

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Sediaan farmasi memiliki berbagai macam bentuk dengan cara pemberiannya yang berbeda-beda. Salah satu sediaan yang paling umum digunakan oleh masyarakat yaitu tablet, dimana rute pemberian secara oral tersebut aman dalam hal pemberian obat, penggunaannya yang mudah serta tidak berbahaya (Widjaja, Setyawan, and Moechtar, 2013). Keuntungan dalam pemberian obat secara oral dapat meningkatkan kepatuhan pasien karena penggunaannya yang mudah. Tablet juga memiliki keuntungan yaitu mudah untuk dibawa serta durasi kerja obat dapat dikontrol. Sebuah studi menunjukkan bahwa tidak semua orang dapat menggunakan tablet dalam pengobatannya, lebih dari 26% pasien yang mengalami kesulitan dalam menelan tablet yaitu pada pasien pediatri dan geriatri (Tanuwijaya, Karsono, and Harahap, 2014).

Bukan dengan pasien geriatri dan pediatri saja, keadaan pasien yang sakit mental, pasien yang kesulitan menelan dan harus menghindari banyak air serta pada pasien yang mengalami mual juga tergolong dalam kondisi pasien yang tidak mampu menelan tablet (Widjaja, Setyawan, and Moechtar, 2013). Pasien yang kesulitan menelan akan merasakan ketidaknyamanan dalam proses terapi pengobatan, oleh karena itu dalam mengatasi masalah tersebut maka para ilmuwan terdorong untuk mengembangkan sebuah obat yang tidak membutuhkan air untuk menelan. *Orally Disintegrating Tablet* (ODT) adalah salah satu cara para ilmuwan untuk membantu mengatasi masalah kesulitan menelan.

ODT merupakan tablet yang dapat hancur atau larut secara cepat dalam mulut tanpa mengunyah dan tanpa menggunakan bantuan air (Prajati and Patel, 2010). ODT yang merupakan sediaan padat yang di dalamnya terkandung bahan-bahan obat dimana obat akan hancur dalam beberapa detik ketika diletakkan pada permukaan lidah. Keuntungan yang dimiliki oleh ODT diantaranya yaitu cepat hancur di lidah sehingga tidak perlu menggunakan air untuk menelan karena dalam waktu beberapa detik akan hancur dengan sendirinya, mula kerja yang cepat dan meningkatkan bioavailabilitas secara signifikan. Formulasi ODT yang baik harus memiliki karakteristik yaitu dapat larut dalam rongga mulut dalam waktu kurang dari 60 detik tanpa meninggalkan sisa, dapat menutupi rasa dan bau yang tidak enak, serta tahan terhadap perubahan kelembaban atau suhu (Samran et al., 2015).

Teknik pembuatan ODT terdiri dari sembilan metode diantaranya yaitu *lyophilization, ouliding, direct compression, cotton candy process, spray drying, sublimation, mass extrusion, nanonization, fast dissolving films*. Sembilan metode tersebut dilakukan yaitu dengan tujuan menghindari tablet dengan ukuran besar, disintegrasi cepat dari tablet, kompatibilitas yang baik dengan pengembangan teknologi, tidak ada residu di mulut, tidak ada efek dari sifat obat (Mahajan, Sharma and Mule, 2011). Salah satu metode yang digunakan yaitu metode kempa langsung, dimana cara ini adalah cara yang paling mudah dan singkat dalam pembuatan tablet (Umasankar, Reddy and Prabhakaran, 2014). Selain singkat dalam proses pembuatan, metode kempa langsung juga memiliki beberapa keuntungan lainnya yaitu tidak memerlukan banyak alat, waktu, ruangan serta tidak memerlukan daya manusia yang banyak. Keuntungan lainnya yaitu tekanan tinggi pada proses pembuatan dengan metode granulasi kering dapat dieliminasi, panas dan lembab pada proses pembuatan dengan granulasi basah juga dapat

dieliminasi, dan yang terakhir yaitu disintegrasi zat aktif dapat ditingkatkan (Hadisoewignyo dan Fudholi, 2013).

Beberapa teknologi pada pembuatan ODT yang dilakukan dengan metode kempa langsung, disimpulkan bahwa bahan penghancur merupakan bahan yang mempengaruhi waktu hancur tablet. Waktu hancur tablet dapat dioptimalkan oleh konsentrasi disintegran. Konsentrasi disintegran berbanding terbalik dengan waktu hancur tablet (Umasankar, Reddy and Prabhakaran, 2014). Proses pembuatan tablet yang dilakukan dengan metode kempa langsung pada pengerjaannya tidak memerlukan proses granulasi. Namun di dalam metode tersebut perlu adanya bahan-bahan tambahan yang sesuai agar dapat dilakukan kempa secara langsung. Persyaratan yang harus dipenuhi oleh bahan aktif maupun bahan tambahan yaitu memiliki sifat alir, kompatibilitas dan memiliki distribusi ukuran partikel yang baik, memiliki densitas ruahan yang tinggi, reproduisibel dalam produksi baik serta memiliki kapasitas yang tinggi sehingga ketika dicampur dengan bahan aktif mampu menahan sifat-sifat kompakstinya (Hadisoewignyo dan Fudholi, 2013).

