

## Formulasi dan Evaluasi Hidrogel Mukoadhesif Metronidazole Menggunakan Kombinasi Kitosan dan Natrium Karboksimetilselulosa

Andhi Fahrurroji<sup>1,\*</sup>, Bambang Wijianto<sup>2</sup>, Agus Styawan<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Bagian Teknologi Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Tanjungpura

<sup>2</sup>Bagian Kimia Farmasi Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Tanjungpura

<sup>3</sup>Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Tanjungpura

\*E-mail: [roji\\_apt@pharm.untan.ac.id](mailto:roji_apt@pharm.untan.ac.id)

### Abstract

Metronidazole is an antibiotic that is often used in the treatment of infections, either its uses is in treated *Helicobacter pylori* infection and posses high solubility in acidic conditions which is 30.6 mg / mL at pH 1. To optimize the solubility, character accordingly the development of extended release is carried out in the form of mucoadhesive hydrogels dosage form that could be maintained the treatment of *H.pylori* infection in gastric. The aimed is to observed influence of a combination of chitosan and sodium carboxymethylcellulose (SCMC) polymers could be control the release of metronidazole at hydrogel dosage form. The method used to predict the formula is to use a factorial design and then take the optimum formula. The formula design consisted of 4 formulas with a ratio of chitosan and sodium carboxymethylcellulose polymers in a 0.5: 1.5; 1.0: 1.5; 0.5: 3.0; and 1.0: 3.0. The results of the observations showed the optimum formula that combination of 1.0% (chitosan) and 3.0% (sodium carboxymethylcellulose), with a response of Swelling index of 96.95%; mucoadhesive strength of 0.1911 N / cm<sup>2</sup>; with drug release of 67.457% and the drug release mechanism followed diffusion fickian. Based on the independent test sample t-test on the SPSS 22 program explained that the formula of the observation results were insignificant from the predicted results (p-value > 0.05).

**Keywords:** Metronidazole, Chitosan, Sodium carboxymethylcelluloce, Hidrogel, Factorial design

### Abstrak

Antibiotik metronidazole merupakan suatu antibiotik yang sering digunakan pada pengobatan infeksi, salah satu penggunaannya adalah dalam pengobati infeksi *Helicobacter pylori*. Antibiotik ini memiliki kelarutan yang relatif tinggi pada kondisi asam yaitu 30,6 mg/mL pada pH 1, sebagai upaya untuk mengoptimalkan kelarutan tersebut maka dilakukan pengembangan sediaan yang bertahan lama pada kondisi lambung sediaan tersebut adalah dalam bentuk hidrogel mukoadhesif yang dapat mempertahankan waktu tinggal di lambung lebih lama sehingga terapi infeksi *H.pylori* lebih optimal. Tujuan dari penelitian ini adalah melihat pengaruh penggunaan kombinasi polimer kitosan dan natrium karboksimetilselulosa yang dapat mengontrol pelepasan metronidazole secara *in vitro* dalam sediaan hidrogel. Metode yang digunakan untuk memprediksi formula tersebut adalah menggunakan desain faktorial yang selanjutnya diambil formula optimumnya. Rancangan formula awal untuk memprediksi formula optimum terdiri dari 4 formula dengan perbandingan polimer

kitosan dan natrium karboksimetilselulosa berturut-turut 0,5:1,5; 1,0:1,5; 0,5:3,0; dan 1,0:3,0. Hasil pengamatan menunjukkan formula optimum dengan perbandingan polimer kitosan dan natrium karboksimetilselulosa sebesar 1,0% (kitosan) dan 3,0% (natrium karboksimetilselulosa), dengan respon untuk kemampuan mengembang sebesar 96,95%; kekuatan mukoadhesif sebesar 0,1911 N/cm<sup>2</sup>; dengan pelepasan obat sebesar 67,457 % dan mekanisme pelepasan obat mengikuti sistem difusi *Fick*. Berdasarkan uji *independent sampel t-test* pada program SPSS 22 menjelaskan bahwa formula hasil observasi tidak berbeda signifikan dengan hasil prediksi (*p-value*>0,05).

**Kata Kunci:** Metronidazole, Kitosan, Natrium Karboksimetilselulosa, Hidrogel, Desain Faktorial.

---

**Submitted:** 23 Januari 2019

**Accepted:** 06 November 2019

**DOI:** <https://doi.org/10.25026/jsk.v2i3.118>

---

## ■ Pendahuluan

Ulkus peptik merupakan suatu keadaan dimana terjadi kerusakan pada lapisan mukosa, sub- mukosa sampai lapisan otot saluran cerna yang disebabkan oleh adanya peningkatan bakteri *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) yang terdapat di dalam lambung [1, 2]. Di negara berkembang *H. pylori* menginfeksi orang dewasa sebanyak 80-90% dari populasi dan sekitar 60-90% pasien yang mengalami tukak lambung terinfeksi oleh *H. Pylori* [3, 4].

