

**OPTIMASI FORMULA *FAST DISINTEGRATING TABLET*
EKSTRAK DAUN JAMBU BIJI (*Psidium guajava* L.) DENGAN
BAHAN PENGHANCUR *SODIUM STARCH GLYCOLATE* DAN
BAHAN PENGISI MANITOL**



Oleh :

**SEPTIA ANGGRAINI
K100050138**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SURAKARTA
SURAKARTA
2010**

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Tanaman obat yang terdapat di Indonesia sangat beragam, sebagai salah satu contoh tanaman obat yang bisa dimanfaatkan yaitu tanaman jambu biji (*Psidium guajava* L.). Daun jambu biji tua mengandung berbagai macam komponen seperti *kuersetin* (flavonoid) yang berkhasiat untuk mengatasi penyakit demam berdarah dengue (DBD). Penelitian yang pernah dilakukan oleh Soegeng Soegijanto, Bagian Ilmu Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga (UNAIR) Surabaya pada tahun 2004 menunjukkan bahwa, ekstrak kental daun jambu biji bisa menghambat pertumbuhan virus dengue penyebab DBD dan meningkatkan jumlah trombosit hingga 100 ribu milimeter per kubik tanpa efek samping. Pada uji keamanan (toksisitas) ekstrak daun jambu biji termasuk zat yang praktis tidak toksik (Anonim^a, 2008).

Seperti diketahui, DBD merupakan penyakit yang disebabkan oleh virus dengue dengan angka kematian dan kesakitan yang cukup tinggi. Sampai saat ini pengobatan DBD masih bersifat suportif, yaitu mengatasi kehilangan cairan plasma dengan cara memberikan minum 1,5 liter dalam 24 jam (air teh, gula, atau cairan lain) serta pemberian kristal diare, yaitu garam elektrolit (oralit). Untuk pengobatan kuratif secara formal masih terbatas (Bermawie, 2006).

Seiring dengan modernisasi yang menuntut kepraktisan dan kemudahan dalam pemakaian obat tradisional, berbagai upaya terus dilakukan untuk dapat

mengembangkan penggunaan tanaman jambu sebagai tanaman obat dalam bentuk sediaan yang praktis. Salah satu alternatif bentuk sediaan adalah *fast disintegrating tablet* (FDT), yang merupakan salah satu teknologi inovatif dalam bidang teknologi formulasi. Penggunaan FDT dapat diberikan tanpa air, walaupun pemberian dengan air dapat mempermudah penggunaan secara oral. Bentuk sediaan ini sesuai untuk anak-anak, orang tua atau siapapun yang mengalami kesulitan menelan obat dalam bentuk sediaan obat konvensional. Sediaan ini lebih mudah dan praktis digunakan oleh masyarakat (Jeong dkk., 2007).

FDT merupakan tablet yang cepat hancur di rongga mulut sehingga residunya yang terdispersikan dalam air liur mudah ditelan. FDT hancur dalam rongga mulut dalam waktu satu menit (Ansel dkk., 2005). Penggunaan FDT ini diberikan tanpa menggunakan air, walaupun penggunaan tablet dengan air akan memudahkan pemberian peroral.

Bentuk sediaan ini harus cepat terdisintegrasi dalam rongga mulut. Penggunaan ekstrak dalam FDT dapat memperlama disintegrasinya, oleh karena itu diperlukan suatu bahan penghancur yang memiliki daya hancur lebih besar dibandingkan tablet konvensional. Bahan penghancur ini disebut dengan superdisintegran (Shangraw dkk., 1980). Mekanisme hancurnya tablet disebabkan oleh pengambilan air yang cepat diikuti dengan pengembangan yang cepat dan sangat besar (Edge dan Miller, 2006).

Metode optimasi *Simplex Lattice Design* (SLD) ini bertujuan untuk menentukan konsentrasi *sodium starch glycolate* dan manitol yang tepat dalam

formulasi FDT ekstrak daun jambu biji yang dapat memberikan waktu hancur yang cepat dengan rasa yang menyenangkan.

B. Perumusan Masalah

Berdasarkan dengan latar belakang di atas dapat dirumuskan suatu permasalahan, yaitu :

1. Bagaimana pengaruh kombinasi *sodium starch glycolate* dan manitol terhadap sifat fisik FDT ekstrak daun jambu biji (*Psidium guajava* L.) ?
2. Berapakah konsentrasi *sodium starch glycolate* dan manitol yang dapat menghasilkan FDT ekstrak daun jambu biji (*Psidium guajava* L.) yang memiliki sifat fisik yang optimum ?

C. Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian ini adalah :

1. Mengetahui pengaruh kombinasi *sodium starch glycolate* dan manitol pada sifat fisik FDT ekstrak daun jambu biji (*Psidium guajava* L.).
2. Mengetahui konsentrasi *sodium starch glycolate* dan manitol yang dapat menghasilkan FDT ekstrak daun jambu biji (*Psidium guajava* L.) yang memiliki sifat fisik yang optimum.

