Jurnal Sains dan Teknologi Farmasi, Vol. 11, No. 2, 2006, halaman 48-57
Akreditasi DIKTI Depdiknas RI No. 49/DIKTI/Kep/2003

ISSN : 1410 – 0177

Formulasi Pelet Ekstrak Bawang Putih (*Allium sativum*) yang Disalut Dengan Etermanan dan Uji Mukoadhesifnya

Sundani Nurono Soewandhi, Ni Nyoman Wiwik Sutrisni
Kelompok Keilmuan Farmasetika, Sekolah Farmasi Institut Teknologi Bandung

Diterima tanggal : 24 Juli 2006 disetujui : 05 September 2006

Abstract

Garlic (*Allium sativum*) extract has antihiperlipidemic, antihypertensive effects, highly hygroscopic properties and smelly. Ethermannan (carboxymethyl glucomannan sodium), has an ability to produce thin film if it is sprayed, and could cover smell of extract. Ethermannan has also antihiperlipidemic effect and would be tried into a mucoadhesive system. The pellet was produced by extrusion-spheronization method and was developed using two factorial experimental design in order to determine critical parameters influencing the production process, i.e. amount of water, rate of extruder, rate of spheronizer and time of spheronization. Measured respons included moisture content, yield of pellet, yield of pellet in size of 710-900 µm, bulk density, true density, and porosity. Coating process of the pellet was done using a Wuster coater and conducted to obtain 1,2, and 3% of weight gain respectirely. Mucoadhesive evaluation was conducted using wash off method in laboratorium scale. According to the prelimenary study, the amount of garlic extract to form a pellet is 20% of the total mass with lactose and Avicel PH 101 1:1. Analysis using two factorial experimental design showed that the narrower distribution size of the pellet, the bigger size of the pellet and consequently more spherical pellet could be obtained if more amount of water and longer time of spheronization were applied. A higher moisture content of the pellet was obtained if more water and shorter time of spheronization were applied. Bulk density of the pellet increased if more water, higher rate of spheronizer and longer spheronization were applied. True density and percentage of porosity of the pellet weren't significantly influenced by any critical parameters studied. Because the desired diameter of the pellet was of 710-1400 µm with a moisture content of lower than 10%, spherical pellet, and good yield of pellet then the amount of water should be 18 mL for every 50 g of mass of the pellet. The condition of process were 100 rpm, 850 rpm and 1 minute for rate of extruder, rate of spheronizer and time of spheronization respectivelly . Film of ethermannan showed a homogenous thickness, this was known based on scanning electron microscopy (SEM), in amorphous form. Etermannan-coated garlic extract pellet decreased the garlic odor intensity of that of the dosage form and produced more spherical and glossy pellet.

Key words: garlic extract, pellet, extrusion-spheronization, ethermannan, film coating, mucoadhesive.

Pendahuluan

Ekstrak bawang putih telah lama diteliti dan digunakan dalam pengobatan antihipertensi dan antihiperlipidemia. Khasiatnya telah diuji secara klinis dengan dosis 200-300 mg serbuk kering bawang putih untuk dosis tunggal dan sampai dengan 900 mg untuk dosis sehari (Schulz, Rudolf, and Tyler,1996). Hingga saat ini, bentuk sediaan dari ekstrak bawang putih yang tersedia adalah kapsul dan tablet. Bentuk sediaan lain yang memungkinkan untuk dikembangkan adalah bentuk pelet.

Peletisasi adalah proses aglomerasi yang mengubah serbuk halus atau ruahan granul obat dan bahan pembantu menjadi unit kecil yang berbentuk sferis atau agak sferis yang mempunyai sifat mudah mengalir. Keunggulan bentuk sediaan pelet adalah dari segi ketersediaan obat yang diberikan secara oral dimana pelet secara umum terdispersi merata dalam saluran cerna sehingga dapat memaksimalkan absorbsi obat, meminimalkan iritasi mukosa, serta mengurangi variasi antara satu pasien dengan pasien lain. Dari segi estetika pelet lebih menarik dibandingkan sediaan oral lainnya (Swarbrick and Boylan,1995). Terdapat berbagai metode yang dapat digunakan untuk membuat pelet dan salah satunya adalah metode ekstrusi dan sferonisasi yaitu peletisasi dengan beberapa tahapan yaitu granulasi, ekstrusi dan sferonisasi. Ekstrusi merupakan proses pembentukan massa dengan bentuk yang seragam, mampat melalui celah dengan kondisi tertentu. Sferonisasi merupakan tahapan pembentukan massa sferis karena gaya sentrifugal dari plat friksi yang berputar secara konstan (Douglas, Hicks and Howard,1989 dan Ghebre-Sellassie I., 1989).

Etermanan merupakan eter dari glukomanan yang dapat diperoleh melalui proses eterifikasi

glukomanan dengan menggunakan asam monokloroasetat dalam suasana basa. Eternanan telah terbukti dapat membentuk lapisan film sehingga dapat dimanfaatkan sebagai bahan penyalut dalam pembuatan sediaan salut selaput (Sundani, N.S., 1996). Salut selaput atau salut lapis tipis adalah pembentukan lapisan film dari polimer pada permukaan substrat atau inti dan berfungsi untuk melindungi inti dari kondisi lingkungan yang ekstrim seperti lembab dan oksidator, pengaturan pelepasan bahan berkhasiat serta untuk penandaan (Bauer, Lehmann, Osterwald, and Rothgang,1998). Eternanan termasuk dalam golongan polisakarida yang tersusun atas glukosa dan manosa, kondisi dimana banyak terdapat gugus hidroksi memungkinkan eternanan dapat memberikan sifat mukoadhesif.

