

OPTIMASI FORMULA ORALLY DISINTEGRATING TABLET (ODT) EKSTRAK DAUN BINAHONG (*Anredera cordifolia* (Ten.) steenis) DENGAN METODE GRANULASI BASAH MENGGUNAKAN SIMPLEX LATTICE DESIGN

OPTIMIZATION OF ORALLY DISINTEGRATING TABLET (ODT) FORMULA OF BINAHONG LEAF EXTRACT (*Anredera cordifolia* (Ten.) steenis) BY WET GRANULATION METHOD USING SIMPLEX LATTICE DESIGN

Jihan Ari Wijayanti¹, Gunawan Setiyadi^{1*}

¹Laboratorium Farmasetika dan Teknologi Farmasi, Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta, Sukoharjo, Indonesia

*E-mail correspondence : gs22@ums.ac.id

Dikirim : 21 Oktober 2024 ; Disetujui : 28 November 2024 ; Diterbitkan : 30 November 2024

Abstrak

Salah satu tanaman yang dapat dimanfaatkan untuk pengobatan hipertensi yaitu daun binahong. Untuk meningkatkan efisiensi dalam mengkonsumsi ekstrak daun binahong maka dibuat dalam bentuk sediaan *orally disintegrating tablet* yang dapat larut dengan cepat di dalam mulut jika terkena saliva sehingga efek dari obat yang dihasilkan diharapkan menjadi lebih cepat. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh dan perbandingan komponen *superdisintegran* *crospovidone* dan *croscarmellose sodium* sehingga dapat menghasilkan formula sediaan ODT yang mempunyai sifat fisik optimum dengan parameter keseragaman bobot, kekerasan, kerapuhan, dan waktu hancur. Formula ODT dibuat menggunakan metode granulasi basah dan menggunakan program *Design Expert 13* dengan model *Simplex Lattice Design* (SLD). Konsentrasi optimum yang diperoleh untuk sediaan ODT yaitu kombinasi *crospovidone* sebesar 2% dan *croscarmellose sodium* 5% dengan nilai *desirability* 0,771.

Kata Kunci: Optimasi, ODT, daun binahong, SLD

Abstract

One of the plants that can be utilized for the treatment of hypertension is the binahong leaf. To increase the efficiency of consuming the binahong leaf extract preparation, it is made in the form of orally disintegrating tablets that dissolve quickly in the mouth when exposed to saliva, thereby expected to produce a faster drug effect. This study aims to determine the effect dan comparison of the superdisintegran components crospovidone dan croscarmellose sodium in order to produce an ODT formulation with optimal physical properties, including weight uniformity, hardness, brittleness, dan disintegration time. The ODT formula was made using the wet granulation method dan the Design Expert 13 program with the simplex lattice design (SLD) model. The optimum concentration obtained for the ODT preparation was a combination of 2% crospovidone dan 5% croscarmellose sodium with a desirability value of 0.771.

Keywords: Optimization, ODT, binahong leaves, SLD

PENDAHULUAN

Penyakit hipertensi sering disebut sebagai “*silent killer*” (pembunuh diam-diam) karena penyakit ini sering muncul tanpa adanya gangguan atau gejala. Penyandang hipertensi berpotensi untuk mengalami komplikasi pada organ-organ vital seperti jantung, otak, ataupun

ginjal (Ibrahim *et al.*, 2019). Menurut hasil Riskesdas 2018 (Kemenkes, 2018), prevalensi hipertensi di Indonesia sekitar 31,7% dan pada tahun 2018 mengalami peningkatan mencapai 34,1% yang sebagian besar penderita hipertensi adalah para lansia. Angka prevalensi penderita hipertensi lansia pada usia 60-64 tahun sebesar 45,8%, usia 65-74 tahun sebesar 57,6%, dan usia >75 tahun sebesar 63,8% (Kemenkes, 2018).

Bahan alam sering dimanfaatkan sebagai pengobatan berbagai penyakit, termasuk hipertensi. Salah satu bahan alam yang dapat digunakan untuk pengobatan hipertensi yaitu daun binahong. Daun binahong memiliki kandungan flavonoid yang tinggi sehingga dapat memberikan efek yang baik bagi kesehatan kardiovaskuler termasuk untuk mengontrol hipertensi. Senyawa tersebut dapat merelaksasi otot dan meningkatkan efek vasodilatasi pembuluh darah sehingga tekanan darah dapat menurun (Clark *et al.*, 2015). Menurut Firdaus dan Rezeki (2020) ekstrak daun binahong memiliki aktivitas antihipertensi pada tikus wistar pada dosis 50 mg/kg bb.

Pemanfaatan daun binahong tersedia dalam bentuk minuman seduhan, hal ini dirasa kurang praktis dalam penyajiannya. Selain itu juga terdapat sediaan kapsul ekstrak daun binahong, namun sediaan ini kurang efektif dalam penggunaannya dengan memperhatikan penyandang hipertensi yang mayoritas lansia yang cenderung mengalami kesulitan untuk menelan obat. Untuk mengatasi kekurangan tersebut maka sebagai salah satu alternatif dapat dibuat menjadi sediaan *Orally disintegrating tablet* (ODT).

Farmakope Eropa mendefinisikan ODT merupakan tablet tidak bersalut yang diletakkan di dalam mulut dimana tablet dapat terdispersi dengan cepat sebelum ditelan dan dapat hancur dalam waktu 180 detik (Council of Europe, 2019). Nama lain sediaan ODT yaitu *orodispersible tablets*, *quick disintegrating tablets*, *mouth dissolving tablets*, *fast disintegrating tablets*, *fast dissolving tablets*, *rapid dissolving tablets*, *porous tablets*, dan *rapidmelts* (Roy, 2016). Bentuk sediaan ODT lebih mudah untuk dikonsumsi terutama pada lansia yang sulit menelan, anak-anak yang belum dapat menelan tablet, dan pasien yang tidak mampu menelan tablet (Soemarie *et al.*, 2018). Bentuk sediaan ODT dengan ekstrak daun binahong sebagai antihipertensi akan memudahkan penayndang hipertensi lansia yang kesulitan dalam menelan obat.

