

OPTIMASI FORMULA TABLET EKSTRAK DAUN SIRSAK (*Annona muricata L.*) DENGAN BAHAN PENGIKAT CMC Na DAN PENGHANCUR EXPLOTAB MENGGUNAKAN METODE *FACTORIAL DESIGN*



**Disusun sebagai salah satu syarat menyelesaikan Program Studi Strata I pada
Jurusan Farmasi Fakultas Farmasi**

Oleh:

NUR CHOLIS ENDRIYATNO

K100140071

**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SURAKARTA
2018**

HALAMAN PERSETUJUAN

OPTIMASI FORMULA TABLETEKSTRAK DAUN SIRSAK (*Annona muricata L.*) DENGAN BAHAN PENGIKAT CMC NA DAN PENGHANCUR EXPLATAB MENGGUNAKAN METODE *FACTORIAL DESIGN*

PUBLIKASI ILMIAH

oleh:

NUR CHOLIS ENDRIYATNO

K100140071

Telah diperiksa dan disetujui untuk diuji oleh:

Dosen Pembimbing



Erindyah Retno Wikantyasning, Ph.D., Apt.

NIK.868

HALAMAN PENGESAHAN

OPTIMASI FORMULA TABLET EKSTRAK DAUN SIRSAK (*Annona muricata L.*) DENGAN BAHAN PENGIKAT CMC Na DAN PENGHANCUR EXPLOTAB MENGGUNAKAN METODE *FACTORIAL DESIGN*

OLEH

NUR CHOLIS ENDRIYATNO

K 100 140 071

Telah dipertahankan di depan Dewan Penguji
Fakultas Farmasi
Universitas Muhammadiyah Surakarta
Pada hari Senin, 16 Juli 2018
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Dewan Penguji:

1. Setyo Nurwaini, M.Sc., Apt

(Ketua Dewan Penguji)

2. Anita Sukmawati, M.Si., Ph.D., Apt

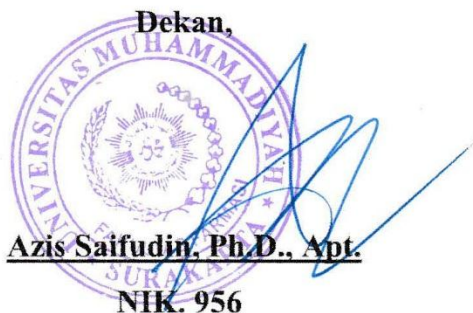
(Anggota I Dewan Penguji)

3. Erindyah Retno W, M.Si., Ph.D., Apt

(Anggota II Dewan Penguji)

(.....)
(.....)
(.....)

Dekan,


Azis Saifudin, Ph.D., Apt.
NIK. 956

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa dalam naskah publikasi ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi dan sepanjang pengetahuan saya juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan orang lain, kecuali secara tertulis diacu dalam naskah dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila kelak terbukti ada ketidakbenaran dalam pernyataan saya di atas, maka akan saya pertanggung jawabkan sepenuhnya.

Surakarta, 26 Mei 2018

Penulis



NUR CHOLIS ENDRIYATNO

K100140071

OPTIMASI FORMULA TABLET EKSTRAK DAUN SIRSAK (*Annona muricata* L.) DENGAN BAHAN PENGIKAT CMC Na DAN PENGHANCUR EXPLATAB MENGUNAKAN METODE *FACTORIAL DESIGN*

Nur Cholis Endriyatno*, Erindyah Retno W., Ph.D., Apt.
Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Surakarta,
*E-mail: nurcholisendriyatno@gmail.com

Abstrak

Penggunaan ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* L.) yang mengandung flavonoid dapat menurunkan kadar gula darah pada tikus dengan dosis 50 mg/kgBB/hari. Penelitian mempunyai tujuan mengetahui pengaruh perbandingan bahan pengikat (CMC Na) dan bahan penghancur (explotab) terhadap sifat fisik granul dan tablet serta untuk mendapatkan formula yang optimum. Tablet dibuat dengan perbandingan konsentrasi CMC Na dan explotab FI (1%:2%), FII (6%:2%), FIII (1%:8%), dan FIV (6%:8%). Formula optimum tablet didapatkan dengan software Design Expert 11.0.5.0 (*trial*) menggunakan metode *factorial design* dengan parameter kualitas granul dan sifat fisik tablet meliputi kecepatan alir, sudut diam, pengetapan, kerapuhan, kekerasan, keseragaman bobot, dan waktu hancur. Konsentrasi optimum yang diperoleh CMC Na 1% dan explotab 2%. Hasil prediksi dan hasil verifikasi diolah dengan menggunakan SPSS uji one sample t-test taraf kepercayaan 95% menunjukkan perbedaan signifikan terhadap kecepatan alir dan sudut diam serta menunjukkan perbedaan tidak signifikan pada pengetapan, keseragaman bobot, kerapuhan, kekerasan, dan waktu hancur. Kombinasi CMC Na dan explotab dapat meningkatkan sudut diam, kekerasan, waktu hancur, dan dapat menurunkan kecepatan alir, keseragaman bobot, pengetapan, dan kerapuhan.

Kata Kunci: daun sirsak (*Annona muricata* L.), tablet, optimasi, CMC Na, explotab, *factorial design*.

Abstract

The previous study showed that ethanol extract of soursop leaves (*Annona muricata* L.) containing flavonoids can reduce blood sugar level at the dose of 50 mg/kgBB/day. The content of flavonoids in soursop leaves can reduce blood sugar levels. The aim of this research is know the effect of binder (CMC Na) and disintegrant (explotab) to physical properties of granule and tablet, also to obtain the optimum formula. Concentration of CMC Na and Explotab FI (1%: 2%), FII (6%: 2%), FIII (1%: 8%), and FIV (6%: 8%). The optimum tablet formula was obtained with Design Expert software 11.0.5.0 (*trial*) using the Factorial Design method with granule quality parameters and the physical properties of the tablet including flow rate, weight uniformity, hardness, friability, and tablet disintegration time. Optimum concentration obtained was CMC Na 1% and explotab 2%. The prediction and verification results were processed by using SPSS test of one sample t-test at 95% confidence level showed significant differences in flow rate and angle of repose but showed no significant differences in tapped density, weight uniformity, friability, hardness, and disintegration time. The combination of CMC Na and explotab can improve the angle of repose, hardness, disintegration time, decrease flow rate, tapped density, weight uniformity, and friability.

Keywords: soursop leaves (*Annona muricata* L.), tablets, optimization, CMC Na, explotab, factorial design.

1. PENDAHULUAN

Diabetes melitus merupakan penyakit gangguan metabolik menahun akibat pankreas tidak memproduksi cukup insulin atau tubuh tidak dapat menggunakan insulin yang diproduksi secara efektif, akibatnya terjadi peningkatan konsentrasi glukosa di dalam darah (Kementrian Kesehatan RI, 2014). World Health Organization (WHO) menyatakan bahwa masyarakat Indonesia yang menderita diabetes melitus pada tahun 2000 mengalami peningkatan sebesar 8,4 juta jiwa dan pada tahun 2030 akan menjadi 21,3 juta jiwa. Sirsak (*Annona muricata L.*) merupakan tanaman yang berasal dari Amerika Tengah, Amerika Selatan, dan Karibia (Hermawan and Laksono, 2013). Buah, biji, akar, dan kulit batang tumbuhan sirsak mempunyai banyak manfaat (Ana *et al.*, 2016). Pada penelitian sebelumnya ekstrak etanol 70% daun sirsak (*Annona muricata L.*) diidentifikasi mengandung senyawa flavonoid yang dapat berkhasiat sebagai antidiabetes (Purwatresna, 2012). Ekstrak daun sirsak dapat menurunkan kadar glukosa darah tikus dengan dosis yang efektif pada 50 mg/kg BB (Esmawati, 2015). Sediaan formulasi perlu dilakukan untuk memudahkan pemanfaatan daun sirsak, mengatasi zat aktif yang tidak stabil dan untuk menghantarkan obat ke tempat absorbinya (Kurniawan dan Sulaiman, 2009). Sediaan formulasi dapat berupa tablet, kapsul, serbuk, sirup, suspensi, emulsi (Syamsuni, 2005).

