

## BAB 1

### PENDAHULUAN

Hipertensi adalah keadaan dimana tekanan darah diastolik lebih besar dari 90 mmHg dan tekanan darah sistolik lebih besar dari 140 mmHg (Mycek, Harvey, and Champe, 2001). Pengobatan hipertensi dapat dimulai dengan mengubah gaya hidup, seperti melakukan diet rendah garam, berhenti merokok, mengurangi konsumsi alkohol, melakukan aktivitas fisik secara teratur, dan menurunkan berat badan bagi pasien dengan berat badan berlebih. Hal ini dapat meningkatkan efektivitas obat antihipertensi yang digunakan (Nafrialdi, 2007).

Atenolol merupakan salah satu obat antihipertensi golongan  $\beta$ -bloker yang sering dipilih karena bersifat kardioselektif. Sifat kardioselektif adalah sifat dimana afinitas terhadap reseptor  $\beta_1$  lebih tinggi dibandingkan terhadap reseptor  $\beta_2$ . Dosis lazim atenolol untuk per oral adalah 50-100 mg sekali sehari. Atenolol termasuk golongan  $\beta$ -bloker yang larut dalam air (Setiawati dan Gan, 2007). Absorpsi atenolol pada saluran cerna cepat tetapi hanya 50-60% dari dosis pemberian yang diabsorpsi. Waktu paruh atenolol adalah 6-7 jam (McEvoy, 1997). Selain itu, koefisien partisi atenolol rendah sehingga kelarutannya dalam lemak juga rendah (Sweetman, 2005). Padahal, koefisien partisi sangat menentukan penetrasi suatu obat melewati membran. Apabila bahan obat memiliki koefisien partisi yang rendah maka penetrasi melewati membran juga akan sulit, akibatnya bioavailabilitasnya menjadi rendah (Deshpande *et al.*, 1996).

Untuk mengatasi masalah ini maka dicari alternatif bentuk sediaan lain yang dapat meningkatkan bioavailabilitas atenolol yaitu berupa sediaan *buccoadhesive*. Sediaan *buccoadhesive* adalah sediaan yang pemberiannya

melalui mukosa bukal (lapisan pada pipi dan daerah antara gusi dengan bibir bagian bawah atau atas bibir) menuju ke sirkulasi sistemik maupun lokal (Pfister and Ghosh, 2005). Meskipun atenolol memiliki koefisien partisi yang rendah namun pada beberapa penelitian terbukti atenolol dalam bentuk sediaan *buccoadhesive* dapat melewati membran mukosa bukal (Satishbabu and Srinivasan, 2008).

Sediaan *buccoadhesive* memiliki beberapa kelebihan yaitu tidak melukai seperti pada rute injeksi, dosis yang digunakan lebih kecil dibandingkan dosis per oral, permeabilitasnya lebih tinggi dibandingkan rute transepitelial lainnya, meningkatkan mula kerja obat karena banyaknya suplai pembuluh darah pada mukosa bukal, sedikit atau tidak terpengaruh oleh kehadiran makanan, meminimalkan metabolisme lintas pertama di hati, dan mencegah degradasi bahan obat oleh enzim dan asam lambung (Pfister and Ghosh, 2005).

Sediaan bukal ada bermacam-macam, diantaranya tablet, *patches*/film, gel, dan salep (Johnston, Chittchang, and Miller, 2005). Pada penelitian ini sediaan bukal diformulasi dalam bentuk film karena fleksibel dan nyaman penggunaannya (<sup>1</sup>). Dalam formulasi sediaan bukal diperlukan polimer yang memiliki karakteristik, antara lain: tidak toksik, tidak mengiritasi membran mukosa, menempel dengan cepat pada jaringan lunak, dan tidak menghambat pelepasan obat dari sediaan (Ahuja, 1997). Beberapa polimer mukoadesif yang telah digunakan adalah turunan selulosa (MC, CPC, HPMC), *guar gum*, gelatin, dan lain-lain (Kellaway, Ponchel, and Duchene, 2003).

