

# BAB 1

## PENDAHULUAN

Berkembangnya ilmu pengetahuan dan teknologi dalam bidang farmasi, menuntut para farmasis untuk selalu mengembangkan cara pembuatan obat dan formulasi sediaan obat. Pada umumnya obat yang paling sering digunakan adalah tablet. Bentuk sediaan tablet terus berkembang dari tablet konvensional menjadi berbagai jenis tablet lain, yang diharapkan dapat meningkatkan kualitas dari obat dan efisiensi dalam pembuatan serta kenyamanan dalam penggunaan, sehingga lebih diterima oleh kalangan masyarakat.

Tablet adalah sediaan padat dibuat secara kempa cetak, berbentuk rata atau cembung rangkap, umumnya bulat, mengandung satu jenis obat atau lebih dengan atau tanpa zat tambahan. Zat tambahan yang digunakan dapat berfungsi sebagai zat pengisi, zat penghancur, zat pengikat, zat pelicin, zat pembasah (Anief, 2005).

Tablet merupakan bentuk sediaan farmasi yang paling banyak dikonsumsi oleh masyarakat, karena keunggulannya yaitu 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 stabil cukup lama selama penyimpanan (Lachman *et al.*, 1986), mudah cara pemakaiannya, tepat dosis, dari segi ekonomi lebih murah dibanding dengan bentuk sediaan obat lainnya.

Sediaan tablet tidak hanya tablet biasa yang langsung ditelan tetapi ada juga tablet kunyah, tablet hisap, tablet bukal, tablet sublingual. Untuk

mendapatkan sediaan yang praktis dan mudah dalam pemakaian obat, kini telah berkembang sediaan yang didesain untuk cepat hancur dalam mulut dengan saliva tanpa membutuhkan air sehingga dapat meningkatkan onset obat yaitu *orally disintegrating tablet* (ODT).

ODT hancur dalam rongga mulut dalam waktu kurang dari satu menit tanpa menggunakan air (Bhowmik *et al.*, 2009). Bentuk sediaan ini harus cepat terdisintegrasi dalam rongga mulut. Bentuk sediaan ODT cocok untuk pasien yang memiliki kesulitan dalam menelan obat pada pediatri maupun dewasa, ataupun pada geriatri yang sukar untuk mengunyah obat yang mengakibatkan berkurangnya kepatuhan pasien untuk meminum obat. Sering kali pasien mengalami ketidaknyamanan dalam mengkonsumsi sediaan konvensional seperti tablet, ketika tidak tersedia air, pasien yang mabuk perjalanan, pasien dengan gangguan kejiwaan, serangan alergi yang mendadak atau batuk yang mana membutuhkan *onset of action* (OOA) cepat. Sediaan ODT juga memiliki disolusi, laju absorpsi, dan bioavailabilitas yang lebih tinggi dibandingkan bentuk sediaan tablet konvensional lainnya (Hirani *et al.*, 2009). Efek samping obat yang disebabkan oleh metabolit lintas pertama di hati dapat dikurangi (Dobetti, 2000). Sejumlah bagian obat juga mungkin diabsorpsi di daerah pre-gastrik seperti mulut, faring, dan esofagus ketika air ludah turun ke lambung (Sharma *et al.*, 2005) sehingga ketersediaan hayati obat akan meningkat dan pada akhirnya juga meningkatkan efektivitas terapi.

Beberapa metode telah banyak digunakan dalam formulasi sediaan ODT tetapi metode yang paling banyak digunakan dalam industri farmasi untuk memproduksi tablet kompresi adalah metode granulasi basah. Metode granulasi basah merupakan suatu proses untuk mengubah serbuk halus menjadi bentuk granul, yang mudah mengalir dan menghasilkan massa yang kompak, sehingga pada tekanan kompresi tertentu diperoleh bentuk tablet

yang bagus, keras dan tidak rapuh. Keuntungan dari metode ini antara lain menaikkan kohesifitas dan kompresibilitas serbuk (Sheth, *et al.*, 1980). Metode ini cocok digunakan untuk bahan aktif domperidone, yang tahan terhadap pemanasan dan tidak mudah terurai oleh air. Metode granulasi basah dapat digunakan untuk membuat sediaan ODT dengan cara memilih kombinasi bahan tambahan yang tepat, yang mana dapat menghasilkan disintegrasi cepat dan daya tahan fisik yang baik. Bahan tambahan yang berperan penting dalam pembuatan sediaan ODT dengan metode granulasi basah adalah bahan penghancur (*superdisintegrant*) dan bahan pengikat.

