

OPTIMASI KOMPOSISI KARBOPOL DAN NATRIUM KARBOKSIMETILSELULOSA SEBAGAI SISTEM BUCCAL MUCOADHESIVE TABLET PROPRANOLOL HIDROKLORIDA

(Composition Optimization of Carbopol and Sodium Carboxymethylcellulose as Buccal Mucoadhesive System in Propranolol Hydrochloride Tablet)

Eka Deddy Irawan, Siti Munawaroh, Lusia Oktora Ruma Kumala Sari
Fakultas Farmasi Universitas Jember

ABSTRACT

The purpose of this study is to provide controlled release dosage by avoiding first pass metabolism and enzymatic degradation. Propranolol hydrochloride mucoadhesive buccal tablets was prepared by direct compression method using carbopol and CMC Na as buccal mucoadhesive polymer. Buccal mucoadhesive strength measured using buccal mucosa of goat. Testing the release of propranolol hydrochloride was determined by dissolution test using phosphate buffer solution pH 6,8 for 8 hours. Dissolution efficiency (DE) was calculated to describe the overall release profiles and used in determining the optimum response. The optimum region is determined using factorial design with the design criteria of response force for 20-40 grams of mucoadhesive buccal and DE₄₈₀ between 45-55%. The amount of carbopol that can provide the optimum response is between the range of 53,27-55 mg while the amount of CMC Na can provide the optimum response range is between 70-100 mg.

Keywords : buccal mucoadhesive, propranolol hydrochloride, carbopol, CMC Na

Propranolol hidroklorida merupakan obat antihipertensi yang bekerja terhadap reseptor β non selektif, dengan menghambat respon stimulan adrenergik. Melihat waktu paruh propranolol hidroklorida yang cepat sedangkan kadar yang berikatan dengan plasma hanya kurang dari 50% dan dapat diabsorpsi di mukosa mulut, maka propranolol hidroklorida dikembangkan sebagai sediaan buccal mucoadhesive agar kadarnya bertahan lebih lama dalam plasma serta menjaga lokasi penyerapan propranolol hidroklorida yang efektif (Vishnu *et al.*, 2007).

Mukosa dari rongga buccal ditemukan menjadi tempat yang paling baik dan mudah dilalui oleh agen terapeutik pada sistem penghantaran lokal dan sistemik (Punitha dan Garish, 2010). Rute buccal memiliki beberapa keuntungan dibandingkan dengan rute oral antara lain menghindari metabolisme presistemik pada saluran gastrointestinal (GI) dan eliminasi first pass hepatic (Alur, 2005). Penghantaran buccal memberikan administrasi yang menyenangkan dan pemakaiannya dapat dihentikan jika diperlukan (Vishnu *et al.*, 2007).

METODOLOGI

Bahan

Bahan yang digunakan yaitu propranolol hidroklorida (Societa Italiana Medicine Scandicci Italy), kalsium fosfat dibasik (BrataChem), CMC Na (BrataChem), karbopol 940 (BrataChem), magnesium stearat, metanol, kalium fosfat monobasa, natrium hidroksida, dan aquadest serta mukosa buccal kambing jantan dengan usia ± 1 tahun.

Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah alat uji sifat alir (Pharmerq), alat pencetak tablet single punch (Healthy), alat uji kekerasan tablet Stoke-Monsanto Hardness Tester (Pharmerq), alat penguji kerapuhan Friability Tester (Pharmerq), alat uji disolusi (Pharmerq), spektrofotometer (Genesys 10S), alat uji buccal mucoadhesive (modifikasi), dan perangkat lunak design expert 8.0.6 sebagai program pengolahan data.

Pembuatan tablet buccal mucoadhesive propranolol hidroklorida

Proses pembuatan tablet dengan metode cetak langsung dilakukan dengan cara sebagai berikut : propranolol hidroklorida, karbopol 940, CMC Na dan kalsium fosfat dibasik dicampur (campuran 1) selama 25 menit, kemudian Mg stearat dicampurkan ke dalam campuran 1 selama 5 menit. Kemudian campuran tersebut dicetak satu persatu dengan menggunakan mesin pencetak tablet.

