

Profil Disolusi Parasetamol Mukoadhesif Menggunakan Kombinasi Polimer Natrium Karboksimetilselulosa dan Gom Arab

Auzal Halim¹, Riri Hariyani², Maria Dona Octavia²

¹Fakultas Farmasi, Universitas Andalas

²Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi (STIFARM) Padang

Abstract

Dissolution profiles of 4 formulas of paracetamol mucoadhesive formulas has been done. The test done by using pH 5,8 phosphate buffer as dissolution medium with rowing method, as stated in the Indonesian Pharmacopoeia IV edition. Paracetamol concentrations were measured by UV spectrophotometer at 243 nm. The average dissolution from each formula at 60 minutes are 10.1641%, 15.015%, 11.0631% and 11.8493% respectively. Adhesion test of some mucoadhesive granule adhesion test formulated by using Na-CMC single polymer and a combination of Na-CMC and gum arabic done bioadhesive in vitro assay using rabbit intestinal tissue. The result showed that the combination of Na-CMC polymer and gum Arabic can be used as a polymer bioadhesive because it shows results that meet the requirements of the test bioadhesive.

Keyword : Mukoadhesif, Na CMC, Dissolution profiles of paracetamol

Pendahuluan

Salah satu sifat fisika kimia yang penting dari suatu molekul obat adalah kelarutan, terutama kelarutan zat dalam air. Sebelum suatu obat masuk ke dalam sirkulasi dan menghasilkan efek terapeutik, obat pertamanya harus berada dalam bentuk larutan. Senyawa yang relatif tidak larut dalam air seringkali menunjukkan absorpsi yang tidak sempurna. Jika kelarutan dari zat aktif tidak seperti yang diharapkan, maka diperlukan usaha untuk memperbaiki kelarutannya (Ansel, 1989).

Obat dalam bentuk sediaan padat terlebih dahulu harus melalui proses desintegrasi, degradasi dan disolusi yaitu larut dalam cairan gastro-intestinal (GI) sebelum diabsorpsi melalui dinding mukosa saluran cerna. Langkah-langkah desintegrasi sampai disolusi sangat menentukan kecepatan obat diabsorpsi masuk keperedaran sistemik (Lachman, 1994).

Salah satu cara untuk memperbaiki ketersediaan hayati obat yang sukar larut, mudah terurai pada pH alkali serta memiliki lokasi absorpsi di lambung dan usus bagian atas adalah dengan menggunakan sediaan mukoadhesif yang menempel di lambung. Bentuk sediaan mukoadhesif dapat berupa

granul, pellet, tablet matriks, kapsul dan mikrokapsul. Sediaan ini ditahan dilambung menurut mekanisme pelekatan pada

permukaan sel epitel atau pada mukus dalam jangka waktu yang lama (Deshpande, *et al.*, 1997).

Sistem penghantaran obat mukoadhesif secara oral dikembangkan dengan beberapa tujuan antara lain: meningkatkan bioavailabilitas, penghantaran yang ditargetkan spesifik ke wilayah tertentu saluran gastro-intestinal (GI), memaksimalkan tingkat absorpsi karena kontak yang baik dengan menyerap membran, meningkatkan perlindungan obat dengan polimer dan memperpanjang waktu transit sehingga memperpanjang waktu absorpsi (Bhabani *et al.*, 2009).

Parasetamol merupakan salah satu golongan analgetika perifer. Pilihan utama adalah parasetamol yang bila kurang memberikan efek dapat diulangi setelah 4 jam. Bila mana obat ini belum juga efektif dapat diberikan asetosal atau golongan NSAID dalam dosis tinggi, misalnya asetosal 1200 mg, ibuprofen 600 mg atau naproksen 1 g. Resorpsinya dari usus cepat dan praktis tuntas, secara rektal lebih lambat. Protein plasmanya ca 25%, plasma $t_{1/2}$ nya 1–4 jam. Antara kadar plasma dan efeknya tidak ada hubungannya. Dalam hati, zat ini diuraikan menjadi metabolit-metabolit toksis yang diekskresi dengan kemih sebagai konjugat-glukuronida dan sulfat (Tjay, 2002).

Dalam penelitian ini digunakan polimer Na-CMC dan Gom Arab, karena Na-CMC

mempunyai sifat hidrofilik, memiliki daya lekat yang tinggi dalam pembuatan sediaan mukoadhesif. Dalam sediaan bukal mukoadhesif, Na-CMC juga berperan sebagai bahan tambahan yang berfungsi untuk melindungi perlekatan produk dengan jaringan tubuh dari kerusakan, sedangkan Gom arab mudah larut dalam air, sehingga polimer ini akan mampu menyerap air yang lebih banyak dan melekat lebih kuat (Chandikya, 2009; Agoes, 2001).

Metode Penelitian

Alat

Spektrofotometer UV (*UV-1700 Pharma Spec*), ayakan vibrasi, alat ukur kecepatan disolusi (*Pharma Test PT-DT7*), alat mukoadhesif, fotomikroskop, tap volumetri, pH meter, alat Enslin yang telah dimodifikasi.

Bahan

Parasetamol (*Brataco*), Natrium Karboksimetilselulosa (*Brataco*), Gom arab (*Brataco*), Avicel PH 102 (*Brataco*), NaOH (*Brataco*), Metanol (*Brataco*), Parafin cair (*Brataco*), Etanol, Kalium Dihidrogen Fosfat, aquadest, membran parafilm, membran mukosa usus halus kelinci.

