

OPTIMASI FORMULA TABLET KUNYAH DIMENHIDRINAT KOMBINASI PENGISI MANITOL-LAKTOSA DENGAN METODE *SIMPLEX LATTICE DESIGN*

Hendrik, Nining Sugihartini, Azis Ikhsanudin
Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan Yogyakarta

ABSTRACT

Dimenhidrinat is an antiemetic drug which has bitter taste. Chewable tablets are some of preparation that intended for fast release. The aim of this research was to optimized combination of Mannitol-Lactose as filler in making chewable tablets by applying *simplex lattice design*.

Adsorbic mass was got by dissolved it in ethanol 70% as solvent and evaporated it on the water bath with air flow aim until 1/10 first volume, added with lactose dried on 60° C. Some procedures were undertaken to get optimum mixture of Mannitol-Lactose. Orientation using 3 formulas based on variations of expient as filler by applying *simplex lattice design*, formula I 100% Mannitol; formula II 50% Mannitol - 50% Lactose; formula III 100% Lactose. Tablets were made by using wet granulation method with gelatin solutions 10% as binding agent. The granules mass obtained were sieved through 12 Mesh, dried on 50° C. The dried granules obtained were sieved through 16/30 Mesh. Granules obtained were tested for physical characteristics including tapping index, granule density, water absorption capacity and compactibility. The total respond of some properties values was calculated to get optimum formula. Granules of optimum formula were compressed using single punch machine tablet by keeping the force constant. Tablets that produce from optimum formula were tested for physical characteristics including uniformity of weight, hardness, and disintegration time. The data obtained of granules testing were analyzed with T-test using 95% signification level.

The result showed for optimum formula (90% Mannitol : 10% Lactose) had good physical characteristic of granules (tapping index 14,80%; granule density 0,5352 g/ml, water absorption capacity 0,1536 g/minute; compactibility 7,42 kg) The result of physical characteristic test of tablets consist of (uniformity of weight 499,85 mg with CV 0,396%; hardness 7,60 kg; fragility 0,149%; disintegration time 13,60 minute). The taste test tablets showed that almost 100% of the respondent mentioned that chewable tablets dimenhidrinat still bitter.

Keywords: *Dimenhidrinat, Mannitol, Lactose, Simplex Lattice Design*

PENDAHULUAN

Selama ini obat anti mabuk perjalanan Dimenhidrinat hanya diformulasi dalam bentuk tablet biasa. Dan ternyata diketahui sediaan tablet kunyah memiliki keuntungan lebih praktis, mudah digunakan, dan lebih stabil dalam penyimpanan bila dibandingkan dengan sediaan obat dalam bentuk cair (suspensi) serta rasa dan penggunaannya lebih menyenangkan (*acceptable*).

Tablet dimenhidrinat memiliki efek sebagai obat anti muntah dan anti mabuk. Di pasaran dimenhidrinat banyak dijumpai dalam bentuk sediaan padat yang biasanya dalam bentuk tablet. Dimenhidrinat ditujukan untuk anak-anak, orang dewasa, wisatawan dan orang-orang yang menempuh perjalanan jauh sebagai obat antimuntah. Jika dibandingkan dalam bentuk tablet biasa, tablet kunyah lebih menguntungkan karena lebih praktis, baik dari segi menutupi rasa tidak enak dari bahan obatnya, juga lebih stabil dan lebih unggul dari segi kepraktisannya (Ansel, 1989).

Tablet kunyah selain mengandung bahan aktif juga mengandung bahan lainnya seperti bahan pengisi, bahan pengikat, dan pelicin, namun untuk bahan penghancur tablet kunyah, tidak begitu diperhatikan karena mengingat dalam pemakaiannya, tablet kunyah memang diharapkan secara mekanik dapat hancur di mulut, oleh karena itu dibutuhkan bahan pengisi yang dapat menutupi rasa pahit dimenhidrinat ketika dikunyah. Jenis bahan pengisi yang digunakan untuk tablet kunyah antara lain manitol, sukrosa, sorbitol dan bahan lain yang memiliki rasa enak. Tablet kunyah yang dibuat hendaknya memiliki rasa dingin pada mulut, sehingga jika diberikan pada anak-anak akan membuat mereka senang menggunakannya. Laktosa merupakan salah satu bahan pengisi yang berasa sedikit manis, tidak bereaksi hampir dengan semua obat sedangkan manitol rasanya menyenangkan, manis, memberikan rasa halus pada tablet, dan memberikan rasa sejuk di mulut (Ansel, 1989).

Mengingat bahwa tablet kunyah hancur di dalam mulut, otomatis ada kontak rasa (*taste*) lebih lama. Sehingga pada formulasi tablet kunyah tersebut bahan tambahannya sedapat mungkin dipilih yang mampu menutupi rasa tidak enak dari bahan obatnya, serta menghasilkan tablet kunyah yang memenuhi persyaratan.

Optimasi dengan pendekatan persamaan *simplex lattice design* merupakan metode yang digunakan untuk mendapatkan suatu formula terbaik. Ditinjau dari segi ekonomisasi metode ini lebih unggul jika dibandingkan dengan metode *trial and error* karena relatif hanya menggunakan sedikit alat, bahan, dan waktu.

Dalam kaitannya dengan hal tersebut di atas, maka dengan penelitian ini akan dicari formula terbaik untuk pembuatan tablet kunyah dengan metode

adsorpsi sebagai salah satu teknik pengurangan rasa pahit dari dimenhidrinat yaitu dibuat dalam bentuk massa adsorbat serta dengan modifikasi campuran bahan pengisi kombinasi manitol laktosa dengan kadar terpilih berdasarkan hasil perhitungan secara *simplex lattice design*.

METODE PENELITIAN

Bahan Penelitian

Bahan yang digunakan untuk pembuatan tablet kunyah pada penelitian ini mempunyai kualitas farmasi, bahan tersebut adalah: Dimenhidrinat, laktosa, gelatin, magnesium stearat, talcum, alkohol 70%, aqua destilata.

Alat Penelitian

Mesin tablet *Single punch* (Korsch), *Hardness tester* (Model Stokes skala 0-20 kg), *Analytical balance* (Sortorius), Stopwatch (Hanhart, Germany), Termometer (Celcius), Oven (Menmert. Type : UM 500. Germany), Ayakan (CV.Kartika Putra), Mixer, Corong kaca pengukur sifat alir, *friabilator*, alat pengukur sudut diam, almari pengering, alat pengetapan (Tatonas, Model tapper), kertas saring, plastik.

