

Jurnal Farmasi Indonesia
PHARMACON
Pharmaceutical Journal of Indonesia

Terbit dua kali setahun, setiap Juni dan Desember

Susunan Pengurus:

Penanggung Jawab	:	Dra. Nurul Mutmainah, M.Si., Apt.
Ketua Penyunting	:	Dr. Muhammad Da'i, M.Si., Apt.
Sekretaris Penyunting	:	Ratna Yuliani, M.Biotech.,st.
Penyunting Ahli	:	Prof. Dr. Achmad Mursyidi, M.Sc., Apt. Prof. Dr. Achmad Fudholi, DEA., Apt. Dr. M.Kuswandi, SU., M.Phil., Apt. Dr. Subagus Wahyuono, M.Sc., Apt.
Penyunting Pelaksana	:	Nurchayanti W., M.Biomed., Apt. Erindyah Retno W., M.Si., Apt. Wahyu Utami, M.Si., Apt.
Distribusi & Pemasaran	:	Agung Siswanto, SE.
Kesekretariatan	:	Suyatno
Periode penerbitan	:	2 kali setahun
Volume pertama	:	Juni 2000

Pharmacon, merupakan jurnal ilmiah yang memuat naskah hasil penelitian, survey dan telaah pustaka bidang kefarmasian, kesehatan, biologi molekuler dan lingkungan hidup.

Alamat Redaksi:

Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta
Jl. Ahmad Yani, Tromol Pos I Pabelan Kartosuro Sukoharjo
Telp. (0271) 717417 Ext. 167, 168, 175 Fax. (0271) 715448
E-mail: pharmacy@ums.ac.id

CATATAN REDAKSI

Assalamu'alaikum Wr.Wb.

Segala puji hanya untuk Allah SWT, Zat Yang Maha Memberi, yang telah memberikan karunia-Nya sehingga Pharmacon Volume 10 Nomer 2 ini dapat terwujud ke hadapan pembaca.

Redaksi menghadirkan masing-masing 2 (dua) artikel tentang aktivitas antioksidan dan sintesis analog kurkumin. Kurkumin masih menarik untuk menjadi bahan kajian sintesis obat, demikian pula usaha eksplorasi senyawa antioksidan alami. Satu artikel tentang formulasi sediaan obat dihadirkan untuk meragamkan edisi kali ini. Dan terakhir adalah artikel berlatar farmakologi yang meneliti tentang aktivitas antipiretik bahan alam.

Kami masih selalu menantikan saran dan kritik. Semoga Pharmacon Volume 10 Nomer 2 ini dapat bermanfaat. Selamat membaca.

Wassalamu'alaikum Wr. Wb

Redaksi

Jurnal Farmasi Indonesia
PHARMACON
Pharmaceutical Journal of Indonesia

DAFTAR ISI

Catatan Redaksi	i
Daftar Isi	ii
Uji Aktivitas Penangkap Radikal DPPH Oleh Analog Kurkumin Monoketon Dan N-Heteroalifatik Monoketon	36 - 42
<i>Muhammad Da'i, Niluh Yuni Astuti dan Wahyu Utami</i>	
Optimasi Sintesis Senyawa Analog Kurkumin 1,3-Bis-(4-Hidroksi-3,5-Dimetilbenzilidin)Urea Pada Rentang pH 3-4	43 - 50
<i>Ardian Adi Saputro, Muhammad Da'i, Wahyu Utami</i>	
Identifikasi Dan Aktivitas Antioksidan Fraksi Non Polar Ekstrak Etanol Daun Srikaya (<i>Annona Squamosa</i> .L) Dengan Metode DPPH	51 - 56
<i>Haryoto, Andi Suhendi, Ahwan</i>	
Formulasi Patch Bukal Mukoadhesif Propranolol HCl	57 - 63
<i>SetyoNurwaini, Erin D.R. Wikantyasning, FebrindChandika NM.</i>	
Potensi Efek Antipiretik Daun Kemangi (<i>Ocimum sanctum</i> L.) Dan Daun Dewa (<i>Gynura pseudochina</i> (L) D.C)	64 - 69
<i>EM Sutrisna, Arifah Sri Wahyuni, Sri setyowati, Irna Triwinarsih</i>	
Sintesis Senyawa Analog Kurkumin 3,6-Bis-(4'-Hidroksi-3',5'-Dimetilbenzilidin)-Piperazin-2',5'-Dion Dengan Katalis HCl	70 - 77
<i>Retno Hari Wahyuni, Muhammad Da'i, Broto Santoso</i>	

FORMULASI PATCH BUKAL MUKOADHESIF PROPRANOLOL HCl

FORMULATION OF MUCOADHESIVE BUCCAL PATCH OF PROPRANOLOL HCl

Setyo Nurwaini*, Erin D.R. Wikantyasning, Febrind Chandika NM.

Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Surakarta

Setyo_nurwaini@yahoo.com

ABSTRAK

Propranolol HCl mengalami metabolisme lintas pertama hati pada pemakaian secara oral, dengan ketersediaan hayati antara 15-23%. Salah satu upaya untuk meningkatkan ketersediaan hayati propranolol HCl adalah dengan memformulasi dalam bentuk sediaan patch bukal mukoadhesif. Patch bukal mukoadhesif propranolol HCl dibuat dengan metode dispersi, menggunakan berbagai perbandingan kadar sodium CMC sebagai matrik dan polivinilpirolidon (PVP) sebagai cross-linker. Patch diuji sifat fisiknya yang meliputi keseragaman bobot dan ukuran, kemampuan mengembang, pH, dan waktu mukoadhesi. Uji disolusi dilakukan selama 6 jam, dan penetapan kadar dilakukan dengan metode UV-Vis spektrofotometri. Hasil penelitian menunjukkan patch memiliki keseragaman bobot dan ukuran. pH patch antara 6,6-7 sehingga tidak mengiritasi rongga mulut. Penambahan PVP menyebabkan peningkatan kemampuan mengembang sodium CMC hingga 3 kali lipat. Penambahan propranolol HCl dan PVP menurunkan waktu mukoadhesi sodium CMC. Penambahan PVP yang semakin besar cenderung memperlama pelepasan obat, sedangkan penambahan PVP sebesar 50 mg menunjukkan profil pelepasan obat paling tinggi.

Kata kunci : patch bukal mukoadhesif, Propranolol HCl, Sodium CMC, PVP

ABSTRACT

Propranolol HCl undergoes first pass metabolism when used orally, with bioavailability of between 15-23%. This research was aimed to formulate propranolol HCl into mucoadhesive buccal patch dosage forms in order to improve its bioavailability. Propranolol HCl mucoadhesive buccal patches were using dispersion method, with different ratio of sodium CMC as matrix and polyvinylpyrrolidone (PVP) as cross-linker. Patches were evaluated for the physical characteristics such as uniformity of weight and size, swelling ability, surface pH, and mucoadhesion time. Dissolution test was carried out for 6 hours and the drug concentration was determined using UV-Vis spectrophotometry. The results showed that all patches had good uniformity of weight and size. The surface pH of all patches was between 6,6 and 7 and hence patches should not cause irritation in the buccal cavity. The addition of PVP in patch increased the swelling index of sodium CMC by three times. Propranolol HCl and PVP in patch reduced the mucoadhesion time of sodium CMC. Increasing PVP concentration lowered the dissolution efficiency value, whereas the addition of 50 mg of PVP resulted in the highest dissolution efficiency value.

Keywords: mucoadhesive buccal patch, Propranolol HCl, Sodium CMC, PVP

PENDAHULUAN

Cara penghantaran obat melalui mukosa mulut dapat dilakukan melalui sublingual (dibawah lidah) atau disisipkan di antara gusi dan pipi (bukal). Pemakaian secara bukal lebih disukai daripada sublingual karena mukosa bukal kurang permeabel dibandingkan sublingual. Tingginya permeabilitas mukosa sublingual menyebabkan rute ini menghasilkan *onset of action* yang cepat sehingga hanya cocok untuk obat yang membutuhkan waktu penghantaran yang singkat dengan pemberian yang tidak terlalu sering. Mukosa bukal kurang permeable, sehingga tidak menghasilkan *onset of absorption* yang terlalu cepat. Kondisi ini

cocok untuk sediaan *sustained release* (Harris dan Robinson, 1992). Di samping itu, mukosa bukal memiliki otot-otot yang lembut, memiliki *immobile* mukosa yang cukup banyak, dan tidak sering terkena air ludah seperti area sublingual (Shojaei, 1998) sehingga merupakan area yang lebih cocok untuk penghantaran obat secara transmukosa melalui mulut.

Beberapa bentuk sediaan untuk pemakaian bukal adalah tablet (Narendra *et al.*, 2005), film, patch (Nair dan Chien, 1996), disk, strip (Hango *et al.*, 1997), salep dan gel (Shin *et al.*, 2000). Patch sangat fleksibel dan lebih ditoleransi oleh pasien dibandingkan sediaan tablet. Patch juga menjamin dosis yang tepat

dibandingkan gel dan salep (Patel *et al.*, 2007). Dalam pengembangan sediaan patch bukal, mukoadhesi merupakan hal yang penting. Polimer yang digunakan sebagai bahan matrik mukoadhesif terutama merupakan polimer hidrofilik anionik dengan sejumlah gugus pembentuk ikatan hidrogen, memiliki permukaan yang cocok untuk pembasahan oleh mukus, dan cukup fleksibel untuk memasuki jaringan mukus atau celah jaringan (Wani, 2007). Sodium karboksimetil selulosa (sodium CMC) merupakan polimer hidrofilik anionik dan terbukti cocok digunakan sebagai matrik untuk sediaan patch antijamur dan memiliki kekuatan mukoadhesi yang paling kuat dibandingkan Carbopol 934P, polietilen oksida, polimetilvinil eter/maleat anhidrida, dan tragakan (Nair dan Chien, 1996). Penambahan Polivinilpirolidon (PVP) dapat meningkatkan pelepasan obat dengan cara meningkatkan pengembangan polimer (sodium CMC) serta meningkatkan elastisitas dan pembentukan film pada patch (Nafee *et al.*, 2003; Patel *et al.*, 2007).

