

BAB 1

PENDAHULUAN

Pemberian obat oral telah menjadi salah satu yang paling cocok dan diterima secara luas oleh pasien untuk terapi pemberian obat. tetapi, terdapat beberapa kondisi fisiologis pada saluran cerna seperti absorpsi obat terlalu sedikit, adanya degradasi enzimatik pada saluran pencernaan dan adanya metabolisme lintas pertama oleh enzim dihati dapat mempengaruhi penghantaran obat. Sebagai alternatif pemberian obat, dapat digunakan rute transmukosal untuk mengatasi kondisi tersebut. Rute penghantaran obat secara transmukosa yaitu melalui lapisan mukosa dari hidung, dubur, vagina, mata, dan rongga mulut saliva.

Dalam mukosa rongga mulut, penghantaran obat dibagi menjadi tiga kategori, yaitu : sublingual, mukosa bukal, dan rongga mulut secara lokal (Shojaei, 2001). Penghantaran obat melalui bukal dapat menjadi alternatif selain metode konvensional lainnya. Mukosa bukal merupakan membran yang relatif permeabel dengan suplai aliran darah yang baik sehingga menjadi tempat yang sangat baik untuk absorpsi obat. Pemberian obat melalui mukosa bukal menghindari terjadinya metabolisme lintas pertama dihati dan eliminasi presistemik pada saluran cerna (Shojaei *et al.*, 2001; Adhikari *et al.*, 2001).

Propranolol hidroklorida adalah salah satu obat yang dapat digunakan untuk mengobati hipertensi, *angina pectoris* dan gangguan kardiovaskular yang bekerja dengan menghambat stimulasi adrenergik terhadap reseptor β -non selektif. Propranolol HCl diabsorpsi baik pada saluran cerna, tetapi memiliki bioavailabilitas rendah (15%-23%), puncak konsentrasi dalam plasma 1-2 jam, terikat 90% pada protein plasma, waktu paruh eliminasi propranolol HCl pendek, berkisar antara 3-6 jam, sehingga

diperlukan pemberian secara berulang. Metabolit aktif dari propranolol HCl adalah 4-hidroksi propranolol yang mempunyai aktifitas sebagai β -bloker. Dosis peroral propranolol HCl untuk mengatasi hipertensi adalah 40-80 mg, 1-2 kali sehari. Dilihat dari bioavailabilitas propranolol HCl yang kecil maka diperlukan solusi yang tepat untuk mengatasi masalah ini. Salah satu cara yang dapat digunakan adalah dengan mengganti rute pemberian obat. Berdasarkan penelitian terdahulu propranolol HCl diformulasi sebagai sediaan mukoadhesif dengan rute pemberian melalui bukal (Sweetman, 2009 ; Arini dan Sulistio, 1995).

Sediaan mukoadhesif dapat memperpanjang waktu kontak antara polimer yang berisi bahan obat dengan permukaan mukosa sehingga waktu tinggal obat didalam tubuh semakin meningkat dan dapat menghambat pelarutan obat dalam cairan tubuh. Dengan mukoadhesif, obat dapat diabsorpsi secara langsung dan kecepatan ekskresi obat dapat dikurangi sehingga bioavailabilitas obat dapat ditingkatkan dengan dosis yang kecil dan interval waktu pemberian lebih panjang, sehingga dapat mengurangi toksisitas, meningkatkan kepatuhan pasien, dan mengurangi biaya pengobatan. Keuntungan yang lain adalah mencegah terjadinya metabolime lintas pertama pada hati (Peppas *et al.*, 2000).

Patel, Prajapati and Patel (2007) melakukan penelitian formulasi yang membandingkan *bilayer* dan *multilayer* mukoadhesif bukal propranolol HCl dengan menggunakan kombinasi 2 polimer untuk mukoadhesif bilayer yaitu karbopol 940 dan CMC-Na sebagai polimer bioadhesif sehingga pelepasan obat dapat searah menuju mukosa dan mukoadhesif *multilayer* dengan penambahan etilselulose sebagai backing layer yang mengontrol laju pelepasan obat. Hasil penelitian pada formula mukoadhesif *bilayer* terpilih menunjukkan pelepasan obat yang maksimal (73,65%) sedangkan formula mukoadhesif *multilayer* menunjukkan

pelepasan obat maksimal hanya 64,71% dikarenakan lapisan backing layer yang impermeabel menghalangi cairan mukosa masuk ke dalam polimer sehingga proses pelarutan zat aktif propranolol HCl lebih lambat. Begitu pula penelitian Goud and Samanthula (2011) menggunakan simvastatin yang merupakan obat kolesterol yang diformulasikan dalam bentuk tablet bukal mukoadhesif dengan kombinasi polimer karbopol, CMC-Na, HPMC-K4M dengan rasio berbeda secara *in vitro* yang menunjukkan pelepasan obat maksimal adalah kombinasi karbopol dan CMC-Na (1:1). Berdasarkan penelitian terdahulu, sehingga pada penelitian ini hanya digunakan kombinasi polimer karbopol 940 dan CMC-Na untuk mengetahui pengaruh konsentrasi terhadap pelepasan obat tanpa adanya backing layer.

