FORMULASI *PATCH BUCCAL* MUKOADHESIF PROPRANOLOL HIDROKLORIDA DENGAN VARIASI KADAR BASIS HPMC DAN KARBOPOL

SKRIPSI

Oleh :

MUKHLIS SUCIATI

08613055

PROGRAM STUDI FARMASI

FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM

UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA

YOGYAKARTA

MEI 2012

FORMULASI *PATCH BUCCAL* MUKOADHESIF PROPRANOLOL HIDROKLORIDA DENGAN VARIASI KADAR BASIS HPMC DAN KARBOPOL

SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai gelar

Sarjana Farmasi (S. Farm)

Program Studi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam

Universitas Islam Indonesia

Oleh:

MUKHLIS SUCIATI
08613055

PROGRAM STUDI FARMASI

FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM

UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA

YOGYAKARTA

MEI 2012

SKRIPSI

FORMULASI PATCH BUCCAL MUKOADHESIF PROPRANOLOL HIDROKLORIDA DENGAN VARIASI KADAR BASIS HPMC DAN KARBOPOL

Yang diajukan oleh:

MUKHLIS SUCIATI

08613055

Telah disetujui oleh:

Pembimbing Utama,	Pembimbing Pendamping,
Drs. Mufrod, M. Sc., Apt.	**Bambang Hernawan N., S. Farm., Apt.**

SKRIPSI

FORMULASI *PATCH BUCCAL* MUKOADHESIF PROPRANOLOL HIDROKLORIDA DENGAN VARIASI KADAR BASIS HPMC DAN KARBOPOL

Oleh:

MUKHLIS SUCIATI
08 613 055

Telah dipertahankan dihadapan Panitia Penguji Skripsi
Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Universitas Islam Indonesia

Tanggal: 31 Mei 2012

Disetujui oleh:

1. Drs. Mufrod, M. Sc., Apt. (.....)
2. Bambang Hernawan N., S. Farm., Apt. (.....)
3. T. N. Saifullah Sulaiman, M. Si., Apt. (.....)
4. M. Hatta Prabowo, M.Si., Apt. (.....)

Mengetahui
Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Universitas Islam Indonesia

Yandi Syukri, M. Si., Apt

iii

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa dalam skripsi ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi sepanjang pengetahuan saya, juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan diterbitkan dalam daftar pustaka.

Yogyakarta, Mei 2012

Penulis,

Mukhlis Suciati

Maka, sesungguhnya bersama kesulitan pasti ada kemudahan. Sesungguhnya bersama kesulitan pasti ada kemudahan. Maka apabila engkau telah selesai (dalam suatu urusan, tetaplah bekerja keras untuk urusan yang lain). Dan hanya kepada Tuhanmulah engkau berharap (Q.S Asy-Syarh 5-8).

Dengan penuh rasa syukur, akuu persembahkan karya ini untuk :

Kedua orang tuaku,, Ibunda Sri Suwarni dan Ayahanda Salim yang senantiasa memberikan doa, dukungan, kasih sayang, nasehat serta sumber inspirasi dan semangatku

Kakakku Umi Wardhatun, Adeku Sri Haryani F dan seluruh keluarga besar makasih atas doa dan semangatnya selama ini

Sahabat-sahabatkuuu Uly W, Cindy I.P, Septya P.A, Alfi S, Henny R, Marvita W, Annisa A, Anni S, Tetty NR, dan semua adek2 koskuu, makasih buat semangatnya

Teman-teman seperjuangan farmasi yang saya cintai

Almamater Universitas Islam Indonesia yang saya banggakan, tempatku menimba ilmu....

KATA PENGANTAR



Assalamualaikum Wr.Wb

Dengan menyebut nama Allah SWT Yang Maha Pengasih Lagi Maha Penyanyang, dan syukur Alhamdulillah atas segala rahmat dan anugerahNya yang telah memberi ilmu, kekuatan dan kesempatan sehingga akhirnya penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul **"Formulasi *Patch Buccal* Mukoadhesif Propranolol Hidroklorida Dengan Variasi Kadar Basis HPMC dan Karbopol"** sebagai syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi (S. Farm) Program Studi Ilmu Farmasi pada Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Indonesia, Yogyakarta.

Keberhasilan penelitian dan penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bantuan dan dukungan dari berbagai pihak, oleh karena itu pada kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Bapak Mufrod, M. Sc., Apt selaku Pembimbing Utama dan Bapak Bambang Hernawan N., S. Farm., Apt selaku Pembimbing Pendamping yang telah memberikan ide-ide dasar, bimbingan, kritik, dan masukan hingga terselesaikannya skripsi ini.
2. Bapak T. N. Saifullah Sulaiman, M. Si., Apt dan Bapak M. Hatta Prabowo, M.Si., Apt selaku Dosen Penguji yang telah memberikan kritik, saran dan arahan yang bersifat membangun dalam penyusunan dan perbaikan skripsi ini.
3. Bapak Yandi Syukri, M.Si.,Apt selaku Dekan Fakultas MIPA UII, Bapak M. Hatta Prabowo M.Si.,Apt selaku Ketua Jurusan Farmasi dan Bapak Saepudin M.Si.,Apt selaku Dosen Pembimbing Akademik, terima kasih atas fasilitas dan kemudahan yang diberikan selama menempuh studi di Fakultas MIPA.
4. Bapak Hartanto selaku laboran Laboratorium Teknologi Farmasi yang telah membantu jalannya penelitian.
5. Segenap pihak yang telah membantu dalam penyusunan skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari sempurna, oleh karena itu kritik dan saran dari pembaca dan semua pihak yang bersifat membangun akan diterima dengan tangan terbuka demi kemajuan dan kesempurnaan penulisan di masa yang akan datang.

Akhirulkalam penulis mohon maaf dengan ketulusan hati seandainya dalam penulisan skripsi ini terdapat kekhilafan, dan penulis berharap semoga skripsi ini dapat membawa manfaat bagi masyarakat pada umumnya serta perkembangan dan kemajuan ilmu pengetahuan pada khususnya. Amin.

Wassalamualaikum Wr.Wb.

Yogyakarta, Mei 2012

Penulis,

Mukhlis Suciati

DAFTAR ISI

DAFTAR ISI ..... **viii**
DAFTAR GAMBAR ..... **x**
DAFTAR TABEL ..... **xi**
DAFTAR LAMPIRAN ..... **xii**
INTISARI ..... **xiii**
BAB I. PENDAHULUAN **1**
A. Latar Belakang Masalah 1
B. Perumusan Masalah 3
C. Tujuan Penelitian 3
D. Manfaat Penelitian 3
BAB II. STUDI PUSTAKA **4**
A. Tinjauan Pustaka 4
1. Sistem Penghantaran Obat dalam Rongga Mulut 4
2. Sistem Penghantaran Obat Bukal 4
3. Faktor yang Mempengaruhi Absorpsi Bukal 5
4. Patch Bukal 6
5. Mekanisme mukoadhesif 9
6. Onset dan Durasi Aksi 9
7. Polimer Mukoadhesif 10
8. Monografi Zat Aktif dan Bahan Tambahan 13
B. Landasan Teori 17
C. Hipotesis 18
BAB III. METODE PENELITIAN **19**
A. Alat dan Bahan 19
1. Alat 19
2. Bahan 19
B. Cara Penelitian 19
1. Skema Kerja Penelitian 19
2. Formulasi 20

3.Pembuatan Patch Bukal Propranolol HCl 21
4.Pemeriksaan Sifat Fisik Patch Bukal 21
C. Analisis Hasil 23
BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN 24
A. Hasil Uji Sifat Fisik Patch Bukal Propranolol Hidroklorida 25
1. Bobot 25
2. Ketebalan 25
3. pH 26
4. *Folding endurance* 27
5. *Swelling index* 28
B. Penentuan Keseragaman Zat Aktif serta Validasinya 29
1. Penentuan Panjang Gelombang Maksimum 29
2. Linieritas 30
3. Presisi 30
4. Akurasi 31
5. Keseragaman zat aktif 31
C. Pelepasan Obat 32
1. Penentuan Panjang Gelombang Maksimum 32
2. Penentuan Kurva Baku Propranolol HCl 33
3. Pelepasan obat 33
4. DE *(Disolution Efficiency)* 37
BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN 39
A. Kesimpulan 39
B. Saran 39
DAFTAR PUSTAKA 40

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Proses mukoadhesif 9
Gambar 2. Struktur molekul propranolol HCl 13
Gambar 3. Struktur molekul HPMC..... 14
Gambar 4. Struktur molekul propilenglikol 15
Gambar 5. Struktur molekul karbopol..... 15
Gambar 6. Struktur molekul tween 80 16
Gambar 7. Skema kerja penelitian 20
Gambar 8. Patch bukal propranolol HCl..... 25
Gambar 9. Grafik *swelling index* patch bukal propranolol HCl..... 28
Gambar 10. Panjang gelombang maksimum propranolol hidroklorida 29
Gambar 11. Kurva baku propranolol hidroklorida (keseragaman zat aktif) 30
Gambar 12. Grafik kadar rata-rata zat aktif patch bukal propranolol HCl..... 31
Gambar 13. Panjang gelombang maksimum propranolol hidroklorida (disolusi) 32
Gambar 14. Kurva baku propranolol hidroklorida (disolusi)..... 33
Gambar 15. Grafik pelepasan obat patch bukal propranolol HCl sebagai fungsi waktu 34
Gambar 16. Grafik pelepasan obat patch bukal propranolol HCl sebagai fungsi akar waktu 35
Gambar 17. DE_{480} (%) kumulatif patch bukal propranolol HCl selama 480 menit..... 37
Gambar 18. Alat uji disolusi..... 52
Gambar 19. Spektrofotometer..... 52
Gambar 20. pH meter..... 52
Gambar 21. Timbangan analitik..... 52
Gambar 22. *Magnetik stirrer*..... 52

DAFTAR TABEL

Tabel I.	Polimer mukoadhesif yang digunakan dalam rongga mulut.....	12
Tabel II.	Persyaratan HPMC menurut USP XXIII	14
Tabel III.	Formula patch bukal propranolol HCl	21
Tabel IV.	Data hasil uji sifat fisik patch bukal propranolol HCl.....	24
Tabel V.	Data hasil uji statistik *one-way* ANOVA	26

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Hasil pemeriksaan laboratorium propranolol HCl 43
Lampiran 2. Contoh perhitungan disolusi..... 44
Lampiran 3. Hasil analisis statistik 45
Lampiran 4. Perhitungan validasi penetapan kadar 49
Lampiran 5. Gambar alat uji yang digunakan..... 51
Lampiran 6. Perhitungan waktu dan akar waktu..... 52
Lampiran 7. Contoh perhitungan DE 57

FORMULASI *PATCH BUCCAL* MUKOADHESIF PROPRANOLOL HIDROKLORIDA DENGAN VARIASI KADAR BASIS HPMC DAN KARBOPOL

INTISARI

Propranolol Hidroklorida merupakan obat yang digunakan untuk terapi hipertensi. Obat tersebut memiliki indeks terapi yang sempit, melewati proses *first pass metabolism* dan mempunyai bioavailabilitas yang rendah (15%-23%), oleh karena itu propranolol hidroklorida menjadi kandidat yang cocok untuk dibuat patch bukal. Pemberian melalui patch bukal lebih praktis karena dirancang dalam bentuk sustained release, dapat menghindari adanya *first pass metabolism* dan meningkatkan ketersediaan hayati propranolol hidroklorida dibandingkan dengan obat yang melalui proses metabolisme di hati. Pembuatan patch bukal dilakukan dengan menggunakan metode *solvent casting*. Patch bukal dibuat dengan menggunakan polimer mukoadhesif HPMC dan karbopol. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh variasi kadar HPMC dan karbopol terhadap sifat fisik patch bukal dan pelepasan obat dari sediaan patch bukal. Sediaan patch dibuat lima variasi kadar yaitu 100%:0%; 75%:25%; 50%:50%; 25%:75%; dan 0%:100%. Patch dievaluasi meliputi uji bobot, ketebalan, pH, *folding endurance, swelling index*, keseragaman zat aktif dan pelepasan obat. Data yang diperoleh dianalisis menggunakan analisis statistik *one-way* ANOVA. Hasil penelitian menunjukkan bahwa semakin tinggi kadar karbopol dan rendahnya kadar HPMC meningkatkan keelastisan patch tetapi menurunkan pH. Sedangkan tingginya kadar HPMC menghasilkan *swelling index*, pH serta menurunkan pelepasan obat. Penggunaan kombinasi polimer karbopol dan HPMC bermanfaat dalam sistem penghantaran obat bukal.

Kata kunci : *patch bukal, propranolol hidroklorida, polimer mukoadhesif, HPMC, karbopol.*

FORMULATION OF MUCOADHESIVE BUCCAL PATCHES OF PROPRANOLOL HIDROKLORIDA WITH VARIATION LEVELS OF HPMC AND CARBOPOL

ABSTRACT

Propranolol hydrochloride is a medicine used to treatment of hypertension. The medicine has a narrow therapeutic index, through the first pass metabolism and has a low bioavailability (15-23%), therefore propranolol hydrochloride be suitable candidate for buccal patch was made. The giving through the buccal patch is more practical because it is designed in the form of sustained release, can avoid the first pass metabolism and increase the bioavability of propanolol hydrochloride compared to a drug which through metabolism process in liver. Buccal patch propranolol hydrochloride were prepared with solvent casting method. Buccal patch made by using polymer of mucoadhesive HPMC and carbopol. The aim of this research is to know the influence of HPMC and carbopol to physicial properties and drug release of the buccal patches. Buccal patches made with five variation levels of 0%:100%; 25%:75%; 50%:50%; 75%:25%; 100%:0%, presentage count from total weight of polymer on formulas. The patches were evaluated for weight uniformity, thickness, pH, folding endurance, swelling index, content uniformity, and drug release. Data were analyzed using statistical one-way ANOVA analysis. The result of the experiment showed that the higher level of carbopol and the less of HPMC improve elasticity patch but lowering the pH. While, high levels of HPMC produce the higher swelling index and pH, and decreased drug release. The used of a carbopol and HPMC useful in system of delivery buccal.

Keyword : *buccal patch, propranolol hydrochloride, mukoadhesive, HPMC, carbopol.*

BAB I
PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Penyakit hipertensi telah menjadi masalah utama dalam kesehatan masyarakat yang ada di Indonesia maupun di beberapa negara yang ada di dunia. Hipertensi adalah keadaan dimana seseorang mengalami peningkatan tekanan darah di atas normal yang ditunjukkan oleh angka sistolik dan diastolik. Bila seseorang mengalami tekanan darah tinggi dan tidak mendapatkan pengobatan dan pengontrolan secara teratur (rutin), maka hal ini dapat membawa penderita kedalam kasus-kasus serius bahkan bisa menyebabkan kematian. Tekanan darah tinggi yang terus-menerus menyebabkan jantung seseorang bekerja ekstra keras, akhirnya kondisi ini berakibat tejadinya kerusakakn pada pembuluh darah jantung, ginjal, otak dan mata. Penyakit hipertensi merupakan penyebab umum terjadinya stroke dan serangan jantung[(1)]. Oleh karena itu pada penanganannya dibutuhkan obat dengan efek yang cepat yaitu dengan jalan dibuat dalam bentuk sediaan patch bukal. Salah satu obat yang dapat dibuat sediaan patch bukal dan dapat digunakan untuk mengobati penyakit hipertensi yaitu propranolol hidroklorida.

Propranolol hidroklorida merupakan penghambat adrenoreseptor–beta non selektif. Dalam penatalaksanaan terapi, sering digunakan untuk anti-hipertensi, angina pektoris dan berbagai terapi gangguan kardiovaskuler. Walaupun diabsorbsi baik di saluran gastrointestinal, namun bioavailabilitasnya rendah (15%-23%) sebagai hasil ekstensif *first-pass metabolism*. Sifat fisikokimia dari propranolol hidroklorida, mempunyai waktu paruh yang pendek yaitu 3-5 jam, dan berat molekul yang rendah membuat obat ini menjadi kandidat yang cocok untuk diberikan melalui rute bukal. Penggunaan propranolol hidroklorida secara bukal memungkinkan obat lebih efektif dalam penyampaian obat ke reseptor karena beberapa kondisi fisiologis tidak cocok di saluran gastrointestinal jika diberikan melalui rute oral, seperti penyerapan yang buruk, dan adanya bebagai enzim pencernaan yang akan menggangu aktivitas atau kerja dari obat. Selain itu, dengan dibuat sediaan patch buccal memungkinkan ketersediaan hayati obat yang

mencapai reseptor lebih banyak dibandingkan dengan obat yang melalui proses metabolisme di hati[2].

