

27082013.
190/FR/2012

LAPORAN AKHIR PENELITIAN KEMITRAAN

Tema:
Kesehatan
(Sistem Penghantaran Obat)



Judul:

Formulasi Patch Amoksisilin dengan Kombinasi Polimer HPMC (Hidroksi Propil Metil Selulosa) dan PVP (Polivinil Prolidon) sebagai Pendekatan Penanganan Sariawan

oleh :

Dian Purwita Sari, M.Biotech., Apt.	(173189)
Noorlys Marfiana	(20100350041)
Yolanati Nisa'ur Rofifah	(20110350023)
Vica Novalendya Putri	(20110350013)

Diajukan untuk melengkapi persyaratan penerimaan dana penelitian

Universitas Muhammadiyah Yogyakarta

Tahun Anggaran 2012/2013

**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU KESEHATAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH YOGYAKARTA**

JULI, 2013

HALAMAN PENGESAHAN

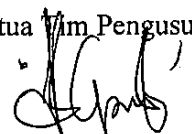
1. Judul : Formulasi Patch Amoksisilin dengan Kombinasi Polimer HPMC (Hidroksi Propil Metil Selulosa) dan PVP (Polivinil Pirolidon) sebagai Pendekatan Penanganan Sariawan
2. Bidang : Kesehatan / Teknologi Farmasi
3. Ketua Tim Pengusul :
 - a. Nama Lengkap : Dian Purwita Sari, M.Biotech., Apt.
 - b. Jenis Kelamin : Perempuan
 - c. NIK : 173189
 - d. Disiplin Ilmu : Farmasi (Teknologi Farmasi)
 - e. Pangkat/Golongan : BP
 - f. Jabatan : -
 - g. Fakultas/Jurusan : FKIK / Farmasi
 - h. Alamat : Jl. Lingkar Selatan, Tamantirto, Kasihan, Bantul
 - i. Telp/Fax : 0274387656 ext. 201/Fax 0274387646
 - j. Alamat Rumah : Padon, Sendangrejo, Minggir, Sleman, DIY
 - k. Telp/Fax : 08562943737
 - l. E-mail : i.punky@yahoo.com / dian.purwita@umy.ac.id
4. Jumlah Anggota Tim : 2 orang
Nama Anggota Tim :
 1. Noorlys Marfiana (20100350041)
 2. Yolanati Nisa'ur Roffifah (20110350023)
 3. Vica Novalendya Putri (20110350013)
5. Waktu Program : 5 bulan
6. Belanja yang diusulkan : Rp. 3.500.000,00

Yogyakarta, 30 Juli 2013

Mengetahui
Dekan FKIK UMY

Dr. H. Arief Pramono, Sp.An., M.Kes
NIK. 173 031



Ketua Tim Pengusul

Dian Purwita Sari, M.Biotech., Apt.
NIK . 173 189

Mengetahui
Kepala LP3M Universitas Muhammadiyah Yogyakarta

Dr. Mukti Fajar, ND, SH, M.Hum
NIP 153 019

PERSONALIA PENELITIAN

- a. Ketua Peneliti : Dian Purwita Sari
- b. Nama Lengkap dan Gelar : Dian Purwita Sari, M.Biotech., Apt.
- c. Golongan Pangkat dan NIK : - / 173 189
- d. Jabatan Fungsional : BP
- e. Jabatan Struktural : -
- f. Fakultas/Program Studi : Kedokteran dan Ilmu Kesehatan / Farmasi
- g. Perguruan Tinggi : Universitas Muhammadiyah Yogyakarta
- h. Bidang Keahlian : Teknologi Farmasi
- i. Waktu untuk Penelitian ini : 5 jam/minggu
- j. Tema (*khusus KPD*) : Sistem Penghantaran Obat
- k. Susunan Tim Peneliti : (Ketua) Dian Purwita Sari, M.Biotech., Apt.
(Anggota 1) Noorlys Marfiana (20100350041)
(Anggota 2) Yolanati Nisa'ur Rofifah (20110350023)
(Anggota 3) Vica Novalendya Putri (20110350013)
- l. Tenaga Laboran/Teknisi : Linggar Wulan Utami
- m. Pekerja Lapangan : -
- n. Tenaga Administrasi : -

JUDUL PENELITIAN

Formulasi Patch Amoksisilin dengan Kombinasi Polimer HPMC (Hidroksi Propil Metil Selulosa) dan PVP (Polivinil Pirolidon) sebagai Pendekatan Penanganan Sariawan

LATAR BELAKANG

Sariawan merupakan suatu peradangan yang dapat terjadi di mukosa bibir ataupun gusi dan hampir 98% masyarakat didunia pernah mengalaminya (Lewis, 1998). Etiologi dari penyakit ini dapat disebabkan oleh beberapa hal, seperti defisiensi vitamin C, trauma akibat menggosok gigi, hormon yang tidak stabil khususnya bagi ibu hamil dan wanita yang mengalami haid, serta dapat disebabkan atau diperparah oleh infeksi bakterial. Sariawan sendiri dapat terjadi berulang atau *recurent* dengan etiologi yang berbeda-beda. Beberapa jenis sariawan bersifat *self limited* atau dapat sembuh dengan sendirinya. Oleh karena itu sebagian besar penderita mengabaikan urgensi pengobatan, namun kehadirannya cukup mengganggu pada saat proses pengunyahan, bicara dan bahkan mengganggu kegiatan pembersihan rongga mulut. Pada keadaan yang lebih parah, pengabaian kondisi sariawan dapat menyebabkan perkembangan penyakit hingga menjadi radang mulut dan tenggorokan.

Berbagai jenis obat sariawan yang beredar dipasaran memanfaatkan titik tangkap terapi yang beragam, mulai dari antiseptik mulut, penambah nutrisi vitamin C, stimulan perbaikan jaringan, batisidal, hingga penggunaan antibiotik. Jenis sediaan yang ditawarkan dapat berbentuk *liquid*, salep, ataupun tablet. Pemakaian obat sariawan dengan bentuk *liquid mouthwash* dirasa kurang efisien karena penggunaannya yang meliputi seluruh rongga mulut dan tidak hanya pada bagian yang mengalami radang. Sediaan *liquid* (*mouthwash* maupun oles) dan atau salep juga hanya mendukung masa kontak yang singkat antara obat dengan bagian yang mengalami sariawan. Sedangkan tablet antibiotik yang tersedia hingga saat ini berupa tablet hisap ataupun tablet minum yang dapat berefek secara sistemik ke seluruh tubuh.

