

BAB 1

PENDAHULUAN

Terbutalin sulfat merupakan obat yang dapat digunakan untuk pengobatan penyakit asma bronkial. Asma bronkial adalah suatu keadaan dimana saluran nafas mengalami penyempitan peradangan dan penyempitan yang bersifat sementara. Ini terjadi karena saluran nafas tersebut sangat sensitif terhadap faktor khusus (pemicu) diantaranya meningkatnya respon dari trakea yang dapat menyebabkan aliran udara menyempit sehingga aliran udara berkurang dan mengakibatkan sesak nafas, nafas berbunyi (*wheezing*). Pada umumnya sasaran terapi penyakit asma adalah gejala asma, bronkospasma (kejang bronki) dan peradangan pada saluran pernafasan. Tujuan terapi penyakit asma adalah mencegah terjadinya gejala asma, mengontrol terjadinya gejala asma, mencegah dan mengurangi terjadinya bronkospasma (kejang bronki), dan menghambat atau mengurangi peradangan saluran pernafasan. Bronkodilator dapat membuka / melebarkan saluran pernapasan dengan meniru cara kerja non adrenalin. Obat – obat bronkodilator menempati β_2 adrenoseptor yang sama yang biasanya ditempati non adrenalin pada permukaan sel otot polos dan memicu efek yang sama. Obat ini juga membantu merelaksasi otot polos, maka obat ini juga disebut β_2 agonis. Agonis adalah obat yang berikatan dengan suatu reseptor dan menghasilkan efek biologis yang sama seperti zat yang diproduksi secara alami di dalam tubuh (Bull & Price, 2007). Terbutalin sulfat merupakan *short-acting bronchorelaxant* yang dapat diberikan secara oral, parenteral atau inhalasi.

Terbutalin sulfat mengalami *firstpass effect* di dinding usus dan hati, memiliki bioavailabilitas 15%. Kadar obat dalam plasma adalah 1,2 μg

/ ml untuk setiap mg dari dosis oral, yang dicapai dalam waktu 2-3 h. Setelah inhalasi, hanya sekitar 10% -20% dari dosis dihirup mencapai paru-paru dan sisanya ditelan. Oleh karena itu, ada kebutuhan untuk mengembangkan sistem pemberian obat terkontrol, yang dapat mengatasi *firstpass effect*, mengurangi frekuensi dosis dan meningkatkan bioavailabilitas (Pramod-kumar dan Shivakumar, 2006).

Pada umumnya ada bermacam – macam rute pemberian obat yang dapat menghantarkan obat sampai dengan efek terapeutik yang diharapkan, dan pemberian obat *buccal* akhir – akhir ini merupakan faktor penting dalam rute pemberian obat. Berbagai sediaan *bioadhesive* sediaan mukosa telah dikembangkan, antara lain tablet, gel, salep, *patch*, dan baru – baru ini film. *Buccal* film lebih disukai daripada *buccal* tablet dalam segi daya rekat dan kenyamanan. Selain itu, sediaan *buccal* film memiliki daya rekat yang lebih lama bila dibandingkan dengan gel pada mukosa, yang mudah dibersihkan dan dihapus oleh saliva. *Buccal* film dapat melindungi permukaan luka, sehingga mengurangi rasa sakit dan juga bisa mengobati penyakit mulut secara efektif (Peh dan Wong, 1999).

Rute penghantaran *buccal* lebih tepat menerapkan sistem penghantaran obat lepas lambat dibandingkan dengan rute pemberian oral lainnya, seperti *sublingual* karena mukosa *buccal* kurang permeabel sehingga tidak memberikan absorpsi obat yang cepat. Sebaiknya sediaan *buccal* film harus fleksibel, elastis, lembut, memiliki daya rekat yang baik sesuai dengan lamanya waktu yang diinginkan, dan dapat menahan kerusakan akibat aktivitas mulut (Shojaei, 1998).

Buccal polimer *mucoadhesive* merupakan makromolekul yang hidrofilik alam / sintesis yang memiliki banyak gugus pembentuk ikatan hidrogen. Polimer ini akan terbasahi dan mengembang bila mengalami kontak dengan media cair yang kemudian akan melekat pada permukaan

mukosa (Shojaei, 1998). Pada permukaan epitel, polimer dari *mucoadhesive* mengontrol kecepatan dan jumlah obat yang dilepaskan. Beberapa kriteria yang harus dimiliki oleh polimer *buccal mucoadhesive* adalah tidak toksik, tidak mengiritasi, dapat membasahi, mudah tercampur dengan obat, memiliki pH yang biokompatibel dan memiliki sifat elastisitas yang baik. Selain itu harus memiliki kekuatan rekat yang kuat, mudah dilepas, atau digeser pada kisaran *bioadhesive*, dan memiliki berat molekul yang optimal (Punitha dan Girish, 2010).