Formulasi Granul

Tabel I. Formulasi Granul Mukoadhesif Parasetamol

Bahan	Formula	Jumlah (gram)			
		F1	F2	F3	F4
Parasetamol		100	100	100	100
Avicel PH 102		30	30	30	30
Na-CMC		70	50	30	20
Gom arab		-	20	40	50

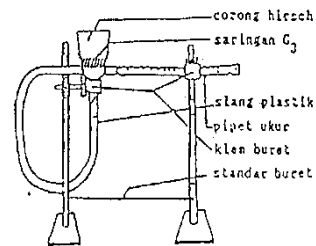
Pembuatan Granul Mukoadhesif (Agoes, 2001)

Granul mukoadhesif dibuat dengan formulasi 4 formula, dibuat sebanyak 200 gram dan masing-masing formula mengandung Avicel PH 102 sebagai pengisi dan variasi Na-CMC dan Gom Arab dalam berbagai perbandingan. Pembuatan granul dilakukan secara granulasi basah. Caranya dengan membuat mucilago terlebih dahulu dari zat pengikat, kemudian campurkan semua bahan kedalam lumpang aduk hingga homogen kemudian masukkan mucilago sedikit-demi sedikit sampai terbentuk massa yang bisa dikepal. Kemudian diayak dengan ayakan mesh 16, tebarkan secara merata diatas aluminium foil dan masukkan ke

dalam lemari pengering selama ± 6 jam dengan suhu 40°C, sampai granul kering.

Uji Daya Penyerap Cairan (Halim, 1997)

Pengukuran daya penyerapan cairan dari masing-masing formula granul mukoadhesif dengan menggunakan alat Enslin yang dimodifikasi. Caranya bahan yang akan digunakan ditimbang sebanyak 1 gram, kemudian dimasukkan aquadest ke dalam pipet ukur sampai tanda batas dengan menggunakan suntik injeksi, sampel yang telah ditimbang diletakkan di atas corong Hirsch dan disebarkan merata. Kemudian dicatat jumlah air (mL) yang diserap tiap selang waktu 5 menit dengan membaca skala pada alat, amati sampai 1 jam. Kemudian masukkan ke dalam kurva hubungan antara jumlah air (mL) yang diserap terhadap waktu (menit).



Gambar 1. Alat enslin yang Dimodifikasi (Halim, 1997).

Penetapan Kadar (Departemen Kesehatan, 1995)

Ditimbang granul setara dengan 120 mg parasetamol, dimasukkan dalam labu ukur 500 mL, larutkan dalam 10 mL metanol P, encerkan dengan aquadest sampai tanda dan campur homogen. Kemudian dipipet 5 mL larutan tersebut dan dimasukkan ke dalam labu ukur 100 mL, encerkan dengan aquadest sampai tanda dan campur homogen. Ukur serapan larutan uji pada panjang gelombang serapan maksimum yang didapat dengan menggunakan spektrofotometer UV, dan sebagai blanko digunakan aquadest, perlakuan yang sama dilakukan terhadap tiap-tiap formula dan dihitung persentase kadar parasetamol dalam granul mukoadhesif.

Evaluasi Granul Mukoadhesif (Halim, 1991)

1) Bobot jenis nyata

Di timbang granul yang sudah kering sebanyak 30 gram (W), dimasukkan kedalam gelas ukur 250 mL dan permukaan atas serbuk diratakan, dicatat

volumenya (V_0), dan bobot jenis nyata dapat dihitung dengan persamaan:

$$\rho \text{ nyata} = \frac{W}{V_0}$$

2) Bobot jenis mampat

Sebanyak 30 gram serbuk (W) dimasukkan ke dalam gelas ukur 250 mL kemudian diberikan hentakan sebanyak 1250 kali dan dibaca volume serbuk (V_{t1}), kemudian diulangi hentakan sebanyak 1250 kali, dicatat volumenya (V_{t2}). Jika selisih V_{t1} dan V_{t2} tidak melebihi dari 2 mL, maka dapat dipakai V_{t1} . Bobot jenis mampat (ρ mampat) dapat dihitung dengan persamaan:

$$\rho \text{ mampat} = \frac{W}{V_{t1}}$$

3) Bobot jenis benar

Bobot jenis benar (ρ) diukur dengan menggunakan piknometer. Piknometer kosong yang telah diketahui volumenya (a), piknometer kosong ditimbang (b), kemudian diisi dengan paraffin cair dan ditimbang (c), bobot jenis paraffin cair dapat dihitung dengan persamaan:

$$\rho = \frac{c - b}{a}$$

Selanjutnya sebanyak 1 gram serbuk dimasukan ke dalam piknometer tersebut dan ditimbang beratnya (d), kemudian didalamnya ditambahkan paraffin cair sampai kira-kira setengahnya, kemudian ditutup dan dibiarkan selama 15 menit sambil digoyang-goyang. Setelah itu ditambahkan paraffin cair hingga piknometer penuh, ditutup dan ditimbang beratnya (e), bobot jenis benar (ρ benar) dapat dihitung dengan persamaan:

$$\rho \text{ benar} = \frac{d - b}{(d - b) + (c - e)} \times \rho$$

4) Faktor Hausner

Faktor Hausner (FH) merupakan perbandingan antara bobot jenis mampat dan bobot jenis nyata, dapat dihitung dengan persamaan :

$$FH = \frac{\rho \text{ mampat}}{\rho \text{ nyata}}$$

5) Kompresibilitas

Kompresibilitas (K_p) dapat dihitung dengan persamaan:

$$K_p = \frac{\rho \text{ mampat} - \rho \text{ nyata}}{\rho \text{ mampat}} \times 100\%$$