Bakterisida dan antibiotik yang dapat digunakan dalam terapi infeksi di rongga mulut antara lain dequalinium, kombinasi fradiomisin dan gramisidin, heksetidin, dan amoksisilin. Amoksisilin merupakan antibiotik golongan turunan penisilin yang memiliki spektrum luas terhadap bakteri gram positif dan gram negatif (Tjay dan Raharja, 2002). Amoksisilin memiliki waktu paruh eliminasi yang cepat yaitu 1 jam, sementara heksetidin memiliki aksi yang panjang hingga 12 jam (Tjay dan Raharja, 2002). Untuk tujuan terapi topikal, amoksisilin dinilai relatif lebih aman terhadap risiko hipersensitifitas dibanding heksetidin.

Karena tingginya resiko setiap orang untuk mengalami sariawan, serta kurang efisiennya obat dipasaran untuk mengobati sariawan, maka dalam hal ini akan dikembangkan suatu jenis sediaan baru berupa patch mukoadhesif yang memuat zat aktif amoksisilin. Sediaan mukoadhesif adalah sediaan yang dirancang untuk melekat pada lapisan mukosa yang dapat memperpanjang waktu tinggal dan waktu kontak obat di tempat aplikasi atau absorpsinya sehingga dapat meningkatkan bioavailabilitas obat (Chowdary dan Rao, 2004). Hal ini dapat meningkatkan efek terapeutik obat dan juga efektif, praktis, nyaman, serta mudah aplikasinya dengan hanya dilekatkan pada bagian yang mengalami sariawan untuk mempercepat penyembuhan.

Karakteristik mukoadesif dari patch perlu didukung oleh penggunaan material yang sesuai, beberapa penelitian sebelumnya banyak memanfaatkan berbagai polimer sintetik, semisintetik, dan alami. HPMC termasuk polimer mukoadesif yang telah banyak dimanfaatkan dalam preparasi sediaan farmasetis, memiliki karakteristik biokompatibilitas yang baik. HPMC juga telah banyak digunakan dalam formulasi sediaan obat dengan pelepasan terkontrol untuk mengatasi fluktuasi kadar obat dalam darah. PVP digunakan sebagai zat pengembang sehingga bermanfaat untuk meningkatkan pelepasan obat, meningkatkan elastisitas dan pembentuk lapisan film pada patch (Patel *et al.*, 2007). Kombinasi ini diharapkan dapat meningkatkan performa sediaan dan sistem penghantaran obat secara lokal.

Penelitian ini bertujuan mengembangkan sediaan patch berbasis polimer HPMC dan PVP yang memuat obat/zat aktif amoksisilin sebagai pendekatan baru dalam pengobatan sariawan. Dalam penelitian ini juga akan dilakukan optimasi komposisi polimer HPMC dan PVP yang menghasilkan karakteristik fisik sediaan patch yang baik.

PERMASALAHAN

Rumusan masalah dalam penelitian ini adalah:

1. Apakah amoksisilin dapat diformulasikan dengan polimer HPMC dan PVP menjadi patch yang bersifat mukoadhesif?
2. Berapa komposisi HPMC dan PVP yang menghasilkan karakteristik fisik patch yang baik?

TUJUAN

1. Tujuan Khusus

1. Mendapatkan patch mukoadhesif amoksisilin dengan polimer HPMC dan PVP.
2. Mengetahui komposisi patch HPMC dan PVP yang menghasilkan karakteristik fisik patch yang baik.

Karena tingginya resiko setiap orang untuk mengalami sariawan, serta kurang efisiennya obat dipasaran untuk mengobati sariawan, maka dalam hal ini akan dikembangkan suatu jenis sediaan baru berupa patch mukoadhesif yang memuat zat aktif amoksisilin. Sediaan mukoadhesif adalah sediaan yang dirancang untuk melekat pada lapisan mukosa yang dapat memperpanjang waktu tinggal dan waktu kontak obat di tempat aplikasi atau absorpsinya sehingga dapat meningkatkan bioavailabilitas obat (Chowdary dan Rao, 2004). Hal ini dapat meningkatkan efek terapeutik obat dan juga efektif, praktis, nyaman, serta mudah aplikasinya dengan hanya dilekatkan pada bagian yang mengalami sariawan untuk mempercepat penyembuhan.

Karakteristik mukoadesif dari patch perlu didukung oleh penggunaan material yang sesuai, beberapa penelitian sebelumnya banyak memanfaatkan berbagai polimer sintetik, semisintetik, dan alami. HPMC termasuk polimer mukoadesif yang telah banyak dimanfaatkan dalam preparasi sediaan farmasetis, memiliki karakteristik biokompatibilitas yang baik. HPMC juga telah banyak digunakan dalam formulasi sediaan obat dengan pelepasan terkontrol untuk mengatasi fluktuasi kadar obat dalam darah. PVP digunakan sebagai zat pengembang sehingga bermanfaat untuk meningkatkan pelepasan obat, meningkatkan elastisitas dan pembentuk lapisan film pada patch (Patel *et al.*, 2007). Kombinasi ini diharapkan dapat meningkatkan performa sediaan dan sistem penghantaran obat secara lokal.

Penelitian ini bertujuan mengembangkan sediaan patch berbasis polimer HPMC dan PVP yang memuat obat/zat aktif amoksisilin sebagai pendekatan baru dalam pengobatan sariawan. Dalam penelitian ini juga akan dilakukan optimasi komposisi polimer HPMC dan PVP yang menghasilkan karakteristik fisik sediaan patch yang baik.

PERMASALAHAN

Rumusan masalah dalam penelitian ini adalah:

1. Apakah amoksisilin dapat diformulasikan dengan polimer HPMC dan PVP menjadi patch yang bersifat mukoadhesif?
2. Berapa komposisi HPMC dan PVP yang menghasilkan karakteristik fisik patch yang baik?

TUJUAN

1. Tujuan Khusus

1. Mendapatkan patch mukoadhesif amoksisilin dengan polimer HPMC dan PVP.
2. Mengetahui komposisi patch HPMC dan PVP yang menghasilkan karakteristik fisik patch yang baik.

