

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Indonesia memiliki keanekaragaman hayati yang tinggi, termasuk keanekaragaman buah tropisnya. Ada sekitar 392 jenis buah tropis yang tersebar di seluruh Indonesia, namun dari jumlah tersebut, hanya sebagian kecil saja yang dibudidayakan, sisanya dibiarkan tumbuh di alam liar (Hariyanto, 2007). Banyaknya jenis buah tropis yang ada di Indonesia dapat digunakan untuk memenuhi kebutuhan pangan dan dapat juga dimanfaatkan untuk pengobatan (Uji, 2004). Penggunaan obat herbal saat ini telah banyak berkembang di seluruh dunia. Obat herbal yang sebelumnya hanya menjadi pilihan alternatif untuk terapi pengobatan, sekarang memiliki peran penting yang sama dengan obat-obat sintetik dalam proses penyembuhan dan pengobatan. Pengembangan obat herbal telah dikembangkan oleh banyak negara di dunia, terutama di negara-negara maju yang sudah mengembangkan berbagai jenis pengobatan menggunakan obat herbal (Kardono, 2003).

Buah manggis merupakan salah satu tanaman yang telah diketahui khasiatnya melalui beberapa penelitian. Bagian dari buah manggis yang berkhasiat yaitu pada kulit buahnya. Kandungan dalam kulit buah manggis yaitu senyawa flavonoid, tannin dan xanthon (Moongkarndi *et al.*, 2004; Jung *et al.*, 2006; Weecharangan *et al.*, 2006). Senyawa utama yang telah banyak diteliti adalah senyawa xanthon dapat berpotensi sebagai senyawa antioksidan (Moongkarndi *et al.*, 2004; Pinto, Sausa and Nascimento,

2005). Kadar senyawa xanthon yaitu sekitar 107,76 mg per 100 g kulit buah manggis (Iswari dkk, 2006). Selain sebagai antioksidan, senyawa xanthon dapat berfungsi sebagai penghambat proses inflamasi dengan jalan menghambat produksi *pro-inflammatory cytokines* (Fang, Yang and Wu, 2002; Droge, 2002).

Xanthon berkhasiat sebagai antioksidan yang terdapat di dalam kulit buah manggis (Moongkarndi *et al.*, 2004). Mangostin adalah senyawa dari golongan xanthon yang memiliki kadar paling banyak dibanding senyawa lainnya dari xanthon. Xanthon dalam kulit manggis memiliki struktur 3 cincin siklis dan dapat mengandung gugus hidroksil dan isoprene. Telah banyak penelitian yang mendukung teori bahwa xanthon berfungsi untuk memelihara kesehatan yaitu sebagai antioksidan, antitumor, antialergi, anti-inflamasi, antibakteri dan antivirus (Nabandith *et al.*, 2004). Hasil identifikasi turunan senyawa golongan xanthon di ketahui sebagai senyawa alfa mangostin, beta-mangostin dan gamma mangostin. Senyawa tersebut paling banyak pada kulit buah manggis dibandingkan senyawa lainnya. Alfa-mangostin merupakan senyawa yang memiliki daya antioksidan paling baik diantara senyawa xanthon yang lain. Dalam suatu uji klinis yang dilakukan oleh Kondo *et al.* (2009), alfa-mangostin merupakan senyawa yang paling banyak terdeteksi didalam plasma dibandingkan senyawa turunan xanthon lain yang terkandung didalam suplemen dalam bentuk jus yang mengandung ekstrak kulit buah manggis, lidah buaya, teh hijau dan multivitamin sehingga aktivitas antioksidan terbesar dihasilkan oleh senyawa alfa-mangostin. Daya antioksidan juga dapat dilakukan dengan uji

DPPH seperti pada penelitian yang dilakukan oleh Da'i dan Triharman, 2010, yang menghasilkan nilai IC_{50} sebesar 13,68 $\mu\text{g/ml}$. Secara umum senyawa antioksidan bekerja di dalam tubuh dengan cara melengkapi kekurangan elektron, sehingga dapat menghambat reaksi berantai dari radikal bebas karena dapat berfungsi sebagai akseptor radikal bebas, sehingga dapat menunda tahap inisiasi pembentukan radikal bebas (Windono dkk., 2001).

Saat ini sudah sangat banyak produk ekstrak kulit buah manggis yang beredar di pasaran, hampir seluruhnya dibuat dalam bentuk sediaan kapsul. Salah satunya adalah ekstrak kulit buah manggis dengan merk Mastin. Sediaan ini mengandung 550 mg ekstrak dalam bentuk kapsul, dengan dosis pemakaian 2 kali 2 kapsul sehari. Dosis dalam sediaan ini akan digunakan untuk dosis acuan pada penelitian yang akan dilakukan.

Pada umumnya sediaan kapsul tidak sesuai untuk bahan yang higroskopis, salah satunya yaitu ekstrak bahan alam. Ekstrak yang bersifat higroskopis dapat menarik air dari cangkang kapsul yang dapat menyebabkan cangkang kapsul menjadi rapuh, disamping itu senyawa alfa-mangostin sensitif terhadap cairan lambung (Mantovani, 2010).