Patch bukal adalah matrik tipis non dissolving yang pelepasan obatnya terkontrol dan terdiri dari satu atau lebih lapisan polimer, bahan obat atau eksipien. Setelah obat dilepaskan dari patch, zat aktif diabsorpsi tanpa melewati saluran gastrointestinal. Hal ini sangat menguntungkan karena menghindari obat dari *first pass metabolism.* Penghantaran obat melalui patch buccal memberikan alternatif yang menarik dibandingkan dengan pemberian obat konvensional lain karena mukosa bukal relatif dapat ditembus oleh pasokan darah dan sangat bagus untuk penyerapan obat. Pemberian obat melalui rute bukal memfasilitasi obat langsung masuk ke dalam sirkulasi sistemik, menghindari *first pass metabolism* dan degradasi obat di saluran pencernaan. Rongga bukal memberikan kemudahan bagi pasien untuk pengobatan sendiri, aman, dan diterima dengan baik oleh pasien karena pemberian patch buccal sangat mudah dan dapat mengakhiri pemberian obat kapanpun diinginkan[3,4].

Sediaan bentuk patch dapat tersusun dari beberapa polimer mukoadhesif untuk meningkatkan waktu tinggal obat. Pada penelitian ini digunakan polimer HPMC dan karbopol. HPMC adalah suatu polimer non ionik yang memiliki karakteristik unik yang bertanggungjawab untuk sifat adhesif dan mempunyai pengembangan yang tinggi. Karbopol mempunyai elastisitas yang tinggi serta dapat meningkatkan kekuatan bioadhesif. Kombinasi kedua polimer tersebut akan mempunyai kekuatan mukoadhesif yang bagus, swelling index yang baik serta dapat memperlambat profil pelepasan obat. Oleh karena itu, penelitian ini difokuskan pada pengembangan HPMC dan karbopol sebagai polimer mukoadhesif[5].

B. Perumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang masalah yang diuraikan diatas, maka dirumuskan suatu permasalahan sebagai berikut:

1. Bagaimanakah pengaruh perbandingan kadar HPMC dan karbopol terhadap sifat fisik dari sediaan patch bukal mukoadhesif propranolol hidroklorida?
2. Bagaimanakah pengaruh perbandingan kadar HPMC dan karbopol terhadap pelepasan Propranolol Hidroklorida?

C. Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk:

1. Mengetahui pengaruh perbandingan kadar HPMC dan karbopol terhadap sifat fisik sediaan patch bukal mukoadhesif propranolol hidroklorida.
2. Mengetahui pengaruh perbandingan kadar HPMC dan karbopol terhadap pelepasan Propranolol Hidroklorida.

D. Manfaat Penelitian

Bagi peneliti, diharapkan penelitian ini berguna untuk menambah ilmu pengetahuan terutama mengenai pengembangan sediaan patch buccal mukoadhesif propranolol hidroklorida dengan variasi kadar HPMC (*hydroksypropyl methylcellulose*) dan karbopol. Bagi Perguruan Tinggi, hasil penelitian ini dapat dijadikan suatu referensi tentang pengembangan sediaan patch bukal. Dan untuk masyarakat, penelitian ini merupakan informasi yang sangat berguna agar masyarakat dapat menggunakan obat melalui rute pemberian yang lebih mudah. Selain itu, efek yang dihasilkan juga akan lebh cepat karena patch buccal mukoadhesif ini memang ditujukan untuk menghasilkan efek yang cepat.

BAB II
STUDI PUSTAKA

A. Tinjauan Pustaka

1. Sistem Penghantaran Obat dalam Rongga Mulut

Rongga mulut dilapisi oleh membran mukosa/selaput lendir yang tebal dan multilayer yang kaya akan pembuluh darah. Obat menembus ke dalam membran dapat menemukan akses menuju sirkulasi sistemik melalui jaringan kapiler dan arteri. Rongga mulut adalah area mulut yang digambarkan oleh bibir, pipi, langit-langit keras, langit-langit lunak dan bawah mulut.

Ada tiga kategori penghantaran obat melalui rongga mulut, yaitu :

1) Penghantaran secara sublingual : adalah penghantaran obat secara sistemik melewati selaput membran mukosa di bawah lidah.
2) Penghantaran melalui bukal : adalah pemberian obat melewati selaput membran mukosa pipi (mukosa bukal).
3) Penghantaran lokal : penghantaran obat ke dalam rongga mulut[6].

Suatu sekresi seperti gel dikenal sebagai mukus. Mukus adalah suatu hidrogel yang viskoelastis, dan terutama terdiri dari 1-5% glikoprotein yang tidak larut air, 95-99% air, dan beberapa komponen yang jumlahnya kecil seperti protein, enzim, elektrolit, dan asam nukleat. Komposisi ini didasarkan pada asal sekresi mukus dai tubuh. Mucin memiliki suatu inti polimer linier, yang secara khas berisi serin dan treonin yang tinggi. Mukus disekresikan oleh sel epithelial dan sel goblet, tetapi sel goblet menyediakan sumber utama mukus untuk melindungi dan melubrikasi permukaan epithelial[2,7].

2. Sistem Penghantaran Obat Bukal

Sistem penghantaran obat ini dirancang untuk mengirimkan obat secara sistemik atau secara lokal melalui mukosa bukal. Penghantaran bukal mengarahkan pada pelepasan obat yang dapat terjadi ketika bentuk sediaan obat ditempatkan pada rongga mulut sebelah luar, yaitu antara mukosa bukal dengan gusi. Rongga bukal menawarkan banyak keuntungan dalam aplikasi penghantaran obat, hal yang paling bersangkutan yaitu kemudahan obat untuk masuk dan aktivitas enzimatik yang rendah. Penghantaran obat melalui rute

bukal dapat dengan segera diakhiri pada kasus toksisitas dengan cara mengeluarkan bentuk sediaan obat dari rongga mulut. Dengan demikian penghantaran obat melalui rute ini menawarkan metode penggunaan obat yang aman dan mudah[8,9].

Dua jalur absorpsi melalui rute bukal untuk mentransport obat melintasi mukosa oral :

1) Paraseluler (intraseluler, melintasi/antara sel epitel yang bersebelahan)
2) Transeluler (interseluler, menyebrangi sel epitel), yang dapat terjadi melalui mekanisme difusi pasif [10].

Absorpsi obat bukal terjadi melalui mekanisme difusi pasif yang mengalami ionisasi, suatu proses yang terutama diatur oleh gradien konsentrasi, melewati ruang interselular dari epitelium. Transport pasif non ionik menyebrangi membran lipid dari mukosa bukal menjadi mekanisme transport yang utama. Semakin lipofil suatu molekul obat, akan semakin siap untuk diabsorbsi. Dearden dan Tomlison (1971) menunjukkan bahwa sekresi saliva dapat mengubah absorpsi bukal dari larutan obat melalui pengubahan konsentrasi obat dalam mulut[9].

3. Faktor yang Mempengaruhi Absorpsi Bukal

Rongga mulut merupakan suatu lingkungan yang kompleks untuk penghantaran obat, dimana ada faktor yang tergantung dan tidak tergantung yang dapat mengurangi konsentrasi obat yang diabsorbsi di temapt absorbsi.

a. Faktor membran

Faktor ini melibatkan derajat kreatinisai, luas permukaan yang tersedia untuk absorbsi, lapisan mukus, lipid interseluler epitelium, membran dasar. Sebagai tambahan, ketebalan membran absorbsi, persediaan darah/saluran getah bening, perpanjangan sel dan isi enzim akan berperan untuk mengurangi kecepatan dan jumlah obat yang memasuki sirkulasi sistemik.

b. Faktor lingkungan/suasana

(1) Saliva : ketebalan, komposisi, dan pergerakan film akan mempengaruhi kecepatan absorpsi bukal.

(2) Kelenjar saliva : kelenjar saliva minor terletak di epitelial atau bagian dalam epitelial pada mukosa bukal. Mereka secara konstan mensekresi

mukus pada permukaan mukosa bukal. Walaupun mukus membantu mempertahankan bentuk sediaan mukoadhesif, ini juga potensial menghalangi penetrasi obat.

(3) Pergerakan jaringan bukal : daerah bukal dari rongga mulut menunjukkan pergerakan aktif yang lebih sedikit. Polimer mukoadhesif tergabung untuk menjaga bentuk sediaan obat pada daerah bukal selama periode yang lama untuk menahan pergerakan jaringan selama bicara dan jika mungkin selama makan atau pada saat menelan makanan[9].

4. Patch Bukal

Patch bukal adalah matrik tipis non dissolving yang pelepasan obatnya terkontrol dan terdiri dari satu atau lebih lapisan polimer, bahan obat atau eksipien. Patch dapat terdiri dari lapisan mukoadhesif yang terikat pada mukosa mulut, gusi atau gigi untuk mengontrol pelepasan obat ke dalam mukosa mulut, rongga mulut atau keduanya. Lapisan bukal bioadhesif diformulasikan oleh penggabungan obat dalam larutan alkohol dari polimer bioadhesif. Lapisan yang digunakan untuk mukosa oral dapat ditahan pada tempatnya sedikitnya selama 12 jam bahkan ketika berlawanan dengan cairan yang ada pada mukosa oral[9,11].

Patch bukal yang ideal yaitu harus fleksibel, elastis, halus namun cukup kuat untuk menahan kerusakan akibat stress dari aktvitas mulut. Selain itu, juga harus memiliki kekuatan mukoadhesif yang baik sehingga dapat dipertahankan dalam mulut selama durasi yang diinginkan. Untuk mencegah ketidaknyamanan saat pemakaian patch, pengembangan film tidak boleh terlalu luas. Mekanik, bioadhesif dan sifat pengembangan adalah suatu faktor kritis dan harus dievaluasi[12].

Ada 2 tipe patch bukal, yaitu :

1) Tipe matrix (Bi-directional) : patch bukal dirancang dalam bentuk matriks yang terdiri dari obat, adhesif, dan bahan tambahan yang dicampur bersama-sama. Tipe ini pelepasan obatnya pada mukosa dan mulut.
2) Tipe reservoir (searah) : patch buccal yang dirancang dalam sistem reservoir yang terdiri dari obat dan zat tambahan yang terpisah dari adhesive. Suatu *backing layer* yang tidak dapat ditembus diaplikasikan

untuk mengontrol langsung penghantaran obat; untuk mengurangi deformasi (kelainan) patch dan disintegrasi dalam mulut; dan mencegah kehilangan obat[11].

Pemberian obat melalui rute bukal memberikan beberapa keuntungan, diantaranya yaitu :

1) Pemberiannya mudah
2) Meningkatkan pencapaian kebanyakan obat karena memperpanjang waktu kontak obat dengan mukosa
3) Dapat diberikan pada pasien yang tidak sadar
4) Menawarkan rute yang sempurna untuk pemberian/penghantaran obat secara sistemik karena dapat menghindari *first pass metabolism* dan degradasi obat pada saluran gastrointestinal
5) Pengurangan dosis secara signifikan dapat dicapai sehingga dapat mengurangi efek samping
6) Obat yang menunjukkan bioavailabilitas rendah melalui rute oral, dapat diberikan dengan baik melalui rute bukal
7) Menawarkan sistem absorpsi obat yang pasif dan tidak memerlukan aktivasi apapun
8) Absorpsi sistemik cepat karena mukosa bukal mempunyai lapisan yang tipis dan perfusi tinggi terhadap darah
9) Memberikan rute alternatif untuk pemberian beberapa hormon, analgesik narkotik, steroid, enzim, agen kardiovaskuler dan lain-lain
10) Memberikan/ menyediakan modifikasi lokal dari permeabilitas jaringan, menghambat aktivitas enzim protease, dan mengurangi respon imunogenik. Jadi, pemberian/penghantaran agen terapeutik seperti peptide, protein, dan jenis obat yang dapat mengalami ionisasi (terurai menjadi ion) dapat diberikan dengan mudah[2].

Pemberian obat melalui rute bukal juga mempunyai beberapa kelemahan, beberapa diantaranya yaitu :

1) Obat yang dapat mengiritasi mukosa oral, mempunyai rasa dan bau yang tidak enak, tidak dapat diberikan melalui rute ini
2) Obat yang tidak stabil pada pH bukal, tidak bisa diberikan pada rute ini

3) Hanya obat dengan syarat dosis kecil yang dapat diberikan
4) Hanya obat yang diabsorbsi secara difusi pasif yang dapat diberikan melalui rute bukal
5) Area permukaan yang tersedia untuk absorbsi lebih sedikit
6) Mukosa bukal secara relatif kurang permeabel dibandingkan dengan usus halus dan rektum
7) Hidrasi yang berlebih dapat menyebabkan pembentukan permukaan yang licin dan integritas struktur dari formulasi dapat diganggu oleh pengembangan dan hidrasi polimer bioadhesif.
8) Obat dapat ditelan dengan adanya saliva sehingga menghilangkan keuntungan dari rute bukal[(2)].

Karakteristik ideal yang harus dimiliki oleh suatu sistem bukal adhesif yaitu :

1) Mempunyai kekuatan mekanik yang cukup.
2) Obat dilepaskan secara terkendali/terkontrol.
3) Memfasilitasi kecepatan dan luas absorpsi obat.
4) Harus diterima baik oleh pasien.
5) Tidak menghalangi fungsi normal seperti berbicara, makan dan minum.
6) Harus menyempurnakan pelepasan obat yang searah menuju ke mukosa.
7) Tidak membuat perkembangan infeksi sekunder seperti karies gigi.
8) Memiliki batas keamanan yang luas baik lokal maupun sistemik.
9) Harus memiliki daya tahan yang baik untuk menghalangi aksi dari saliva[(13)].

Dua metode yang digunakan untuk membuat patch adhesive :

a. *Solvent casting*

Dalam metode ini, semua eksipien yang akan dibuat patch termasuk obat didispersikan ke dalam pelarut organik dan dilapiskan ke dalam suatu lembar lapisan pelepasan. Setelah pelarut dievaporasi (diuapkan), lapisan tipis dapat dipotong untuk membentuk patch dari ukuran yang diinginkan.

b. *Direct milling*

Dalam metode ini, patch dibuat tanpa menggunakan pelarut (bebas pelarut). Obat dan eksipien dicampur secara mekanik dengan penggilingan langsung atau dibuat adonan, biasaya tanpa menggunakan cairan. Setelah proses pencampuran, bahan yang dihasilkan digulung pada garis pelepasan sampai tercapai ketebalan yang diinginkan. Bahan backing ini kemudian dilaminasi sebagaimana dijelaskan sebelumnya[(11)].

5. Mekanisme mukoadhesif

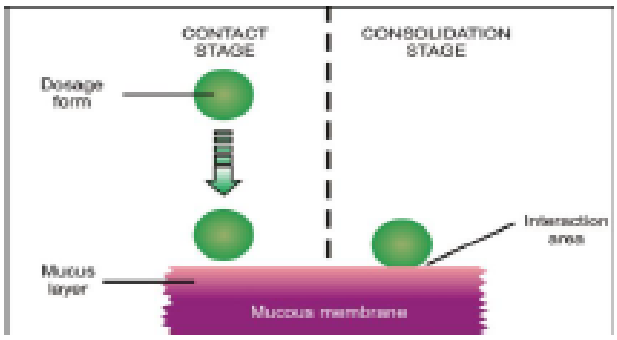
Mekanisme mukoadhesif dibagi menjadi 2 tahap yaitu :

1. Tahap kontak

Tahap kontak ditandai dengan terjadinya kontak antara mukoadhesif dan membran mukus, kemudian terjadi penyebaran dan pengembangan formulasi, selanjutnya terjadi kontak dengan bagian dalam lapisan mukus.

2. Tahap konsolidasi

Pada tahap konsolidasi, bahan mukoadhesif diaktifkan oleh adanya kelembaban. Sistem kelembaban plasticizes, yang memungkinkan molekul mukoadhesif untuk membebaskan diri dan bergabung melalui ikatan van der waals dan ikatan hidrogen[(14)].



Gambar 1. *: proses mukoadhesif[(14)].*

6. Onset dan Durasi Aksi

Pada banyak kasus, terapi suatu produk yang pelepasannya terkontrol akan menghasilkan beberapa syarat mengenai onset, dan jauh lebih penting

lagi, durasi aksi atau, jika ada hubungan langsung antara level plasma dan efek farmakologi, durasi obat pada plasma perlu ditetapkan di atas konsentrasi minimum. Waktu onset sedikit penting jika patch yang dibuat ditujukan untuk pemberiaan berulang atau untuk terapi kronis. Jika dibutuhkan onset aksi yang cepat, desain harus dipilih yang memberikan kontak langsung antara obat dan mukosa. Pada waktu yang sama, area kontak harus sama besar, suatu kebutuhan yang harus secara hati-hati seimbang dengan syarat-syarat yang memenuhi berkaitan dengan patch yang besar[(7)].

