

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Malaria merupakan penyakit infeksi parasit *Plasmodium* yang dapat secara alami ditularkan melalui gigitan nyamuk anopeles betina dan berkembang biak dalam sel darah manusia. Adapun spesies *Plasmodium* pada manusia adalah *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, dan *Plasmodium malariae*. Di Indonesia, *Plasmodium falciparum* dan *Plasmodium vivax* umumnya banyak ditemukan, sedangkan *Plasmodium malariae* dapat ditemukan pada beberapa provinsi seperti Lampung, Nusa Tenggara Timur, dan Papua (Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 2008). Prevalensi malaria pada tahun 2013 adalah 6,0% dengan prevalensi tertinggi yaitu Papua, Nusa Tenggara Timur, Papua Barat, Sulawesi Tengah, dan Maluku (Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, 2013).

Pada tahun 1600-1800 sebelum ditemukannya obat-obat sintetis, pengobatan pertama kali yang digunakan untuk malaria adalah kina (Fitrianingsih dkk., 2010). Seiring dengan perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi telah ditemukan obat-obat sintesis antimalaria seperti klorokuin, primakuin, dan pirimetamin sebagai pengganti kina. Akan tetapi, timbul resistensi plasmodium terhadap obat-obat sintetis tersebut (Fitrianingsih dkk., 2010). Meningkatnya resistensi terhadap obat konvensional, memungkinkan perlu dilakukan adanya penelitian terhadap obat antimalaria baru, salah satunya yang berasal dari alam (Simamora dan Fitri, 2007). Penggunaan tanaman obat memiliki keuntungan yaitu memiliki resiko efek samping yang lebih rendah dibandingkan dengan obat-obat sintesis bila tepat dosis dan tepat penggunaannya (Hariana, 2008).

Delima merupakan salah satu tanaman yang relatif mudah dikembangkan di Indonesia. Di Indonesia terdapat tiga jenis delima, yaitu delima merah, delima putih, dan delima ungu. Dari tiga jenis delima tersebut, delima merah dikenal karena rasanya yang manis dan delima putih dikenal memiliki rasa kurang manis, sepat, agak kesat, dan lebih sering digunakan dalam pengobatan tradisional karena kandungan tanin yang lebih tinggi dibandingkan delima merah dan delima ungu. Tidak hanya bermanfaat sebagai tanaman hias, delima memiliki manfaat dengan sebagai obat. Hampir seluruh bagian tanaman delima dapat dimanfaatkan sebagai obat (Puspaningtyas, 2013). Khasiat delima dalam pengobatan di antaranya sebagai antikanker karena kandungan antioksidannya yang tinggi, penyakit kardiovaskular, antidiabetes, infeksi bakteri dan resistensi antibiotik, memperbaiki kerusakan kulit akibat induksi sinar ultraviolet, alzheimer, obesitas, dan antiplasmodial (Lim, 2013; Dell'Agli *et al.*, 2009; Jurenka, 2008).

Kulit buah delima memiliki khasiat sebagai antimalarial dan dipertimbangkan sebagai *blood tonic* dalam pengobatan tradisional Aryuveda. OMARIA (*Orissa Malaria Research Indigenous Attempt*) merupakan salah satu formulasi kapsul dari India, Orissa, dengan kandungan 500 mg simplisia kering kulit buah delima yang telah dihaluskan (Bhattacharya, 2015). Penelitian yang dilakukan oleh Mubaraki *et al.* (2014) mendukung manfaat kulit buah delima dengan menunjukkan adanya potensi ekstrak metanol kulit buah delima dalam melawan *Plasmodium chaubaudi* dengan pemberian dosis pada mencit sebesar 300mg/kg selama 6 hari. Adanya kandungan tanin dalam kulit buah delima, terutama ellagitanin dan hasil hidrolisisnya (seperti asam elagat) memiliki peran penting sebagai antimalaria. Kandungan asam elagat diperkirakan yang bertanggung jawab dalam efek antiparasit (Dell'Agli *et al.*, 2010).

Jika dikonversikan dari dosis mencit 300 mg/kg maka didapatkan dosis pada manusia yakni 2000 mg/hari dan dibagi menjadi 5 dosis di mana tiap tablet mengandung ekstrak 400 mg dengan berat tablet 600 mg. Diminum sehari 5 tablet.