Komponen penting pada formula sediaan ODT agar dapat terdisintegrasi dengan cepat adalah superdisintegran. Penambahan superdisintegran dalam suatu sediaan dapat digunakan secara tunggal maupun kombinasi, beberapa bahan yang termasuk superdisintegran yaitu *croscarmellose sodium* dan *crospovidone*. *Croscarmellose sodium* merupakan superdisintegran yang memiliki mekanisme pengembangan (*swelling*) (Farahiyah & Sulaiman, 2021). Yaitu ketika bahan ini digunakan dalam sediaan tablet dan terkena air hal ini mengakibatkan *croscarmellose sodium* akan mengembang dan mendesak bahan yang ada di dalam tablet sehingga tablet akan hancur. *Crospovidone* memiliki mekanisme utama yaitu penyerapan air (*wicking*) (Susilowati & Purnamasari, 2018), hal ini dikarenakan partikelnya yang berpori sehingga dapat menyerap air ke dalam tablet dengan daya kapiler dan waktu pembasahan menjadi lebih cepat (Farahiyah & Syaifullah, 2021). Menurut Susilowati dan Purnamasari (2018) superdisintegran dengan mekanisme *swelling* cenderung memiliki waktu hancur lebih lama daripada superdisintegran dengan mekanisme *wicking* sehingga pada penelitian ini superdisintegran *croscarmellose sodium* dikombinasi dengan *crospovidone*.

Oleh karena itu penelitian ini dilakukan untuk mengetahui pengaruh dari kombinasi superdisintegran *crospovidone* dan *croscarmellose sodium* terhadap sifat fisik tablet (kekerasan, keseragaman bobot, waktu hancur, dan kerapuhan). Formula optimum diperoleh dengan optimasi menggunakan program *Design Expert* dengan metode *Simplex Lattice Design* (SLD) dengan komponen yang dioptimasi yaitu *crospovidone* dan *croscarmellose sodium*.

METODE PENELITIAN

Alat yang digunakan pada penelitian ini yaitu alat gelas, neraca analitik (Ohaus), oven (Memert), rotary evaporator (IKA), water bath, , pengayak mesh 18 dan 20, volumenometer (Dual Tapped Density), corong stainless pengukur sifat alir, stopwatch, mesin tablet single punch (Korsch EK-0), LIH-1 hardness tester (Vanguard Pharmaceutical Machinery, Inc. USA), LIC-2 friability tester (Vanguard Pharmaceutical Machinery, Inc. USA), dan peralatan gelas. Bahan yang digunakan yaitu daun binahong yang didapatkan dari kabupaten Sukoharjo. Selain itu, menggunakan bahan pharmaceutical grade meliputi etanol 70% (PT. Likuid Pharmalab Indo), aerosil (PT. Brataco), *crospovidone* (CV. Aloin Labora), *croscarmellose sodium* (PT. Dwilab Mandiri Scientific), magnesium stearat (PT. Brataco), aspartam (PT. Brataco), mentol (PT. Brataco), laktosa (PT. Brataco), corn starch paste (PT. Pratama Sain Global), dan aquades (CV. Agung Jaya).

Pembuatan ekstrak daun binahong

Daun binahong dikeringkan di dalam lemari pengering selama 24 jam, kemudian dihaluskan dan ditimbang sebanyak 500 gram. Proses ekstraksi pada penelitian ini menggunakan metode maserasi dengan pelarut etanol 70% dengan perbandingan daun binahong : etanol 70% (1:10). Serbuk daun binahong kemudian direndam dengan pelarut selama 3 hari dan diaduk sesekali. Setelah proses perendaman, daun binahong disaring dengan corong buchner lalu diuapkan menggunakan *rotary evaporator* dengan suhu 50°C sampai tidak ada lagi tetesan uap dari pelarut. Selanjutnya ekstrak diuapkan pada waterbath untuk mendapatkan ekstrak yang kental. Ekstrak yang dihasilkan kemudian ditimbang dan dibuat menjadi ekstrak kering menggunakan aerosil, dengan perbandingan ekstrak dan aerosil yaitu 2:1.

Pembuatan desain percobaan tablet ODT ekstrak daun binahong

Desain percobaan diawali dengan penentuan batas atas dan bawah komponen yang akan dioptimasi dari formula ODT yaitu, *crospovidone* dan *croscarmellose sodium*. Batas atas dan batas bawah kedua komponen didapatkan dari informasi penggunaan umum keduanya sebagai superdisintegran (Tabel 1). Kemudian batas atas dan batas bawah dari kedua komponen tersebut dimasukkan ke dalam *Design Expert* 13 untuk mendapatkan perbandingan kedua komponen tersebut di dalam formula ODT ekstrak daun binahong (Tabel 2).

Formula ODT secara utuh disajikan pada Tabel 3 dengan bobot total tablet 500 mg dan perbandingan *crospovidone* dan *croscarmellose sodium* sesuai dengan desain SLD. Pembuatan tablet diawali dengan penimbangan bahan yang digunakan untuk setiap formula. Ekstrak kering daun binahong ditambahkan dengan laktosa dan dicampur hingga homogen.

Selanjutnya, ditambahkan *corn starch* yang telah dibuat mucilago sedikit demi sedikit. Hasil pencampuran dari bahan tersebut diayak menggunakan ayakan mesh 18 dan

dimasukkan ke dalam oven selama 90 menit dengan suhu 60°C. Granul kering diuji tingkat kelembapannya menggunakan *moisture balance*, kemudian diayak menggunakan ayakan mesh 20. Setelah terbentuk granul kering kemudian ditambahkan *crospovidone*, *croscarmellose sodium*, mentol, dan aspartam diaduk hingga homogen selama 15 menit kemudian ditambahkan Mg stearat dan diaduk kembali selama 5 menit hingga homogen. Selanjutnya, granul dicetak menggunakan mesin cetak tablet *single punch*.

