

Karakteristik Granul *Gastroretentive Mucoadhesif* Amoksisilin dengan menggunakan Kitosan-Alginat, Na.CMC dan HPMC

Characteristics of Gastroretentive Mucoadhesive Granules Amoxicillin using Chitosan-Alginate, Na.CMC and HPMC

Siti Rofi'ah Febryani^{1*}, Sabaniah Indjar Gama^{2*}, Angga Cipta Narsa^{3*}

Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Mulawarman, Samarinda, Indonesia

*Email korespondensi: srfebryani13@gmail.com

ABSTRACT

Gastroretentive Drug Delivery System (GRDDS) is a slow-release preparation that can be bound to the surface of epithelial cells or gastric mucosa, while mucoadhesive is one of the mechanisms of action of the Gastroretentive Drug Delivery System (GRDDS), which is a drug delivery system in which the bioadhesive polymer is combined with the drug, designed to have a longer contact with the mucous membranes in the digestive tract. This study aims to see how the characteristics of the granules that are formulated in the form of mucoadhesive gastroretentive granules. The preparation method used was wet granulation using a mucoadhesive polymer, namely chitosan-alginate with the addition of HPMC and Sodium CMC. The results showed that the velocity test of the flow rate on the granule formula F1-F8 met the flow rate requirements, the results of the F9 velocity had a poor flow rate, while the results of the angle of repose measurement in the F1, F2 and F4 formulas had good flowability, which was below 30°, different with F3, F5, F6, F7, F8, and F9 which have a 30-40° angle of repose with good flowability. The results of the particle size distribution using the stratified sieve method showed that the formulas F1-F9 were mostly retained by a mesh number 20 sieve with a size of 426-850 μm. The results of the test results of the gastroretentive mucoadhesive granule preparation of amoxicillin showed that the preparation met the requirements for making granules.

Keywords : *Gastroretentive, Mucoadhesive, Granule, Amoxicillin, Characteristics, polymer*

ABSTRAK

*Gastroretentive Drug Delivery System (GRDDS) merupakan sediaan lepas lambat yang dapat terikat pada permukaan sel *epithel* atau mukosa lambung, sedangkan mukoadhesif merupakan salah satu mekanisme kerja dari *Gastroretentive Drug Delivery System* (GRDDS), yang merupakan suatu sistem penghantaran obat dimana polimer bioadhesif bersama dengan obat didesain agar dapat memiliki kontak yang lebih lama dengan membran mukosa dalam saluran pencernaan. Penelitian ini bertujuan untuk melihat bagaimana karakteristik dari sediaan granul yang diformulasikan dalam bentuk granul gastroretentif mukoadesif. Metode preparasi yang digunakan yaitu granulasi basah dengan menggunakan polimer mukoadhesif yaitu kitosan-alginat dengan penambahan HPMC dan Natrium CMC. Hasil penelitian menunjukkan uji kecepatan laju alir pada formula granul F1-F8 memenuhi persyaratan laju alir, hasil kecepatan F9 memiliki laju alir yang tidak baik, sedangkan hasil pengukuran sudut diam pada formula F1, F2 dan F4 memiliki daya alir yang baik yaitu dibawah 30°, berbeda dengan F3, F5, F6, F7, F8, dan F9 yang memiliki*

sudut diam 30-40° dengan daya alir cukup baik. Hasil distribusi ukuran partikel dengan menggunakan metode ayakan bertingkat menunjukkan hasil bahwa formula F1-F9 banyak tertahan diayakan *mesh* nomor 20 dengan ukuran 426-850 μm . Hasil uji karakteristik sediaan granul *gastroretentive* mukoadhesif amoksisilin menunjukkan bahwa sediaan memenuhi persyaratan pembuatan granul.

Kata kunci : Gastroretentive, Mukoadhesif, Granul, Amoksisilin, Karakteristik, Polimer

1. PENDAHULUAN

Amoksisilin merupakan antibiotik golongan penisilin yang berkerja dengan cara menghambat bakteri gram positif dan negatif, karena termasuk dalam antibiotik berspektrum luas. Amoksisilin rentan dengan terhadap degradasi bakteri oleh enzim β -laktamase [1]. Antibiotik golongan β -laktam memiliki sifat farmakodinamik *nonconcentration-dependent* serta mempunyai jendela absorpsi yang sempit pada bagian atas usus halus. Dalam bentuk konvensional, amoksisilin memiliki waktu paruh yang singkat yaitu 1-1,5 jam serta memiliki waktu tinggal yang singkat dilambung, sehingga pembasmian bakteri *H.pylori* tidak maksimal karena tidak tercapainya konsentrasi efektif antibiotik pada mukosa lambung atau permukaan sel *epithel* [2].