Bahan penghancur berfungsi untuk meningkatkan kecepatan hancurnya tablet dalam saliva. Oleh karena itu diperlukan bahan penghancur yang memiliki daya hancur yang lebih besar dibandingkan tablet konvensional yaitu *crospovidone*. *Crospovidone* merupakan salah satu *superdisintegrant* yang efektif digunakan dalam pembuatan tablet dengan metode cetak langsung, granulasi basah, granulasi kering dalam konsentrasi kecil. Pada proses kompresi partikel *crospovidone* mengalami deformasi, dan ketika bersinggungan dengan air dengan cepat partikel *crospovidone* kembali ke bentuk normal dan menyerap air sehingga dapat mempercepat waktu hancur dan disolusi tablet serta mempunyai daya kompresibilitas yang tinggi (Balasubramaniam *et al.*, 2008).

Bahan pengikat berfungsi sebagai perekat untuk mengikat serbuk menjadi granul, serta memberi kohesifitas pada granul menjadi tablet pada proses kompresi dengan meningkatnya sifat alir (Kulkarni *et al.*, 2010). Biasanya semakin besar jumlah pengikat, semakin tinggi kompaktibilitas tablet dan semakin lama waktu hancur tablet yang dihasilkan. Penggunaan bahan pengikat yang terlalu banyak akan menghasilkan massa granul yang terlalu basah dan granul yang terlalu keras, sehingga tablet yang dihasilkan mempunyai waktu hancur yang lama. Sebaliknya, kekurangan bahan

pengikat akan menghasilkan daya rekat yang lemah, sehingga tablet akan rapuh dan terjadi capping (Parrott, 1971). Oleh sebab itu, bahan pengikat merupakan penentu terhadap keseragaman ukuran, kekerasan, serta waktu hancur tablet (Emeje, *et al.*, 2007). Bahan pengikat yang sering digunakan adalah yang terbuat dari alam. Karena polimer dari alam menawarkan harga yang lebih ekonomis dibanding dengan polimer sintetik/semisintetik. Salah satu pengikat yang terbuat dari alam diantaranya adalah gelatin. Gelatin cocok digunakan sebagai pengikat dalam sediaan ODT, karena ketika diletakkan dalam mulut ia akan meleleh dan melepaskan cita rasa yang dikandungnya, serta memberikan rasa yang enak, dan tidak meninggalkan rasa lengket di mulut .

Rangole, *et al* (2008), melakukan penelitian dengan metode cetak langsung terhadap tablet hidroklorotiazid untuk ODT. Macam *superdisintegrant* yang digunakan ada 2 yaitu Ac-Di-Sol dan *crospovidone* dengan tujuan mendapatkan formula yang menghasilkan waktu hancur cepat dan pelepasan obat yang optimal dengan konsentrasi *superdisintegrant* yang berbeda yaitu 2%, 3%, 4% dan 5% sehingga didapatkan 8 formula. Dari hasil penelitian, *crospovidone* menghasilkan waktu hancur yang cepat dibanding Ac-Di-Sol, waktu hancur lebih cepat ketika konsentrasi *crospovidone* 4%. Meningkatnya konsentrasi *crospovidone*, menurunkan waktu hancur tetapi tidak meningkatkan laju disolusi. Hal ini dikarenakan penyerapan air yang cepat, *swelling* dan *burst effect* dari *crospovidone*. Berdasarkan hasil penelitian Himabindu, *et al* (2011) dan Rangole, *et al* (2008), mengatakan *crospovidone* merupakan *superdisintegrant* yang menjanjikan dalam meningkatkan waktu hancur dan laju pelepasan obat ODT.