Tabel 1. Batas atas dan batas bawah *crospovidone* & *croscarmellose sodium* (Rowe et al., 2009)

<i>Superdisintegran</i>	Batas bawah (%)	Batas Atas (%)
<i>Crospovidone</i> (CP)	2	5
<i>Croscarmellose sodium</i> (CS)	2	5

Tabel 2. Desain *simplex lattice* perbandingan CP dan CS di dalam formula ODT ekstrak daun binahong

Formula	Run	Kode		Aktual	
		CP	CS	CP (%)	CS (%)
1	1	0	1	2	5
	2	0	1	2	5
2	3	0,5	0,5	3,5	3,5
	5	0,5	0,5	3,5	3,5
3	4	0,25	0,75	2,75	4,25
4	6	0,75	0,25	4,25	2,75
5	7	1	0	5	2
	8	1	0	5	2

Keterangan :

CP : *Crospovidone*

CS : *Croscarmellose sodium*

Tabel 3. Formula sediaan tablet ODT ekstrak daun binahong

Bahan	Formula (mg)				
	F1	F2	F3	F4	F5
Ekstrak daun binahong + aerosil (2:1)	70	70	70	70	70
<i>Crospovidone</i>	10	17,5	13,75	21,25	25
	(2%)	(3,5%)	(2,75%)	(4,25%)	(5%)
<i>Croscarmellose sodium</i>	25	17,5	21,25	13,75	10
	(5%)	(3,5%)	(4,25%)	(2,75%)	(2%)
Mg stearate	5	5	5	5	5
Aspartam	20	20	20	20	20
Mentol	1	1	1	1	1
Laktosa	366	366	366	366	366
Corn starch paste (5% b/v)	q.s	q.s	q.s	q.s	q.s
Bobot total per tablet	500	500	500	500	500

Uji kelembapan granul

Granul sebanyak 1,5 g dimasukkan kedalam cawan alumunium pada alat *moisture balance*. Nilai kelembapan granul memenuhi syarat adalah $\leq 10\%$ (Depkes RI, 2014). Uji kelembapan bertujuan untuk mengetahui kadar lembab granul yang memiliki peran penting

dalam menghasilkan tablet dengan sifat fisik yang baik. Kelembapan granul dapat mempengaruhi kualitas granul, stabilitas bahan, dan kemungkinan adanya kontaminasi mikroba. Jika granul memiliki kelembapan yang tinggi mengakibatkan kesulitan saat proses kompresi. Sebab, granul dapat menempel pada mesin cetak sehingga menyebabkan tablet mengalami *capping*, sebaliknya jika granul memiliki kelembapan yang terlalu rendah mengakibatkan tablet mudah rapuh (Cheiya *et al.*, 2023)

Uji kecepatan alir

Pengujian kecepatan alir bertujuan untuk mengetahui sifat alir granul, hal ini berpengaruh pada homogenitas dan jumlah dosis yang akan dikonsumsi pasien (Cheiya *et al.*, 2023). Granul yang sudah diayak, ditimbang sebanyak 100 gram dan dituangkan ke dalam corong *flowability tester* dengan bagian bawah corong tertutup, lalu penutup corong dibuka dan dicatat lama waktu serbuk mengalir sampai semua granul keluar. Kecepatan alir granul yang sangat baik adalah >10 g/detik (Wulan *et al.*, 2023) dan sifat alir yang tergolong baik adalah 4-10 g/detik (Edy dan Mansauda, 2020). Rumus kecepatan alir dapat dihitung dengan rumus (1)

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

Uji sudut diam

Granul yang sudah diayak, ditimbang sebanyak 100 gram, kemudian dituangkan secara perlahan ke dalam corong yang tertutup bagian bawahnya. Penutup corong dibuka dan granul dibiarkan mengalir sampai habis. Sudut diam diukur dengan mengamati tinggi dan diameter kerucut yang terbentuk (Farahiyah dan Sulaiman, 2021). Semakin kecil sudut diam maka semakin bagus sifat alir granul, sehingga akan mempermudah proses pengempaan dalam pembuatan tablet (Cheiya *et al.*, 2023). Sudut diam yang baik mempunyai rentang sebagai suatu hasil yang optimal sebesar 25-40° (Syukri, 2018). Perhitungan sudut diam dihitung melalui rumus 2)

$$\tan \alpha = \frac{h}{r} \quad (2)$$

h = Tinggi granul

r = Jari-jari granul

Uji indeks kompresibilitas dan rasio Hausner

Uji indeks kompresibilitas bertujuan untuk mengetahui kemampuan granul untuk membentuk masa yang kompak setelah diberi tekanan tertentu hal ini berpengaruh terhadap keseragaman bobot pada sediaan. Ukuran dan bentuk granul mempengaruhi persen kompresibilitas yang dihasilkan (Cheiya *et al.*, 2023). Ditimbang granul sebanyak 100 g untuk dituangkan ke dalam alat tap density kemudian dicatat volume awal dan volume mampatnya. Pengetapan dilakukan pada ketukan 10, 500, dan 1250, jika terdapat perbedaan kurang dari atau sama dengan 2 mL antara V500 dan V1250, maka V1250 adalah volume pemampatan. Jika terdapat perbedaan lebih dari 2 mL antara V500 dan V1250, maka dilakukan penambahan ketukan sampai perbedaan antara pengukuran kurang dari atau sama dengan 2 mL. Dicatat semua perubahan volume tiap ketukan dan dilakukan perhitungan nilai indeks kompresibilitas

dan rasio hausner menggunakan rumus 3&4 (Depkes RI, 2020). Syarat indeks kompresibilitas yaitu <15% dan rasio hausner adalah <1,18 (Pharmacopeia, 2023).

