

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Adanya kemajuan teknologi dalam industri farmasi sekarang ini, terutama di bidang sediaan solida termasuk sediaan tablet yang telah mengalami banyak perkembangan dalam hal meningkatkan mutu dan kualitas suatu obat. Sediaan tablet merupakan sediaan padat yang mengandung bahan obat dengan atau tanpa bahan pengisi. Berdasarkan metode pembuatannya, dapat digolongkan sebagai tablet cetak dan tablet kempa. Sebagian besar tablet dibuat dengan cara pengempaan dan merupakan bentuk sediaan yang paling banyak digunakan. Tablet kempa dibuat dengan memberikan tekanan tinggi pada serbuk atau granul menggunakan cetakan baja. Tablet cetak dibuat dengan cara menekan massa serbuk lembab dengan tekanan rendah ke dalam lubang cetakan. Kepadatan tablet tersebut tergantung pada ikatan kristal yang terbentuk selama proses pengeringan selanjutnya dan tidak tergantung pada kekuatan tekanan yang diberikan (Departemen Kesehatan RI, 2014). Tablet dapat berbeda dalam ukuran, bentuk, berat, kekerasan, ketebalan, daya hancur, dan dalam aspek lainnya yang tergantung pada cara pemakaian tablet dan metode pembuatannya. Kebanyakan tablet digunakan pada pemberian obat secara oral (Ansel, 1989).

Selain itu, tablet juga masih memiliki satu keuntungan lain yang utama, yaitu kemudahan dalam pemberian dosis yang tepat dan akurat, karena dosis dapat didistribusikan secara seragam dalam suatu tablet, sehingga dosis akan tetap akurat walaupun tablet dipotong menjadi dua bagian atau lebih terutama untuk pemberian pada anak-anak (Siregar, 2012). Bentuk

sediaan lebih kompak dan efisien sehingga mudah diterima pasien, ideal untuk pemberian terapi zat aktif secara oral, stabilitas lebih baik dibandingkan sediaan cair, dapat meningkatkan kepatuhan pasien, serta sangat praktis dalam hal pengemasan, penyimpanan, pengiriman (transportasi), maupun penggunaannya (Voigt, 1995). Namun pada pasien tertentu, terutama pediatri dan geriatri, sering kali mengalami kesulitan dalam menelan tablet konvensional secara utuh walaupun dengan bantuan minum air. Kesulitan menelan obat merupakan permasalahan yang cukup serius dalam dunia farmasi sehingga perlu dikembangkan sediaan baru. Sediaan dengan formulasi obat yang mudah larut dan hancur lebih cepat di mulut, hal ini diharapkan dapat membantu permasalahan kesulitan menelan obat. *Orally Disintegrating Tablet* (ODT) didefinisikan sebagai suatu bentuk sediaan padat yang mengandung senyawa aktif obat, dapat hancur atau disintegrasi secara cepat, biasanya dalam hitungan kurang dari 60 detik saja, ketika diletakkan di atas lidah. ODT akan melarut dengan cepat dengan adanya air ludah tanpa perlu bantuan air minum lagi. Selain itu, keuntungan lain dari ODT dibandingkan bentuk sediaan tablet lainnya ialah memiliki disolusi, laju absorpsi, dan bioavailabilitas yang lebih tinggi (Fu *et al.*, 2004). ODT memiliki waktu hancur yaitu kurang dari 3 menit (British Pharmacopoeia, 2009).

Ada bermacam-macam teknik pembuatan ODT. Salah satunya yaitu dengan kompresi langsung yang pada pengerjaannya tidak memerlukan proses granulasi. Namun di dalam metode tersebut perlu adanya bahan-bahan tambahan yang sesuai agar dapat dilakukan kempa secara langsung. Persyaratan yang harus dipenuhi oleh bahan aktif maupun bahan tambahan yaitu memiliki sifat alir, kompaktibilitas dan memiliki distribusi ukuran partikel yang baik, memiliki densitas ruahan yang tinggi, reproduibel dalam produksi baik serta memiliki kapasitas yang tinggi

sehingga ketika dicampur dengan bahan aktif mampu menahan sifat-sifat kompakstinya (Hadisoewignyo dan Fudholi, 2013). Alasan lain penggunaan metode ini ialah waktu yang diperlukan singkat. Tetapi tidak semua eksipien memenuhi syarat yang ada, oleh sebab itu diperlukan teknik untuk mendapatkan eksipien yang baik. Teknik dengan penggunaan bahan ko-proses dapat membantu membentuk sifat tablet yang baik dan sesuai dengan persyaratan.