D. Tinjauan Pustaka

1. Tanaman jambu biji (*Psidium guajava* L.)

a. Sistematika dan klasifikasi tanaman jambu biji

Sistematika dan klasifikasi tanaman jambu biji adalah sebagai berikut:

Divisi	: Spermatophyta
Subdivisi	: Angiospermae
Kelas	: Dicotyledonae
Bangsa	: Myrtales
Suku	: Myrtaceae
Marga	: <i>Psidium</i>
Jenis	: <i>Psidium guajava</i> L. (Anonim, 1985).

b. Nama daerah

Setiap daerah di Indonesia memiliki kekhasan dalam penyebutan nama jambu biji, diantaranya, Sumatra: glima breueh (Aceh), glimeu beru (Gayo), galiman (Batak Karo), masiambu (Nias), biawas, jambu biji, jambu batu, jambu klutuk (Melayu). Jawa: jambu klutuk (sunda), jambu klutuk, petokal, petokal, jambu krikil, jambu krutuk (jawa), jhambu bhender (Madura). Nusa Tenggara: sotong (Bali), guawa (Flores), goihawas (Sika). Sulawesi: Gayawas (Manado), boyawat (Mongondow), koyamas (Tansau), dambu (Gorontalo), jambu paratugala (Makassar), jambu paratukala (Bugis), jambu (Baree), Kujabas(Roti), biabuto (Buol). Maluku: kayawase (Seram Barat), kujawase (Seram Selatan), laine hatu, lutuhatu (Ambon), gayawa (Ternate, Halmahera) (Dalimarta, 2003).

c. Uraian tanaman

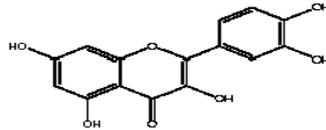
Jambu biji berasal dari Amerika tropik, tumbuh pada tanah yang gembur maupun liat, pada tempat terbuka, dan mengandung air yang cukup banyak. Pohon jambu biji banyak ditanam sebagai pohon buah-buahan. Namun sering tumbuh liar dan dapat ditemukan pada ketinggian 1 m sampai 1.200 m dari permukaan laut. Jambu biji berbunga sepanjang tahun. Perdu atau pohon kecil, tinggi 2 m sampai 10 m, percabangan banyak. Batangnya berkayu, keras, kulit batang licin, berwarna coklat kehijauan. Daun tunggal, bertangkai pendek, letak berhadapan, daun muda berambut halus, permukaan atas daun tua licin. Helai daun berbentuk bulat telur agak jorong, ujung tumpul, pangkal membulat, tepi rata agak melekok ke atas, pertulangan menyirip, panjang 6 sampai 12 cm, lebar 3 cm sampai 6 cm. Bunga tunggal, bertangkai, keluar dari ketiak daun, berkumpul 1 sampai 3 bunga, berwarna putih. Buahnya buah buni, berbentuk bulat sampai bulat telur, berwarna hijau sampai hijau kekuningan. Daging buah tebal, buah yang masak bertekstur lunak, berwarna putih kekuningan atau merah jambu. Biji buah banyak mengumpul ditengah, kecil-kecil, keras, berwarna kuning kecoklatan (Dalimartha, 2001).

d. Kandungan kimia, khasiat dan manfaat

1) Kandungan kimia

Daun jambu biji (*Psidium guajava* L.) mengandung berbagai macam komponen, diantaranya kelompok senyawa tanin dan flavonoid yang dinyatakan sebagai *kuersetin*. *Kuersetin* (Gambar 1) memiliki aktivitas

menghambat aktivitas enzim *reverse transcriptase* yang berarti menghambat pertumbuhan virus berinti RNA (Anonim, 2006).



Gambar 1. Kuersetin

2) Khasiat dan manfaat

Daun jambu biji dimanfaatkan sebagai salah satu sumber bahan obat. Daun jambu biji berkhasiat untuk mengobati sariawan, diare, dan radang lambung (Anonim, 2006).

2. Ekstrak dan cara ekstraksi

Ekstrak adalah sediaan kering, kental atau cair yang dibuat dengan menyari simplisia nabati atau hewani menurut cara yang cocok, di luar pengaruh cahaya matahari langsung. Ekstrak kering harus mudah digerus menjadi serbuk. Penyari dengan etanol dengan cara maserasi atau perkolasi (Anonim, 1979). Ekstrak tumbuhan obat yang dibuat dari simplisia nabati dapat dipandang sebagai bahan awal, bahan antara, atau bahan produk jadi. Ekstrak dipandang sebagai bahan awal dianalogikan dengan bahan baku obat yang dengan teknologi fitofarmasi diproses menjadi produk jadi. Ekstrak sebagai bahan antara berarti masih menjadi bahan yang dapat diproses lagi menjadi fraksi-fraksi, isolat tunggal ataupun tetap sebagai campuran dengan ekstrak lain. Ekstrak sebagai produk jadi berarti ekstrak yang berada dalam sediaan obat yang siap digunakan oleh konsumen (Anonim, 2000).

Salah satu metode ekstraksi adalah maserasi. Maserasi adalah proses pengekstrakan simplisia dengan menggunakan pelarut dengan beberapa kali pengocokan atau pengadukan pada temperatur ruangan (kamar) (Anonim, 2000).