Prosedur Penelitian

1. Pada prosedur penelitian, dimenhidrinat dan laktosa dibuat menjadi massa adsorbat, sedangkan bahan pemanis dibuat menjadi granul.

Formula yang digunakan :

R/ Dimenhidrinat	50 mg (Anonim. 2002)
Manitol	*
Laktosa	*
Solutio gelatin 10%	*
Talk : Mg stearat	9:1 (Voigt. 1984)
Bobot dalam tiap tablet	500 mg

* Keterangan

Formula I	: Manitol 100%, Laktosa 0%
Formula II	: Manitol 50%, Laktosa 50%
Formula III	: Manitol 0%, Laktosa 100%

Tabel I. Formula Tablet Kunyah Dimenhidrinat

Bahan	Formula I	Formula II	Formula III
Adsorbat Dimenhidrinat			
- Dimenhidrinat	50 mg	50 mg	50 mg
- Laktosa	50 mg	50 mg	50 mg
Manitol	386,57 mg	193,285 mg	-
Laktosa	-	193,285 mg	386,57 mg
Gelatin (Dalam Solutio Gelatin 10%)	3,43 mg	3,43 mg	3,43 mg
Mg-Stearat	1 mg	1 mg	1 mg
Talk	9 mg	9 mg	9 mg

2. Pembuatan massa adsorbat Dimenhidrinat

Dimenhidrinat 2.5 g dilarutkan etanol 70% sebanyak 50 ml kemudian diuapkan di atas *Waterbath* dengan bantuan aliran udara dari kipas angin hingga volumenya menjadi 1/10nya, ditambah laktosa 2.5 g ke dalam larutan sisa tersebut dan aduk hingga rata. Adsorbat kemudian dikeringkan dalam oven pada suhu 60°C selama 24 jam sehingga bobot konstan kadar dimenhidrinat dalam massa adsorbat adalah 50% (Wati, 2000).

3. Pembuatan granul bahan pemanis

Bahan pemanis merupakan kombinasi pengisi antara manitol laktosa dengan perbandingan yang sudah ditentukan. Masing-masing formula dibuat massa granul dengan menggunakan solution gelatin. Massa granul yang diperoleh diayak dengan ayakan no.12 mesh dan dikeringkan dalam almari pengering pada suhu 50°C hingga kering. Granul yang telah dikeringkan, diayak kembali dengan menggunakan ayakan no.16/30 mesh.

4. Pencampuran Granul

Adsorbat Dimenhidrinat ditambah granul pengisi, kemudian ditambah Mg stearat dan talkum, dicampur homogen menggunakan mixer berbentuk kubus selam 5 menit dengan kecepatan 20 putaran tiap menit.

5. Pemeriksaan Sifat Fisik Granul

a. Pengukuran sifat alir granul

Sifat alir granul diukur secara tidak langsung yaitu dengan menggunakan metode pengetapan. Masing-masing granul dari ketiga formula dimasukkan ke dalam gelas ukur dengan hati-hati sampai volume 100 ml (V_0), gelas ukur diletakkan di atas alat pengetap. Motor dijalankan, dicatat perubahan volumenya

setelah pengetapan (V_t), dengan $t = 15, 30, 45, 60$ menit sampai volume campuran sudah konstan (V_k). Pengurangan volume akibat pengetapan dinyatakan dengan harga tap $T(\%)$.

$$T\% = \frac{V_0 - V_t}{V_0} \times 100\%$$

Keterangan :

V_0 : volume awal granul

V_t : volume setelah pengetapan (Banker and Anderson, 1986).

b. Pengukuran densitas massa

Ke dalam gelas ukur 100 ml diisi granul yang dievaluasi sampai mencapai volume 100 ml tanpa dilakukan penghentakan. Setelah granul yang ada dalam gelas ukur ditimbang bobotnya, kemudian densitas granul dihitung dengan menggunakan rumus (Banker and Anderson, 1986) :

$$\rho = \frac{(\text{Bobot gelas ukur} + \text{granul}) - (\text{Bobot gelas ukur kosong})}{\text{Volume Gelas ukur}}$$

c. Kompaktibilitas

Granul masing-masing formula dikempa dengan tekanan yang sama dimana semua formula bisa dikempa menjadi tablet. Skala *punch* atas yang digunakan adalah 7 mm dan *punch* bawah 10 mm. Bahan dimasukkan dalam ruang *die* pada mesin tablet *single punch*, kemudian diratakan permukaannya lalu dicetak menjadi tablet. Kekerasan tablet menggambarkan kompaktibilitas bahan menggunakan *hardness tester*.

d. Uji daya serap air

Alat uji daya serap dihubungkan dengan timbangan elektrik yang di atasnya terdapat ampul yang posisinya diatur sedemikian rupa sehingga ampul dalam timbangan tidak bersentuhan dengan kapiler yang disambung ke tempat bahan. Ampul tersebut diisi air sehingga permukaannya rata dengan air yang ada dalam tabung pada alat uji daya serap (mengikuti prinsip tabung U). Kertas saring diletakkan di atas permukaan tabung alat uji daya serap dan bersihkan sisa air di sekitar kertas saring. Tempat atau holder untuk bahan yang akan diuji diletakkan di atas kertas saring. Timbangan diatur pada posisi nol, kemudian bahan diletakkan di atas kertas saring tersebut. Berkurangnya air yang terdapat pada

ampul di atas timbangan menunjukkan jumlah air yang terserap oleh bahan. Pengamatan dilakukan selama 10 menit dengan bahan uji 300 mg. Hasil dinyatakan sebagai kecepatan penyerapan air yaitu banyaknya air yang diserap persatuan waktu.

6. Penentuan profil sifat fisik granul

Profil sifat-sifat fisis granul ditentukan lewat pendekatan *simplex lattice design* berdasarkan persamaan

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

Keterangan :

- Y : respon (hasil percobaan)
- (A) : bagian komponen A (Manitol)
- (B) : bagian komponen B (laktosa)
- a,b,ab : koefisien yang dapat dihitung dari hasil 3 percobaan.