6) Porositas (Σ)

Porositas dapat dihitung dengan persamaan :

$$\Sigma = 1 - \frac{\rho \text{ nyata}}{\rho \text{ benar}} \times 100 \%$$

Profil Disolusi (Departemen Kesehatan, 1995)

Profil disolusi menggunakan larutan dapar fosfat pH 5,8 sebagai medium disolusinya sebanyak 900 mL dan metode yang digunakan adalah metode dayung.

Langkah kerja:

- a. Media disolusi larutan dapar fosfat pH 5,8 dibuat sebanyak 1 liter, dengan cara mencampurkan 250 mL Kalium dihidrogen fosfat 0,2 M ditambahkan 18 mL NaOH 0,2 N kemudian diencerkan dengan air bebas CO₂, pH larutan ini diatur hingga pH 5,8 ± 0,05 dengan penambahan NaOH 0,2 N dan dicukupkan volume hingga 1 liter.
- b. 900 mL larutan dapar fosfat pH 5,8 dimasukkan ke dalam masing-masing labu disolusi.
- c. Alat disolusi dipasang, biarkan media disolusi hingga suhu 37° ± 0,5° dengan pemanasan pada penangas air bertermostat.
- d. Masing-masing granul dimasukkan ke dalam alat, gelembung udara dihilangkan dari permukaan sediaan yang diuji.
- e. Alat dijalankan dengan laju kecepatan 50 rpm.
- f. Pengambilan sampel 5 mL dilakukan pada menit ke : 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, dan 60.
- g. Posisi pengambilan sampel pada daerah pertengahan antara permukaan media disolusi dan bagian atas dari daun alat dayung tidak kurang 1 cm dari dinding wadah.
- h. Setiap larutan yang diambil diganti kembali sehingga medium tetap berjumlah 900 mL.
- i. Larutan 5 mL yang diambil kemudian diukur serapannya pada panjang gelombang maksimum dengan spektrofotometer UV. Perlakuan yang sama dilakukan terhadap tiap-tiap formula dan dihitung persentase zat terdisolusi.

Model Pelepasan Parasetamol dari Granul Mukoadhesif (Shargel, 2005)

Model kinetika Pelepasan Parasetamol dianalisis dengan menggambarkan persen zat terdisolusi terhadap waktu diperoleh garis lurus untuk kinetika pelepasan orde 0, sedangkan kinetika menurut persamaan orde 1 antara logaritma % zat aktif tertinggal terhadap waktu diperoleh garis lurus, Higuchi hubungan antara akar kuadrat waktu dengan % zat terdisolusi diperoleh garis lurus, dan persamaan korsmeyer pelepasan hubungan antara logaritma waktu dengan

logaritma % zat terdissolusi diperoleh garis lurus.

Uji Bioadhesif In Vitro (Agoes, 2001)

Jaringan usus dibuka dan dipotong kira-kira 6 cm x 1,5 cm, sebanyak 2 gram granul diletakkan diatas jaringan usus tersebut dan dilengketkan pada penyokong aluminium, granul yang melekat pada jaringan usus dibiarkan berkontak selama 20 menit, kemudian ditempatkan dalam sel silindris dengan kemiringan 45°. Granul yang meleket pada jaringan usus dielusi dengan cairan usus pada suhu 37° ± 0,5 °C selama 10 menit dengan kecepatan aliran 22 mL/menit. Granul yang melekat dihitung setiap 5 menit percobaan, kemudian granul yang terlepas dari usus ditampung, dikeringkan dan ditimbang. Kemudian daya adhesif ditentukan dengan persamaan :

$$\% \text{ Bioadhesif} = \frac{b}{a} \times 100\%$$

$$a = \frac{\text{Total granul yang diaplikasikan}}{100 \text{ gram}} \times 9,8$$

$$b = \frac{\text{Jumlah granul yang terikat dengan usus}}{100 \text{ gram}} \times 9,8$$

Keterangan :

a = Daya adhesi sebelum di elusi.

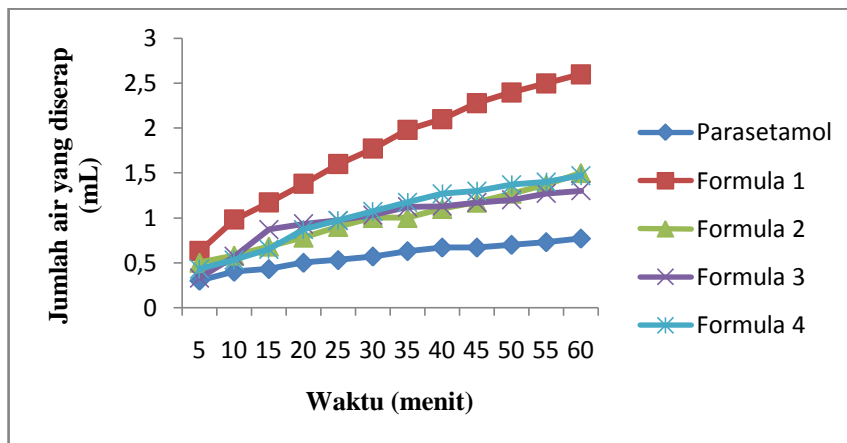
b = Daya adhesi sesudah dielusi.