7. Polimer Mukoadhesif

Polimer adalah suatu istilah umum yang digunakan untuk menguraikan suatu molekul panjang yang terdiri dari unit struktural dan unit pengulangan yang dihubungkan oleh ikatan kimia kovalen. Istilah ini diperoleh dari Yunani : “polys” yang berarti banyak dan “more” yang berarti bagian. Polimer mukoadhesif adalah makromolekul buatan atau alami yang mampu mengikatkan atau menempelkan obat pada permukaan mukosa dan sebagai sarana penghantaran obat. Konsep polimer mukoadhesif digunakan sebagai peluang strategi untuk memperpanjang waktu tinggal obat dan untuk meningkatkan lokalisasi yang spesifik dari sistem penghantaran obat pada berbagai membran. Polimer memainkan peranan penting dalam perancangan sistem penghantaran obat untuk meningkatkan waktu tinggal obat pada tempat yang diinginkan[(15)].

Karakteristik ideal polimer mukoadhesif :

1) Polimer harus tidak toksik.
2) Polimer harus tidak mengiritasi membran mukosa.
3) Harus melekat dengan cepat pada jaringan basah dan memiliki beberapa tempat spesifik.
4) Harus memberikan kemudahan penggabungan obat dan menawarkan pelepasan obat dengan tanpa rintangan.
5) Polimer harus tidak terurai dari bentuk sediaannya selama penyimpanan.
6) Harga polimer tidak boleh terlalu mahal sehingga bentuk sediaan masih siap bersaing di pasaran.

7) Harus mempunyai penyebaran, pembasahan, pegembangan dan kelarutan yang baik.
8) Harus mempunyai berat molekul yang optimal.
9) Dapat menghambat enzim lokal dan meningkatkan sifat penetrasi[(6)].

Klasifikasi polimer mukoadesif :

a. Berdasarkan asal

(1) Polimer mukoadhesif sintetik

Derivat selulosa, polimer *poly (acrylic acid), poly (hydroxyethyl methylacrylate), Poly (ethylene oxide), Poly (vinyl pyrrolidone), Poly (vinyl alcohol).*

(2) Polimer mukoadhesif alami

Tragakan, natrium alginat, karaya gum, guar gum, xanthan gum, amilum, gelatin, pektin, chitosan dan lain-lain.

b. Berdasarkan alam

(1) Polimer hidofilik

Polimer yang termasuk dalam kategori ini adalah polimer yang larut air. Matrik dihasilkan dengan cara mengembangkan polimer yang dimasukkan ke dalam suatu media yang mengandung air. Contoh polimer ini yaitu poloxamer, metil selulosa, *poly (vinyl alcohol)* dan *poly (vinyl pyrrolidone).*

(2) Polisakarida dan derifatnya

Banyak polisakarida dan derivatnya seperti chitosan, metil selulosa, asam hialuronik, hidroksi propil metilselulosa, hidroksi propel selulosa, xanthan gum, gellan gum, guar gum, dan karagenan digunakan dalam aplikasi sistem penghantaran mukoadhesif okular (mata). Selulosa dan derivatnya dilaporkan mempunyai sifat aktif pada permukaan sebagai tambahan yang memiliki kemampuan untuk membentuk film. Derivat selulosa dengan sifat aksi permukaan yang rendah umumnya lebih disukai pada sistem penghantaran okular karena dapat mengurangi iritasi mata. Beberapa derivat selulosa, yaitu Na CMC telah ditemukan mempunyai sifat mukoadhesif okular yang sangat baik. Derivat selulosa kationik (seperti kationik hidroksietil

selulosa) telah digunakan bersama dengan beberapa polimer anionik untuk perkembangan sistem penghantaran yang diperpanjang *(sustained delivery system).*

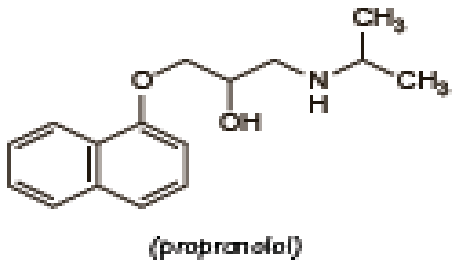
c. Hidrogel

Hidrogel dapat digambarkan sebagai rantai polimer ikatan silang tiga dimensi yang mempunyai kemampuan untuk menahan air. Kapasitas hidrogel dalam menahan air sebagian besar adalah dari golongan fungsional hidrofilik seperti hidroksil, amino, dan golongan karboksil. Sebagai tambahan untuk target obat, mukoadhesif hidrogel mendasarkan formulasi untuk meningkatkan bioavailabilitas obat yang mempunyai kelarutan buruk dalam air. Hal ini dihubungkan untuk meningkatkan waktu retensi dari sistem penghantaran dalam saluran gastrointestinal[16].

Tabel 1. Polimer mukoadhesif yang digunakan dalam rongga mulut[6]

Kriteria	Kategori	Contoh
Sumber	Semi natural/natural	Agarose, chitosan, gelatin, beberapa gum (guar, xanthan, karragenan, dan Na alginat)
	Sintetik	**Derivat selulosa** : CMC, Na CMC, HEC, HPC, HPMC, MC **Poly(acrylic acid)-based polymers :** CP, PC, PAA, polyacrylates **Lain-lain:** PVA, PVP, polimer thiolat
Kelarutan dalam air	Larut air	CP, HEC, HPC, HPMC (air dingin), PAA, Na CMC, Na alginate
	Tidak larut air	Chitosan (larut dalam air yang mengandung asam), EC, PC
Muatan	Kationik	Chitosan, (DEAE)-dextran
	Anionik	Chitosan-EDTA, CP, CMC, pektin, PAA, PC, Na alginat, Na CMC, xanthan gum
	Non-ionik	HPC, poly(ethylene oxide), PVA, PVP
Potensial kekuatan bioadhesive	Kovalen	Cyanoacrylate
	Ikatan hidrogen	Acrylates [hydroxylated methacrylate, poly(methacrylic acid)], CP, PC, PVA
	Interaksi elektrostatik	Chitosan

8. Monografi Zat Aktif dan Bahan Tambahan
   a. Propranolol Hidroklorida



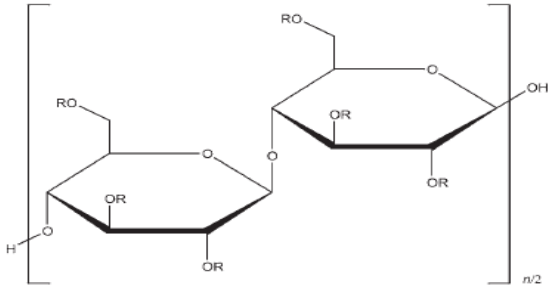
Gambar 2. *Struktur molekul Propranolol HCl*[18].

Propranolol memiliki rumus molekul $C_{16}H_{21}NO_2$.HCL, bobot molekunya 295,81 dan memiliki nama kimia 1-(isopropilamino)-3-(1-naftiloksi)-2-propranolol hidroklorida. Propranolol hidroklorida merupakan serbuk hablur, putih atau hampir putih; tidak berbau; rasa pahit. Larut dalam air dan dalam etanol; sukar larut dalam kloroform ; praktis tidak larut dalam eter. Fungsi propranolol dalam formula adalah sebagai zat aktif. Perbandingan kelarutan propranolol dalam air adalah 1:20, dan dalam etanol 1:20 dan dalam kloroform 1:500[16,17].

Propranolol merupakan antagonis reseptor β-adrenergik (β1 & β2) yang digunakan untuk mengontrol hipertensi, angina pektoris, pencegahan migrain, mengontrol tremor esensial dan aritmia jantung. Selain itu juga digunakan untuk profilaksis jangka panjang sesudah serangan jatung akut. Propranolol hampir seluruhnya diabsorbsi dari saluran gastrointestinal, tetapi harus dipertimbangkan adanya *first pass metabolism*. Konsentrasi puncak plasma terjadi kira-kira 1-2 jam setelah dosis oral diberikan. Konsentrasi plasma sangat berbeda-beda antar individu. Propranolol memiliki daya larut yang tinggi dalam lemak. Hal tersebut menyebabkan propranolol dapat melintasi sawar darah otak dan plasenta, dan didistribusikan ke dalam ASI. Ikatan protein plasma propranolol adalah 90%. Propranolol dimetabolisme di hati dan salah satu metabolitnya yaitu 4-hydroxypropranolol. Metabolit dan sejumlah kecil obat yan tidak berubah (obat utuh) diekskresikan melalui urin. Waktu paruh propranolol yaitu 3-6 jam[18].

b. HPMC

Disebut juga metolose merupakan polimer gastrosolubel semi sentetis turunan selulose yang memiliki stuktur kimia seperti pada gambar di bawah ini



Gambar 3. *Struktur molekul HPMC*[19].

Hypromellose (HPMC) tidak berbau dan tidak berasa, serbuk hablur putih atau putih kecoklatan. Larut dalam air dingin, membentuk suatu larutan koloidal; praktis tidak larut dalam air panas, kloroform, etanol 95% dan eter, tetapi larut dalam campuran etanol dan diklorometan, campuran metanol dan diklorometan, dan campuran air dengan alkohol. Kelas tertentu hypromellose (HPMC) larut dalam larutan aseton yang mengandung air, campuran diklormetan dan propan-2-ol, dan pelarut organik lain. Beberapa kelas dapat mengembang dalam etanol[19].

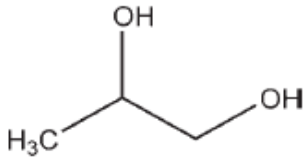
Dalam USP 30 terdapat monografi tentang HPMC yang dibedakan berdasarkan jenis substitusi seperti pada tabel II.

Tabel II. *Persyaratan HPMC menurut USP XXX*

Jenis substitusi	Metoksi (%)	Hidroksipropil (%)
1828	16,5-20,0	23,0-32,0
2208	19,0-24,0	4,0-12,0
2906	27,0-30,0	4,0-7,5
2910	28,0-30,0	7,0-12,0

Dari 4 digit bilangan mengikuti tatanama HPMC tersebut pengertiannya adalah sebagai berikut : 2 digit pertama menyatakan kandungan rerata (persentase) gugus metoksi dan 2 digit selanjutnya menyatakan gugus hidroksipropil[20].

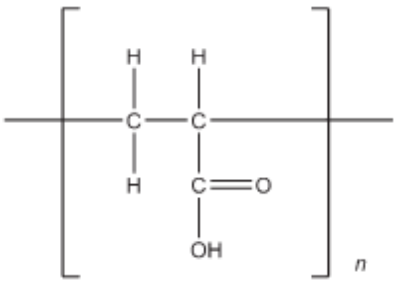
c. Propilenglikol



Gambar 4. *Struktur molekul Propilenglikol*[21].

Propilenglikol mempunyai nama kimia 1,2 propanediol dan mempunyai rumus molekul C3H8O2. Propilenglikol biasanya digunakan sebagai preservatif antimikroba dalam beberapa formulasi farmasetik sediaan parenteral dan nonparenteral, plasticizer, pelarut. Propilenglikol merupakan cairan kental, jernih, tidak berwarna, praktis tidak berbau, menyerap air pada udara lembab, rasa sedikit tajam seperti gliserin. Propilenglikol dapat bercampur dengan aseton, kloroform, etanol 95%, gliserin dan air; 1 bagian propilenglikol larut dalam 6 bagian eter, tidak bercampur dengan minyak mineral atau campuran minyak, tetapi akan larut pada beberapa minyak esensial. Propilenglikol tidak bercampur dengan reagen pengoksidasi seperti kalium permanganat ($KMnO_4$)[21].

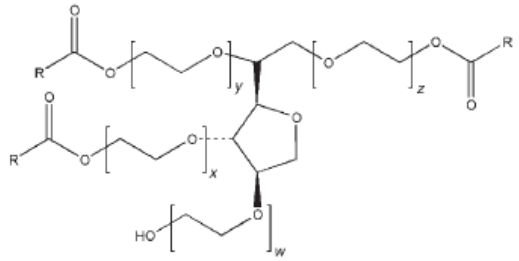
d. Karbopol



Gambar 5. *Srtuktur molekul Karbopol*[22].

Karbopol adalah sintesa dengan bobot molekul tinggi dari asam akrilat mata rantai silang dengan alil sukrosa atau alil eter pentaeritritol. Mengandung tidak kurang dari 52% dan tidak lebih dari 68% gugus asam karboksilat (-COOH) dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan. Karbopol dalam formulasi farmasi biasanya digunakan sediaan cair dan semislid. Fungsi karbopol yaitu sebagai bahan bioadhesif, penstabil emulsi, modifikasi rheologi, agen penstabil, pengikat, controlled-release agent dan lain-lain. Karbopol/karbomer merupakan serbuk halus, putih, sedikit berbau karakteristik dan higroskopis. Kelarutan karbopol yaitu karbopol akan mengembang pada air dan gliserin dan, setelah netralisasi dalam etanol 95%. Karbopol inkompatibel (tidak cocok) dengan fenol, polimer kationik, asam kuat, dan elektrolit dengan level tinggi[22].

e. Tween 80



Gambar 6. *Struktur molekul Tween 80*[23].

Tween 80 merupakan cairan berminyak berwarna kuning, berbau dan panas, higroskopis serta memiliki rasa pahit. Sifat fisik dan warna tween terbentuk pada suhu 258^0C, tetapi harus dicatat bahwa kemutlakan intensitas warna dapat bervariasi dari batch ke batch dan dari pabrik ke pabrik. Kelarutan dari Tween 80 yaitu larut dalam air dan etanol, tidak larut dalam minyak mineral dan minyak nabati. Tween 80 stabil dalam elektrolit, asam dan basa kuat, akan terjadi reaksi saponifikasi dengan asam dan basa kuat. Tween 80 akan mengalami pengendapan dengan berbagai unsur terutama fenol, tannin[23].

B. Landasan Teori

Beberapa bentuk sediaan obat dirancang untuk melepaskan obatnya ke dalam tubuh agar obat tersebut diserap seluruhnya secara cepat. Sebaliknya, sediaan patch buccal dirancang untuk melepaskan obatnya secara perlahan-lahan supaya pelepasannya lebih lama dan memperpanjang kerja obat. Patch bukal propranolol HCl dapat menjadi salah satu alternatif bentuk sediaan yang dikembangkan mengingat bentuk sediaan patch mempunyai banyak keuntungan seperti menghindari *first pass metabolism* dan menghindari degradasi obat di saluran pencernaan[(3)]. Patch bukal propranolol HCl dibuat dengan menggunakan polimer mukoadhesif. Dalam penelitian ini, polimer mukoadhesif yang digunakan yaitu HPMC dan karbopol. Polimer tersebut mampu mengikatkan atau menempelkan obat pada permukaan mukosa dan sebagai sarana penghantaran obat.

Berdasarkan penelitian Mahalaxmi Rathnanand *et al* (2011) dapat disimpulkan bahwa peningkatan konsentrasi HPMC secara signifikan menurunkan pelepasan obat. Mekanisme pelepasan obat yang lambat untuk konsentrasi polimer yang lebih tinggi dapat diterangkan melalui proses pengurangan permeabilitas dalam kaitannya dengan perubahan morfologi polimer. Konsentrasi polimer yang tinggi telah mengakibatkan lingkungan menjadi kental terkait sistem penghambatan pergerakan air ke dalam matriks untuk memberikan kemudahan difusi dari obat ke dalam lingkungan sekitar. Berdasarkan penelitian Singh et al (2011) melalui studi ex vivo kekuatan mukoadhesif (kekuatan bioadhesif) dikatakan bahwa kekuatan bioadhesif meningkat dengan meningkatnya persentase karbopol. HPMC tidak menunjukkan efek kekuatan mukoadhesif yang lebih daripada karbopol. Dalam studi in vitro pelepasan obat, ditunjukkan bahwa HPMC memperpanjang pelepasan obat yang lebih luas daripada karbopol yang mempunyai kapasitas pelepasan obat yang lebih sedikit. Dari hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa HPMC dapat menghasilkan efek yang lebih baik jika dikombinasikan dengan karbopol. Kombinasi kedua polimer tersebut akan mempunyai kekuatan mukoadhesif yang bagus, *swelling index* yang baik serta dapat memperlambat profil pelepasan obat[(6,24)].

C. Hipotesis

Patch bukal propranolol HCl dengan variasi konsentrasi polimer mukoadhesif HPMC dan Karbopol diduga berpengaruh terhadap sifat fisik patch dan pelepasan obat dari patch. HPMC akan meningkatkan pengembangan patch bukal dan memperpanjang pelepasan obat. Dan dengan adanya karbopol, patch akan mempunyai kekuatan mukoadhesif dan daya lekat yang baik.