Tabel 1. Susunan formula tablet lepas lambat

Bahan	Percobaan (mg)			
	I	II	III	IV
Propranolol hidroklorida	92,4	92,4	92,4	92,4
Karbopol 940	25	55	25	55
CMC Na	70	70	100	100
Mg stearat	6	6	6	6
Kalsium Fosfat Dibasik	106,6	76,6	76,6	46,6
Berat Tablet (mg)	300	300	300	300

Evaluasi tablet

Evaluasi tablet meliputi evaluasi sifat fisik tablet, pengujian kemampuan *buccal mucoadhesive* menggunakan mulut kambing, dan pengujian pelepasan propranolol hidroklorida dari tablet.

Evaluasi mutu fisik dan penetapan kadar tablet

Evaluasi kekerasan tablet, kerapuhan tablet, dan keseragaman kandungan tablet dilakukan sesuai prosedur yang tertera di Farmakope Indonesia IV.

Pengujian kekuatan *buccal mucoadhesive* tablet

Uji menggunakan membran mukosa *buccal* kambing jantan dengan usia ± 1 tahun. Mukosa *buccal* kambing dipotong sesuai dengan ukuran dan dicuci dengan bufer fosfat pH 6,8. Potongan dari membran mukosa yang digunakan sebagai model membran dibuka dan diletakkan pada permukaan datar. Tablet diletakkan pada mukosa membran, diberi beban konstan sebesar 5 g dan ditahan selama 5 menit. Kekuatan *buccal mucoadhesive* diukur sesuai dengan berat beban yang bisa melepaskan tablet dari membran (Gupta *et al.*, 1993).

Pengujian pelepasan propranolol hidroklorida dari tablet

Uji pelepasan dari tablet propranolol hidroklorida dilakukan dengan media dapar fosfat pH 6,8 dan menggunakan peralatan uji disolusi tipe II (konstruksi dayung, 50 rpm). Sebanyak 900 mL dapar fosfat pH 6,8 dimasukkan dalam labu disolusi. Temperatur dan waktu untuk uji disolusi yaitu $37 \pm 0,5$ °C selama 8 jam. Sampling dilakukan pada waktu 15, 30, 45, 60, 120, 240, 360 dan 480 menit dengan cara mengambil 5,0 mL larutan media disolusi. Setiap kali selesai sampling, dilakukan penambahan larutan media dengan 5,0 mL larutan media yang baru. Larutan sampel selanjutnya disaring melalui kertas saring Whatman 0,2 μm . Sample disaring dan diukur serapannya pada panjang gelombang 290 nm dengan spektrofotometri UV. Jumlah propranolol hidroklorida dihitung menggunakan kurva baku propranolol hidroklorida dalam dapar fosfat pH 6,8.

HASIL DAN DISKUSI

Uji mutu fisik tablet dan penetapan kadar tablet

Uji kekerasan tablet menunjukkan hasil antara 4-8 kg. Uji kerapuhan tablet menunjukkan bahwa semua formula memenuhi persyaratan yaitu $< 1\%$. Uji keseragaman kandungan, semua tablet yang diujikan berada pada rentang yang telah dipersyaratkan yaitu antara 90% - 110% (Anonim, 1995).

Kekuatan *mucoadhesive* tablet

Hasil pengujian kekuatan *buccal mucoadhesive* menunjukkan bahwa $F_2 > F_4 > F_3 > F_1$ seperti yang terdapat pada Tabel 2. Penambahan karbopol akan meningkatkan kekuatan *buccal mucoadhesive*. Karbopol secara signifikan dapat meningkatkan bioadesif. Semakin besar jumlah karbopol yang ditambahkan maka semakin besar pula kekuatan *buccal mucoadhesive* yang dihasilkan.

Mekanisme interaksi karbopol dalam *buccal mucoadhesive* terjadi melalui hidrasi polimer pada permukaan *mucus*. Hidrasi tersebut menyebabkan terjadi relaksasi dan pembentukan ikatan hidrogen dengan *muclin* (Hosmani, 2006). Selain itu, karbopol akan terionisasi pada pH saliva menjadi gugus COO^- dan membentuk ikatan sekunder dengan *muclin* yaitu ikatan hidrogen. Hal ini disebabkan karbopol mengembang secara cepat dan berinterpenetrasi menuju membran mukosa (Asha *et al.*, 2010).

