

BAB 1

PENDAHULUAN

Sediaan Tablet merupakan suatu bentuk sediaan solid mengandung bahan obat (zat aktif) dengan atau tanpa bahan pengisi (Departemen Kesehatan RI, 1995). Tablet terdapat dalam berbagai ragam, ukuran, bobot, kekerasan, ketebalan, sifat disolusinya dalam dalam aspek lain, tergantung pada penggunaan yang dimaksudkan dan metode pembuatannya. Karena popularitasnya yang besar dan penggunaanya yang sangat luas sebagai suatu sediaan obat, tablet terbukti menunjukkan suatu bentuk yang efisien, sangat praktis dan ideal untuk pemberian zat aktif terapi secara oral. Selain itu, tablet memiliki keuntungan yang paling nyata adalah kemudahan dalam pemberian dosis yang akurat, sehingga dosis dapat didistribusikan secara seragam dalam keseluruhan tablet untuk memberi kemudahan dalam pemberian dosis yang akurat apabila tablet dipotong menjadi dua bagian atau lebih untuk pemerian pada anak - anak (Siregar, 2010). Kerugiannya pun hanya sedikit misalnya untuk pasien yang memiliki kesulitan dalam menelan (Miller, 1966). Pediatri dan geriatri merupakan salah satu contoh pasien yang sangat kesulitan menelan tablet secara utuh, sehingga menyebabkan menurunnya tingkat kepatuhan dan efektifitas terapi. Oleh karena itu, para ilmuwan telah mengembangkan sistem pengantaran obat yang inovatif yang dikenal sebagai sediaan *orally disintegrating tablet* (Chougule *et al*, 2012).

Orally disintegrating tablet (ODT) adalah suatu bentuk sediaan padat yang mengandung bahan aktif, yang hancur dengan cepat biasanya dalam hitungan detik ketika di letakan pada lidah. *Orally disintegrating tablet* dimaksudkan untuk mengalami disintegrasi di mulut ketika kontak dengan air ludah/saliva dalam waktu kurang dari tiga menit. Selain

mempermudah dalam penggunaannya, *orally disintegrating tablet* juga menjamin keakuratan dosis, onset yang cepat, peningkatan bioavailabilitas dan stabilitas yang baik. Namun tidak semua bahan aktif obat dapat dibuat tablet ODT, selain itu juga tablet ODT diharapkan dapat cepat hancur di mulut, sehingga kerapuhan tablet menjadi kendala dalam pembuatannya, oleh sebab itu dibutuhkan kemasan yang khusus agar tablet ODT tidak rusak atau hancur (Bhowmik *et al*, 2009).

Kinerja tablet ODT tergantung pada teknologi yang digunakan dalam pembuatan. Tablet ODT memiliki kemampuan untuk menyerap air masuk ke dalam matriks tablet dengan cepat, dan membentuk struktur berpori pada bagian tablet sehingga menghasilkan suatu tablet yang mudah mengalami disintegrasi. Oleh karena itu pendekatan dasar untuk mengembangkan tablet ODT termasuk memaksimalkan struktur pori tablet, menggabungkan agen *disintergrant* yang sesuai dan menggunakan eksipien yang larut air dalam formulasinya. Dalam penelitian ini digunakan kompresi langsung, karena metode ini paling cepat dan paling ekonomis untuk memproduksi tablet. Walaupun harga bahan mentah untuk kempa langsung lebih tinggi, penghematan biaya tenaga kerja, waktu, dan biaya energi dapat dicapai dengan peniadaan granulasi, pengeringan, dan pembentukan ukuran bahan mentah yang sesuai. Seiring dengan meningkatnya penggunaan metode cetak langsung tersebut maka kebutuhan bahan pengisi untuk tablet cetak langsung juga meningkat. Syarat utama suatu bahan pengisi dapat digunakan untuk tablet cetak langsung harus memiliki sifat kompresibilitas yang baik, sifat alir yang baik, sifat pencampuran yang baik, kepekaan lubrikan yang rendah, bersifat *inert*, ketercampuran, ketersediaan hayati, pelepasan zat aktif, disintegrasi tablet, keefektifan biaya relatif dan sifat stabilitas yang baik (Siregar, 2010).

Tidak semua eksipien memenuhi semua syarat tersebut, namun beberapa produk, terutama bahan ko-proses memiliki sifat pentabletan yang baik untuk digunakan sebagai eksipien. *Co-processing* adalah salah satu pilihan yang paling banyak dipelajari dalam bidang kompresi langsung dalam rangka untuk mendapatkan fungsi tambahan dari eksipien. Dalam *co-processing*, dua atau lebih bahan pengisi berinteraksi pada level sub-partikel, yang tujuannya adalah untuk memberikan efek sinergis dari peningkatan fungsionalitas serta menutupi sifat yang tidak diinginkan dari komponen tunggalnya (Gohel, 2005).

Co-processing merupakan teknik untuk mendapatkan eksipien baru dengan cara mengkombinasikan dua atau lebih eksipien yang sudah ada. Kombinasi bahan yang dipilih akan saling melengkapi sehingga akan didapatkan bahan baru dengan sifat yang diinginkan. Bahan baru hasil dari *co-processing* biasa disebut sebagai eksipien ko-proses. Ada banyak bentuk sediaan yang menggunakan eksipien ko-proses terutama dalam sediaan bentuk padat seperti tablet, kapsul, serbuk, bentuk sediaan cair seperti emulsi, suspensi, suntikan, sediaan setengah padat seperti krim, salep, pasta (Siregar, 2010).