Sifat mukoadhesif merupakan kemampuan bahan (sintetik atau bahan biologi) untuk melekat pada permukaan mukosa dalam jangka waktu yang relatif lama. Mukoadhesif merupakan salah satu mekanisme yang dapat digunakan untuk menahan sediaan dalam saluran cerna sehingga dapat digunakan dalam pengembangan sediaan lepas terkendali (Duchene, Touchard, and Peppas,1988; Akiyama, Y., N. Nagahara, T.Kashihara, S.Hirai, and H.Toguchi. 1995 dan Jimenez-Castellanos M.R., H.Zia, and C.T.Rhodes, 1992).

Desain eksperimen atau desain percobaan secara luas digunakan untuk melakukan optimasi berbagai proses, dalam proses granulasi digunakan untuk menentukan parameter-parameter kritis yang mempengaruhi granul yang diperoleh (Montgomery D.C., 2001),. Untuk pengembangan formula pelet. terdapat beberapa faktor yang dapat mempengaruhi sifat pelet yang dihasilkan sehingga desain eksperimen ini sangat bermanfaat untuk memperoleh kondisi yang optimal (Lewis, Mathieu, Phan-Tan-Luu,1999).

Riset ini bertujuan untuk mengembangkan formula pelet ekstrak bawang putih (*Allium sativum*) menggunakan desain percobaan dua faktorial untuk mengetahui parameter-parameter kritis yang mempengaruhi pembentukan pelet dengan alat ekstruder dan sferoniser. Selanjutnya pelet disalut dengan eternanan untuk diuji kemungkinan adanya sifat mukoadhesif dari eternanan.

Metode Penelitian

Alat

Alat yang digunakan dalam riset ini adalah ekstruder dan sferoniser skala laboratorium (Lokal), penyalut Wurster, timbangan (Mettler AG204, Mettler PG5002), stirrer (Eurostar IKA Laboratories), oven pengering (Memmert), alat uji distribusi ukuran partikel (Retsch tipe AS 200 digit), alat uji kandungan lembab (Mettler LJ 16), mikroskop elektron (JEOL T330A), pH meter (Beckman), piknometer, alat uji mukoadhesif skala laboratorium dan alat-alat gelas.

Bahan

Bahan yang digunakan dalam riset ini adalah ekstrak bawang putih, laktosa, Avicel PH 101, eternanan, asam hidroklorida pekat, air suling, etanol 95%, lambung dan usus kelinci, cairan lambung buatan, cairan usus buatan tanpa enzim.

Pengembangan Formula Pelet Ekstrak Bawang Putih

Pembuatan dan Karakterisasi Ekstrak Bawang Putih

Ekstrak bawang putih diperoleh dengan cara memblender 1 kg bawang putih yang telah dibersihkan dan disortir kemudian diperas melewati kain batis hingga diperoleh 1 L cairan kental. Cairan yang diperoleh dikering bekukan menggunakan alat *freeze dryer* dan diperoleh ekstrak berupa serbuk kering. Rendemen yang diperoleh adalah 15%.Pemeriksaan ekstrak bawang putih dilakukan berdasarkan persyaratan bahan baku dari pustaka. Pemeriksaan meliputi pemeriksaan warna, bentuk, bau, kandungan lembab, berat jenis ruahan, ukuran partikel dan higroskopisitas.

Penyusunan Formula Pelet Ekstrak Bawang Putih dengan Desain Percobaan 2 Faktorial

Komposisi bahan yang digunakan dalam pelet ekstrak bawang putih dibuat tetap yaitu 20% (b/b) ekstrak bawang putih, 40% (b/b) laktosa, 40% (b/b) Avicel PH 101. Parameter yang diamati sebagai parameter bebas dalam formulasi ini meliputi jumlah air sebagai bahan pembasah massa pelet (mL), kecepatan perputaran ekstruder (ppm), kecepatan perputaran sferoniser (ppm) dan waktu sferonisasi (menit). Jumlah massa granul yang dibuat untuk satu formula adalah 50 g dan jumlah massa untuk satu siklus sferonisasi adalah 20 – 30 g. Pelet dikeringkan dengan menggunakan oven suhu 40°C selama 2 jam.

Evaluasi Pelet Ekstrak Bawang Putih

Penentuan Kandungan lembab

Kandungan lembab pelet diukur dengan menggunakan alat *moisture balance*. Pengukuran menggunakan 2 g pelet diukur pada suhu 70°C selama 5 menit.

Penentuan Distribusi Ukuran Partikel
Distribusi ukuran partikel pelet ditentukan dengan mengayak pelet yang diperoleh menggunakan satu seri ayakan yang terdiri atas ayakan dengan ukuran 100 µm, 315 µm, 500 µm, 710 µm dan 900 µm. Ayakan digetarkan pada amplituda skala 50 selama 3 menit kemudian berat pelet yang tertahan pada masing-masing ayakan ditimbang.

Penentuan Berat Jenis
Evaluasi berat jenis pelet meliputi berat jenis ruahan dan berat jenis nyata. Berat jenis ruahan ditentukan dengan cara mengukur volume sejumlah berat tertentu pelet melalui corong dengan diameter 9,5 cm pada ketinggian 6 cm tanpa ketukan. Berat jenis nyata ditentukan dengan metode penggantian volume parafin cair dalam piknometer. Berat jenis nyata dihitung dengan menggunakan rumus :

$$\text{BJ nyata} = \frac{(b-a) \times \text{BJ parafin cair}}{(b-a)+(d-c)}$$

a = berat piknometer kosong
b = berat piknometer berisi serbuk
c = berat piknometer berisi serbuk dan parafin cair
d = berat piknometer berisi parafin cair

Penentuan Porositas
Persen porositas pelet ditentukan dari hasil pengukuran berat jenis ruahan dan berat jenis nyata dengan menggunakan rumus:

$$\% \text{ porositas} = \frac{(\text{BJ nyata} - \text{BJ ruahan})}{\text{BJ nyata}} \times 10$$

Penentuan Bentuk Pelet
Bentuk pelet ditentukan dengan pengamatan visual dan dibandingkan antara pelet dengan ukuran kurang dari 500 µm, 710 – 900 µm dan lebih dari 900 µm.