2. Tujuan Umum

a) Untuk Pengembangan Keilmuan Farmasi

Hasil penelitian ini diharapkan dapat dijadikan dasar ilmiah bagi pengembangan teknologi formulasi sediaan obat baru di samping sediaan konvensional yang sudah ada.

b) Untuk Pembangunan Nasional

Penelitian ini dapat dijadikan pemacu kreativitas dan keaktifan peneliti untuk mengeksplorasi dan mengikuti perkembangan teknologi khususnya dalam bidang obat dan kesehatan. Dengan demikian diharapkan dapat mengejar ketertinggalan terhadap bangsa lain, mempercepat kemandirian nasional dan meningkatkan daya saing dalam bidang kesehatan.

KERANGKA TEORITIK

1. Sariawan

Sariawan atau *stomatitis aphthous* adalah radang pada rongga mulut (bibir dan lidah) (Kristiyanasari, 2010). Etiologi *stomatitis aphthous* belum dapat ditentukan secara pasti, tetapi mungkin disebabkan oleh beberapa faktor yang melibatkan kondisi sistemik, lokal, mikroba (*Candida albicans*), moniliasis dan hygiene (Field dan Longman, 2003), dan genetik (Field dan Longman, 2003). Penyebab lain yang mungkin dapat menyebabkan *stomatitis aphthous* ini adalah trauma, stress, hormonal defisiensi faktor hematologis seperti kekurangan zat besi, asam folat, vitamin B12 dan akibat dari *abnormalitas imunologi* (Field dan Longman, 2003; Greenberg dan Glick, 2003).

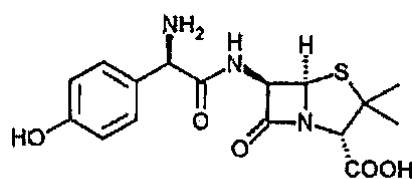
Stomatitis yang terjadi berulang pada rongga mulut disebut *Recurrent Aphthous Stomatitis* (RAS). RAS merupakan salah satu kelainan mukosa yang paling sering terjadi. Kondisi klinis stomatitis aptosa rekuren (RAS) dapat dibagi menjadi 3 sub tipe: minor, mayor, dan herpetiformis. Semua tipe ulserasi di hubungkan dengan rasa sakit (Lewis, 1998). Secara klinik, stomatitis akan tumbuh ulkus tunggal atau ganda, bulat atau lonjong, berwarna kelabu pada bibir, mukosa pipi dan lidah (Robbins *et al.*, 1995).

Hampir 98% orang di dunia pernah menderita sariawan; 80%nya menderita bentuk Minor Stomatitis Aphthosa Rekuren (MiRAS), yang ditandai oleh ulser bulat atau oval, dangkal dengan diameter kurang dari 5mm dan dikelilingi oleh pinggiran yang eritematus (Lewis, 1998). Ulserasi pada MiRAS cenderung mengenai daerah-daerah non-keratin, seperti mukosa pada labial, mukosa bukal dan dasar mulut. Ulserasi bisa tunggal atau merupakan kelompok yang terdiri atas empat atau lima dan akan sembuh dalam waktu 10-14 hari tanpa menghilangkan bekas. Stomatitis Aptosa Mayor yang Berulang (MaRAS) sama halnya dengan MiRAS, tetapi ulserasi yang terjadi lebih sering dan lebih lama.

daripada MiRAS. Secara klasik, ulser ini berdiameter kira-kira 1-3 cm, berlangsung selama 4 minggu atau lebih dan dapat terjadi pada bagian mana saja dari mukosa mulut, termasuk daerah-daerah berkeratin. Tanda pernah adanya ulser seringkali dapat dilihat pada penderita MaRAS, jaringan parut terjadi karena keseriusan dan lamanya lesi (Lewis, 1998)

Walaupun stomatitis ini bersifat *self limited* atau dapat sembuh dengan sendirinya, akan tetapi kehadirannya sangat mengganggu pada saat proses pengunyahan, bicara dan bahkan mengganggu kegiatan membersihkan rongga mulut. Obat-obat yang sering digunakan untuk terapi *stomatitis aphous* ini adalah obat analgesik untuk mengurangi rasa sakit, agen antiseptik untuk mengurangi infeksi sekunder (melalui pendekatan ini diharapkan bisa lebih cepat dalam menyembuhkan stomatitis), antibodi topikal untuk menghilangkan berbagai gejala yang timbul akibat infeksi sekunder, kemudian steroid topikal sebagai antiinflamasi (Field dan Longman, 2003).

2. Amoksisilin



Gambar 1. Rumus Struktur Amoksisilin

Amoksisilin adalah antibiotika golongan β -laktam dengan spektrum luas. Amoksisilin merupakan turunan penisilin yang tahan asam tetapi tidak tahan terhadap penisilnase. Beberapa keuntungan dibandingkan ampisilin adalah penyerapan obat dalam saluran cerna lebih sempurna, sehingga kadar darah dalam plasma dan saluran seni lebih tinggi, serta adanya makanan tidak mempengaruhi penyerapan obat. Amoksisilin merupakan antibiotika dari penisilin semisintetik yang stabil dalam suasana asam, kerja bakterisida, atau pembunuh bakterinya seperti ampisilin. Amoksisilin adalah derivat-hidroksi (1972) dengan aktivitas sama dengan ampisilin. Tetapi resorbsinya lebih lengkap dan pesat dengan kadar darah dua kali lipat. Waktu paruhnya 1-2 jam. Persentasi pengikatan pada protein jauh lebih ringan daripada pen-G dan pen-V. Difusinya ke jaringan dan cairan tubuh lebih baik, antara lain ke dalam air liur pasien bronchitis kronis. Kadar bentuk aktifnya dalam kemih jauh lebih tinggi daripada ampisilin (ca 70%) hingga lebih banyak digunakan pada infeksi saluran kemih. ES1

