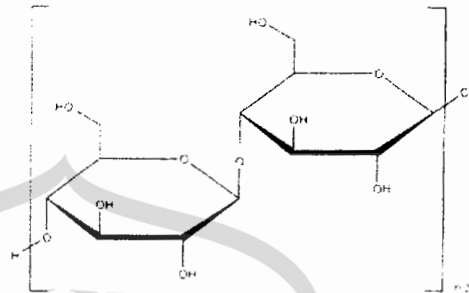
Gambar 2.1 Struktur SSG (Sheskey *et al.* 2017)

Sodium starch glycolate merupakan bahan berwarna putih atau hampir putih yang *free flowing*, dan bersifat sangat higroskopik. Bahan ini stabil meski sangat higroskopik, yang harus disimpan dalam wadah tertutup rapat untuk melindungi dari kelembapan dan temperatur yang dapat menyebabkan penggumpalan.

Sodium starch glycolate banyak digunakan dalam obat-obatan oral sebagai *disintegrant* dalam kapsul dan formulasi tablet. Umum digunakan dalam tablet dengan metode pembuatan kompresi langsung atau proses granulasi basah. Konsentrasi yang biasa digunakan dalam formulasi adalah antara 2% dan 8%, dengan konsentrasi optimal sekitar 4%, walaupun dalam banyak kasus 2% dipandang cukup menghasilkan tablet yang baik. Tablet yang menggunakan SSG sebagai bahan penghancur mempunyai kekuatan tablet yang baik. Kemampuan SSG sebagai penghancur sangat baik hal ini karena SSG memiliki kemampuan mengembang yang cukup besar dengan tetap mempertahankan keutuhan tablet sehingga pengembangan tersebut dapat memberikan dorongan ke daerah sekitarnya dan membantu proses pecahnya tablet (Wahyuningtyas, 2010). Mekanisme ini terjadi saat partikel *disintegrant* bersentuhan langsung dengan media yang sesuai sehingga kekuatan *disintegrant* untuk mengembang meningkat, jika hal ini terus terjadi maka tablet akan pecah dan zat aktif obat akan terlepas dari tablet (Pahwa *and* Nisha, 2011). Efisiensi SSG dalam disintegrasi tidak terpengaruh oleh tekanan pada saat pencetakan dan keberadaan eksipien hidrofobik lainnya (seperti, lubrikan) (O.G.,

Bhusnure *et al.* 2015), namun SSG pada konsentrasi tinggi akan menimbulkan *gelling* sehingga kemampuan disintegrasi akan berkurang (Bala *et al.* 2012).

b. Avicel PH 102

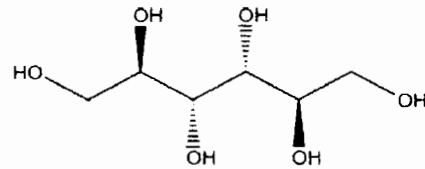


Gambar 2.2 Struktur Avicel PH 102 (Sheskey *et al.* 2017)

Avicel merupakan produk merk dagang dari FMC Biopolymer yang komponen penyusunnya *microcrystalline cellulose*. Avicel biasa digunakan sebagai *adsorbent*, agen pensuspensi, pengisi tablet atau kapsul, dan dapat juga bersifat sebagai *disintegrant*. Pada pembuatan tablet, avicel tidak hanya berfungsi sebagai bahan pengisi, namun juga dapat berfungsi sebagai bahan pengikat (*filler binder*). Avicel berupa partikel putih, tidak berbau, dan tidak berasa. Secara komersial, avicel tersedia dalam berbagai jenis atau seri yang dibedakan atas dasar ukuran partikel dan kandungan air sehingga masing-masing seri atau jenis dari avicel memiliki karakteristik yang berbeda dan digunakan untuk tujuan yang spesifik (Sheskey *et al.* 2017).

Keunggulan avicel yaitu mempunyai sifat alir yang baik, dan sifat kompatibilitas yang bagus. Avicel sebagai penghancur bekerja dengan mekanisme *wicking action* dimana saat tablet mengalami kontak dengan cairan maka air akan ditarik kedalam pori-pori yang akan mencegah ikatan fisik antar partikel didalam tablet (Setyawan *et al.* 2010).