Analisis dengan Desain Percobaan 2 Faktorial
Analisis dilakukan untuk mengetahui pengaruh faktor-faktor yaitu jumlah air (A), kecepatan ekstruder (B), kecepatan sferoniser (C) dan waktu sferonisasi (D) (Tabel 1) terhadap kandungan lembab pelet, rendemen pelet, rendemen pelet berukuran 710-900 µm, berat jenis ruahan, berat jenis nyata dan persen porositas

Tabel 1. Domain Parameter yang Diuji

Parameter	Tingkat Terendah	Tingkat Tertinggi
Jumlah air	15 mL	20 mL
Kecepatan ekstruder	75 ppm	100 ppm
Kecepatan sferoniser	500 ppm	1000 ppm
Waktu sferonisasi	0.5 menit	3 menit

Pemilihan Formula Pelet Ekstrak Bawang Putih
Berdasarkan hasil analisis menggunakan desain percobaan 2 faktorial yang dilakukan (Tabel 2) dan pengamatan terhadap bentuk pelet yang diperoleh maka ditetapkan formula yang dipilih adalah formula dengan jumlah air 18 mL/50g massa, kecepatan perputaran ekstruder 100 ppm, kecepatan perputaran sferoniser 850 ppm dan waktu sferonisasi 1 menit. Formula terpilih dibuat dalam dua skala yaitu 50 g untuk kode formula V.1.8.19 dan skala 100 g untuk kode formula V.2.8.19 hingga V.4.8.19.

Evaluasi Formula Terpilih
Evaluasi terhadap pelet dari formula terpilih meliputi kandungan lembab, distribusi ukuran partikel, berat jenis ruahan, berat jenis nyata, persen porositas, rendemen dan bentuk pelet.
Penyalutan Pelet Ekstrak Bawang Putih.

Pelet ekstrak bawang putih disalut dengan menggunakan larutan 10 g etermanan dan 2 g PEG 6000 dalam 1000 mL air suling, larutan diaduk dengan pengaduk 100 ppm hingga terlarut sempurna. Pelet ekstrak bawang putih yang berukuran 710 – 1400 µm disalut menggunakan alat *Wurster coater* dengan suhu 40°C, kecepatan penyemprotan 5-10 g/menit. Penyalutan dilakukan hingga diperoleh pertambahan bobot 1, 2 dan 3% dari bobot awal pelet.

Evaluasi Fisik
Evaluasi terhadap pelet yang disalut etermanan meliputi kandungan lembab, warna, bau, berat jenis ruahan, berat jenis nyata, persen porositas, bentuk dan pengukuran ketebalan penyalut melalui pemotretan dengan *scanning electron microscope.*

Uji Mukoadhesif
Daya lekat pelet yang disalut dengan etermanan pada mukosa diuji dengan metode *wash off* menggunakan lambung dan usus kelinci. Uji dilakukan dengan alat skala laboratorium.

Penyiapan Usus dan Lambung Kelinci
Usus dan lambung kelinci yang digunakan adalah usus dan lambung kelinci *New Zealand* dengan bobot badan 1,8 – 2 kg. Kelinci dipuasakan semalam kemudian dikorbankan, usus dan lambung dibersihkan kemudian dibilas dengan menggunakan larutan NaCl fisiologis.

Penyiapan Larutan Lambung dan Usus Buatan Tanpa Enzim
Larutan lambung dan usus buatan dibuat sesuai dengan Farmakope Indonesia IV, tanpa menambahkan enzim pepsin atau pankreatin.

Tabel 2. Desain Percobaan untuk *Full* 2^{n3} *Factorial Design*

Kode Formula	Jumlah air (ml)	Kecepatan ekstruder (ppm)	Kecepatan sferoniser (ppm)	Waktu sferonisasi (menit)
R.1.8.4	20	75	500	0,5
R.2.8.4	15	100	1000	3,0
R.3.8.4	15	75	1000	3,0
R.4.8.4	20	100	500	0,5
R.5.8.4	20	75	1000	0,5
R.6.8.4	15	100	500	3,0
R.7.8.5	20	100	1000	0,5
R.8.8.5	15	75	500	3,0
R.9.8.5	20	75	500	3,0
R.10.8.5	15	100	1000	0,5
R.11.8.5	15	75	1000	0,5
R.12.8.5	20	100	500	3,0
R.13.8.6	20	75	1000	3,0
R.14.8.6	15	100	500	0,5
R.15.8.6	15	75	500	0,5
R.16.8.6	20	100	1000	3,0

Uji Wash off

Uji dilakukan dengan kondisi suhu dipertahankan 37°C dengan menggunakan tangas air. Lambung kelinci dipotong dengan ukuran 2x1 cm sedangkan usus dipotong dengan panjang 4 cm kemudian dibuka. Lambung atau usus ditempelkan pada alat dengan bantuan perekat polikarbonat. Sejumlah 50 butir pelet diletakkan diatas mukosa kemudian dibusahi dengan 5 mL air suling, didiamkan selama 2 menit dengan posisi mendatar kemudian alat dimiringkan 45° dan dialiri dengan cairan lambung atau usus buatan, larutan NaCl fisiologis secara berturutan dengan kecepatan 20 mL/menit masing-masing selama 5 menit. Jumlah pelet yang masih menempel dihitung.

