

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Saat ini, semakin banyak bentuk sediaan obat yang beredar di pasaran, salah satunya adalah sediaan tablet. Tablet merupakan sediaan yang paling umum digunakan oleh masyarakat. Sediaan tablet adalah suatu bentuk sediaan solid yang mengandung bahan obat (zat aktif) baik dengan atau tanpa bahan pengisi. Bahan tambahan pada sediaan tablet dapat berupa bahan pengisi, bahan pengembang, bahan pengikat, bahan pelicin, bahan penghancur (disintegran) atau bahan lainnya yang cocok dalam pembuatan tablet (Departemen Kesehatan RI, 2014). Sediaan tablet sangat bervariasi mulai dari jenis, bentuk, maupun ukuran, selain itu sediaan tablet juga beragam dalam hal kekerasan, daya hancur, ketebalan yang tergantung pada metode pembuatannya. Sebagian besar tablet digunakan untuk pemberian obat secara oral atau melalui mulut. Sediaan dalam bentuk tablet memiliki beberapa keuntungan, seperti dosis yang diberikan tepat, cocok untuk zat aktif yang tidak larut air, mampu menutupi rasa dan bau yang tidak enak, memiliki ketahanan fisik yang cukup terhadap gangguan mekanis selama proses produksi, cara pemakaiannya yang mudah, serta cukup stabil lama selama penyimpanan (Lachman *et al.*, 1986).

Jumlah bahan aktif yang terkandung dalam setiap tablet bervariasi mulai dari dosis kecil sampai dosis besar. Pada tablet yang mengandung dosis obat atau bahan aktif yang kecil mempunyai kelemahan yang menjadi masalah utama yaitu homogenitas. Untuk mengatasi hal tersebut salah satu teknik pembuatan yang dapat digunakan yaitu campuran interaktif yang merupakan teknik untuk mencampur bahan obat dengan dosis kecil untuk menghasilkan homogenitas campuran yang baik. Campuran interaktif atau

ordered mixture merupakan salah satu metode pencampuran yang terjadi karena adanya interaksi antara partikel-partikel penyusunnya. Terbentuknya unit-unit interaktif disebabkan oleh adanya interaksi atau penempelan komponen yang berukuran partikel halus pada permukaan komponen pembawa (*host*) yang ukuran partikelnya lebih besar (Soebagyo dan Stewart, 1999). Pada pencampuran interaktif, terjadi interaktif, adhesivitas/kohesivitas tinggi, jumlah komponen yang digunakan tidak perlu sama, dan ukuran komponen yang digunakan juga tidak perlu sama. Terdapat beberapa keuntungan dilakukannya campuran interaktif pada tablet dengan dosis kecil, di antaranya akan menghasilkan massa yang relatif homogen; mudah mengalir, yang akan berpengaruh pada keseragaman tablet yang dihasilkan; stabil; serta dapat memperbaiki profil disolusi. Campuran interaktif harus terdiri dari *host*/partikel pembawa dengan ukuran yang relatif besar dan bahan aktif yang berukuran *micronized*, yang akan menempel pada partikel pembawa. Satu unit interaksi adalah satu *host* dengan partikel-partikel *micronized* yang mengelilinginya (Hadisoewignyo dan Fudholi, 2016).

Pada pencampuran interaktif hasil pencampuran yang baik dapat diperoleh dengan memberikan energi untuk memecah unit fraksi kohesif yang menggumpal dan mendistribusikannya pada permukaan partikel pembawa. Sisi yang tersedia harus cukup untuk menahan fraksi kohesif, karena apabila fraksi kohesif terbentuk maka akan terjadi aglomerat. Saat melakukan pencampuran interaktif bahan aktif dapat menempel pada granul pembawa dengan membentuk monolayer maupun multilayer. Lapisan monolayer dari campuran interaktif menghasilkan adhesivitas yang lebih baik dibandingkan lapisan multilayer. Untuk mengetahui efektivitas pelekatan antara granul pembawa dan bahan aktif dapat dilakukan dengan uji stabilitas pada granul pembawa yang dihasilkan, oleh karena itu optimasi

terhadap granul pembawa pada pencampuran interaktif perlu dilakukan agar diperoleh campuran interaktif yang baik. Pada penelitian Setianto (2005) diperoleh konsentrasi deksametason *micronized* yang melekat pada granul pembawa dengan pencampuran interaktif adalah lebih dari 95% dari dosis yang digunakan.

