

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### A. *STOMATITIS AFTOSA RECURENT (SAR)*

*Stomatitis Aftosa Recurent (SAR)* disebut juga sebagai *aphthae* atau sariawan, yaitu salah satu penyakit mulut yang paling umum. Penyakit ini ditandai dengan borok yang menyakitkan, berbentuk bulat telur, mengalami inflamasi dan terjadi berulang (Scully *et al.*, 2006). Sekitar 80% pasien mengalaminya di usia kurang dari 30 tahun (Scully *et al.*, 2003).

Penyebab sariawan masih belum diketahui dengan pasti. Diduga faktor pendukung yang dapat menimbulkan sariawan antara lain bakteri, kelainan imunitas, alergi, gangguan hormonal dan stress (Sonis *et al.*, 2002). Beberapa literatur juga menyebutkan faktor penyebab yang melibatkan kondisi sistemik, lokal, mikroba (jamur *Candida albicans*), moniliasis, *hygiene* (Kristiyanasari, 2010), dan genetik (Field dan Longman, 2003). Penyebab lain yang mungkin dapat menyebabkan sariawan adalah trauma, defisiensi faktor hematologis seperti kekurangan zat besi, asam folat, vitamin B12 dan akibat dari abnormalitas imunologi (Field dan Longman, 2003; Greenberg dan Glick, 2004).

SAR bersifat *self limited* atau dapat sembuh dengan sendirinya. Walaupun demikian, kehadirannya sangat mengganggu pada saat proses pengunyahan, bicara dan bahkan mengganggu kegiatan membersihkan rongga mulut. Obat-obat yang sering digunakan untuk terapi SAR adalah obat analgesik untuk mengurangi rasa sakit, agen antiseptik untuk mengurangi infeksi sekunder, antibodi topikal untuk menghilangkan berbagai gejala yang timbul akibat infeksi sekunder dan

steroid topikal sebagai antiinflamasi (Field dan Longman, 2003). Melalui pendekatan ini diharapkan mempercepat proses penyembuhan SAR.

Bentuk sediaan untuk pengobatan sariawan yang beredar di pasaran yaitu (1) *mouthwash* (*chlorhexidine gluconate*, *local anesthetic*, *benzidamide*, dan *tetracycline*), (2) salep dengan bahan aktif *corticosteroid* dan *melanox 5%*, dan (3) *carbenoxolone gel* (Porter dan Scully, 2007). Penelitian Porter dan Scully (2007), menunjukkan bahwa *mouthwash*, gel dan salep lebih efektif dalam mengurangi keparahan, kejadian dan durasi ulkus, tetapi berkualitas sangat rendah jika dibandingkan dengan plasebo (antibiotik).

#### B. BUAH DELIMA (*Punica Granatum L.*)

Berdasarkan klasifikasi dan tata nama (Budka, 2008), buah delima termasuk dalam:

Divisi	: <i>Magnoliophyta</i> (Tumbuhan berbunga)
Kelas	: <i>Magnoliopsida</i> (Berkeping dua/dikotil)
Sub Kelas	: <i>Rosidae</i>
Ordo	: <i>Myrtales</i>
Famili	: <i>Lythraceae</i>
Genus	: <i>Punica</i>
Spesies	: <i>Punica granatum L.</i>

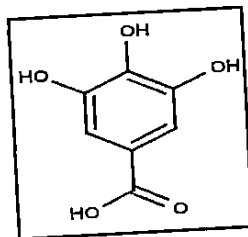


Gambar 1. Buah Delima (Budka, 2008)

Buah delima (*Punica granatum L.*) memiliki tinggi pohon mencapai 5 meter, menyukai tanah gembur yang tidak terendam air dan memiliki beberapa varietas. Daun buah delima berbentuk tunggal, bertangkai pendek, letaknya berkelompok, mengkilap, berbentuk lonjong dengan pangkal lancip, ujung tumpul, tepi rata, tulang menyirip, ukuran panjang daun 3 – 7 cm, lebar daun 0,5 - 2,5 cm, dan berwarna hijau. Kulit buahnya tebal dan warnanya beragam seperti hijau keunguan, putih, cokelat kemerahan atau ungu kehitaman. Buahnya

berbentuk bulat dengan diameter 5 - 12 cm, beratnya kurang lebih 100 - 300 gram, terdiri dari biji-biji kecil, tersusun tidak beraturan, berwarna putih sampai kemerahan (Budka, 2008; Desmond, 2000).