Tablet merupakan sediaan padat yang mengandung bahan obat dengan atau tanpa bahan pengisi, tablet dipilih karena mempunyai kelebihan diantaranya : cocok untuk industri skala besar, takaran dosis tepat, pemakaian mudah, lebih stabil, penyimpanan dan pengemasan mudah (Depkes RI, 2014; Ariswati *et al.*, 2010). Pemilihan zat tambahan harus disesuaikan dengan sifat fisika kimia dari bahan obat serta dengan tujuan yang ingin dicapai (Sulaiman, 2007). *Carboxymethylcellulose Sodium* (CMC Na) digunakan sebagai bahan pengikat, pemilihan CMC Na karena aman digunakan dalam metode granulasi basah. Konsentrasi CMC Na yang efektif sebagai bahan pengikat antara 1%-6% (Hooton, 2009). Untuk mengimbangi kekuatan dari bahan pengikat maka diperlukan bahan penghancur. Bahan penghancur mempunyai fungsi untuk menghancurkan tablet bila tablet kontak dengan cairan, sehingga absorpsi obat akan efektif, dipilih *explotab* karena bahan tersebut merupakan salah satu *super-disintegrant* yang baik (Mohanachandran *et al.*, 2011). Konsentrasi *explotab* sebagai bahan penghancur adalah 2-8% (Young, 2009).

Permasalahan yang terjadi dalam proses pembuatan tablet adalah terjadinya interaksi antara bahan eksipien sehingga akan berpengaruh terhadap sifat fisik tablet yang dihasilkan. Pada penelitian sebelumnya, formulasi tablet ekstrak daun sirsak memiliki permasalahan yaitu kekerasan dan waktu hancur yang tidak memenuhi persyaratan (Elisya dan Murtini, 2015). Agar diperoleh tablet dengan sifat fisik yang diinginkan dengan menghemat biaya dan waktu, maka dilakukan optimasi untuk

mendapatkan formula optimum. Optimasi adalah teknik yang memberikan keuntungan baik pemahaman maupun kemudahan dalam mencari dan memakai suatu rentang faktor-faktor untuk formula yang dapat dilakukan dengan cara *factorial design* (Hadisoewignyo dan Fudholi, 2013).

Berdasarkan penjelasan di atas, untuk mendapatkan sebuah formula tablet ekstrak daun sirsak yang baik serta memenuhi persyaratan sifat fisik tablet (keseragaman bobot, kekerasan, kerapuhan, dan waktu hancur), sehingga diperlukan adanya penelitian untuk mengetahui pengaruh dari perbandingan konsentrasi CMC Na dan expotab terhadap sifat fisik granul dan tablet. Formula optimum dapat diperoleh dengan optimasi menggunakan metode *factorial design*.

2. METODE

2.1 Alat dan bahan

Alat yang digunakan pada penelitian ini adalah mesin pencetak tablet single punch type Korsch EK-0, corong stainless pengukur sifat alir, alat uji kekerasan (Vanguard Pharmaceutical Machinery, Inc, USA hardness tester), alat uji kerapuhan (Vanguard Pharmaceutical Machinery, Inc, USA friability tester), volumenometer, climatic chambers (Mettler), neraca analitik (XT120A), pengayak mesh 12 dan 14, stopwatch dan alat alat gelas. Bahan yang digunakan adalah daun sirsak (sumber, kab. Sragen), etanol 70% (teknis), CMC-Na (*pharmaceutical grade*), expotab (*pharmaceutical grade*), laktosa (*pharmaceutical grade*), aerosil (*pharmaceutical grade*), Aquadest (*pharmaceutical grade*), magnesium stearat (*pharmaceutical grade*), metanol (pro analisis), quercetin (pro analisis) dan sitroborat (pro analisis).

2.2 Jalannya penelitian

2.2.1 Penyiapan simplisia dan ekstraksi

Daun sirsak seberat 7 kg dibersihkan dari pengotor dan dikeringkan pada lemari pengering selama 48 jam. Daun sirsak yang sudah kering kemudian dikecilkan ukurannya dan dihasilkan sebanyak 2,53 kg. Daun sirsak tersebut diekstraksi menggunakan metode maserasi dengan perbandingan daun sirsak: etanol 70% (1:10), yaitu 2,53 kg daun sirsak dalam 25,3 L etanol yang dilakukan selama 24 jam sambil sesekali diaduk. Hasil ekstraksi disaring menggunakan corong buchner dengan bantuan vakum. Penguapan pelarut dilakukan dengan alat *rotary evaporator* dengan suhu 50°C dan dilanjutkan dengan menggunakan waterbath hingga terbentuk ekstrak kental.

2.2.2 Pemeriksaan fitokimia

Pemeriksaan fitokimia dilakukan menggunakan KLT dengan senyawa target flavonoid. Digunakan senyawa quercetin sebagai pembanding. Fase diam yang digunakan adalah silica GF₂₄₅ dan fase gerak metanol : air (9,5:0,5). Kandungan flavonoid terlihat nampak bercak kuning intensif.

2.2.3 Perhitungan dosis tablet ekstrak daun sirsak

Penggunaan ekstrak daun sirsak yang efektif untuk hewan tikus yaitu pada dosis 50 mg/kgbb (Esmawati, 2015), dengan berat rata-rata tikus 200 g,

dosis ekstrak daun sirsak pada tikus per hari 50 mg/kg = 50 mg/1000 g sehingga :

Untuk tikus dengan rata-rata berat 200 g, maka dosis absolut = $\frac{200\text{ g}}{1000\text{ g}} \times 50\text{ mg} = 10\text{ mg}$

Faktor konversi dari tikus (200 g) ke manusia (60 kg) adalah 56

Jadi dosis ekstrak daun sirsak untuk manusia = faktor konversi x dosis absolut

$$= 56 \times 10\text{ mg}$$

$$= 560\text{ mg per hari.}$$

Sekali minum empat tablet perhari = $\frac{560\text{ mg}}{4} = 140\text{ mg/tablet}$

2.2.4 Penentuan formula dan pembuatan tablet ekstrak daun sirsak

Penentuan CMC Na dan explotab berdasarkan persentase level atas dan bawah terhadap bobot tablet yang tertera pada Tabel 1. Pada rancangan formula (Tabel 2.) CMC Na dan explotab ditentukan dengan perbandingan FI (1%:2%), FII (6%:2%), FIII (1%:8%), dan FIV (6%:8%). Aerosil digunakan untuk mengeringkan ekstrak, perbandingan aerosil : ekstrak yaitu 1:3.

Tabel 1. Penentuan jumlah CMC Na dan explotab formula tablet ekstrak daun sirsak

Faktor	Bobot tablet 600 mg	
	Atas	Bawah
CMC Na (level atas 6% dan bawah 1%)	6% x 600mg = 36 mg	1% x 600mg = 6 mg
Explotab (level atas 8% dan bawah 2%)	8% x 600mg = 48 mg	2% x 600mg = 12 mg

Tabel 2. Rancangan formula tablet ekstrak daun sirsak

Bahan	F I (mg)	F II (mg)	F III (mg)	F IV (mg)
Ekstrak	140	140	140	140
CMC Na	6	36	6	36
Explotab	12	12	48	48
Laktosa	390,4	360,4	354,4	324,4
Mg stearat	5	5	5	5
Aerosil	46,6	46,6	46,6	46,6
Bobot tablet	600	600	600	600

Keterangan :

Formula I = CMC Na : Explotab (1%:2%)

Formula II = CMC Na : Explotab (6%:2%)

Formula III = CMC Na : Explotab (1%:8%)

Formula IV = CMC Na : Explotab (6%:8%)

Penimbangan formula tablet ekstrak daun sirsak yang digunakan dapat dilihat pada Tabel 3. Tablet yang akan dibuat sebanyak 200 buah. Pada formula 1 ekstrak ditimbang sebanyak 28 g lalu dikeringkan dengan aerosil 9,3 g kemudian dicampur hingga homogen dengan laktosa 78,1 g dan explotab 2,4 g, kemudian 1,2 g CMC Na yang telah dilarutkan pada 40 mL air hangat ditambahkan

perlahan dan merata. Hasil pencampuran tersebut diayak dengan pengayak no. 12 mesh lalu dikeringkan dalam oven dengan suhu 40°C selama 24 jam. Granul kering diayak kembali dengan pengayak no.14 setelah itu ditambahkan mg stearat 1 g, diaduk homogen dan dilakukan uji fisik granul meliputi: kecepatan alir, sudut diam, dan pengetapan. Tablet dibuat dengan alat pencetak tablet *single punch* skala tekanan mesin 0 dengan bobot masing-masing tablet 600 mg. Tablet kemudian di uji sifat fisiknya berupa: keseragaman bobot, kekerasan, kerapuhan, dan waktu hancur. Langkah untuk semua formula sama seperti formula 1 dengan perbedaan penimbangan bahan yang tertera pada Tabel 3.