Proses pengeringan menyebabkan air dalam sel menguap dan terjadi pengerutan sel sehingga terjadi pori-pori pada sel yang mengkerut diisi oleh udara. Apabila serbuk simplisia dibasahi dengan cairan penyari maka cairan penyari akan masuk ke dalam serbuk simplisia dan sel yang mengkerut akan mengembang. Cairan penyari yang telah masuk ke dalam sel akan kontak dengan zat aktif dan akan melarutkan zat aktif yang terdapat pada serbuk simplisia. Konsentrasi zat aktif di dalam sel yang tinggi akan semakin berkurang karena cairan penyari membawa zat aktif ke luar sel. Perbedaan konsentrasi zat aktif di dalam dan di luar sel akan menimbulkan terjadinya peristiwa difusi. Cairan penyari yang membawa zat aktif ke luar sel dari serbuk simplisia akan mengakibatkan konsentrasi zat aktif di dalam sel sama dengan konsentrasi zat aktif di luar sel. Kondisi demikian disebut dengan kondisi jenuh. Oleh karena itu perlu dilakukan pengadukan. Pengadukan bertujuan untuk menjaga adanya derajat perbedaan konsentrasi yang sekecil-kecilnya antara di dalam dan di luar sel (Anonim, 2000).

Maserasi digunakan untuk penyarian simplisia yang mengandung zat aktif dalam jumlah banyak, zat aktif yang mudah larut dalam cairan penyari. Remaserasi berarti dilakukan pengulangan penambahan pelarut setelah dilakukan penyarian maserat pertama dan seterusnya (Anonim, 2000).

Keuntungan cairan penyari dengan maserasi adalah cara pengerjaan dan peralatan yang digunakan sederhana dan mudah diusahakan, sedangkan kerugiannya adalah pengerjaannya lama dan penyariannya kurang sempurna (Anonim, 1986).

Metode pembuatan ekstrak lainnya adalah sokhletasi. Cara sokhletasi dapat dilakukan dengan meletakkan bahan yang akan diekstraksi dalam sebuah kantung ekstraksi di bagian dalam alat ekstraksi dan gelas yang bekerja secara kontinyu (perkolator). Wadah gelas yang mengandung kantung diletakkan di antara labu penyulingan dengan pendingin aliran balik dan dihubungkan dengan labu melalui pipa. Labu tersebut berisi bahan pelarut yang menguap dan mencapai ke dalam pendingin aliran balik melalui pipa, berkondensasi didalamnya, menetes keatas bahan yang diekstraksi dan menarik ke luar bahan yang diekstraksi, larutan berkumpul di dalam wadah gelas, dan setelah mencapai tinggi maksimalnya, secara otomatis dipindahkan ke dalam labu (Voigt, 1984).

3. *Fast disintegrating tablet (FDT)*

FDT merupakan tablet yang cepat hancur di rongga mulut sehingga residunya yang terdispersikan dalam air liur mudah ditelan. FDT hancur dalam rongga mulut dalam waktu satu menit (Ansel dkk., 2005). Penggunaan FDT ini diberikan tanpa menggunakan air, walaupun penggunaan tablet dengan air akan memudahkan pemberian secara oral (Anonim, 2003).

Obat-obatan yang solid dapat ditingkatkan waktu hancurnya di dalam mulut dengan penambahan bahan yang disebut sebagai *disintegrant*. *Disintegrant* adalah bahan atau campuran bahan tambah untuk formulasi obat yang

memfasilitasi kehancuran tablet atau isi kapsul menjadi partikel yang lebih kecil dan larut lebih cepat dibandingkan tanpa *disintegrant* (Makooi-Morehead dkk., 1999).

Sekelompok *disintegran* disebut sebagai "*super-disintegrants*" umumnya digunakan di tingkat rendah dalam bentuk dosis padat, biasanya satu sampai dengan 10% berat relatif terhadap total berat unit dosis. Contoh *super-disintegrants* adalah *croscarmellose*, *crospovidone*, dan *sodium starch glycolate*. *Super-disintegrant* ini sangat dianjurkan untuk mengembangkan formulasi pada tablet atau kapsul *disintegrant* untuk mempercepat pelarutan bahan tambahan lain dalam tablet (Makooi-Morehead dkk., 1999).

Bahan-bahan FDT terdiri dari tiga komponen utama yaitu material plastik, peningkat penetrasi air, dan bahan pembasah. Material plastik dan bahan peningkat penetrasi air dapat menggunakan bahan material yang sama (Jeong dkk., 2007). Bahan tambahan FDT berupa campuran *disintegrant agent* (bahan penghancur), *soluble agent* (bahan penambah kelarutan), *lubricant* (pelicin), *permeabilizing agent* (bahan peningkat permeabilitas), pemanis, penambah rasa, dan bahan pewarna (Anonim, 2006).

Kontrol kualitas FDT meliputi kekerasan tablet yang diukur dengan *hardness tester*; *friability* menggunakan alat *roche friability tester*; *wetting time* yang merupakan perbandingan antara absorpsi air dan berat tablet ($W_a - W_b / W_b$), dimana W_a adalah berat tablet setelah absorpsi air dan W_b adalah berat tablet sebelum absorpsi air; uji disolusi (*basket type*); waktu hancur tablet

menggunakan *taste sensitivity test* dalam mulut; dan keseragaman bobot tablet (Bhatti and Singh, 2008).

Kelebihan FDT dibanding sediaan lain adalah cocok untuk pasien *pediatric* dan *geriatric* yang mengalami kesulitan menelan atau pasien lain yang dalam keadaan tertentu misalnya tidak ada air, selain itu FDT sangat mudah dalam pemakaiannya, cukup diletakkan di lidah dan beberapa detik berikutnya sudah larut dalam air liur (Anonim^b, 2008).