Secara umum, buah delima mengandung alkaloid, estrone, granatin A dan B, flavonoid, punikalin, punikalagin (Syamsuhidayat dan Hutapea, 1991). Kulit buah delima mengandung punikalagin, fenolik, asam gallat, katekin, quersetin, rutin, flavonol, flavon, flavonon dan antosianidin (Jurenka, 2008). Menurut penelitian Jurenka (2008), komponen yang bertanggung jawab sebagai antifungi terhadap *Candida albicans* adalah *tannin*. Huang *et al.* (1998) menyatakan bahwa mekanisme antifungal yang dimiliki *tannin* adalah karena kemampuannya menghambat sintesis *chytin* yang digunakan untuk pembentukan dinding sel pada jamur, sedangkan kemampuan inhibisi sintesis *chytin* yang dimiliki oleh *tannin* ini disebabkan karena besarnya daya polimerase yang terdapat pada gugus *hydroxyl* di cincin B dalam struktur kimia *tannin*. (Field dan Lettinga, 1992). Selain itu, *tannin* juga mempunyai aktivitas antibakteri. Jenis *tannin* yang memiliki efek antibakteri tertinggi adalah asam gallat dengan mekanisme mendenaturasi protein dinding sel bakteri melalui gugus polifenol asam galat (Naz *et al.*, 2007).



**Gambar 2.** Rumus Struktur Asam Gallat

Asam gallat (3,4,5 trihidroksibenzoat) adalah bagian dari molekul tanin yang merupakan senyawa turunan dari aromatik karboksilat, dengan berat

molekul 170,12, mempunyai titik didih 200°C, titik leleh 110°C, sedikit larut dalam air panas, alkohol, etil asetat, gliserol. Asam gallat tidak larut dalam benzena, kloroform, petroleum eter, dengan FeCl<sub>3</sub> memberikan warna biru kehitaman (Tyler, 1947).

Flavonoid yang terkandung di dalam kulit buah delima merupakan suatu senyawa polifenol yang diketahui mempunyai khasiat dapat menghambat pertumbuhan kuman melalui aktifitas antioksidan dan mempercepat penutupan luka karena memiliki daya astringent melalui proses pengendapan protein (Hidayati *et al.*, 2009). Salah satu komponen flavonoid dari tumbuh-tumbuhan yang dapat berfungsi sebagai antioksidan adalah zat warna alami yang disebut antosianin. Warna merah pada delima disebabkan oleh kandungan antosianin yang cukup tinggi pada buah delima. Antosianin yang dapat diidentifikasi pada buah delima merah antara lain *delphinidin 3-glucoside*, *cyanidin 3-glucoside*, *pelargonidin 3-glucoside* dan *3,5 diglucoside* (Yanjun *et al.*, 2009; Cao *et al.*, 2001). Antosianin merupakan salah satu antioksidan kuat yang mampu mencegah berbagai kerusakan akibat stress oksidatif sehingga mampu melindungi sel dari radikal bebas (Yanjun *et al.*, 2009; Cao *et al.*, 2001).

## C. MUKOADHESIF

### 1. Definisi

Mukoadhesif berasal dari kata mukosa dan adhesi. Mukosa merupakan membran pada tubuh yang bersifat semipermeabel dan mengandung musin, sedangkan adhesi berarti gaya molekuler pada area

