

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Rute pemberian secara oral merupakan rute yang paling umum digunakan hingga 50 – 60% dari keseluruhan bentuk sediaan. Bentuk sediaan padat pada umumnya lebih disukai karena mudah pemberiannya, dosis yang akurat, dapat digunakan sendiri, tanpa rasa sakit, dan penerimaan pasien yang baik. Bentuk sediaan padat yang umum adalah tablet dan kapsul (Debjit *et al.*, 2009). Tablet adalah sediaan padat mengandung bahan obat dengan atau tanpa bahan pengisi. Berdasarkan metode pembuatan, 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 dapat dibuat dalam berbagai ukuran, bentuk dan penandaan permukaan tergantung pada desain cetakan (Departemen Kesehatan RI, 2014).

Sediaan tablet merupakan bentuk sediaan yang paling banyak digunakan, hal ini disebabkan tablet memiliki kelebihan yang tidak dimiliki oleh sediaan farmasi yang lain, baik dari segi produksi, penyimpanan, distribusi maupun pemakaiannya. Tablet dibuat dari bahan aktif dan bahan tambahan yang meliputi bahan pengisi, penghancur, pengikat, dan pelicin. Metode pembuatannya dapat dilakukan dengan granulasi basah, granulasi kering, atau kempa langsung. Tablet yang baik harus memenuhi persyaratan, antara lain cukup kuat untuk mempertahankan bentuknya mulai produksi sampai digunakan oleh pasien, mempunyai kandungan bahan obat dan bobot tablet yang seragam, warna yang menarik, ukuran dan bentuk yang pantas serta terjamin stabilitasnya (Lieberman, 1986).

Bahan aktif memegang peranan penting dalam sediaan tablet dan mempunyai efek farmakologis. Bahan aktif yang dipilih untuk penelitian ini adalah metformin HCl, yang merupakan zat antihiperqlikemik oral golongan biguanida yang digunakan sebagai antidiabetes dan pilihan pertama untuk penyakit diabetes tipe 2 dari golongan biguanida. Metformin HCl bekerja terutama dengan jalan mengurangi pengeluaran glukosa hati, sebagian besar dengan menghambat glukoneogenesis. Absorpsi metformin HCl melalui saluran cerna sangat baik. Volume distribusi obat bervariasi antara 1 sampai 4 L/kg. Konsentrasi puncak obat dalam plasma 0,59-1,3 μ g tercapai 2 jam setelah pemberian obat, dengan waktu paruh eliminasi 1,5-4 jam. Metformin HCl mudah diabsorpsi peroral, tidak terikat dengan protein serum dan tidak di metabolisme, serta diekskresi melalui urin. Metformin HCl sangat jarang menimbulkan asidosis laktat yang fatal (Sweetman, 2009). Efek samping ataupun efek toksik metformin HCl yang biasa terjadi adalah pada saluran cerna (anoreksia, mual, muntah, keluhan abdominal, diare) (Katzung, 2001).

Metformin HCl dalam penelitian ini dipilih sebagai model obat dengan dosis besar yang digolongkan dalam BCS (*Biopharmaceutical Classification System*) kelas III dengan kelarutan yang baik tetapi permeabilitas yang buruk. Selain itu, metformin HCl memiliki sifat alir dan kompresibilitas yang buruk (Barrot *et al.*, 2010). Pemilihan metode untuk pembuatan tablet disesuaikan dengan karakteristik zat aktif yang digunakan. Dalam penelitian ini, metode yang digunakan dalam pembuatan tablet metformin HCl adalah granulasi basah. Granulasi basah adalah proses menambahkan cairan pada suatu serbuk atau campuran serbuk dalam suatu wadah yang dilengkapi dengan pengadukan yang akan menghasilkan aglomerasi atau granul. Alasan memilih menggunakan metode granulasi basah karena dapat meningkatkan fluiditas dan kompatibilitas, hal tersebut

sesuai untuk tablet dosis tinggi dengan sifat aliran/kompaktibilitas buruk. Sistem granulasi basah dapat mencegah segregasi komponen penyusun tablet yang telah homogen selama proses pencampuran sehingga tidak terjadi pemisahan komponen campuran selama proses produksi berlangsung dan menghasilkan distribusi yang baik (Siregar, 2000).

