

KEKUATAN GEL GELATIN TIPE B DALAM FORMULASI GRANUL TERHADAP KEMAMPUAN MUKOADHESIF

Nelly Suryani, Farida Sulistiawati^{*)}, Astri Fajriani

Program Studi Farmasi, Kedokteran dan Ilmu Kesehatan,
Universitas Islam Negeri (UIN) Syarif Hidayatullah, Jakarta 15419, Indonesia

E-mail: *sulis_far@yahoo.com*

Abstrak

Uji daya lekat mukoadesif dari polimer eksipien sangat penting dalam pengembangan sediaan lepas lambat oral dengan sistem mukoadesif untuk meningkatkan ketersediaan hayati obat. Telah diteliti daya lekat mukoadesif granul yang dibuat menggunakan polimer gelatin dengan uji bioadesif *in vitro* dan *wash off* pada lambung dan usus tikus. Gelatin merupakan suatu zat yang diperoleh dari hidrolisa parsial kolagen dari kulit, jaringan ikat putih dan tulang hewan. Gelatin yang berasal dari proses yang diasamkan dikenal sebagai gelatin Tipe A dan yang berasal dari proses yang dibasakan dikenal sebagai gelatin Tipe B. Penelitian ini mempelajari pengaruh berbagai kekuatan gel gelatin komersial tipe B terhadap sifat mukoadesifnya. Uji mukoadesif dilakukan pada konsentrasi pengenceran gel gelatin 7,14%, 3,66% dan 2,45% dengan kekuatan gel 328 g Bloom, 230 g Bloom dan 119 g Bloom. Hasil menunjukkan bahwa formula granul gelatin dengan kekuatan gel 230 g Bloom yang memberikan kemampuan mukoadesif terbaik dengan perolehan persen perlekatan 100%.

Abstract

Type B Gelatin Gel Strength in Granule Formulation and its Mucoadhesive Characteristics. Mucoadhesive test of polymer excipient is important for development of oral sustained release dosage form in mucoadhesive system to increase bioavailability of a drug. The study focused on mucoadhesive strength of gelatinus granules in stomach and intestine of rat using bioadhesive and *wash off* tests. Gelatin is a substance obtained from partially hydrolyzed collagen of skin, white cattle bones and animal bones. Gelatin derived from acid process is called type A gelatin and those from alkali process is called type B gelatin. This research studied the influence of various gel strength of type B gelatins, particularly their mucoadhesive characteristics. Mucoadhesive tests were performed at the concentration of 7.14%, 3.66%, and 2.45% and with gel strength of 328 g Bloom, 230 g Bloom and 119 g Bloom respectively. The results showed that granules formula with 230 g Bloom gel strength showed the best mucoadhesive strength, with adhesion percentage of 100%.

Keywords: gel strength, gelatin, mucoadhesive granules

1. Pendahuluan

Gelatin berasal dari bahasa latin "gelatus" yang berarti pembekuan. Gelatin adalah protein yang diperoleh dari hidrolisis parsial kolagen dari kulit, jaringan ikat putih dan tulang hewan. Gelatin menyerap air 5-10 kali beratnya. Gelatin larut dalam air panas dan jika didinginkan akan membentuk gel.¹ Sifat yang dimiliki gelatin bergantung pada jenis asam amino penyusunnya. Gelatin merupakan polipeptida dengan bobot molekul tinggi, antara 20,000 g/mol sampai 250,000 g/mol.²

Gelatin tersusun dari 18 asam amino yang saling terikat, terdiri dari asam aspartat, asam glutamat, serin, valin, tirosin, lisin, treonin, arginin, glisin, histidin, hidroksi-piprolin, isoleusin, leusin, hidroksilisin, fenilalanin, prolin, alanin dan metionin. Susunan asam amino gelatin berupa triplet peptida, yaitu Glisin-X-Y, dimana X umumnya adalah asam amino prolin dan Y umumnya adalah asam amino hidroksiprolin. Senyawa gelatin merupakan suatu polimer linier yang tersusun oleh satuan terulang asam amino glisin-prolin-prolin dan glisin-prolin-hidroksiprolin yang bergabung membentuk rangkaian polipeptida.³