kontak antar elemen yang berbeda agar dapat berikatan satu sama lain. Jika

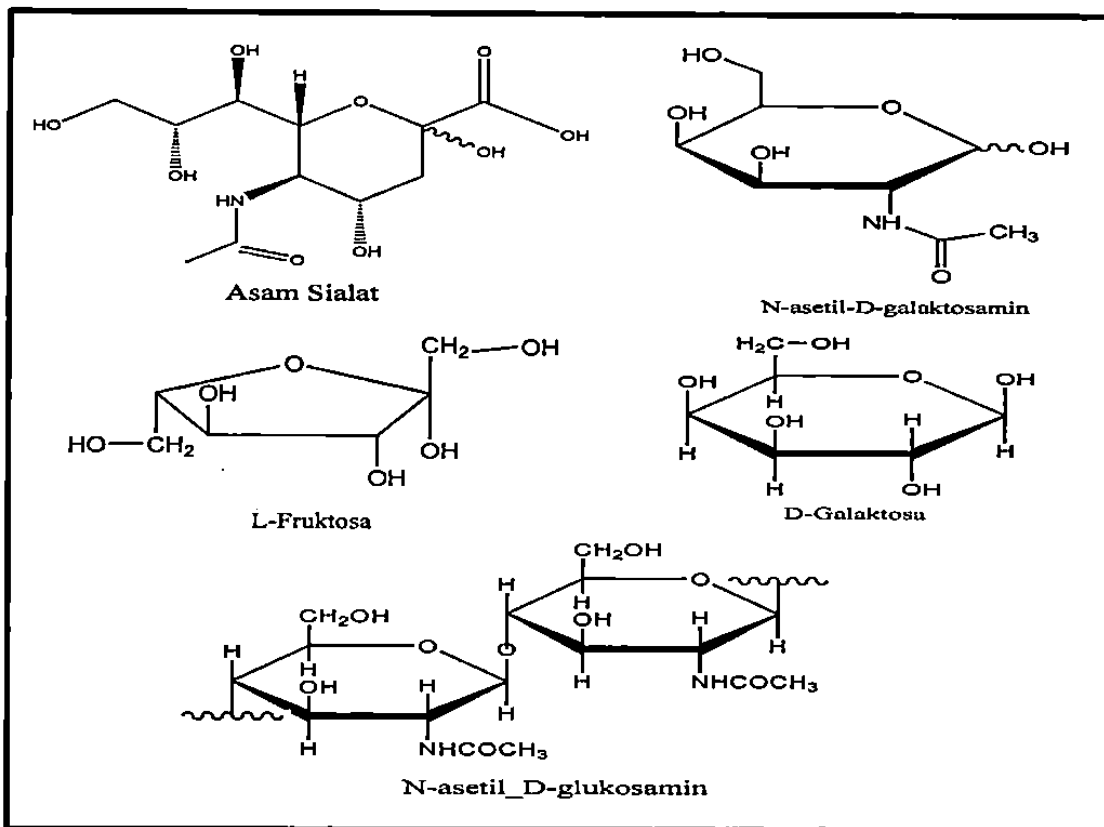
mukoadhesif adalah sistem yang dirancang untuk melekat pada lapisan mukosa, dimana terjadi interaksi antara polimer alam atau sintetik dengan substrat biologi yaitu permukaan mukus. Sistem mukoadhesif terbentuk melalui interaksi antara polimer hidrofilik dengan bahan dalam formulasi suatu obat, dimana polimer tersebut dapat melekat pada permukaan biologis dalam waktu yang lama. Sistem penghantaran ini digunakan untuk memformulasikan sediaan lepas terkendali dengan tujuan memperpanjang waktu tinggal obat tersebut (Bahaudin *et al.*, 2012).

## 2. Struktur dan Kandungan Mukosa

Mukus merupakan sekret jernih dan kental serta melekat, membentuk lapisan tipis, berbentuk gel kontinyu yang menutupi permukaan epitel mukosa. Mukus disintesis oleh sel goblet. Tebal mukus bervariasi antara 50 - 450  $\mu\text{m}$ . Di dalam mukus terdapat musin yang mengandung glikoprotein dengan berat molekul yang memungkinkan untuk polimer dapat menempel dan mengalami penetrasi (Morales dan Mc.Conville, 2011).

Mukus biasanya terdiri dari 95% air, 0,5 - 5,0% glikoprotein dan lemak, 1% garam-garam mineral dan 0,5 - 1% protein bebas. Namun, komposisi ini dapat berbeda pada setiap individu walau hanya dengan perbedaan konsentrasi yang kecil. Komponen utama mukus yang bertanggung jawab pada viskositas serta sifat adhesi dan kohesinya adalah glikoprotein, suatu protein berbobot molekul tinggi yang memiliki unit oligosaccharide. *Sci. 141, 2, 13-14*

jenis monosakarida, yaitu L-fruktosa, D-galaktosa, N-asetil-D-glukosamin, N-asetil-D-galaktosamin dan asam sialat. Dengan adanya gugus-gugus tersebut membuat musin dapat berikatan dengan gugus fungsi yang ada pada polimer (Verma *et al.*, 2011).



**Gambar 3. Struktur Gula dan Glikoprotein**

### 3. Mekanisme Kerja Polimer Mukoadhesif

Prinsip penghantaran obat dengan sistem mukoadhesif adalah memperpanjang waktu tinggal obat pada organ tubuh yang mempunyai lapisan mukosa. Sistem mukoadhesif akan dapat meningkatkan kontak yang lebih baik antara sediaan dengan jaringan tempat terjadinya absorpsi sehingga konsentrasi obat terabsorpsi lebih banyak dan diharapkan akan terjadi aliran obat yang tinggi melalui jaringan tersebut. Adapun secara