Pada penelitian kali ini, metode formulasi ODT ditujukan untuk obat yang digunakan secara luas sebagai antimuntah dengan menghambat

reseptor dopaminergik yaitu domperidone. Domperidone dioptimasi untuk formula ODT karena memiliki waktu paruh yang lama dan dalam kasus muntah diperlukan pelepasan obat yang cepat (Prajapati *and* Patel, 2010). Domperidone tidak menembus sawar darah otak dan efektif dalam gastroparesis, *pediatric gastroesophageal reflux* (muntah pada bayi). Setelah penggunaan dosis oral, domperidone mengalami *first pass* metabolisme di hati sehingga bioavailabilitas rendah yaitu 15% dan tidak memungkinkan untuk mengurangi frekuensi muntah (Parmar *et al.*, 2009). Domperidone juga termasuk dalam *biopharmaceutical classification system* (BCS) kelas II yaitu kelarutan rendah dan permeabilitas yang tinggi (Sharma *and* Suresh, 2010). Oleh karena itu, diperlukan perkembangan *orally disintegrating tablet* domperidone untuk meningkatkan bioavailabilitas dalam meringankan kasus mual dan muntah.

Dalam penelitian ini dilakukan optimasi formulasi *orally disintegrating tablet* dengan metode *factorial design*. Ada 2 faktor yang digunakan yaitu konsentrasi *crospovidone* sebagai *superdisintegrant* dan konsentrasi gelatin sebagai bahan pengikat; untuk faktor konsentrasi dari *crospovidone*, tingkat rendah yang digunakan adalah 2% dan tingkat tingginya 7%, sedangkan untuk faktor konsentrasi gelatin, tingkat rendah digunakan 1% dan tingkat tinggi digunakan 2%, sehingga akan didapatkan 4 formula. Untuk mengetahui pengaruh dari penggunaan *crospovidone* sebagai *superdisintegrant* dan *gelatin* sebagai bahan pengikat. Dengan metode ini akan didapatkan area optimum melalui *contour plot* untuk menentukan proporsi pasangan faktor yang menghasilkan respon seperti yang diinginkan.

Rumusan masalah penelitian ini adalah bagaimana pengaruh konsentrasi *crospovidone* sebagai *superdisintegrant* dan gelatin sebagai pengikat serta interaksinya terhadap sifat fisik tablet dan profil pelepasan

*orally disintegrating tablet* domperidone secara *in vitro*. Selain itu bagaimana rancangan formula optimum kombinasi *crospovidone* dan gelatin yang menghasilkan *orally disintegrating tablet* dengan waktu hancur kurang dari 60 detik.

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh konsentrasi *crospovidone* sebagai *superdisintegrant* dan gelatin sebagai pengikat serta interaksinya terhadap sifat fisik tablet dan profil pelepasan *orally disintegrating tablet* domperidone secara *in vitro*. Selain itu untuk memperoleh rancangan formula optimum kombinasi *crospovidone* dan gelatin yang menghasilkan *orally disintegrating tablet* dengan waktu hancur kurang dari 60 detik.

Hipotesis penelitian ini adalah ada pengaruh dari konsentrasi *crospovidone* sebagai *superdisintegrant* dan gelatin sebagai pengikat serta interaksinya terhadap sifat fisik tablet dan profil pelepasan *orally disintegrating tablet* domperidone secara *in vitro*. Selain itu diperoleh rancangan formula optimum kombinasi *crospovidone* dan gelatin yang menghasilkan *orally disintegrating tablet* dengan waktu hancur kurang dari 60 detik.

Penelitian ini diharapkan mampu memberi manfaat yakni dapat dihasilkan suatu bentuk sediaan *orally disintegrating tablet* domperidone yang memiliki mutu fisik dan profil pelepasan domperidone yang optimal.