

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Penelitian

Tablet adalah sediaan oral dalam bentuk padat yang mengandung bahan aktif dengan atau tanpa bahan tambahan yang sesuai (Departemen Kesehatan RI, 2014). Tablet terdapat dalam berbagai macam ukuran, bentuk, bobot, kekerasan, ketebalan, daya hancur, dan aspek lainnya tergantung penggunaan tablet dan metode pembuatannya (Ansel, 1989). Sediaan tablet memiliki beberapa keuntungan dibandingkan sediaan lainnya meliputi ketepatan dalam pemberian dosis sehingga obat dapat didistribusikan secara seragam, dapat digunakan untuk zat aktif yang sukar larut dalam air, menutup rasa dan bau, stabil selama penyimpanan, ekonomis dan praktis. Kerugian sediaan tablet salah satunya pada pasien yang tidak dapat menelan obat sehingga dapat menurunkan tingkat kepatuhan terapi. Berdasarkan cara pemakaian sediaan tablet dapat digolongkan sebagai berikut: tablet salut enterik, tablet hisap (*lozenges*), tablet *effervescent*, tablet *bucal*, tablet *sublingual*, tablet vagina, tablet ODT (*Orally Disintegrating Tablet*) (Siregar 2010).

Kesulitan dalam menelan sediaan tablet dan ketidakpatuhan pasien dalam meminum obat menyebabkan tidak tercapainya tujuan terapi. Hal ini dapat terjadi pada pasien pediatri geriatri, gangguan jiwa, keadaan tidak sadar, mual, muntah, mabuk perjalanan, terutama bagi penderita yang tidak memperoleh air untuk menelan obat (Nagar, *et al*, 2011). Oleh karena itu, telah dikembangkan bentuk sediaan solida yang dapat hancur atau terdispersi dalam waktu cepat ketika diletakkan di mulut tanpa bantuan air.

Sediaan solida tersebut dikenal sebagai sediaan *Orally Disintegrating Tablet* (Bhowmik *et al*, 2009).

Orally Disintegrant Tablet (ODT) adalah sediaan oral yang mengandung bahan aktif akan terdispersi atau hancur ketika kontak dengan saliva tanpa bantuan air atau dikunyah. Menurut *European Pharmacopoeia* sediaan *Orally Disintegrant Tablet* (ODT) adalah suatu tablet yang akan terdispersi secara cepat dalam waktu kurang dari 3 menit (Bhowmik *et al*, 2009). Sediaan ODT dapat meningkatkan bioavailabilitas karena absorpsi obat dari pregastric melalui faring dan esofagus dengan bantuan saliva untuk turun menuju perut (Nagar *et al*, 2011). Tablet ODT bekerja menyerap air masuk ke dalam matriks dengan cepat dan membentuk struktur berpori untuk menghasilkan sediaan tablet yang mudah terdispersi atau hancur (Siregar, 2010). Oleh karena itu, sediaan ODT memiliki karakteristik yaitu mudah hancur di mulut, mula kerja obat cepat, tidak meninggalkan rasa yang pahit ketika hancur di mulut (Bhowmik *et al*, 2009).

Dalam kehidupan sehari-hari, mual dan muntah merupakan suatu kondisi adanya gangguan pada saluran cerna. Muntah merupakan kondisi mengeluarkan isi lambung sampai ke mulut yang dapat disebabkan karena makan atau menelan zat iritan atau zat beracun, kehamilan, obat-obat antikanker maupun muntah yang disengaja yang disebut bulimia. Mual adalah suatu respon yang dapat disebabkan bau (penciuman) kemudian berakhirnya pengeluaran isi lambung melalui mulut (Sravanthi *et al.*, 2013). Kondisi ini dapat mengganggu dan menurunkan aktivitas penderita, maka untuk mengatasi hal tersebut diberikan obat-obat antiemetik yaitu mencegah ataupun menghilangkan rasa mual dan muntah. Dalam penelitian ini, obat antiemetik yang digunakan adalah ondansetron HCl.

Ondansetron adalah antagonis reseptor 5-HT₃ yang digunakan sebagai antiemetik (mual dan muntah) setelah operasi dan radioterapi.