4. Metode pembuatan tablet

Pembuatan FDT dapat dilakukan dengan berbagai metode diantaranya granulasi basah, *spray drying*, *moulding*, *freeze drying*, dan kempa langsung. Secara umum pembuatan tablet dapat dilakukan secara granulasi basah, granulasi kering dan kempa langsung (Ansel dkk., 2005).

a. Granulasi basah (*wet granulation*)

Metode granulasi basah merupakan suatu proses untuk mengubah serbuk halus menjadi bentuk granul, dengan cara menambahkan larutan bahan pengikat yang sesuai. Dalam metode ini, bahan obat dan bahan tambahan dibuat granul dengan larutan bahan pengikat. Granul yang dihasilkan setelah kering ditambah bahan pelicin dengan atau tanpa bahan penghancur, untuk selanjutnya dikempa menjadi tablet (Sadik, 1984). Metode granulasi basah merupakan metode yang banyak digunakan dalam industri farmasi untuk memproduksi tablet kompresi (Parrott, 1971).

Keuntungan granulasi basah menurut Sheth dkk. (1980):

- a) Meningkatkan kohesivitas dan kompresibilitas serbuk, sehingga granul yang dihasilkan dapat dibuat tablet dengan jalan mengempa sejumlah granul pada tekanan kompresi tertentu, mempunyai penampilan bagus, cukup keras, dan tidak rapuh.
- b) Zat aktif dengan kompartibilitas rendah, bila dibuat dengan metode ini tidak memerlukan banyak bahan penolong yang dapat menyebabkan bobot tablet menjadi lebih besar.
- c) Mencegah terjadinya segregasi komponen penyusun tablet yang telah homogen selama proses pencampuran.
- d) Zat yang bersifat hidrofob, dapat memperbaiki kecepatan pelarutan obat dengan cara menambahkan cairan pelarut yang cocok pada bahan pengikat.

b. Granulasi kering (*dry granulation*)

Metode granulasi kering dilakukan bila zat aktif yang akan digranul tidak tahan terhadap panas dan kelembaban solven atau pelarut. Pada metode granulasi kering bahan pengikat ditambahkan dalam bentuk serbuk dan tanpa bahan pelarut. Ada dua prinsip dasar dalam granulasi kering yaitu campuran serbuk dikempa menjadi tablet (*slugging* dengan mesin tablet) atau campuran serbuk ditekan menjadi lembaran (*roller compactor*, contoh alat chilonator). Tablet atau lembaran kemudian dihancurkan menjadi bentuk granul dan diayak (Sheth dkk., 1980).

c. Metode kempa langsung (*direct compression*)

Metode kempa langsung dapat diartikan sebagai pembuatan tablet dari bahan-bahan yang berbentuk kristal atau serbuk tanpa mengubah karakter

fisiknya. Setelah bahan dicampur langsung ditablet dengan ukuran tertentu (Fudholi, 1983).

Kempa langsung memberikan beberapa keuntungan diantaranya tahapan produksinya sangat singkat (hanya pencampuran dan pengempaan), peralatan yang dibutuhkan tidak banyak, ruangan yang dibutuhkan kecil dan tidak banyak, tenaga yang dibutuhkan lebih sedikit karena prosesnya singkat maka stabilitasnya tetap terjaga (dapat meningkatkan stabilitas produk) (Sulaiman, 2007).

Pembuatan tablet dengan metode kempa langsung, khususnya untuk bahan kimia yang mempunyai sifat mudah mengalir sebagaimana juga sifat-sifat kohesifnya yang memungkinkan untuk langsung dikompresi dengan mesin tablet tanpa memerlukan granulasi basah atau granulasi kering (Parrott, 1971).

5. Bahan tambahan pembuatan FDT

a. Bahan penghancur

Bahan penghancur diperlukan untuk membantu pecahnya tablet ketika kontak dengan lingkungan berair. Fungsi bahan penghancur berlawanan dengan fungsi bahan pengikat dan tekanan kompresi, makin kuat daya ikat dari bahan pengikat yang digunakan maka kekuatan bahan penghancur yang digunakan harus lebih besar agar tablet dapat hancur dan dapat melepaskan obatnya.

Pada pembuatan tablet dengan metode granulasi basah dikenal tiga cara penambahan bahan penghancur yaitu sebagai berikut:

1) Intragranuler

Bahan penghancur ditambah pada proses granulasi, tujuannya agar tablet dapat hancur menjadi granul dan menjadi partikel-partikel penyusunnya.

2) Ekstragranuler

Bahan penghancur ditambah pada proses granulasi dan sebagian lagi ditambahkan lagi pada granulasi kering sebelum penabletan, tujuannya agar tablet hancur menjadi granul dan selanjutnya hancur menjadi partikel-partikel penyusunnya.

3) Kombinasi Intragranuler-Ekstragranuler

Bahan penghancur ditambahkan sebagian pada proses granulasi dan sebagian lagi ditambahkan pada granul kering yang sudah diayak sebelum penabletan, tujuannya agar tablet hancur menjadi granul dan selanjutnya hancur menjadi partikel-partikel penyusunnya. Mekanisme aksi bahan penghancur dalam proses penghancuran tablet dikenal beberapa cara, antara lain:

1) Pengembangan (*Swelling*)

Air masuk ke dalam tablet melalui celah antar partikel atau lewat jembatan hidrofil yang dibentuk bahan penghancur. Bahan penghancur akan mengembang setelah kontak dengan air, dimulai dari bagian lokal lalu meluas ke seluruh bagian tablet yang akhirnya pengembangan bahan penghancur menyebabkan pecahnya tablet.