Pada persamaan tersebut untuk menentukan koefisien a, dilakukan percobaan dengan menggunakan satu bagian Manitol berarti Manitol 100%, untuk menentukan koefisien b diperlukan percobaan yang menggunakan Laktosa 100%, dan untuk menentukan koefisien ab diperlukan percobaan yang menggunakan campuran Manitol – Laktosa (50% : 50%). Sehingga dari persamaan yang diperoleh, dapat ditentukan profil sifat campuran secara teoritis dengan menggunakan berbagai proporsi Manitol - Laktosa (misal 10% : 90%, 20% : 80%, 30% : 70%, 40% : 60%, 60% : 40%, 70% : 30%, 80% : 20%, 90% : 10%).

7. Pemilihan formula campuran optimum

Setelah mendapatkan profil masing-masing sifat granul, maka dicari respon total yang merupakan penjumlahan dari respon-respon sifat fisis granul. Respon total dapat dihitung dengan rumus :

$$R \text{ total} = R^1 + R^2 + R^3 \dots + R^n \dots \dots \dots (5)$$

$R^{1,2,3,\dots,n}$ adalah respon dengan masing-masing sifat fisis granul. Masing-masing respon diberi bobot. Jumlah bobot adalah 1. Pada penelitian ini digunakan 3 respon dari sifat fisik granul yang dianggap sebagai parameter utama yaitu sifat alir dengan bobot 0,3 ; kompaktibilitas dengan bobot 0,4 dan daya serap air dengan bobot 0,3.

Mengingat satuan respon masing-masing tidak sama, maka perlu distandarisasi penilaian respon dengan menggunakan rumus berikut ini :

$$N = \frac{X - X \text{ min}}{X \text{ max} - X \text{ min}}$$

Keterangan :

- X = Respon yang didapat dari percobaan
- Xmin = Respon minimal berdasarkan parameter sifat fisik granul
- Xmax = Respon maksimal berdasarkan parameter sifat fisik granul
- N = Nilai standarisasi respon

Jadi R dapat dihitung dengan mengalikan N dengan bobot yang telah ditentukan. Perhitungan respon total menjadi :

R total = (bobot x N sifat alir) + (bobot x N kompaktilitas) + (bobot x N daya serap). Formula optimum terpilih ditentukan dengan melihat harga total respon yang tertinggi (Bolton, 1997).

8. Pemeriksaan Sifat Fisik Tablet

a. Keseragaman bobot tablet

Dua puluh tablet ditimbang, kemudian tablet tersebut ditimbang satu persatu dihitung bobot rata-rata dan penyimpangannya (Anonim, 1979).

b. Kekerasan tablet

Satu tablet diletakkan di tengah dan tegak lurus pada *hardness tester*, mula-mula skala pada posisi nol, kemudian dengan alat diputar pelan-pelan sampai tablet pecah. Dibaca skala yang dicapai pada saat tablet pecah atau hancur (Parrott, 1971).

c. Kerapuhan tablet

Dua puluh tablet yang telah dibebasdebukan ditimbang, kemudian dimasukkan dalam *friabiliator tester*. Alat dijalankan 4 menit atau 100 kali putaran. Tablet diambil dan dibersihkan dari partikel yang menempel pada tablet, ditimbang kembali, dihitung % selisih atau susut bobotnya. Berat total tablet yang diuji tidak boleh berkurang lebih dari 1% dari berat awal uji (Fonner dkk., 1981). Presentase kehilangan bobotnya dihitung menggunakan rumus :

$$\% \text{ Kerapuhan} = \frac{W_o - W_t}{W_o} \times 100\%$$

d. Waktu hancur tablet

Lima tablet dimasukkan ke dalam tabung berbentuk keranjang, kemudian diturun-naikkan tabung secara teratur 30 kali setiap menit tabung secara teratur 30 kali setiap menit dalam medium air dengan suhu antara 36°-38°C. Tablet dinyatakan hancur jika tidak ada bagian tablet yang tertinggal di atas kasa. Dicatat lama waktu hancur tablet (Anonim, 1979).

Analisis Data

Data yang diperoleh dari hasil uji sifat fisik granul dengan sifat fisik tablet masing-masing formula kemudian diuji statistik dengan analisa varian satu jalan dengan taraf kepercayaan 95% dan apabila hasil anava satu jalan menunjukkan perbedaan yang bermakna, maka dilanjutkan dengan uji t (*scheffe*) dengan taraf kepercayaan 95%.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil Uji sifat fisik granul tablet kunyah dimenhidrinat

Uji sifat fisik granul meliputi uji densitas massa granul, sifat alir, kompartibilitas, dan daya serap air. Dari uji sifat fisik granul ini, maka akan didapat nilai koefisien a, b, dan ab dalam persamaan berdasarkan *simplex lattice design*, yang nantinya berfungsi untuk menentukan formula optimum. Hasil uji sifat fisik granul dapat di lihat pada tabel II.

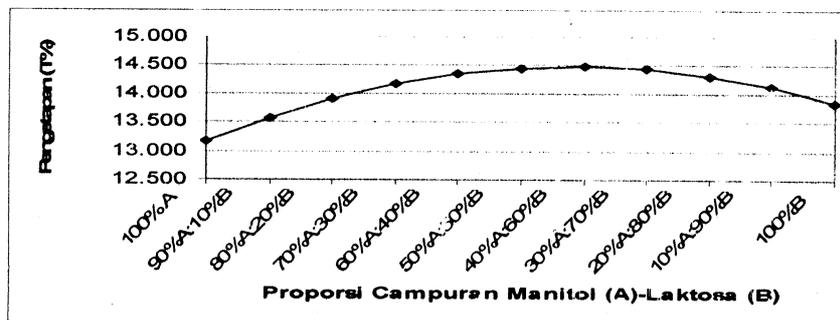
Tabel II. Sifat fisik campuran dimenhidrinat dengan variasi granul campuran pengisi Manitol-Laktosa

Sifat fisik	Formula I	Formula II	Formula III
Sifat alir (% Tap)	13,175 ± 0,732	14,450 ± 1,276	13,850 ± 1,393
Kompaktibilitas (Kg)			
- Punch atas : 7mm	7,62 ± 0,0836	6,8 ± 0,158	5,4 ± 0,122
- Punch bawah: 10 mm			
Densitas (g/ml)	0,5701 ± 0,0217	0,4586 ± 0,0181	0,5189 ± 0,0282
Daya serap (g/menit)	0,0732 ± 0,00036	0,0261 ± 0,00057	0,0242 ± 0,000164