Ondansetron bekerja memblok reseptor di gastrointestinal dan area postrema di sistem saraf pusat. Bioavailabilitas ondansetron per oral 60% dan mengalami metabolisme lintas pertama sehingga menghilangkan 40% dari obat dengan waktu paruh 3-4 jam (Sraavanthi *et al*, 2013). Ondansetron termasuk dalam BCS (*Biopharmaceutical Class System*) kelas II dimana memiliki tingkat kelarutan yang rendah sedangkan permeabilitas membran tinggi (Kumar *et al*, 2014). Hal ini sesuai dengan kelarutan ondansetron dalam air praktis tidak larut sehingga kecepatan disolusi dan absorpsi berkurang yang menyebabkan penundaan mulai kerja obat (Sweetman, 2005). Dengan dirancang sebagai sediaan ODT diharapkan dapat meningkatkan bioavailabilitas obat yang tidak larut /hidrofobik dan jumlah ondansetron yang mengalami metabolisme lintas pertama dapat dikurangi sehingga dapat mempengaruhi bioavailabilitas dan efek farmakologi yang diinginkan.

Dalam penelitian ini, digunakan metode kempa langsung yang merupakan suatu metode pembuatan solid tanpa adanya granulasi dan diperlukan eksipien yang sesuai untuk memungkinkan pengempaan secara langsung. Persyaratan bahan eksipien yang dapat digunakan dalam metode kempa langsung antara lain memiliki sifat alir yang baik, kompaktilitas yang baik, distribusi ukuran partikel yang baik, daya kempa yang tinggi, bersifat *inert*, memiliki densitas ruahan yang tinggi, dan meningkatkan disintegrasi bahan aktif sehingga waktu disintegrasi tablet menjadi lebih cepat. Namun tidak semua bahan eksipien memenuhi persyaratan tersebut maka dilakukan pencampuran bahan eksipien dalam bentuk bahan ko-proses (Hadisoewignyo, 2015).

Bahan ko-proses adalah suatu teknik yang digunakan untuk menggabungkan dua atau lebih bahan eksipien yang sesuai untuk menghasilkan bahan tambahan dengan nilai lebih dibandingkan dengan sifat

fisik masing-masing eksipien. Beberapa keuntungan yang diperoleh antara lain meningkatkan sifat alir, distribusi ukuran partikel yang merata, meningkatkan kompresibilitas bahan (Hadisoewignyo, 2015). Berdasarkan penelitian yang dilakukan Pradana, *et al* (2010) dalam formulasi tablet salut teofilin menggunakan eksipien 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. Oleh karena itu, pada penelitian ini digunakan bahan ko-proses dari amilum kulit pisang agung sebagai bahan pengikat, *crosspovidone* sebagai *superdisintegrant*, dan Avicel PH 101 sebagai bahan pengisi, dan manitol.

Amilum kulit pisang merupakan hasil limbah dari kulit pisang agung (*Musa paradisiaca*, L) yang memiliki kandungan gizi terutama vitamin dan mineral sehingga dapat digunakan sebagai bahan baku makan yang diolah menjadi tepung. Kandungan gizi kulit pisang seperti karbohidrat, lemak protein, kalsium, fosfor, zat besi, vitamin B, vitamin C, dan air. Menurut Munadjim (1984) hasil penelitian menunjukkan bahwa kulit pisang mengandung air sebesar 68,9% dan karbohidrat sebesar 18,5%. Kandungan karbohidrat yang dimiliki kulit pisang dapat dimanfaatkan sebagai amilum untuk bahan tambahan dalam industri farmasi sebagai bahan pengikat dan bahan penghancur.

Pada penelitian ini, digunakan amilum kulit pisang agung sebagai bahan pengikat. Amilum sebagai bahan pengikat bertujuan mengikat antar partikel serbuk agar dapat membentuk granul dan memperbaiki sifat kekerasan dan kerapuhan granul serta tablet sehingga diperoleh karakteristik tablet yang diinginkan. Penggunaan amilum sebagai bahan pengikat umumnya dalam bentuk basah (*mucilago*) dengan konsentrasi yang