Polimer mukoadhesif bukal yang digunakan harus mempunyai beberapa karakteristik, yaitu tidak toksik, tidak mengiritasi membran, menempel dengan cepat pada jaringan lemak, dan tidak menghambat pelepasan obat dari sediaan (Dhawan *et al.*, 2004). Sediaan mukoadhesif bukal lebih banyak diformulasikan dengan menggunakan dua polimer atau lebih. Ada berbagai macam polimer yang dapat digunakan dalam sediaan mukoadhesif bukal, salah satunya adalah Na alginat, HPMC, CMC-Na dan karbopol. Dalam penelitian ini menggunakan kombinasi polimer karbopol 940 dan CMC-Na dikarenakan karbopol 940 yang mempunyai sifat hidrofilik dan membentuk gel dalam air. Sehingga lapisan tersebut yang dapat menghalangi lepasnya obat dalam tablet mukosa bukal. Selain itu, karbopol 940 dapat meningkatkan viskositas, kontrol pelepasan obat, dan kemampuan mukoadhesif dari sediaan bukoadhesif propranolol HCl (Satishabu and Srinivasan, 2008). Oleh karena itu pada penelitian ini selain menggunakan polimer karbopol 940 juga menggunakan CMC-Na, yang bersifat hidrofilik sehingga menyerap air yang akhirnya menyebabkan pengembangan, akibatnya menimbulkan pelepasan obat lebih cepat selain

itu CMC-Na berfungsi untuk melindungi perlekatan produk dengan jaringan tubuh dari kerusakan. cairan yang berada diluar terperangkap dan terjadi peningkatan viskositas. Dengan adanya CMC-Na ini maka partikel partikel yang tersuspensi akan terperangkap dalam sistem tersebut dan tidak mengendap oleh pengaruh gaya gravitasi (Rowe, Sheskey, Owen, 2006).

Untuk melihat pengaruh konsentrasi polimer karbopol 940 dan CMC-Na terhadap mutu fisik tablet mukoadhesif pada penelitian ini akan dilakukan evaluasi meliputi penampilan fisik tablet bukal, kerapuhan, kekerasan, keseragaman kandungan, keseragaman ukuran, uji pH permukaan, *sweeling index*, daya mukoadhesif dan uji pelepasan propranolol HCl secara *in vitro*. Pada penelitian ini akan dilakukan optimasi formula bukoadhesif propranolol HCl menggunakan metode desain faktorial dengan dua faktor yaitu konsentrasi karbopol 940 dan konsentrasi CMC-Na. Berdasarkan metode desain faktorial, didapatkan empat formula, dengan kombinasi level rendah dan level tinggi dari kedua faktor tersebut. Desain faktorial digunakan dalam percobaan untuk menjelaskan pengaruh dari efek atau kondisi yang berbeda. Metode desain faktorial merupakan desain untuk penentuan secara simultan pengaruh dari beberapa faktor dan interaksinya. Faktor adalah variabel bebas, salah satunya adalah konsentrasi (Bolton, 1990).

Rumusan masalah dari penelitian ini adalah bagaimana pengaruh konsentrasi karbopol 940 dan CMC-Na terhadap mutu fisik tablet bukoadhesif dan pelepasan propranolol HCl serta bagaimana rancangan formula optimum karbopol 940 dan CMC-Na.

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh konsentrasi karbopol 940 dan CMC-Na terhadap kemampuan mukoadhesif dan pelepasan propranolol HCl dari sediaan bukoadhesif serta memperoleh rancangan formula optimum karbopol 940 dan CMC-Na.

Hipotesis penelitian ini adalah ada pengaruh dari konsentrasi karbopol 940 dan CMC-Na terhadap kemampuan mukoadhesif dan pelepasan dari propranolol HCl serta diperoleh rancangan formula optimum karbopol 940 dan CMC-Na. Penelitian ini diharapkan mampu memberikan manfaat dan referensi bagi penelitian selanjutnya dalam bidang formulasi farmasetika khususnya sediaan bukoadhesif.