Fotomikroskopis Granul

Beberapa Granul diletakkan di atas kaca objek lalu ditetesi dengan paraffin cair dan ditutup dengan kaca penutup. Kaca objek diletakkan dibawah mikroskop dan diatur sedemikian rupa sehingga diperoleh bentuk yang jelas kemudian difoto dengan perbesaran 10 x 10.

Hasil dan Pembahasan

Hasil

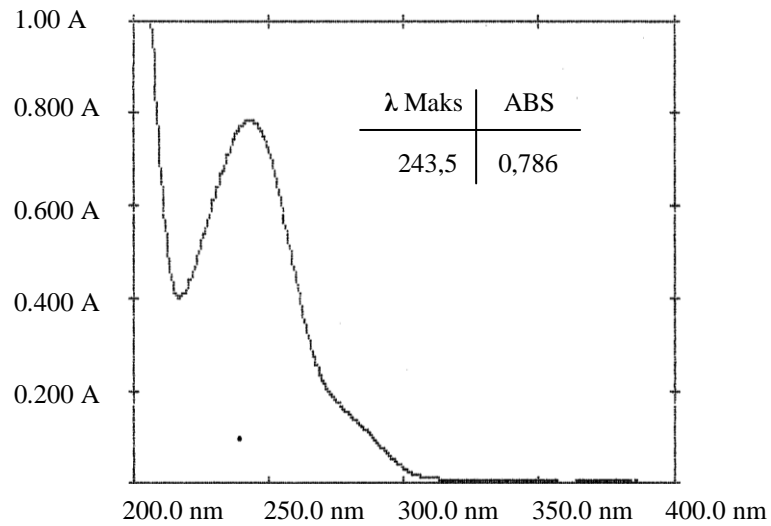


Gambar 2. Kurva daya penyerapan cairan dari masing-masing formula

Tabel II. Distribusi ukuran granul

Formula	Diameter ayakan (µm)	% granul yang tertinggal pada ayakan	% Kumulatif
1	2000	81,3	81,3
	1000	14,2	95,5
	600	0,8	96,3
	425	1,5	97,8
	250	0,8	98,6
	212	0,6	99,2
	150	0,4	99,6
	125	0,4	100
2	2000	82,2	82,2
	1000	11,3	93,5
	600	2	95,5
	425	1,6	97,1
	250	0,8	97,9
	212	1	98,9
	150	0,6	99,5
	125	0,5	100
3	2000	86	86
	1000	8,4	94,4
	600	1,5	95,9
	425	1,2	97,1
	250	0,8	97,9
	212	1,2	99,1
	150	0,5	99,6
	125	0,4	100
4	2000	82,3	82,3
	1000	11,4	93,7
	600	2,2	95,9
	425	1,4	97,3
	250	1	98,3
	212	1,1	99,4
	150	0,4	99,8
	125	0,2	100

Data Hasil Penetapan Kadar Parasetamol



Gambar 3. Grafik panjang gelombang serapan maksimum Parasetamol dalam aquadest

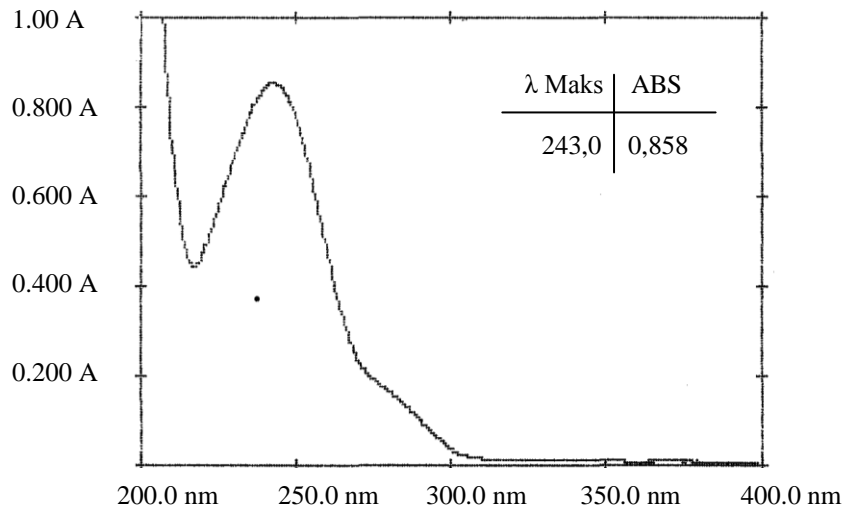
Tabel III. Hasil penentuan persen penetapan kadar Parasetamol dalam granul mukoadhesif

