

## **BAB I**

### **PENDAHULUAN**

#### **A. Latar Belakang Masalah**

Penyakit asma merupakan salah satu penyakit yang masih banyak dijumpai di masyarakat baik ringan maupun yang kronis (menahun). Sudah banyak sediaan obat asma dibuat, baik yang berbentuk sediaan padat (tablet), cair (injeksi), dan aerosol (inhaler). Namun demikian sebagian besar sediaan berupa sediaan konvensional yakni dosis pemakaian yang berkali-kali dalam sehari. Senyawa salbutamol merupakan salah satu obat yang diperlukan pada serangan asma yang berlangsung lama dan merupakan salah satu bronkodilator yang paling efektif (Sunaryo 1995)

Asma adalah penyakit yang disebabkan karena adanya inflamasi (peradangan) kronis pada saluran pernafasan yang belum diketahui secara pasti penyebabnya. Beberapa faktor yang dapat memicu terjadinya asma antara lain adalah : infeksi saluran pernafasan, alergen (debu, bulu hewan, serbuk sari, dll), kondisi lingkungan, (udara dingin, asap rokok), stress, olahraga berat, obat (aspirin, NSAIDs,  $\beta$ -blocker). Adanya peradangan membuat saluran pernafasan menjadi sangat sensitif terhadap rangsangan dan mudah mengalami penyempitan. Penyempitan ini menyebabkan udara yang masuk dan keluar saluran pernafasan terhalang sehingga penderita menjadi sesak. Selain itu, serangan asma juga sering disertai dengan serangan batuk, nafas pendek, rasa sesak di dada. Pada asma yang sudah parah biasanya juga ditandai dengan *wheezing* atau “mengi” terutama pada malam hari. Penyempitan saluran nafas pada asma bersifat

sementara dan serangan biasanya berlangsung beberapa menit sampai beberapa jam.

Karakteristik obat yang cocok diformulasikan untuk menjadi produk *sustained release* adalah obat yang mempunyai indeks terapeutik sempit dan memiliki dosis yang tidak terlalu besar. Salbutamol sulfat adalah agonis beta-2 adrenergik yang secara luas digunakan dalam pengobatan asma dan penyakit paru obstruktif. Salbutamol sulfat memiliki  $t_{1/2}$  eliminasi yang pendek yaitu 2,7 jam serta dosis pemakaiannya adalah 2mg – 4mg diberikan secara peroral tiga sampai empat kali sehari. (Narayan *et all*, 2010).

Formulasi sediaan *sustained release* diharapkan dapat menghasilkan konsentrasi obat dalam darah yang lebih seragam dan kadar puncak yang tidak fluktuatif. Bentuk sediaan *sustained release* dapat menjamin kepuasan pasien terutama jika pasien kesulitan untuk mengkonsumsi obat secara berulang selama serangan asma akut (Bayomi *et all*, 2001)

Polimer hidrofilik secara luas digunakan dalam formulasi bentuk sediaan *sustained release (modified-release)* peroral dan sebagai cara mengendalikan pelepasan zat aktif. Karboksimetil selulosa natrium, metilselulosa, hidroksi propil selulosa, hidroksi etil selulosa, polietilen oksida, polivinil pirolidon, polivinil asetat, karboksipolimetilen, asam alginate, gelatin dan gom alam dapat digunakan sebagai bahan matriks (Siregar 2010)

Matriks hidrofilik memerlukan air untuk mengaktifkan mekanisme pelepasan. Matriks ini memiliki beberapa keuntungan, antara lain tablet matriks mudah dibuat dan memiliki keseragaman yang sangat baik. Apabila dicelupkan

dalam air, matriks hidrofilik segera membentuk lapisan gel disekeliling tablet. Pelepasan zat aktif dikendalikan oleh difusi melalui sawar gel yang terbentuk dan/atau oleh erosi tablet ( Siregar 2010 ).

Na-CMC merupakan zat dengan warna putih atau sedikit kekuningan, tidak berbau dan tidak berasa, berbentuk granula yang halus atau bubuk yang bersifat higroskopis (Inchem 2002). Menurut Tranggono dkk. (1991), CMC ini mudah larut dalam air panas maupun air dingin. Pada pemanasan dapat terjadi pengurangan viskositas yang bersifat dapat balik (reversible). Viskositas larutan CMC dipengaruhi oleh pH larutan, kisaran pH Na-CMC adalah 5-11 sedangkan pH optimum adalah 5, dan jika pH terlalu rendah ( $<3$ ), Na-CMC akan mengendap (Anonim 2004).

