

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Penelitian

Tablet merupakan salah satu sediaan farmasi yang sangat digemari, karena bentuknya yang padat, mudah di bawa dan dapat menghasilkan efek yang cepat. Dalam proses pembuatan tablet, bahan aktif dapat diformulasikan bersama dengan bahan tambahan farmasetik atau tanpa bahan tambahan. Sifat bahan aktif yang memiliki berbagai variasi mulai dari ukuran, bentuk, berat, kekerasan, dan ketebalan, maka memiliki waktu hancur yang berbeda juga. Tablet konvensional saat ini dapat dicetak menggunakan cara kompresi. Kemajuan teknologi yang berkembang pesat dibidang farmasi memberikan banyak kemudahan dalam proses pencetakan tablet. Penggunaan teknologi alat yang dilengkapi dengan *punch* dan *die* dalam berbagai ukuran memudahkan dalam pencetakan tablet. Tekanan atau kompresi yang sama dan kecepatan yang tinggi dalam produksi tablet, memudahkan memproduksi tablet yang berukuran konstan. Pada teknologi terdahulu, pembuatan tablet dengan cara mencetak formula kedalam cetakan, menggunakan mesin alat tangan yang ditekan kemudian dikeluarkan dari cetakannya setelah itu tablet dibiarkan kering (Ansel dan Ibrahim, 1989).

Berbagai jenis tablet beredar di pasaran, mulai dari tablet cetak, tablet triturat, tablet hipodermik, tablet bukal, tablet efervesen, tablet kunyah, tablet multilapis, tablet vaginal, tablet hancur cepat, dan tablet hisap. Tablet sebaik apapun jika tidak mengenai sasaran target penyembuhan tidak akan berarti, maka diperlukan sistem penghantaran obat yang baik supaya dapat mencapai target yang sesuai. Tablet dapat dihantarkan melalui beragam cara mulai dari formulasi yang sederhana,

immediate release, sediaan pelepasan diperlama maupun pelepasan modifikasi. Dalam hal ini perlu dipikirkan sistem pelepasan mana yang diinginkan supaya sediaan mencapai target, dengan mempertimbangkan jumlah dan kecepatan yang akan dihantarkan dengan stabilitas bahan aktif sediaan. Metode pembuatan tablet kompresi antara lain adalah granulasi basah, granulasi kering dan secara kempa langsung. Pada ketiga metode ini memiliki masing masing kelemahan dan keunggulan, pemilihan penggunaan metode ini tergantung dari bahan aktif yang digunakan (Agoes, 2012). Tablet konvensional memiliki kelemahan untuk aplikasi pada pasien, tablet konvensional mengharuskan pasien untuk dapat menelan obat, sedangkan beberapa kalangan pasien memang sukar untuk menelan obat secara oral terlebih lagi disaat berpergian atau pasien tidak memiliki akses air minum. Untuk pasien yang memiliki tingkat pendidikan rendah, dan memiliki keterbatasan menelan obat, biasanya cenderung akan menggerus obat sehingga tujuan targetnya tidak terpenuhi. Berdasarkan kekurangan yang dimiliki oleh tablet konvensional tersebut maka penulis terdorong untuk melakukan penelitian tentang sediaan ODT yang memiliki keuntungan tidak perlu diminum menggunakan air, dapat menutupi rasa dari bahan aktif, dan cepat melarut dalam saliva.

Sediaan ODT dibuat dengan sistem penghantaran dengan kelarutan cepat, sistem inilah yang mulai dikembangkan dewasa ini. Sediaan ODT ini dirancang dalam waktu kurang dari satu menit harus dapat melarut dalam air saliva kemudian baru diabsorpsi dalam saluran cerna (*Gastro Intestinal Track*). Sistem ini memiliki banyak julukan antara lain *quick dissolving delivery system, quick desintegrating, orally desintergrating, mouth dissolve dosage forms*, maupun *melt in mouth dosage forms*. Sediaan ini banyak dikembangkan mengingat sistem kerjanya yang cepat, mudah ditranspor, memiliki rasa yang enak dan tidak memerlukan air dalam jumlah yang

banyak (Agoes, 2012). Sediaan ODT salah satu sediaan alternatif yang sebagian besar digunakan kepada pediatri dan geriatri yang memiliki keterbatasan dalam menelan tablet, dengan adanya sediaan ODT diharapkan dapat meningkatkan kepatuhan pasien sehingga tujuan terapi pasien terpenuhi (Hadisoewignyo & Fudholi, 2013). Sediaan ODT juga diperuntukan kepada pasien dengan keterbatasan atau cacat, pasien mual, untuk orang yang sedang berpergian dan pasien yang berada ditempat yang memiliki sedikit atau tidak ada akses air, sediaan ODT menjadi kandidat yang sangat baik bagi pasien (Deepak *et al.*, 2012).