Sifat alir

Metode yang digunakan untuk uji sifat alir granul campuran dimenhidrinat adalah metode pengetapan yang ditentukan oleh kemampuan granul untuk menata diri dalam mengisi ruang antar partikel dan memampat lebih rapat saat terjadinya getaran volumenometer. Indeks pengetapan yang kecil menunjukkan bahwa

granul mampu menata diri dengan baik. Persen pengetapan dihitung dari volume konstan granul setelah mengalami beberapa kali pengetapan dalam gelas ukur berukuran 100 ml. Faktor yang berpengaruh pada indeks pengetapan adalah ukuran partikel, bentuk partikel dan kerapatan partikel. Sifat alir sangat penting untuk perjalanan granul melalui hopper ke dalam die, sehingga sifat alir granul berhubungan dengan keseragaman bobot. Berdasarkan pada tabel, untuk sifat alir granul didapatkan persamaan sebagai berikut $Y = 13,175 (A) + 13,850 (B) + 3,75 (A) (B)$. Dari persamaan dapat dibuat profil sifat alir granul tablet kunyah dimenhidrinat yang disajikan pada gambar 1.

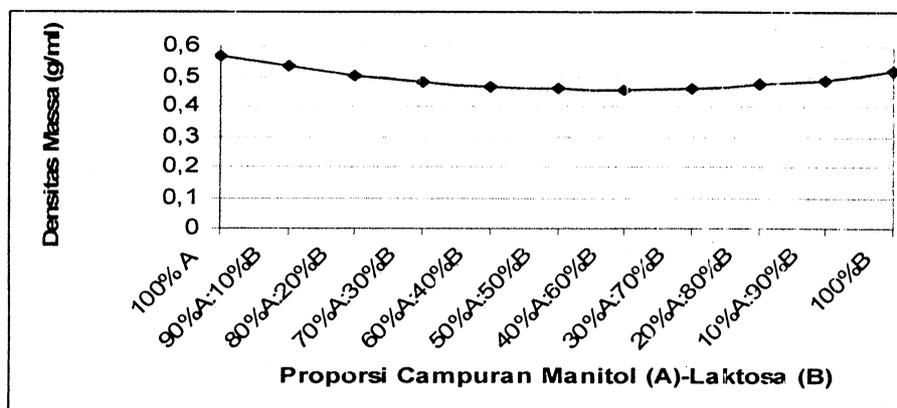


Gambar 1. Profil sifat alir granul campuran dimenhidrinat dengan variasi campuran pengisi Manitol-Laktosa

Profil sifat alir granul berupa garis ke atas. Harga T % mencapai titik maksimal pada campuran Manitol-Laktosa dengan proporsi 30%-70%. Hal ini menunjukkan bahwa pencampuran tersebut menyebabkan sifat alir semakin jelek sedangkan jika tanpa dicampur dengan laktosa justru semakin baik. Proporsi manitol 100% menunjukkan bahwa sifat alirnya paling baik karena memiliki nilai T% lebih kecil. Hal ini disebabkan karena secara teori ukuran partikel manitol 100% lebih kecil dan luas permukaannya yang lebih besar yaitu, 0,37-0,39 m²/g, sehingga kemampuan granul dalam menata diri untuk mengisi ruang antar partikel dan memampat lebih rapat lebih bagus. Oleh karena itu manitol 100% memiliki densitas massa yang lebih besar jika dibandingkan dengan formula kombinasi maupun laktosa 100% yang memiliki luas permukaan sebesar 0,24-0,25 m²/g (Kibbe, 2000).

Densitas massa

Pengukuran densitas massa granul dilakukan dengan cara menuangkan granul ke dalam gelas ukur 100 ml hingga penuh tanpa adanya hentakan karena dengan adanya hentakan menyebabkan memadatnya antar partikel sehingga densitas massa yang di hasilkan akan lebih besar dari sebenarnya bila tidak dihentakan. Densitas massa berkaitan erat dengan dengan sifat alir. Semakin tinggi densitas massa granul maka sifat alirnya akan semakin baik. Densitas massa granul juga mempengaruhi rasio kompresi yang berakibat pada ketebalan tablet. Hasil uji densitas massa granul dapat di lihat pada tabel. Berdasarkan data maka didapat persamaan sebagai berikut $Y = 0,57 (A) + 0,52 (B) - 0,34 (A) (B)$. Dari persamaan dapat dibuat profil densitas massa granul adsorbat dimenhidrinat yang disajikan pada gambar 2.



Gambar 2. Profil densitas massa granul campuran dimenhidrinat dengan variasi campuran pengisi Manitol-Laktosa

Profil densitas massa granul campuran dimenhidrinat berupa garis ke bawah. Manitol 100% memiliki harga densitas massa yang paling tinggi dibandingkan dengan formula kombinasi maupun laktosa sebab manitol memiliki ukuran partikel yang kecil sehingga luas permukaannya lebih besar. Densitas massa yang tinggi akan menghasilkan sifat alir yang baik yang ditunjukkan dengan nilai T% yang kecil.

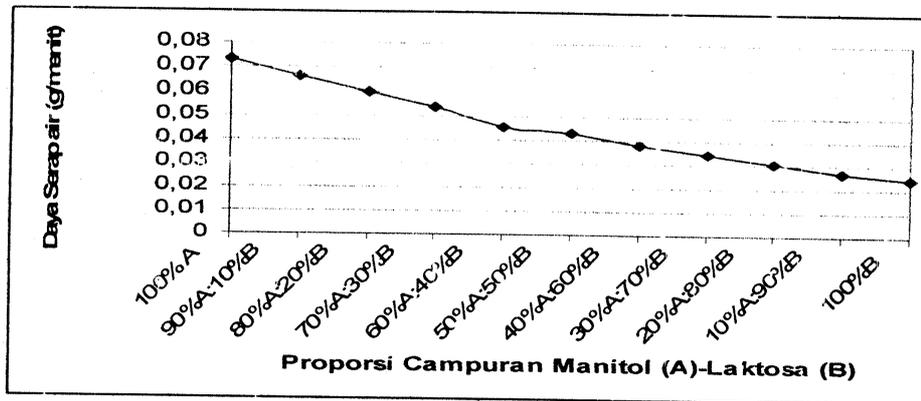
Daya Serap Air

Daya serap granul terhadap air berpengaruh pada proses hancurnya tablet dalam tubuh. Penyerapan yang besar akan memudahkan tablet hancur dan juga

sebaliknya. Dalam penelitian ini digunakan kecepatan serap air yaitu banyaknya air yang diserap persatuan waktu setiap 10 menit terhitung pada waktu granul pertama menyentuh permukaan alat daya serap air.