Pengobatan konvensional seperti sediaan tablet dan kapsul dalam mengatasi infeksi *H. Pylori* sering mengalami kegagalan yang disebabkan oleh permeabilitas obat yang kurang baik, kadar obat yang sedikit di dalam lambung dimana sediaan obat yang tepat untuk infeksi *H. pylori* sediaan yang dapat mempertahankan obatnya lebih lama di lambung karena *H. pylori* tinggal dalam sel epitel mukosa lambung [5].

Metronidazole merupakan salah satu antibiotik yang digunakan untuk mengatasi infeksi *H. Pylori* [6]. Metronidazole mempunyai kelarutan yang tinggi pada pH asam, yaitu 30,6 mg/mL pada pH 1 dan kelarutan yang rendah pada pH basa yaitu, 11,6 mg/mL pada pH 7 [7]. Untuk memaksimalkan kelarutan metronidazole yang tinggi di lambung dan waktu tinggal di lambung maka dikembangkan sistem penghantaran obat gastroretentif dalam bentuk sediaan hidrogel. Hidrogel dapat meregulasi pelepasan obat melalui perubahan volume gel yang diinduksi oleh lingkungannya seperti kondisi pH, sehingga dapat diterapkan pada penghantaran metronidazole agar terlepas di lambung.

Selain itu, kitosan dan natrium karboksimetilselulosa merupakan polimer yang

memiliki sifat mukoadhesif [8]. Penelitian sebelumnya membuat hidrogel dengan polimer kitosan, polyvinylpirrolidone, dan asam poliakrilat dengan bahan aktif klaritromisin ternyata dapat meningkatkan waktu tinggal obat tersebut di lambung sehingga untuk mengobati infeksi *H. pylori* pada ulkus peptik lebih optimal [9]. Hidrogel yang disintesis dengan bahan dasar kitosan dengan penambahan polivinilalkohol sebagai agen penguat, diperoleh hidrogel yang dapat mengembang pada pH 1,2 dan menyusut pada pH 7 [10].

Penelitian menunjukkan bahwa kitosan dan natrium karboksimetilselulosa (Na CMC) mempunyai sifat mukoadhesif yang baik. Hidrogel yang dibuat dari kitosan yang dikombinasikan dengan polivinilpiridon dan asam poliakrilat ternyata dapat memperpanjang waktu tinggal klaritromisin dan dapat mengontrol pelepasan klaritromisin sehingga terapi infeksi *H. pylori* lebih optimal [9]. Metronidazole yang didesain menjadi hidrogel mukoadhesif dapat meningkatkan waktu tinggalnya di lambung sehingga diharapkan terapi infeksi *H. pylori* dapat lebih optimal.

## ■ Metode Penelitian

Metronidazole yang diperoleh dari Wuhan Wuyao Pharmaceutical dengan nomor batch: C04-W103023), kalsium klorida yang diperoleh dari Merck, kitosan dari Biotech Surindo, dengan nomor batch 10A0215.F.HM.CHC, natrium karboksimetilselulosa dari Brataco, asam klorida dari Merck), serta natrium klorida diperoleh dari Merck.

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah alat-alat gelas (Pyrex®iwaki), timbangan

analitik (BEL model M254Ai), lemari asam (ESCO model EBC-4A0), magnetic stirer (Schott model D-55122 Mainz), pH meter (HANNA tipe HI98107), micropipet (Scorex, Acura Manual Model 815.0010Y), spektrofotometer UV-Vis (Shimadzu 2450 & Genesys 10s UV-Vis).

### Pembuatan Sediaan Hidrogel Metronidazol

Larutan *Na CMC* (Brataco) dipersiapkan dengan cara melarutkan *Na CMC* dengan akuades dan dilanjutkan dengan melakukan pengadukan dengan *magnetic stirer* (Schott model D-55122 Mainz) pada suhu ruang. Larutan kitosan dipersiapkan dengan cara melarutkan kitosan dalam asam asetat 1%, setelah itu dilakukan pengadukan

dengan *magnetic stirrer* hingga kitosan terlarut sepenuhnya [10]. Sebanyak 250 mg metronidazole dilarutkan dalam 10 mL dapar pH 1,2 kemudian ditambahkan ke dalam larutan *Na CMC* dan diaduk selama 45 menit untuk memfasilitasi penetrasi molekul metronidazole ke dalam larutan *Na CMC*. Selanjutnya larutan *Na CMC* -Metronidazole diteteskan ke dalam larutan kitosan yang telah mengandung kalsium klorida ( $\text{CaCl}_2$ ) 2% menggunakan *hypodermic syringe* 5mL dan campuran diaduk secara konstan dengan kecepatan 100 rpm untuk membentuk kompleks kitosan–metronidazole–*Na CMC* [11]. Hidrogel yang terbentuk kemudian dikeringkan pada suhu kamar. Hidrogel yang telah kering selanjutnya dipersiapkan untuk analisis lebih lanjut.