Na-CMC akan terdispersi dalam air, kemudian butir-butir Na-CMC yang bersifat hidrofilik akan menyerap air dan terjadi pembengkakan. Air yang sebelumnya ada di luar granula dan bebas bergerak, tidak dapat bergerak lagi dengan bebas sehingga keadaan larutan lebih mantap dan terjadi peningkatan viskositas (Fennema, Karen and Lund 1996). Hal ini akan menyebabkan partikel-partikel terperangkap dalam sistem tersebut dan memperlambat proses pengendapan karena adanya pengaruh gaya gravitasi.

Hidroksipropil metilselulose (HPMC) merupakan salah satu polimer yang banyak digunakan untuk mengembangkan matriks sediaan *sustained release* dengan cara dikombinasi dengan polimer yang lain. Penelitian ini menggunakan polimer larut air yaitu hidroksipropil metilselulosa (HPMC) sebagai matriks. Pemilihan HPMC didasarkan pada sifat HPMC yang dapat membentuk gel jika

berinteraksi dengan air, gel yang terbentuk akan menjadi penghalang lepasnya zat aktif dari tablet. Sifat HPMC sebagai *gelling agent* sangat penting dalam mengontrol pelepasan obat (Siswanto 2010)

Pada penelitian ini dilakukan formulasi sediaan tablet lepas lambat salbutamol sulfat dengan metode granulasi basah dengan matriks HPMC dan Na-CMC dengan tiga perbandingan formula sehingga diperoleh formula tablet yang memenuhi persyaratan sifat fisik tablet, linieritas disolusi dengan kinetika pelepasan mengikuti orde nol dan kecepatan pelepasan salbutamol sulfat pada pendekatan farmakokinetik tubuh. Perlunya Na-CMC dikombinasi dengan HPMC adalah untuk meningkatkan penetrasi air melewati membran, sebab membran yang hanya dibentuk oleh Na-CMC mempunyai penetrasi air yang kecil sehingga akan terlalu kuat dalam menurunkan kecepatan pelepasan obat, oleh karena itu dikombinasikan dengan HPMC yang bersifat larut air sehingga dapat meningkatkan penetrasi air. Selain itu juga untuk meningkatkan sifat fisis tablet serta profil disolusi dari tablet lepas lambat salbutamol sulfat yang berguna bagi perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi.

Hidroksipropil metilselulose merupakan salah satu polimer yang juga banyak digunakan untuk mengembangkan matrik sediaan *sustained release* dengan cara dikombinasi dengan polimer yang lain. HPMC dikombinasi dengan methyl selulose diketahui dapat digunakan sebagai matrik floating untuk obat salbutamol sulfat (Narayan *et all*, 2010).

Optimasi formula dapat dilakukan secara *trial and error*, akan tetapi metode ini tidak praktis, serta menghabiskan banyak waktu. Beberapa metode yang lebih praktis dan mudah dapat dipilih dalam menentukan formula optimum, salah satunya adalah metode *simplex lattice design*. Prosedur ini dapat digunakan untuk menentukan proporsi relatif bahan-bahan yang membuat suatu formulasi paling baik mengenai variabel atau hasil yang ditentukan (Bolton 1997).

### **B. Perumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang masalah di atas, maka dapat dirumuskan beberapa permasalahan sebagai berikut:

1. Bagaimanakah pengaruh kombinasi matrik natrium karboksimetilselulosa (Na-CMC) dan Hidroksipropil metilselulosa (HPMC) terhadap sifat fisik tablet *sustained release* salbutamol sulfat dan bagaimana pola pelepasannya?
2. Berapa kombinasi matrik natrium karboksimetilselulosa (Na-CMC) dan Hidroksipropil metilselulosa (HPMC) yang dibutuhkan untuk sediaan tablet *sustained release* salbutamol sulfat dengan sifat fisik yang optimum?

### **C. Tujuan Penelitian**

Tujuan penelitian ini adalah :

1. Mengetahui pengaruh kombinasi matrik natrium karboksimetilselulosa (Na-CMC) dan Hidroksipropil metilselulosa (HPMC) terhadap sifat fisik tablet *sustained release* salbutamol sulfat dan bagaimana pola pelepasannya?

2. Mengetahui perbandingan kombinasi matrik natrium karboksimetilselulosa (Na-CMC) dan Hidroksipropil metilselulosa (HPMC) yang menghasilkan sediaan tablet *sustained release* salbutamol sulfat yang mempunyai sifat fisik yang optimum.

#### **D. Kegunaan Penelitian**

Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai informasi ilmiah untuk membuat sediaan *sustained release* salbutamol sulfat sistem matrik dengan menggunakan matrik natrium karboksimetilselulosa (Na-CMC) dan Hidroksipropil metilselulosa (HPMC).