

# OPTIMASI KOMPOSISI POLIMER DALAM TABLET PRORANOLOL HIDROKLORIDA SISTEM MENGAPUNG DAN LEKAT MUKOSA

Lusia Oktora Ruma Kumala Sari, Siska Martin, Eka Deddy Irawan  
Fakultas Farmasi, Universitas Jember  
E-mail: oktorarks@gmail.com

## Abstrak

Kombinasi penghantaran obat sistem mengapung dan lekat mukosa pada tablet Proranolol Hidroklorida diteliti untuk meningkatkan ketersediaan hayatinya dengan meningkatkan waktu transit obat pada saluran pencernaan. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengoptimasi dan menentukan komposisi optimal dari Hidroksipropil Metilselulosa (HPMC), Natrium Alginat dan Natrium Karboksimetilselulosa (CMC Na) pada tablet Proranolol Hidroklorida pelepasan terkontrol kombinasi sistem mengapung dan lekat mukosa. Tablet dibuat secara cetak langsung. Optimasi dilakukan dengan metode *simplex lattice design* (SLD). Tablet dievaluasi kemampuan mengapung, mengembang dan lekat mukosa. Kemampuan mengapung dan lekat mukosa digunakan sebagai parameter optimasi pada perhitungan model SLD. HPMC, Natrium Alginat dan CMC Na dapat meningkatkan kemampuan mengapung dan lekat mukosa. Komposisi optimum dari HPMC (83,673 mg), Natrium Alginat (46,327 mg) dan CMC Na (30mg) ditentukan berdasarkan *superimposed contour plot*.

**Kata Kunci:** tablet, mengapung-lekat mukosa, proranolol HCl, HPMC, natrium alginat dan CMC Na.

## I. PENDAHULUAN

Modifikasi sistem pelepasan obat saat ini sering diperbincangkan di antaranya *gastroretentive drug delivery system* (GRDDS). GRDDS ini dapat dicapai melalui beberapa cara di antaranya dengan sistem mengapung dan lekat mukosa. Sistem *floating* dan sistem *mucoadhesive* tersebut memiliki keterbatasan. Bentuk sediaan mengapung dimaksudkan untuk tetap mengapung pada cairan lambung ketika perut penuh setelah makan. Saat perut kosong dan tablet mencapai pilorus, daya apung sediaan akan berkurang sehingga sediaan dapat melewati pilorus keluar ke usus kecil. Sediaan juga dapat lepas dari dinding mukosa lambung dalam sistem penghantaran obat *mucoadhesive* karena adanya gerakan peristaltik lambung. Kombinasi sistem *floating-mucoadhesive* dapat mengatasi kelemahan-kelemahan ini dan meningkatkan efek terapi dari obat secara signifikan (Sonar *et al.*, 2007).

*Prosiding Seminar Nasional Current Challenges in Drug Use and Development  
Tantangan Terkini Perkembangan Obat dan Aplikasi Klinis*

Model obat yang digunakan adalah propranolol hidroklorida (propranolol HCl). Alasan pemilihan propranolol HCl dalam pengembangan sediaan dengan sistem kombinasi *floating-mucoadhesive* ini karena absorpsinya komplis di saluran pencernaan atas (Martindale, 2009), mempunyai waktu paruh eliminasi pendek sekitar 3-6 jam, bioavailabilitas mencapai 30% (Porwal *et al.*, 2011) sehingga menguntungkan untuk diformulasikan menjadi sediaan lepas lambat kombinasi sistem mengapung-*mucoadhesive*.

HPMC sangat tahan terhadap perubahan pH atau kandungan ionik dari media disolusi, ekonomis, tidak toksik, mudah digunakan, dan saat kontak dengan cairan terhidrasi menjadi bentuk lapisan gel kental dimana obat akan dilepaskan dengan difusi dan erosi (Lachman *et al.*, 1994). CMC Na memiliki kekuatan *mucoadhesive* yang lebih bagus dibandingkan HPMC (El-Kamel *et al.*, 2002). Natrium alginat juga digunakan dalam pembuatan formulasi oral dengan pelepasan diperpanjang (sediaan lepas lambat) karena Natrium alginat dapat menunda atau memperlambat disolusi suatu obat dari tablet, kapsul dan suspensi (Rowe *et al.*, 2009).

