

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penyakit degeneratif adalah sebuah penyakit yang timbul seiring dengan proses penuaan yang terjadi secara normal pada manusia. Penyakit degeneratif ini juga dapat dipicu oleh berbagai penyebab, diantaranya adalah penyakit jantung, stroke, diabetes, dan sebagainya. Berbagai penyebab penyakit degeneratif ini dapat bermula dari adanya radikal bebas yang masuk kedalam tubuh. Radikal bebas adalah suatu atom atau gugus atom yang memiliki satu atau lebih elektron tidak berpasangan. Radikal bebas juga dibutuhkan oleh tubuh dalam jumlah tertentu untuk membantu sel darah putih menghancurkan zat asing yang masuk dalam tubuh. Namun radikal bebas yang terlalu banyak di dalam tubuh dapat memberikan efek negatif, ini dikarenakan elektron bebas bersifat reaktif jika berada didalam tubuh. Secara umum radikal bebas dapat menyebabkan lebih dari 50 macam penyakit (Percival, 1998). Berbagai penyakit degeneratif yang bermula dari radikal bebas ini dapat dihambat dengan pemberian antioksidan. Secara umum, antioksidan merupakan senyawa mampu menetralkan radikal bebas. Saat ini penggunaan antioksidan alami banyak dikembangkan, karena tingkat keamanannya lebih baik dibandingkan antioksidan sintetis. Penggunaan antioksidan sintetis dalam waktu yang lama dan dengan dosis yang berlebihan dapat menyebabkan mutagenetik (Percival, 1998).

Manggis (*Garcinia mangostana* L.) merupakan tanaman yang tumbuh di daerah tropis dan terutama berada di daerah Asia Tenggara, diantaranya adalah Indonesia, Thailand, Malaysia dan Myanmar. Secara umum masyarakat hanya mengkonsumsi buahnya dan cenderung tidak

menggunakan kulit buah manggis tersebut. Bagian kulit buah hingga saat ini banyak digunakan untuk pengobatan tradisional seperti diare, disentri, dan penyakit kulit. Senyawa utama dalam kulit buah manggis yang telah banyak diteliti adalah senyawa *xanthone* dengan aktivitas biologis yaitu sebagai antioksidan (Dungir, Katja, dan Kamu, 2012; Moongkarndi *et al*, 2004; Pinto, Sausa, and Nascimento, 2005). Kadar senyawa *xanthone* yaitu sekitar 107,76 mg per 100 g kulit buah manggis dan 80% dari *xanthone* mengandung senyawa alfa-mangostin (Iswari, dkk, 2006), selain sebagai antioksidan, senyawa *xanthone* dapat berfungsi sebagai penghambat proses inflamasi dengan jalan menghambat produksi *pro-inflammatory cytokines* (Fang, Yu and Wu, 2002; Droge 2002; Dungir, Katja, dan Kamu, 2012; Nakatani *et al.*, 2002). Berdasarkan penelitian dari ekstrak kulit buah manggis yang dipadu dengan uji aktivitas antioksidan dapat diketahui bahwa senyawa aktif berkhasiat turunan dari *xanthone* yang utama adalah alfa-mangostin, gamma-mangostin dan garsinon-E (Garrity *et al.*, 2004; Kondo *et al.*, 2009). Penelitian lain menunjukkan bahwa ekstrak kulit buah manggis menunjukkan efek farmakologi yaitu sebagai antiinflamasi, antioksidan, meningkatkan HDL (*High Density Lipoprotein*), antimikroorganisme, antiarteriosklerosis, anti-HIV, antidiabetes (Adiputro, dkk., 2013; Moffet, Alex, and Shah, 2006; Pasaribu, Sitorus, dan Bahri, 2012; Suksamrarn *et al.*, 2003), antihistamin, dan antikanker (Ho, Huang, and Chen, 2002; Moongkarndi *et al.*, 2004). Dari pemberian ekstrak etanol kulit buah manggis yang mengandung senyawa bahan aktif *xanthone* tidak menunjukkan toksisitas akut maupun subkronis (Hutadilok-Towatana *et al.*, 2004; Jujun *et al.*, 2006).

Sediaan di pasaran dengan kandungan bahan ekstrak kulit buah manggis telah ada dalam bentuk sediaan kapsul, yaitu *Garcia*. Kapsul ini

mengandung ekstrak kulit buah manggis 400 mg dengan aturan minum 3 kali sehari 1 kapsul untuk dosis pencegahan dan 3 kali sehari 2 kapsul untuk dosis penyembuhan. Kelemahan dari sediaan kapsul adalah mayoritas sediaan herbal memiliki kadar air yang cukup tinggi sehingga dapat mempengaruhi stabilitas kapsul yang mengandung ekstrak kulit buah manggis tersebut (Siregar dan Wikarsa, 2010).