Hasil dan Pembahasan

Ekstraksi umbi bawang putih umbi majemuk (*Allium sativum*) dilakukan dengan cara memblender umbi yang telah dibersihkan kemudian diperas dan cairan yang diperoleh dikeringbekukan dengan alat *freeze dryer*. Karakterisasi ekstrak yang dilakukan hanya mencakup spesifikasi fisika yang didasarkan pada persyaratan untuk serbuk bawang putih. Dari hasil pengujian diperoleh data bahwa ekstrak bawang putih berupa serbuk halus bersifat voluminous dan higroskopis (Tabel 3). Dalam riset ini, karakterisasi kimia untuk penentuan kadar bahan berkhasiat secara kuantitatif tidak dilakukan.

Agar khasiat bawang putih masih dapat dipertahankan maka pengeringan bahan harus dibawah 50°C dimana enzim alliinase masih aktif. Selain itu, suhu pengeringan harus cukup rendah untuk mengatasi hilangnya komponen minyak atsiri (*garlic oil*) dari bawang putih. Komponen utama dari minyak atsiri ini adalah senyawa organosulfur yang merupakan bahan berkhasiat dalam bawang putih. Prasyarat ini diterapkan dalam pengembangan formula pelet ekstrak bawang putih dimana pengeringan pelet dan penyalutan dilakukan pada suhu 40°C.

Tabel 3. Hasil Pemeriksaan Ekstrak Bawang Putih

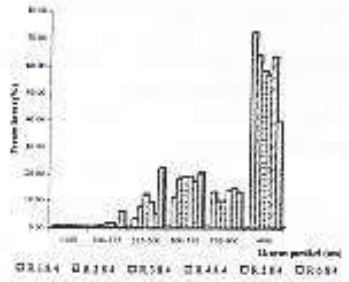
Pemeriksaan	Hasil Pemeriksaan	Persyaratan
Warna	Putih sedikit kekuningan	Putih hingga kuning
Bentuk	Serbuk hablur	Serbuk
Bau	Tajam khas bawang putih	Tajam khas bawang putih
Kadar lembab (70°C, 5 menit)	2,38 %	≤ 6,50%
Bj ruahan	0,200 g/cm^3	-
Ukuran partikel	100 – 315 µm	≤ 350 µm
Higroskopisitas	Higroskopis	Higroskopis

Dalam pengembangan pelet ekstrak bawang putih, digunakan metode ekstrusi-sferonisasi dan digunakan desain percobaan 2 faktorial agar dapat diketahui faktor-faktor kritis dalam proses peletisasi. Ekstruder yang digunakan adalah granulator dengan ayakan silindris dengan diameter 1 mm, bentuk silindris diharapkan dapat memberikan ekstrudat yang mudah dibentuk

menjadi massa yang sferis. Sferoniser yang digunakan adalah sferoniser skala laboratorium dengan komponen utama plat friksi yang diputar oleh stirer dengan kecepatan konstan.

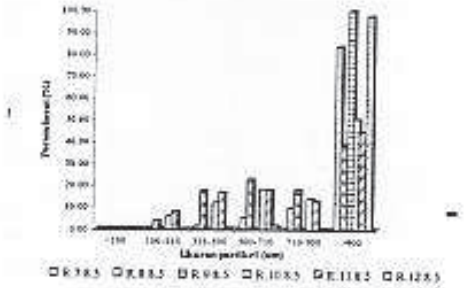
Untuk dapat melaksanakan seri percobaan 2 faktorial ini diperlukan penentuan domain dari faktor-faktor yang diamati. Dari riset pendahuluan diperoleh data bahwa makin besar jumlah ekstrak bawang putih dalam massa pelet maka massa semakin lengket sehingga sukar diekstrusi. Jumlah ekstrak yang paling optimum untuk dapat dipeletisasi adalah 20%. Komposisi bahan pembantu yaitu laktosa dan Avicel PH 101 yang dapat membentuk massa yang baik adalah pada perbandingan 1:1 dimana dapat diperoleh massa yang plastis. Jika jumlah Avicel PH 101 ditingkatkan maka makin mudah memperoleh pelet yang sferis tetapi harga akan bertambah mahal, jadi dipilih komposisi optimum yaitu laktosa-Avicel PH 101 1:1 yang dapat memberikan pelet sferis dan harga tidak mahal. Kecepatan sferonisasi yang dapat dijalankan dengan putaran plat friksi yang konstan adalah 500 – 1500 ppm.
Jika plat friksi diputar dengan kecepatan lebih dari 1500 ppm maka putaran kurang konstan karena tangkai dan plat goyang sehingga hasil sferonisasi kurang baik. Pembebanan yang dapat diberikan pada satu siklus sferonisasi tanpa mengganggu proses pembentukan partikel sferis adalah 20 – 30 g. Terdapat 4 faktor yang diamati yaitu jumlah air atau pembasah granul, kecepatan putaran ekstruder, kecepatan putaran sferoniser dan waktu sferonisasi sehingga dilakukan 16 (2^4) percobaan, satu percobaan dalam skala 50 gram massa.

pembasah granul, 75 – 100 ppm untuk kecepatan ekstruder, 500 – 1000 ppm untuk kecepatan sferoniser, dan 0,5 – 3,0 menit untuk waktu sferonisasi. Seri percobaan dibagi menjadi 3 blok artinya formula yang ada dalam 1 blok dikerjakan dan dievaluasi dalam 1 hari yang sama. Hal ini dilakukan untuk menghindari bias dari analisis karena faktor waktu.

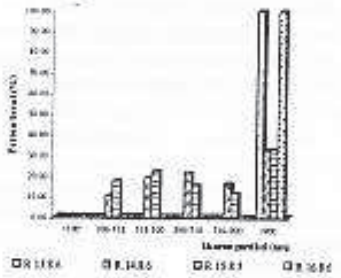


Gambar 1. Diagram distribusi ukuran partikel pelet ekstrak bawang putih blok ke-1(R.1.8.4 – R.6.8.4)

Hasil evaluasi distribusi ukuran partikel pelet menunjukkan bahwa ukuran pelet rata-rata lebih besar dari 900 µm (Gambar 1, 2 dan 3). Selanjutnya dilakukan evaluasi ukuran secara visual diperoleh hasil ukuran pelet pada formula dengan jumlah air 15 mL sekitar 1 – 1,4 mm sedangkan formula dengan jumlah air 20 mL sekitar 1 – 3 mm.