BAB III
METODE PENELITIAN

A. Bahan dan Alat

1. Bahan

   Bahan yang digunakan dalam penelitian ini yaitu : propranolol HCl yang berasal dari industri farmasi (Kimia Farma), karbopol (Phapros, kualitas farmasetis), HPMC (Phapros, kualitas farmasetis), propilen glikol (kualitas farmasetis), tween 80 (kualitas farmasetis), pelarut ethanol 96% (kualitas farmasetis).

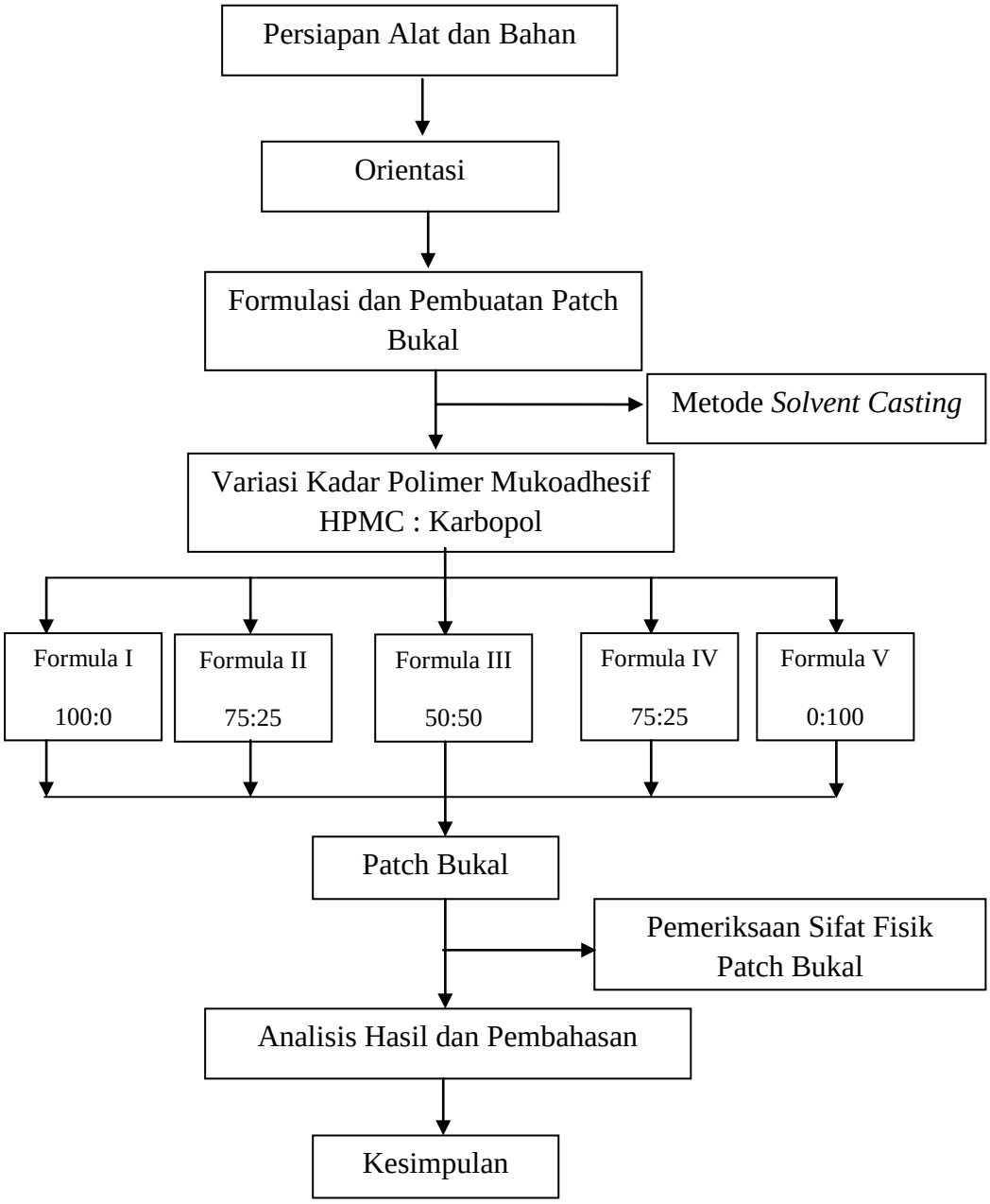
2. Alat

   Alat-alat yang digunakan dalam penelitian adalah : timbangan analitik (*Mettler Toledo / PL303*), pH meter *(Inolab 720), dissolution tester (Erweka DT 700), magnetik stirrer*, stirrer *(Heidolph MR-3001),* spektrofotometer *(U-2810).*

B. Cara Penelitian

1. Skema Kerja Penelitian

   Rangkaian kerja penelitian dilakukan di Laboratorium Teknologi Farmasi Universitas Islam Indonesia. Adapun skema kerja penelitian secara umum disajikan dibawah ini :



Gambar 7. *Skema kerja penelitian*

2. Formulasi

Formula patch bukal dari propranolol hidroklorida menggunakan variasi kadar polimer mukoadhesif hidroksipropil metil selulosa (HPMC) dan karbopol, persentase polimer mukoadhesif yang tercantum merupakan persen dari bobot total polimer dalam formula yaitu 15 mg (100%). Adapun formula yang digunakan sebagai berikut :

Tabel III. *Formula patch bukal propranolol HCl (bobot total 50 mg)*

Nama bahan	Formula				
	I	II	III	IV	V
Propranolol HCl (mg)	20	20	20	20	20
Karbopol (mg)	15	11,25	7,5	3,75	0
HPMC (mg)	0	3,75	7,5	11,25	15
Propilenglikol 15% (mg)	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5
Tween 80 15% (mg)	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5
Aquades (ml)	20	20	20	20	20
Etanol (ml)	30	30	30	30	30

Keterangan :
Formula I : Perbandingan Karbopol : HPMC (100 % : 0%)
Formula II : Perbandingan Karbopol : HPMC (75 % : 25%)
Formula III : Perbandingan Karbopol : HPMC (50 % : 50%)
Formula IV : Perbandingan Karbopol : HPMC (25 % : 75%)
Formula V : Perbandingan Karbopol : HPMC (0 % : 100%)

3. Pembuatan Patch Bukal Propranolol HCl
   a. Karbopol dan HPMC dikembangkan dengan etanol, masing-masing dalam tempat terpisah. Polimer tersebut dibiarkan mengembang selama semalam untuk mendapat pengembangan yang sempurna.
   b. Propranolol hidroklorida dilarutkan dalam air, ditambahkan twen 80 dan propilen glikol. Larutan tersebut diaduk hingga semua bahan terlarut.
   c. Karbopol dan HPMC yang telah dikembangkan, dicampur dan diaduk rata.
   d. Campuran polimer dimasukkan ke dalam campuran obat, diaduk menggunakan *magnetic stirrer*, dimasukkan dalam cetakan dan dibiarkan sampai kering.
   e. Patch yang sudah kering dipotong.
   f. Dilakukan evaluasi patch meliputi uji bobot, ketebalan, pH, *folding endurance, swelling index,* keseragaman zat aktif dan pelepasan obat.

4. Pemeriksaan Sifat Fisik Patch Bukal
   a. Uji Bobot dan Keseragaman Bobot

      Sejumlah 20 patch dari setiap formula diambil secara acak ditimbang satu per satu, kemudian dihitung nilai bobot rata-ratanya. Setelah didapatkan

nilai rata-rata di hitung nilai SD (standar deviasi) dan nilai % CV (koefisien variansi)[25].

b. Uji Ketebalan

Lima patch dari setiap formula diambil dan ketebalan setiap patch diukur dengan menggunakan jangka sorong. Data yang diperoleh dihitung rata-rata ketebalan patch dan standar deviasinya [6].

c. Uji Keseragaman zat aktif

Keseragaman zat aktif obat ditentukan dengan melarutkan patch ke dalam 100 ml etil alkohol dan disaring dengan kertas saring whatsman (0.45 µm). 2 ml larutan diambil dan diencerkan dengan etanol sampai 10 ml. Keseragaman zat aktif ditentukan setelah pengenceran selesai dan dianalisis menggunakan spektrofotometer uv pada λ 290 nm. Eksperimen dilakukan 5 kali replikasi dan dihitung nilai rata-ratanya. Setelah didapatkan nilai rata-rata di hitung nilai SD (standar deviasi) dan nilai % CV (koefisien variansi)[12].

d. Uji pH

Uji ini dilakukan dengan menggunakan pH meter. Patch dibiarkan mengembang dalam 1 ml aquades (pH 6.5 ± 0.05) selama 2 jam pada temperatur ruangan dan pH ditentukan dengan meletakkan pH meter pada permukaan patch. Eksperimen dilakukan 5 kali replikasi dan dihitung nilai rata-ratanya. Setelah didapatkan nilai rata-rata di hitung nilai SD (standar deviasi)[12].

e. Uji Pengembangan *(Swelling Study)*

Patch bukal ditimbang secara individu (sebagai W1), dan ditempatkan secara terpisah dan diuji perubahan fisik dengan meneteskan aquades pada patch tersebut. Patch dibiarkan mengembang terlebih dahulu. Pada interval waktu tertentu, patch dipindahkan dan permukaan air yang berlebih dipindahkan secara hati-hati. Pengembangan patch ditimbang (sebagai W2) dan *swelling index* (SI) dapat dihitung menggunakan rumus[12] :

$$SI = \frac{(W2-W1)}{W1} \times 100 \quad \text{.....(1)}$$

f. Uji Pelepasan Obat *(In vitro drug release)*

Dalam USP XXIII metode perputaran *paddle* digunakan untuk uji pelepasan obat dari patch bukal. 500 ml buffer fosfat pH 6.8 digunakan sebagai medium disolusi. Pada suhu $37.0^{o}C\pm 0.5^{o}C$, dan kecepatan perputaran yang digunakan adalah 50 rpm. Patch dimasukkan ke dasar wadah disolusi. Setiap 5 ml sampel diambil pada interval waktu tertentu dan dimasukkan medium yang baru. Sampel disaring dengan kertas saring watsman 0.45 µm dan dianalisis dengan spektrofotometri uv pada panjang gelombang 290 nm[(12)].

g. Folding Endurance

Folding endurance diuji secara manual dengan cara melipat film berulang kali di tempat yang sama sampai film pecah. Semakin lama dan semakin banyak film bisa dilipat di tempat yang sama tanpa patah atau pecah, memberikan nilai daya tahan lipatan (*folding endurance*) yang baik[(12)].

C. Analisis Hasil

Data sifat fisik patch yang diperoleh dari pengujian patch bukal seperti uji pH, *folding endurance*, diuji dengan menggunakan uji deskriptif yaitu dibandingkan dengan persyaratan yang terdapat dalam literatur. Sedangkan uji keseragaman bobot, uji ketebalan, uji keseragaman zat aktif, uji pengembangan (*swelling study*), dan uji pelepasan obat diuji dengan menggunakan uji analisis statistik[(26)].

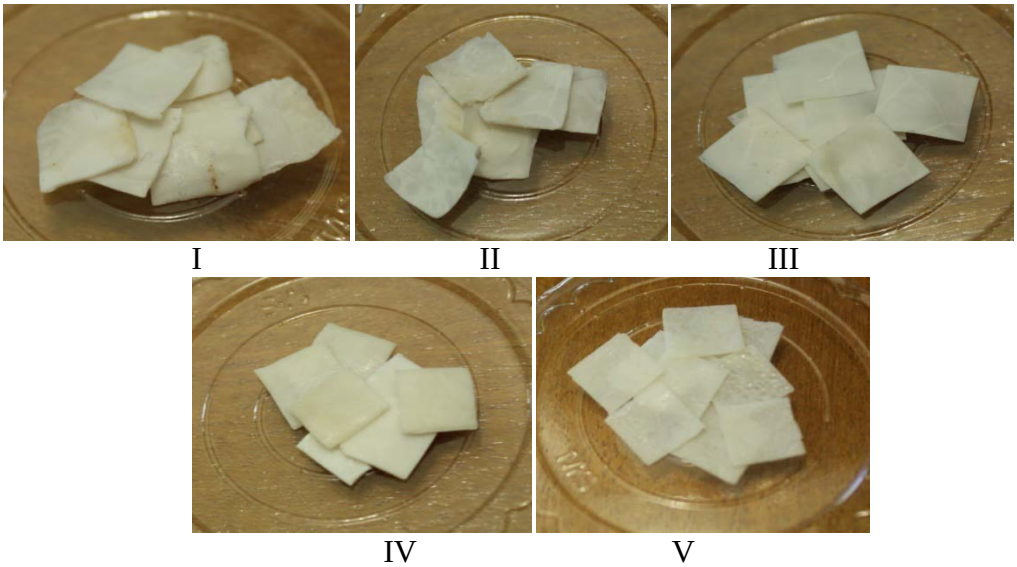
BAB IV
HASIL DAN PEMBAHASAN

Patch buccal yang diperoleh dari masing – masing formula kemudian diuji sifat fisiknya meliputi uji keseragaman bobot, ketebalan, pH, *folding endurance*, keseragaman zat aktif, *swelling index*, dan uji disolusi. Berikut ini adalah hasil dari uji sifat fisik yang dilakukan dan hasil dari kelima formula *patch* bukal propranolol hidroklorida yang dibuat.

Tabel IV. *Data hasil uji sifat fisik patch bukal propranolol hidroklorida*

Sifat fisik patch	Formula				
	I	II	III	IV	V
Bobot (mg) CV (%)	51,75±3,96 7,652	50,60±5,26 10,395	50,35±4,18 8,302	55,20±6,53 11,829	39,15±1,59 4,061
Ketebalan (mm)	0,42±0,01	0,41±0,002	0,42±0,02	0,44±0,09	0,41±0,001
pH	3,30±0,24	3,42±0,21	3,49±0,13	4,35±0,17	6,54±0,29
Swelling Index (%)	61,45±0,17	61,85±0,08	53,33±0,18	76,00±0,15	73,00±0,18
Keseragaman zat aktif (%) CV (%)	99,57±0,09 0,090	99,13±0,26 0,262	99,28±0,30 0,302	99,27±0,39 0,393	99,46±0,07 0,070

Keterangan :
Formula I : Perbandingan Karbopol : HPMC (100 % : 0%)
Formula II : Perbandingan Karbopol : HPMC (75 % : 25%)
Formula III : Perbandingan Karbopol : HPMC (50 % : 50%)
Formula IV : Perbandingan Karbopol : HPMC (25 % : 75%)
Formula V : Perbandingan Karbopol : HPMC (0 % : 100%)



Gambar 8. *Patch bukal propranolol HCl dengan variasi kadar basis karbopol dan HPMC, 100%:0% (I); 75%:25% (II); 50%:50% (III); 25%:75% (IV); 0%:100% (V).*

A. Hasil Uji Sifat Fisik Patch Bukal Propranolol HCl

1. Bobot dan Keseragaman Bobot

Tujuan uji keseragaman bobot pada sediaan patch bukal adalah untuk mengetahui apakah dalam satu formula bobot yang dihasilkan tiap patch seragam atau tidak. Patch yang telah dipotong 1x1 cm^2 diuji bobotnya. Hasil dari uji bobot disajikan dalam tabel IV.

Rata-rata bobot yang diperoleh yaitu antara 39,15 mg sampai 55,20. Formula IV memiliki bobot terendah, sedangkan formula V memiliki bobot paling tinggi diantara kelima formula. Faktor yang mempengaruhi perbedaan bobot pada tiap formula yaitu sifat daya mengembang dan berat jenis yang berbeda dari HPMC dan karbopol. Karbopol akan lebih mengembang dibandingkan dengan HPMC saat dikembangkan dalam etanol sehingga volumenya lebih banyak dan mengakibatkan saat patch kering menghasilkan bobot yang lebih tinggi. Berat jenis karbopol lebih besar dari HPMC, sehingga pada saat dibuat patch bukal formula yang mengandung karbopol akan menghasilkan bobot yang lebih besar. Selain itu juga dipengaruhi oleh penguapan pelarut. Karena pelarut belum menguap semua, maka dihasilkan bobot yang berbeda pada tiap formula. Bobot pada tiap patch bukal akan berpengaruh pada ketebalan patch. Bobot yang lebih tinggi akan menghasilkan patch yang lebih tebal. Untuk menilai keseragaman bobot digunakan parameter CV. Syarat nilai CV yang baik yaitu ≤ 5%. Nilai CV yang diperoleh untuk formula I, II, III dan IV ≥ 5% dan formula V < 5%. Hasil tersebut menunjukkan bahwa bobot yang diperoleh tidak konstan.

Hasil yang diperoleh dari uji analisis statistik *one-way* ANOVA menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan antar formula yang berarti bahwa adanya perbedaan kadar HPMC dan karbopol berpengaruh terhadap bobot patch. Hal ini dapat dilihat dari nilai signifikansi yang lebih kecil daripada nilai probabilitas 0,05. Formula I berbeda signifikan terhadap formula V. Formula II berbeda signifikan terhadap formula IV dan V. Formula III berbeda signifikan terhadap formula IV dan V. Formula IV berbeda

signifikan terhadap formula III dan V. Dan formula V berbeda signifikan terhadap formula I. II, III, dan IV.