Kapsul ekstrak kulit buah manggis mengandung *xanthone* yang mempunyai banyak efek farmakologi diantaranya adalah antioksidan. Salah satu turunan *xanthone* yang digunakan sebagai antioksidan adalah alfa-mangostin. Alfa-mangostin dapat menjadi bentuk inaktif sebagian didalam lingkungan lambung (Mantovani, 2010), selain itu alfa-mangostin juga dapat membentuk kristal pada pH yang rendah dan dapat berubah menjadi *spherical shape* pada pH diatas 6. Pengaruh dari bentuk kristal dapat menyebabkan penurunan kelarutan dan bioavailabilitas dari alfa-mangostin (Ahmad, Yamin, Lazim, 2013) dan berdasarkan uji organoleptis rasa ekstrak kulit buah manggis yang pahit. Berdasarkan alasan tersebut, akan dibuat sediaan farmasetik yang lebih efektif dengan sistem pelepasan tertunda yaitu tablet salut enterik. Pelepasan ini ditujukan agar tablet tidak hancur dalam lambung dan mudah hancur dalam usus (Cole, 2002; Kupper and Smothers, 2005). Penyalutan ini dilakukan bertujuan untuk mempertahankan stabilitas dari alfa-mangostin dari lingkungan lambung yang dapat menyebabkan senyawa tersebut terhidrolisa menjadi bentuk inaktif sebagian dan menjaga perubahan bentuk dari alfa-mangostin yang disebabkan oleh pengaruh pH juga menutupi rasa yang pahit pada ekstrak tersebut.

Pemilihan dosis ekstrak kulit buah manggis pada penelitian ini mengacu pada formula *Garcia* sebesar 400mg/kapsul, selain itu pada

penelitian yang dilakukan oleh Da'i M. dan Triharman (2010) menunjukkan bahwa efek antioksidan dari alfa mangostin memiliki pada IC_{50} 13,68 mcg/ml. Secara teoritis, dosis 400 mg ekstrak mengandung 0,43 mg Xanthone dengan alfa-mangostin 81% dari xanthone yaitu 0,35 mg atau 350 μ g, sehingga berdasarkan perhitungan IC_{50} pada dosis 400 mg kulit buah manggis telah memenuhi kapasitas untuk memberikan efek antioksidan. Penelitian lainnya yang dilakukan oleh Chitchumroonchokchai (2012) menunjukkan bahwa kandungan alfa-mangostin dalam *xanthone* dapat diabsorpsi dengan baik jika dikonsumsi dengan makanan.

Pada penelitian ini ekstrak kulit buah manggis diperoleh dari PT. Natura Laboratoria Prima yang diproses dengan cara kulit buah manggis dikeringkan terlebih dahulu kemudian dihaluskan. Kulit buah manggis dimaserasi menggunakan pelarut penyari air, karena alfa-mangostin dengan pelarut ini dan aman untuk kesehatan, dan memiliki kemampuan dalam melakukan ekstraksi, setelah dimaserasi, dilakukan pemekatan ekstrak dengan penambahan pengisi atau *filler* yaitu maltodekstrin dengan perbandingan 9:1, kemudian ekstrak dikeringkan dengan metode *spray drying*. Metode *spray drying* adalah metode pengeringan dengan cara memaparkan partikel cair dari ekstrak (*droplet*) pada semburan gas panas dengan suhu yang lebih tinggi dari suhu *droplet*. Adanya perbedaan suhu tinggi ini menyebabkan terjadinya penguapan air dari *droplet* sehingga membentuk partikel yang kering dan halus. Metode pengeringan *spray drying* ini sangat sederhana dengan teknologi tinggi, karena langsung membentuk serbuk dari cairan atau larutan dan mengurangi langkah-langkah seperti kristalisasi, presipitasi, pengeringan dan penurunan ukuran partikel. Dengan efisiensi langkah-langkah tersebut maka dapat mengurangi biaya peralatan, tempat, sumber daya manusia, dan meminimalkan adanya

kontaminasi. *Spray Drying* sesuai digunakan untuk menghasilkan serbuk yang kering yang dihasilkan dari cairan seperti larutan atau suspensi. Secara umum produk hasil dari *spray drying* memiliki tingkat kelarutan yang lebih besar dalam air (Mujumdar, 2000). Teknologi *spray drying* ini dapat diaplikasikan untuk bahan aktif yang sensitif terhadap panas (Kurniawan dan Sulaiman, 2009).