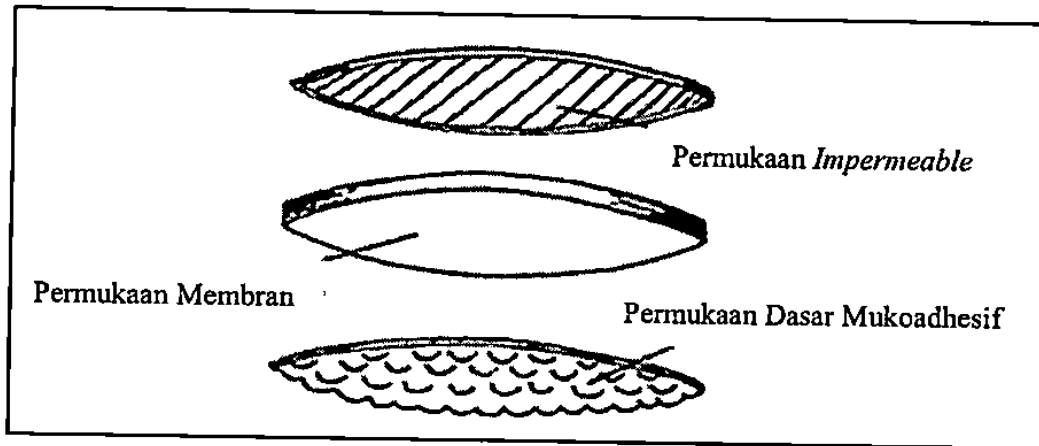
keseluruhan mekanisme kerja dari polimer mukoadhesif adalah (1) terjadi kontak antara polimer dengan permukaan mukosa yang disebabkan karena adanya pembasahan yang baik ataupun karena *swelling* pada polimer, (2) setelah kontak, terjadi penetrasi dari rantai polimer ke dalam permukaan jaringan atau interpenetrasi rantai polimer dan mukosa, (3) terbentuklah ikatan kimia antara rantai polimer dengan molekul musin, yang mempertahankan perlekatan polimer pada mukosa (Alexander *et al.*, 2011).

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).

#### **D. PATCH BUKAL**

Patch bukal adalah bentuk sediaan obat dengan penerapan sistem mukoadhesif. Menurut Mathiowitz *et al.* (1999) ukuran ketipisan patch bukal antara 0,5 - 1,0 mm, apabila kurang akan menyulitkan proses pemakaiannya. Lenaerts *et al.* (1990) dan Kaul *et al.* (2011) menyatakan bahwa 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 backing membrane* untuk menghindari kehilangan

obat dari bagian atas sediaan menuju rongga mulut. Desain bentuk patch dengan metode tersebut dapat dilihat pada gambar 2.



**Gambar 4.** Desain Patch Bukal *Unidirectional* (Lenaerts *et al.*,1990)

Guna mendukung sistem tersebut, dibutuhkan eksipien yang berfungsi sebagai polimer mukoadhesif. Menurut Grabovac *et al.* (2005) polimer mukoadhesif adalah makromolekul alami atau sintetis yang mampu bekerja pada permukaan mukosa. Polimer mukoadhesif sudah dikenalkan pada teknologi farmasi sejak 40 tahun yang lalu, namun baru beberapa tahun terakhir metode ini dapat diterima. Polimer mukoadhesif dianggap dapat sebagai terobosan baru sebagai sediaan lepas lambat dan meningkatkan sistem penghantaran obat. Beberapa jenis polimer dapat digunakan untuk pembuatan patch bukal dan sediaan berbasis *hydrogel*. Polimer mukoadhesif dapat dibagi menjadi dua kelas besar yaitu polimer hidrofilik (metil selulosa, hidroksietil selulosa, karbomer, *chitosan*, CMC-Na, HPMC dan PVP) dan polimer hidrogel (karagenan, natrium



## **E. KARAKTERISTIK FISIK PATCH**

### **1. Uji Keseragaman Bobot**

Keseragaman bobot merupakan salah satu bagian dari karakteristik patch yang sangat penting apabila patch akan digunakan dalam aplikasi biomedis, karena merupakan salah satu faktor yang berpengaruh dalam waktu pelekatan patch mukoadhesif (Patel *et al.*, 2007). Keseragaman bobot ditentukan sebagai representasi dari keseragaman dosis yang dimuat dalam tiap lembar patch.