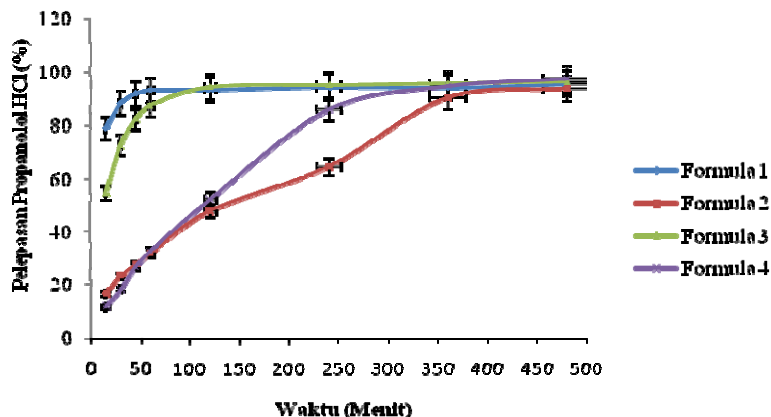
Tabel 2. Hasil pengujian kekuatan *buccal mucoadhesive* tablet

Formula	Kekuatan <i>buccal mucoadhesive</i> \pm SD (gram)
1	8,477 \pm 1,224
2	30,877 \pm 1,816
3	13,877 \pm 1,341
4	20,077 \pm 3,577

Mekanisme interaksi CMC Na dalam sistem *buccal mucoadhesive* terjadi melalui ikatan hidrogen. CMC Na memiliki gugus $-\text{OH}$ dan COO^- yang dapat membentuk ikatan hidrogen dengan asam sialat, rantai oligosakarida atau protein dari *muclin* (Indrawati *et al.*, 2005).

Pelepasan propranolol hidroklorida dari tablet

Pelepasan propranolol hidroklorida pada t_{480} menit mulai dari yang terkecil sampai yang terbesar yaitu $F_2 < F_1 < F_3 < F_4$. Hasil uji pelepasan propranolol hidroklorida secara grafik dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Hasil uji pelepasan propranolol hidroklorida dari tablet

Tabel 3. Hasil analisis kinetika pelepasan propranolol hidroklorida

Formula	Harga (r)			
	r tabel (n=6)	kinetika order nol	kinetika order satu	Kinetika Higuchi
F1	r = 0,811	r = 0,504	r = 0,500	r = 0,602
F2	r = 0,811	r = 0,980	r = 0,930	r = 0,994
F3	r = 0,811	r = 0,681	r = 0,642	r = 0,783
F4	r = 0,811	r = 0,946	r = 0,872	r = 0,984

Tabel 4. Nilai efek faktor karbopol, CMC Na dan interaksi keduanya

Respon	Efek Faktor Karbopol		Efek Faktor CMC Na	Efek Interaksi
Kekuatan buccal mucoadhesive DE480	14,30	-27,95	-2,70	-8,10
			-3,24	3,13

Mekanisme CMC Na dalam menghambat laju pelepasan propranolol hidroklorida terjadi melalui ionisasi gugus karbosilik CMC Na. Ionisasi ini menyebabkan peningkatan kemampuan mengembang tablet sehingga mengakibatkan pembentukan lapisan gel (Singh *et al.*, 2006).

Mekanisme karbopol dalam menghambat laju pelepasan propranolol hidroklorida melalui hidrasi pada lapisan terluar tablet dan membentuk lapisan gel. Pembentukan lapisan gel dapat menyebabkan hambatan dalam pelepasan bahan aktif (Hosmani, 2006).