Tabel V. *Data hasil uji statistik one-way ANOVA*

Formula		Signifikansi	Makna
Formula I	Formula V	0,000	Signifikan
Formula II	Formula IV	0,018	Signifikan
	Formula V	0,000	Signifikan
Formula III	Formula IV	0,011	Signifikan
	Formula V	0,000	Signifikan
Formula IV	Formula III	0,011	Signifikan
	Formula V	0,000	Signifikan

2. Ketebalan

Uji ketebalan dilakukan dengan tujuan mengetahui ketebalan patch yang dihasilkan seragam atau tidak. Ketebalan suatu patch bukal dari masing-masing formula tidak berpengaruh terhadap keseragaman zat aktif. Ketebalan patch yang dihasilkan akan berpengaruh terhadap kenyamanan patch tersebut saat digunakan. Jika tebal patch sesuai (tipis) maka pasien tidak akan merasa terganggu dalam penggunaannya. Akan tetapi, jika patch yang dihasilkan terlalu tebal mungkin akan mengganggu pasien karena akan terasa seperti mengganjal diantara pipi dan gusi. Data hasil uji ketebalan patch bukal yang dihasilkan ditunjukkan dalam tabel IV.

Ketebalan patch tiap formula dipengaruhi oleh pengembangan polimer yang digunakan. Formula V yang hanya berisi HPMC memiliki nilai ketebalan yang paling kecil. Sedangkan keempat formula lain memiliki nilai ketebalan yang lebih tinggi. Sama seperti keseragaman bobot, perbedaan tersebut dikarenakan HPMC dan karbopol mempunyai sifat daya mengembang yang berbeda. Ketika kedua polimer tersebut dikembangkan dalam etanol, karbopol akan lebih mengembang dibandingkan dengan HPMC. Semakin mengembang suatu polimer, maka volumenya akan semakin besar juga sehingga pada saat dicetak dan kering akan menghasilkan ketebalan yang berbeda pada tiap

formula. Rata-rata ketebalan yang dihasilkan yaitu berkisar antara 0,41mm sampai 0,44 mm. Dari hasil range ketebalan tersebut, dapat dikatakan bahwa ketebalan patch bukal yang dihasilkan masih dapat ditoleransi. Artinya, bahwa patch tidak tebal dan tidak terlalu menggangu saat digunakan.

3. pH

Suatu pH yang bersifat asam atau basa dapat menyebabkan iritasi pada mukosa bukal. Oleh karena itu, diusahakan patch bukal dibuat dengan pH mendekati netral atau dibuat mendekati pH saliva. Dengan pH mendekati netral maka akan dicapai kenyamanan dan pemenuhan pasien karena tidak menyebabkan iritasi serta akan mengoptimalkan penyerapan obat[(27)].

Hasil uji pH yang diperoleh menunjukkan bahwa hanya formula 5 saja yang pHnya memenuhi syarat mendekati netral. Pada formula tersebut hanya berisi polimer HPMC saja. Keempat formula lainnya yaitu formula I, II, III, dan IV cenderung asam. Hal ini dikarenakan pada keempat formula tersebut mengandung polimer karbopol. Patch bukal yang berisi karbopol memberikan pH asam dikarenakan sifat karakteristik dari karbopol itu sendiri yang sangat asam yaitu antara 2,5-4. Sehingga patch bukal pada formula I, II, III, dan IV belum bisa digunakan karena dikhawatirkan akan mengiritasi mukosa bukal.

4. Folding Endurance

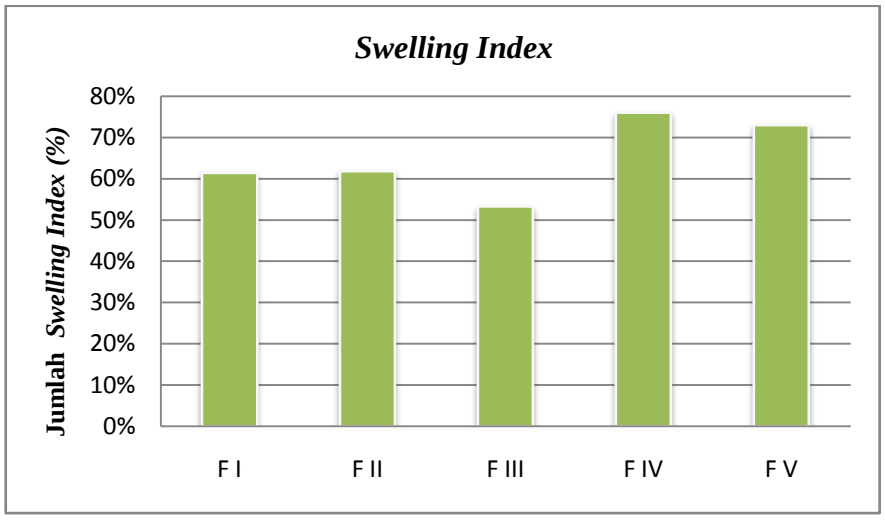
Daya tahan lipatan *(folding endurance)* dilakukan secara manual. Daya tahan lipatan menunjukkan bahwa patch tidak akan pecah/rusak jika dilipat berulang-ulang (200 kali) pada tempat yang sama. Jika patch memiliki daya lipat yang bagus maka akan memelihara integritas patch dengan kulit ketika digunakan[(5)].

Berdasarkan hasil uji yang telah dilakukan, dapat ditarik kesimpulan bahwa urutan formula dari yang mempunyai daya tahan lipatan paling bagus yaitu FI>FII>FIII>FIV>FV. Formula I dan II memiliki daya tahan lipat yang paling bagus, tetapi patch bukal yang dihasilkan cenderung lengket. Hal ini dikarenakan dalam formula tersebut mengandung banyak karbopol. Seperti diketahui bahwa karbopol memberikan keelastisan yang bagus dalam formula. Sedangkan patch untuk formula III dan IV tidak lengket, karena hanya mengandung sedikit karbopol. Formula IV dan V yang berisi banyak HPMC

menghasilkan patch yang sedikit elastis dan cenderung rapuh. Walaupun dalam masing-masing formula mengandung propilen glikol dengan kadar sama sebagai pengelastis sediaaan, tetapi sediaan patch bukal yang tidak berisi karbopol tetap memberikan hasil keelastisan yang berbeda.

5. *Swelling Index* (Pengembangan)

Uji ini bertujuan agar dapat mengetahui bagaimana pengenbangan dari patch bukal propranolol hidroklorida yang dibuat. Berikut ini adalah gambar hasil *swelling index* yang dihasilkan.



Keterangan : replikasi 5 kali

Gambar 9. *Grafik swelling index patch bukal propranolol HCl*

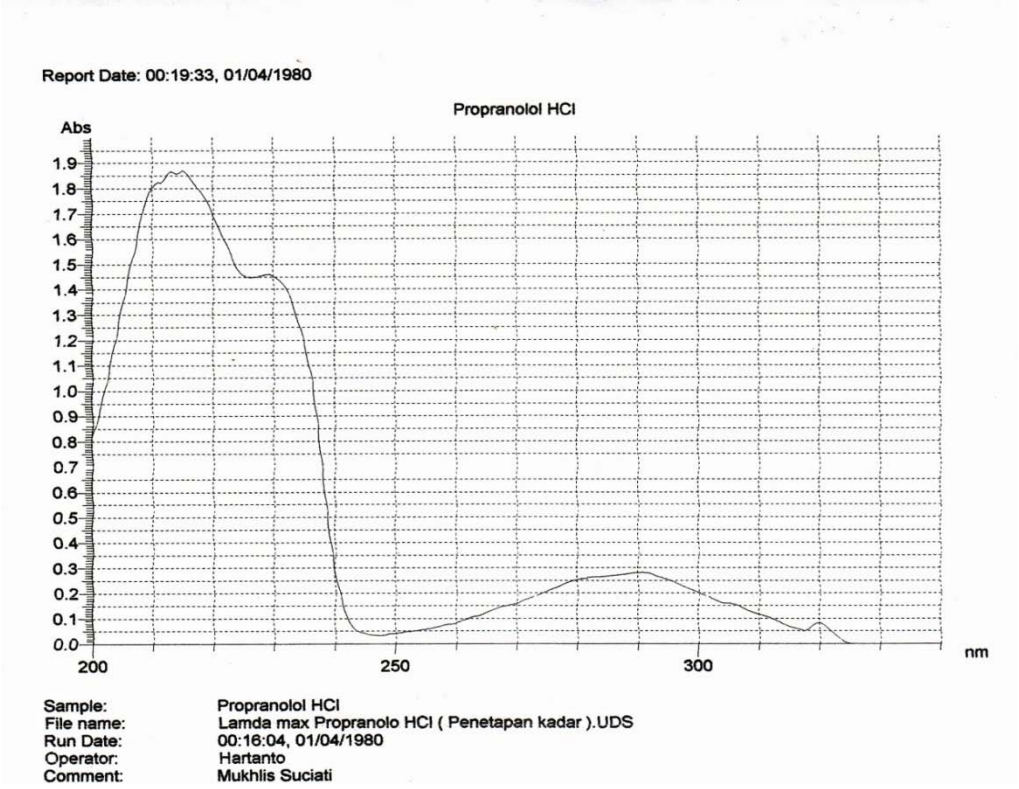
Grafik di atas menunjukkan bahwa *swelling index* paling tinggi adalah formula IV yaitu sebesar 76,00%. Urutan *swelling index* dari yang paling rendah yaitu FIII>FI>FII>FV>FIV. Perbandingan kadar karbopol : HPMC (25% : 75%) pada formula IV menghasilkan *swelling index* yang tinggi. Perbandingan kadar karbopol : HPMC (50% : 50%) menghasilkan pengembangan paling rendah. Hal tersebut menunjukkan bahwa HPMC meningkatkan pengembangan patch bukal propranolol hidroklorida. Formula yang mengandung konsentrasi karbopol lebih banyak mempunyai pengembangan rendah. *Swelling index* yang tinggi mengindikasikan adanya kemungkinan dalam kaitannya dengan kelarutan polimer dalam air. Perbedaan *swelling index* yang menyangkut polimer hidrofilik dapat dijelaskan oleh

adanya perbedaan dalam ketahanan struktur jaringan matriks (ikatan hidrogen) pada pergerakan molekul air. Sebagai tambahan, adanya obat yang dapat larut dalam air mungkin dapat meningkatkan pembasahan dari permukaan matriks sehingga menghasilkan *swelling index* yang bagus[(28)]. *Swelling index* akan berpengaruh pada pelepasan zat aktif karena akan mempermudah penetrasi air. Jika *swelling index* patch bukal bagus, maka pelepasan obat yang dihasilkan juga akan bagus.

B. Penentuan Keseragaman Zat Aktif serta Validasinya

1. Penentuan Panjang Gelombang Maksimum

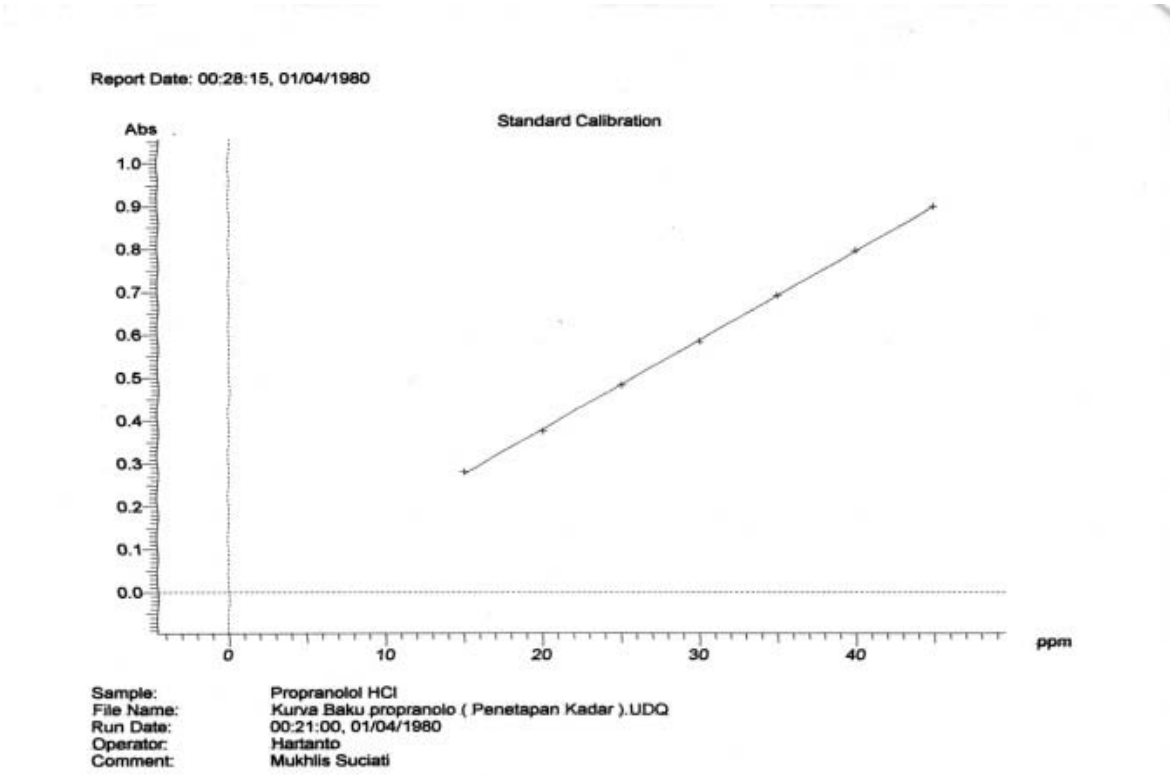
Tujuan mengukur pada panjang gelombang maksimum adalah agar diperoleh kepekaan analisis yang maksimal. Pengukuran panjang gelombang dilakukan dengan menggunakan spektrofotometer pada kisaran panjang gelombang 200-300 nm. Panjang gelombang maksimum yang didapat yaitu 290,5 nm.



Gambar 10. *Panjang gelombang maksimum propranolol hidroklorida*

2. Linieritas

Linieritas merupakan kemampuan suatu metode untuk memperoleh hasil-hasil uji yang secara langsung proporsional dengan konsentrasi analit pada kisaran yang diberikan. Linieritas suatu metode merupakan ukuran seberapa baik kurva kalibrasi yang menghubungkan antara respon (y) dengan konsentrasi (x) [29]. Persamaan yang diperoleh yaitu Y = 0,0207x – 0,0359, dengan R = 0,9999.



Gambar 11. *Kurva baku propranolol hidroklorida (keseragaman zat aktif)*

3. Presisi

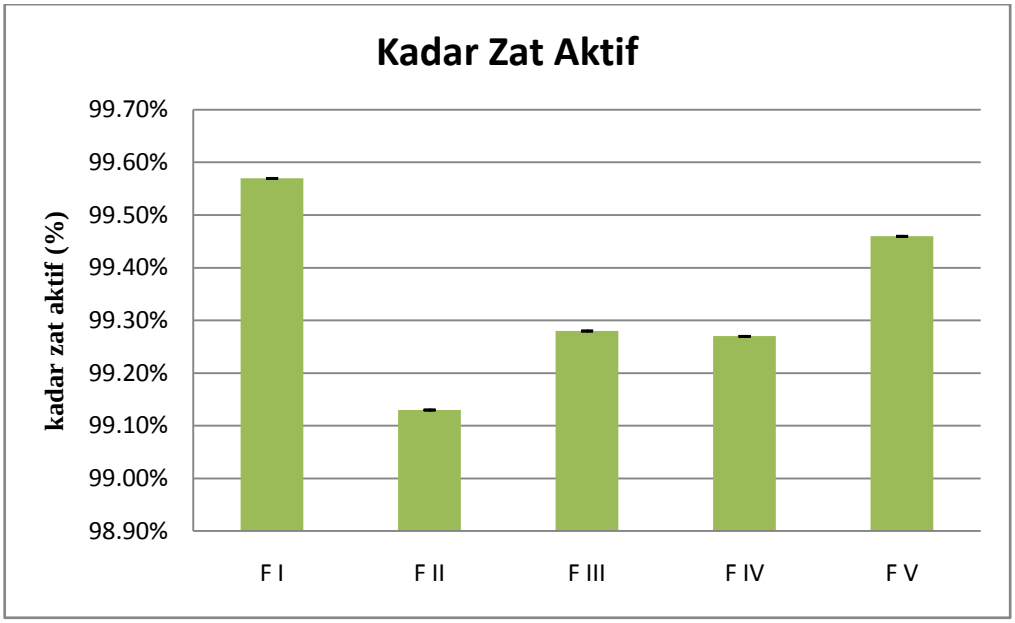
Presisi merupakan keterulangan metode analisis dan biasanya diekspresikan sebagai simpangan baku relatif dari sejumlah sampel yang berbeda signifikan secara statistik. Presisi seringkali diekspresikan dengan SD atau standar deviasi relatif (RSD) dari serangkaian data[29]. Nilai RSD yang diperoleh yaitu 1,904%.

