

## BAB 1

### PENDAHULUAN

Seiring dengan berkembangnya teknologi farmasi, penggunaan obat secara per oral dapat dikembangkan menjadi penggunaan obat secara *buccal*. Penggunaan obat pada *buccal*, merupakan rute alternatif dalam sistem penghantaran obat. Sistem ini relatif permeabel dengan saluran sistemik, sehingga penyampaian obat ke reseptor dapat berlangsung lebih cepat (Jasti, Marasanapalle and Li, 2005).

Asma merupakan penyakit peradangan kronis yang umum pada saluran udara yang ditandai dengan gejala berulang, obstruksi aliran udara reversibel, dan bronkospasme. Asma adalah salah satu penyakit yang paling umum yang mempengaruhi manusia, dari 2%-10% populasi orang dewasa menderita asma atau gejala asma. Asma memiliki irama dan dalam persentase besar fungsi paru berkurang dari tengah malam sampai 8 jam. Dengan demikian, agen terapeutik yang ideal harus efektif dalam mencegah *bronkospasme* untuk 6-8 jam periode di mana sebagian besar orang tidur (Kumar and Shivakumar, 2006).

Kebanyakan obat-obat asma dalam bentuk inhalasi (aerosol), yang termasuk dalam obat-obat asma dalam golongan agonis selektif reseptor  $\beta_2$  ( $\beta_2$ -agonis) yaitu metaproterenol (orsiprenalin), salbutamol (albuterol), terbutalin, fenoterol, ritodrin, isoetarin, pirbuterol, bitolterol (Zunilda, 2007). Bentuk sediaan yang ada di pasaran yaitu dalam bentuk inhalasi adalah 0,2 mg/aerosol, oral adalah 2,5-5 mg tablet dan parenteral adalah 1 mg/mL injeksi (Katzung, 2001).

Terbutalin termasuk dalam golongan agonis selektif reseptor  $\beta_2$  ( $\beta_2$ -agonis). Terbutalin sulfat adalah agonis selektif  $\beta_2$ -adrenoreseptor

banyak digunakan dalam pengobatan akut dan jangka panjang dari asma bronkial, bronkitis kronis, emfisema dan penyakit paru obstruktif kronik dengan *hyperreactivity bronkial reversible*. Terbutalin sulfat adalah *bronchorelaxant short-acting* yang dapat diberikan secara oral, parental atau inhalasi. Terbutalin sulfat mengalami *first pass effect* tinggi pada dinding usus dan hati sehingga memiliki bioavailabilitas hanya 15% (Borgstrom *et al.*, 1989). Kadar plasma puncak adalah 1,2 mg/mL untuk setiap mg dari dosis oral, dicapai dalam waktu 2-3 jam. Pada pemberian melewati saluran nafas setelah inhalasi, hanya sekitar 10% - 20% dari dosis dihirup mencapai paru-paru dan sisanya ditelan. Oleh karena itu, ada kebutuhan untuk mengembangkan sistem penghantaran obat terkontrol yang dapat mengatasi *first pass effect*, mengurangi frekuensi dosis dan meningkatkan bioavailabilitas (Chidambaram and Srivatsava, 1995).

Wilayah *buccal*, dalam rongga mulut, menawarkan rute alternatif untuk pengiriman obat sistemik. Penghantaran obat melalui *buccal* memerlukan penggunaan polimer *mucoadhesive* yang dapat menempel pada *mucosa*, menahan air liur, menahan gerakan lidah dan gerakan menelan untuk jangka waktu yang signifikan. Rute *buccal* dipilih karena aksesibilitasnya baik, kekokohan epitelium, aktivitas enzimatik relatif rendah, kepatuhan pasien yang memuaskan, dan menghindari metabolisme *first pass effect*.

Terbutalin sulfat mempunyai karakteristik yaitu  $\text{Log } P = 1,567$ ;  $C_{\text{pss}} = 0,002-0,006 \mu\text{g/mL}$ ;  $V_d = 1 \text{ L/kg}$ ;  $\text{Cl}_r = 4 \text{ mL/min/kg}$ ;  $t_{1/2} = 3 - 4 \text{ jam}$ ;  $\text{pH } 6,6$ ; dosis  $5-10 \text{ mg/cm}^2$  (dosis film terbutalin sulfat); kelarutan dalam air  $213 \text{ mg/mL}$ ; titik leleh  $255^\circ\text{C}$ ; bobot molekul  $548,65 \text{ g/mol}$  (Sweetman, 2007; Moffat, 1986). Sedangkan karakteristik fisika kimia terbutalin sulfat adalah kelarutan dalam air dan buffer fosfat ( $\text{pH } 6,6$ ) berturut-turut

252±0,12 g/L dan 239,27±0,325 g/L. Uji penyerapan terbutalin sulfat melalui bukal didapatkan 22,36%±0,24% (Kumar and Shivakumar, 2006).

Polimer pada penghantaran *buccoadhesive* digunakan untuk pelepasan lambat atau terkendali. Pola pelepasan dan kinerja obat yang tergabung dalam sistem polimer tergantung pada jenis, sifat dan jumlah polimer dan sifat fisikokimia obat. Polimer *buccoadhesive* seperti carbopol 934P, carbopol 974P, hidroksi propil metilselulosa, eudragit, hidroksi propil selulosa dan *chitosan*.