Bidang farmasi banyak menggunakan gelatin dalam pembuatan kapsul lunak maupun keras dan sebagai bahan pengikat dalam sediaan tablet. Gelatin juga mempunyai banyak fungsi dan sangat aplikatif penggunaannya dalam industri pangan dan non-pangan. Penggunaan gelatin dalam industri pangan misalnya, produk jeli, di industri daging dan susu dan dalam produk *low fat food supplement*. Pada industri non-pangan gelatin digunakan misalnya pada industri pembuatan film foto.⁴

Penelitian mengenai pemanfaatan gelatin dalam bidang farmasi khususnya dalam sistem penghantaran sediaan mukoadesif belum banyak dilakukan. Dari tabel kekuatan polimer bioadesif diketahui bahwa gelatin mempunyai sifat bioadesif yang cukup baik sehingga dapat digunakan dalam sistem penghantaran mukoadesif.⁵ Sistem penghantaran mukoadesif adalah suatu sistem penghantaran obat dimana obat bersama-sama polimer bioadesif didesain untuk dapat berkontak lebih lama dengan membran mukosa dalam saluran pencernaan.⁶ Sistem penghantaran mukoadesif ini bertujuan untuk meningkatkan konsentrasi obat di dalam saluran pencernaan sehingga memberikan keuntungan farmakokinetik dan farmakodinamik obat.⁷

Gelatin dapat digunakan sebagai polimer bioadesif dengan kekuatan sedang (*fair*). Namun penggunaan gelatin sebagai polimer bioadesif pada sediaan mukoadesif dibatasi oleh viskositas atau kekuatan gelnya (dalam satuan Bloom *strength*). Kekuatan gel merupakan indikator yang penting dalam menentukan kualitas dan penggunaan gelatin. Perbedaan kekuatan gel diduga berpengaruh pada kekuatan mukoadesif gelatin sehingga konsentrasi penggunaan gelatin sebagai polimer bioadesif ataupun sebagai bahan matriks dalam sediaan lepas lambat dapat lebih efektif.

Penelitian ini akan mempelajari pengaruh berbagai kekuatan gel gelatin dari berbagai konsentrasi pengenceran terhadap kemampuan perlekatannya pada membran lambung dan usus. Sediaan dibuat dalam bentuk granul mukoadesif yang dapat memberikan kontak permukaan lebih luas bagi sifat adesifnya.

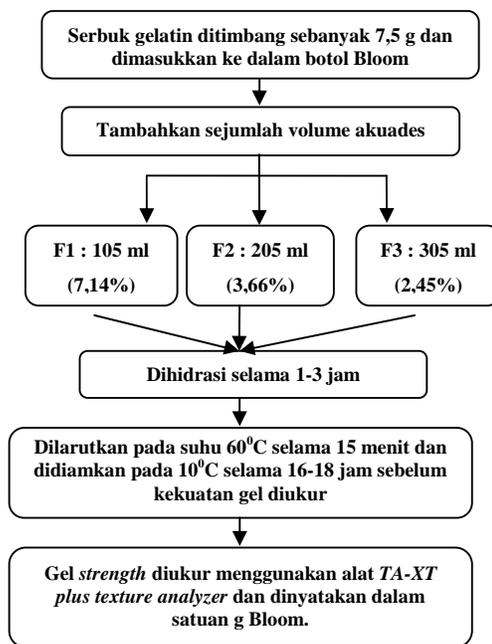
2. Metode Penelitian

Alat dan bahan. Bahan yang digunakan adalah gelatin komersial (PT Kimia Farma), avicel PH 101 pa (PT Kimia Farma), akuades, NaCl (PT. Brataco Chemical), HCl (PT. Brataco Chemical), kalium dihidrogen fosfat (PT. Brataco Chemical), NaOH (PT. Brataco Chemical), membran mukosa lambung dan usus halus (berasal dari tikus putih jenis wistar dengan bobot 250 g yang telah dipuasakan selama 1 hari sebelum pengujian), dan larutan NaCl fisiologis (PT. B. Braun Medical Ind).

Alat yang digunakan meliputi *TA-XT plus texture analyzer*, alat uji Bioadesif *in vitro*, alat uji *wash off (desintegrator tester USP ED-2L Electrolab)*, *flow rate tester*, *bulk density tester*, *moisture analyzer* (Wiggen Hauser), *sieving analyzer* (Fritsch), dan oven (France Etuves C3000).