Sifat alir dan kompresibilitas yang buruk pada metformin HCl maka dibutuhkan penambahan bahan pengikat untuk meningkatkan kohesivitas dan kompresibilitas serbuk. Bahan pengikat akan menyalut partikel serbuk sehingga partikel dapat melekat satu sama lain dan membentuk granul. Amilum merupakan salah satu bahan tambahan/ekspipien yang penting dalam formulasi sediaan tablet yang berfungsi sebagai bahan pengisi, bahan pengikat (5 – 10 %) dan bahan penghancur dengan konsentrasi 3 – 15 % (Rowe, Sheskey, dan Quinn, 2009). Amilum sampai saat ini masih diimpor untuk memenuhi kebutuhan di industri farmasi. Dipasaran telah tersedia amilum yang diproses dari singkong (*Manihot utilissima*), yang dikenal dengan Amprotab, yang telah digunakan secara luas sebagai bahan pengisi, bahan pengikat dan bahan penghancur untuk formulasi sediaan tablet. Indonesia merupakan salah satu negara yang banyak menghasilkan umbi-umbian yang potensial dapat diproses untuk menghasilkan amilum. Amilum bisa diperoleh dari jagung (*Zea mays*), kentang (*Solanum tuberosum*), singkong (*Manihot utilissima*) dan gandum (Rowe, Sheskey, and Quinn, 2009).

Peneliti terdahulu telah berhasil membuktikan adanya amilum pada kulit pisang dapat berfungsi sebagai bahan pengikat dalam formulasi tablet (Janus, 2015). Bahan pengikat berfungsi memberi daya adhesi pada massa serbuk selama proses granulasi dan kempa langsung. Bahan pengikat digunakan dalam formula tablet dengan tujuan membentuk ikatan antarpartikel supaya terbentuk tablet yang baik yang memenuhi persyaratan

bobot tablet, kekerasan tablet, dan kerapuhan tablet (Hadisoewignyo dan Fudholi, 2016). Saat ini akan dilakukan penelitian adanya kandungan amilum pada umbi lokal yang lainnya yaitu amilum dari umbi bengkuang yang diharapkan mempunyai kemampuan sebagai bahan pengikat pada pembuatan tablet metformin HCl serta membandingkannya dengan bahan pengikat yang lain, yaitu amilum kulit pisang dan gelatin. Amilum kulit pisang dengan konsentrasi 5% mempunyai viskositas sebesar 1852 Cps dan gelatin mempunyai viskositas sebesar 1543 Cps. Umbi bengkuang memiliki kandungan pati sebesar 2,1 g–10,7 g (Sianturi, 2011). Bengkuang (*Pachyrhizus erosus*) termasuk merupakan tanaman yang relatif sangat mudah diperoleh karena tanaman ini sangat cocok tumbuh di daerah tropis seperti Indonesia.

Amilum atau pati merupakan karbohidrat kompleks. Karbohidrat kompleks adalah karbohidrat yang struktur kimianya terdiri dari tiga molekul gula atau lebih yang saling terikat dalam suatu rantai molekul. Amilum (pati) tidak larut dalam air, berwujud bubuk putih, tawar dan tidak berbau. Amilum merupakan bahan utama yang dihasilkan oleh tumbuhan untuk menyimpan kelebihan glukosa (sebagai produk fotosintesis) dalam jangka panjang. Amilum sebagai pengikat tablet bersifat lebih lekat dan cenderung membentuk mucilago apabila disuspensikan dengan air (Gunawan dan Mulyani, 2004). Oleh karena itu, amilum bengkuang dapat dimanfaatkan sebagai bahan pengikat tablet. Penggunaan bahan pengikat diperlukan untuk mengikat partikel-partikel serbuk agar dapat membentuk granul. Pengaruh pengikat adalah memperbaiki kekerasan dan kerapuhan granul serta tablet, sehingga dapat mempengaruhi karakteristik tablet yang dihasilkan. Amilum bengkuang dengan konsentrasi 5-20% dapat digunakan sebagai bahan pengikat dalam pembuatan tablet (Lisma, 1995).