Hasil uji daya serap air dapat di lihat pada lampiran 9 dibuat persamaan untuk daya serap air granul yaitu $Y = 0,073 (A) + 0,024 (B) - 0,022 (A) (B)$. Berdasarkan persamaan tersebut dapat dibuat profil daya serap air granul adsorbat dimenhidrinat yang dapat di lihat pada gambar 3.

Profil daya serap air granul campuran dimenhidrinat berupa garis ke bawah, yang artinya dengan penambahan laktosa menurunkan daya serap air. Hal ini disebabkan karena laktosa mampu menyerap air dalam suhu penyimpanan, sehingga kadar air yang terserap setelah granul terbentuk dan selama uji daya serap menjadi kecil.



Gambar 3. Profil daya serap air granul campuran dimenhidrinat dengan variasi campuran pengisi Manitol-Laktosa.

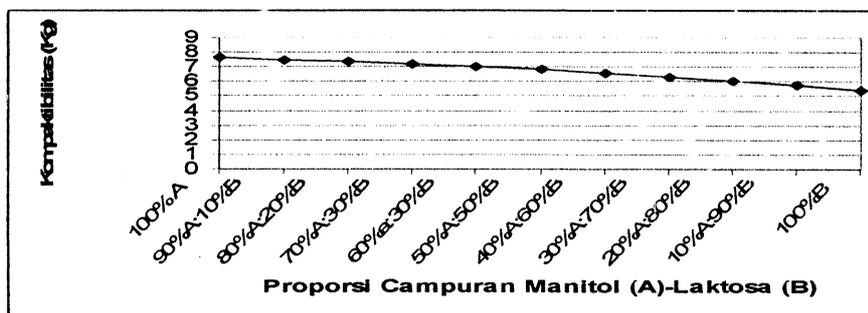
Uji kompaktibilitas

Kompaktibilitas suatu campuran digambarkan dari kekerasan tablet yang dihasilkan. Uji kompaktibilitas ini dilakukan untuk mengetahui mudah tidaknya granul dikempa menjadi tablet dengan saling melakukan ikatan antar partikel sehingga terbentuk massa yang kompak. Perlakuan uji kompaktibilitas dilakukan dengan mesin tablet *single punch* dengan skala *punch* atas 7 mm dan *punch* bawah 10 mm. Kompaktibilitas dapat dilihat dari kekerasan tablet yang diukur dengan seberapa besar beban (kg) yang mampu ditahan oleh tablet. Dengan melakukan uji kompaktibilitas sebelum dilakukan penabletan maka kekerasan tablet yang diinginkan dapat diatur berdasarkan bobot satu tablet. Khusus untuk kekerasan

tablet kunyah dikehendaki 7-14 kg dengan pertimbangan tablet yang dihasilkan tidak terlalu keras untuk dikonsumsi anak-anak.

Berdasarkan hasil penelitian (data tidak dicantumkan) maka diperoleh persamaan untuk kompaktilitas granul yaitu $Y = 7,62 (A) + 5,40 (B) + 1,16 (A)(B)$. Berdasarkan persamaan tersebut diperoleh profil kompaktilitas massa granul adsorbat dimenhidrinat yang disajikan pada gambar 4.

Kompaktilitas granul berdasarkan gambar 4, terlihat garis menurun ke bawah. Hal ini menunjukkan bahwa dengan penambahan laktosa maka kekerasan tablet akan memberikan penurunan. Hal ini disebabkan karena densitas massa laktosa yang lebih kecil daripada manitol dan kemampuan laktosa dalam memecah partikel lebih kecil dibandingkan dengan manitol, sehingga kekerasan tablet semakin menurun.



Gambar 4. Profil kompaktilitas granul campuran dimenhidrinat dengan variasi campuran pengisi Manitol-Laktosa

Pemilihan Formula Optimum

Formula optimum dipilih berdasarkan nilai respon total dihitung dengan rumus : $R_{total} : R_1 + R_2 + R_3 + \dots + R_n$

$R_{1,2,3,\dots,n}$ adalah respon dengan parameter yang ditentukan sesuai dengan desain yang diinginkan. Bobot R_1, R_2, R_3 ditentukan dengan jumlah bobot total sama dengan 1. Pada penelitian ini digunakan 3 respon dari sifat fisik granul adsorbat dimenhidrinat yang dianggap parameter penting yaitu, sifat alir dengan bobot 0,3, Kompaktilitas dengan bobot 0,4, dan daya serap air dengan bobot 0,3. Sifat alir akan berpengaruh terhadap keseragaman bobot tablet. Kompaktilitas akan berpengaruh terhadap kekerasan dan kerapuhan tablet. Daya serap air akan berpengaruh terhadap waktu hancur tablet. Mengingat satuan

masing-masing respon tidak sama, maka perlu distandarisasi respon dengan menggunakan rumus :

$$N = \frac{X - X \text{ min}}{X \text{ max} - X \text{ min}}$$

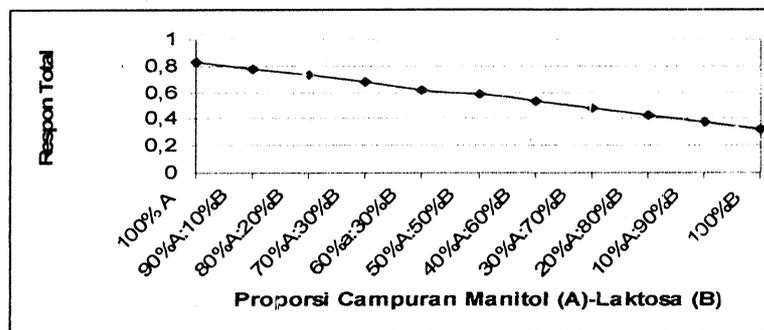
Keterangan :

- X = Respon yang didapat dari percobaan
- X min = Respon minimal berdasarkan parameter sifat fisik granul
- X max = Respon maksimal berdasarkan parameter sifat fisik granul
- N = Nilai standarisasi respon

Jadi R dapat dihitung dengan mengalikan nilai N dengan bobot yang telah ditentukan. Rumus perhitungan total respon menjadi :

$$R_{\text{total}} = (\text{bobot} \times N_{\text{sifat alir}}) + (\text{bobot} \times N_{\text{kompaktibilitas}}) + (\text{bobot} \times N_{\text{daya serap}})$$

Formula dengan respon tertinggi dipilih sebagai formula optimum. Profil respon total dapat dilihat pada gambar 5.



