

**OPTIMASI FORMULA TABLET EKSTRAK KULIT JERUK KEPROK
(*Citrus reticulata*) DENGAN KOMBINASI *POLYVINNILPIROLYDONE*
DAN *CROSCARMELLOSE SODIUM***

Skripsi

Untuk memenuhi sebagian persyaratan
mencapai gelar Sarjana Farmasi



Oleh:

Siska Nurlivia

33101800078

PROGRAM STUDI FARMASI FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG
SEMARANG

2022

SKRIPSI
OPTIMASI FORMULA TABLET EKSTRAK KULIT JERUK KEPROK
(*Citrus reticulata*) DENGAN KOMBINASI *POLYVINNILPIROLYDONE*
DAN *CROSCARMELOSE SODIUM*

Yang dipersiapkan dan disusun oleh

Siska Nurlivia

33101800078

Telah dipertahankan didepan Dewan Penguji

Pada tanggal 16 Agustus 2022

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Susunan Tim Penguji

Pembimbing I

Anggota Tim Penguji

apt. Ika Buana Januarti, M.Sc

apt. Fadzil Latifah, M.Farm

Pembimbing II

Dr. apt. Naniek Widyaningrum M.Sc

apt. Hudan Taufiq, M.Sc

Semarang, 16 Agustus 2022

Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran

Universitas Islam Sultan Agung

Dekan,



Dr. dr. H. Setyo Trisnadi, Sp.KF., S.II

SURAT PERNYATAAN KEASLIAN

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Siska Nurlivia

NIM : 33101800078

Dengan ini menyatakan bahwa skripsi yang berjudul :

**“OPTIMASI FORMULA TABLET EKSTRAK KULIT JERUK KEPROK
(*Citrus reticulata*) DENGAN KOMBINASI *POLYVINNILPIROLYDONE*
DAN *CROSCARMELLOSE SODIUM*”**

Adalah benar karya saya dan penuh kesadaran bahwa saya tidak melakukan tindakan plagiasi atau mengambil sebagian atau seluruh hasil karya tulis ilmiah orang lain tanpa menyebutkan sumbernya. Apabila dikemudian hari saya terbukti melakukan tindakan plagiat tersebut maka saya siap menerima sanksi apapun termasuk pencabutan gelar sarjana yang telah diberikan.

Semarang, 16 Agustus 2022

Yang menyatakan,



METERAI
TEMPEL
1263EAJX969474395

Siska Nurlivia

PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH

Saya yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Siska Nurlivia

NIM : 33101800078

Program Studi : Farmasi

Fakultas : Kedokteran

Alamat : Desa Cicinde Utara RT 01, RW 04, Kecamatan Banyusari,
Kabupaten Karawang, Jawa Barat

No Hp/Email : 082115951451/ siskanurlivia@gmail.com

Dengan ini menyatakan karya ilmiah skripsi yang berjudul :

**“OPTIMASI FORMULA TABLET EKSTRAK KULIT JERUK KEPROK
(*Citrus reticulata*) DENGAN KOMBINASI POLYVINNILPIROLYDONE
DAN CROSCARMELLOSE SODIUM”**

Dan menyetujui menjadi hak milik Universitas Islam Sultan Agung Semarang serta memberikan hak bebas royalti non-eksklusif untuk disimpan, dialihmediakan, dikelola dalam pangkalan data dan dipublikasikan di internet atau media lain untuk kepentingan akademis selama tetap menyantumkan nama penulis sebagai hak cipta.

Pernyataan ini saya buat dengan sungguh-sungguh. Apabila dikemudian terbukti ada pelanggaran Hak Cipta/Plagiarisme dalam karya ilmiah ini, maka segala bentuk tuntutan hukum yang timbul akan saya tanggung secara pribadi tanpa melibatkan Universitas Islam Sultan Agung.

Semarang, 16 Agustus 2022

Yang menyatakan,



Siska Nurlivia

PRAKATA

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Assalamu'alaikum Wr. Wb.

Puji syukur kami panjatkan kehadirat Allah SWT, atas segala berkat, rahmat dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan skripsi ini dengan baik. Sholawat dan salam senantiasa kita panjatkan kepada junjungan kita Nabi Besar Muhammad SAW beserta keluarga dan para sahabatnya karena berkat doa dan bantuannya umat Islam dapat berhijrah sejak zaman Jahiliyah hingga zaman Islamiyah seperti sekarang ini.

Dengan terselesaikannya Skripsi ini yang berjudul **“OPTIMASI FORMULA TABLET EKSTRAK KULIT JERUK KEPROK (*Citrus reticulata*) DENGAN KOMBINASI POLYVINNILPIROLYDONE DAN CROSCARMELLOSE SODIUM”** Penelitian eksperimental pada metode *Simplex Lattice Design*, penulis ingin mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada pihak-pihak yang telah membantu dalam proses pembuatan skripsi ini. Pernyataan penulis ditujukan kepada:

1. Bapak Prof. Dr. H. Gunarto, SH., MH selaku Rektor Universitas Islam Sultan Agung Semarang.
2. Bapak Dr. dr. H. Setyo Trisnadi, Sp.KF., S.H., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.
3. Ibu Apt. Rina Wijayanti, M.Sc., selaku Kepala Prodi Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.

4. Ibu Apt. Ika Buana Januarti M.Sc., selaku dosen pembimbing I dan Ibu Apt. Dr. Naniek Widyaningrum, M.Sc., selaku dosen pembimbing II yang telah sabar membimbing, memberikan motivasi, semangat dan arahan dalam proses jalannya Skripsi ini sehingga Skripsi ini dapat terselesaikan.
5. Ibu Apt. Fadzil Latifah, M.Farm., dan Bapak Apt. Hudan Taufiq, M.Sc., selaku penguji skripsi yang telah meluangkan waktu untuk memberikan kritik serta saran agar skripsi ini menjadi lebih baik.
6. Seluruh dosen Prodi Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang yang telah memberikan ilmu selama menempuh kuliah.
7. Seluruh staff Laboratorium Farmasi FK UNISSULA Semarang dan Laboratorium Ekologi dan Biosistematika Universitas Diponegoro Semarang yang telah bersedia membantu kelancaran penelitian.
8. Kedua orang tua saya tercinta, Bapak H. Aep Saepudin, Ibu Hj. Oyeh Hastuti serta adik saya tersayang Ramanda Yasa yang selalu mendoakan, mendukung, memberikan semangat dan selalu mendengarkan keluh dan kesah saya selama penyusunan skripsi.
9. Keluarga besar saya yang selalu mendoakan, mendukung saya dalam penyusunan skripsi
10. Keluarga besar “Formicidae” Farmasi 2018 yang telah memberikan semangat, dukungan dan doanya.
11. Asisten Teknologi Farmasi angkatan 2018 Rega Putri, Noor Laila, Ela Sintya, Rihlatunnaja, Vinda Hadi, dan Bowo yang tulus ikhlas membantu,

mendukung, mendoakan dan menyemangati dalam menyelesaikan pembuatan skripsi ini.

12. Sahabat penulis Andika, Erike, Manda, Nida, Alvina, Nurvita, Rega, Dilla yang selalu dengan tulus mendoakan, mendukung, menyemangati dan selalu menyumbangkan ide-ide selama proses penulisan.
13. Serta pihak-pihak lain yang tidak dapat disebutkan secara terpisah atas bantuannya dalam penyusunan skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih belum sempurna, sehingga kritik dan saran yang membangun dari berbagai pihak sangat diharapkan.

Akhir kata, penulis berharap semoga skripsi ini dapat menjadi dokumen informasi yang bermanfaat bagi perkembangan ilmu pengetahuan dibidang kefarmasian.

Wassalamu'alaikum Wr. Wb

Semarang, 13 Agustus 2022

Penulis

Siska Nurlivia

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
SURAT PERNYATAAN KEASLIAN.....	iii
PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH.....	iv
PRAKATA.....	v
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR SINGKATAN.....	xiii
DAFTAR TABEL.....	xiv
DAFTAR GAMBAR.....	xv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xvi
INTISARI.....	xvii
BAB I PENDAHULUAN.....	18
1.1 Latar Belakang.....	18
1.2 Rumusan Masalah.....	20
1.3 Tujuan Penelitian.....	20
1.3.1 Tujuan Umum.....	20
1.3.2 Tujuan Khusus.....	21
1.4 Manfaat Penelitian.....	21

1.4.1 Manfaat Teoritis.....	21
1.4.2 Manfaat Praktis.....	21
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	22
2.1 Jeruk Keprok.....	22
2.1.1 Klasifikasi Jeruk Keprok	22
2.1.2 Morfologi Jeruk Keprok	23
2.1.3 Kandungan dalam Kulit Jeruk Keprok (<i>Citrus reticulata</i>).....	23
2.2 Metode Ekstraksi	25
2.3 Tablet	26
2.3.1 Istilah Tablet	26
2.3.2 Metode Pembuatan Tablet	27
2.3.3 Bahan Tambahan Tablet	28
2.3.4 <i>Polyvinylpyrrolidone</i>	33
2.3.5 <i>Croscarmellose Sodium</i>	33
2.4 Uji Fisik Tablet	34
2.4.1 Uji Organoleptis Tablet	34
2.4.2 Uji Keseragaman Bobot Tablet.....	34
2.4.3 Uji Keseragaman Ukuran Tablet	35
2.4.4 Uji Kekerasan Tablet	36
2.4.5 Uji Friabilitas Tablet.....	36

2.4.6 Uji Waktu Hancur Tablet.....	37
2.5 <i>Simplex Lattice Design</i>	37
2.6 Hubungan Kombinasi PVP dan CCS pada Optimasi Formula Sediaan Tablet	39
2.7 Kerangka Teori	41
2.8 Kerangka Konsep.....	41
2.9 Hipotesis	41
BAB III METODE PENELITIAN.....	42
3.1 Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian.....	42
3.2 Variabel dan Definisi Operasional.....	42
3.2.1 Variabel.....	42
3.2.2 Definisi Operasional	43
3.3 Populasi dan Sampel.....	44
3.3.1 Populasi.....	44
3.3.2 Sampel	44
3.4 Instrumen dan Bahan Penelitian	44
3.4.1 Instrumen	44
3.4.2 Bahan	45
3.5 Cara Penelitian.....	45
3.5.1 Persiapan Simplisia.....	45

3.5.2 Ekstraksi.....	46
3.5.3 Uji Penapisan Fitokimia.....	47
3.5.4 Uji Penentuan Kadar Flavonoid.....	49
3.5.5 Formulasi Tablet Ekstrak Kulit Jeruk Keprok	51
3.6 Alur Penelitian	57
3.7 Tempat dan Waktu.....	58
3.7.1 Tempat	58
3.7.2 Waktu.....	58
3.8 Analisis Hasil	58
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	60
4.1 Hasil Penelitian.....	60
4.1.1 Determinasi Tanaman	60
4.1.2 Rendemen dan Kadar Air Ekstrak	61
4.1.3 Hasil Uji Kualitatif Ekstrak Kulit Jeruk Keprok	61
4.1.4 Hasil Uji Kuantitatif Ekstrak Kulit Jeruk Keprok	62
4.1.5 Uji Sifat Fisik Tablet Ekstrak Kulit Jeruk Keprok	63
4.1.6 Optimasi Formula Tablet Ekstrak Kulit Jeruk Keprok.....	70
4.1.7 Konfirmasi Formula Optimum	71
4.2 Pembahasan.....	72
4.2.1 Determinasi Tanaman	72

4.2.2 Rendemen dan Kadar Air Ekstrak	72
4.2.3 Hasil Uji Kualitatif Ekstrak Kulit Jeruk Keprok	73
4.2.4 Hasil Uji Kuantitatif Ekstrak Kulit Jeruk Keprok	74
4.2.5 Uji Sifat Fisik Tablet Ekstrak Kulit Jeruk Keprok	76
4.2.6 Optimasi Formula Tablet Ekstrak Kulit Jeruk Keprok.....	82
4.2.7 Konfirmasi Formula Optimum	84
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	87
5.1 Kesimpulan	87
5.2 Saran	87
DAFTAR PUSTAKA	88
LAMPIRAN.....	94



DAFTAR SINGKATAN

CCS : *croscarmellose sodium*

cm : centimeter

g : gram

kg : kilogram

mg : miligram

ml : mililiter

mm : milimeter

nm : nanometer

PVP : *polyvinnilpirolydone*

Ppm : *part per million*

SLD : *simplex lattice design*

µg : mikrogram



DAFTAR TABEL

Tabel 3. 1 Formula Acuan	51
Tabel 3. 2 Formula Modifikasi.....	52
Tabel 3. 3 Formula Tablet Ekstrak Kulit Jeruk Keprok.....	53
Tabel 3. 4 Waktu Pelaksanaan	58
Tabel 4. 1 Hasil Uji Kualitatif Ekstrak Kulit Jeruk Keprok.....	61
Tabel 4. 2 Hasil Optimasi Waktu Analisis.....	62
Tabel 4. 3 Hasil Penentuan Kurva Baku Kuersetin.....	62
Tabel 4. 5 Hasil Uji Organoleptis	63
Tabel 4. 6 Hasil Uji Keseragaman Bobot.....	64
Tabel 4. 7 Hasil Uji Keseragaman Ukuran	65
Tabel 4. 8 Hasil Uji Kekerasan Tablet	66
Tabel 4. 9 Hasil Uji Kerapuhan Tablet	68
Tabel 4. 10 Hasil Uji Waktu Hancur Tablet	69
Tabel 4. 11 Formula Optimum Tablet Kulit Jeruk Keprok.....	71
Tabel 4. 12 Hasil Uji Konfirmasi Formula Optimum.....	72

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2. 1 Gambar Jeruk Keprok (<i>Citrus reticulata</i>).....	22
Gambar 2. 3 Struktur Kimia <i>Polyvinylpirrolidone</i>	33
Gambar 2. 4 Struktur Kimia <i>Croscarmellose Sodium</i>	33
Gambar 2. 5 Kerangka Teori.....	41
Gambar 2. 6 Kerangka Konsep	41
Gambar 3. 1 Alur Penelitian.....	57
Gambar 4. 1 Kurva Regresi Linier Kuersetin	63
Gambar 4. 2 Tablet Ekstrak Kulit Jeruk Keprok.....	64
Gambar 4. 3 Grafik Countourplot Keseragaman Bobot.....	65
Gambar 4. 4 Grafik Countourplot Keseragaman Ukuran	66
Gambar 4. 5 Grafik Countourplot Kekerasan Tablet.....	67
Gambar 4. 6 Grafik Countourplot Kerapuhan Tablet	68
Gambar 4. 7 Grafik Countourplot Waktu Hancur.....	70
Gambar 4. 8 Hasil Analisis SLD.....	70
Gambar 4. 9 Tablet Kulit Jeruk Keprok Formula Optimum.....	71
Gambar 4. 10 Pembentukan Senyawa Kompleks Kuersetin-Aluminium Klorida	76

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Perhitungan Dosis dan Bobot Tablet	94
Lampiran 2 Perhitungan Konsentrasi Variasi PVP dan CCS.....	95
Lampiran 3. Determinasi Tanaman.....	96
Lampiran 4. Rendemen Ekstrak.....	98
Lampiran 5. Uji Kualitatif Ekstrak.....	99
Lampiran 6. Hasil Uji Kuantitatif	100
Lampiran 7. Hasil Uji Fisik Tablet	102
Lampiran 8. Analisa menggunakan SLD (<i>Simple Lattice Design</i>).....	109
Lampiran 9. Hasil Uji Fisik Tablet Optimum	112
Lampiran 10. Hasil Uji Analisis SPSS Formula Optimum.....	116
Lampiran 11. Dokumentasi Penelitian.....	118



INTISARI

Kulit jeruk keprok (*Citrus reticulata*) telah digunakan secara empiris sebagai penunjang terapi berbagai penyakit namun masih terbatas dalam bentuk rebusan yang dapat menurunkan efikasi dari zat aktif yakni flavonoid. Penelitian dalam rangka mengembangkan sediaan dilakukan untuk meningkatkan efikasi dari kulit jeruk keprok dengan jalan modifikasi ekstrak menjadi sediaan tablet. Tujuan penelitian ini menemukan formula optimum dari tablet ekstrak kulit jeruk keprok dengan kombinasi PVP dan CCS.

Penelitian ini dilakukan secara eksperimental untuk memperoleh perbandingan optimum PVP dan CCS. Penelitian ini diawali tahap preparasi simplisia dan ekstraksi kulit jeruk keprok yang dilanjutkan analisa ekstrak secara kualitatif dan kuantitatif. Ekstrak yang diperoleh diformulasikan berdasarkan 8 formula yang diperoleh dari SLD. Sediaan yang telah diformulasikan diuji fisik tablet dan dianalisa kembali sehingga terbentuk formula optimum. Formula optimum kemudian dianalisa dengan *one sample T-test*.

Uji kualitatif menunjukkan adanya alkaloid, flavonoid, tanin, saponin, triterpenoid dengan kuantitas flavonoid total 45,851 mgQE/g. Variasi konsentration PVP dan CCS (5%:0,5%) merupakan formula optimum (nilai desirability 0,914). Hasil uji konfirmasi formula optimum yakni keseragaman bobot NP= 3,13, keseragaman ukuran 1:2,768, kekerasan 6,20 kg, kerapuhan 0,079% waktu hancur 17,325 menit. Berdasarkan uji *one sample T-test* diketahui bahwa uji keseragaman ukuran, keseragaman bobot dan waktu hancur tidak terdapat perbedaan signifikan dengan nilai signifikansi secara berturut-turut 0,058, 0,507 dan 0,257 berbeda dengan hasil uji kekerasan dan kerapuhan yang memiliki perbedaan signifikan dengan nilai signifikansi 0,012, 0,021.

Kesimpulan penelitian ini formula optimum tablet dengan konsentrasi PVP 5% dan CCS 0,5% memenuhi syarat uji fisik tablet sehingga sediaan yang dihasilkan memiliki karakteristik fisik yang baik.