Kelemahan yang sering dijumpai dalam pemakaian obat tradisional diantaranya bau dan rasa yang kurang enak, cara persiapan yang kurang praktis, dan khasiat yang kurang spesifik (Wijayakusuma dkk., 1989). Kulit buah delima memiliki rasa yang pahit dan agak sepat (Jacobsen and Salguero, 2014). Maka dari itu pada penelitian ini, dilakukan penyalutan film ekstrak kulit buah delima putih dengan tujuan menutupi rasa pahit dan agak sepat. Proses penyalutan yang bertujuan menutupi rasa pahit tablet akan mempengaruhi mutu tablet (kekerasan, waktu hancur, dan keseragaman bobot).

Beberapa hal yang menentukan mutu tablet adalah kekerasan tablet dan waktu hancur tablet. Tablet yang diinginkan adalah tablet yang tidak rapuh dan mudah hancur dalam tubuh sesuai dengan waktu yang telah ditentukan sehingga bahan aktif yang terkandung di dalamnya dapat diserap oleh tubuh (Lachman *et al.*, 1986).

Bahan pengikat berfungsi memberi daya adhesi pada massa serbuk pada granulasi dan kempa langsung serta untuk menambah daya kohesi yang telah ada pada bahan pengisi. Bahan pengikat dapat ditambahkan dalam bentuk kering dan bentuk larutan. Banyaknya larutan pengikat yang diperlukan dalam proses granulasi bervariasi tergantung pada jumlah bahan, ukuran partikel, kompresibilitas, luas permukaan, porositas, hidrofobisitas, kelarutan dalam larutan pengikat, dan metode penggranulan. Pada umumnya, bila bahan pengikat yang digunakan terlalu banyak atau konsentrasinya terlalu tinggi, maka akan menyebabkan tablet menjadi keras sehingga waktu hancurnya lama (King, 1975). Sebaliknya jika bahan

pengikat yang ditambahkan konsentrasinya kurang, maka gaya pengikatan yang ada pada massa serbuk rendah dan cenderung akan menyebabkan terjadinya *capping*. Pada granulasi basah bahan pengikat yang digunakan dalam pembuatan sediaan tablet antara lain: amilum, gelatin, polivinilpirolidon, derivat selulose (hidroksi propil metil selulose, karboksi metil selulose, metil selulose) (Agoes, 2006).

Untuk waktu hancur tablet dalam tubuh, bahan tambahan yang berperan adalah bahan penghancur. Suatu sediaan obat akan menunjukkan efek terapi yang baik setelah sediaan tersebut diabsorpsi oleh tubuh. Bahan aktif dalam produk obat mengalami pelepasan melalui proses disintegrasi, disolusi untuk kemudian obat siap diabsorpsi oleh tubuh (Shargel & Yu, 1988). Contoh bahan penghancur adalah mikrokristalin selulosa, *sodium starch glycolate*, crospovidon, dan Ac-Di-Sol (Agoes, 2006).

Ac-Di-Sol dipilih sebagai bahan penghancur memiliki afinitas yang besar pada air dan dapat mengembangkan tablet dengan baik (Marshall & Rudnic, 1989). Sedangkan PVP K-30 dipilih sebagai bahan pengikat karena memiliki sifat larut dalam air dan pelarut polar sehingga mampu membentuk ikatan antar granul yang kuat sehingga tablet yang dihasilkan akan memiliki kekerasan tablet yang baik (Kibbe, 2000).

Pada penelitian sebelumnya digunakan Avicel PH 102 sebagai pengikat dan pengisi dan menggunakan SSG sebagai penghancur. Kekurangan dari Avicel pada tekanan kompresi yang rendah cenderung mengalami deformasi elastis sedangkan pada tekanan kompresi yang tinggi cenderung mengalami deformasi plastik yang akan mempengaruhi kompaktilitasnya, terdiri dari partikel agglomerat sehingga sifat alirnya tidak terlalu bagus, memiliki bulk density yang rendah, kompaktilitas Avicel tergantung pada tingkat kelembaban, dan kompaktilitas Avicel menurun dengan penurunan kelembaban (Bolhuis and Chowhan, 1996).

Avicel PH 102 merupakan bahan yang umum digunakan pada metode cetak langsung sedangkan pada penelitian ini akan dilakukan metode granulasi basah Avicel PH 102 kurang cocok digunakan maka PVP K-30 dipilih sebagai bahan pengikat yang umum digunakan pada metode ini. Alasan pemilihan Ac-Di-Sol sebagai bahan penghancur karena Ac-Di-Sol memiliki pelepasan yang paling tinggi dibanding Crospovidone dan SSG (Hadisoewignyo *et al.*, 2016).