Bahan pengisi yang digunakan yaitu Avicel PH101, merupakan nama dagang dari *microcrystalline cellulose* (MCC), yang dapat menghasilkan tablet dengan kekerasan tinggi, tidak mudah rapuh serta mempunyai waktu hancur yang cepat (Voigt, 1995). Avicel PH101 memiliki ukuran partikel yang lebih kecil dibandingkan dengan Avicel PH102, sehingga Avicel PH101 memiliki sifat alir yang lebih buruk dibandingkan dengan Avicel PH102, sehingga Avicel PH101 sesuai digunakan untuk metode pembuatan tablet dengan cara granulasi basah (Hadisoewignyo dan Fadholi, 2016). Avicel PH101 merupakan produk asli yang diperoleh dengan cara hidrolisa asam dari selulosa murni (Sheth *et al.*, 1980). Avicel PH101 merupakan pengisi tablet yang paling kompresibel dan memiliki potensi pengisi yang tertinggi, karena bersifat kompresibel Avicel PH101 pada umumnya tahan terhadap penambahan pelicin (lubrikan) tanpa pengaruh pelunakan yang signifikan. Konsentrasi Avicel PH101 yang digunakan sebagai pengisi tablet adalah 20-90% (Rowe, Sheskey, and Quinn, 2009).

Gesekan yang terjadi antara tablet dengan dinding *punch* maupun dinding *die* dapat mengakibatkan kerusakan fisik pada tablet. Oleh karena itu perlu ditambahkan suatu bahan tambahan yaitu bahan pelicin (Hadisoewignyo dan Fadholi, 2016). Bahan pelicin (lubrikan) yang digunakan adalah magnesium stearat dengan konsentrasi 0,25%-5,0% w/w. Alasan penggunaan magnesium stearat karena mempunyai sifat lubrikan yang efektif dan stabil secara fisika sehingga dapat mengurangi jumlah gesekan antara tablet dengan dinding *punch* maupun dinding *die*, atau memperbaiki sifat alir granul sampai pada proses pengeluaran tablet dari mesin cetak tablet. Adanya penambahan amilum benguang sebagai bahan pengikat dapat menyebabkan tablet menjadi keras, maka perlu ditambahkan suatu bahan tambahan lain dalam pembuatan tablet untuk mengatasi hal

tersebut yaitu dengan penambahan bahan penghancur. Bahan penghancur memiliki fungsi membantu hancurnya tablet menjadi granul, selanjutnya menjadi partikel-partikel penyusun ketika tablet kontak dengan air atau cairan lambung sehingga akan meningkatkan kecepatan disolusi obat dan waktu hancur tablet. Salah satu disintegran yang umum digunakan adalah Sodium Starch Glycolate/SSG dengan konsentrasi 2%-8% (Rowe, Sheskey, and Quinn, 2009).

Pada penelitian ini akan dilakukan pembuatan amilum bengkung sebagai bahan pengikat tablet dengan menggunakan model bahan aktif yaitu metformin HCl.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana pengaruh penggunaan amilum bengkung sebagai bahan pengikat tablet metformin HCl ditinjau dari mutu fisik tablet dan pelepasan obat ?
2. Bagaimana kemampuan amilum bengkung sebagai pengikat dibandingkan dengan amilum kulit pisang dan gelatin?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Untuk mengetahui pengaruh penggunaan amilum bengkung sebagai bahan pengikat tablet metformin HCl ditinjau dari mutu fisik tablet dan pelepasan obat.
2. Untuk mengetahui kemampuan amilum bengkung sebagai pengikat dibandingkan dengan amilum kulit pisang dan gelatin.

1.4 Hipotesis Penelitian

1. Amilum bengkung dapat digunakan sebagai bahan pengikat pada pembuatan tablet metformin HCl ditinjau dari mutu fisik tablet dan pelepasan obat.
2. Amilum bengkung mempunyai kemampuan sebagai pengikat yang lebih baik dibandingkan dengan amilum kulit pisang dan gelatin.

1.5 Manfaat Penelitian

Penelitian yang dilakukan diharapkan dapat meningkatkan pemanfaatan bengkung sebagai amilum untuk bahan tambahan dalam formulasi sediaan tablet.