Formula	Absorban	% Penetapan Kadar	% Penetapan Kadar rata-rata ± SD
1	0,625	78,0150	40,6151 ± 2,6823
	0,667	83,5317	
	0,709	89,0483	
2	0,731	91,9383	49,1908 ± 2,6594
	0,771	97,1925	
	0,811	102,4475	
3	0,674	84,4508	45,3939 ± 0,7617
	0,685	85,8958	
	0,698	87,6042	
4	0,716	89,9683	47,0072 ± 2,1914
	0,750	94,4342	
	0,783	98,7692	

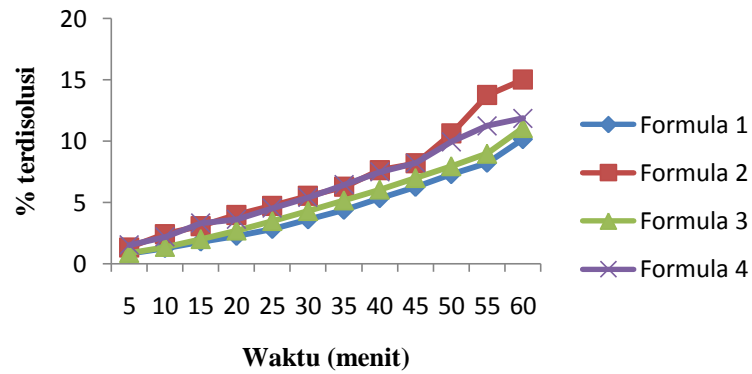
Tabel IV. Hasil evaluasi granul mukoadhesif

Parameter	Formula 1	Formula 2	Formula 3	Formula 4
Bobot nyata (gram/mL)	0,4545	0,4688	0,4167	0,4688
	0,4839	0,4688	0,4286	0,4839
	0,4688	0,4545	0,4286	0,4412
	$\bar{x} = 0,4691$ SD = 0,0147	$\bar{x} = 0,464$ SD = 0,0083	$\bar{x} = 0,4246$ SD = 0,0069	$\bar{x} = 0,4646$ SD = 0,0217
Bobot mampat (gram/mL)	0,4839	0,5357	0,4839	0,5172
	0,5172	0,5172	0,4688	0,5
	0,5556	0,5172	0,4839	0,5
	$\bar{x} = 0,5189$ SD = 0,0359	$\bar{x} = 0,5234$ SD = 0,0107	$\bar{x} = 0,4789$ SD = 0,0087	$\bar{x} = 0,5057$ SD = 0,0099
Parameter	Formula 1	Formula 2	Formula 3	Formula 4
Bobot benar (gram/mL)	0,882	1,4417	1,3687	1,3158
	1,2752	1,284	1,3779	1,0763
	1,3107	1,4056	1,3626	1,6206
	$\bar{x} = 1,156$ SD = 0,2379	$\bar{x} = 1,3771$ SD = 0,0826	$\bar{x} = 1,3697$ SD = 0,0077	$\bar{x} = 1,3376$ SD = 0,2728
Faktor Hausner (gram/mL)	1,0647	1,1427	1,1613	1,1032
	1,0688	1,1032	1,0938	1,0333
	1,1852	1,138	1,129	1,1333
	$\bar{x} = 1,1062$ SD = 0,1354	$\bar{x} = 1,128$ SD = 0,1354	$\bar{x} = 1,128$ SD = 0,1354	$\bar{x} = 1,0899$ SD = 0,1354
Kompresibilitas (%)	6,0756	12,4883	13,8872	9,3581
	6,4385	9,3581	8,5751	3,22
	15,6228	12,123	11,428	11,76
	$\bar{x} = 9,379$ SD = 5,4104	$\bar{x} = 11,3231$ SD = 1,7115	$\bar{x} = 11,2968$ SD = 2,6585	$\bar{x} = 8,1127$ SD = 4,4041
Porositas (%)	48,47	67,48	69,56	64,37
	62,05	63,49	68,89	55,04
	64,23	67,67	68,55	72,78
	$\bar{x} = 58,25$ SD = 7,8908	$\bar{x} = 66,2133$ SD = 2,3604	$\bar{x} = 69$ SD = 0,5139	$\bar{x} = 64,0633$ SD = 8,874

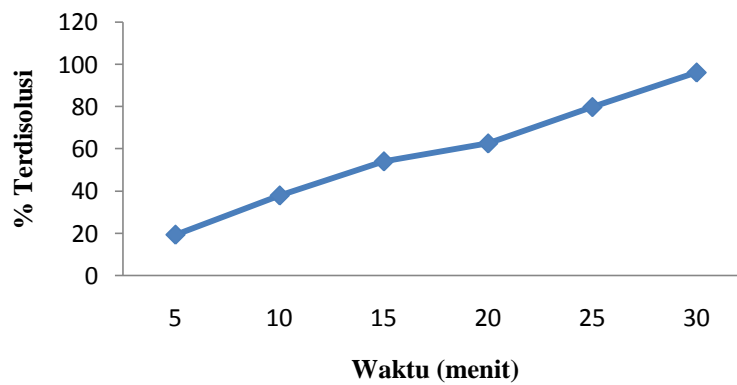
Data Hasil Profil Disolusi Parasetamol dalam Dapar Fosfat pH 5,8.