Indeks kompresibilitas dihitung dengan rumus (3).

$$\text{Indeks kompresibilitas} = 100 \left(\frac{V_0 - V_f}{V_0} \right) \quad (3)$$

Rasio hausner dapat dihitung dengan rumus (4)

$$\text{Rasio hausner} = \frac{V_0}{V_f} \quad (4)$$

V₀ = volume sebelum dimampatkan

V_f = volume setelah pengetukan

Uji keseragaman bobot

Pada keseragaman bobot bertujuan untuk memastikan bobot antar tablet sesuai dengan ketentuan, karena akan berpengaruh pada efek kandungan zat aktif obat yang dapat berdampak pada efek obat (Putranti *et al.*, 2021). Ditimbang 20 tablet satu persatu dan dihitung bobot rata-rata tablet (Depkes RI, 2020). Keseragaman bobot dikatakan baik apabila nilai CV < 5% (Rohmani & Rosyanti, 2019).

Uji kekerasan

Pada uji kekerasan memberikan gambaran ketahanan tablet ketika terkena tekanan mekanik yang terjadi selama proses pengemasan, penyimpanan, dan distribusi (Wulan *et al.*, 2023). Satu persatu tablet diletakkan pada alat uji, diatur skala nol dan diputar knock hingga tablet retak/pecah. Kekerasan ODT yang sesuai yakni 2-5 kg (Mahrous *et al.*, 2016).

Uji kerapuhan

Pengujian kerapuhan tablet bertujuan untuk mengetahui ketahanan dan banyaknya zat yang terkikis karena gesekan pada bagian tepi maupun permukaan tablet saat penyimpanan dan distribusi (Rohmani & Rosyanti, 2019). Tablet dengan berat minimal 6,5 g dibebaskan, kemudian dimasukkan ke dalam alat *friability tester* dan pengujian dilakukan sebanyak 100 putaran. Setelah itu, tablet dibebaskan kembali dan ditimbang. Jika terdapat tablet yang retak, terbelah, dan rusak maka tablet tersebut dinyatakan gagal. Persentase kerapuhan tablet dapat diterima jika <1% (Pharmacopeia, 2023). Persamaan persentase kerapuhan tablet dapat dihitung dengan rumus (5).

$$\text{Kerapuhan} = \frac{\text{Bobot awal} - \text{bobot akhir}}{\text{Bobot awal}} \times 100\% \quad (5)$$

Uji waktu hancur

Uji waktu hancur memberikan gambaran waktu yang dibutuhkan tablet untuk hancur sebelum melepaskan zat aktifnya dan diabsorpsi oleh tubuh (Ani, 2016). Disiapkan 6 buah tablet kemudian dimasukkan satu per satu ke dalam setiap tabung. Selanjutnya dimasukkan ke dalam beaker glass yang berisi aquades sebanyak 1000 mL lalu dijalankan alat disintegration tester dengan temperatur 37 ± 2°C. Tablet dianggap hancur sepenuhnya jika sediaan menjadi massa lunak dan tidak mempuny inti yang jelas. Apabila masih ada satu atau dua tablet yang tidak hancur dengan sempurna, maka diulangi pengujian menggunakan 12 tablet lainnya dengan ketentuan hasil tidak kurang dari 16 tablet yang hancur sempurna dari

18 tablet yang diuji (Depkes RI, 2020). Persyaratan waktu hancur ODT yaitu <180 detik (Council of Europe, 2019).

Analisis data

Hasil pengujian sifat fisik tablet pada masing-masing formula meliputi keseragaman bobot, kerapuhan, waktu hancur, dan kerapuhan diolah dengan *software Design Expert* version 13 metode *simplex lattice* untuk mendapatkan persamaan SLD dan formula optimum. Pada penelitian ini komponen yang dioptimasi yaitu *crospovidone* dan *croscarmellose sodium*. Penentuan model persamaan dilakukan dengan memperhatikan nilai signifikansi model, uji ketidaksesuaian (*lack of fit*), selisih antara adjusted R^2 dan *predicted* R^2 serta nilai *adequate precision*. Selanjutnya, data hasil uji sifat fisik tablet diolah dengan kriteria yang telah ditentukan untuk mendapatkan formula optimum. Verifikasi dilakukan dengan membuat sediaan tablet yang sesuai dengan formula optimum. Selanjutnya, dibandingkan hasil uji sifat fisik tablet formula optimum dengan formula prediksi. Hasil verifikasi harus berada pada rentang nilai 95% *prediction interval* (PI).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Ekstraksi etanol daun binahong

Hasil maserasi daun binahong kering sebanyak 2 kg dengan etanol 70% didapatkan ekstrak kental sebanyak 176,33g dan hasil rendemen sebesar 8,17%.

Hasil uji sifat fisik granul

Pengujian sifat granul yang dilakukan pada penelitian ini meliputi uji kelembapan, waktu alir, indeks kompresibilitas, rasio Hausner, dan sudut diam. Hasil uji sifat fisik granul sudah sesuai dengan syarat keberterimaan masing-masing uji, sehingga granul dapat dikatakan memiliki kelembapan, waktu alir, kompresibilitas, dan sudut diam yang baik. Hasil pengujian sifat fisik granul terdapat pada Tabel 4.

Hasil uji sifat fisik sediaan tablet

Hasil pengujian sifat fisik tablet terdapat pada Tabel 5. Hasil uji sifat fisik keseragaman bobot, kekerasan, dan kerapuhan masing-masing formula sesuai dengan syarat keberterimaan tiap uji. Pada hasil uji waktu hancur formula 4 dan 5 didapatkan hasil sebesar 212 detik, 196 detik dan 203 detik hal ini tidak sesuai dengan syarat keberterimaan waktu hancur yaitu <180 detik (Council of Europe, 2019). Hal ini dikarenakan formula tersebut memiliki jumlah *crospovidone* yang tinggi yang dapat mempengaruhi waktu hancur tablet, sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Susilowati & Purnamasari (2018) yaitu *crospovidone* memiliki sifat hidrofilik dan mekanisme *wicking* sehingga mengakibatkan air berpenetrasi ke dalam sediaan lebih cepat. Mekanisme hancurnya tablet dipengaruhi oleh karakter *crospovidone* dan *croscarmellose*. Sifat hidrofilik dari *crospovidone* akan menyebabkan penyerapan air yang cepat, sedangkan kemampuan *swelling* yang menyebabkan longgarnya ikatan antar partikel. Sehingga menyebabkan hancur. kemampuan *swelling* yang rendah menyebabkan menurunnya waktu hancur.