Bahan pengikat dan bahan penghancur merupakan dua hal yang saling bertentangan dalam sebuah formula tablet. Masalah yang sering terjadi adalah untuk menghasilkan suatu sediaan tablet yang memenuhi persyaratan, jumlah atau konsentrasi dari bahan tambahan yang digunakan harus benar-benar diperhitungkan terutama bahan pengikat dan bahan penghancur. Jika bahan pengikat yang digunakan terlalu banyak atau konsentrasinya tinggi maka tablet menjadi keras dan waktu hancurnya lama. Tetapi jika digunakan dalam jumlah kecil, sediaan menjadi mudah rapuh. Demikian juga dengan bahan penghancur, jika digunakan dalam jumlah banyak akan memberikan masalah dalam proses pengempaan tablet, misalnya terjadinya *capping* dan *laminating*. Sebaliknya jika digunakan dalam jumlah kecil, tablet akan sulit hancur atau waktu hancurnya lama dan akan mempengaruhi disolusi tablet.

Berdasarkan permasalahan di atas, penelitian ini dilakukan untuk mempelajari penggunaan metode *factorial design* untuk optimasi formula tablet salut film ekstrak kulit buah delima putih yang menggunakan PVP K-30 sebagai bahan pengikat dan Ac-Di-Sol sebagai bahan penghancur, dengan demikian dapat diketahui kombinasi yang tepat untuk membuat tablet yang memiliki kekerasan dan waktu hancur yang baik.

Optimasi merupakan salah satu teknik yang memberikan keuntungan baik dalam pemahaman maupun kemudahan dalam mencari dan memakai

suatu rentang faktor-faktor untuk formula dan prosesnya. Salah satu cara dalam menentukan optimasi formula dengan metode *factorial design*. Jumlah percobaan yang dilakukan 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. Melalui metode ini, dapat ditentukan persamaan polinomial dan *contour plot* yang dapat digunakan untuk menentukan pasangan faktor yang menghasilkan respon seperti yang diinginkan (Hadisoewignyo dan Fudholi, 2016). Pada percobaan ini dilakukan dengan 2 faktor yaitu konsentrasi PVP K-30 sebagai bahan pengikat tablet dan Ac-Di-Sol sebagai bahan penghancur. Konsentrasi tingkat rendah PVP K-30 yang digunakan yaitu 0,5% dan konsentrasi tingkat tinggi yaitu 1%, sedangkan konsentrasi tingkat rendah Ac-Di-Sol yang digunakan yaitu 2% dan konsentrasi tingkat tinggi yaitu 5%, Total percobaan yang dilakukan yaitu 4 dengan 1 kali replikasi untuk tiap percobaan.

Formula tablet inti ekstrak biji delima dibuat dengan metode granulasi basah, yang dilakukan dengan cara membasahi semua massa tablet dengan larutan pengikat sampai membentuk massa basah yang siap digranulasi. Metode ini terpilih karena serbuk ekstrak biji delima memiliki sifat yang higroskopis, selain itu metode granulasi basah juga dapat memperbaiki sifat alir dan meminimalkan debu (Siregar dan Wikarsa, 2010).

Bahan tambahan yang digunakan pada penelitian ini adalah Neusilin sebagai bahan pengisi, Ac-Di-Sol sebagai bahan penghancur, PVP K-30 sebagai pengikat, Talk sebagai pelincir dan Magnesium stearat sebagai pelicin. Neusilin adalah eksipien multifungsi yang dapat digunakan baik dalam kompresi langsung maupun granulasi basah dari bentuk sediaan padat. Neusilin bersifat amorf, memiliki luas permukaan spesifik yang

sangat besar, memiliki kapasitas adsorpsi minyak dan air yang tinggi, stabil terhadap panas, dan memiliki umur simpan yang panjang. Neusilin banyak juga digunakan untuk meningkatkan kualitas tablet, serbuk, butiran dan kapsul (Fuji Chemical Industries, 2010).