2) Perubahan bentuk (*Deformation*)

Beberapa partikel akan mengalami deformasi dengan adanya tekanan tetapi kemudian dapat kembali ke bentuk asalnya setelah bersinggungan dengan air, selain itu ada partikel yang mengalami perubahan bentuk tetapi tidak kembali ke bentuk asalnya walaupun tekanan telah dihilangkan.

3) Perembesan (*Wicking*)

Begitu tablet kontak dengan air, maka air segera masuk ke dalam tablet melalui saluran pori yang terbentuk selama proses penabletan. Adanya sifat hidrofilitas dari bahan penghancur, maka perembesan air melewati pori akan dipercepat dan lebih efektif sehingga akan memisahkan partikel-partikel granul dan menghancurkan tablet.

4) Perenggangan (*Repulsion*)

Teori ini menerangkan bahwa partikel tidak mengembang tetapi dengan adanya air yang masuk melalui jaringan kapiler yang tersusun di dalam tablet maka partikel akan tolak menolak sehingga akan saling memisahkan diri kemudian lepas dari susunannya di dalam tablet. Proses ini akan membantu terjadinya disintegrasi (Kanig dan Rudnig, 1984).

b. Bahan penambah kelarutan

Bahan penambah kelarutan mempunyai afinitas yang sangat tinggi terhadap air. Bahan penambah kelarutan mempunyai sifat hidrofilik yang diperantarai oleh penetrasi saliva dan di samping itu meningkatkan disintegrasi tablet (Anonim, 2006). Contoh bahan penambah kelarutan yang digunakan dalam FDT antara lain manitol, xylitol, sorbitol, dan maltitol (Anonim, 2006).

c. Bahan pengisi

Bahan pengisi adalah bahan yang ditambahkan pada formula dengan jumlah zat aktif yang relatif kecil untuk menambah besarnya tablet agar sesuai. Bahan pengisi menjamin suatu sediaan tablet mempunyai ukuran/massa yang dibutuhkan (Voigt, 1984).

Syarat bahan pengisi:

- 1) Non toksik
- 2) Murah
- 3) Inert dan netral
- 4) Stabil secara fisika dan kimia
- 5) Tidak boleh mengganggu bioavailabilitas (Sheth dkk., 1980).

d. 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 penggesekan stempel bawah pada ruang cetak, jika tidak stempel bawah akan melekat pada ruang *die* (Voigt, 1984).

Menurut Baley dkk. (1989) bahan pelicin terbagi atas 3 fungsi, yaitu:

- 1) Lubrikan, berfungsi mengurangi gesekan selama proses pengempaan antara granul dengan dinding *die* serta mencegah gesekan antara *punch* dan *die*.
- 2) *Anti adherent*, berfungsi mencegah supaya bahan yang dikempa tidak melekat pada dinding ruang cetak.
- 3) *Glidant*, berfungsi memperbaiki sifat alir granul yang akan dikempa.

Bahan pelicin akan menjadi lapisan antara konstituen tablet dengan dinding *die*. Di samping 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

(Rudnic dan Kottke, 1996). Bahan pelicin yang dapat digunakan antara lain adalah talk 1-5%, magnesium stearat 0,1-2% (Gunsel dan Kanig, 1976).

e. Bahan pengadsorpsi atau pengering

Bahan pengadsorpsi adalah bahan yang mempunyai kemampuan menyerap cairan dalam jumlah besar tanpa menjadi basah. Bahan obat seperti ekstrak cair dapat dicampur dengan bahan pengadsorpsi lalu digranul setelah granul dikeringkan dapat dikempa menjadi tablet. Substansi yang digunakan sebagai adsorben antara lain bentonit, kaolin, magnesium aluminium silikat, dan trikalsium fosfat (Gunsel dan Kanig, 1976).

6. Sifat fisik granul dan tablet

a. Granul

Granul adalah gumpalan-gumpalan dari partikel-partikel yang lebih kecil. Ukuran biasanya berkisar antara ayakan nomor 4-12, walaupun demikian granul dari macam-macam ukuran lubang ayakan mungkin dapat dibuat tergantung pada tujuan pemakaian (Ansel, 1989). Beberapa sifat karakteristik dari granul merupakan ciri yang penting, karena akan memberikan pengaruh nyata pada pelaksanaan urutan proses penabletan dan sifat-sifat dari tablet yang akan diproduksi. Sifat-sifat karakteristik ini meliputi kemampuan pengempaan dan sifat aliran dari bahan kasar (Lachman dkk., 1994).

Persyaratan granul yang baik :

- 1) Dalam bentuk dan warna yang sedapat mungkin homogen.
- 2) Sedapat mungkin memiliki distribusi butiran yang sempit tidak lebih dari 10% mengandung komponen yang terbentuk serbuk.