Penentuan model respon keseragaman bobot

Grafik model pada respon keseragaman bobot adalah cubic (Gambar 1). Persamaan ANOVA untuk model cubic (Tabel 6) memiliki nilai p-value >0,05 yaitu 0,3090 hal ini menunjukkan bahwa persamaan model tidak signifikan mewakili pola persebaran titik respon.

Tabel 4. Hasil uji sifat fisik granul ODT ekstrak daun binahong

Uji sifat fisik granul	F I		F II		F III	F IV	F V		Syarat
	Run 1	Run 2	Run 3	Run 5	Run 4	Run 6	Run 7	Run 8	
Kelembapan (%)	1,07	2,83	1,29	2,75	1,58	1,9	1,36	2,62	<10%
Kecepatan Alir (g/detik)	15,80	14,16±0	17,32±	15,22	15,59±	15,17	14,06±	13,86	>10 g/detik
Indeks kompresibilitas (%)	±0,40	,33	0,80	±1,23	0,53	±1,41	0,45	±1,79	<20 %
Rasio Hausner	11±0,	12,6±1,	12,89±	12,27	13,3±2,	12,89	14,54±	12,77	<1,18
Sudut Diam (derajat)	68	95	0,80	±1,26	91	±0,74	0,32	±1,58	
	1,12±	1,14±0,	1,15±0,	1,14±	1,15±0,	1,15±	1,17±0	1,15±	
	0,01	03	00	0,02	04	0,01	,00	0,02	
	30,17	25,05 ±	28,66 ±	25,48	29,53 ±	27,73	27 ±	25,17	25– 40°
	±3,55	0,52	0,51	±0,58	0,90	± 2,62	1,96	±0,38	

Keterangan :

Run 1&2 : formula yang mengandung CP : CS sebesar 10 : 25 mg

Run 3&5 : formula yang mengandung CP : CS sebesar 17,5 : 17,5 mg

Run 4 : formula yang mengandung CP : CS sebesar 13,75 : 21,25 mg

Run 6 : formula yang mengandung CP : CS sebesar 21,25 : 13,75 mg

Run 7&8 : formula yang mengandung CP : CS sebesar 25 : 10 mg

Tabel 5. Hasil uji sifat fisik ODT ekstrak daun binahong

Uji sifat fisik tablet	F I		F II		F III	F IV	F V		Syarat
	Run 1	Run 2	Run 3	Run 5	Run 4	Run 6	Run 7	Run 8	
Keseragaman bobot (CV%)	2,51	1,13	1,64	0,94	2,45	0,72	1,98	1,40	<5%
Kekerasan (kg)	4,25±0,45	3,64±0,28	3,61±0,41	3,15±0,10	4,15±0,24	3,31±0,33	2,95±0,83	2,71±0,27	2-5 kg
Kerapuhan (%)	0,45±0,29	0,64±0,08	0,48±0,22	0,78±0,07	0,37±0,28	0,51±0,38	0,89±0,20	0,87±0,12	<1%
Waktu hancur (detik)	121±0,82	131±2,49	128±4,32	88±12,08	162±3,27	212±13,06	196±13,96	203±12,47	< 180

Keterangan :

Run 1&2 : formula yang mengandung CP : CS sebesar 10 : 25 mg

Run 3&5 : formula yang mengandung CP : CS sebesar 17,5 : 17,5 mg

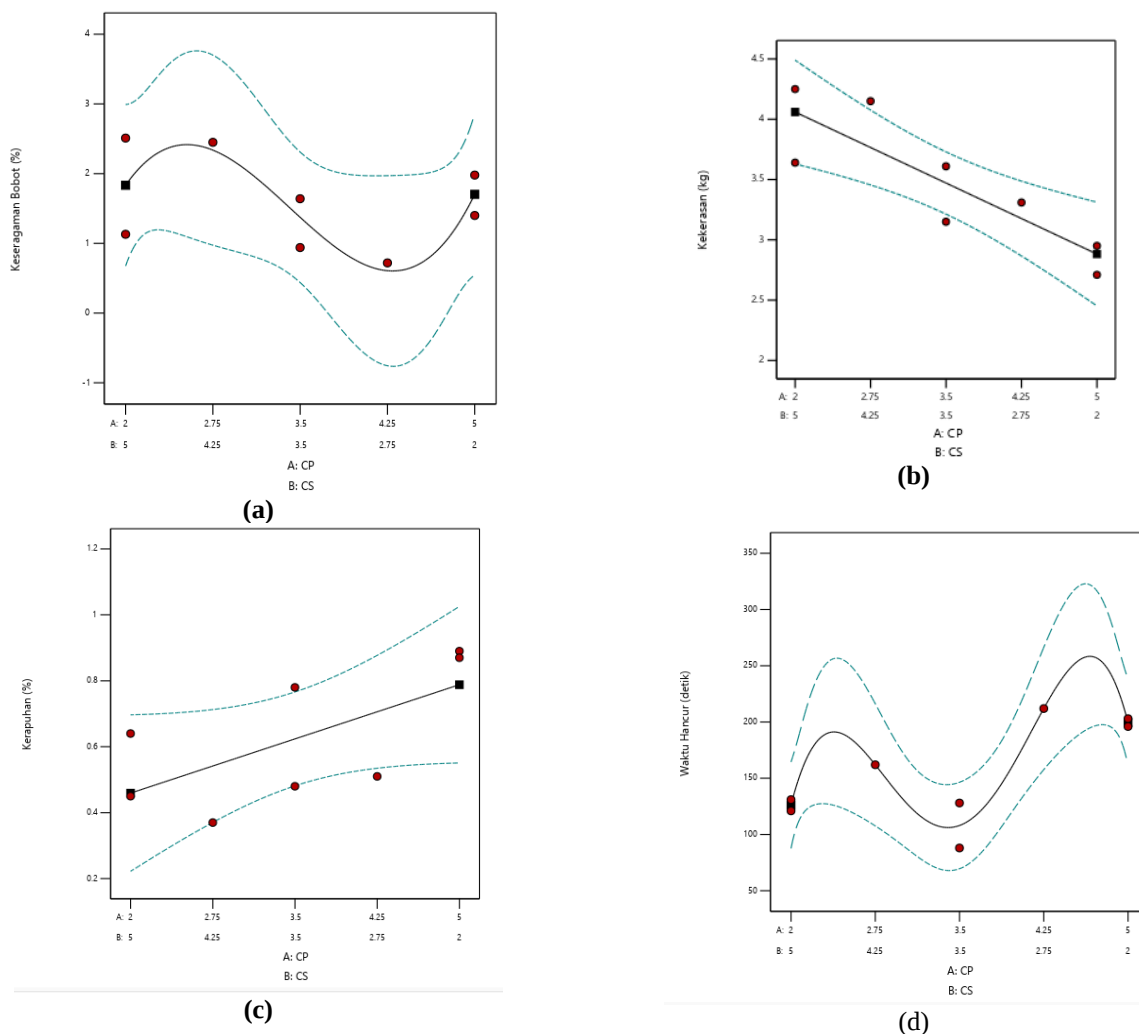
Run 4 : formula yang mengandung CP : CS sebesar 13,75 : 21,25 mg