Obat yang mengalami metabolisme lintas pertama di hati cocok diberikan dalam bentuk sediaan bukal. Syarat yang harus dimiliki obat tersebut diantaranya bobot atom kecil (kurang dari 500 Da), waktu paruh eliminasi tidak terlalu rendah, poten (dosis pemberian kecil) (Shargel *et al.*, 2005), dan titik lebur kurang dari 200°C (Bracht, 2007). Propranolol HCl merupakan agen pemblok beta adrenergik nonselektif yang digunakan secara luas untuk penanganan hipertensi, angina pektoris, dan gangguan kardiovaskuler lainnya (Anonim, 2007). Propranolol HCl mengalami metabolisme lintas pertama hati yang sangat bervariasi pada pemakaian secara oral, dengan ketersediaan hayati antara 15-23% (Anonim, 2007). Sifat fisikokimia Propranolol HCl, waktu paruh eliminasi 3-6 jam, bobot molekul yang rendah (295,81 Da) (Anonim, 1979) membuat Propranolol HCl sangat tepat untuk dibuat sediaan dengan rute bukal.

Berdasar uraian di atas maka dilakukan formulasi patch propranolol HCl yang dibuat dengan menggunakan matrik mukoadhesif sodium CMC dan penambahan PVP.

METODE PENELITIAN

Bahan

Propranolol HCl (farmasetis), Sodium CMC (Bratachem), PVP (Merck), NaCl (Merck), Propilen glikol, methanol (Merck). Aquadest (Bratachem).

Alat

Spektrofotometer Genesys-10, kuvet quartz (Hilma), neraca elektrik (Shimadzu, type

LS-6DT), mikropipet berbagai ukuran, tip pipet (biru, putih, kuning), *dissolution tester* (Vanguard) dan alat-alat gelas yang lazim digunakan di laboratorium analisis.

Jalannya penelitian

Pembuatan patch bukal mukoadhesif propranolol HCl

Patch dibuat mengandung Propranolol HCl 10 mg dan matrik sodium CMC yang dibuat dengan metode dispersi (Noriko *et al.*, 1996). Sejumlah 1 g sodium CMC didispersikan dalam 100 mL akuades panas sambil diaduk. Larutan koloid yang dihasilkan dibiarkan dingin kemudian ditambah dengan PVP dan propranolol HCl dengan pengadukan konstan. Propilen glikol (5%v/v) ditambahkan ke dalam campuran dengan pengadukan. Larutan kental ini kemudian didiamkan selama semalam pada suhu ruang agar menghasilkan larutan yang jernih bebas dari gelembung.

Larutan dituangkan ke dalam cetakan dan dibiarkan mengering pada suhu ruang dan terbentuk film yang fleksibel. Film yang telah dikeringkan dipotong-potong dengan diameter 16 mm untuk setiap patch, mengandung 10 mg propranolol HCl. Patch dibungkus dengan aluminium foil dan disimpan dalam wadah tertutup rapat untuk mempertahankan elastisitas patch. Komposisi dari setiap formula patch tersaji dalam Tabel 1.

Tabel 1-Rancangan Formula Patch Bukal Mukoadhesif Propranolol HCl

Komponen	Batch					
	Plasebo	F1	F2	F3	F4	F5
Propranolol HCl (mg)	0	320	0	32	32	32
Sodium CMC (mg)	1000	100	95	90	85	80
PVP (mg)	0	0	0	10	15	20
Propilenglikol (%)	0	5	5	5	5	5

Penetapan panjang gelombang maksimal propranolol HCl

Propranolol HCl 0,002% dalam metanol pada pengujian pada panjang gelombang antara 230-350 nm menunjukkan serapan maksimum pada 290 nm sebesar 0,84 (Anonim, 1979). Pada percobaan ini dilakukan penetapan panjang gelombang maksimal propranolol HCl dengan menggunakan pelarut larutan bufer fosfat isotonis pH 6,8. Propranolol HCl 0,001% dalam larutan bufer fosfat isotonis pH 6,8 dibaca pada panjang gelombang 275-310 nm dengan menggunakan blanko larutan bufer fosfat isotonis pH 6,8.

