

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang Penelitian

Kulit pisang merupakan bahan buangan limbah buah pisang yang jumlahnya cukup banyak. Pada umumnya kulit pisang belum dimanfaatkan secara nyata, kulit pisang biasa dibuang sebagai limbah organik, atau digunakan sebagai makanan ternak seperti kambing, sapi, dan kerbau. Limbah kulit pisang yang cukup banyak akan memiliki nilai jual yang menguntungkan apabila bisa dimanfaatkan dengan baik seperti bahan baku makanan (Susanti, 2006). Hasil analisis kimia menunjukkan bahwa komposisi kulit pisang banyak mengandung air sebesar 68,90% dan karbohidrat sebesar 18,50%. Menurut Basse (2000), buah pisang banyak mengandung karbohidrat baik dalam buah maupun kulitnya. Karbohidrat yang terkandung dalam kulit pisang tersebut adalah amilum, yaitu amilosa dan amilopektin dalam komposisi yang berbeda-beda. Amilosa memberikan sifat keras sedangkan amilopektin menyebabkan sifat lengket. Selain mengandung karbohidrat dan air, kulit pisang juga mempunyai unsur gizi yang cukup lengkap seperti vitamin C, B, kalsium, protein, dan lemak.

Amilum secara luas digunakan pada industri farmasi dengan alasan mudah didapat, murah, putih dan inert. Amilum dapat berfungsi sebagai bahan pengisi, pengikat dan penghancur pada tablet dan kapsul. Fungsi amilum tergantung pada bagaimana proses penambahan amilum ke dalam formulasi. Amilum akan berfungsi sebagai bahan penghancur apabila ditambahkan secara kering sebelum penambahan lubrikan. Mekanisme kerja amilum yang berfungsi sebagai bahan penghancur dikarenakan granul mampu mengembang apabila kontak dengan air dan amilosa merupakan

komponen yang memiliki sifat sebagai bahan penghancur karena kemampuannya untuk mengembang (Swabrick, 2007).

Amilum berfungsi sebagai bahan pengikat apabila ditambahkan dalam bentuk pasta dan ditambahkan pada saat proses granulasi. Telah dilaporkan bahwa amilum mengalami deformasi plastik selama kompresi, tetapi sifat ini tergantung pada ukuran, distribusi ukuran dan bentuk partikel (Swabrick, 2007). Oleh karena itu, amilum kulit pisang dapat dimanfaatkan sebagai bahan pengikat tablet. Penggunaan amilum sebagai bahan pengikat, digunakan dalam bentuk basah (*mucilago*) dengan konsentrasi pada umumnya adalah 2-5%. Kulit pisang yang digunakan dalam penelitian ini adalah kulit pisang agung yang mempunyai keunggulan kulit buah yang panjang dan lebih tebal, serta lebih tahan pada penyimpanan setelah buah dipetik.

Sediaan oral terutama tablet merupakan bentuk sediaan yang paling banyak digunakan, hal ini disebabkan tablet memiliki kelebihan yang tidak dimiliki oleh sediaan farmasi yang lain, baik dari segi produksi, penyimpanan, distribusi maupun pemakaiannya. Tablet dibuat dari bahan aktif dan bahan tambahan yang meliputi bahan pengisi, penghancur, pengikat dan pelicin. Metode pembuatannya dapat dilakukan dengan granulasi basah, granulasi kering atau kempa langsung. Tablet yang baik harus memenuhi persyaratan yang cukup, antara lain: cukup kuat untuk mempertahankan bentuknya mulai produksi sampai digunakan oleh pasien, mempunyai kandungan bahan obat dan bobot tablet yang seragam, warna yang menarik, ukuran dan bentuk yang pantas serta terjamin stabilitasnya (Lachman, *et al.*, 1994).

Saat ini pemberian sediaan oral kepada pasien memiliki suatu permasalahan khususnya seperti pada pasien geriatri dan pediatri yang kesulitan untuk menelan obat dalam bentuk tablet atau kapsul gelatin keras.

Selain itu, kesulitan menelan tablet atau kapsul gelatin keras juga terjadi pada pasien yang mengalami gangguan mental, sering muntah, dan dalam perjalanan yang sulit untuk menemukan air (Bhowmik, *et al.*, 2009). Dengan perkembangan teknologi terkini dalam dunia farmasi telah mendorong para ilmuwan untuk mengembangkan *orally disintegrating tablet* (ODT) yang cocok digunakan untuk pasien seperti diatas. ODT adalah tablet yang didesain untuk cepat hancur didalam rongga mulut ketika diletakkan pada lidah dan kontak dengan saliva tanpa perlu dikunyah atau tanpa bantuan air minum untuk dapat melepaskan obat (Fu, *et al.*, 2004).

