

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Penelitian

Dalam dunia kesehatan, obat dengan berbagai sediaan sangat dibutuhkan masyarakat untuk mengobati suatu penyakit. Obat-obatan bentuk padat dapat diberikan secara oral sebagai serbuk, pil, kapsul maupun tablet. Adanya beberapa faktor, seperti persyaratan yang ketat terhadap formulasi dalam pengobatan modern saat ini, perluasan pelayanan kesehatan, pembuatan skala besar yang ekonomis, serta adanya keuntungan sediaan tablet dan kapsul menyebabkan menurunnya resep serbuk dan pil (Sahoo, 2007). Dengan adanya keuntungan sediaan tablet, yaitu harganya yang relatif murah, memiliki dosis yang tepat tiap pemakaiannya, dapat dibawa dengan mudah oleh pasien, serta mudah digunakan sendiri oleh pasien tanpa bantuan tenaga medis, menjadikannya sebagai sediaan paling populer di masyarakat (Hadisoewignyo dan Fudholi, 2013). Pengertian tablet sendiri adalah sediaan padat mengandung bahan obat dengan atau tanpa bahan pengisi (Departemen Kesehatan RI, 2014).

Disamping keuntungannya, terdapat beberapa kendala pada pasien dengan kelompok tertentu seperti orang tua, anak-anak dan pasien dengan gangguan mental yang memiliki kesulitan menelan bentuk sediaan ini. Selain itu, masyarakat yang sering bepergian dan minim air juga merupakan kendala dalam kepatuhan dan efektifitas terapi sediaan tablet. Untuk memenuhi kebutuhan medis tersebut, teknologi farmasi telah mengembangkan bentuk sediaan oral yang dikenal sebagai *Orally Disintegrating Tablet* (Deshpande, 2011).

Orally Disintegrating Tablet (ODT) adalah sediaan tablet oral yang tidak memerlukan air untuk menelan. Tablet akan melarut dalam waktu 60 detik setelah diletakkan di permukaan lidah. Bahan aktif akan diabsorpsi melalui membran mukosa di mulut dan GIT, kemudian masuk dalam aliran darah (Hirani, Rathod and Vadalia, 2009). Keberhasilan dari ODT tergantung pada teknologi pembuatan yang digunakan. Sifat mudah melarut dari ODT diakibatkan oleh air yang cepat masuk pada matriks tablet dengan cara memaksimalkan struktur pori sehingga tablet dapat hancur dengan cepat. Untuk memaksimalkan struktur pori pada matriks tablet tersebut, maka perlu diperhatikan penggunaan bahan penghancur serta penggunaan eksipien yang lain. Eksipien yang digunakan harus mempunyai kelarutan yang tinggi terhadap air (Patil *et al.*, 2011).

Metode kempa langsung merupakan salah satu metode pembuatan ODT yang sederhana dan murah serta tidak memerlukan peralatan canggih, sehingga dalam penelitian ini peneliti menggunakan metode kempa langsung. Sifat dari eksipien berupa pengisi dan penghancur sangat berpengaruh dalam metode ini. Eksipien penghancur, yaitu superdisintegran dibutuhkan untuk membuat tablet hancur dan melarut dengan baik. Sedangkan pengisi terutama gula dipilih karena memiliki kelarutan yang tinggi dalam air dan rasa manisnya dapat diterima di mulut serta dapat menutupi rasa pahit dari bahan aktif (Patil *et al.*, 2011). Superdisintegran yang akan digunakan dalam penelitian ini adalah SSG. Kelebihan yang dimiliki seperti daya pengembang yang cukup besar dan kemampuan menjaga keutuhan tablet merupakan alasan pemilihan SSG. Selain mengembang dengan baik, kemampuan pengembangannya akan memberikan dorongan ke daerah sekelilingnya sehingga membantu

pecahnya tablet (Rowe, Paul and Marian, 2009). Pengisi yang akan digunakan adalah campuran flocel-101 dengan laktosa monohidrat.