Tabel 3. Penimbangan bahan pada formula tablet ekstrak daun sirsak untuk 200 tablet

Bahan	F I (g)	F II (g)	F III (g)	F IV (g)
Ekstrak	28	28	28	28
CMC Na	1,2	7,2	1,2	7,2
Explotab	2,4	2,4	9,6	9,6
Laktosa	78,1	72,1	70,9	64,9
Mg stearat	1	1	1	1
Aerosil	9,3	9,3	9,3	9,3

2.2.5 Uji sifat fisik granul

a) Kecepatan alir

Granul ditimbang 100 gram lalu dimasukkan ke alat penguji melalui dinding corong pada alat tersebut. Dibuka penutup corong dan dicatat waktu yang dibutuhkan untuk semua granul mengalir keluar. Sifat alir granul baik bila mempunyai kecepatan alir <10 g/detik (Hadisoewignyo dan Fudholi, 2013).

Kecepatan alir dihitung dengan persamaan (1).

$$\text{kecepatan alir} = \frac{\text{berat granul (g)}}{\text{waktu (detik)}} \quad (1)$$

b) Sudut diam

Granul hasil uji kecepatan alir lalu diukur tinggi dan diameter kerucutnya. Sifat alir yang baik jika sudut diam yang dihasilkan antara 31-35° (Hadisoewignyo dan Fudholi, 2013)

Sudut diam dihitung dengan persamaan (2).

$$\text{Tangen } \alpha = \frac{H (\text{tinggi Kerucut})}{R (\text{jari-jari kerucut})} \quad (2)$$

c) Pengetapan

Granul dimasukkan kedalam gelas ukur hingga volume 100 mL (V_0). Gelas ukur dipasang pada volumenometer dan dilakukan pengetapan. Perubahan volume pada pengetapan dicatat sebagai V_t . Pengetapan dilakukan sampai volume granul konstan. Sifat alir granul baik jika indeks pemampatan ($T\%$) yang dihasilkan <20% (Hadisoewignyo dan Fudholi, 2013).

Hasil pengetapan dinyatakan dengan nilai Tap (%) dengan persamaan (3).

$$\text{Tap (\%)} = \frac{(V_o - V_t)}{V_o} \times 100\% \quad (3)$$

2.2.6 Uji sifat fisik tablet

a) Keseragaman bobot

Ditimbang 10 tablet satu per satu. Nilai penerimaan adalah nilai yang ditentukan berdasarkan persentase estimasi kandungan zat aktif setiap tablet dibandingkan dengan persentase yang tertera pada etiket kemudian dihitung standar deviasi zat aktif semua tablet untuk menghitung nilai akhirnya. Dihitung nilai penerimaan dengan persyaratan nilai NP < 15%. (Depkes RI, 2014).

Nilai penerimaan dihitung dengan persamaan (4).

$$\text{NP\%} = |M - \bar{x}| + ks \quad (4)$$

Keterangan :

M = ditentukan dengan persyaratan $98,5\% \leq$ rata-rata estimasi kandungan zat aktif

10 tablet $\leq 101,5\%$, maka $M = \bar{x}$

$\bar{x}$ = rata rata perkiraan kandungan tablet

k = 2,4 (tetapan)

s = standar deviasi estimasi kandungan zat aktif

b) Kerapuhan tablet

Tablet sebanyak 20 dibebaskan, dibuka, lalu ditimbang. Tablet tersebut kemudian diuji pada friabilator dan diatur 100 putaran selama 4 menit. Setelah itu, tablet dibebaskan, dibuka, dan ditimbang bobotnya kembali. Kerapuhan tablet baik dengan persentase kerapuhan dibawah 1 % (Sulaiman, 2007).

Kerapuhan dihitung dengan persamaan (5).

$$\text{Kerapuhan (\%)} = \frac{(W - W_1)}{(W)} \times 100\% \quad (5)$$

Keterangan:

W = berat tablet awal (gram)

W1= berat tablet akhir (gram)

c) Kekerasan tablet

Uji kekerasan dilakukan dengan mengambil 6 tablet tiap formula diletakkan ditengah alat hardness tester kemudian sekrup penekan tablet hingga tablet terlihat retak. Tablet dikatakan memenuhi persyaratan jika kekerasannya berada pada rentang 4-10 kg. kekerasan tablet kurang dari 4 kg masih dapat diterima asalkan kerapuhannya masih memenuhi persyaratan (Bestari *et al.*, 2016; Sulaiman, 2007).

d) Waktu hancur tablet

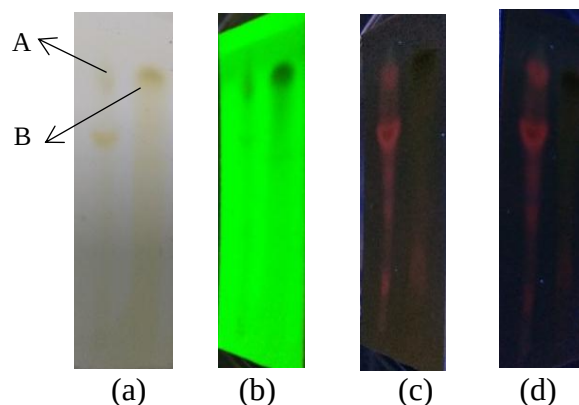
Uji waktu hancur dilakukan dengan mengambil tablet sebanyak 6 buah lalu dimasukkan ke dalam gelas beker pada alat *disintegration time* yang berisi 1L air dengan suhu 37°C. Dicatat waktu yang dibutuhkan tablet sampai hancur. Persyaratan waktu hancur untuk tablet ekstrak adalah kurang dari 30 menit (Depkes RI, 2014; BPOM, 2014).

2.2.5 Penentuan Formula Optimum

Formula optimum didapatkan dari aplikasi Design Expert dengan memasukkan hasil uji fisik granul dan tablet serta memasukkan rentang persyaratan dari setiap uji. Formula optimum yang didapatkan diuji sifat fisik granul dan tablet untuk diverifikasi. Data yang diperoleh dibandingkan dengan hasil prediksi dan dianalisis statistik menggunakan metode *One-Sample T-test* taraf kepercayaan 95%.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil maserasi menggunakan 2,53 kg daun sirsak kering dengan etanol 70% menghasilkan ekstrak kental sebanyak 320,4 gram. Rendemen ekstrak sebesar 12,66% didapatkan dari perbandingan berat ekstrak kental dengan berat kering daun sirsak. Uji fitokimia dilakukan dengan KLT dengan senyawa target flavonoid dengan pembanding quercetin yang dapat dilihat pada Gambar 1. Pemeriksaan organoleptis ekstrak diperoleh ekstrak berbentuk cairan kental, berwarna hitam kehijauan, berbau khas jamu, dan rasanya pahit. Kandungan senyawa flavonoid pada ekstrak ditunjukkan dengan adanya bercak pada plat KLT yang sejajar dengan pembanding quercetin. Quercetin digunakan karena termasuk golongan flavonoid yang banyak ditemukan di tumbuhan.



Gambar 1. Hasil KLT ekstrak daun sirsak, A menandakan bercak senyawa flavonoid pada ekstrak dan B menandakan quercetin yang dilihat pada sinar tampak (a), UV₂₅₄ (b), UV₃₆₆ (c), UV₃₆₆ dengan sitroborat (d)

Pengujian sifat fisik granul dan tablet yang dilakukan meliputi kecepatan alir, pengetapan, sudut diam, keseragaman bobot, kekerasan, kerapuhan dan waktu hancur. Pemeriksaan organoleptis tablet yaitu bau khas, warna hitam kehijauan tidak merata, rasa pahit. Warna yang tidak merata dipengaruhi oleh karakteristik ekstrak yang sangat mudah lembab. Hasil uji yang diperoleh dikatakan baik jika masuk dalam persyaratan yang ditentukan. Hasil pengujian sifat fisik granul dan

tablet terdapat pada setiap formula tertera pada Tabel 4 sedangkan persamaan optimasi sifat fisik granul dan tablet menggunakan metode desain faktorial terdapat pada tabel 3. Analisis menggunakan faktor interaksi yaitu melihat efek dari CMC Na, explotab dan interaksi antara CMC Na dan explotab.