Gastroretentive Drug Delivery System (GRDDS) merupakan suatu sediaan atau sistem pendekatan yang dirancang untuk memperpanjang waktu tinggal obat dalam saluran pencernaan. Salah satu mekanisme dari *gastroretentive drug delivery system* ini adalah mukoadhesif, dimana sediaan akan dapat terikat pada mukosa lambung ataupun permukaan sel *epithel* sehingga menyebabkan waktu tinggal obat yang lebih lama ditempat absorpsi. Tujuan amoksisilin dibuat dalam bentuk *gastroretentive* mukoadhesif yaitu untuk mengurangi efek samping, meningkatkan efikasi terapi dan menghindari perkembangan resistensi karena ketidakpatuhan pasien dalam meminum obat serta degradasi obat [3].

Berdasarkan uraian diatas maka dibuatlah formulasi sediaan granul *gastroretentive* mukoadhesif amoksisilin dengan menggunakan metode granulasi basah, karena metode granulasi basah banyak dilaporkan efisien untuk sediaan lepas lambat serta penggunaan metode granulasi basah menghasilkan granul yang lebih kompak dibandingkan dengan granulasi kering. Pembuatan granul dengan menggunakan polimer mukoadhesif yaitu Kitosan, Natrium Alginat, HPMC, dan Natrium CMC, dimana polimer tersebut termasuk dalam golongan kategori polimer yang tidak toksik dan tidak mengiritasi [4].

Penelitian ini bertujuan untuk melihat bagaimana karakteristik dari sediaan granul yang diformulasikan dalam bentuk granul *gastroretentive* mukoadhesif. Untuk mendukung tujuan penelitian tersebut maka evaluasi granul yang dilakukan yaitu uji organoleptik, uji laju alir dan sudut diam, serta uji distribusi ukuran partikel.

2. METODE

2.1 Alat dan Bahan

Alat-alat yang digunakan adalah mortir dan stamper, timbangan analitik, kaca arloji, ayakan *mesh* ukuran 14, gelas ukur 10 mL, pipet tetes, sendok tanduk, alat *sieve shaker* dan ayakan bertingkat dengan nomor *mesh* 20-100, dan alat *flow tester*.

Bahan-bahan yang digunakan adalah Amoksisilin, Kitosan, Alginat, Natrium CMC, HPMC, Laktosa, Aquades, etanol, *tissue*, dan kertas HVS

2.2. Pelaksanaan Penelitian

Sediaan granul *gastroretentive* mukoadhesif amoksisilin akan dibuat dengan metode granulasi basah. Dimana setiap amoksisilin yang digunakan pada semua formula yaitu amoksisilin dengan dosis 250 mg, lalu ditambahkan dengan kitosan-alginat untuk formulasi A, ditambahkan kitosan-alginat dan HPMC untuk formulasi B, dan ditambahkan kitosan-alginat dan natrium CMC untuk formulasi C dan juga penambahan laktosa disetiap formulanya. Lalu digerus sampai homogen dan ditambahkan pelarut campur alkohol 96% dan aquadest (1:1) hingga terbentuk masa yang dapat dikepal. Massa yang diperoleh, kemudian diayak menggunakan ayakan *mesh* 14. Dikeringkan dalam oven pada suhu 60°C selama 4 jam. Granul kering diayak lagi menggunakan ayakan. Granul yang diperoleh dilakukan evaluasi.

