

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Penelitian

Sediaan bukal merupakan sediaan yang memiliki kemampuan untuk melekat pada permukaan mukosa dan selanjutnya mengalami hidrasi untuk melepaskan dan menghantarkan obat melintasi membran bukal. Sistem penghantaran obat bukal memiliki keunggulan seperti aksesibilitas yang sangat baik, adanya otot polos dan mukosa yang relatif tidak bergerak, sehingga cocok untuk pemberian bentuk sediaan retentif, akses langsung ke sirkulasi sistemik melalui pembuluh darah vena pada area bukal, obat melewati jalur metabolisme lintas pertama di hati, aktivitas enzimatik rendah, kesesuaian untuk obat atau eksipien yang secara ringan dan reversibel merusak atau mengiritasi mukosa, pemberian tanpa rasa sakit, penghilangan bentuk sediaan yang cepat dan mudah jika muncul efek samping tertentu, permeasi/*inhibitor* enzim atau pengubah pH dalam formulasi, fleksibilitas dalam mendesain sistem pelepasan searah atau *multidirectional* untuk tujuan lokal atau sistemik (Puratchikody *et al.*, 2011).

Sediaan bukal ini mulai banyak diteliti dan dikembangkan pada bahan obat. Pada sediaan bukal tablet ditemukan permasalahan pada ukuran tablet, kekerasan tablet yang dapat memberikan kesulitan saat pengaplikasian pada area bukal (Gopaiah *et al.*, 2020);(Li and Castillo, 2020);(Poonuru *et al.*, 2020). Permasalahan lain dalam pengembangan bentuk sediaan ini adalah keterbatasan pada obat yang memiliki dosis besar (Jacob *et al.*, 2021). Pada sediaan bukal yang

menggunakan bahan tambahan surfaktan, dengan adanya peningkatan konsentrasi surfaktan menyebabkan munculnya lapisan berminyak di atas bentuk sediaan yang akan menjadi masalah pada pembuatan dan dapat menghambat pelepasan obat (Jacob *et al.*, 2021)

Permasalahan yang dialami pada sediaan oral gel dikarenakan memiliki viskositas tinggi. Viskositas tinggi menghambat difusi obat dari matriks dan memperlambat pelepasan obat (Muzib dan Kumari, 2011). Viskositas tinggi ini akan menurunkan laju difusi obat dari matriks dan akan menghambat pelepasan obat. Sediaan gel oral memiliki permasalahan terkait hanya mampu bertahan relatif singkat pada mukosa karena gel ini mudah dibersihkan oleh sekresi saliva, permasalahan ini dapat diatasi oleh sediaan bukal (Nair, 2014). Parameter kritis sediaan seperti tingkat pembengkakan sangat penting bagi polimer bioadhesif untuk menghasilkan jaringan makromolekul dengan ukuran tertentu dan meningkatkan perpindahan rantai polimer sehingga mendorong interpenetrasi antara polimer dan mukus (Fu and Kao, 2010).

Permasalahan sekaligus tantangan selanjutnya dari sediaan bukal adalah pada parameter pH sediaan yang harus sesuai dengan area bukal agar sediaan tidak mengiritasi permukaan bukal (Samanthula, Satla and Bairi, 2021) dan selanjutnya yang harus diperhatikan dalam mengembangkan sediaan bukal adalah pada hasil parameter indeks pembengkakan dan waktu bertahan mukoadhesif. Tingkat kelembaban ini bervariasi dengan jenis bagian tubuh yang memiliki lapisan musin. Pada rongga bukal biasanya tingkat kelembaban tinggi sehingga tidak menimbulkan masalah mukoadhesi. Namun, selama gangguan bukal seperti

mulut kering dan beberapa gangguan terkait lainnya, tingkat kelembapan ini dapat berubah dan dapat mempengaruhi derajat mukoadhesi. Tingkat pembengkakan polimer juga tergantung pada tingkat kelembapan di area pemberian (Puri *et al.*, 2019). Namun sediaan bukal tetap menarik untuk diteliti lebih lanjut dikarenakan pemberian sediaan melalui rute ini dapat memecahkan masalah bioavailabilitas obat (Mady *et al.*, 2021). Keuntungan ini diperoleh karena rute melalui bukal dapat menghindari *first pass effect* (mekanisme lintas pertama) pada metabolisme. Sehingga desain sediaan bukal diarahkan menggunakan bentuk sediaan film bukal bioadhesif, yang dapat mengatasi masalah pemberian obat. Kelarutan obat dapat ditingkatkan dalam polimer hidrofilik dan formulasi bioadhesif film bukal diharapkan dapat meningkatkan bioavailabilitas obat (Mady *et al.*, 2021).