Tabel 1. Hasil pengujian profil hidogel mukoadhesif metronidazol

Kode Formula	Variabel		Index Pengembangan (%/Jam)	Kekuatan Mukoadhesif (N/cm <sup>2</sup> )	Persentase kumulatif obat (t <sub>240</sub> ) (%)
	X <sub>1</sub>	X <sub>2</sub>			
F1	-1	-1	60,691±1,775	0,141±0,007	68,319±1,044
F2	1	-1	48,845±1,186	0,164±0,011	65,618±2,307
F3	-1	1	139,667±0,710	0,183±0,005	55,633±2,001
F4	1	1	96,583±0,770	0,192±0,006	66,672±1,808
Level Variabel			Konsentrasi rendah (-1)	Konsentrasi tinggi (1)	
Kitosan (%)			0,5	1	
Na Karboksimetilselulosa (%)			1,5	3	

Keterangan: kitosan dilarutkan dalam 10 mL larutan asam asetat 1%; natrium karboksimetilselulosa dilarutkan dalam 10 mL Akuades. Metronidazole yang digunakan sebanyak 250 mg ; larutan  $\text{CaCl}_2$  10 mL

### Pembuatan Larutan Dapar pH 1,2

Pembuatan larutan dapar pada pH 1,2 merujuk pada ketentuan yang ditetapkan pada farmakope Indonesia edisi keempat dengan menggunakan HCl pekat sebanyak 7 mL dilarutkan dalam 500 mL akuades. NaCl sebanyak 2 g dilarutkan dalam 100 mL akuades. Larutan NaCl kemudian ditambahkan ke dalam larutan HCl dan ditepatkan dengan akuades hingga 1 L. Selanjutnya campuran tersebut diukur pHnya menggunakan pH meter[12].

### Pengukuran Metronidazole

Pengukuran kadar metronidazole dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis (Shimadzu 2450 & Genesys 10s Uv-Vis double beam). Metronidazole sebanyak 100 mg yang ditimbang secara seksama terlebih dahulu dilarutkan kedalam larutan dapar asetat pH 1,2 dan diaduk selama 10 menit dengan kecepatan 500 rpm. Setelah telarut seluruhnya larutan tersebut dibuat dalam berbagai seri konsentrasi yakni 6, 9, 12, 15, 18 dan 21 ppm.

Pengukuran metronidazole menggunakan spektrofotometer berada pada panjang gelombang maksimum 276,8 nm. Proses pembuatan seri larutan dan pengukuran untuk kurva baku dilakukan repitisi 6x yang dilakukan dari larutan baku yang tersedia. Metode penetapan kadar ditetapkan dengan melakukan verifikasi metode yang meliputi linearitas, akurasi dan presisi. Hasil yang diperoleh pada pengukuran tersebut nilai liniaritas 0,9997, nilai akurasi dan presisi berturut-turut adalah pada rentang 98,124-100,198 dan 0,915-1,963.

### Uji Kemampuan Mengembang

Pengujian kemampuan mengembang hidrogel dilakukan dalam dapar pH 1,2 yang menggambarkan kondisi cairan lambung. Hidrogel yang telah dikeringkan ditimbang  $\pm 5$  mg dan ditempatkan dalam larutan dapar pada suhu kamar. Sampel di keluarkan dari larutan dapar pada interval waktu 1 jam selama 8 jam perendaman. Kelebihan air hidrogel dibersihkan dari permukaan sampel dengan menggunakan kertas saring, kemudian ditimbang

berat hidrogel basah. Rasio pengembangan hidrogel ditentukan dengan persamaan 1 [13].

$$RS (\%) = \left( \frac{W_s - W_d}{W_d} \right) \times 100\% \dots \dots \dots (1)$$

Keterangan :

- Ws : Bobot Hidrogel yang Mengembang
- Wd : Bobot Hidrogel Kering
- RS : Rasio Mengembang

### Uji Kekuatan Mukoadhesif

Kekuatan mukoadhesif diukur dengan menggunakan modifikasi ke-seimbangan timbangan. Hidrogel yang diuji ditempatkan pada mukosa usus sapi yang terdapat didalam dapar. Kemudian, pada sisi yang lain tambahkan air perlahan dengan kecepatan 100 tetes per menit. Penambahan air dihentikan saat hidrogel terlepas dari mukosa usus sapi. Berat air yang menyebabkan terlepasnya hidrogel dihitung sebagai berat air (g) yang ditentukan berdasarkan persamaan 2 dan 3 [14].

$$\text{Daya Adhesi (N)} = \frac{\text{Berat air (g)}}{1000} \times 9,81 \dots \dots \dots (2)$$

$$\text{Kekuatan Mukoadhesif (N/cm}^2\text{)} = \frac{\text{Daya Adhesi (N)}}{\text{Luas permukaan hidrogel (cm}^2\text{)}} \dots \dots \dots (3)$$

