

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Seiring perkembangan teknologi, industri farmasi semakin berkembang pesat. Hal ini ditunjukkan dengan pengembangan sistem penghantaran obat secara oral yang bertujuan untuk meningkatkan kepatuhan pasien dan kecermatan dalam mengatur dosis (*highly-precision dosing*). Sebagai rute penghantaran obat yang disukai, rute pemberian secara oral memberikan keuntungan yaitu memudahkan penggunaan obat, meningkatkan kepatuhan pasien, dan tidak memerlukan kondisi steril sehingga proses produksinya lebih murah (Panigrahi and Behera, 2010).

Tablet merupakan sediaan padat yang mengandung bahan aktif dengan atau tanpa bahan pengisi. Dibuat dalam berbagai bentuk, ukuran dan penandaan permukaan, serta bergantung pada desain cetakan. Biasanya digunakan pada pemberian obat secara per oral atau melalui mulut (Departemen Kesehatan RI, 2014). Sediaan obat dalam bentuk tablet memiliki beberapa keuntungan, di antaranya yaitu cocok untuk zat aktif yang sulit larut dalam air, dosis lebih akurat, lama aksi kerja obat dapat dikontrol, dapat menutupi rasa dan bau yang tidak enak, memiliki ketahanan fisik yang cukup terhadap gangguan mekanis selama proses produksi, pengemasan dan *transport*, stabil terhadap udara dan suhu lingkungan, bebas dari kerusakan fisik, serta cukup stabil selama penyimpanan (Lachman, Lieberman and Kanig, 1986). Banyak pasien mengalami kesulitan untuk menelan obat seperti tablet dan kapsul, khususnya anak kecil dan orang tua. Disfagia atau kesulitan menelan merupakan masalah yang menimpa hampir 50% dari populasi. Hal ini menyebabkan kurangnya

kepatuhan pasien dalam meminum obat yang diresepkan pada saat sakit, sehingga sering kali tujuan terapi tidak tercapai (Dobetti, 2001).

Untuk mengatasi masalah tersebut, teknologi farmasi telah membuat tablet yang dapat hancur atau larut di mulut dalam waktu singkat tanpa mengunyah ataupun meminum air. Sediaan ini dikenal sebagai *Orally disintegrating tablet* (ODT). *Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research* (CDER) Amerika Serikat mendefinisikan ODT sebagai “suatu bentuk sediaan padat yang mengandung bahan obat atau bahan aktif yang terdisintegrasikan dengan cepat biasanya dalam hitungan detik ketika ditempatkan pada lidah (Chawla and Srinivasan, 2011). Menurut Bhowmik *et al.* (2009) ODT merupakan suatu bentuk sediaan tablet yang ketika diletakkan di dalam mulut dapat terdisintegrasikan dengan cepat untuk melepaskan obat, terlarut dan terdispersi di dalam saliva, umumnya kurang dari 60 detik. Adanya absorpsi di daerah *pregastric* yaitu mulut, faring, dan kerongkongan membuat bentuk sediaan ODT dapat mempercepat mula kerja obat (*onset of action*/OOA) serta mengurangi jumlah obat yang hilang akibat metabolisme lintas pertama di hati. Absorpsi *pregastric* menyebabkan bioavailabilitas obat menjadi lebih tinggi dibandingkan dengan bentuk sediaan tablet konvensional (Giri, Tripathi and Majumdar, 2010; Fu *et al.*, 2004). Sediaan ODT memiliki kriteria yaitu cepat larut atau hancur dalam rongga mulut sehingga bahan penghancur yang digunakan sangat penting dalam menentukan waktu hancur tablet. Umumnya mengandung kadar *superdisintegrant* yang relatif tinggi. Kadar *superdisintegrant* ditentukan berdasarkan karakteristik dan jumlah zat aktif serta profil pelepasan obat yang dikehendaki. Oleh karena itu, pemilihan jenis dan jumlah *superdisintegrant* yang tepat sangat penting dalam pengembangan formulasi ODT (Druffner, Camarco and Ray, 2006).