Tahap pengenceran. Tahap pengenceran gelatin pada berbagai konsentrasi disajikan pada Gambar 1.

Pembuatan granul mukoadesif. Pembuatan granul mukoadesif dikerjakan dengan metode granulasi basah. Sejumlah gelatin dilarutkan dalam air dan dipanaskan sehingga larut semua. Kemudian, ditambahkan serbuk avicel kedalam campuran hingga terbentuk massa yang mudah dikepal. Massa kemudian diayak dengan ayakan 16 mesh dan dikeringkan pada suhu 50°C selama 45 menit. Granul kering kemudian diayak melalui ayakan 18 mesh (Tabel 1).



Gambar 1. Tahap Pengenceran Gelatin

Tabel 1. Pembuatan Granul Mukoadesif

Bahan	Jumlah (%)		
	F1 300 g Bloom	F2 200 g Bloom	F3 100 g Bloom
Gelatin tipe B	15	15	15
Avicel	85	85	85
Akuades	Qs	qs	Qs

F = formula

Qs = Quantum sufficiat

Evaluasi sifat mucoadesif sediaan granul gelatin.

Aklimatisasi hewan percobaan: hewan yang digunakan dalam pengujian adalah tikus putih jenis wistar dengan bobot 250 g sebanyak 12 tikus.

Pembuatan cairan lambung buatan tanpa enzim.

Dilakukan dengan cara melarutkan 2,0 g NaCl P dalam 7,0 mL HCl P. Kemudian campuran ini digenapkan dengan air suling hingga 1L dan diperiksa pada pH 1,2 ± 0,1.

Pembuatan cairan usus buatan tanpa enzim.

Dilakukan dengan cara mencampurkan larutan 6,8 kalium hidrogen fosfat dalam 250 mL air suling dengan 190 mL larutan NaOH 0,2 N yang telah diencerkan hingga 400 mL. Selanjutnya, pH campuran diatur hingga 7,5 ± 0,1 dengan penambahan NaOH 0,2 N dan digenapkan dengan air suling hingga 1L.

Penyiapan membran mukosa lambung dan usus halus.

Dilakukan melalui tahapan berikut: a) tikus yang dipilih adalah tikus yang sehat dengan bobot 250 g. Sehari sebelum pengujian tikus dipuasakan terlebih dahulu, b) pada saat akan dilakukan pengujian tikus dimatikan dengan eter atau kloroform, c) pembedahan dilakukan pada bagian abdominal, kemudian organ lambung dan usus yang akan digunakan diambil, d) jaringan lambung dan usus dicuci dengan larutan NaCl fisiologis kemudian masing-masing direndam dalam cairan lambung buatan dan cairan usus buatan.

Uji Bioadesif *in vitro*:⁸ Jaringan lambung dibuka dan dipotong kira-kira 1x1 cm dan jaringan usus dibelah dan dipotong kira-kira 4x1 cm, dilekatkan pada penyokong aluminium kemudian ditempatkan dalam sel silindris dengan kemiringan 45°C. Granul yang melekat pada jaringan lambung dielus dengan cairan lambung buatan pada suhu 37±0,5°C selama 10 menit dengan kecepatan aliran 22 mL/menit. Granul yang melekat dihitung setiap 5 menit. Percobaan dilakukan secara duplo.

Uji Wash off. Jaringan lambung dan usus ditempelkan pada kaca objek menggunakan lem sianokrilat. Ujung jaringan dikunci dengan paraffin film. Sejumlah 50 butir granul disebarkan atau ditempelkan pada mukosa lambung usus halus secara merata, kemudian ditempatkan pada tabung kaca dan dimasukkan kedalam alat uji desintegrasi. Alat uji desintegrasi digerakkan naik turun 30 kali per menit. Jumlah granul yang melekat dihitung setiap 30 menit selama 2 jam. Percobaan dilakukan secara duplo.