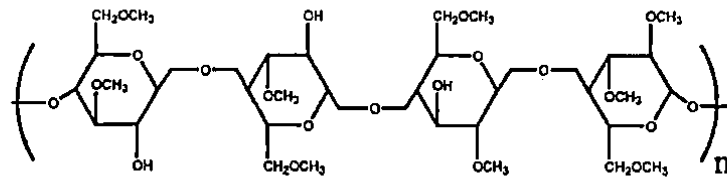
3. Patch Bukal

Patch bukal adalah bentuk sediaan obat yang berdasar pada sistem mukoadhesif. (Mathiowitz *et al.*, 1999) mendeskripsikan ukuran ketipisan patch bukal antara 0,5-1,0 mm, apabila lebih kecil akan menyulitkan dalam pemakaiannya. Pelepasan zat aktif pada suatu patch dikenal dengan metode tidak langsung. Patch terdiri dari 3 lapisan yaitu (1) permukaan dasar mukoadhesif terdiri dari polimer bioadhesif polikarbopil, (2) permukaan membran yang merupakan tempat terlepasnya obat, (3) permukaan *impermeable*, yang merupakan lapisan pelindung supaya obat hanya lepas dari satu sisi patch yang melekat pada mukosa. Guna mendukung sistem tersebut, dibutuhkan eksipien yang berfungsi sebagai polimer mukoadhesif. Grabovac *et al.* (2005) menyatakan bahwa polimer mukoadhesif adalah makromolekul natural atau sintesis yang mampu bekerja pada permukaan mukosa, yang dapat berinteraksi dengan lapisan mukus yang menutupi permukaan epitelial-permukaan, dan molekul musin yang merupakan konstituen utama dari mukus (Agoes, 2000). Polimer *mucoadhesive* dapat dibagi menjadi dua kelas besar yaitu polimer hidrofilik dan hidrogel (Semalty, 2008). Contoh polimer yang memiliki karakteristik mukoadhesif antara lain, Carbopol[®] 940P, dan hidroksi propil selulosa (HPC) (Anil *et al.*, 2000 ; Agoes *et al.*, 2000)

Terdapat lima teori yang menjelaskan fenomena penempelan polimer pada mukosa yaitu adsorpsi, difusi, elektronik, fraktur dan pembasahan (Salamat-Miller *et al.*, 2005). Mekanisme penempelan polimer pada jaringan mukosa belum sepenuhnya dipahami, akan tetapi beberapa teori bioadhesi menyimpulkan bahwa bioadhesi terjadi melalui interaksi kimia. Interaksi kimia pada bioadhesi antara lain adalah interaksi elektrostatik, hidrofobik, van der Waals, ikatan hidrogen ataupun pembelitan fisik (Salamat-Miller *et al.*, 2005). Mekanisme pelekatan sediaan mukoadhesif pada mukus diawali dengan adanya kontak antara sediaan dan mukus, dilanjutkan dengan adanya interpenetrasi polimer ke dalam mukus.

4. HPMC

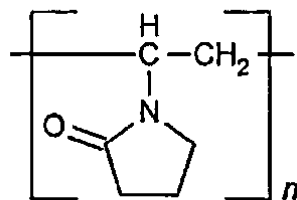
HPMC merupakan polimer hidrofil dengan struktur seperti pada gambar 2. Pemanfaatannya dalam bidang industri farmasetis meningkat dengan pesat, khususnya untuk produksi sediaan dengan pelepasan terkontrol (Bowtell *et al.*, 1994; Rajabi-Siahboomi *et al.*, 1994; Fyfe *et al.*, 1997). Salah satu mekanisme penting dalam proses pelepasan obat adalah dengan proses masuknya air, solven atau cairan tubuh ke dalam polimer hidrofil. Selama proses hidrasi HPMC, terbentuk lapisan gel di antara inti serbuk yang masih kering dan terjadi pengembangan (*swelling*) dari massa polimer (Tritt – Goc dan Kowalczyk, 2005). HPMC akan tererosi secara perlahan dan melarut sempurna pada rentang waktu 4-5 jam (Choudhary *et al.*, 2002)



Gambar 2. Rumus Struktur HPMC

5. PVP

Povidon menurut Rowe (2003) mempunyai nama kimia *1-ethenyl—2 pyrrolidone homopolymer*. Dijelaskan pula, povidon mempunyai beberapa sinonim antara lain *kollidon, Plasdone, poly(1— (2-oxo-1-pyrrolidinyl)ethy-lene), polyvidone, polyvinilpyrrolidone, PVP, 1—vnyl—2-pyrrolidine polymer*. Menurut pengertian dari Depkes RI (1995), povidon adalah hasil polimerasi 1-vinilpirolid-2-on dalam berbagai bentuk polimer dengan rumus molekul $(C_6H_9NO)_n$, rumus struktur povidon terlihat di gambar 3. Povidon memiliki pemerian berupa serbuk putih atau putih kekuningan, berbau lemah atau tidak berbau, dan bersifat higroskopis. Sedangkan untuk kelarutan, povidon mudah larut dalam air, etanol (95%) *P*, kloroform *P* dan praktis tidak larut dalam eter *P*. Povidon memiliki bobot molekul berkisar antara 10.000 hingga 700.000, kelarutan povidone tergantung dari bobot molekul rata-rata. Polivinilpirolidon (PVP) digunakan sebagai zat pengembang sehingga bermanfaat untuk meningkatkan pelepasan obat setiap batchnya secara linear, meningkatkan elastisitas dan pembentuk lapisan film pada patch (Patel *et al.*, 2007).



Gambar 3. Rumus Struktur PVP

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian yang dilakukan secara eksperimental laboratoris.

1. Alat dan Bahan Penelitian

a. Alat penelitian

Alat – alat yang digunakan berupa alat-alat gelas yang lazim digunakan (gelas beker, gelas ukur, labu takar, cawan petri, spatula, dan gelas arloji), pipet ukur, pipet tetes, timbangan analitik, kompor listrik, pemanas/boiler listrik, piset, mikrometer, water bath

b. Bahan penelitian

Amoksisilin, HPMC pharmaceutical grade, PVP pharmaceutical grade, tween, span, peppermint esens, aquadest, etanol, NaCl fisiologis.

2. Prosedur Penelitian

a. Formulasi patch mukoadhesif

Formulasi sediaan patch mukoadhesif menggunakan amoksisilin sebagai zat aktif obat. Sebagai polimer digunakan HPMC dan PVP dengan perbandingan 1:1, 2:1, dan 3:1. Bahan tambahan lainnya adalah tween dan span sebagai pembantu kelarutan dan emulsifier. Peppermint essens juga ditambahkan sebagai penambah rasa dan aroma. Metode pelarutan akan digunakan dalam pembuatan formulasi ini. HPMC dan PVP dilarutkan dengan bantuan aquadest hangat dan atau dengan penambahan etanol. Setelah itu, semua bahan dicampur menjadi satu hingga homogen. Bahan yang sudah homogen dituangkan ke dalam cawan petri dan dikeringkan sampai terbentuk film. Patch dibuat dengan diameter 1,5 cm dan ketebalan tidak lebih dari 1,5 mm.

