

BAB 1

PENDAHULUAN

Absorpsi obat dalam tubuh tergantung dari kemampuan obat berpenetrasi melewati membran biologis, struktur molekul obat, konsentrasi obat pada tempat absorpsi, luas area absorpsi, dan waktu transit di saluran cerna. Beberapa obat pada sediaan oral dengan koefisien partikel lemak kecil (log P kecil) mengalami absorpsi yang rendah pada saluran cerna. Atenolol merupakan suatu antagonis β -bloker yang digunakan sebagai antihipertensi. Atenolol mempunyai log P = 0,23, bersifat hidrofil, absorpsi di GIT hanya 50% dengan $t_{1/2}$ 6-9 jam. Kadar maksimum dalam plasma dicapai setelah 2-4 jam pemberian obat. Atenolol diekskresikan utuh lewat kemih (Tjay dan Rahardja, 2007). Kadar terapeutik dari atenolol adalah 0,20-0,70 $\mu\text{g/mL}$ (Winek *et al.*, 2001). Untuk mengatasi masalah absorpsi yang tidak sempurna dan bioavailabilitas yang rendah karena koefisien partisi lemak yang kecil, maka perlu dilakukan modifikasi sediaan untuk meningkatkan absorpsi dan bioavailabilitas obat.

Diantara berbagai rute pemberian obat, pemberian secara oral mungkin yang paling disukai. Namun, ada beberapa obat dengan pemberian secara oral memiliki kelemahan seperti mengalami metabolisme lintas pertama di hati dan degradasi enzimatik dalam saluran cerna. Sehingga, pemberian obat secara transmukosa dipilih sebagai pilihan untuk mengatasi kelemahan tersebut. Rute pengiriman obat secara transmukosa yaitu melalui lapisan mukosa dari hidung, dubur, vagina, mata dan rongga mulut. Dalam mukosa rongga mulut, pengiriman obat dibagi menjadi tiga kategori, yaitu : sublingual, mukosa bukal dan rongga mulut secara lokal (Shojaei, 1998). Ketebalan antar mukosa mulut dan mukosa GIT jauh berbeda, mukosa GIT

memiliki ketebalan 50-500 μm sedangkan mukosa mulut ketebalannya lebih kecil dari 1 μm (Kharenko, Larionova and Demina, 2009).

Pemberian obat secara bukal adalah pemberian obat dengan cara meletakkan obat diantara gusi dengan membran mukosa pipi. Pemberian sediaan melalui bukal menunjukkan waktu mulai kerja obat yang sangat cepat. Absorpsi obat dalam mulut dikendalikan dengan membiarkan melarutnya zat obat dan ditahan dalam rongga mulut (Ansel, 1989). Karakteristik sediaan bukal yang baik adalah memiliki indeks pengembangan yang baik ($> 30\%$), memiliki kekuatan bioadesif yang baik serta pelepasan obat dapat terkontrol selama berada dalam rongga mulut (Derle *et al.*, 2009).

Bahan yang berperan dalam bukoadesif adalah polimer. Polimer sediaan bukoadesif harus bersifat tidak terabsorpsi, tidak toksik, terikat dengan cepat pada jaringan, tidak spesifik hanya pada lokasi tertentu, dapat bercampur dengan obat, dan tidak mengalami peruraian selama penyimpanan (Dhawan, Singla, and Sinsha, 2004). Selain itu polimer juga dapat mempengaruhi berat molekul, kelenturan, kapasitas ikatan hidrogen, ikatan silang, muatan, konsentrasi, hidrasi (pengembangan).

Ada berbagai macam polimer yang dapat digunakan dalam sediaan bukoadesif, diantaranya adalah karbopol, HPMC, CMC-Na. Karbopol merupakan polimer dengan kemampuan mukoadesif yang baik. Karbomer merupakan golongan asam poliakrilat yang hidrofilik dan memiliki sifat bioadesif yang baik pada konsentrasi rendah (Shin and Kim, 2000; Mortazafi and Aboofazeeli, 2000). Karbopol digunakan sebagai polimer mukoadesif karena kemampuannya dalam membentuk ikatan bebas yang memungkinkan terjadinya penempelan pada membran mukosa (Duchene, Touchard, and Peppas, 1988). Karbopol dapat memberikan viskositas maksimum pada pH 7,0, viskositas dan kejernihan yang dapat diterima

pada pH 4,5 sampai pH 11,0 dan viskositas berkurang pada pH kurang dari 3,0 dan pH lebih dari 12,0. Pada pH 6,0 peningkatan kadar carbopol memberikan peningkatan viskositas dan efek dari bioadesif (Shin and Kim, 2000). Hidroksipropil metil selulosa (HPMC) merupakan polimer yang digunakan secara luas pada formulasi sediaan oral dan topikal. HPMC berfungsi sebagai polimer yang dapat mengendalikan kecepatan pelepasan bahan obat pada sediaan lepas lambat dan dapat juga digunakan sebagai bahan perekat. HPMC larut dalam air dingin. Stabil pada pH 3-11 dalam bentuk larutan. HPMC merupakan polimer mukoadesif yang memiliki daya lekat yang kuat pada mukosa (Kibbe, 2000; Chary, Vani, and Rao, 1999).