Penelitian ini menggunakan obat antiemetik atau antimuntah sebagai bahan aktif dalam formula karena masalah umum yang dialami oleh semua orang dari berbagai rentang usia adalah muntah. Mengonsumsi air saat minum obat pada pasien dalam kondisi mual dapat memicu terjadinya muntah (Goel *et al.*, 2009). Oleh karena itu, teknologi *Orally Disintegrating Tablet* (ODT) ini sangat sesuai bila diformulasikan untuk obat-obat antiemetik atau antimuntah karena ODT cepat hancur di mulut tanpa menggunakan air. Dimenhidrinat merupakan golongan H_1 histamin antagonis. Obat antihistamin merupakan obat yang mampu mengurangi atau menghilangkan aktivitas histamin dalam tubuh melalui mekanisme penghambatan reseptor H_1 , H_2 , dan H_3 . Dimenhidrinat dapat mengurangi gejala alergi, seperti radang selaput lendir di hidung, bersin, gatal di tenggorokan, dan gejala alergi kulit. Selain itu, digunakan sebagai antiemetik, antimabuk, sedatif, dan anastesi setempat (Hardjono, 2008). Dimenhidrinat merupakan serbuk hablur putih, tidak berbau, sukar larut dalam air, mudah larut dalam etanol dan kloroform; agak sukar larut dalam eter, serta memiliki titik lebur $102-107^{\circ}\text{C}$ (Departemen Kesehatan RI, 2014). Dimenhidrinat tidak stabil berada dalam pH usus, setelah pemberian per oral obat mengalami *first pass metabolism* dan bioavailabilitasnya mencapai 46%. *Onset of action* obat secara per oral adalah 60 menit sedangkan secara intravena (iv) adalah 10-20 menit, memiliki waktu paruh sekitar 1-5 jam (Suryawanshi *et al.*, 2010).

Salah satu tahapan yang menentukan laju dalam proses absorpsi obat adalah disolusi. Uji disolusi secara *in vitro* merupakan salah satu persyaratan untuk menjamin kontrol kualitas obat, terutama untuk obat yang memiliki kelarutan buruk dalam air, karena tingkat absorpsi yang tidak sempurna atau tidak menentu dari obat sehingga menghasilkan efek terapeutik yang rendah (Ansel, 1989). Tingkat efektivitas pelepasan obat

secara sistemik dalam suatu tablet bergantung pada laju disintegrasi dari bentuk sediaan dan deagregasi dari granul tersebut. Disolusi merupakan tahapan yang mengontrol laju bioabsorpsi obat dengan tingkat kelarutan rendah, karena tahapan ini merupakan tahapan yang paling lambat dari berbagai tahapan dalam pelepasan obat dari bentuk sediaan dan perjalanannya menuju sirkulasi sistemik (Martin, Swarbrick and Cammarata, 1993).

Saat ini, teknik likuisolid adalah salah satu teknik yang paling menjanjikan untuk meningkatkan disolusi obat dengan kelarutan dalam air yang rendah. Hal ini disebabkan teknik yang mudah dan biaya yang relatif murah sehingga dapat digunakan dalam skala industri (Yadav and Yadav, 2009). Teknik likuisolid biasanya digunakan untuk meningkatkan laju disolusi dari obat yang sukar larut dalam air, yang termasuk ke dalam BCS kelas II. Seringkali laju dari absorpsi oral dikontrol oleh laju disolusi dalam saluran cerna (Yadav, Kondawar and Varne, 2013). Teknik likuisolid dibuat dengan melarutkan bahan aktif yang lipofilik atau sukar larut dalam air ke dalam pelarut *non volatile* seperti propilen glikol, polietilen glikol 200 dan 400, gliserin, dan polisorbat 80 menjadi suspensi atau bentuk cair yang kemudian diubah menjadi bentuk serbuk yang mudah mengalir, *non adherent* dan siap dikompresi setelah pencampuran dengan bahan pembawa dan bahan *coating* terpilih (Gubbi and Jarag, 2009). Teknik ini telah dilakukan pada beberapa penelitian di antaranya Yadav, Kondawar and Varne (2013) yang meneliti peningkatan disolusi candesartan menggunakan teknik likuisolid terbukti mampu meningkatkan kelarutan dan disolusi candesartan. Selain itu, penelitian lainnya yaitu disolusi fenofibrat menggunakan teknik likuisolid dengan variasi konsentrasi obat (10%, 20%, dan 30%) dalam propilen glikol sebagai pelarut *non volatile* menunjukkan

hasil laju disolusi yang lebih cepat diikuti pelepasan yang lebih besar daripada tablet fenofibrat konvensional (Karmakar dkk., 2009).