Kata Kunci: Optimasi Formula, Ekstrak Kulit jeruk Keprok, Tablet

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Jeruk keprok (*Citrus reticulata*) secara empiris dikenal potensinya dalam berbagai penyakit diantaranya sebagai antidiabetes (Ali *et al.*, 2020), antiproliferatif (Ferreira *et al.*, 2018), antikanker (Wang *et al.*, 2017), antivirus (Al-Karmalawy *et al.*, 2021) dan antikolestrol (Omer *et al.*, 2015). Kulit jeruk keprok (*Citrus reticulata*) telah banyak diteliti memiliki beberapa senyawa penting seperti pektin (Latupeirissa *et al.*, 2019) dan flavonoid seperti hesperidin (Muhtadi *et al.*, 2015), nobiletin serta tangeretin (Ma *et al.*, 2016). Penelitian Omer *et al.*, (2015) menunjukkan ekstrak kulit jeruk keprok (*Citrus reticulata*) diketahui dapat menurunkan kolesterol 38,4% dibandingkan kontrol positif atorvastatin pada tikus dengan dosis 250 mg/kg.

Secara empiris, kulit jeruk keprok umumnya dimanfaatkan masih dalam bentuk rebusan atau ekstrak. Bentuk sediaan ini harus dikembangkan agar dapat meningkatkan mutu dan efikasi dari zat aktif. Bentuk sediaan farmasi yang dikembangkan pada penelitian ini adalah tablet. Sediaan tablet dipilih karena sediaan ini relatif ideal jika ditinjau dari segi pengemasan, dosis, penggunaan, penyimpanan dan mobilitas (Sugiyono *et al.*, 2016). Sediaan tablet juga diketahui menjadi salah satu sediaan dengan stabilitas fisik, kimia, dan mikrobiologi yang relatif lebih optimal dibandingkan sediaan lainnya (Murtini & Elisa, 2018).

Karakteristik zat aktif, eksipien dan penggunaan metode formulasi berpengaruh terhadap mutu dan efikasi sediaan. Kandungan flavonoid cenderung bersifat termolabil dan mudah terdegradasi pada suhu $>70^{\circ}\text{C}$ (Wahyuni, 2019). Metabolit sekunder dari ekstrak kulit jeruk keprok seperti pektin (Colodel *et al.*, 2018), asam sitrat (Lestari, 2019) dan asam askorbat (Nurjanah *et al.*, 2020) bersifat higroskopis. Faktor lain seperti pemilihan eksipien dan penentuan metode pembuatan sediaan harus dikaji secara mendalam.

Zat pengikat (*binder*) dan zat penghancur (*desintegrant*) merupakan eksipien yang diperhatikan dalam penelitian ini. Penelitian Kusumo & Ratnawulan Mita (2016) menunjukkan bahwa *binder* mampu merombak kerapuhan serta kekerasan tablet, sehingga dapat mengoptimalkan kualitas tablet sedangkan waktu hancur tablet berkorelasi dengan disintegan yang digunakan (Ambari *et al.*, 2019). Senyawa *polyvinilpirolydone* (PVP) dipilih sebagai bahan pengikat (*binder*) sementara *Crosscarmellosae sodium* (CCS) dipilih sebagai bahan penghancur (*disintegrant*). PVP memiliki sifat yang kompatibel dengan bahan lainnya baik bahan organik maupun anorganik. PVP juga dapat diaplikasikan dalam granulasi basah, kering dan metode cetak langsung serta diketahui memiliki daya adhesi, elastisitas dan kekerasan yang baik (Rowe *et al.*, 2009). *Crosscarmellose Sodium* (CCS) merupakan salah satu derivat selulosa yang bersifat hidrofilik yang menghasilkan proses *wicking* dan *swelling* (Rowe *et al.*, 2009). CCS bersifat stabil pada senyawa yang bersifat higroskopis

sehingga kompatibel dengan metabolit sekunder dari kulit jeruk keprok yang bersifat higroskopis. Metode formulasi yang digunakan adalah granulasi kering. Metode ini dipilih untuk melindungi metabolit sekunder ekstrak kulit jeruk keprok yang bersifat higroskopis.

Komponen PVP dan CCS ini perlu dioptimasi sehingga dapat menghasilkan sediaan tablet yang optimal yang berimplikasi pada peningkatan efikasi sediaan obat. Optimasi dengan pendekatan SLD digunakan dalam penelitian ini dengan mempertimbangkan efisiensi dan efektifitas metode yang lebih baik jika dikomparasikan dengan metode tradisional (Hajrin *et al.*, 2021). Berdasarkan hal tersebut, peneliti bermaksud mengembangkan riset lanjutan mengenai optimasi formula sediaan tablet ekstrak kulit jeruk keprok dengan kombinasi *polyvinnilpirolydone* dan *croscarmellose sodium*.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan pada berbagai uraian masalah, rumusan masalah yang terbentuk yaitu “bagaimana optimasi formula tablet ekstrak kulit jeruk keprok (*Citrus reticulata*) dengan kombinasi *polyvinnilpirolydone* dan *croscarmellose sodium*?”

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Agar menghasilkan suatu formula optimum dari kombinasi *polyvinnilpirolydone* dan *croscarmellose sodium* dalam sediaan tablet ekstrak kulit jeruk keprok (*Citrus reticulata*).

1.3.2 Tujuan Khusus

Menemukan dan mengembangkan formula optimum yang ditinjau melalui karakteristik fisik tablet meliputi keseragaman bobot dan ukuran, kekerasan, kerapuhan dan waktu hancur tablet yang sesuai.

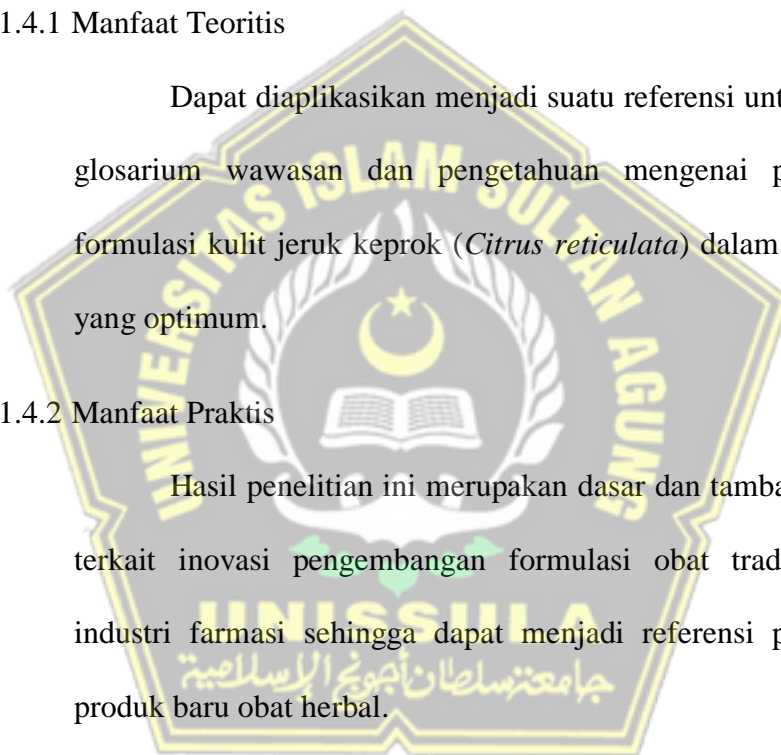
1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

Dapat diaplikasikan menjadi suatu referensi untuk menambah glosarium wawasan dan pengetahuan mengenai pengembangan formulasi kulit jeruk keprok (*Citrus reticulata*) dalam sediaan tablet yang optimum.

1.4.2 Manfaat Praktis

Hasil penelitian ini merupakan dasar dan tambahan informasi terkait inovasi pengembangan formulasi obat tradisional dalam industri farmasi sehingga dapat menjadi referensi pengembangan produk baru obat herbal.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Jeruk Keprok

2.1.1 Klasifikasi Jeruk Keprok

Gambar morfologi jeruk keprok (*Citrus reticulata*) tersaji pada gambar 2.1 dibawah ini.



Gambar 2.1 Gambar Jeruk Keprok (*Citrus reticulata*) (Dokumentasi Pribadi)

Menurut *Integrated Taxonomic Information System* (ITIS) klasifikasi Tanaman Jeruk Keprok adalah sebagai berikut:

Kingdom: Plantae

Divisi: Spermatophyta

Sub Divisi: Angiospermae

Kelas: Dicotyledoneae

Sub Kelas: Sympetalae

Bangsa: Rutales

Suku: Rutaceae

Marga: Citrus

Spesies: *Citrus reticulata*

2.1.2 Morfologi Jeruk Keprok

Citrus reticulata diketahui sebagai tanaman dengan tinggi 4,86 hingga 8,97 meter dan berdiameter pada kisaran 8,27 hingga 24,82 cm. *Citrus reticulata* mempunyai bentuk dahan tidak beraturan, kecil dan menyebar serta memiliki cabang yang banyak. Daun *Citrus reticulata* termasuk daun majemuk memiliki bentuk bulat telur dengan bentuk ujung runcing dengan pangkalnya meruncing memiliki tepi bergerigi dengan panjang daun pada kisaran antara 3,5-8 cm (Karyanti *et al.*, 2015).

Ciri khusus dari *Citrus reticulata* terletak pada kulit buah. Kulit buah *Citrus reticulata* mudah dikupas dengan tebal kulit berkisar antara 0,2 – 0,3 cm. Kulit *Citrus reticulata* terdiri dari 3 lapisan diantaranya kulit luar (*flavedo*), kulit tengah (*albedo*) dan kulit dalam (Karyanti *et al.*, 2015). Rata – rata bobot buah mencapai 200 g/buah. Daging buah memiliki warna oranye dan mengandung banyak air yang merupakan sari buah. Buah *Citrus reticulata* memiliki rasa yang manis, sedikit asam dengan aroma tajam khas *Citrus reticulata* (Karyanti *et al.*, 2015).

2.1.3 Kandungan dalam Kulit Jeruk Keprok (*Citrus reticulata*)

Citrus reticulata dikenal sebagai salah satu jenis spesies flora dengan kandungan flavonoid yang melimpah. Berdasarkan penelitian Mei *et al.*, (2021) menunjukkan bahwa kulit jeruk keprok memiliki kandungan hesperidin, lima kandungan flavon C-glikosida,

kandungan PMF (*polymehoxylated Flavones*) seperti hesperidin, nobiletin, tangeretin. Mengandung senyawa alkaloid seperti synephrine, citrusin I dan III serta adenosin, serta senyawa limonoid seperti asam deacetylnomilinic, asam isoobacunoic, limonin, ichangin dan obacunone.

Flavonoid dalam kulit jeruk keprok diantaranya hesperidin, tangeretin dan nobiletin diketahui memiliki potensi sebagai antikolestrol. Mekanisme hesperidin dengan cara menghambat HMG-CoA reduktase dan asetil-koenzim A asetil transferase (Muhtadi *et al.*, 2015). Senyawa hesperidin diketahui memiliki bioavailabilitas <25%. Absorpsi senyawa hesperidin dilakukan oleh usus dalam bentuk aglikonnya hesperitin. Setelah dikonsumsi, hesperidin mencapai plasma selama 3 jam dan mengalami titik puncak selama 5-7 jam. Hesperidin diekskresikan berupa urine dan feses melewati ginjal selama 24 jam (Kuntić *et al.*, 2014). Penelitian dari Ma *et al.*, menemukan bahwa tangeretin yang diberikan pada hamster diet tinggi selama 8 minggu menimbulkan efek signifikan terhadap pengurangan jaringan lemak adiposa (Ma *et al.*, 2016). Berdasarkan penelitian Zou *et al.*, mekanisme nobiletin dalam terapi kolesterol yaitu melalui pencegahan terhadap pembentukan lipid pada hati sehingga terjadi penurunan kadar trigliserida serta sekresi apo B VLDL (Zou *et al.*, 2016). Selain flavonoid, kandungan pektin dalam kulit jeruk keprok juga diketahui berpotensi sebagai agen

antihiperlipidemia dengan mekanisme pengikatan kolesterol yang terdapat pada saluran pencernaan. Ikatan yang terbentuk antara pektin dan kolesterol dapat mengantisipasi kolesterol untuk diserap menuju aliran sistemik. Semakin tinggi kekentalan pektin berefek linier dengan efektifitas pektin dalam mengikat kolesterol (Dhaneswari *et al.*, 2015).

2.2 Metode Ekstraksi

Ekstraksi dikenal sebagai suatu proses pemisahan suatu zat dengan bantuan pelarut tertentu. Adapun untuk pemilihan pelarut dari jenis metabolit sekunder yang akan diekstrak. Berdasarkan tingkat kepolarannya pelarut yang digunakan dalam ekstraksi dapat dikelompokkan menjadi sedikitnya 3 kelompok besar antara lain:

- a. Pelarut polar meliputi air, etil dan metil alkohol
- b. Pelarut semipolar meliputi diklorometan, etil asetat
- c. Pelarut non polar meliputi kloroform dan n-heksan (Mukhriani, 2014).

Ekstraksi juga harus mempertimbangkan karakteristik dari sifat bahan mentah yang akan diekstraksi. Berdasarkan prosesnya pembuatan ekstrak diklasifikasikan dalam 2 metode yakni metode panas dan dingin. Metode panas merupakan metode ekstraksi yang melibatkan pemanasan zat mentah dalam prosesnya. Beberapa contoh ekstraksi dengan metode panas diantaranya meliputi digesti, infundasi, dekokta, destilasi hingga metode gelombang ultrasonik, refluks hingga sokhletasi. Ekstraksi metode dingin merupakan metode ekstraksi yang tidak melibatkan adanya

pemasanan dalam prosesnya. Salah satu contoh ekstraksi yang menerapkan metode dingin adalah maserasi (Mukhriani, 2014).

Pada penelitian ini, peneliti menggunakan ekstraksi dengan metode sokletasi dengan solven etil alkohol 96%. Metode ekstraksi ini digunakan mengacu pada riset yang diteliti oleh Omer *et al.*, 2015 menunjukkan aktivitas yang berperan sebagai antikolesterol.

2.3 Tablet

2.3.1 Istilah Tablet

Istilah tablet merupakan sediaan solid yang terdiri atas zat aktif dengan atau tanpa penambahan eksipien. Tablet digolongkan menjadi dua jenis berdasarkan metode cara pembuatannya, yaitu dengan cetak dan kempa langsung. Metode pembuatan tablet cetak terbagi menjadi beberapa jenis metode yakni metode granulasi basah dan kering. Metode ini diterapkan dengan jalan pemberian kompresi pada massa granul lembab bertekanan rendah menuju suatu tempat untuk mencetak tablet. Kompaktibilitas sediaan tablet memiliki korelasi dengan kristalisasi yang tercipta pada saat pengeringan. Proses ini tidak bergantung pada besar kompresi yang diterapkan pada sediaan (Murtini & Elisa, 2018).

Metode tablet kempa dicetak dengan kompresi tinggi pada granul dicetak dari baja. Tablet merupakan sediaan yang dapat dimodifikasi dan diadaptasikan dengan ukuran, bentuk dan cetakan yang variatif yang disesuaikan dengan desain cetakan yang

digunakan. Kaplet merupakan jenis tablet yang berbentuk menyerupai kapsul. Tablet besar atau bolus merupakan tablet dalam proses kuratif pada hewan, yang secara umum diaplikasikan untuk hewan besar (Murtini & Elisa, 2018).

2.3.2 Metode Pembuatan Tablet

2.3.2.1 Metode Granulasi Kering

Pembuatan granul dengan metode kering atau biasa dikenal dengan *slugging*. Granulasi kering merupakan metode yang dibuat dengan mengempa campuran komponen aktif dan komponen tambahan solid menjadi suatu padatan. Padatan yang dihasilkan kemudian dihancurkan kembali menjadi molekul yang cenderung besar dibanding granul. Adapun proses ini diketahui sebagai granulasi menggunakan mesin tanpa melibatkan *binder* maupun *desintegan*. (Murtini & Elisa, 2018)

Pembuatan tablet dengan metode pembuatan granul dengan metode kering diformulasikan secara mekanis menggunakan *slugger machine*. Pada tahap ini komposisi tablet dikompresi dengan mesin pencetak dengan jalan seluruh bahan yang digunakan akan dikompresi dalam cetakan yang akan dipadatkan dengan *punch* yang kemudian menghasilkan *slug*. Tahap selanjutnya, *slug* diayak dan diaduk agar dapat menghasilkan suatu granul dengan daya alir lebih baik dari campuran awal. Proses ini dapat diulang hingga diperoleh hasil massa *slug* yang sesuai (Murtini & Elisa, 2018).

Syarat penggunaan metode granulasi kering yaitu:

- a. Dosis komponen aktif dalam formulasi besar.
- b. Sifat komponen aktif yang sukar *free flowing*.
- c. Sifat zat aktif adalah zat tidak tahan panas dan sensitif terhadap kelembaban.

Kelebihan metode granulasi kering adalah sebagai berikut:

- a. Proses pembuatan lebih singkat dari granulasi basah.
- b. Cocok untuk bahan aktif yang termolabil dan sensitif terhadap kelembapan.
- c. Disintegrasi tablet relatif lebih cepat karena tidak ada ikatan oleh binder.

Adapun kekurangan dari granulasi kering adalah sebagai berikut:

- a. Memerlukan bantuan mesin dengan kerja spesifik untuk membentuk slug.
- b. Distribusi warna tablet relatif tidak merata.
- c. Kontaminasi silang dapat terjadi karena banyaknya debu yang dihasilkan selama proses pembuatan (Murtini & Elisa, 2018).