Run 6 : formula yang mengandung CP : CS sebesar 21,25 : 13,75 mg

Run 7&8 : formula yang mengandung CP : CS sebesar 25 : 10 mg

Nilai *lack of fit* >0,05 yaitu 0,7860 hal ini menunjukkan tidak ada penyimpangan yang signifikan terhadap model yang digunakan, sehingga model dapat digunakan. Nilai VIF masing-masing komponen <10 yaitu 1,55 hal ini berarti bebas multikolinearitas. Nilai *predicted R²* didapatkan sebesar -0,6480 dan *adjusted R²* sebesar 0,2235. Pada nilai *predicted R²* didapatkan nilai negatif hal ini mengindikasikan jika nilai rata-rata keseluruhan data dapat memprediksi lebih baik daripada model (Hepi *et al.*, 2021). *Adequate precision* didapatkan lebih dari 4 yaitu sebesar 4,1274 sehingga model ini dapat diterima.

Persamaan ANOVA yang dihasilkan untuk respon keseragaman bobot (Tabel 6) yaitu nilai A (+1,70) dan nilai B (+1,83). Kedua komponen memiliki pengaruh meningkatkan respon keseragaman bobot, sedangkan kombinasi dari keduanya nilai AB (-1,58) memiliki pengaruh untuk menurunkan respon keseragaman bobot.



Gambar 1. Grafik respon uji keseragaman bobot (a), kekerasan (b), kerapuhan (c), dan waktu hancur (d).

Keterangan : A = *Crosopovidone*, B= *Croscarmellose sodium*

Tabel 6. Persamaan model respon sifat fisik ODT ekstrak daun binahong

Respon	Persamaan	Model	P-value	Lack of fit	Adjusted R ²	Predicted R ²	Adeq Precision
Keseragaman bobot	$Y = 1,70A + 1,83B - 1,58AB - 8,88AB(A-B)$	Cubic	0,3090	0,7860	0,2235	-0,6480	4,1274
Kekerasan	$Y = 2,88A + 4,06B$	Linear	0,0058	0,6260	0,5296	0,7023	7,8904
Kerapuhan	$Y = 0,7885A + 0,3596B$	Linear	0,0785	0,3595	0,0264	0,3325	3,9945
Waktu Hancur	$Y = 199,50A + 126,00B - 219,00AB (A-B) + 1393,33AB(A-B)^2$	Quartic	0,0367	-	0,8566	-	7,7050

Keterangan : A = *Crosopovidone*, B = *Croscarmellose sodium*

Penentuan model respon kekerasan

Grafik model pada respon kekerasan adalah linear (Gambar 1). Persamaan ANOVA untuk model linear memiliki nilai p-value <0,05 yaitu 0,0058 menunjukkan jika persamaan model signifikan mewakili pola persebaran titik respon. Nilai VIF masing-masing komponen

<10 yaitu 1,09 hal ini berarti bebas multikolinearitas. Nilai *lack of fit* >0,05 yaitu 0,6260 hal ini menunjukkan tidak ada penyimpangan yang signifikan terhadap model yang digunakan, sehingga model dapat digunakan. Nilai *predicted R²* didapatkan sebesar 0,5296 dan *adjusted R²* sebesar 0,7023 selisih antara keduanya <0,2. Adequate precision didapatkan lebih dari 4 yaitu sebesar 7,8094 sehingga model ini dapat diterima. Persamaan ANOVA yang dihasilkan untuk respon kekerasan (Tabel 6) yaitu nilai A (+ 2,88) dan nilai B (+4,06). Kedua komponen memiliki nilai positif sehingga keduanya dapat meningkatkan respon kekerasan.