digunakan 2-5% (Hadisoewignyo dan Fudholi, 2013). Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Kinnanti (2015) yang memanfaatkan amilum kulit pisang agung semeru sebagai bahan pengikat pembuatan tablet dengan konsentrasi 2% dan 4% menunjukkan adanya pengaruh terhadap kekerasan tablet, kerapuhan tablet, waktu hancur tablet, dan penurunan jumlah obat yang terlarut dalam waktu 60 menit. Penelitian Ndouk (2015) melakukan formula optimum terhadap pengaruh amilum kulit pisang agung semeru sebagai bahan pengikat terhadap mutu fisik tablet ODT domperidon dan disolusi dengan menggunakan metode granulasi basah. Konsentrasi amilum kulit pisang agung semeru sebagai bahan pengikat yaitu 2% dan 4%. Berdasarkan hasil optimasi menunjukkan bahwa amilum kulit pisang agung semeru dengan konsentrasi 3,5% dan *crospovidone* dengan konsentrasi 5% memberikan hasil uji mutu massa tablet meliputi *carr's index* 17,97%, *hausner ratio* 1,21 sedangkan uji mutu fisik tablet meliputi kekerasan tablet 2,12 kp, kerapuhan tablet 0,31%, waktu hancur tablet 9,50 detik, waktu pembasahan 6,91 detik, dan rasio absorpsi air 143,305.

Bahan tambahan lain juga memiliki peranan penting dalam pembuatan tablet agar diperoleh sediaan tablet yang memenuhi persyaratan dan spesifikasi yang telah ditetapkan. Pemilihan jumlah atau konsentrasi bahan tambahan perlu diperhitungkan dengan benar termasuk bahan pengikat, penghancur, dan pelicin. *Crospovidone* adalah bahan superdisintegran yang baik dimana tablet akan hancur dengan memecahkan ikatan antar partikel setelah adanya penetrasi medium masuk ke dalam tablet melalui jalur porositas. Selain itu, *crospovidone* memiliki sifat alir dan kompaktilitas yang baik (Mohamed, *et al.*, 2012). *Crospovidone* memiliki sifat hidrofilik yang tinggi, pengambilan air (*water uptake*) yang cepat dan sifat pengembangan yang baik. Konsentrasi yang umum digunakan 2-5% untuk sediaan padat.

Demikian juga dengan avicel sebagai bahan pengisi yang memiliki presentase komponen paling besar untuk menambah bobot tablet yang akan dicetak. Avicel memiliki kompaktibilitas yang baik, waktu hancur yang cepat, dan kemampuan absorpsi sangat tinggi. Disintegrasi tablet Avicel terjadi melalui proses penetrasi air ke dalam matriks tablet melalui aksi kapiler pada pori-pori dan perusakan ikatan hidrogen sehingga menyebabkan tablet menjadi lunak dan cepat hancur (Hadisoewignyo dan Fudholi, 2013). Pada penelitian ini digunakan Avicel PH 101 dan Avicel PH 102. Avicel PH 102 digunakan dalam formula ODT tanpa ko-proses dengan metode cetak langsung karena mempunyai ukuran partikel yang besar, memiliki kompaktibilitas, dan sifat alir yang baik sehingga dapat memperbaiki sifat alir massa cetak tablet (Kibbe, 2006). Sedangkan formula ODT tanpa ko-proses digunakan Avicel PH 101 sebagai pengisi dengan metode granulasi basah. Avicel PH 101 memiliki distribusi ukuran partikel kecil dan bersifat higroskopis lebih efektif dengan metode granulasi basah sehingga dapat memperbaiki sifat alir untuk pembuatan cetak tablet. Penggabungan dua atau lebih bahan tambahan tersebut sebagai bahan ko-proses akan meningkatkan sifat alir dan kompaktibilitas sehingga dapat digunakan sebagai bahan tambahan dasar dalam formula sediaan tablet ODT dengan metode cetak langsung.

Berdasarkan hasil yang diperoleh dari penelitian terdahulu, maka dalam penelitian ini menggunakan formula optimum bahan ko-proses yang diperoleh dari penelitian sebelumnya dengan konsentrasi amilum sebesar 3,5% sebagai bahan pengikat dan *crosspovidone* sebesar 5% sebagai superdisintegran dalam pembuatan tablet ODT ondansetron dengan karakteristik yang memenuhi persyaratan dan untuk membandingkan profil disolusi sediaan tablet ODT dengan bahan ko-proses, tanpa ko-proses, dan tablet konvensional.

1.2 Rumusan Masalah

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

1. Bagaimana pengaruh bahan ko-proses terhadap sifat fisik dan pelepasan obat ODT ondansetron?
2. Bagaimana pelepasan obat dari ODT ondansetron dengan teknik ko-proses, ODT ondansetron tanpa ko-proses, dan tablet ondansetron generik.

1.3. Tujuan Penelitian

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

1.4. Hipotesa Penelitian

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

1.5. Manfaat Penelitian

1. Dapat dihasilkan tablet ODT ondansetron sesuai dengan persyaratan yang telah ditentukan.