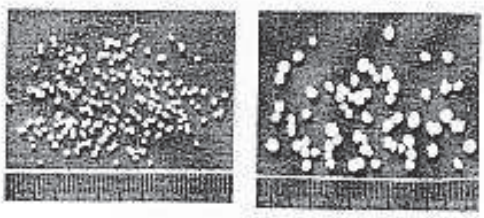


Gambar 2. Diagram distribusi ukuran partikel pelet ekstrak bawang putih blok ke-2 (R.7.8.5-R.12.8.5)



Gambar 3. Diagram distribusi ukuran partikel pelet ekstrak bawang putih blok ke-3 (R.13.8.6-R.16.8.6)

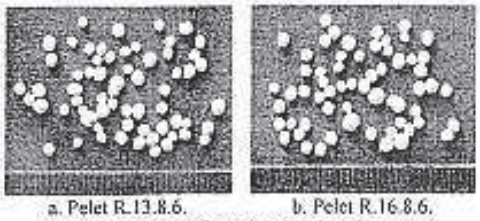
Faktor lain yang mempengaruhi ukuran pelet adalah waktu sferonisasi, makin lama waktu sferonisasi maka ukuran pelet makin besar. Hal ini terlihat pada formula dengan jumlah air, kecepatan ekstruder dan sferoniser sama yaitu antara R.1.8.4 dibandingkan dengan R.9.8.5 (Gambar 4).



a. Pelet blok ke 1R.1.8.4 b. Pelet blok ke 2 R.9.8.5

Gambar 4. Bentuk pelet ekstrak bawang putih

Domain yang ditetapkan adalah 15 – 20 mL untuk jumlah air dari foto pelet juga dianalisa bentuk pelet, semakin lama waktu sferonisasi maka pelet semakin sferis. Hal tersebut nyata terlihat pada formula R.13.8.6 dan R.16.8.6 (Gambar 5),

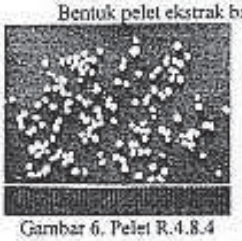


a. Pelet R.13.8.6. b. Pelet R.16.8.6.

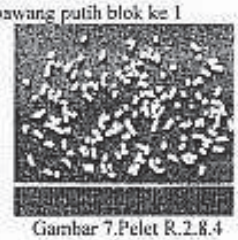
Gambar 5. Bentuk pelet ekstrak bawang putih blok ke 3

jika waktu sferonisasi cepat yaitu 0,5 menit maka bentuk pelet masih menyerupai batang terlihat pada formula R.4.8.4 (Gambar 6).

Bentuk pelet ekstrak bawang putih blok ke 1

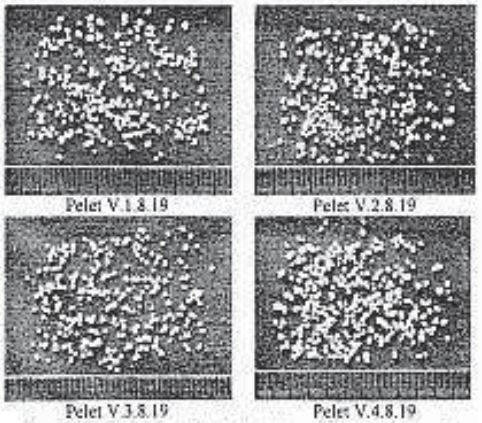


Gambar 6. Pelet R.4.8.4



Gambar 7.Pelet R.2.8.4

Bentuk pelet juga dipengaruhi oleh jumlah air. Jika jumlah air lebih besar maka bentuk lebih sferis walaupun waktu sferonisasi pendek yaitu 0,5 menit. Terlihat pada formula R.1.8.4 dengan jumlah air 20 mL bentuknya lebih sferis dibandingkan dengan formula R.15.8.4 dengan jumlah air 15 mL.



Pelet V.1.8.19 Pelet V.2.8.19

Pelet V.3.8.19 Pelet V.4.8.19

Gambar7 Bentuk pelet ekstrak bawang putih formula terpilih, ukuran > 900 µm

Hal ini disebabkan oleh massa ekstrudat yang diperoleh dengan menggunakan 20 mL air lebih plastis sehingga lebih mudah untuk dibentuk menjadi pelet yang sferis. Kecepatan sferoniser tidak mempengaruhi bentuk pelet, dapat dibandingkan antara R.2.8.4 (1000 ppm) dengan R.10.8.4 (500 ppm) (Gambar 7)

yang sama-sama dapat menghasilkan pelet yang sferis dengan waktu sferonisasi 3 menit. Respon yang dianalisis dengan desain percobaan faktorial dalam riset ini meliputi kandungan lembab pelet, rendemen pelet, rendemen pelet berukuran 710-900 µm, berat jenis ruahan, berat jenis nyata dan persen porositas. Pengaruh faktor yang diteliti signifikan jika hasil analisa Anova memberikan nilai probabilitas (P) kurang dari 0,05 (Tabel 4).