Tidak semua bahan aktif maupun bahan tambahan selalu memenuhi persyaratan tersebut, oleh sebab itu diperlukan teknik yang dapat menghasilkan bahan aktif maupun bahan tambahan yang baik. Teknik dengan penggunaan bahan ko-proses dapat membantu membentuk sifat tablet yang baik dan sesuai dengan persyaratan. Bahan ko-proses merupakan kombinasi yang terdiri dari dua atau lebih bahan tambahan dan memiliki keuntungan ketika kinerja tidak dapat dicapai menggunakan kombinasi bahan yang memiliki sifat fisik yang sama (Chougule, Dikpati and Trimbake, 2012). Dalam campuran bahan ko-proses terdapat suatu kekurangan yaitu perbandingan eksipien dalam campuran sudah tetap,

sehingga dalam penambahan bahan aktif perlu diperhatikan lagi sifat fisika kimia dari bahan aktif tersebut (Chaudhari, Phatak and Desai, 2012).

Bahan ko-proses memiliki kelebihan yaitu penggunaan jumlah bahan tambahan dan waktu yang diperlukan saat formulasi dapat dikurangi, selain itu juga dapat meningkatkan konsistensi dari *batch* ke *batch* (Hadisoewignyo dan Fudholi, 2013). Kombinasi eksipien yang digunakan harus saling melengkapi yaitu mampu menutupi sifat yang tidak diinginkan, serta pada saat yang sama mampu mempertahankan atau meningkatkan sifat yang diinginkan dari eksipien. Bahan ko-proses dilakukan dengan tujuan yaitu untuk mendapatkan suatu produk dengan nilai tambah yang berkaitan dengan fungsi dan harganya, selain itu juga untuk memanfaatkan keuntungan dari setiap komponen dan mengatasi kekurangan yang ada. Teknik bahan ko-proses ini sangat menarik karena secara fisik produk dimodifikasi dengan cara khusus dan mengalami perubahan, akan tetapi tidak mengubah struktur kimianya (Chaudhari, Phatak and Desai, 2012). Menurut Marwaha *et al.* (2010), bahan ko-proses berpengaruh terhadap sifat fisik tablet karena apabila dibandingkan dengan campuran sederhana (campuran fisik) ODT dengan bahan ko-proses terbukti memiliki variasi berat yang kecil. Selain itu, bahan ko-proses juga menghasilkan partikel dengan permukaan yang lebih halus dan diperoleh distribusi ukuran yang optimal dan mengakibatkan sifat alir menjadi lebih baik. Mutu fisik yang dimaksud yaitu meliputi kekerasan, kerapuhan, waktu hancur, waktu pembasahan dan rasio absorpsi air.

Pada penelitian ini, penggunaan bahan ko-proses dilakukan dengan tujuan untuk menghindari sifat alir dan kompresibilitas yang buruk, karena salah satu keuntungan dari bahan ko-proses yaitu dapat meningkatnya sifat alir dan kompresibilitas (Patel, Chaudari and Gupta, 2006). Bahan pengikat berfungsi dalam terbentuknya ikatan antar partikel dan bahan penghancur

berfungsi dalam penghancuran tablet saat kontak dengan cairan. Bahan pengisi berfungsi untuk memperbaiki sifat alir dan kompresibilitas, serta untuk memenuhi kesesuaian bobot tablet sehingga bahan pengisi ini memiliki presentase yang besar dalam komponen tablet (Hadisoewignyo dan Fudholi, 2013). Dengan demikian, dalam penelitian ini akan dibuat bahan ko-proses dengan mengembangkan formulasi ODT. Selain itu dalam penelitian ini juga dilakukan pembuatan ODT tanpa teknik ko-proses, dimana teknik dilakukan tanpa pembuatan dengan granulasi basah dan dilakukan kempa langsung.

Rasa sakit yang ditimbulkan oleh nyeri dapat mengganggu banyak aktivitas harian yang dilakukan oleh penderita, maka dari itu harus dilakukan terapi yang dapat meredakan rasa sakit. Masalah tersebut dapat diatasi dengan obat-obatan *nonsteroidal anti-inflammatory drug* (NSAID) salah satunya yaitu kelas oksikam, obat ini digunakan untuk meringankan nyeri. Piroksikam adalah salah satu obat yang meringankan nyeri dengan mekanisme menghambat kerja enzim siklooksigenase (COX). Enzim ini berfungsi untuk membantu pembentukan prostaglandin saat terjadinya luka dan menyebabkan rasa sakit dan peradangan. Melalui penghambatan kerja enzim COX, menyebabkan prostaglandin lebih sedikit diproduksi, yang berarti rasa sakit dan peradangan akan mereda (Lelo, Hidayat dan Juli, 2004). Piroksikam termasuk dalam kategori biofarmasetika klasifikasi sistem kelas II dengan kelarutan yang rendah dan permeabilitas tinggi. Perbedaan bahan aktif yang digunakan dalam ODT juga terdapat perbedaan sifat fisik dan pelepasan obatnya. Piroksikam memiliki karakteristik yaitu penyerapan yang lambat dan bertahap jika diberikan melalui rute oral, sehingga dapat mengakibatkan penundaan efek terapeutik. ODT piroksikam yang terdapat di pasaran yaitu proxalyoc, namun obat tersebut tidak beredar di Indonesia. Oleh sebab itu, pada penelitian ini piroksikam dibuat dalam