Pada penelitian ini, metode pembuatan tablet yang digunakan adalah granulasi basah. Metode granulasi basah merupakan metode yang dilakukan dengan cara membasahi semua massa tablet dengan larutan pengikat sampai membentuk massa basah yang siap digranulasi. Metode ini terpilih karena berdasarkan orientasi yang telah dilakukan sebelumnya, bahwa serbuk ekstrak kulit buah manggis memiliki sifat yang higroskopis dengan kadar air $6,0 \pm 0,5\%$ dan sifat alir yang buruk, sedangkan zat aktif berkhasiat dalam ekstrak kulit buah manggis yaitu alfa-mangostin memiliki sifat yang stabil dalam air dan tahan terhadap pemanasan, selain itu metode granulasi basah juga dapat memperbaiki sifat alir alir, meminimalkan debu dan cocok untuk bahan yang lembab dan higroskopis (Siregar dan Wikarsa, 2010).

Dalam formulasi ini akan dipilih bahan-bahan yang memenuhi persyaratan dan berkualitas, terutama dengan bahan aktif yang berasal dari bahan alam. Bahan tambahan yang akan digunakan pada formula tablet inti adalah kalsium fosfat dibasik anhidrat, *carboxymethylcellulose sodium* atau Ac-Di-Sol, *polyvinyl pyrrolidone* K-30 (PVP K30), talk dan magnesium stearat. Kalsium fosfat dibasik adalah bahan pengisi dengan sifat kompresibilitas yang baik dan sifat alir yang baik. Kalsium fosfat dibasik terpilih menjadi pengisi untuk memperbaiki densitas dari serbuk ekstrak kulit buah manggis, karena berdasarkan orientasi yang telah dilakukan,

ekstrak kering kulit buah manggis memiliki densitas yang kecil ($\rho_{tapped} = 0,491 \text{ g/ml}$ dan $\rho_{bulk} = 0,366 \text{ g/ml}$). Permukaan bahan pengisi ini bersifat basa, sehingga sesuai untuk bahan aktif stabil dalam pH basa, sedangkan ekstrak kulit buah manggis yang mengandung *xanthone* stabil dalam pH basa, selain itu kalium fosfat dibasik merupakan pengisi golongan anorganik yang memiliki kandungan kalori yang rendah sehingga aman digunakan untuk penderita diabetes (Rowe, Sheskey and Owen, 2006). Ac-Di-Sol merupakan polimer semi sintetik yang menunjukkan aktivitas sebagai bahan penghancur yang cukup baik dengan menyerap air yang menghasilkan pengembangan 4-8 kali dalam waktu singkat, sehingga mempercepat waktu hancur (Marshall and Rudnic, 1989). PVP K30 merupakan polimer sintetik yang berfungsi sebagai bahan pengikat yang baik juga menghasilkan permukaan granul yang lebih lembut. PVP K30 juga sesuai dengan metode granulasi basah maupun granulasi kering (Lachman, Lieberman and Joseph, 1994). Talk digunakan sebagai glidan karena dapat memperbaiki sifat alir granul, sedangkan magnesium stearat adalah pelumasan yang baik dan efektif digunakan. Formula penyalut yang dipilih pada penelitian ini adalah hidroksipropil metilselulosa ftalat (HPMC-P). HPMC-P memiliki profil disolusi sebagai lepas tunda yang optimal, dan bila dibandingkan dengan selulosa asetat ftalat memiliki pH disolusi yg lebih tinggi dan memiliki lapisan polimer yang lebih kuat dan tidak mudah rapuh (Hussan *et al.*, 2012). HPMC-P memiliki beberapa jenis yaitu HPMC-P 50, HPMC-P 55 dan HPMC-P 55S. Berdasarkan dari ketiga jenis HPMC-P maka dipilih HPMC-P 55, karena tablet dengan penyalut HPMC-P 55 memiliki ketahanan yang baik terhadap cairan lambung dan memiliki sifat ketahanan mekanik yang baik. HPMC-P 55 dapat diformulasikan dengan penambahan bahan plastisiser. Plastisiser adalah bahan tambahan