Penggunaan Ac-Di-Sol digunakan sebagai zat pengemulsi, pengembang, pengikat, dan zat pelapis pada tablet. Ac-Di-Sol sebaiknya ditambahkan baik pada saat proses granul basah dan kering (intra dan ekstragranular), sehingga akan dihasilkan kemampuan pengembangan yang terbaik (Rowe, Sheskey, and Quinn, 2009). Pada proses pembuatan tablet, larutan PVP digunakan sebagai pengikat dengan metode granulasi basah. PVP dapat ditambahkan dalam bentuk serbuk dan digranulasi secara in situ dengan penambahan air, alkohol, dan larutan hidroalkoholik. Pada metode granulasi dengan menggunakan PVP-alkohol dapat diproses dengan baik, cepat kering, dan sifat kempa sangat baik. PVP K-30 dapat disimpan dalam kondisi basa tanpa mengalami dekomposisi atau degradasi (Rowe, Sheskey, and Quinn, 2009).

Magnesium stearat merupakan pelicin yang efektif dan luas digunakan (Siregar dan Wikarsa, 2010). Talk dapat menurunkan gaya statik yang terjadi saat bahan menuju hopper. Talk lebih unggul apabila dibandingkan dengan pelincir yang berasal dari pati, karena dapat menurunkan kecenderungan zat untuk melekat pada permukaan punch (Siregar dan Wikarsa, 2010). Pada penelitian ini dilakukan optimasi pengikat dan penghancur dengan 2 jenis faktor yaitu konsentrasi PVP K-30 dan konsentrasi Ac-Di-Sol dengan metode optimasi factorial design. Respon yang digunakan untuk menentukan formula tablet inti dari tablet salut film yang optimal adalah mutu fisik tablet yaitu kekerasan, kerapuhan, dan waktu hancur tablet.

## **1.2 Rumusan Masalah**

1. Bagaimana pengaruh konsentrasi PVP K-30, konsentrasi Ac-Di-Sol dan interaksi antara konsentrasi PVP K-30 dan konsentrasi Ac-Di-Sol terhadap mutu fisik tablet inti dari tablet salut film ekstrak kulit buah delima putih dilihat dari kekerasan, kerapuhan dan waktu hancur tablet ?
2. Bagaimana rancangan formula optimum tablet inti ekstrak kulit buah delima putih (*Punica granatum L.*) menggunakan PVP K-30 dan Ac-Di-Sol yang dapat menghasilkan mutu fisik tablet inti dari tablet salut film ekstrak kulit buah delima yang memenuhi persyaratan dilihat dari kekerasan, kerapuhan dan waktu hancur tablet ?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

1. Mengetahui pengaruh konsentrasi PVP K-30, konsentrasi Ac-Di-Sol dan interaksi antara konsentrasi PVP K-30 dan konsentrasi Ac-Di-Sol terhadap mutu fisik tablet inti dari tablet salut film ekstrak kulit buah delima dilihat dari kekerasan, kerapuhan dan waktu hancur tablet.
2. Memperoleh rancangan formula optimum tablet inti dari tablet salut film ekstrak kulit buah delima (*Punica granatum L.*) menggunakan PVP K-30 dan Ac-Di-Sol yang dapat menghasilkan mutu fisik tablet inti dari tablet salut film ekstrak kulit buah delima yang memenuhi persyaratan dilihat dari kekerasan, kerapuhan dan waktu hancur tablet.

#### **1.4 Hipotesis Penelitian**

1. Konsentrasi PVP K-30 sebagai bahan pengikat dan konsentrasi Ac-Di-Sol sebagai bahan penghancur maupun interaksi antara konsentrasi PVP K-30 dan konsentrasi Ac-Di-Sol memiliki pengaruh terhadap mutu fisik tablet inti dari tablet salut film ekstrak kulit buah delima putih yang meliputi kekerasan, kerapuhan, waktu hancur tablet.
2. Rancangan formula optimum tablet inti dari tablet salut film ekstrak kulit buah delima putih (*Punica granatum L.*) dapat diperoleh dengan menggunakan dengan PVP K-30 sebagai bahan pengikat dan Ac-Di-Sol sebagai bahan penghancur yang akan menghasilkan mutu fisik tablet inti yang meliputi kekerasan, kerapuhan dan waktu hancur yang memenuhi persyaratan.

#### **1.5 Manfaat Penelitian**

Manfaat dari penelitian diharapkan mampu mendapat formula sediaan tablet inti dari tablet salut film ekstrak kulit buah delima putih yang optimal menggunakan PVP K-30 sebagai pengikat dan Ac-Di-Sol sebagai penghancur yang memenuhi persyaratan mutu fisik tablet yang baik.