Tabel 4. Hasil uji fisik granul dan tablet ekstrak daun sirsak

Uji Fisik	F I	F II	F III	F IV	syarat
kec.alir granul (gram/detik)	14,14±0,94	10,81±0,21	14,06±0,27	10,88±0,16	>10
sudut diam(derajat)	32,22±0,87	35,82±0,88	31,12±1,57	34,53±0,78	<40
pengetapan (%)	3,67±0,68	3,33±0,58	4,67±0,58	4,00±0,00	<20
kemeragaman bobot (NP%)	0,97±0,21	1,29±0,05	1,10±0,13	1,05±0,14	<15
kerapuhan(%)	0,31±0,21	0,16±0,06	0,83±0,46	0,52±0,11	<1
kekerasan (kg)	5,40±0,25	7,47±0,44	4,35±0,12	6,42±0,23	4-8
waktu hancur (menit)	17,76±0,3	25,78±0,07	15,23±0,69	20,64±0,48	<30

Parameter pertama uji granul adalah kecepatan alir. Granul memiliki sifat alir yang baik apabila kecepatan alirnya lebih dari 10 g/detik. Keempat formula memiliki kecepatan alir berkisar 10-14 g/detik sehingga memenuhi persyaratan kecepatan alir. Uji sifat alir dilakukan karena akan berhubungan dengan keseragaman pengisian ruang pencetakan tablet yang pada akhirnya akan memberi pengaruh pada keseragaman bobot serta keseragaman kandungan zat aktif. Ukuran partikel, bentuk partikel, keadaan tekstur permukaan partikel, luas permukaan, kerapatan, distribusi ukuran partikel, kelembaban, serta sifat eksipien yang digunakan akan berpengaruh pada kecepatan alir granul (Hadisoewignyo dan Fudholi, 2013).

Parameter kedua uji granul yaitu sudut diam. Sudut diam merupakan satu rangkaian dengan uji waktu alir. Tujuannya untuk mengetahui kemampuan granul untuk mengalir. Semua formula memiliki sudut diam berkisar 31-35, menurut Hadisoewignyo dan Fudholi (2013) dikategorikan memiliki sifat mudah mengalir. Granul yang mengalir bebas memiliki sudut diam yang kecil.

Pengujian granul ketiga yaitu pengetapan. Pengetapan penting dilakukan karena mempunyai hubungannya dengan proses pengisian lubang kempa pada alat pencetak tablet. Semua formula memiliki nilai pengetapan yang baik yaitu berkisar 3-4% dengan persyaratan %T kurang dari 20% (Hadisoewignyo dan Fudholi, 2013).

Parameter uji fisik pertama tablet adalah keseragaman bobot. Uji ini digunakan sebagai indikator awal keseragaman zat aktif dalam tablet yang dihitung berdasarkan persen kandungan zat aktif terhadap klaim dan dinyatakan dengan nilai penerimaan (NP). Nilai penerimaan adalah nilai yang ditentukan berdasarkan estimasi kandungan zat aktif setiap tablet dibandingkan dengan persentase yang tertera pada etiket kemudian dihitung standar deviasi zat aktif semua tablet untuk menghitung nilai akhirnya. Semakin kecil NP, maka bobot tablet semakin mendekati klaim 100% (Adyanti *et al.*,

2016). Semua formula memiliki keseragaman bobot yang baik yaitu memiliki NP berkisar 0,9-1,2%, dengan persyaratan nilai penerimaan kurang dari 15%.

Pengujian yang ketiga yaitu kerapuhan tablet. Uji ini merupakan parameter yang menggambarkan kekuatan permukaan tablet dalam melawan berbagai perlakuan yang menyebabkan abrasi pada permukaan tablet. Semakin besar nilai persentase kerapuhan, semakin besar pula massa tablet yang hilang dan mempengaruhi kadar zat aktif. Kerapuhan dari semua formula memiliki kisaran 0,1-0,8%, kerapuhan jika kurang dari 1% (Hadisoewigno dan Fudholi, 2013).

Uji tablet ketiga adalah kekerasan tablet. Kekerasan tablet menggambarkan kekuatan tablet secara keseluruhan dengan memberikan tekanan pada diameter tablet. Hasil uji dari semua formula menunjukkan hasil berkisar 4-7 kg yang sesuai dengan persyaratan yaitu mempunyai rentang 4-8 kg. Peningkatan jumlah pengikat akan meningkatkan kekerasan tablet meskipun tekanan kompresinya sama (Hadisoewigno dan Fudholi, 2013).

Pengujian yang keempat yaitu waktu hancur. Waktu hancur tablet adalah waktu yang diperlukan sejumlah tablet untuk hancur menjadi granul atau partikel penyusunnya yang mampu melewati ayakan nomer mesh 4, yang terdapat pada bagian bawah alat uji. Faktor yang mempengaruhi waktu hancur antara lain bahan penghancur yang ditambahkan, bahan pengikat, dan kekerasan tablet (Hadisoewigno dan Fudholi, 2013). Waktu hancur dari semua formula berkisar 17-25 menit. Waktu hancur tablet ekstrak yang baik adalah kurang dari 30 menit (BPOM, 2014).

Tabel 5. Persamaan optimasi sifat fisik granul dan sifat fisik tablet

Uji	Persamaan
Kecepatan Alir	12,4725 -1,6275 A-0,0025B +0,0375AB
Sudut Diam	33,4225+1,7525A-0,5975B-0,0475AB
Pengetapan	3,9175-0,2525A+0,4175B-0,0825AB
Keseragaman Bobot	1,1025+0,0675A-0,0275B-0,0925AB
Kerapuhan	0,455-0,115A+0,22B-0,04AB
Kekerasan	5,91+1,035A-0,525B+0AB
Waktu Hancur	19,8525+3,3575A-1,9175B-0,6525AB

Keterangan :

A=CMC Na

B=Explotab

AB= Interaksi CMC Na dan Explotab

Persamaan yang dihasilkan untuk kecepatan alir memiliki nilai A (-1,6275) kemudian nilai B (-0,0025) dan nilai interaksi AB (+0,0375). Nilai AB positif menunjukan bahwa interaksi antara CMC Na dan explotab merupakan faktor yang lebih dominan untuk meningkatkan kecepatan alir. Kecepatan alir dipengaruhi ukuran partikel, bentuk partikel, dan tekstur permukaan partikel. Explotab mempunyai sifat mudah mengalir dan sifat higroskopiknya yang baik serta diikuti dengan CMC Na yang

menaikkan kerapatan granul sehingga interaksi CMC Na dan explotab akan lebih berpengaruh dalam kecepatan alir (Soemarie *et al.*, 2017; Rahmawati, 2017).

Persamaan yang dihasilkan pada sudut diam memiliki nilai A (+1,7525) kemudian nilai B (-0,5975) dan nilai interaksi AB (-0,0475). CMC Na mempunyai nilai positif yang mempunyai arti bahwa CMC Na merupakan faktor yang lebih dominan untuk meningkatkan sudut diam granul. Hal tersebut sesuai dengan penelitian sebelumnya, bahwa semakin tinggi konsentrasi CMC Na dapat meningkatkan sudut diam yang dipengaruhi oleh bentuk dan ukuran granul, jika granul yang terbentuk menggumpal serta semakin kecil ukuran granul maka granul sulit mengalir sehingga sudut diam akan meningkat (Desina dan Sulaiman, 2011). Hasil negatif ditunjukkan pada explotab yang mempunyai arti explotab tidak dominan dalam meningkatkan sudut diam granul. Sifat explotab yang higroskopis dan mudah mengalir dapat mengakibatkan turunnya sudut diam granul (Liudianto, 2015). Nilai negatif pada interaksi CMC Na dan explotab menunjukkan bahwa interaksi kedua bahan tersebut menurunkan sudut diam.

Persamaan yang dihasilkan untuk pengetapan memiliki nilai A (-0,2525) kemudian nilai B (+0,4175) dan nilai interaksi AB (-0,0825). Nilai CMC Na negatif mempunyai arti bahwa CMC Na dapat menurunkan persentase pengetapan. CMC Na dapat meningkatkan kerapatan granul sehingga dapat menurunkan persentase pengetapan graul (Nurwaini dan Wikantyasning, 2011). Nilai positif pada explotab mempunyai arti bahwa explotab merupakan faktor yang lebih dominan untuk meningkatkan persentase pengetapan. Explotab memiliki sifat higroskopik dan ukuran partikelnya yang kecil dapat memperbesar kemampatan granul akan tetapi jika explotab dengan level terlalu tinggi maka fines yang terbentuk akan banyak dan akan meningkatkan persentase pengetapan (Marthin dan Hidayat, 2017). Nilai negatif pada interaksi CMC Na dan explotab menunjukkan bahwa interaksi kedua bahan tersebut menurunkan persentase pengetapan.