2.3.3 Bahan Tambahan Tablet

2.3.3.1 Bahan Pengisi (Filler)

Bahan pengisi dibutuhkan karena berperan sebagai penambah bobot agar memiliki bobot yang dapat dikompresi,

meningkatkan kompresibilitas dan komponen aktif yang sukar dikompresi dengan jalan menaikan gaya tarik menarik sejenis sehingga dapat dikompresi langsung. Bahan pengisi diklasifikasikan dalam beberapa kelompok antara lain:

- a. Bahan organik (karbohidrat dan karbohidrat olahan)
- b. Bahan anorganik (seperti kalsium fosfat) dan;
- c. *Coprocessed diluents*

Setiap formulasi cenderung membutuhkan jumlah *filler* yang bervariasi pada kisaran 5 hingga 80% dari total keseluruhan bobot sediaan. Beberapa faktor seperti perbandingan antara jumlah komponen aktif berbanding bobot tablet diketahui memiliki korelasi yang signifikan terhadap penentuan jumlah *filler* yang digunakan (Murtini & Elisa, 2018). Manitol diketahui sebagai bahan yang berfungsi sebagai *filler* dalam komposisi sediaan tablet. Penggunaan manitol didasari oleh karakteristik zat yang tidak menyerap air/uap air sehingga dapat diaplikasikan pada komponen aktif yang sensitif pada kondisi lembab. Range konsentrasi manitol sebagai bahan pengisi tablet adalah 10-90% (Rowe *et al.*, 2009).

2.3.3.2 Bahan Pengikat (*Binder*)

Binders atau bahan pengikat dapat diberikan dalam kondisi zat kering maupun berbentuk mucilago. Mucilago sering digunakan karena dapat meningkatkan kekuatan kohesif dan

berfungsi memberikan daya rekat pada padatan granul ketika proses granul dan kompresi dilakukan, serta meningkatkan akumulasi gaya kohesif yang terkandung dalam zat aktif. Secara umum, pengikat dapat diklasifikasikan sebagai pengikat alami, polimer sintetik/semi sintetik, dan gula. Pada granulasi basah, pengikat biasanya ditambahkan dalam bentuk *solutio* (terdiri dari larutan, serum atau suspensi), tetapi juga dimungkinkan untuk menambahkan pengikat kering dan kemudian mencampurnya dengan massa yang akan digranulasi kemudian tambahkan pelarut. (Murtini & Elisa, 2018).

Pada saat granulasi, keberadaan *binder* berbentuk mucilago diketahui mampu mengikat permukaan partikel yang akan menciptakan suatu jembatan cair (*liquid bridges*) interpartikel. Ikatan interpartikel yang semakin bertambah dapat meningkatkan pertumbuhan dan pembesaran granul. Granul yang telah membesar kemudian diayak dan dikeringkan sehingga terbentuk jembatan padat (*solid bridge*) interpartikel yang saling berikatan dan menciptakan granul. Jumlah mucilago yang dibutuhkan untuk granulasi tergantung pada bobot sediaan yang akan diformulasikan, *particle size*, kemampuan setiap komponen untuk dikompresi, luas permukaan, tingkat poros komponen penyusun sediaan, tingkat hidrofobik komponen, monografi komponen dalam mucilago *binder*, dan pendekatan granulasi yang diaplikasikan dalam

pembuatan sediaan. Pada proses granulasi kering dan produksi tablet kempa langsung, pengikat langsung diformulasikan dengan komponen lain dalam bentuk kering tanpa harus diintervensi dengan pembuatan mucilago (Murtini & Elisa, 2018).

2.3.3.3 Bahan Penghancur (*Disintegrant*)

Bioavailabilitas suatu tablet memiliki korelasi yang erat dengan absorpsi obatnya. Tingkat absorpsi obat dipengaruhi oleh kecepatan disolusi obat pada cairan pencernaan dan kemampuan permeabilitas obat dalam melintasi membran. Laju disolusi suatu sediaan tablet dipengaruhi oleh beberapa faktor diantaranya sifat fisikokimia obat, laju disintegrasi dan laju disolusi tablet. Dalam meningkatkan kecepatan disintegrasi sediaan dalam hal ini tablet, maka tablet harus diberikan suatu bahan yang dapat memicu terjadinya desintegrasi tablet. Bahan ini disebut sebagai bahan penghancur (*disintegrant*). Bahan penghancur diketahui memfasilitasi destruksi tablet menjadi granul, sehingga memperkecil ukuran granul hingga menjadi partikel partikel penyusun yang lebih kecil sehingga mengefisiensikan kelarutan tablet dalam cairan tubuh. Disintegan dapat diaplikasikan dengan beberapa kondisi. Pada kempa langsung disintegrant dapat diformulasikan secara langsung. Pada proses pembuatan granul, disintegrant dapat ditambahkan dalam granul (secara intra-granular), diluar granul (ekstra-granular) dan tidak menutup kemungkinan

adanya kombinasi metode terhadap proses formulasi bahan. Bahan penghancur dapat bekerja dengan beberapa mekanisme diantaranya dengan mekanisme kapiler, pengembangan, pembasahan, deformasi, pelepasan gas maupun dengan reaksi enzimatik (Murtini & Elisa, 2018).

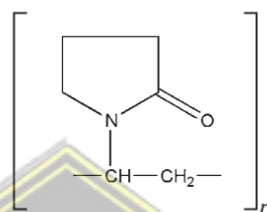
2.3.3.4 Bahan Pelicin (Lubrikan)

Pelicin adalah komponen yang ditambahkan untuk meminimalisir gesekan antara dinding tablet dengan dinding pencetak selama proses kompresi dan eaksi berlangsung. Pelicin dimasukan pada tahap peracikan akhir sebelum kompresi. Pelicin dapat diklasifikasikan berdasarkan tingkat kelarutan komponen dalam air. Pertimbangan pemilihan pelicin tergantung pada metode penggunaan, jenis tablet, sifat penghancur maupun kelarutan sediaan yang diperlukan, sifat fisikokimia granul, serta harga. (Murtini & Elisa, 2018).

Glidan ditambahkan dalam formulasi untuk menjaga keseragaman bobot dengan jalan menaikkan fluida massa granul yang akan dikompres. Amilum merupakan glidan yang paling banyak digunakan karena tidak hanya berfungsi sebagai glidan amilum juga dapat digunakan sebagai disintegran pada konsentrasi hingga 10%. Talkum cenderung lebih efektif digunakan dibandingkan amilum karena diketahui bahwa talkum memiliki korelasi dengan berbagai komponen dalam meningkatkan tingkat

kehancuran dan kelarutan tablet. Agen anti-perekat dapat *sticking* pada permukaan tablet. Bedak, magnesium stearat, dan tepung jagung adalah bahan non-perekat. (Murtini & Elisa, 2018).

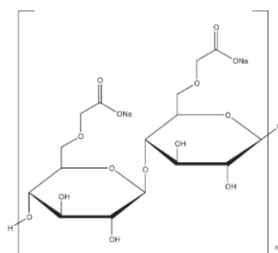
2.3.4 Polyvinylpyrrolidone



Gambar 2. 2 Struktur Kimia Polyvinylpirrolidone (Rowe *et al.*, 2009)

Polyvinylpyrrolidone merupakan suatu polimer yang berbentuk *fine*, berwarna putih, tidak berbau dan bersifat higroskopis. PVP mempunyai daya adhesi, elastisitas dan kekerasan yang baik serta dapat digunakan sebagai *moisture barrier*. Penggunaan PVP sebagai pengikat dapat digunakan pada metode granulasi basah maupun granulasi kering. Sinonim dari polimer ini adalah *Kollidone*, *Plasdone*, *povidonum*, *povipharm*, PVP. Bersifat larut dalam asam, kloroform dan etil alkohol 95%. Polimer ini berfungsi dengan baik sebagai pengikat pada konsentrasi 2 hingga 5% (Rowe *et al.*, 2009).

2.3.5 Croscarmellose Sodium



Gambar 2. 3 Struktur Kimia Croscarmellose Sodium (Rowe *et al.*, 2009)

Croscarmellose Sodium atau biasa dikenal dengan CCS merupakan suatu polimer yang terbentuk dari *crosslinked* CMC-Na (*Carboxymethyl cellulose Natrium*). CCS Memiliki fungsi sebagai superdisintegran melalui proses *wicking* dan *swelling* (Rowe, 2009). CCS bersifat stabil terhadap zat yang higroskopis serta dapat digunakan pada granulasi basah maupun granulasi kering. Inkompatibilitas CCS tidak cocok dengan bahan yang bersifat asam kuat, garam logam seperti merkuri dan zink. Selain pada tablet polimer ini juga dapat digunakan sebagai disintegran dalam kapsul. Konsentrasi CCS sebagai disintegran tablet adalah 0.5-5% (Rowe *et al.*, 2009).

2.4 Uji Fisik Tablet

2.4.1 Uji Organoleptis Tablet

Uji organoleptis tablet dilakukan dengan melihat secara visual tidak ada kepingan atau keretakan tablet, perubahan bentuk dan warna tablet (Kemenkes RI, 2020). Warna dari sediaan tablet harus seragam. Ketidakmerataan warna dalam sediaan tablet menghilangkan nilai estetis dalam sediaan dan menimbulkan persepsi konsumen terhadap rendahnya kualitas produk dan ketidakpercayaan pada kandungan sediaan tablet (Khaidir *et al.*, 2015).

2.4.2 Uji Keseragaman Bobot Tablet

Uji keseragaman bobot tablet dilakukan untuk memastikan bahwa bobot tablet yang dicetak seragam. Keseragaman bobot berkaitan dengan keseragaman kandungan zat aktif pada tablet

yang dapat berimplikasi pada efek terapeutik sediaan obat yang dihasilkan. Uji keseragaman bobot dilakukan dengan menghitung bobot setiap tablet sesuai dengan yang dipersyaratkan dalam Farmakope Indonesia. Keseragaman bobot dipengaruhi oleh beberapa faktor diantaranya oleh *free flowing* granul, jika laju alir granul baik maka laju alir granul pada saat pencetakan akan konstan sehingga menghasilkan keseragaman bobot yang sesuai (Khaidir *et al.*, 2015).

2.4.3 Uji Keseragaman Ukuran Tablet

Uji keseragaman ukuran merupakan suatu parameter pengujian yang bertujuan untuk mengevaluasi ukuran tablet yang sudah dicetak memiliki ukuran yang seragam (Murtini & Elisa, 2018). Uji ini juga dilakukan karena ketebalan tablet diketahui menggambarkan jumlah volume bahan yang diisikan dalam cetakan, garis tengah cetakan dan besarnya punch yang digunakan untuk menekan bahan pada cetakan (Sugiyanto *et al.*, 2017).

Keseragaman ukuran tablet dipengaruhi oleh sifat alir, keseragaman densitas dan stabilitas *punch* pada instrumen pencetak tablet. Selain faktor berikut *setup* dari instrumen pencetak tablet seperti besarnya kompresi dalam proses pencetakan juga ikut memberikan pengaruh pada keseragaman ukuran dimana besar tekanan yang di *setup* pada instrumen pencetak tablet maka tablet yang dihasilkan akan semakin besar (Sugiyanto *et al.*, 2017). Tablet

yang memiliki keseragaman dimensi yang baik merupakan tablet dengan ketebalan yang tidak kurang dari 1,3 kali diameter tablet dan tidak lebih dari 3 kali diameter tablet (Kemenkes RI, 2014).

2.4.4 Uji Kekerasan Tablet

Uji kekerasan tablet atau biasa dikenal dengan *hardness test* merupakan suatu parameter evaluasi tablet yang dilakukan untuk mengetahui ketahanan tablet terhadap tingkat kompresi maupun goncangan mekanis yang terjadi pada saat pembuatan maupun setelah pembuatan. Alat yang digunakan dalam evaluasi ini adalah *hardness tester*. Tingkat kekerasan tablet dipengaruhi oleh berbagai faktor yang meliputi tingkat kompresi saat proses produksi tablet dimana semakin besar tekanan yang diberikan saat produksi bersifat linier dengan tingkat kekerasannya. Selain tingkat kompresi, penggunaan bahan pengikat yang meningkat juga bersifat linier dengan peningkatan kekerasan tablet meskipun dengan kompresi yang sama (Khaidir *et al.*, 2015). Kekerasan pada tablet yang baik didefinisikan sebagai tablet yang memiliki tingkat kekerasan pada kisaran 4 hingga 10 kg (Ansel, 2008).

2.4.5 Uji Friabilitas Tablet

Uji friabilitas atau biasa dikenal dengan uji kerapuhan merupakan salah satu parameter yang menggambarkan kekuatan tablet dalam melawan berbagai perlakuan yang menyebabkan pecah/retaknya permukaan tablet. Semakin besar nilai friabilitas

tablet dapat dikatakan bahwa semakin besar massa tablet yang hilang. Kerapuhan tablet yang tinggi akan mempengaruhi kadar zat aktif tablet (Khaidir *et al.*, 2015). Parameter uji kerapuhan tablet adalah kurang dari 1% (US. Pharmacopœial, 2020).

2.4.6 Uji Waktu Hancur Tablet

Waktu hancur merupakan pengujian untuk mengetahui berapa lama waktu yang dibutuhkan suatu tablet untuk hancur menjadi granul. Tujuan dari pengujian ini adalah untuk menentukan batas waktu penguraian produk padat untuk setiap parameter dan ditentukan dalam setiap monografi. Semakin besar jumlah air yang masuk ke dalam pori-pori tablet maka jarak antar partikel akan semakin dekat dan waktu hancur tablet lebih singkat (Khaidir *et al.*, 2015). Pengujian ini menggunakan 6 sampel sediaan atau lebih. Instrumen yang digunakan dalam pengujian ini ialah *disintegration tester*. Parameter dari pengujian ini dapat ditentukan setelah sisa sediaan yang tertinggal berupa massa lunak tanpa inti yang jelas kecuali bagian dari penyalut atau cangkang kapsul tak larut (Kemenkes RI, 2020).

2.5 Simplex Lattice Design

Simplex lattice design suatu pendekatan yang digunakan untuk menganalisa suatu formula. Tujuan analisa SLD untuk memperoleh formula yang optimal dengan kombinasi beberapa komponen penyusun formula yang jumlah total bahan harus 1 (100%). Bahan yang digunakan

untuk optimasi adalah setidaknya terdiri dari dua bahan yang berbeda sebagai faktor optimasi (Montgomery, 2013).

Rumus umum pada metode *Simplex Lattice Design* dengan dua variabel bebas dinyatakan dalam persamaan:

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

Keterangan:

Y: Respon uji

A: Konsentrasi dari komponen A (PVP)

B: Konsentrasi dari komponen B (CCS)

a, b, ab: koefisien yang dihitung dari pengamatan penelitian

Koefisien a, b, ab bisa diakumulasi dari asal percobaan yang dilakukan (Bolton & Bon, 2010).

Metode dasar dari *Simplex Lattice Design* (SLD) adalah melalui analisis data respon dari beberapa parameter suatu sediaan yang diinput dalam suatu aplikasi. Data respon yang diberikan berupa variasi perbandingan formula. Formula optimum diketahui sebagai formula dengan evaluasi berada dalam *range* batas pada setiap parameter. Hasil formula optimum dapat diamati menggunakan besaran nilai desirability, formula yang memiliki nilai desirability mendekati 1 atau 0,999 merupakan formula terbaik/optimum (Hidayat *et al.*, 2020). Salah satu keunggulan dari metode dengan pendekatan ini terletak pada perolehan

formula optimal dengan jumlah *trial error* yang lebih sedikit sehingga dapat memaksimalkan efisiensi penggunaan bahan (Hajrin *et al.*, 2021).

2.6 Hubungan Kombinasi PVP dan CCS pada Optimasi Formula Sediaan Tablet

Eksipien dan zat aktif merupakan suatu komponen dalam sediaan tablet yang berfungsi untuk membantu pembentukan suatu massa sediaan dan mempertahankan stabilitas zat aktif agar dapat memberikan efikasi secara optimal. Zat aktif yang digunakan adalah *polymetoxylavone* yang berupa flavonoid yang terdapat dalam ekstrak kulit jeruk keprok (*Citrus reticulata*). Salah satu karakteristik khas dari *polymetoxylavone* adalah sifatnya yang cenderung termolabil yang mana jika zat aktif diolah pada kondisi suhu lebih 70°C zat aktif ini akan terdegradasi sehingga akan mempengaruhi kemampuan zat aktif dalam memberikan efek terapeutik (Wahyuni, 2019). Selain itu, beberapa metabolit sekunder dari kulit jeruk keprok seperti pektin (Colodel *et al.*, 2018), asam sitrat (Lestari, 2019) dan asam askrobat (Nurjanah *et al.*, 2020) bersifat higroskopis (Murtini & Elisa, 2018).

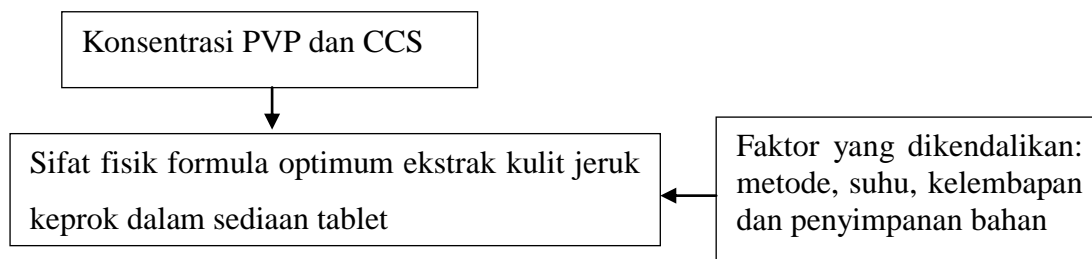
Dari hal tersebut hendaknya dalam metode pembuatan tablet diusahakan tidak melibatkan pemanasan serta perlu dilakukan pemilihan eksipien serta pemilihan metode agar dapat memperbaiki kelemahan zat aktif. Metode pembuatan tablet pada penelitian ini dipilih menggunakan granulasi kering. Granulasi kering dilakukan agar komponen aktif yang

terkandung pada ekstrak dapat terjaga dan tidak terdegradasi oleh adanya pemanasan (Murtini & Elisa, 2018).

Eksipien pada penelitian ini menggunakan PVP sebagai pengikat dan CCS sebagai disintegran. PVP dipilih karena sifatnya yang higroskopis. Keberadaan PVP akan menambah stabilitas dari zat aktif karena jika ada suatu eksipien yang memiliki kapasitas tinggi dalam menarik kelembapan cenderung lebih kompatibel dengan komponen utama yang labil terhadap lembab (Nurjanah *et al.*, 2020). PVP juga kompatibel dengan bahan organik dan anorganik serta lebih stabil saat diaplikasikan dalam granulasi kering. CCS memiliki dua mekanisme mempercepat desintegrasi tablet diantaranya melalui absorpsi air (*Water wicking*) dan pengembangan cepat (*rapid swelling*). *Crosscarmellulosae sodium* dalam konsentrasi 0,5 – 5% memiliki kemampuan menyerap air hingga 100 – 200% sehingga meningkatkan kemampuan untuk hancur dan mempercepat disolusi obat (Fatmala & Zaky, 2017).

