

BAB 1

PENDAHULUAN

Pengembangan sistem penghantaran obat merupakan strategi untuk memperluas pasar dan memperpanjang siklus hidup produk. Perkembangan sistem penghantaran obat telah membuat kontribusi yang signifikan terhadap penjualan di bidang farmasi melalui segmentasi pasar. Hingga saat ini, rute pemberian oral merupakan rute yang paling digemari dalam pemberian agen terapeutik karena merupakan terapi dengan biaya yang relatif murah, pemberiannya mudah sehingga dapat meningkatkan kepatuhan pasien (Kanani *and* Rajarajan, 2011).

Di antara sediaan oral yang banyak digunakan, tablet merupakan bentuk sediaan yang paling sering digunakan. Sediaan obat dalam bentuk tablet merupakan suatu bentuk sediaan padat kompak yang dibuat secara kempa cetak dan 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, juga 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 stabil cukup lama selama penyimpanan (Lachman *et al.*, 1986).

Akan tetapi, satu kelemahan penting dari bentuk sediaan tablet adalah adanya fenomena disfagia atau kesulitan menelan. Disfagia ini menimpa hampir 35% dari populasi umum. Gangguan ini juga berhubungan

dengan kondisi patologis termasuk stroke, penyakit parkinson, gangguan neurologis, mabuk perjalanan, keadaan tidak sadar, pasien geriatri, pediatri, gangguan kejiwaan, serta ketidakterersediaan air (Kanani and Rajarajan, 2011). Studi lain menunjukkan bahwa hampir 50% dari populasi menderita disfagia. Studi-studi ini menunjukkan kebutuhan mendesak untuk mengembangkan bentuk sediaan baru yang dapat mengatasi masalah dan meningkatkan kepatuhan pasien. Bentuk sediaan padat yang bisa terlarut atau tersuspensi dengan air di mulut untuk memudahkan menelan perlu dikembangkan (Fu *et al.*, 2004).

Beberapa dekade terakhir *Orally Disintegrating Tablet (ODT)*, teknologi yang membuat tablet hancur di mulut tanpa mengunyah ataupun meminum air, telah menarik banyak perhatian. *Food and Drug Administration (FDA)* Amerika Serikat mendefinisikan ODT sebagai "suatu bentuk sediaan padat yang mengandung bahan obat atau bahan aktif yang terdisintegrasi dengan cepat biasanya dalam hitungan detik ketika ditempatkan pada lidah" (Manivannan, 2009). 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. Dengan adanya absorpsi di daerah *pregastric*, bentuk sediaan ODT dapat mempercepat onset aksi obat dan mengurangi jumlah obat yang mengalami metabolisme lintas pertama di hati. Dengan berkurangnya jumlah obat yang mengalami metabolisme lintas pertama di hati, bioavailabilitas obat menjadi lebih tinggi dibandingkan dengan bentuk sediaan tablet konvensional (Giri *et al.*, 2010).

Dalam penelitian ini, obat antiemetik atau anti-muntah dipilih sebagai bahan aktif dalam formula karena muntah merupakan masalah umum yang dialami oleh semua orang dari berbagai golongan usia. Dalam

pemberian obat pada pasien dalam kondisi mual, konsumsi air dapat memicu muntah terjadi (Goel *et al.*, 2009). Oleh karena itu, teknologi ODT ini sangat sesuai diformulasikan untuk obat-obat antiemetik atau anti-muntah karena ODT dapat hancur di mulut tanpa perlu meminum air.