Gambar 5. Profil respon total granul campuran dimenhidrinat dengan variasi campuran pengisi Manitol-Laktosa

Berdasarkan perhitungan, diperoleh bahwa granul tablet kunyah dimenhidrinat dari campuran Manitol 100 % - Laktosa 0 % memiliki respon total yang paling tinggi. Meskipun demikian formula ini tidak dapat dipilih sebagai formula optimum karena kembali pada tujuan awal dari penelitian ini yaitu, untuk menguji apakah kombinasi bahan pengisi Manitol-Laktosa dapat menutupi bau dan rasa pahit dari dimenhidrinat dengan pertimbangan bahwa laktosa juga sering digunakan sebagai bahan pengisi pengganti manitol yang memiliki keunggulan dapat campur dengan semua bahan, berasa sedikit manis, dan lebih ekonomis, sehingga diharapkan dengan kombinasi bahan pengisi Manitol-Laktosa ini dapat dihasilkan suatu tablet yang enak dan memenuhi persyaratan serta lebih ekonomis.

Bertolak dari keadaan tersebut maka formula optimum yang dipilih adalah kombinasi campuran Manitol 90% - Laktosa 10%

Pembuatan Tablet Kunyah Dimenhidrinat dari Formula Optimum Terpilih

Granul adsorbat dimenhidrinat dari formula optimum terpilih dilakukan sama seperti proses optimasi. Adapun formula optimum terpilihnya adalah proporsi 90% Manitol dengan 10% Laktosa dapat dilihat dalam tabel III.

Tabel III. Formula optimum tablet adsorbat dimenhidrinat dengan variasi campuran Manitol-Laktosa

Bahan	Berat (mg)
Adsorbat dimenhidrinat	
- Dimenhidrinat	50
- Laktosa	50
Manitol	347,913
Laktosa	38,567
Gelatin (dalam Solutio Gelatin 10%)	3,43
Talk:Mg Stearat (9:1)	10

Hasil Uji Sifat Fisik Granul Dimenhidrinat Formula Optimum

Granul hasil pembuatan formula optimum yang terdiri dari proporsi 90% Manitol dengan 10% Laktosa diuji kembali sifat fisiknya yang meliputi uji pengetapan, densitas massa, daya serap air, dan kompaktilitas. Hasil pengujian ini digunakan untuk mengetahui kevalidan antara hasil prediksi dengan hasil percobaan dari persamaan metode *simplex lattice design* yang diperoleh. Adapun hasil dari pengujian sifat fisik granul disajikan dalam tabel IV.

Tabel IV. Sifat fisik campuran dimenhidrinat dengan variasi granul campuran pengisi Manitol-laktosa

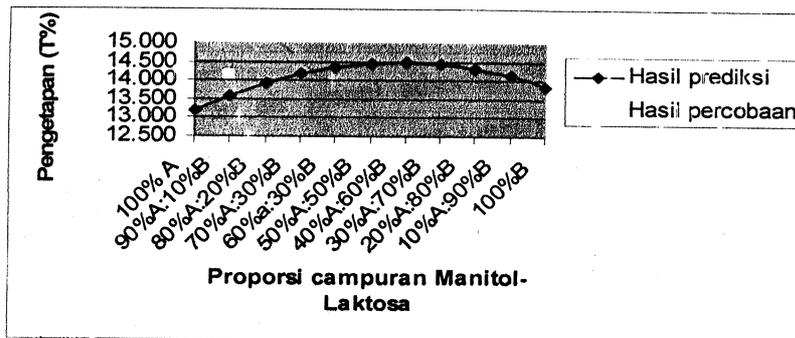
Sifat fisik granul	Formula optimum
Sifat alir (T%)	14,80 ± 1,474
Densitas massa (g/ml)	0,5352 ± 0,0038
Kompaktilitas (kg)	7,42 ± 0,22
Daya serap air (g/menit)	0,1536 ± 0,00038

Sifat alir

Hasil uji sifat alir formula terpilih dibandingkan dengan hasil prediksi dari persamaan melalui perhitungan *simplex lattice design* dapat dilihat pada gambar 6.

Data yang diperoleh dari hasil percobaan hampir mendekati hasil prediksi berdasarkan pendekatan *simplex lattice design*. Hal ini menunjukkan bahwa persamaan yang diperoleh dari pendekatan *simplex lattice design* untuk indeks pengetapan cukup valid yang dapat dilihat dari hasil analisis uji T dengan taraf

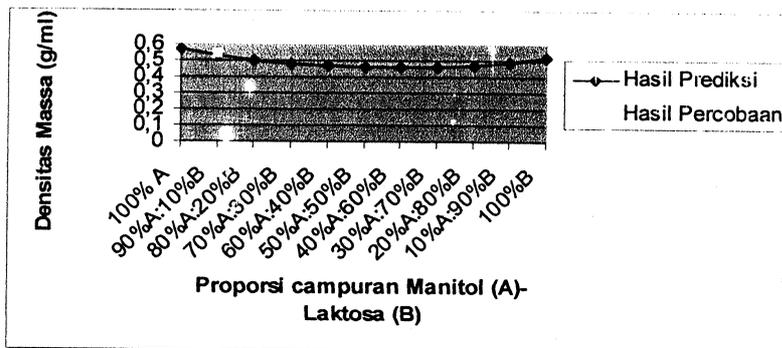
kepercayaan 95% bahwa signifikansi $(0,138) > \alpha (0,05)$ yang berarti H_0 diterima dengan hasil berbeda tidak bermakna antar hasil prediksi dengan hasil percobaan dari pendekatan persamaan *simplex lattice design*.



Gambar 6. Profil sifat alir granul tablet kunyah dimenhidrinat hasil prediksi dan hasil percobaan

Densitas massa

Hasil uji densitas massa granul formula terpilih dibandingkan dengan hasil prediksi yang diperoleh dari persamaan melalui perhitungan *simplex lattice design* dapat dilihat pada gambar 7.



