

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

SKRIPSI



Oleh :

**TRI ENI MURBAWATI
K 100 050 141**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SURAKARTA
SURAKARTA
2010**

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Demam Berdarah adalah penyakit infeksi virus akut yang disebabkan oleh virus dengue yang diakibatkan oleh gigitan nyamuk *Aedes Aegypti* dengan angka kematian dan kesakitan yang cukup tinggi. Sampai saat ini pengobatan demam berdarah dengue (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 garam elektrolit (oralit). Pengobatan kuratif secara formal masih terbatas. Salah satu tanaman obat yang terbukti secara empiris dapat mengobati DBD adalah daun jambu biji (Bermawie, 2006).

Daun jambu biji tua ternyata mengandung berbagai macam komponen yang berkhasiat untuk mengatasi DBD. Kelompok senyawa tanin dan flavonoid yang dinyatakan sebagai *quersetin* dalam ekstrak daun jambu biji dapat menghambat aktivitas enzim *reverse transcriptase* sehingga dapat menghambat pertumbuhan virus dengue. Penelitian terkait yang pernah dilakukan oleh Nasirudin dan Soegijanto (2004), menunjukkan ekstrak daun jambu biji dapat mempercepat pencapaian jumlah trombosit lebih dari 100.000 mm per kubik dan dapat meningkatkan jumlah trombosit pada penderita DBD pada anak (Anonim^a, 2008).

Pemakaian daun jambu biji sebagai obat DBD di masyarakat masih secara tradisional, hanya sebatas dalam bentuk jamu yang disajikan dengan cara direbus

atau diseduh. Oleh karena itu, untuk memudahkan penggunaan daun jambu biji di dalam masyarakat maka dilakukan penelitian untuk membuat *fast disintegrating tablet* (FDT), sehingga diperoleh sediaan yang praktis dan *acceptable*. Teknologi FDT merupakan teknologi inovatif terbaru dalam bidang teknologi formulasi. Bentuk sediaan ini dipilih karena FDT lebih cepat hancur dibandingkan tablet konvensional ketika kontak dengan saliva, sehingga lebih cepat diabsorpsi, akibatnya akan menghasilkan efek yang lebih cepat pula. Penggunaan tablet ini dapat diberikan tanpa air, walaupun pemberian dengan air akan mempermudah pemberian peroral. Bentuk sediaan ini cocok untuk anak-anak, orang tua, dan orang-orang yang kesulitan dalam menelan (Jeong *et al.*, 2007).

Daun jambu biji dalam FDT membutuhkan bahan-bahan tambahan. Bahan tambahan yang paling berpengaruh adalah bahan penghancur (*super disintegrant*) untuk meningkatkan tingkat kehancuran tablet dalam rongga mulut dan bahan pengisi untuk menjaga kekerasan tablet dan membantu memperbaiki sifat fisik dan rasa tablet. Bahan penghancur yang digunakan adalah *sodium croscarmellose* yang merupakan *super disintegrant* yang berasal dari polimer *carboxymethylcellulose sodium*. *Sodium croscarmellose* mempunyai sifat *hydrophilik*, stabil, hidroskopis dan sangat suka terhadap bahan pelarut sehingga sangat baik untuk pembengkakan (Kibbe, 2000). *Sodium croscarmellose* memberikan keunggulan pemecahan dan kehancuran karakteristik, sehingga meningkatkan bioavailability dari formulasi (Anonim^b, 2008).

Bahan pengisi yang digunakan adalah manitol yang merupakan D-manitol, serbuk hablur atau granul mengalir bebas, rasa manis, dan mudah larut dalam air.

Proses granulasi yang mengandung manitol memiliki keuntungan yaitu pengeringan menjadi mudah (Sheth *et al.*, 1980). Metode optimasi *Simplex Lattice Design* (SLD) digunakan dalam penelitian ini untuk menentukan konsentrasi *sodium croscarmallose* dan manitol yang optimum dalam formulasi FDT daun jambu biji yang dapat memberikan waktu hancur yang cepat dan sifat fisik lain yang dapat diterima dengan respon rasa yang menyenangkan.

B. Perumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang di atas dapat dirumuskan permasalahan yaitu :

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

C. Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian ini adalah :

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

D. Tinjauan Pustaka

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

a. Sistematika dan klasifikasi jambu biji

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

Sumatra: glima breueh (Aceh), glimeu beru (Gayo), Galiman (Batak Karo), masiambu (Nias), biawas, jambu biawas, jambu biji, jambu batu (melayu). Jawa: jambu klutuk (Sunda), bayawas, jambu krutuk, jambu krikil, jambu krutuk, petokal (jawa), jhambhu bhender (Madura). Nusa Tenggara: sotong (Bali), guawa (Flores), goihawas (Sika). Sulawesi: gayawas (Manado), bayawas (Manado), bayawat (mongondow), koyawas (Tonsaw), dambu (Gorontalo), jambu paratugala (Makasar), jambu paratukala (Bugis), jambu (Baree), kujabas (Roti), biabuto (Buoi). Maluku: kayawase (Seram Barat), kujawase (Seram Selatan), laine hatu, lutu hatu (Ambon), gawaya (Ternate, Halmahera) (Dalimartha, 2001).

c. Nama asing

Fan Shi Liu gan, jamphal, jamrukh, guajave, guava.

d. Nama simplisia

Psidii Folium (daun jambu biji).

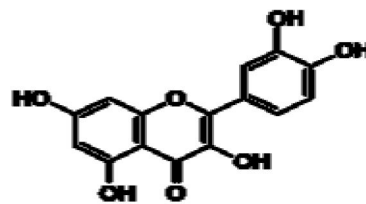
e. Uraian tumbuhan

Jambu biji berasal dari Amerika tropik, tumbuh pada tanah yang gembur maupun liat, pada tempat terbuka, dan mengandung air yang cukup banyak. Pohon ini 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).

f. Zat kandungan daun jambu biji

Daun jambu biji rasanya khelat, sifatnya netral, berkhasiat astringen (pengelat), anti diare, anti radang, pencegah pendarahan (hemostatis) dan peluruh haid (Dalimartha, 2001). Daun jambu biji mengandung total minyak 6% dan

minyak atsiri 0,365%; 3,15% resin; 8,5% tannin; dan lain-lain. Komposisi utama minyak atsiri yaitu μ -pinene. Minyak atsiri daun jambu biji juga mengandung nerolidiol, 2-sitosterol, ursolic, crategolic, dan guayavolic acids. Selain itu juga mengandung minyak atsiri yang kaya akan cineol dan empat triterpenic acids. Daun jambu biji dapat dijadikan sebagai obat alternatif karena mengandung berbagai zat yang berfungsi sebagai penghambat berbagai jenis penyakit, diantaranya tiga jenis flavonoid yaitu; quercetin dengan penghambatan aktivitas enzim reverse transcriptase (Gambar 1), 3-L-4-4-arabinofuranoside (avicularin) dan 3-L-4-pyranoside dengan aktivitas anti bakteri yang tinggi (Anonim, 2006).



Gambar 1. Quercetin

2. Ekstraksi (penyarian)

a. Pengertian ekstraksi (penyarian)

Ekstrak adalah sediaan pekat yang diperoleh dengan mengekstraksi zat aktif dari simplisia nabati atau hewani dengan menggunakan pelarut yang sesuai (Anonim, 1995). Berdasarkan atas sifatnya ekstrak dikelompokkan menjadi 3:

1) Ekstrak encer (*extractum tennue*)

Sediaan ini memiliki konsentrasi seperti madu dan dapat dituang.

2) Ekstrak kental (*extractum spissum*)

Sediaan ini liat dalam keadaan dingin dan tidak dapat dituang.

3) Ekstrak kering (*extratum siccum*)

Sediaan ini memiliki konsentrasi kering dan mudah digosokkan, melalui penguapan cairan pengekstraksi (Voigt, 1984).

b. Metode pembuatan ekstrak

Metode pembuatan ekstrak dipilih berdasarkan beberapa faktor seperti sifat dari bahan mentah obat dan daya penyesuaian dengan tiap macam metode ekstraksi dan kepentingan dalam memperoleh ekstrak yang sempurna (Ansel *et al.*, 1995).

