

BAB 1

PENDAHULUAN

Di jaman yang semakin maju ini banyak penyakit yang menyerang manusia. Salah satunya adalah penyakit hipertensi. Berbagai macam obat telah dikembangkan untuk mengatasi penyakit ini. Golongan obat yang paling sering digunakan sebagai pengobatan tahap pertama pada hipertensi ringan sampai sedang adalah golongan obat β -bloker seperti atenolol, metoprolol, labetalol dan karvediol. Obat-obat golongan β -bloker dapat menyebabkan bradikardia, blokade AV, hambatan nodus SA dan menurunkan kekuatan kontraksi miokard, dimana diketahui atenolol mempunyai efek samping yang lebih ringan daripada yang lainnya (Nafrialdi, 2007).

Atenolol merupakan β_1 -bloker kardioselektif yang banyak digunakan untuk terapi hipertensi. Dosis lazim yang digunakan untuk mengatasi hipertensi adalah 50-100 mg per oral sekali sehari dan konsentrasi maksimum dalam plasma dicapai setelah 2-4 jam setelah penggunaan dosis oral. Waktu paruh atenolol dalam plasma adalah 6-7 jam (Sweetman, 2007). Atenolol diabsorpsi cepat pada saluran gastro intestinal tetapi hanya 50-60% dari dosis pemberian (Anonim, 1997). Koefisien partisi atenolol rendah sehingga mempunyai kelarutan dalam lemak yang rendah pula. Bahan obat dengan koefisien partisi yang rendah akan sulit berpenetrasi melewati membran sehingga memiliki bioavailabilitas yang rendah (Bartlett dkk., 1981).

Film *buccoadhesive* merupakan suatu metode penghantaran obat melalui lining membran pada rongga mulut dengan menggunakan film sebagai penghantarnya. Film *buccoadhesive* lebih banyak dipilih

dibandingkan dengan bentuk sediaan *buccoadhesive* lainnya karena sifatnya yang lebih fleksibel dan memberikan rasa yang lebih nyaman pada penggunaannya. Selain itu membran mukosa mulut lebih tipis dibandingkan dengan membran mukosa pada GIT sehingga bahan obat lebih mudah menembus membran dan diketahui lining membran kaya akan pembuluh darah sehingga obat akan cepat masuk ke aliran darah dan dapat mencapai mula kerja obat dengan cepat. Pada umumnya, obat yang sesuai untuk dibuat dalam bentuk sediaan film *buccoadhesive* adalah obat yang beresiko mengalami metabolisme lintas pertama, mengalami degradasi oleh enzim pencernaan, dan obat yang mempunyai koefisien partisi rendah. Oleh karena itu atenolol dibuat dalam bentuk sediaan film *buccoadhesive* agar masalah koefisien partisi dan bioavailabilitas atenolol yang rendah dapat diatasi (Kellaway, Ponchel, & Duchêne, 2003; Pfister & Ghosh, 2005; Kharenko, Larionova, & Demina, 2009).

Film *buccoadhesive* dapat menempel pada mukosa lebih lama karena sediaan ini tidak mudah tercuci dan hilang akibat saliva (Choudhury dkk., 2010). Film *buccoadhesive* dapat dibuat dengan sistem matriks dengan menggunakan matriks hidrofilik. Keuntungan dari matriks hidrofilik yaitu konsep pembuatannya yang sederhana, bahan tambahan pada umumnya murah dan aman, dapat digunakan untuk bahan obat dengan dosis besar, tererosi, tidak terjadi *ghost* matriks, dan mudah dibuat dengan menggunakan peralatan yang ada (Collet & Moreton, 2002). Polimer *buccoadhesive* yang digunakan harus mempunyai beberapa karakteristik, yaitu: tidak toksik, tidak mengiritasi membran mukosa, menempel dengan cepat pada jaringan lunak, dan tidak menghambat pelepasan obat dari sediaan. Banyak polimer *buccoadhesive* yang telah digunakan seperti, karbopol, CMC Na, HPC, HPMC dan lain-lain.

HPMC merupakan salah satu turunan selulosa yang dapat digunakan sebagai polimer pada sediaan *buccoadhesive* dan sebagai pembentuk film. HPMC berinteraksi tidak merugikan baik dengan bahan obat yang bersifat asam maupun basa. Alasan pemilihan HPMC sebagai polimer dalam penelitian ini karena memiliki daya lekat yang kuat pada mukosa, selain itu HPMC digunakan luas pada formulasi sediaan oral dan topikal (Ahuja, 1997).

Propilen glikol (PG) merupakan *plasticizer* golongan glikol yang banyak digunakan karena memiliki efek iritasi yang minimal dan toksisitas yang rendah (Rowe, Sheskey, & Owen, 2006). Propilen glikol dapat meningkatkan elastisitas sediaan film *buccoadhesive* sehingga sediaan tidak cepat robek dan pada saat ditempelkan pada mukosa seluruh permukaan film *buccoadhesive* dapat menempel sempurna pada mukosa, serta dapat meningkatkan daya lekat sediaan film *buccoadhesive* pada mukosa sehingga tidak mudah tercucikan oleh saliva (Johnston, Chittchang, & Miller, 2005).