Penetapan kurva baku propranolol HCl

Sejumlah larutan stok propranolol HCl dalam larutan bufer fosfat isotonis pH 6,8

dibaca serapannya pada panjang gelombang maksimal. Pengujian dilakukan sebanyak 3 kali. Kurva baku dibuat dengan memplotkan kadar propranolol HCl sebagai X dan serapan yang dihasilkan sebagai Y dalam persamaan regresi linier.

Uji Fisik

a. Uji Keseragaman Bobot dan Ukuran

Keseragaman bobot diuji dengan cara diambil 5 sampel secara acak dari setiap batch dan ditimbang dengan neraca analitik. Sedangkan untuk pengujian ukuran patch, dilakukan dengan cara diambil 5 sampel secara acak dari setiap batch. Uji keseragaman ukuran dilakukan dengan mengukur panjang dan lebar masing-masing sampel serta ketebalannya dengan jangka sorong (Patel *et al.*, 2007).

b. Uji Kemampuan Mengembang

Patch bukal yang telah ditimbang, diletakkan pada 2% agar *gel plate* dan diinkubasi pada suhu $37 \pm 1^\circ\text{C}$. Setelah diinkubasi antara 1 jam sampai dengan 3 jam, patch dipindahkan ke cawan petri dan air yang menempel pada permukaan dengan kertas saring dihilangkan. Patch yang telah mengembang kemudian dilakukan penimbangan lagi dan dihitung indeks pengembangannya. Percobaan tersebut kemudian direplikasi tiga kali dan dilaporkan rata-ratanya (Patel *et al.*, 2007).

c. Uji Waktu Mukoadhesi

Mukosa bukal kambing segar, diisikan dalam *beaker glass* sampai dengan 2,5 cm dengan ditambahkan *cynoacrylate glue*. Kemudian patch yang telah dibasahi terlebih dahulu dengan buffer isotonik fosfat dengan pH 6,8 ditempelkan pada mukosa bukal kambing segar yang telah disiapkan. Beker gelas kemudian diisi dengan 500 ml buffer isotonik fosfat pH 6,8 pada suhu $37 \pm 1^\circ\text{C}$. Setelah 2 menit, diaduk dengan kecepatan 50 rpm untuk menggambarkan suasana dibukal. Kemudian dilakukan pengamatan tentang kelekatan patch. Waktu yang didapatkan untuk melepaskan patch dari bukal mukosa kambing, dicatat sebagai waktu mukoadhesi (Patel *et al.*, 2007).

Tabel 2-Hasil Uji Sifat Fisik Patch Bukal Mukoadhesif Propranolol HCl

Uji Fisik	Plasebo	F1	F2	F3	F4	F5
Keseragaman bobot (mg)	35,5 ± 2,44	53,88 ± 1,06	57,2 ± 0,78	55,9 ± 2,79	72,12 ± 3,57	71,24 ± 3,96
Ketebalan patch (mm)	1,1 ± 2,2	1,5 ± 0	1,5 ± 0	1,5 ± 0	1,5 ± 0	1,2 ± 2,7
pH permukaan	6,4 ± 0,4	6,8 ± 0,45	6,8 ± 0,45	6,8 ± 0,45	7 ± 0,45	6,6 ± 0,55
Indeks Pengembangan (%)	9,87 ± 0,41	15,60 ± 2,48	41,05 ± 9,36	19,50 ± 0,80	16,91 ± 2,04	30,83 ± 13,01
Waktu mukoadhesi (menit)	148,33 ± 27,5	22,33 ± 2,52	39,67 ± 8,62	73,33 ± 6,11	25,33 ± 3,51	37,67 ± 9,29

Keseragaman ukuran patch, merupakan salah satu faktor penting untuk memperkirakan kandungan zat aktif per patch. Diharapkan tiap patch mengandung 10 mg propranolol

d. Uji pH Permukaan Patch

Patch yang telah mengembang, dimasukkan pada 1 ml air distilasi (pH $6,5 \pm 0,1$) selama 2 jam pada suhu ruangan. Pengukuran pH dilakukan dengan menempelkan universal pH pada permukaan patch selama 1 menit, kemudian pH dicatat (Patel *et al.*, 2007).

Uji pelepasan propranolol HCl secara in vitro

Uji pelepasan propranolol HCl dari patch menggunakan metode gayung (*paddle*) berputardengan medium dissolusi 500 mL bufer fosfat isotonis pH 6,8 yang bersuhu 37°C . Gayung diputar dengan kecepatan 50 rpm. Salah satu sisi patch dilekatkan dengan petri disk dengan lem instan (*cynoacrylate*). Petri disk diletakkan di bagian bawah tabung dissolusi sehingga patch tetap berada di atas petri disk. Sejumlah 5,0 mL sampel dan dibaca pada panjang gelombang maksimal. Sejumlah volume yang sama dari bufer fosfat isotonis pH 6,8 dimasukkan ke dalam tabung dissolusi sebagai pengganti sampel yang diambil. Pembacaan dilakukan dengan interval waktu 30 menit (Patel *et al.*, 2007).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Uji sifat fisik patch patch bukal mukoadhesif propranolol HCl