Penentuan model respon kerapuhan

Grafik model pada respon kerapuhan adalah linear (Gambar 1). Persamaan ANOVA yang dihasilkan untuk model linear menunjukkan nilai p-value >0,05 yaitu 0,0785 hal ini menunjukkan jika persamaan model tidak signifikan mewakili pola persebaran titik respon. Nilai VIF masing-masing komponen <10 yaitu 1,09 yang berarti bebas multikolinearitas. Nilai *lack of fit* >0,05 yaitu 0,3595 hal ini menunjukkan tidak ada penyimpangan yang signifikan terhadap model yang digunakan, sehingga model dapat digunakan. Nilai *predicted R²* didapatkan sebesar 0,0264 dan *adjusted R²* sebesar 0,3325 selisih antara keduanya >0,2. Adequate precision didapatkan <4 yaitu sebesar 3,9945. Sehingga hasil pada data ANOVA dapat membentuk model persamaan linear, akan tetapi model ini belum memadai dalam memprediksi nilai respon aktual (Hepi *et al.*, 2021). Persamaan ANOVA yang dihasilkan untuk respon kerapuhan (Tabel 6) memiliki nilai A (+7,885A) dan nilai B (+0,3595). Kedua komponen memiliki nilai positif sehingga keduanya berpengaruh untuk meningkatkan respon kerapuhan.

Penentuan model respon waktu hancur

Grafik model yang dihasilkan untuk respon waktu hancur adalah quartic (Gambar 1). Persamaan ANOVA yang dihasilkan untuk model quartic memiliki nilai p-value <0,05 yaitu 0,0367 hal ini menunjukkan jika persamaan model signifikan mewakili pola persebaran titik respon. Nilai VIF masing-masing komponen <10 yaitu 1,56 hal ini berarti bebas multikolinearitas. Nilai *lack of fit* dan *predicted R²* tidak muncul dikarenakan terdapat *noise* pada data waktu hancur. Nilai *adjusted R²* sebesar 0,8566 dan *adequate precision* didapatkan > 4 yaitu sebesar 7,7050 sehingga model ini dapat diterima.

Persamaan ANOVA yang dihasilkan untuk respon waktu hancur (Tabel 6) nilai A (+199,50) dan nilai B (+126,00). Kedua komponen memiliki nilai positif sehingga keduanya berpengaruh untuk meningkatkan respon waktu hancur, sedangkan interaksi keduanya nilai AB (-219) memberikan pengaruh menurunkan respon waktu hancur.

Penentuan kriteria formula optimum

Hasil uji percobaan tablet dioptimasi dengan memasukkan kriteria sediaan optimum yang terdapat pada Tabel 7. Pada uji keseragaman bobot tablet dipilih kriteria *minimize* karena semakin kecil nilai CV maka bobot tablet semakin seragam. Pada uji kerapuhan tablet dipilih kriteria *minimize* karena semakin kecil angka kerapuhan tablet maka semakin bagus. Pada uji kekerasan tablet dipilih kriteria *maximize* karena semakin keras tablet maka semakin bagus. Uji waktu hancur dipilih *minimize* karena tablet yang dapat hancur dengan cepat maka semakin bagus.

Tabel 7. Kriteria formula optimum ODT ekstrak daun binahong

Respon	Kriteria	Batas atas dan bawah	Kepentingan
Keseragaman bobot	Minimize	0,72-5	+++
Kerapuhan	Minimize	0,37-1	+++
Kekerasan	Maximize	2-5	+++
Waktu hancur	Minimize	88-180	+++

Pemilihan formula optimum dan uji sifat fisik

Hasil prediksi formula optimum SLD didapatkan 2 formula dengan perbedaan nilai desirability tertera pada Tabel 8. Pada kedua formula tersebut dipilih nilai dengan nilai desirability yang mendekati angka satu. Berdasarkan hasil SLD didapatkan formula optimum kombinasi *crospovidone* dan *croscarmellose sodium* dengan perbandingan konsentrasi 2%: 5% terhadap bobot tablet serta nilai desirability 0,771.

Tabel 8. Hasil optimasi formula ODT ekstrak daun binahong

Number	CP	CS	Kekerasan	Kerapuhan	Waktu Hancur	Keseragaman Bobot	Desirability	
1	2.000	5.000	4.060	0.459	126.000	1.834	0.711	<i>Selected</i>
2	3.379	3.621	3.529	0.610	106.229	1.560	0.670	

Verifikasi formula optimal

Hasil uji formula optimum dibandingkan dengan formula prediksi pada *Design Expert* tertera pada Tabel 9. Hasil dari uji sifat fisik tablet meliputi keseragaman bobot, kerapuhan, kekerasan, dan waktu hancur masuk ke dalam range prediction interval (PI) 95% yang didapat dari software (Tabel 10). Sehingga hal ini menunjukkan semua respon uji sifat fisik ODT ekstrak daun binahong sesuai dengan prediksi SLD.

Tabel 9. Hasil respon formula optimal ODT ekstrak daun binahong

Pengujian	Hasil prediksi	Hasil percobaan
Keseragaman bobot	1,834	1,53
Kerapuhan	0,459	0,62±0,16
Kekerasan	4,060	3,97±0,31
Waktu hancur	126	129,33±1,70

KESIMPULAN

Berdasarkan penelitian tersebut dapat disimpulkan bahwa penggunaan kombinasi *superdisintegran crospovidone* dan *croscarmellose sodium* berpengaruh pada sifat fisik ODT. Formula optimal ODT ekstrak daun binahong yang didapatkan dari *Design Expert* dengan metode *simplex lattice design* adalah kombinasi 2% *superdisintegran crospovidone* dan 5% *croscarmellose sodium* dengan konsentrasi terhadap bobot tablet, dengan nilai *desirability* 0,771. Hasil uji verifikasi formula optimum didapatkan nilai masing-masing uji masuk ke dalam range PI 95% yang didapat dari software, hal tersebut menunjukkan adanya kesesuaian model yang dihasilkan oleh *Design-Expert*.