Tabel 4. Rangkuman Hasil Analisa Desain Percobaan 2 Faktorial

Respon yang Ditentukan	Parameter yang Berpengaruh	Nilai Probabilitas (P)	Keterangan
Kandungan lembab	A	0,0023	Signifikan
	D	0,0002	
	ABC	0,0306	
Rendemen pelet	A	0,0007	Signifikan
	ABC	0,1850	
	ACD	0,1531	
	ABD	0,1854	
Rendemen 710-900 µm	A	0,0071	Signifikan
	C	0,1559	
	D	0,0065	
	ABD	0,1703	
	BCD	0,1909	
BJ ruahan	A	0,0231	Signifikan
	C	0,0071	
	D	0,0043	
BJ nyata	B	0,1307	Tidak signifikan
	C	0,1129	
Persen porositas	D	0,0527	Tidak signifikan

Keterangan : A = Jumlah air
B = Kecepatan ekstruder
C = Kecepatan sferoniser
D = Waktu sferonisasi
P < 0,05 = signifikan
P ≥ 0,05 = tidak signifikan

Kandungan lembab pelet dipengaruhi oleh beberapa faktor secara signifikan. Faktor-faktor yang mempengaruhi kandungan lembab adalah jumlah air, waktu sferonisasi, dan interaksi antara jumlah air – kecepatan ekstruder – kecepatan sferonisasi. Semakin besar jumlah air maka kandungan lembab semakin tinggi, semakin lama waktu sferonisasi maka kandungan lembab semakin rendah.

Pengaruh interaksi menunjukkan bahwa pada kecepatan ekstruder yang lebih tinggi menyebabkan terjadinya peningkatan kandungan lembab. Peningkatan kandungan lembab semakin bermakna jika kecepatan sferoniser ditingkatkan serta berlaku

sebaliknya. Kemiringan garis akan sama pada kecepatan sferoniser 756,76 ppm.

Faktor yang signifikan mempengaruhi rendemen pelet adalah jumlah air. Semakin besar jumlah air, rendemen menjadi semakin besar. Hal ini disebabkan oleh sedikitnya ekstrudat dalam bentuk serbuk halus sehingga tidak banyak yang lolos dari plat friksi. Kurva model interaksi menunjukkan garis pada kecepatan ekstruder 100 ppm lebih tajam jika kecepatan sferoniser makin tinggi dan waktu sferonisasi makin cepat. Faktor yang signifikan mempengaruhi rendemen dengan ukuran 710-900 µm adalah jumlah air dan waktu sferonisasi. Jumlah air makin besar menyebabkan rendemen pada ukuran tersebut menurun. Demikian juga dengan waktu sferonisasi yang makin lama akan menurunkan rendemen.

Tabel 5. Hasil Evaluasi Pelet Ekstrak Bawang Putih dari Desain Percobaan 2 Faktorial

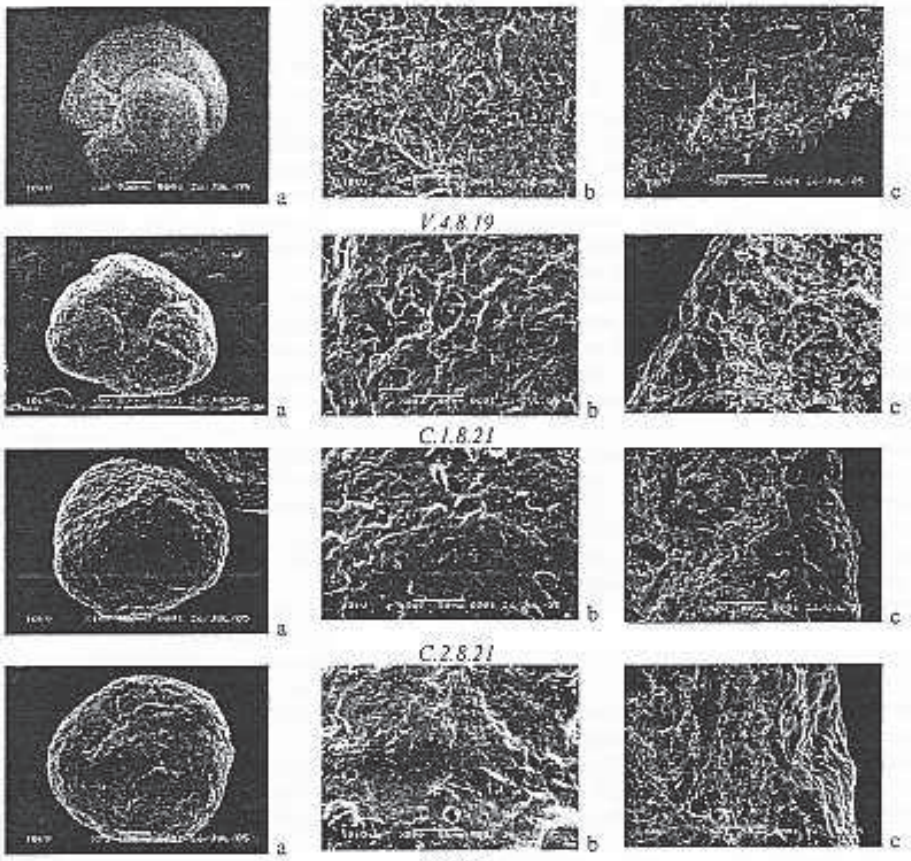
Kode Formula	Kadar Lembab (%)	Rendemen Pelet (%)	Rendemen 710-900µm (%)	BJ Ruahan (g/cm^3)	BJ Nyata (g/cm^3)	Persen Porositas
R.1.8.4	11,79	71,78	13,11	0,579	1,2764	5,4665
R.2.8.4	3,11	42,14	9,68	0,617	1,4093	5,6242
R.3.8.4	2,68	32,10	9,84	0,735	1,2960	4,3288
R.4.8.4	8,60	66,64	13,70	0,549	1,3185	5,8335
R.5.8.4	8,40	61,62	14,66	0,590	1,3129	5,5062
R.6.8.4	1,71	39,72	13,07	0,551	1,2735	5,6726
R.7.8.5	11,20	78,54	9,72	0,592	1,3129	5,4935
R.8.8.5	3,70	37,68	17,68	0,529	1,2255	5,6827
R.9.8.5	5,82	70,36	0,00	0,676	1,3211	4,8818
R.10.8.5	5,08	44,70	13,61	0,582	1,3483	5,6836
R.11.8.5	7,98	61,52	12,72	0,555	1,3242	5,8060
R.12.8.5	2,80	65,70	0,00	0,603	1,3101	5,3993
R.13.8.6	4,29	77,58	0,00	0,717	1,3404	4,6509
R.14.8.6	6,40	45,62	16,27	0,481	1,3642	6,4710
R.15.8.6	5,80	43,54	13,11	0,462	1,2764	6,6534
R.16.8.6	4,80	78,46	9,68	0,669	1,4093	5,1445