1) Maserasi

Proses maserasi merupakan cara penyari yang dilakukan dengan cara merendam serbuk simplisia. Cairan penyari yang digunakan dapat berupa air, etanol, air-etanol atau pelarut lain. Sepuluh bagian simplisia dengan derajat halus yang cocok dimasukkan dalam bejana, dituangi 75 bagian cairan penyari, ditutup dan dibiarkan selama 5 hari terhindar dari cahaya sambil berulang diaduk, diserkai lalu dipekatkan dengan penguapan dan tekanan pada suhu rendah 50° C hingga konsentrasi yang dikehendaki (Anonim, 1986). Proses maserasi merupakan proses paling tepat dimana obat yang sudah halus memungkinkan untuk direndam dalam pelarut sampai meresap dan melunakkan susunan sel, sehingga zat-zat yang mudah larut akan melarut (Ansel *et al.*, 1995).

2) Perkolasi

Secara umum, perkolasi dinyatakan sebagai proses dimana obat yang sudah halus, zat yang larutnya diekstraksi dalam pelarut yang cocok dengan cara melewati perlahan-lahan melalui obat dalam suatu kolom. Obat dimampatkan

dalam alat ekstraksi khusus disebut *perkolator*, dengan ekstrak yang telah dikumpulkan disebut *perkolat* (Ansel *et al.*, 1995).

3) 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 keluar bahan yang diekstraksi larutan berkumpul di dalam wadah gelas dan setelah mencapai tinggi maksimalnya, secara otomatis dipindahkan ke dalam labu. Dengan demikian, zat yang terakumulasi melalui penguapan bahan pelarut murni berikutnya (Voigt, 1984).

4). Infundasi

Infundasi adalah proses penyarian yang umumnya digunakan untuk menyari zat kandungan aktif yang larut dalam air dari bahan-bahan nabati. Penyarian dengan cara ini menghasilkan sari yang tidak stabil dan mudah tercemar oleh kuman dan kapang. Oleh sebab itu sari yang diperoleh dengan cara ini tidak boleh disimpan lebih dari 24 jam (Anonim, 1986).

3. *Fast disintegrating tablet (FDT)*

FDT adalah tablet yang pecah dan cepat larut dalam air liur tanpa membutuhkan air atau tablet cepat larut dalam air liur dalam mulut beberapa detik

setelah penempatan di lidah. FDT berisi bahan untuk meningkatkan tingkat kehancuran tablet dalam rongga mulut dan dapat berlangsung hingga satu menit untuk menghancurkan sepenuhnya (Bogner, 2000). Jenis tablet ini dirancang agar segera hancur di dalam rongga mulut dalam waktu 75 detik atau kurang bahkan ada yang 30 detik atau kurang (Anonim, 2003).

Karakteristik FDT adalah hancur dalam air liur tanpa perlu air, stabilitas bagus dalam air liur, sangat ringan dan rapuh, ukuran molekul kecil sampai sedang, perlu penanganan khusus dalam kemasan blisters, di mulut terasa nyaman dan rasa halus, berat tablet lebih dari 500 mg, rentan terhadap suhu dan kelembaban, ukuran diameter tablet 10 – 15 mm, kerapatan rendah, porositas tinggi dan kekerasan rendah (Anonim^c, 2008).

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 ada tidaknya *disintegrant*. Sekelompok *disintegrant* disebut sebagai "*super-disintegrants*" umumnya digunakan di tingkat rendah dalam bentuk dosis padat, biasanya satu sampai dengan 10% berat relatif terhadap total berat dosis unit. Contoh *super-disintegrants* adalah *croscarmellose*, *crospovidone* dan *sodium glycolate pati*. *Super-disintegrant* ini sangat dianjurkan untuk mengembangkan formulasi dimana tablet atau kapsul *disintegrant* cepat dan mudah melarutkan bahan tambahan lain dalam tablet (Makooi-Morehead *et al.*, 1999).