Sediaan ODT memiliki kecepatan melarut yang tinggi, cepat diabsorbsi dan awal kerjanya cepat tercapai. ODT diabsorbsi mulai dari mulut, fahring, esofagus bersama dengan air saliva dan dicerna dalam saluran cerna, terkadang bioavailabilitasnya lebih tinggi dari pada tablet konvensional. Bahan tambahan yang paling penting digunakan dalam sediaan ODT ini adalah *superdisintegran*, dalam penelitian ini dipilih AcDiSol sebagai *superdisintegran*. AcDiSol memiliki daya mengembang 4-8 kali dalam waktu 10 detik, karena sifat mengembangnya ini terjadi tekanan dalam tablet kearah luar sehingga menyebabkan meningkatnya absorpsi air, dalam sediaan ODT yang dimaksud adalah air saliva, jika air yang diabsorbsi kedalam tablet banyak maka akan terjadi peningkatan volume sehingga tablet dapat pecah dengan segera. AcDiSol juga merupakan *superdisintegran* yang dapat digunakan didalam formulasi tanpa teknik likuisolid maupun cara granulasi (Anwar, 2012).

Selain *superdisintegran* formula lain yang digunakan antara lain adalah pengikat, pengisi, dan pemanis. Pengikat yang dipilih adalah amilum kulit pisang Agung Semeru, amilum kulit pisang ini termasuk dalam pati dan derivatnya sehingga memiliki kandungan amilosa dan amilopektin. Pati memiliki afinitas yang cukup tinggi terhadap air sehingga dapat juga

dijadikan sebagai bahan penghancur ini merupakan fungsi dari amilosa. Sedangkan amilopektin dengan air akan membentuk gel atau suatu mucilago. Biasanya amilum cocok digunakan sebagai bahan pengikat dalam bentuk mucilago (Anwar, 2012). Pengisi yang digunakan adalah campuran dari flocel PH-101 dengan laktosa monohidrat. Pemanis yang digunakan adalah manitol, selain untuk pemanis manitol juga dapat digunakan sebagai pengisi. Manitol memiliki rasa yang enak, manis, halus, dingin, selain itu juga hanya sedikit yang diabsorpsi di dalam saluran cerna. Bahan tambahan jika diformulasikan tunggal akan menghasilkan formula yang kurang baik, maka dari itu digunakan koproses untuk memberikan fungsi yang lebih baik sehingga dapat menutupi kekurangan yang dimiliki jika bahan tambahan diformulasikan secara tunggal.

Bahan ko-proses dapat didefinisikan sebagai kombinasi bahan dari dua atau lebih bahan tambahan pada proses pembuatannya. Tujuan dari pembuatan ko-proses sendiri ialah mendapatkan perbaikan fungsi dari bahan yang dibuat dan menghilangkan fungsi yang tidak diinginkan. Membuat bahan ko-proses sangat menarik karena produk dimodifikasi dengan cara khusus namun tidak mengubah struktur kimianya. Bahan yang telah dicampur dan sudah homogen diformulasi hingga membentuk granul. Keuntungan dari pembuatan bahan ko-proses antara lain adalah tidak adanya perubahan kimia, dapat meningkatkan sifat alir serta meningkatkan kompresibilitas (Patel dan Bhavsar, 2009).

Dimenhidrinat merupakan obat yang memiliki efek antiemetik pertama yang dilaporkan pada tahun 1949 (Halpert *et al.*, 2002). Termasuk dalam BCS (*biopharmaceutical classificatio system*) kelas II yang mempunyai kelarutan rendah dengan permeabilitas tinggi. Bahan aktif ini diformulasikan untuk pasien yang mengalami mabuk atau mual dalam perjalanan dalam bentuk larutan maupun tablet, dengan dosis 50-100 mg.