Gambar 4. Grafik panjang gelombang serapan maksimum Parasetamol dalam dapar fosfat pH 5,8



Gambar 5. Kurva % terdisolusi dari granul mukoadhesif



Gambar 7. Kurva % terdisolusi Parasetamol

Tabel IV. Hasil penetapan model kinetika pelepasan Parasetamol

Formula	Persamaan	Koefisien Regresi
1	1. Orde 0	1. 0,9832
	2. Orde 1	2. 0,9804
	3. Higuchi	3. 0,9468
	4. Korsmeyer peppas	4. 0,9847*
2	1. Orde 0	1. 0,9701
	2. Orde 1	2. 0,9649
	3. Higuchi	3. 0,9320
	4. Korsmeyer peppas	4. 0,9836*
3	1. Orde 0	1. 0,9894
	2. Orde 1	2. 0,9871
	3. Higuchi	3. 0,9595
	4. Korsmeyer peppas	4. 0,9922*
4	1. Orde 0	1. 0,9933*
	2. Orde 1	2. 0,9918
	3. Higuchi	3. 0,9678
	4. Korsmeyer peppas	4. 0,9836

* Koefisien korelasi yang mendekati satu

Tabel V. Hasil uji bioadhesif in vitro dari granul terhadap usus kelinci

Formula	Uji Bioadhesif In Vitro		
	Jumlah Granul yang Terelusi		% Granul yang Menempel
	5 menit	10 menit	Usus
1	0,0001	0,0002	99,985
2	0,0002	0,0002	99,98
3	0,0003	0,0002	99,975
4	0,0005	0,0001	99,97

Pembahasan

Uji daya penyerapan cairan bertujuan untuk melihat kemampuan dari granul menyerap cairan sehingga dapat meramalkan pecahnya tablet. Untuk hasil uji daya penyerapan cairan dari masing-masing formula, yang mempunyai daya penyerapan yang lebih besar adalah formula 1, karena pada formula tersebut mengandung Na-CMC lebih banyak dibandingkan dengan formula lainnya. Hal ini disebabkan karena Na-CMC mempunyai daya mengembang yang lebih besar dan waktu penetrasi sangat lama karena pada proses pengembangan terbentuk suatu barier

yang mengakibatkan terhalangnya penyerapan cairan. Peningkatan daya penyerapan air dikarenakan adanya peningkatan daya keterbatasan serbuk dan peningkatan jumlah pembawa yang bersifat hidrofil, sehingga permukaan mempunyai afinitas yang tinggi terhadap air. Untuk formula 4 dan formula 2 yang mengandung lebih banyak gom arab, mempunyai daya penyerapan yang lebih sedikit dari pada formula lainnya, ini disebabkan karena gom arab mudah larut dalam air dan mempunyai kemampuan yang luar biasa untuk mengembang dan membentuk konsistensi menyerupai gel, sehingga akan

mengakibatkan formula tersebut lambat untuk menyerap air (Halim, 1997; Shargel, 2005).

Pemeriksaan distribusi ukuran granul menggunakan ayakan bertingkat, tujuan pemeriksaan distribusi ukuran granul adalah untuk melihat keseragaman dari ukuran granul, diharapkan ukuran granul tidak terlalu berbeda karena berhubungan dengan sifat alir granul, dimana pada evaluasi ini memperlihatkan ukuran granul yang terletak pada 2000 μm , 1000 μm , 600 μm , 425 μm , 355 μm , 212 μm , 150 μm , 125 μm , 90 μm . Pada evaluasi ini fraksi terbesar berada pada ukuran 2000 μm untuk masing-masing formula, sedangkan hasil luas permukaan spesifik granul dapat dilihat pada tabel VII. Luas permukaan spesifik granul yang paling besar adalah formula 3 yaitu 24,47 cm^2/gram , formula 4 yaitu 23,56 cm^2/gram , formula 1 yaitu 23,11 cm^2/gram , sedangkan luas partikel yang paling kecil adalah formula 2 yaitu 19,64 cm^2/gram . Pada penelitian ini dilakukan distribusi ukuran granul terutama digunakan untuk pemilihan ukuran granul yang seragam yang akan digunakan untuk uji bioadhesif in vitro (Agoes, 2001).

Penetapan kadar zat aktif dalam granul parasetamol dilakukan menurut prosedur yang tertera pada Farmakope Indonesia edisi IV, yaitu menggunakan spektrofotometer UV dengan medium aquadest. Sebelum dilakukan penetapan kadar, dilakukan terlebih dahulu penetapan panjang gelombang serapan maksimum parasetamol dalam medium aquadest. Larutan induk yang digunakan pada penetapan kadar ini adalah 0,05 $\mu\text{g}/\text{mL}$. Dari pengamatan panjang gelombang yang didapat adalah 243,5 nm terdapat pada konsentrasi 12 $\mu\text{g}/\text{mL}$, panjang gelombang serapan maksimum parasetamol yang didapat hanya sedikit perbedaannya dengan panjang gelombang dalam Farmakope Indonesia edisi IV yaitu 244 nm. Perbedaan ini masih memenuhi persyaratan yaitu tepat pada atau dalam batas 2 nm dari panjang gelombang yang ditentukan (Departemen Kesehatan, 1995). Perbedaan ini biasanya disebabkan karena perbedaan sensitifitas alat dan perlakuan selama pengerjaan. Kurva kalibrasi diperoleh dengan cara membuat larutan parasetamol dengan konsentrasi 2, 4, 6, 8, 10, 12 $\mu\text{g}/\text{mL}$ dan diukur serapannya pada panjang gelombang maksimum. Persamaan

garis yang didapat adalah $y = 0,03109 + 0,06344x$ dengan nilai regresi adalah $r = 0,99973$.

