

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Rute pemberian oral merupakan rute yang dinilai paling mudah dalam penggunaan, ekonomis dari segi harga, dan secara umum paling aman untuk digunakan (Nuryati., 2017). Salah satu contoh bentuk sediaan oral yang banyak digunakan adalah tablet (Lura *et al.*, 2020).

Sediaan tablet terbuat dari massa padat yang kompak dan dibuat dengan sistem kempa dengan memberikan tekanan tinggi pada serbuk atau granul. Tablet dapat dibuat sesuai dengan desain dan tujuan pelepasan yang diinginkan (Kemenkes RI, 2020). Salah satu tablet yang disesuaikan dengan tujuan pelepasan adalah tablet *sustained release*. Tablet *sustained release* merupakan salah satu sistem pelepasan bahan aktif yang dimodifikasi dimana tablet dirancang untuk melepaskan obat dengan sedikit demi sedikit dengan mempertahankan kadar obat yang konstan dalam jangka waktu tertentu dengan efek samping minimal (Jethara *et al.*, 2014).

Bentuk penghantaran obat per oral untuk pelepasan yang dimodifikasi diklasifikasikan menjadi dua kelompok yaitu *single unit dosage form* (SUDF) dan *Multiple Unit Dosage Form* (MUDF). Tablet merupakan salah satu aplikasi dari SUDF. Sedangkan contoh dari MUDF antara lain adalah pelet dan mini tablet (Ramu *et al.*, 2013).

Pelet adalah unit padat kecil yang dapat mengalir secara bebas terbuat dari proses aglomerasi dengan bentuk *spherical* atau *semi-spherical* dan ukuran berkisar 0,2 mm hingga 2,0 mm (Ramu *et al.*, 2013; Sirisha *et al.*, 2013). Pelet dapat disalut dengan polimer untuk tujuan mengatur laju pelepasan obat. Kelebihan pemberian pelet yang disalut yaitu mengurangi resiko degradasi obat, mengurangi iritasi mukosa lambung, menyembunyikan rasa, meningkatkan stabilitas, dan dapat mencegah terjadinya *dose dumping*. Pelet bersalut dapat dimasukkan ke dalam kapsul atau dikempa menjadi tablet (Abdul *et al.*, 2010). Pelet yang dikempa menjadi tablet disebut sebagai tablet *Multiple Unit Pellet Systems* (MUPS) yang merupakan suatu sistem pelet yang terkompresi dengan

sifat pelepasan yang diharapkan identik seperti pada pelet tidak terkompresi. Keuntungan pelet yang dikempa menjadi tablet yaitu kekuatan dosis yang lebih tinggi dapat diberikan dengan bentuk tablet, biaya lebih rendah dibandingkan dengan pelet yang dimasukkan ke dalam kapsul karena jumlah produksi tablet yang lebih tinggi (Bodmeier., 1997). Tablet dengan pelet terkompresi seperti MUPS harus memiliki kekuatan fisik yang baik dimana berfungsi dalam menahan guncangan mekanis pada saat diproduksi (Patel *et al.*, 2017).

Terdapat permasalahan dalam pengempaan pelet menjadi tablet yaitu rusaknya fungsi lapisan polimer sehingga dapat mengubah karakteristik pelepasan obat dimana akan menghasilkan laju absorpsi obat yang lebih cepat dari yang diinginkan (Shargel *et al.*, 2012). Salah satu alternatif untuk mengatasi permasalahan tersebut yaitu untuk melindungi dari kerusakan maka dapat digunakan *cushioning agent* (Osei-Yebaah *et al.*, 2016). *Cushioning agent* merupakan bahan yang dapat berfungsi untuk melindungi lapisan polimer yang fungsional agar tidak pecah pada saat proses kompresi (Al-Hashimi *et al.*, 2018). *Cushioning agent* yang diinginkan adalah yang dapat melindungi lapisan penyalut pelet dari kerusakan tekanan akibat kompresi dan tablet yang dihasilkan tetap dapat terdisintegrasi dengan cepat serta memiliki deformasi plastis (Li *et al.*, 2016). Mekanisme *cushioning agent* dalam melindungi pelet yaitu dengan mencegah kontak langsung antar pelet bersalut polimer yang cenderung menyatu satu sama lain selama kompresi dan bertindak sebagai bahan bantalan untuk menyerap gaya kompresi yang diberikan (Bodmeier., 1997; Abdul *et al.*, 2010).