Bahan ko-proses merupakan campuran bahan pengisi yang digunakan untuk meningkatkan fungsi dan menutupi sifat yang tidak diinginkan dari komponen individu. Dalam penelitian ini, digunakan bahan ko-proses karena memiliki keuntungan dapat memperbaiki sifat alir dan kompresibilitas (Patel and Bhavsar, 2009). Selain itu dapat mengurangi jumlah bahan tambahan yang digunakan dan waktu yang digunakan dalam formulasi (Hadisoewignyo dan Fudholi, 2013). Metode granulasi basah digunakan untuk membuat bahan ko-proses, dimana massa tablet dibasahi dengan larutan pengikat hingga diperoleh kebasahan tertentu untuk kemudian digranulasi (Hadisoewignyo dan Fudholi, 2013). Bahan yang digunakan pada pembuatan bahan ko-proses adalah amilum kulit pisang agung (pengikat), *crospovidone (superdisintegrant)*, Flocel-101 (pengisi), manitol (pemanis), dan Mg stearat (lubrikan).

Penelitian ini menggunakan Flocel-101 sebagai pengisi karena memiliki kemampuan absorpsi sangat tinggi dengan adanya fenomena kapilaritas yang didukung oleh porositas permukaan sehingga cocok untuk formulasi ODT. Selain itu partikelnya mengalami deformasi plastik saat dikompresi sehingga dapat meningkatkan kompaktibilitas tablet, dan memiliki kekuatan ikatan yang kuat karena indeks pengikatan yang tinggi dan indeks rapuh fraktur yang rendah. Mekanisme hancurnya tablet yang mengandung Flocel-101 yaitu melalui penetrasi air yang masuk ke dalam matrik tablet melalui aksi kapiler pada pori-pori dan kerusakan ikatan hidrogen (Hadisoewignyo dan Fudholi, 2013). Sedangkan *superdisintegrant* yang digunakan yaitu *Crospovidone*. *Crospovidone* memiliki kompresibilitas, kapasitas terbasahi, dan aktivitas kapiler yang baik. Mekanisme kerjanya yaitu dengan aktivitas kapiler (*wicking action*) dan

porositas, dimana tablet dapat hancur dengan memecahkan ikatan antara partikel setelah adanya penetrasi medium masuk ke dalam tablet melalui jalur porositas (Gohel *et al.*, 2007). Salah satu polimer yang dapat digunakan sebagai pengikat yang berasal dari polimer alam yaitu amilum kulit pisang, yang bersifat membentuk gel bila tersuspensikan dengan air sehingga mengikat antar partikel serbuk agar dapat membentuk granul. Penggunaan bahan pengikat mampu mempengaruhi sifat fisik tablet seperti kekerasan dan kerapuhan granul. Konsentrasi amilum sebagai bahan pengikat jika digunakan dalam bentuk mucilago umumnya 2-5%. (Jufri, Effionora dan Putri 2006). Berdasarkan penelitian terdahulu yang dilakukan oleh Kinanti (2015) mengenai pengaruh pengikat amilum kulit pisang agung dengan konsentrasi batas bawah 2% dan batas atas 4% terhadap mutu fisik tablet metformin HCl 700 mg. Didapatkan hasil bahwa amilum kulit pisang agung menyebabkan peningkatan kekerasan tablet, penurunan kerapuhan tablet, peningkatan waktu hancur tablet dan penurunan jumlah obat yang terlarut dalam waktu 60 menit.