Tabel 1. Rancangan formula patch

Formula	Komponen			
	Amoksisilin	HPMC	PVP	Peppermint Ess.
Formula 1	1 %	48,25 %	48,25 %	2,5 %
Formula 2	1 %	64,3 %	32,2 %	2,5 %
Formula 3	1 %	72,4 %	24,1 %	2,5 %

b. Pemeriksaan Pemerian Fisik

Setiap patch yang dihasilkan dari tiap formula diamati warna, transparan/opacity, dan homogenitas fisik masing-masing serta reproduibilitas hasil pada replikasi formula.

c. Uji Keseragaman Bobot

Tiap patch ditimbang satu per satu. Kemudian keseragaman bobot ditentukan sebagai representasi dari keseragaman kadar obat dan keseragaman dosis yang dimuat dalam tiap lembar patch.

d. Uji Keseragaman Dimensi

Tiap patch diukur meliputi dimensi tebal dan diameternya menggunakan mikrometer. Keseragaman dimensi ditentukan dengan menghitung koefisien variansi.

e. *Swelling test*

Analisis % *age swelling* secara *in vitro* digunakan untuk mengetahui kemampuan suatu material untuk menyerap suatu larutan di lingkungannya baik air maupun cairan tubuh hingga mencapai keadaan setimbangnya di dalam tubuh selama pemakaian dan penggunaan.

Untuk mengetahui besarnya % *age swelling* patch digunakan NaCl fisiologis sebagai analog cairan tubuh. Patch sebagai berat kering (*dry weight* atau W_d) diletakkan ke dalam *test tube* kemudian 1,0 mL NaCl fisiologis ditambahkan ke dalam masing-masing *test tube*. Sampel kemudian diinkubasi dengan interval waktu tertentu pada suhu 37°C. Setelah dikeluarkan dari inkubator, NaCl fisiologis dibuang dan sampel dibilas menggunakan akuades tiga kali. Sampel diletakkan di atas tissue untuk menghilangkan air yang menempel sebelum ditimbang berat basahnya (*wet weight* atau W_w).

3. Analisis dan Pengolahan Data

a. Pemeriksaan Pemerian Fisik

Pemerian fisik dinilai secara kualitatif dengan mengamati warna, transparan/opacity, homogenitas fisik patch yang dihasilkan.

b. Uji Keseragaman Bobot dan Keseragaman Dimensi

Masing-masing dihitung secara statistik untuk menentukan standar deviasi dan koefisien variansi. Sediaan patch dinyatakan seragam bila koefisien variansi tidak lebih dari 5%.

c. *Swelling test*

Data hasil uji *Swelling* dihitung menggunakan rumus berikut:

$$\% S = \frac{W_w - W_d}{W_d} \times 100$$

JADWAL KEGIATAN PENELITIAN

Tabel 2. Matriks kegiatan

JADWAL KEGIATAN		BULAN				
		1	2	3	4	5
1.	Tahap Persiapan Bahan	✓				
2.	Tahap Penelitian		✓	✓	✓	
	a. Formulasi Patch		✓	✓		
	b. Pemeriksaan Pemerian Fisik		✓	✓		
	c. Uji Keseragaman Bobot		✓	✓		
	d. Uji Keseragaman Dimensi		✓	✓		
	e. Swelling test			✓	✓	
3.	Tahap Penyelesaian			✓	✓	✓
	a. Analisis dan Pengolahan data			✓	✓	✓
	b. Penyusunan laporan akhir					✓
	c. Pengumpulan laporan akhir					✓

HASIL DAN PEMBAHASAN

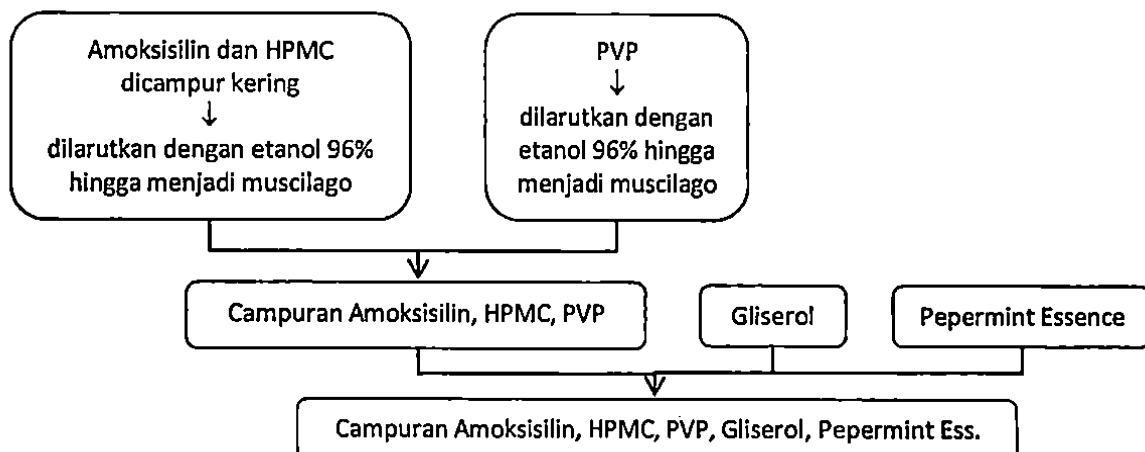
a. Formulasi patch mukoadhesif

Bahan dasar (basis) penyusun konstruksi patch yang digunakan adalah polimer Hydroxy Propyl Methyl Cellulose (HPMC) dan Poly Vinyl Pirolidone (PVP). HPMC sebagai *single material* akan membentuk membran bersifat keras dan kuat, sementara PVP lebih cenderung lengket, getas, dan plastis. Bahan aktif obat adalah amoksisilin yang merupakan antibiotik turunan penisilin dengan aktivitas luas terhadap bakteri gram positif dan gram negatif. Amoksisilin digunakan dalam pengobatan infeksi sistemik termasuk untuk gangguan radang rongga mulut dan tenggorokan. Dengan demikian amoksisilin diperkirakan dapat dipergunakan untuk mengatasi gangguan mulut berupa sariawan dengan aplikasi sediaan patch mukoadesif untuk penggunaan topikal (bukan sistemik).