Salah satu bahan pembentuk *cushioning agent* yang umum digunakan yaitu *Microcrystalline cellulose* (MCC). Penggunaan MCC banyak digunakan dalam pembuatan tablet multi unit karena memiliki kompaktibilitas serta disintegrasi yang baik (Al-Hashimi *et al.*, 2018). Selain itu MCC memiliki mekanisme deformasi plastis sehingga banyak digunakan sebagai eksipien dalam pembuatan tablet (Li *et al.*, 2016). Terdapat permasalahan pada MCC yang tidak diproses dimana MCC tersebut memberikan fungsi perlindungan yang buruk saat dikempa. Hal tersebut disebabkan karena ukuran partikel MCC relatif besar dan tepi kristal MCC cenderung tajam sehingga terjadi kerusakan pada permukaan pelet saat dikempa. Cara mengatasi permasalahan tersebut dengan melakukan ko-proses untuk mereduksi ukuran dari MCC dan memperhalus tepian kristal dari MCC. Ko-proses yang dapat digunakan untuk menghasilkan ukuran partikel MCC

hingga sekitar 20 μm yaitu *wet milling* atau *high pressure homogenization* (Li *et al.*, 2016). Namun terdapat permasalahan pada proses MCC yang melibatkan air yaitu dapat mengakibatkan kompaktibilitas MCC menurun dan terjadi penurunan deformasi plastis dari MCC. (Badawy *et al.*, 2006). Sehingga perlu ditambahkan bahan lain yang memiliki deformasi plastis untuk membantu menyeimbangkan penurunan deformasi yang dialami MCC saat di ko-proses.

Salah satu eksipien yang dapat dipergunakan untuk membantu mengurangi penurunan deformasi pada ko-proses MCC yaitu *Hydroxy Propyl Methyl Cellulose* (HPMC). Hal tersebut disebabkan HPMC memiliki deformasi plastis meskipun dilakukan ko-proses dan dapat meningkatkan *tensile strength* dari tablet (Siow *et al.*, 2020). Selain itu penggunaan HPMC juga dapat meningkatkan laju pelepasan obat serta memiliki sifat pemadatan yang baik (Chambin *et al.*, 2005; Al-Hashimi *et al.*, 2018). Viskositas HPMC berpengaruh pada waktu hancur tablet dimana semakin tinggi viskositasnya maka waktu hancur tablet semakin lama (Siow *et al.*, 2020)

Pada penelitian ini akan digunakan metformin HCl sebagai model bahan obat. Metformin HCl merupakan bahan obat yang mudah larut dalam air. Selain itu, metformin HCl memiliki karakteristik waktu paruh yang pendek yaitu 4 jam sehingga tidak dapat memberikan aksi obat dalam jangka waktu yang lama dan diperlukan pemberian berulang. Pembuatan formulasi sediaan *sustained release* digunakan untuk memperbaiki permasalahan waktu paruh dari metformin HCl yang pendek (Agrawal *et al.*, 2016). Pada penelitian ini pelet metformin diberi lapisan polimer menggunakan etil selulosa untuk memberikan efek *sustained release*. Selain itu, penggunaan air sebagai media pelepasan lebih ekonomis dalam pengujian profil disolusi untuk mengukur tingkat kerusakan pelet metformin HCl akibat pengempaan.

Etil selulosa merupakan turunan selulosa yang tidak larut dalam air dengan fitur menarik seperti biokompatibilitas, gastroresistensi, dan degradasi menjadi produk yang tidak beracun serta mudah dikeluarkan. Etil selulosa dipilih karena memiliki kemampuan untuk memodifikasi pelepasan obat yang dapat menciptakan pelepasan yang terkontrol (Wasilewska and Winnicka, 2019). Namun terdapat kelemahan pada penggunaan etil selulosa dimana sifat mekanik etil selulosa yang lemah sehingga pada saat di kempa dapat terjadi kerusakan yang dapat mempengaruhi karakteristik pelepasan obat (Abdul *et al.*, 2010; Shargel *et*

al., 2012) Salah satu cara untuk mencegah kerusakan lapisan tersebut dapat digunakan *cushioning agent* (Al-Hashimi *et al.*, 2018)

Berdasarkan latar belakang tersebut, maka penelitian ini ditujukan untuk mengetahui pengaruh kombinasi dan perbandingan komposisi yang optimum dari MCC-HPMC sebagai *cushioning agent* terhadap mutu fisik dan profil disolusi dari tablet MUPS metformin HCl.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana pengaruh kombinasi MCC PH101-HPMC E5 LV sebagai *cushioning agent* terhadap mutu fisik tablet MUPS metformin HCl ?
2. Bagaimana perbandingan komposisi MCC PH101-HPMC E5 LV yang optimum sebagai *cushioning agent* terhadap profil disolusi tablet MUPS metformin HCl ?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Mengevaluasi pengaruh kombinasi MCC PH101-HPMC E5 LV sebagai *cushioning agent* terhadap mutu fisik tablet MUPS metformin HCl.
2. Menentukan perbandingan komposisi MCC PH101-HPMC E5 LV yang optimum sebagai *cushioning agent* terhadap profil disolusi tablet MUPS metformin HCl.

1.4 Manfaat Penelitian

Berdasarkan hasil penelitian ini dapat diketahui pengaruh kombinasi serta perbandingan komposisi yang optimum dari MCC PH101-HPMC E5 LV sebagai *cushioning agent* terhadap mutu fisik tablet dan profil disolusi dari tablet metformin HCl sehingga data hasil penelitian dapat digunakan sebagai pemilihan *cushioning agent* pada pembuatan tablet MUPS.