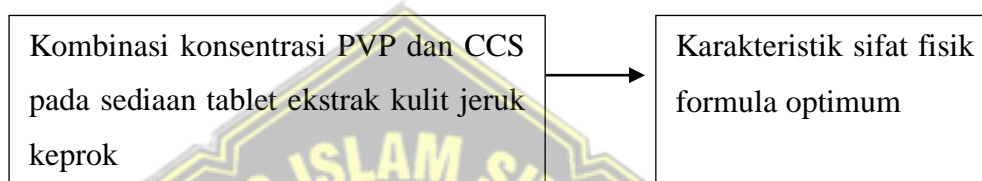
Agar dapat menghasilkan tablet dengan kualitas yang baik maka hendaknya dilakukan optimasi formula. *Simplex lattice design* merupakan pendekatan yang digunakan dalam penelitian ini. Pendekatan ini digunakan karena jumlah eksperimen jauh lebih sedikit sehingga dapat mengurangi konsumsi bahan (Hajrin *et al.*, 2021).

2.7 Kerangka Teori



Gambar 2. 4 Kerangka Teori

2.8 Kerangka Konsep



Gambar 2. 5 Kerangka Konsep

2.9 Hipotesis

Komposisi bahan dalam formulasi tablet yaitu konsentrasi PVP sebagai pengikat dan CCS sebagai penghancur dapat menghasilkan formula optimum ekstrak kulit jeruk keprok (*Citrus reticulata*) dalam sediaan tablet yang bisa ditinjau dan dianalisa dari sifat fisiknya.

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian

Jenis penelitian yang dilakukan adalah penelitian berbasis eksperimental dengan pendekatan *Simplex Lattice Design* sebagai metode yang digunakan.

3.2 Variabel dan Definisi Operasional

3.2.1 Variabel

3.2.1.1 Variabel Bebas

Komposisi bahan pengikat PVP dan penghancur CCS pada formulasi tablet ekstrak kulit jeruk keprok.

3.2.1.2 Variabel Tergantung

Karakteristik fisik tablet yang meliputi keseragaman bobot, keseragaman dimensi, tingkat kekerasan, kerapuhan, dan waktu disintegrasi tablet.

3.2.1.3 Variabel Terkendali

Metode pembuatan, suhu, kelembapan dan penyimpanan bahan.

3.2.2 Definisi Operasional

3.2.2.1 Komposisi Bahan Pada Formulasi Sediaan Tablet Ekstrak Kulit Jeruk Keprok (*Citrus Reticulata*)

Polyvinylpyrrolidone (PVP) merupakan bahan tambahan pada formula tablet yang berfungsi sebagai pengikat. *Croscarmellose sodium* berfungsi sebagai *disintegrant* dalam formulasi tablet ekstrak kulit jeruk keprok. Bahan-bahan ini dibuat dalam berbagai konsentrasi dalam formulasi tablet ekstrak kulit jeruk keprok. Satuan yang digunakan adalah Mg. Rentang formula tablet dianalisa menggunakan pendekatan *Simplex Lattice Design*. Eksipien diformulasikan dengan zat aktif dan bahan tambahan lainnya sesuai prosedur. Pada penelitian ini tablet diformulasikan dengan metode granulasi kering.

Skala data = Rasio

3.2.2.2 Karakteristik Fisik Sediaan Tablet Ekstrak Kulit Jeruk Keprok (*Citrus Reticulata*)

Karakteristik fisik sediaan ditinjau melalui uji yang dilakukan pada tablet ekstrak kulit jeruk keprok yang meliputi keseragaman bobot (mg), keseragaman dimensi (mm), kekerasan (kg), kerapuhan (%), dan waktu hancur tablet (menit).

Skala data = Rasio

3.3 Populasi dan Sampel

3.3.1 Populasi

Populasi pada penelitian ini berupa tablet ekstrak kulit jeruk keprok (*Citrus reticulata*).

3.3.2 Sampel

Sampel pada penelitian ini meliputi kelompok tablet formula 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 dan formula optimum.

3.4 Instrumen dan Bahan Penelitian

3.4.1 Instrumen

Insrumen yang diaplikasikan dalam riset ini antara lain meliputi timbangan analitik $d=0,01$ gram (DJ. scale, Indonesia), neraca analitik $d=0,0001$ mg (Simadzu ATX 224, Jepang), lemari pengering, *blender* (Philips, Belanda), *thermostat water bath* (HH-6, China) *rotary evaporator* (Heidolph WB.2000, Jerman), berbagai alat gelas (Iwaki-pyrex, Jepang), alumunium foil, *moisturizer balance test* (Shimadzu 0,01%, Jepang), kertas saring *whatmann*, *stopwatch*, *disintegration tester* (Guoming BJ-2, China), *rotary tablet press* (Depelov MC ZP-9B, China), *hardness tester* (Copley TBF-1000, Inggris), *friability tester* (Guoming CS-2, China) , jangka sorong (Kenmaster, Indonesia), *tapper density* (Copley JV-1000, Inggris), Soklet (Iwaki-pyrex, Jepang), Spektrofotometer UV-Vis *double beam* (Agilent Technologies carry 60, St. Clara, USA).

3.4.2 Bahan

Komponen bahan pada riset ini terdiri dari : jeruk keprok (Bawen, Jawa Tengah), aquadest teknis (CV Pancaran Sinar, Indonesia), etil alkohol 96% p.t, (CV Pancaran Sinar, Indonesia), etil alkohol 70% p.a, HCl p.t, reagen *dragendroff* p.t, reagen *Mayer* p.t, NaOH p.t, FeCl₃ p.t, asam asetat anhidrat p.t, H₂SO₄ p.t, kuersetin p.a, AlCl₃ p.t, *polyvinylpyrrolidone* grade farmasetik (CV Pancaran Sinar, Indonesia), *croscarmellose sodium* grade farmasetik (CV Pancaran Sinar, Indonesia), magnesium stearat grade farmasetik (CV Pancaran Sinar, Indonesia), manitol grade farmasetik (CV Pancaran Sinar, Indonesia), talkum grade farmasetik (CV Pancaran Sinar, Indonesia), aerosil grade farmasetik (CV Pancaran Sinar, Indonesia).

3.5 Cara Penelitian

3.5.1 Persiapan Simplisia

3.5.1.1 Determinasi Tanaman

Determinasi tanaman diteliti melalui pendekatan morfologi dari tanaman jeruk keprok (*Citrus reticulata*) di Laboratorium Ekologi dan Biosistematika UNDIP Semarang.

3.5.1.2 Pembuatan Serbuk Simplisia

Pembuatan simplisia dimulai dengan membersihkan kulit jeruk keprok kemudian disortasi dan keringkan pada kisaran suhu $40 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ didalam alat pengering. Simplisia kemudian diblender

menjadi bubuk halus kemudian diayak dengan filter no mesh 40 (Kemenkes, 2017).

3.5.2 Ekstraksi

3.5.2.1 Pembuatan Ekstrak Kulit Jeruk Keprok

Kulit jeruk keprok diekstraksi menggunakan metode sokletasi dengan menggunakan pelarut etil alkohol 96% dengan perbandingan pelarut 250 ml untuk 100g bubuk ekstrak. Proses ekstraksi dilakukan selama 24 jam dalam 12 siklus dengan suhu 70°C. Ekstrak cair yang didapat kemudian dirotary evaporator bersuhu 40-50°C (Omer *et al.*, 2015). Kemudian hasil ekstrak kental dapat dihitung rendemennya dengan rumus sebagai berikut:

$$\% \text{Rendemen} = \frac{\text{berat ekstrak}}{\text{berat serbuk simplisia}} \times 100\%$$

(Maulida & Guntarti, 2015)

3.5.2.2 Penetapan Kadar Air Ekstrak Kulit Jeruk Keprok

Pengukuran kadar air ekstrak kulit jeruk keprok menggunakan *Moisturaizer balance test*. Cara kerjanya adalah pertama-tama nyalakan sakelar daya, simpan pelat uji ditengah alat, lalu konfigurasi programnya. Sebanyak 5gram sampel ekstrak ditempatkan pada pelat uji. Mulai dan tunggu hasil kadar air ditampilkan secara otomatis (Murtini & Elisa, 2018).

3.5.3 Uji Penapisan Fitokimia

3.5.3.1 Uji Alkaloid

Sebanyak 0,3 gram dilarutkan kemudian dievaporasi diatas cawan hingga didapatkan sisa larutkan dengan 5 ml asam klorida 2 N dan bagi dalam 3 wadah yang berbeda. Tabung pertama tambahkan dengan HCl 2 N (Blanko). Tabung 2 direaksikan dengan reagen *Dragendroff*. Tabung ketiga ditetesi reagen *Mayer* sejumlah 3 tetes. Validasi keberadaan metabolit ditandai dengan terbentuknya serbuk jingga yang mengendap pada reagen dragenof dan serbuk putih kekuningan yang mengendap pada penambahan reagen mayer (Farhan Pebrian *et al.*, 2021).

3.5.3.2 Uji Flavonoid

Sebanyak 0,3gram ekstrak ditambahkan dengan *sodium hydroxyde* 10%. Keberadaan flavonoid ditandai dengan perubahan warna khas flavonoid. (Farhan Pebrian *et al.*, 2021).

3.5.3.3 Uji Fenol

Sebanyak 0,1gram ekstrak tambahkan aquadest 15 ml dan dipanaskan selama 2 menit dan lakukan filtrasi menggunakan kertas saring. Filtrat sebanyak 6 ml direaksikan dengan *sodium hydroxide* 10% warna merah menunjukkan keberadaan fenol dalam ekstrak (Farhan Pebrian *et al.*, 2021).

3.5.3.4 Uji Tanin

Sebanyak 0,3gram ekstrak dilarutkan dalam metil alkohol. Sebanyak 2-3 tetes reagen besi klorida (III) dimasukan dalam larutan ekstrak dalam metil alkohol. Warna hitam kebiruan atau hijau menandai keberadaan tannin dalam senyawa (Farhan Pebrian *et al.*, 2021).

3.5.3.5 Uji Saponin

Sebanyak 0,1gram ekstrak dimasukan ke tabung reaksi tambahkan aquadest sampai semua sampel tenggelam. Didihkan 2-3 menit kemudian kocok dengan kuat. Terbentuknya buih yang stabil menunjukan adanya saponin (Farhan Pebrian *et al.*, 2021).

3.5.3.6 Uji Triterpenoid

Sebanyak 2gram simplisia dilarutkan kloroform sebanyak 0,5 ml kemudian tambahkan CH_3COO anhidrida 0,5 ml. Teteskan 2 ml H_2SO_4 P dari dinding tabung. Validasi kandungan steroid dapat teridentifikasi ketika warna larutan menjadi biru kehijauan. Sementara cincin kecoklatan atau ungu mengkonfirmasi keberadaan triterpenoid dalam sediaan (Farhan Pebrian *et al.*, 2021).

3.5.3.7 Uji steroid

Ekstrak sebanyak 0,1gram dimasukan dalam tabung reaksi, kemudian Tambahkan asam asetat anhidrida 3 tetes, kemudian

H₂SO₄ pekat 1 tetes. Perubahan warna hijau menunjukkan adanya steroid (Farhan Pebrian *et al.*, 2021).

3.5.4 Uji Penentuan Kadar Flavonoid

3.5.4.1 Uji Optimasi Metode Analisis

Dibuat sampel ekstrak kulit jeruk keprok 1000 ppm dengan melarutkan 50mg ekstrak kedalam labu takar 50 ml. Larutan sampel dipipet 1 ml dalam 3 tabung reaksi ditambahkan AlCl₃ secara berturut turut sejumlah 0,5 ml, 1 ml dan 1,5 ml dengan konsentrasi AlCl₃ yaitu 2%, 5%, dan 10%. Asam asetat ditambahkan dalam beberapa rentang volume 5 ml, 8 ml, dan 12 ml dengan konsentrasi asam asetat pada kisaran 5%, 7% dan 12%. Tambahkan aquadest sebanyak 2,80 ml campur homogen kemudian didiamkan selama beberapa range waktu inkubasi yakni 20 menit, 30 menit dan 40 menit. Serapan dari masing masing larutan dianalisa menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada λ_{maks} yang diperoleh dengan jalan mendeteksi panjang gelombang serapan pada larutan blanko. (Sukmawati *et al.*, 2018).

3.5.4.2 Pembuatan Larutan Stok Kuersetin

Seberat 25 mg serbuk kuersetin ditambahkan dalam 25 ml etil alkohol dalam labu takar. Sebanyak 10 ml larutan kuersetin dipindah ke labu takar lain dan dicampurkan dengan 100 ml etil alkohol hingga terbentuk larutan 100 ppm. (Robbiyan *et al.*, 2021).

3.5.4.3 Penentuan Panjang Gelombang Kuersetin

Dibuat 100 ppm konsentrasi larutan baku kuersetin, larutan kuersetin diambil 1 ml kemudian tambahkan dengan 5% asam asetat sebanyak 8 ml dan AlCl_3 10% sebanyak 1 ml. Inkubasi selama 15 menit. Baca serapan pada λ_{maks} dengan spektrofotometri uv-vis (Ramadhani *et al.*, 2020).

3.5.4.4 Pembuatan Kurva Baku Kuersetin

Larutan stok 100 ppm kuersetin dibagi dalam beberapa rentang konsentrasi secara berturut turut 20, 40, 60, 80 dan 100 ppm. Setiap seri konsentrasi dipipet secara berturut turut 2, 4, 6, 8 dan 10 ml masukan dalam labu takar 10 ml. Pipet masing masing 1 ml dari larutan kurva baku pada masing masing konsentrasi masukan dalam labu 10 ml dilanjutkan penambahan 5% asam asetat sebanyak 8 ml dan 1 ml AlCl_3 10% kemudian diamkan 15 menit. Baca serapan pada λ_{maks} (Ramadhani *et al.*, 2020).

3.5.4.5 Penentuan Kadar Flavonoid Ekstrak Kulit Jeruk Keprok

Metode kolorimetri AlCl_3 dipilih sebagai metode untuk penentuan kadar flavonoid. Ditimbang ekstrak kulit jeruk keprok sebanyak 50 mg larutkan dengan etil alkohol 70% sebanyak 50 ml. Ambil 1 ml tambahkan dengan *aluminium trichlorida* (AlCl_3) sebanyak 0,5 ml dan 5% asam asetat sebanyak 5 ml kemudian diamkan 20 menit. Ukur absorbansi pada λ_{maks} (Ramadhani *et al.*, 2020).

3.5.5 Formulasi Tablet Ekstrak Kulit Jeruk Keprok

3.5.5.1 Simplex Lattice Design

Optimasi formula tablet ekstrak kulit jeruk keprok menggunakan bantuan aplikasi *Design Expert* Versi 12. Metode yang pilih SLD (*Simplex Lattice Design*) dengan replikasi 3 kali (8 Formula) untuk mengoptimasi konsentrasi optimum antara PVP sebagai pengikat dan CCS sebagai disintegran pada formula tablet ekstrak kulit jeruk keprok.

3.5.5.2 Formula Sediaan Tablet

Formulasi sediaan tablet ekstrak kulit jeruk keprok (*Citrus reticulata*) mengacu pada penelitian (Sriasih *et al.*, 2014) yang tertuang pada tabel 3.1 dibawah ini :

Tabel 3. 1 Formula Acuan (Sriasih *et al.*, 2014)

Bahan	Konsentrasi (Mg)
Ekstrak <i>Citrus nobilis</i>	37,5
Aerosil	7,5
Avicel PH 101	120
Maltodekstrin	300
Manitol	226,5
Mg Stearat	15
Talkum	37,5
Mentol	2,25
Aerosil	3,75
Total Bobot	750

Formula acuan diatas dimodifikasi dengan mengganti komponen avicel PH 101 (5-15% sebagai *disintegrant*), maltodekstrin (2-40% sebagai pengikat) dan menthol (sebagai perasa) (Rowe *et al.*, 2009) untuk mengefisiensikan penggunaan eksipien pada formula tablet ekstrak kulit jeruk keprok sehingga dimodifikasi seperti pada tabel 3.2.

Tabel 3. 2 Formula Modifikasi

Bahan	Konsentrasi (%)	Range Konsentrasi % (Rowe <i>et al.</i>, 2009)	Fungsi
Ekstrak kering kulit jeruk keprok	-	-	Zat Aktif
PVP		2 – 5	Pengikat
CCS		0,5 – 5	Penghancur
Manitol	Qs	10 – 90	Pengisi
Talkum	2%	1 – 10	Glidan
Magnesium Stearat	1%	0.25 – 5	Lubrikan

Formula diatas dibuat dalam bobot tablet 1200 mg.

Modifikasi formula tersebut disesuaikan dengan sifat zat aktif dan eksipien serta metode granulasi yang dipilih. Zat aktif ekstrak kental kulit jeruk keprok dikeringkan dengan aerosil yang berperan sebagai adsorben, dimana konsentrasi adsorben aerosil: 0-20% (Putra *et al.*, 2019). PVP dan CCS yang akan dioptimasi cocok digunakan pada metode granulasi kering dengan sifat CCS yang dapat stabil pada zat higroskopis. Pemilihan manitol sebagai

pengisi dilihat dari sifatnya yang stabil serta dapat berdampingan dengan zat aktif yang labil terhadap lembab (Rowe *et al.*, 2009). Penggunaan 2% *talk* sebagai glidan dan lubrikan mg stearat 1% diketahui dapat memberikan hasil yang baik pada formulasi tablet (Amaresh *et al.*, 2014). Komposisi dari PVP dan CCS dilakukan orientasi terlebih dahulu dalam SLD sehingga diperoleh formula sebagai berikut.