Keseragaman bobot yang dihasilkan antara $35,5 \pm 2,44$ mg sampai dengan $71,24 \pm 3,96$ mg. Perbedaan bobot antara F1 sampai F5 disebabkan karena adanya penyusutan kandungan air ketika disimpan dalam almari es sebagai tempat penyimpanan. Penyusutan bobot yang terjadi pada hasil penelitian ini mempengaruhi kandungan air pada patch, tetapi zat aktif tidak ikut terpengaruh. Lama penyimpanan menjadi faktor yang menentukan terjadinya variasi keseragaman bobot. Perbedaan bobot antara plasebo dengan formula lainnya diakibatkan karena adanya perbedaan kandungan pada formulasinya. Pada plasebo tidak mendapatkan penambahan propilenglikol sebanyak 5 ml, sehingga perbedaan bobot yang terjadi cukup besar.

hidroklorida. Dari hasil pengukuran didapatkan rerata ukuran patch ($6,9 \pm 0,22$) x ($5,7 \pm 0,45$) mm sampai dengan (8 ± 0) x ($5,8 \pm 0,27$) mm. Keseragaman ukuran ini, akan berkaitan

dengan keseragaman kandungan bobot dan keseragaman zat aktif yang dihasilkan.

Keseragaman ketebalan patch, mempengaruhi kemudahan dalam penggunaan patch. Seperti yang dijelaskan oleh Mathiowitz *et al.* (1999) ukuran ketebalan patch bukal sebaiknya antara 0,5-1,0 mm, apabila lebih kecil akan menyulitkan dalam pemakaiannya. Hasil pengujian menunjukkan ketebalan patch berkisar antara 1,1 mm sampai dengan 1,5 mm. Ukuran ini dianggap tidak terlalu tebal yang membuat pemakaian tidak nyaman, serta tidak terlalu tipis yang akan menyulitkan pemakaian.

Kemampuan mengembang suatu patch merupakan salah satu syarat dari suatu sediaan patch. Mengembangnya patch berkaitan dengan kemampuan matriks dalam melepaskan obat dan keefektifan patch melekat pada mukosa. Pemberian perlakuan dengan penambahan PVP pada formula diharapkan dapat membantu penetrasi air ke dalam matriks, sehingga obat dapat dilepaskan dari matriks (Patel *et al.*, 2007). Pengukuran kemampuan mengembang suatu patch digunakan parameter yang disebut *swelling index*. Parameter tersebut merupakan persentase antara berat sebelum perlakuan dengan berat setelah perlakuan.

Kemampuan mengembang (*swelling index*) Sodium CMC sebagai polimer mukoadhesif, dipengaruhi oleh pH. Sodium CMC termasuk golongan anionik bioadhesif polimer, golongan tersebut mampu mengembang di mukosa usus pada pH sekitar 7 (Bernkop-Schnurch *et al.*, 2000). Hal ini mengakibatkan patch yang dihasilkan mampu mengembang dan terjadi perbedaan kemampuan mengembang (*swelling index*) pada setiap formula. Penambahan PVP menyebabkan peningkatan kemampuan mengembang sodium CMC dalam patch. F2 mempunyai indeks pengembangan paling bagus, naik 4 kali lipat dibandingkan placebo, dan hampir 3 kali lipat dibandingkan F1 yang tanpa penambahan PVP. PVP memiliki kemampuan meningkatkan pengembangan sodium CMC serta meningkatkan elastisitas dan pembentukan film pada patch (Nafee *et al.*, 2003; Patel *et al.*, 2007).

Uji waktu mukoadhesi adalah pengukuran seberapa lama patch mukoadhesif yang dihasilkan mempunyai kemampuan menempel pada mukosa. Mukoadhesi dapat didefinisikan sebagai perlekatan antara polimer dan mukosa. Secara umum mukoadhesi terbagi dalam tiga tahapan yaitu pembasahan, interpenetrasi dan mekanisme penguncian antara polimer dan mukosa. Kelekatan waktu mukoadhesi dapat dipengaruhi oleh beberapa

faktor antara lain massa molekul dari polimer, waktu kontak antara polimer dan mukosa, rata-rata indeks pengembangan polimer dan membran biologi yang digunakan (Patel *et al.*, 2007). Sodium CMC dikenal sebagai basis mempunyai daya lekat tinggi terhadap mukosa, berkaitan dengan itu penambahan perlakuan dengan PVP diharapkan dapat mempercepat pelepasan obat pada matriks karena adanya penetrasi air yang masuk. Tujuan dari perlakuan tersebut diharapkan dapat mempengaruhi keefektifan waktu lekat patch. Sebagai perbandingan, waktu mukoadhesi polimer sodium CMC pada mukosa usus pH 7 didapatkan waktu $2,0 \pm 0,3$ jam (Grabovac *et al.*, 2005).