bentuk ODT menggunakan bahan ko-proses yang terdiri dari avicel pH 101, manitol, *crospovidone*, amilum kulit pisang, dan magnesium stearat. Sediaan ODT dipilih karena memiliki karakteristik yang dapat hancur di mulut, sehingga dapat mempercepat onset aksi obat.

Dalam pembuatan tablet ODT, bahan penghancur memiliki peranan yang penting karena tablet ODT harus memiliki waktu hancur yang relatif singkat. Dalam penelitian ini digunakan *crospovidone* sebagai bahan penghancur karena bahan tersebut memiliki efisiensi yang tinggi dalam penggunaan konsentrasi yang rendah. *Crospovidone* merupakan bahan penghancur yang baik karena tidak larut dalam air, cepat menyebar dan mengembang namun tidak membentuk gel meskipun dalam durasi yang panjang serta memiliki luas permukaan yang besar. Oleh karena *Crospovidone* menghasilkan disintegrasi yang cepat maka dipilih dalam penelitian ini (Tanuwijaya dan Karsono, 2013).

Bahan pengikat dalam tablet bertujuan untuk membentuk tablet yang baik dimana memenuhi persyaratan tablet meliputi kekerasan tablet, kerapuhan tablet, serta bobot tablet (Hadisoewignyo dan Fudholi, 2013). Bahan pengikat dalam penelitian ini digunakan amilum kulit pisang agung Semeru, dimana kulit pisang agung yang digunakan merupakan produk unggulan dari Kabupaten Lumajang yang memiliki keuntungan dengan kulit yang tebal, dapat disimpan dalam jangka waktu sedikit lama. Digunakan amilum karena amilum dapat membentuk tablet dengan kekerasan yang baik sesuai persyaratan. Dalam penelitian Ndouk (2015), amilum yang berasal dari kulit pisang agung dapat digunakan sebagai pengikat dalam pembuatan tablet. Amilum yang diperoleh telah sesuai dengan persyaratan pada karakteristik amilum kulit pisang agung dan hasil tablet yang diperoleh baik sesuai persyaratan pada uji mutu fisik tablet. Bahan pengisi merupakan bahan yang digunakan untuk memenuhi bobot mencapai bobot yang

digunakan, selain itu bahan pengisi juga bertujuan untuk memperbaiki kompresibilitas dan sifat alir bahan aktif. Dalam penelitian ini digunakan pengisi avicel PH 101 dan manitol yang dilakukan untuk pembuatan ODT piroksikam dengan bahan ko-proses. Bahan pengisi yang digunakan untuk ODT piroksikam tanpa teknik ko-proses yaitu Avicel pH 102. Avicel pH 102 berfungsi baik sebagai pengikat kering dalam metode kempa langsung, namun Avicel pH 102 memiliki ukuran partikel yang lebih besar dari Avicel pH 101 dimana kompaktibilitasnya bergantung pada kelembaban. Oleh sebab itu, digunakan Avicel pH 101 untuk pembuatan ODT dengan bahan ko-proses dan Avicel pH 102 untuk pembuatan ODT tanpa teknik ko-proses.

Pada penelitian Ndouk (2015) diperoleh formula optimum bahan ko-proses dengan konsentrasi amilum kulit pisang agung 3,5% dan konsentrasi *crospovidone* 5% kemudian dihasilkan karakteristik tablet ODT yang baik dimana kekerasan tablet, kerapuhan tablet serta waktu hancur masing-masing memenuhi persyaratan. Oleh sebab itu pada penelitian ini digunakan formula optimum bahan ko-proses dengan amilum kulit pisang agung pada konsentrasi 3,5%, *crospovidone* dengan konsentrasi 5%, dan digunakan bahan pengisi avicel PH 101, manitol sebagai pemanis dan magnesium stearat sebagai penghancur.

1.2 Rumusan Masalah

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

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

1.3 Tujuan Penelitian

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

1.4 Hipotesis Penelitian

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

1.5 Manfaat Penelitian

1. Penelitian ini diharapkan dapat menghasilkan suatu ODT piroksikam yang baik
2. Penelitian ini diharapkan dapat memperbaiki sifat-sifat yang kurang diinginkan dari masing-masing bahan dalam bentuk tunggal