

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang Penelitian

Perkembangan jaman yang semakin modern menuntut semua hal yang serba cepat dan praktis, termasuk perkembangan sediaan obat. Bentuk sediaan obat padat berupa tablet sudah sangat populer di kalangan masyarakat, dan berbagai jenis tablet sering kita jumpai di pasaran. Tablet sendiri adalah bahan obat padat yang dibuat dengan memberi bahan tambahan farmasetika yang sesuai (Ansel, 1989). Sedangkan menurut Siregar (2010), definisi tablet adalah bentuk sediaan solid yang dapat mengandung satu atau lebih bahan aktif dengan atau tanpa eksipien yang dikempa dalam mesin tablet.

Beberapa jenis tablet menurut cara formulasinya, terdiri dari tablet kunyah (*chewable tablet*), tablet hisap (*lozenges*), tablet bukal (*buccal tablet*), tablet eferfesen (*effervescent tablet*), tablet larut (*soluble tablet*), dan tablet hancur per oral (*orally disintegrating tablet*) (Hadisoewignyo dan Fudholi, 2013). Sedangkan menurut jenis pembuatannya yang paling banyak dijumpai adalah tablet kompresi. Tablet ini dibuat dengan cara memberikan sekali tekanan hingga menjadi bentuk tablet, selain bahan aktif biasanya diberikan bahan tambahan antara lain: bahan pengisi untuk mendapatkan bobot tablet yang diinginkan, bahan pengikat untuk membentuk massa granul yang baik dalam formulasi, bahan penghancur untuk mempermudah pemecahan partikel-partikel obat menjadi lebih kecil sehingga meningkatkan absorpsinya, bahan pelincir berguna untuk memperbaiki sifat alir massa granul yang terbentuk serta mencegah melekat pada *die* dan *punch*, dan zat warna atau pemberi rasa (Ansel, 1989).

Sediaan tablet sendiri mempunyai banyak keuntungan, di antaranya: ketepatan dosis yang dapat dicapai setiap unit pemakaian, sediaan lebih stabil dan tidak mudah ditumbuhi oleh mikroorganisme, cara pemakaiannya mudah, praktis untuk dibawa, dan dapat dibuat untuk berbagai macam profil pelepasan obat. Namun, tablet juga mempunyai kekurangan, yaitu: penggunaan pada pasien anak-anak, lansia, dan pasien yang menjalani pengobatan (Hadisoewignyo dan Fudholi, 2013).

Untuk menutupi kekurangan dan memenuhi kebutuhan medis tersebut, teknologi farmasi mengembangkan sebuah bentuk sediaan yang dikenal sebagai *Orally Disintegrating Tablet* (ODTs) yang hancur cepat di saliva hanya dalam hitungan detik, tanpa perlu bantuan air, dimana efek farmakologi dapat tercapai lebih cepat dibandingkan sediaan konvensional. Didalam beberapa literatur, ODT juga disebut tablet cepat larut, dimana didefinisikan sebagai tablet peroral yang tidak membutuhkan air untuk menelan, tablet akan larut kurang dari 60 detik dan bahan aktif akan terabsorpsi melalui membran mukosa yang ada di mulut dan saluran pencernaan sehingga akan masuk ke dalam aliran darah. Kandidat pemilihan bahan aktif yang baik untuk sediaan ODT adalah obat yang mempunyai permeabilitas baik dan kelarutan yang baik terhadap membran mukosa, dimana hal ini dapat dipengaruhi dari faktor formulasi sediaan dan molekul obat bahan aktif (Hirani, Rathod, and Vadalia, 2009).

Pada formulasi tablet, jumlah eksipien selalu lebih banyak dibandingkan dengan jumlah obat, oleh karena itu eksipien harus mempunyai sifat alir dan kompaktilitas yang baik. Setiap eksipien sediaan tablet memiliki kelebihan dan kekurangan, oleh karena itu perlu dilakukan ko-proses eksipien sebelum dilakukan proses formulasi. Ko-proses eksipien merupakan metode yang umum digunakan pada pembuatan tablet, dimana metode ini nantinya akan merubah sifat fisik dari beberapa eksipien yang

ditambahkan, tanpa merubah struktur kimianya (Pusapati *et al*, 2014). Tujuan dari metode ini adalah untuk meningkatkan sifat alir dan kompaktilitas massa granul yang akan ditambahkan bahan obat sebelum dicetak menjadi tablet, metode ko-proses eksipien ini sendiri dilakukan dengan metode granulasi basah, dan hasil granul akan diuji dengan melihat parameter *Carr's Index* dan *Hausner Ratio* (Pusapati *et al*, 2014).