Berdasarkan Tabel 2, terlihat bahwa penambahan konsentrasi PVP mempengaruhi kelekatan waktu mukoadhesi. Berdasarkan perhitungan statistika ANAVA satu jalan, terlihat perbedaan yang signifikan pada waktu mukoadhesi. Perbedaan kelekatan waktu mukoadhesi pada placebo dengan F1 diakibatkan adanya penambahan propranolol hidroklorida pada F1, hal inilah yang menyebabkan terjadinya penurunan waktu mukoadhesi pada F1. Penurunan waktu mukoadhesi juga terlihat pada placebo dibandingkan dengan F2 sampai dengan F5. Hal tersebut diakibatkan penambahan propranolol hidroklorida dan PVP pada F2 sampai dengan F5. Berdasarkan hasil tersebut, placebo yang hanya mengandung sodium CMC mempunyai waktu mukoadhesi yang lebih bagus jika dibandingkan dengan sodium CMC yang telah mendapatkan penambahan propranolol hidroklorida dan PVP. Hasil penelitian ini sejalan dengan hasil penelitian Patel *et al.* (2007) penelitian tersebut menunjukkan jika polimer chitosan daya lekatnya turun setelah mendapat penambahan PVP. Hasil uji waktu mukoadhesi menunjukkan sodium CMC mempunyai daya lekat yang paling lama, hal ini seperti yang diungkapkan oleh Bernkop-Schnürch dan Greimel (2005) jika turunan karbohidrat seperti karboksimetil selulosa dan chitosan mempunyai daya lekat yang tinggi sebagai polimer mukoadhesif.

Menurut Bernkop-Schnürch *et al.* (2000), faktor-faktor yang mampu mempengaruhi kelekatan waktu mukoadhesi pada suatu polimer mukoadhesif adalah kemampuan mengembang suatu patch, mekanisme ikatan, karakteristik mukosa dan daya lekat. Kelekatan Sodium CMC selaku polimer mukoadhesif anionik dapat dijelaskan dengan teori elektron yang disampaikan oleh Jasti *et al.* (2003), pada permukaan sediaan mukoadhesif terdapat 2 lapisan elektrik sehingga terjadi proses transfer

elektron antara mukoadhesif polimer dan jaringan glikoprotein pada musin. Selain hal tersebut, terjadi juga ikatan sekunder pada sistem mukoadhesif, yaitu adanya ikatan van der Waals dan ikatan hidrogen yang terbentuk. Berdasarkan teori tersebut, perbedaan waktu lekat antara plasebo dengan formula lainnya kemungkinan disebabkan adanya pengaruh PVP terhadap transfer elektron yang terjadi. Hal ini akan berpengaruh kepada penurunan kemampuan penguncian antara polimer dan mukosa, sehingga menyebabkan penurunan pada kemampuan lekat Sodium CMC selaku polimer mukoadhesif.

Uji pH permukaan patch dilakukan untuk mengetahui pH dari patch yang dihasilkan. pH patch yang dihasilkan harus mempunyai pH yang netral, sehingga tidak berbahaya (iritasi) apabila digunakan pada mukosa manusia. pH yang dihasilkan juga akan mempengaruhi kemampuan mengembang (*swelling index*) pada polimer mukoadhesif. Sodium CMC selaku polimer mukoadhesif, termasuk golongan polimer bioadhesif anionik yang mempunyai kemampuan mengembang (*swelling index*) maksimal pada pH sekitar 7 (Bernkop-Schnurch *et al.*, 2000). Berdasarkan hasil penelitian, terlihat tidak ada perbedaan pH permukaan secara signifikan. Semua formula menunjukkan pH yang sama yaitu antara 6 sampai dengan 7. Polimer anionik mempunyai kemampuan mengembang pada pH sekitar 7 karena pada pH yang rendah, konformasi molekul-molekul Sodium CMC akan saling

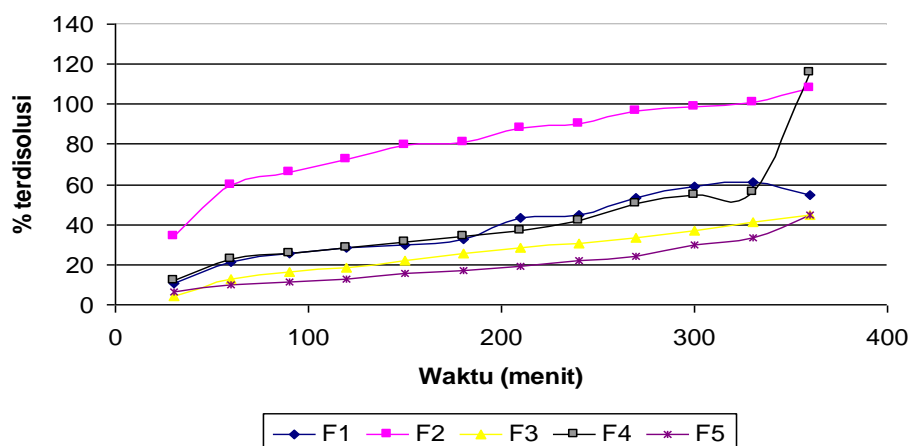
terikat dan menggumpal akibat adanya ikatan hidrogen (Grabovac *et al.*, 2005).