## II. METODE PENELITIAN

### A. Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah propranolol HCl (PT Dexa Medica), natrium alginat (Shadong Bio-Technologi), CMC Na (Brataco Chemika), HPMC K4M (Color Con Asia Pacific Pre. Ltd), asam sitrat (Brataco Chemika), NaHCO<sub>3</sub> (Brataco Chemika), magnesium stearat (Brataco Chemika), avicel (Brataco Chemika), kalium klorida, metanol, asam klorida, aqua destilata dan lambung kelinci (jenis lokal Jember, usia 7-8 bulan, dan BB 1-2 kg).

### B. Alat

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah alat uji disolusi (jenis dayung *Pharmeq*), spektrofotometer (*Genesys 10S UV-Vis*), mesin cetak tablet (*single punch Healthy*), perangkat lunak (*software*) *Sigma plot 11.0* dan *Design Expert 8.0.6* sebagai program pengolahan data.

### C. Pembuatan Tablet Propranolol HCl

Pembuatan tablet propranolol HCl dalam penelitian ini dilakukan dengan metode cetak langsung, proses pembuatannya adalah sebagai berikut: propranolol HCl, HPMC  
*Prosiding Seminar Nasional Current Challenges in Drug Use and Development  
Tantangan Terkini Perkembangan Obat dan Aplikasi Klinis*

K4M, natrium alginat, CMC Na, avicel, Na bikarbonat dan asam sitrat dicampur selama 10 menit. Campuran serbuk ditambah Mg stearat dan dicampur selama 5 menit. Campuran serbuk dikompresi menjadi tablet

**Tabel 1.** Susunan formula

Bahan (mg)	Percobaan						
	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7
Propranolol HCl	80	80	80	80	80	80	80
HPMC K4M	120	20	20	70	20	70	53,33
Natrium alginat	20	120	20	70	70	20	53,33
CMC Na	20	20	120	20	70	70	53,33
Na bikarbonat	42	42	42	42	42	42	42
Asam sitrat	10	10	10	10	10	10	10
Avicel	100	100	100	100	100	100	100
Mg stearat	8	8	8	8	8	8	8
Berat tablet (mg)	400	400	400	400	400	400	400

#### D. Evaluasi Tablet

##### 1) Kemampuan mengapung

Tablet dimasukkan ke dalam gelas beaker yang di dalamnya terdapat larutan dapar HCl pH 1,2 sebanyak 100 ml. Kemampuan mengapung ditentukan berdasarkan waktu tablet untuk dapat naik sampai permukaan dan mengapung. *Floating lag time* tablet Propranolol HCl dikehendaki antara 20-600 detik dan *floating duration time* tidak kurang dari 12 jam agar dapat memperlama waktu tinggal dalam lambung (Rosa *et al.*, 1994).

##### 2) Kemampuan lekat mukosa

Tablet diletakkan di atas jaringan lambung kelinci dan diberi beban 5 gram selama 10 menit. Tablet lalu ditarik dengan beban yang ditambahkan secara bertahap selama 5 detik. Kekuatan *mucoadhesive* diukur dengan menentukan seberapa besar beban yang mampu ditahan oleh tablet sampai terlepas dari lambung (Rajput *et al.*, 2010)

#### E. Penentuan Formula Optimum

Penentuan formula optimum dilakukan dengan menggunakan *software Desain Expert 8.0.6* versi trial.

*Prosiding Seminar Nasional Current Challenges in Drug Use and Development  
Tantangan Terkini Perkembangan Obat dan Aplikasi Klinis*

### III. HASIL DAN PEMBAHASAN

#### A. Kemampuan Mengapung

Sistem mengapung yang dibentuk oleh ketujuh formula adalah sistem *effervescent*. Tabel 2 merupakan hasil pengujian kemampuan mengapung.

**Tabel 2.** Hasil evaluasi kemampuan mengapung dari masing-masing formula

Formula	<i>Floating lag time</i> (detik) ± SD	<i>Floating duration time</i> (jam) ± SD
1	33,00 ± 2,00	> 12 ± 0
2	132,67 ± 1,53	1 ± 0
3	123,00 ± 1,00	0,5 ± 0
4	23,33 ± 2,52	> 12 ± 0
5	80,00 ± 2,00	1,5 ± 0
6	71,00 ± 3,61	> 12 ± 0
7	47,33 ± 2,52	8 ± 0