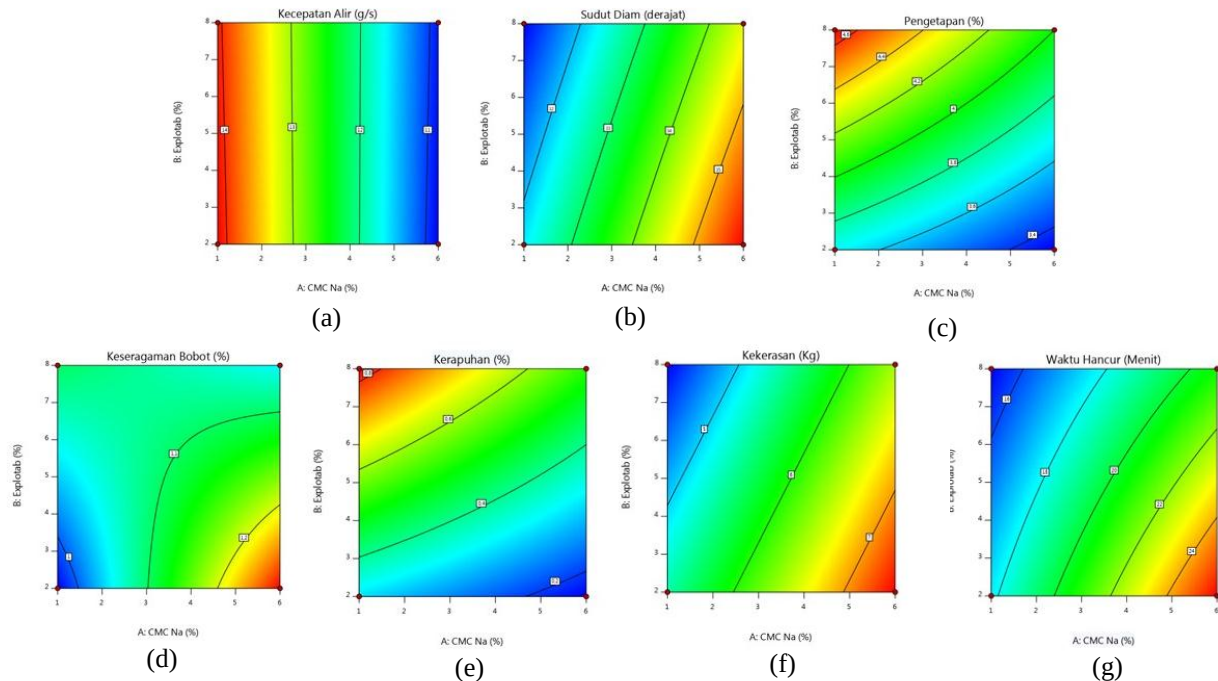
Persamaan yang dihasilkan untuk keseragaman bobot memiliki nilai A (+0,0675) kemudian nilai B (-0,0275) dan nilai interaksi AB (-0,0925). Nilai positif pada CMC Na menunjukan bahwa CMC Na merupakan faktor yang lebih dominan untuk meningkatkan nilai penerimaan. Keseragaman bobot dipengaruhi oleh sifat alir granul, jika sifat alir granul baik maka keseragaman bobot tablet juga baik (Agatha dan Wikantyasning, 2017). Terbukti persamaan yang didapat pada sifat alir bahwa semakin bertambahnya CMC Na dapat menurunkan kecepatan alir. Hasil negatif ditunjukkan oleh explotab yang memiliki arti bahwa explotab mampu menurunkan nilai penerimaan. Explotab mempunyai sifat mudah mengalir sehingga dapat menurunkan nilai penerimaan tablet (Soemarie *et al.*, 2017). Nilai negatif pada interaksi CMC Na dan explotab menunjukkan bahwa interaksi kedua bahan tersebut menurunkan nilai penerimaan.

Persamaan yang dihasilkan untuk kerapuhan memiliki nilai A (-0,115) kemudian nilai B (+0,22) dan nilai interaksi AB (-0,04). Nilai negatif pada CMC Na menunjukkan bahwa CMC Na menurunkan kerapuhan tablet. CMC Na dapat meningkatkan ikatan antar partikel sehingga persentase kerapuhan tablet menurun (Rahmawati, 2017). Hasil positif pada explotab mempunyai arti bahwa explotab merupakan faktor yang lebih dominan untuk meningkatkan kerapuhan. Penelitian sebelumnya menyatakan bahwa bahan penghancur explotab lebih memberikan efek kerapuhan yang pada tablet, konsentrasi explotab yang tinggi dapat menyebabkan banyak fines yang terbentuk (Mustapha *et al.*, 2010; Marthin and Hidayat, 2017). Nilai negatif pada interaksi CMC Na dan explotab menunjukkan bahwa interaksi kedua bahan tersebut menurunkan persentase kerapuhan.

Persamaan yang dihasilkan untuk kekerasan tablet memiliki nilai A (+1,035) dan nilai B (-0,525) menunjukkan bahwa CMC Na merupakan faktor yang lebih dominan untuk meningkatkan kekerasan. Bahan pengikat yang tinggi dapat meningkatkan ikatan antar partikel sehingga tablet yang dihasilkan lebih keras (Rahmawati, 2017). Nilai negatif pada explotab mempunyai arti bahwa explotab dapat menurunkan kekerasan tablet. Explotab dapat menghasilkan fines, fines tersebut akan menjadi sekat antar partikel dan mengurangi gaya adhesi antar partikel sehingga kekerasan tablet menurun (Marthin dan Hidayat, 2017; Fonner *et al.*, 1981).

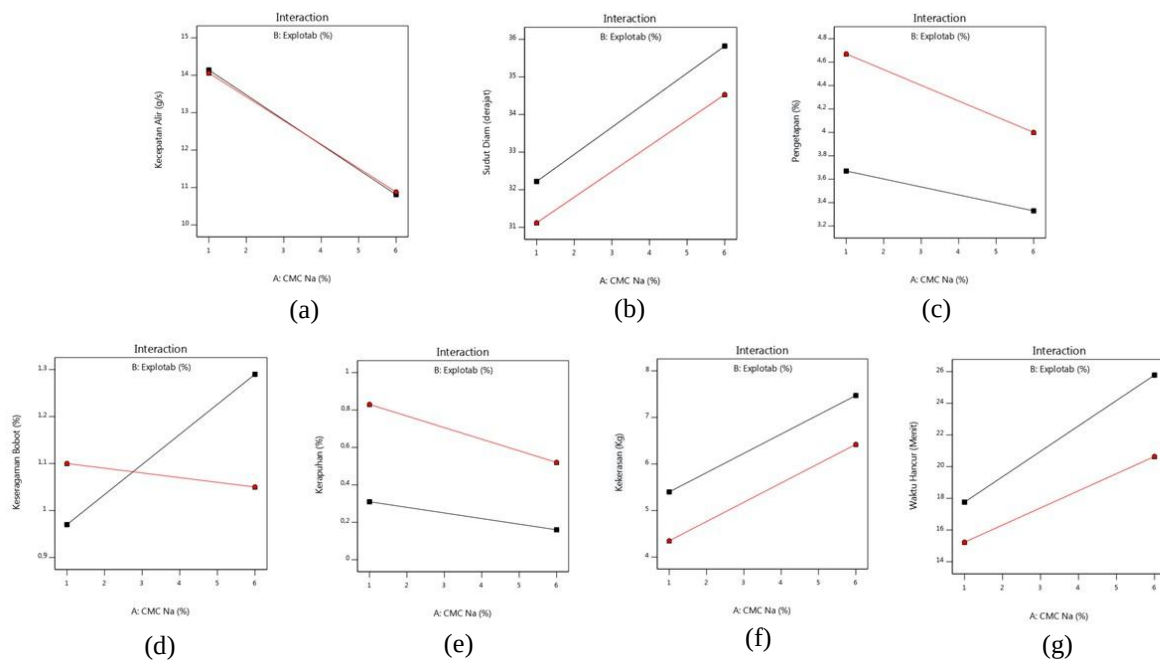
Persamaan yang dihasilkan untuk waktu hancur memiliki nilai A (+3,3575) kemudian nilai B (-1,9175) dan nilai interaksi AB (-0,6525). Hasil positif pada CMC Na menunjukkan bahwa CMC Na merupakan faktor yang lebih dominan untuk meningkatkan waktu hancur. CMC Na dapat menyebabkan pori-pori pada granul semakin mampat serta ikatan-ikatan antar partikel granul semakin kuat, sehingga dapat menghasilkan tablet yang semakin keras dan waktu hancur tablet semakin lama (Mustapha *et al.*, 2010; Rahmawati and Suprpto, 2017). Nilai negatif explotab mempunyai arti bahwa explotab dapat menurunkan waktu hancur. Explotab merupakan *super-disintegrant* yang baik dengan mekanisme melibatkan penyerapan air secara cepat yang menyebabkan peningkatan volume butiran yang sangat besar menghasilkan disintegrasi yang cepat dan seragam sehingga waktu hancur tablet akan menurun. (Mohanachandran *et al.*, 2011; Shihora dan Panda, 2011). Nilai negatif pada interaksi CMC Na dan explotab menunjukkan bahwa interaksi kedua bahan tersebut menurunkan waktu hancur.