3. Hasil dan Pembahasan

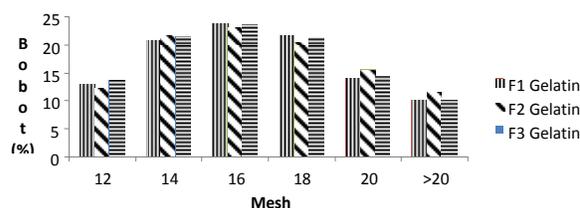
Kekuatan gel. Tabel 2 memperlihatkan hasil pengujian kekuatan gel dari masing-masing formula pengenceran. Dari hasil tersebut dapat dilihat bahwa semakin tinggi volume pengenceran (konsentrasi larutan gelatin semakin

Tabel 2. Hasil Uji Kekuatan Gel

Pengujian	F1	F2	F3
	7,14%	3,66%	2,45%
Kekuatan gel (g Bloom)	328	230	119

Tabel 3. Hasil Uji Distribusi Ukuran Partikel Granul

Ukuran Mesh	Persen Bobot		
	F1	F2	F3
Mesh 12 (1,72 mm)	13,0	12,2	13,7
Mesh 14 (1,40 mm)	20,7	21,6	21,4
Mesh 16 (1,18 mm)	23,8	23,0	23,5
Mesh 18 (1,00 mm)	21,6	20,3	21,3
Mesh 20 (850 µm)	14,0	15,4	14,3
Mesh >20 (>850 µm)	10,0	11,5	10,1

**Gambar 2. Kurva Distribusi Ukuran Partikel**

rendah), maka kekuatan gel gelatin juga semakin rendah. Sebaliknya, semakin tinggi konsentrasi larutan gelatin maka kekuatan gelnya juga semakin besar. Dengan kata lain, konsentrasi larutan gelatin berbanding lurus dengan kekuatan gel yang dihasilkan. Masing-masing formula larutan gelatin selanjutnya dibuat granul dengan bantuan avicel sebagai pengisi. Dari hasil penelitian sebelumnya telah diketahui bahwa kekuatan mucoadesif yang dimiliki avicel tergolong lemah (*poor*) sehingga avicel dapat digunakan sebagai pengisi pada sediaan mucoadesif.⁹

Partikel granul. Hasil uji distribusi ukuran partikel granul (Tabel 3 dan Gambar 2) menunjukkan bahwa pada setiap formula, jumlah granul yang paling banyak adalah pada mesh 16 dengan ukuran granul 1,18 -1,0 mm. Pada penelitian ini uji distribusi ukuran partikel terutama digunakan untuk pemilihan ukuran granul yang seragam yang akan digunakan untuk uji bioadesif *in vitro* dan wash off. Evaluasi terhadap sifat mucoadesif setiap formula dilakukan melalui uji wash off dan bioadesif.

Uji Wash off dan Bioadesif. Uji wash off bertujuan untuk melihat kemampuan granul melekat pada mukosa lambung dan usus selama waktu 2 jam sedangkan uji bioadesif bertujuan untuk melihat seberapa cepat granul dapat melekat pada mukosa lambung dan usus dalam

Tabel 4. Hasil Uji Wash off pada Menit ke-120

Formula	Uji Wash off	
	% Granul yang menempel	
	Lambung	Usus
F1	15 ± 7,07	98 ± 2,82
F2	52 ± 16,9	100 ± 0,00
F3	26 ± 8,48	96 ± 2,83

Tabel 5. Hasil Uji Bioadesif in vitro pada menit ke 5

Formula	Uji Bioadesif in vitro	
	% Granul yang menempel	
	Lambung	Usus
F1	99 ± 1,41	98 ± 0,00
F2	100 ± 0,00	100 ± 0,00
F3	100 ± 0,00	100 ± 0,00

waktu 5 menit. Dari hasil uji wash off (Tabel 4) dan bioadesif (Tabel 5) terhadap mukosa usus menunjukkan bahwa gelatin komersial F2 dengan kekuatan gel 230 g Bloom (3,66%) dapat memberikan daya perlekatan yang lebih baik yaitu $100\% \pm 0,00$ dibandingkan F1 dengan kekuatan gel 328 g Bloom (7,14%) dan F3 dengan kekuatan gel 119 g Bloom (2,45%).

