

BAB 1

PENDAHULUAN

Obat dapat diberikan kepada pasien melalui sejumlah rute pemberian yang berbeda. Rute pemberian obat dapat dilakukan secara peroral, parenteral, topikal, rektal, intranasal, intraokular, konjungtival, intrarespiratori, vaginal, uretral (Ansel, 1985). Rute pemberian obat secara peroral adalah rute yang paling disukai, karena rute pemberian ini mudah untuk digunakan, menjamin kepatuhan pasien, batasan untuk sterilitas kecil dan desain dosis bentuk sediaan lebih fleksibel (Thapa *et al.*, 2005). Akan tetapi rute pemberian obat secara oral memiliki kelemahan, yaitu obat yang diberikan secara per oral akan mengalami metabolisme lintas pertama di hati dan degradasi enzimatik dalam saluran cerna. Sehingga pemberian obat secara transmukosa dipilih untuk mengatasi kelemahan dari sediaan oral tersebut. Rute pemberian obat secara transmukosa (diantaranya pada lapisan mukosa hidung, rektal, vagina, mata, dan rongga mulut) memiliki keuntungan yang berbeda terhadap pemberian secara oral dalam hal efek sistemik yang dihasilkannya (Shojaei, 1998).

Penghantaran obat secara bukal merupakan penghantaran obat secara transmukosa yang dilakukan melalui mukosa bukal yang terletak pada lapisan epithelial dari pipi, gusi dan juga bagian atas dan bawah dari bibir (Hoogstraate *et al.*, 2001). Mukosa bukal menjadi tempat pilihan yang sesuai jika diinginkan penghantaran obat yang lama, karena tempat penghantaran untuk bukal kurang permeabel jika dibandingkan dengan sublingual (Patel *et al.*, 2011). Karakteristik sediaan bioadhesif bukal adalah sediaan harus dapat kontak dengan mukosa dan melepaskan obat dalam

periode waktu yang terkendali, selain itu sediaan juga harus dapat diangkat dengan mudah setiap saat selama masa pengobatan (Patel *et al.*, 2011).

Atenolol adalah suatu penyekat selektif β -1, yang dapat memberikan efek anti-hipertensi pada dosis 50 mg/hari (Katzung, 2001). Kadar terapeutik dari atenolol adalah 0,20-0,70 μ g/ml (Winek, 2001). Atenolol merupakan senyawa yang bersifat hidrofilik, memiliki koefisien partisi ($\log p$) = 0,23, dengan $t_{1/2}$ = 6-7 jam. Obat ini jika diberikan secara per oral tidak sepenuhnya diabsorpsi (hanya 50%), tetapi sebagian besar dosis yang terabsorpsi telah mencapai sirkulasi sistemik (Wander *et al.*, 2009). Oleh karena itu, untuk mengatasi absorpsi obat yang tidak sempurna dari atenolol dan bioavailabilitas yang rendah dikarenakan koefisien partisi yang kecil, maka perlu dilakukan adanya perubahan bentuk sediaan atenolol dari per oral menjadi bukal agar dapat terjadi peningkatan absorpsi obat dalam tubuh.

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Panner *et al.*, (2011) atenolol diformulasikan kedalam bentuk tablet bukal bilayer dengan menggunakan campuran polimer natrium alginat dan karbopol 971 serta penambahan HPMC K100M dan perlitol sebagai peningkat pelepasan obat dari matriks, serta penggunaan etil selulosa sebagai *backing layer* menunjukkan pelepasan yang maksimal pada perbandingan polimer natrium alginat : karbopol 971 (5:1) dimana konsentrasi natrium alginat adalah 22% sedangkan konsentrasi karbopol adalah 3%.

Polimer yang digunakan untuk mukoadhesif hendaknya memiliki sifat tidak terabsorpsi, tidak toksik, terikat dengan cepat pada jaringan, tidak spesifik hanya pada lokasi tertentu, dapat bercampur dengan obat, dan tidak mengalami peruraian selama penyimpanan (Dhawan *et al.*, 2004).

Natrium alginat adalah polimer alam yang memiliki daya *buccoadhesive*, mudah untuk diperoleh dan harganya murah. Natrium

alginate memiliki pelepasan secara *in vitro* yang baik pada sediaan labetolol HCl yang diformulasikan secara bukal dengan bantuan polimer HPMC K4M selama 8 jam (Silva *et al.*, 2011). Karbopol merupakan salah satu polimer sintesis, berasal dari asam akrilat yang memiliki daya bioadhesif dan dapat digunakan sebagai pengontrol dalam pelepasan obat dari sediaannya (Rowe *et al.*, 2009). Penelitian yang dilakukan oleh Velmurugan *et al.*, (2011) pada sediaan tablet bukal Metoprolol tartrat menunjukkan kekuatan *buccoadhesive* dan pelepasan sediaan obat secara *in vitro* yang baik pada kombinasi matriks HPMC 4M dengan karbopol 934 (1:1,5). Natrium alginate dan karbopol 940 merupakan kombinasi matriks yang memiliki ikatan *buccoadhesive* yang baik berdasarkan faktor polimer (berat molekul, kelenturan, kapasitas ikatan hidrogen, rapat jenis tautan silang, muatan, hidrasi, dan konsentrasi) dan faktor lingkungan (Bhalodia *et al.*, 2010).