3) Memiliki daya luncur yang baik dan menunjukkan kekompakan mekanis yang memuaskan (Voigt, 1984).

b. Sifat fisik granul

1) Sifat alir

Sifat alir granul memegang peranan penting dalam pembuatan tablet. Cara untuk mengetahui sifat alir granul dapat ditetapkan secara berikut:

a) Waktu alir

Waktu alir merupakan waktu yang digunakan untuk mengalir dari sejumlah granul atau serbuk pada alat yang dipakai. Mudah tidaknya granul mengalir dipengaruhi oleh bentuk granul, sifat permukaan granul, *density*, dan kelembapan granul (Fassihi dan Kanfer, 1986). Menurut Guyot *Cit.* Fudholi (1983), untuk 100 g granul atau serbuk dengan waktu alir lebih dari 10 detik akan mengalami kesulitan dalam penabletan.

b) Sudut diam

Sudut diam merupakan sudut tetap yang terjadi antara timbunan partikel bentuk kerucut dengan bidang horisontal bila sejumlah serbuk atau granul dituang dalam alat pengukur. Besar kecilnya sudut diam dipengaruhi oleh bentuk, ukuran dan kelembapan granul atau serbuk. Granul atau serbuk akan mengalir dengan baik jika mempunyai sudut diam antara 24-40 (Wadke dan Jacobson, 1980).

2). Uji pengetapan

Pengetapan menunjukkan penurunan volume granul/serbuk akibat ketukan (*tapped*)/getaran (*vibrating*). Semakin kecil persen indeks pengetapan granul atau

serbuk, semakin baik sifat alirnya. Granul atau serbuk dengan indeks pengetapan kurang dari 20% mempunyai sifat alir yang baik (Fassihi dan Kanfer, 1986).

c. Sifat fisik tablet

1) Keseragaman bobot

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 dkk., 1994).

Tabel 1. Persentase Penyimpangan Bobot Tablet Menurut Farmakope Indonesia III (Anonim, 1979).

Bobot rata-rata	Penyimpangan bobot rata-rata dalam %	
	A	B
25 mg atau kurang	15%	30%
26 mg-150 mg	10%	20%
151 mg-300 mg	7,5%	15%
Lebih dari 300 mg	5%	10%

Menurut Farmakope Indonesia III (Anonim, 1979), keseragaman bobot ini ditentukan berdasarkan pada ada atau tidaknya penyimpangan bobot yang dihasilkan terhadap bobot rata-rata tablet. Tablet yang tidak bersalut harus memenuhi syarat keseragaman bobot yang ditetapkan sebagai berikut : untuk 20 tablet dihitung bobot rata-ratanya, jika ditimbang satu persatu, tidak boleh lebih dari jumlah masing-masing bobotnya menyimpang dari bobot rata-ratanya lebih besar dari harga yang ditetapkan di kolom A dan tidak satupun tablet yang bobotnya menyimpang dari bobot rata-ratanya lebih dari harga yang ditetapkan di kolom B.

2) Kekerasan tablet

Tablet harus mempunyai kekuatan atau kekerasan tertentu serta tahan atas kerapuhan agar dapat bertahan terhadap berbagai guncangan mekanik pada saat pembuatan, pengepakan, dan pengiriman (Lieberman dkk., 1989). Kekerasan digunakan sebagai parameter tekanan mekanik seperti guncangan dari tekanan pengempaan. Kekerasan FDT adalah 0,1 – 3 kP (Pratinasari, 2007).

3) Kerapuhan tablet

Kerapuhan adalah parameter lain dari ketahanan tablet dalam pengikisan dan guncangan. Besaran yang dipakai adalah persen bobot yang hilang selama pengujian dengan alat *friabilator*. Faktor-faktor yang mempengaruhi kerapuhan antara lain banyaknya kandungan serbuk (*fines*). Kerapuhan di atas 1,0% menunjukkan tablet yang rapuh dan dianggap kurang baik (Parrott, 1971). Kerapuhan FDT adalah kurang dari 1% (Pratinasari, 2007).

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 dkk., 1995). Waktu hancur FDT adalah kurang dari 30 detik (Dubetti, 2003).

5) Uji tanggapan responden

Uji tanggapan rasa dilakukan dengan teknik sampling acak (*random sampling*) dengan populasi heterogen sejumlah 50 responden dengan mengisi angket yang disediakan. Setiap responden mendapatkan kesempatan yang sama untuk merasakan sampel. Tanggapan rasa dikelompokkan dari tingkat paling

enak, enak, kurang enak, tidak enak, paling tidak enak. Data disajikan dalam bentuk tabel menurut persentase responden dengan tanggapan yang diberikan (Nugroho, 1995).

7. Masalah dalam pembuatan tablet

Sejumlah permasalahan teknis dapat muncul selama proses pembuatan tablet, diantaranya adalah :

a. *Capping* dan *laminating*

Capping adalah keadaan dimana bagian atas atau bawah tablet terpisah sebagian atau seluruhnya dari tablet. *Laminating* adalah pemisahan tablet menjadi dua atau lebih lapisan-lapisan yang berbeda. *Capping* dan *laminating* segera terlihat setelah pencetakan, tetapi dapat juga terjadi setelah satu jam atau satu hari. *Capping* dan *laminating* terjadi karena granul terlalu kering, tekanan yang tinggi, granul terlalu besar, kecepatan mesin yang terlalu tinggi (Lachman dkk., 1994).

b. *Pengelupasan* dan *penempelan*

Pengelupasan adalah istilah untuk menerangkan permukaan bahan dari suatu tablet yang menempel dan dipisahkan dari permukaan tablet oleh *punch*. *Penempelan* adalah saat pengeluaran tablet dari *punch* menghasilkan sisi yang kasar. Keadaan ini disebabkan oleh granul terlalu basah, jumlah bahan pelicin yang kurang, *punch* yang sudah rusak, dan kelembaban yang tinggi (Lachman dkk., 1994).

c. *Mottling*

Mottling adalah keadaan dimana distribusi warna tablet tidak merata, dengan terdapatnya bagian-bagian terang dan gelap pada permukaan yang seragam.