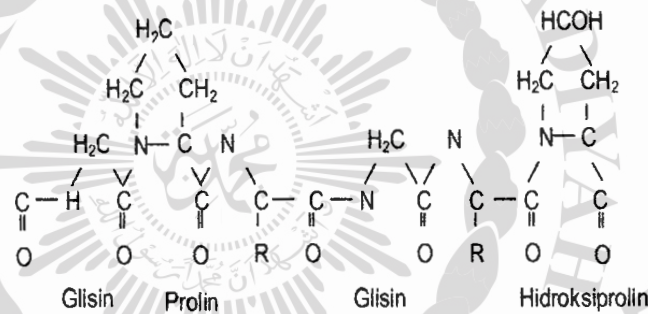
c. Manitol



Gambar 2.3 Struktur Mannitol (Sheskey *et al.* 2017)

Manitol memiliki nama kimia D-mannitol yang merupakan alkohol heksahidrik yang berhubungan dengan mannose dan berisomer dengan sorbitol. Manitol berupa bubuk putih, tidak berbau, kristal, rasa manis kira-kira semanis glukosa dan sukrosa dan sensasi dingin pada mulut. Manitol digunakan secara luas pada formulasi dalam industri farmasi dan produk makanan. Manitol berperan sebagai zat pemanis untuk memperbaiki rasa pada formulasi sediaan tablet (Sheskey *et al.* 2017).

d. Gelatin

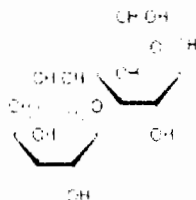


Gambar 2.4 Struktur Gelatin (Tazwir, 2007)

Gelatin adalah istilah umum untuk campuran fraksi protein murni diperoleh baik dengan hidrolisis asam parsial (tipe A gelatin) atau dengan hidrolisis alkali parsial (tipe B gelatin) kolagen hewan. Gelatin juga bisa merupakan campuran dari kedua jenis. Gelatin banyak digunakan dalam berbagai formulasi farmasi memiliki fungsi sebagai agen pelapis, agen pembentuk film, agen pembentuk gel, agen suspensi, pengikat tablet dan agen penambah viskositas. Dalam formulasi sediaan tablet gelatin sebagai pengikat biasa digunakan 1-5% (Bandelin, 1989). Gelatin memiliki ciri-ciri kuning muda hingga berwarna kuning pucat, seperti kaca, padat rapuh. Praktis tidak berbau dan tidak berasa, dan tersedia sebagai lembar tembus cahaya, serpihan, dan butiran, atau

sebagai bubuk kasar (Sheskey *et al.* 2017).

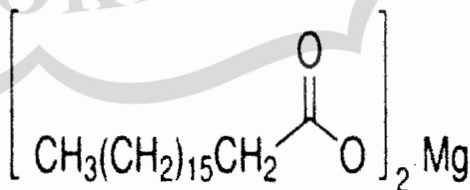
e. Laktosa



Gambar 2.5 Struktur Laktosa (DepKes RI, 2020)

Laktosa merupakan bahan pengisi yang paling banyak dipakai karena tidak bereaksi dengan hampir semua bahan obat, baik yang digunakan dalam bentuk *hidrat* atau *anhidrat*. Laktosa merupakan disakarida yang terdiri dari glukosa dan galaktosa yang diperoleh melalui kristalisasi pemusingan dan pengeringan. Laktosa yang digunakan dalam teknologi farmasetika adalah α -laktosa monohidrat. Pemerian serbuk atau massa hablur, keras, putih atau putih krem, tidak berbau dan rasa sedikit manis. Stabil diudara, tetapi mudah menyerap bau. Mudah (dan pelan-pelan) larut dalam air dan lebih mudah larut dalam air mendidih, sangat sukar larut dalam etanol dan tidak larut dalam kloroform dan eter (DepKes RI, 2020). Formula yang menggunakan laktosa menunjukkan laju pelepasan zat aktif, granulnya cepat kering dan tidak peka terhadap variasi perubahan suhu yang akan mempengaruhi kekerasan tablet. Laktosa digunakan sebagai bahan pengisi (Banker *and* Anderson, 1986).

f. Magnesium Stearat



Gambar 2.6 Struktur Magnesium Stearat (Sheskey *et al.*, 2017)

Menurut USP 32 (2009) magnesium stearat merupakan senyawa magnesium dengan campuran asam organik padat yang terdiri terutama proporsi variabel magnesium stearat dan magnesium palmitate

($C_{32}H_{62}MgO_4$). Magnesium stearat berupa serbuk sangat halus, putih muda, memiliki bau yang samar asam 16 stearat, rasa khas dan mudah melekat pada kulit. Magnesium stearat banyak digunakan dalam kosmetik, makanan, dan formulasi farmasi. Ini terutama digunakan sebagai pelicin dalam pembuatan kapsul dan tablet pada konsentrasi antara 0,25% dan 5,0% b / b (Sheskey *et al.* 2017).