Sediaan bukal diformulasikan dalam bentuk matriks yang memiliki kemampuan mukoadhesif agar dapat mempertahankan kontak yang lama pada area bukal dan melepaskan bahan aktifnya. Matriks ini bekerja dengan cara membengkak atau larut, mengalami erosi permukaan dengan sedikit atau tanpa erosi massal. Kemudian luas permukaan matriks menurun seiring waktu, dengan pelepasan obat secara bersamaan. Mekanisme pelepasan obat melintasi membran melibatkan difusi air melalui membran ke bagian dalam inti, pelarutan obat dan kemudian difusi obat ke dalam cairan sekitarnya (Kusum *et al.*, 2019).

Idealnya, sistem penghantaran bukal mukoadhesif harus mengandung mukosa adhesif, promotor penetrasi, dan inhibitor enzim. Mukosa adhesif digunakan untuk mempertahankan kontak dekat dan jangka panjang antara formulasi dan tempat penyerapan, dan peningkatan permeasi dimediasi oleh mukosa

(penghantaran transmukosa) atau penetrasi obat ke lapisan terdalam dari epitel (penghantaran mukosa). Inhibitor enzim idealnya melindungi obat dari degradasi oleh enzim mukosa (Rao, Shravani dan Reddy, 2013).

Mukoadhesi adalah proses pengikatan polimer sintetik atau alami ke membran mukosa yang menutupi jaringan tubuh di mana terjadi pembasahan, adsorpsi, dan interpenetrasi rantai biopolimer yang digunakan. Polimer yang mengandung gugus hidroksil, karboksil, amida, dan amina dapat membentuk gugus hidrogen ikatan dan mempromosikan adhesi ke mukosa. Sediaan bukal film yang ideal harus fleksibel, elastis dan lembut namun cukup kuat untuk menahan kerusakan akibat tekanan dari kegiatan mulut. Selain itu, juga harus menunjukkan kekuatan melekat pada mukosa yang baik sehingga dapat dipertahankan dalam mulut untuk jangka waktu yang diinginkan (Patel *et al.*, 2009). Sediaan bukal film ini dapat melekat pada mukosa bukal dikarenakan pengaruh dari penggunaan polimer. Selain menyebabkan sediaan bukal film dapat bertahan lama pada mukosa, polimer ini juga dapat mengatur pelepasan obat sehingga dapat dicapai pelepasan obat terkontrol atau diperlambat.

Salah satu polimer yang banyak digunakan saat ini adalah kitosan. Kitosan merupakan salah satu pembawa yang potensial untuk sistem penghantaran obat secara mukoadhesif. Satu amino primer dan dua gugus hidroksil bebas yang dimiliki kitosan dapat bereaksi dengan permukaan yang muatan negatif (Gandhi dan Pandey, 2010). Kitosan yang memiliki gugus NH_2 pada suasana asam akan terionisasi membentuk NH_3^+ dan berikatan dengan komponen mukosa yang bermuatan negatif. Ikatan hidrogen terjadi antara gugus hidrogen pada kitosan

dengan senyawa penyusun mukosa lainnya (Deacon, *et.al.*, 2000). Pada penelitian Soad (2009) dalam pembuatan sediaan flukonazole bukal mukoadhesif, kitosan digunakan sebagai polimer yang menyebabkan pelepasan obat flukonazol sangat rendah dikarenakan karakteristik kitosan yang mampu mengembang sangat tinggi dan kemampuan erosi sebagai film sangat lambat. Salah satu keterbatasan penggunaan kitosan adalah karena sifat mukoadhesifnya berkurang jika diaplikasikan pada pH yang netral atau lebih dari 6,5. Hal ini disebabkan oleh berkurangnya interaksi ionik antar muatan positif gugus amino pada kitosan dengan muatan negatif lapisan mukosa (Sakkinen, 2003). Oleh karena itu, untuk mengatasi kekurangan polimer kitosan perlu ditambahkan polimer lain pada sediaan yang dalam hal ini adalah Sodium Karboksimetilselulosa (NaCMC).