Uji Pelepasan Propranolol HCl dari Patch Bukal Mukoadhesif

Penentuan kurva baku propranolol HCl dalam bufer fosfat isotonis pH 6,8 dilakukan dengan membuat suatu seri kadar propranolol HCl dalam larutan bufer fosfat isotonis pH 6,8, kemudian diukur serapannya dengan spektrofotometer UV pada panjang gelombang serapan maksimum 286 nm. Kurva baku diperoleh dari hubungan antara kadar dan serapan. Hasil percobaan menunjukkan kurva baku propranolol HCl mengikuti persamaan garis regresi linier $Y = 0,152X + 0,169$ dengan nilai r sebesar 0,997. Data ini digunakan untuk penetapan kadar propranolol HCl yang terdisolusi.

Disolusi didefinisikan sebagai proses melarutkan suatu obat dari sediaan padat dalam medium tertentu. Uji disolusi dilakukan untuk mengetahui profil pelepasan propranolol HCl dari patch mukoadhesif propranolol HCl. Uji dilakukan pada suhu medium 37°C dan medium disolusinya berupa bufer fosfat isotonis pH 6,8.

Banyaknya propranolol HCl terdisolusi dibuat plot hubungan dengan waktu sehingga membentuk kurva antara propranolol HCl terdisolusi sebagai fungsi waktu seperti yang terlihat pada Gambar 1.



Gambar 1- Kurva Hubungan Waktu dengan Kadar Propranolol HCl Terdisolusi

Dari perhitungan *Dissolution Efficiency* (DE)₃₆₀ diketahui jika, pelepasan obat paling baik didapatkan pada F2 yaitu (74,457±3,919)%. Kemampuan melepaskan obat berkaitan dengan kemampuan patch dalam mengembang. Semakin besar angka *swelling index* yang dihasilkan, maka

dimungkinkan profil pelepasan obat akan menunjukkan profil yang bagus. Indeks pengembangan, pada F2 dengan perbandingan Sodium CMC:PVP (950 mg:50 mg) didapatkan hasil indeks pengembangan yang paling bagus. Seperti yang diungkapkan oleh Patel *et al.* (2007) jika indeks pengembangan obat

berbanding lurus dengan pelepasan obatnya. Semakin bagus indeks pengembangan suatu patch, maka akan semakin bagus pula profil pelepasan obatnya.

F1 mempunyai pelepasan obat yang lebih baik jika dibandingkan dengan F3, F4 dan F5 diakibatkan karena kemudahan lepasnya propranolol hidroklorida dari basisnya, mengingat propranolol hidroklorida mudah larut dengan air. Pada F2 mempunyai kemampuan pelepasan obat lebih baik daripada F1 karena adanya penambahan PVP sebesar 50 mg. Penambahan PVP inilah yang membantu pengembangan patch pada F2 sehingga obat lebih mudah terlepas dari obatnya. Namun, semakin tinggi kadar PVP yang diberikan semakin rendah pula nilai DE_{360} . Hal ini disebabkan karena terjadinya ikatan silang (*cross link*) antara Sodium CMC dengan PVP. Mekanisme terjadinya ikatan tersebut dikarenakan sifat Sodium CMC ketika larut dalam air dengan PVP membentuk hidrogel dan mempersempit rongga yang ada pada basis, sehingga menghalangi pelepasan obat pada basisnya. Hidrogel yang terbentuk antara Sodium CMC dan PVP menyebabkan perubahan sifat yang menyebabkan tidak larut pada air. Hal inilah yang menyebabkan pelepasan obat pada patch terjadi dengan sistem *sustained release* (lepas lambat). Hal ini sejalan dengan yang diungkapkan oleh Sjahaei (1998), bahwa polimer yang bersifat hidrofilik mempunyai kemampuan mengembang pada medium cair, normalnya polimer tersebut akan

berubah menjadi hidrogel karena adanya ikatan silang (*cross link*) sehingga menyebabkan matriksnya menjadi tidak larut dalam medium namun hanya menyerap air saja.

