

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Asma adalah suatu kondisi paru-paru kronis yang ditandai dengan sulit bernafas terjadi saat saluran pernafasan memberikan respon yang berlebihan dengan cara menyempit ketika mengalami rangsangan atau gangguan. Pada penderita asma, penyempitan saluran pernafasan merupakan respon terhadap rangsangan yang pada paru-paru normal tidak akan mempengaruhi saluran pernafasan. Penyempitan ini dapat dipicu oleh berbagai rangsangan, seperti serbuk sari, debu, bulu binatang, asap, udara dingin dan olahraga. Pada suatu serangan asma, otot polos dari bronki mengalami kejang dan jaringan yang melapisi saluran udara mengalami pembengkakan karena adanya peradangan (inflamasi) dan pelepasan lendir ke dalam saluran udara. Hal ini akan memperkecil diameter dari saluran udara (bronkokonstriksi) dan penyempitan ini menyebabkan penderita harus berusaha sekuat tenaga supaya dapat bernapas (Warner, 2011).

Salbutamol sulfat (albuterol sulfat) merupakan reseptor β_2 -adrenergik agonis yang digunakan dalam pengobatan penyakit asma dan penyakit paru-paru obstruktif kronis. Salbutamol sulfat lebih selektif untuk reseptor β_2 daripada reseptor β_1 sehingga memberikan spesifisitas yang lebih tinggi pada reseptor β_2 dalam paru-paru dibandingkan respetor β_1 -adrenergik yang terletak di dalam hati. Salbutamol sulfat diformulasikan sebagai campuran rasemat dari R dan S- isomer memiliki afinitas 150 kali lebih besar untuk reseptor β_2 dari S-isomer (Newman *et al.*, 1981).

Salbutamol sulfat umumnya digunakan pada kondisi bronkospasme kronis yang disebabkan oleh asma bronkial, bronkitis kronis dan gangguan bronko pulmonalis kronis seperti gangguan paru obstruktif kronik (PPOK). Biasanya diberikan melalui rute penghirupan menghasilkan efek langsung pada otot polos bronkus. Bentuk sediaan dapat digunakan melalui inhaler dosis terukur (MDI), nebulizer atau dengan perangkat pengiriman lainnya (misalnya Rothaler atau Autohaler) dalam bentuk pengiriman, dan memberikan efek maksimal dari salbutamol sulfat dapat berlangsung dalam waktu lima sampai dua puluh menit dari dosis yang terlihat pada setiap pemakaian. Hal ini juga dapat diberikan secara oral sebagai inhalansia atau intravena. Salah satu alternatif yang digunakan, bentuk sediaan nasal gel *in-situ* yang memiliki berbagai keunggulan yaitu : 1) Tidak melewati metabolisme di hati, 2) Memberikan efek lebih cepat dan spesifik, 3) Dengan adanya pembentukan polimer yang memiliki sifat bioadhesif dapat meningkatkan penyerapan obat dalam hidung.

Sediaan nasal gel harus memenuhi berbagai macam persyaratan. Persyaratan diantaranya yaitu saat pemberian dilakukan pada pH tubuh dapat mengembang membentuk gel, menempel pada membran mukosa hidung akan memberikan efek lokal maupun sistemik, dan polimer beserta obat yang digunakan mempunyai waktu pelepasan yang singkat saat diberikan sediaan nasal gel *in-situ* (Gonjari, 2007).

Sediaan nasal gel *in-situ*, merupakan sediaan berbentuk cair kemudian diformulasikan menjadi bentuk padat ketika dimasukkan ke hidung membentuk gel ke dalam rongga hidung. Adanya pembentukan gel di hidung dapat menghindari sensasi benda asing yang masuk, diakibatkan dengan adanya polimer bioadhesif gel yang melekat pada membran mukosa hidung. Polimer ini bertindak sebagai pengendalian pelepasan matriks dan bertindak sebagai sistem pengiriman obat yang berkelanjutan.

Polimer bioadhesif gel merupakan polimer yang memiliki sifat merekat pada jaringan hidup. Polimer yang dapat digunakan antara lain Carbopol 940 dan Xanthan gum. Dimana Carbopol 940 adalah polimer dari tautan silang asam akrilik dengan eter glikol *polyalkenyl* atau *divinyl*. Karakteristik carbopol mudah menyerap air, terhidrasi dan mengembang. Selain sifat hidrofiliknya, pada dasar struktur tautan silang dalam air membuat carbopol sangat potensial untuk digunakan dalam sistem pengiriman pelepasan obat terkontrol (Carnali, 1992).

Penggunaan polimer xanthan gum pada sediaan nasal gel *in-situ* dengan uji *in vitro* mampu menahan pelepasan obat oxymetazolin secara terkontrol dan mampu merekat dengan baik pada mukosa hidung tanpa menimbulkan iritasi (Eur, 2006).