Dari kurva interaksi diketahui bahwa penurunan kecepatan sferoniser dapat meningkatkan rendemen meskipun tidak signifikan. Faktor yang signifikan mempengaruhi berat jenis ruahan adalah jumlah air, kecepatan dan waktu sferonisasi. Tidak ada interaksi yang memberikan pengaruh signifikan. Oleh karena itu, hanya diamati pengaruh dari masing-masing faktor. Makin besar jumlah air, kecepatan dan waktu sferonisasi maka berat jenis ruahan makin besar, artinya pelet semakin berat. Hal tersebut disebabkan karena ukuran pelet makin besar dan makin kompak.Tidak ada faktor yang signifikan mempengaruhi berat jenis nyata dan persen porositas karena kedua respon ini memberikan hasil yang hampir sama pada semua percobaan yang dilaksanakan. Faktor yang sedikit mempengaruhi berat jenis nyata adalah kecepatan ekstruder dan sferoniser. Semakin tinggi kecepatan ekstruder dan sferoniser, semakin tinggi berat jenis nyata. Persen porositas sedikit dipengaruhi oleh waktu sferonisasi. Semakin lama waktu sferonisasi, porositas semakin kecil. Hal tersebut menunjukkan bahwa pembentukan pelet yang sferis akan membentuk massa yang kompak.

Berdasarkan analisa yang dilakukan, tahap yang dilakukan selanjutnya adalah pemilihan formula. Untuk memperoleh rendemen pelet yang cukup tinggi harus digunakan jumlah air yang relatif tinggi tetapi dibatasi oleh ukuran pelet yang akan dihasilkan. Ukuran pelet yang diinginkan adalah sebagian besar 710 – 1400 µm agar tidak terlalu voluminous jika diisikan ke dalam kapsul, oleh karena itu waktu sferonisasi tidak boleh terlalu lama. Kecepatan ekstruder tidak terlalu mempengaruhi respon pelet yang diinginkan sehingga dipilih 100 ppm dengan alasan waktu ekstrusi akan lebih cepat. Kecepatan sferonisasi dipilih agak tinggi agar rendemen juga meningkat.

Formula yang dipilih adalah formula dengan jumlah air 18 mL/50 g massa, kecepatan ekstruder 100 ppm, kecepatan sferoniser 850 ppm, dan waktu sferonisasi 1 menit. Formula tersebut diperkirakan memberikan hasil pelet dengan kandungan lembab sekitar 7-9%, rendemen pelet 65 – 70%, rendemen dengan ukuran 710-900 µm 10-12%, berat jenis ruahan 0,550 – 0,600 g/cm^3, berat jenis nyata 1,32 – 1,35 g/cm^3, dan persen porositas 5,6 – 5,8.

Formula terpilih dibuat dalam dua skala yaitu 50 g (V.1.8.19) dan skala 100 g (V.2.8.19 – V.4.8.19). pelet yang diperoleh dengan ukuran sebagian besar pada 710 – 1400 µm dan distribusi ukuran pelet untuk keempat formula relatif sama. Pelet yang diperoleh bentuknya cukup sferis. Kandungan lembab formula V.1.8.19 dan V.4.8.19 relatif sama dengan perkiraan sedangkan dua formula lainnya bervariasi dimungkinkan oleh perbedaan ketebalan massa saat pengeringan. Untuk memperoleh kekeringan pelet yang merata sebaiknya pengeringan dilakukan dengan pemberian hembusan udara panas seperti mekanisme *fluid bed dryer*. Rendemen pelet untuk skala 100 g jauh lebih besar dibandingkan skala 50 g sesuai dengan ketentuan makin besar skala maka persentase kehilangan makin kecil. Untuk tiga formula dengan skala 100 g memberikan rendemen pelet yang hampir sama. Rendemen pelet dengan ukuran 710-900 µm untuk keempat formula sesuai dengan perkiraan. Berat jenis ruahan, berat jenis nyata dan persen porositas sedikit berbeda dengan perkiraan dan untuk ketiga formula skala 100 g hasilnya hampir sama berarti formula ini cukup reprodusibel.



Gambar 8. Bentuk pelet ekstrak bawang putih yang disalut etermanan
Keterangan : (a) bentuk pelet, (b) permukaan pelet, (c) penampang melintang pelet

Penyalutan dengan larutan 1% etermanan dapat dilakukan dengan baik karena viskositas larutan tidak terlalu kental dan tidak terjadi sumbatan pada nozel. Suhu penyalutan adalah 40°C untuk menjaga stabilitas bahan, kecepatan penyemprotan saat awal mencapai 10 g/menit tetapi setelah penambahan bobot 1% harus dikurangi hingga 5 g/menit karena pelet sudah mulai berat. Penurunan kecepatan penyemprotan dilakukan untuk menghindari aglomerasi pelet karena terlalu basah. Penyalutan dengan etermanan dapat menutup bau bawang putih yang tajam dan memberikan hasil pelet dengan warna yang lebih putih serta mengkilap karena larutan etemanan transparan. Adhesifitas film pada

permukaan pelet baik, dari foto penampang melintang *scanning electron microscope* dapat dibedakan lapisan film etermanan yang amorf dengan lapisan pelet yang kristalin. Dari foto permukaan diamati bahwa semakin besar pertambahan bobot menyebabkan permukaan pelet semakin halus dan pelet semakin sferis. Dari data evaluasi pelet diamati bahwa pelet bersalut dengan pertambahan bobot 2% (C.2.8.21) paling kompak dan persen porositas paling kecil. Porositas pelet dengan pertambahan bobot 3% lebih besar dibandingkan 2% dapat disebabkan oleh pemanasan yang lebih lama selama proses penyalutan.