Domperidone adalah obat antiemetik yang juga dimanfaatkan pada pasien parkinson, gastroparesis (gangguan pergerakan lambung), dan *gastroesophageal reflux* pada pediatri. Domperidone tidak dapat menembus sawar darah otak. Obat ini bekerja melalui penghambatan reseptor dopaminergik D2 dan D3 yang merupakan *chemoreceptor trigger zone* (CTZ) dan terletak di luar sawar darah otak (Parashar *and* Chauhan, 2012). Dalam penggunaan per oral, domperidone mengalami metabolisme lintas pertama di hati sehingga menghasilkan bioavailabilitas rendah (15%) yang karena itu, terkadang tidak dapat mengurangi frekuensi muntah (Parmar *et al.*, 2009). Selain itu, domperidone yang termasuk dalam BCS (*Biopharmaceutical Classification System*) kelas II (Sharma *and* Suresh, 2010), praktis tidak larut air sehingga menyebabkan disolusinya terbatas dan kecepatan absorpsi berkurang meski memiliki permeabilitas yang baik. Hal ini dapat menimbulkan penundaan onset aksi dari obat. Dengan diformulasi dalam bentuk ODT, onset aksi dapat dipercepat dan jumlah domperidone yang mengalami metabolisme lintas pertama dapat berkurang sehingga bioavailabilitas dapat meningkat dan efek farmakologi yang diinginkan dapat tercapai.

ODT dapat diformulasi dengan berbagai metode dan di antara metode yang ada, metode granulasi basah dipilih karena pada metode granulasi basah, ditambahkan pengikat yang menyalut partikel serbuk sehingga partikel melekat satu sama lain dan membentuk granulat yang mudah mengalir dan menghasilkan massa yang kompak, sehingga pada tekanan kompresi tertentu diperoleh bentuk tablet yang baik, keras, dan

tidak rapuh. Keuntungan dari metode ini antara lain menaikkan kohesifitas dan kompresibilitas serbuk, distribusi yang baik dan keseragaman kandungan bagi zat aktif dosis kecil, serta mencegah pemisahan komponen campuran selama proses produksi berlangsung (Sheth *et al.*, 1980; Siregar, 1992). Bahan aktif yang digunakan dalam penelitian ini tahan panas, tidak mudah terurai oleh air, serta memiliki sifat yang tidak mudah mengalir sehingga sesuai untuk metode granulasi basah. Metode granulasi basah dapat digunakan untuk pembuatan ODT dengan memilih kombinasi bahan tambahan yang tepat, sehingga 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.

Dalam formulasi ODT bahan penghancur memegang peranan yang sangat penting karena ODT harus cepat hancur dan larut dalam rongga mulut. ODT umumnya mengandung kadar *superdisintegrant* yang relatif tinggi. Kadarnya ditentukan berdasarkan karakteristik dan jumlah zat aktif serta profil pelepasan obat yang dikehendaki. Dengan demikian, dalam mengembangkan formula ODT, pemilihan jenis dan jumlah *superdisintegrant* yang tepat merupakan poin yang sangat penting (Camarco *et al.*, 2006).

Bahan pengikat ditambahkan dalam formula yang dibuat dengan metode granulasi basah bertujuan untuk meningkatkan kohesifitas serbuk sehingga pada proses kompresi dapat membentuk massa tablet yang kompak. Biasanya semakin besar jumlah pengikat, semakin tinggi kompaktilitas 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). Dalam formulasi ODT digunakan pengikat berupa polimer larut air atau terdispersi dalam air yang cukup kuat untuk memungkinkan pembentukan tablet tetapi tidak sampai mengganggu proses disintegrasi tablet (Fu *et al.*, 2004; Hsu *et al.*, 2005).

Prajapati dan Patel (2010), mengadakan penelitian yang mempelajari efisiensi *superdisintegrant* yang berbeda untuk pembuatan *fast dissolving tablet* domperidone dengan metode granulasi basah. Macam *superdisintegrant* yang digunakan pada penelitian adalah *sodium starch glycolate* (SSG), Ac-Di-Sol, dan *crospovidone*. Efisiensi *superdisintegrant* untuk metode granulasi basah dikaji dengan menggabungkannya ke dalam tablet menggunakan 3 metode yaitu saat proses granulasi, setelah granulasi, dan sebagian saat granulasi dan sebagian setelah granulasi. Berbagai parameter seperti waktu hancur, waktu pembasahan, Q_{30} , kerapuhan, dan waktu disolusi rata-rata (*Mean Dissolution Time/MDT*) dibandingkan untuk mengevaluasi *superdisintegrant* terbaik untuk metode granulasi basah. Hasil parameter fisik tablet menunjukkan bahwa efisiensi SSG dan *crospovidone*, aktifitas sebagai *superdisintegrant* berkurang secara signifikan ketika ditambahkan selama proses granulasi basah sedangkan efisiensi dari Ac-di-sol tidak terpengaruh.