4. Akurasi

Akurasi merupakan ketelitian metode analisis atau kedekatan antara nilai terukur dengan nilai yang diterima baik nilai konvensi, nilai sebenarnya, atau nilai rujukan. Akurasi diukur sebagai banyaknya analit yang diperoleh kembali pada suatu pengukuran dengan melakukan *spiking* pada suatu sampel[29]. Nilai % *Recovery* yang diperoleh yaitu 106,3%.

5. Keseragaman zat aktif

Keseragaman zat aktif dapat mengetahui apakah antara patch yang satu dengan yang lain seragam atau tidak. Hasil dari uji keseragaman zat aktif dapat dilihat pada gambar di bawah ini.



Keterangan : replikasi 5 kali

Gambar 12. *Grafik kadar rata-rata zat aktif patch bukal propranolol HCl*

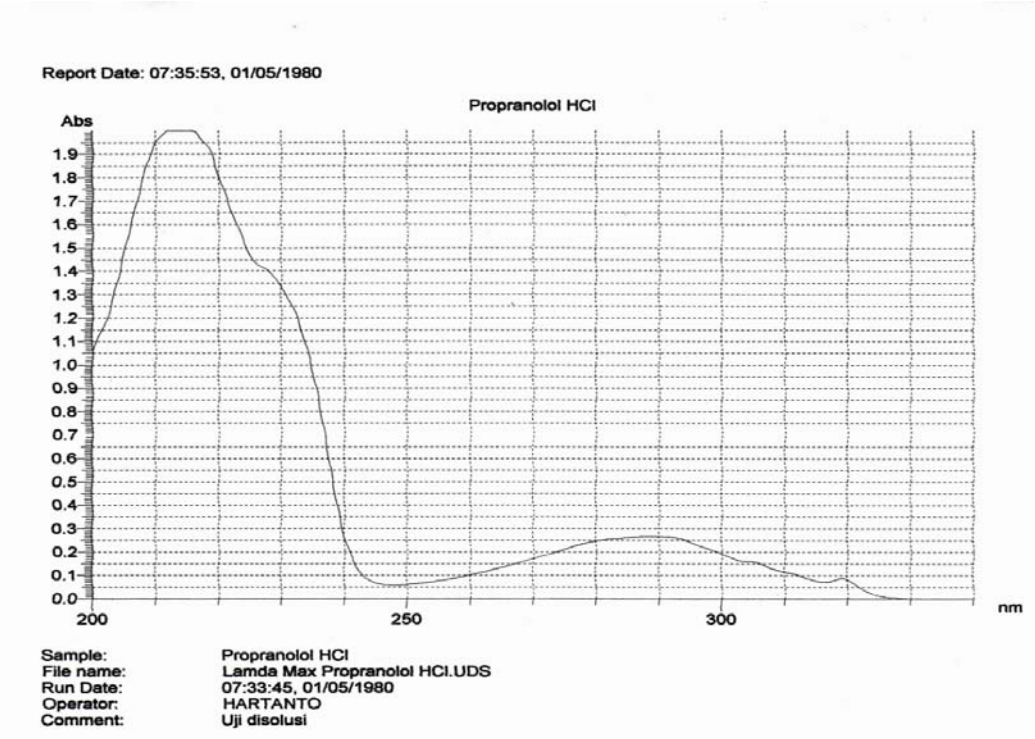
Keseragaman zat aktif pada tiap formula dipengaruhi oleh metode pembuatan patch bukal, diantaranya yaitu pengadukan dan pelarutan selama proses pembuatan. Dengan pengadukan konstan dan pelarutan obat yang sempurna akan diperoleh hasil keseragaman isi yang bagus. Jika pelarutan obat tidak sempurna, maka ada obat yang tertinggal pada saat proses pencampuran dengan bahan lain. Hal ini membuat kadar obat dalam formula berkurang dan kandungan obat pada tiap patch bukal menjadi tidak seragam. Hasil diatas

menunjukkan bahwa keseragaman zat aktif dari masing-masing formula patch bukal seragam yaitu berkisar antara 99,13% sampai 99,57%. Dari kelima formula, tidak ada kadar obat yang melebihi 100%. Formula I mempunyai keseragaman isi yang paling tinggi diantara kelima formula tersebut. Dalam USP XXX disebutkan bahwa kadar propranolol HCl tidak boleh kurang dari 90% dan tidak lebih dari 110%. Hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa kadar propranolol HCl dalam *patch* sudah baik karena berada dalam range tersebut. Selain itu, untuk menilai keseragaman zat aktif dapat juga menggunakan koefisien variasi (CV). Syarat CV yang baik yaitu ≤5%. Dari hasil yang diperoleh dapat diketahui bahwa keseragaman zat aktif yang didapat sudah bagus karena semua formula memiliki nilai CV ≤ 5%.

C. Pelepasan Obat

1. Penentuan Panjang Gelombang Maksimum

   Tujuan mengukur pada panjang gelombang maksimum adalah agar diperoleh kepekaan analisis yang maksimal.

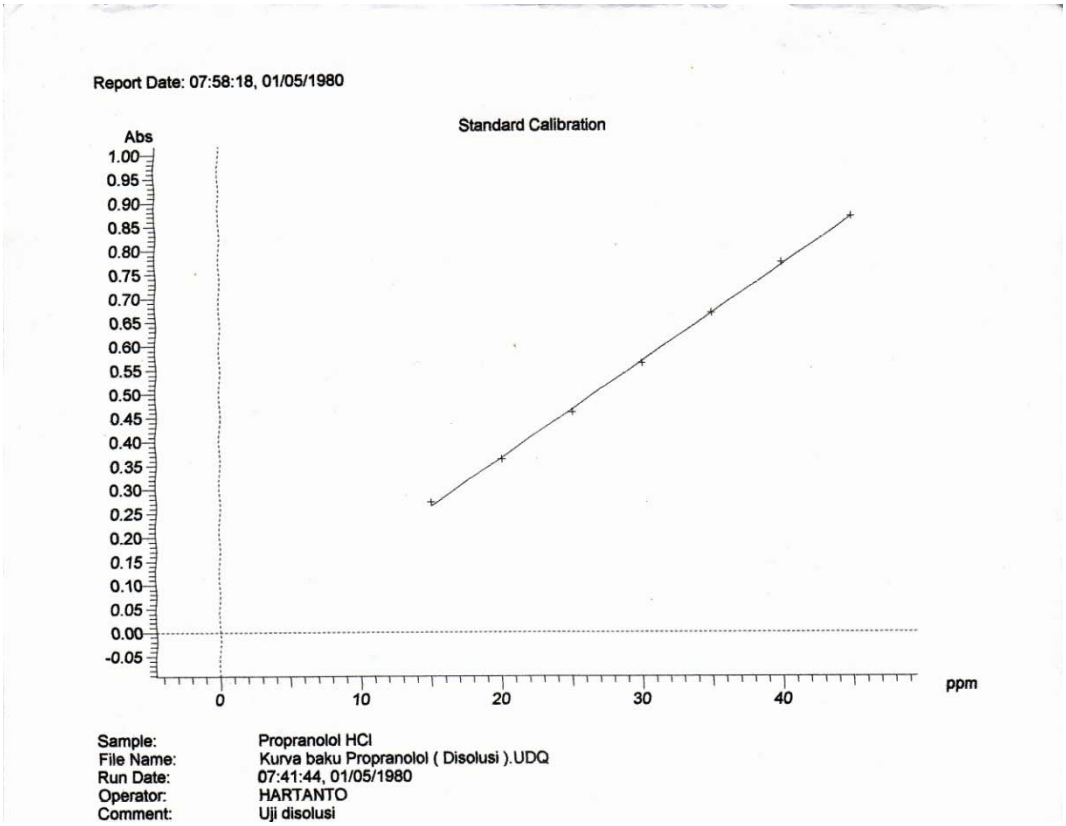


Gambar 13. *Panjang gelombang maksimum propranolol hidroklorida (disolusi)*

Pengukuran panjang gelombang dilakukan dengan menggunakan spektrofotometer pada kisaran panjang gelombang 200-300 nm. Panjang gelombang maksimum yang didapat yaitu 288,5 nm.

2. Penentuan Kurva Baku Propranolol HCl

Kurva baku diperoleh melalui penentuan absorbansi seri kadar larutan propranolol HCl. Dari hasil penentuan kurva baku diperoleh persamaan Y = 0,0200x – 0,0371 dengan nilai R = 0,999.



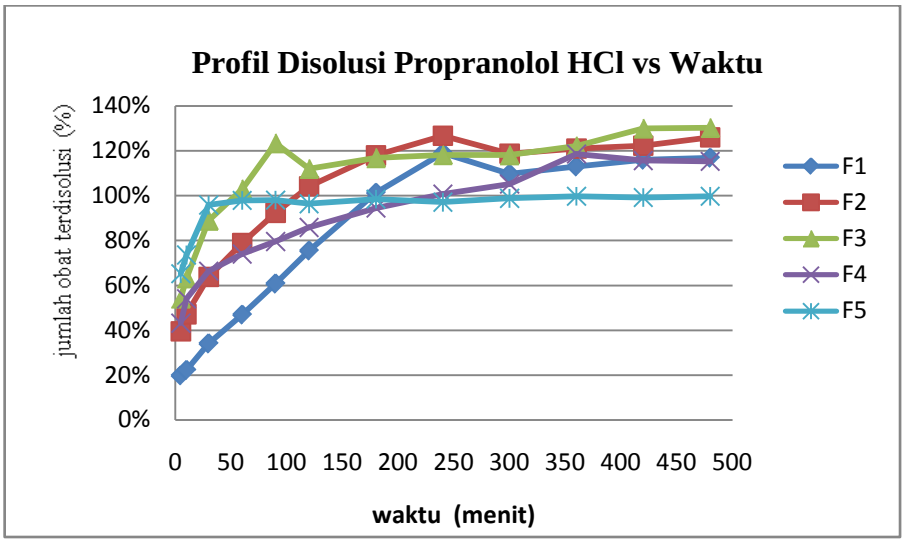
Gambar 14. *Kurva baku propranolol hidroklorida (disolusi)*

3. Pelepasan obat

Uji pelepasan obat berfungsi untuk mengetahui profil pelepasan obat propranolol hidroklorida pada masing-masing waktu sampling. Sediaan patch bukal ini dirancang untuk melepaskan obat secara perlahan *(sustained release)* agar kadar obat dalam tubuh tetap terjaga dalam periode waktu yang panjang.

Berdasarkan grafik, dapat diketahui bahwa pelepasan obat tertinggi ada pada formula III pada menit ke 480. Pelepasan obat yang cenderung rendah yaitu formula IV dan V. Sedangkan untuk formula I, II, dan III pelepasan obatnya cenderung lebih cepat. Perbedaan pelepasan obat pada masing-masing formula dipengaruhi oleh adanya perbedaan kandungan polimer pada formula. Pada formula IV dan V yang berisi HPMC memiliki pelepasan obat yang lebih lambat. Dan pada formula I, II, dan III yang dalam formulanya mengandung banyak karbopol memiliki pelepasan obat yang cenderung lebih cepat.

Untuk mengetahui kinetika pelepasan propranolol HCl, persentase jumlah propranolol HCl yang terdisolusi diplot terhadap waktu (kinetika orde nol) dan akar waktu (kinetika model Higuchi) [30].



Gambar 15. *Grafik pelepasan obat patch bukal propranolol HCl sebagai fungsi waktu*

Dari kurva jumlah propanolol terdisolusi versus waktu terlihat bahwa profil disolusi keempat formula serupa, yang membedakan adalah jumlah yang terlarut per satuan waktu. Apabila kurva tersebut di regresi linear, maka harga *slope* merupakan harga kecepatan propanolol terdisolusi (%) per satuan waktu (menit). Persamaan regresinya yaitu:

Formula I : Y = 0,213x + 37,228 R = 0,901

Formula II : Y = 0,161x + 65,699 R = 0,845

Formula III : Y = 0,116x + 84,472 R = 0,767

Formula IV : Y = 0,139x + 60,699 R = 0,933

Formula V : Y = 0,039x + 85,724 R = 0,582

Grafik jumlah propanolol HCl terdisolusi sebagai fungsi akar waktu seperti terlihat pada gambar di bawah ini. Dari gambar didapatkan persamaan regresi linear sebagai berikut :

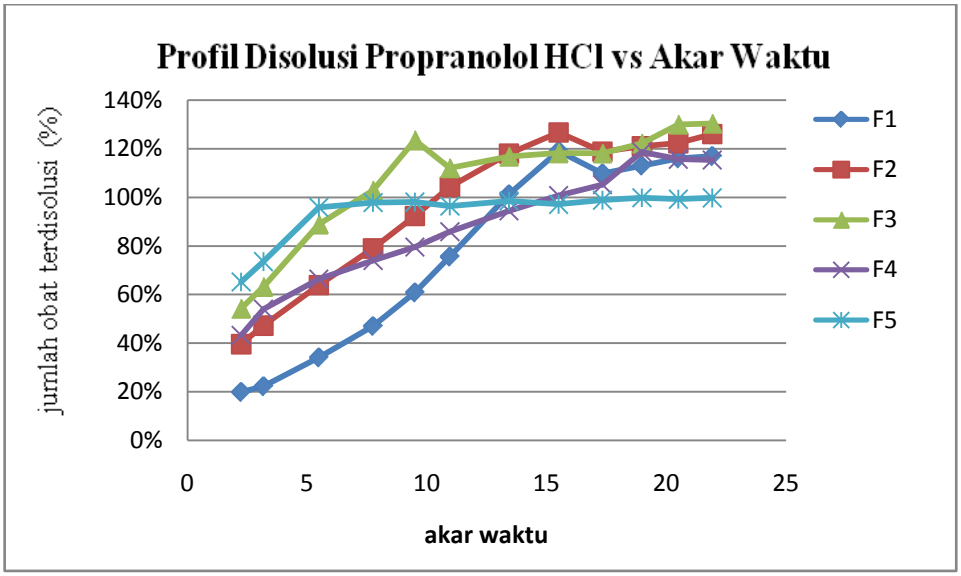
Formula I : Y = 5,616x + 9,288 R = 0,963

Formula II : Y = 4,413x + 42,626 R = 0,938

Formula III : Y = 3,255x + 66,900 R = 0,873

Formula IV : Y = 3,635x + 43,323 R = 0,985

Formula V : Y = 1,208x + 78,579 R = 0,717



Gambar 16. *Grafik pelepasan obat patch bukal propranolol HCl sebagai fungsi akar waktu*

Harga koefisien korelasi dari persamaan garis jumlah propanolol HCl terdisolusi (mg) sebagai fungsi waktu dan fungsi akar waktu jika dibandingkan dengan r Tabel (N=12, taraf kepercayaan 95 %) yaitu 0,497[(31)], maka harga r dari persamaan garis lebih besar dibanding r tabel. Dengan demikian persamaan garis hubungan antara prorpanolol HCl terdisolusi sebagai fungsi waktu dan akar waktu adalah linear. Lapidus dan Lordi (1968) mengemukakan bahwa jika lapisan terhidrasi itu dapat dipertahankan selama waktu tertentu maka kecepatan pelepasan obat dikontrol oleh difusi dan pola pelepasannya

akan linear dengan akar waktu. Sebaliknya jika lapisan terhidrasi itu tidak dapat dipertahankan maka kecepatan pelepasan obat dikontrol oleh proses erosi matriks dan pola pelepasannya linear terhadap waktu[30]. Dari hasil penelitian, terlihat bahwa mekanisme pelepasan propanolol HCl dari matriks HPMC dan karbopol dikontrol oleh kedua mekanisme yaitu difusi dan erosi. Mekanisme difusi lebih dominan, dapat dilihat dari harga r untuk persamaan garis kurva propanolol HCl terdisolusi terhadap akar waktu lebih besar dibandingkan persamaan garis propanolol terdisolusi terhadap waktu.

Formula I, II, dan III memiliki *swelling index* rendah tetapi memiliki pelepasan obat yang tinggi. Hal ini dikarenakan ikatan antara obat dan karbopol tidak terlalu kuat sehingga pelepasan obatnya tinggi. Ketika polimer terlepas, akan tercipta pori-pori yang lebih banyak dan membuka jaringan sehingga obat akan berdifusi keluar patch. Propranolol hidroklorida merupakan suatu obat yang dapat larut dalam air, akan terdisolusi dengan mudah dalam suatu lingkungan polimer hidrofil. Semakin banyak propranolol hidroklorida dalam suatu sediaan, obat akan lebih banyak terlarut dalam matriks hidrofil sehingga menghasilkan pergerakan difusi yang lebih tinggi dan pelepasan obat yang lebih cepat[12,32].