Selain persamaan pada *factorial design* (Tabel 3), pengaruh kombinasi CMC-Na dan explotab dapat dilihat pada kurva *contour plot* (Gambar 2). *Contour plot* digunakan untuk melihat komposisi CMC Na dan explotab dalam memberikan respon. Warna merah menunjukkan hasil respon yang tinggi, hijau menunjukkan respon sedang, dan biru menunjukkan respon yang rendah.



Gambar 2. Contour plot CMC-Na dan explotab terhadap (a) kecepatan alir, (b) sudut diam, (c) pengetapan, (d) keseragaman bobot, (e) kerapuhan, (f) kekerasan (g) waktu hancur.

Interaksi CMC Na dan explotab terhadap sifat fisik granul dan tablet ekstrak daun sirsak dapat dilihat pada grafik interaksi yang ditunjukkan pada Gambar 3. Grafik tersebut menggambarkan pengaruh penambahan CMC Na terhadap explotab level tinggi dan rendah.



Gambar 3. Grafik interaksi CMC-Na terhadap explotab level tinggi dan rendah pada (a) kecepatan alir, (b) sudut diam, (c) pengetapan, (d) keseragaman bobot, (e) kerapuhan, (f) kekerasan (g) waktu hancur.

Pada gambar 2, *contour plot* (a) menunjukkan bahwa kombinasi CMC Na level rendah dengan kenaikan level explotab dapat meningkatkan kecepatan alir granul (merah), sedangkan pada CMC Na

level tinggi dan explotab level rendah tampak penurunan kecepatan alir granul (biru). Explotab mampu memperbaiki sifat alir granul sehingga dengan adanya explotab dengan konsentrasi yang tinggi kecepatan alir granul baik (Soemarie *et al.*, 2017). Pada gambar 3, grafik interaksi (a) menunjukkan bahwa pada explotab level rendah dengan kenaikan CMC Na dapat menurunkan kecepatan alir (garis hitam) dan explotab level tinggi dengan kenaikan CMC Na dapat menurunkan kecepatan alir granul (garis merah). Dari *contour plot* dan grafik tersebut menggambarkan bahwa dengan bertambahnya level CMC Na terhadap explotab level tinggi dan rendah dapat menurunkan kecepatan alir. Hal tersebut sesuai dengan penelitian sebelumnya, bahwa semakin tinggi penambahan konsentrasi CMC Na dapat menurunkan kecepatan alir yang dipengaruhi oleh bentuk dan ukuran granul, jika granul yang terbentuk menggumpal serta semakin kecil ukuran granul maka kecepatan alir akan menurun (Desina and Sulaiman, 2011).

Pada gambar 2, *contour plot* (b) menunjukkan bahwa kombinasi CMC Na level tinggi dengan penurunan level explotab dapat meningkatkan sudut diam (merah), sedangkan pada CMC Na level rendah dan explotab level tinggi tampak penurunan sudut diam granul (biru). Pada gambar 3, grafik interaksi (b) sama seperti *contour plot* bahwa pada explotab level rendah dengan kenaikan CMC Na dapat meningkatkan sudut diam (garis hitam) dan explotab level tinggi dengan kenaikan CMC Na dapat meningkatkan sudut diam (garis merah). Dari *contour plot* dan grafik tersebut menggambarkan bahwa dengan bertambahnya level CMC Na terhadap explotab level tinggi dan rendah dapat meningkatkan sudut diam. Sesuai dengan penelitian sebelumnya peningkatan CMC Na sebagai bahan pengikat dapat menaikkan sudut diam, faktor-faktor yang mempengaruhi sudut diam suatu granul adalah bentuk ukuran serta kelembaban granul (Emeje *et al.*, 2006; Mulyadi *et al.*, 2011).

Pada gambar 2, *contour plot* (c) menunjukkan bahwa kombinasi CMC Na level rendah dengan kenaikan level explotab dapat meningkatkan pengetapan (merah), sedangkan pada CMC Na level tinggi dan explotab level rendah tampak penurunan pengetapan (biru). Pada gambar 3, grafik interaksi (c) menunjukkan bahwa pada explotab level rendah dengan kenaikan CMC Na dapat menurunkan pengetapan (garis hitam) dan explotab level tinggi dengan kenaikan CMC Na dapat menurunkan pengetapan (garis merah). Dari *contour plot* dan grafik tersebut menggambarkan bahwa dengan bertambahnya level CMC Na terhadap explotab level tinggi dan rendah dapat menurunkan pengetapan. Pada penelitian sebelumnya, bertambahnya konsentrasi CMC Na dapat menurunkan persentase pengetapan granul karena dapat memperbesar kerapatannya sehingga indeks pengetapan juga semakin baik (Rahmawati, 2017; Nurwaini dan Wikantyasning, 2011).

Pada gambar 2, *contour plot* (d) menunjukkan bahwa kombinasi CMC Na level tinggi dengan penurunan level explotab dapat meningkatkan nilai penerimaan tablet (merah), sedangkan pada CMC

Na level rendah dan explotab level rendah tampak penurunan nilai penerimaan tablet (biru). Pada gambar 3, grafik interaksi (d) menunjukkan bahwa pada explotab level rendah dengan kenaikan CMC Na dapat meningkatkan nilai penerimaan tablet (garis hitam). Explotab level tinggi dengan kenaikan CMC Na dapat menurunkan nilai penerimaan keseragaman bobot (garis merah). Dari *contour plot* dan grafik tersebut menggambarkan bahwa dengan bertambahnya level CMC Na terhadap explotab level tinggi dan rendah dapat menurunkan nilai penerimaan. Penelitian sebelumnya penambahan konsentrasi CMC Na mampu meningkatkan kerapatan granul serta explotab mempunyai sifat mudah mengalir dan sifat higroskopiknya sehingga mampu menghasilkan keseragaman bobot yang baik (Soemarie *et al.*, 2017).

Pada gambar 2, *contour plot* (e) menunjukkan bahwa kombinasi CMC Na level rendah dengan kenaikan level explotab dapat meningkatkan kerapuhan (merah), sedangkan pada CMC Na level tinggi dan explotab level rendah tampak penurunan kerapuhan (biru). Pada gambar 3, grafik interaksi (e) menunjukkan bahwa pada explotab level rendah dengan kenaikan CMC Na dapat menurunkan kerapuhan (garis hitam) dan explotab level tinggi dengan kenaikan CMC Na dapat menurunkan kerapuhan (garis merah). Dari *contour plot* dan grafik tersebut menggambarkan bahwa dengan bertambahnya level CMC Na terhadap explotab level tinggi dan rendah dapat menurunkan kerapuhan. Menurut penelitian sebelumnya, CMC Na dengan bertambahnya konsentrasi dapat meningkatkan ikatan antar partikel sehingga persentase kerapuhan tablet menurun (Rahmawati, 2017).

Pada gambar 2, *contour plot* (f) menunjukkan bahwa kombinasi CMC Na level tinggi dengan penurunan level explotab dapat meningkatkan kekerasan tablet (merah), sedangkan pada CMC Na level rendah dan explotab level tinggi tampak penurunan kekerasan tablet (biru). Pada gambar 3, grafik interaksi (f) menunjukkan bahwa pada explotab level rendah dengan kenaikan CMC Na dapat meningkatkan kekerasan tablet (garis hitam) dan explotab level tinggi dengan kenaikan CMC Na meningkatkan kekerasan tablet (garis merah). Dari *contour plot* dan grafik tersebut menggambarkan bahwa dengan bertambahnya level CMC Na terhadap explotab level tinggi dan rendah dapat meningkatkan kekerasan. Bertambahnya konsentrasi CMC Na yang digunakan maka gaya kohesif yang dihasilkan antar partikel semakin kuat mengakibatkan nilai kekerasan tablet menjadi tinggi (Ludiana, 2015; Sari and Wikantyasning, 2017).