ODT adalah suatu tablet yang hancur (disintegrasi) secara cepat atau serta-merta dalam rongga mulut dan partikel zat yang ditelan menunjukkan karakteristik pelepasan segera (*immediate-release*). Tablet ini dimaksudkan untuk mengalami disintegrasi di mulut ketika kontak dengan air ludah/saliva dalam waktu kurang dari 60 detik, atau lebih disukai kurang dari 40 detik (Kundu dan Sahoo, 2008). Zat aktif kemudian akan melarut atau terdispersi ke dalam air ludah, lalu ditelan oleh pasien dan obat akan diabsorpsi seperti umumnya. Selain itu, sejumlah bagian obat juga mungkin diabsorpsi di daerah pra-gastrik seperti mulut, faring, dan esophagus ketika air ludah turun ke lambung sehingga ketersediaan hayati obat akan meningkat dan pada akhirnya juga meningkatkan efektivitas terapi (Sharma, *et al.*, 2011).

Berdasarkan hal tersebut diatas, usulan penelitian ini mencoba membuat formulasi ODT dengan menggunakan Ac-Di-Sol sebagai *superdisintegrant* dengan maksud untuk mempercepat waktu hancur tablet ketika kontak dengan saliva. Pecahnya tablet menjadi fragmen-fragmen yang lebih kecil akan meningkatkan luas permukaan tablet sehingga akan mempercepat kelarutan bahan aktif setelah kontak dengan saliva. Pengikat yang digunakan dalam penelitian ini adalah amilum kulit pisang. Dimana

amilum akan mengalami deformasi plastik selama kompresi tergantung pada ukuran, distribusi ukuran, dan bentuk partikel. Serta pengisi yang digunakan juga memiliki pengaruh terhadap karakteristik tablet yang dihasilkan karena memiliki bobot yang paling besar diantara matriks-matriks yang lain. Pengisi yang digunakan yaitu Avicel PH101 dan matriks lain yaitu manitol sebagai pemanis dan magnesium stearat sebagai pelicin.

Dasar pemilihan *superdisintegrant* diatas karena mempunyai mekanisme ganda yaitu penyerapan air (*water wicking*) dan pengembangan secara cepat (*rapid swelling*) yang akan menyebabkan suatu sediaan padat terdisintegrasi secara cepat (Department of Health, 2009). Penyerapan air adalah kemampuan untuk menarik air masuk ke dalam matriks tablet. Luas area penyerapan air dan kecepatan penyerapan air merupakan 2 parameter kritis dari kemampuan penyerapan air dari suatu bahan. Paparan atau kontak dengan air dapat menyebabkan bahan penghancur untuk mengembang dan mendesak tablet untuk pecah (FMCBiopolymer, 2009).

ODT dapat diformulasi dengan berbagai metode, diantaranya kempa langsung, yaitu merupakan metode paling mudah dan murah, karena proses pembuatannya dapat menggunakan peralatan kempa tablet konvensional, bahan tambahan yang umumnya telah tersedia, dan membutuhkan prosedur kerja yang singkat (Kundu dan Sahoo, 2008). Seiring dengan meningkatnya penggunaan metode kempa langsung tersebut maka kebutuhan bahan pengisi untuk tablet kempa langsung juga meningkat. Syarat utama suatu bahan pengisi dapat digunakan untuk tablet kempa langsung harus memiliki sifat kompresibilitas yang baik, sifat alir yang baik, sifat pencampuran yang baik, kepekaan lubrikan yang rendah, bersifat *inert*, ketercampuran, ketersediaan hayati, pelepasan zat aktif, disintegrasi tablet, keefektifan biaya relatif dan sifat stabilitas yang baik (Siregar, 2010).

Metode cetak langsung sangat memperhatikan sifat bahan pengisi yang digunakan. Berdasarkan penelitian Nio (2014) dan Hengky (2014), Avicel PH101 memiliki sifat kekerasan yang tinggi, kerapuhan yang rendah dan memiliki waktu hancur yang lebih cepat dibandingkan dengan laktosa monohidrat, sehingga cocok digunakan sebagai pengisi dalam sediaan ODT.

Faktor lain yang perlu diperhatikan pada formulasi sediaan ODT yaitu rasa. Dikarenakan tablet akan melarut di dalam mulut dan tidak meninggalkan rasa yang kurang nyaman pada pasien terutama pada pasien pediatri dan geriatri sehingga perlu ditambahkan pemanis. Pemanis yang digunakan yaitu manitol dengan konsentrasi tidak lebih dari 25% dari bahan yang terkandung dalam satu formula. Manitol biasa digunakan sebagai pengisi pada pembuatan formula tablet kunyah karena memberikan sensasi dingin, rasa manis, dan 'mouth feel' (Armstrong, 2009). Dalam penelitian ini, konsentrasi manitol yang digunakan sebesar 10%.