NaCMC dapat berperan sebagai bahan tambahan yang berfungsi untuk melindungi perlekatan produk dengan jaringan tubuh dari kerusakan, selain itu juga digunakan untuk melokalisasi dan memodifikasi kinetika pelepasan dari bahan aktif (Rowe *et al.*, 2009). NaCMC memiliki gugus COO^- pada suasana asam akan berada dalam bentuk molekul sehingga ikatan yang akan terjadi antara Na CMC dengan komponen mukosa adalah ikatan hidrogen (El-Kamel, 2002). Berdasarkan penelitian Irawan dan Farhana (2011) menggunakan kombinasi kitosan dan NaCMC dalam pembuatan sistem mukoadhesif tablet teofilin diperoleh formula optimum yang menghasilkan kinetika pelepasan teofilin optimum pada kitosan 8,38 – 10,91 % dan NaCMC 28,84 – 29,09 %.

Kandidat obat yang ideal dalam sistem penghantaran obat bukal antara lain adalah obat mudah diabsorpsi hanya dengan proses difusi pasif, tidak berbau dan

memiliki bobot molekul diantara 200-500 dalton, memiliki sifat lipofil dan hidrofil alami, tidak berasa dan memiliki pH stabil sangat baik untuk sistem penghantaran obat bukal. Banarjee, et. al (2015) melakukan tinjauan obat-obat sebagai kandidat obat yang sangat potensial dalam pengembangan sediaan film yang cepat melarut. Termasuk didalam tinjuannya adalah asam vaproat yang digunakan sebagai obat anti epilepsi. Rute penghantaran obat melalui bukal dapat sangat bermanfaat untuk pengobatan penyakit kronis seperti epilepsi. Absorpsi obat bukal dapat segera dihentikan jika terjadi toksisitas dengan menghilangkan sediaan dari rongga bukal. Sediaan ini dimungkinkan juga untuk memberikan obat kepada pasien yang tidak dapat diberikan secara oral. Namun sediaan bukal sebaiknya dibuat dalam ukuran film yang tipis dan kecil agar mudah diaplikasikan.

Asam vaproat menjadi obat anti epilepsi pilihan pertama untuk sebagian besar bentuk epilepsi umum idiopatik dan simtomatik. Banyak dari gejala ini dikaitkan dengan berbagai jenis kejang, termasuk tonik-klonik, absen dan kejang mioklonik. Beberapa obat epilepsi seperti karbamazepin, klonazepam, gabapentin, pada dosis awal tidak direkomendasikan oleh karena dosis yang berlebihan dapat dapat menyebabkan toksisitas (Depkes RI, 2009).

Secara farmakokinetik asam valproat dapat terikat protein sangat tinggi pada 87 - 95 %, *clearance* rendah pada 6–20 ml/h/kg (Leppik dan Birnbaum, 2010). Natrium valproat digolongkan ke dalam obat kelas 1 *Biopharmaceutic Classification System (BCS)* yaitu termasuk obat-obatan yang memiliki kelarutan rendah dan permeabilitas yang tinggi. Berbagai upaya telah dilakukan untuk

mengatasi masalah kelarutan dengan mengubahnya menjadi bentuk garam, yang padat. Garam natrium dari asam valproat bersifat higroskopis. Sifat higroskopisitas ini menjadi permasalahan pada produksi formulasi tablet terkompresi.

Valproat telah dikenal di dunia Kesehatan dan pengobatan dalam berbagai bentuk seperti sediaan suppositoria (Ciurba *et al.*, 2014), tablet sustain release (Phaechamud *et al.*, 2010), Sirup 250 mg/5 ml, Capsul 250 mg, tablet 250 mg (Schwartz *et al.*, 2000), (Goldenberg, 2010) intravena (Perucca *et al.*, 1978). Sodium valproat sudah dikembangkan dalam bentuk sediaan oral, intra parenteral, rektal (Moolenar, Greving and Huizinga, 1908), transdermal patch (Singh *et al.*, 2020). Bahkan untuk tujuan penggunaan yang berulang telah dikembangkan juga sediaan tablet lepas diperlambat. Obat dengan dosis tidak melebihi 125 mg – 325 mg lebih sesuai dalam bentuk produk pelepasan diperpanjang karena dapat memberikan beberapa keuntungan antara lain membatasi ukuran sediaan sistem penghantaran, mengurangi frekuensi pemberian dosis (dua kali sehari), menghindari metabolisme lintas pertama, meningkatkan kepatuhan pasien dan mempertahankan efek terapeutik dengan pemberian dosis tunggal dalam sehari.