### Uji Pelepasan Obat Secara In Vitro

Tiap formula hidrogel metronidazole dilakukan uji pelepasan metronidazole dari polimer hidrogel dengan metode uji disolusi. Digunakan 900 mL larutan dapar pH 1,2 dalam gelas beaker dan pengadukan menggunakan *magnetic stirrer* dengan kecepatan 100 rpm pada suhu 37±0,5°C. Pengujian dalam medium pH 1,2 dilakukan selama 4 jam. Sampel larutan diambil pada menit ke-5, 10, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 240 dan dianalisis menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum metronidazole. Hasil uji disolusi dimasukkan ke dalam persamaan orde ke-nol, orde kesatu dan *Higuchi* untuk melihat kinetika reaksi obat serta persamaan Kosmeyer-Peppas untuk melihat mekanisme pelepasan obat [15,16].

### ■ Hasil dan Pembahasan

Hasil penelitian menunjukkan bahwa panjang gelombang maksimum metronidazole yaitu 277 nm pada pelarut larutan dapar pH 1,2. Data panjang

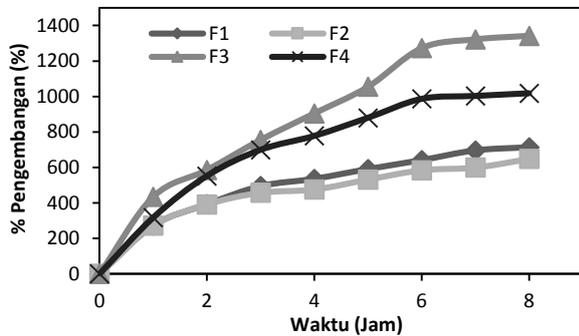
gelombang maksimum tersebut digunakan untuk membuat kurva baku dalam berbagai konsentrasi sehingga diperoleh persamaan yang akan digunakan untuk menghitung jumlah obat yang dilepaskan setiap satuan waktu tertentu.

### Uji Kemampuan Mengembang

Pengujian kemampuan mengembang hidrogel dilakukan dalam medium dapar pH 1,2 yang menggambarkan kondisi medium lambung tanpa enzim. Pengujian ini bertujuan untuk mengetahui waktu pengembangan yang berkaitan dengan kemampuan hidrogel dalam mengontrol pelepasan obat dari dalam matriks polimernya. Hasil pengujian (gambar 1) menunjukkan bahwa lama pengembangan hidrogel berbanding lurus dengan kemampuan pengembangan hidrogel, semakin lama waktu pengembangan akan meningkatkan persen pengembangan dari hidrogel. Adanya penetrasi air secara bebas ke dalam hidrogel mengakibatkan air memenuhi pori-pori yang terdapat pada hidrogel sehingga akan memperbesar derajat pengembangannya [17]. Formula 3 dan 4 menunjukkan bahwa terjadi peningkatan yang signifikan pada 3 jam pertama yang selanjutnya diikuti dengan melambatnya pengembangan dan pengembangan stabil setelah pengujian memasuki jam ke-7. Peristiwa ini diawali dengan dengan terjadinya proses hidrasi ke dalam rantai polimer [18]. Adanya penetrasi medium asam ke dalam rangka polimer pada waktu awal pengujian yang secara langsung akan mengakibatkan protonisasi gugus amin primer (-NH<sub>3</sub><sup>+</sup>) pada kitosan sehingga terjadinya gaya tolak-menolak didalam rangka kitosan, muatan positif dari kitosan yang terbentuk dapat menyebabkan melemahnya interaksi dengan gugus karboksil *Na CMC*, hal inilah yang menyebabkan terjadinya pengembangan yang cukup signifikan pada jam ke-3. Persamaan faktorial untuk respon kemampuan mengembang dapat di lihat pada persamaan 4.

Kemampuan mengembang = -0,710 + 3,141A + 5,791B - 3,209A.....(4)  
 Ket: A = Proporsi Kitosan  
 B = Proporsi Na CMC

Berdasarkan persamaan 4, *Na CMC* mempunyai pengaruh yang lebih besar dalam menurunkan kemampuan mengembang dan interaksi antara kitosan dan *Na CMC* dapat menurunkan kemampuan mengembang hidrogel.