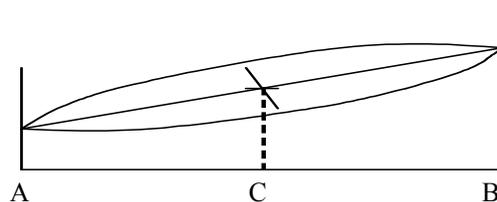
Penyebab *mottling* adalah berbedanya warna obat dengan bahan tambahan atau bila hasil urai obatnya berwarna (Lachman dkk, 1994).

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

Optimasi adalah suatu metode atau desain eksperimental untuk memudahkan dalam penyusunan dan interpretasi data secara matematis (Armstrong *and* James, 1986). Model merupakan salah satu metode SLD analisis statistik untuk melakukan optimasi yang digunakan untuk optimasi campuran: antar bahan dalam sediaan padat, semi padat atau pemilihan pelarut.

Suatu formula merupakan campuran yang terdiri dari beberapa komponen. Setiap perubahan fraksi dari salah satu komponen dari campuran akan mengubah sedikitnya satu variabel atau bahkan lebih fraksi komponen lain. Jika A adalah fraksi dari komponen 1 dalam campuran fraksi, maka:

$$0 \leq A \leq 1 \quad i = 1, 2, \dots, q$$



Gambar 2. *Simplex Lattice Design* Model Linear

Area yang menyatakan semua kemungkinan kombinasi dari komponen-komponen dapat dinyatakan oleh interior dan garis batas dari suatu gambar dengan q tiap sudut dan q-1 dimensi. Semua fraksi dari kombinasi 2 campuran dapat dinyatakan sebagai garis lurus (Armstrong *and* James, 1986).

Jika ada 2 komponen (q=2), maka akan dinyatakan sebagai 1 dimensi yang merupakan gambar garis lurus seperti terlihat pada Gambar 2, titik A menyatakan suatu formula yang hanya mengandung komponen A, titik B menyatakan suatu

formula yang hanya mengandung komponen B, sedangkan garis AB menyatakan semua kemungkinan campuran A dan B. Titik C menyatakan campuran 0,5 komponen A dan 0,5 komponen B (Armstrong *and* James, 1986).

Hubungan fungsional antara respon (variabel tergantung) dengan komposisi (variabel bebas) dinyatakan dengan persamaan :

$$Y = \beta_1 A + \beta_2 B + \beta_{1,2} AB \dots \dots \dots (1)$$

Keterangan:

- Y : respon
- A dan B : fraksi dari tiap komponen
- β_1 dan β_2 : koefisien regresi dari A, B
- $\beta_{1,2}$: koefisien regresi dari interaksi A-B

Koefisien diketahui dari perhitungan regresi dan Y adalah respon yang diinginkan. Nilai A ditentukan, maka B dapat dihitung. Semua nilai didapatkan, dimasukkan ke dalam garis maka akan didapatkan *contour plot* yang diinginkan (Armstrong *and* James, 1986).

Dalam menentukan formula optimum, perlu diperhatikan sifat fisik granul dan tablet yang dihasilkan. Penentuan formula optimum didapatkan dari respon total yang paling besar, respon total dapat dihitung dengan rumus, yaitu :

$$R_{total} = R_1 + R_2 + R_3 + R_n + \dots \dots \dots (2)$$

$R_{1,2,3,n}$ adalah respon masing-masing sifat fisik granul dan tablet.

Dari persamaan (2) diperoleh respon total dan formula yang optimum, maka dilakukan verifikasi pada tiap formula yang memiliki respon paling optimum pada setiap uji sifat fisik granul dan tablet (Armstrong *and* James, 1986).

9. Monografi bahan tambahan FDT

a. *Sodium starch glycolate*

Sodium starch glycolate adalah garam dari *carboxymethylcellulose* eter pati yang sangat halus, putih, dan tidak berbau. *Sodium starch glycolate* digunakan dalam farmaseutikal oral sebagai bahan penghancur dalam formula kapsul dan tablet. Konsentrasi dalam formula antara 2–8% dengan konsentrasi optimal 4% meskipun dalam banyak formula menggunakan konsentrasi 2% sudah cukup memadai. Kelarutan: praktis tidak larut dalam air dan tidak dapat dicairkan pada pelarut organik. *Sodium starch glycolate* memiliki berat molekul 500.000-11.000.000, terdiri dari granul bulat atau lonjong dengan diameter 30–100 μm (Kibbe, 2000).