Optimasi formula perlu dilakukan untuk memperoleh komposisi polimer yang stabil. Terdapat berbagai jenis *experimental design (ED)* yang tersedia dan metode yang harus kita gunakan bergantung pada sumber daya yang kita miliki dan parameter yang ingin kita perkirakan seperti *Factorial designs*, *Fractional factorial design*, *Full factorial design (FFD)*, *Plackett-burman designs*

(Hadamard designs), Central composite design (Box-Wilson design), Box-behnken designs (BBD), Taguchi design (TD), Mixture design (MD), Screening designs (SD), Response surface designs (RSD), Star design, Box design (BD), Doehiert hexagon or uniform shell design (USD), Simplex lattice design (SLD), Extreme vertices design (EVD), D-optimal design (DOD), Sequential optimization design (SOD). Pada penelitian ini, untuk mendapatkan komposisi optimum campuran polimer kitosan dan NaCMC dengan jumlah konstan adalah dengan menggunakan metode *simplex lattice design*. Pada metode ini faktor - faktor dapat dikontrol secara akurat dan tepat, koefisien model persamaan dapat dihitung dengan mudah (Khanam *et al.*, 2018).

Metode *simplex lattice design* merupakan salah satu metode yang terdapat di dalam software *Design Expert* 10.0 yang digunakan untuk optimasi formula pada berbagai jumlah komposisi bahan yang berbeda. Kegunaan metode *simplex lattice design* diantaranya adalah penentuan formula, mengoptimalkan variabel formulasi dan mengetahui jumlah run, menjaga konsentrasi total tetap konstan.

Penelitian pengembangan sediaan film bukal mukoadhesif natrium valproat dengan menggunakan campuran polimer kitosan dan NaCMC hingga saat ini belum pernah dilakukan. Berdasarkan pada latar belakang yang telah dijelaskan, maka penelitian ini akan mencoba mengembangkan Desain Sediaan Film bukal mukoadhesif dari Natrium vaproat dengan variasi konsentrasi polimer Na-CMC dan kitosan, mendapatkan formula optimum sediaan film bukal mukoadhesif natrium valproat dengan menggunakan metode optimasi *simpleks lattice design*. Serta untuk membandingkan farmakokinetika pelepasan natrium

vaproat dari bentuk sediaan film bukal mukoadhesif dengan sediaan tablet dan larutan natrium valproat.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian yang telah dijelaskan pada latar belakang maka diperoleh rumusan masalah sebagai berikut :

1. Apakah sediaan film bukal mukoadhesif dengan bahan aktif natrium valproat dapat dikembangkan ?
2. Bagaimanakah pengaruh kombinasi kitosan dan NaCMC pada kualitas sediaan film bukal mukoadhesif natrium valproat ?
3. Manakah komposisi optimum polimer kitosan dan NaCMC yang memberikan kualitas film bukal mukoadhesif natrium valproat terbaik ?
4. Bagaimanakah aktivitas anti epilepsi natrium valproat dalam bentuk sediaan film bukal mukoadhesif dibandingkan natrium vaproat konvensional ?
5. Bagaimanakah profil farmakokinetika natrium valproat dalam bentuk sediaan film bukal mukoadhesif dibandingkan natrium vaproat konvensional ?

1.3 Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah diatas maka dari penelitian ini diharapkan akan diperoleh tujuan penelitian sebagai berikut :

1. Mengembangkan sediaan film bukal mukoadhesif dengan bahan aktif natrium valproat

2. Membandingkan pengaruh kombinasi polimer kitosan dan NaCMC pada kualitas sediaan film bukal mukoadhesif natrium valproat.
3. Mendapatkan komposisi optimum polimer kitosan dan NaCMC dalam film bukal mukoadhesif natrium valproat.
4. Membandingkan aktivitas anti epilepsi natrium valproat sediaan film bukal mukoadhesif dengan sediaan natrium vaproat konvensional.
5. Membandingkan profil farmakokinetik natrium valproat sediaan film bukal mukoadhesif dengan sediaan natrium vaproat konvensional.

1.4 Kegunaan Penelitian

Penelitian mengenai formulasi dan optimasi sediaan bukal film natrium valproat ini yang akan didapatkan :

1. Sebagai terobosan baru pembuatan sediaan film bukal mukoadhesif natrium valproat yang akan memberikan keuntungan kemudahan bagi pasien penderita epilepsi dalam penggunaan obat antiepilepsi .
2. Memberikan pengetahuan terkait kecepatan pelepasan obat natrium valproat dalam bentuk sediaan bukal film.
3. Memberikan pengetahuan baru mengenai pengembangan sediaan natrium valproat dalam bentuk sediaan farmasi yang lain,
4. Memberikan pengetahuan dan sebagai bahan kajian pengembangan bahan obat lain yang potensial untuk dikembangkan menjadi sediaan bukal mukoadhesif film.