yang digunakan untuk memperbaiki sifat penyalut. Kombinasi plastisiser bertujuan agar permukaan tablet tidak mudah rapuh dan pecah serta meningkatkan elastisitas dan fleksibilitas pada lapisan penyalut sehingga tidak mudah terkelupas (Shin-Etsu Chemical Co. Ltd, 2002; Cole, 2002). Plastisiser dengan berat molekul rendah sangat efektif digunakan dalam penyalutan. Plastisiser yang digunakan adalah Polietilen Glikol 400. Polietilen Glikol 400 (PEG 400) merupakan polimer yang dapat digunakan sebagai plastisiser golongan *poly-ols* dengan viskositas 90 cPs yang dapat meningkatkan elastisitas penyalut yang dihasilkan, sehingga HPMC-P sesuai untuk dikombinasikan dengan PEG 400 (Cole, 2002). Penambahan plastisiser dilarutkan ke dalam larutan penyalut (eksternal). Cara ini bertujuan untuk menurunkan suhu transisi gelas atau suhu ketika polimer melepaskan sifat-sifat gelasny menjadi lebih elastis. Pada penelitian ini akan dilakukan optimasi kombinasi formula tablet salut enterik dengan kombinasi hidroksipropil metilselulosa ftalat dengan PEG 400 sebagai plastisiser yang dapat menghasilkan sifat mutu fisik tablet yang baik dan menghasilkan tablet salut enterik yang elastis, tidak mudah pecah dan tahan terhadap tekanan mekanik.

Dalam mendapatkan komposisi yang optimum dari sebuah formula dapat dilakukan dengan cara *trial and error* dan teknik optimasi sistemik (Kurniawan dan Sulaiman, 2009). Metode optimasi yang akan digunakan adalah desain faktorial menggunakan software *design expert* ver 7.0. Metode ini adalah metode yang cukup ekonomis dan mengaplikasikan persamaan linier dengan model hubungan antara variabel respon dengan satu atau lebih variabel bebas yang memiliki keuntungan dan tidak berdasarkan *trial and error*. Respon yang akan digunakan pada penelitian ini adalah respon waktu hancur, kekerasan, penambahan bobot dan

tampilan secara visual. Metode analisis statistik menggunakan *one-way anava* untuk perbedaan antar bets dan antar formula, yang akan dilanjutkan dengan uji *post-hoc HSD (Honestly Significant Difference (HSD))* apabila terdapat perbedaan bermakna dari analisa statistik, dan pengolahan data dari *design expert* secara *Yate's Treatment* dengan $\alpha = 0,05$ (Jones, 2010).

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana pengaruh konsentrasi HPMCP 55 dan polietilen glikol 400 serta interaksinya terhadap sifat mutu fisik tablet salut enterik ekstrak kulit buah manggis ditinjau dari kekerasan, keseragaman penambahan bobot, waktu hancur dan tampilan visual?
2. Bagaimana rancangan komposisi optimal HPMCP 55 dan polietilen glikol 400 yang dapat menghasilkan sifat mutu fisik tablet salut enterik ditinjau dari kekerasan, keseragaman penambahan bobot, waktu hancur dan tampilan visual yang memenuhi persyaratan?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Mengetahui pengaruh HPMCP 55 dan polietilen glikol 400 serta interaksinya terhadap sifat mutu fisik tablet salut enterik ekstrak kulit buah manggis ditinjau dari kekerasan, keseragaman penambahan bobot, waktu hancur dan tampilan visual pada pembuatan tablet salut enterik ekstrak kulit buah manggis.
2. Mengetahui formula tablet salut enterik ekstrak kulit buah manggis yang optimum ditinjau dari kekerasan, keseragaman penambahan bobot, waktu hancur dan tampilan visual dengan kombinasi HPMCP 55 dan polietilen glikol 400

1.4 Hipotesis Penelitian

Ekstrak kulit buah manggis dapat diformulasikan dalam tablet salut enterik dan HPMCP 55 dan polietilen glikol 400 serta interaksi antar keduanya dapat mempengaruhi sifat mutu fisik tablet salut enterik ekstrak kulit buah manggis serta komposisi HPMCP 55 dan polietilen glikol 400 dapat menghasilkan sifat mutu fisik tablet salut enterik ekstrak kulit buah manggis ditinjau dari kekerasan, keseragaman pertambahan bobot, waktu hancur dan tampilan visual yang memenuhi persyaratan.

1.5 Manfaat Penelitian

Manfaat penelitian ini adalah diharapkan dapat diperoleh suatu formula sediaan tablet salut enterik ekstrak kulit buah manggis yang memenuhi mutu fisik tablet sehingga dapat bermanfaat bagi perkembangan formulasi sediaan bahan alam sebagai antioksidan.