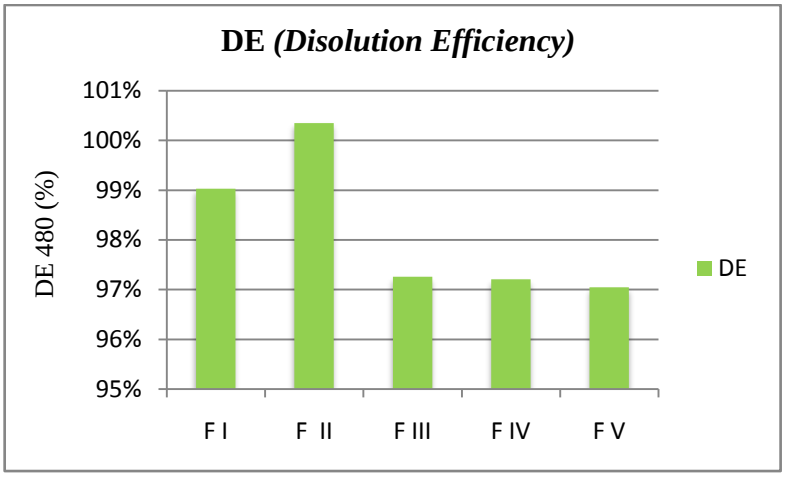
Formula V memiliki pelepasan obat yang rendah. Hal ini dikarenakan ada ikatan yang kuat antara obat dan HPMC sehingga obat sulit berdifusi keluar. Mekanisme pelepasan obat yang lebih lambat dengan konsentrasi polimer yang tinggi dapat dijelaskan karena adanya pengurangan dalam permeabilitas morfologi polimer. Tingginya konsentrasi polimer mengakibatkan lingkungan menjadi lebih kental yang menghambat bergeraknya air ke dalam matriks, sehingga difusi obat akan lebih sulit. Dalam pelepasan obat secara in vitro juga tergantung pada *plasticizer*. Ketika konsentrasi *plasticizer* hidrofilik meningkat, pelepasan obat dari patch juga akan meningkat. Hal ini dimungkinkan berkaitan dengan penyerapan air yang lebih cepat karena pembentukan sejumlah ikatan hidrogen yang membantu kecepatan difusi obat dari sistem[5].

Pelepasan obat dari kelima formula tersebut belum memenuhi peryaratan. Ada beberapa kemungkinan hasil persentase pelepasan obat tidak memenuhi

peryaratan. Pertama, kurangnya konsentrasi HPMC sebagai polimer dalam patch sehingga belum mampu menghambat pelepasan propranolol hidroklorida dari patch. Kedua, karakteristik zat tambahan yang digunakan. Karbopol dan HPMC merupakan polimer hidrofilik yang mudah terdispersi dalam air dan menyebabkan patch cepat terdisolusi. Ketiga, karena ikatan antara obat dan polimer tidak kuat sehingga pelepasan obat menjadi lebih cepat.

4. DE *(Disolution Efficiency)*

Harga DE menggambarkan banyaknya jumlah obat yang masuk ke dalam tubuh. DE merupakan perbandingan antara luas daerah di bawah kurva jumlah obat terdisolusi sebagai fungsi waktu terhadap 100% jumlah obat yang dilepaskan. Harga DE_{480} menunjukkan kemampuan obat untuk melepaskan zat aktifnya sampai pada menit ke 480. Harga DE_{480} (%) kumulatif disajikan dalam bentuk histogram untuk membandingkan pelepasan kumulatif obat antar formula.



Gambar 17. *DE_{480} (%) kumulatif patch bukal propranolol HCl selama 480 menit*

Dari gambar di atas dapat diketahui bahwa terdapat variasi harga DE antar formula. Formula II memiliki harga DE yang lebih tinggi dibandingkan dengan keempat formula lain. Perbedaan harga DE mungkin disebabkan karena adanya variasi kadar polimer dalam setiap formula. Formula yang mengandung karbopol memiliki harga DE yang cenderung lebih tinggi. Tetapi semakin besar penambahan HPMC. pelepasan propranolol hidroklorida semakin lambat.

Harga kumulatif DE_{480} (%) dari 3 kali replikasi dianalisis secara statistik menggunakan *one-way* ANOVA dengan taraf kepercayaan 95%. Dari hasil uji analisis statistik tersebut, diperoleh hasil signifikansi sebesar 0,067. Nilai signifikansi lebih besar dari nilai probabilitas 0,05. Dari hasil tersebut dapat diketahui bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan. Hal tersebut menunjukkan bahwa adanya HPMC dan karbopol tidak berpengaruh terhadap harga DE *(Disolution Efficiency)*.

BAB V
KESIMPULAN DAN SARAN

A. Kesimpulan

1. Kombinasi polimer mukoadhesif HPMC dan karbopol berpengaruh terhadap sifat fisik patch bukal dan pelepasan obat. HPMC tunggal atau kombinasi dalam kadar lebih besar dapat meningkatkan pH dan meningkatkan *swelling index*, tetapi menurunkan keelastisan patch. Karbopol dalam kadar besar meningkatkan keelastisan patch, tetapi pH menjadi asam.
2. Kombinasi polimer mukoadhesif HPMC dan karbopol berpengaruh terhadap pelepasan propranolol hidroklorida. HPMC. Kadar HPMC yang tinggi menurunkan pelepasan obat dan kadar karbopol tinggi meningkatkan pelepasan obat.

B. Saran

1. Perlu dilakukan uji stabilitas patch untuk mengetahui kestabilan kandungan kimia yang terdapat dalam patch baik selama proses pembuatan sampai dengan tahapan distribusi.
2. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk membuat patch bukal propranolol hidroklorida dengan polimer selain karbopol atau dengan menggunakan karbopol tetapi dengan penambahan bahan lain untuk menghasilkan pH yang lebih mendekati netral.

DAFTAR PUSTAKA

(1) Shadine, M., 2010, *Mengenal Penyakit Hipertensi, Stroke, dan Serangan Jantung*, KeenBooks, Jakarta, 5-6.

(2) Patel, V.M., Bhupendra, G.P., and Madhabhai, M.P., 2007, Effect of Hydrophilic Polymers on Buccoadhesive Eudragit Patches of Propranolol Hydrochloride Using Factorial Design, *AAPS PharmSciTech*, 8 (2): 1.

(3) Bhalodia, R., Biswajit, B., Kevin, G., Bhavik, J., Kuldeep, M., 2010, BuccoadhesiveDrug Delivery Systems, *Int.J. Pharma and Bio Sciences*, 1 (2): 2-5, 7-9.

(4) Adhikari, S.N., Bhabani, S.N., Amit, K.N., Biswaranjam, M., 2010, Formulation and Evaluation of Buccal Patches for Delivery of Atenolol, *AAPS PharmSciTech*, 11 (3): 1038-1039.

(5) Priya, S., Mahalaxmi, R., Udupa, N., Ravikiran, O., Sumanth, K.N., Ujjwal, J., 2011, Preparation and Evaluation of Buccal Mucoadhesive Patch of Betamethasone Sodium Phosphate for the Treatment of Oral Submucous Fibrosis, *J. Chem. Pharm. Res.*, 3(6):61-63.

(6) G.A., Khairnar, and Sayyad, F.J., 2010, Development Of Buccal Drug Delivery System Based On Mucoadhesive Polymers, *Int.J. PharmTech Res.*, 2 (1): 719, 725.

(7) Mathiowitz, E., Chickering III, D.E., and Lehrn, C.M., 1999, *Bioadhesive Drug Delivery Systems Fundamentals, Novel approaches and Development*, Marcel Dekker Inc., New York, 86, 101.

(8) Andrews, G.P., Thomas, P.L., and David, S.J., 2009, Mucoadhesive Polymeric Platforms for Controlled Drug Delivery, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 71 : 511.

(9) Ilavarasan, P., K., Enzhumalai, and A.N., Rajalakshmi, 2011, Buccal Patches as Emerging Trend, *Int.J. Pharmacy and Technology*, 3 (2): 976-978.

(10) Patel, A.R., Dhagash, A.P., and Sharad, V.C., 2011, MucoadhesiveBuccal Drug Delivery System, *Int. J. of Pharm. & Life Sci.*, 2(6) : 849, 851.

(11) Parmar, H.G., Janak, J.J., Tarun, K.P., Vishnu, M.P., 2010, Buccal Patch : A Technical Note, *Int.J. Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 4 (3): 178-179.

(12) Patel, V.M., Bhupendra,G.P., Madhabhai, M.P., 2009, Design and In Vitro Characterization of Eudragit Containing Mucoadhesive Buccal Patches, *Int.J. PharmTech Res.*,1 (3): 783-785.

(13) Gupta, S.K., I.J., Singhvi, M., Shirsat, G., Karwani, A., Agarwal, Aditi, A., 2011, Buccal Adhesive Drug Delivery System, *Asian Journal Biochem. And PharmRes.*, 1(2): 107, 109.

(14) Verma, S., Mahima, K., Aruna, R., and Sapna, S., 2011, An Overview On Buccal Drug Delivery System, *Int. J. of Pharm. Sciences and Res.*, 2 (6): 1311.

(15) G., Mythri, K., Kavitha, M., Rupeshet, Sd., Jagadeesh, S., 2011, Novel Mucoadhesive Polymers-A Review, *Journal of Applied PharmScience*, 1 (8): 38-39.

(16) Anonim, 1995, *Farmakope Indonesia*, Edisi IV, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, 710, 1168.

(17) Auterhoff, H., and Kovar, K.A., 2002, *Identifikasi Obat*, diterjemahkanoleh N.C .Sugiarso, Penerbit ITB, Bandung, 175.

(18) Martindale, 2009, *The Complete Drug Reference*, Thirty-sixth edition, The Pharmaceutical Press, USA, 1380-1381.

(19) Rogers, T.L., 2009, Hypromellose, In Rowe (Ed.), *Handbook of Pharmaceutical Excipients*,Sixth Edition, American Pharmaceutical Association, USA, 326-327.

(20) Anonim, 2007, *The United States Pharmacopoeia*, 30rd Ed., and The National Formulary, 25rd Ed., The United States Pharmacopoeia Convention, Inc., Roskville, 3058.

(21) Weller, P.J., 2009, Propylene Glycol, In Rowe (Ed.), *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, Sixth Edition, American Pharmaceutical Association, USA, 592-593.

(22) Draganoiu, E., A., Rajabi,S.S., Tiwari, 2009, Carbomer, In Rowe (Ed.), *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, Sixth Edition, American Pharmaceutical Association, USA, 110-112.

(23) Zhang, D., 2009, Polyoxyethylene Sorbitan Fatty Acid Esters, In Rowe (Ed.), *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, Sixth Edition, American Pharmaceutical Association, USA, 549-551.

(24) Singh, A., Pinkesh, P., Rama, B., Jimmy, P., 2011, Preparation and Evaluation of Buccal Formulation for Triamcolone, *Int. J. of Current PharmRes.*,3 (3): 79.

(25) Bhanja, S., P., Ellaiah, Sujit, K.M., Pratit, K.S., Sandip, P.T., Bibhuti, B.P., Debajyoti, D., 2010, Formulation and in vitro Evaluation of Mucoadhesive Buccal Tablets of Timolol Maleat, *Int. J. Parm. Biomed Res.*, 1 (4): 129-130.

(26) Riwidikdo, H., 2010, *Statistik untuk Penelitian Kesehatan dengan Aplikasi Program R dan SPSS*, Pustaka Rihana, Yogyakarta, 25.

(27) Satyabrata, B., Ellaiah, R., C., KVR.., Murthy, Panigrahi, B., Martha, S.K., 2010, Design and Evaluation of Methotrexate Buccal Mucoadhesive Patches, *Int. J. Pharm Biomed Sci.*, 1 (2): 34.

(28) Puratchikodyi, A., Viswanadhan V.P., S. Thomas, M., 2011, Development and Characterization of Mucoadhesive Patches of Salbutamol Sulfate for Unidirectional Buccal Drug Delivery, *Acta Pharm*, 61 : 162-165.

(29) Gandjar, I.G., Rohman, A., 2007, *Kimia Farmasi Analisis*, Pustaka Pelajar, Yogyakarta, 463-469.

(30) Joshita D.S., and Rosari, I., 2005, Perbandingan Pelepasan Propranolol Hidroklorida dari Matriks Kitosan, Etil Selulosa (EC) dan Hidroksi Propil Metil Selulosa (HPMC), *Majalah Ilmu Kefarmasian*, 2 (3): 151-152.

(31) Walpole, R.E., and Myers, R.H., 1986, *Ilmu Peluang dan Statistika untuk Insinyur dan Ilmuwan*, diterjemahkan oleh Dr.R.K. Sembiring, Penerbit ITB, Bandung, 589.

(32) Patel, V.M., Bhupendra, G.P., Madhabhai, M.P., 2006, Design and Characterization of Chitosan-Containing Mucoadhesive Buccal Patches of Propranolol Hydrochloride, *Acta Pharm.*, 57: 68.

T. KIMIA FARMA

04 JAN 2012

Hasil Pemeriksaan Laboratorium

BAHAN BAKU

No. BTBS	GRJ1-11001325	No. LA / HPL	: QAJ1-11001325
Tgl. BTBS	15/12/2011	Tgl. Sampling	: 16 Des 2011
Gudang / Lokasi	Plant Jakarta Bahan	Tgl. Mulai Periksa	: 28 Des 2011
Nama Bahan	1000202 PROPRANOLOL HYDROCHLORIDE	Tgl. Selesai Periksa	: 03 Jan 2012
		Diperiksa Oleh	: Geta
		Tgl. Periksa Ulang	: 03 Jan 2013
Merck/Produsen	SIMS - Italy	MFD	: 28 Feb 2011
Jumlah Barang	1 vat @ 50 kg = 50 kg	ED	: 28 Feb 2016
Jumlah Sampel	10 Gram 1 x 10g	Pemasok	: PT. MENJANGAN SAKTI
Diambil Oleh	M.Rusdi	No. Batch/lot	: 155.011

Pemeriksaan	Hasil	Syarat	Unit	Methode
Pemerian	Serbuk berwarna putih atau hampir putih	Serbuk berwarna putih atau hampir putih		BP 2009
Identifikasi	Memenuhi Pengujian	Memenuhi Pengujian		BP 2009
Kejernihan dan Warna Larutan	Memenuhi Pengujian	Memenuhi Pengujian		MPK0007
Susut Pengeringan (105 ... konstan)	0.03	Maximum 0.5	%	BP 2009
Kadar	99.09		%	BP 2009
Kadar Terhadap Zat Kering	99.12	99 - 101	%	BP 2009

Kesimpulan : Diluluskan

Note : Analisa :

Authorization	Id Charge / Position	Signature	Date Time	Notes
Prepare by	Lydia Hendrika Supervisor Pemeriksaan Bahan Baku		3/1/12	
Verified by	Drs. Jhadi Kardjoko Asmen Pengawasan Mutu		3/1/12	
Approved by	Dra. Tia Mutiaringsih Manager Pemastian Mutu		3/1-12	

Lampiran 2. Contoh Perhitungan Disolusi

1. Menghitung mg/500 ml

   mg/500 ml = mg/100ml x 500/1000

2. Menghitung faktor koreksi

   Faktor koreksi pertama dimulai dari 0, faktor koreksi berikutnya dihitung dengan menggunakan rumus. Contoh untuk menghitung faktor koreksi menit ke-10, menggunakan hasil perhitungan mg/500 ml pada menit sebelumnya yaitu menit ke-5.