Tabel 3. 3 Formula Tablet Ekstrak Kulit Jeruk Keprok

Bahan	F1 (mg)	F2 (mg)	F3 (mg)	F4 (mg)	F5 (mg)	F6 (mg)	F7 (mg)	F8 (mg)
Ekstrak kering kulit jeruk keprok	960	960	960	960	960	960	960	960
PVP	24	60	60	42	33	42	51	24
CCS	60	6	6	33	46,5	33	19,5	60
Manitol	120	138	138	129	124,5	129	133,5	120
Talkum	24	24	24	24	24	24	24	24
Mg Stearat	12	12	12	12	12	12	12	12

3.5.5.3 Pembuatan Sediaan Tablet

Pembuatan sediaan tablet ekstrak kulit jeruk keprok dimulai dengan menimbang zat aktif ekstrak kulit jeruk keprok dan eksipien lainnya sesuai formula. Ekstrak kulit jeruk keprok dimasukkan dalam mortir kemudian ditambahkan aerosil sedikit demi sedikit sambil diaduk sampai mendapatkan masa ekstrak kering. Ekstrak kering yang diperoleh ditambahkan dengan manitol, PVP dan *Croscarmellose Sodium* yang sudah ditimbang. Aduk sampai homogen. Lakukan pengayakan pada serbuk granul

dengan ayakan no. 12 mesh. Granul yang sudah diayak dilakukan proses *slugging*. Hasil *slug* yang didapat dihancurkan, tambahkan talkum dan magnesium stearat yang sudah ditimbang aduk secara homogen. Diayak kembali dan lakukan pencetakan tablet kemudian dilanjutkan dengan uji evaluasi tablet (Murtini & Elisa, 2018).

3.5.5.4 Evaluasi Fisik Tablet

3.5.5.4.1 Uji Organoleptis Tablet

Uji organoleptis tablet dilakukan dengan melihat secara visual tidak ada kepingan atau keretakan tablet, perubahan bentuk dan warna tablet (Kemenkes RI, 2020)

3.5.5.4.2 Uji Keseragaman Bobot

Sebanyak 30 sampel tablet diambil kemudian timbang secara teliti 10 tablet satu per satu. Catat bobot tablet kemudian nyatakan dalam % yang diperoleh dari hasil penetapan bobot masing masing tablet. Keseragaman bobot tablet memenuhi kriteria jika 10 tablet pertama memiliki nilai keberterimaan $L1 \leq 15$ (L = nilai keberterimaan maksimum yang diperbolehkan). Jika NP (Nilai keberterimaan) yang diperoleh lebih besar dari parameter $L1$. Ambil 20 tablet berikan perlakuan seperti pada pengujian 10 tablet kemudian kalkulasi ulang perolehan NP pada perlakuan ini. Keseragaman bobot tablet dapat memenuhi kriteria dengan ketentuan NP akhir dari 30 tablet $< L1$ dan tak ada satupun sampel

yang melebihi $[1-(0,01)(L2)]M$ atau tidak satupun tablet lebih dari $[1+(0,01)(L2)]M$. Diketahui, $L1= \leq 15,0$ dan $L2= \leq 25,0$. Hitung nilai keberterimaan dengan rumus umum:

$$|M - \bar{x}| + ks$$

M = nilai rujukan

\bar{x} = *Mean* bobot tablet

k = konstanta keberterimaan

s = simpangan baku (Kemenkes RI, 2020)

3.5.5.4.3 Uji Keseragaman Ukuran

Sebanyak 20 tablet diukur dengan jangka sorong dan dikalkulasikan rasio perbandingan diameter dan tebal tablet. Pemenuhan kriteria dapat divalidasi apabila tidak ada satupun diameter tablet yang >3X tebal tablet dan tidak ada yang kurang dari 1,3X tebal tablet (Kemenkes RI, 2014).

3.5.5.4.4 Uji Kekerasan

Pengujian menggunakan 20 tablet kemudian satu persatu tablet dimasukan dalam alat *hardness tester*, kemudian lihat hasil yang diperoleh dan sesuaikan dengan persyaratan yang ditentukan. Kekerasan tablet dinyatakan dalam satuan (kg) yang terlihat pada alat disaat uji. Kriteria tablet dengan kekerasan yang baik berada pada kisaran 4-10 kg (Ansel, 2008).

3.5.5.4.5 Uji Friabilitas Tablet

Pengujian friabilitas menggunakan 10 sampel tablet untuk tablet dengan berat lebih dari 650 mg. Untuk berat tablet yang kurang dari atau sama dengan 650 mg diuji dengan menimbang tablet dengan berat keseluruhan 6,5gram dan dibebaskan. Letakan tablet pada alat *friability tester* dan lakukan 100 kali rotasi. Bersihkan tablet dari debu dan sisa serbuk tablet. Lakukan penimbangan bobot tablet kembali. Untuk mengetahui kerapuhan tablet hitung presentase penurunan berat tablet sebelum dengan sesudah pengujian. Tablet dinyatakan memenuhi persyaratan jika nilai kerapuhan atau friabilitas tablet kurang dari 1%.

$$\text{Friabilitas tablet} = \frac{B_1 - B_2}{B_1} \times 100\%$$

Keterangan:

B₁: bobot awal tablet

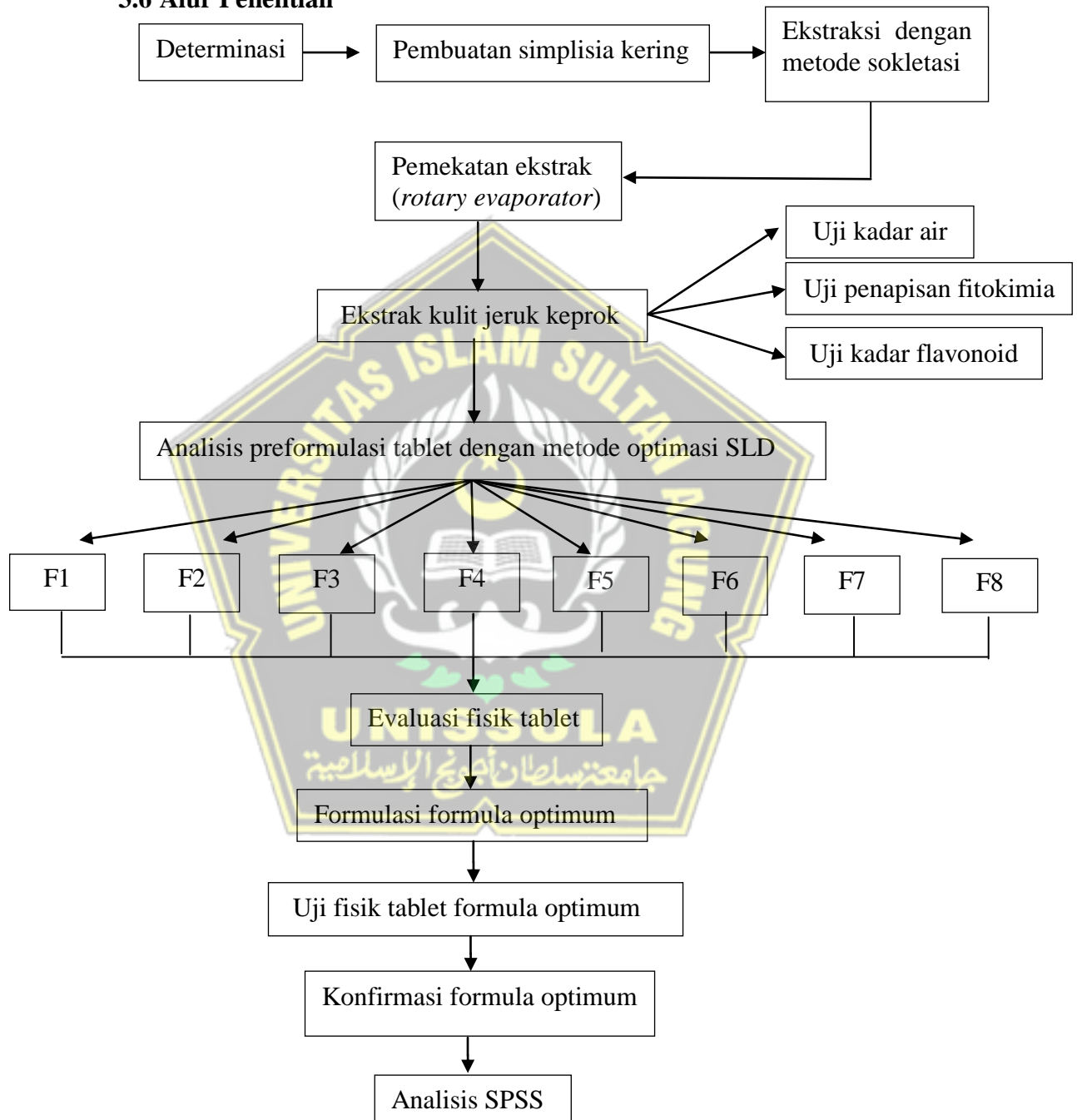
B₂: bobot tablet setelah uji (US. Pharmacopœial, 2020)

3.5.5.4.6 Uji Waktu Hancur

Prosedur uji disintegrasi tablet menggunakan sebanyak 6 tablet kemudian disimpan pada setiap tabung dalam *disintegration tester*. Gunakan aquadest dengan suhu $37 \pm 2^\circ\text{C}$. Pemenuhan kriteria ini dapat tervalidasi ketika sampel uji mampu terfiltrasi pada filter mesh 10 dalam tempo <20 menit. Jika terdapat sampel yang belum memenuhi kriteria maka pengujian dapat direpetisi dengan 12 sampel lainnya. Kriteria ini juga dapat terpenuhi apabila

setidaknya terdapat 16 dari 18 tablet hancur sepenuhnya dalam tempo <20 menit. (Kemenkes RI, 2020).

3.6 Alur Penelitian



Gambar 3. 1 Alur Penelitian

3.7 Tempat dan Waktu

3.7.1 Tempat

Riset ini dilaksanakan di *Integrated Biomedical Laboratory* Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung dan determinasi tanaman dilakukan di Laboratorium Ekologi dan Biosistemika Universitas Diponegoro Semarang.

3.7.2 Waktu

Tabel 3. 4 Waktu Pelaksanaan

Rincian kegiatan	Pelaksanaan bulan						
	Januari 2022	Februari 2022	Maret 2022	April 2022	Mei 2022	Juni 2022	Juli 2022
Penyusunan proposal							
Persiapan alat bahan							
Ekstraksi							
Optimasi tablet							
Analisis data							
Penyusunan laporan akhir							

3.8 Analisis Hasil

Hasil uji sifat fisik (uji keseragaman bobot, uji keseragaman ukuran, uji waktu hancur, uji friabilitas dan uji kekerasan) pada 8 formula modifikasi dianalisis menggunakan *Design Expert* versi 12 dengan metode *Simplex Lattice Design* sehingga dapat diperoleh formula optimum perbandingan konsentrasi CCS dengan PVP dengan melihat derajat *desirability* (mendekati 1,000). Analisis konfirmasi formula optimum

dilakukan dengan analisis statistik yang berupa uji normalitas kemudian diteruskan dengan uji *one sample T-Test*.



BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Hasil Penelitian

4.1.1 Determinasi Tanaman

Tanaman jeruk keprok diperoleh dari daerah Bawen Kabupaten Semarang. Determinasi tanaman diteliti di Laboratorium Ekologi dan Biosistemika UNDIP Semarang. Berdasarkan hasil determinasi yang diperoleh terbukti bahwa sampel kulit jeruk keprok yang diuji berasal dari tanaman jeruk keprok (*Citrus reticulata*) dari famili *Rutaceae* yang tercantum pada (lampiran 3).

Kerajaan : Plantae (Tumbuhan)

Sub Kerajaan : Tracheobionta (Tumbuhan berpembuluh)

Super Divisi : Spermatophyta (Menghasilkan biji)

Divisi : Magnoliophyta (Tumbuhan berbunga)

Kelas : Magnoliopsida (berkeping dua / dikotil)

Sub Kelas : Rosidae

Bangsa : Sapindales

Suku : Rutaceae

Marga : Citrus

Jenis : *Citrus reticulata* (Jeruk Keprok)

4.1.2 Rendemen dan Kadar Air Ekstrak

Sebanyak 12 kg bahan mentah jeruk keprok menghasilkan 3,86 kg kulit jeruk dan diperoleh 835g simplisia kering serta diperoleh 180,47g ekstrak kental. Berdasarkan perhitungan yang telah dilakukan diperoleh %rendemen sejumlah 21,61% dengan kandungan air simplisia 8,26% serta hasil uji kandungan air ekstrak sebesar 4,55% (Lampiran 4).

4.1.3 Hasil Uji Kualitatif Ekstrak Kulit Jeruk Keprok

Uji kualitatif dilakukan untuk identifikasi metabolit sekunder dalam ekstrak kulit jeruk keprok (Lampiran 5).

Tabel 4. 1 Hasil Uji Kualitatif Ekstrak Kulit Jeruk Keprok

Senyawa	Pereaksi warna	Sebelum perlakuan	Sesudah perlakuan	Keterangan
Alkaloid	Dragendorff	Jingga kecoklatan	Endapan jingga	+
	Mayer	Jingga Kecoklatan	Endapan kuning kecoklatan	+
Flavonoid	NaOH 10%	Jingga kecoklatan	Kuning jingga	+
Fenol	NaOH 10%	Jingga kecoklatan	Jingga kecoklatan	-
Tanin	FeCl ₃	Jingga kecoklatan	Hitam kehijauan	+
Saponin	Aquadest ↑(digojok)	Tidak berbuih	Berbuih	+
Triterpenoid	Asam Sulfat Pekat	Jingga kecoklatan	Coklat pekat	+
Steroid	Asam Sulfat Pekat	Jingga Kecoklatan	Coklat pekat	-

Keterangan : (+) terdapat metabolit sekunder, (-) tidak terdapat metabolit sekunder

4.1.4 Hasil Uji Kuantitatif Ekstrak Kulit Jeruk Keprok

4.1.4.1 Optimasi Waktu Analisis

Hasil optimal analisa yang dilakukan diperoleh dengan penggunaan kombinasi larutan aluminium klorida 2% sebanyak 0,5 ml dan larutan asam asetat 5% sebanyak 5 ml dengan waktu inkubasi 20 menit. Metode ini diketahui menghasilkan absorbansi tertinggi sebesar 0,1347 nm.

Tabel 4. 2 Hasil Optimasi Waktu Analisis

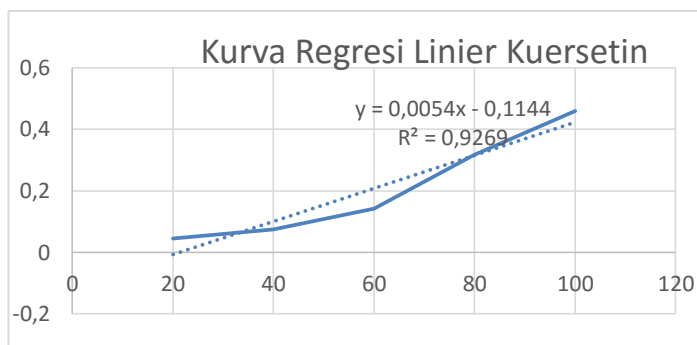
AICI3	Asam Asetat	Waktu inkubasi	Absorbansi
2% 0,5 ml	5% 5 ml	20 menit	0,1347 nm
5% 1 ml	7% 7 ml	30 menit	0,0564 nm
10% 1,5 ml	12% 12 ml	40 menit	0,0555 nm

4.1.4.2 Hasil Pengukuran Absorbansi Larutan Standar Kuersetin

Absorbansi larutan standar dapat diketahui setelah dilakukan penentuan panjang gelombang. Penelusuran λ_{maks} dilakukan dengan jalan pencarian pada kisaran gelombang 800-400 nm. Hasil λ_{maks} kuersetin diperoleh sebesar 415 nm.

Tabel 4. 3 Hasil Penentuan Kurva Baku Kuersetin Kurva Kalibrasi

Konsententrasi (ppm)	Absorbansi (nm)
20	0,0445
40	0,0751
60	0,1417
80	0,3173
100	0,460



Gambar 4. 1 Kurva Regresi Linier Kuersetin

4.1.4.3 Hasil Pengukuran Kadar Flavonoid Total Pada Ekstrak Kulit Jeruk Keprok (*Citrus reticulata*)

Berdasarkan hasil analisa kadar flavonoid total pada ekstrak kulit jeruk keprok secara berturut turut sebesar 46,129 mgQE/g, 46,351 mgQE/g, 45,074 mgQE/g. Hasil pengukuran kadar flavonoid kemudian diakumulasi sehingga diperoleh kadar rata-rata flavonoid total sejumlah 45,851 mgQE/g.

4.1.5 Uji Sifat Fisik Tablet Ekstrak Kulit Jeruk Keprok

4.1.5.1 Uji Organoleptis

Hasil uji organoleptis 8 formula modifikasi tablet tersaji pada tabel 4.4 dibawah ini.

Tabel 4. 4 Hasil Uji Organoleptis

Formula	Warna	Rasa	Bentuk	Permukaan	Bau
1	Kuning kecoklatan	Pahit	Bulat	Rata	Khas Jeruk
2	Kuning kecoklatan	Pahit	Bulat	Rata	Khas Jeruk
3	Kuning kecoklatan	Pahit	Bulat	Rata	Khas Jeruk
4	Kuning kecoklatan	Pahit	Bulat	Rata	Khas Jeruk
5	Kuning kecoklatan	Pahit	Bulat	Rata	Khas Jeruk
6	Kuning kecoklatan	Pahit	Bulat	Rata	Khas Jeruk
7	Kuning kecoklatan	Pahit	Bulat	Rata	Khas Jeruk
8	Kuning kecoklatan	Pahit	Bulat	Rata	Khas Jeruk

Visualisasi tablet ekstrak kulit jeruk keprok dapat dilihat pada gambar 4.2.