Olayemi dan Jacob (2011), menggunakan gelatin sebagai pengikat pembanding dalam formula tablet metronidazole. Tablet dibuat menggunakan metode granulasi basah dan konsentrasi gelatin yang digunakan adalah 1, 2, 4, dan 6%.

Berdasarkan penelitian terdahulu, dilakukan optimasi terhadap formula ODT domperidone sebagai bahan aktif dengan dosis 10 mg. Ac-Di-Sol sebagai *superdisintegrant* dengan variasi konsentrasi 2% dan 7%,

gelatin sebagai pengikat dengan variasi konsentrasi 1% dan 2%, laktosa monohidrat sebagai pengisi, manitol sebagai pemanis, dan polietilen glikol (PEG) 6000 sebagai *lubricant*.

Ac-Di-Sol merupakan salah satu *superdisintegrant* yang cocok untuk formulasi tablet granulasi basah dan diketahui dapat menghasilkan profil disintegrasi yang cukup baik karena cepat mengembang menjadi 4-8 kali volume awalnya pada kontak dengan air sehingga dapat mempercepat proses pecahnya atau penghancuran tablet (Rowe *et al.*, 2006). Konsentrasi Ac-Di-Sol yang biasa digunakan adalah 1-10% atau lebih umum lagi 2-6% (Patel *et al.*, 2012). Akan tetapi, karena ODT umumnya menggunakan konsentrasi *superdisintegrant* yang tinggi, maka digunakan variasi konsentrasi 2% dan 7%.

Gelatin adalah polimer larut air yang digunakan sebagai bahan pengikat tablet. Gelatin yang merupakan polimer alam memiliki keunggulan dalam hal keamanan dan harga yang lebih ekonomis dibanding dengan polimer sintetik/semisintetik. Selain itu gelatin memiliki rasa yang tidak pahit dan ketika diletakkan dalam mulut ia akan meleleh dengan memberikan cita rasa yang baik, tidak memberikan rasa lengket di mulut, serta memiliki kemampuan menutup rasa bahan aktif yang tidak enak (Agoes, 2006). Oleh karena alasan ini, gelatin dipilih sebagai bahan pengikat dalam pembuatan ODT. Berdasarkan hasil orientasi, gelatin 0,5% menghasilkan granul dengan aliran yang buruk karena terdapat banyak partikel yang berukuran lebih kecil, sedangkan pada konsentrasi 3% dihasilkan tablet dengan waktu hancur yang terlalu lama. Oleh karena itu, variasi konsentrasi gelatin yang digunakan adalah 1% dan 2%.

Metode optimasi yang digunakan adalah metode desain faktorial, metode ini bertujuan untuk menentukan konsentrasi Ac-Di-Sol dan gelatin yang tepat dalam formulasi ODT domperidone yang dapat memberikan

waktu hancur cepat sehingga pelepasan zat aktif juga cepat, serta memiliki sifat fisik tablet yang baik.

Rumusan masalah penelitian ini adalah bagaimana pengaruh konsentrasi Ac-Di-Sol sebagai *superdisintegrant* dan konsentrasi 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 Ac-Di-Sol dan gelatin yang menghasilkan *orally disintegrating tablet* dengan waktu hancur kurang dari 60 detik menurut Bhowmik (2009).

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh konsentrasi Ac-Di-Sol sebagai *superdisintegrant* dan konsentrasi gelatin sebagai pengikat serta interaksinya terhadap sifat fisik tablet dan profil pelepasan *orally disintegrating tablet* domperidone secara *in vitro*. Selain itu memperoleh rancangan formula optimum kombinasi Ac-Di-Sol dan gelatin yang menghasilkan *orally disintegrating tablet* dengan waktu hancur kurang dari 60 detik menurut Bhowmik (2009).

Hipotesis penelitian ini adalah ada pengaruh dari konsentrasi Ac-Di-Sol 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 Ac-Di-Sol dan gelatin yang menghasilkan *orally disintegrating tablet* dengan waktu hancur kurang dari 60 detik menurut Bhowmik (2009).

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