Tabel 1. Formula granul *gasrtroretentive* mukoadhesif

Bahan	Formula (mg)								
	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9
Amoksisilin	250	250	250	250	250	250	250	250	250
Kitosan	60	50	40	40	40	40	40	40	40
Alginat	40	50	60	60	60	60	60	60	60
HPMC	-	-	-	40	50	60	-	-	-
Na. CMC	-	-	-	-	-	-	40	50	60
Laktosa	ad 600	ad 600	ad 600	ad 600	ad 600	ad 600	ad 600	ad 600	ad 600

Keterangan : F1 - F3 (Kitosan-alginat), F4 - F6 (Kitosan-alginat + HPMC), F7-F9 (Kitosan-alginat + Na. CMC)

2.3 Evaluasi Granul

Uji waktu alir dan sudut diam

Kemampuan granul dalam mengalir dapat dilihat dari banyaknya granul yang mengalir disetiap detik serta dari sudut baring granul. Evaluasi terhadap sifat alir dan sudut diam dari granul, selanjutnya akan dijadikan bahan pertimbangan dalam menjamin keseragaman bobot. Uji sifat alir dan sudut diam dilakukan dengan prosedur yaitu sebanyak 10 g granul dimasukkan kedalam alat uji waktu alir dibagian corongnya. Kemudian bagian bawah corong dialasi dengan kertas, lalu buka penutup corong untuk mengalirkan granur yang akan diuji. Kemudian catat waktu alir granul serta ukur sudut diam dari granul.

Kecepatan alir granul dapat dihitung dengan persamaan:

$$\text{Kecepatan alir} = \frac{w}{v} \text{ g/detik}$$

Sudur diam granul dapat dihitung dengan persamaan:

$$a = \tan^{-1} \frac{h}{r}$$

Uji distribusi ukuran partikel

Penentuan distribusi ukuran partikel dilakukan dengan metode ayakan bertingkat dengan cara merangkai ayakan dari nomor ayakan yang paling besar hingga paling kecil selama 10 menit. Lalu ditimbang granul yang tertahan disetiap nomor ayakan *mesh*.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Pada penelitian ini dibuat 9 formula granul *gastroretentive* mukoadhesif amoksisilin. Formula F1, F2, F3 dibuat menggunakan kombinasi kitosan-alginat. Formula F4, F5, F6 dibuat dengan menggunakan kombinasi kitosan-alginat dengan penambahan HPMC, sedangkan formula F7, F8, F9 dibuat dengan kombinasi kitosan-alginat dengan penambahan Natrium CMC. Seluruh formula tersebut dibuat dengan menggunakan metode granulasi basah. Metode granulasi basah digunakan karena menghasilkan granul yang lebih kompak dan lebih mudah proses pembuatannya. Pada pengamatan secara organoleptik pada granul diperoleh warna kuning gading, dengan aroma khas amoksisilin dengan bentuk yang tak beraturan dan rasa yang asin pada semua formula.

Pada hasil uji laju alir granul diperoleh data granul pada formula F1, F2, F3, F3, F4, F5, F6, F7, F8, F9 secara berturut turut yaitu, 6.53, 7.00, 4.37, 6.23, 5.10, 4.80, 4.60, 4.83, dan 3.00 g/s. Waktu alir adalah waktu yang dibutuhkan granul untuk mengalir. Kemampuan granul mengalir dapat dilihat dari banyaknya granul yang mengalir disetiap detik. Granul yang baik ialah granul yang dapat mengalir bebas, dikatakan bebas jika laju alirnya >10 g/s [2]. Dari kesembilan formula, didapatkan formula yang paling mendekati kategori granul yang baik adalah formula F2 dengan nilai 7.00, sementara granul yang mempunyai daya alir yang tidak baik yaitu F9 dengan nilai kecepatan alir 3.00. Hal tersebut terjadi karena konsentrasi natrium alginat dan alginat yang tinggi membuat laju alir granul menurun karena terbentuknya aglomerat [2].

Tabel 2. Hasil perhitungan kecepatan alir granul

Formula	Replikasi			Rata - rata ± SD
	1	2	3	
F1	5.3	7.5	6.8	6.53 ± 1.12
F2	6.9	6.0	8.1	7.00 ± 1.05
F3	3.6	4.5	5.0	4.37 ± 0.71
F4	5.8	6.7	6.2	6.23 ± 0.45
F5	4.6	5.1	5.6	5.10 ± 0.50
F6	3.9	5.5	5.0	4.80 ± 0.82
F7	5.4	4.1	4.3	4.60 ± 0.70
F8	4.7	4.4	5.4	4.83 ± 0.51
F9	3.5	3.2	2.3	3.00 ± 0.62