### **2. Uji Keseragaman Dimensi**

Keseragaman dimensi merupakan keseragaman ketebalan setiap lembar patch. Sama halnya dengan keseragaman bobot, keseragaman dimensi juga merupakan salah satu faktor yang berpengaruh dalam waktu pelekatan patch mukoadhesif (Patel *et al.*, 2007). Keseragaman dimensi mempengaruhi kemudahan dalam penggunaan patch. Patch yang terlalu tipis akan menyulitkan pemakaian, sementara apabila terlalu tebal akan menyebabkan rasa tidak nyaman.

### **3. *Swelling Test* (% swelling)**

Salah satu karakteristik yang sangat penting apabila patch akan digunakan dalam aplikasi biomedis adalah % *swelling* (%S). Persen *swelling* menunjukkan kemampuan suatu material untuk menyerap suatu larutan di lingkungannya baik air maupun cairan tubuh hingga mencapai keadaan setimbangnya. Banyaknya cairan yang mampu diserap oleh patch

mempengaruhi kemampuan difusi patch. Persen *swelling* patch diuji

menggunakan NaCl fisiologis sebagai analog cairan tubuh. Besarnya % *swelling* dapat dihitung menggunakan persamaan (1).

$$\% S = \frac{W_w - W_d}{W_d} \times 100 \quad (1)$$

Dalam persamaan tersebut  $W_w$  adalah berat basah sampel setelah direndam di dalam NaCl fisiologis, dan  $W_d$  adalah berat kering sebelum sampel direndam di dalam NaCl fisiologis. Dengan analisis % *swelling* patch, maka dapat diketahui kemampuan difusi patch untuk menghantarkan obat secara mukoadhesif.

#### 4. *Weight Loss Test*

Uji *Weight loss* digunakan untuk mengetahui kehilangan berat terhadap waktu yang diukur pada keadaan kering setelah patch mulai mengalami degradasi. Besarnya *weight loss* dapat dihitung menggunakan persamaan (2).

$$\text{Weight loss} = \frac{W_{d,t=0} - W_{d,t=n}}{W_{d,t=0}} \quad (2)$$

dengan  $W_{d,t=0}$  adalah berat kering patch pada saat  $t=0$  sedang  $W_{d,t=n}$  adalah berat kering patch pada saat  $t=n$ . Dengan mengetahui besarnya *weight loss* yang diukur terhadap waktu maka dapat diketahui besarnya degradasi intermolekuler di dalam jaringan polimer ketika mulai rusak atau *disintegrated*.

#### 5. Uji pH Permukaan

pH permukaan patch diuji untuk memeriksa adanya efek samping in

karena itu pH formulasi dijaga agar mendekati pH netral. pH patch yang ideal adalah 5,6 – 7 sesuai pH saliva normal manusia (Verma *et al.*, 2011).

## 6. Uji Waktu Lekat

Uji waktu lekat secara *in vitro* digunakan untuk mengetahui kemampuan dan berapa lama patch untuk menempel di mukosa. Dalam uji ini digunakan NaCl fisiologis sebagai analog cairan tubuh dan *magnetic stirrer* sebagai representasi gerakan mekanik di dalam mulut. Uji ini merupakan bagian dari karakteristik fisik patch yang sangat penting apabila patch akan digunakan dalam aplikasi biomedis, karena merupakan faktor utama dalam sistem mukoadhesif (Bernkop-Schnürch *et al.*, 2000).

## 7. *Folding Endurance Test*

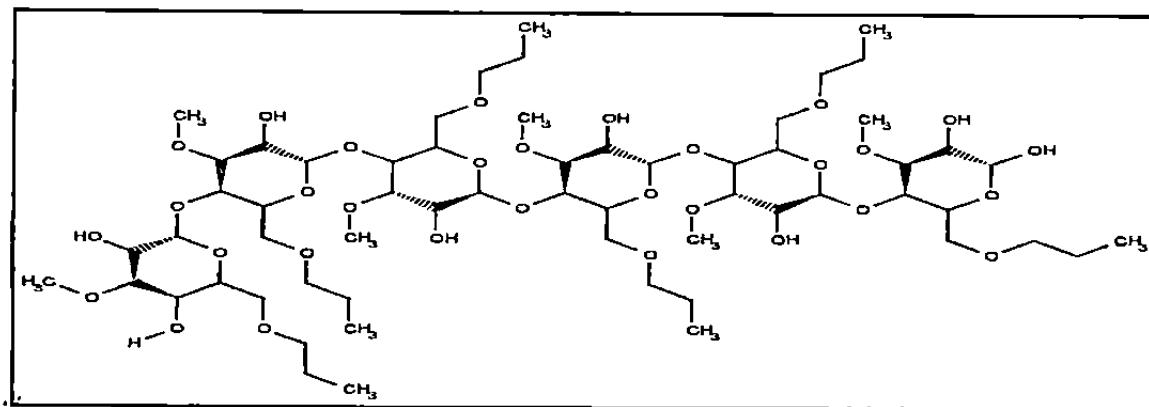
Uji ini dilakukan untuk mengetahui ketahanan patch yang menunjukkan bahwa patch tidak akan pecah dan akan mempertahankan integritasnya apabila diterapkan di lipatan kulit (Priya *et al.*, 2011). Jika lebih dari 250 lipatan di tempat yang sama patch tidak rusak, berarti patch memiliki *folding endurance* yang baik (Baviskar dan Jain, 2009)