Optimasi formula dikembangkan dengan model *factorial design*, yaitu dengan membuat rancangan dengan komposisi yang bervariasi. Tahap pertama trial formula, dibuat campuran patch dengan komposisi seperti pada tabel 3 berikut. Sebagai tahap orientasi, masing-masing formula dibuat dalam skala kecil, yaitu 500 mg, dan kemudian dicetak pada dish ukuran 6 cm secara manual. Dalam penelitian ini, formulasi patch dilakukan dengan metode *casting* (pencampuran basah). Bahan-bahan dilarutkan dalam bentuk muscilago dalam pelarut etanol 96%, dengan skema seperti gambar 4. Masing-masing basis patch dilarutkan dalam etanol 96%. Proses pengeringan dilakukan dengan penguapan solven pada suhu kamar.

Tabel 3. Formulasi tahap pertama patch amoksisilin

Formula	Komponen			
	Amoksisilin	HPMC	PVP	Peppermint Ess.
Formula 1.1	1 %	48,25 %	48,25 %	2,5 %
Formula 1.2	1 %	64,3 %	32,2 %	2,5 %
Formula 1.3	1 %	72,4 %	24,1 %	2,5 %



Gambar 4. Skema proses pembuatan patch amoksisilin

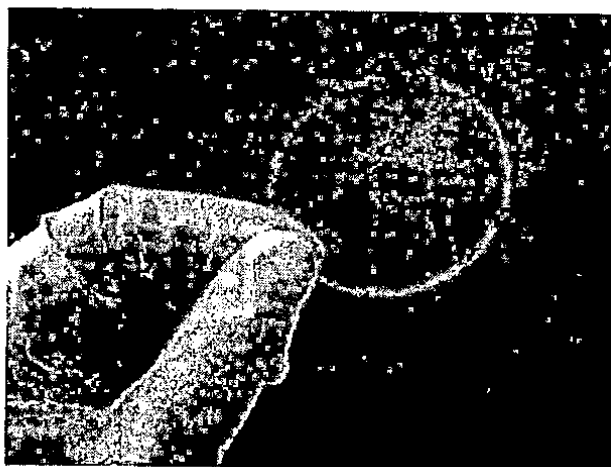
Hasil formulasi tahap pertama dengan komposisi bahan tercantum dalam tabel 3 tersebut masih jauh dari karakteristik yang diharapkan. Membran polimer bersifat kaku dan mudah retak (rapuh) jika dilipat. Hasil observasi kualitatif terhadap formulasi tahap pertama menunjukkan bahwa formula 1.3 memiliki elastisitas yang paling baik. Dengan demikian, dilakukan reoptimasi tahap kedua dengan modifikasi formula menjadi komposisi dalam tabel 4, yaitu dengan meningkatkan komposisi HPMC dan menambahkan gliserol sebagai *plasticizer*.

Tabel 4. Formulasi tahap pertama patch amoksisilin

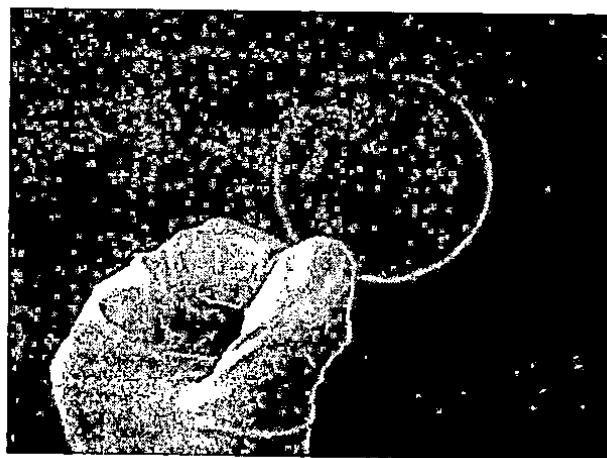
Formulasi	Komponen				
	Amoksisilin	HPMC	PVP	Gliserol	Peppermint Ess.
Formulasi 2.1	1 %	74,2 %	24,7 %	0,06 %	0,04 %
Formulasi 2.2	1 %	84,8 %	14,1 %	0,06 %	0,04 %
Formulasi 2.3	1 %	89,0 %	9,9 %	0,06 %	0,04 %
Formulasi 2.4	1 %	91,3 %	7,6 %	0,06 %	0,04 %
Formulasi 2.5	1 %	92,7 %	6,2 %	0,06 %	0,04 %

b. Pemeriksaan Pemerian Fisik

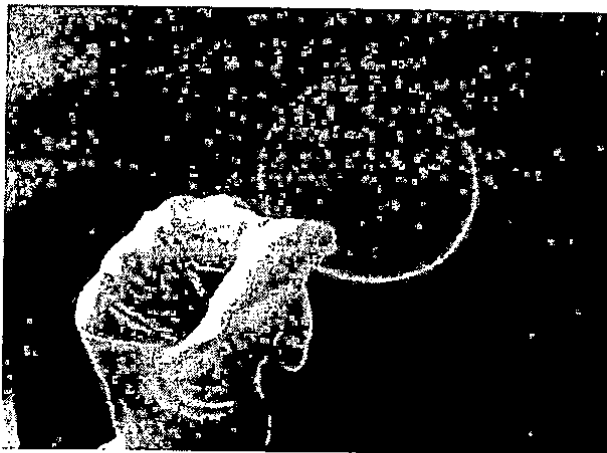
Patch-patch yang dihasilkan dari tahap optimasi formulasi diamati secara kualitatif meliputi warna, transparansi, homogenitas fisik, kelenturan/elastisitas, *stiffness*, dan kerapuhan. Hasil formulasi tahap pertama (tabel 3) menunjukkan bahwa karakteristik fisis patch sangat kaku dan rapuh sehingga dilakukan reformulasi pada tahap selanjutnya (tabel 4) hingga diperoleh karakteristik yang *acceptable* (lentur dan kuat). Dari hasil reformulasi tersebut, secara kualitatif, hasil observasi pemerian fisik yang paling baik ditunjukkan oleh patch formula 2.5 dengan komposisi HPMC-PVP 15:1.



