

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kelarutan bahan aktif farmasi menjadi hal yang menarik untuk diperbincangkan dari dulu hingga sekarang. Hal ini disebabkan oleh fakta bahwa sebagian besar bahan aktif farmasi yang ada di pasaran memiliki masalah yang sama, yaitu kelarutan dalam air yang rendah. Masalah ini sangat signifikan karena kelarutan yang rendah dari bahan aktif farmasi mengakibatkan penyerapan yang buruk pada saluran cerna sehingga akan mengurangi ketersediaan hayati obat dalam tubuh. Ketersediaan hayati yang rendah ini menjadi tantangan nyata bagi industri farmasi dalam mengembangkan formula obat yang dihantarkan melalui rute oral, terutama untuk obat-obatan yang masuk dalam *Biopharmaceutics Classification System* (BCS) kelas II dan IV. Obat-obatan yang masuk BCS kelas II memiliki kelarutan dalam air yang rendah dan permeabilitas yang tinggi, sedangkan BCS kelas IV memiliki kelarutan dalam air yang rendah serta permeabilitas yang rendah pula, hal ini menunjukkan bahwa pengembangan obat dengan karakteristik ini memerlukan pendekatan yang lebih inovatif dan efektif (Maulida dkk., 2025).

Rute oral merupakan rute pemberian obat yang paling diminati dengan kepatuhan pasien paling tinggi dibandingkan rute lain karena penggunaannya yang cukup mudah. Bentuk sediaan rute oral juga bervariasi seperti sirup, suspensi, kapsul, dan tablet yang memberikan fleksibilitas dalam pemilihan metode pemberian yang sesuai. 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 ditambah dengan bahan tambahan pembuatan tablet (Kementrian

Kesehatan Republik Indonesia, 2020). Tablet menjadi salah satu bentuk sediaan oral yang paling diminati memiliki beberapa keunggulan seperti kemudahan penggunaannya tanpa memerlukan alat khusus seperti sendok takar, dan stabilitas sediaan yang baik sehingga dapat dibawa kemana-mana, serta biaya produksi tablet relatif murah karena bukan sediaan steril yang memerlukan proses sterilisasi dengan alat khusus yang rumit (Lachman, 1991).

Salah satu tahapan penting dalam menentukan laju proses absorpsi obat pada sediaan oral adalah menggunakan uji disolusi. Uji disolusi secara *in vitro* merupakan salah satu persyaratan untuk menjamin kontrol kualitas obat, terutama untuk obat yang memiliki kelarutan buruk dalam air, karena tingkat absorpsi yang tidak sempurna atau tidak menentu dari obat dapat menghasilkan efek terapeutik yang rendah (Allen dan Ansel, 2014). Oleh karena itu, penting untuk memahami bahwa tingkat efektivitas pelepasan obat secara sistemik dalam suatu tablet, bergantung pada laju disintegrasi dari bentuk sediaan dan deagregasi dari granul tersebut. Disolusi merupakan tahapan yang mengontrol laju bioabsorpsi dengan tingkat kelarutan rendah, karena tahapan ini merupakan tahapan paling lambat dari berbagai tahapan dalam pelepasan obat dari bentuk sediaanannya dan perjalanan menuju sirkulasi sistemik (Martin, 1993).

Tablet likuisolid dapat menjadi solusi dalam formulasi bahan aktif obat yang sulit larut dalam air. Pertama kali yang dilakukan dalam proses pembuatan tablet likuisolid adalah memastikan bahan aktif obat tersebut larut dalam pelarut yang sesuai, dalam hal ini pelarut yang digunakan adalah pelarut *non volatile* seperti *polyethylene glycol* (PEG), *propylene glycol* (PG), dan gliserin. Setelah obat terlarut, maka ditambah dengan bahan pembawa padat seperti Accel 102, Compritol 200, dan silika untuk menghasilkan

sistem dispersi padat yang memiliki luas permukaan tinggi. Hal ini bertujuan untuk meningkatkan laju disolusi obat, sehingga dapat meningkatkan ketersediaan hayati dan efektivitas terapeutik (Bonthagarala *et al.*, 2019).