## F. HPMC

HPMC merupakan polimer semisintesis yang bersifat hidrofilik dengan struktur seperti pada gambar 5. 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 (Chowdary *et al.*, 2003).



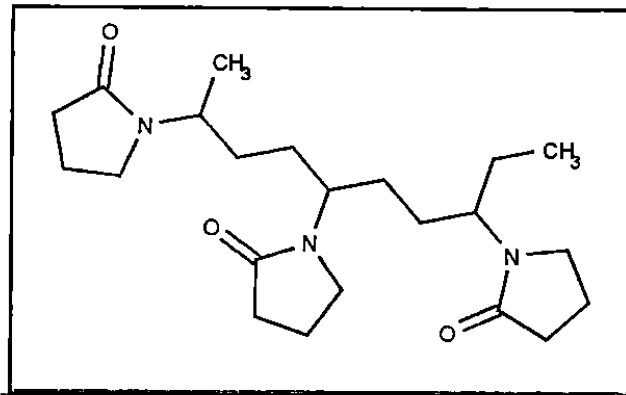
Gambar 5. Rumus Struktur HPMC

## G. PVP

PVP (polivinilpirolidon) menurut Rowe (2009) 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-vynil-2-pyrrolidine polymer*. Menurut pengertian dalam monograf Farmakope Indonesia IV, PVP adalah hasil polimerasi 1-vinilpirolid-2-on dalam berbagai bentuk polimer dengan rumus molekul  $(C_6H_9NO)_n$  (Depkes RI, 1979), rumus struktur PVP terlihat di gambar 6. PVP memiliki pemerian berupa serbuk putih atau putih kekuningan, berbau lemah atau tidak berbau dan bersifat higroskopis. Sedangkan untuk kelarutan, PVP mudah larut dalam air, etanol (95%) *P*, kloroform *P* dan praktis tidak larut dalam eter *P*. PVP memiliki bobot molekul berkisar antara

10.000 hingga 700.000, kelarutan PVP tergantung dari bobot molekul rata-rata

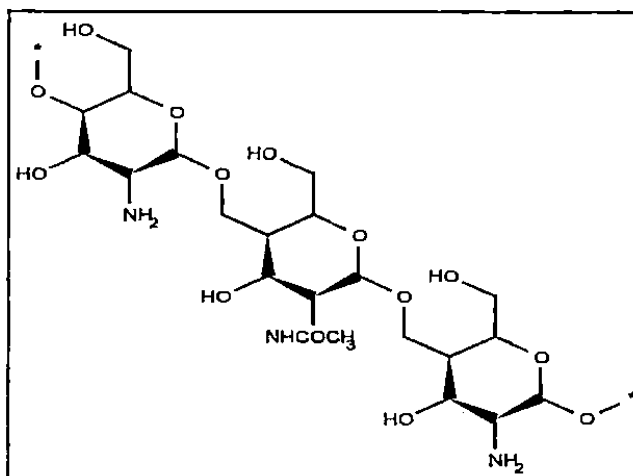
PVP digunakan sebagai zat pengembang sehingga bermanfaat untuk meningkatkan pelepasan obat setiap batchnya secara linear, meningkatkan elastisitas dan pembentuk lapisan film pada patch (Patel *et al.*, 2007).



Gambar 6. Rumus Struktur PVP

## H. CHITOSAN

*Chitosan* merupakan polimer linear yang tersusun oleh 2000-3000 monomer N-asetil-D-glukosamin dalam ikatan  $\beta$ -(1-4), berat molekul bervariasi dengan rata-rata 120.000 dalton dan dapat mencapai 800 kDa, serta tidak larut pada pH 6,5 (Tang *et al.*, 2007). Berat molekul ini tergantung dari derajat deasetilasi yang dihasilkan pada saat ekstraksi. Semakin banyak gugus asetil yang hilang dari biopolimer kitosan, maka semakin kuat interaksi antar ion dan ikatan hidrogen dari *chitosan* (Tang *et al.*, 2007).