Gambar 4. 2 Tablet Ekstrak Kulit Jeruk Keprok

4.1.5.2 Uji Keseragaman Bobot Tablet

Hasil penelitian pada uji keseragaman bobot tablet terlampir pada tabel 4.5.

Tabel 4. 5 Hasil Uji Keseragaman Bobot

Formula	Bobot (mg)	NP (L1%≤15)	Keterangan
1	1203	9,93	MS
2	1229	2,27	MS
3	1221	3,69	MS
4	1275	4,35	MS
5	1246	6,46	MS
6	1266	10,90	MS
7	1247	10,89	MS
8	1268	10,72	MS

Keterangan:

MS : Memenuhi Syarat

TMS : Tidak Memenuhi Syarat

Pada pendekatan *Simplex Lattice Design* diperoleh persamaan sebagai berikut:

$$Y = 3,08(A) + 10,43 (B) + 5,92 (AB) + 43,21 AB(A-B) \dots \dots \dots (1)$$

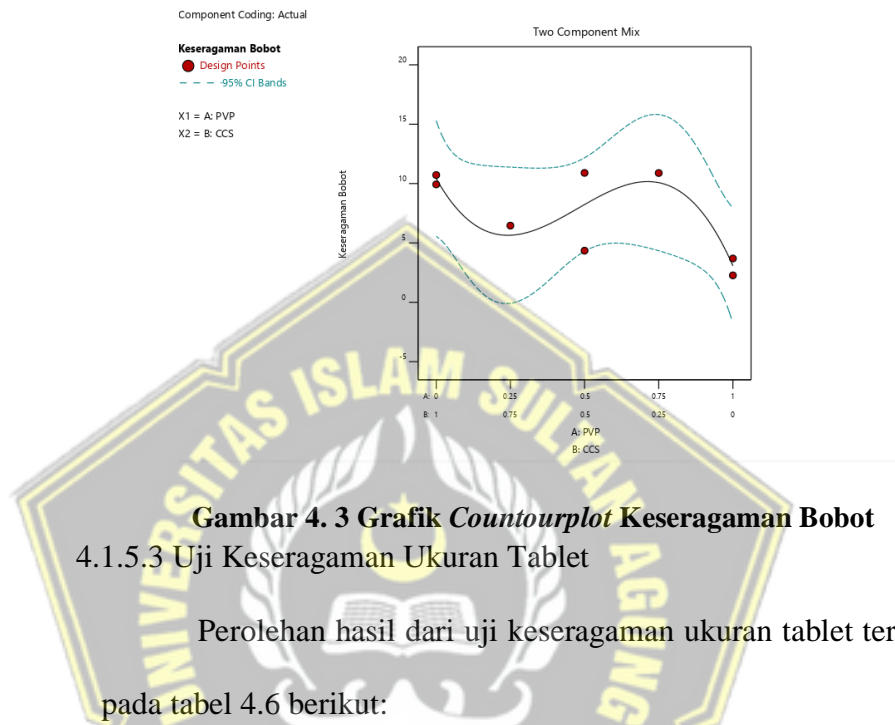
Keterangan :

Y = Keseragaman Bobot

A = PVP

B = CCS

Persamaan 1 tersebut didapatkan dari *countourplot* pada *Simplex Lattice Design* yang dapat disimak pada gambar 4.3 berikut.



Gambar 4. 3 Grafik *Countourplot* Keceragaman Bobot

4.1.5.3 Uji Keceragaman Ukuran Tablet

Perolehan hasil dari uji keceragaman ukuran tablet tertuang pada tabel 4.6 berikut:

Tabel 4. 6 Hasil Uji Keceragaman Ukuran

Formula	Diameter Rata-Rata (mm)	Tebal Rata-Rata (mm)	Diameter : Tebal	Keterangan
1	14,1	4,875	1: 2,892	MS
2	14,1	5,065	1: 2,783	MS
3	14,1	5,090	1: 2,770	MS
4	14,1	5,100	1: 2,764	MS
5	14,1	5,125	1: 2,751	MS
6	14,1	5,140	1: 2,743	MS
7	14,1	5,240	1: 2,690	MS
8	14,1	5,120	1: 2,753	MS

Keterangan:

MS : Memenuhi Syarat

TMS : Tidak Memenuhi Syarat

Menurut pendekatan *Simplex Lattice Design* sebagai berikut:

$$Y = 2,77 (A) + 2,82 (B) - 0,2538 (AB) \dots\dots\dots(2)$$

Keterangan:

Y = Keseragaman ukuran

A = Komponen PVP

B = Komponen CCS

Persamaan 2 tersebut diperoleh *countourplot* dalam *Simplex Lattice*

Design pada gambar 4.4 dibawah ini.



Gambar 4. 4 Grafik *Countourplot* Keseragaman Ukuran

4.1.5.4 Uji Kekerasan Tablet

Perolehan hasil uji kekerasan tablet tertuang pada tabel 4.7 berikut ini.

Tabel 4. 7 Hasil Uji Kekerasan Tablet

Formula	Kekerasan (Kg)	Keterangan
1	4,04	MS
2	6,74	MS
3	8,26	MS
4	7,92	MS
5	6,25	MS
6	7,86	MS
7	7,30	MS
8	5,91	MS

Keterangan:

MS : Memenuhi Syarat

TMS : Tidak Memenuhi Syarat

Menurut pendekatan *Simplex Lattice Design* diperoleh persamaan sebagai berikut:

$$Y = 7,42 (A) + 4,94 (B) + 5,51 (AB) \dots\dots\dots(3)$$

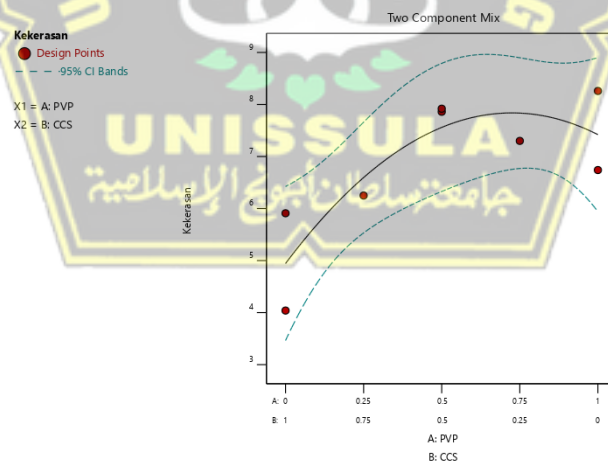
Keterangan:

Y = Kekerasan Tablet

A = Komponen PVP

B = Komponen CCS

Pada persamaan 3 tersebut diperoleh *countourplot* yang terdapat dalam *Simplex Lattice Design* yang dapat disimak pada gambar 4.5 dibawah ini.



Gambar 4.5 Grafik *Countourplot* Kekerasan Tablet

4.1.5.5 Uji Kerapuhan Tablet

Hasil dari uji kerapuhan tablet tertuang pada tabel 4.9 berikut ini.

Tabel 4. 8 Hasil Uji Kerapuhan Tablet

Formula	Hasil (%)	Keterangan
1	0,7	MS
2	0,07	MS
3	0,07	MS
4	0,07	MS
5	0,15	MS
6	0,14	MS
7	0,7	MS
8	1,5	TMS

Keterangan:

MS : Memenuhi Syarat

TMS : Tidak Memenuhi Syarat

Didapatkan Persamaan pendekatan *Simplex Lattice Design*

sebagai berikut:

$$Y = 0,00857 (A) + 1,12 (B) - 1,61 (AB) + 5,68 AB(A-B) \dots\dots\dots(4)$$

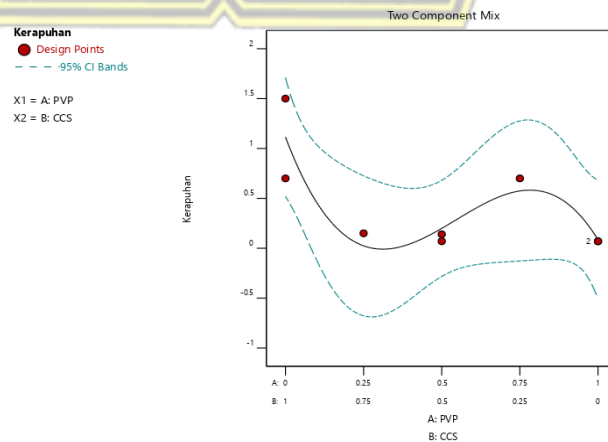
Keterangan:

Y = Kerapuhan tablet

A = Komponen PVP

B = Komponen CCS

Didapatkan *countourplot* dari persamaan 4 sebagai berikut:



Gambar 4. 6 Grafik *Countourplot* Kerapuhan Tablet

4.1.5.6 Uji Waktu Hancur Tablet

Hasil dari uji waktu hancur tablet tertuang pada tabel 4.10 berikut dibawah ini:

Tabel 4. 9 Hasil Uji Waktu Hancur Tablet

Formula	Waktu Hancur Tablet (Menit)	Keterangan
1	13,52	MS
2	17,34	MS
3	17,31	MS
4	15,39	MS
5	13,07	MS
6	15,53	MS
7	14,15	MS
8	13,09	MS

Keterangan:

MS : Memenuhi Syarat

TMS : Tidak Memenuhi Syarat

Didapatkan persamaan SLD sebagai berikut:

$$Y = 17,33 (A) + 13,31 (B) + 0,5800 (AB) - 38,69 AB (A-B)^2 \dots (5)$$

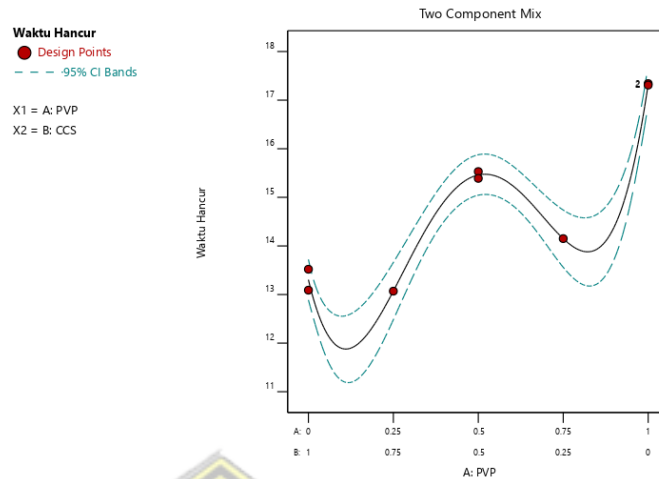
Keterangan:

Y = Waktu hancur tablet

A = Komponen PVP

B = Komponen CCS

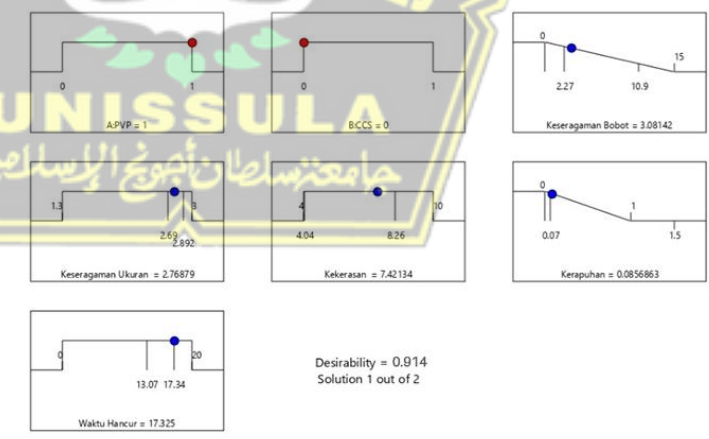
Countourplot dari persamaan diatas tersaji pada gambar 4.7 dibawah ini.



Gambar 4. 7 Grafik *Countourplot* Waktu Hancur

4.1.6 Optimasi Formula Tablet Ekstrak Kulit Jeruk Keprok

Hasil uji fisik 8 formula tablet ekstrak kulit jeruk keprok yang telah dilakukan selanjutnya dianalisis menggunakan *design expert*. Hasil optimasi dengan SLD tersaji pada gambar 4.8.



Gambar 4. 8 Hasil Analisis SLD

Hasil analisis SLD didapatkan 2 *solution* kemudian dipilih *solution* ke-1 dengan nilai *desirability* 0,914 dengan perbandingan PVP dan CCS 1:0 dengan persen konsentrasi PVP 5% dan CCS

0,5%. Berdasarkan hasil analisis dari *Design Expert* SLD, maka diperoleh formula optimum sebagai berikut:

Tabel 4. 10 Formula Optimum Tablet Kulit Jeruk Keprok

Bahan	Konsentrasi (mg)
Ekstrak Kulit Jeruk	960
Keprok	60
PVP	6
CCS	6
Mannitol	138
Mg Stearat	12
Talkum	24

Berikut visualisasi bentuk tablet kulit jeruk keprok (*Citrus reticulata*) formula optimum tersaji pada gambar 4.9.



Gambar 4. 9 Tablet Kulit Jeruk Keprok Formula Optimum

4.1.7 Konfirmasi Formula Optimum

Setelah formulasi berdasarkan perbandingan konsentrasi PVP dan CCS menurut analisis SLD, dilakukan formulasi formula optimum. Dilakukan uji evaluasi fisik tablet yang meliputi uji keseragaman bobot, uji keseragaman dimensi, *Hardness test*, *friability test* dan uji waktu hancur tablet. Hasil dari setiap uji direplikasi 3x kemudian dibandingkan dengan hasil prediksi dari SLD yang menunjukkan formula optimum.

Tabel 4. 11 Hasil Uji Konfirmasi Formula Optimum

Uji Fisik	Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3	Rata-rata	Nilai Prediksi SLD	Signifikansi (p>0,05)
Keseragaman bobot (NP=L1%15)	3,19	3,22	3,00	3,136	3.081	0,507
Keseragaman dimensi	2,783	2,792	2,778	2,784	2,768	0,058
Kekerasan (Kg)	6,194	5,972	6,447	6,204	7,421	0,012*
Kerapuhan (%)	0,080	0,077	0,079	0,079	0,085	0,021*
Waktu hancur (Menit)	17,51	17,38	18,05	17,6466	17,325	0,257

4.2 Pembahasan

4.2.1 Determinasi Tanaman

Tujuan determinasi untuk memverifikasi sampel yang dipakai dalam penelitian ini yakni benar jeruk keprok (*Citrus reticulata*) (Fauzi *et al.*, 2020). Sampel yang dipakai dalam penelitian berasal dari daerah Bawen Kabupaten Semarang. Pemastian sampel dilakukan melalui proses uji determinasi di Laboratorium Ekologi dan Biosistematika UNDIP. Hasil determinasi yang didapat menunjukkan bahwa sampel kulit jeruk keprok yang digunakan berasal dari jeruk keprok *Citrus reticulata*.

4.2.2 Rendemen dan Kadar Air Ekstrak

Ekstrak kulit jeruk keprok didapatkan dengan cara ekstraksi sokletasi. Metode sokletasi dipilih dikarenakan metode tersebut mampu menghasilkan metabolit yang dapat menunjukkan aktivitas yang berperan sebagai antikolesterol (Omer *et al.*, 2015). Hasil

persen rendemen yang diperoleh sebesar 21,61%. Maksud dari rendemen sendiri merupakan perentase dari jumlah ekstrak kental yang diperoleh dibagi dengan jumlah simplisia kulit jeruk keprok yang digunakan (Maulida & Guntarti, 2015). Faktor yang mempengaruhi hasil rendemen yang diperoleh diantaranya meliputi metode ekstraksi yang digunakan, durasi dalam proses ekstraksi (Apriliana *et al.*, 2019), jenis pelarut yang digunakan, temperature dan rasio simplisia dengan pelarut dan ukuran partikel simplisia (Chairunnisa *et al.*, 2019).

Uji kadar air juga dilakukan untuk memastikan batas minimal kadar air dalam suatu ekstrak. Semakin rendah kadar air yang terkandung dalam ekstrak, semakin awet penyimpanan ekstrak karena tidak mudah ditumbuhi jamur dan kapang. Kadar air simplisia/ekstrak tergantung pada lama waktu pengeringan, semakin lama waktu pengeringan semakin rendah kadar air simplisia/ekstrak (Najib *et al.*, 2017). Hasil kadar air simplisia kering kulit jeruk keprok sebesar 8,26% serta hasil uji kadar air ekstrak sebesar 4,55%. Hasil uji kadar air tersebut memenuhi persyaratan, dimana simplisia dan ekstrak yang baik mengandung kadar air kurang dari 10% (Kemenkes, 2017).

4.2.3 Hasil Uji Kualitatif Ekstrak Kulit Jeruk Keprok

Uji kualitatif ekstrak kulit jeruk keprok dilakukan melalui uji skrining fitokimia. Hasil uji didapatkan bahwa ekstrak kulit

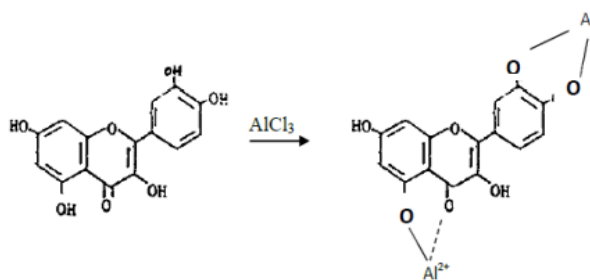
jeruk keprok terdeteksi mengandung alkaloid, flavonoid, tannin, saponin dan triterpenoid. Hal tersebut sesuai dengan riset Omer *et al.*, (2015) dan Sriarumtias *et al.*, (2020) dimana dalam penelitiannya disebutkan bahwa kandungan metabolit sekunder jeruk keprok (*Citrus reticulata*) terdeteksi mengandung alkaloid, flavonoid, tannin, saponin dan triterpenoid.