b. Laktosa

Laktosa dalam formulasi tablet berfungsi sebagai bahan pengisi yang baik karena dapat memadatkan massa granul dalam granulasi basah atau metode kempa langsung (Edge dkk., 2006). Laktosa adalah bahan yang bersifat kompresibel, namun sifat alirnya jelek, dapat menyerap kelembaban dari udara sehingga kemungkinan dapat berpengaruh pada sifat fisik tablet (Sulaiman, 2007). Harganya murah, tetapi mungkin mengalami perubahan warna bila ada zat basa amina garam alkali (Lachman dkk., 1994).

c. Manitol

Manitol digunakan sebagai bahan tambahan dalam formulasi tablet. Fungsi manitol untuk pengisi dan pemanis. Konsentrasi 10%-90% w/w dalam formulasi tablet untuk kompresi langsung. Manitol merupakan D-manitol, manosa

yang terkait dengan hexahidryk alkohol, serbuk hablur atau granul mengalir bebas, putih, tidak berbau, rasa manis. Kelarutan mudah larut dalam air, larut dalam larutan basa, sukar larut dalam gliserin, sangat sukar larut dalam etanol dan propan-2-ol, praktis tidak larut dalam eter (Kibbe, 2000).

d. Magnesium stearat

Magnesium stearat merupakan campuran magnesium dengan asam organik solid yang mengandung magnesium stearat dan magnesium palmitat ($C_{32}H_{62}MgO_4$). Magnesium stearat digunakan sebagai bahan pelicin (lubrikan) dalam kapsul dan tablet dengan konsentrasi 0,25%-5,0% w/w. Pemerian: serbuk halus, licin, putih, dan mudah melekat pada kulit, bau lemah khas. Kelarutan praktis tidak larut dalam air, etanol (95%) P dan dalam eter P, sukar larut dalam benzene dan etanol (95%) (Rowe dkk, 2003).

e. Orange flavour

Orange flavour adalah bahan yang biasanya digunakan untuk memberi rasa atau meningkatkan rasa pada tablet-tablet yang dikehendaki larut atau hancur di mulut sehingga lebih dapat diterima oleh konsumen. *Flavour* dapat diberikan dalam bentuk padat (*spray dried flavours*) atau dalam bentuk minyak atau larutan (*water soluble*) flavour. Dalam bentuk padat lebih mudah penanganannya dan secara umum lebih stabil dalam bentuk minyak (Sulaiman, 2007).

f. Aerosil

Nama lain aerosil adalah silium dioksida. Aerosil terdispersi tinggi, memiliki luas permukaan spesifik yang tinggi dan terbukti sangat menguntungkan sebagai bahan pengatur aliran. Aerosil dapat mengatasi lengketnya partikel satu

sama lainnya sehingga mengurangi gesekan antar partikel, selain itu aerosil mampu mengikat lembab melalui gugus sianolnya (menyerap air 40 % dari massanya), dan sebagai serbuk masih mampu mempertahankan daya alirnya yang baik (Voigt, 1984).

E. Landasan Teori

Penelitian yang pernah dilakukan oleh Soegeng Soegijanto, Bagian Ilmu Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga (UNAIR) Surabaya pada tahun 2004 menunjukkan bahwa, ekstrak kental daun jambu biji bisa menghambat pertumbuhan virus dengue penyebab DBD dan meningkatkan jumlah trombosit hingga 100 ribu milimeter per kubik tanpa efek samping. Pada uji keamanan (toksisitas) ekstrak daun jambu biji termasuk zat yang praktis tidak toksik (Anonim^a, 2008).

FDT merupakan tablet yang cepat hancur di rongga mulut sehingga residunya yang terdispersikan dalam air liur mudah ditelan. FDT hancur dalam rongga mulut dalam waktu satu menit (Ansel dkk., 2005). Penggunaan FDT ini diberikan tanpa menggunakan air, walaupun penggunaan tablet dengan air akan memudahkan pemberian peroral.

Bahan-bahan FDT terdiri dari tiga komponen utama yaitu material plastik, peningkat penetrasi air dan bahan pembasah. Material plastik dan bahan peningkat penetrasi air dapat menggunakan bahan material yang sama (Jeong dkk., 2007). Bahan tambahan FDT berupa campuran *disintegrant agent* (bahan penghancur), *soluble agent* (bahan penambah kelarutan), *lubricant* (pelicin), *permeabilizing*

agent (bahan peningkat permeabilitas), pemanis, penambah rasa, dan bahan pewarna (Anonim, 2006).

Optimasi dilakukan untuk mendapatkan konsentrasi *sodium starch glycolate* dan manitol yang optimal untuk formulasi *fast disintegration tablet* ekstrak daun jambu biji (*Psidium guajava* L.) dengan metode *Simplex Lattice Design*. Optimasi kombinasi *sodium starch glycolate* dan manitol dilakukan untuk menentukan proporsi *sodium starch glycolate* dan manitol sehingga diperoleh *fast disintegration tablet* ekstrak daun jambu biji (*Psidium guajava* L.) yang memiliki sifat fisik yang optimum.

F. Hipotesis

Kombinasi bahan penghancur *sodium starch glycolate* dan bahan pengisi manitol akan memberikan pengaruh terhadap sifat fisik *fast disintegrating tablet* ekstrak daun jambu biji (*Psidium guajava* L.) dan pada konsentrasi tertentu dengan metode *simplex lattice design* akan didapatkan *fast disintegrating tablet* yang memiliki sifat fisik tablet yang optimum.