Gambar 1. Hasil Uji Pengembangan Hidrogel metronidazol Dalam dapar asetat pH 1,2

### Uji Kekuatan Mukoadhesif

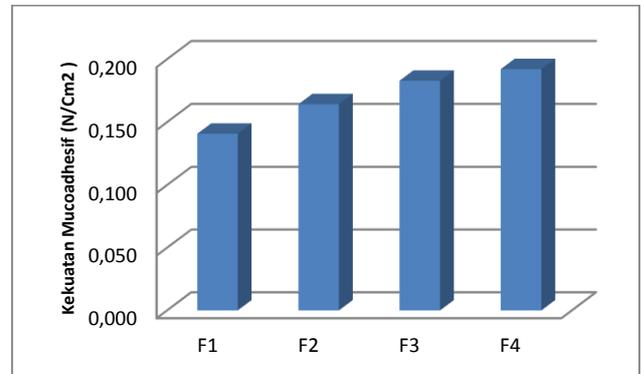
Hasil pengujian memperlihatkan bahwa formula 4 mempunyai kekuatan mukoadhesif paling besar. Berdasarkan gambar 2, memperlihatkan bahwa dengan adanya peningkatan konsentrasi kitosan dan *Na CMC* dapat meningkatkan kekuatan mukoadhesif. Persamaan faktorial respon kekuatan mukoadhesif dapat dilihat pada persamaan 5.

$$\text{Kekuatan Mukoadhesif} = +0,061 + 0,075 A + 0,037 B - 0,018 AB \dots\dots(5)$$

Ket: A = Proporsi Kitosan  
B = Proporsi Na CMC

Berdasarkan persamaan 5 menunjukkan bahwa dengan adanya peningkatan konsentrasi kitosan dan *Na CMC* dapat meningkatkan kekuatan mukoadhesif. Hal ini sesuai dengan hasil penelitian menggambarkan formula 4 lebih besar kekuatan mukoadhesif daripada formula 1,2 dan 3. Hal ini terjadi karena kitosan bersifat kationik dan memiliki gugus  $-NH_2$  yang mana pada kondisi asam akan terprotonasi membentuk  $-NH_3^+$  yang dapat berikatan dengan glikoprotein mukus yang bersifat anionik (asam sialat) serta permukaan sel mukosa yang bermuatan negatif sehingga membentuk ikatan ionik yang kuat. Kitosan juga berikatan hidrogen antara gugus hidrogel pada kitosan dengan senyawa penyusun mukosa lainnya [19]. *Na CMC* memiliki gugus  $-COO^-$  yang pada suasana asam akan berada dalam bentuk molekul sehingga ikatan yang terjadi antara *Na CMC* dengan komponen mukosa adalah ikatan hidrogen [20]. Namun dengan adanya interaksi antara kedua polimer dapat menurunkan kekuatan mukoadhesif. Hal ini disebabkan oleh terbentuknya ikatan gaya elektrostastik antara

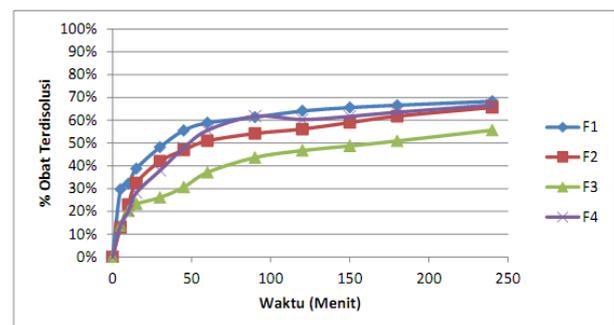
kitosan dan *Na CMC* yang akan mengurangi ikatan polimer dengan mukosa lambung [20].



Gambar 2. Diagram Hasil Uji Kekuatan Mukoadhesif pada berbagai seri konsentrasi kitosan dan natrium karboksimetilselulosa Pada berbagai formula

### Uji Pelepasan Obat

Uji pelepasan obat ini menggunakan alat disolusi yang dimodifikasi dan medium disolusi yang digunakan adalah dapar pH 1,2 yang menggambarkan kondisi cairan lambung. Data profil pelepasan metronidazole dari matriks hidrogel terhadap waktu ditunjukkan pada gambar 3.



Gambar 3. Grafik hubungan antara profil obat terdisolusi dengan lama uji disolusi

Hasil penelitian (pada tabel 1) menunjukkan bahwa pelepasan obat paling tinggi yaitu pada formula 1 sebesar 68,31 % dan paling rendah pada formula 3 sebesar 55,63 % selama 4 jam pengujian. Perbedaan yang terjadi antara tiap formula dapat dikarenakan adanya variasi rasio konsentrasi polimer yang digunakan. Semakin kecil konsentrasi kitosan dan *Na CMC* semakin besar obat yang akan terlepas dari matriks hidrogel. Pelepasan

metronidazole dari matriks hidrogel dikendalikan oleh kinetika Higuchi. Hal ini dapat dilihat nilai  $r^2$  pada tabel 2 yang mendekati 1 pada formula 1 sampai formula 4. Kinetika Higuchi menggambarkan bahwa jumlah obat yang terlepas sebanding dengan akar waktu dengan mekanisme pelepasan secara difusi fickian [21]. Matriks hidrogel yang digunakan juga termasuk matriks hidrofilik yang dapat mengembang pada medium asam, membentuk lapisan gel yang memungkinkan obat dapat berdifusi keluar melalui lapisan tersebut. Nilai eksponen pelepasan obat ( $n$ ) pada persamaan *Korsmeyer-Peppas* menggambarkan mekanisme pelepasan obat

yang dialami oleh sediaan tersebut. Tabel 3 memperlihatkan bahwa mekanisme pelepasan obat pada sediaan dikendalikan oleh difusi fick karena nilai  $n < 0,5$ .