Berdasarkan hasil uji mukoadhesif dari pelet bersalut etermanan diperoleh hasil etermanan memiliki kemampuan yang baik melekat di lambung tetapi tidak terlalu baik di usus. Uji mukoadhesif di lambung menunjukkan konsentrasi etermanan 1%, 3% memiliki daya lekat yang lebih baik dibandingkan dengan konsentrasi 2%. Hal ini dapat disebabkan karena pada konsentrasi 2% porositas paling kecil dan lapisan paling kompak sehingga polimer tidak dapat mengembang dengan baik. Kondisi ini menunjukkan sifat mukoadhesif etermanan mungkin disebabkan oleh mengembangnya polimer kemudian melekat pada mukosa. Kesimpulan yang lebih baik memerlukan pengujian yang lebih mendalam untuk dapat menentukan ikatan yang terjadi antara polimer dengan mukosa. Uji mukoadhesif di usus menunjukkan etermanan sukar melekat di usus karena etermanan cenderung hancur oleh pelarut basa (cairan usus buatan pH 7,5). Pelet tanpa disalut cenderung lebih kuat melekat di usus dimungkinkan karena adanya atom sulfur yang dapat membentuk ikatan disulfida dengan mucin pada mukosa usus.

Kesimpulan

Berdasarkan analisis menggunakan desain percobaan 2 faktorial diperoleh hasil bahwa distribusi ukuran pelet makin sempit serta pelet semakin sferis jika jumlah air sebagai pembasah semakin banyak dan jika waktu sferonisasi semakin lama. Kandungan lembab pelet semakin tinggi jika jumlah air semakin besar, waktu sferonisasi semakin pendek, dan hasil dipengaruhi oleh interaksi antara jumlah air – kecepatan ekstruder – kecepatan sferonisasi. Rendemen pelet semakin tinggi jika jumlah air semakin besar. Berat jenis ruahan pelet semakin besar jika jumlah air semakin besar, kecepatan dan waktu sferonisasi yang semakin tinggi. Jumlah air, kecepatan ekstruder, kecepatan dan waktu sferonisasi tidak mempengaruhi berat jenis nyata dan persen porositas pelet secara signifikan. Pemilihan formula dari analisa ini dapat memberikan hasil yang cukup reprodusibel.

Penyalutan pelet ekstrak bawang putih dengan polimer etermanan dapat menutup bau bawang putih serta memberikan hasil pelet yang lebih sferis, lebih mengkilat serta lebih halus permukaannya. Pelet bersalut etermanan berpotensi memiliki sifat mukoadhesif yang baik di lambung dengan daya lekatnya dipengaruhi oleh kemampuan polimer untuk mengembang. Daya lekat etermanan di usus kurang baik.

Daftar Pustaka

Akiyama, Y., N. Nagahara, T.Kashihara, S.Hirai, and H.Toguchi., 1995, "*In Vitro* and *in vivo* Evaluation of Mucoadhesive Microspheres Prepared for the Gastrointestinal Tract Using Polyglycerol Esters of Fatty Acids and a Poly(acrylic acid) Derivative", *Pharmaceutical Research*, 12 (3), Plenum Publishing Corporation, 397 – 405

Bauer, K.H., K.Lehmann, H.P.Osterwald, and G.Rothgang, 1998, *Coated Pharmaceutical Dosage Forms*, CRC Press, Stuttgart, 63 – 80

Duchene, D., F.Touchard, and N.A.Peppas, 1988, "Pharmaceutical and Medical Aspects of Bioahesive Systems for Drug Administration", *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 14 (2 & 3), Marcell Dekker Inc, New York, 283 – 318

Douglas, C., Hicks and L.Howard, 1989, Extrusion and Spheronizing Equipment in *Pharmaceutical Pelletization Technology*, Isaac Ghebre-Sellassie (Ed.), Marcell Dekker Inc, New York, 71 – 100

Ghebre-Sellassie I., 1989, Mechanism of Pellet Formation and Growth in *Pharmaceutical Pelletization Technology*, Isaac Ghebre-Sellassie (Ed.), Marcell Dekker Inc, New York, 123 – 143

Jimenez-Castellanos M.R., H.Zia, and C.T.Rhodes, 1992, "Mukoadhesive Drug Delivery Systems", *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 19 (1 & 2), Marcell Dekker Inc, New York, 143 - 182

Lewis G.A., D.Mathieu, R.Phan-Tan-Luu, 1999, *Pharmaceutical Experimental Design*, Marcell Dekker Inc, New York, 80 – 183

Montgomery D.C., 2001, *Design and Analysis of Experiments*, 5th ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, 218 – 276

Schulz, V., H.Rudolf, and V.G.Tyler, 1996, *Rational Phytotherapy*, Springer, New York, 107 – 125

Sundani, N.S., 1996, Laporan RUT VI: Karboksimetilglukomanan Natrium (Etermanan) sebagai bahan baku penolong salut lapis tipis larut air, Dept. Farmasi, FMIPA ITB, 1 -20

Swarbrick, J. and J.C.Boylan, 1995, *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, Vol. XI, Marcell Dekker Inc., New York, 369 – 410