Partikel senyawa alfa mangostin akan menjadi bentuk kristal pada pH asam dan pada pH 6 atau lebih akan berbentuk *spheric* (Ahmad, Yamin and Lazim, 2013). Kelarutan senyawa akan menurun jika dalam bentuk kristal jarum sehingga menyebabkan bioavailabilitas menjadi rendah, sedangkan bentuk *spheric* memiliki banyak sudut kontak dengan pelarut sehingga mudah untuk melarut dan menyebabkan kejenuhan. Lambung merupakan

tempat dimana pH relatif rendah dan usus bagian tengah pH mulai mencapai 6. Berdasarkan hal tersebut, maka dibuat sediaan tablet salut enterik ekstrak kulit buah manggis karena lebih stabil dalam lambung (Cole *et al.*, 2002) dengan target pelepasan pada usus bagian atas yang memiliki pH 5,5. Penyalutan enterik pada tablet inti ekstrak kulit buah manggis ditujukan untuk melindungi senyawa alfa-mangostin terhadap lingkungan lambung yang dapat menyebabkan alfa-mangostin menjadi bentuk inaktif karena pengaruh enzim dalam lambung. Digunakan sistem penyalutan secara enterik karena salut enterik dapat tetap utuh dalam lambung dan menunjukkan permeabilitas yang rendah terhadap cairan lambung, tetapi segera pecah setelah mencapai usus (Siregar dan Wikarsa, 2010). Beberapa contoh bahan penyalut sintetis diantaranya selulosa-asetofalat, polimer akrilat dan meta-akrilat dan polivinilasetat-ftalat.

Pada penelitian ini ekstrak kulit buah manggis pada penelitian ini di peroleh dari PT. Natura Laboratoria Prima merupakan ekstrak air total (*crude extract*), yang di proses dengan mengeringkan kulit buah manggis yang masih segar, kemudian diekstraksi menggunakan pelarut air dengan metode maserasi dan ditambahkan maltodextrin sebagai *adsorben* dengan perbandingan 9:1 terhadap ekstrak kemudian dikeringkan dengan *spray drying*. Pelarut air digunakan karena merupakan pelarut ekstrak yang sesuai dengan metode pengeringan *spray drying* dan kandungan zat aktif berkhasiat alfa-mangostin dalam ekstrak air total juga memiliki kemampuan melarut dalam air. Metode *spray drying* adalah suatu proses pengeringan dari bahan berbentuk larutan menjadi bentuk partikel kering dengan

menyemprotkan bahan melalui media gas yang bersuhu tinggi dalam satu langkah karena dapat mengurangi tahap kristalisasi, presipitasi, pengeringan dan pengurangan ukuran partikel, sehingga mengurangi biaya, waktu dan sumber daya manusia, karena menggunakan suhu tinggi maka digunakan pelarut yang tidak mudah terbakar. Keuntungan metode ini antara lain dapat mengurangi proses kerja pembuatan ekstrak kering yang panjang dan mengurangi kadar air sampai pada tingkat yang rendah sehingga kontaminasi bakteri dapat di hindari. Metode *spray drying* dapat digunakan untuk mengurangi kadar air dalam bahan dengan baik tanpa merusak bahan karena mengurangi proses kristalisasi, presipitasi, pengeringan dan pengurangan ukuran partikel. Produk hasil pengeringan dengan *spray drying* tidak akan berubah secara fisika dan kimia selama penyimpanan. *Spray drying* dapat digunakan untuk menghasilkan produk dengan bentuk serbuk kering, granul atau aglomerat yang berasal dari beberapa jenis cairan yang disemprotkan seperti larutan, suspensi dan emulsi. Secara umum produk yang dihasilkan dari metode *spray drying* lebih mudah larut (Mujumdar, 2000).

Metode pembuatan tablet pada penelitian ini yaitu dengan granulasi basah. Bahan tambahan yang digunakan yaitu kalsium fosfat dibasik anhidrat, Ac-Di-Sol, PVP K-30, Talk dan Magnesium stearat. Bahan-bahan tersebut dapat memperbaiki sifat alir, stabil terhadap kondisi lembab dan mengurangi produksi debu (Siregar dan Wikarsa, 2010). Metode granulasi basah dipilih jika kompaktilitas dan sifat alir bahan aktif jelek dan dengan pertimbangan bahwa bahan aktif stabil terhadap panas dan air. Bahan

pengisi digunakan kalsium fosfat dibasik anhidrat karena memiliki sifat alir baik, densitas tinggi dan kompresibilitas yang baik. Bahan ini merupakan golongan anorganik yang tidak banyak mengandung kalori, sehingga aman jika dikonsumsi penderita penyakit diabetes melitus dan dapat digunakan untuk bahan tambahan pada suplemen makanan karena merupakan salah satu sumber kalsium (Rowe, Sheskey and Owen, 2006). Bahan penghancur yang digunakan yaitu *carboxymethylcellulose sodium* atau dikenal dengan nama Ac-Di-Sol. Ac-Di-Sol digunakan sebagai penghancur karena memiliki sifat afinitas yang besar pada air dan pengembang tablet yang baik (Marshall and Rudnic, 1989). PVP K-30 digunakan sebagai pengikat, karena sifatnya yang dapat meningkatkan ikatan antar granula dan menghasilkan tablet dengan permukaan yang lembut. PVP K-30 merupakan polimer sintetik yang dapat digunakan sebagai pengikat pada metode granulasi basah atau granulasi kering (Lachman, Lieberman and Joseph, 1994). Talk digunakan sebagai pelincir dan untuk pelicin digunakan magnesium stearat. Dalam penggunaan secara luas, kombinasi kedua bahan ini dapat memperbaiki sifat alir pada granula.