Hasil sudut diam pada granul, diperoleh data pada formula F1, F2, F3, F3, F4, F5, F6, F7, F8, F9 secara berturut turut yaitu, 29.32, 32.94, 31.42, 28.50, 29.54, 30.56, 30.96, 31.81 dan 30.19°. Sudut diam adalah sudut yang dibentuk oleh granul secara maksimum pada permukaan horizontal [5]. Nilai sudut diam berbanding terbalik dengan laju alir, semakin kecil sudut diam maka laju alir semakin besar. Apabila sudut yang diperoleh kurang dari 30°, menunjukkan bahwa granul tersebut dapat mengalir bebas, sedangkan granul yang nilainya lebih besar atau sama dengan 40° biasanya kurang dapat mengalir dengan baik [6]. Dari kesembilan formula, F1, F4, dan F5 merupakan formula yang memenuhi persyaratan granul yang baik, sedangkan formula F2, F3, F6, F7, F8, dan F9

memperoleh nilai diatas 30° namun masih dalam kategori baik. Besar kecilnya sudut yang terbentuk oleh granul dipengaruhi oleh ukuran partikel, besar gaya tarik dan gaya gesek partikel. Semakin kecil ukuran partikel maka gaya kohesifitasnya semakin tinggi, tingginya gaya kohesifitas menyebabkan granul sulit mengalir dan menyebabkan sudut diam yang diperoleh semakin besar [5].

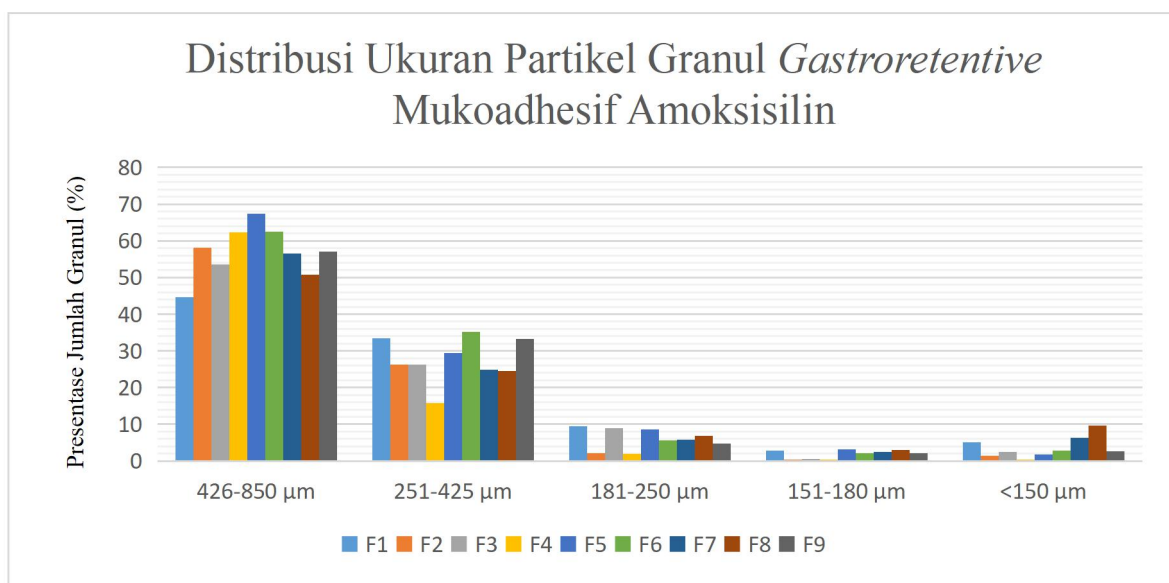
Tabel 3. Tabel hasil perhitungan sudut diam granul

Formula	Replikasi			Rara - rata ± SD
	1	2	3	
F1	25.40	32.66	29.89	29.32 ± 3.66
F2	31.86	31.42	35.53	32.94 ± 2.26
F3	31.07	31.42	31.78	31.42 ± 0.36
F4	28.35	27.61	29.53	28.50 ± 0.97
F5	28.97	30.46	29.19	29.54 ± 0.80
F6	28.61	29.39	33.69	30.56 ± 2.74
F7	30.46	30.83	31.60	30.96 ± 0.58
F8	32.08	30.83	32.52	31.81 ± 0.88
F9	30.10	29.39	31.07	30.19 ± 0.84

Pada pengujian distribusi ukuran partikel dengan menggunakan metode ayakan bertingkat, diperoleh data pada kesembilan formula memiliki distribusi ukuran partikel dengan rentan ukuran partikel 426-850 µm atau ukuran *mesh* 20 [7]. Hal tersebut terjadi karena pada proses granulasi dilakukan dengan menggunakan ayakan *mesh* 20 sehingga pendistribusian ukuran partikel granul lebih banyak tertahan pada ayakan *mesh* 20 dengan ukuran partikel berkisar antara 426-850 µm. Presentase granul dengan ukuran 426-850 µm pada formula F1, F2, F3, F3, F4, F5, F6, F7, F8, F9 secara berturut yaitu 44.6, 58.2, 53.5, 62.4, 67.4, 62.5, 56.6, 50.7 dan 57.1 %.

