

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang Penelitian

Perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi di bidang farmasi sangat pesat, salah satunya yaitu pengembangan bentuk sediaan obat yang semakin banyak. Namun, bentuk sediaan obat yang paling banyak digunakan oleh masyarakat adalah bentuk sediaan tablet. Sediaan tablet merupakan suatu sediaan padat kompak, mengandung satu atau lebih jenis obat dengan atau tanpa bahan pengisi. Tablet dapat dibuat dalam berbagai ukuran, bentuk dan penandaan permukaan, yang dipegaruhi oleh desain cetakan. Tablet biasanya digunakan secara oral atau melalui mulut (Departemen Kesehatan RI, 2014).

Pemilihan penggunaan sediaan tablet berdasarkan pada beberapa keuntungannya yaitu dibuat dengan menggunakan mesin sehingga harganya menjadi murah, serta memiliki takaran yang tepat, dan mudah untuk ditelan (Voigt, 1995). Keuntungan lainnya ialah cocok dengan bahan aktif yang sulit larut air, durasi kerja obat dapat dikontrol, dapat menutupi bau dan rasa yang tidak enak, memiliki ketahanan fisik selama proses produksi pengemasan dan *transport*, stabil terhadap udara dan suhu lingkungan, serta cukup stabil selama penyimpanan (Lachman, *et al.*, 1994).

Terdapat suatu pengembangan teknologi formulasi tablet baru yaitu *Orally Disintegrating Tablet* (ODT), ODT adalah suatu tablet yang ketika diletakkan dalam mulut dapat hancur (disintegrasi) secara cepat dan partikel zat yang ditelan menunjukkan pelepasan dengan segera (*immediate-release*). Tablet ini dimaksudkan untuk segera hancur di mulut ketika kontak dengan air ludah/saliva dalam waktu kurang dari 60 detik (Kundu dan Sahoo, 2008). Zat aktif kemudian akan melarut atau terdispersi ke

dalam saliva, lalu ditelan dan zat aktif akan diabsorpsi seperti umumnya. Selain itu, sebagian obat juga akan diabsorpsi di daerah pra-gastrik seperti mulut, faring, dan esophagus ketika air ludah turun ke lambung, sehingga dapat meningkatkan ketersediaan hayati obat dan efektivitas terapi (Sharma, *et al.*, 2011).

ODT dapat membantu pasien dengan masalah kesusahan menelan tablet konvensional dan kapsul secara utuh (disfagia), biasanya masalah ini terjadi pada pasien pediatri dan geriatri. ODT dapat mempermudah penggunaan obat bagi pasien yang terbaring di tempat tidur, stroke serta untuk pasien yang mengalami gangguan kejiwaan dan cacat mental. ODT juga sangat membantu pasien yang memiliki rutinitas yang sibuk atau ketika pasien mengalami kesusahan memperoleh air ketika berada dalam perjalanan, serta bermanfaat untuk pasien mabuk perjalanan, serangan alergi mendadak atau batuk yang memerlukan efek obat yang cepat (Hadisoewignyo dan Fudholi, 2013).

Keuntungan penggunaan ODT adalah hanya dengan menggunakan jumlah air ludah yang sedikit telah memungkinkan terjadinya disintegrasi tablet, sehingga tidak memerlukan air untuk menelan obat (Koseki *et al.*, 2008). Hal ini lah yang dapat mempermudah penggunaannya dan dapat meningkatkan kepatuhan pasien pediatri ataupun geriatri dalam penggunaan obat ini (Sharma, *et al.*, 2011).

Terdapat beberapa metode yang dapat digunakan dalam memformulasikan ODT dengan metode yang berbeda-beda berdasarkan pada faktor-faktor yang diinginkan seperti dosis dan stabilitas bahan aktif, rasa, kekuatan mekanik produk akhir, laju pelepasan obat dalam saliva, proses penyerapan pada saliva yang bertujuan untuk meningkatkan bioavailabilitas obat (Sutradhar *et al.*, 2012). Salah satu metode yang ada ialah metode granulasi basah, metode granulasi basah dapat dipakai karena

dapat meningkatkan kohesivitas dan kompresibilitas serbuk dengan penambahan pengikat yang berfungsi menyalut partikel serbuk sehingga partikel dapat melekat satu sama lain dan membentuk granul (Siregar, 2010). Pada penelitian ini metode yang digunakan ialah kempa langsung, yang merupakan metode paling mudah dan murah karena pada proses pembuatannya menggunakan peralatan kempa tablet inovator, menggunakan bahan tambahan yang banyak tersedia, dan memiliki prosedur kerja yang cepat (Kundu dan Sahoo, 2008).

Pada pembuatan tablet terdapat bahan-bahan tambahan agar tablet memiliki keseragaman bentuk dan bobot yang diinginkan (Siregar, 2010). Bahan tambahan terdiri dari bahan pengisi, bahan pengikat, bahan penghancur atau disintegrant, dan bahan pelicin serta bisa ditambahkan sedikit pemanis (Banker & Anderson, 1994).