Dimenhidrinat termasuk golongan antihistamin, memiliki mula kerja obat 15 - 30 menit dengan durasi 3 - 6 jam (McEvoy, 2011). Penggunaan teknik likuisolid pada pembuatan tablet dimenhidrinat bertujuan meningkatkan kelarutan, sehingga bioavailabilitas dapat ditingkatkan. Dimenhidrinat merupakan anti-histamin tipe etanolamin yang termasuk reseptor antagonis H₁, yang terutama digunakan untuk mengobati mabuk perjalanan dan mual. Pada jangka pendek akan menyebabkan sedasi, ini merupakan efek samping utama yang ditimbulkan pada sistem saraf pusat hal ini kemungkinan disebabkan oleh aksi dari histamin. Histamin yang diproduksi pada posterior hipotalamus menghambat pelepasan serotonin dari saraf dalam otak, sedang sistem serotogenik sendiri merupakan modulasi tidur (Young *et al.*, 1988). Dari sifat yang dimiliki oleh dimenhidrinat maka sistem kelarutan yang rendah harus ditingkatkan untuk mendapatkan bioavailabilitas yang baik. Dari tingkat kelarutan ini penulis akan menggunakan teknik likuisolid untuk meningkatkan kelarutannya.

Bahan aktif yang memiliki tingkat kelarutan yang rendah atau buruk mengalami kesukaran tersendiri dalam formulasi sediaan farmasi, terutama dalam sistem penghantaran oral hal ini disebabkan karena bioavailabilitas yang dimiliki bahan aktif tersebut rendah dalam air dan dapat ditingkatkan kelarutannya melalui teknik likuisolid (Javadzadeh *et al.*, 2007). Dimenhidrinat memiliki kelarutan yang rendah, untuk itu dipilih teknik likuisolid untuk meningkatkan kelarutannya. Pelarut *non-volatile* diperlukan dalam teknik ini dan digunakan sebagai campuran bahan dari bahan aktif padat supaya dapat menjadi suatu larutan maupun suspensi. Kriteria pelarut *non-volatile* yang dipakai biasanya bersifat inert hal ini supaya tidak bereaksi dengan bahan lain, diharapkan memiliki titik didih yang tinggi hal ini untuk menghindari adanya penguapan, dapat campur dengan pelarut

organik lain, dan memiliki viskositas yang tidak terlalu tinggi (Hadisoewignyo dan Fudholi, 2013).

Bahan ko-proses yang dipilih berasal dari penelitian optimasi bahan ko-proses oleh Lusia (2015), Formula yang dioptimasi pada penelitian digunakan amilum kulit pisang agung semeru sebagai pengikat 2% dan AcDiSol sebagai *superdisintegan* sebesar 4% Formula yang dihasilkan berpengaruh signifikan terhadap hasil uji mutu granul yang dihasilkan.

1.2 Rumusan Masalah

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

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

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini ialah:

1. Untuk mengetahui hasil mutu fisik sediaan ODT dimenhidrinat menggunakan teknik likuisolid dengan pelarut *non-volatile* dan bahan ko-proses sehingga mampu memenuhi kriteria persyaratan.

2. Untuk mengetahui hasil uji stabilitas mutu fisik sediaan ODT dimenhidrinat dengan teknik likuisolid dan ODT dimenhidrinat tanpa teknik likuisolid stabil selama proses penyimpanan satu bulan.
3. Untuk mengetahui profil pelepasan secara *in vitro* sediaan ODT dimenhidrinat dengan teknik likuisolid lebih baik dibanding dengan ODT dimenhidrinat tanpa teknik likuisolid dan tablet *innovator* dimenhidrinat.

1.4 Hipotesis Penelitian

Hipotesis penelitian ini ialah :

1. Penggunaan formula ODT dimenhidrinat dengan teknik likuisolid menggunakan pelarut *non-volatile* dan bahan ko-proses dapat menghasilkan mutu fisik sediaan ODT yang sesuai dengan kriteria persyaratan.
2. Mutu fisik ODT dimenhidrinat dengan teknik likuisolid dan ODT dimenhidrinat tanpa teknik likuisolid stabil selama penyimpanan satu bulan.
3. Profil pelepasan secara *in vitro* sediaan 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 dilakukan agar dapat memberi informasi yang bermanfaat mengenai pembuatan bahan ko-proses sediaan ODT, serta memberi informasi tentang perbedaan metode formulasi dengan teknik likuisolid atau tanpa teknik likuisolid dalam pembuatan sediaan ODT, sehingga dapat memberikan hasil fisik sediaan ODT yang baik dan

memiliki pelepasan secara *in vitro* yang lebih baik serta *onset of action* yang didapatkan lebih cepat.