Gelatin merupakan polimer hidrofilik, dapat mengalami biodegradasi, dan tidak toksik sehingga secara luas digunakan dalam

---

<sup>1</sup> <http://used-test-equipment.info/95592/draw-attention-towards-mucoadhesive-buccal-drug-delivery-system/3/>

industri farmasi sebagai bahan penyalut pada sediaan solid, pembentuk film, pengikat tablet, atau sebagai peningkat viskositas (Jones, 2004). Gelatin memiliki sifat bioadesif yang cukup baik sehingga memungkinkan digunakan dalam sediaan mukoadesif (Sulistiawati, Suryani, dan Fajriani, 2009).

Di samping polimer, formulasi sediaan bukal juga memerlukan suatu *plasticizer*. *Plasticizer* adalah bahan yang dapat meningkatkan elastisitas dan kekuatan melekat pada mukosa. Gliserin sebagai *plasticizer* dipilih dalam rentang kadar 1-10% karena pada kombinasi dengan gelatin 5-10% sebagai polimer menghasilkan film berwarna kuning kecoklatan yang fleksibel (Mortazavi dan Aboofazeli, 2000).

Pada penelitian terdahulu yang dilakukan oleh Sulistiawati, Suryani, dan Fajriani (2009) digunakan konsentrasi gel gelatin 7,14%, 3,66% dan 2,45% dengan kekuatan gel 328 g Bloom, 230 g Bloom dan 119 g Bloom, bertujuan mengetahui pengaruh berbagai kekuatan gel gelatin tipe B terhadap sifat mukoadesif melalui uji bioadesif *in vitro* dan uji *wash off*. Uji bioadesif *in vitro* dilakukan selama 5 menit dan uji *wash off* dilakukan dalam waktu 2 jam. Hasil penelitian menunjukkan bahwa formula dengan konsentrasi gel gelatin 3,66% dan kekuatan gel 230 g Bloom memberikan daya mukoadesif optimum yaitu 100%. Hal ini membuktikan bahwa gelatin dapat digunakan sebagai polimer untuk sediaan mukoadesif.

Pada penelitian ini digunakan metode desain faktorial dengan dua faktor, yaitu konsentrasi gelatin sebagai matriks dan konsentrasi gliserin sebagai *plasticizer* dengan dua level yaitu level tinggi dan level rendah, sehingga diperoleh 4 formula dari rumus  $2^n$ . Untuk gelatin digunakan konsentrasi 4,0% sebagai konsentrasi rendah dan konsentrasi 8,0% sebagai konsentrasi tinggi, sedangkan untuk gliserin digunakan konsentrasi 3,0% sebagai konsentrasi rendah dan konsentrasi 6,0% sebagai konsentrasi tinggi.

Pemilihan konsentrasi ini didasarkan pada penelitian Mortazavi dan Aboofazeli (2000) yang menggunakan gelatin dengan konsentrasi 5-10% dan gliserin dengan konsentrasi 1-10%. Parameter yang diuji adalah mutu fisik sediaan film, *folding endurance*, *swelling index*, *adhesion-time*, pH permukaan, homogenitas dan uji pelepasan atenolol dari film *buccoadhesive*.

Rumusan masalah dari penelitian ini adalah mengetahui apakah terdapat pengaruh konsentrasi gelatin sebagai matriks dan gliserin sebagai *plasticizer* terhadap mutu fisik sediaan film *buccoadhesive* dan pelepasan atenolol serta mencari formula yang optimum berdasarkan keempat formula yang diteliti.

Penelitian ini bertujuan mengetahui pengaruh konsentrasi gelatin dan gliserin terhadap mutu fisik sediaan film *buccoadhesive* dan pelepasan atenolol serta menemukan formula yang optimum berdasarkan keempat formula yang diteliti.

Hipotesis penelitian ini adalah terdapat pengaruh konsentrasi gelatin sebagai matriks dan gliserin sebagai *plasticizer* terhadap pelepasan atenolol dari sediaan film *buccoadhesive*.

Manfaat penelitian ini adalah untuk memberikan sumbangsih dalam pengembangan sediaan *buccoadhesive* di Indonesia yang belum dikenal secara luas oleh masyarakat dan memberikan gambaran penggunaan gelatin sebagai polimer *buccoadhesive* untuk memperoleh sediaan *buccoadhesive* dengan pelepasan obat yang efektif.