Bahan penyalut yang digunakan adalah Eudragit L 100-55 karena proses degradasi Eudragit L100-55 tergantung pada pH. Gugus karboksil tidak dapat terionisasi pada suasana lambung sehingga sukar larut, tetapi pada usus bagian atas dengan pH 5,5 gugus asam dapat terionisasi sehingga kelarutan meningkat. Proses ionisasi menyebabkan penolakan muatan dalam polimer sehingga terjadi peregangan rantai polimer dan mengakibatkan air lebih mudah berpenetrasi ke dalam sistem penyalut. Pada

pH 5,5 di *duodenum*, Eudragit L100-55 dapat menahan pelepasan obat pada lambung, melindungi dari pengaruh cairan lambung, mencegah iritasi pada mukosa lambung, meningkatkan efektifitas obat dan stabil dalam penyimpanan. Eudragit L 100-55 tahan terhadap suasana dalam lambung sehingga tetap stabil, polimer ini akan mengalami degradasi pada daerah *duodenum* (Dan, 2005). Mekanisme degradasi Eudragit L100-55 yaitu *swelling* (Omidian and Park, 2008). Pada kondisi netral sampai basa lemah dalam cairan usus, polimer Eudragit L 100-55 dapat larut dalam pH 5,5 dengan membentuk garam (Sharma, Siba and Babita, 2010). Eudragit L 100-55 dapat digunakan secara tunggal atau dengan kombinasi polimer penyalut lain dengan konsentrasi 2-8% (Jadhav *et al.*, 2012). Dalam tahap penyalutan, dibutuhkan plastisiser agar tablet tidak mudah pecah dan penyalut tidak mudah terkelupas. Plastisiser yang digunakan adalah PEG 400. Pemilihan PEG 400 sebagai plastisiser adalah karena memiliki ketahanan yang tinggi terhadap tekanan dan perubahan suhu, stabil dalam udara dan larutan, dapat larut dengan air sehingga meningkatkan permeabilitas terhadap air serta dapat meningkatkan stabilitas saat proses polimerisasi. Konsentrasi lazim PEG 400 yang digunakan untuk plastisiser yaitu antara 10% dari jumlah penyalut (Cole *et al.*, 2002). Penelitian yang akan dilakukan adalah kombinasi antara Eudragit L 100-55 dan PEG 400 sebagai penyalut tablet yang dapat menghasilkan salut enterik yang tidak mudah pecah, stabil dan lebih tahan terhadap tekanan mekanik. Metode yang digunakan pada penelitian ini adalah metode optimasi *factorial design* dengan menggunakan software *design expert* secara *Yate's Treatment*.

Respon yang digunakan adalah kekerasan, waktu hancur, keseragaman penambahan bobot dan tampilan fisik. Metode statistik yang digunakan untuk melihat perbedaan antar betas yaitu menggunakan uji t berpasangan, dan untuk melihat perbedaan antar formula digunakan metode anova satu arah. Jika ada perbedaan nyata dilanjutkan dengan uji *Tukey HSD*.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana pengaruh konsentrasi Eudragit L 100-55 dan PEG 400 serta interaksinya terhadap sifat mutu fisik tablet salut enterik ekstrak kulit buah manggis?
2. Bagaimana rancangan formulasi optimum kombinasi Eudragit L 100-55 dan PEG 400 yang dapat menghasilkan tablet salut enterik ekstrak kulit buah manggis yang memenuhi persyaratan?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Mengetahui pengaruh konsentrasi Eudragit L 100-55 dan PEG 400 serta interaksinya terhadap sifat mutu fisik pada tablet salut enterik ekstrak kulit buah manggis.
2. Mendapatkan formula optimal dari kombinasi Eudragit L 100-55 dan PEG 400 yang dapat menghasilkan tablet salut enterik kulit buah manggis yang memenuhi persyaratan.

1.4 Hipotesis Penelitian

Kombinasi antara Eudragit L 100-55 dan PEG 400 serta interaksi antar keduanya dapat mempengaruhi sifat mutu fisik tablet salut enterik ekstrak kulit buah manggis dan komposisi optimal antara Eudragit L 100-55 dan PEG 4000 dapat menghasilkan tablet salut enterik yang memenuhi persyaratan.

1.5 Manfaat Penelitian

Melalui penelitian ini diharapkan dapat memperoleh formula optimum suatu sediaan tablet salut enterik ekstrak kulit buah manggis yang memenuhi persyaratan sifat mutu fisik tablet dan dapat bermanfaat sebagai antioksidan.