Gambar 7. Rumus Struktur Chitosan

Penggunaan *chitosan* sebagai eksipien dalam formulasi telah diinvestigasi dalam berbagai macam penelitian. Baru-baru ini telah dikembangkan bahwa *chitosan* digunakan dalam desain *drug delivery system* karena *chitosan* dan turunannya bersifat *biocompatible* dan *biodegradable*. *Chitosan* mempunyai sifat mudah mengalami degradasi secara biologis, tidak beracun, tidak toksik dengan LD<sub>50</sub> setara dengan 16 g/kg BB (Tang *et al.*,2007).

Mekanisme mukoadhesif pada *chitosan* terjadi dalam dua tahap, dimana pada tahap pertama dikarakterisasi dengan adanya kontak antara *chitosan* dengan membran mukus, dengan penyebaran dan pengembangan (*swelling*) pada formulasi, menginisiasi dalamnya kontak dengan lapisan mukus. Pada tahap konsolidasi, *chitosan* diaktivasi oleh adanya kelembaban, dengan keadaan tersebut, menyebabkan terjadinya penempelan melalui ikatan hidrogen atau ikatan elektrostatik pada gugus yang dimiliki *chitosan*.

## I. LANDASAN TEORI

Patch mukoadhesif adalah suatu sediaan dengan sistem pelepasan obat dimana terjadi ikatan antara polimer alam atau sintetik dengan substrat biologi yaitu permukaan mukus. Mekanisme polimer HPMC, PVP, *chitosan* dan zat aktif ekstrak kulit buah delima membentuk patch melalui pembentukan gel dan ikatan hidrogen. Mekanisme keempat bahan tersebut adalah sebagai berikut:

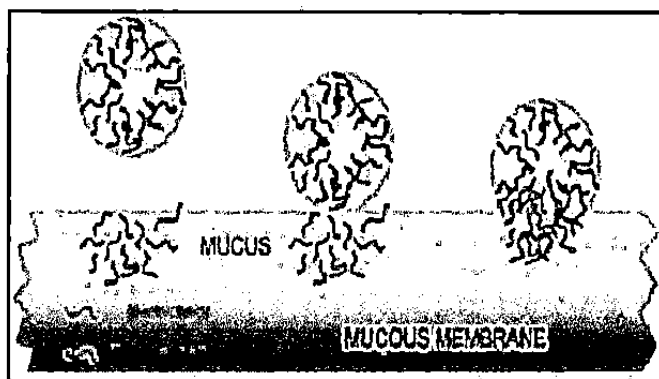
1. HPMC merupakan polimer semisintesis yang bersifat hidrofilik. HPMC dapat membentuk gel yang jernih dan bersifat netral serta memiliki

HPMC mempunyai gugus hidroksil yang akan membentuk ikatan hidrogen dengan gugus hidrofilik fungsional polimer mukoadhesif lainnya.

2. PVP memiliki sifat hidrofilik dan mudah larut dalam air sehingga ia mampu menarik air disekitarnya. Semakin cepat dan semakin banyak jumlah air yang ditarik, maka semakin cepat pula matriksnya terbasahi sehingga membentuk gel akan cepat, dan adanya gugus karbonil PVP akan membentuk ikatan hidrogen dengan gugus fungsional polimer mukoadhesif lainnya.
3. *Chitosan* mempunyai reaktifitas kimia yang baik karena mempunyai sejumlah gugus hidroksil (-OH) dan gugus amina (-NH<sub>2</sub>) pada rantainya, yang merupakan polisakarida bersifat basa. Gugus reaktif ini yang dapat memberi jembatan hidrogen secara intermolekuler atau intramolekuler. Dengan demikian terbentuk ikatan hidrogen yang kuat. Gugus -NH<sub>2</sub> *chitosan* akan terionisasi ketika dilarutkan dalam buffer asetat pH 4 menjadi NH<sup>3+</sup> dan akan membentuk gel. Kondisi ini akan mengakibatkan daya tarik-menarik yang sangat baik dengan suspensi dalam cairan selulosa (HPMC) (Boddu dan Smith, 1999).
4. Ekstrak etanolik kulit buah delima mengandung senyawa-senyawa kimia seperti punikalagin fenolik, asam gallat, katekin, quersetin, rutin, flavonol, flavon, flavonon dan antosianidin (Jurenka, 2008). Senyawa yang bertanggung jawab menghambat pertumbuhan jamur dan bakteri yang diduga sebagai penyebab sariawan adalah senyawa tanin jenis asam gallat (Jurenka, 2008 dan Naz *et al.*, 2007). Asam gallat memiliki gugus hidroksil

dan karbonil yang akan membentuk ikatan hidrogen dengan gugus fungsional polimer HPMC, PVP dan *chitosan*.