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

Selain sebagai bahan pengikat amilum dapat digunakan juga sebagai bahan penghancur dengan cara ditambahkan secara kering ke dalam formulasi sebelum penambahan lubrikan. Mekanisme kerja amilum dapat berfungsi sebagai bahan penghancur dikarenakan granul mampu

mengembang apabila kontak dengan air dan amilosa mempunyai sifat sebagai bahan penghancur dikarenakan kemampuannya untuk mengembang (Swarbrick, 2007).

Bahan penghancur atau *superdisintegran* sangat berperan penting pada waktu hancur suatu sediaan obat. Bahan aktif yang berada dalam suatu sediaan obat akan mengalami pelepasan melalui proses disintegrasi sehingga dapat diabsorpsi ke dalam tubuh dan memberikan efek terapi yang baik (Shargel & Yu, 1999). Macam-macam *superdisintegran* ialah mikrokristalin selulosa, Na starch glycolate, *croscrovidon*, dan Ac-Di-Sol (Agoes, 2006). Pada umumnya pemilihan penggunaan Ac-Di-Sol sebagai *superdisintegran* karena memiliki afinitas yang besar pada air dan dapat mengembangkan tablet dengan baik (Marshall & Rudnic, 1989).

Bahan pengikat dan bahan penghancur (*superdisintegran*) memiliki mekanisme kerja yang bertentangan dalam pembuatan suatu formulasi tablet. Masalah yang sering terjadi ialah jumlah penambahan dari bahan pengikat dan bahan penghancur dalam suatu formulasi yang sehingga dapat memenuhi persyaratan. Jika bahan pengikat ditambahkan terlalu banyak atau konsentrasinya tinggi maka tablet akan menjadi keras dan waktu hancurnya lama, sebaliknya jika ditambahkan terlalu sedikit atau konsentrasinya rendah maka tablet akan rapuh dan mudah hancur. Sama halnya dengan bahan penghancur apabila penambahannya terlalu banyak atau konsentrasi tinggi maka akan mengakibatkan masalah pada proses pengempaan tablet, misalnya *capping* dan *laminating*, sebaliknya juga jika ditambahkan terlalu sedikit atau konsentrasinya rendah maka tablet sukar hancur dan akan mempengaruhi disolusi tablet (Parrot, 1971).

Bahan ko-proses merupakan campuran dari dua atau lebih bahan pengisi yang berinteraksi pada tingkat sub-partikel, yang memiliki tujuan untuk saling meningkatkan fungsi serta menutupi sifat yang tidak

diinginkan dari komponen individu. Dengan adanya ko-proses dapat menghasilkan efek sinergis dalam hal kompresibilitas, selektif mengatasi kekurangan, dan dapat membantu meningkatkan fungsi seperti: sensitivitas lubrikan, sifat alir, kompaktibilitas, atau sensitivitas terhadap kelembapan. Ko-proses memiliki keuntungan antara lain: peningkatan sifat alir, peningkatan kompresibilitas, potensi dilusi yang baik, mengurangi sensitivitas lubrikan, variasi berat sedikit (Chougule *et al.*, 2012).

Pemilihan bahan ko-proses yang digunakan berdasarkan pada penelitian Meiyati (2015) mengenai optimasi bahan ko-proses dengan konsentasi amilum kulit pisang agung 3,95% sebagai bahan pengikat dan konsentrasi Ac-Di-Sol 3,275% sebagai bahan penghancur telah memenuhi syarat sebagai ODT dengan karakteristik sebagai berikut : *Carr's index* 20,65%, *Hausner ratio* 1,26, kekerasan 2,19 kp, kerapuhan 0,49 %, waktu hancur 11,58 detik, waktu pembasahan 10,64 detik, dan rasio absorpsi air 139,86.

Sebagai bahan pengisi dalam formulasi ODT digunakan Flocel-101 karena memiliki sifat kerapuhan yang rendah dan memiliki waktu hancur yang lebih cepat dibandingkan laktosa monohidrat sehingga baik untuk digunakan sebagai bahan pengisi sediaan ODT (Hengky, 2014).

Faktor lain yang perlu diperhatikan dalam pembuatan sediaan ODT adalah rasa, karena sediaan ODT akan melarut dalam mulut dan tidak boleh meninggalkan rasa yang kurang nyaman pada penggunaan oleh pasien pediatri dan geriatri sehingga perlu ditambahkan pemanis. Pemanis yang digunakan ialah manitol dengan konsentrasi tidak lebih dari 25% dari jumlah bahan dalam satu formula (Armstrong, 2009).

Pada penelitian ini, dipilih obat antiemetik atau antimuntah sebagai bahan aktif karena merupakan masalah umum yang dialami oleh semua orang dari berbagai rentang umur. Pemberian obat dengan mengkonsumsi

air pada pasien dalam kondisi mual dapat memicu terjadinya muntah (Goel *et al*, 2009). Oleh karena itu obat-obatan antiemetik atau antimuntah sangat sesuai diformulasikan dengan menggunakan teknologi ODT ini karena tablet dapat hancur di mulut tanpa perlu meminum air.