Salah satu bahan aktif obat yang memiliki dosis kecil adalah deksametason, dimana dosis lazim dari deksametason adalah 0,75-9 mg per hari, pada umumnya tablet deksametason di pasaran memiliki dosis 0,5 mg. Oleh karena itu, metode pembuatan tablet deksametason sangat sesuai bila menggunakan metode campuran interaktif untuk memperoleh homogenitas yang baik. Deksametason adalah salah satu obat golongan glukokortikoid sintetik dengan kerja lama, yang memiliki aktivitas sebagai immunosupresan dan anti-inflamasi yang digunakan untuk mengobati berbagai kondisi peradangan. Sebagai immunosupresan, deksametason bekerja dengan cara menurunkan respon imun tubuh terhadap stimulasi rangsangan, sedangkan aktivitas anti-inflamasi deksametason dengan cara menekan atau mencegah respon jaringan terhadap inflamasi dan menghambat akumulasi sel yang mengalami inflamasi, termasuk makrofag dan leukosit pada tempat inflamasi (Katzung, 2002).

Deksametason merupakan salah satu kortikosteroid sintesis yang ampuh. Kemampuannya dalam mengurangi peradangan dan alergi kurang lebih sepuluh kali lebih kuat daripada yang dimiliki oleh prednison. Penggunaan deksametason di masyarakat sering kali dijumpai, antara lain, pada terapi reumatoid arthritis, lupus eritematosus sistemik, rinitis alergi, asma, leukemia, limfoma, anemia hemolitik atau autoimun, selain itu deksametason dapat digunakan untuk menegakkan diagnosis sindroma *cushing*. Efek samping pemberian deksametason antara lain terjadinya

insomnia, osteoporosis, retensi cairan tubuh, glaukoma dan lain-lain (Katzung, 2002).

Pisang (*Musa paradisiaca*) merupakan tanaman yang banyak tumbuh di daerah tropis termasuk di Indonesia. Pada umumnya masyarakat hanya memanfaatkan buah pisang untuk dikonsumsi langsung atau untuk olahan makanan yang lain. Kulit pisang merupakan limbah buangan dari buah pisang yang jumlahnya cukup banyak. Pemanfaatan kulit pisang pada umumnya hanya digunakan sebagai limbah organik atau digunakan sebagai pakan ternak seperti sapi dan kambing. Kandungan gizi yang terdapat pada kulit pisang juga cukup banyak seperti karbohidrat, lemak, protein, kalsium, fosfor, zat besi, vitamin B, vitamin C dan air. Menurut Susanti (2006) kandungan karbohidrat dalam kulit pisang sebesar 18,50%, karbohidrat atau hidrat arang yang terkandung dalam kulit pisang ini berupa amilum. Amilum atau pati ialah jenis polisakarida karbohidrat (karbohidrat kompleks). Amilum (pati) tidak larut dalam air, berwujud bubuk putih, tawar dan tidak berbau. Amilum dapat digunakan sebagai pengisi, penghancur, maupun sebagai pengikat. Pada penelitian ini amilum yang dihasilkan dari kulit pisang agung dimanfaatkan sebagai pengikat (*binder*) dalam formulasi tablet. Pemilihan pisang agung dilakukan karena jenis pisang ini merupakan salah satu varietas pisang unggulan dari Kabupaten Lumajang, Jawa Timur. Pisang agung juga memiliki ukuran yang relatif besar dengan kulit yang relatif tebal, sehingga diharapkan kulit pisang lebih tahan selama proses penyimpanan dan pengiriman sebelum pengolahan menjadi amilum serta amilum yang dihasilkan juga lebih banyak.