Syarat-syarat untuk memenuhi *super-disintegrant* yang baik adalah harus menghasilkan kehancuran yang cepat (*hydrophilic*) ketika tablet berada di mulut, memenuhi kompaktilitas yang cukup, meningkatkan kemampuan rasa yang menyenangkan di mulut, ukuran partikel kecil lebih diutamakan untuk mencapai kepatuhan pasien, dan dapat mengalir baik (*flowability*) (Kumaresan, 2008). Pembuatan FDT dapat dilakukan dengan teknik kompresi langsung. Teknik ini memerlukan penambahan *super disintegrant* ke dalam formulasi atau penggunaan *excipients* tablet cepat larut air untuk mencapai kehancuran tablet (Anonim, 2003).

4. Metode pembuatan tablet

a. Granulasi basah

Jika bahan aktif tahan terhadap air atau pelarut dan terhadap panas maka dipilih metode granulasi basah. Metode ini merupakan metode granulasi yang paling banyak digunakan di industri farmasi. Inti dari metode granulasi basah adalah adanya penambahan air atau cairan dalam proses granulasinya, baik cairan pengikat maupun cairan yang hanya berfungsi sebagai pelarut atau pembawa bahan pengikat.

Keuntungan granulasi basah:

- 1) Meningkatkan kohesifitas dan kompaktilitas serbuk.
- 2) Zat aktif yang larut air dalam dosis kecil, maka distribusi dan keseragaman zat aktif akan lebih baik kalau dicampurkan dengan larutan bahan pengikat.
- 3) Zat aktif yang kompaktilitasnya rendah dibuat dengan granulasi basah, karena dengan metode cetak langsung berat tablet menjadi terlalu besar.

- 4) Sistem granulasi basah dapat mencegah segregasi komponen penyusun tablet yang telah homogen sebelum proses pencampuran.
- 5) Zat-zat yang bersifat hidrofob, sistem granulasi basah dapat memperbaiki kecepatan pelarutan zat aktif dengan perantara cairan pelarut yang cocok pada bahan pengikat (Sheth *et al.*, 1980).

b. Granulasi kering

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 *chilosonator*). Tablet kemudian dihancurkan menjadi bentuk granul dan diayak (Sheth *et al.*, 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).

5. Bahan tambahan pembuatan FDT

a. Bahan pengisi (*filler/diluents*)

Bahan pengisi yang digunakan pada FDT terdiri dari 2 bagian, yaitu bahan peningkat kelarutan dengan agen pengikat yang memiliki gugus polyol yaitu manitol, xylitol, sorbitol, dan maltitol serta bahan pengisi dalam bentuk produksi

yang dapat dikempa langsung dengan ukuran diameter partikel rata-rata 100-500 μm (Anonim, 2006).

Berdasarkan kelarutan bahan pengisi dapat dibedakan menjadi 2 macam:

- 1) Bahan pengisi yang larut air: laktosa, sukrosa, glukosa, manitol, sorbitol, dan dekstrosa.
- 2) Bahan pengisi tidak larut air: dikalsium fosfat, kalsium fosfat, amilum termodifikasi, mikrokristalin selulosa (Sheth *et al.*, 1980).

b. Bahan pelicin (*lubricant*)

Bahan pelicin memudahkan pendorongan tablet ke atas keluar 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). Bahan pelicin akan menjadi lapisan antara konstituen tablet dengan dinding *die*. Di samping itu bahan pelicin sebaiknya pada pencampuran terakhir (*final mixing*) karena bahan pelicin sangat dibutuhkan di permukaan tablet (Kottke *and* Rudnic, 1996). Beberapa bahan pelicin yang digunakan antara lain: talk, magnesium stearat, natrium stearat, *licopodium*, paraffin cair (Banker *and* Anderson, 1986).

c. Bahan pemberi rasa dan pemanis

Bahan pemberi rasa sangat penting dalam pembuatan FDT. Apa yang dirasa oleh mulut saat tablet berada dalam rongga mulut sangat terkait dengan *acceptability*-nya dan berarti juga sangat berpengaruh terhadap kualitas produk. Bahan yang digunakan biasanya seperti manitol atau sorbitol (Peters, 1989).