Polimer yang digunakan dalam penelitian ini adalah carbomer, dimana merupakan polimer dengan ikatan silang asam akrilat dengan eter polialkenil atau divinil glikol. Polimer ini berguna dalam formulasi penghantaran obat karena sifat *mucoadhesive* yang tinggi serta memiliki potensi yang besar dalam formulasi pelepasan *buccal* dan pelepasan lepas lambat (Patel *et al.*, 2006). Selain itu carbomer memiliki keuntungan di banding bahan lain, yaitu sifatnya mudah didispersikan dalam air, dengan kadar yang kecil memiliki kekentalan yang cukup sebagai pembawa, mudah larut oleh air, jernih, memiliki daya rekat yang cukup kuat (Hosmani, 2006). Untuk mengatasi rendahnya bioavailabilitas terbutalin sulfat digunakan metode penghantaran lainnya, yaitu rute *buccal*. Pada penelitian yang telah dilakukan oleh Pramod-kumar dan Shivakumar, 2006 telah menunjukkan *Sweeling index* dari polimer carbomer dan HPMC dengan perbandingan 1:0 dan 0:1 menunjukkan bahwa carbomer menghasilkan *sweeling index* sebesar 2.24 ± 0.180 lebih besar dibandingkan dengan HPMC sebesar 2.00 ± 0.415 setelah 6 jam.

Untuk menunjang sediaan *buccal* film maka ditambahkan propilen glikol sebagai *plasticizer*. Propilen glikol memiliki efek iritasi yang minimal dan toksisitas yang rendah. Propilen glikol dapat meningkatkan penetrasi bahan obat. Propilen glikol juga dapat digunakan sebagai

humektan, pengawet, solven, atau kosolvent. Propilen glikol digunakan secara luas dalam formulasi sediaan farmasi, industri makanan maupun kosmetik, dan dapat dikatakan relatif non toksik. Penelitian yang telah dilakukan oleh El – Gendy *et al.*, 2009 menunjukkan penggunaan dari propilen glikol sebagai *plasticizer* pada konsentrasi 50% b/b berat polimer, dapat melindungi polimer dari sediaan *patch* menjadi rapuh saat penyimpanan.

Dalam penelitian ini uji evaluasi yang dilakukan untuk sediaan film *buccoadhesive* antara lain mutu fisik yang meliputi kejernihan, ada tidaknya aerasi, ada tidaknya keriput, halus tidaknya permukaan, *swelling index*, *folding endurance*, *adhesive time*, uji pelepasan, *pH surface*, uji homogenitas untuk mendapatkan formula yang memenuhi persyaratan.

Pada penelitian ini akan dilakukan optimasi formula film *buccoadhesive* terbutalin sulfat dengan metode desain faktorial. Dimana diketahui dua faktor yaitu konsentrasi carbomer dan konsentrasi dari propilen glikol. Berdasarkan metode desain faktorial, diperoleh 4 formula, dengan menggunakan kombinasi dari level rendah dan level tinggi terhadap dua faktor tersebut. Desain faktorial merupakan desain untuk estimasi efek dari beberapa faktor dan interaksinya. Faktor yang digunakan adalah variabel bebas, salah satunya adalah konsentrasi, variabel tergantung, variabel terkendali (Bolton, 1990).

Dalam penelitian ini diamati pengaruh konsentrasi dari polimer *carbomer* dan *plasticizer* propilen glikol terhadap mutu fisik dan pelepasan bahan aktif dan konsentrasi dari *carbomer* dan propilen glikol untuk menghasilkan film *buccoadhesive* yang optimum.

Tujuan dari penelitian ini adalah mendapatkan konsentrasi dari polimer *carbomer* dan *plasticizer* propilen glikol yang berpengaruh terhadap mutu fisik dan pelepasan bahan aktif sediaan *buccal* film. Selain

itu diperoleh konsentrasi *carbomer* dan propilen glikol untuk menghasilkan film *buccoadhesive* yang optimum dan memenuhi persyaratan.

Hipotesis penelitian ini adalah ratio nilai konsentrasi dari polimer *carbomer* dan *plasticizer* propilen glikol terhadap mutu fisik dan pelepasan bahan aktif sediaan *buccal* film. Selain itu memperoleh nilai konsentrasi dari *carbomer* dan propilen glikol untuk menghasilkan film *buccoadhesive* yang optimum dan memenuhi persyaratan.

Sehingga dari hasil penelitian ini diharapkan untuk dapat memberikan informasi ilmiah tentang nilai konsentrasi dari *carbomer* dan propilen glikol terhadap pelepasan bahan aktif sediaan film *buccoadhesive* dan konsentrasi dari *carbomer* dan propilen glikol untuk menghasilkan film *buccoadhesive* yang optimum yang memiliki sifat fisik yang memenuhi persyaratan dan dapat digunakan sebagai bahan pertimbangan dalam merancang formula yang memberikan efek yang lebih baik dan memenuhi syarat sehingga dapat membantu terapi pengobatan asma bronkial.