Pada penelitian yang dilakukan oleh Derle (2009) menggunakan Propranolol HCl yang diformulasikan kedalam bentuk tablet bukal bilayer dengan menggunakan matriks natrium alginate dan karbopol 971 P didapatkan pelepasan sediaan tablet yang maksimal dengan perbandingan polimer natrium alginate : karbopol 971 (5:1) secara *in vitro*.

Dari penelitian-penelitian yang telah dilakukan dapat diketahui bahwa adanya penambahan natrium alginate dalam suatu formulasi sediaan dapat meningkatkan pelepasan obat dari sediaan, akan tetapi natrium alginate memiliki sifat bioadhesif yang kurang baik sehingga perlu ditambahkan karbopol untuk meningkatkan sifat bioadhesif dari sediaan. Pada penelitian terdahulu untuk membantu pelepasan obat dari matriks digunakan HPMC, perlitol, dan etil selulosa sebagai *backing layer* sedangkan pada penelitian ini digunakan PVP, manitol, dan tanpa *backing layer*. Dengan tidak adanya *backing layer*, diharapkan sediaan dapat kontak dengan mukosa bukal,

sehingga obat mudah larut dan dapat menembus mukosa dalam jangka waktu yang lebih cepat jika dibandingkan dengan adanya *backing layer*.

Berdasarkan dari penelitian terdahulu tentang sifat dan karakteristik dari kedua polimer, maka pada penelitian ini menggunakan natrium alginat dan karbopol 940 sebagai kombinasi matriks sehingga kombinasi kedua matriks tersebut diharapkan mampu meningkatkan absorpsi dan bioavailabilitas dari atenolol.

Pada penelitian ini menggunakan metode desain faktorial dengan dua faktor yaitu konsentrasi dari natrium alginat dan konsentrasi dari karbopol 940, dan dua level yaitu level rendah dan level tinggi. Dari desain faktorial tersebut didapatkan 4 formula modifikasi dengan kombinasi polimer mulai dari tingkat yang rendah sampai tingkat yang tinggi berdasarkan pada dua faktor tersebut. Parameter penelitian yang diamati adalah sifat fisik tablet, indeks pengembangan, lamanya tablet merekat pada mukosa, dan uji pelepasan secara *in vitro*.

Rumusan masalah dari penelitian ini adalah bagaimana pengaruh konsentrasi dari kombinasi polimer natrium alginat dan karbopol 940 terhadap mutu fisik tablet *buccoadhesive* dan pelepasan atenolol dalam sediaan tablet *buccoadhesive*, dan berapa konsentrasi dari kombinasi polimer natrium alginat dan karbopol yang memberikan hasil mutu fisik dan pelepasan atenolol yang optimum.

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh konsentrasi dari kombinasi polimer natrium alginat dan karbopol 940 terhadap mutu fisik tablet *buccoadhesive* dan pelepasan atenolol dalam sediaan tablet *buccoadhesive*, dan untuk mendapatkan rancangan formula yang optimal dari kombinasi polimer natrium alginat dan karbopol terhadap mutu fisik tablet dan pelepasan atenolol dalam sediaan tablet *buccoadhesive*.

Hipotesis dari penelitian ini adalah ada pengaruh konsentrasi dari kombinasi polimer natrium alginat dan karbopol 940 terhadap mutu fisik tablet *buccoadhesive* dan pelepasan atenolol dalam sediaan tablet *buccoadhesive*, dan diperoleh rancangan formula yang optimal dari kombinasi polimer natrium alginat dan karbopol terhadap mutu fisik tablet dan pelepasan atenolol dalam sediaan tablet *buccoadhesive*.

Dari hasil penelitian ini diharapkan mampu memberikan informasi tentang pengaruh penggunaan natrium alginat dan karbopol 940 sebagai kombinasi polimer terhadap mutu fisik tablet dan pelepasan atenolol dalam sediaan *buccoadhesive*. Dan hendaknya hasil penelitian ini dapat berguna dan bermanfaat untuk penelitian selanjutnya, mengenai kombinasi polimer yang dapat digunakan dalam sediaan *buccoadhesive*.