

## BAB 1

### PENDAHULUAN

Saat ini, kemajuan di bidang teknologi dalam industri farmasi telah mengalami perkembangan yang pesat dalam pembuatan sediaan obat. Salah satu bentuk sediaan obat yang mengalami perkembangan cukup pesat adalah sediaan tablet. Tablet adalah sediaan farmasi yang paling banyak digunakan, merupakan sediaan padat yang dibuat secara kempa cetak dalam bentuk tabung pipih atau silinder, kedua permukaannya rata atau cembung, mengandung satu jenis obat atau lebih, dengan atau tanpa zat tambahan. Bahan tambahan yang digunakan dapat berfungsi sebagai bahan pengisi, bahan pengembang, bahan pengikat, bahan pelicin, bahan penghancur (disintegran) atau bahan lainnya yang cocok dalam pembuatan tablet (Departemen Kesehatan RI, 1979).

Terdapat berbagai macam formulasi tablet, salah satunya adalah tablet ODT (*Orally Disintegrating Tablet*). Tablet ODT lebih mudah dan praktis digunakan, karena sediaan ODT di desain untuk dapat didisintegrasi di mulut ketika berinteraksi dengan air ludah/saliva dengan waktu kurang dari 60 detik, atau kurang dari 40 detik (*Kundu and Sahoo, 2008; Ansel et al., 2005*) dan penggunaannya dapat diberikan tanpa air. Formulasi ini ditujukan untuk meningkatkan kenyamanan dan kemudahan serta meningkatkan kepatuhan pasien, terutama pada pasien tertentu yang kesulitan dalam menelan sediaan tablet.

Dalam pembuatan tablet ODT ada berbagai macam metode dalam proses formulasinya yaitu metode *freeze drying*, *spray drying*, sublimasi, dan kompresi langsung (*Patil et al., 2011*). Metode yang akan digunakan dalam penelitian ini adalah kompresi langsung atau metode cetak langsung. Metode ini mempunyai banyak keuntungan, diantaranya adalah dapat

meningkatkan disintegrasi zat aktif, hanya memerlukan alat, ruangan, waktu dan daya manusia yang lebih sedikit dan juga merupakan metode pembuatan tablet yang paling singkat (Hadisoewignyo dan Fudholi, 2013).

Domperidone merupakan turunan benzimidazolin yang merupakan antidopaminergik, dan digunakan untuk menekan muntah atau sebagai agen prokinetik. Domperidone juga termasuk dalam *biopharmaceutical classification system* (BCS) kelas II yaitu kelarutan rendah dan permeabilitas yang tinggi. Domperidone memiliki waktu paruh yang lama dan dalam kasus muntah diperlukan pelepasan obat yang cepat (*Prajapati and Patel, 2010*). Pada penggunaan *domperidone* bentuk tablet akan mengalami *first pass* metabolisme di hati sehingga bioavailabilitas rendah dan juga untuk mengurangi frekuensi muntah. Berdasarkan data tersebut domperidone dipilih dalam penelitian ini. Dengan dibuatnya tablet ODT diharapkan meningkatkan bioavailabilitas dari domperidone.

Bahan ko-proses adalah dua atau lebih bahan pengisi yang dikombinasi dan mempunyai tujuan meningkatkan fungsi dan menutupi sifat yang tidak diinginkan dari bahan aslinya. Bahan ko-proses mempunyai banyak keuntungan, diantaranya adalah dapat memperbaiki sifat alir dan kompresibilitas (*Patel and Bhavsar, 2009*). Selain itu juga dapat mengurangi jumlah bahan tambahan yang digunakan dan waktu proses yang diperlukan dalam formulasi (Hadisoewignyo dan Fudholi, 2013). Pada pembuatan bahan ko-proses digunakan metode granulasi basah dimana metode ini dilakukan dengan cara membasahi massa tablet menggunakan larutan pengikat sampai diperoleh tingkat kebasahan tertentu lalu digranulasi (Hadisoewignyo dan fudholi, 2013). Bahan yang di gunakan dalam bahan ko-proses adalah *vivasol (superdisintegrant)*, kombinasi Flocel®101 dan laktosa monohidrat (pengisi), manitol (pemanis), PVP K-30 (pengikat), dan Mg stearat (lubrikan).

Penelitian ini menggunakan kombinasi Flocel® 101 dan laktosa monohidrat sebagai pengisi. Laktosa monohidrat merupakan bahan pengisi yang paling umum digunakan, secara signifikan laktosa monohidrat dapat mempengaruhi kekerasan dan waktu absorpsi tablet yang dihasilkan. Selain itu laktosa monohidrat mempunyai sifat alir yang bagus, tetapi kompaktilitasnya buruk. Sedangkan untuk Flocel® 101 dipilih karena memiliki ukuran partikel yang kecil dan cocok untuk formulasi ODT. Partikel Flocel® 101 jika diberi tekanan kompresi partikelnya mengalami deformasi plastis, sehingga dapat menaikkan kompaktilitas (*Sheth et al, 1980*), akan tetapi sifat alir dari bahan tersebut buruk. Dengan kombinasi kedua bahan tersebut diharapkan dapat menutupi kekurangan bahan-bahan tersebut dan menghasilkan tablet yang memiliki kompaktilitas dan kompresibilitas serta sifat alir yang baik dan dapat hancur dengan cepat.

Pengikat yang digunakan untuk bahan ko-proses dalam penelitian ini adalah PVP K-30 (polivinilpirolidon). PVP K-30 dapat meningkatkan kompaktilitas atau sifat kohesif dari serbuk. *Vivasol* atau *Croscarmellose Sodium* sering digunakan dalam formulasi oral, sebagai *superdisintegran* yang baik karena dapat mempercepat waktu hancur granul. *Vivasol* bersifat stabil, meskipun sedikit higroskopis. Dalam kondisi kelembaban tinggi, *Vivasol* dapat menyerap lembap lebih dari >50% air (*Rowe et al, 2009*) Manitol secara umum digunakan dalam pembuatan tablet. Manitol mempunyai sifat tidak higroskopis dan dapat digunakan bersamaan dengan bahan aktif yang sensitif terhadap kelembaban. Selain itu jika dalam bentuk granul manitol akan mengalir dengan baik dan secara parsial dapat meningkatkan sifat aliran dari bahan lain (*Rowe et al, 2009*)

Rumusan masalah dalam penelitian ini adalah bagaimana pengaruh kombinasi *vivasol*, PVP K-30, dan manitol terhadap karakteristik bahan ko-proses yang dihasilkan, berapa proporsi campuran *vivasol*, PVP K-30, dan

manitol yang optimum untuk menghasilkan bahan ko-proses dengan model *factorial design*, dan bagaimana sifat fisik tablet ODT Domperidone yang dikempa dengan bahan ko-proses yang optimum.

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

Hipotesis penelitian ini adalah konsentrasi *Vivasol* sebagai *superdisintegrant*, PVP -30 sebagai pengikat, dan Manitol sebagai pemanis memiliki pengaruh terhadap interaksi sifat fisik tablet dan profil pelepasan *in vitro* sebagai tablet ODT Domperidone. 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 menghasilkan yaitu memiliki waktu hancur kurang dari 3 menit.

Dengan dilakukan penelitian ini diharapkan dapat menghasilkan suatu formula bahan ko-proses yang dapat memberikan keuntungan lebih yang dapat digunakan untuk formula ODT.