Berdasarkan penelitian Indira (2014) penggunaan campuran tersebut menghasilkan tablet dengan kekerasan dan kerapuhan yang lebih baik tetapi memberikan waktu hancur yang lebih lama. Hal tersebut terjadi karena penggunaan konsentrasi pengikat PVP K-30 yang terlalu tinggi (5% dan 10%). Dari kekurangan tersebut, peneliti akan mengembangkan penggunaan konsentrasi pengikat yang lebih rendah. Pengikat yang akan digunakan adalah amilum kulit pisang agung semeru karena mengandung senyawa utama yaitu amilosa dan amilopektin. Kandungan amilopektinnya bersifat lekat dan membentuk gel saat disuspensikan dengan air sehingga baik digunakan sebagai bahan pengikat tablet.

Karakteristik dari masing-masing eksipien seperti kompresibilitas, potensi dilusi dan sifat alir dapat mempengaruhi metode kempa langsung yang digunakan. Oleh karena itu metode ko-proses sangat diperlukan. Ko-proses merupakan penemuan baru yang didasarkan pada konsep campuran dua atau lebih eksipien pada tingkat sub-partikel. Tujuan dilakukannya ko-proses adalah untuk menghasilkan sinergi dengan memberikan peningkatan fungsi serta menutupi kelemahan dari eksipien individu. Selain itu ko-proses dapat menghasilkan granul eksipien dengan sifat yang lebih unggul dibandingkan dengan pencampuran komponen individu. Pada tahapan formulasi, dilakukan pencampuran bahan aktif dengan bahan ko-proses sehingga karakteristik dari bahan aktif yang buruk juga dapat tertutupi (Ashoor *et al.*, 2013). Keuntungan lainnya yaitu meningkatkan sifat alir, meningkatkan kompresibilitas, potensi dilusi menjadi baik, variasi berat lebih kecil, mengurangi sensitivitas lubrikan, serta meniadakan perubahan kimia yang terjadi (Marwaha M., Shandu, and Marwaha R., 2010).

Pembuatan ODT sangat diutamakan pada pasien dengan alasan tertentu. Diantaranya yaitu ketidakmampuan pasien menelan kapsul atau tablet konvensional, pasien berumur yang tidak mampu menelan obat antidepresi setiap harinya, pasien skizofrenia, pasien yang mual berkepanjangan, mabuk perjalanan, serta minimnya ketersediaan air (Hirani, Rathod, and Vadalia, 2009). Dari kasus-kasus di atas, kasus yang sering muncul dalam kegiatan keseharian ialah mual dan muntah dimana sebaiknya segera dilakukan penanganan dengan obat-obatan antimuntah demi kenyamanan pasien. Penggunaan air sebagai media menelan obat justru dapat memicu muntah. Oleh karena itu, peneliti memformulasikan ODT menggunakan obat antimuntah untuk penanganan yang cepat dan praktis.

Dimenhidrinat merupakan suatu obat golongan antihistamin yang digunakan untuk mual dan muntah. Mencapai *onset of action* dalam waktu 15-30 menit dengan durasi yang cukup lama yaitu 3-6 jam. Obat terabsorpsi dengan baik setelah pemberian oral. Dosis yang sering digunakan sebagai antiemetik adalah 50-100 mg. Untuk pasien dengan berat badan 25-50 kg diberi dengan dosis 25 mg, sedangkan untuk 50 kg ke atas adalah 50 mg setiap 4-6 jam dan tidak boleh lebih dari 400 mg sehari (McEvoy, 2011). Dimenhidrinat memiliki rasa pahit, diikuti rasa tebal sehingga cocok diformulasikan sebagai sediaan ODT. Dimenhidrinat juga termasuk dalam *biopharmaceutical classification system* (BCS) kelas II yaitu dengan kelarutan rendah dan permeabilitas yang tinggi. Dengan kelarutan yang rendah tersebut maka akan mempengaruhi bioavailabilitas obat. Hal ini membuat peneliti terdorong untuk memperbaiki kelarutan bahan aktif dengan mengembangkan formulasinya menggunakan teknik likuisolid.