Dengan demikian, pelepasan obat terjadi melalui difusi medium disolusi ke dalam matriks hydrogel [22]. Ketika medium disolusi berpenetrasi ke dalam matriks hidrogel, jaringan tiga dimensi hidrogel mengalami relaksasi, selanjutnya hidrogel akan mengembang sehingga medium yang masuk ke dalam matriks dapat membawa obat keluar melalui pori-pori matriks hidrogel secara difusi.

Tabel 2. Penggunaan Antibiotik Terbanyak Pasien Demam Tifoid di RS Samarinda Medika Citra periode 2017

Formula	Orde Nol		Orde Satu		Higuchi	
	k (menit <sup>-1</sup> )	r <sup>2</sup>	k (menit <sup>-1</sup> )	r <sup>2</sup>	k (menit <sup>-1</sup> )	r <sup>2</sup>
1	0,154 ± 0,001	0,715 ± 0,034	0,003 ± 0,000	0,641 ± 0,031	3,0050 ± 0,0185	0,8741 ± 0,0257
2	0,864 ± 0,612	0,717 ± 0,093	0,004 ± 0,001	0,545 ± 0,081	3,5562 ± 0,3636	0,8651 ± 0,0766
3	0,169 ± 0,007	0,876 ± 0,035	0,005 ± 0,000	0,753 ± 0,068	3,1390 ± 0,1242	0,9684 ± 0,0199
4	0,203 ± 0,008	0,692 ± 0,031	0,005 ± 0,000	0,756 ± 0,020	3,9887 ± 0,1610	0,8549 ± 0,0278

Keterangan : n=jumlah data; r<sup>2</sup>= koefisien determinasi; k= konstanta pelepasan obat persamaan faktorial untuk respon % pelepasan obat ditunjukkan pada persamaan 6.

$$\text{Pelepasan obat} = 97,44536 - 32,88108 A - 17,61726 B + 18,31983 AB \dots\dots\dots(6)$$

Keterangan :

- A = Proporsi kitosan
- B = proporsi Na CMC

Berdasarkan persamaan 6, adanya penurunan konsentrasi kitosan dan *Na CMC* dapat meningkatkan % pelepasan obat, akan tetapi adanya interaksi kedua polimer tersebut dapat menurunkan % pelepasan obat.

terbaik dari komponen-komponen yang dioptimasi yaitu kitosan dan *Na CMC*. Formula optimum yang disarankan oleh desain adalah kitosan 1% : *Na CMC* 3%.

Nilai *desirability* yang diperoleh untuk prediksi ini adalah sebesar 0,858 yang artinya formula optimum tersebut akan menghasilkan produk dengan parameter atau respon yang paling optimum dan sesuai dengan keinginan adalah sebesar 85,8%. Nilai *desirability* yang mendekati 1 menunjukkan bahwa nilai respon aktual akan memiliki kemungkinan yang besar untuk tidak berbeda signifikan dengan nilai respon hasil prediksi. Nilai ini sangat dipengaruhi oleh kompleksitas komponen, rentang yang digunakan dalam komponen, jumlah komponen dan respon, serta target yang ingin dicapai dalam memperoleh formula optimum. Gambar kurva *desirability* dapat dilihat pada gambar 4.

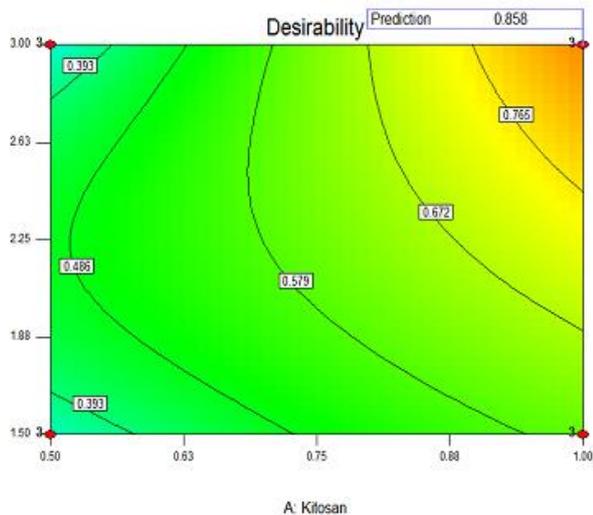
Tabel 3. Hasil Perhitungan Model Pelepasan Berdasarkan Persamaan Kosmeyer peppas; n=3