Hasil analisis menunjukkan bahwa semakin tinggi nilai kekuatan gel, maka viskositas dan konsentrasinya semakin meningkat. Hal ini meningkatkan daya perlekatan rantai polimer terhadap mukus. Namun, tingkat kekuatan gel memiliki batas optimum dimana kekuatan gel yang sangat tinggi justru menyebabkan penetrasi rantai polimer ke dalam mukus (laju difusi) menjadi semakin berkurang sehingga persen perlekatan yang diperoleh pada F1 dengan kekuatan gel 328 g Bloom lebih sedikit dibandingkan F2 yang mempunyai kekuatan 230 g Bloom. Sedangkan jika viskositas gel terlalu encer, maka kemampuan difusi akan berkurang.

Dari hasil penelitian, kemampuan mukoadesif gelatin komersial pada mukosa usus terlihat lebih kuat dibandingkan kemampuan mukoadesif gelatin komersial pada mukosa lambung. Kemungkinan kemampuan mukoadesif gelatin terjadi melalui inter penetrasi belitan rantai polimer ke dalam permukaan mukus ataupun melalui ikatan lemah lainnya seperti ikatan hidrogen. Hal ini juga disebabkan karena pada pH diatas 2,8 protein mukus menjadi bersifat polielektrolit anionik atau berada dalam bentuk muatan negatif sehingga memberikan kemampuan interaksi yang lebih baik dengan residu asam amino polimer gelatin, melalui ikatan ionik antara anion mukus dengan kation polimer gelatin.¹⁰

4. Simpulan

Hasil penelitian menunjukkan bahwa ada pengaruh perbedaan kekuatan gel gelatin komersial tipe B terhadap sifat mukoadesifnya. Kekuatan gel gelatin tipe B yang memberikan daya mukoadesif paling optimal adalah pada 230 g Bloom (3,66%) dengan persen perlekatan 100%. Perhitungan statistik *one way ANOVA* (P 95%) terhadap uji bioadesif *in vitro* dan wash off menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan hasil persen perlekatan granul antara F1 yang memiliki kekuatan gel 328 g Bloom dengan F2 yang memiliki kekuatan gel 230 g Bloom dan F3 yang memiliki kekuatan gel 119 g Bloom meskipun secara umum hasil uji wash off dan uji bioadesif *in vitro* dari masing-masing formula menunjukkan hasil persen perlekatan granul gelatin yang berbeda.

Daftar Acuan

1. Anon. *Farmakope Indonesia*. Edisi IV. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Dirjen POM. Jakarta, 1995: 404.
2. Keenan TR, Gelatin. in Kroschwitz, J. (editor) *Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology*, New York: Wiley, 1994: 406.
3. Viro F, *Encyclopedia of science and technology*. 7th ed. New York: Mc Graw Hill, 1992: 650.
4. Anon. *Gelatin halal gelatin haram*. Jurnal Halal (LPPOM MUI) (on line), http://www.indohalal.com.doc_halal2.html, 2008.
5. Chien YW, *Novel Drug Delivery System*. 2nd ed. New York: Marcel Dekker Inc., 1992: 173.
6. Agoes G, *Sistem Penghantaran Obat Mukoadesif. Desain Bentuk Sediaan Obat*. Teknologi Farmasi Program Pasca Sarjana Institut Teknologi Bandung. 2001: 9.
7. Klausener EA, Lavy E, Friedman L, Hoffman A. Expandable Gastro Retentive Dosage Form. *Elsevier. Journal of Controlled Release* 2003; 90: 141.
8. Santus G, Lazzarini C, Bottoni G, Sendefter E, Richard C, Doll W, Ryo Y, Digenis G. An in vitro-in vivo investigation of oral bioadhesive controlled release furosemide formulations. *Elsevier. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 1997; 44: 41.
9. Rahmawati, *Uji Kemampuan Mukoadhesif Granul Avicel pada lambung dan Usus Tikus Secara In Vitro*, Skripsi Sarjana, Jurusan Farmasi UIN Syahid Jakarta, Indonesia, 2008.
10. Indrawati T, *Pengembangan Sediaan Mukoadhesif Menggunakan Glibenklamida Sebagai Model Zat Aktif*. Disertasi Doktor, Jurusan Farmasi, Institut Teknologi Bandung, Indonesia, 2005.