Teknik likuisolid merupakan teknik baru untuk memperbaiki kelarutan obat yang buruk dalam air serta memperbaiki profil disolusi. Obat yang akan digunakan dalam teknik ini diubah menjadi larutan atau suspensi dalam pelarut *non volatile*. Setelah itu diubah kembali menjadi serbuk kering, *nonadherent* dan mudah mengalir yang kemudian ditambah dengan bahan pembawa dan bahan *coating* sehingga menjadi serbuk siap dikompresi. Pelarut *non volatile* yang biasanya digunakan adalah pelarut dengan titik didih yang tinggi seperti polietilen glikol, propilen glikol, gliserin, dan tween 80. Keuntungan dari teknik likuisolid ini diantaranya yaitu meningkatkan bioavailabilitas, meningkatkan profil disolusi dan biaya yang rendah (Syed and Pavani, 2012). Belum ada penelitian sebelumnya mengenai penggunaan teknik likuisolid dengan bahan aktif dimenhidrinat, sehingga perlu diketahui kelarutan dimenhidrinat dalam beberapa pelarut *non-volatile*. Dengan demikian formulasi diawali dengan uji jumlah dimenhidrinat terlarut terhadap beberapa macam pelarut *non volatile*. Pelarut yang terpilih digunakan dalam formulasi berdasarkan uji kadar dimenhidrinat yang terlarut yang telah diuji menggunakan spektrofotometer.

Formulasi ODT dimenhidrinat dengan teknik likuisolid pada penelitian ini dilakukan dengan menggunakan formula optimum bahan ko-proses ODT penelitian terdahulu. Berdasarkan optimasi dari penelitian yang dilakukan Amelia (2015), komposisi formula bahan ko-proses dari pengikat amilum kulit pisang agung sebesar 3,35% dan SSG sebagai *superdisintegan* sebesar 4,47% berpengaruh signifikan terhadap hasil *Carr's index*, Hausner ratio dan waktu hancur tablet. Dari konsentrasi optimum yang ada, konsentrasi pada eksipien lain dapat ditentukan. Mutu fisik ODT yang diamati meliputi kekerasan, kerapuhan, waktu hancur, waktu terbasahi, dan rasio absorpsi air. Sedangkan stabilitas fisik ODT

dimenhidrinat dengan teknik likuisolid dan ODT dimenhidrinat tanpa teknik likuisolid diamati setelah penyimpanan selama satu bulan.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang penelitian di atas, permasalahan dalam penelitian dapat dirumuskan sebagai berikut:

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 hasil uji stabilitas mutu fisik ODT dimenhidrinat dengan teknik likuisolid dan ODT dimenhidrinat tanpa teknik likuisolid selama penyimpanan satu bulan ?
3. Bagaimana profil pelepasan *in vitro* ODT dimenhidrinat dengan teknik likuisolid dibandingkan dengan ODT dimenhidrinat tanpa teknik likuisolid dan tablet *innovator* dimenhidrinat ?

1.3 Tujuan Penelitian

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

1.4 Hipotesis Penelitian

1. Formulasi ODT dimenhidrinat dengan teknik likuisolid menggunakan pelarut *non-volatile* dan bahan ko-proses dapat menghasilkan mutu fisik 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 *in vitro* ODT dimenhidrinat dengan teknik likuisolid lebih baik jika dibandingkan dengan ODT dimenhidrinat tanpa teknik likuisolid dan tablet *innovator* dimenhidrinat.

1.5 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi yang bermanfaat mengenai penggunaan bahan ko-proses dan teknik likuisolid dengan pelarut *non-volatile*, dimana penggunaannya tersebut dapat menghasilkan karakteristik fisik yang baik terhadap sediaan ODT dimenhidrinat. Selain itu dapat memberi manfaat yaitu dihasilkannya suatu bentuk sediaan ODT dimenhidrinat menggunakan teknik likuisolid yang memiliki pelepasan secara *in vitro* lebih baik, sehingga dapat memperbaiki bioavailabilitas senyawa aktif dalam tablet.