Formula	Kosmeyer Peppas		
	k (menit <sup>-1</sup> )	r <sup>2</sup>	n <sup>b</sup>
1	0,0014 ± 0,0000	0,9538 ± 0,0106	0,2226 ± 0,0007
2	0,0021 ± 0,0004	0,8916 ± 0,0619	0,3653 ± 0,0515
3	0,0022 ± 0,0001	0,9736 ± 0,0259	0,3437 ± 0,0072
4	0,0023 ± 0,0001	0,927 ± 0,014	0,4023 ± 0,0000

Keterangan : n=jumlah data; nb=koefisien difusi; r<sup>2</sup>= koefisien determinasi; k= konstanta pelepasan obat

### Penentuan dan Pengujian Formula Optimum

Data-data hasil pengujian respon kemudian diolah dengan menggunakan program *Desain Expert 7.0.0*. Program ini akan memprediksikan kombinasi



Gambar 4. Kurva Desirability Formula Optimum

Pada gambar 4 menunjukkan kecenderungan nilai desirability formula optimum pada tiap-tiap perbandingan polimer kitosan dan Na CMC. Nilai

terendah (0) dan tertinggi (1) ditandai dengan warna biru hingga merah. Berdasarkan kurva tersebut dapat dilihat bahwa kecenderungan daerah berwarna merah diberikan oleh formula dengan perbandingan kitosan 1% dan Na CMC 3%, semakin rendah perbandingannya maka nilai yang diberikan juga menjadi semakin rendah, dengan konsentrasi kitosan dibawah 0,88% dan Na CMC dibawah 2,63% akan memberikan nilai dibawah 62,7% yang artinya keberhasilan produk untuk dapat memberikan respon yang sesuai keinginan relatif rendah.

Pengujian parameter formula hidrogel optimum bertujuan untuk mengetahui apakah hasil parameter uji meliputi kemampuan mengembang, kekuatan mukoadhesif, dan pelepasan obat yang diperoleh sesuai dengan hasil prediksi dari program. Hasil pengujian dan analisis parameter hidrogel optimum dengan perbandingan polimer kitosan – Na CMC = 1% : 3% dapat dilihat pada tabel 4.

Tabel 4 Hasil Pengujian dan Analisis Parameter Formula Optimum; n=3±SD

Parameter	Hasil Prediksi	95% PI low	95% PI high	Hasil Uji	Signifikansi
Kemampuan Mengembang (%)	96,582	95,42	97,74	96,562 ± 0,047	p>0,05
Kekuatan Mukoadhesif (N/Cm <sup>2</sup> )	0,192	0,18	0,20	0,190 ± 0,004	p>0,05
Pelepasan obat (%)	66,672	3,71	4,27	67,457 ± 2,427	p>0,05

Keterangan : n = jumlah data; PI = prediction interval

Berdasarkan hasil uji beda menggunakan *independent sample t-test* pada tabel 4. menunjukkan bahwa nilai aktual dan nilai prediksi dari setiap parameter uji yang dihasilkan oleh formula optimum tidak berbeda signifikan dikarenakan nilai *p-value* > 0,05. Hal ini mengindikasikan bahwa persamaan yang disarankan oleh program dengan metode desain faktorial dapat memprediksi nilai-nilai yang akan dihasilkan oleh setiap respon pada formula optimum hidrogel.

### ■ Kesimpulan

Kombinasi polimer Kitosan dan Na CMC dalam matriks hidrogel mukoadhesif dapat mengontrol pelepasan metronidazole secara in vitro sebesar 55,63% - 68,31% selama 4 jam pengujian dalam dapar pH 1,2, dan Formula optimum hidrogel mukoadhesif metronidazole diperoleh dengan perbandingan kombinasi kitosan dan Na CMC masing-masing sebesar 1% (kitosan) dan 3% (Na CMC). Hasil pengujian menunjukkan bahwa

Formula optimum hidrogel mukoadhesif metronidazole memiliki nilai respon yang tidak berbeda bermakna antara hasil observasi dan nilai prediksi.