Pada pembuatan sediaan ODT, ditujukan untuk menutupi kekurangan pemberian pada pasien yang susah menelan, pasien lanjut usia, dan anak-anak sehingga diperlukan obat yang dapat mencapai efek farmakologi yang cepat. Dimenhidrinat adalah obat golongan derivat antihistamin yang mengandung difenhidramin dengan efek antiemetik untuk pengobatan mual dan muntah (McEvoy, 2011). Mabuk adalah rasa pusing yang tidak nyaman, disertai rasa mual, dan ingin muntah dimana orang yang mengalami keseimbangan tubuhnya terganggu oleh gerakan yang konstan (Prajapati and Patel, 2010). Mula kerja dimenhidrinat dicapai dalam 15 - 30 menit, sedangkan durasi kerja obat dapat bertahan selama 3 - 6 jam. Obat terabsorpsi dengan baik setelah pemberian oral dengan dosis umum sebagai antiemetik adalah 50 - 100 mg pemberian setiap 4 - 6 jam dengan dosis maksimal 400 mg per hari. Dimenhidrinat termasuk dalam *biopharmaceutical classification system* (BCS) kelas II, obat dengan kelarutan rendah dan permeabilitas tinggi (McEvoy, 2011). Di pasaran saat ini belum terdapat 3 macam tablet innovator dimenhidrinat, 2 diantaranya dengan merk dagang, dan 1 macam merupakan obat generik, ketiga macam tablet tersebut semuanya merupakan tablet lepas cepat (*immediately release*). Pada penelitian ini akan digunakan salah 1 produk innovator dengan merk dagang yang ada dipasaran.

Dari sisi farmakokinetik, dimenhidrinat dapat diterima sebagai kandidat bahan aktif sediaan ODT, akan tetapi dari sisi biofarmasetika, kelarutan dimenhidrinat menjadi masalah baru dalam keberhasilan formulasi ODT. Kelarutan obat sangat mempengaruhi proses disolusi obat dalam tubuh, dimana obat akan terlarut lebih dahulu dalam cairan tubuh, kemudian obat yang terlarut akan didistribusikan ke seluruh tubuh (Rao and Aparna, 2011). Untuk meningkatkan kelarutan, sudah banyak metode yang dilakukan sebelumnya seperti lipofilisasi, mikronisasi, dan dispersi solida. Metode lain yang dapat digunakan adalah metode likuisolid, dimana kompleks likuisolid ini berupa bentuk serbuk yang dapat mengalir dengan kompaktilitas baik yang berasal dari *liquid medication*. *Liquid medication* sendiri berasal dari bahan obat yang tidak larut air dengan pembawa pelarut *non-volatile* yang sesuai. Pelarut yang bisa digunakan seperti PEG-400, PEG-600, Propilen glikol, Gliserin, Tween-20, Tween-40, dan Span-20. Kemudian *liquid medication* diubah menjadi serbuk yang dapat mengalir dengan menambahkan eksipien yang sesuai (Manogar, Hari, and Devi, 2011).

Menurut penelitian yang telah dilakukan Robo (2014), hasil penelitian menunjukkan adanya pengaruh formulasi tablet ODT dengan kombinasi penggunaan amilum kulit pisang agung semeru sebagai bahan pengikat dan *crospovidone* sebagai *superdisintegrant*, didapatkan konsentrasi optimum untuk *crospovidone* sebesar 5,06% dan konsentrasi amilum kulit pisang agung semeru sebesar 2,45% yang berpengaruh dominan pada waktu hancur dan rasio absorpsi air dimana semakin tinggi konsentrasi amilum yang digunakan maka mempercepat hancurnya tablet dan absorpsi air pada tablet akan meningkat, sedangkan konsentrasi *crospovidone* berpengaruh dominan terhadap nilai *Carr's index* dari granul ko-proses, *Hausner ratio* granul ko-proses dan waktu pembasahan dimana

semakin tinggi konsentrasi *crospovidone* akan memperbesar nilai *Carr's index* dan *Hausner ratio* serta mempercepat waktu pembasahan. Interaksi antara konsentrasi amilum kulit pisang dan konsentrasi *crospovidone* berpengaruh dominan terhadap peningkatan kekerasan tablet dan kerapuhan tablet. Dari penjelasan di atas, maka penelitian kali ini dilakukan pembuatan formulasi sediaan ODT dimenhidrinat dengan teknik likuisolid yang menggunakan laktosa, flocel-101, amilum kulit pisang agung semeru, dan *crospovidone* sebagai bahan ko-proses dengan konsentrasi optimal yang didapat dari penelitian sebelumnya. Untuk uji mutu fisik ODT yang diamati meliputi kekerasan, kerapuhan, waktu hancur, waktu terbasahi, dan rasio absorpsi air, sedangkan uji stabilitas mutu fisik ODT dimenhidrinat dengan teknik likuisolid dan ODT dimenhidrinat tanpa teknik likuisolid diamati setelah penyimpanan selama 1 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 stabilitas mutu fisik ODT dimenhidrinat dengan teknik likuisolid dan ODT dimenhidrinat tanpa teknik likuisolid selama penyimpanan 1 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 formulasi ODT dimenhidrinat dengan teknik likuisolid menggunakan pelarut *non-volatile* dan bahan ko-proses dapat menghasilkan mutu fisik tablet yang sesuai dengan persyaratan.
2. Mengetahui stabilitas mutu fisik ODT dimenhidrinat dengan teknik likuisolid dan ODT dimenhidrinat tanpa teknik likuisolid selama penyimpanan 1 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 tablet yang sesuai dengan persyaratan.
2. Stabilitas mutu fisik ODT dimenhidrinat dengan teknik likuisolid dan ODT dimenhidrinat tanpa teknik likuisolid stabil selama penyimpanan 1 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 tentang manfaat amilum kulit pisang agung semeru yang bisa dimanfaatkan sebagai bahan pengikat dalam ko-proses ekspisien ODT, selain itu dapat memberi

manfaat dimana dihasilkan suatu bentuk sediaan ODT dimenhidrinat dengan menggunakan teknik likuisolid sederhana yang dapat meningkatkan kelarutan obat yang baik.