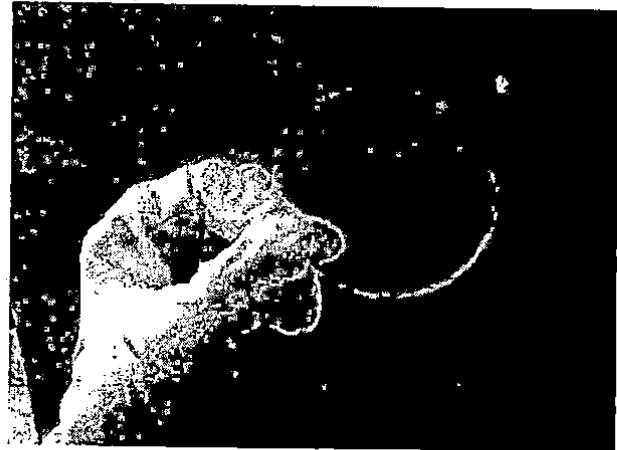
Patch dengan basis HPMC-PVP 15:1



Patch dengan basis HPMC-PVP 15:1



Patch dengan basis HPMC-PVP 12:1



Patch dengan basis HPMC-PVP 15:1

Gambar 5. Patch amoksisilin dengan basis HPMC dan PVP yang dihasilkan

c. Uji Keseragaman Bobot

Uji keseragaman bobot ditujukan untuk mengevaluasi konsistensi proses pembuatan. Proses pembuatan yang baik akan menghasilkan produk yang relatif seragam, yang dalam hal ini berarti memuat dosis obat yang seragam dalam setiap satuan sediaan. Keseragaman dosis sangat penting dalam produksi sediaan obat. Sejauh ini, belum ada standar khusus dalam kompendia yang menunjukkan persyaratan keseragaman bobot patch. Sehingga dalam hal ini, untuk mengevaluasi hasil uji keseragaman bobot patch, digunakan standar keseragaman bobot tablet, yaitu dari sejumlah 20 sampel, tidak boleh lebih dari 2 patch yang menyimpang lebih dari 5%.

Tabel 5. Hasil uji keseragaman bobot

Formula	Keseragaman Bobot (mg)				
	Range bobot	Rata-rata	SD	CV	Jumlah patch menyimpang > 5%
Formula 2.1	10,2 – 15,3	12,30	1,37	11,17	7
Formula 2.2	9,3 – 14,6	11,76	1,41	12,00	6
Formula 2.3	7,1 – 11,2	9,28	1,12	12,07	8
Formula 2.4	8,1 – 11,3	9,82	1,04	10,58	5
Formula 2.5	7,0 – 8,6	7,67	0,45	5,87	13

Dari seluruh formula, rentang variasi bobot patch sangat tinggi, mengindikasikan keseragaman yang tidak memenuhi syarat. Hal utama yang mempengaruhi variabilitas hasil ini adalah pada proses pembuatan secara manual (bukan *machinery*) sehingga deviasi proses tidak dapat dikendalikan. Jika hasil penelitian ini dapat dilanjutkan dengan pengujian pelengkap lainnya dan memberikan hasil yang menjanjikan, proses produksi dapat dioptimasi kembali dalam skala lebih besar dengan bantuan *machinery*.

d. Uji Keseragaman Dimensi

Uji keseragaman dimensi dilakukan untuk mengevaluasi reproduibilitas hasil produksi sediaan.

Tabel 6. Hasil uji keseragaman dimensi

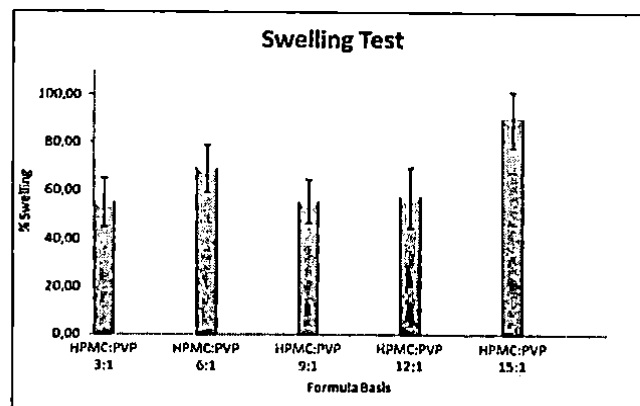
Formula	Keseragaman Dimensi (mm)			
	Range dimensi	Rata-rata	SD	CV
Formula 2.1	0,140 – 0,170	0,150	0,01	7,08
Formula 2.2	0,140 – 0,165	0,160	0,01	5,13
Formula 2.3	0,110 – 0,130	0,120	0,01	6,56
Formula 2.4	0,130 – 0,150	0,140	0,01	4,88
Formula 2.5	0,090 – 0,150	0,110	0,02	21,80

e. Swelling test

Salah satu karakteristik membran polimer adalah kemampuan penyerapan air yang bervariasi. Dalam sediaan obat/farmasi, proses penyerapan air dalam suatu massa polimer merupakan tahap awal bagi pelepasan obat dari sediaan menuju tempat aksi. Jika obat tetap terjebak dalam sediaan dan tidak dilepaskan, aksi penyembuhan tidak dapat tercapai. Namun penyerapan air yang terlalu tinggi atau terlalu cepat dapat menyebabkan rusaknya sediaan sehingga seluruh bagiannya pecah, larut sebelum waktu yang diharapkan. *Swelling test* dilakukan untuk mengevaluasi kemampuan penyerapan air.

Tabel 7. Hasil uji *swelling test*

Formula	Swelling (%)			
	Range Swelling	Rata-rata	SD	CV
Formula 2.1	42,37 – 69,64	54,87	10,10	18,41
Formula 2.2	62,93 – 84,07	69,02	9,78	14,17
Formula 2.3	44,19 – 67,05	55,51	9,06	16,33
Formula 2.4	38,89 – 70,71	57,10	12,46	21,83
Formula 2.5	78,08 – 107,14	89,67	11,66	13,01



KESIMPULAN

1. Amoksisilin dapat diformulasikan dengan polimer HPMC dan PVP menjadi patch dengan tambahan gliserol sebagai *plasticizer*.
2. Komposisi HPMC dan PVP dengan perbandingan 15 : 1 menghasilkan karakteristik fisik patch yang terbaik, yaitu: putih transparan, elastis, dan kuat, variabilitas bobot paling kecil, dimensi (ketebalan) paling tipis, dan % swelling paling besar.