d. Bahan pengering

Bahan pengering adalah bahan yang mempunyai kemampuan menyerap cairan dalam jumlah besar tanpa menjadi basah. Fungsi bahan pengering hampir sama dengan *adsorben* yaitu untuk penyerap cairan. Perbedaannya, pada bahan pengering cairan yang diserap adalah cairan yang harus dihilangkan atau pelarut (bukan bahan aktif) agar bahan obat yang terlarut dapat menjadi serbuk yang kering. Bahan obat seperti ekstrak cair dapat dicampur dengan bahan pengering, lalu digranul setelah granul dikeringkan dapat dikempa menjadi tablet. Substansi yang dapat digunakan sebagai pengering antara lain bentonit, kaolin, magnesium, aluminium silikat dan trikalsium fosfat (Gunsel *and* Kanig, 1976).

e. Bahan penghancur

Bahan penghancur diperlukan dalam pembuatan tablet ketika kontak air atau dengan cairan lambung. Pada dasarnya bahan penghancur berfungsi untuk melawan fungsi bahan pengikat dan tekanan fisik dalam proses pencetakan menjadi bentuk tablet (Baley *et al.*, 1989). Tipe-tipe bahan penghancur:

- 1) Zat-zat yang memiliki efek kapilaritas. Bahan penghancur tipe ini membantu pemasukan air kedalam tablet, sehingga tablet dapat hancur. Contoh : amilum dan mikrokristalinselulosa. Tipe ini termasuk *super disintegrant*.
- 2) Zat-zat yang dapat mengembang. Bahan penghancur tipe ini menghasilkan massa yang lengket sehingga dapat menghambat hancurnya tablet. Contoh : metilselulosa, karboksil metilselulosa, amilum, gum seperti tragakan, agar, adan asam alginat. Tipe bahan penghancur ini juga dapat digunakan sebagai *super disintegrant*.

- 3) Zat-zat yang bekerja dengan cara membentuk gelembung gas. Bahan penghancur tipe ini digunakan pada disintegrasi yang sangat cepat. Penggunaan bahan ini memiliki prinsip sama dengan tablet effervescent. Contoh : asam sitrat, asam tartrat, karbonat, dan bikarbonat.
- 4) Enzim. Ketika tablet sangat kohesif dan penggunaan bahan pengikat pada proses granulasi basah, penambahan enzim dalam jumlah sedikit dapat membantu disintegrasi yang cepat. Contoh : amilase memecah bahan pengikat amilum (Bandlin, 1989).

6. Monografi bahan tambahan

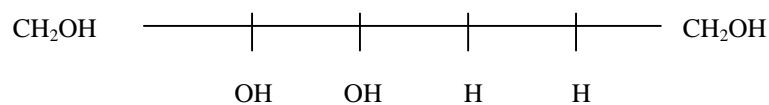
a. *Sodium croscarmallose*

Sodium croscarmallose merupakan *super disintegrant* yang berasal dari polimer *carboxymethylcellulose* sodium. *Sodium croscarmallose* digunakan dalam formulasi farmasetikal oral sebagai *disintegan* kapsul, tablet dan granul. Dalam formulasi FDT, *sodium croscarmallose* digunakan untuk proses granulasi basah. Konsentrasi *sodium croscarmallose* yang digunakan 0,5% - 5% w/w sebagai *disintegan* tablet, meskipun normalnya adalah 2% w/w dalam kompresi langsung dan 3% w/w dalam proses granulasi basah (Kibbe, 2000). *Sodium croscarmallose* merupakan serbuk putih yang sifatnya tidak dapat dicairkan, *hydrophilik*, stabil, hidroskopis dan sangat suka terhadap bahan pelarut, sehingga sangat baik untuk pembengkakan. *Sodium croscarmallose* memberikan keunggulan pemecahan dan kehancuran karakteristik, sehingga meningkatkan bioavailability dari formulasi (Anonim^b, 2008).

b. Manitol

Manitol digunakan sebagai bahan pengisi dalam formulasi tablet. Konsentrasi 10% - 90% w/w dalam formulasi tablet untuk kompresi langsung. Manitol (Gambar 2) 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).