Dalam penelitian ini dibuat bahan ko-proses dengan optimasi menggunakan *factorial design* terhadap pengikat yaitu amilum kulit pisang dan superdisintegan yaitu Ac-Di-Sol untuk menghasilkan daerah optimum. Penelitian *factorial design* yang paling sederhana adalah penelitian dengan 2 faktor dan 2 tingkat. Faktor yang digunakan adalah amilum kulit pisang dan Ac-Di-Sol yang masing-masing faktor diuji pada dua tingkat yang berbeda, yaitu tingkat rendah dan tingkat tinggi. Konsentrasi untuk pengikat sebesar 2% dan 4%, dan konsentrasi untuk penghancur 2% dan 4%. Respon yang diamati adalah nilai *Carr's index*, *hausner ratio*, kekerasan tablet, kerapuhan tablet, waktu hancur tablet, waktu pembasahan, dan rasio absorpsi air pada ODT.

Penelitian ini ditujukan untuk mendapatkan formula bahan ko-proses yang optimum. Faktor yang akan dioptimasi yaitu amilum kulit pisang sebagai pengikat dan Ac-Di-Sol sebagai superdisintegan. Dimana

bahan pengikat akan mempengaruhi kekerasan tablet dan bahan penghancur akan mempengaruhi waktu hancur tablet. Kedua parameter ini mempunyai sifat yang saling berkebalikan sehingga perlu dilakukan optimasi dengan membedakan konsentrasi antara pengikat dan penghancur pada tiap formula.

Ko-proses merupakan campuran dua atau lebih bahan pengisi yang berinteraksi pada tingkat sub-partikel, yang bertujuan untuk saling memberikan peningkatan fungsi serta menutupi sifat yang tidak diinginkan dari komponen individu. Ko-proses menghasilkan efek sinergis dalam hal kompresibilitas, selektif mengatasi kekurangan, dan membantu meningkatkan fungsi seperti: sifat alir, kompartibilitas, sensitivitas lubrikan atau sensitivitas terhadap kelembapan. Keuntungan dari ko-proses yaitu: 1) peningkatan sifat alir, 2) peningkatan kompresibilitas, 3) potensi dilusi yang baik, 4) mengurangi sensitivitas lubrikan, 5) variasi berat sedikit (Chougule, *et al.*, 2012).

Bahan aktif yang digunakan yaitu domperidone, secara umum digunakan untuk menekan muntah atau sebagai agen prokinetik. Domperidone termasuk dalam kategori biofarmasetika sistem kelas II dengan kelarutan rendah dan permeabilitas yang tinggi. Domperidone merupakan obat antidopaminergik yang memiliki kemampuan absorpsi peroral dengan bioavailabilitas 13-17%. Rendahnya bioavailabilitas disebabkan karena metabolisme lintas pertama di hati dan metabolisme pada dinding usus (Anonim, 2007). Selain itu, domperidone merupakan bahan aktif yang memiliki sifat alir yang sangat buruk, sehingga perlu excipien yang telah mengalami ko-proses agar dapat menutupi sifat domperidone tersebut.

1.2. Perumusan Masalah

1. Bagaimana pengaruh konsentrasi amilum kulit pisang sebagai pengikat dan konsentrasi Ac-Di-Sol sebagai *superdisintegrant* serta interaksinya terhadap karakteristik formula ko-proses yang dihasilkan?
2. Bagaimana menentukan formula optimum bahan ko-proses untuk sediaan ODT?

1.3. Tujuan Penelitian

1. Untuk mengetahui pengaruh konsentrasi amilum kulit pisang sebagai pengikat dan konsentrasi Ac-Di-Sol sebagai *superdisintegrant* serta interaksinya terhadap karakteristik formula ko-proses yang dihasilkan.
2. Untuk menentukan formula optimum bahan ko-proses untuk sediaan ODT.

1.4. Hipotesa Penelitian

1. Konsentrasi amilum kulit pisang sebagai pengikat dan konsentrasi Ac-Di-Sol sebagai *superdisintegrant* serta interaksinya berpengaruh pada karakteristik formula ko-proses yang dihasilkan.
2. Dapat diperoleh formula optimum bahan ko-proses untuk sediaan ODT.

1.5. Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi yang bermanfaat tentang pemanfaatan limbah kulit pisang sebagai pengikat dalam formulasi sediaan ODT. Selain itu, dapat memberikan keuntungan

lebih dan dapat menghasilkan formula optimum dalam pembuatan sediaan ODT menggunakan bahan ko-proses.