Bahan ko-proses memiliki beberapa keuntungan yaitu dapat mengurangi jumlah bahan tambahan yang digunakan dan waktu proses yang diperlukan dalam formulasi lebih singkat, serta dapat meningkatkan konsistensi dari *batch* ke *batch* (Hadisoewignyo dan Fudholi, 2013). Kekurangan utama dari suatu campuran ko-proses adalah perbandingan eksipien dalam campuran yang sudah tetap, sehingga untuk penggunaan dengan bahan aktif yang lain diperhatikan sifat fisika kimia bahan aktif tersebut (Chaudhari *et al.*, 2012). Tujuan bahan *co-process* pada penelitian ini ialah menutupi sifat yang tidak diinginkan dari komponen bahan superdesintegran dan pengikat. Penggunaan pengikat dimaksudkan untuk menghasilkan tablet dengan kekerasan yang cukup baik, sedangkan penggunaan superdesintegran dimaksudkan untuk menghasilkan ODT yang mudah hancur saat terkena air liur. Kekerasan dan waktu hancur merupakan 2 aspek yang sangat bertolak belakang dalam karakteristik tablet. Sedangkan bahan pengisi memiliki persentase yang besar dalam komponen tablet sehingga pengaruh besar terhadap karakteristik ODT tak bisa dilepaskan. Menurut penelitian yang dilakukan Pradana *et al.* (2010), dalam formulasi tablet salut teofilin menggunakan bahan ko-proses pregelatinisasi pati singkong-metilselulosa sebagai bahan penyalut menunjukkan bahwa adanya pengaruh bahan ko-proses terhadap pelepasan obat dimana mampu menahan pelepasan obat selama 10 jam berkisar 25-45% dibandingkan

tablet salut teofilin tanpa bahan ko-proses. Bahan ko-proses berpengaruh terhadap sifat fisik tablet karena apabila dibandingkan dengan campuran sederhana (campuran fisik) ODT dengan bahan ko-proses terbukti memiliki variasi berat yang kecil. Selain itu, bahan ko-proses juga menghasilkan partikel dengan permukaan yang lebih halus dan diperoleh distribusi ukuran yang optimal dan mengakibatkan sifat alir menjadi lebih baik (Marwaha *et al.*, 2010). Sifat fisik tablet meliputi kekerasan, kerapuhan, waktu hancur, waktu pembasahan dan rasio absorpsi air.

Mual dan muntah sangat mengganggu dan menurunkan aktivitas harian dari penderita, maka tujuan terapi untuk mual dan muntah yaitu mencegah atau menghilangkan. Untuk mengatasi masalah tersebut dapat digunakan obat-obat antiemetika. Obat ini merupakan obat yang dapat menutup penyebab mual dan muntah. Metoklopramid HCl telah digunakan secara luas sebagai obat anti-emetik yang merupakan antagonis reseptor dopamin (Tripathi, 2008). Secara umum, emesis biasanya didahului dengan mual dan dalam kondisi seperti itu sulit untuk mengkonsumsi obat dengan segelas air, di pasaran terdapat produk ODT metoklopramid HCl seperti ODT Metozolv, namun tidak beredar di Indonesia sehingga bisa diatasi dengan dibuat ODT metoklopramid HCl menggunakan bahan ko-proses. Seperti yang diketahui metoklopramid HCl memiliki rasa yang sangat pahit, sehingga diperlukan bahan tambahan lain yang dapat menutupi dari rasa pahit tersebut. Metabolisme terjadi dengan cepat setelah pemberian, menunjukkan bahwa metoklopramid HCl mengalami *first-pass-effect metabolism* (Ross-Lee *et al.*, 1981). Absorpsi metoklopramid HCl jika diberikan per oral sekitar 75% (Martindale, 2004). Metoklopramid HCl memiliki tingkat *high solubility* dan *low permeability*, sehingga dapat dikategorikan dalam BCS (*Biopharmaceutical class system*) kelas 3 (Wu

dan Benet, 2005). Dengan dibuat bentuk ODT dapat menurunkan *first-pass-effect metabolism*.

Pada penelitian ini bahan ko-proses yang digunakan telah ada pada penelitian terdahulu, digunakan limbah kulit pisang agung dari kupasan pisang yang belum matang (kulit pisang agung masih berwarna hijau). Salah satu penyebab masalah lingkungan hidup yang sering dijumpai ialah limbah. Seiring dengan pertumbuhan penduduk yang begitu pesat sehingga memadatkan kota. Dengan timbulnya berbagai limbah tersebut tidak dapat dihindarkan, karena limbah merupakan bahan sisa atau bahan buangan yang dihasilkan dari suatu bahan atau suatu kegiatan dan proses produksi, baik pada skala rumah tangga, industri, pertambangan, dan sebagainya. Sebagai seorang farmasis yang memahami tingkat kesehatan, perlu dipikirkan cara untuk menanggulangi permasalahan dari limbah tersebut. Kandungan gizi kulit pisang cukup lengkap, seperti karbohidrat, lemak, protein, kalsium, fosfor, zat besi, vitamin B, air, dan vitamin C. Hasil analisis kimia menunjukkan bahwa kulit pisang mengandung karbohidrat sebesar 18,5% (Munadjim, 1983). Berdasarkan kandungan karbohidrat tersebut, maka kulit pisang dapat diolah menjadi amilum (pati) untuk bahan tambahan dalam industri farmasi karena memiliki komponen amilopektin yang bersifat sebagai bahan pengikat. Amilum sebagai pengikat bersifat lebih lekat dan cenderung membentuk gel apabila disuspensikan dengan air panas (Mulyani, 2006). Kelebihan dari amilum kulit pisang dibandingkan amilum lainnya adalah kemampuan mengembang, membentuk gel dan daya lekatnya yang lebih baik sehingga dengan konsentrasi yang kecil pun amilum kulit pisang tersebut sudah dapat digunakan sebagai pengikat tablet. Metode yang digunakan dalam pembuatan tablet ODT pada penelitian ini menggunakan metode cetak langsung.