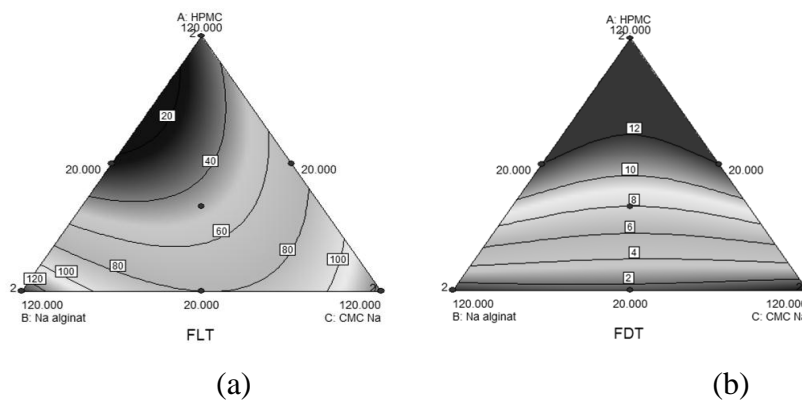
Data hasil pengujian kemampuan mengapung pada Tabel 2 dianalisis dengan menggunakan *software Design Expert 8.0.6* dan didapatkan persamaan dan gambar *contour plot* berikut:

##### a. *Floating lag time* (FLT)

$$Y = 33,00 \cdot A + 132,67 \cdot B + 123,00 \cdot C - 238,000 \cdot A \cdot B - 28,00 \cdot A \cdot C - 191,33 \cdot B \cdot C + 52,00 \cdot A \cdot B \cdot C$$

##### b. *Floating duration time* (FDT)

$$Y = +12.00 \cdot A + 1.00 \cdot B + 0.50 \cdot C + 22.00 \cdot A \cdot B + 23.00 \cdot A \cdot C + 3.00 \cdot B \cdot C - 49.50 \cdot A \cdot B \cdot C$$



**Gambar 1.** Contour plot (a) *floating lag time*, (b) *floating duration time*

Formula yang FDT-nya tidak mencapai 12 jam adalah formula 2, 3 5 dan 7. Keempatnya adalah formula yang mengandung Na Alginat dan CMC Na dengan jumlah yang besar. Kedua bahan tersebut membuat lapisan luar sediaan mengalami erosi yang besar dan cepat sehingga membuat FDT sediaan singkat yaitu dalam jangka waktu kurang dari 2 jam (Lachman *et al.*, 1994).

#### B. Kemampuan Lekat Mukosa

Formula 7 memiliki kekuatan *mucoadhesive* paling besar karena adanya kumulatif gaya ikatan baik dari gaya ikatan antara HPMC dengan mukus, gaya ikatan Na Alginat dengan mukus, ataupun gaya ikatan CMC Na dengan mukus. Hasil Interaksi antara polimer Na Alginat yang bersifat ionik (anionik) dan HPMC yang bersifat non-ionik dapat meningkatkan kekuatan lekat mukosa (Jogthong *et al.*, 2012). Na alginat memiliki gugus hidroksil yang banyak sehingga dapat mengikat kuat dengan rantai oligosakarida pada *mucin* (El-Gindy, 2004). Na Alginat cepat mengembang dan memfasilitasi interaksi merekatkan alginat dengan mukosa dan berkontribusi terhadap pembentukan lapisan kohesif yang lebih luas sehingga tingkat retensi mukosa maksimal (Shaikh *et al.*, 2012). CMC Na juga merupakan polimer yang bersifat *mucoadhesive* karena CMC Na memiliki gugus -COOH dan -OH sehingga bisa membentuk ikatan hidrogen dengan asam sialat, rantai oligosakarida atau pada protein dari *mucin*(Indrawati *et al.*, 2005).

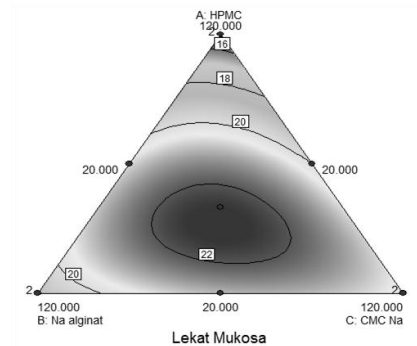
**Tabel 3.** Hasil evaluasi kekuatan *mucoadhesive*

<b>Formula</b>	<b>Kekuatan <i>Mucoadhesive</i> (g) ± SD</b>
1	15,00 ± 1,00
2	19,00 ± 1,00
3	20,33 ± 1,53
4	20,67 ± 0,58
5	21,00 ± 1,00
6	20,00 ± 1,00
7	22,33 ± 1,16

Data hasil pengujian kemampuan mengapung pada Tabel 3 dianalisis dengan menggunakan *software Desaign Expert* 8.0.6 dan didapatkan persamaan dan gambar *countor plot* berikut:

Kekuatan lekat mukosa

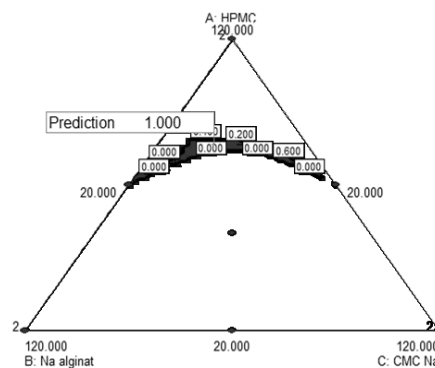
$$Y = 15,00 * A + 19,00 * B + 20,33 * C + 14,67 * A * B + 9,33 * A * C + 5,33 * B * C + 25,99 * A * B * C$$



**Gambar 2.** Contour plot kekuatan lekat mukosa

### C. Hasil Analisis dan Penentuan Formula Optimum

Penentuan formula optimum dilakukan dengan menggabungkan keempat *countor plot* menjadi *contour plot super imposed* yang ditampilkan pada Gambar 3.



**Gambar 3.** Contour plot super imposed

Salah satu formula optimum yang diperoleh dalam penelitian ini memiliki komposisi HPMC K4M 83,67 mg, Na Alginat 46,33 mg dan CMC Na 30,00 mg.

## IV. KESIMPULAN

HPMC, Natrium Alginat dan CMC Na dapat meningkatkan kemampuan mengapung dan lekat mukosa. Komposisi optimum dari HPMC (83,673 mg), Natrium Alginat (46,327 mg) dan CMC Na (30mg) ditentukan berdasarkan *superimposedcountour plot*.

## DAFTAR PUSTAKA

- El-Gindy, G. A., 2004, Formulation Development and In-Vivo Evaluation of Buccoadhesive Tablets of Verapamil Hydrochloride, *Bull Pharm Sci*, 27: 293-306
- El-Kamel A. H., Sokar, M. S., Naggar, V. F., & Al Gamal, S. S., 2002, Bioadhesive Controlled Release Metronidazole Vaginal Tablets, *Acta Pharm*,52: 171–179.
- Indrawati, T., Agoes, G., Yulinah, E., & Cahyati, Y., 2005, Uji Daya Lekat Mukoadhesif secara In Vitro beberapa Eksipien Polimer Tunggal dan Kombinasinya pada Lambung dan Usus Tikus, *Jurnal Matematika dan Sains*,10(2): 45-51
- Jogthong, Sakloetsakun, & Preechagoon, 2012, The Study of Mucoadhesive Properties of the Direct Compressed Combined Polymers for Oral Administration, The 4th Annual Northeast Pharmacy Research Conference of 2012 Pharmacy Profession in Harmony
- Lachman, L., Lieberman, H. A., & Kanig, J. L., 1994, Teori dan Praktek Farmasi Industri Edisi Ketiga, Jakarta: Penerbit Universitas Indonesia
- Martindale, 2009, The Complete Drug Reference Thirty Sixth Edition, London: Pharmaceutical Press
- Porwal, A., Swarni, G., & Saraf. S. A., 2011, Preparation and Evaluation of Sustained Release Microballoons of Propranolol, *DARU*, 19(3): 193-201
- Rajput, G. C., Majmudar, Dr. F. D., Patel, Dr. J. K., Patel, K. N., Thakor, R. S., Patel, B. P., & N. B. Rajgor. 2010. Stomach Specific Mucoadhesive Tablets as Controlled Drug Delivery System – a Review Work, *Int. J. Pharm. Bio. Res*, 1(1): 30-41
- Rosa, M., Zia, H., & Rodhes, T., 1994, Dosing and Testing In-vitro of A Bioadhesive and Floating Drug Delivery System for Oral Application, *Intl. J. Pharm*,105: 65-70
- Rowe, R. C., 2009, Handbook Of Pharmaceuticall Exipients 6th edition, Pharmaceutical Press and American Pharmaceutical Association
- Shaikh, Pawar, & Kumbhar, 2012, Effect of Chitosan and Sodium Alginate on Mucoadhesion and Drug Release of Itraconazol Tablets, *Int. J. Res. Pharmaceutical and Biomedical Sci*, 3(1): 293-297
- Sonar, G. S., Jain, K. D., M., & More, D. M., 2007, Preparation and in Vitro Evaluation of Bilayer and Floating-Bioadhesive Tablets of Rosiglitazone Maleate, *Asian J. Pharm. Sci.*, 2 (4): 161-169