8. Optimasi Metode *Simplex Lattice Design* (SLD)

Simplex Lattice Design (SLD) merupakan suatu metode untuk mengetahui profil efek campuran terhadap nilai parameter (Bolton, 1997). Metode ini ditetapkan pada formula granul dengan menggunakan dua campuran atau lebih, dengan campuran sederhana menggunakan dua komponen bahan penghancur. Dasar metode ini adalah adanya dua variabel bebas A dan B.

Langkah-langkah optimasi menggunakan SLD adalah menentukan variabel penelitian dan respon yg menggambarkan target kualitas produk, pada FDT respon yang paling berpengaruh adalah tablet tersebut dapat hancur dengan cepat. Menentukan level variabel penelitian, masing-masing bahan harus ditentukan batas minimal dan maksimal sehingga dapat diketahui respon pengaruh tiap-tiap campuran bahan. Menentukan desain *run* formula, setiap *run* dijalankan berdasarkan *design of experiment* kemudian dihasilkan data konversi yang akan diinputkan ke *design expert* dengan metode *simplex lattice design* untuk dioptimasi. Membuat formula sediaan sesuai desain, dengan mengerjakan sesuai urutan *run* (*design expert*), luaran dari tahap optimasi adalah rekomendasi beberapa formula baru yang optimal menurut program. Mengukur respon tiap formula yaitu waktu hancur FDT. Menentukan analisis hasil dengan menentukan pengaruh variabel terhadap respon dan menentukan komposisi atau formula optimum. Untuk menentukan pengaruh variabel terhadap respon dapat dilakukan dengan 2 cara, yaitu menggunakan persamaan atau grafik (*contour plot*). Respon yang didapat haruslah mendekati tujuan yang telah ditetapkan sebelumnya baik maksimal

ataupun minimal (Bolton, 1997). Hubungan respon dan komponen yang digambarkan sebagai berikut:

$$Y = a(A) + b(B) + ab(A)(B)$$

Y sebagai parameter yang ingin dicapai yaitu kadar bahan yang digunakan, (A) dan (B) adalah fraksi komponen, dengan hubungan respon dan komponen yang memiliki syarat:

$$0 \leq (A) \leq 1$$

$$0 \leq (B) \leq 1$$

$$(A) + (B) = 1$$

Nilai a, b, dan ab sebagai suatu koefisien yang menyatakan parameter mutu fisik. Untuk mengetahui nilai a, b, ab diperlukan 3 formula sebagai berikut; A = 1 bagian atau diambil 100% tanpa B, B = 1 bagian atau diambil 100% tanpa A, dan campuran A dan B masing-masing 50% (Bolton, 1997). Dengan memasukan respon yang didapat dari hasil percobaan dengan hasil diatas maka dapat dihitung harga koefisien a, b, dan ab. Dengan diketahuinya harga-harga koefisien ini dapat pula dihitung nilai Y (respon) pada setiap variasi campuran A dan B sehingga digambarkan profilnya (Bolton, 1997). Dalam *software design expert* ada beberapa metode yang biasa digunakan, diantaranya *design factorial* dan SLD. Metode yang digunakan dalam penelitian ini adalah SLD dimana dengan menggunakan 2 variabel yaitu matriks A (SSG), matriks B (Avicel PH 102), dan campuran matriks AB (SSG dan Avicel PH 102). Pada metode *simplex lattice design* untuk mengetahui respon dari variabel terdapat 3 model yaitu model *Quadratic*, *Linear* dan *Special Cubic* (Bolton, 1997).

a. *Linear* model :

$$Y = \beta_1(X_1) + \beta_2(X_2) + \beta_3(X_3)$$

b. *Quadratic* model :

$$Y = \beta_1(X_1) + \beta_2(X_2) + \beta_3(X_3) + \beta_{12}(X_1)(X_2) + \beta_{13}(X_1)(X_3) + \beta_{23}(X_2)(X_3)$$

c. *Special Cubic* :

$$Y = \beta_1(X_1) + \beta_2(X_2) + \beta_3(X_3) + \beta_{12} (X_1)(X_2) + \beta_{13} (X_1)(X_3) + \beta_{23} (X_2)(X_3) + \beta_{123} (X_1)(X_2)(X_3)$$

Keterangan :