### ■ Daftar Pustaka

- [1] Aziz. N. Peran Antagonis Reseptor H-2 Dalam Pengobatan Ulkus Peptikum. *Sari Pediatri*. 2002. 3: 222-266
- [2] Zhang.Y., Argent.R.H., Letley.D.P., Thomas.R.J. and Atherton.J.C. Tyrosine phosphorylation of CagA from Chinese *Helicobacter pylori* isolates in AGS gastric epithelium cells, *J. Clin. Microbiol.* 2005. 43: 786-790
- [3] Farida,A., Unita,M., Yulianita, F., Azhar.M.B., Yuwono. Sensitifitas dan Spesifisitas Pemeriksaan *Helicobacter pylori* pada Saliva Penderita Gastritis Kronik dengan PCR. Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya. Palembang. 2008: 1-14
- [4] Arora.S., Bisen.G., Budhiraja.R.D. Mucoadhesive and Mucopenetrating Delivery Systems for

- Eradication of *Helicobacter pylori*. *Asian. J. Pharm.* 2012. 6:18-30
- [5] Torre PM, Enobakhare Y, Torrado G and Torrado S. Release of amoxicillin from polyionic complexes of chitosan and poly (acrylic acid), study of polymer/polymer and polymer/drug interaction within the network structure. *Biomaterials*. 2003. 24:1499-1506
- [6] Lacy.Cf., Amstrong L.L., Goldman.M.P., Lance.L.L. Drug Information Handbook. 1<sup>st</sup> Edition. *American Pharmacist Association*. USA. 2009: 1126-1127
- [7] Redisuire.C.F., Porta.V., Nunes.D.S.G., Nunes.T.M., Junginger.H.E., Kopp.S., Midha.K.K., Shah.V.P., Stavchansky.J.B., Barend.D.M. Biovaiwer Monograph for Immediate Release Solid Oral Dosage Form: *Metronidazole*. *J. Pharm. Sci.* 2011. 100: 1618-1627
- [8] Tangri.P., Madhav1. N.V.S. Oral Mucoadhesive Drug Delivery Systems. *Int.l J. Biopharm.* 2011. 2: 36-46
- [9] Gupta.A.K., Maurya.S.D., Dhakar.R.C., Singh.R.D. pH-Sensitive Interpenetrating Hydrogel for Eradication of *Helicobacter Pylori*. *Int. J. Pharm. Sci. Nanotech.* 2010. 3: 924-932
- [10] Abu-Jdayil B, Fara DA. Modification of the Rheological Behaviour of Sodium Alginate by Chitosan and Multivalent Electrolytes. *Ital. J. Food Sci.* 2013. 25 : 196-201.
- [11] Santoso.I.L. 2013. Preparasi dan Evaluasi Hidrogel Natrium Diklofenak dengan Kitosan dan Natrium Alginat. *Skripsi*. Universitas Widya Mandala.. 2013 :44-47
- [12] He.H. Multifunctional Medican Device Based on pH-Sentitive Hydrogels for Controlled Drug Delivery. *Disertation*. The ohio Universtity. 2006: 57-59
- [13] DEPKES RI. Farmakope Indonesia. Edisi IV. DEPKES RI. Jakarta. 1995 : 1066
- [14] Rajput GC, Majmudar FD, Patel JK, Patel KN., Thakor RS, Patel BP, Rajgor NB. Stomach Spesific Mucoadhesive Tablet as Controlled Drug Delivery System, Review Article. *Int. J. Pharm. Bio Res.* 2010. 1: 30-41.
- [15] Lin YH, Liang HF, Chung CK, Chen MC, Sung HW. Physically Crosslinked Alginate/N,O-Carboxymethyl Chitosan Hydrogels with Calcium for Oral Delivery of Protein Drugs. *Biomaterials*. 2005. 26: 2105–2113.
- [16] Déat-Lainé E, Valérie H, Ghislain G, Jean-Francois J, Jean-Michel C, Muriel S, Eric B. Efficacy of Mucoadhesivve Hydrogel Microparticles of Whye Protein and Alginate for Oral Insulin Delivery. *Pharm. Res.* 2013. 30: 721-734.
- [17] Meng X, Li P, Wei Q, Zhang HX. pH Sensitive Alginate-Chitosan Hydrogel Beads for Carvedilol Delivery. *Pharm Dev Tech.* 2011; 16(1): 22-28.
- [18] Hoffman AS. Hydrogels for Biomedical Application, Review Article. *AdvDrug Deliv.* 2002; 43(5):3-12.
- [19] Deacon, M. P., Clive J. R., Phillip M. W., Saul J. B. T., Martyn C. D., S. S. (Bob) DAVIS and Stephen E. H 2000. Atomic Force Microscopy Of Gastric Mucin and Chitosan Mucoadhesive Systems. *Biochem. J.* 2000. 348: 557-563
- [20] El-Kamel, A.H., Sokar, M.S., Naggar, V.F., and Gamal, S.A . Bioadhesive Controlled Release Metronidazol Vaginal Tablets. *Acta Pharm.* 2002. 52:171-179
- [21] Komariah.E. Pengembangan Granul Mukoadhesif Diltiazem Tertahan Di Lambung Menggunakan Eksipien Koproces Karagenan dan Prigelatinasi Pati Singkong Propionat. Tesis. UI.2012.
- [22] Setiaastuti.A.D., Preparasi Dan Karakterisasi Kitosan Suksinat Sebagai Matriks Pada Granul Lepas Lambat Mukoadhesif. Skripsi. UI. 2011.