Dimenhidrinat merupakan senyawa yang efektif digunakan dalam masalah mabuk perjalanan dan mual hamil serta segala jenis muntah (antihistaminika). Berdasarkan mekanisme kerjanya senyawa ini dikelompokkan sebagai antikolinergika (Tjay dan Rahardja, 2002). Dimenhidrinat tidak stabil dalam pH usus, pada pemberian secara oral akan mengalami *first past metabolism* dan bioavailabilitasnya mencapai 46% (Suryawanshi *et al.*, 2010).

Disolusi termasuk parameter penting dalam menentukan laju proses absorpsi obat. Salah satu uji dalam persyaratan adalah uji disolusi secara *in vitro* yang menjamin kualitas obat, termasuk yang memiliki kelarutan yang buruk dalam air karena tingkat absorpsi yang kurang sempurna atau tidak menentu sehingga menghasilkan efek yang rendah (Ansel, 2005). Dimenhidrinat dikategorikan menurut *Biopharmaceutical Classification System* (BCS) termasuk dalam kategori kedua, yaitu obat yang memiliki kelarutan dalam air jelek namun memiliki permeabilitas yang baik pada saluran cerna.

Teknik likuisolid dapat digunakan untuk meningkatkan laju disolusi dari obat yang sukar larut dalam air, teknik ini cocok untuk obat-obatan yang termasuk ke dalam BCS kelas II (Yadav, Kondawar and Varne., 2013). Teknik likuisolid merupakan suatu teknik formulasi sediaan tablet dengan mendispersikan suatu bahan aktif yang lipofilik ke dalam pelarut *non volatile* kemudian dikeringkan dengan *carrier* dan *coating material* hingga memiliki sifat alir dan kompresibilitas yang baik sehingga dapat dicetak secara langsung. Macam *carrier* dan *coating material* yang biasa

digunakan adalah selulosa dan derivatnya, amilum, dan laktosa. Sedangkan untuk pelarut *non-volatile* yang bisa digunakan adalah PEG 200, PEG 400, propilen glikol, gliserin (Gubbi and Jarag, 2009).

Pada penelitian pembuatan ODT ini, digunakan amilum kulit pisang agung sebagai pengikat, flocel-101 sebagai pengisi dan Ac-Di-Sol sebagai *superdisintegran* serta membandingkan profil pelepasan secara *in vitro* sediaan ODT dimenhidrinat dengan metode likuisolid, ODT dimenhidrinat tanpa teknik likuisolid dan tablet *innovator* dimenhidrinat.

1.2. Perumusan Masalah

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

1.3. Tujuan Penelitian

1. Untuk mengetahui Apakah formulasi ODT dimenhidrinat dengan teknik likuisolid menggunakan pelarut *non volatile* dan bahan ko-proses dapat menghasilkan mutu fisik tablet yang sesuai dengan persyaratan.

2. Untuk mengetahui stabilitas mutu fisik tablet dari ODT dimenhidrinat dengan teknik likuisolid dan ODT dimenhidrinat tanpa teknik likuisolid selama penyimpanan satu bulan.
3. Untuk mengetahui profil pelepasan secara *in vitro* pada sediaan ODT dimenhidrinat dengan teknik likuisolid dibandingkan ODT dimenhidrinat tanpa teknik likuisolid dan tablet *innovator* dimenhidrinat.

1.4. Hipotesa Penelitian

1. Penggunaan formulasi ODT dimenhidrinat dengan teknik likuisolid menggunakan pelarut *non volatile* dan bahan ko-proses dapat menghasilkan mutu fisik tablet yang sesuai dengan persyaratan
2. Hasil mutu fisik tablet dari ODT dimenhidrinat dengan teknik likuisolid dan ODT dimenhidrinat tanpa teknik likuisolid stabil selama penyimpanan satu bulan
3. Terdapat perbedaan yang signifikan terhadap profil pelepasan secara *in vitro* pada sediaan ODT dimenhidrinat dengan teknik likuisolid dibandingkan ODT dimenhidrinat tanpa teknik likuisolid dan tablet *innovator* dimenhidrinat.

1.5. Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan mampu memberi informasi yang berguna mengenai penggunaan ODT dimenhidrinat dengan teknik likuisolid menggunakan pelarut *non volatile* dan bahan ko-proses dapat menghasilkan mutu fisik tablet yang sesuai dengan persyaratan. Mengetahui hasil mutu fisik ODT dimenhidrinat dengan teknik likuisolid dan ODT dimenhidrinat tanpa teknik likuisolid memiliki

stabilitas selama penyimpanan satu bulan. Serta menghasilkan suatu bentuk sediaan ODT dimenhidrinat dengan teknik likuisolid yang memiliki pelepasan secara *in vitro* lebih baik dibandingkan dengan ODT dimenhidrinat tanpa teknik likuisolid dan tablet *innovator* dimenhidrinat sehingga dapat memperbaiki bioavailabilitas.