Kinetika pelepasan propranolol hidroklorida dari tablet

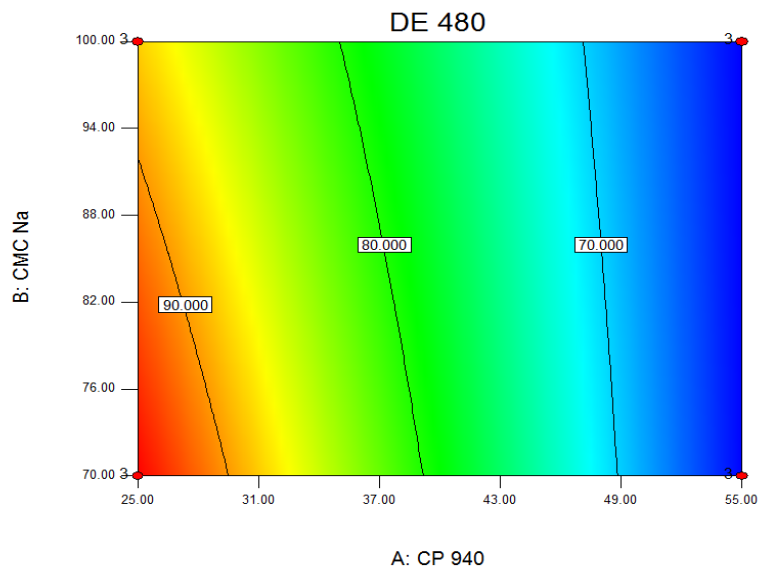
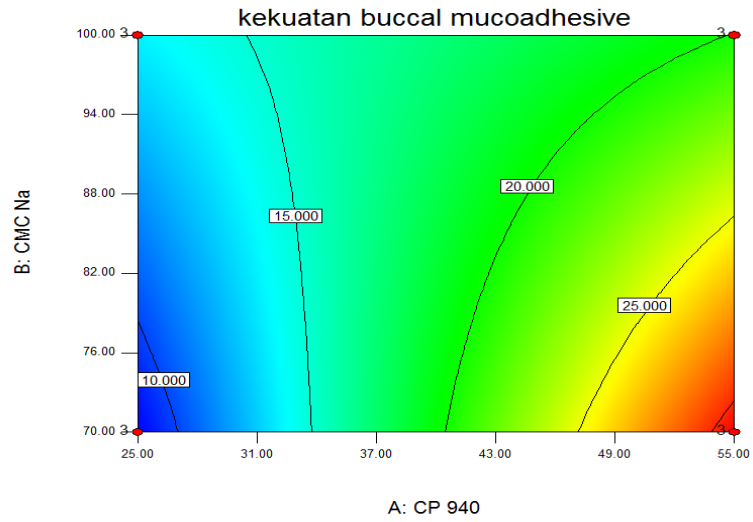
Formula 1 dan formula 3 memiliki nilai r yang lebih kecil dari r tabel. Hal ini menunjukkan bahwa kinetika pelepasan pada formula 1 dan formula 3 tidak memberikan hubungan linier yang baik antara x dan y. Formula 2 dan formula 4 memiliki nilai

yang lebih besar dari r tabel. Hal ini menunjukkan pelepasan propranolol hidroklorida dari tablet matrik memiliki mekanisme pelepasan erosi dan difusi. Hasil percobaan memperlihatkan bahwa semua formula memiliki nilai r tertinggi pada orde model Higuchi. Hal ini menunjukkan bahwa pelepasan propranolol hidroklorida dari tablet didominasi oleh mekanisme difusi.