Basalious dkk. (2009) melakukan penelitian pelepasan bahan obat secara *in vitro* dari sediaan film *buccoadhesive* fluconazole menggunakan matriks HPMC yang dikombinasi dengan *plasticizer* PG. Digunakan konsentrasi 2% untuk HPMC dan 0,6% untuk PG, dimana dilakukan pengujian *adhesion time* selama 6 jam. Hasil yang didapatkan menunjukkan kombinasi HPMC dan PG mampu memberikan *adhesion time* yang sesuai dengan persyaratan yaitu 6 jam. Penelitian yang dilakukan oleh Raghavendra, Suryakar, dan Thube (2010) terhadap film *buccoadhesive* *montelukast*, menggunakan matriks HPMC dengan konsentrasi 3%-8%, dimana dilakukan pengujian tentang pelepasan obat selama 8 jam. Hasil yang didapatkan adalah bentuk sediaan film *buccoadhesive* dengan menggunakan matriks HPMC mempengaruhi kecepatan pelepasan obat dan mampu meningkatkan bioavailabilitas bahan obat.

Pada penelitian ini akan dicari formula terbaik dari berbagai macam konsentrasi dari HPMC dengan menggunakan metode desain faktorial dan juga uji pelepasannya dengan dua faktor yaitu konsentrasi HPMC dengan konsentrasi PG. Berdasarkan desain faktorial didapatkan 4 formula, dengan kombinasi level rendah dan level tinggi dari kedua faktor tersebut. Untuk faktor konsentrasi HPMC, level rendahnya 2% w/v dan level tingginya 4% w/v (Raghavendra, Suryakar, & Thube, 2010). Untuk faktor konsentrasi PG, level rendahnya 5% dan level tingginya 7% (Mortazavi & Aboofazeli, 2000).

Kedua faktor ini dipilih karena mempunyai pengaruh terhadap pelepasan bahan obat dari film *buccoadhesive*. Raghavendra, Suryakar, dan Thube (2010) menunjukkan HPMC dengan konsentrasi 3%-8% memberikan pelepasan obat yang baik yaitu $\geq 80\%$ selama 8 jam. Basalious dkk. (2009) yang menggunakan kombinasi antara HPMC dan PG juga menunjukkan hasil uji pelepasan obat yang baik yaitu $\geq 70\%$ pada jam ke-4. Konsentrasi dari PG yang digunakan sebagai *plasticizer* mempengaruhi kelenturan dari film. Film dengan kelenturan yang tinggi memberikan rasa nyaman pada penggunaannya. Selain itu PG juga dapat meningkatkan pelepasan bahan obat dari matriks serta meningkatkan daya lekat sediaan (Johnston, Chittchang, & Miller, 2005).

Pada tiap formula respon yang diamati adalah: (1) penampilan fisik film, merupakan pengujian pada fisik film secara visual; (2) *folding endurance*, merupakan daya tahan lipat dari patch yang ditentukan dengan cara melipat film secara berulang kali di tempat yang sama sampai rusak; (3) pH permukaan dan *swelling index*, merupakan pengukuran terhadap pH permukaan sediaan dan pengembangan film; (4) *adhesion time*, merupakan pengujian terhadap lamanya waktu film *buccoadhesive* menempel pada mukosa bukal; (5) uji pelepasan atenolol, merupakan pengujian terhadap

pelepasan atenolol dari matriks secara *in vitro* (Deshmane dkk., 2009; Patel, Prajapati, & Patel, 2006).

Rumusan permasalahan penelitian ini adalah bagaimana pengaruh konsentrasi HPMC dan PG terhadap mutu fisik film *buccoadhesive* dan pelepasan atenolol serta konsentrasi HPMC dan PG berapakah yang memberikan hasil mutu fisik dan pelepasan atenolol yang optimum.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh konsentrasi HPMC dan PG terhadap mutu fisik film *buccoadhesive* dan pelepasan atenolol serta untuk mengetahui konsentrasi HPMC dan PG yang memberikan hasil mutu fisik dan pelepasan atenolol yang optimum.

Hipotesis penelitian ini adalah adanya pengaruh dari konsentrasi matriks HPMC dan PG terhadap mutu fisik film *buccoadhesive* dan pelepasan atenolol serta bentuk sediaan *buccoadhesive* dapat meningkatkan bioavailabilitas atenolol.

Penelitian ini diharapkan mampu memberi manfaat berupa pengembangan sediaan farmasi khususnya film *buccoadhesive* serta membantu pasien dalam mendapatkan efek maksimum dari atenolol dengan bentuk sediaan yang berbeda namun tidak mengurangi kenyamanan para pasien dalam menggunakannya.