Penelitian sebelumnya oleh Emami, Varshosaz, and Saljoughian (2008) penggunaan matriks HPMC : carbopol 934P (1:4 ; 1:1 ; 4:1) , carbopol 934P : CMC Na (1:4 ; 1:1 ; 4:1), HPMC : CMC Na (1:4 ; 1:1 ; 4:1) pada sediaan tablet bukoadesif verapamil HCl. Kombinasi matriks HPMC : carbopol 934P (1:4) menunjukkan pelepasan obat yang maksimal. Dari penelitian ini, disimpulkan bahwa kombinasi matriks HPMC : carbopol 934P (1:4) meningkatkan sifat bioadesif.

Penelitian lain oleh Shirsand, Swamy, and Keshavsetti (2011) menggunakan atenolol yang diformulasi dalam bentuk tablet bukal yang dikombinasi dengan matriks campuran HPMC 48%b/b, carbopol 934P 2% b/b, mannitol 14% b/b sebagai *channeling agent* , ethyl selulosa 50% b/b sebagai *backing layer* menunjukkan pelepasan obat yang maksimal. Dari penelitian ini, disimpulkan bahwa penambahan carbopol 934P meningkatkan viskositas dan daya pengembangan tablet (*swelling*) dengan kontrol pelepasan obat serta meningkatkan sifat bioadesif. Pada penelitian ini digunakan bahan aktif atenolol dengan kombinasi matriks carbopol 940 dan HPMC K4M serta mannitol sebagai pemanis tanpa menggunakan ethyl selulosa, untuk mengetahui pengaruh kombinasi matriks terhadap pelepasan

obat. Keuntungan tablet bukal tanpa menggunakan *backing layer* adalah indeks pengembangan (*swelling*) lebih baik, pelepasan obat lebih baik untuk jangka waktu pendek, serta memiliki kekuatan mukoadesif lebih besar karena semua bagian tablet terbasahi air. Kombinasi HPMC K4M dengan polimer hidrofilik lain seperti karbopol 940 dapat meningkatkan pelepasan dan penetrasi dari atenolol sehingga dapat menghantarkan obat mencapai lokasi sasaran tertentu untuk waktu yang lebih lama dari sediaan konvensional. Selain itu HPMC K4M dan Karbopol 940 memiliki ikatan mukoadesif yang baik berdasarkan faktor polimer yaitu (Berat molekul, Kelenturan, Kapasitas ikatan hidrogen, Rapat jenis tautan silang, Muatan, Konsentrasi dan Hidrasi) dan faktor lingkungan. Pada penelitian ini digunakan metode desain faktorial dengan dua faktor yaitu konsentrasi dari karbopol 940 dan konsentrasi dari HPMC K4M. Berdasarkan desain faktorial, didapatkan 4 formula dengan kombinasi level rendah dan level tinggi dari dua faktor tersebut. Parameter penelitian yang diamati meliputi keseragaman kandungan, keseragaman ukuran, kekerasan tablet, kerapuhan tablet, pH permukaan, indeks pengembangan, uji kekuatan mukoadesif, dan pelepasan tablet bukoadesif atenolol secara *in vitro*. Jumlah konsentrasi karbomer dan HPMC berpengaruh pada penelitian ini, sehingga perlu dilakukan pemilihan konsentrasi karbomer dan HPMC dengan tepat.

Rumusan masalah dari penelitian ini adalah bagaimana pengaruh kombinasi karbopol 940 dan HPMC K4M terhadap mutu fisik tablet bukoadesif dan pelepasan atenolol serta konsentrasi kombinasi karbopol 940 dan HPMC K4M berapakah yang memberikan hasil mutu fisik tablet bukoadesif dan pelepasan atenolol yang optimum.

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh konsentrasi kombinasi karbopol 940 dan HPMC K4M terhadap mutu fisik tablet bukoadesif dan pelepasan atenolol serta untuk mengetahui konsentrasi

kombinasi karbopol 940 dan HPMC K4M yang optimum terhadap mutu fisik tablet bukoadesif dan pelepasan atenolol secara *in vitro*.

Hipotesis dari penelitian ini adalah adanya pengaruh dan diperolehnya formula yang tepat dari kombinasi karbopol 940 dan HPMC K4M terhadap mutu fisik tablet bukoadesif dan pelepasan atenolol secara *in vitro*.

Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi tentang pengaruh penggunaan kombinasi karbopol 940 dan HPMC K4M sebagai matriks terhadap pelepasan atenolol dalam sediaan *tablet bukoadesif*.