Ndouk (2015) mempelajari pengaruh amilum kulit pisang agung sebagai pengikat dan *crospovidone* sebagai *superdisintegrant* terhadap karakteristik dan disolusi *orally disintegrating tablet* domperidon yang diformulasikan dengan metode granulasi basah. Penelitian ini dilakukan dengan menggunakan desain faktorial 2^2 sehingga diperoleh 4 formula berbeda untuk mendapatkan formula optimum dari amilum kulit pisang agung dan *crospovidone* dimana *Carr's index*, *Hausner ratio*, kekerasan, kerapuhan, waktu hancur, waktu pembasahan, dan rasio absorpsi air menjadi tolak ukur evaluasi. Konsentrasi masing-masing bahan yang berbeda yaitu amilum kulit pisang agung dengan batas bawah 2% dan batas atas 4% (b/b) sedangkan *crospovidone* batas bawah 2% dan batas atas 5% (b/b). Tablet dievaluasi berdasarkan beberapa parameter yaitu keragaman

berat, keseragaman kandungan, kekerasan, kerapuhan, waktu hancur, waktu pembasahan, rasio absorpsi air, stabilitas obat, disolusi secara *in vitro*, serta penetapan kadar obat secara spektrofotometri UV-Vis. Berdasarkan hasil optimasi uji mutu fisik tablet ko-proses menggunakan *design expert*, diperoleh bahwa formula yang mengandung amilum kulit pisang agung dengan konsentrasi 3,5% dan *crospovidone* dengan konsentrasi 5% adalah formula optimum yang akan memberikan hasil respon *Carr's index* sebesar 17,97%, *Hausner ratio* 1,21, kerapuhan tablet 0,319%, kekerasan tablet 2,12 kp, waktu hancur tablet 9,50 detik, waktu pembasahan 6,91 detik, dan rasio absorpsi air 143,305.

Dari pertimbangan tersebut, maka penelitian ini dimaksudkan untuk menggunakan formula optimum bahan ko-proses yang diperoleh dari penelitian sebelumnya yaitu amilum kulit pisang agung 3,5% sebagai pengikat dan *crospovidone* 5% sebagai *superdisintegrant* untuk dibuat menjadi tablet ODT dimenhidrinat dengan teknik likuisolid menggunakan pelarut *non volatile*.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, maka rumusan masalah dalam penelitian ini adalah

1. Apakah formula ODT dimenhidrinat dengan teknik likuisolid menggunakan pelarut *non volatile* dan bahan ko-proses dapat menghasilkan mutu fisik tablet yang sesuai dengan persyaratan?
2. Bagaimana hasil uji stabilitas mutu fisik ODT dimenhidrinat dengan teknik likuisolid dan ODT dimenhidrinat tanpa teknik likuisolid selama satu bulan penyimpanan?
3. Bagaimana profil pelepasan secara *in vitro* pada sediaan ODT dimenhidrinat dengan teknik likuisolid dibandingkan dengan

ODT dimenhidrinat tanpa teknik likuisolid dan tablet *innovator* dimenhidrinat.

1.3. Tujuan Penelitian

1. Untuk mengetahui mutu fisik tablet formula ODT dimenhidrinat dengan teknik likuisolid menggunakan pelarut *non volatile* dan bahan ko-proses yang sesuai dengan persyaratan.
2. Untuk mengetahui hasil uji stabilitas mutu fisik ODT dimenhidrinat dengan teknik likuisolid dan ODT dimenhidrinat tanpa teknik likuisolid selama penyimpanan satu bulan.
3. Untuk mengetahui profil pelepasan secara *in vitro* sediaan ODT dimenhidrinat dengan teknik likuisolid dibandingkan dengan ODT dimenhidrinat tanpa teknik likuisolid dan tablet *innovator* dimenhidrinat.

1.4. Hipotesis Penelitian

1. Formula ODT dimenhidrinat dengan teknik likuisolid menggunakan pelarut *non volatile* dan bahan ko-proses dapat menghasilkan mutu fisik tablet yang sesuai dengan persyaratan.
2. Mutu fisik ODT dimenhidrinat dengan teknik likuisolid dan ODT dimenhidrinat tanpa teknik likuisolid stabil selama penyimpanan satu bulan.
3. Profil pelepasan secara *in vitro* sediaan ODT dimenhidrinat dengan teknik likuisolid lebih baik dibandingkan dengan ODT dimenhidrinat tanpa teknik likuisolid dan tablet *innovator* dimenhidrinat.

1.5. Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan mampu memberi manfaat yakni dapat dihasilkan suatu bentuk sediaan tablet ODT dimenhidrinat dengan teknik likuisolid yang dapat meningkatkan kelarutan obat dan laju pelepasan obat, selain itu untuk meningkatkan pemanfaatan dari amilum kulit pisang agung sebagai bahan tambahan dalam formulasi sediaan tablet.