Tabel 4. Tabel hasil uji distribusi ukuran partikel

Formula	Bobot Granul tiap <i>Mesh</i> (%)				
	<i>Mesh</i> 20 (426-850 µm)	<i>Mesh</i> 40 (251-425 µm)	<i>Mesh</i> 60 (181-250 µm)	<i>Mesh</i> 80 (151-180 µm)	<i>Mesh</i> 100 (<150 µm)
F1	44.6	33.5	9.5	2.9	5.1
F2	58.2	26.2	2.2	0.3	1.4
F3	53.5	26.2	9.0	0.6	2.5
F4	62.4	15.7	1.9	0.3	0.4
F5	67.4	29.5	8.6	3.1	1.8
F6	62.5	35.2	5.7	2.2	2.9
F7	56.6	24.9	5.8	2.4	6.3
F8	50.7	24.6	6.9	3.0	9.6
F9	57.1	33.3	4.7	2.2	2.7



Gambar 1. Hasil pengukuran distribusi ukuran partikel granul *gastroretentive* mukoadhesif amoksisilin

4. KESIMPULAN

Berdasarkan hasil evaluasi karakteristik yang telah dilakukan terhadap granul *gastroretentive* mukoadhesif amoksisilin dapat disimpulkan bahwa formula F1-F8 memenuhi persyaratan laju alir, sedangkan hasil kecepatan F9 memiliki laju alir yang tidak baik. Hasil pengukuran sudut diam pada formula F1, F2 dan F4 memiliki daya alir yang baik yaitu dibawah 30°, berbeda dengan F3, F5, F6, F7, F8, dan F9 yang memiliki sudut diam 30-40° dengan daya alir baik. Hasil uji distribusi ukuran partikel, granul yang paling dominan yaitu pada ukuran 426-860 µm. Berdasarkan data tersebut maka disimpulkan granul memenuhi persyaratan.

5. DAFTAR PUSTAKA

- [1] Sweetman, S.C. 2009. *Martindale The Complete Drug Reference Thirty Sixth Edition* Pharmaceutical Press : New York
- [2] Srifiana, Ari Widayanti dan Nopriyadi. 2019. Sodium Alginat as A Mucoadhesive Polymer to Adhesion Strength and Amoxicillin Mucoadhesion Granul Release. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia Volume 17 Nomor 1: 56-61*. E-ISSN: 2614-6495
- [3] Hendrika, Yan, Julia Reveny, Sumaiyah Sumaiyah. 2018. Formulation and In Vitro Evaluation of Gastroretentive Floating Beads of Amoxicillin Using Pecting From Banana Peel (*Musa Balbisiana* Abb). *Asian Journal Pharmaceutical and Clinical Research, Vol 11, Issue 3, 2018, 72-77*. DOI: <http://dx.doi.org/10.22159/ajpcr.2018.v11i4.23511>.
- [4] Hamsinah, Jufri, Ermina Pakki. 2016. Formulasi dan Evaluasi Granul Gastroretentive Mukoadhesif Amoksisilin. *JF FIK UINAM Vol.4 No.3 : 83-89*.
- [5] Elisabeth, Victoria, Paulina V.Y. YamLean, Hamidah Sri Supriati. 2018. Formulasi sediaan granul dengan bahan pengikat pati kulit pisang goroho (*Musa acuminata* L.) dan pengaruhnya pada sifat fisik granul. *Pharmacon Jurnal Ilmiah Farmasi Vol. 7 No. 4. ISSN 2302-2493*.

- [6] Aulton, M. E. 2002. *Pharmaceutics the Science of Dosage Form Design Second Edition 530. ELBS Foneded by British Govenmen.*
- [7] Anonim. 2014. *Farmakope Indonesia Edisi V.* Departemen Kesehatan Republik Indonesia Hal 1515-151