Mekanisme patch dengan basis polimer HPMC, PVP dan *chitosan* serta zat aktif ekstrak kulit buah delima (asam gallat) membentuk sifat mukoadhesif adalah sebagai berikut (gambar 6) : (1) terjadi kontak antara patch dengan permukaan mukosa yang disebabkan karena adanya pembasahan yang baik ataupun karena *swelling* pada patch, (2) setelah kontak, terjadi penetrasi dari basis rantai polimer patch dan tanin kedalam permukaan jaringan atau interpenetrasi rantai polimer dan mukosa, (3) terbentuklah ikatan hidrogen antara rantai (gugus fungsional) polimer dan asam gallat dengan molekul pembentuk musin, yang akan mempertahankan perlekatan polimer ke mukosa. Semakin banyak ikatan hidrogen yang terjadi, semakin kuat ikatan yang terbentuk sehingga menurunkan tegangan permukaan dan mengakibatkan waktu lekat patch pada mukosa bertahan lama.



Gambar 8. Mekanisme Bioadhesi

Mengacu syarat dari tablet, karakteristik fisik patch yang baik harus memiliki keseragaman bobot ketika ditimbang 20 patch hasilnya tidak boleh lebih dari 2 patch yang masing-masing bobotnya menyimpang dari bobot rata-ratanya lebih besar dari 15 – 30% untuk bobot rata-rata 25mg atau kurang (Denkes RI



1979) dan keseragaman dimensi dinyatakan seragam jika tidak terjadi penyimpangan lebih dari 10% dari dimensi rata-rata.

Patch yang ideal memiliki pH 5,6 – 7 sesuai dengan pH saliva normal manusia (Verma *et al.*, 2011). Menurut penelitian (Nafee *et. al.*, 2003) % *swelling* yang ideal adalah 41,9% setelah waktu 5 jam, dan menurut penelitian (Nurwaini *et al.*, 2009) % *swelling* yang bagus adalah 41,05% setelah waktu 1 sampai 3 jam. Uji *folding endurance* yang ideal adalah lebih dari 250 kali lipatan (Baviskar dan Jain, 2009). Uji waktu lekat patch yang ideal adalah diatas 180 menit (Baviskar dan Jain, 2009). Nilai *weight loss* yang ideal adalah lebih rendah dari nilai % *swelling*. Ketika patch mengalami swelling, maka zat aktif dari patch akan keluar perlahan, sedangkan patch harus tetap mampu bertahan sampai semua zat aktif keluar dari patch.

Patch mukoadhesif dengan basis polimer HPMC, PVP, *chitosan*, zat aktif ekstrak kulit buah delima serta eksipien yang meliputi tween 80, gliserin dan *papermint oil* membentuk karakteristik tersebut melalui sifat fisika kimia masing-masing bahan dan adanya interaksi antar bahan. Kelarutan bahan-bahan dalam pembuatan patch dan metode pembuatan patch yang cukup baik menyebabkan bobot dan dimensi patch seragam. Penambahan tween 80 dan gliserin serta terbentuknya ikatan hidrogen antar polimer mampu meningkatkan nilai *folding endurance* (Priya *et al*, 2011). Selain itu, sifat polimer yang mukoadhesif mampu mempertahankan patch menempel pada mukosa. Persen *swelling* dipengaruhi oleh kemampuan mengembang *chitosan* serta sifat hidrofilik dari HPMC dan PVP yang menyebabkan terdapat hidrasi pada polimer tersebut.

mengembang. HPMC akan tererosi secara perlahan dan melarut sempurna pada rentang waktu 4 - 5 jam (Chowdary *et al.*, 2003). Hal ini akan mempertahankan waktu degradasi (*weight loss*) patch sehingga mampu bertahan sampai semua zat aktif keluar dari sediaan.

## **J. HIPOTESIS**

Hipotesis dalam penelitian ini adalah:

1. HPMC, PVP dan *chitosan* dapat diformulasikan menjadi patch mukoadhesif berbahan aktif herbal (ekstrak kulit buah delima).
2. Patch mukoadhesif ekstrak kulit buah delima dengan kombinasi HPMC, PVP dan *chitosan* yang dihasilkan memiliki karakteristik dan