Pada gambar 2, *contour plot* (g) menunjukkan bahwa kombinasi CMC Na level tinggi dengan penurunan level explotab dapat meningkatkan waktu hancur (merah), sedangkan pada CMC Na level rendah dan explotab level tinggi tampak penurunan waktu hancur (biru). Pada gambar 3, grafik interaksi (g) menunjukkan bahwa pada explotab level rendah dengan kenaikan CMC Na dapat meningkatkan waktu hancur (garis hitam) dan explotab level tinggi dengan kenaikan CMC Na dapat

meningkatkan waktu hancur (garis merah). Dari *contour plot* dan grafik tersebut menggambarkan bahwa dengan bertambahnya level CMC Na terhadap *explotab* level tinggi dan rendah dapat meningkatkan waktu hancur. Pada penelitian sebelumnya bertambahnya konsentrasi CMC Na dapat meningkatkan waktu hancur, karena pori-pori pada granul semakin mampat serta ikatan-ikatan antar partikel granul semakin kuat (Rahman *et al.*, 2011; Rahmawati, 2017)

Kriteria nilai pemeriksaan fisik granul dan tablet pada Design Expert meliputi kecepatan alir, sudut diam, pengetapan, keseragaman bobot, kekerasan, kerapuhan, dan waktu hancur (Tabel 4). Nilai *importance* yang semakin besar menunjukkan adanya *desirability* untuk mencapai hasil optimum yang ideal (Wahyudi *et al.*, 2012).

Tabel 4. Kriteria nilai pemeriksaan pada design expert

Pengujian	Keterangan	CV	Nilai pembobotan	Kriteria
Kecepatan alir	<i>Maximize</i>	0,47	+++	10-15
Sudut diam	<i>Minimize</i>	0,53	+++	25-40
Pengetapan	<i>Minimize</i>	0,14	++	2-5
Keseragaman Bobot	<i>Minimize</i>	0,03	++	0,8-1,4
Kerapuhan	<i>Minimize</i>	0,07	++	0,1-1
Kekerasan	<i>in range</i>	0,34	-	4-8
Waktu Hancur	<i>Minimize</i>	1,13	++++	10-30

Nilai pembobotan ditentukan berdasarkan CV tiap uji, semakin tinggi CV maka nilai pembobotan juga akan semakin tinggi. Penelitian ini terdapat kekurangan dalam pemberian nilai yang kurang sesuai yaitu keseragaman bobot yang seharusnya bernilai (+) akan tetapi pada penelitian ini nilainya (++). Nilai pembobotan pada uji kekerasan tidak ada karena persyaratan kekerasan tablet dalam bentuk rentang. Pada uji kecepatan alir diatur maksimal karena semakin cepat granul mengalir, maka granul akan semakin mudah dalam melewati corong mesin pada tablet sehingga keseragaman bobot yang didapatkan akan baik. Pada uji sudut diam diatur minimal, karena dengan sudut diam yang kecil maka sifat alir granul akan semakin baik. Pada uji pengetapan diatur minimal, karena granul dikatakan baik jika mempunyai nilai persentase pengetapan yang rendah. Keseragaman bobot mempunyai pengaruh pada kadar zat aktif dalam tablet, dibuat minimal karena semakin kecil nilai penerimaan (NP%) maka bobot tablet semakin seragam. Uji kekerasan tablet diatur *in range* 4-8 kg sesuai dengan persyaratan literatur yang ditentukan. Pada uji Kerapuhan tablet diatur minimal, karena semakin kecil nilai persentase kerapuhan tablet maka tablet tersebut memiliki ketahanan fisik luar tablet yang baik dalam menghadapi guncangan mekanik dari luar. Pada uji waktu hancur menggambarkan waktu yang dibutuhkan tablet untuk hancur ketika dikonsumsi. Waktu hancur yang disyaratkan untuk tablet ekstrak sesuai Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan

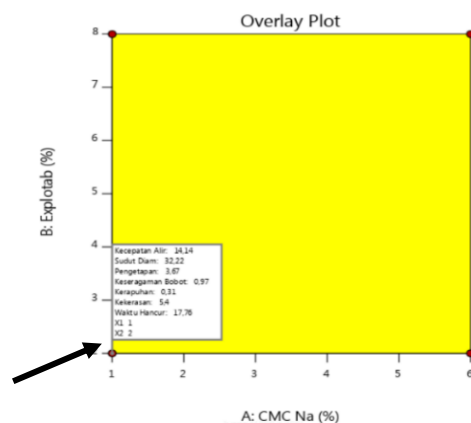
Republik Indonesia Nomor 12 Tahun 2014 yaitu kurang dari 30 menit, sehingga dipilih minimal pada penentuan rentang tersebut.

Optimasi formula tablet didapatkan 4 formula optimum dengan nilai *desirability* yang berbeda-beda (Tabel 5). *Desirability* adalah nilai target optimasi tiap uji yang ingin dicapai. *Desirability* dikatakan baik jika mendekati nilai 1, dari keempat formula prediksi tersebut dipilih dengan nilai *desirability* yang tertinggi yaitu 0,633.

Tabel 5. Hasil optimasi formula tablet ekstrak daun sirsak

Number	CMC Na	Explotab	Kecepatan Alir	Sudut Diam	Pengetapan	Keseragaman Bobot	Kerapuhan	Kekerasan	Waktu Hancur	Desirability	
1	1,000	2,000	14,140	32,220	3,670	0,970	0,310	5,400	17,760	0,633	Selected
2	1,050	2,000	14,106	32,256	3,667	0,973	0,308	5,421	17,841	0,630	
3	1,204	2,000	14,004	32,367	3,656	0,983	0,304	5,485	18,088	0,621	
4	1,000	3,389	14,121	31,965	3,902	1,000	0,430	5,157	17,174	0,608	

Overlay plot hasil prediksi dari 4 formula tersebut dapat dilihat pada gambar 9. Warna kuning pada *overlay plot* menunjukkan bahwa setiap uji dari semua formula tersebut memenuhi persyaratan yang telah ditentukan. Formula optimum yang dipilih ditunjukkan dengan titik X₁ (CMC Na) 1% dan X₂ (Explotab) 2% pada *overlay plot*.



Gambar 9. Overlay plot formula optimum pada design expert

Hasil verifikasi tiap pengujian granul dan tablet dibandingkan dengan hasil prediksi pada design expert yang tertera pada tabel 6.

Tabel 6. Hasil kedekatan antara verifikasi dan prediksi

Pengujian	Hasil prediksi	Hasil Verifikasi	Signifikasi	Kesimpulan
Kecepatan alir	14,14	12,52±0,38	0,018	Signifikan
sudut diam	32,22	33,08±0,34	0,048	Signifikan
Pengetapan	3,67	3,33±0,58	0,419	Tidak signifikan
Keseragaman Bobot	0,97	1,00 ±0,02	0,143	Tidak signifikan
Kerapuhan	0,31	0,28±0,04	0,398	Tidak signifikan
Kekerasan	5,4	5,67±0,12	0,056	Tidak signifikan
Waktu Hancur	17,76	17,96±0,2	0,211	Tidak signifikan

Hasil uji statistik pada uji penetapan, keseragaman bobot, kerapuhan, kekerasan dan waktu hancur yaitu tidak signifikan dengan masing-masing parameter memiliki nilai signifikansi $p > 0,05$. Hasil analisis yang didapatkan menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna antara nilai hasil prediksi dan nilai hasil verifikasi berarti data yang dihasilkan dapat dipercaya (valid). Analisis data kecepatan alir dan sudut diam menghasilkan nilai signifikansi $p < 0,05$. Data menunjukkan hasil yang signifikan, tetapi data verifikasi yang didapatkan dari kecepatan alir dan sudut diam memiliki nilai yang sesuai dengan persyaratan pada literatur sehingga hasil dari optimasi dapat dipercaya (valid).

4. PENUTUP

Formula optimum tablet ekstrak daun sirsak yang diperoleh dari aplikasi Design Expert 11.0.5.0 (*trial*) dengan metode *factorial design* adalah kombinasi bahan pengikat CMC Na dan bahan penghancur explotab dengan masing masing konsentrasi 1%:2% terhadap bobot tablet. Kombinasi CMC Na dan explotab dapat meningkatkan sudut diam, kekerasan, waktu hancur, dan dapat menurunkan kecepatan alir, penetapan, keseragaman bobot, dan kerapuhan.