Untuk menghasilkan tablet ODT yang baik maka salah satu kriteria yang harus dipenuhi ialah waktu hancur yang relatif singkat. Untuk menghasilkan waktu hancur yang relatif singkat diperlukan bahan penghancur sangat memegang peranan penting. Pada penelitian ini bahan penghancur yang digunakan ialah *crospovidone*, dimana *crospovidone* merupakan bahan penghancur yang paling baik dan sangat populer yang dikenal dengan superdisintegran. Sifat *crospovidone* yang memiliki mekanisme kerja sistem kapiler dan berpori akan menghasilkan tablet yang *porous* sehingga tablet cepat menghancurkan partikel-partikel tablet menjadi cepat hancur sehingga *crospovidone* dipilih sebagai bahan superdisintegran pada penelitian ini (Hadisoewignyo dan Fudholi, 2013).

Bahan tambahan memegang peranan penting dalam pembuatan tablet ODT, agar diperoleh konsistensi, bentuk dan bobot tablet yang dikehendaki (Siregar, 2012). Bahan tambahan terdiri dari bahan pengikat, bahan penghancur, bahan pengisi dan bahan pelicin atau dapat juga ditambahkan bahan pemanis (Siregar, 2012). Suatu sediaan tablet yang memenuhi persyaratan, jumlah atau konsentrasi dari bahan tambahan yang digunakan harus benar-benar diperhitungkan termasuk bahan pengikat, penghancur dan pelicin. Jika bahan pengikat (amilum) yang digunakan terlalu tinggi konsentrasinya maka tablet menjadi keras dan waktu hancurnya lama, tetapi jika digunakan dalam jumlah kecil sediaan menjadi rapuh.

Pada penelitian Ndouk (2015), diperoleh formula optimum bahan ko-proses dengan konsentrasi amilum kulit pisang agung 3,5% dan konsentrasi *crospovidone* 5% kemudian dihasilkan karakteristik tablet ODT yang baik dimana kekerasan tablet, kerapuhan tablet serta waktu hancur masing-masing memenuhi persyaratan. Oleh sebab itu pada penelitian ini digunakan formula optimum bahan ko-proses dengan amilum kulit pisang agung 3,5%, konsentrasi *crospovidone* 5%, digunakan juga bahan pengisi Avicel PH

101, manitol sebagai pemanis dan magnesium stearat sebagai penghancur dengan teknik granulasi basah. Untuk ODT tanpa pembuatan bahan ko-proses dibuat dengan menggunakan formula yang sama dengan bahan ko-proses, tetapi perbedaannya yaitu menggunakan bahan pengisi avicel PH 102 dan pembuatannya dilakukan dengan teknik kempa langsung tanpa melalui tahap granulasi. Avicel PH 102 berfungsi baik sebagai pengikat kering dalam metode kempa langsung, namun Avicel PH 102 memiliki ukuran partikel yang lebih besar dari Avicel PH 101 dimana kompaktibilitasnya bergantung pada kelembapan.

1.2. Rumusan Masalah

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

1. Bagaimana pengaruh bahan ko-proses ODT terhadap sifat fisik dan pelepasan obat pada ODT metoklopramid HCl?
2. Bagaimana pelepasan obat dari ODT metoklopramid HCl dengan pembuatan bahan ko-proses, ODT metoklopramid HCl tanpa pembuatan bahan ko-proses dan dengan tablet generik?

1.3. Tujuan Penelitian

1. Mengetahui pengaruh bahan ko-proses ODT terhadap sifat fisik dan pelepasan obat pada ODT metoklopramid HCl.
2. Mengetahui pelepasan obat dari ODT metoklopramid HCl dengan menggunakan bahan ko-proses, ODT metoklopramid HCl tanpa menggunakan bahan ko-proses dan dengan tablet generik.

1.4. Hipotesis Penelitian

1. Bahan ko-proses ODT mempengaruhi sifat fisik dan pelepasan obat ODT metoklopramid HCl.
2. Terdapat perbedaan pelepasan obat dari ODT metoklopramid HCl dengan menggunakan bahan ko-proses dibandingkan dengan ODT metoklopramid HCl tanpa menggunakan bahan ko-proses dan tablet generik, dimana ODT metoklopramid HCl dengan menggunakan bahan ko-proses memiliki pelepasan awal yang lebih cepat.

1.5. Manfaat Penelitian

1. Penelitian ini diharapkan dapat menghasilkan suatu ODT metoklopramid HCl yang baik.
2. Penelitian ini diharapkan dapat memperbaiki sifat-sifat yang kurang diinginkan dari masing-masing bahan dalam bentuk tunggal.