

BAB 1

PENDAHULUAN

Saat ini industri farmasi berfokus pada pengembangan sistem penghantaran obat secara oral yang menawarkan kepatuhan pasien dan dosis yang efektif. Rute pemberian oral tidak diragukan lagi sebagai rute penghantaran obat yang paling digemari di mana rute ini menawarkan berbagai keuntungan diantaranya kemudahan penggunaan obat, dan yang paling penting adalah dapat meningkatkan kepatuhan pasien. Selain itu, rute pemberian oral tidak membutuhkan kondisi steril sehingga proses produksinya lebih murah (Panigrahi *and* Behera, 2010).

Salah satu bentuk sediaan oral yang sering digunakan adalah tablet. Tablet adalah sediaan padat kompak, dibuat secara kempa cetak, dalam bentuk tabung pipih atau sirkular, kedua permukaannya rata atau cembung, mengandung satu jenis obat atau lebih dengan atau tanpa zat tambahan. Zat tambahan yang digunakan dapat berfungsi sebagai zat pengisi, zat pengembang, zat pengikat, zat pelicin, zat pembasah atau zat lain yang cocok (Anonim, 1979). Sediaan obat dalam bentuk tablet, memiliki beberapa keuntungan diantaranya ialah cocok untuk zat aktif yang sulit larut dalam air, menutup rasa dan bau yang tidak enak, memiliki ketahanan fisik yang cukup terhadap gangguan mekanis selama produksi, pengemasan dan *transport*, stabil terhadap udara dan suhu lingkungan, bebas dari kerusakan fisik, serta cukup stabil selama penyimpanan (Lachman, *et al.*, 1986).

Banyak pasien mengalami kesulitan untuk menelan tablet dan dengan demikian mereka tidak patuh meminum obat yang telah diresepkan, sehingga tujuan terapi tidak tercapai. Disfagia atau kesulitan menelan

merupakan masalah umum yang menimpa hampir 35% dari populasi umum, khususnya pediatri, geriatri, pasien stroke, penyakit parkinson, gangguan neurologis, keadaan tidak sadar, gangguan kejiwaan, mual, muntah, mabuk perjalanan, terutama mereka yang tidak memiliki akses untuk memperoleh air (Seager, 1998; Kanani *and* Rajarajan, 2011).

Untuk mengatasi masalah tersebut, teknologi farmasi telah mengembangkan bentuk sediaan oral yang dapat hancur atau larut di mulut dalam waktu singkat tanpa minum air. Sediaan ini dikenal sebagai *Orally disintegrating tablet* (ODT). *Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research* (CDER), Amerika Serikat mendefinisikan ODT sebagai suatu bentuk sediaan padat yang mengandung bahan aktif yang dapat hancur dengan cepat biasanya dalam hitungan detik, ketika diletakkan pada lidah (Chawla *et al.*, 2011). Menurut Bhowmik, 2009, ODT merupakan suatu bentuk sediaan tablet yang ketika diletakkan di dalam mulut dapat terdisintegrasi dengan cepat untuk melepaskan obat, terlarut dan terdispersi di dalam saliva, umumnya kurang dari 60 detik.

ODT segera hancur di dalam mulut, maka absorpsi obat dapat terjadi pada daerah *pregastric* yaitu, mulut, faring, dan kerongkongan sehingga dapat menghasilkan mula kerja obat (*onset of action*) yang cepat serta mengurangi jumlah obat yang hilang karena metabolisme lintas pertama. Absorpsi *pregastric* menyebabkan bioavailabilitas obat lebih tinggi dibandingkan bentuk sediaan tablet konvensional (Fu *et al.*, 2004).

Bahan aktif yang digunakan dalam penelitian ini adalah obat antiemetik atau antimuntah karena muntah merupakan masalah umum yang dialami oleh semua orang dari berbagai rentang usia. Pada kondisi mual, pemberian obat dengan konsumsi air dapat memicu terjadinya muntah (Goel, 2009). Oleh karena itu, obat-obat antiemetik atau anti muntah sangat

sesuai diformulasikan dalam bentuk sediaan ODT karena ODT dapat hancur di mulut tanpa perlu meminum air.

Domperidone merupakan antagonis dopamin yang mempunyai efek farmakologi sebagai antiemetik. Efek antiemetik disebabkan oleh kombinasi efek perifer (gastroprokinetik) dengan antagonis terhadap reseptor dopamine di CTZ (*chemoreceptor trigger zone*). Domperidone memfasilitasi pengosongan lambung dan mengurangi waktu perjalanan usus kecil melalui peningkatan gerak peristaltik esofagus dan lambung dengan menurunkan tekanan *sphincter* esofagus.

Absorpsi domperidone berlangsung cepat, namun bioavailabilitas sistemik dari domperidone hanya sekitar 15% (jika diberikan per oral). Rendahnya bioavailabilitas sistemik ini disebabkan karena domperidone mengalami metabolisme lintas pertama di hati atau *first pass effect* dan metabolisme pada dinding usus (Sweetman, 2009). Selain itu, domperidone termasuk dalam BCS (*Biopharmaceutical Classification System*) kelas II (Sharma and Suresh, 2010), praktis tidak larut dalam air (0.986 mg/L) sehingga disolusinya terbatas dan kecepatan absorpsi berkurang meski memiliki permeabilitas yang baik. Hal ini dapat menyebabkan penundaan mula kerja obat. Dengan diformulasikan dalam bentuk sediaan ODT, mula kerja obat dapat dipercepat dan jumlah domperidone yang mengalami metabolisme lintas pertama dapat dikurangi sehingga meningkatkan bioavailabilitas dan efek farmakologi yang diinginkan dapat tercapai.