Sediaan obat akan menunjukkan efek terapi yang baik setelah sediaan tersebut dapat diabsorpsi oleh tubuh. Bahan aktif dalam produk obat mengalami pelepasan melalui proses disintegrasi, disolusi untuk kemudian obat diabsorpsi oleh tubuh (Shargel, Wu-Pong, and Yu, 2012). Untuk

mempercepat proses tersebut, maka dalam formula suatu tablet ditambahkan disintegran atau bahan penghancur yang akan membantu hancurnya tablet menjadi granul, selanjutnya menjadi partikel-partikel penyusun ketika tablet kontak dengan air atau cairan lambung sehingga akan meningkatkan kecepatan disolusi tablet. Salah satu disintegran yang umum digunakan adalah Ac-Di-Sol atau *croscarmellose sodium*. Ac-Di-Sol sangat baik digunakan sebagai disintegran karena memiliki afinitas yang besar pada air. Ac-Di-Sol akan menyerap air di sekitarnya ketika kontak dengan medium tablet melalui jalur-jalur porositas dan menyebar di antara pori-pori partikel kemudian akan mengembang tetapi tidak terbentuk gel, yang menyebabkan terjadi pemecahan ikatan antar partikel sehingga tablet hancur lebih cepat. Menurut penelitian yang dilakukan oleh Gordon *et al.* (1993) yang meneliti efek dari disintegran *croscarmellose sodium* (Ac-Di-Sol), *Sodium Starch Glycolate* (SSG), dan *crosspovidone* (PVP) terhadap disolusi tablet menunjukkan bahwa penggunaan Ac-Di-Sol sebagai disintegran jauh lebih baik dibandingkan dengan SSG maupun PVP.

Pada penelitian yang dilakukan oleh Jain *et al.* (2010), kombinasi antara superdisintegran Ac-Di-Sol dengan surfaktan pada formula tablet dapat meningkatkan waktu hancur tablet dan memperbaiki profil disolusi dari tablet dengan bahan aktif yang memiliki kelarutan buruk. Pada penelitian ini digunakan kombinasi amilum kulit pisang agung dan Ac-Di-Sol, dimana amilum sebagai pengikat mempengaruhi kekerasan tablet dan Ac-Di-Sol sebagai superdisintegran mempengaruhi waktu hancur tablet. Penggunaan pengikat dalam jumlah sedikit menyebabkan daya ikat antar partikel kecil sehingga tablet akan lebih mudah hancur. Bila konsentrasi penghancur tinggi waktu hancur menurun, sedangkan konsentrasi pengikat tinggi waktu hancur meningkat.

Salah satu cara yang dapat dilakukan untuk meningkatkan kelarutan senyawa obat yang memiliki kelarutan buruk adalah dengan menambahkan surfaktan. Surfaktan adalah zat-zat yang mengabsorpsi pada permukaan atau antar muka untuk menurunkan tegangan antar muka suatu cairan. Karena sifatnya yang menurunkan tegangan permukaan, surfaktan dapat digunakan sebagai bahan pembasah atau *wetting agent*, bahan pengemulsi atau *emulsifying agent* dan bahan pelarut atau *solubilizing agent* (Ansel, 1989).

Penambahan surfaktan memiliki peranan penting dalam meningkatkan kelarutan zat yang sedikit larut di dalam air yang ditandai dengan terbentuknya misel. Molekul surfaktan membentuk misel dalam rentang konsentrasi tertentu yang disebut dengan *critical micelle concentration* (CMC). Pada penelitian sebelumnya (Syofyan dkk., 2013), surfaktan yang digunakan untuk meningkatkan kelarutan dari obat adalah *sodium lauryl sulfate* sebagai surfaktan anionik dengan gugus polarnya bermuatan negatif dan benzalkonium klorida sebagai surfaktan kationik dengan gugus polarnya bermuatan positif. Kombinasi dari surfaktan ini menyebabkan kedua surfaktan saling bereaksi dan diharapkan dapat memberikan pengaruh yang baik terhadap kelarutan obat. Dari penelitian yang dilakukan oleh Setianto (2005) dalam formula tablet deksametason ditambahkan pula surfaktan pada formulanya dikarenakan sifat dari deksametason sendiri yaitu tidak larut air, dengan adanya penambahan *sodium lauryl sulfate* pada formula tablet deksametason yang dihasilkan dapat memberikan profil disolusi obat yang baik yaitu lebih dari 85% sehingga ketersediaan hayati dapat tercapai. Selain itu penambahan *sodium lauryl sulfate* sangat berpengaruh pada kecepatan hancurnya tablet, hal ini dikarenakan *sodium lauryl sulfate* mempercepat pembasahan permukaan tablet.