Manitol tidak bersifat higroskopis dan dapat digunakan dengan bahan aktif yang sensitif terhadap lembab (Armstrong, 2006). Proses granulasi yang mengandung manitol memiliki keuntungan yaitu pengeringan menjadi mudah. Manitol kelarutannya lambat dan rasanya enak di mulut. Formulasi dengan manitol sifat alirnya kurang baik dan biasanya membutuhkan pelincin cukup banyak. Manitol memberikan rasa enak, manis yang ringan dan dingin, rasa lembut, meleleh dimulut (Sheth *et al.*, 1980).



Gambar 2. Rumus Struktur Manitol

c. Magnesium stearat

Magnesium stearat merupakan campuran magnesium dengan asam organik solid yang mengandung magnesium stearat dan magnesium palmitat ($\text{C}_{32}\text{H}_{62}\text{MgO}_4$). 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 *et al.*, 2003).

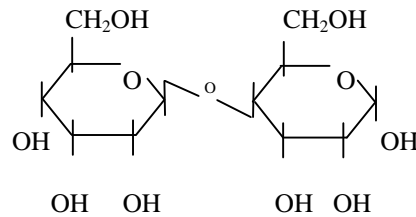
d. Orange flavour

Flavour adalah bahan yang biasanya digunakan untuk memberi rasa atau meningkatkan rasa pada tablet-tablet yang dikehendaki larut atau hancur dimulut sehingga lebih dapat diterima oleh konsumen. *Flavour* dapat di berikan 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).

e. Laktosa atau *lactosum*

Laktosa adalah gula yang diperoleh dari susu. Dalam bentuk anhidrat atau mengandung satu molekul air hidrat. Konsentrasi laktosa yang digunakan dalam formulasi adalah 65% - 85%. Laktosa (Gambar 3) merupakan serbuk atau masa hablur, keras, putih, atau putih krem. Tidak berbau dan rasa sedikit manis, stabil di udara, tetapi mudah menyerap bau. Mudah larut dalam air dan lebih mudah larut dalam air mendidih, praktis tidak larut dalam kloroform, etanol dan eter (Kibbe, 2000).

Laktosa dalam formulasi tablet berfungsi sebagai bahan pengisi yang baik karena dapat memadatkan massa granul dalam granulasi basah atau metode kempa langsung (Edge *et al.*, 2006). Laktosa adalah bahan yang bersifat kompresibel, sifat alirnya jelek, dapat menyerap kelembaban dari udara sehingga kemungkinan dapat berpengaruh pada sifat fisik tablet (Sulaiman, 2007).



Gambar 3. Rumus Struktur Laktosa

f. Aerosil

Nama lain aerosil adalah silium dioksida. 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).

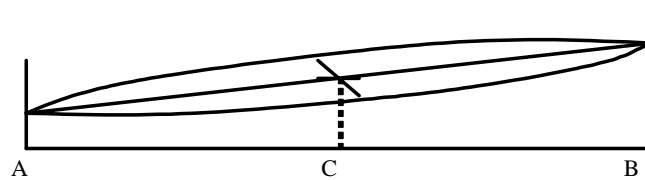
7. Optimasi model *simplex lattice design* (SLD)

SLD adalah salah satu metode analisis statistik untuk melakukan optimasi yang digunakan untuk optimasi campuran: antar bahan dalam sediaan padat, semi padat atau pemilihan pelarut. Setiap perubahan fraksi dari salah satu komponen dari campuran akan merubah sedikitnya satu variabel atau bahkan lebih fraksi komponen lain. Jika X_i adalah fraksi dari komponen i dalam campuran fraksi maka X_i akan terletak antara 0-1.

$$0 \leq X_i \leq 1 \quad i = 1, 2, \dots, q \quad \dots \dots \dots (1)$$

Campuran akan mengandung sedikitnya 1 komponen dan jumlah fraksi semua komponen adalah tetap. 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 dua campuran dapat dinyatakan sebagai garis lurus. Panjang dari garis lurus menggambarkan ukuran 2 komponen sebagai suatu fraksi dari keseluruhan komponen (Gambar 4).