Berbagai metode telah digunakan dalam memformulasikan ODT dengan teknik yang berbeda satu sama lain berdasarkan faktor-faktor yang diinginkan seperti kekuatan mekanik produk akhir, dosis dan stabilitas bahan aktif, rasa, laju pelepasan obat dalam saliva, proses penyerapan pada saliva yang seluruhnya bertujuan untuk meningkatkan bioavailabilitas obat (Sutradhar *et al.*, 2012). Diantara semua metode yang ada, granulasi basah

dipilih karena dapat meningkatkan kohesivitas dan kompresibilitas serbuk dengan penambahan pengikat yang berfungsi menyalut partikel serbuk sehingga partikel melekat satu sama lain dan membentuk granul (Siregar, 1992).. Metode ini dapat digunakan untuk zat aktif yang sulit mengalir atau sulit dikompres, hidrofob, tahan panas, dan berdosis kecil seperti domperidone.

Kriteria utama sediaan obat ODT adalah cepat larut atau hancur dalam rongga mulut, yaitu kurang dari 60 detik. Permasalahan yang dihadapi pada ODT adalah tablet harus melarut segera tetapi juga harus memenuhi persyaratan mutu fisik tablet, sehingga diperlukan *superdisintegrant* dan pengikat yang dapat meningkatkan waktu hancur tablet tetapi tidak rapuh ketika dikempa.

Crospovidone merupakan contoh *superdisintegrant* yang diketahui dapat menghasilkan profil disintegrasi yang baik. Mekanisme kerjanya yaitu dengan aktivitas kapiler (*wicking action*) dan porositas, dimana tablet dapat hancur dengan memecahkan ikatan antara partikel setelah adanya penetrasi medium masuk ke dalam tablet melalui jalur porositas (Gohel *et al.*, 2006).

Rangole *et al.*, (2012) mempelajari pengaruh *superdisintegrant* (*croscarmellose sodium* atau CCS, dan *crospovidone*.) terhadap karakteristik dan disolusi tablet pada *Rapidly Disintegrating Tablet* hidroklorotiazid yang diformulasikan dengan metode cetak langsung. Penelitian ini dilakukan untuk mendapatkan formula optimum di mana waktu hancur dan % pelepasan obat menjadi tolak ukur evaluasi. Konsentrasi masing-masing *superdisintegrant* yaitu 2%, 3%, 4%, dan 5% (b/b) sehingga didapatkan 8 formula berbeda. Tablet dievaluasi berdasarkan beberapa parameter yaitu ketebalan, kekerasan, kerapuhan, waktu hancur, waktu pembasahan, kandungan obat serta disolusi secara *in vitro*.

Berdasarkan hasil evaluasi, diperoleh bahwa formula yang mengandung *crospovidone* dengan konsentrasi 4% adalah formula optimum karena terdisintegrasi dengan cepat ($13,35 \pm 0,54$ detik) serta pelepasan obat 100% dicapai dalam waktu yang lebih cepat (14 menit) dibandingkan *croscarmellose sodium* (16 menit) dan sediaan hidroklorotiazid di pasaran (20 menit). Jadi, dapat disimpulkan bahwa penggunaan *crospovidone* sebagai *superdisintegrant* jauh lebih baik dibandingkan CCS, hal ini dikarenakan *crospovidone* memiliki aktivitas kapiler yang tinggi dan kapasitas terbasahi yang baik (Rowe *et al.*, 2009).

Salah satu polimer yang dapat digunakan sebagai pengikat yang berasal dari polimer sintetik yaitu PVP atau disebut juga polivinilpirolidon, yang berfungsi meningkatkan kohesifitas serbuk, sehingga dapat membentuk granul. Jenis, jumlah, dan distribusi bahan pengikat yang ditambahkan ke dalam granul akan mempengaruhi sifat fisik tablet, seperti kekerasan, kerapuhan, dan waktu hancur tablet (Banker *and* Anderson, 1986). Oleh karena itu digunakan PVP K-30 yang larut air atau terdispersi dalam air serta dapat membentuk ikatan antar partikel yang cukup kuat untuk memungkinkan pencetakan tablet tetapi tidak sampai mengganggu proses disintegrasi tablet.

Berdasarkan penelitian terdahulu yang dilakukan oleh Widiawati (1998) mengenai pengaruh pengikat PVP K-30 pada konsentrasi 2,5% (F1), 5% (F2), dan 7,5% (F3) terhadap mutu fisik tablet parasetamol 450 mg. Didapatkan hasil bahwa peningkatan konsentrasi PVP K-30 menyebabkan kekerasan tablet meningkat (F1 = 5,58 Kp; F2 = 7,91 Kp; dan F3 = 8,88 Kp) sehingga mengurangi kerapuhan tablet (F1 = 1,22%; F2 = 0,71% dan F3 = 0,52%).

Atas pertimbangan tersebut, maka penelitian ini dimaksudkan untuk menggunakan *crospovidone* sebagai *superdisintegrant* dan PVP K-30