Optimasi merupakan suatu teknik yang dapat memberikan kemudahan dalam mencari dan memakai suatu rentang faktor-faktor untuk formula dan prosesnya. Salah satu desain optimasi yang pada umumnya digunakan pada saat akan melakukan optimasi formula terhadap faktor-faktor yang membatasi adalah *factorial design*. Jumlah percobaan yang dilakukan pada teknik *factorial design* adalah sebanyak 2^n . Dimana 2 adalah jumlah tingkat dan n adalah jumlah faktor. Faktor adalah variabel yang ditetapkan, sedangkan tingkat adalah nilai yang ditetapkan untuk faktor. Berdasarkan metode ini, dapat ditentukan persamaan polinomial dan *contour plot* yang dapat digunakan untuk menentukan tingkat pasangan faktor yang menghasilkan respon seperti yang diinginkan (Hadisoewignyo dan Fudholi, 2016). Pada penelitian ini akan dilakukan optimasi pada granul pembawa campuran interaktif deksametason dengan *factorial design* 2^2 untuk mempelajari dua faktor yang berupa variasi kadar dan interaksi dari amilum kulit pisang agung sebagai pengikat dan Ac-Di-Sol sebagai penghancur terhadap respon yang diharapkan yakni *Carr's index*, *Hausner ratio*, dan ukuran partikel.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian di atas, maka perumusan masalah pada penelitian ini adalah:

1. Bagaimana pengaruh konsentrasi amilum kulit pisang sebagai bahan pengikat dan konsentrasi Ac-Di-Sol sebagai bahan penghancur maupun interaksinya terhadap mutu fisik granul pembawa ?
2. Bagaimana pengaruh granul pembawa campuran interaktif terhadap mutu fisik tablet, pelepasan obat secara *in vitro* (efisiensi disolusi/ED dan tetapan laju pelarutan/k), dan homogenitas bahan aktif dalam tablet?

3. Bagaimana rancangan formula optimum granul pembawa yang menggunakan kombinasi amilum kulit pisang dan Ac-Di-Sol untuk membuat tablet deksametason dengan campuran interaktif ?

1.3 Tujuan

Berdasarkan rumusan masalah diatas, tujuan penelitian ini adalah:

1. Mengetahui pengaruh konsentrasi amilum kulit pisang sebagai bahan pengikat dan konsentrasi Ac-Di-Sol sebagai bahan penghancur maupun interaksinya terhadap mutu fisik granul pembawa.
2. Mengetahui pengaruh granul pembawa campuran interaktif terhadap mutu fisik tablet, pelepasan obat secara *in vitro* (efisiensi disolusi/ED dan tetapan laju pelarutan/k), dan homogenitas bahan aktif dalam tablet.
3. Memperoleh rancangan formula optimum granul pembawa yang menggunakan kombinasi amilum kulit pisang dan Ac-Di-Sol untuk membuat tablet deksametason dengan campuran interaktif.

1.4 Hipotesis

Berdasarkan tujuan diatas, hipotesis penelitian ini adalah:

1. Terdapat pengaruh konsentrasi amilum kulit pisang dan konsentrasi Ac-Di-Sol, maupun interaksinya terhadap mutu fisik granul pembawa.
2. Terdapat pengaruh granul pembawa campuran interaktif terhadap mutu fisik tablet, pelepasan obat secara *in vitro* (efisiensi disolusi/ED dan tetapan laju pelarutan/k), dan homogenitas bahan aktif dalam tablet.
3. Formula optimum granul pembawa deksametason dapat diperoleh dengan menggunakan kombinasi amilum kulit pisang dan Ac-Di-Sol untuk membuat tablet deksametason dengan campuran interaktif.

1.5 Manfaat

1. Dihasilkan granul pembawa yang memiliki mutu fisik yang baik.
2. Dihasilkan bentuk sediaan tablet deksametason yang memiliki mutu fisik, pelepasan obat secara *in vitro* (efisiensi disolusi/ED dan tetapan laju pelarutan/k), dan homogenitas bahan aktif dalam tablet yang memenuhi persyaratan.
3. Pemanfaatan Amilum Kulit Pisang Agung sebagai bahan pengikat dalam pembuatan tablet deksametason dengan pencampuran interaktif.