4.2.4 Hasil Uji Kuantitatif Ekstrak Kulit Jeruk Keprok

Uji kuantitatif ekstrak kulit jeruk keprok dilakukan dengan analisis kadar flavonoid total menggunakan spektrofotometer UV-Vis. Senyawa standar yang digunakan adalah kuersetin yang merupakan flavonoid dengan gugus hidroksil atom C3 dan C5 yang berdekatan serta diketahui terdapat gugus keton pada atom C4 (Nur Azizah *et al.*, 2014). Hasil λ_{maks} yang diperoleh teridentifikasi sebesar 415 nm. Hasil yang diperoleh sudah sesuai dengan penelitian Sukmawati *et al.*, (2018) dimana λ_{maks} kuersetin yang diperoleh adalah 415 nm. Dilakukan analisis pada larutan standar kuersetin untuk penentuan kurva baku kuersetin. Regresi linier antara konsentrasi dan absorbansi baku standar yang diperoleh adalah sebesar $y = 0,0054x - 0,1144$ didasarkan pada pendekatan regresi linier. Besaran koefisien korelasi (r) yang diperoleh sebesar 0,9269. Besaran yang diperoleh mendekati satu menunjukkan adanya linearitas dalam persamaan regresi tersebut (Nur Azizah *et al.*, 2014).

Regresi linier yang diperoleh diaplikasikan dalam perhitungan konsentrasi flavonoid total. Pada penelitian ini kandungan flavonoid total ditentukan dengan prosedur kolorimetri. Prosedur kolorimetri menggunakan reaksi kompleks $AlCl_3$ dengan gugus keton dan gugus hidroksi yang diketahui terdapat pada flavonoid (Nur Azizah *et al.*, 2014). Perolehan flavonoid total dari analisa prosedur kolorimetri pada ekstrak kulit jeruk keprok (*Citrus reticulata*) sejumlah 45,851 mgQE/g.

Kadar flavonoid total ekstrak kulit jeruk keprok diketahui lebih sedikit dibandingkan ekstrak etanol kulit buah jeruk lemon sebesar 87,309 mgQE/g, kulit buah jeruk manis sebesar 69,147 mgQE/g dan kulit buah jeruk nipis sebesar 75,329 mgQE/g (Pamungkas, 2021). Perbedaan hasil analisis dapat dipengaruhi oleh berbagai faktor diantaranya perbedaan jenis pelarut yang digunakan, perbedaan metode ekstraksi yang digunakan, serta kemungkinan adanya ketidakpastian pengukuran (Sukmawati *et al.*, 2018). Penimbangan sampel ekstrak kulit jeruk keprok sebesar 50 mg menggunakan neraca analitik dengan kepekaan 0,1 sehingga bobot minimum timbang secara saksama seharusnya adalah 100 mg. Kesalahan penimbangan tersebut memicu adanya ketidakpastian pengukuran yang berpengaruh pada hasil analisis (Rohayati, 2020).



Gambar 4. 10 Pembentukan Senyawa Kompleks Kuersetin-Aluminium Klorida (Nur Azizah *et al.*, 2014)

4.2.5 Uji Sifat Fisik Tablet Ekstrak Kulit Jeruk Keprok

Tablet yang sudah dicetak kemudian diuji fisik tablet.

Tablet yang sudah dicetak setiap formulanya sesegera mungkin dievaluasi fisik agar terhindar dari pengaruh lain yang berdampak mempengaruhi hasil evaluasi. Uji evaluasi secara fisik meliputi uji organoleptis, uji keseragaman bobot, uji keseragaman ukuran, uji kekerasan, uji kerapuhan, dan uji waktu hancur tablet.

4.2.5.1 Uji Organoleptis

Uji organoleptis ditinjau secara visual tidak ada kepingan atau retakan tablet, perubahan bentuk dan warna tablet (Kemenkes RI, 2020). Tablet ekstrak kulit jeruk keprok mendapat karakteristik tablet yang bulat rata tidak retak, berasa pahit, berbau khas ekstrak kulit jeruk keprok dan berwarna kuning kecoklatan. Warna ini didapatkan dari warna ekstrak yang berkarakteristik warna coklat dicampur dengan bahan tambahan lainnya yang berwarna putih. Penampilan suatu tablet sangat penting agar diminati pasien. Tablet harus memiliki warna yang seragam untuk mendapatkan nilai estetis, Warna yang tidak konsisten mengurangi kepercayaan

pasien terhadap konsistensi konten dan kualitas tablet. (Khaidir *et al.*, 2015).

4.2.5.2 Uji Keseragaman Bobot Tablet

Uji keseragaman bobot tablet dilakukan dengan tujuan untuk memastikan bahwa tablet yang dicetak memiliki bobot yang seragam. Keseragaman bobot diketahui memiliki korelasi yang erat dan cenderung linier dengan keseragaman kandungan komponen aktif yang dapat berimplikasi pada efek terapeutik sediaan obat yang dihasilkan (Khaidir *et al.*, 2015). Hasil uji keseragaman bobot dari 8 formula modifikasi mendapatkan Nilai NP sudah memenuhi syarat sebagaimana tercantum dalam literatur farmakope Indonesia edisi VI dimana dalam literatur ini dijelaskan bahwa jika 10 sampel sediaan pertama yang dianalisa telah memenuhi parameter $NP = L1\% \leq 15$ (Kemenkes RI, 2020). Keseragaman bobot dipengaruhi dari berbagai faktor diantaranya laju alir granul, semakin baik laju alir suatu granul semakin baik dan seragam bobot suatu tablet. Selain itu juga dapat dipengaruhi dari alat pencetak tablet yang digunakan. Selain itu, parameter ini juga memiliki korelasi dengan penyebaran partikel bahan dalam padatan tablet yang homogen (Khaidir *et al.*, 2015).

Berdasarkan pendekatan dari *Simplex Lattice Design* $Y = 3,08(A) + 10,43 (B) + 5,92 (AB) + 43,21 AB(A-B)$ masing masing komponen A dan B secara tunggal menunjukkan nilai yang positif,

begitupun dengan kombinasi komponen AB. Persamaan ini dapat diterjemahkan sebagai penggunaan PVP dan CCS secara tunggal maupun kombinasi dapat berpengaruh positif terhadap keseragaman bobot tablet. Koefisien $AB(A-B)$ menunjukkan nilai positif paling besar artinya campuran dari kedua komponen dengan pengurangan komponen B akan lebih efektif dibandingkan dengan penggunaan secara tunggal. Pada gambar 4.3 *countourplot* keseragaman bobot menunjukkan konsentrasi CCS yang semakin tinggi dengan PVP yang rendah meningkatkan keseragaman bobot. Keseragaman bobot dipengaruhi oleh *free flowing*, jika laju alir granul baik maka laju alir granul akan konstan pada saat mengisi massa cetak tablet (Khaidir *et al.*, 2015).

4.2.5.3 Uji Keseragaman Ukuran Tablet

Uji keseragaman ukuran tablet bertujuan untuk mengetahui keseragaman diameter dan ketebalan tablet yang dicetak. Hasil keseragaman ukuran tablet menyatakan bahwa semua formula memenuhi parameter keseragaman ukuran tablet dimana parameter tablet yang baik memiliki diameter tidak lebih dari 3 kali atau tidak kurang dari $\frac{4}{3}$ tebal tablet (Kemenkes RI, 2014). Hasil keseragaman ukuran tablet dipengaruhi oleh sifat alir, keseragaman densitas dan stabilitas *punch* pada instrumen pencetak tablet. Selain faktor berikut *setup* dari instrumen pencetak tablet seperti besarnya kompresi dalam proses pencetakan juga ikut memberikan pengaruh pada

keseragaman ukuran dimana besar tekanan yang di *setup* pada instrumen pencetak tablet maka tablet yang dihasilkan akan semakin besar (Sugiyanto *et al.*, 2017).

4.2.5.4 Uji Kekerasan Tablet

Uji kekerasan tablet dilakukan untuk melihat kekuatan tablet terhadap tekanan, guncangan ketika proses pembuatan, pengemasan dan distribusi yang diukur dengan memberikan tekanan terhadap massa tablet. Berdasarkan hasil penelitian pada 8 formula tablet jika ditinjau berdasarkan kriteria dari parameter yang sudah ada hasil ini sudah memenuhi standar tablet yang baik yakni pada rentang 4-10 kg (Ansel, 2008). Faktor yang mempengaruhi kekerasan diantaranya meliputi tingkat kompresi pada proses formulasi, jenis komponen yang dikompakan dan kuantitas binder yang digunakan. Bahkan jika tekanan kompresi sama, peningkatan jumlah pengikat mempengaruhi kekerasan tablet. Kekerasan suatu tablet juga berhubungan dengan tingkat kerapuhan dan waktu hancur suatu tablet (Khaidir *et al.*, 2015).

Berdasarkan 8 formula menurut persamaan *Simplex lattice Design*, $Y = 7,42 (A) + 4,94 (B) + 5,51 (AB)$. Nilai koefisien A (PVP) lebih besar dibanding dengan koefisien B (CCS) ini menunjukkan bahwa PVP pada penggunaan tunggal akan meningkatkan kekerasan tablet ekstrak kulit jeruk keprok. Koefisien AB menunjukkan nilai positif artinya campuran dari A dan B akan

lebih efektif dibandingkan dengan penggunaan secara tunggal. Pada gambar 4.6 *Countourplot* uji kekerasan tablet menunjukkan grafik yang melengkung kebawah. Hal ini menunjukkan bahwa adanya interaksi antara PVP dan CCS yang ditambahkan dapat menurunkan kekerasan tablet. Hal ini dikarenakan penambahan CCS sebagai bahan disintegrant tablet. CCS merupakan bahan hidrofilik yang dapat melemahkan ikatan antar partikel sehingga tablet menjadi lebih rapuh. Meskipun kekerasan tablet menurun karena efek dari kombinasi bahan kedelapan formula masih mendapatkan hasil uji kekerasan yang memenuhi persyaratan kekerasan tablet yang baik.

4.2.5.5 Uji Kerapuhan Tablet

Pengujian kerapuhan tablet dilakukan untuk memeriksa kekuatan permukaan tablet pada berbagai kondisi yang menyebabkan terjadinya keretakan dan kerapuhan pada tablet (Putranti *et al.*, 2021). Hasil uji kerapuhan dari 8 formula modifikasi menyatakan bahwa formula 1 hingga formula 7 mampu memenuhi hasil kerapuhan tablet yang baik, kecuali formula 8. Parameter tablet dinyatakan memenuhi persyaratan jika nilai kerapuhan atau friabilitas tablet tidak lebih dari 1% (US. Pharmacopœial, 2020).

Berdasarkan pendekatan persamaan dari *Simplex Lattice Design*, $Y = 0,00857 (A) + 1,12 (B) - 1,61 (AB) + 5,68 AB(A-B)$.

Nilai koefisien B (CCS) lebih besar dibandingkan dengan nilai koefisien A (PVP). Hal ini menunjukkan bahwa penggunaan CCS tunggal akan meningkatkan kerapuhan tablet ekstrak kulit jeruk keprok. Koefisien AB memiliki nilai negatif, hal ini menunjukkan bahwa campuran A dan B akan menurunkan kerapuhan tablet ekstrak kulit jeruk keprok. Pada gambar 4.6 *countourplot* uji kerapuhan terlihat melengkung ke atas menunjukkan adanya interaksi dimana campuran PVP dan CCS dapat menurunkan kerapuhan tablet. PVP dapat menurunkan kerapuhan tablet karena PVP mempunyai daya adhesi, elastisitas dan kekerasan yang baik (Rowe *et al.*, 2009). Menggunakan PVP tinggi mengurangi kerapuhan tablet, sedangkan menggunakan CCS tinggi meningkatkan kerapuhan tablet.

4.2.5.6 Uji Waktu Hancur Tablet

Uji disintergrasi dimaksudkan untuk mengetahui kesesuaian batas waktu hancur suatu sediaan solid dengan masing masing parameter dan yang tercantum dalam setiap monografi (Kemenkes RI, 2020). Data hasil uji disintegrasi dari 8 formula modifikasi menunjukkan bahwa hasil disintegrasi tablet ekstrak kulit jeruk keprok memenuhi kriteria disintegrasi tablet yang baik. Parameter waktu hancur tablet yang baik adalah kurang dari 20 menit. (Kemenkes RI, 2020).

Berdasarkan pendekatan persamaan *Simplex Lattice Design* $Y = 17,33 (A) + 13,31 (B) + 0,5800 (AB) - 38,69 AB (A-B)^2$ diperoleh nilai koefisien A (PVP) lebih besar dibanding dengan nilai koefisien B (CCS). Hal ini menunjukkan bahwa PVP dalam penggunaan tunggal akan menaikkan disintegrasi tablet. Hal ini dikarenakan sifat PVP hidrofobik dan berfungsi sebagai bahan pengikat tablet (Rowe *et al.*, 2009). Koefisien AB memperoleh hasil positif yang artinya interaksi antara PVP dan CCS dapat meningkatkan waktu hancur tablet. Serta penambahan PVP dan CCS sebanyak 2 kali lipat dapat memberikan efek negatif yang artinya dapat menurunkan disintegrasi tablet. Semakin tinggi konsentrasi PVP akan menaikkan waktu hancur tablet. Hal ini dikarenakan sifat PVP yang sukar larut dalam air. *Countourplot* pada gambar 4.7 menunjukkan bahwa semakin meningkat penggunaan PVP maka waktu hancur semakin lama.

4.2.6 Optimasi Formula Tablet Ekstrak Kulit Jeruk Keprok

Setelah kedelapan formula dievaluasi secara fisik, kemudian data hasil uji evaluasi fisik dianalisis menggunakan metode *Simplex Lattice Design* hingga diperoleh hasil nilai desirability 0,914 dimana menurut Hidayat *et al.*, (2020) formula yang memiliki derajat desirability mendekati 1 atau 0,999 merupakan formula terbaik/optimum. Analisa yang dilakukan memperoleh formula optimum tablet ekstrak kulit jeruk keprok

(*Citrus reticulata*) dengan variasi konsentrasi PVP 5% dan CCS 0,5%.

Pada uji organoleptis tablet ekstrak kulit jeruk keprok memiliki visualisasi yang sama dengan 8 formula sebelumnya. Pada hasil uji keseragaman bobot tablet dari 3 replikasi formula optimum menghasilkan keseragaman bobot tablet yang memenuhi persyaratan. Bobot yang dihasilkan sesuai dengan kriteria persyaratan keseragaman bobot yang diterima dimana hasil $L1\% \leq 15$ (L= nilai keberterimaan maksimum yang diperbolehkan) (Kemenkes RI, 2020). Pada uji keseragaman ukuran dari 3 replikasi formula optimum diperoleh hasil perbandingan diameter dan tebal tablet yang dapat dikatakan memenuhi persyaratan keseragaman ukuran yang dipersyaratkan. Tablet dinyatakan memenuhi persyaratan keseragaman ukuran jika diameter tablet kurang atau sama dengan 3x tebal tablet dan lebih dari $1\frac{1}{3}$ x tebal tablet (Kemenkes RI, 2014). Pada uji kekerasan tablet dari 3 formula replikasi diperoleh data rata-rata kekerasan tablet memenuhi kriteria kekerasan tablet yang baik. Parameter kekerasan tablet yang baik pada rentang 4-10 kg (Ansel, 2008) Pada uji kerapuhan tablet dari 3 replikasi formula optimum mendapat hasil persentase friabilitas yang memenuhi persyaratan. Menurut persyaratannya dikatakan nilai persentase kerapuhan tablet yang baik adalah $<1\%$ (US. Pharmacopœial, 2020). Hasil dari uji waktu

hancur dari 3 replikasi formula diperoleh hasil waktu hancur tablet yang baik. Persyaratan waktu hancur tablet tak bersalut yang baik adalah kurang dari 20 menit (Kemenkes RI, 2020).

4.2.7 Konfirmasi Formula Optimum

Uji konfirmasi formula optimum dilakukan untuk memastikan bahwa hasil uji evaluasi fisik formula optimum sama dengan hasil uji dari yang diprediksikan oleh *Simplex Lattice Design*. Pada pengujian normalitas diperoleh nilai yang signifikan keseragaman bobot 0,241 keseragaman ukuran 0,878 kekerasan tablet 0,926 kerapuhan tablet 0,731 serta waktu hancur tablet 0,351 ($p > 0,05$). Dari data tersebut dapat dikatakan bahwa data tersebut berdistribusi normal. Data selanjutnya dianalisis menggunakan uji-t sampel tunggal untuk mengetahui apakah ada perbedaan yang signifikan antara hasil uji sampel dan hasil SLD yang diprediksi. Hasil dari uji *one sample T-test* dapat diinterpretasikan bahwa tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara hasil uji keseragaman ukuran, keseragaman bobot dan waktu hancur dengan hasil prediksi SLD sehingga reliabel. Sementara data kekerasan dan kerapuhan tablet memiliki nilai yang lebih kecil ($p < 0,05$), artinya terdapat perbedaan yang signifikan. Perbedaan signifikan dari data tersebut dipengaruhi oleh adanya pergeseran dalam *setup* alat pencetak tablet yang memungkinkan terjadinya perbedaan kompresi dalam alat pencetak tablet. Beberapa faktor yang

mempengaruhi kekerasan dan kerapuhan tablet diantaranya ada perbedaan massa granul yang mengisi die dalam cetakan tablet, tekanan kompresi, kecepatan aliran massa granul ke dalam pencetak dan adanya perubahan tekanan pencetakan tablet (Sapri *et al.*, 2012).

Kekurangan dalam penelitian ini dapat dilihat dari dosis tablet ekstrak kulit jeruk keprok yang terlalu besar. Besarnya dosis tablet berimplikasi pada sediaan tablet yang terlalu besar jika ditinjau dari segi ukuran maupun bobot sediaan yang dihasilkan. Bobot dan ukuran sediaan tablet yang terlalu besar dapat memberikan potensi ketidaknyamanan dalam penggunaan sediaan (Murtini & Elisa, 2018). Selain ukuran dan dosis sediaan yang terlalu besar, penelitian ini belum melakukan uji evaluasi granul yang merupakan salah satu jenis pengujian yang seharusnya dilakukan dengan tujuan agar saat pencetakan mendapat hasil tablet yang baik. Uji evaluasi granul meliputi uji waktu alir granul, sudut istirahat dan indeks kompresibilitas (Rahayu & Anisah, 2021). Berdasarkan hal tersebut, perlu adanya penelitian serta pengembangan lebih lanjut agar memperoleh formulasi ekstrak kulit jeruk keprok dalam bentuk sediaan tablet yang disertai uji evaluasi granul dalam dosis yang lebih rendah maupun dosis terbagi. Selain itu, dapat diformulasikan lebih lanjut dalam bentuk

sediaan lain seperti sirup atau emulsi yang dapat lebih nyaman dalam penggunaan.



BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, dapat disimpulkan bahwa:

- a. Hasil dari uji kualitatif skrining fitokimia ekstrak kulit jeruk keprok diketahui positif mengandung alkaloid, flavonoid, tanin, saponin, triterpenoid. Hasil dari uji kadar flavonoid total ekstrak kulit jeruk keprok memperoleh konsentrasi 45,851 mgQE/g.
- b. Hasil formula optimum tablet ekstrak kulit jeruk keprok diperoleh dengan variasi konsentrasi PVP dan CCS (5%:0,5%).
- c. Hasil uji fisik formula optimum yang diperoleh yakni keseragaman bobot NP= 3,13, keseragaman ukuran 1:2,768, kekerasan tablet 6,20 kg, kerapuhan tablet 0,079% dan waktu hancur tablet 17,325 menit.

5.2 Saran

Saran untuk penelitian selanjutnya:

- a. Perlu dilakukan uji stabilitas fisika dan kimia tablet ekstrak kulit jeruk keprok selama penyimpanan.
- b. Perlu dilakukan pengembangan formulasi lebih lanjut terutama pada bentuk dan dosis sediaan seperti sirup dan emulsi agar mendapatkan bentuk sediaan ekstrak kulit jeruk keprok yang lebih efisien dari segi kenyamanan penggunaan.

DAFTAR PUSTAKA

- Ali, A. M., Gabbar, M. A., Abdel-Twab, S. M., Fahmy, E. M., Ebaid, H., Alhazza, I. M., & Ahmed, O. M. (2020). Antidiabetic Potency, Antioxidant Effects, and Mode of Actions of *Citrus reticulata* Fruit Peel Hydroethanolic Extract, Hesperidin, and Quercetin in Nicotinamide/Streptozotocin-Induced Wistar Diabetic Rats. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2020, 1–21. <https://doi.org/10.1155/2020/1730492>
- Al-Karmalawy, A. A., Farid, M. M., Mostafa, A., Ragheb, A. Y., H. Mahmoud, S., Shehata, M., Shama, N. M. A., GabAllah, M., Mostafa-Hedeab, G., & Marzouk, M. M. (2021). Naturally Available Flavonoid Aglycones as Potential Antiviral Drug Candidates against SARS-CoV-2. *Molecules*, 26(21), 6559. <https://doi.org/10.3390/molecules26216559>
- Amaresh, P., Seemanchala, R., Mahanty, A., Saptarshi, P., Maiti, R., Nath, B. N., & Kumar, G. B. (2014). Formulation Development and Evaluation of Tablets Containing *Anoectochilus Formosanus* Extract: Process Optimisation By Full Factorial Design. *Journal of Biomedical and Pharmaceutical Research*, 3(6), 95–103. www.jbpr.in
- Ambari, Y., Nurrosyidah, I. H., & Kusumo, S. T. (2019). Optimasi Formulasi Tablet Ibuprofen Dengan Kombinasi CMC-NA & Sorbitol Sebagai Pengikat dan Amilum Solani Sebagai Disintegran Terhadap Waktu Hancur Tablet. *Journal of Pharmaceutical Care Anwar Medika*, 2(1), 8–17. <https://doi.org/10.36932/jpcam.v2i1.14>
- Ansel, C. H. (2008). *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi*. Universitas Indonesia.
- Apriliana, A., Handayani, F., & Ariyanti, L. (2019). Perbandingan Metode Maserasi Dan Refluks Terhadap Rendemen Ekstrak Daun Selutui Puka (*Tabernaemontana macrocarpa Jack*). *Jurnal Farmasi Galenika*, 6(1). <https://www.researchgate.net/publication/334028509>
- Bolton, S., & Bon, C. (2010). *Pharmaceutical Statistic: Practical and Clinical Applications 5th Edision* (J. Swarbrick, Ed.; 5th ed., Vol. 203). Informa Healthcare USA, Inc.
- Chairunnisa, S., Wartini, N. M., & Suhendra, L. (2019). Pengaruh Suhu dan Waktu Maserasi terhadap Karakteristik Ekstrak Daun Bidara (*Ziziphos mauritiana L.*) sebagai Sumber Saponin. *Jurnal Rekayasa Dan Manajemen Agroindustri*, 7(4), 551–560.

- Colodel, C., Vriesmann, L. C., Teófilo, R. F., & de Oliveira Petkowicz, C. L. (2018). Extraction of pectin from ponkan (*Citrus reticulata* Blanco cv. Ponkan) peel: Optimization and structural characterization. *International Journal of Biological Macromolecules*, *117*, 385–391. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.05.048>
- Dhaneswari, P., Sula, C. G., Ulina, Z., & Andriana, P. (2015). Pemanfaatan Pektin Yang Diisolasi Dari Kulit dan Buah Salak (*Salacca Edulis Reinw*) Dalam Uji in Vivo Penurunan Kadar Kolesterol Dangkalukosa Darah Pada Tikus Jantan Galurwistar. *Jurnal Khazanah*, *7*(2).
- Farhan Pebrian, R., Partiwi, S., & Muhammadiyah Kuningan, Stik. (2021). Pengaruh Perbedaan Metode Maserasi Dan Remaserasi Kulit Pisang Nangka (*Musa paradisiaca* L.) Terhadap Penapisan Fitokimia. *Journal of Herbs and Farmacological*, *3*(2), 89–95. <http://ojs.stikes-muhammadiyahku.ac.id/index.php/herbapharma>
- Fatmala, R., & Zaky, M. (2017). Formulasi Dan Evaluasi Fisik Orally Disintegrating Tablet Zinc Dengan Menggunakan Croscarmellose Sodium Sebagai Superdisintegran Formulation and Physical Evaluation Of Orally Disintegrating Tablet Zinc Using Croscarmellose Sodium As Superdisintegrants. In *Februari* (Issue 1).
- Fauzi, R., Fatmawati, A., & Emelda. (2020). Efek Anti diare Ekstrak Etanol Daun Kelor (*Moringa oleifera* L.) Pada Mencit Putih Jantan. *PHARMACEUTICAL JOURNAL OF INDONESIA*, *6*(1), 35–39. <http://.pji.ub.ac.id>
- Ferreira, S. S., Silva, A. M., & Nunes, F. M. (2018). Citrus reticulata Blanco peels as a source of antioxidant and anti-proliferative phenolic compounds. *Industrial Crops and Products*, *111*, 141–148. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2017.10.009>
- Hajrin, W., Subaidah, W. A., Juliantoni, Y., & Wirasisya, D. G. (2021). Application of Simplex Lattice Design Method on The Optimisation of Deodorant Roll-on Formula of Ashitaba (*Angelica keiskei*). *Jurnal Biologi Tropis*, *21*(2), 501–509. <https://doi.org/10.29303/jbt.v21i2.2717>
- Hidayat, I. R., Zuhrotun, A., & Sopyan, I. (2020). Design-Expert Software sebagai Alat Optimasi Formulasi Sediaan Farmasi. *Majalah Farmasetika*, *6*(1). <https://doi.org/10.24198/mfarmasetika.v6i1.27842>
- Karyanti, Purwito, A., & Husni, A. (2015). Radiosensitivitas dan Seleksi Mutan Putatif Jeruk Keprok Garut (*Citrus reticulata* L.) berdasarkan Penanda Morfologi. *Agron Indonesia*, *43*(2), 126–132.

- Kemenkes. (2017). Farmakope Herbal Indonesia Edisi II (2nd ed.). Kementerian Kesehatan RI.
- Kemenkes RI. (2014). Farmakope Indonesia Edisi V.
- Kemenkes RI. (2020). Farmakope Indonesia Edisi VI 2020 Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Khaidir, S., Murrukmiyadi, M., & Perdana Kusuma, A. (2015). Formulasi Tablet Ekstrak Kangkung Air (*Ipomoea aquatica F.*) Dengan Variasi Kadar Amilum Manihot Sebagai Bahan Penghancur. *Jurnal Ilmiah Farmasi*, 11(1).
- Kuntić, V., Brborić, J., Holclajtner-Antunović, I., & Uskoković-Marković, S. (2014). Evaluating the bioactive effects of flavonoid hesperidin – A new literature data survey. *Vojnosanitetski Pregled*, 71(1), 60–65. <https://doi.org/10.2298/VSP1401060K>
- Kusumo, N. N., & Ratnawulan Mita, S. (2016). Farmaka Review: Pengaruh Natural Binder Pada Hasil Granulasi Parasetamol. *Farmaka*, 14(1).
- Latupeirissa, J., Fransina, E. G., Tanasale, M. F. J. D. P., & Batawi, C. Y. (2019). Ekstraksi Dan Karakterisasi Pektin Kulit Jeruk Manis Kisar (*Citrus sp.*) Extraction and Characterization of Pectin from The Oranges Peel Of Kisar (*Citrus sp.*). In *J. Chem. Res* (Vol. 7, Issue 1).
- Lestari, T. (2019). Sifat Fisik Serbuk Effervescent Ramuan Jamu Antihipertensi. *Jurnal Kebidanan Dan Kesehatan Tradisional*, 4(1), 1–56.
- Ma, L.-L., Wang, D., Yu, X.-D., & Zhou, Y.-L. (2016). Tangeretin induces cell cycle arrest and apoptosis through upregulation of PTEN expression in glioma cells. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 81, 491–496. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.04.006>
- Maulida, R., & Guntarti, A. (2015). The Influence of Particle Size of Black Rice (*Oryza sativa L.*) On Extract Yield and Total Anthocyanin Content. *Pharmaciana*, 5(1), 9–16.
- Mei, Z., Zhang, R., Zhao, Z., Xu, X., Chen, B., Yang, D., & Zheng, G. (2021). Characterization of antioxidant compounds extracted from *Citrus reticulata* cv. Chachiensis using UPLC-Q-TOF-MS/MS, FT-IR and scanning electron microscope. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 192. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2020.113683>
- Montgomery, D. C. (2013). *Design and analysis of experiments*.

- Muhtadi, Haryoto, Azizah, T., Suhendi, A., & Yen, K. H. (2015). Antidiabetic and antihypercholesterolemic activities of Citrus sinensis peel: In vivo study. *National Journal of Physiology, Pharmacy and Pharmacology*, 5(5), 382–385. <https://doi.org/10.5455/njppp.2015.5.2807201561>
- Mukhriani. (2014). Ekstraksi, Pemisahan Senyawa, Dan Identifikasi Senyawa Aktif. *Jurnal Kesehatan*, 7(2).
- Murtini, G., & Elisa, Y. (2018). *Teknologi-Sediaan-Solid (One)*. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Najib, A., Malik, A., Ahmad, A. R., Handayani, V., Syarif, R. A., & Waris, R. (2017). Standarisasi Ekstrak Air Daun Jati Belanda Dan Teh Hijau. *Jurnal Fitofarmaka Indonesia*, 4(2).
- Nur Azizah, D., Kumolowati, E., & Faramayuda, F. (2014). Penetapan Kadar Flavonoid Metode AlCl₃ Pada Ekstrak Metanol Kulit Buah Kakao (*Theobroma cacao L.*). *Kartika Jurnal Ilmiah Farmasi*, 2(2), 45–49.
- Nurjanah, F., Sriwidodo, S., & Nurhadi, B. (2020). Stabilisasi Tablet yang Mengandung Zat Aktif Bersifat Higroskopis. *Majalah Farmasetika*, 6(1), 10. <https://doi.org/10.24198/mfarmasetika.v6i1.27420>
- Omer, S. S. A., Elsiddig, I. M. E., Mohammed, A. E. H. H., & Ayoub, S. M. H. (2015). phytochemical-screening-antioxidant-activity-and-lipid-profile-effects-of-citrus-reticulata-fruit-peel-zingiber-officinale-rhizome-and-sesamum-indicum-. *World Academy of Science, Engineering and Technology International Journal of Pharmacological and Pharmaceutical Sciences*, 9(12).
- Pamungkas, C. B. (2021). Penetapan Kadar Flavonoid Total Ekstrak Variasi Kulit Jeruk Dengan Metode Spektrofotometri Uv-Vis.
- Putra, D. J. S., Antari, N. W. Y., Putri, C. I. S., Arisanti, P. O., & Samirana. (2019). Penggunaan Polivinil Piroolidon (PVP) Sebagai Bahan Pengikat Pada Formulasi Tablet Ekstrak Daun Sirih (*Piper betle L.*). *Jurnal Farmasi Udayana*, 8(1), 14–21. <https://doi.org/10.24843/jfu.2019.v08.i01.p03>
- Putranti, W., Edityaningrum, C. A., Prastyaningrum, E., & Widiyastuti, L. (2021). Formulasi Fast Disintegrating Tablet Ekstrak Etanol Daun Salam dengan Kombinasi Crospovidone dan Croscarmellose Sodium sebagai Superdisintegrants. *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, 8(3), 285. <https://doi.org/10.25077/jsfk.8.3.285-295.2021>

- Rahayu, S., & Anisah, N. (2021). Pengaruh Variasi Konsentrasi Amprotab Sebagai Desintegrant Terhadap Sifat Fisik Tablet Ekstrak Buah Pare (*Momordica charantia L.*). *Jurnal Ilmiah Ibnu Sina (JIIS): Ilmu Farmasi Dan Kesehatan*, 6(1), 39–48. <https://doi.org/10.36387/jiis.v6i1.572>
- Ramadhani, N., Samudra, A. G., & Pratiwi, L. W. I. (2020). Analisis Penetapan Kadar Flavonoid Sari Jeruk Kalamansi (*Citrofortunella microcarpa*) Dengan Metode Spektrofotometri UV-VIS. *Jurnal Mandala Pharmacon Indonesia*, 6(01), 53–58. <https://doi.org/10.35311/jmpi.v6i01.57>
- Robbiyan, Marpaung Pandapotan, M., & Apriani, R. (2021). Penentuan Kadar Flavonoid Dari Ekstrak Kulit Salak (*Salacca zalacca. Reinw*) Berdasarkan Perbedaan Pengeringan Simplisia. *Lantanida Journal*, 9(1), 1–92.
- Rohayati, Y. (2020). Perhitungan Nilai Ketidakpastian pada Pengujian Sedimen Sungai dengan Teknik Fluoresensi Sinar-X (XRF). *Jurnal Teknologi Mineral Dan Batubara*, 16(1), 23–37. <https://doi.org/10.30556/jtmb.Vol16.No1.2020.1047>
- Rowe, R. C., Sheskey, P. J., & Quinn, M. E. (2009). *Handbook of Pharmaceutical Excipients Sixth Edition*.
- Sapri, Setiawan, D., & Khairunnisa, R. (2012). Pengaruh Penggunaan Pati Biji Cempedak (*Arthocarpus champeden Lour*) Sebagai Bahan Pengikat Terhadap Sifat Fisik Tablet Parasetamol Secara Granulasi Basah. *J. Trop. Pharm. Chem*, 2(1), 47.
- Sriarumtias, F. F., Najihudin, A., Rantika, N., & Nengsih, R. (2020). Antibacterial Activity of Tangerine Powder (*Citrus reticulata Blanco.*) Against Caries-Causing Bacteria (*Streptococcus mutans*). *FITOFARMAKA: Jurnal Ilmiah Farmasi*, 10(2), 148–157. <https://doi.org/10.33751/jf.v10i2.2198>
- Sriasih, E., Taurina, W., & Sari, R. (2014). Pengaruh Variasi Pemanis Terhadap Formulasi Tablet Hisap Dari Minyak Atsiri Kulit Buah Jeruk Pontianak (*Citrus nobilis Lour. Var. microcarpa*). *Jurnal Farmaseutik*, 12(1), 385–389.
- Stevani, H. (2016). *Praktikum Farmakologi*.
- Sugiyanto, K. C., Palupi, D. A., & Adyastutik, Y. (2017). Evaluasi Hasil Keseragaman Ukuran, Keregasan dan Waktu Hancur Tablet Salut Film

Neuralgad Produksi Lafi Ditkesad Bandung. *Cendekia Journal of Pharmacy STIKES Cendekia Utama Kudus*, 1(1). www.jurnal.stikescendekiautamakudus.ac.id

Sugiyono, Iftitah, A. O. E., & Windriyati, Y. N. (2016). Optimasi Formula Tablet Ekstrak Daun Sirih Merah (*Piper crocotum Ruiz & Pav*) dengan Metode Kempa Langsung Menggunakan Desain Faktorial. *Pharmauho Jurnal Farmasi, Sains Dan Kesehatan*, 2(1), 6–9.

Sukmawati, Sudewi, S., & Pontoh, J. (2018). Optimasi Dan Validasi Metode Analisis Dalam Penentuan Kandungan Total Flavonoid Pada Ekstrak Daun Gedi Hijau (*Abelmoscus Manihot L.*) Yang Diukur Menggunakan Spektrofotometer Uv-Vis. *Pharmacon*, 7(3).

US. Pharmacopœial. (2020). *The United States pharmacopoeia, 43 USP /The National Formulary, NF 38* (T. Parkway & R. MD, Eds.; 38th ed., Vol. 4). Pharmacopeial Convention, Inc.

Wahyuni, N. (2019). Pengaruh Suhu Terhadap Ekstraksi Flavonoid Dari Kulit Buah Alpukat (*Persea americana Mill.*) Dengan Pelarut Etanol [Skripsi]. Universitas Sumatera Utara.

Wang, Y., Qian, J., Cao, J., Wang, D., Liu, C., Yang, R., Li, X., & Sun, C. (2017). Antioxidant Capacity, Anticancer Ability and Flavonoids Composition of 35 Citrus (*Citrus reticulata Blanco*) Varieties. *Molecules*, 22(7), 1114. <https://doi.org/10.3390/molecules22071114>

Zou, Z., Xi, W., Hu, Y., Nie, C., & Zhou, Z. (2016). Antioxidant activity of Citrus fruits. *Food Chemistry*, 196, 885–896. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2015.09.072>