REALISASI BIAYA

Tujuan Pembiayaan	Jumlah	Satuan	Harga Satuan (Rp)	Jumlah (Rp)	% alokasi
Perlengkapan					
Mikrometer	1	unit	438500,-	438500,-	19,24
Petri dish 6 cm	5	pasang	10000,-	20000,-	
Spatula stainless	2	buah	43000,-	215000,-	
Subtotal				673.500,-	
Bahan					
Amoksisilin murni	3	Vial	67.000,-	201.000,-	77,70
HPMC Pharm grade	150	Gram	2.500,-	375.000,-	
PVP Pharm grade	150	Gram	2.500,-	375.000,-	
Tween	200	mL	1.000,-	200.000,-	
Span	200	mL	1.000,-	200.000,-	
Peppermint essens oil	200	mL	2.500,-	500.000,-	
Aquades	10	Liter	10.000,-	100.000,-	
Aquabidest steril	5	x 500 mL	21.500,-	107.500,-	
Etanol	2	Liter	53.000,-	106.000,-	
Kertas saring	5	Lembar	10.000,-	50.000,-	
Tissue	5	Pack	12.000,-	60.000,-	
Masker	1	Pack	50.000,-	50.000,-	
Handsocon	1	Pack	50.000,-	50.000,-	
Pengujian					
Sewa Laboratorium	3	Bulan	100.000,-	300.000,-	
Sewa Alat	3	Bulan	15.000,-	45.000,-	
Subtotal				2.719.500,-	
Administratif					
Log Book	1	Expl	15.000,-	15.000,-	3,06
Kertas HVS	2	Pack	28.500,-	57.000,-	
Fotocopy	160	Lembar	125,-	20.000,-	
Jilid	5	Expl	3.000,-	15.000,-	
Subtotal				107.000,-	
TOTAL				3.500.000,-	100

DAFTAR PUSTAKA

- Agoes. G., Darijanto. S.T., Halim. 2000. Pengembangan Sediaan Bioadesif Saluran Cerna Klorpeniramin Maleat. UBI Farmasi, Jurusan Farmasi FMIPA-ITB.
- Agoes. G. 2001. Sistem Penghantaran Obat Mukoadesif. *Design, Rontuk Sediaan Obat, Teknologi Farmasi*

- Anil, K., Singla, Manish, C. & Amarijit.S. 2000. *Potential Application of Carbomer in Oral Mucoadhesive Controlled Drug Delivery System : A Review, Drug Development and Industrial Pharmacy*, 26(9): 913-924.
- Anonim. 1995. *Farmakope Indonesia IV*. Jakarta : DepKes RI.
- Balley, J.E., and Ollis, D.F., 1977, "*Biochemical Engineering Fundamental*", Mc. Graw Hill Kogakusha, Ltd., Tokyo.
- Bowtell, R. W. Sharp, J. C. Peters, A. Mansfield, P. Rajabi-Siahboomi, A. R. Davies, M. C. Melia, C. D. Magn. Reson. Imaging 12(2) (1994) 361-364.
- Chowdary, KPR, Suresh, B. Sangeeta B. dan Kamalakara Reddy, G. 2003, DESIGN AND EVALUATION OF DILTIAZEM MUCOADHESIVE TABLETS FOR ORAL CONTROLLED RELEASE, *Saudi Pharmaceutical Journal*, 11(4), 201-205
- Chowdary KPR and Rao YS. 2004. Mucoadhesive microspheres for controlled drug delivery. *Biol Pharm Bull.* 27(11): 1717-1724.
- Field, A. dan Longman, L. 2003. *Tyldesley's Oral Medicine (5th Ed.)*. Oxford University Press, Oxford.
- Fyfe, C. A. Blazek, A. I., *Macromolecules* 37 (1997) 6230-6237.
- Grabovac, V. D. Guggi, A. Bernkop-Schnürch. 2005. *Comparison of the mucoadhesive properties of various polymers*. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 57, 1713-1723.
- Greenberg MS, dan Glick M. *Burkets oral medicines diagnosis and treatment* (10th ed.), J.B. Lippincott Company., 2004. Hlm 63-65.
- Lewis, A.O, Michael. 1998. *Tinjauan Klinis Penyakit Mulut* edisi I (Terjemahan Elly Wiriaman). Jakarta. Penerbit Widia Medika. Hlm 48-50.
- Mathiowitz, E., Chickering, D.E. 1999. Definitions, mechanisms and theories of Bioadhesion, in: Mathiowitz, E., Chickering, D.E., Lehr, C.M. (Eds.), *Bioadhesive Drug Delivery Systems: Fundamentals, Novel Approaches and Development*, Marcel Decker, New York, pp. Hlm 1-10.
- Mikos, A.G. and Peppas, N.A. 1990. *Scaling concepts and molecular theories of adhesion of synthetic polymers to glycoprotein networks*. In: Lenaerts, V. and Gurny, R. (Eds.), *Bioadhesive Drug Delivery Systems*, CRC Press, Boca Raton, FL, pp. Hlm 25- 42.
- Patel V.M., Prajapati B.G., and Patel M.M. 2007. *Design and characterization of chitosan-containing mucoadhesive buccal patches of propranolol hydrochloride*. *Acta Pharm.* 57, 61-72.
- Rajabi-Siahboomi, A. R. Bowtell R. W. Mansfield, P. Henderson, A. Davies, M. C. Melia, C. D., *J. Control. Rel.* 31 (1994) 121-128.
- Robbins, L., Stanley, M.D dan Kumar, Vinay, M.D.(1995). *Buku Ajar Patologi II*. Edisi 4 (Terjemahan), Staf Pengajar Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga. Jakarta. EGC. Hlm 226.
- Rowe , R., Sheskey, P and Weller, P. 2003. *Guar gum*. *Hand Book of Pharmaceutical Excipients*, 4th ed London: Pharmaceutical Press and American Pharmaceutical Association: pp. Hlm 271-273.
- Salamat-Miller, N., Chittchang, M. dan Johnston, T.P. (2005). The Use of Mucoadhesive Polymer in Buccal Drug Belivery. *Adv. Drug Deliv. Rev.* (57) 1666-1691.
- Semalty, A., and Semalty, M. 2008. Mucoadhesive Polymers-A Review.
- Tjay, T.H., dan Raharja, K.. 2002. *Obat-Obat Penting : Khasiat, Penggunaan, dan Efek-efek Sampingnya*. Jakarta:Elex Media Computindo.
- Tritt – Goc, J. dan Kowalczyk, J., 2005, *Diffusion Fundamentals 2 : MRI Study of Fickian, Case II and Anomalous Diffusion of Solvents into HPMC*, *The Open-Access Journal for the Basic Principles of Diffusion*