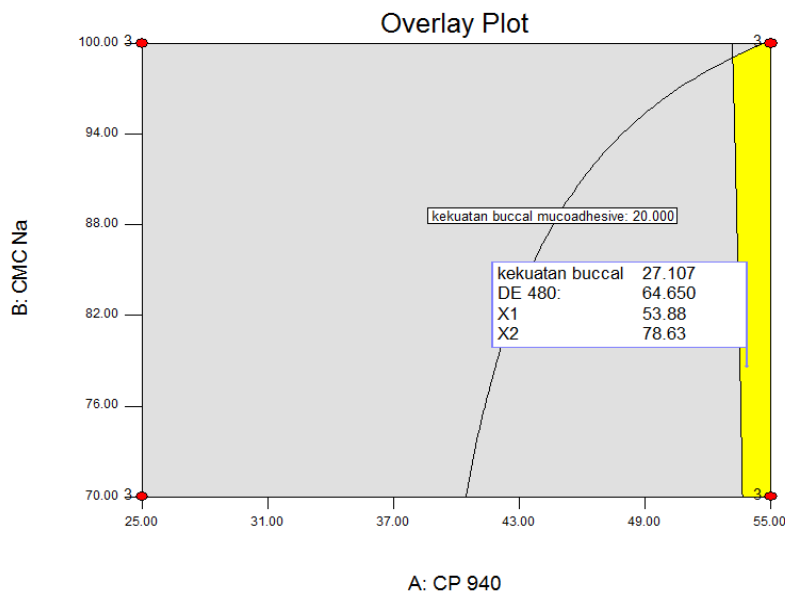
Hasil analisis desain factorial

Pada respon kekuatan buccal mucoadhesive, peningkatan jumlah karbopol dapat meningkatkan respon kekuatan buccal mucoadhesive. Peningkatan CMC Na dan kombinasi keduanya dapat menurunkan respon kekuatan buccal mucoadhesive.

Berdasarkan contour plot pada Gambar 2(a) dapat diketahui jumlah kombinasi masing-masing faktor yang dapat menghasilkan kekuatan buccal mucoadhesive yang diharapkan yaitu antara rentang 20 – 40 gram.



(a) (b)
Gambar 2. *Countor plot* dari respon (a) kekuatan buccal mucoadhesive,(b) DE₄₈₀

Gambar 3. *Overlay plot* daerah optimum

Pada respon efisiensi disolusi, peningkatan jumlah karbopol dan CMC Na dapat menurunkan nilai DE_{480} . Peningkatan kombinasi antara keduanya dapat meningkatkan nilai DE_{480} . Berdasarkan *contour plot* pada Gambar 2(b) dapat diketahui jumlah kombinasi masing-masing faktor yang dapat menghasilkan respon efisiensi disolusi (DE_{480}) yang diharapkan yaitu antara rentang 45-65%.

Area optimum (gambar 3) digambarkan dengan warna kuning yang merupakan perpotongan daerah yang memenuhi persyaratan kriteria respon yaitu kekuatan *buccal mucoadhesive* antara 20-40 gram dan DE_{480} antara 45-65%. Jumlah karbopol yang dapat memberikan respon optimum adalah antara rentang 53,27 mg – 55 mg sedangkan jumlah CMC Na yang dapat memberikan respon optimum adalah antara rentang 70 mg – 100 mg.

KESIMPULAN

Berdasarkan *overlay plot* didapatkan formula optimum untuk tablet propranolol hidroklorida yaitu jumlah karbopol yang dapat memberikan respon optimum adalah antara rentang 53,27 mg – 55 mg sedangkan jumlah CMC Na yang dapat memberikan respon optimum adalah antara rentang 70 mg – 100 mg.

DAFTAR PUSTAKA

1. Anonim. 1995. The United States Pharmacopeia 23. Rockville: United States Pharmacopeial Convention, Inc.
2. Gupta, A., Garg, S., dan Khar, R.K. 1993. Measurement of bioadhesive strength of mucoadhesive buccal tablets: Design of an in vitro assembly. *Ind Drugs*;30:152-5.
3. Hoshmani, AH. 2006. Carbopol and its Pharmaceutical Significance: A Review.
4. Indrawati, T., G Agoes, E Yulinah dan Y Cahyati. 2005. Uji Daya Lekat Mukoadhesif secara In Vitro beberapa Eksipien Polimer Tunggal dan Kombinasinya pada lambung dan Usus Tikus. *J Mat & Sains*. 10:45-51.
5. Punitha S., Girish Y. 2010. Polymers in Mucoadhesive Buccal Drug Delivery System (review). *Int. J. Res. Pharm. Sci.* Vol-1, Issue-2, 170-186.
6. Singh, B., Chakkal, S. K., Ahuja, N. 2006. Formulation and Optimization of Controlled Release Mucoadhesive Tablets of Atenolol Using Response Surface Methodology. *AAPS PharmSciTech*. 2006; 7(1): Article 3.

7. Vishnu, M P., Patel, K. Patel, H. 2007. Propranolol Hydrochloride. *AAPS PharmSciTech* 2007; 8 (3) Article 77. Muchoadhesive Bilayer Tablet of