Film adalah bentuk sediaan yang terakhir dikembangkan untuk administrasi *buccal*. Film *buccal* lebih disukai daripada tablet dalam hal fleksibilitas dan kenyamanan. Film *buccal* yang ideal harus fleksibel, elastis, dan lembut, namun cukup kuat untuk menahan kerusakan akibat gerakan mulut. Selain itu, juga harus memiliki kekuatan *bioadhesive* yang baik untuk disimpan di mulut untuk durasi tindakan yang diinginkan (Jhonston, Chittchang and Miller, 2005)

Gelatin adalah suatu zat yang diperoleh dari hidrolisa parsial kolagen dari kulit dan tulang-tulang hewan. Gelatin mempunyai sifat *bioadhesive* yang cukup baik sehingga dapat digunakan dalam sistem penghantaran *mucoadhesive* (Jhonston, Chittchang and Miller, 2005). Gelatin selama ini banyak digunakan dalam industri makanan dan farmasi. Dalam industri farmasi, gelatin biasanya dimanfaatkan sebagai *drug delivery* (Maddu *et al.*, 2006). Sebagai bahan hidrogel, gelatin mengalami pembengkakan (*swelling*) ketika menyerap air, mampu menyerap air 5-10 kali bobotnya, membentuk gel pada suhu 35-40°C dan larut dalam air panas. Uap air yang diserap oleh gelatin akan memasuki rongga-rongga didalam gelatin sehingga mengalami pembengkakan (*swelling*) (Maddu *et al.*, 2006). Pada penelitian sebelumnya, polimer yang digunakan yaitu gelatin 4,5 % yang menunjukkan hasil yang maksimum.

Parameter-parameter yang menunjukkan hasil yang maksimum dalam penelitian ini adalah pH permukaan 6,73 sehingga diharapkan tidak akan mengiritasi *mucosa* bukal, pelepasan obat yang dihasilkan yaitu 88,4 %, *folding endurance* yang dihasilkan yaitu 325 dan *adhesion time* yang dihasilkan 268 menit (Khairnar *et al.*, 2009). Mortazavi dan Aboofazeli (2000) menyatakan bahwa gelatin berfungsi sebagai polimer.

Dalam sediaan film *buccoadhesive* gliserin dapat berfungsi sebagai *plasticizer* dari polimer gelatin (Kibbe, 2000). Gliserin dapat meningkatkan elastisitas dari suatu film. Penelitian sebelumnya menyatakan bahwa larutan gliserin berfungsi sebagai *plasticizer* dan fleksibilitas film (Mortazavi dan Aboofazeli, 2000). Pada penelitian sebelumnya, *plasticizer* yang digunakan yaitu gliserin 10 %. Hasil parameter yang baik ditunjukkan pada *folding endurance* yang dihasilkan yaitu  $185 \pm 3,51$ , *swelling index* yang dihasilkan yaitu 53,91, *adhesion time* yang dihasilkan yaitu  $230,66 \pm 9,01$  (Bhaja *et al.*, 2010).

Metode yang digunakan untuk konsentrasi yang tepat dari polimer matriks dan *plasticizer* menggunakan *factorial design*. Faktor yang diamati yaitu gelatin dan gliserin. Konsentrasi gelatin yang digunakan yaitu 5 % dan 10 %, sedangkan konsentrasi gliserin yang digunakan yaitu 4 % dan 8 %. *Factorial design* yang dihasilkan yaitu  $2^2$  (4 formula).

Respon yang diamati pada *factorial design* dengan program *Design Expert*® adalah *swelling index*, *adhesion time* dan uji pelepasan terbutalin sulfat.

Rumusan masalah penelitian ini adalah bagaimana pengaruh konsentrasi gelatin sebagai matriks dan gliserin sebagai *plasticizer* terhadap mutu fisik film *buccoadhesive* dan pelepasan terbutalin sulfat serta berapakah konsentrasi gelatin dan gliserin yang dapat memberikan hasil mutu fisik dan pelepasan terbutalin sulfat yang optimum.

Tujuan dari penelitian ini adalah mengetahui pengaruh konsentrasi gelatin sebagai matriks dan gliserin sebagai *plasticizer* terhadap mutu fisik film *buccoadhesive* dan pelepasan terbutalin sulfat serta konsentrasi gelatin dan gliserin yang dapat memberikan hasil mutu fisik dan pelepasan terbutalin sulfat yang optimum.

Hipotesis penelitian ini adalah adanya pengaruh dari konsentrasi gelatin sebagai matriks dan gliserin sebagai *plasticizer* terhadap mutu fisik dan pelepasan terbutalin sulfat dalam sediaan film *buccoadhesive*. Berdasarkan persamaan polinomial yang diperoleh untuk masing-masing parameter secara teoritis dapat ditentukan suatu kondisi uji optimum.

Penelitian ini diharapkan dapat mampu memberikan manfaat berupa pengembangan sediaan farmasi khususnya film *buccoadhesive* serta membantu dalam mendapatkan efek maksimal dari terbutalin sulfat dan tidak mengurangi rasa nyaman pada pasien dalam menggunakan sediaan film tersebut.