Bahan aktif farmasi yang digunakan pada penelitian kali ini adalah domperidone. Domperidone (DMP), adalah obat antiemetik atau antimuntah dengan nama kimia 5-Kloro-1-{1-[3-(2-oksobenzimidazolin-1-il)propil]-4-piperidil} benimidazolin-2-on yang termasuk dalam BCS kelas II dengan kelarutan sangat sukar larut dalam air (1:1000), sehingga disolusinya terbatas dan kecepatan absorpsinya berkurang meski memiliki permeabilitas yang baik. Efek antiemetik disebabkan oleh kombinasi efek perifer (gastroprokinetik) dengan antagonis terhadap reseptor dopamine D2 dan D3 di CTZ (*chemoreceptor trigger zone*). Domperidone memfasilitasi pengosongan lambung dan mengurangi waktu perjalanan usus kecil melalui peningkatan gerak peristaltic esophagus dan lambung dengan menurunkan tekanan *sphincter* esofagus (Sweetman, 2009). Absorpsi domperidone berlangsung cepat, namun bioavailabilitas sistemik domperidone hanya sekitar 15% jika diberikan menggunakan rute per oral. Rendahnya bioavailabilitas sistemik ini disebabkan karena domperidone mengalami metabolisme lintas pertama di hati atau *first pass effect* dan metabolisme pada dinding usus. Oleh karena itu tujuan dari penelitian ini adalah untuk meningkatkan disolusi domperidone dengan menggunakan metode likuisolid, yang diharapkan dapat meningkatkan ketersediaan hayati dan efektivitas terapeutik obat ini. (Rao, 2017). Accel 102 yang memiliki ukuran partikel 100 µm sehingga luas permukaannya besar, mampu menyerap lebih banyak fase cair dibandingkan Compritol 200. Compritol 200 memiliki ukuran partikel yang besar sekitar 200 µm dapat menghasilkan aliran yang baik. Kedua bahan tersebut sesuai untuk metode kempa langsung (Nofrierias

et al., 2019). Sedangkan pemilihan *Sodium Starch Glycolate* yang merupakan super *disintegrant* adalah karena mekanisme kerjanya yang menyerap air secara cepat sehingga tablet cepat mengembang dan hancur (Thoorens *et al.*, 2014).

Dengan mempertimbangkan tantangan yang dihadapi dalam pengembangan obat dengan kelarutan rendah, penelitian ini bertujuan untuk mengeksplorasi dan menganalisis efektivitas metode likuisolid dalam meningkatkan disolusi domperidone. Rancangan formula optimum dicari dengan metode *factorial design* menggunakan 2 faktor dan 2 tingkat, sehingga terdapat 4 rancangan formula. Untuk konsentrasi *Sodium Starch Glycolate* digunakan tingkat rendah (-1) sebesar 2% dan tingkat tinggi (+1) sebesar 5%. Untuk pembawa Comprecel 200 dikategorikan sebagai tingkat rendah (-1) dan Accel 102 sebagai tingkat tinggi (+1). Respon yang diamati adalah kekerasan tablet, kerapuhan tablet, dan waktu hancur tablet. Diharapkan bahwa hasil penelitian ini dapat memberikan kontribusi signifikan dalam pengembangan formulasi obat yang lebih efektif, serta memberikan informasi yang berguna bagi industri farmasi dalam menciptakan produk baru yang lebih efisien dan efektif. Penelitian ini tidak hanya berfokus pada aspek teknis dari formulasi obat, tetapi juga pada dampak klinis yang dapat dihasilkan dari peningkatan ketersediaan hayati obat, yang pada akhirnya akan meningkatkan kualitas hidup pasien.

1.2 Rumusan masalah

1. Bagaimana pengaruh konsentrasi *Sodium Starch Glycolate* sebagai penghancur dan macam pembawa (Accel 102 - Comprecel 200) serta interaksi keduanya terhadap mutu fisik tablet domperidone maleat yang dibuat dengan teknik likuisolid?

2. Bagaimana rancangan formula optimum tablet domperidone maleat yang dibuat dengan teknik likuisolid menggunakan *Sodium Starch Glycolate* sebagai penghancur dan Accel 102 - Comprcel 200 sebagai pembawa?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Mengetahui pengaruh konsentrasi *Sodium Starch Glycolate* sebagai penghancur dan macam pembawa (Accel 102 - Comprcel 200) serta interaksi keduanya terhadap mutu fisik tablet domperidone maleat yang dibuat dengan teknik likuisolid.
2. Mengetahui rancangan formula optimum tablet domperidone maleat yang dibuat dengan teknik likuisolid menggunakan *Sodium Starch Glycolate* sebagai penghancur dan Accel 102 - Comprcel 200 sebagai pembawa.

1.4 Hipotesis Penelitian

Hipotesis awal dari penelitian ini adalah:

1. Adanya pengaruh konsentrasi *Sodium Starch Glycolate* sebagai penghancur dan macam pembawa (Accel 102 - Comprcel 200) serta interaksi keduanya terhadap mutu fisik tablet domperidone maleat yang dibuat dengan teknik likuisolid.
2. Formula tablet likuisolid domperidone maleat yang dibuat dengan teknik likuisolid menggunakan *Sodium Starch Glycolate* sebagai penghancur dan Accel 102 - Comprcel 200 sebagai pembawa menghasilkan kombinasi optimum.

1.5 Manfaat Penelitian

Manfaat dari penelitian ini adalah penerapan teknologi likuisolid yang mengatasi masalah kelarutan dan bioavailabilitas secara *in vitro* pada domperidone maleat sehingga diharapkan dapat meningkatkan efek terapeutik.