   Mg/500 ml menit ke-5 = 13,045

   Faktor koreksi menit ke-10 = 13,045 x 5/500 + 0 = 0,13045

3. Setelah koreksi

   Setelah koreksi = faktor koreksi + mg/500 ml

4. % Terdisolusi

   % terdisolusi = setelah koreksi x 100/ bobot zat aktif

Contoh Perhitungan Formula 5

Waktu (t)	kadar					
	mg/1000ml	mg/1000ml x P	mg/500ml	Faktor koreksi	Setelah koreksi	% disolusi
F5 5'	26,09	26,09	13,045	0	13,045	65,225
F5 10'	29,17	29,17	14,585	0,13045	14,715	73,57725
F5 30'	37,79	37,79	18,895	0,14585	19,041	95,20425
F5 60'	38,22	38,22	19,110	0,18895	19,299	96,49475
F5 90'	37,9	37,9	18,950	0,1911	19,141	95,7055
F5 120'	36,87	36,87	18,435	0,1895	18,625	93,1225
F5 180'	37,34	37,34	18,670	0,18435	18,854	94,27175
F5 240'	36,42	36,42	18,210	0,1867	18,397	91,9835
F5 300'	36,73	36,73	18,365	0,1821	18,547	92,7355
F5 360'	36,76	36,76	18,380	0,18365	18,564	92,81825
F5 420'	36,16	36,16	18,080	0,1838	18,264	91,319
F5 480'	36,01	36,01	18,005	0,1808	18,186	90,929

Lampiran 3. Hasil Uji Statistik

```
ONEWAY Bobot BY Formula
  /STATISTICS DESCRIPTIVES HOMOGENEITY
  /MISSING ANALYSIS
  /POSTHOC=TUKEY BONFERRONI ALPHA (0.05).
```

Oneway

Descriptives

Bobot

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
formula satu	20	51.7500	3.95867	.88519	49.8973	53.6027	43.00	57.00
formula dua	20	50.6000	5.25557	1.17518	48.1403	53.0597	41.00	59.00
formula tiga	20	50.3500	4.18361	.93548	48.3920	52.3080	44.00	57.00
forula empat	20	55.2000	6.53412	1.46107	52.1419	58.2581	41.00	65.00
formula lima	20	39.1500	1.59852	.35744	38.4019	39.8981	36.00	42.00
Total	100	49.4100	7.06835	.70683	48.0075	50.8125	36.00	65.00

Test of Homogeneity of Variances

Bobot

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
5.110	4	95	.001

ANOVA

Bobot

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	2931.340	4	732.835	34.553	.000
Within Groups	2014.850	95	21.209		
Total	4946.190	99			

Multiple Comparisons

Dependent Variable:Bobot

	(I) Formula	(J) Formula	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
						Lower Bound	Upper Bound
Tukey HSD	formula satu	formula dua	1.15000	1.45633	.933	-2.8999	5.1999
		formula tiga	1.40000	1.45633	.872	-2.6499	5.4499
		forula empat	-3.45000	1.45633	.133	-7.4999	.5999
		formula lima	12.60000*	1.45633	.000	8.5501	16.6499
	formula dua	formula satu	-1.15000	1.45633	.933	-5.1999	2.8999
		formula tiga	.25000	1.45633	1.000	-3.7999	4.2999
		forula empat	-4.60000*	1.45633	.018	-8.6499	-.5501
		formula lima	11.45000*	1.45633	.000	7.4001	15.4999
	formula tiga	formula satu	-1.40000	1.45633	.872	-5.4499	2.6499
		formula dua	-.25000	1.45633	1.000	-4.2999	3.7999
		forula empat	-4.85000*	1.45633	.011	-8.8999	-.8001
		formula lima	11.20000*	1.45633	.000	7.1501	15.2499
	forula empat	formula satu	3.45000	1.45633	.133	-.5999	7.4999
		formula dua	4.60000*	1.45633	.018	.5501	8.6499
		formula tiga	4.85000*	1.45633	.011	.8001	8.8999
		formula lima	16.05000*	1.45633	.000	12.0001	20.0999
	formula lima	formula satu	-12.60000*	1.45633	.000	-16.6499	-8.5501
		formula dua	-11.45000*	1.45633	.000	-15.4999	-7.4001
		formula tiga	-11.20000*	1.45633	.000	-15.2499	-7.1501
		forula empat	-16.05000*	1.45633	.000	-20.0999	-12.0001
Bonferroni	formula satu	formula dua	1.15000	1.45633	1.000	-3.0356	5.3356
		formula tiga	1.40000	1.45633	1.000	-2.7856	5.5856
		forula empat	-3.45000	1.45633	.199	-7.6356	.7356
		formula lima	12.60000*	1.45633	.000	8.4144	16.7856
	formula dua	formula satu	-1.15000	1.45633	1.000	-5.3356	3.0356
		formula tiga	.25000	1.45633	1.000	-3.9356	4.4356
		forula empat	-4.60000*	1.45633	.021	-8.7856	-.4144
		formula lima	11.45000*	1.45633	.000	7.2644	15.6356

	formula tiga	formula satu	-1.40000	1.45633	1.000	-5.5856	2.7856
		formula dua	-.25000	1.45633	1.000	-4.4356	3.9356
		forula empat	-4.85000*	1.45633	.012	-9.0356	-.6644
		formula lima	11.20000*	1.45633	.000	7.0144	15.3856
	forula empat	formula satu	3.45000	1.45633	.199	-.7356	7.6356
		formula dua	4.60000*	1.45633	.021	.4144	8.7856
		formula tiga	4.85000*	1.45633	.012	.6644	9.0356
		formula lima	16.05000*	1.45633	.000	11.8644	20.2356
	formula lima	formula satu	-12.60000*	1.45633	.000	-16.7856	-8.4144
		formula dua	-11.45000*	1.45633	.000	-15.6356	-7.2644
		formula tiga	-11.20000*	1.45633	.000	-15.3856	-7.0144
		forula empat	-16.05000*	1.45633	.000	-20.2356	-11.8644

*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

Homogeneous Subsets

Bobot

	Formula	N	Subset for alpha = 0.05		
			1	2	3
Tukey HSD[a]	formula lima	20	39.1500		
	formula tiga	20		50.3500	
	formula dua	20		50.6000	
	formula satu	20		51.7500	51.7500
	forula empat	20			55.2000
	Sig.		1.000	.872	.133

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 20,000.

```
ONEWAY DE BY formula
  /STATISTICS DESCRIPTIVES HOMOGENEITY
  /MISSING ANALYSIS
  /POSTHOC=TUKEY ALPHA(0.05).
```

Oneway

Descriptives

DE

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
formula 1	3	.990260	.0134967	.0077923	.956732	1.023788	.9759	1.0027
formula 2	3	1.003460E0	.0051985	.0030013	.990546	1.016374	.9994	1.0093
formula 3	3	.972567	.0004010	.0002315	.971570	.973563	.9722	.9730
formula 4	3	.972067	.0264050	.0152449	.906473	1.037660	.9467	.9994
formula 5	3	.970400	.0110177	.0063611	.943030	.997770	.9577	.9774
Total	15	.981751	.0181421	.0046843	.971704	.991797	.9467	1.0093

Test of Homogeneity of Variances

DE

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
2.626	4	10	.098

ANOVA

DE

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	.003	4	.001	3.103	.067
Within Groups	.002	10	.000		
Total	.005	14			

Lampiran 4. Perhitungan Validasi Penetapan Kadar

1. Perhitungan Presisi

Presisi merupakan keterulangan metode analisis dan biasanya diekspresikan sebagai simpangan baku relatif dari sejumlah sampel yang berbeda signifikan secara statistik. Presisi seringkali diekspresikan dengan SD atau standar deviasi relatif (RSD) dari serangkaian data[(29)].

Data	Kadar (mg)
R 1	0,04149
R 2	0,04250
R 3	0,04245
R 4	0,04239
R 5	0,04376
Rata-rata ± SD	$0,042518 \pm 8,094 \times 10^{-4}$
CV (%)	1,904

2. Akurasi

Akurasi merupakan ketelitian metode analisis atau kedekatan antara nilai terukur dengan nilai yang diterima baik nilai konvensi, nilai sebenarnya, atau nilai rujukan. Akurasi diukur sebagai banyaknya analit yang diperoleh kembali pada suatu pengukuran dengan melakukan *spiking* pada suatu sampel[(29)].

Kadar sebenarnya (mg)	Kadar terukur (mg)	*Recovery* (%)
0,040	0,04252	106,3

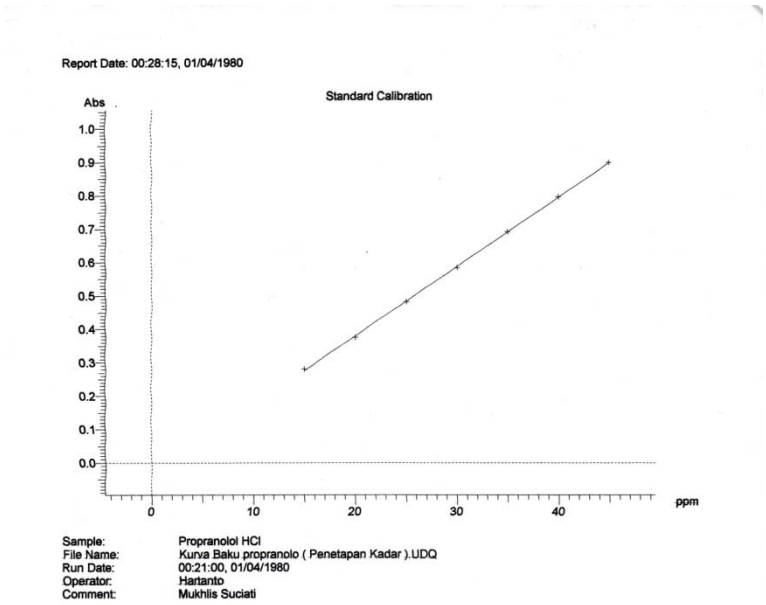
Perhitungan % *Recovery* :

$$\% \textit{ Recovery} = \frac{\text{Kadar terukur}}{\text{Kadar sebenarnya}} \times 100\ \%$$

% *Recovery* = 0,04252/0,040 x 100% = 106,3%

3. Linieritas

Linieritas merupakan kemampuan suatu metode untuk memperoleh hasil-hasil uji yang secara langsung proporsional dengan konsentrasi analit pada kisaran yang diberikan. Linieritas suatu metode merupakan ukuran seberapa baik kurva kalibrasi yang menghubungkan antara respon (y) dengan konsentrasi (x). Data yang diperoleh selanjutnya diproses dengan metode kuadrat terkecil, untuk selanjutnya dapat ditentukan nilai kemiringan (slope), intersep, dan koefisien korelasinya. Kurva baku yang didapat merupakan kurva baku yang linier[30]. Persamaannya yaitu Y = 0,0207x – 0,0359, dengan R = 0,9999.



Lampiran 5 : Alat-alat yang digunakan selama penelitian



Gambar 18 : Alat disolusi



Gambar 19: spektrofotometer



Gambar 20 : pH meter



Gambar 21: timbangan analitik



Gambar 22 : *Magnetic stirrer*

Lampiran 6. Perhitungan waktu dan akar waktu

1. Waktu vs Pelepasan obat

Formula I

Waktu (menit)	Pelepasan obat
5	19,85%
10	22,21%
30	34,07%
60	47,00%
90	60,77%
120	75,52%
180	101,30%
240	118,96%
300	109,74%
360	112,98%
420	115,95%
480	116,86%

a = 37,118 persamaan regresinya yaitu y = bx + a
b = 0,213 Jadi, y = 0,213x + 37,118
r = 0,901

Formula II

Waktu (menit)	Pelepasan obat
5	39,59%
10	47,21%
30	63,86%
60	78,96%
90	92,31%
120	104,23%
180	117,96%
240	126,69%
300	118,77%
360	121,01%
420	122,26%
480	125,99%

a = 65,699 persamaan regresinya yaitu y = bx + a
b = 0,161 Jadi, y = 0,161x + 65,699
r = 0,845

Formula III

Waktu (menit)	Pelepasan obat
5	54,26%

10	63,24%
30	88,92%
60	102,82%
90	123,44%
120	112,05%
180	116,82%
240	118,17%
300	118,12%
360	122,19%
420	129,98%
480	130,33%

a = 84,472 persamaan regresinya yaitu y = bx + a
b = 0,116 Jadi, y = 0,116x + 84,472
r = 0,767

Formula IV

Waktu (menit)	Pelepasan obat
5	43,22%
10	54,04%
30	66,37%
60	74,01%
90	79,56%
120	85,88%
180	94,46%
240	100,77%
300	105,19%
360	118,59%
420	115,66%
480	115,34%

a = 60,993 persamaan regresinya yaitu y = bx + a
b = 0,139 Jadi, y = 0,139x + 0,933
r = 0,933

Formula V

Waktu (menit)	Pelepasan obat
5	65,22%
10	73,57%
30	95,85%
60	97,87%

90	98,03%
120	96,40%
180	98,50%
240	97,13%
300	98,82%
360	99,81%
420	99,23%
480	99,76%

a = 85,724 persamaan regresinya yaitu y = bx + a
b = 0,039 Jadi, y = 0,039x + 85,724
r = 0,582

2. Akar waktu vs Pelepasan obat

Formula I

Akar waktu	Pelepasan obat
2,236068	39,59%
3,162278	47,21%
5,477226	63,86%
7,745967	78,96%
9,486833	92,31%
10,95445	104,23%
13,41641	117,96%
15,49193	126,69%
17,32051	118,77%
18,97367	121,01%
20,4939	122,26%
21,9089	125,99%

a = 9,288 persamaan regresinya yaitu y = bx + a
b = 5,616 Jadi, y = 5,616x + 9,288
r = 0,963

Formula II

Akar waktu	Pelepasan obat
2,236068	39,59%
3,162278	47,21%
5,477226	63,86%
7,745967	78,96%
9,486833	92,31%
10,95445	104,23%
13,41641	117,96%

15,49193	126,69%
17,32051	118,77%
18,97367	121,01%
20,4939	122,26%
21,9089	125,99%

a = 42,626 persamaan regresinya yaitu y = bx + a
b = 4,413 Jadi, y = 4,413x + 42,626
r = 0,938

Formula III

Akar waktu	Pelepasan obat
2,236068	54,26%
3,162278	63,24%
5,477226	88,92%
7,745967	102,82%
9,486833	123,44%
10,95445	112,05%
13,41641	116,82%
15,49193	118,17%
17,32051	118,12%
18,97367	122,19%
20,4939	129,98%
21,9089	130,33%

a = 66,900 persamaan regresinya yaitu y = bx + a
b = 3,255 Jadi, y = 3,255x + 66,900
r = 0,873

Formula IV

Akar waktu	Pelepasan obat
2,236068	43,22%
3,162278	54,04%
5,477226	66,37%
7,745967	74,01%
9,486833	79,56%
10,95445	85,88%
13,41641	94,46%
15,49193	100,77%
17,32051	105,19%
18,97367	118,59%

20,4939	115,66%
21,9089	115,34%

a = 43,323 persamaan regresinya yaitu y = bx + a
b = 3,635 Jadi, y = 3,635x + 43,323
r = 0,985

Formula V

Akar waktu	Pelepasan obat
2,236068	65,22%
3,162278	73,57%
5,477226	95,85%
7,745967	97,87%
9,486833	98,03%
10,95445	96,40%
13,41641	98,50%
15,49193	97,13%
17,32051	98,82%
18,97367	99,81%
20,4939	99,23%
21,9089	99,76%

a = 78,579 persamaan regresinya yaitu y = bx + a
b = 1,208 Jadi, y = 1,208x + 78,579
r = 0,717

Lampiran 7. Contoh Perhitungan DE

Tabel. Harga DE_{480} (%) kumulatif

Formula	DE_{480} (%)
Formula I	99,03 ± 1,35
Formula II	100,35 ± 0,52
Formula III	97,26 ± 0,04
Formula IV	97,21 ± 2,64
Formula V	97,05 ± 1,1

Contoh Perhitungan Formula V Replikasi 1

Formula V Replikasi 1	Propranolol HCl terdisolusi (%)	Perhitungan	AUC
AUC_{0-5}	65,9	1/2 x (65,9) x 5	164,75
AUC_{5-10}	76,43	1/2 x (65,9 + 76,43) x 5	355,83
AUC_{10-30}	100,19	1/2 x (76,432 + 100,19) x 20	1766,27
AUC_{30-60}	98,77	1/2 x (100,19 + 98,77) x 30	2984,61375
AUC_{60-90}	98,47	1/2 x (98,77+ 98,47) x 30	2958,74625
AUC_{90-120}	98,96	1/2 x (98,47+ 98,96) x 30	2961,49875
$AUC_{120-180}$	103,57	1/2 x (98,96+ 103,57) x 60	6076,23
$AUC_{180-240}$	100,40	1/2 x (103,57+ 100,40) x 60	6119,4525
$AUC_{240-300}$	97,03	1/2 x (100,40+ 97,03) x 60	5923,1475
$AUC_{300-360}$	95,34	1/2 x (97,03+ 95,34) x 60	5771,2425
$AUC_{360-420}$	98,99	1/2 x (95,34+ 98,99) x 60	5830,1175
$AUC_{420-480}$	99,18	1/2 x (98,99+ 99,18) x 60	5945,4375
AUC kumulatif sampai menit ke 480			46857,33625

$$\text{Harga } DE_{480}\ (\%) = \frac{\text{AUC kumulatif sampai menit ke 480}}{480 \times \text{jumlah zat terlarut } 100\%} \times 100\%$$

$$= \frac{46857,33625}{480 \times 100} \times 100\% = 97,619\%$$