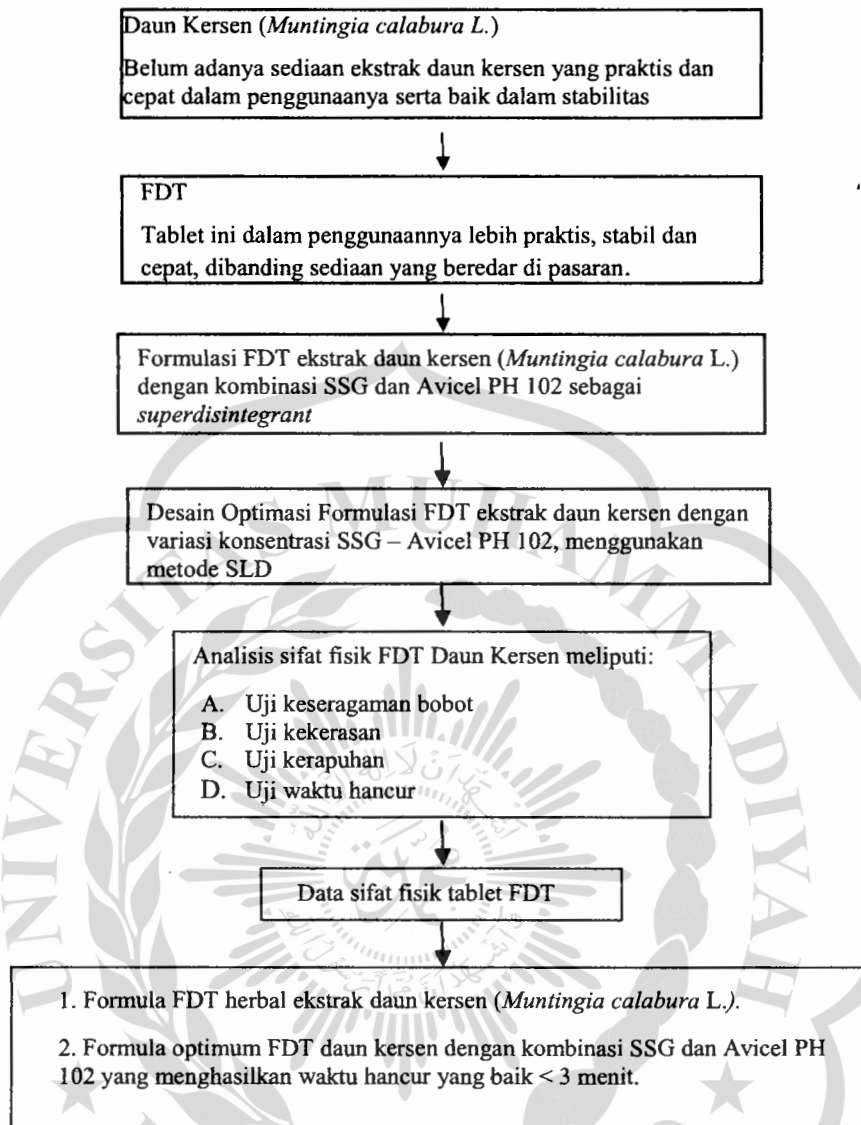
X₁, X₂, X₃ = fraksi campuran komponen

β₁, β₂, β₃ = koefisien regresi (dihitung berdasarkan respon percobaan)

Hasil yang diperoleh berupa sifat fisik tablet dianalisis menggunakan SLD. Diperoleh persamaan dan *contour plot* yang menggambarkan respon dari penggunaan campuran bahan yang digunakan. Respon yang didapat harus mendekati tujuan yang telah ditetapkan sebelumnya baik maksimal ataupun minimal, sehingga didapatlah formula optimum dengan bantuan *software design expert*.

Penentuan formula optimum menggunakan metode SLD pada *design expert* dilakukan dengan cara memasukkan parameter yang akan dianalisis yaitu waktu hancur tablet, kemudian masuk pada bagian *analysis*, pilih metode yang akan digunakan. Ada tiga metode dalam *analysis* diantaranya *linear*, *quadratic* dan *special cubic*, selanjutnya masuk ke bagian *optimization*, dimana terdapat dua metode. *Numerical* merupakan metode yang dapat digunakan untuk dua variabel atau lebih, sementara metode *graphical* dapat digunakan untuk diatas dua variabel (Armstrong and James, 1996).

C. Kerangka Konsep



Gambar 2.8 Diagram alir kerangka konsep penelitian

D. Hipotesis

Formula ekstrak etanol daun kersen dengan kombinasi *superdisintegrant* SSG dan Avicel PH 102 ini dapat mempengaruhi penurunan waktu hancur FDT sehingga FDT dapat hancur lebih cepat dan prediksi komposisi optimum untuk kombinasi SSG dan Avicel PH 102 memiliki perbandingan 1:1.