Penetapan kadar zat aktif dari granul mukoadhesif dilakukan sesuai metoda spektrofotometer UV. Dari hasil yang didapatkan dapat dilihat bahwa granul mukoadhesif yang dibuat memiliki persentase zat aktif yang memenuhi persyaratan sesuai dengan Farmakope Indonesia edisi IV, dimana persen penetapan kadar parasetamol paling besar terdapat pada formula 2 yaitu 49,1908% hal ini dapat disebabkan karena gom arab mengikat erat zat aktif sehingga menghasilkan granul yang keras, sedangkan pada formula 1 persen penetapan kadar parasetamol yaitu 40,6151% ini disebabkan karena sifat Na-CMC apabila berkontak dengan air mempunyai daya mengembang yang lebih besar dan mengakibatkan zat aktif parasetamol mungkin sebagian larut pada saat pembuatan granul sehingga dapat mengurangi kadar Parasetamol dalam granul.

Pada formula 1 hasil evaluasi bobot jenis nyata yang didapat adalah 0,4691 g/mL , formula 2 adalah 0,464 g/mL , formula 3 adalah 0,4246 g/mL , dan formula 4 adalah 0,4646 g/mL . Hasil evaluasi bobot jenis mampat pada formula 1 adalah 0,5189 g/mL , formula 2 adalah 0,5234 g/mL , formula 3 adalah 0,4789 g/mL , dan formula 4 adalah 0,5057 g/mL , kemudian hasil evaluasi bobot jenis benar pada formula 1 adalah 1,156 g/mL , formula 2 adalah 1,3771 g/mL , formula 3 adalah 1,3697 g/mL , dan formula 4 adalah 1,3376 g/mL , dari data-data tersebut dapat ditentukan nilai faktor hausner, kompresibilitas dan porositas.

Faktor hausner merupakan perbandingan antara bobot jenis mampat dan bobot jenis nyata, menurut literatur nilai faktor hausner sebaiknya mendekati 1,25 g/mL berarti mempunyai sifat alir yang bagus. Pada formula 1 hasil evaluasi faktor hausner adalah 1,1062 g/mL , formula 2 dan formula 3 adalah 1,128 g/mL , sedangkan formula 4 adalah 1,0899 g/mL , pada hasil evaluasi faktor hausner tersebut masing-masing formula memenuhi persyaratan, dan dapat disimpulkan bahwa masing-masing formula mempunyai sifat alir granul yang bagus (Halim, 1991).

Pada formula 1 hasil evaluasi kompresibilitas adalah 9,379%, formula 2 adalah 11,3231%, formula 3 adalah 11,2968%, sedangkan formula 4 adalah 8,1127%, dimana hasil evaluasi pada masing-masing formula tersebut memenuhi persyaratan, karena dalam literatur persen kompresibilitas yang sangat baik adalah antara 5-15% berarti mempunyai sifat alir yang bagus (Halim, 1991).

Pada hasil evaluasi porositas, nilai porositas pada formula 1 adalah 58,25%, formula 2 adalah 66,2133%, formula 3 adalah 69% dan formula 4 adalah 64,0633%, dan hasil evaluasi porositas masing-masing formula tersebut tidak memenuhi persyaratan. Berdasarkan literatur nilai porositas yang baik dari suatu serbuk nilainya kecil dari 50%, karena semakin besar nilai porositas maka akan mengakibatkan menurunnya jumlah obat dalam sediaan, sehingga akan mengurangi efektifitas dari kerja obat (Halim, 1991).

Profil disolusi dari granul mukoadhesif dengan menggunakan medium dapar fosfat pH 5,8. Penentuan panjang gelombang serapan maksimum parasetamol dalam medium dapar fosfat pH 5,8 dilakukan dengan membuat larutan induk sebesar 0,05 µg/mL, dari pengamatan panjang gelombang serapan maksimum yang di dapat adalah 243 nm terdapat pada konsentrasi 12 µg/mL, hasil yang didapat sama dengan panjang gelombang serapan maksimum yang tercantum dalam literatur yaitu 243 nm (Departemen Kesehatan, 1995). Kurva kalibrasi diperoleh dengan cara membuat larutan parasetamol dengan konsentrasi 2, 4, 6, 8, 10, 12 µg/mL dan diukur serapannya pada panjang gelombang maksimum. Persamaan garis yang didapat adalah $y = 0,01564 + 0,06879x$ dengan nilai regresi adalah $r = 0,99993$.

Pada formula 1 persentase disolusi yang didapat adalah 10,1641%, formula 2 adalah 15,015%, formula 3 adalah 11,0631%, dan formula 4 adalah 11,8493%. Persentase yang paling besar terdapat pada formula 2, 4 dan 3, hal ini disebabkan karena pada formula tersebut terdapat kombinasi beberapa polimer, sehingga luas permukaan granul menjadi lebih besar. Jika luas granul bertambah besar maka kelarutannya juga semakin besar, sehingga formula tersebut akan mudah larut. Pada parasetamol serbuk

persen terdisolusi dalam waktu 30 menit sudah mencapai 96,1325%.