Pada penelitian nasal gel *in-situ* yang dilakukan oleh Nandgude pada tahun 2008, formulasi dan evaluasi pH nasal gel *in-situ* salbutamol sulfat dengan menggunakan polimer Carbopol dan HPMC, dimana larutan salbutamol sulfat dibuat untuk meningkatkan bioavailabilitas dan meningkatkan pelepasan obat. Carbopol digunakan sebagai polimer yang peka terhadap pH yang diinduksi pada formulasi tersebut, sedangkan HPMC ditujukan untuk meningkatkan daya mukoadesif dan pengontrol pelepasan obat. Dalam formulasi ini digunakan variasi konsentrasi Carbopol dan HPMC. Pada penelitian ini konsentrasi carbopol terpilih sebagai pembentuk gel 0,4% b/v, sedangkan untuk konsentrasi HPMC terpilih 0,5%. Formulasi harus memiliki viskositas yang optimal, yang memungkinkan penghantaran obat dengan mudah ke dalam rongga hidung, dan membentuk sediaan yang awalnya berbentuk cair kemudian pada pH hidung membentuk gel yang cepat. Hasil penelitian yang menunjukkan kemampuan polimer membentuk gel yang dapat mempertahankan pelepasan salbutamol sulfat dalam waktu 8 jam. Formula yang hanya

tersusun dari carbopol saja tidak mampu mempertahankan pelepasan obat di bawah 0,5% dan konsentrasi carbopol di atas 0,4% dapat mengiritasi mukosa hidung.

Carbopol pada pengembangan matriks sangat dipengaruhi oleh pH lingkungan setempat, yang mengakibatkan lepasnya obat terkontrol. Dimana pelepasan obat dipengaruhi oleh kelarutan obat, tingkat hidrasi jaringan polimer carbopol, tingkat *cross-linked* dan pengembangan matriks, serta interaksi ionik antara polimer dan obat.

Xanthan gum ini memiliki banyak kelebihan dibandingkan dengan jenis gum yang lainnya, yaitu memiliki viskositas tinggi pada konsentrasi gum yang rendah, memiliki viskositas yang relatif stabil pada pengaruh pH, suhu, garam, dan bersifat sinergis dengan galaktoman (gum lokus, gum arab, gum guar) dan sifat psodoplastisnya tinggi. Xanthan gum merupakan polisakarida eksoseluler yang dihasilkan terutama oleh bakteri *Xanthomonas campestris* (Winarno, 1994).

Keuntungan penggunaan Xanthan gum sebagai matriks antara lain : pelepasan awal yang terkontrol artinya tidak mendadak, memiliki kemampuan menahan obat yang lebih tinggi, reproduibel dalam pelepasan obat, kinetika pelepasannya adalah kinetika pelepasan orde nol dan Xanthan gum lebih mudah mengalir. Sedangkan kerugiannya pelepasan obat dipengaruhi oleh kekuatan ion (Bhardwaj *et al.*, 2005).

Pada penelitian ini salbutamol sulfat sebagai bahan aktif dikombinasikan dengan adanya polimer yang dapat merekat pada jaringan hidup tersebut antara lain adalah Carbopol 940 dan Xanthan gum. Evaluasi yang dilakukan yaitu dengan berbagai metode uji daya rekat, uji pengembangan gel pada pH tubuh, uji pelepasan, uji viskositas sediaan gel tersebut.

Untuk memperoleh konsentrasi Carbopol 940 dan Xanthan gum yang menghasilkan parameter transpor pelepasan salbutamol sulfat sebagai bahan aktif dan daya rekat polimer dengan nilai yang optimum, dapat digunakan teknik optimasi. Salah satu golongan desain yang sering digunakan ketika sejumlah faktor-faktor dibatasi disebut dengan *full factorial design*. Jumlah formula yang digunakan dalam faktorial adalah sebanyak 2^n , dengan 2 adalah jumlah tingkat dan n adalah jumlah faktor. Faktor adalah variabel yang ditetapkan, sedangkan tingkat adalah nilai yang ditetapkan untuk faktor (Bolton, 1990).

Berdasarkan uraian latar belakang masalah diatas maka masalah penelitian dapat dirumuskan sebagai berikut: 1) Konsentrasi berapa carbopol 940 dan xanthan gum dapat memenuhi persyaratan yang baik meliputi pengembangan, daya mukoadhesif, viskositas, kekuatan gel, dan kestabilan pada pH tubuh apabila diberikan secara pasif pemakaiannya pada mukosa hidung? 2) Bagaimana pengaruh carbopol 940 dan xanthan gum terhadap uji pelepasan dengan penambahan salbutamol sulfat sebagai bahan aktif?

Tujuan Penelitian ini 1) untuk mengetahui konsentrasi carbopol 940 dan xanthan gum dapat memenuhi persyaratan yang baik meliputi pengembangan, daya mukoadhesif, viskositas, kekuatan gel, dan kestabilan pada pH tubuh ketika diberikan secara pasif pada mukosa hidung, 2) untuk mengetahui pengaruh carbopol 940 dan xanthan gum terhadap uji pelepasan dengan penambahan salbutamol sulfat sebagai bahan aktif.

Dari hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi dan referensi bagi penelitian selanjutnya dalam bidang formulasi terutama sediaan nasal gel *in-situ* untuk menghasilkan formula dengan komposisi yang memberikan hasil lebih baik untuk menghasilkan efektifitas yang lebih baik.