KESIMPULAN

1. Patch yang dihasilkan menunjukkan keseragaman bobot dan ukuran. pH patch berkisar antara 6,6-7, sehingga tidak akan menyebabkan iritasi pada rongga mulut. Penambahan PVP, menyebabkan peningkatan kemampuan mengembang sodium CMC hingga 3 kali lipat. Penambahan propranolol hidroklorida dan PVP menurunkan kemampuan melekat polimer mukoadhesif sodium CMC.
2. Hasil uji disolusi menunjukkan penambahan PVP yang semakin besar cenderung memperlama pelepasan obat. Penambahan PVP sebesar 50 mg menyebabkan profil pelepasan obat yang paling tinggi.

SARAN

Perlu dilakukan uji pelepasan propranolol HCl dari patch mukoadhesif secara in vivo pada hewan uji.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terimakasih kepada DIPA KOPERTIS Wilayah VI yang memberikan dana penelitian melalui Program Penelitian Dosen Muda (uji disolusi) dan LPPM UMS yang memberikan dana penelitian melalui Program Penelitian Reguler (uji sifat fisik).

DAFTAR PUSTAKA

- Anonim, 1979, *Farmakope Indonesia*, Edisi III, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta.
- Anonim, 2007, *Inderal* (online), <http://www.rxlist.com/cgi/generic/propran.htm>, diakses 6 januari 2007.
- Bernkop-Schnürch, A., and Gilge, B., 2000, Anionic Mucoadhesive Polymer as Auxiliary Agents for Peroral Administration of (Poly)Peptide Drugs: Influence of Gastric Juice, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 26(2), 108-111.
- Bernkop-Schnürch, A., and Greimel, A., 2005, Thiomers : The Next Generation of Mucoadhesive Polymers, *Am J Drug Deliv*, 3(3), 143.
- Bernkop-Schnürch, A., and Steininger S., 2000, Synthesis and Characterization of Mucoadhesif Thiolated Polymers. *International Journal of Pharmaceutics*, 194, 240.
- Bracht, S., 2007, Transdermal Therapeutic System: A Review, *Innovation in Pharmaceutical Technology*, (online) www.iptonline.com/articles/public, 92-98, diakses 2 Januari 2008.
- Grabovac, V., Guggi, D., Bernkop-Schnürch, A., 2005, Comparison of the Mucoadhesive Properties of Various Polymers, *Advance Drug Delivery Reviews*, 57, 1717.
- Hango, R., Kavimani, S., Mullaicharam, A.R., and Jayakar, B., 1997, In Vitro Studies on Buccal Strips of Glibenclamide Using Chitosan, *Ind. J. Pharm. Sci.*, 59: 232-235.

- Harris, D. and Robinson, J.R., 1992, Drug Delivery Via the Mucous Membranes of the Oral Cavity, *J. Pharm. Sci.*, 81:1-10.
- Mathiowitz, E., Chickering, D.E., Lehr, C.M., 1999, *Bioadhesive Drug Delivery Systems: Fundamentals, Novel Approaches and* , Vol.98, 544, CRC Press:Washington.
- Nafee, N.A., Ismail, F.A., Boraie, N.A., and Mortada, M.L., 2003, Mucoadhesive Buccal Patches of Miconazole Nitrate: In Vitro/In Vivo Performance And Effect of Ageing, *International Journal of Pharmaceutics*, 264(1-2):1-14.
- Nair, M.M., and Chien, Y.W., 1996, Development of Anticandidal Delivery Systems. (II) Mucoadhesive Devices For Prolonged Drug Delivery In The Oral Cavity, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 22: 243–253.
- Narendra, C., Srinath, M.S., Prakashrao, B., 2005, Development of Three Layered Buccal Compact Containing Metoprolol Tartrat by Statistical Optimization Technique, *International Journal of Pharmaceutics*, 304:102-114.
- Noriko, N., Miki, Kazuya, K., Yasushi, N., Kenji, O., and Ryoza, O., 1996, Optimizing Preparation Technics of Sodium Carboxymethyl Cellulose Mucilage by Orthogonal Test, *Journal of the Nippon Hospital Pharmacist Association*, 22(4):409-415.
- Patel, V.M., Brajapati, B.G., and Patel, M.M., 2007, Design And Characterization of Chitosan-Containing Mucoadhesive Buccal Patches of Propranolol Hydrochloride, *Acta Pharm.*, 57: 61–72.
- Shargel, L., Wu-Pong, S., and Yu, A.B.C., 2005, *Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics*, Fifth Edition, Mc Graw Hill, Singapura.
- Shin, S.C., Bum, J.P. and Choi, J.S., 2000, Enhanced Bioavailability by Buccal Administration of Triamcinolone Acetonide from the Bioadhesive Gels in Rabbits, *Int. J. Pharm.* 209:37–43.
- Sjohaei, A.H., 1998, Buccal Mucosa As A Route For Systemic Drug Delivery: A Review, *J Pharm Pharmaceut Sci*, 1(1), 22
- Wani, M.S., 2007, *Current Status in Buccal Drug Delivery System* (online), www.pharmainfo.net/reviews/current-status-buccal-drug-delivery-system, diakses 4 Januari 2007.