Penetapan model kinetika pelepasan parasetamol ini bertujuan untuk menentukan persamaan linear. Formula 1 dapat dikatakan bahwa granul mukoadhesif mengikuti persamaan Korsmeyer peppas yaitu harga $r = 0,9847$, pada formula 2 granul mukoadhesifnya mengikuti persamaan Korsmeyer peppas harga $r = 0,9836$, pada formula 3 granul mukoadhesif juga mengikuti persamaan Korsmeyer peppas harga $r = 0,9922$, sedangkan pada formula 4 mengikuti persamaan Orde 0 harga $r = 0,9933$. Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa model kinetika pelepasan obat pada formula 1, 2 dan 3 mengikuti persamaan Korsmeyer peppas, ini menandakan pelepasan dari sediaan yang berdasarkan mekanisme difusi Fickian, sedangkan formula 4 mengikuti persamaan Orde 0 artinya jumlah obat akan berkurang dalam jarak waktu yang tetap.

Untuk evaluasi bioadhesif granul parasetamol yang mempunyai daya lekat mukoadhesif terkuat diusuk kelinci ditunjukkan oleh formula 1 yang mengandung Na-CMC tunggal yaitu melekat 99,985% pada mukosa usus setelah 10 menit, sedangkan pada formula 2, 3 dan 4 yang mengandung polimer kombinasi mempunyai daya lekat yaitu 99,98%, 99,975%, 99,97%. Hal ini menunjukkan bahwa penggunaan polimer Na-CMC tunggal dan kombinasi polimer Na-CMC dan gom arab dengan berbagai konsentrasi dapat menempel pada mukosa usus. Secara teoritis bioadhesif ini berlangsung melalui dua tahap. Tahap pertama, adanya kontak erat antara bahan bioadhesif dengan mukus akibat pembasahan permukaan atau pengembangan bahan bioadhesif, tahap kedua adanya interpenetrasi polimer ke dalam mukus. Ikatan ini diperkuat dengan adanya ikatan kimia seperti ikatan hidrogen (Indrawati, 2005).

Kesimpulan

Dari penelitian yang dilakukan dapat diambil kesimpulan sebagai berikut :

1. Profil disolusi granul mukoadhesif parasetamol menggunakan kombinasi polimer Na-CMC dan Gom arab dapat mempengaruhi profil disolusi dari granul mukoadhesif parasetamol yang menggunakan polimer Na-CMC tunggal.

2. Dari pengujian profil disolusi parasetamol diketahui bahwa Formula 2 memiliki persentase disolusi yang paling bagus yaitu sebesar 15,015%.
3. Kombinasi polimer Na-CMC dan Gom arab dapat digunakan sebagai polimer bioadhesif karena menunjukkan hasil yang memenuhi persyaratan pada uji bioadhesif.

Daftar Pustaka

- Agoes, G., 2001, *Sistem Penghantaran Obat Mukoadhesif. Desain bentuk Sediaan Obat*, Bandung: Institut Teknologi Bandung.
- Ansel, H.C, 1989, *Pengantar Sediaan Farmasi* edisi 4, Penerjemah: Farida Ibrahim, Universitas Indonesia Press, Jakarta.
- Bhabani S Nayak, Sunil K Ghosh, and Tripathi B Patro, 2009, Preparation and Characterization of Famotidine Microcapsule Employing Mucoadhesive Polymers in Combination to Enhance Gastro Retention for Oral Delivery, *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, Vol.1, Issue 2, Oct-Dec.
- Chandikya, F, N.M., 2009, Formulasi Patch Mukoadhesif Propranololhidroklorida Pengaruh Perbandingan Konsentrasi Natrium Karboksimetilselulosa dan Polivinil Piroolidon terhadap Sifat Fisik Patch dan Pelepasan Obat. *Universitas Muhammadiyah Surakarta*.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 1995, *Farmakope Indonesia* edisi IV, Dirjen POM Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta.
- Deshpande, A.A., Shah, N.H., Rhodes, C.T., & Malick, W., 1997, *Development of a Novel Controlled Release System for Gastric Retention*, *Pharm. Res.* 14:6, 815-819.
- Halim, A, 1991, *Teknologi Partikel*, Universitas Andalas, Padang.
- Halim, A, 1997, Penelitian Terhadap Daya Penyerapan Cairan, Beberapa tepung yang Digunakan dalam Bidang Farmasi, *Jurnal Penelitian dan Pengabdian Masyarakat*, No.6, Januari, 83.
- Indrawati, T., dkk, 2005, Uji Daya Lekat Mukoadhesif secara In Vitro beberapa Eksipien Polimer Tunggal dan Kombinasinya pada Lambung dan Usus Tikus, *Jurnal Matematika dan Sains*, FMIPA, 10, 2, 45-51.
- Lachman, L., H.A. Lieberman dan J.L. Kanig, 1994, *Teori dan Praktek Farmasi Industri II* edisi III, diterjemahkan oleh Siti Suyatmi, Universitas Indonesia, Jakarta.
- Shargel, L., 2005, *Biofarmasetika dan Farmakokinetika Terapi* edisi 2, Airlangga, Surabaya.
- Tjay, T., H. dan Kirana R, 2002, *Obat-obat Penting, Khasiat, Penggunaan, dan Efek Sampingnya* edisi V, PT Elex Media Komputindo Kelompok Gramedia, Jakarta.