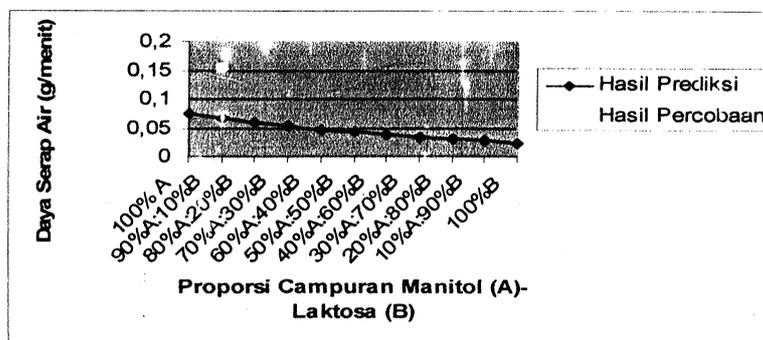
Gambar 7. Profil densitas massa granul tablet kunyah dimenhidrinat hasil prediksi dan hasil percobaan.

Data yang diperoleh dari hasil percobaan tidak jauh berbeda dengan data hasil prediksi berdasarkan perhitungan *simplex lattice design*. Hal ini dapat dilihat dari hasil analisis uji T dengan taraf kepercayaan 95% bahwa signifikansi $(0,663) > \alpha (0,005)$ yang berarti H_0 diterima dengan hasil berbeda tidak bermakna antara hasil prediksi dengan hasil percobaan dengan pendekatan persamaan *simplex lattice design*.

Uji daya serap air

Hasil uji daya serap air granul adsorbat dimenhidrinat dibandingkan dengan hasil prediksi berdasarkan perhitungan *simplex lattice design* dapat dilihat pada gambar 8.

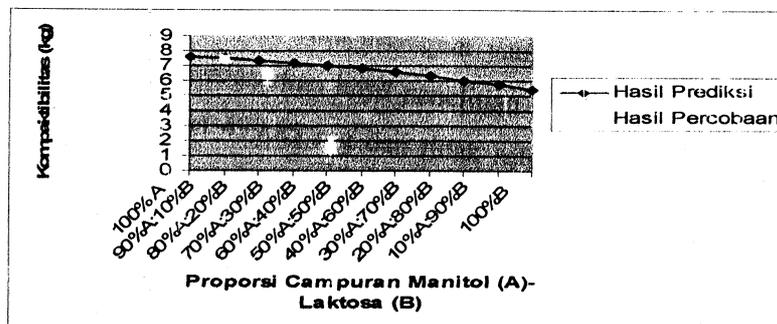
Hasil analisis uji T dengan taraf kepercayaan 95% untuk uji daya serap menunjukkan bahwa signifikansi $(0,00) < \alpha (0,005)$ yang berarti H_0 ditolak artinya ada perbedaan bermakna. Hal ini kemungkinan disebabkan karena kelembaban granul adsorbat dimenhidrinat hasil percobaan dengan hasil prediksi berbeda dimana granul hasil prediksi kemungkinan telah menyerap lembab pada suhu penyimpanan sehingga kemampuan granul dalam menyerap air menjadi kecil sedangkan adsorbat granul hasil percobaan kemungkinan masih tetap stabil dalam suhu penyimpanan.



Gambar 8. Profil daya serap air granul tablet kunyah dimenhidrinat hasil prediksi dan hasil percobaan.

Kompaktibilitas

Hasil uji kompaktibilitas hasil percobaan dibandingkan dengan hasil prediksi berdasarkan perhitungan metode *simplex lattice design* yang dapat dilihat pada gambar 9.



Gambar 9. Profil kompaktibilitas granul tablet kunyah dimenhidrinat hasil percobaan dan hasil prediksi.

Dari hasil analisis uji T dengan taraf kepercayaan 95% menunjukkan bahwa signifikansi $(0,477) > \alpha (0,05)$ yang berarti H_0 diterima dengan hasil berbeda tidak bermakna antara hasil prediksi dengan hasil percobaan dengan pendekatan persamaan *simplex lattice design*.

Hasil Uji Sifat Fisik Tablet Kunyah Dimenhidrinat

Uji sifat fisik tablet kunyah dimenhidrinat meliputi uji keseragaman bobot, kekerasan tablet, waktu hancur tablet, dan uji penerimaan rasa. Hasil dari uji sifat fisik tablet dapat dilihat pada tabel V.

Tabel V. Hasil pengukuran sifat fisik tablet kunyah dimenhidrinat

Sifat fisik tablet		Formula optimum
Keseragaman bobot	$\bar{X} \pm SD$	499,85 ± 1,98
Bobot rata-rata (mg)	CV (%)	0,396
Kekerasan tablet (kg)	$\bar{X} \pm SD$	7,60 ± 0,234
Kerapuhan tablet (%)	$\bar{X} \pm SD$	0,149 ± 0,033
Waktu hancur (menit)	$\bar{X} \pm SD$	13,6 ± 0,547

Uji keseragaman bobot

Keseragaman bobot merupakan parameter yang sangat penting bagi kualitas tablet. Keseragaman bobot ditunjukkan dengan bobot tablet yang seragam dan sesuai dengan bobot yang dikehendaki.

Hasil uji keseragaman bobot tablet kunyah dimenhidrinat dari formula optimum mempunyai nilai koefisien variasi kurang dari 5% yaitu, 0,396% yang berarti formula tersebut telah memenuhi persyaratan keseragaman bobot. Dalam Farmakope Indonesia Edisi III (Anonim, 1979) terdapat ketentuan tentang Keseragaman bobot tablet yaitu untuk tablet yang bobotnya lebih dari 300 mg, maka dari 20 tablet tidak boleh lebih dari 2 tablet yang menyimpang bobotnya lebih dari 5% dan tidak satu tablet pun yang mempunyai penyimpangan bobot lebih dari 10%. Berdasarkan hasil penelitian keseragaman bobot diperoleh bobot rata-rata satu tablet 499,85 mg dan tidak satu tablet pun yang menyimpang dari ketentuan, sehingga sesuai dengan persyaratan Farmakope Indonesia Edisi III (Anonim, 1979).