Gambar 4. LSD dua komponen Model Garis

Tiap ujung dari garis tersebut menyatakan komponen murni, oleh karena itu fraksi komponen itu adalah 1. Titik A menyatakan suatu formula yang hanya mengandung komponen A, komponen B tidak ada. Garis AB menyatakan semua kemungkinan campuran A dan B. Titik B menyatakan suatu formula yang hanya mengandung komponen B, komponen A tidak ada. Titik C menyatakan campuran 0,5 komponen A dan 0,5 komponen B. Hubungan fungsional antara respon (variabel tergantung) dengan komposisi (variabel bebas) dinyatakan dengan Persamaan 2.

$$Y = \beta_1 (X_1) + \beta_2 (X_2) + \beta_{12} (X_1) (X_2) \dots \dots \dots (2)$$

Keterangan:

- Y = Respon
- X_1, X_2 = Fraksi dari tiap komponen
- β_1, β_2 = Koefisien regresi dari X_1, X_2
- β_{12} = Koefisien regresi dari interaksi $X_1 + X_2$

Setelah harga koefisien X_1 diketahui maka dapat dicari harga koefisien X_2 . Setelah semua nilai didapatkan dimasukkan ke dalam garis maka akan didapatkan *counter plot* yang diinginkan (Armstrong and James, 1986). Penentuan formula optimum didapatkan dari respon total yang paling besar, respon total dapat dihitung dengan Persamaan 3.

$$R \text{ total} = R_1 + R_2 + R_3 + R_n + \dots \quad (3)$$

Analisis data pada penelitian ini menggunakan program *Design Expert 8*. Mula-mula dimasukkan variabel-variabel yang digunakan, lalu data yang di dapat langsung dimasukkan dalam program, masing-masing uji diberi pembobotan yang sesuai kemudian diolah. Selanjutnya didapat hasil formula optimum dan dilakukan verifikasi untuk formula optimum dan formula pembanding. Hasil verifikasi dibandingkan dengan hasil perhitungan awal (prediksi). Dari perbandingan akan diketahui perbedaan antara hasil prediksi dan verifikasi apakah berbeda bermakna atau berbeda tidak bermakna sehingga dapat disimpulkan valid (dapat di percaya) atau tidak valid (tidak dapat dipercaya).

8. Sifat fisik granul dan tablet

a. Sifat fisik granul

1) Sifat alir

Pada umumnya serbuk dikatakan mempunyai sifat yang baik jika 100 gram serbuk yang diuji mempunyai waktu alir ≤ 10 detik atau mempunyai kecepatan alir 10 gram/detik. Sifat alir suatu zat padat (partikel atau granul) dapat diketahui dengan 3 cara, yaitu dengan pengukuran secara langsung (kecepatan alir) dan pengukuran secara tidak langsung (sudut diam dan pengetapan).

2) Sudut diam

Sudut diam adalah sudut elevasi permukaan bebas setumpuk partikel terhadap bidang datar. Sudut diam merupakan karakter fluiditas serbuk yang berkaitan dengan kohesifitas partikel. Granul akan mengalir dengan baik jika mempunyai sudut diam antara $25^\circ - 45^\circ$ (Wadke *and* Jacobson, 1980). Sudut diam

di atas 50 ° akan sulit mengalir (Marshall, 1986).

b. Uji pengetapan

Uji pengetapan merupakan metode yang didasarkan pada penataan susunan partikel penyusun di dalam suatu wadah sebelum dan sesudah diberi perlakuan getaran mekanik. Semakin kecil persen indeks pengetapan, semakin baik sifat alirnya. Granul atau serbuk dengan indeks pengetapan kurang dari 20% mempunyai sifat alir yang baik (Fassihi *and* Kanfer, 1986).