DAFTAR PUSTAKA

- Adyanti V.V., Bestari A.N. and Sulaiman T.N., 2016, Optimasi Formula Floating Tablet Famotidin Dengan Kombinasi Polimer Hidroksi Propil Metil Selulosa K100m Dan Etil Selulosa, *Majalah Farmaseutik*, 12 (2), 471.
- Agatha A.G dan Wikantyasning E.R., 2017, Optimasi Formula Floating Tablet Ranitidin HCl Dengan Kombinasi Matriks HPMC Dan Na-CMC Menggunakan Metode Simplex Lattice Design, *Skripsi*. Universitas Muhammadiyah Surakarta.
- Ana V., Tellez C., Gonzalez E.M., Yahia E.M., Eva N. and Vazquez O., 2016, *Annona muricata* : A comprehensive review on its traditional medicinal uses , phytochemicals , pharmacological activities , mechanisms of action and toxicity, *Arabian Journal of Chemistry*
- Ariswati W.C., Siswanto A. and Hartanti D., 2010, Pengaruh Gelatin, Amilum Dan Pvp Sebagai Bahan Pengikat Terhadap Sifat Fisik Tablet Ekstrak Temulawak (*Curcuma Xanthorrhiza*, Rxob), *Pharmacy*, 07 (02), 58–66.
- Bestari A.N., Sulaiman T.N.S. and Rohman A., 2016, Formulasi Orally Disintegration Tablet (Odt), *Majalah Farmaseutik*, 12 (2), 453–465.
- BPOM, 2014, *Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia*, BPOM, Jakarta.
- Depkes RI, 2014, *Farmakope Indonesia Edisi V*, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta.
- Desina A. and Sulaiman T.N.S., 2011, Optimasi Formula Sediaan Lepas Lambat Tablet Kaptopril Dengan Matriks Natrium Karboksi Metil selulosa dan Avicel PH 102 Sebagai Filler, *Skripsi*. Universitas Muhammadiyah Surakarta.
- Elisya Y. and Murtini G., 2015, Effect of Soursop Leaf Extract Tablets (*Annona muricata* L .) against Cancer Cells, *Asian Journal of Applied Sciences*, 03 (02), 244–248.
- Emeje M.O., Kunle O.O. and Ofoefule S.I., 2006, Effect of the molecular size of carboxymethylcellulose and some polymers on the sustained release of theophylline from a

hydrophilic matrix., *Acta pharmaceutica (Zagreb, Croatia)*, 56 (3), 325–335.

- Esmawati E., 2015, Pengaruh Ekstrak Daun Sirsak (*Annona Muricata L.*) Terhadap Kadar Glukosa Darah Dan Histologi Pankreas Tikus (*Rattus Norvegicus*) Yang Diinduksi Aloksan, *Jurusan Biologi Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri (UIN) Maulana Malik Ibrahim Malang.*, 1–8.
- Fonner E., Anderson N.R. and Banker G.S., 1981, Granulation Tablet and Characteristic, Dalam Lieberman, H. A. & Lachman, L., eds. *Pharmaceutical Dosage Forms Tablets*, Marcel Dekker Inc., New York, pp. 226–231.
- Hadisoewignyo L. and Fudholi A., 2013, *Sediaan Solida*, 1st ed., Pustaka Pelajar.
- Hermawan G.P and Laksono H., 2013, Ekstraksi Daun Sirsak (*Annona Mucirata L*) Menggunakan Pelarut Etanol, *Jurnal Teknologi Kimia dan Industri*, 2 (2), 111–115.
- Hooton J.C., 2009, Carboxymethylcellulose Sodium, Dalam Rowe, C. R. et al., eds. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, Pharmaceutical Press, London.
- Kementrian Kesehatan RI, 2014, Situasi dan Analisis Diabetes, *Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI*, 2.
- Kurniawan D.W. and Sulaiman T.N., 2009, *Teknologi Sediaan Farmasi*, Graha Ilmu, Yogyakarta.
- Liudianto R.E., 2015, Jurnal farmasindo, *Jurnal Farmasindo*, 1, 7–12.
- Ludiana D.L., 2015, Pengaruh Kadar CMC Na Dalam Granul Manitol Terhadap Mutu Fisik Tablet Hisap Ekstrak Lidah Buaya (*Aloe vera*), *Skripsi*. Universitas Muhammadiyah Malang.
- Marthin R. and Hidayat W.U., 2017, Pengaruh Jenis Dan Konsentrasi Bahan Penghancur, Sodium Starch Glycolate, Crospovidone Coarse Dan Croscarmellose Sodium Terhadap Parameter Fisik Cetirizine Orally Disintegrating Tablet (Odt) Secara Kempa Langsung, *Indonesia Natural Research Pharmaceutical Journal*, 1 (2), 53–59.
- Mohanachandran P.S., Sindhumol P.G. and Kiran T.S., 2011, Superdisintegrants : An Overview, *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 6 (1), 105–109.
- Mulyadi M.D., Astuti I.Y. and Dhiani B.A., 2011, Formulasi Granul Instan Jus Kelopak Bunga Rosela (*Hibiscus sabdariffa L*) Dengan Variasi Konsentrasi Povidon Sebagai Bahan Pengikat Serta Kontrol Kualitasnya, *Pharmacy*, 08 (03), 29–42.
- Mustapha M.A., Igwilo C.I. and Silva B.O., 2010, Performance Equivalence Study Of Sodium Starch Glycolate, Modified Maize Starch And Maize Starch As Disintegrants In Paracetamol Tablet Formulation., *Medical Journal of Islamic World Academy of Sciences*, (1), 61–67.
- Nurwaini S. and Wikantyasning E.R., 2011, Formulasi Tablet Hisap Ekstrak Daun Kemangi (*Ocimum sanctum L.*): Pengaruh Kadar Natrium Karboksimetil Selulosa Sebagai Bahan Pengikat Terhadap Sifat Fisik Tablet, *Jurnal Penelitian Sains & Teknologi*, 12 (1), 45–57.
- Purwatresna E., 2012, Aktivitas Antidiabetes Ekstrak Air dan Etanol Daun Sirsak Secara In Vitro Melalui Inhibisi Enzim α -Glukosidase, *Departemen Biokimia Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Institut Pertanian Bogor*, 6.
- Rahman M.M., Roy S., Hasan S., Alam M.A., Kumar M., Ahsan Q. and Ferdaus M.J., 2011, Effect Of Mode Of Addition Of Disintegrants On Dissolution Of Model Drug From Wet Granulation Tablets., *International Journal of Pharma Sciences and Research*, 2 (2), 84–92.
- Rahmawati H.W. and Suprpto, 2017, Optimasi Formula Tablet Hisap Ekstrak Daun Saga (*Abrus precatorius L.*) dengan Bahan Pengikat CMC Na dan Bahan Penghancur Manitol Menggunakan Metode Factorial Design, *Skripsi*. Universitas Mehammadiyah Surakarta.

- Sari N.I. and Wikantyasning E.R., 2017, Optimasi Formula Tablet Ekstrak Etanol Kubis Merah (*Brassica Oleracea* Var. *Capitata* L.) Dengan Bahan Pengikat CMC Na Dan Bahan Penghancur Metil Selulosa Menggunakan Metode Simplex Lattice Design, *Skripsi*. Universitas Muhammadiyah Surakarta.
- Shihora H. and Panda S., 2011, Superdisintegrants , Utility in Dosage Forms : A Quick Review, *Journal of Pharmaceutical Science and Bioscientific Research*, 1 (3), 148–153.
- Soemarie Y.B., Sa'adah H. and Ningsih T.M., 2017, Uji Mutu Fisik Granul Ekstrak Etanol Daun Kemangi (*Ocimum americanum* L .) Dengan Variasi Konsentrasi Explotab, *Jurnal Ilmiah Mauntung*, 3 (1), 64–71.
- Sulaiman T.N., 2007, *Teknologi dan Formulasi Sediaan Tablet*, I., PT. Mitra Ummat Communications Indonesia, Yogyakarta.
- Syamsuni H., 2005, *Farmasetika Dasar dan Hitungan Farmasi*, Syarif, W. R., ed., Buku Kedokteran EGC, Jakarta.
- Wahyudi, Syarif R., Nurtama B. and Widowati S., 2012, Optimasi Formula Produk Ekstrusi Snack Makaroni Dari Tepung Sukun (*Artocarpus altilis*) Dengan Metode Desain Campuran (Mixture Design), *Skripsi*. Institut Pertanian Bogor.
- Young P.M., 2009, Sodium Starch Glycolate, Dalam Rowe, C. R. et al., eds. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, Pharmaceutical Press, London.