Uji kekerasan tablet

Kekerasan tablet dipengaruhi oleh tekanan pada penabletan, sifat bahan yang dikempa, jumlah dan jenis bahan pengikat yang digunakan. Jika granul memiliki kompaktibilitas yang rendah maka dibutuhkan tekanan yang cukup besar untuk menghasilkan tablet dengan kekerasan yang dikehendaki (Rawlins, 1977). Uji kekerasan tablet dilakukan untuk memberikan gambaran ketahanan tablet terhadap tekanan, guncangan, dan pengikisan selama pengemasan. Kekerasan tablet kunyah yang baik yaitu, 7-14 kg. Dari hasil percobaan diperoleh kekerasan tablet sebesar 7,60 dan ini memenuhi kriteria.

Uji kerapuhan

Kerapuhan merupakan parameter yang menggambarkan ketahanan (kekuatan) fisik yang berperan untuk melawan tekanan mekanik dan getaran. Pada uji kerapuhan kekuatan fisik yang berperan untuk melawan getaran dan tekanan luar adalah permukaan tablet. Fonner dkk (1981) mengatakan bahwa tablet yang baik adalah tablet yang susut bobotnya setelah diuji kerapuhannya kurang dari 1% dari bobot semula. Formula optimum memiliki kerapuhan 0,149%, sehingga dapat dikatakan bahwa tablet dari formula tersebut memenuhi persyaratan kerapuhan.

Uji waktu hancur tablet

Waktu hancur merupakan waktu yang dibutuhkan untuk hancurnya tablet menjadi partikel-partikel penyusunnya bila kontak dengan cairan. Waktu hancur tablet juga menggambarkan cepat lambatnya tablet hancur dalam cairan pencernaan. Pengambilan air oleh tablet merupakan langkah awal dalam proses hancurnya tablet, semakin mudah air masuk ke dalam tablet akan semakin kecil waktu yang dibutuhkan tablet untuk hancur. Waktu hancur tablet tidak lebih dari 15 menit (Anonim, 1995). Berdasarkan hasil percobaan formula optimum memiliki waktu hancur 13,6 menit sehingga formula tersebut memenuhi persyaratan Farmakope Indonesia Edisi IV (Anonim, 1995).

Uji tanggapan rasa

Uji tanggapan rasa dilakukan untuk menguji apakah rasa pahit dari dimenhidrinat setelah diformulasi dengan kombinasi pengisi Manitol-Laktosa

dapat berkurang. Pengujian rasa tablet dilakukan dengan sasaran anak-anak SD dan menggunakan 50 orang responden. Hasil uji tanggapan rasa dan uji penerimaan rasa tablet kunyah dimenhidrinat dapat di lihat pada tabel VI dan tabel VII.

Tabel VI. Hasil uji tanggapan rasa tablet kunyah dimenhidrinat

Tanggapan rasa	% Responden
Manis	0
Pahit	100

Tabel VII. Hasil uji penerimaan rasa tablet kunyah dimenhidrinat

Penerimaan rasa	% Responden
Dapat diterima	12
Tidak dapat diterima	88

Dari hasil uji tanggapan rasa terhadap 50 responden yang mencoba rasa tablet terlihat 100% responden menyatakan tablet masih pahit dan tidak ada satu respondenpun yang menyatakan bahwa tablet tersebut berasa manis. Sedangkan dari hasil uji penerimaan rasa sebanyak 88% responden tidak dapat menerima rasa dari dimenhidrinat yang masih pahit dan hanya 12% yang menerima. Berdasarkan hasil tersebut maka kombinasi pengisi Manitol-Laktosa dengan perbandingan 90% dan 10% belum berhasil menutupi rasa pahit dari dimenhidrinat, sehingga perlu dilakukan penelitian dengan metode yang lain dan dengan kombinasi bahan pengisi yang berbeda.

KESIMPULAN

Kombinasi 90% Manitol : 10% Laktosa menunjukkan proporsi optimum campuran Manitol : Laktosa yang berfungsi sebagai bahan pengisi dan formula optimum dengan kombinasi 90% Manitol : 10% Laktosa memenuhi persyaratan uji sifat fisik tablet yang meliputi keseragaman bobot, kekerasan, dan waktu hancur tablet. Tetapi kombinasi ini belum berhasil menutupi bau dan rasa pahit dimenhidrinat.

DAFTAR PUSTAKA

Anonim, 1979, *Farmakope Indonesia*, Edisi III, hal. 6, 48, 762, Departemen Kesehatan RI, Jakarta

- Anonim, 1995, *Farmakope Indonesia*, Edisi IV, hal. 324-325, Departemen Kesehatan RI, Jakarta
- Anonim, 2002, *Informasi Spesialite Obat Indonesia*, Volume 37, 339, Ikatan Sarjana Farmasi Indonesia, Jakarta.
- Ansel, C.Howard., 1989, *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi*, diterjemahkan oleh F,Ibrahim, Edisi IV 244-301, Universitas Indonesia Press, Jakarta
- Banker, G.S., and Anderson, N.L., 1986, Tablets, in Lachman, L., Lieberman, H.A., and Kanig, J.L., (Eds), *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, 3rd Ed., 293-345, Lea and Febiger, Philadelphia
- Bolton, S., 1997., *Pharmaceutical Statistics Practical And Clinical Applications*, 3rd Ed, 610-613, Marcel Dekker, Inc., New York-Basel
- Fonner, D.E., Anderson, N.R., and Banker, G.S., 1981, Granulation and Tablet Characterization in Lachman, L., Lieberman, H.A., Kanig, J.L., (eds), *Pharmaceutical Dosage Forms : Tablets*, Vol II, 185, 242-248, Marcel Dekker Inc., New York.
- Kibbe, A.H., 2000, *Handbook of Pharmaceutical excipients*, 3rd Ed., 276-281, 324-225, American Pharmaceutical Association and Pharmaceutical Press, Washington D.C. and London.
- Parrott, E.L., 1971, *Pharmaceutical Technology Fundamental Pharmaceutics*, 3rd Ed, 73-83, Burgess Publishing Company, Minneapolis.
- Rawlins, E.A., 1977, *Textbook of Pharmaceutics*, 8th Ed., 269-288, Bailliere Tindal, London.
- Voigt, R., 1984, *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi*, diterjemahkan oleh S. N., Soewandi, Edisi V, 157-162, 202-207, 223-224, 342-344. Gadjah Mada University Press, Jogjakarta.
- Wati, 2000, Upaya Mengurangi Rasa Pahit Primaquin Fosfat dengan Metode Adsorpsi dan Penambahan Kombinasi Sukrosa Manitol, *Skripsi*, Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan, Yogyakarta