9. Sifat fisik tablet

a. Keseragaman bobot tablet

Jumlah bahan yang dimasukkan ke dalam cetakan yang akan dicetak menentukan berat tablet yang dihasilkan. Volume bahan yang diisikan (granul dan serbuk) yang mungkin masuk ke dalam cetakan harus disesuaikan dengan beberapa tablet yang telah lebih dahulu dicetak supaya tercapai berat tablet yang diharapkan (Ansel *et al.*, 2005). Keseragaman bobot tablet ditentukan berdasarkan banyaknya penyimpangan bobot tiap tablet terhadap bobot rata-rata dari semua tablet sesuai syarat yang ditentukan dalam Farmakope Indonesia.

b. Kekerasan tablet

Tablet harus mempunyai kekuatan atau kekerasan tertentu serta tahan atas kerapuhan agar dapat bertahan terdapat berbagai guncangan mekanik pada saat pembuatan, pengepakan dan pengiriman (Lieberman *et al.*, 1989). Kekerasan digunakan sebagai parameter tekanan mekanik seperti guncangan dari tekanan pengempaan. Kekerasan FDT adalah 0,1 – 3 kP (Pratinasari, 2007) atau kekerasan tablet 4 -8 kg (Parrott, 1977).

c. 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) atau kerapuhan tablet yang dipersyaratkan tidak boleh lebih dari 0,8 % (Gunsel *and* Kanig, 1976).

d. 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). Waktu hancur FDT adalah kurang dari 60 detik atau 1 menit (Pratinasari, 2007). 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). Waktu hancur tablet tergantung pada sifat fisika dan kimia granul serta kekerasan dan porositas tablet. Kecuali dinyatakan lain waktu hancur suatu tablet tidak lebih dari 15 menit (Anonim, 1979).

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

E. Landasan Teori

Penelitian oleh Nasirudin dan Soegijanto (2004), menunjukkan ekstrak daun jambu biji dapat mempercepat pencapaian jumlah trombosit lebih dari 100.000 mm per kubik, meningkatkan jumlah trombosit pada penderita demam berdarah dengue pada anak, dan menghambat aktivitas enzim *reverse transcriptase* sehingga menghambat pertumbuhan virus dengue (Anonim^a, 2008).

Pemakaian daun jambu biji sebagai obat DBD di masyarakat masih secara tradisional. Oleh karena itu, untuk memudahkan penggunaan daun jambu biji di dalam masyarakat maka dilakukan penelitian untuk membuat FDT. Aksi suatu obat FDT diharapkan segera terjadi. Tablet jenis ini didesain untuk hancur dalam waktu kurang dari satu menit, biasanya sudah hancur dalam waktu 10 detik dan dapat hancur dalam cairan saliva yang terbatas. Tablet yang diletakkan di atas lidah akan segera hancur.

Bahan penghancur dalam FDT digunakan sebagai bahan tambahan yang digunakan untuk membantu hancurnya tablet setelah ditelan. Bahan penghancur yang digunakan adalah *sodium croscarmellose* yang merupakan *super disintegrant* yang berasal dari polimer *carboxymethylcellulose sodium*. *Sodium croscarmellose* merupakan serbuk putih yang sifatnya tidak dapat dicairkan, *hydrophilik*, stabil, hidroskopis dan sangat suka terhadap bahan pelarut (Kibbe,

2000). Bahan penghancur ini akan mempengaruhi kerapuhan tablet dan waktu hancur tablet.

Bahan pengisi dalam tablet ini ditambahkan untuk memperbaiki sifat-sifat tablet seperti meningkatkan daya kohesi sehingga dapat di kempa langsung atau untuk memacu aliran. Manitol merupakan 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). Bahan pengisi ini akan mempengaruhi kekerasan tablet dan respon rasa tablet.

Optimasi dilakukan untuk mendapatkan konsentrasi *sodium croscarmellose* dan manitol yang optimal untuk formulasi *fast disintegration tablet* ekstrak daun jambu biji (*Psidium guajva L.*) dengan metode SLD. Optimasi kombinasi *sodium croscarmellose* dan manitol dilakukan untuk menentukan proporsi *sodium croscarmellose* dan manitol sehingga diperoleh FDT ekstrak daun jambu biji (*Psidium guajva L.*) dengan sifat fisik yang optimum.