DAFTAR PUSTAKA

- Ani N., 2016, Formulasi Tablet Paracetamol Secara Kempa Langsung Dengan Menggunakan Variasi Konsentrasi Amilum Ubi Jalar (*Ipomea Batatas Lamk.*) Sebagai Penghancur, *As-Syifaa*, 4 (1), 1–23. DOI : [10.33096/ja.v8i2.207](https://doi.org/10.33096/ja.v8i2.207)
- Cheiya I.V., Rusli R. dan Fitriani N., 2023, Pemanfaatan Limbah Pati Kulit Pisang (*Musa paradisiaca*) sebagai Bahan Pengikat Granul Parasetamol dengan Metode Granulasi Basah, *Jurnal Sains dan Kesehatan*, 5 (1), 44–49. DOI: <https://doi.org/10.25026/jsk.v5i1.1606>
- Clark J.L., Zahradka P. dan Taylor C.G., 2015, Efficacy of flavonoids in the management of high blood pressure, *Nutrition Reviews*, 73 (12), 799–822. DOI : 10.1093/nutrit/nuv048
- Convention U.S.P., 2018, *The United States Pharmacopeia* 2018 : USP 41 ; The National Formulary : NF 36, United States Pharmacopeial Convention.
- Council of Europe, 2019, *European Pharmacopoeia*, 10th ed., Strasbourg.
- Depkes RI, 2014, *Farmakope Indonesia*, Ed ke 5., Departemen Kesehatan RI, Jakarta.
- Depkes RI, 2020, *Farmakope Indonesia*, Ed ke 6., Departemen Kesehatan RI, Jakarta.
- Edy H.J. dan Mansauda K.L.R., 2020, *Teknologi Dan Formulasi Sediaan Padat*, Lakeisha, Klaten, Jawa tengah.
- Farahiyah D. dan Syaifullah Sulaiman T.N., 2021, Pengaruh kombinasi Superdisintegrant *Crospovidone* dan *Croscarmellose sodium* pada sifat fisik dan disolusi Fast Disintegrating Tablet Hidroklorotiazid, *Majalah Farmaseutik*, 17 (1), 140. <https://doi.org/10.22146/farmaseutik.v17i1.61756>
- Firdaus M. dan Rezeki N.T., 2020, Pengaruh Mengkonsumsi Air Rebusan Daun Binahong (*Anredera Cordifolia*) Terhadap Penurunan Tekanan Darah Tinggi Pada Lansia Di Upt Pstw Khusus Khotimah Pekanbaru, *Journal of STIKes Awal Bros Pekanbaru*, 1 (2), 29–37. DOI: [10.54973/jsabp.v1i2.23](https://doi.org/10.54973/jsabp.v1i2.23)
- Hepi D.A., Yulianti N.L. dan Setiyo Y., 2021, Optimasi Suhu Pengeringan dan Ketebalan Irisan pada Proses Pengeringan Jahe Merah (*Zingiber officinale* var. *rubrum*) dengan Response Surface Methodology (RSM), *Jurnal BETA (Biosistem dan Teknik Pertanian)*, 9 (1), 66. DOI: [10.24843/JBETA.2021.v09.i01.p07](https://doi.org/10.24843/JBETA.2021.v09.i01.p07)
- Ibrahim, Dewi R.I.S. dan Utami D.P., 2019, Pengaruh Daun Binahong (*Anredera cordifolia*) Terhadap Tekanan Darah Pada Penderita Hipertensi Di Wilayah Kerja Puskesmas Lubuk Buaya, *Jurnal Abdimas Saintika*, 1 (1), 93–103. DOI: [10.1234/JAS.V1I1.475](https://doi.org/10.1234/JAS.V1I1.475)
- Kemenkes, 2018, Hasil Utama RSIKESDAS, Terdapat di: https://kesmas.kemkes.go.id/assets/upload/dir_519d41d8cd98f00/files/Hasil-risikesdas-2018_1274.pdf [Diakses pada March 18, 2024].
- Mahrous G.M., Kassem M.G., Ibrahim M.A. dan Auda S.H., 2016, Formulation dan evaluation of orally disintegrating clopidogrel tablets, *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 52 (2), 309–317. DOI: [10.1590/S1984-82502016000200009](https://doi.org/10.1590/S1984-82502016000200009)

- Pharmacopeia U.S., 2023, The United States Pharmacopeia 2023 : USP 46 ; The national formulary : NF 41,
- Putranti W., Edityaningrum C.A., Prastyaningrum E. dan Widiyastuti L., 2021, Formulasi Fast Disintegrating Tablet Ekstrak Etanol Daun Salam dengan Kombinasi *Crospovidone* dan *Croscarmellose sodium* sebagai Superdisintegrans, *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, 8 (3), 285.
- Rohmani S. dan Rosyanti H., 2019, Perbedaan Metode Penambahan Bahan Penghancur Secara Intragranular-Ekstragranular Terhadap Sifat Fisik Serta Profil Disolusi Tablet Ibuprofen, *JPSCR : Journal of Pharmaceutical Science dan Clinical Research*, 4 (2), 95. DOI:[10.25077/jsfk.8.3.285-295.2021](https://doi.org/10.25077/jsfk.8.3.285-295.2021)
- Roy A., 2016, Orodispersible Tablets: A Review, *Pharmaceutical dan Clinical Research*, 9 (1)
- Soemarie Y.B., Sa'adah H. dan Marginingsih T., 2018, Formulasi Orally Disintegrating Tablet (Odt) Ekstrak Etanol Daun Kemangi (*Ocimum Americanum* L.) Dengan Variasi Konsentrasi Explotab®, *Jurnal Ilmiah Manuntung*, 4 (1), 1.
- Susilowati S. dan Purnamasari N.A.D., 2018, Evaluasi Orally Disintegrating Tablet (Odt) Famotidin Variasi Superdisintegrant Starch 1500 Dan *Crospovidone*, *Biomedika*, 11 (2), 95–102. DOI:[10.31001/biomedika.v11i2.409](https://doi.org/10.31001/biomedika.v11i2.409)
- Wulan A., Nira P., Fikri A., Hestiary R. dan Rachmadian A., 2023, Pengaruh Penambahan *Crospovidone* Dalam Pembuatan Tablet Orally Disintegrating Tablet Loratadin Secara Granulasi Basah Dan Kempa Langsung, *Pharmacoscript*, 6 (1), 103–115. DOI:[10.36423/pharmacoscript.v6i1.1188](https://doi.org/10.36423/pharmacoscript.v6i1.1188)