Co-processing menarik karena produk secara fisik mengalami perubahan tetapi secara khusus tidak mengubah struktur kimia. Distribusi yang tetap dan homogenitas dari komponen dapat dicapai dengan pembentukan dalam bentuk granul berukuran kecil. Berkurangnya pemisahan partikel oleh adhesi aktif yang terjadi pada pori partikel membuat proses validasi dan kontrol proses menjadi mudah dan dapat diandalkan. Dengan demikian, penggunaan eksipien ko-proses mampu menggabungkan keunggulan dari granulasi basah dan kompresi langsung. Kekurangan utama dari suatu campuran ko-proses adalah perbandingan eksipien dalam campuran yang sudah tetap, sehingga untuk penggunaan

dengan bahan aktif yang lain perlu diperhatikan sifat fisika kimia bahan aktif tersebut (Chaudhari *et al*, 2012).

Dalam kehidupan sehari-hari, mual dan muntah bisa jadi menunjukkan kondisi dari seseorang, oleh karena itu, sangat penting untuk mencari tahu penyebabnya sebelum memutuskan penggunaan obat yang tepat. Penyebab mual dan muntah bisa sangat sederhana, seperti berputar terlalu cepat ataupun mabuk saat perjalanan. Tetapi, mual dan muntah bisa juga menunjukkan gejala suatu penyakit yang lebih serius, atau karena efek samping penggunaan obat-obatan tertentu. Mual dan muntah sering dikaitkan dengan gangguan organik dan fungsional. Kondisi di rongga perut seperti kolesistitis, apendikitis akut, gangguan di saluran intestinal, atau peritonitis juga dapat menyebabkan mual dan muntah. Karena mual dan muntah sangat mengganggu dan menurunkan aktivitas harian dari penderita, maka tujuan terapi untuk mual dan muntah yaitu mencegah atau menghilangkannya.

Impuls yang berasal dari otak untuk memulai muntah kadang terjadi tanpa didahului perangsangan mual (Guyton and Hall, 1997). Untuk mengatasi masalah tersebut dapat digunakan obat-obat antiemetika. Obat ini merupakan obat yang dapat menutupi penyebab mual dan muntah. Salah satu obat antiemetik yang digunakan adalah domperidone, yang merupakan antagonis dopamin, yang memblokir reseptor D1 dan D2 pada CTZ (*Chemoreceptor Trigger Zone*) yang terletak pada bagian luar dari sawar darah otak. Dopamin memfasilitasi aktivitas otot halus gastrointestinal dengan menghambat dopamin pada reseptor D1 dan menghambat pelepasan asetilkolin netral dengan memblokir reseptor D2. Domperidone merangsang motilitas saluran cerna bagian atas tanpa mempengaruhi sekresi gastrik, empedu dan pankreas. Peristaltik lambung meningkat sehingga dapat

mempercepat pengosongan lambung (Food and Drug Administration, 2007).

Dalam penggunaannya domperidone banyak dijumpai dalam bentuk tablet, domperidone memiliki kemampuan absorpsi per oral dengan bioavailabilitas 13-17%. Rendahnya bioavailabilitas disebabkan karena metabolisme lintas pertama di hati dan metabolisme pada dinding usus. Dosis yang sering digunakan sebagai antiemetik dengan berat badan lebih dari 35 kg, 10–20 mg 3–4 kali sehari; maksimal 80 mg perhari (BMJ Group and the Royal Pharmaceutical Society, 2011). Oleh karena itu, domperidone dipilih sebagai model dalam penelitian ini untuk mengembangkan formulasi ODT.

Rumusan masalah dalam penelitian ini yang pertama bagaimana pengaruh kombinasi dari konsentrasi campuran *crospovidone*, PVP K-30, dan manitol terhadap karakteristik bahan ko-proses yang dihasilkan; yang kedua berapa proporsi kombinasi dari campuran *crospovidone*, PVP K-30, dan manitol yang optimum untuk menghasilkan bahan ko-proses dengan model *Factorial Design* dan ketiga adalah bagaimana sifat fisik tablet ODT domperidone yang dikempa dengan bahan ko-proses yang optimum.

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh campuran *Crospovidone*, PVP K-30, dan Manitol terhadap karakteristik bahan ko-proses yang dihasilkan, mengetahui proporsi campuran *Crospovidone*, PVP K-30 dan Manitol yang optimum untuk menghasilkan bahan ko-proses dengan model *Factorial Design*, serta mengetahui sifat fisik tablet ODT Domperidone yang dikempa dengan bahan ko-proses optimum.

Hipotesis penelitian ini adalah konsentrasi *crospovidone* sebagai *superdisintegrant*, PVP K-30 sebagai pengikat dan manitol sebagai pemanis dapat mempengaruhi sifat fisis tablet ODT dan profil pelepasan secara *in vitro*. Selain itu, rancangan formula optimum dari bahan ko-proses dapat diperoleh dengan menggunakan desain optimasi *Factorial Design*, dan formula optimum bahan ko-proses dapat digunakan untuk membuat tablet ODT domperidone sesuai dengan sifat fisik tablet ODT yang diinginkan, yaitu memiliki waktu hancur kurang dari tiga menit.

Penelitian ini diharapkan dapat menghasilkan suatu bahan ko-proses untuk membuat tablet ODT, yang memiliki keuntungan yaitu dapat memperbaiki sifat-sifat yang kurang diinginkan dari masing-masing bahan dalam bentuk tunggal.